

Spermdeki odorant reseptörlerin rolü ve infertilite ile ilişkisi

The role of sperm odorant receptors and its relationship with infertility

Gülşen Zübeyde Karaman¹, Seda Vatansever^{1,2}

ÖZ

Fertilizasyon sürecinde memeli spermalarının oositin yerini tespit etmesi, flagellar hareketi düzenleyen, hem fiziksel hem de kimyasal ipuçlarına bağlıdır. Bu işaretlerin nasıl tespit edildiği ve hareketin yönünü nasıl belirlediği büyük oranda bilinmemektedir. Odorant reseptörler (OR) hücre zarında bulunan ve koku moleküllerinin tespitinden sorumlu reseptörlerdir ve insan kemoreseptörlerinin en büyük grubunu oluştururlar. Olfaktör duyu sistemi dışında testis ve sperm gibi çeşitli ektopik dokularda da OR'ler bulunmaktadır. Spermilerin kadın üreme sisteminde oositi bulabilmesi için sperm yüzeyinde belirli kemoreseptörlerin eksprese edilmesi gereklidir. Bu ektopik OR'lerin fertilizasyon sırasında kemotaksiste rolü olabileceği öne sürülmüştür. Sperm oosite yolculuğu sırasında kemotaksiste probleme yol açabilecek olası bir kusur infertiliteye neden olabilir. Erkek infertilite nedenlerinin yaklaşık olarak %50'si idiyopatik olup olası nedenlerden bir kısmını OR kusurları oluşturabilir. Bu derlemede, spermde bulunan OR'ler ve hastalıklar ile ilişkisi ele alınmıştır.

Anahtar Kelimeler: odorant reseptörler, sperm, hastalık, infertilite

ABSTRACT

During the fertilization process, determination of the location of the oocyte by the sperm depends on both physical and chemical cues that regulate flagellar movement. How these signs are detected and how they determine the direction of movement is largely unknown. Odorant receptors (OR) are the receptors located on the cell membrane responsible for detecting odor molecules and they constitute the largest group of human chemoreceptors. Apart from the olfactory sensory system, ORs are also found in various ectopic tissues such as testis and sperm. In order for the sperm to find the oocyte in the female reproductive system, certain chemoreceptors must be expressed on the sperm surface. It has been suggested that these ectopic ORs may have a role in chemotaxis during fertilization. A possible defect that may cause problems in chemotaxis during the sperm's journey to the oocyte may cause infertility. As it is known, about 50% of infertility causes are idiopathic, and OR defects may constitute some of the possible causes. In this review, ORs in sperm and their relationship with diseases are discussed.

Keywords: odorant receptors, sperm, disease, infertility

GİRİŞ

Fertilizasyon sürecinde memeli spermalarının oositin yerini tespit etmesi, flagellar hareketi düzenleyen, hem fiziksel, hem de kimyasal ipuçlarına bağlıdır.^[1-3] Bu işaretlerin nasıl tespit edildiği ve hareketin yönünü nasıl belirlediği büyük oranda bilinmemektedir.

Memelilerdeki koku alma sistemi binlerce koku molekülünü yani odorantları algılayabilme ve ayırt edebilme yeteneğine sahiptir. Odorantlar, olfaktör nöronların üzerindeki odorant reseptörlerine (OR) bağlanarak bu nöronların

aksonlarında aksiyon potansiyelinin oluşmasına yol açarlar. OR'ler hücre zarında bulunan ve koku moleküllerinin tespitinden sorumlu reseptörlerdir ve insan kemoreseptörlerinin en büyük grubunu oluştururlar. OR'ler, insan genomunda ~400 işlevsel genden oluşur. Bu reseptörler isimlerine rağmen koku alma ile ilgili olmayan dokularda da bulunurlar ve karmaşık sinyal yollarıyla ilişkilidirler.

Standart sinyal proteinleri, olfaktör epiteli kaplayan mukus tabakasının içine uzanan sillerde yoğun bir şekilde paketlenmiştir. Ligandın bağlanması yedi sarmallı OR konformasyonunda bir değişikliği tetikler ve membrana bağlı tip 3 adenilat kinazı (mAC3), olfaktör spesifik G protein alt birimi (G_{olf}) yoluyla aktive eder. cAMP bağımlı açılan siklik nükleotid (CNG) kanalları ve Ca^{+2} aktivasyonu ile açılan Cl kanalları aksonal iletimdeki aksiyon potansiyelini depolarize eder.^[4] Bu oluşan sinyaller daha sonra olfaktör nörona iletilir (Şekil 1, orijinalinden uyarlanmıştır).^[5]

OR ailesinin üyeleri, 1991'de Buck ve Axel tarafından keşfedildiklerinden sonra, testis ve sperm gibi çeşitli ektopik dokularda da bulunmuşlardır. Olfaktör duyu sistemi

¹Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Manisa, Türkiye

²YakınDoğu Üniversitesi, Deneysel Sağlık Bilimleri Araştırma Enstitüsü, Lefkoşa, KKTC

Yazışma Adresi/ Correspondence:

Dr. Gülşen Zübeyde Karaman

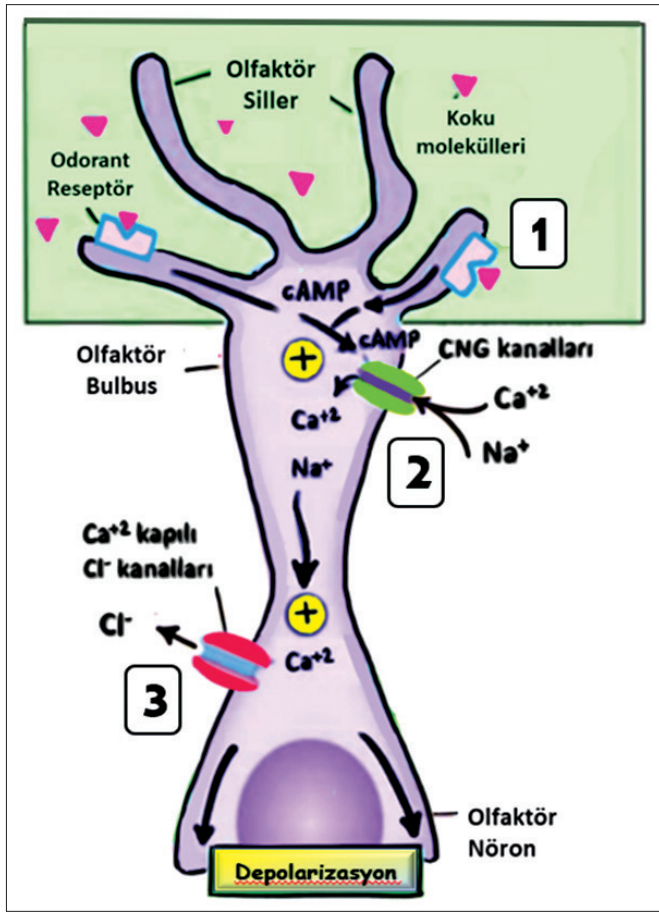
Manisa Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı, Uncubozköy 45030 Manisa, Türkiye

Tel: +09 236 233 85 86

E-mail: gulsenz.karaman@gmail.com

Geliş/ Received: 06.10.2021

Kabul/ Accepted: 12.10.2021



Şekil 1. OR'den sinyal iletiminin şematik gösterimi (Koku molekülü reseptöre bağlanarak G_{olf}'u aktive eder^[1], cAMP'nin artışı, Ca²⁺ ve Na⁺un içeriye girişini sağlar^[2], artan Ca²⁺, Cl⁻ kanallarını açarak aksiyon potansiyelini depolarize eder^[3]).

dışındaki olfaktör reseptörlerin varlığı, ilk olarak memeli germ hücrelerinde bildirilmiş ve bu ektopik OR'lerin fertilizasyon sırasında kemotaksiste rolü olabileceği öne sürülmüştür.^[6-8]

Memeli OR genleri, burun dışında^[9]; prostat^[10,11], dil^[12-14], eritroid hücreler^[15], kalp^[9,16,17], iskelet kası^[18], deri^[19], akciğer^[17], tiroid^[20], sperm, testis^[17], plasenta^[21], embriyo^[22], böbrek^[23-25], karaciğer^[17,26], beyin^[27], bağırsak^[28] dokularında tespit edilmiştir.

Odorant reseptörleri deride hücre-hücre iletişimine aracılık etmede^[19]; embriyogenez sırasında hücre göçünü ve proliferasyonunu indüklemeye^[21,22], hücre bölünmesinin sitokinez aşamasında^[29], kas dokusunda hücre adezyonunu ve kas rejenerasyonunu desteklemeye^[30], renal glikoz reabsorpsiyonunda, renin sekresyonunda ve kan basıncı modülasyonunda^[23,24], gastrointestinal sistemde serotonin salınımını indükleyerek motilitede^[28], anjiyogenez sırasında endotelial hücre göçü ve proliferasyonunda^[31], nöronal hasar ve periferik sinir rejenerasyonunda^[32] doğrudan veya dolaylı olarak rol oynarlar. Ayrıca bazı kanserlerin büyümesinde ve metastazında da rolleri olduğu bildirilmiştir.^[33,34]

OR'ler için bir isimlendirme sistemi geliştirilmiştir ve bu reseptörleri kodlayan genlerin sembolleri İnsan Genom Projesi'ni esas alır.^[35] Her bir OR ailesi üyesinin sembolü "ORnXm" biçimindedir, Bu kısaltmadaki OR'den sonra gelen "n" sayısı %40'tan fazla sekans benzerliği gösteren aileleri (1-56 arası) temsil ederken, "X" %60'tan fazla sekans benzerliği gösteren alt aileleri (A,B,C,.. gibi) temsil eder. "m" ise ailenin her bir üyesini temsil eder. Örneğin, OR1A1, OR1 ailesinin A alt ailesinin birinci üyesini gösterir. Aynı alt aileye ait üyeler (%60'tan fazla sekans benzerliğine sahip) yapısal olarak benzer odorant moleküllerini tanırlar.^[36]

İnsanlarda, OR'ler Klas I ve Klas II olmak üzere iki başlık altında tanımlanmıştır.^[35] Klas I OR'ler, olfaktör epitelin dorsal kısmında konumlanmış olup hidrofobik odorantlara duyarlı iken, Klas II OR'ler dorsal veya ventral kısımda bulunur ve uçucu yapıdaki odorantlara duyarlıdır.^[37]

ODORANT RESEPTÖRLERİN SPERM VE TESTİSTE BELİRLENMESİ

Spermatogenez, farklı döneme özgü genlerin ekspresyonunun koordinasyonunu gerektiren karmaşık bir farklılaşma sürecidir. Bazı peptidler ve sertoli hücreleri tarafından salgılanan follikül stimulan hormon ve testosteron germ hücrelerinin farklılaşması için gereklidir.^[38,39] Testiküler OR'ler, her bir gelişim basamağında bazı hormonal faktörleri tanıyabilmekte ve böylece spermatogenez düzenleyicileri olarak işlev görebilmektedir.

Mikroarray analizi ile testiste 80'den fazla farklı OR tespit edilmiştir.^[17,26] Bu reseptörlerin bazıları yalnızca testiste eksprese edilir iken olfaktör epitelde rastlanmamıştır. Odorant ligandına bağımlı hücre hareketindeki artışın OR17-4 reseptörü^[40] olarak da bilinen OR1D; OR4D1 ve OR7A5 tarafından sağlandığı gösterilmiştir.^[41] Spesifik agonistler tarafından aktive edildiğinde, özellikle son iki reseptörün flagellar hareketin sıklığını ve sperm hızını arttırdığı saptanmıştır.^[41]

Bu OR'lara ek olarak, hücre içi Ca²⁺ konsantrasyonunu ve spermin hareketini kontrol eden katyonik bir kanal olan CatSper'in da, çeşitli odorantlarla aktive edildiği bildirilmiştir.^[42] Olgun spermatozoa'daki OR1D2 reseptörünün aktivasyonunun, β-arrestin2'nin çekirdeğe protein kinaz A (PKA) bağımlı translokasyonunu uyardığı gösterilmiştir.^[43] Bu sonuçlar spermde eksprese edilen bazı OR'lerin, fertilizasyonu takip eden erken gen transkripsiyon olaylarına dahil olabileceğini göstermektedir.

OR1D2^[40] gibi bazı odorant reseptörler ve CatSper^[44], kemotaktik reseptörlerdendir. CatSper progesteron ve prostaglandinler tarafından aktive edilir. Progesteron-CatSper

kompleksinin; kapasitasyonu, kemotaksisi, hiperaktivasyonu, akrozomal ekzositozu tetiklediği bildirilmiştir.^[45]

İnsan spermde Ca^{+2} artışını indükleyen odorantla uyarılmış sinyal iletim kaskadı hala zor ve çözülmesi gereken bir durumdur. Belirli OR'ler, farklı fizyolojik süreçlerde yer alabilirler ve spermde yumurtaya giden yolda yol gösterici olabilirler. İnsan spermde farklı bölümlerinde bol miktarda OR transkript ve proteinin ekspresyonu, bu reseptörlerin kemotaksis ve kemokinez dışındaki fizyolojik süreçlerde yer aldığını desteklemektedir.

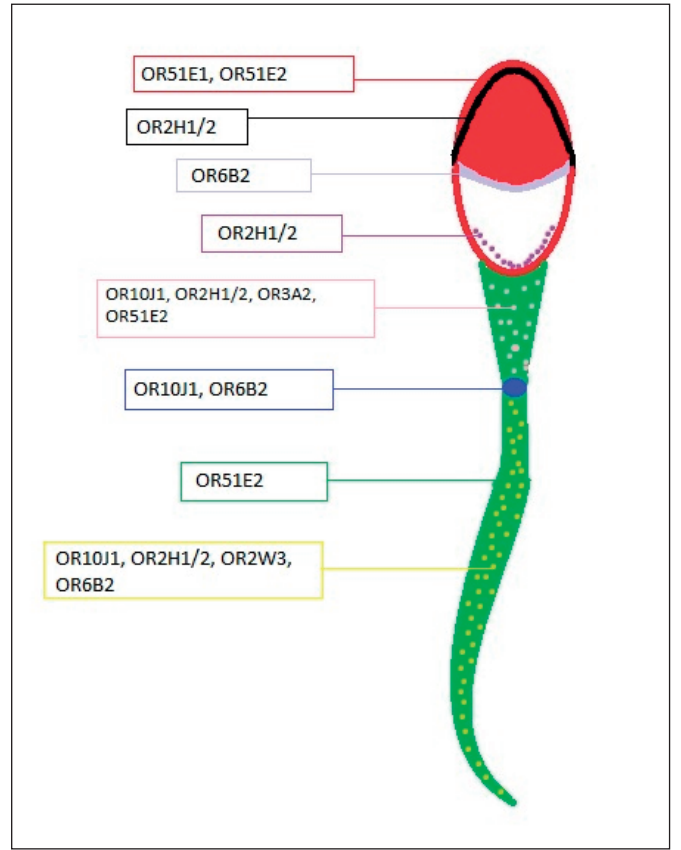
Spermatogenez hücrelerdeki OR genlerinin gelişimsel ekspresyon profilleri incelenerek, testiküler OR genlerinin spermatogenez sırasında döneme spesifik olarak eksprese edildiği ve ekspresyon evrelerinin OR'ler arasında farklı olduğu da tespit edilmiştir.^[46] Farklı döneme özgü ekspresyon, OR'lerin sadece sperm fizyolojisinde değil aynı zamanda sperm gelişiminde de rol oynayabileceğini göstermektedir.

Spermatogenez hücrelerde OR transkripsiyonu geç pakiten spermatositlerde, erken yuvarlak spermatidlerde ve geç yuvarlak spermatidlerde olmak üzere üç gelişimsel aşamada eksprese edilmektedir.^[46]

Referans dokularla (beyin, kolon, karaciğer, akciğer, iskelet kası) karşılaştırıldığında insan spermatozoa ve testislerinde OR'lerin yüksek oranda eksprese edildiği gösterilmiştir. O nedenle testiste saptanan OR transkriptlerinin esas olarak sperm ve testis OR ekspresyon paternlerinin %90 benzediği saptanmıştır. Testiste saptanan OR transkriptlerinin ekspresyonu Leydig veya Sertoli hücrelerinde değil, spermatozoa veya prekürsör hücrelerindedir. Çalışmalarda ayrıca insan spermde çeşitli OR'lerin hem mRNA ve hem de protein seviyesinde eksprese edildiği gösterilmektedir.^[47]

Odorant Reseptörlerin Spermdeki Lokalizasyonları

Flegel ve ark., spermde akrozomal kep üzerinde OR2H1/2, OR51E1 ve OR51E2, sperm başında ve kuyruk kısmında ise OR2H1 / 2 varlığını, ekvatoryal bölümde OR6B2, orta kısımda ise OR51E2, OR10J1, OR2H1 / 2 ve OR3A2'nin bulunduğunu göstermiş ve bunu şematize etmişlerdir (Şekil 2, orijinalinden uyarlanmıştır).^[47] OR'lerden OR10J1 ve OR6B2 flagellada belli bir bölgede iken OR51E2'nin, tüm flagellada yaygın olarak bulunduğu saptanmıştır. Bununla beraber OR10J1, OR2H1 / 2, OR2W3 ve OR6B2'in sperm flagellasında noktasal olarak buldukları tespit edilmiştir (Şekil 2, Tablo 1).^[47]



Şekil 2. Spermde bulunan Odorant Reseptörlerin lokalizasyonlarının şematik olarak gösterimi.

SPERMDE GÖZLENEN ODORANT RESEPTÖRLERİN SPERM HARİCİNDE BULUNDUĞU DOKULAR

Spermde bulunan bir takım OR'lerin sperm haricinde de ekspresyonları bulunmaktadır. Sperm kuyruğunda ekspresyonu bulunan OR2W3, normal ve kanserli tiroid dokusunda da tespit edilmiş olup Klas 2 gen ailesinden olan OR2W3'te T240P mutasyonu pankreatik duktal adenokarsinoma^[48], R142W mutasyonu otozomal dominant tip Retinitis Pigmentosa ile ilişkilendirilmiştir.^[49] Sperm dışında tiroid dokusunda ekspresyonu bulunan bir diğer OR, OR4N4'tür ve aynı zamanda testiste de eksprese olmaktadır.^[20] Akrozomal kep'te yoğun olarak bulunan OR51E1, insan sağlıklı dokularında yaygın olarak bulunmaktadır.^[50] Bununla birlikte, Klas 1 OR gen ailesine ait olup^[51-53], gastrointestinal sisteme ait nöroendokrin karsinomlarda bu gende 100 kattan fazla artış saptanmıştır.^[53,54] Ayrıca, prostat kanserinde ve somatostatin reseptörü negatif olan akciğer karsinoid tümörlerinde de transkripsiyonunda artış saptanmıştır.^[52,55,56] Akrozomal kep, orta parça ve kuyruk kısmında olmak üzere spermde yaygın olarak ekspresyonu bulunan OR51E2, prostat^[10] ve böbrek^[23] başta olmak üzere sağlıklı pek çok dokuda^[20] bulunmaktadır. Faredeki ortologu Olfr78, böbrekte renin sekresyonu ve kan basıncı regülasyonu ile ilişkili bulunmuştur.^[23-25,57] Neuhaus ve

Tablo 1. Spermde bulunan odorant reseptörler.[47]

Spermde eksprese olan OR	Spermdeki yerleri ve eksprese edildikleri diğer dokular
OR2W3	Sperm kuyruğu, tiroid dokusu, kemik iliği, serebral korteks, plasenta, testis, fallopi tüpü, adrenal bez, prostat, rektum, düz kas, akciğer, kolon, appendiks
OR51E1	Sperm (akrozomal kep), plasenta, prostat, adipoz doku, mesane, düz kas, ince barsak, endometrium, seminal vezikül, kalp kası, kolon, rektum, böbrek, safra kesesi, appendiks, uterus, iskelet kası, testis, mide, tiroid
OR51E2	Sperm (akrozomal kep), spermin orta kısmı, flagella, prostat, plasenta, seminal vezikül, kolon, düz kas, rektum, appendiks, endometrium, adipoz doku, mesane, safra kesesi, testis
OR3A2	Spermin orta kısmı, testis, epididimis, serebral korteks
OR2H1	Sperm (akrozomal kep), flagella, testis
OR6B2	Ekvatoryal kısım, flagella, testis
OR10J1	Spermin orta kısmı, flagella, testis
OR7D2	Sperm, testis, seminal vezikül, deri
OR7E24	Sperm, testis, testis kanseri
OR2C3	Sperm, testis, prostat, epididimis, seminal vezikül, serebral korteks, tiroid, paratiroid, adrenal bez, appendiks, lenf nodu, tonsil, kemik iliği, dalak, iskelet kası, kalp kası, düz kas, akciğer, karaciğer, safra kesesi, pankreas, tükürük bezi, özefagus, mide, duodenum, ince barsak, kolon, rektum, böbrek, mesane, fallopi tüpü, meme, uterin serviks, endometrium, over, plasenta, adipoz doku, deri
OR52D1, OR1C1, OR8D1, OR8G5, OR14A2, OR6F1, OR2H2, OR52N2, OR8B12, OR8A1, OR4M1, OR1F1, OR10D3, OR4M2, OR2L2, OR8B2, OR6T1, OR8B3, OR4N4	Sperm, testis
OR5V1, OR10A7, OR5M3, OR14A16, OR1K1	Sperm

ark., β ionone ile OR51E2 aktivasyonunun prostat kanser hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermesine rağmen^[58] elde edilen kanıtlar bütünüyle değerlendirildiğinde bu reseptörde ekspresyon artışının tümör gelişimini arttırdığı^[59] ve bu OR'nin prostat kanseri gelişimiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir.^[60] OR51E2, muhtemelen kronik inflamatuvar cevabı arttırarak prostat intraepitelyal neoplazi gelişimine neden olmakta, bu da prostat kanserinin oluşumunda ve ilerlemesinde rol almaktadır.^[10,11,59]

ODORANT BAĞLAYICI PROTEİN (OBP)

Omurgalı OBP'ler, ilk olarak memelilerin burun epitelinde tanımlanan, yaklaşık 150-160 amino asitten oluşan, odorantlar ve feromonlar için taşıyıcılar olarak sınıflandırılan bağlayıcı proteinlerdir.^[61-65] Omurgalıların odorant bağlayıcı proteinleri, retinol bağlayıcı protein^[66], beta-laktoglobulin^[67] ve birçok diğer üyeyi içeren bir protein süper ailesi olan lipokalinlerin bir alt sınıfıdır.^[68,69]

OBP'ler, mikromolar aralıkta, geniş bir özgüllükte, koku ve feromonlar gibi çok çeşitli küçük organik moleküllere bağlanır.^[70,71] Burunda tanımlananlara benzer veya özdeş OBP'lerin, duyuşal olmayan organlarda eksprese edildiği ve feromonal iletişimde yer alan biyolojik sıvılar içinde bulunduğu bildirilmiştir. Bunlar arasında, fare ve sıçanlarda bulunan^[72-74] majör üriner proteinler yer alır; bunlar

karaciğerde sentezlenir ve birkaç mg/mL'lik konsantrasyonlarda idrarlarında bulunur. Erkek domuzların submaksiller bezleri tarafından^[75,76] yoğun olarak üretilen ve *afrodisin* olarak adlandırılan tükürük proteinleri hamsterların vajinal sekresyonunda da tanımlanmıştır.^[77,78]

Mastrogiacomo ve ark., tavşan seminal sıvısından idrar ve tükürükteki feromon taşıyıcılarının alt sınıfı ile benzerlik gösteren lipokalin izole etmişler ve bunun aynı türlerdeki nazal dokuda eksprese olan odorant bağlayıcı protein (rabOBP3) ile aynı N-terminal sekansına sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca bu proteinin prostatta sentezlendiği ve seminal sıvıda bulunduğu, ancak sperm hücrelerinde bulunmadığı da gösterilmiştir. Aynı proteinin her iki cinsin nazal epitelinde de eksprese edildiği fakat dişi üreme organlarında bulunmadığı tespit edilmiştir.^[79] Memelilerin diğer türlerinde tanımlanan idrar ve tükürük proteinleri gibi, bu lipokalinin de seminal sıvıdaki yarı kimyasalların taşıyıcısı ve burundaki kimyasal sinyallerin dedektörü olarak rol üstlendiği düşünülmektedir.

SPERM OR AGONİSTLERİ

Burjonal

OR1D2, kemotaksiste görevli, testiste eksprese edilen ilk OR'dür. Burjonal, OR1D2'nin bilinen en güçlü agonistidir

ve inciçiçeği kokusunu taklit eden sentetik bir kimyasaldır. Ayrıca CatSper kanalının da burjonal ve undekanal tarafından aktive edildiği gösterilmiştir.^[42] Spehr ve ark.'nın yaptığı tek hücre Ca^{+2} görüntüleme kayıtlarında ve ratiofluorometrik popülasyon taramalarında, burjonalin, spermelerin önemli bir bölümünde plazma membranındaki güçlü ve doz bağımlı Ca^{+2} pompalarını uyardığı gözlenmiştir.^[40]

Lyrall

Farklı fare reseptörü transkriptleri olan mOR23, olfaktör epitelde ve testiküler dokuda bulunmuştur.^[80] Lyrall, başka bir aldehid çiçek odorantıdır ve mOR23'ü aktive eder.^[81] Fukuda ve ark.'nın yaptığı çalışmada bileşik aynı zamanda fare spermatogenik hücrelerinin bir bölümünde ve olgun sperm hücrelerinde Ca^{+2} iletimini uyarmıştır.^[82] Çalışmada mOR23'ü aşırı eksprese eden transgenik hayvanlardan elde edilen spermde, Ca^{+2} sinyallerinin artan lyrall eğimle korele olarak arttığı gösterilmiştir.^[82]

ODORANTLARIN SPERMDEKİ ETKİLERİ

Odorantlar Spermde Doz Bağımlı Etki Yapar

Spermilerin aşırı aktivasyon, atraksiyon ve tam kemotaktik davranışı doz bağımlıdır.^[40] Özellikle 10^{-9} M'lık bir konsantrasyonda, spermeler burjonale doğru herhangi bir kemotaktik hareket göstermez iken 10^{-8} M'ye kadar çıktığında, spermelerin yüzme hızını artırır ve burjonalin daha yüksek konsantrasyonlarına doğru hareketini yöneltir.^[40] Bununla beraber 10^{-6} M seviyesinde, spermelerin çoğu bu tipik hareket sekansını göstermiştir.^[40] Bu nedenle, tüm spermelerde kemotaksinin etkili olabilmesi için, konsantrasyonun, eşinin 100 katından fazla olması gerektiği söylenebilir.

Odorantlar Spermde Ca^{+2} Konsantrasyon Değişikliği Yapar

İntrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu spermdeki kemotaktik davranışı düzenleyen önemli bir faktördür. Sperm çekici maddeler ekstrasellüler Ca^{+2} 'un girişini azaltarak sperm hücrelerinde kalsiyum artışına neden olurlar. Ayrıca kalsiyum sperm flagellar hareketini düzenler. Bu nedenle intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu kemotaktik uyarana karşı verilen cevabın önemli bir göstergesidir.

Hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişim, sperm hücrelerindeki fizyolojik süreçlerin önemli bir aracıdır. Flegel ve ark. tarafından tek hücreli kalsiyum görüntüleme deneyleri kullanılarak kısa süreli (20-40 s.) odorant stimülasyonunda (100-300 μ M) insan spermindeki hücre içi kalsiyum konsantrasyonundaki değişiklikler izlenmiştir.^[47] Çalışmada burjonal (OR1D2), kumarin (OR1C1 ve

OR2J2), dimetol (OR10J1), metional (OR2H1), myrac (OR7A5), β -ionone (OR51E2), nerol (OR2W3), nonanoik asit (OR51E1), sotolone (OR8D1), metil oktanoat (OR52D1) olmak üzere on adet odorant kullanılmış ve yedisini tüm canlı sperm hücrelerinde (%65-93) geçici olarak Ca^{+2} sinyallerini uyarmıştır. Ancak test edilen on odoranttan üçü daha yüksek odorant konsantrasyonunları (500 μ M) uygulandığında bile, insan spermünde herhangi bir Ca^{+2} sinyalini tetiklememiştir.^[47]

Açıklanamayan infertiliteye sahip olan 9 erkek ile 15 sağlıklı erkekte oluşan kontrol grubu ile yapılan bir başka çalışmada, burjonal koku eşikleri, burjonal algılamak için sperm kabiliyeti ve OR1D2 geninin tek nükleotid polimorfizmi (SNP) sıklığı karşılaştırılmıştır. Çalışmadaki gruplar arasında, burjonale karşı olan koku alma eşik değeri infertilite grubunda yer alan gönüllülerde daha düşüktür. Benzer şekilde, iki grup arasında sperm konsantrasyonu, motilitesi ve sperm canlılığı açısından herhangi bir farklılık olmamasına rağmen, infertil grupta burjonale doğru göç eden spermatozoa oranı önemli derecede düşük bulunmuştur. Burjonal ve undekanal birlikte uygulandığında, sperm göçü, iki grupta da eşit olarak inhibe olmuştur. Ayrıca sağlıklı bireylerden oluşan grupta tespit edilen, spermdeki intrasellüler Ca^{+2} seviyesi daha yüksekken; burjonal ve undekanal birlikte uygulandığında intrasellüler Ca^{+2} konsantrasyonu infertil grupta daha fazla inhibe olmuştur. OR1D2'ye ait 13SNP analiz edildiğinde, sağlıklı bireylerden oluşan grup ile infertil gruptaki bireylerin ilgili allelleri arasındaki oransal farklılıklar ortaya konulmuştur.^[83]

Undekanal, hOR17-4'ü aktive etmeden reseptörün ligand bağlayan kısmı için yarışır. Eşit derişimde undekanal ve burjonal birlikte uygulandığında burjonalin etkisi inhibe olur, ancak undekanal'ın tek başına sperm davranışı üzerine herhangi bir ölçülebilir etkisi tespit edilmemiştir. Bu nedenle undekanalın güçlü bir burjonal inhibitörü olduğu söylenebilir.^[40] Bu bilgi göz önüne alındığında bu ve benzeri başka odorantların da ovaryum tarafından üretilen odorantların etkisini önleyebileceği ve bu yüzden fertilizasyon olasılığını azaltabileceği tahmininde bulunulabilir.

Flegel ve ark., intrasellüler veya ekstrasellüler Ca^{+2} kaynaklı Ca^{+2} konsantrasyonunda odorantın uyardığı değişikliklerin olup olmadığını belirlemek için kalsiyum içermeyen koşullar altında (10 mM EGTA) insan spermatozoası ile kalsiyum görüntüleme deneyleri yapmışlardır. Ölçümler, insan spermünde odorantla uyarılmış Ca^{+2} sinyallerinin hücre dışı kalsiyuma bağımlı olduğunu göstermiştir.^[47] Aynı çalışmada bir kalsiyum kanalının odorantın neden olduğu Ca^{+2} sinyallerini içerip içermediğini araştırmak için kalsiyum kanal blokerleri kullanılarak kalsiyum görüntüleme

çalışmaları yapılmıştır. Nonselektif kalsiyum kanalı blokleri mibefradil'in odorantlarla birlikte uygulanması, dimetol dışında test edilen tüm odorantlar için spermdeki odorant kaynaklı Ca²⁺ sinyallerini önemli ölçüde azaltmıştır. Dimetol, mibefradil duyarlı kanallardan kısmen de olsa bağımsız olarak hücre içi Ca²⁺ düzeylerini yükselten test edilmiş tek koku maddesidir.^[47]

ODORANTLARIN KULLANDIĞI SİNYAL YOLAKLARI

Hüresel sinyal olaylarının büyük çoğunluğunda görev alan sitozolik Ca²⁺ konsantrasyonu somatik ve germ hücrelerinde sıkı bir kontrole tabidir.^[84] Odorantın neden olduğu insan spermindeki kaskatın güçlü bir biçimde CatSper ve T tipi kalsiyum kanallarına bağımlı olduğu tespit edilmiştir. CatSper kanalının odorantlar tarafından doğrudan aktive edildiği öne sürülmüştür.^[42] Olfaktör dokudan farklı olarak adenilat siklaz aktivasyonundan ve ikinci habercilerden (cAMP ve cGMP) bağımsız olduğu tespit edilmiştir.^[41] Kalsiyum kanallarının direkt OR ile tetiklenmiş G protein aktivasyonu^[85] dâhil olmak üzere odorantlar başlıca Catsper kanalı aktivasyonu^[42], tirozin kinaz, beta-arrestinler, JAK/STAT, PDZ bölgesi içeren proteinler gibi sinyal yollarını kullanmaktadır.^[86] Ayrıca OR51E2, LNCaP hücrelerinde, G-proteininden bağımsız bir mekanizmayla Src kinaz'ı aktive ederek insan spermatozoasında yüksek miktarda bulunan TRPV6'yı direkt olarak açar.^[58,87]

BİREYLER ARASI KOKU VE SPERM DUYARLILIĞINDAKİ FARKLILIĞIN NEDENİ

Bireyler arasındaki koku duyarlılığındaki farklılığın nedeni tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) olfaktör fenotip çeşitliliğine etkisi^[88] ve DNA segmentlerinin (CNV) kopya sayısındaki değişikliğin olfaktör reseptör sayısında farklılığa neden oluşudur.^[89,90] Bu bulgular ışığında Sinding ve ark., OR1D2 sekansındaki SNP ya da CNV'lerin sayısındaki bir farklılığın, spermelerde daha düşük bir ligand duyarlılığına neden olabileceği görüşünü ileri sürmüşlerdir.^[68,91] Nitekim, Ottaviano ve ark., çalışmalarında OR1D2'ye ait SNP'leri incelediklerinde infertil grup ile sağlıklı grup arasında ilgili allellerde önemli oransal farklılıklar tespit etmişlerdir.^[83]

ODORANT RESEPTÖR-İNFERTİLİTE İLİŞKİSİ

Fertilizasyonun gerçekleştiği yere her iki gametin eş zamanlı gelmesini ve karşılaşmasını sağlamak için spermi etkin yönlendiren mekanizmalar gereklidir.^[3] Şu anki modeller termal^[1] ve kimyasal^[92] faktörler ile karmaşık çok adımlı

bir sperm navigasyon sürecini ileri sürmektedir. Buna göre, sperme yönünü gösteren kimyasal ipuçları ovulasyondan sonra oosit ve çevresindeki kümülüs hücreleri tarafından salgılanır.^[93] Bu kemoatraktanlara ek olarak, tanımlanamayan kimyasal sinyaller fertilizasyonu gerçekleştiren spermin füzyondan önceki süreçlerine katılıyor olabilir.^[4]

İnfertilite, korunmasız cinsel ilişki ile en az bir yıl boyunca gebe kalamama olarak tanımlanır^[94] ve dünya çapında çiftlerin yaklaşık %15'ini etkiler.^[95] İnfertilite, genetik veya çevresel faktörlerin etkisiyle meydana gelebilen bir hastalıktır. Erkeklerin yaklaşık %7'si infertildir.^[96] Karyotipik anormallikler^[97,98], Y kromozomunda mikrodelesyonlar ve kistik fibrozis (CFTR) gen mutasyonları, azospermik veya ciddi oligozoospermik erkeklerde infertilitenin iyi bilinen genetik nedenleridir. Son zamanlarda, bazı kopya sayısı varyasyonlarının (CNV), şiddetli oligozoospermi veya Sertoli hücresi (SCO) sendromu veya her ikisi ile ilişkili olduğu tanımlanmıştır.^[99] Ek olarak, bazı otozomal delesyonlar, nadir X'e bağlı CNV, DNA tamir mekanizması defektleri, Y'ye bağlı sendromlar ve bazı tek nükleotid polimorfizmlerinin (SNP'ler) erkek faktör infertilitesi ile ilişkili olduğu bulunmuştur.^[100-104] Bazı spesifik mutasyonlar tanımlanmış olmasına rağmen, sperm defektlerinden sorumlu diğer faktörler bilinmemektedir. Erkek infertilitesinin bilinen genetik nedenleri, infertilite vakalarının yaklaşık %30'unu oluşturur.^[97,105,106] Erkek nedenli infertilite vakalarının yaklaşık %50'sinin nedeni hala bilinmemektedir.^[97,107] O nedenle morfolojik ve genetik olarak anomali saptanmayan spermelerin fertilizasyon sürecindeki kemotaksis yetersizliklerinde OR kusurlarıyla ilişkili problemler infertiliteye neden olabilir.

Sinding ve ark., odorantların duyuşsal olarak algılanışıyla idiyopatik infertilite arasındaki bağlantıyı araştırdıklarında, infertil hastaların burjonale karşı tam anosmik olmadıklarını, ancak bu hastaların bu kokuya daha düşük hassasiyet sergilediğini göstermişlerdir.^[91] Bu çalışmalarında infertil kişilerin genel koku tanımlama yetenekleri fertil grupla eşdeğer olmasına rağmen, infertil gruptaki bireyler burjonali, fertil gruba oranla daha az yoğun olarak algılamışlardır.

Olsson ve Laska (2010), çalışmalarında burjonal duyarlılığının erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğunu göstermiştir.^[108] Bu cinsiyet farklılığı, burjonal ve üreme fonksiyonlarını algılama becerisi arasında bir korelasyon olduğunu düşündürülebilir. Buna karşılık, burjonal duyarlılığının azalmasının OR1D2 reseptöründeki eksikliğe bağlı olacağı varsayılabilir.

Ayrıca insan ve fare spermelerinde sırasıyla hOR17-4 ve mOR23'ün aktivasyonu, çeşitli biyolojik araştırmalarda

farklı flagellar hareket modellerine ve kemotaktik davranışa aracılık eder. hOR17-4'nin, reseptör fonksiyonunun ve sinyal iletimindeki rolünün farmakolojik manipülasyonla etkilendiği gösterilmiştir. Bu nedenle spermde yer alan OR'lerin ve OR aracılı sinyal mekanizmalarını kavramak, kontrasepsiyon amaçlı uygulamalarda da yol gösterici olabilir.

SONUÇ

OR'ler ilk olarak olfaktör nöronlarda tanımlanan koku reseptörleri olsalar da yakın zamanda yapılan çalışmalar koku duyusu haricinde diğer dokularda da rollerinin bulunduğunu göstermektedir. Spermde bulunan OR'in fonksiyonları göz önüne alındığında, sebebi açıklanamayan infertilite vakalarında sperm kaynaklı OR'in olası fonksiyon bozukluklarının tespiti, infertilite problemini açıklamada ve yeni tedavi stratejileri geliştirmede potansiyel taşımaktadır.

Hakem Değerlendirmesi

Dış bağımsız

Çıkar Çatışması

Yazarlar çıkar ilişkisi olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek

Herhangi bir mali destek alınmamıştır.

Peer-review

Externally peer-reviewed.

Conflict of Interest

No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure

No financial support has been received.

KAYNAKLAR

1. Bahat A, Tur-Kaspa I, Gakamsky A, Giojalas LC, Breitbart H, Eisenbach M. Thermotaxis of mammalian sperm cells: a potential navigation mechanism in the female genital tract. *Nat Med.* 2003;9:149–50. [CrossRef]
2. Publicover S, Harper C V, Barratt C. [Ca²⁺] i signalling in sperm-making the most of what you've got. *Nat Cell Biol.* 2007;9:235–42. [CrossRef]
3. Eisenbach M, Giojalas LC. Sperm guidance in mammals—an unpaved road to the egg. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7:276–85. [CrossRef]
4. Spehr M, Schwane K, Riffell JA, Zimmer RK, Hatt H. Odorant receptors and olfactory-like signaling mechanisms in mammalian sperm. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;250:128–36. [CrossRef]
5. Preston RR, Wilson TE. Physiology (Lippincott's Illustrated Reviews). Harvey RA, ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
6. Parmentier M, Libert F, Schurmans S, Schiffmann S, Lefort A, Eggerickx D, et al. Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Nature.* 1992;355:453–5. [CrossRef]
7. Vanderhaeghen P, Schurmans S, Vassart G, Parmentier M. Specific repertoire of olfactory receptor genes in the male germ cells of several mammalian species. *Genomics.* 1997;39:239–46. [CrossRef]
8. Vanderhaeghen P, Schurmans S, Vassart G, Parmentier M. Molecular cloning and chromosomal mapping of olfactory receptor genes expressed in the male germ line: evidence for their wide distribution in the human genome. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;237:283–7. [CrossRef]
9. Feldmesser E, Olender T, Khen M, Yanai I, Ophir R, Lancet D. Widespread ectopic expression of olfactory receptor genes. *BMC Genomics.* 2006;7:121. [CrossRef]
10. Xu LL, Stackhouse BG, Florence K, Zhang W, Shanmugam N, Sesterhenn IA, et al. PSGR, a novel prostate-specific gene with homology to a G protein-coupled receptor, is overexpressed in prostate cancer. *Cancer Res.* 2000;60:6568–72. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11118034/>
11. Xia C, Ma W, Wang F, Hua S, Liu M. Identification of a prostate-specific G-protein coupled receptor in prostate cancer. *Oncogene.* 2001;20:5903–7. [CrossRef]
12. Gaudin J-C, Breuils L, Haertlé T. Mouse orthologs of human olfactory-like receptors expressed in the tongue. *Gene.* 2006;381:42–8. [CrossRef]
13. Durzyński Ł, Gaudin J-C, Myga M, Szydłowski J, Goździcka-Józefiak A, Haertlé T. Olfactory-like receptor cDNAs are present in human lingual cDNA libraries. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005;333:264–72. [CrossRef]
14. Gaudin J-C, Breuils L, Haertlé T. New GPCRs from a human lingual cDNA library. *Chem Senses.* 2001;26:1157–66. [CrossRef]
15. Feingold EA, Penny LA, Nienhuis AW, Forget BG. An olfactory receptor gene is located in the extended human β -globin gene cluster and is expressed in erythroid cells. *Genomics.* 1999;61:15–23. [CrossRef]
16. Drutel G, Arrang J-M, Diaz J, Wisniewsky C, Schwartz K, Schwartz J-C. Cloning of OL1, a putative olfactory receptor and its expression in the developing rat heart. *Recept Channels.* 1995;3:33–40. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8589991/>
17. De la Cruz O, Blekman R, Zhang X, Nicolae D, Firestein S, Gilad Y. A signature of evolutionary constraint on a subset of ectopically expressed olfactory receptor genes. *Mol Biol Evol.* 2009;26:491–4. [CrossRef]
18. Griffin CA, Kafadar KA, Pavlath GK. MOR23 promotes muscle regeneration and regulates cell adhesion and migration. *Dev Cell.* 2009;17:649–61. [CrossRef]
19. Busse D, Kudella P, Grüning N-M, Gisselmann G, Ständer S, Luger T, et al. A synthetic sandalwood odorant induces wound-healing processes in human keratinocytes via the olfactory receptor OR2AT4. *J Invest Dermatol.* 2014;134:2823–32. [CrossRef]
20. Flegel C, Manteniotis S, Osthold S, Hatt H, Gisselmann G. Expression profile of ectopic olfactory receptors determined by deep sequencing. *PloS One.* 2013;8:e55368. [CrossRef]
21. Itakura S, Ohno K, Ueki T, Sato K, Kanayama N. Expression of Golf in the rat placenta: Possible implication in olfactory receptor transduction. *Placenta.* 2006;27:103–8. [CrossRef]
22. Dreyer WJ. The area code hypothesis revisited: olfactory receptors and other related transmembrane receptors may function as the last digits in a cell surface code for assembling embryos. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1998;95:9072–7. [CrossRef]
23. Pluznick JL, Zou D-J, Zhang X, Yan Q, Rodriguez-Gil DJ, Eisner C, et al. Functional expression of the olfactory signaling system in the kidney. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:2059–64. [CrossRef]
24. Pluznick JL. Renal and cardiovascular sensory receptors and blood pressure regulation. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2013;305:F439–44. [CrossRef]

25. Rajkumar P, Aisenberg WH, Acres OW, Protzko RJ, Pluznick JL. Identification and characterization of novel renal sensory receptors. *PLoS One*. 2014;e111053. [\[CrossRef\]](#)
26. Zhang X, De la Cruz O, Pinto JM, Nicolae D, Firestein S, Gilad Y. Characterizing the expression of the human olfactory receptor gene family using a novel DNA microarray. *Genom Biol*. 2007;8:R86. [\[CrossRef\]](#)
27. Garcia-Esparcia P, Schlüter A, Carmona M, Moreno J, Ansoleaga B, Torrejón-Escribano B, et al. Functional genomics reveals dysregulation of cortical olfactory receptors in Parkinson disease: novel putative chemoreceptors in the human brain. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2013;72:524–39. [\[CrossRef\]](#)
28. Braun T, Volland P, Kunz L, Prinz C, Gratzl M. Enterochromaffin cells of the human gut: sensors for spices and odorants. *Gastroenterology*. 2007;132:1890–901. [\[CrossRef\]](#)
29. Zhang X, Bedigian A V, Wang W, Eggert US. G protein-coupled receptors participate in cytokinesis. *Cytoskeleton*. 2012;69:810–8. [\[CrossRef\]](#)
30. Pavlath GK. A new function for odorant receptors: MOR23 is necessary for normal tissue repair in skeletal muscle. *Cell Adh Migr*. 2010;4:502–6. [\[CrossRef\]](#)
31. Kim S-H, Yoon YC, Lee AS, Kang NN, Koo JH, Rhyu M-R, Park J-H. Expression of human olfactory receptor 10J5 in heart aorta, coronary artery, and endothelial cells and its functional role in angiogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460:404–8. [\[CrossRef\]](#)
32. Gong L, Chen Q, Gu X, Li S. Expression and identification of olfactory receptors in sciatic nerve and dorsal root ganglia of rats. *Neurosci Lett*. 2015;600:171–5. [\[CrossRef\]](#)
33. Masjedi S, Zwiebel LJ, Giorgio TD. Olfactory receptor gene abundance in invasive breast carcinoma. *Sci Rep*. 2019;9:13736. [\[CrossRef\]](#)
34. Sanz G, Leray I, Dewaele A, Sobilo J, Lerondel S, Bouet S, et al. Promotion of cancer cell invasiveness and metastasis emergence caused by olfactory receptor stimulation. *PloS One*. 2014;9:e85110. [\[CrossRef\]](#)
35. Glusman G, Yanai I, Rubin I, Lancet D. The complete human olfactory subgenome. *Genom Res*. 2001;11:685–702. [\[CrossRef\]](#)
36. Malnic B, Godfrey PA, Buck LB. The human olfactory receptor gene family. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:2584–9. [\[CrossRef\]](#)
37. Hoover KC. Evolution of olfactory receptors. In: Crasto C, editor. *Olfactory Receptors. Methods in Molecular Biology (Methods and Protocols)*, vol 1003. Totowa, NJ: Humana Press; 2013. p.241–9. [\[CrossRef\]](#)
38. Griswold MD. Interactions between germ cells and Sertoli cells in the testis. *Biol Reprod*. 1995;52:211–6. [\[CrossRef\]](#)
39. Dierich A, Sairam MR, Monaco L, Fimia GM, Gansmuller A, LeMeur M, Sassone-Corsi P. Impairing follicle-stimulating hormone (FSH) signaling in vivo: targeted disruption of the FSH receptor leads to aberrant gametogenesis and hormonal imbalance. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95:13612–7. [\[CrossRef\]](#)
40. Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, et al. Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis. *Science*. 2003;299:2054–8. [\[CrossRef\]](#)
41. Veitinger T, Riffell JR, Veitinger S, Nascimento JM, Triller A, Chandsawangbhuwana C, et al. Chemosensory Ca²⁺ dynamics correlate with diverse behavioral phenotypes in human sperm. *J Biol Chem*. 2011;286:17311–25. [\[CrossRef\]](#)
42. Brenker C, Goodwin N, Weyand I, Kashikar ND, Naruse M, Krähling M, et al. The CatSper channel: a polymodal chemosensor in human sperm. *EMBO J*. 2012;31:1654–65. [\[CrossRef\]](#)
43. Neuhaus EM, Mashukova A, Barbour J, Wolters D, Hatt H. Novel function of β -arrestin2 in the nucleus of mature spermatozoa. *J Cell Sci*. 2006;119:3047–56. [\[CrossRef\]](#)
44. Harper CV, Kirkman-Brown JC, Barratt CLR, Publicover SJ. Encoding of progesterone stimulus intensity by intracellular [Ca²⁺] ([Ca²⁺] _i) in human spermatozoa. *Biochem J*. 2003;372:407–17. [\[CrossRef\]](#)
45. Publicover SJ, Giojalas LC, Teves ME, Machado de Oliveira GS, Morales Garcia AA, Robert Barratt CL, Harper CV. Ca²⁺ signalling in the control of motility and guidance in mammalian sperm. *Front Biosci*. 2008;13:5623–37. [\[CrossRef\]](#)
46. Fukuda N, Touhara K. Developmental expression patterns of testicular olfactory receptor genes during mouse spermatogenesis. *Genes Cells*. 2006;11:71–81. [\[CrossRef\]](#)
47. Flegel C, Vogel F, Hofreuter A, Schreiner BS, Osthold S, Veitinger S, et al. Characterization of the olfactory receptors expressed in human spermatozoa. *Front Mol Biosci*. 2016;2:73. [\[CrossRef\]](#)
48. Zhou B, Irwanto A, Guo Y-M, Bei J-X, Wu Q, Chen G, et al. Exome sequencing and digital PCR analyses reveal novel mutated genes related to the metastasis of pancreatic ductal adenocarcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2012;13:871–9. [\[CrossRef\]](#)
49. Ma X, Guan L, Wu W, Zhang Y, Zheng W, Gao Y-T, et al. Whole-exome sequencing identifies OR2W3 mutation as a cause of autosomal dominant retinitis pigmentosa. *Sci Rep*. 2015;5:9236. [\[CrossRef\]](#)
50. Uhlén M, Fagerberg L, Hallström BM, Lindskog C, Oksvold P, Mardinoglu A, et al. Tissue-based map of the human proteome. *Science*. 2015;347. [\[CrossRef\]](#)
51. Vanti WB, Nguyen T, Cheng R, Lynch KR, George SR, O'Dowd BF. Novel human G-protein-coupled receptors. *Biochem Biophys Res Commun*. 2003;305:67–71. [\[CrossRef\]](#)
52. Wang J, Weng J, Cai Y, Penland R, Liu M, Ittmann M. The prostate-specific G-protein coupled receptors PSGR and PSGR2 are prostate cancer biomarkers that are complementary to α -methylacyl-CoA racemase. *Prostate*. 2006;66:847–57. [\[CrossRef\]](#)
53. Cui T, Tsolakis A V, Li S-C, Cunningham JL, Lind T, Öberg K, Giandomenico V. Olfactory receptor 51E1 protein as a potential novel tissue biomarker for small intestine neuroendocrine carcinomas. *Eur J Endocrinol*. 2013;168:253–61. [\[CrossRef\]](#)
54. Leja J, Essaghir A, Essand M, Wester K, Oberg K, Tötterman TH, et al. Novel markers for enterochromaffin cells and gastrointestinal neuroendocrine carcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22:261–72. [\[CrossRef\]](#)
55. Weng J, Wang J, Hu X, Wang F, Ittmann M, Liu M. PSGR2, a novel G-protein coupled receptor, is overexpressed in human prostate cancer. *Int J Cancer*. 2006;118:1471–80. [\[CrossRef\]](#)
56. Giandomenico V, Cui T, Grimelius L, Öberg K, Pelosi G, Tsolakis AV. Olfactory Receptor 51E1 as a Novel Target for Diagnosis in Somatostatin Receptor Negative Lung Carcinoids. *J Mol Endocrinol*. 2013;51:277–86. [\[CrossRef\]](#)
57. Pluznick JL, Protzko RJ, Gevorgyan H, Peterlin Z, Sipos A, Han J, et al. Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110:4410–5. [\[CrossRef\]](#)
58. Neuhaus EM, Zhang W, Gelis L, Deng Y, Noldus J, Hatt H. Activation of an olfactory receptor inhibits proliferation of prostate cancer cells. *J Biol Chem*. 2009;284:16218–25. [\[CrossRef\]](#)
59. Rodriguez M, Luo W, Weng J, Zeng L, Yi Z, Siwko S, Liu M. PSGR promotes prostatic intraepithelial neoplasia and prostate cancer xenograft growth through NF- κ B. *Oncogenesis*. 2014;3:e114. [\[CrossRef\]](#)

60. Ashida S, Nakagawa H, Katagiri T, Furihata M, Iizumi M, Anazawa Y, et al. Molecular features of the transition from prostatic intraepithelial neoplasia (PIN) to prostate cancer: genome-wide gene-expression profiles of prostate cancers and PINs. *Cancer Res.* 2004;64:5963–72. [CrossRef]
61. Pelosi P, Pisanelli AM, Baldaccini NE, Gagliardo A. Binding of [³H]-2-isobutyl-3-methoxy-pyrazine to cow olfactory mucosa. *Chem Senses.* 1981;6:77–85. [CrossRef]
62. Bignetti E, Cavaggioni A, Pelosi P, Persaud KC, Sorbi RT, Tirindelli R. Purification and characterization of an odorant-binding protein from cow nasal tissue. *Eur J Biochem.* 1985;149:227–31. [CrossRef]
63. Pevsner J, Trifiletti RR, Strittmatter SM, Snyder SH. Isolation and characterization of an olfactory receptor protein for odorant pyrazines. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1985;82:3050–4. [CrossRef]
64. Pelosi P. Perireceptor events in olfaction. *J Neurobiol.* 1996;30:3–19. [CrossRef]
65. Tegoni M, Pelosi P, Vincent F, Spinelli S, Campanacci V, Grolli S, et al. Mammalian odorant binding proteins. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1482:229–40. [CrossRef]
66. Monaco HL, Rizzi M, Coda A. Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein. *Science.* 1995;268:1039–41. [CrossRef]
67. Sawyer L, Kontopidis G. The core lipocalin, bovine β -lactoglobulin. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1482:136–48. [CrossRef]
68. Flower DR. The lipocalin protein family: structure and function. *Biochem J.* 1996;318:1–14. [CrossRef]
69. Flower DR. Experimentally determined lipocalin structures. *Biochim Biophys Acta (BBA)-Protein Struct Mol Enzymol.* 2000;1482:46–56. [CrossRef]
70. Pevsner J, Hou V, Snowman AM, Snyder SH. Odorant-binding protein. Characterization of ligand binding. *J Biol Chem.* 1990;265:6118–25. [CrossRef]
71. Löbel D, Marchese S, Krieger J, Pelosi P, Breer H. Subtypes of odorant-binding proteins: Heterologous expression and ligand binding. *Eur J Biochem.* 1998;254:318–24. [CrossRef]
72. Böcskei Z, Groom CR, Flower DR, Wright CE, Phillips SE, Cavaggioni A, et al. Pheromone binding to two rodent urinary proteins revealed by X-ray crystallography. *Nature.* 1992;360:186–8. [CrossRef]
73. Hurst JL, Payne CE, Nevison CM, Marie AD, Humphries RE, Robertson DH, et al. Individual recognition in mice mediated by major urinary proteins. *Nature.* 2001;414:631–4. [CrossRef]
74. Robertson DHL, Beynon RJ, Evershed RP. Extraction, characterization, and binding analysis of two pheromonally active ligands associated with major urinary protein of house mouse (*Mus musculus*). *J Chem Ecol.* 1993;19:1405–16. [CrossRef]
75. Spinelli S, Vincent F, Pelosi P, Tegoni M, Cambillau C. Boar salivary lipocalin: Three-dimensional X-ray structure and androstenol/androstenone docking simulations. *Eur J Biochem.* 2002;269:2449–56. [CrossRef]
76. Marchese S, Pes D, Scaloni A, Carbone V, Pelosi P. Lipocalins of boar salivary glands binding odours and pheromones. *Eur J Biochem.* 1998;252:563–8. [CrossRef]
77. Singer AG, Macrides F, Clancy AN, Agosta WC. Purification and analysis of a proteinaceous aphrodisiac pheromone from hamster vaginal discharge. *J Biol Chem.* 1986;261:13323–6. [CrossRef]
78. Vincent F, Löbel D, Brown K, Spinelli S, Grote P, Breer H, et al. Crystal structure of aphrodisin, a sex pheromone from female hamster. *J Mol Biol.* 2001;305:459–69. [CrossRef]
79. Mastrogiacomo R, Chiara D, Niccolini A, Serra A, Gazzano A, Scaloni A, Pelosi P. An odorant-binding protein is abundantly expressed in the nose and in the seminal fluid of the rabbit. *PLoS One.* 2014;9:e111932. [CrossRef]
80. Asai H, Kasai H, Matsuda Y, Yamazaki N, Nagawa F, Sakano H, Tsuboi A. Genomic structure and transcription of a murine odorant receptor gene: differential initiation of transcription in the olfactory and testicular cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 1996;221:240–7. [CrossRef]
81. Touhara K, Sengoku S, Inaki K, Tsuboi A, Hirono J, Sato T, et al. Functional identification and reconstitution of an odorant receptor in single olfactory neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:4040–5. [CrossRef]
82. Fukuda N, Yomogida K, Okabe M, Touhara K. Functional characterization of a mouse testicular olfactory receptor and its role in chemosensing and in regulation of sperm motility. *J Cell Sci.* 2004;117:5835–45. [CrossRef]
83. Ottaviano G, Zuccarello D, Menegazzo M, Perilli L, Marioni G, Frigo AC, et al. Human olfactory sensitivity for bourgeonal and male infertility: a preliminary investigation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013;270:3079–86. [CrossRef]
84. Clapham DE. Calcium signaling. *Cell.* 2007;131:1047–58. [CrossRef]
85. Dascal N. Ion-channel regulation by G proteins. *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12:391–8. [CrossRef]
86. Sun Y, McGarrigle D, Huang X-Y. When a G protein-coupled receptor does not couple to a G protein. *Mol Biosyst.* 2007;3:849–54. [CrossRef]
87. Spehr J, Gelis L, Osterloh M, Oberland S, Hatt H, Spehr M, Neuhaus EM. G protein-coupled receptor signaling via Src kinase induces endogenous human transient receptor potential vanilloid type 6 (TRPV6) channel activation. *J Biol Chem.* 2011;286:13184–92. [CrossRef]
88. Hasin-Brumshtein Y, Lancet D, Olender T. Human olfaction: from genomic variation to phenotypic diversity. *Trends Genet.* 2009;25:178–84. [CrossRef]
89. Nozawa M, Kawahara Y, Nei M. Genomic drift and copy number variation of sensory receptor genes in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104:20421–6. [CrossRef]
90. Young JM, Endicott RM, Parghi SS, Walker M, Kidd JM, Trask BJ. Extensive copy-number variation of the human olfactory receptor gene family. *Am J Hum Genet.* 2008;83:228–42. [CrossRef]
91. Sinding C, Kemper E, Spornraft-Ragaller P, Hummel T. Decreased perception of bourgeonal may be linked to male idiopathic infertility. *Chem Senses.* 2013;38:439–45. [CrossRef]
92. Teves ME, Guidobaldi HA, Uñates DR, Sanchez R, Miska W, Publicover SJ, et al. Molecular mechanism for human sperm chemotaxis mediated by progesterone. *PLoS One.* 2009;4: e8211. [CrossRef]
93. Sun F, Bahat A, Gakamsky A, et al. Human sperm chemotaxis: both the oocyte and its surrounding cumulus cells secrete sperm chemoattractants. *Hum Reprod.* 2005;20:761–7. [CrossRef]
94. Boivin J, Bunting L, Collins JA, Nygren KG. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care. *Hum reprod.* 2007;22:1506–12. [CrossRef]
95. Rives N. Y chromosome microdeletions and alterations of spermatogenesis, patient approach and genetic counseling. *Ann Endocrinol (Paris).* 2014;75:112–4. [CrossRef]
96. Roy A, Lin Y-N, Matzuk MM. Genetics of idiopathic male infertility. In: Carrell DT, editor. *The Genetics of Male Infertility.* Humana Press. [CrossRef]

97. Hotaling JM. Genetics of male infertility. *Urol Clin North Am*. 2014;41:1–17. [CrossRef]
98. Suzuki HI, Yamagata K, Sugimoto K, Iwamoto T, Kato S, Miyazono K. Modulation of microRNA processing by p53. *Nature*. 2009;460:529–33. [CrossRef]
99. Tüttelmann F, Simoni M, Kliesch S, Ledig S, Dworniczak B, Wieacker P, Röpke A. Copy number variants in patients with severe oligozoospermia and Sertoli-cell-only syndrome. *PloS One*. 2011;6:e19426. [CrossRef]
100. Lopes AM, Aston KI, Thompson E, Carvalho F, Gonçalves J, Huang N, et al. Human spermatogenic failure purges deleterious mutation load from the autosomes and both sex chromosomes, including the gene DMRT1. *PLoS Genet*. 2013;9: e1003349. [CrossRef]
101. Teng Y-N, Chang Y-P, Tseng JT, Kuo P-H, Lee I-W, Lee M-S, Kuo P-L. A single-nucleotide polymorphism of the DAZL gene promoter confers susceptibility to spermatogenic failure in the Taiwanese Han. *Hum Reprod*. 2012;27:2857–65. [CrossRef]
102. Wu W, Lu J, Tang Q, Zhang S, Yuan B, Li J, et al. GSTM1 and GSTT1 null polymorphisms and male infertility risk: an updated meta-analysis encompassing 6934 subjects. *Sci Rep*. 2013;3:1–11. [CrossRef]
103. Gunes S, Al-Sadaan M, Agarwal A. Spermatogenesis, DNA damage and DNA repair mechanisms in male infertility. *Reprod Biomed Online*. 2015;31:309–19. [CrossRef]
104. Abhari A, Zarghami N, Farzadi L, Nouri M, Shahnazi V. Altered of microRNA expression level in oligospermic patients. *Iran J Reprod Med*. 2014;12:681–6. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/labs/pmc/articles/PMC4248154/>
105. Jungwirth A, Giwercman A, Tournaye H, Diemer T, Kopa Z, Dohle G, et al. European Association of Urology guidelines on Male Infertility: the 2012 update. *Eur Urol*. 2012;62:324–32. [CrossRef]
106. Harton GL, Tempest HG. Chromosomal disorders and male infertility. *Asian J Androl*. 2012;14:32–9. [CrossRef]
107. Gunes S, Arslan MA, Hekim GN, Asci R. The role of epigenetics in idiopathic male infertility. *J Assist Reprod Genet*. 2016;33:553–69. [CrossRef]
108. Olsson P, Laska M. Human male superiority in olfactory sensitivity to the sperm attractant odorant bourgeonal. *Chem Senses*. 2010;35:427–32. [CrossRef]