

УДК 573

МЕХАНИЗМЫ ХЕМОРЕЦЕПЦИИ И ТЕРМОРЕЦЕПЦИИ В ГАНГЛИИ ГРЮНЕБЕРГА

© 2021 г. Е.В. Бигдай, В.О. Самойлов, А.А. Синегубов

Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, 199034, Санкт-Петербург, наб. Макарова, 6

E-mail: bigday50@mail.ru

Поступила в редакцию 25.06.2020 г.

После доработки 10.07.2020 г.

Принята к публикации 22.07.2020 г.

Ганглий Грюнеберга — один из периферических отделов обонятельной сенсорной системы, специализирующийся на детекции жизнеугрожающих стимулов. В фокусе статьи находятся хеморецепторы нейронов ганглия и сопряженные с ними сигнальные пути, в совокупности обеспечивающие мультимодальную рецепторную функцию. Молекулярная организация рецепторного аппарата нейронов данного органа претерпевает значительные изменения в ходе онтогенеза, обеспечивая смену специализации в направлении от терморцепции в неонатальный период до хеморецепции на более поздних стадиях развития.

Ключевые слова: ганглий Грюнеберга, терморцепция, хеморецепция, гуанилатциклаза.

DOI: 10.31857/S0006302921010129

Скопление нервных клеток в предверии носовой полости мыши, в дальнейшем получившее название ганглия Грюнеберга (Grünebeng ganglion, GG), впервые было обнаружено в 1973 г. [1]. GG идентифицирован у множества млекопитающих, включая человека [2]. У грызунов он составляет порядка нескольких сотен нейронов, ограниченных от соединительной ткани GFAP- и S100β-позитивными, глиа-подобными клетками [3]. В отличие от других отделов периферической части обонятельной системы, клетки GG не являются частью эпителия и не составляют компактной структуры, они разбросаны в собственной пластинке слизистой оболочки предверия полости носа, образуя кластеры из нескольких десятков клеток, лишенных прямой связи с внешней средой [4].

Нетипичное для обонятельной системы строение данного органа привело к гипотезе о том, что данный ганглий является частью терминального нерва, однако маркеры его нейронов — гормон гонадотропин-рилизинга и ацетилхолинэстераза — обнаружены не были [5, 6]. Вместе с тем в ходе эмбриогенеза впервые популяция нейронов в предверии носа обнаруживается на четырнадцатые сутки и составляет часть эпителия. К шестнадцатым суткам они мигрируют в толщу соедини-

тельной ткани, приобретая характерную для взрослых морфологию [7]. В 2006 г. авторы работы [8] получили первые свидетельства того, что GG является частью обонятельной системы: применяя трансгенных мышей, экспрессирующих зеленый флуоресцирующий белок под промоторм характерного маркера дифференцированных нейронов основного обонятельного эпителия и эпителия вомероназального органа — ольфакторного маркерного белка (OMP), обнаружили экспрессию репортера в нейронах GG. Основная часть аксонов данных клеток образовывала синапсы в гломерулах передней части дополнительной обонятельной луковицы, что было независимо подтверждено различными методами [9, 10]. Таким образом, в начале XXI века было доказано, что GG принадлежит дополнительной обонятельной сенсорной системе, о чем свидетельствуют проекции аксонов.

Вместе с тем гломерулы, образуемые ими, имеют «ожерелье-подобное» строение, сходное с теми, к которым направляются нейриты экспрессирующих рецепторную гуанилатциклазу D нейронов основного обонятельного эпителия [12].

Несмотря на необычную локализацию, нейроны GG в некоторой степени гомологичны сенсорным клеткам основного обонятельного эпителия. Так, в ответ на удаление обонятельной луковицы они так же дегенерируют и восстанавливаются в течение, в среднем, 11 суток в неонатальный период [13], однако пул клеток-предше-

Сокращения: GG — ганглий Грюнеберга (Grünebeng ganglion), OMP — ольфакторный маркерный белок, TAAR — рецепторы следовых аминов.

ственников на данный момент не идентифицированы. Подобие так же выражается в наличии специализированных органелл – жгутиков, в которых локализируются хеморецепторы и компоненты их сигнальной трансдукции [2]. Между тем уже в ходе ранних исследований GG гигантской белозубки (*Suncus murinus*) было обнаружено, что, в отличие от нейронов других отделов обонятельной системы, они не контактируют непосредственно с внешней средой и, как и тело нейрона, на всем протяжении покрыты сателлитными клетками [5].

Строение GG детально охарактеризовано для четырех видов грызунов: C57BL/6J мышей (*Mus musculus*), крыс Wistar (*Rattus norvegicus*), сирийских хомячков (*Mesocricetus auratus*) и монгольских песчанок (*Meriones unguiculatus*) [14]. Хотя общие черты – наличие инвагинированных жгутиков и глия-подобных вспомогательных клеток – присутствуют у ганглиев всех рассмотренных видов, детали их строения значительно различаются. Так, в широких пределах варьирует соотношение числа сателлитных клеток и нейронов, количество и длина жгутиков, форма и размеры тел нейронов. Особенно необычно обнаружение у сирийских хомячков атипичных жгутиков с конфигурацией цитоскелета $>9+0$. В отличие от нейронов основного обонятельного эпителия, отчетливая кластеризация компонентов сигнальной трансдукции хеморецепторов в пределах цилий наблюдается только у мышей и значительно менее выражена у других видов. В сумме полученные данные указывают на высокую степень дивергенции данного органа даже у близкородственных видов, не наблюдаемую для других отделов обонятельной сенсорной системы [15].

ХЕМОРЕЦЕПТОРЫ НЕЙРОНОВ ГАНГЛИЯ ГРЮНЕБЕРГА

Следует отметить, что в отличие от других периферических отделов обонятельной системы, функциональная роль GG изменяется по мере взросления животного, и репертуар рецепторов претерпевает значительные изменения в ходе онтогенеза. Своего пикового развития GG достигает в позднем эмбриональном периоде, в дальнейшем неуклонно атрофируясь [16]. Вместе со снижением численности клеток происходит смена доминантных типов рецепторов. Было обнаружено, что ольфакторные рецепторы, характерные для основной обонятельной системы, отсутствуют в GG. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией была выявлена экспрессия десяти ольфакторных рецепторов, но с помощью гибридизации *in situ* был идентифицирован только один из них – OR256-17 [17]. Его экспрессия, как и иммунореактивность к основным компонентам

канонической сигнальной трансдукции – anti-аденилатциклаза III и anti-G_{olf/s}, – выявляется лишь в небольшой фракции клеток ($>1\%$ от всей популяции) и ограничена стадиями E16 – P0.

Применяя ПЦР с обратной транскрипцией с дегенеративными праймерами к мРНК ольфакторных рецепторов, вомероназальных рецепторов I и II подтипов, авторы работы [15] обнаружили практически полное отсутствие мРНК указанных генов, за исключением соответствующих вомероназальным рецепторам II типа семейства C. Основным оказался ранее не идентифицированный V2r83. V2r83-позитивные клетки составляют большинство из всех нейронов GG на всех стадиях онтогенеза, достигая пика в неонатальный период (83.2 % от всех ОМР-позитивных нейронов). В дальнейшем, V2r83-нейроны несколько снижаются в своей численности, однако составляют большинство в течении всей жизни.

Другим классом хеморецепторов, представленным в GG, являются рецепторы следовых аминов (TAAR) [18]. У мышей данный класс составляет 15 интактных генов, все представители которого, за исключением *Taar1*, встречаются в основном обонятельном эпителии, составляя отдельную функциональную подсистему детекции аминов [19]. С помощью ПЦР с обратной транскрипцией была обнаружена экспрессия шести генов: *Taar2*, *Taar4*, *Taar5*, *Taar6*, *Taar7A* и *Taar7D*. Общее количество TAAR-позитивных нейронов значительно убывает, начиная с E17.5, составляя популяцию лишь в несколько десятков клеток у взрослых животных. Соотношение различных типов было определено только для новорожденных мышей, у которых доминирующими оказались *Taar6* и *Taar7*.

V2r83, рецепторы следовых аминов и транзитивно экспрессируемый OR256-17 составляют весь репертуар хеморецепторов GG на эмбриональной стадии развития и в период новорожденности [18]. При этом по данным иммуногистохимии и *in situ* гибридизации в течение этих этапов онтогенеза один нейрон экспрессирует один рецептор. Однако у взрослых животных (6–8 недель) суммарное количество V2r83- и TAAR-позитивных клеток в пять раз ниже, чем количество всех ОМР-позитивных клеток.

Вышеперечисленные рецепторы ранее были обнаружены и в других отделах обонятельной системы. Между тем авторы работы [20] идентифицировали в качестве хеморецепторов нейронов GG представителей семейства вкусовых рецепторов типа II, отвечающих за восприятие горечи. 3 из 35 [19] известных функциональных генов данного семейства экспрессируются в GG: *Tas2r115*, *Tas2r131* и *Tas2r143*. Частота встречаемости этих трех белков, как и возможность их коэкспрессии с классическими «обонятельными»

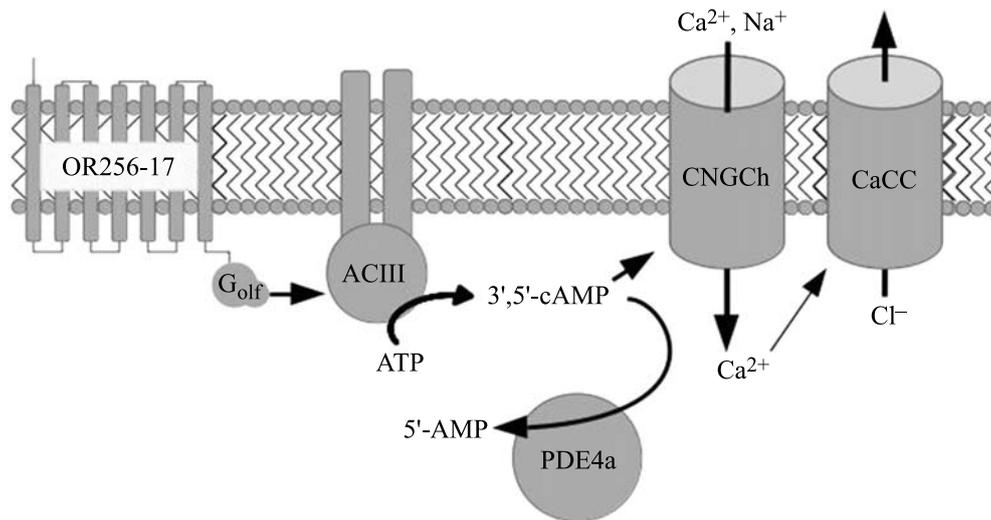


Рис. 1. Механизм канонической сигнальной трансдукции в нейронах основного обонятельного эпителия включает в себя G-белок G_{olf} , аденилатциклазу III, циклонуклеотид-зависимые и кальций-активируемые хлорные каналы. Выделены компоненты, обнаруженные в OR256-17-экспрессирующих нейронах GG.

рецепторами, неизвестна. Однако иммуногистохимически TAS2R-позитивные нейроны обнаруживаются в том числе и у новорожденных мышей, у которых, согласно ранее опубликованному данным [18], все OMP-позитивные нейроны экспрессируют либо V2r83, либо один из рецепторов следовых аминов, что косвенно указывает на их колокализацию с TAS2R в пределах одного нейрона.

Помимо рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), у грызунов идентифицированы нейроны, экспрессирующие рецепторные гуанилатциклазы. В субпопуляции обонятельных нейронов обнаружены клетки, экспрессирующие рецепторную гуанилатциклазу D (GC-D) [22] и использующие цГМФ-опосредованный механизм трансдукции, отвечая на такие стимулы, как два Na-уретических пептидных гормона – урогуанилин и гуанилин [23]. Семейство рецепторных гуанилатциклаз у мышей составляет семь генов [24], из которых в GG представлена только рецепторная гуанилатциклаза G (GC-G). Она коэкспрессируется всеми V2r83-позитивными клетками и отсутствует в TAAR-позитивных клетках [25].

КОМПОНЕНТЫ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ В GG

Трансдукция в TAAR- и OR256-17-экспрессирующих нейронах. Механизм хемотрансдукции начинается со взаимодействия раздражителя со специфическим рецептором. Для основного обонятельного эпителия характерна гетерогенность механизмов обонятельной рецепции [26]. Однако лучше других исследованы механизмы, осуществ-

ляющиеся через G_{olf} , стимулирующим в ответ на действие одоранта аденилатциклазу III. Обязательными компонентами ольфакторной трансдукции являются также кальций-активируемые хлорные каналы и циклонуклеотид-зависимые каналы, селективные к цАМФ [27] (рис. 1).

В GG была обнаружена фракция клеток, экспрессирующая аденилатциклазу III и $G_{olf/s}$ [15]. Она составляет лишь небольшую часть, близкую по своему количеству к OR256-17 по данным гибридизации *in situ*, и присутствует лишь у мышей на стадии E16. Позже доминирующая в основном обонятельном эпителии цАМФ-фосфодиэстераза 4a, а также и OR256-17 [28] не выявляются. Вероятно, на ранней стадии развития мышей нейроны GG обеспечивают ольфакторную рецепцию, механизм трансдукции которой осуществляется через ольфакторные рецепторы OR256-17, сопряженные с аденилатциклазой III и $G_{olf/s}$. В более поздний период эта функция исчезает. Об этом свидетельствуют данные, в которых показано, что у новорожденных не выявляются G_{olf} , PDE4a и циклонуклеотид-зависимые каналы, селективные к цАМФ – CNGA2, CNGB1 и CNGA4.

На смену нейронам, экспрессирующим OR256-17, приходят клетки с другим типом рецепторов. Среди них особый интерес вызывают рецепторы следовых аминов, которые в основном обонятельном эпителии сопряжены с G_{olf} [29]. В отличие от OR256-17, TAAR-позитивные нейроны составляют значительную популяцию клеток GG новорожденных. Иммуногистохимически обнаружена колокализация TAAR и характерных

для сигнальной системы в клетках вомероназального органа G-белков $G_{i/o}$ [28], но ни функциональная сопряженность этих белков, ни другие компоненты их сигнальных путей в TAAR-позитивных нейронах не обнаружены. Поэтому роль, которую играют TAAR в нейронах GG, пока спорна.

Известно, что во вкусовых сенсорных клетках, отвечающих за рецепцию горечи, белком, сопряженным с этими рецепторами, является густдучин (G_T) [30]. В изолированных с помощью лазерной микродиссекции нейронах GG, как и во вкусовых клетках, обнаружена экспрессия мРНК, кодирующей альфа-субъединицу данного белка – *Gnat3* [20]. Иммунореактивность к anti-GNAT3 и anti-TAS2R143 колокализовалась в одних и тех же клетках. Между тем ПЦР с обратной транскрипцией с праймерами к мишеням GNAT3 – фосфолипазе $\beta 2$ (*Plcb2*) и меластиновому каналу M5 (*Trpm5*) – не позволила детектировать продукт ампликации. Функционально воздействие предполагаемых лигандов данных рецепторов на нейроны GG ведет к повышению концентрации цитозольного кальция. Аналогичные результаты были получены и в опытах с гетерологической экспрессией TAS2R143. В совокупности это свидетельствует об отличном от вкусовых рецепторных клеток механизме трансдукции в нейронах GG.

Компоненты сигнальной трансдукции V2r83-экспрессирующих нейронов. Наиболее крупной по числу клеток популяцией в GG на всех этапах онтогенеза представлены нейроны, экспрессирующие V2r83. В вомероназальном органе трансдукция сигнала осуществляется через $G_{i/o}$, основной мишенью которого является фосфолипаза C β [31]. Образующиеся при этом вторичные посредники открывают инозитолтрифосфат-чувствительные кальциевые каналы эндоплазматического ретикулума и меластиновые каналы, в первую очередь – TRPM2.

Однако несмотря на то что V2r83-позитивные нейроны GG экспрессируют начальные компоненты сигнального пути, присущего вомероназальным клеткам ($G_{i/o}$), меластиновые каналы в GG не обнаруживаются. Вероятно, в механизме трансдукции в клетках GG, экспрессирующих V2r83, участвует не фосфоинозитидная сигнальная система, а гуанилатциклазная, поскольку в данных нейронах выявлена специфическая для GG рецепторная гуанилатциклаза G (GC-G) [29], а также в этой фракции клеток новорожденных мышей и взрослых животных идентифицированы такие компоненты гуанилатциклазного каскада, как фосфодиэстераза 2a (PDE2a) [32], цГМФ-зависимая протеинкиназа II (GMKII), а также типичные для GG, содержащие субъединицу CN-

GA3 циклонуклеотид-зависимые каналы, чувствительные к цГМФ [28].

МУЛЬТИМОДАЛЬНОСТЬ РЕЦЕПЦИИ В GG

Впервые хеморецепторная функция GG была обнаружена авторами работы [3] при применении в качестве пахучего стимула неидентифицированной смеси веществ, сорбированных из атмосферы в ходе умерщвления мышей в CO₂-камере.

Анализ активации «ожерелье-подобных» гомерулов в GG в ответ на хемостимуляцию позволил обнаружить их реакцию на 2,5-диметилпиразин и 2-гептанон [33]. Исходя из этого, авторы работы [34] исследовали реакцию нейронов GG на серию структурно схожих с 2,5-диметилпиразином веществ. Среди всего перечня одорантов им удалось найти лишь один лиганд – 2,3-диметилпиразин, взаимодействие с которым было подтверждено электрофизиологическими методами [35].

Реагирующими на препарат были клетки, которые принадлежали к субпопуляции V2r83-позитивных. V2R – второй основной класс сенсорных клеток в вомероназальном органе. Они обнаруживают несколько семейств пептидных и протеиновых феромонов, которые являются важными для химической коммуникации и регуляции социального поведения. Кандидатные лиганды для V2Rs включают в себя три семейства полипептидов: major urinary proteins (MUPs); major histocompatibility complex (MHC) peptides; exocrine gland-secreting peptide (ESP). Вомероназальные сенсорные клетки, экспрессирующие V2R, обнаруживают комбинаторную коэкспрессию различных V2Rs, означая, что эти клетки, по-видимому, составляют исключение из правила «одна клетка – один рецептор» для хемосенсорных клеток [36].

Нокаутированные по CNGA3 и GC-G мыши, т.е. с отсутствующей функциональной сигнальной системы гуанилатциклазы G, не реагировали на 2,3-диметилпиразин деполаризацией нейронов, что свидетельствует о том, что данное вещество в механизм трансдукции вовлекает именно эту сигнальную систему (рис. 2). Однако чувствительные к 2,3-диметилпиразину клетки удалось обнаружить только на ранних стадиях постнатального периода, когда 2,3-диметилпиразин, вероятно, выполняет важную для выживания молодых животных роль.

Об этом говорят данные, полученные в работе [37], в которой был проведен поиск лигандов на основе пиридин- и пиразинсодержащих мотивов. Полученные результаты привели к выводу о структурной гомологии лигандов рецепторов GG с выделяемыми хищниками с мочой веществами. Поведенческие эксперименты показали, что эти идентифицированные лиганды индуцировали ре-

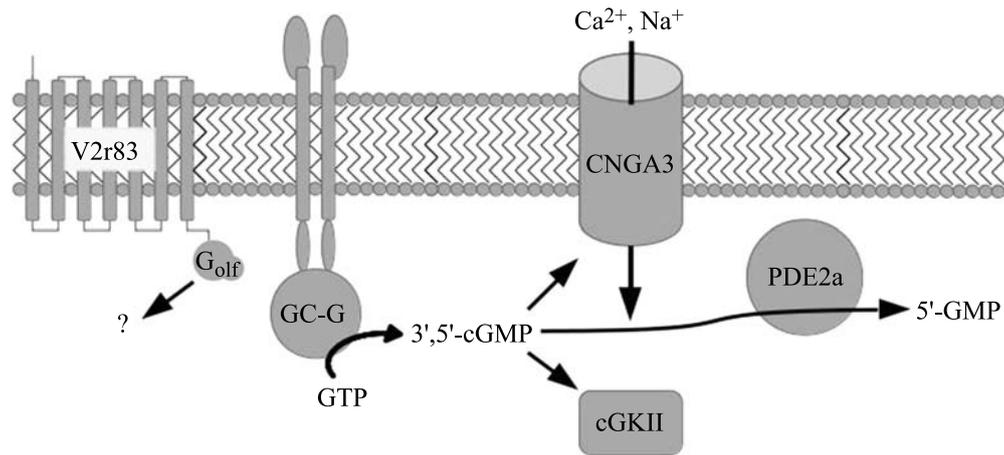


Рис. 2. Механизм трансдукции GC-G в субпопуляции V2r83-положительных нейронов включает в себя циклонуклеотид-зависимые каналы и цГМФ-зависимую протеинкиназу II; PDE2a – ключевой фермент деградации цГМФ.

акцию избегания, сопровождающуюся повышением артериального давления, и являлись стрессорным фактором для взрослых мышей.

В качестве лиганда, действующего на GG, был идентифицирован также 2-sec-бутил-4,5-дигидротиазол. Как и другие, он инициирует реакцию избегания у мышей и повышение уровня цитозольного кальция в клетках GG [37]. И поведенческие реакции, и формирование рецепторного потенциала в ответ на стимуляцию отсутствовали у GC-G-нокаутных мышей, также указывая на роль цГМФ внутриклеточной сигнальной системы в механизме трансдукции sec-бутил-4,5-дигидротиазола. Это предположение убедительно доказали авторы работы [38], которые, используя гетерологическую экспрессию, впервые подтвердили, что 2-sec-бутил-4,5-дигидротиазол связывается с экстрацеллюлярным доменом GC-G, стимулирует каталитическую активность фермента, и получили величину $K_D = 78.3$ нМ.

Как видно из вышеизложенного, своего пикового развития GG достигает в ранние периоды онтогенеза. Эта особенность стимулировала поиск возможной роли данного сенсорного органа во взаимодействии матери и ребенка.

Действительно, их сепарация вела к активации нейронов, что проявлялось в повышении экспрессии c-Fos – протоонкогена, ранее использованного для мониторинга активации нейронов основного обонятельного эпителия одорантами [43]. Необычность явления состояла в том, что унилатеральная окклюзия носового прохода не вызывала исчезновения реакции, которая наблюдалась только в V2r83-положительных клетках. Было предположено, что хеморецепция не участвует в данном феномене [40], а в качестве объяснения предложена и в дальнейшем подтверждена гипотеза термочувствительности этих нейронов [11, 40–42].

теза термочувствительности этих нейронов [11, 40–42].

В периферической нервной системе млекопитающих термочувствительные рецепторы принадлежат семейству TRP. Среди них основную роль в реакции на понижение температуры играют TRPM8 и TRPA1. В ответ на действие их агонистов – ментола, ицилина и аллилизотиоцианата – авторы работы [42] не получили значимого повышения концентрации кальция в клетках, что может свидетельствовать об отсутствии TRPM8 и TRPA1 в GG. Это предположение подтверждается отсутствием экспрессии *Trpm8* в клетках ганглия [32], а также тем, что у мышей, нокаутированных по *Trpa1*, не выявлялось ослабления термочувствительности у нейронов GG.

Тот факт, что основным внутриклеточным посредником в данных нейронах является цГМФ, привел к дискуссии о сходстве GG с термо- и хеморецепторным аппаратом нематоды *Caenorhabditis elegans*. Помимо сходства в адекватных раздражителях и гомологичности механизмов трансдукции, в этих нейронах обнаружено сходство в последовательностях генов, кодирующих компоненты цГМФ-зависимого пути: GC-G имеет 29%-ю идентичность и 65%-ю схожесть с DAF-11, CNGA3 и TAX-4 – 44% и 91%, PDE2A и pde-2 – 38% и 58%, cGKII и egl-4 – 47% и 96% соответственно [43]. Такое сходство между нейронами GG млекопитающих и нейронами AWA нематоды свидетельствует о консерватизме молекулярных механизмов хемо- и терморецепции, сохранившихся в процессе эволюции.

Так, у *C. elegans* термотаксис реализуется преимущественно за счет функционирования рецепторной гуанилатциклазы DAF-11, локализуемой в мембране жгутиков AWA-нейронов. Сигнальный каскад представлен TAX-4, pde-2 и egl-4.

Идентифицированные рецепторы нейронов GG, их адекватные раздражители и механизмы трансдукции

Рецепторы	Адекватный раздражитель	Механизм трансдукции
V2r83	?	?
GC-G	1. Пониженная температура в диапазоне от 11.9 до 21.9°C. 2. Ряд природных каиромонов хищников и их синтетических аналогов	GC-G – цГМФ – CNGA3
TAS2R115, TAS2R131 и TAS2R143	Ряд веществ, ранее идентифицированных как горечи и сходных с метаболитами в моче хищников*	GPCR – Gt – ?**
OR256-17	Широкий спектр одорантов, в том числе следовые амины*	GPCR – G _{olf} – аденилатциклаза III – CNG**
TAARs	Следовые амины*	?

Примечание. * – Лиганды, взаимодействие с которыми показано в других отделах обонятельной системы и/или в системах гетерологической экспрессии; ** – предполагаемый механизм, построенный на основе морфологических данных.

Реакция V2r83-позитивных нейронов GG на понижение температуры реализуется с помощью сходного механизма трансдукции сигнала. Исследования на нейронах GG показали, что L-цис-дилтиазем – антагонист CNG-каналов – полностью блокирует ответ на охлаждение, а 8-бром-цГМФ имитирует действие температуры [42]. В качестве мишени вторичного посредника предполагается CNGA3, локализованный в мембране жгутиков [44]. На это указывают данные, полученные на нокаутных по *Cnga3* мышах. Нейроны их GG реагируют на изменение температуры повышением концентрации кальция в цитозоле, но в то же время термочувствительные клетки отвечают на повышение внутриклеточной концентрации цГМФ при введении 3-изобутил-1-метилксантина (неселективного ингибитора фосфодиэстераз) и не чувствительны к активатору аденилатциклазы III форсколину [42]. Таким образом, в механизме термотрансдукции в качестве температурного сенсора выступает гуанилатциклаза GC-G, активация которой повышает внутриклеточную концентрацию цГМФ, открывающего циклонуклеотид-зависимые каналы, генерируя рецепторный потенциал в жгутиках. Изменяя активацию гломерул в ответ на температурное воздействие GG по уровню экспрессии *c-Fos*, Vumbalo et al. получили сходные данные – у CNGA3-нокаутных мышей чувствительность к охлаждению снижалась [11]; посредством той же техники были получены аналогичные результаты и на препаратах GG [45].

В дальнейшем в аксонах этих нейронов генерируется потенциал действия, распространяющийся к гломерулам. Электрофизиологические методы выявили характерную для нейронов GG спонтанную генерацию потенциалов действия, которая позволила всю популяцию разделить на три группы: 1) группа, генерирующая повторные

одиночные потенциалы, 2) группа с фазной и 3) группа со спорадической активностью [46]. Возможно, эта активность обуславливается функционированием CNG-каналов в мембране жгутиков клеток GG в отсутствие внешнего раздражителя, как это происходит в обонятельных жгутиках сенсорных нейронов различных типов животных [47]. В ответ на снижение температуры потенциала действия возникает за счет совокупного входящего натриевого тока в данных клетках, состоящего из двух фракций, из которых одна – относительно резистентная к действию тетродотоксина.

Обнаруженные в GG рецепторы, их сигнальные каскады и адекватные раздражители суммированы в таблице. Таким образом, рецепторная гуанилатциклаза G является ключевым ферментом в хемо- и терморцепции в большинстве нейронов ганглия Грюнеберга. Активируясь при сдвиге температуры в диапазоне от 11.9 до 21.9°C либо связываясь с лигандом, GC-G катализирует образование цГМФ – вторичного посредника, открывающего циклонуклеотид-зависимые каналы A4. Другой рецепторной подсистемой в GG являются вкусовые рецепторы подтипа II, сопряженные с густдудином. Сигнальный каскад, активируемый в ответ на связывание лиганда остается неизвестным. В совокупности эти две системы обеспечивают детекцию жизнеугрожающих раздражителей. В ранний постнатальный период доминирует терморцепторная функция GG, обеспечивая регуляцию взаимодействия с матерью. У взрослых животных данный орган функционирует преимущественно как хеморцепторный, обеспечивая, с одной стороны, восприятие веществ, эмитируемых другими животными во время опасности, с другой – каиромонов хищников.

Остается неясной роль транзиторной экспрессии OR256-17 в GG на эмбриональной стадии развития. В основном обонятельном эпителии OR256-17-позитивные клетки демонстрируют чрезвычайно широкий профиль чувствительности, включая и следовые амины в том числе [48].

Так же на данный момент неизвестны функции и механизмы трансдукции для других рецепторов GG — V2r83 и TAAR. Ранее они были идентифицированы в других отделах периферической части обонятельной сенсорной системы, однако, исходя из совокупности приведенных данных, ассоциированные с ними сигнальные пути отличны от типичных для вомероназального органа и основного обонятельного эпителия соответственно.

ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2014–2020 годы (ГП-14, раздел 63).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая работа не содержит описания исследований с использованием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. H. Grüneberg, *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* **140** (1), 39 (1973).
2. J. Fleischer and H. Breer, *Histol. Histopathol.* **25** (7), 909 (2010).
3. J. Brechbühl, M. Klaey, and M. C. Broillet, *Science* **321** (5892), 1092 (2008).
4. S. H. Fuss, M. Omura, and P. Mombaerts, *Eur. J. Neurosci.* **22** (10), 2649 (2005).
5. T. Tachibana, N. Fujiwara, and T. Nawa, *Arch. Histol. Cytol.* **53** (2), 147 (1990).
6. J. Fleischer, N. Hass, K. Schwarzenbacher, et al., *Histochem. Cell Biol.* **125** (4), 337 (2006).
7. J. Fleischer, K. Schwarzenbacher, S. Besser, et al., *J. Neurochem.* **98** (2), 543 (2006).
8. S. H. Fuss, M. Omura, and P. Mombaerts, *Eur. J. Neurosci.* **22** (10), 2649 (2005).
9. D. Roppolo, V. Ribaud, V. P. Jungo, et al., *Eur. J. Neurosci.* **23** (11), 2887 (2006).
10. M. J. Storan and B. Key, *J. Comp. Neurol.* **494** (5), 834 (2006).
11. R. Bumbalo, M. Lieber, L. Schroeder, et al., *Cell. Mol. Neurobiol.* **37** (4), 729 (2017).
12. R. E. Cockerham, A. C. Puche, and S. D. Munger, *PLoS One* **4** (2), e4657 (2009).
13. F. Chehrehasa, A. Jacques, J. A. St John, and J. A. K. Ekberg, *Brain Res.* **1688**, 65 (2018).
14. J. Brechbühl, M. Klaey, F. Moine, et al., *Front. Neuroanat.* **8**, 87 (2014).
15. N. Falk, M. Lösl, N. Schröder, and A. Gießl, *Cells* **4** (3), 500 (2015).
16. H. Breer, J. Fleischer, and J. Strotmann, *Cell Mol. Life Sci.* **63** (13), 1465 (2006).
17. J. Fleischer, K. Schwarzenbacher, S. Besser, et al., *J. Neurochem.* **98** (2), 543 (2006).
18. J. Fleischer, K. Schwarzenbacher, and H. Breer, *Chem. Senses* **32** (6), 623 (2007).
19. R. R. Gainetdinov, M. C. Hoener, and M. D. Berry, *Pharmacol. Rev.* **70** (3), 549 (2018).
20. F. Moine, J. Brechbühl, and M. Nenniger Tosato, et al., *BMC Biol.* **16**, 12 (2018).
21. J. Chandrashekar, M. A. Hoon, N. J. Ryba, and C. S. Zuker, *Nature* **444** (7117), 288 (2006).
22. H. J. Fülle, R. Vassar, D. C. Foster, et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (8), 3571 (1995).
23. F. Zufall, S. D. Munger, *Mol. Cell. Biochem.* **334** (1), 191 (2010).
24. M. Kuhn, *Physiol. Rev.* **96** (2), 751 (2016).
25. K. Mamasuew, N. Hofmann, V. Kretschmann, et al., *Neurosignals* **19** (4), 198 (2011).
26. Е. В. Бигдай, *Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова* **90** (6), 710 (2004).
27. C. Y. Su, K. Menuz, and J. R. Carlson, *Cell* **139** (1), 45 (2009).
28. C. Y. Liu, S. E. Fraser, D. S. Koos, *J. Comp. Neurol.* **516** (1), 36 (2009).
29. J. Zhang, R. Pacifico, D. Cawley, et al., *J. Neurosci.* **33** (7):3228, (2013).
30. G. T. Wong, K. S. Gannon, and R. F. Margolskee, *Nature* **381** (6585), 796 (1996).
31. A. Pérez-Gómez, B. Stein, T. Leinders-Zufall, and P. Chamero, *Front. Neuroanat.* **8**, 135 (2014).
32. J. Fleischer, K. Mamasuew, and H. Breer, *Histochem. Cell Biol.* **131** (1), 75–88 (2009).
33. W. Lin, J. Arellano, B. Slotnick, D. Restrepo, *J. Neurosci.* **24** (14), 3703 (2004).
34. K. Mamasuew, N. Hofmann, H. Breer, and J. Fleischer, *Chem. Senses* **36** (3), 271 (2011).
35. W. Hanke, K. Mamasuew, M. Biel, et al., *Neurosci. Lett.* **539**, 38 (2013).
36. S. D. Munger, T. Leinders-Zufall, and F. Zufall, *Annu. Rev. Physiol.* **71**, 115 (2009).
37. J. Brechbühl, F. Moine, M. N. Tosato, et al., *Front. Neurosci.* **9**, 253 (2015).
38. Y. C. Chao, J. Fleischer, and R. B. Yang, *EMBO J.* **37** (1), 39 (2018).

39. E. M. Norlin, V. Vedin, S. Bohm, and A. Berghard, *J. Neurochem.* **93** (6), 1594 (2005).
40. K. Mamasuew, H. Breer, and J. Fleischer, *Eur. J. Neurosci.* **28** (9), 1775 (2008).
41. R. Bumbalo, M. Lieber, E. Lehmann, et al., *Neuroscience* **366**, 149 (2017).
42. A. Schmid, M. Pyrski, M. Biel, et al., *J. Neurosci.* **30** (22), 7563 (2010).
43. J. Brechbühl, F. Moine, and M. C. Broillet, *Front. Behav. Neurosci.* **7**, 193 (2013).
44. C. Y. Liu, S. E. Fraser, and D. S. Koos, *J. Comp. Neurol.* **516** (1), 36 (2009).
45. K. Mamasuew, S. Michalakis, H. Breer, et al., *Cell. Mol. Life Sci.* **67** (11), 1859 (2010).
46. C. Y. Liu, C. Xiao, S. E. Fraser, et al., *J. Neurophysiol.* **108** (5), 1318 (2012).
47. S. J. Kleene, *Chem Senses* **33** (9), 839 (2008).
48. B. Tazir, M. Khan, P. Mombaerts, and X. Grosmaître, *Eur. J. Neurosci.* **43** (5), 608 (2016).

Mechanisms of Chemoreception and Thermoreception in the Grueneberg Ganglion

E.V. Bigdai, V.O. Samoilov, and A.A. Sinigubov

**Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, Saint-Petersburg, 199034 Russia*

The Grueneberg ganglion is an olfactory compartment in the peripheral structure of the sensory system that can detect threat-relevant stimuli. In this study, we focus on the chemoreceptors of the ganglion neurons and signaling pathways associated with them. Complex interaction between these components allows the ganglion to function as a multimodal sensory system. The molecular mechanism that orient olfactory receptor neurons of the Grueneberg ganglion undergoes significant changes during ontogenesis, promoting transition from thermoreception in the neonatal period to chemoreception at later stages of development.

Keywords: Grueneberg ganglion, thermoreception, chemoreception, guanylate cyclase