

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА TAS2R38 В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Нёма М.А., Муркина Р.Г., Минеев В.Н.

ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Резюме. В настоящее время все больше появляется данных об экстраоральных рецепторах к горькому вкусу (TAS2R). В обзоре приводятся современные данные по полиморфизмам, особенностям экспрессии и функционирования 38-го подтипа TAS2R (TAS2R38), его молекулярных вариантах, различающихся степенью чувствительности к лигандам и их роли в патогенезе заболеваний органов дыхания. Показывается механизм трансдукции сигнала от вкусовых рецепторов, опосредованный G-белком. Приводятся сведения об участии TAS2R38 в системе местной защиты в реснитчатом эпителии дыхательных путей, его активации молекулами системы “quorum sensing” и связи с компонентами мукоцилиарного клиренса. Было показано, что действие лиганда на TAS2R38 приводит к активации NO-синтазы с последующей продукцией оксида азота (NO), запускающего ряд внутриклеточных реакций, ведущих к увеличению скорости биения ресничек мерцательного эпителия, а также оказывающего прямое антибактериальное действие. TAS2R38 также обнаруживается на лейкоцитах, причем его экспрессия с возрастом снижается, что может рассматриваться в качестве компонента общего старения иммунокомпетентных клеток организма. Известно, что активация TAS2R38, кроме того, способствует усилению фагоцитарной активности макрофагов, что также опосредовано действием G-белка и цГМФ. Рецепторы TAS2R рассматриваются и как структуры, ассоциированные с аллергическими заболеваниями, в частности с бронхиальной астмой. В ходе ряда исследований в группах детей с бронхиальной астмой было выявлено, что экспрессия большинства TAS2R выше у детей с тяжелой бронхиальной астмой. В других работах было показано, что у лиц с эозинофильным вариантом хронического риносинусита наблюдается более высокий уровень экспрессии TAS2R38 в верхних дыхательных путях в сравнении с таковым у лиц с хроническим риносинуситом без эозинофилии. На сегодняшний день функциональная значимость экстраоральных рецепторов к горькому вкусу изучена не в полной мере. В дальнейшем еще предстоит выполнить большой объем исследовательской работы для окончательного понимания роли TAS2R в патогенезе заболеваний органов дыхания.

Ключевые слова: TAS2R, TAS2R38, полиморфизм, G-белок, система “quorum sensing”, бронхиальная астма

Адрес для переписки:

*Муркина Рахиль Геннадьевна
ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский
государственный медицинский университет имени
академика И.П. Павлова»
197022, Россия, Санкт-Петербург,
ул. Льва Толстого, 6-8.
Тел.: 8 (900) 620-53-96.
E-mail: mrg1327x@inbox.ru*

Address for correspondence:

*Rakhil G. Murkina
First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University
6-8, L. Tolstoy St
St. Petersburg
197022 Russian Federation
Phone: +7 (900) 620-53-96.
E-mail: mrg1327x@inbox.ru*

Образец цитирования:

*М.А. Нёма, Р.Г. Муркина, В.Н. Минеев «Роль генетического полиморфизма TAS2R38 в патогенезе заболеваний органов дыхания» // Медицинская иммунология, 2024. Т. 26, № 4. С. 707-710.
doi: 10.15789/1563-0625-ROT-16925*

© Нёма М.А. и соавт., 2024

*Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0*

For citation:

*M.A. Nyoma, R.G. Murkina, V.N. Mineev “Role of TAS2R38 polymorphism in respiratory diseases pathogenesis”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2024, Vol. 26, no. 4, pp. 707-710.
doi: 10.15789/1563-0625-ROT-16925*

© Nyoma M.A. et al., 2024

*The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License*

DOI: 10.15789/1563-0625-ROT-16925

ROLE OF TAS2R38 POLYMORPHISM IN RESPIRATORY DISEASES PATHOGENESIS

Nyoma M.A., Murkina R.G., Mineev V.N.

First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Abstract. More and more new data, concerning extraoral bitter taste receptors (TAS2R), appear now. Current data on polymorphisms, expression patterns and form of TAS2R subtype 38 (TAS2R38), its molecular variants that differ in the degrees of sensitivity to ligands and their role in the pathogenesis of respiratory disorders are discussed in this review. The mechanism of signal transduction from taste receptors mediated by G-protein is shown. Participation of TAS2R38 in the local protective mechanisms in a ciliated epithelium of the respiratory tract and its activation by “quorum sensing” system molecules and its connection with the components of mucociliary clearance are presented. It has been shown that the action of the ligand on the TAS2R38 leads to the activation of NO synthase, followed by the production of nitric oxide (NO), which triggers a number of intracellular reactions leading to an increase in the rate of beating of the cilia of the ciliary epithelium, as well as having a direct antibacterial effect. TAS2R38 are also found on leukocytes, and its expression decreases with age, which can be considered as a component of the general aging of immunocompetent cells in the body. It is known that activation of TAS2R38 also enhances the phagocytic activity of macrophages, which is also mediated by the action of G-protein and cGMP. TAS2R receptors are also considered to be associated with allergic diseases, in particular – with bronchial asthma. A number of studies in groups of children with bronchial asthma revealed that the expression of most TAS2Rs was higher in children with severe bronchial asthma. Other studies have shown that patients with the eosinophilic variant of chronic rhinosinusitis have a higher levels of TAS2R38 expression in the upper respiratory tract compared to those with chronic rhinosinusitis without eosinophilia. To date, the functional significance of extraoral bitter taste receptors has not been fully studied. In the future, a large amount of research work remains to be done to finally understand the role of TAS2R in the pathogenesis of respiratory diseases.

Keywords: TAS2R, TAS2R38, polymorphism, G-protein, “quorum sensing” system, bronchial asthma

К настоящему времени описаны 25 подтипов TAS2R [12], экспрессия которых представляет собой ткане- и клеточноспецифичный процесс [6], предопределенный функционированием данных рецепторов посредством G-белок-ассоциированного пути внутриклеточной сигнальной системы [5]. При этом каждый подтип TAS2R характеризуется собственным селективным сродством к веществам горького вкуса (вкусовым лигандам) [12] и обладает определенным диапазоном чувствительности, обусловленным генетическим полиморфизмом.

Ранее мы исследовали вклад однонуклеотидных полиморфизмов (single nucleotide polymorphism – SNP) элементов сигнальной системы JAK-STAT в патогенез бронхиальной астмы [1, 2]. В сигнальных системах TAS2-рецепторов наибольшей информативностью в рамках генетического полиморфизма в настоящее время обладает рецептор TAS2R38.

Известно, что ген, кодирующий TAS2R38, локализуется в участке 7q34 и содержит 1 экзон. Соответствующий ему рецептор имеет сродство к фенилтиокарбамиду (PTC) и 6-N-пропилтиоурацилу (PROP) [11]. Оба соединения являются производными тиомочевины и имеют в своем составе тиоцианатную химическую группу (N C-S-), благодаря которой обладают горьким вкусом. Несмотря на это, далеко не все способ-

ны ощущать горький вкус фенилтиокарбамидом и 6-N-пропилтиоурацилом, что объясняется существованием нескольких форм рецептора TAS2R38, различающихся по степени вкусовой чувствительности.

Известны две наиболее распространенные молекулярные формы TAS2R38: PAV (пролин-аланин-валин) и AVI (аланин-валин-изолейцин) [4], детерминированные тремя SNP гена TAS2R38. Так, SNP rs713598, rs1726866 и rs10246939 ведут к замене пролина на аланин в положении 49 (Pro49Ala), аланина на валин в положении 262 (Ala262Val) и валина на изолейцин в положении 296 (Val296Ile) соответственно [3]. Совместное наследование перечисленных вариантов, в свою очередь, приводит к образованию одного из ранее упомянутых форм рецептора. При этом PAV является активной формой рецептора TAS2R38 (предопределяет низкий порог чувствительности), а AVI – неактивной (предопределяет высокий порог чувствительности), что в пределах рецепторных клеток II типа языка и неба обуславливает высокую или низкую вкусовую чувствительность соответственно.

В пределах реснитчатого эпителия дыхательных путей представленные выше формы TAS2R38 предопределяют степень выраженности местной протекции, основанной на механизме действия NO (усилении мукоцилиарного клиренса, пря-

мом антибактериальном эффекте) [8], продукция которого осуществляется за счет активации рецептора молекулами системы “quorum sensing”, выступающими в роли дополнительной группы его агонистов [10].

Взаимодействие TAS2R с лигандами, в том числе с молекулами системы “quorum sensing”, продуцируемыми *Pseudomonas aeruginosa* и другими грамотрицательными бактериями, запускает сигнальный каскад, включающий активацию G-белка с последующей его диссоциацией на G-субъединицу гастродуцин и G 3/G 13-субъединицы, PLC 2-опосредованное высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо, Ca^{2+} -зависимую активацию, предположительно, эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) с целью продукции оксида азота (NO) [8]. Синтезированный в таких условиях NO запускает ряд внутриклеточных реакций, ведущих к увеличению скорости биения ресничек мерцательного эпителия, а также оказывает прямое антибактериальное действие при диффузии через апикальную мембрану.

Как отмечено ранее, эффективность TAS2R38-опосредованной протекции зависит от варианта (PAV или AVI) рецептора. Наилучший PTC-, 3-охо-С12-HSL- и С4-HSL-индуцированный ответ в виде повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+} , наибольший прирост скорости движения ресничек мерцательного эпителия и концентрации NO наблюдался при гомозиготном гаплотипе PAV/PAV в сравнении с таковым при гаплотипах PAV/AVI и AVI/AVI [9]. Таким образом, можно предположить, что лица с гомозиготным гаплотипом PAV/PAV более устойчивы к респираторным инфекциям.

Отдельное внимание обращает на себя факт обнаружения рецептора TAS2R38 на лейкоцитах (нейтрофилах, моноцитах, лимфоцитах) периферической крови человека [15]. Преимущественно, TAS2R38 экспрессируется на нейтрофилах и моноцитах. В меньшей степени рецептор экспрессируется на лимфоцитах [15]. При этом в пределах данной фракции лейкоцитов по выраженности экспрессии CD8⁺T-лимфоциты (цитотоксические T-лимфоциты) уступают CD4⁺T-лимфоцитам (Т-хелперам) [15]. С возрастом количество экспрессируемых рецепторов TAS2R38 во всех фракциях лейкоцитов значительно сокращается [15], что может рассматриваться в качестве компонента общего старения иммунокомпетентных клеток организма, ведущего к снижению протективных возможностей иммунитета.

Функциональная значимость TAS2R38, локализованного на лейкоцитах, изучена не в полной мере. Известно, что активация данного рецептора осуществляется, в частности, путем взаимодействия с ранее уже упоминаемой сигнальной молекулой 3-охо-С12-HSL (N-(3-оксодеканонил)-L-гомосерин лактон) и, предположительно, сопровождается Ca^{2+} -опосредованной индукцией иммунного ответа.

Известно, что активация TAS2R38 также способствует усилению фагоцитарной активности макрофагов. Недавно проведенные исследования выявили в макрофагах Ca^{2+} -зависимую активацию эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) и нейрональной NO-синтазы (nNOS) с последующей продукцией NO в ответ на стимуляцию TAS2R (в том числе TAS2R38), что ранее было продемонстрировано в пределах мерцательного эпителия дыхательных путей. Синтезированный в таких условиях NO, в свою очередь, запускает ряд внутриклеточных реакций, включающий образование цГМФ и активацию протеинкиназы G, сопровождающуюся усилением фагоцитарной активности [7].

В настоящее время рецепторы TAS2R рассматриваются не только в качестве компонентов врожденного иммунитета, но и как структуры, ассоциированные с аллергическими заболеваниями, в частности с бронхиальной астмой. В ходе ряда исследований в группах детей с бронхиальной астмой было выявлено, что экспрессия большинства TAS2R выше у детей с тяжелой бронхиальной астмой [13].

Данные, касающиеся оценки особенности экспрессии непосредственно TAS2R38 при заболеваниях аллергической природы, носят весьма ограниченный характер. Так, согласно некоторым исследованиям, у лиц с эозинофильным вариантом хронического риносинусита наблюдается более высокий уровень экспрессии TAS2R38 в пределах верхних дыхательных путей в сравнении с таковым у лиц с хроническим риносинуситом без эозинофилии [14].

Проанализированы литературные источники, импакт-фактор которых составляет не менее 0,4, с использованием базы данных PubMed и Medline.

В ходе анализа данных литературы установлено, что полиморфизм TAS2R38 значим в патогенезе заболеваний органов дыхания. В дальнейшем необходимо исследовать полиморфизм других молекул TAS2R, в том числе в отечественной популяции, для понимания патогенеза бронхообструкции.

Вклад экстраоральных TAS2R в бронходилатацию и реализацию механизмов местного иммунитета в слизистой бронхов позволяет рассматривать их в качестве значимого звена патогенеза болезней органов дыхания, а их полиморфизмы — как фактор прогноза риска развития и тяжести течения заболеваний, эффективности терапии. Таким образом, отметим, что TAS2-рецепторы — это потенциально новая мишень для воздействия на патогенез респираторной патологии. Дальнейшие исследования экспрессии TAS2R, ее регуляции, полиморфизмов разных подтипов этих рецепторов должны предоставить новые факты о роли этих молекул в механизмах мукоцилиарного клиренса, бронходилатации и иммунитета.

Список литературы / References

1. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А. Полиморфизм гена белка STAT6 и бронхиальная астма (обзор литературы) // Казанский медицинский журнал, 2009. Т. 90, № 1. С. 102-109. [Mineev V.N., Sorokina L.N., Nema M.A. STAT6 protein polymorphism and bronchial asthma (review). *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2009, Vol. 90, no. 1, pp. 102-109. (In Russ.)].
2. Минеев В.Н., Сорокина Л.Н., Нёма М.А., Дубина М.В., Янчина Е.Д. Интронный полиморфизм rs324011 гена белка STAT6 у пациентов с различной тяжестью течения бронхиальной астмы // Казанский медицинский журнал, 2010. Т. 91, № 1. С. 12-15. [Mineev V.N., Sorokina L.N., Nema M.A., Dubina M.V., Yanchina E.D. Intron polymorphism of the rs324011 gene of STAT6 protein in patients with varying severity of bronchial asthma. *Kazanskiy meditsinskiy zhurnal = Kazan Medical Journal*, 2010, Vol. 91, no. 1, pp. 12-15. (In Russ.)]
3. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes. *Annu. Rev. Nutr.*, 2007, Vol. 27, pp. 389-414.
4. Campbell M.C., Ranciaro A., Froment A., Hirbo J., Omar S., Bodo J.M., Nyambo T., Lema G., Zinshteyn D., Drayna D., Breslin P.A., Tishkoff S.A. Evolution of functionally diverse alleles associated with PTC bitter taste sensitivity in Africa. *Mol. Biol. Evol.*, 2012, Vol. 29, no. 4, pp. 1141-1153.
5. Chandrashekar J., Mueller K.L., Hoon M.A., Adler E., Feng L., Guo W., Zuker C.S., Ryba N.J. T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell*, 2000, Vol. 100, no. 6, pp. 703-711.
6. Douglas J.E., Lin C., Mansfield C.J., Arayata C.J., Cowart B.J., Spielman A.I., Adappa N.D., Palmer J.N., Cohen N.A., Reed D.R. Tissue-dependent expression of bitter receptor TAS2R38 mRNA. *Chem. Senses*, 2019, Vol. 44, no. 1, pp. 33-40.
7. Gopallawa I., Freund J.R., Lee R.J. Bitter taste receptors stimulate phagocytosis in human macrophages through calcium, nitric oxide, and cyclic-GMP signaling. *Cell. Mol. Life Sci.*, 2021, Vol. 78, no. 1, pp. 271-286.
8. Kawasumi T., Takeno S., Ishikawa C., Takahara D., Taruya T., Takemoto K., Hamamoto T., Ishino T., Ueda T. The Functional Diversity of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Human Nose and Paranasal Sinuses: Contrasting Pathophysiological Aspects in Nasal Allergy and Chronic Rhinosinusitis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 14, 7561. doi: 10.3390/jms.22147561.
9. Lee R.J., Xiong G., Kofonow J.M., Chen B., Lysenko A., Jiang P., Abraham V., Doghramji L., Adappa N.D., Palmer J.N., Kennedy D.W., Beauchamp G.K., Doulias P.T., Ischiropoulos H., Kreindler J.L., Reed D.R., Cohen N.A. T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 11, 4145-4159.
10. Maurer S., Wabnitz G.H., Kahle N.A., Stegmaier S., Prior B., Giese T., Gaida M.M., Samstag Y., Hänsch G.M. Tasting *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Human Neutrophils Express the Bitter Receptor T2R38 as Sensor for the Quorum Sensing Molecule N-(3-Oxododecanoyl)-l-Homoserine Lactone. *Front. Immunol.*, 2015, Vol. 6, 369. doi: 10.3389/fimmu.2015.00369.
11. Meng T., Nielsen D.E. An Investigation of TAS2R38 Haplotypes, dietary intake, and risk factors for chronic disease in the canadian longitudinal study on aging. *J. Nutr.*, 2023, Vol. 153, no. 11, 3270-3279. doi: 10.1016/j.tjnut.2023.09.010.
12. Meyerhof W., Batram C., Kuhn C., Brockhoff A., Chudoba E., Bufe B., Appendino G., Behrens M. The molecular receptive ranges of human TAS2R bitter taste receptors. *Chem. Senses*, 2010, Vol. 35, no. 2, pp. 157-170.
13. Orsmark-Pietras C., James A., Konradsen J.R., Nordlund B., Söderhäll C., Pulkkinen V., Pedroletti C., Daham K., Kupczyk M., Dahlén B., Kere J., Dahlén S.E., Hedlin G., Melén E. Transcriptome analysis reveals upregulation of bitter taste receptors in severe asthmatics. *Eur. Respir. J.*, 2013, Vol. 42, no. 1, pp. 65-78.
14. Takemoto K., Lomude L.S., Takeno S., Kawasumi T., Okamoto Y., Hamamoto T., Ishino T., Ando Y., Ishikawa C., Ueda T. Functional alteration and differential expression of the bitter taste receptor T2R38 in human paranasal sinus in patients with chronic rhinosinusitis. *Int. J. Mol. Sci.*, 2023, Vol. 24, no. 5, 4499. doi: 10.3390/ijms24054499.
15. Tran H.T.T., Herz C., Ruf P., Stetter R., Lamy E. Human T2R38 bitter taste receptor expression in resting and activated lymphocytes. *Front. Immunol.*, 2018, Vol. 9, 2949. doi: 10.3389/fimmu.2018.02949.

Авторы:

Нёма М.А. — к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Муркина Р.Г. — студентка 6-го курса ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Минеев В.Н. — д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии имени академика М.В. Черноруцкого ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова», Санкт-Петербург, Россия

Authors:

Nyoma M.A., PhD (Medicine), Associate Professor, M. Chernorutsky Hospital Therapy Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Murkina R.G., 6th year Student, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Mineev V.N., PhD, MD (Medicine), Professor, M. Chernorutsky Hospital Therapy Department, First St. Petersburg State I. Pavlov Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

Поступила 03.04.2024

Отправлена на доработку 05.04.2024

Принята к печати 09.04.2024

Received 03.04.2024

Revision received 05.04.2024

Accepted 09.04.2024