УДК 599+591.58

ЭВОЛЮЦИЯ ФЕРОМОНОВ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

© 2021 г. В. В. Вознесенская¹, *, М. А. Ключникова¹, Т. К. Лактионова¹

¹Институт проблем экологии и эволюции им. А.Н. Северцова РАН
Ленинский пр., 33, Москва, 119071 Россия

*E-mail: veravoznessenskaya@gmail.com

Поступила в редакцию 11.11.2020 г.

После доработки 27.11.2020 г.

Принята к публикации 16.12.2020 г.

Химическая коммуникация является наиболее древним способом обмена информацией между живыми организмами. Для большинства видов млекопитающих анализ запаховых раздражителей является определяющим в организации сложных форм поведения. Обзор посвящен анализу роли феромонов в организации поведения млекопитающих в эволюционном аспекте. Дискуссия о существовании феромонов человека привлекает внимание широкой научной общественности на протяжении последних десятилетий: отдельный раздел обзора отведен этой проблематике. Особое внимание уделено закономерностям изменения нейроанатомического субстрата и пула функциональных генов, кодирующих обонятельные и вомероназальные рецепторы млекопитающих, включая человека. Рассмотрены перспективы исследований в данной области.

DOI: 10.31857/S004445962102007X

Обонятельный анализатор – филогенетически одна из древнейших сенсорных систем организма. Для большинства видов млекопитающих анализ запаховых раздражителей является определяющим в организации сложных форм поведения. У млекопитающих (в зависимости от вида) насчитывают от 500 до 2000 обонятельных рецепторов. Кодирующие их гены составляют от 3 до 5% от общего числа генов в организме, и суперсемейство генов обонятельных рецепторов является вторым по численности после пула генов, кодирующих рецепторы иммунной системы, что указывает на исключительную биологическую роль обоняния у млекопитающих. Традиционно все пахучие вещества разделяют на химические сигналы/феромоны и обычные одоранты. Первые являются компонентами запаха тела человека или животных и могут участвовать во внутривидовой и межвидовой химической коммуникации. Более полувека назад немецким биохимиком Петером Карлсоном и швейцарским энтомологом Мартином Люшером был введен новый термин “феромон” для обозначения выделяемых насекомыми во внешнюю среду веществ, которые воспринимаются особью того же вида и вызывают у нее специфическую реакцию или процесс развития (Carlson, Luscher, 1959). Ранее эту функциональную группу соединений относили к так называемым гомойогормонам – подгруппе эктогормонов (Bethe, 1932), и введение термина во многом было необходимо для того, чтобы вывести феромоны

из поля эндогенных регуляторов физиологических функций – гормонов. Первым феромоном, для которого была определена химическая структура, стал половой аттрактант тутового шелкопряда *Bombyx mori* бомбикол (Butenandt et al., 1959). По сей день достаточно часто встречается употребление термина “феромон” именно в значении “афродизиак”, несмотря на то, что исходное определение было сформулировано гораздо шире. Открытие ряда эффектов феромонального характера у домовых мышей способствовало стремительному распространению термина “феромон” на другие систематические группы животных и в первую очередь на млекопитающих. Однако социальное поведение млекопитающих в ответ на внешние сигналы не столь жестко детерминировано, как у насекомых, и может зависеть от целого набора параметров, например, от контекста и предшествующего ольфакторного опыта. Кроме того, млекопитающих от насекомых отличает большая пластичность нервной системы. Индивидуальный ольфакторный опыт может в значительной степени изменить чувствительность к одорантам и даже индуцировать чувствительность к отдельным веществам и смесям, к которым исходно они не были чувствительны (Voznessenskaya et al., 1995, 1999; Соколов и др., 1996; Соколов, Вознесенская, 1997). Вслед за классическим определением феромона по функциональному признаку были выделены группы феромонов-праймеров и феромонов-релизеров. Феромоны-

релизеры вызывают немедленный поведенческий ответ. Например, 5 α -андрост-16-ен-3-он (андростенон), обнаруженный в слюне хряка, вызывает принятие позы лордоза у свиней (Melrose et al., 1971). Праймер-феромоны запускают долговременные физиологические реакции, преимущественно гормональные. Например, тестостерон-зависимые компоненты мочи самцов домового мыши 2-*sec*-бутил-4,5-дигидро-1,2,4-триазол (SBT) и 2,3-дегидро-эхо-бrevикомин (ДНВ), выступая в роли праймер-феромонов, вызывают эструс у самок мышей и ускорение полового созревания у неполовозрелых самок (Novotny, 2003). Тем не менее следует отметить, что деление феромонов на праймеры и релизеры является достаточно условным, поскольку одно и то же вещество или смесь веществ в разных ситуациях может выполнять обе функции. Так, вышеупомянутые 2-*sec*-бутил-4,5-дигидро-1,2,4-триазол и 2,3-дегидро-эхо-бrevикомин в сочетании с мочой даже кастрированных самцов домовых мышей работают как феромоны-релизеры, вызывая агрессию у самцов своего вида (Novotny et al., 1985). Кроме того, эндокринный ответ на некоторые праймер-феромоны может происходить очень быстро, в течение буквально нескольких минут (Sachs, 1999). Наконец, праймер-эффекты, запускаемые обонятельными стимулами, могут сменяться в долгосрочной перспективе релизинг-эффектами. Следует также отметить достаточно обширную группу химических сигналов, которые несут значимую информацию об индивидууме, но не имеют очевидного праймер- или релизинг-эффекта. Это, прежде всего, информация о видовой принадлежности, поле, репродуктивном статусе, возрасте, социальном статусе животного, посылающего химический сигнал. Для такого рода сигналов был предложен термин “сигнальный феромон” (Johnston, 1983). Сигнальные феромоны следует отличать от индивидуального запаха особи (“запахового одортипа”) (Yamazaki et al., 1976, 1979), поскольку последний является индивидуальной характеристикой каждого животного и не отвечает термину “феромон” по определению, хотя существование индивидуальных запахов как таковых не исключает наличие набора универсальных веществ в пределах конкретного вида млекопитающих (Schaal et al., 2003; Haga et al., 2010; Roberts et al., 2010; Murata et al., 2014). Наконец, термин “модуляторный феромон” был предложен для химических сигналов человека, оказывающих значимое воздействие на настроение или эмоциональное состояние реципиента (Jacob, McClintock, 2000), но по сей день этот термин не получил широкого признания.

Химическая идентификация структуры феромонов показала, что нет общего принципа, определяющего возможность использования данной молекулы в качестве сигнала. Спектр сигналов

ограничен лишь многообразием молекул, которые организм в принципе может синтезировать, а также воспринимать и анализировать. Феромоны могут иметь различную химическую структуру, которая в значительной мере определяется специфическими экологическими условиями среды обитания конкретного вида, а также функциональным назначением феромона. Репертуар феромонов млекопитающих формировался под влиянием естественного отбора: если конкретное соединение, используемое для внутривидовой коммуникации, обеспечивало особи преимущества в репродукции или поддержании жизнеспособности, то отбор шел в направлении повышения чувствительности к данному соединению и совершенствованию способов его распознавания. Наиболее важными характеристиками феромонов являются полярность и размер молекул, поскольку именно эти признаки определяют растворимость в воде и летучесть соединений. У сухопутных млекопитающих феромоны тревоги или феромоны-аттрактанты, выполняющие функцию привлечения полового партнера, как правило, небольшие летучие молекулы, что позволяет реципиенту сигнала детектировать его на значительном расстоянии от источника. В качестве примера можно привести (метилтио)метантиол (МТМТ), который присутствует в моче самцов мышей и привлекает внимание самок (Lin et al., 2005). Напротив, феромоны, передающие информацию о конкретных особях, скорее всего, будут относительно нелетучими. Например, белки или пептиды надежно связаны с продуцентом сигнала и не распространяются на сколь-либо значительное расстояние (Brennan, Zufall, 2006). Пептидные и белковые феромоны широко используются в химической коммуникации млекопитающих (Leinders-Zufall et al., 2004, 2014; Kimoto et al., 2005; Morè, 2006). Ситуация отличается в водной среде, где растворимость является наиболее важным фактором, и даже относительно высокомолекулярные пептиды и белки могут играть роль аттрактанта. Например, декапептид содефрин, вырабатываемый брюшной железой самца тритона *Synops pyrrhogaster*, при попадании в воду привлекает самок того же, но не близкородственного вида (Kikuyama et al., 1995). Однако следует отметить, что общность метаболических путей для различных видов животных налагает определенные структурные ограничения: в итоге одно и то же вещество может быть использовано в качестве феромона разными видами. Видовая специфичность в таком случае может быть обеспечена контекстом или видоспецифическим соотношением компонентов феромональной смеси. Так, половой феромон слона (Z)-7-додецен-1-ил ацетат одновременно является и компонентом половых аттрактантов более 126 видов насекомых (Rasmussen et al., 1996). В нашей стране крупный

вклад в изучение феромонов млекопитающих внесли ученые, принадлежавшие к школе академика В.Е. Соколова (см. обзор Суrows, Мальцев, 2016).

В настоящее время описана химическая структура целого ряда феромонов млекопитающих, но среди них нет ни одного феромона человека, несмотря на наличие обоснованных экспериментальных данных, подтверждающих тот факт, что люди выделяют и воспринимают феромоны (Wyatt, 2020). Дискуссия о феромонах человека привлекает внимание широкой научной общественности на протяжении последних десятилетий. В частности, в специальном выпуске журнала Science вопрос о возможном влиянии веществ типа феромонов на поведение человека был вынесен в качестве одной из 100 загадок нашей эры, направляющих движение фундаментальных научных исследований (Anonymous, 2005). По прошествии более десятилетия вопрос о феромонах человека остается открытым (Wyatt, 2015, 2020). Анализ причин, почему при наличии достаточного количества хорошо обоснованных экспериментальных данных, подтверждающих тот факт, что люди выделяют и воспринимают феромоны, не хватает исследований, выстроенных по пути: от феромонального эффекта естественных выделений к конкретным химическим соединениям, — будет приведен в следующих разделах.

Наличие особенностей восприятия и анализа феромонов у млекопитающих привело к спорам терминологического характера, поскольку ни один из известных внутривидовых сигналов млекопитающих не удовлетворял одновременно всем критериям, “унаследованным” из области химической коммуникации насекомых, а именно: видоспецифичности, выраженной поведенческой или эндокринной реакции, высокой степени генетической детерминированности реакции на феромон, наличия в составе феромона одного или небольшого количества компонентов, монофункциональности (Beauchamp et al., 1976, 1979; Katz, Shorey, 1979; Соколов, 1982; Johnston, 1983; Jacob, McClintock, 2000). Тем не менее подавляющее большинство ведущих исследователей в области биологии и химии феромонов не видят необходимости во введении новых терминов. Например, автор известной отечественной монографии “Феромоны и размножение млекопитающих” С.Н. Новиков (1988) придерживается широкого определения термина “феромон”, как соединения или смеси соединений, которые выделяются организмом во внешнюю среду и могут быть восприняты особью того же вида, у которой они вызывают одну или несколько реакций. Авторитетный автор обширной современной монографии “Феромоны и поведение животных” Тристрам Вайатт (Wyatt, 2014) не видит противоречий между сложившимися на данный момент кон-

цепциями феромона для различных эволюционных групп животных, подчеркивая, что хотя большинство феромональных реакций врожденные, но тем не менее имеет место и влияние индивидуального опыта и контекста (Wyatt, 2020).

ОРГАНИЗАЦИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Для большинства видов млекопитающих обонятельный анализатор является ведущим. Таких животных относят к макросматикам, а обоняние для них — основной канал информации о потенциальных брачных партнерах, пище, потенциальной опасности и др. Лишь отдельные виды млекопитающих относят к микросматикам. Вследствие приспособления к специфическим экологическим условиям, например, переходу к жизни в воде, произошла вторичная утрата обоняния или существенное снижение его остроты (Белькович, Дубровский, 1976). В обонятельном анализаторе большинства млекопитающих выделяют два главных отдела: основную обонятельную систему (ООС) и дополнительную обонятельную систему (ДОС). В ООС сенсорные нейроны обонятельного эпителия воспринимают запаховые сигналы — одоранты — и передают информацию в первичный обонятельный центр — основную обонятельную луковицу (ОЛ), откуда сигнал поступает дальше во вторичные сенсорные центры в первичной обонятельной коре. У млекопитающих существуют значительные межвидовые различия по площади, занимаемой обонятельной выстилкой в носовой полости, вплоть до полного ее отсутствия у ряда видов, приспособившихся к обитанию в водной среде (например, у зубатых китов) (Wysocki, 1979). К ключевым органам дополнительной обонятельной, или вомероназальной, системы относят вомероназальный, или Якобсонов, орган (ВНО), дополнительную обонятельную луковицу (ДОЛ) и вомероназальную амигдалу. Функцию ВНО, впервые появляющегося у наземных позвоночных, главным образом связывают с рецепцией веществ типа феромонов. ВНО функционирует по принципу помпы, обеспечивая поступление химических сигналов из носовой полости в просвет органа через узкий канал. Однако прохождение сигнала по путям ДОС и путь феромонального сигнала как такового не всегда совпадают. Вомероназальные сенсорные нейроны реагируют и на некоторые обычные одоранты, не обладающие феромональной активностью (Sam et al., 2001). В рецепции ряда веществ феромональной природы важную роль играет основная обонятельная система, а также следует отметить комплементарность и синергизм обеих систем в анализе некоторых химических сигналов и феромонов (Voznessenskaya et al., 1992, 2010; Dorries et al., 1997;

Spehr et al., 2006; Вознесенская, Ключникова, 2009; Keller et al., 2009). ВНО также имеет морфологические особенности у разных млекопитающих. Например, у плотоядных и копытных ВНО сообщается с полостью рта через назопалатиновый проток. У грызунов и зайцеобразных в ВНО часто встречаются внутриэпителиальные капиллярные петли (Zancanaro, 2014). Гистологически ВНО приматов имеет сходство с ВНО овцы, хорька, свиньи и козы, но не грызунов (Dorries et al., 1997; Kelliher et al., 2001; Salazar et al., 2003; Takigami et al., 2004; Zancanaro, 2014). При этом ВНО редуцирован у многих морских млекопитающих и летучих мышей, обезьян Старого Света и человека (Meisami, Bhatnagar, 1998; Keverne, 1999; Dennis et al., 2004; Zhao et al., 2011). У низших приматов и обезьян Нового Света есть ВНО и ДОЛ, но в ходе эволюции, при переходе к обезьянам Старого Света, эти органы становятся рудиментарными приблизительно 23 млн лет назад (Young, Trask, 2007). У грызунов (в частности, у модельного организма — домового мыши) сенсорные рецепторные нейроны обнаружены не только в основной обонятельной и вомероназальных выстилках, но и в дополнительных сенсорных структурах носа — септальном органе и ганглии Грюнеберга (последний может быть отнесен к системе конечного нерва). Однако эти обонятельные органы, по всей видимости, лишь ограниченно распространены даже среди видов макросматиков — например, они не найдены у собаки (Barrios et al., 2014). В формировании запаховых ощущений, помимо собственно обонятельной системы, вносит значительный вклад система тройничного нерва. Большинство одорантов кроме запаховой составляющей имеют и тригеминальную (вызывают раздражение, ощущение жжения или покалывания).

ФЕРОМОНЫ ЧЕЛОВЕКА

За последние десятилетия в научной литературе, посвященной физиологии и генетике обоняния, неоднократно высказывались возражения классическим представлениям об отнесении человека к группе микросматиков, т.е. млекопитающих со слабо развитым обонятельным анализатором и ничтожной ролью запахов в повседневной жизни (Schaal, 1988; Shepherd, 2004; McGann, 2017; Roberts et al., 2020). Многочисленные сравнительные поведенческие исследования, выполненные на различных видах млекопитающих и человеке, показали, что чувствительность к запахам напрямую не связана с объемами рецепторного пула и нейроанатомического субстрата (например, Laska et al., 2005; Niimura, Nei, 2005). Наконец, авторитетный журнал *Science* опубликовал результаты исследования разрешающей способности обоняния человека, основанные на данных о возможностях людей дифференциро-

вать многокомпонентные смеси (Bushdid et al., 2014). Исследователи показали, что человек способен качественно различать до триллиона запахов, а это во многом превосходит количественные оценки разрешающей способности для зрительного и слухового анализаторов человека (Bushdid et al., 2014; Gerkin, Castro, 2015). Почему же, несмотря на значительный прогресс в области биологии и химии феромонов млекопитающих, по сей день не расшифрована химическая формула ни одного феромона человека? По аналогии с исследованиями на животных на протяжении десятилетий шел безрезультатный поиск лигандов к вомероназальным рецепторам, поскольку вомероназальная система является более специализированной для детекции и анализа феромонов, а человеку приписывалось существование функционального вомероназального органа (ВНО) (Wyatt, 2015). На сегодняшний день отсутствие функционального ВНО у взрослого человека является общепризнанным фактом и не подвергается сомнению. Полноценный ВНО прослеживается только в процессе эмбрионального развития человека, а у взрослых присутствует лишь в редуцированном состоянии (Witt, Wozniak, 2006). Против возможности функционирования ВНО у взрослого человека приводится множество аргументов. Рудимент ВНО не содержит сенсорных нейронов, а выстилающий его эпителий по своей ультраструктуре ближе к дыхательному эпителию, чем к нейроэпителию (Witt, Wozniak, 2006). В ВНО человека не обнаружен маркер зрелых рецепторных нейронов — ольфакторный маркерный белок (OMP) (Dennis et al., 2004), который является ключевым участником регуляции обонятельных процессов на уровне нейрона (Dibattista, Reisert, 2016). Рудимент не имеет нейрональных проекций, к тому же у взрослых людей, как и у обезьян Старого Света, отсутствует дополнительная обонятельная луковица (Meisami, Bhatnagar, 1998). У человека не функционирует ряд важных элементов рецепторного каскада. В состоянии псевдогенов находятся гены, кодирующие ионные каналы TrpC2, необходимые для трансдукции вомероназального сигнала, а также большинство генов, кодирующих вомероназальные рецепторы (Zufall et al., 2002). Если у мышей доля функциональных генов *VIR* около 60%, то у человека менее 5% (Rodriguez, 2005). В эволюционном плане человек не представляет собой исключения: функциональный вомероназальный орган отсутствует и у других представителей узконосых обезьян (Zhang, Webb, 2003). Но равнозначно ли отсутствие функционального ВНО отсутствию у человека анатомического субстрата для рецепции химических веществ типа феромонов? Принимая во внимание современные представления о синергизме и конвергенции двух главных отделов обонятельной системы млеко-

питающих, на этот вопрос можно уверенно дать отрицательный ответ. Рецепция внутривидовых химических сигналов у человека вполне может быть опосредована рецепторами, расположенными в основной обонятельной выстилке. По мнению Робертс с соавторами (Roberts et al., 2020), преуменьшению роли обоняния в коммуникации человека и, как следствие, торможению исследований в этой области также способствовал тот факт, что большинство исследований выполнялось западными учеными и на взрослых представителях западных обществ, “деодорированных” и “десенситизированных”, а реакция на запахи может быть культурно обусловленной, относя их к неважным или отталкивающим независимо от биологической значимости.

Исследование релизер-феромонов человека крайне затруднено по причинам этического характера, а также далеко не всегда возможен строгий контроль за проведением эксперимента. В настоящее время единственной научно обоснованной работой по поиску феромонов-релизеров у человека является исследование группы Бенуа Шаала из Франции (Doucet et al., 2009; Schaal, Al Aïn, 2014), в котором показан стереотипный видоспецифический поведенческий ответ младенцев на секрет желез Монтгомери кормящей матери, который не зависел от постнатального обонятельного опыта и от того, является ли кормящая мать его родной. Наличие хорошо воспроизводимой и контролируемой тест-реакции открывает возможности поиска кандидатов на роль феромонов (Schaal, Al Aïn, 2014; Roberts et al., 2020). Исследованиями той же самой группы в свое время был выделен феромон молока кроликов 2-метилбут-2-еналь (Schaal et al., 2003).

Исследования праймер-феромонов человека также немногочисленны. Для человека известен феномен менструальной синхронии, в котором можно усмотреть аналогии с хорошо известными эффектами у животных (McClintock, 1971; Sokolov и др., 1990). У женщин, проживающих в одной комнате в общежитии в условиях слабой вентиляции, или у близких подруг наблюдается синхронизация менструальных циклов за период в четыре месяца (McClintock, 1971). Данный эффект был многократно воспроизведен другими независимыми исследовательскими группами с использованием убедительной статистики (Graham, McGrew, 1980; Goldman, Schneider, 1987; Weller A., Weller L., 1993; Weller et al., 1999, и др.). Авторы высказали гипотезу о роли химических сигналов в реализации описанного эффекта, поскольку предьявление экстрактов выделений из подмышечных впадин женщин-доноров запаха приводило к изменению сроков менструаций у реципиентов запаховых сигналов (Russell et al., 1980). В зависимости от фазы менструального цикла донора химических сигналов, сроки на-

ступления менструации у реципиента могут быть ускорены или, наоборот, задержаны (Preti et al., 1986). Также это утверждение является верным и для реципиента сигнала (Sokolov et al., 1992). Секрет из подмышечных впадин, собранный в фолликулярную фазу менструального цикла женщин (доноров запаха), вызывает укорочение длины менструального цикла у реципиентов этих обонятельных сигналов, тогда как секрет из подмышечных впадин донора, собранный в фазу овуляции, напротив, увеличивает продолжительность цикла (Stern, McClintock, 1998; Shinohara et al., 2001). Был описан предполагаемый физиологический механизм наблюдаемого эффекта. Секрет, собранный в овуляторную фазу цикла, вызывал усиление пульсации лютеинизирующего гормона (ЛГ) у реципиента на 28%, тогда как секрет, собранный у донора в фолликулярную фазу цикла, вызывал уменьшение пульсации ЛГ на 16%, что, по всей видимости, и лежит в основе механизма синхронизации менструальных циклов (Shinohara et al., 2001). Однако следует отметить и те работы, где авторам не удалось воспроизвести результаты описанных выше работ, т.е. синхронизацию циклов у женщин (Wilson et al., 1991; Strassmann, 1997), что может быть связано с неконтролируемыми условиями эксперимента, а также с использованием неадекватных методов статистической обработки. Однако вопрос об эволюционной роли синхронизации циклов у женщин остается открытым (Schank, 2001).

Исследования роли обонятельных сигналов мужчин в регуляции менструальных циклов женщин единичны. Секрет из подмышечных впадин мужчин способствовал нормализации длины аберрантных менструальных циклов (короче 26 дней и длиннее 32 дней) (Cutler et al., 1986). Предьявление экстракта из выделений подмышечных впадин мужчин в фолликулярную фазу менструального цикла вызывало усиление пульсации лютеинизирующего гормона (ЛГ) в крови женщин-реципиентов сигнала, что ускоряло наступление овуляции, хотя длина цикла у женщин с регулярными менструальными циклами оставалась практически неизменной (Preti et al., 2003). В таком случае будет логично предположить существование механизма удлинения цикла, например, за счет снижения секреции ЛГ при стимуляции экстрактами из выделений подмышечных впадин мужчин в другие фазы менструального цикла. Мы наблюдали увеличение частоты и амплитуды ЛГ пиков в слюне только в том случае, когда реципиенты сигнала были в фолликулярной фазе менструального цикла; предьявление экстрактов в лютеиновую фазу менструального цикла не влияло достоверно на частоту пульсации, но уменьшало среднюю амплитуду пиков (Laktionova et al., 2020). Результаты наших исследований находятся в достаточно хорошем согласии с процитирован-

ными работами (Cutler et al., 1986; Preti et al., 2003). Мы также не наблюдали достоверных изменений в длине менструального цикла женщин репродуктивного возраста с регулярными циклами нормальной длины (26–32 дней) после продолжительных предъявлений экстракта из выделений подмышечных впадин мужчин (2 раза в неделю на протяжении 2 мес.). Также мы не наблюдали статистически достоверных изменений длины цикла у испытуемых с аномально короткими менструальными циклами (Вознесенская, Лактионова, 2018). Экстракт из секрета подмышечных впадин мужчин вызывает значительное сокращение длины аномально длинных менструальных циклов не только у женщин репродуктивного возраста, но и у женщин в возрасте пременопаузы в условиях, приближенных к естественным. Было отмечено отсутствие привыкания при многократных предъявлениях стимула, а также сохранение эффекта по крайней мере на протяжении двух последующих циклов после прекращения воздействия (Вознесенская, Лактионова, 2018). Мужчины оценивают запах секрета апокринных желез женщин в овуляторную фазу менструального цикла как более привлекательный, чем таковой в другие фазы цикла (Singh, Bronstad, 2001; Havlicek et al., 2005; Gildersleeve et al., 2012), что, по мнению ряда авторов, может способствовать повышению репродуктивного успеха (Lubke, Pause, 2014).

В настоящее время нейробиология феромонов человека является стремительно развивающейся областью знаний, благодаря усовершенствованным методам исследований и достижениям главным образом в области молекулярной генетики (Roberts et al., 2020; Wyatt, 2020). Значительное продвижение исследований также происходит за счет использования принципов “открытой науки” (open science): пререгистрации дизайна эксперимента и методов анализа данных, размещения в открытом доступе исходных данных (Wyatt, 2020).

ЭВОЛЮЦИЯ РЕЦЕПТОРОВ ОБОНЯТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В сенсорных нейронах вомероназального и основного обонятельного эпителия экспрессируются несколько больших семейств рецепторов, детектирующих летучие запаховые вещества (одоранты) и высокомолекулярные соединения. Эти семейства включают обонятельные рецепторы (olfactory receptors – ORs) и рецепторы, ассоциированные со следовыми аминами (trace amine-associated receptors – TAARs) в основном обонятельном эпителии, и три семейства, экспрессируемые в вомероназальном органе: V1Rs, V2Rs (vomeronasal receptors) и формил-пептидные рецепторы (formyl peptide receptors – FPRs) (Dulac, Axel, 1995; Mombaerts, 2004; Liberles, Buck,

2006; Rivière et al., 2009). По структуре все эти разновидности рецепторов относят к семидоменным трансмембранным белкам-рецепторам, сопряженным с G-белками (G-protein-coupled receptors – GPCRs), однако по своим функциональным характеристикам они значительно отличаются. Относительно недавно в основном обонятельном эпителии был идентифицирован еще один тип рецепторных белков MS4A, не относящихся к GPCRs. Сенсорные нейроны, так называемые “нейроны ожерелья”, экспрессирующие данные рецепторы, сконцентрированы в отдельных “тупиковых” зонах обонятельного эпителия и дают проекции к гломерулам, расположенным подобно бусинам на ожерелье в задней части обонятельной луковицы (Greer et al., 2016).

1. Обонятельные рецепторы (ORs)

Гены, кодирующие ORs, в среднем составляют от 3 до 5% от общего числа генов млекопитающих; таким образом, суперсемейство генов обонятельных рецепторов является самым многочисленным в геноме, что указывает на исключительную биологическую роль обоняния (Niimura, Nei, 2005; Saraiva et al., 2019). У млекопитающих (в зависимости от вида) насчитывают до 2000 типов функциональных обонятельных рецепторов. Примечательно, что у африканского слона был описан самый большой репертуар – 1948 интактных генов ORs. У утконоса, использующего электрорецепцию при поиске пищи, количество интактных обонятельных рецепторов – 265, что лишь немногим меньше, чем у человека – около 400. У собаки, обладающей исключительными обонятельными способностями, всего около 800 функциональных генов ORs (Niimura et al., 2014). В то же время у многих представителей китообразных, вторично перешедших к водному образу жизни, число функциональных генов ORs не превышает 10 (Kishida et al., 2007). Гены ORs, каждый длиной ~1 т.п.о., как правило, не содержат интронов в кодирующей области и локализуются в кластерах ближе к теломерам почти во всех хромосомах (Hughes et al., 2018). Относительно недавно были обнаружены 13 генов ORs человека и 41 ген ORs мыши, имеющие по два экзона в кодирующей области. Эти гены ORs консервативны у млекопитающих и экспрессируются в той же степени, что и канонические гены (Barnes et al., 2020).

Гены обонятельных рецепторов филогенетически подразделяют на два класса. Рецепторы класса I близки по своей структурной организации к таковым у рыб. Предполагают, что они участвуют в рецепции водорастворимых одорантов. Рецепторы класса II, участвующие в большей мере в распознавании гидрофобных одорантов, специфичны для наземных позвоночных (Saito

et al., 2009). От 80 до 90% генов ORs четвероногих относится к классу II (Niimura et al., 2014).

Связывание с одорантами и активация ORs происходит в соответствии с известным принципом взаимодействия “лиганд–рецептор”. Отдельный рецептор OR может быть активирован широким набором одорантов, а отдельный одорант может обладать сродством к нескольким рецепторам ORs. Следовательно, разные одоранты активируют разные комбинации ORs. Такая комбинаторная схема кодирования, включающая, например, приблизительно 1000 функциональных ORs у грызунов, позволяет определять практически неограниченное количество запахов (Malnic et al., 1999). Также известно, что часть обонятельных рецепторов ORs является “универсалами”, которые настроены на распознавание широкого ряда лигандов, имеющих структурное сходство, тогда как другая часть является “специалистами”, ориентированными на детекцию ограниченного числа веществ (Saito et al., 2009). Однако конкретные лиганды были идентифицированы менее чем для 100 ORs млекопитающих (Niimura, 2014).

Одним из основных механизмов эволюции хеморецепторов является появление и исчезновение генов, опосредованное событиями дупликации и псевдогенизации (Grus et al., 2005; Niimura, Nei, 2007; Silva, Antunes, 2017). Дупликация генов приводит к избыточности новых генов и функциональной независимости одной из копий, которая может мутировать и приобретать способность детектировать новые лиганды. На продублированные гены действует давление отбора, побочным эффектом которого является накопление мутаций, прекращающих функционирование рецептора, и в результате образуются псевдогены, встроенные в быстро растущие семейства генов обонятельных рецепторов (Bear et al., 2016). Такой процесс динамичного появления и сокращения генов в мультигенном семействе получил название “эволюция рождения и смерти”. Таким образом, при схожем количестве функциональных генов обонятельных рецепторов ORs у ряда видов млекопитающих репертуар этих генов может сильно различаться, как и спектр обнаруживаемых одорантов (Niimura, 2014). Эти различия, вероятно, отражают функциональные требования к обонятельным способностям животного для его адаптации к новым условиям окружающей среды (Hayden et al., 2010; Hughes et al., 2018). Однако часть генов все же сохраняет эволюционную стабильность без каких-либо дупликаций или сокращений (Niimura et al., 2014). У человека более 50% ORs представлено псевдогенами, тогда как у мыши, крысы и собаки — около 20–30%. В целом увеличение доли псевдогенов сопутствует снижению сложности организации обонятельного анализатора. Высокая доля псевдогенов у китообраз-

ных (60–80%) подтверждает данное предположение (Kishida et al., 2007). В то же время обширные потери генов ORs, по всей видимости, носили характер независимых событий в различных таксономических группах. Вероятно, у общего предка млекопитающих было около 150 функциональных генов ORs, репертуар которых подвергался значительным изменениям в ходе эволюции; размер генома ORs у общего предка плацентарных млекопитающих оценивается уже приблизительно в 800 ORs (Niimura, Nei, 2007; Niimura et al., 2014). Широко обсуждаемая ранее гипотеза о сокращении числа генов обонятельных рецепторов у высших приматов в связи с усилением роли зрительного анализатора и развитием трихроматического зрения не нашла подтверждения при сравнительном анализе геномов у пяти видов. По всей видимости, общий предок гоминоидов, обезьян Старого и Нового Света имел примерно 550 функциональных генов ORs, и в каждой таксономической группе произошла утрата порядка 200 генов ORs. Было выяснено, что человек даже превосходит по объему функционального рецепторного пула орангутанов и макак (Matsui et al., 2010; Niimura et al., 2014).

Гены ORs имеют очень высокую внутривидовую вариабельность. Так, анализ нескольких сотен геномов человека показал, что более половины интактных генов ORs в популяции могут иметь в своем составе одиночные нуклеотидные мутации, вставки-делеции, вариации в количестве копий (Olender et al., 2012). Обнаружены отдельные точковые мутации ряда генов ORs человека, оказывающие влияние на обонятельную чувствительность к ряду одорантов (Keller et al., 2007; Mainland et al., 2014).

Сравнительный анализ транскриптомов основной обонятельной выстилки нескольких видов млекопитающих (мыши, крысы, собаки, обыкновенной игрунки, макаки и человека) показал, что у всех исследованных организмов только небольшое число подтипов обонятельных сенсорных нейронов (что равнозначно видам ORs) обнаруживается в значительном количестве. При этом было отмечено, что уровень экспрессии ORs человека, детектирующих ключевые пищевые запахи, в несколько раз превышает экспрессию ORs, участвующих в распознавании других одорантов. Аналогично, у мыши наблюдается повышенный уровень экспрессии ORs, детектирующих вещества с феромональными свойствами (Saraiva et al., 2019). Повышенный уровень видоспецифичной транскрипции некоторых типов ORs, возможно, сопряжен с повышенной чувствительностью к биологически значимым запахам. А обонятельные способности отдельного вида могут контролироваться не только генами хеморецепторов, но и регуляторными элементами генома.

2. Вомероназальные рецепторы (V1Rs и V2Rs)

У грызунов и зайцеобразных, имеющих структурно развитый ВНО, хемосенсорный эпителий данного органа представлен двумя нейрональными слоями (апикальным и базальным), характеризующимися экспрессией двух видов вомероназальных рецепторов — V1Rs и V2Rs (Young, Trask, 2007; Francia et al., 2014). Каждый сенсорный нейрон апикальной зоны ВНО экспрессирует только рецепторы V1Rs, тогда как сенсорные нейроны базальной зоны демонстрируют мультигенную экспрессию рецепторов V2Rs и, по-видимому, представляют собой исключение из правила “один нейрон — один тип рецептора” (Belluscio et al., 1999; Rodriguez et al., 1999; Serizawa et al., 2000; Bozza et al., 2002). Недавно было показано, что такое исключение есть и для рецепторов V1Rs. *ancV1R* отличается от канонических V1Rs млекопитающих тем, что он является общим в филогенетическом ряду большинства костистых позвоночных (Euteleostomi). Кроме того, ген *ancV1R* может экспрессироваться во всех зонах выстилки ВНО как совместно с каноническими V1Rs, так и с V2Rs (Suzuki et al., 2018).

Было показано, что гены рецепторов V1Rs, как и рецепторов ORs, в основном имеют один экзон, тогда как гены рецепторов V2Rs — шесть экзонов (Rodriguez, 2016). Отсутствие гомологии нуклеотидных последовательностей в генах рецепторов V1Rs и V2Rs указывает на их раздельное эволюционное происхождение, что соответствует их роли в детекции различных феромональных сигналов (Shi, Zhang, 2007). Древнее эволюционное происхождение рецепторов V1Rs и V2Rs подтверждается идентификацией генов, кодирующих данные рецепторы у рыб вида *Danio rerio* (Saraiva, Korsching, 2007; Hashiguchi et al., 2008; Grus, Zhang, 2009), что произошло до появления самого ВНО. Общий предок четвероногих, вероятно, обладал очень небольшим репертуаром генов V1R и V2R (3–4 гена) (Francia et al., 2014).

Рецептор V1R имеет короткий пептидный N-конец, расположенный с внешней стороны мембраны сенсорного нейрона. Для домового мыши было показано, что рецепторы V1R участвуют в обнаружении широкого спектра летучих веществ, включая стероидные молекулы в моче, которые особенно важны для распознавания пола и репродуктивного поведения (Novotny et al., 1999; Nodari et al., 2008; Isogai et al., 2011; Haga-Yamanaka et al., 2014). Рецепторы V1R активируются, например, летучими 2,3-дегидро-эхо-бrevикоминном и 2-вторбутил-4,5-дигидротиазолом, которые попадают в просвет ВНО, связываясь с основными белками мочи (major urinary proteins — MUPs) (Leinders-Zufall et al., 2000). В то же время рецепторы V2Rs имеют длинный и вариабельный N-концевой участок, который отражает химиче-

ские свойства их “тяжелых” лигандов — высокомолекулярных пептидов или белков, растворимых в воде, например, пептидов главного комплекса гистосовместимости класса I (ГКГС-I) (Leinders-Zufall et al., 2004; Mombaerts, 2004; Rodriguez, 2016). На настоящий момент известны лиганды для очень небольшого числа рецепторов ВНО, что затрудняет исследование молекулярных механизмов, лежащих в основе социального поведения млекопитающих (Haga et al., 2010; Haga-Yamanaka et al., 2014).

Механизм трансдукции сигнала через рецепторы V2Rs отличается от такового для V1Rs и не включает ионный канал TRPC2; мыши с нокаутом генов, кодирующих ионный канал TRPC2, остаются чувствительными к пептидам ГКГС класса I (Kelliher et al., 2006). В свою очередь, сигнал от двух семейств вомероназальных рецепторов проецируется в различные части дополнительной обонятельной луковицы. Сигнал от рецепторов V1Rs проецируется в роstralную часть ДОЛ, а от рецепторов V2Rs — в каудальную часть ДОЛ (Halpern, Martinez-Marcos, 2003).

Вомероназальные рецепторы, как и обонятельные рецепторы, относятся к метаботропным рецепторам GPCRs, состоящим из семи трансмембранных белковых доменов, однако ORs и VRs отличаются в плане путей своего эволюционного развития. Гены обонятельных рецепторов в большей степени являются консервативными ортологами у видов, образовавшихся в процессе дивергенции. Гены вомероназальных рецепторов в большей мере видоспецифичны и, видимо, претерпевают более быструю эволюционную смену репертуара (дупликацию, появление новых генов и сокращение пула старых), что указывает на важную роль рецепторного аппарата ВНО во внутри- и межвидовой коммуникации (Grus, Zhang, 2004, 2008; Lane et al., 2004; Mombaerts, 2004; Rodriguez, 2005; Nei et al., 2008; Silva, Antunes, 2017; Jiao et al., 2019). Это подтверждается образованием видоспецифичных гетерогенных репертуаров рецепторов ВНО (Grus et al., 2005; Shi et al., 2005; Yang et al., 2005; Grus, Zhang, 2008; Young et al., 2010; Silva, Antunes, 2017; Jiao et al., 2019). Например, в геноме трех видов млекопитающих (собака, опоссум и домовая мышь) практически нет однозначных ортологов вомероназальных рецепторов (Grus, Zhang, 2008). Более того, обонятельная специализация происходит за счет отбора различных подсемейств рецепторов ВНО (Silva, Antunes, 2017). Сравнительный анализ семейств генов V1R и OR у двух видов грызунов (мыши и крысы), дивергировавших относительно недавно, показал, что эволюция рецепторов V1R шла быстрее, чем в случае ORs. Возможно, это связано с более важной ролью V1Rs в репродуктивном поведении грызунов (Zhang et al., 2007).

Репертуар генов рецепторов *V1R* у большинства исследованных видов млекопитающих значительно меньше, чем таковой для обонятельных рецепторов. Большое количество генов *V1R* отмечено у млекопитающих, имеющих высокоорганизованный ВНО, таких как мышь (239 генов), крыса (109 генов), кролик (159 генов) и мышинный лемур (105 генов). Малое количество генов *V1R*, а также их псевдогенизация наблюдается у обезьян Старого Света и человека, обладающих редуцированным ВНО (Rodriguez et al., 2002; Grus, Zhang, 2004; Grus et al., 2007; Young et al., 2010; Brykczynska et al., 2013; Hohenbrink et al., 2013). По-видимому, количество интактных генов *V1R* положительно коррелирует с анатомической сложностью ВНО (Grus et al., 2005). Однако есть и исключения: у собаки всего девять функциональных генов *V1R*. Это сокращение нельзя объяснить отбором в процессе одомашнивания, поскольку геном волка также содержит гомологичные копии псевдогенов собаки (Rodriguez et al., 1999; Rodriguez, Mombaerts, 2002; Grus et al., 2005; Young et al., 2010). Наличие всего девяти функциональных генов *V1R* и двух генов *TAARs* у собаки компенсируется большой площадью основного обонятельного эпителия, а значит и большим абсолютным числом экспрессируемых обонятельных рецепторов ORs, что обеспечивает высокую чувствительность к определенным одорантам (Niimura, 2014). У человека было идентифицировано около 200 генов *V1R*, из которых только 4 могут потенциально кодировать белковую последовательность в основном обонятельном эпителии, остальные прошли псевдогенизацию до отделения гоминоидов от обезьян Старого Света. Вероятно, псевдогенизация была сопряжена с полной потерей ВНО (Rodriguez, Mombaerts, 2002; Zhang, Webb, 2004). Если у мышей доля функциональных генов *V1R* около 60%, то у человека – менее 5% (Rodriguez, 2005). Для шимпанзе было показано, что ни одна из последовательностей генов *V1R* не является функциональной. Одни авторы утверждают, что снижение числа рецепторов *V1R* у приматов сопряжено с развитием трихроматического зрения (Yoder, Larsen, 2014; Silva, Antunes, 2017), другие – что сокращение пула произошло ранее в ходе эволюции (Young et al., 2005, 2010). Аналогичные споры ранее велись вокруг числа обонятельных рецепторов в ООС (см. выше).

Какие эволюционные силы опосредуют эволюцию *V1R*? Некоторые исследования обнаруживают признаки положительного отбора и видоспецифичной псевдогенизации, в то время как другие находят доказательства дрейфа генов и отрицательного отбора (Emes et al., 2004; Shi et al., 2005; Young et al., 2005; Kurzweil et al., 2009; Park et al., 2011). Было показано, что в зависимости от подсемейства рецепторов можно проследить

очень разные эволюционные паттерны. Так, рецепторы *V1R*, детектирующие жизненно важные химические сигналы, такие как запах хищника или сигналы о половой принадлежности, сохраняются у всех видов р. *Mus*. А рецепторы, участвующие в детекции разнообразных внутри- и межвидовых сигналов, таких как индивидуальный запах особи и феромоны, экспрессируются видоспецифично (Miller et al., 2020). Быстрое увеличение разнообразия рецепторов *V1R* у мыши, по всей видимости, сопряжено с усилением роли химической коммуникации. Если смесь феромонов быстро возникала и изменялась, то система их детекции (рецепторы *V1Rs*) могла подвергаться сильному давлению отбора (Shi et al., 2005).

Видоспецифичные дубликации генов *V1R* привели к образованию отдельных клад с редким появлением ортологов у близкородственных видов (Park et al., 2011), а также к сильной псевдогенизации у видов, имеющих значительное количество интактных генов *V1R* и хорошо развитый ВНО. В целом из приблизительно 7000 *V1R*-связанных генов у 37 видов только 1809 представляют собой функциональные гены (Young et al., 2010).

Однако у жвачных, таких как корова, овца и коза, образовалось значительное количество ортологов генов рецепторов *V1R*, которые экспрессируются как в выстилке ВНО, так и в обонятельном эпителии. У коровы 70% генов *V1R* имеют ортологи у других видов жвачных, в то же время только 9% ортологов генов *V1R* мыши присутствуют также у крысы. При этом мышь и крыса являются филогенетически гораздо более близкими видами, чем корова и овца (Grus et al., 2005; Ohara et al., 2009). Такие необычные результаты могут свидетельствовать в пользу возможного участия как ВНО, так и обонятельного эпителия в детекции лигандов рецепторов *V1R* – не только феромонов, но и, например, алломонов (Takigami et al., 2000; Wakabayashi et al., 2002; Ohara et al., 2009).

Представляет интерес установление связи между размером репертуара генов *V1R* и характерными признаками, экологической нишей, социальным и репродуктивным поведением вида. За небольшими исключениями (тенрек, ленивец, белка и пика), млекопитающие, использующие тесные малоосвещенные убежища и ведущие ночной образ жизни (мышь, крыса, кенгуровая крыса, кролик и лемур), по-видимому, нуждаются в большем количестве функциональных генов рецепторов *V1R*, чем млекопитающие, не связанные с убежищами и ведущие дневной образ жизни (такие как, например, лошадь, корова и обезьяна) (Grus et al., 2005, 2007; Wang et al., 2010).

Интактные гены *V2R* среди млекопитающих были найдены только у грызунов (домовая мышь – 122 гена), зайцеобразных и низших приматов

(у лори, лемура, долгопята), тогда как у высших приматов (макаки, шимпанзе, гориллы и человека) и у некоторых других млекопитающих, имеющих ВНО (собаки, коровы), функциональные гены *V2R* отсутствуют (Yang et al., 2005; Shi, Zhang, 2007; Young, Trask, 2007; Ishii, Mombaerts, 2011; Dong et al., 2012; Hohenbrink et al., 2012).

По-видимому, гены *V2R* млекопитающих произошли от 4–5 генов-предшественников, пул которых расширился в разной степени в зависимости от вида. Гены, кодирующие рецепторы *V2R* у млекопитающих, могут быть разделены на четыре семейства А–D на основании гомологии аминокислотных последовательностей. У домового мыши семейства А, В и D содержат 115 генов, а семейство С – 7 генов. Гены семейства А рецепторов *V2R*, обычно самые многочисленные (до 95% у мышей), обладают высокой видоспецифичностью, поэтому их ортологи могут быть обнаружены исключительно у близкородственных видов, у которых, однако, они имеют тенденцию образовывать небольшие, но независимые клады (Grus, Zhang, 2008). Тогда как семейства генов В, С и D являются филогенетически древними и имеют ортологи у ряда видов (Francia et al., 2014). Семейства А, В, D генов *V2R* коэкспрессируются с семейством С в сенсорных нейронах ВНО случайным образом: один ген *V2R* семейства А, В или D сочетается с одним геном *V2R* семейства С, например *Vmn2r1* (29% сенсорных нейронов в базальном слое) или *Vmn2r2* (52%). Эта скоординированная коэкспрессия может вносить вклад в узкоспециализированную сенсорную реакцию нейронов ВНО, например, путем образования гетеродимеров из двух семейств рецепторов *V2R* (Ishii, Mombaerts, 2011; Silvotti et al., 2011). У крыс и мышей экспансия семейств генов С и А определила образование двух популяций сенсорных нейронов в базальной части ВНО. Одна популяция соответствует филогенетически древним рецепторам *V2R* (подсемейства А8–А9, семейства В, D, Е и подсемейство С1–*V2Rs*), тогда как другая популяция – более поздним рецепторам *V2R* (подсемейства А1–А6 и подсемейство С2–*V2Rs*) (Silvotti et al., 2011). Примечательно, что у мышей часть семейства рецепторов *V2R* экспрессируется в базальной части ВНО совместно с неклассическим ГКГС класса I. Такая коэкспрессия не является необходимой для работы рецепторов *V2R*, однако повышает чувствительность рецепторов к пептидным лигандам (Silvotti et al., 2011; Leinders-Zufall et al., 2014).

Таким образом, *V1Rs* и *V2Rs* чрезвычайно разнообразны и распространены у млекопитающих, в частности, отмечен быстрый оборот этих генов среди различных видов грызунов (Grus et al., 2005; Young et al., 2010). Интересно, что возникновение ВНО у наземных млекопитающих не коррелирует с появлением генов рецепторов *V1Rs*

и *V2Rs* (Yang et al., 2005). Вероятно, гены рецепторов *V1Rs* и *V2Rs* первоначально экспрессировались в других органах, например, в основной обонятельной системе, где также обнаружены их продукты (Rodriguez, Mombaerts, 2002; Pfister et al., 2007; Syed et al., 2013).

3. Рецепторы TAARs

В геноме млекопитающих имеется небольшое число генов рецепторов, ассоциированных со следовыми аминами TAARs (3–22 гена) (Hussain et al., 2009). Некоторые из их лигандов, скорее всего, обладают активностью феромонов, участвуют в межвидовой коммуникации в системе “хищник–жертва”. Количество генов обонятельных рецепторов ORs и TAARs в ООС, по-видимому, положительно коррелирует. Приматы имеют относительно небольшое количество генов рецепторов ORs и TAARs. Грызуны (мышь и крыса), корова и опоссум имеют большое количество как генов рецепторов ORs, так и TAARs. Исключениями являются, во-первых, геном собаки, в котором более 800 функциональных генов обонятельных рецепторов и ORs сочетаются всего с двумя функциональными генами TAARs (*TAAR4* и *TAAR5*), во-вторых, два генома рукокрылых, в которых найдено одинаковое число обонятельных рецепторов, но число генов TAARs оказалось различно (6 против 26) (Eyun et al., 2016).

Процессы псевдогенизации и дупликации, как и в случае других хеморецепторов, затронули большинство членов семейства TAARs. У приматов и человека сохранились только два члена данного семейства – TAAR1 и TAAR5 (Eyun, 2019). У предка плацентарных млекопитающих было девять генов TAARs, затем у мыши – 15, у крысы – 17, и у коровы – 21, т.е. это число увеличилось, а у приматов и собаки – сократилось (Lindemann et al., 2005; Grus et al., 2007; Hussain et al., 2009). Сравнительный анализ транскриптомов показал, что ген *TAAR5* является наиболее обильно экспрессируемым у человека и собаки, ген *TAAR2* – у макаки и обыкновенной игрунки, а гены *TAAR6* и *TAAR7B* – у мыши и крысы соответственно (Sagiva et al., 2019).

Рецепторы TAAR1–TAAR4, детектирующие первичные амины, филогенетически более древние и, как правило, имеют ортологи в единственном экземпляре (очень мало дупликаций или потерь генов). Они, по-видимому, эволюционировали под воздействием отрицательного отбора. Тогда как рецепторы TAAR5–TAAR9, детектирующие третичные амины, появились позже в ходе эволюции у млекопитающих (у Theria), а большинство их генов, за исключением *TAAR5*, подвергались дупликациям и, вероятно, претерпевали эпизоды положительного отбора (Eyun et al., 2016).

4. Формил-пептидные рецепторы FPRs

Относительно недавно в выстилке ВНО у мышей идентифицировали новое семейство рецепторов, названных формил-пептидными рецепторами – FPRs (Liberles et al., 2009). Рецепторы FPRs распределены по всему вомероназальному эпителию. Они распознают пептиды, содержащие формильный радикал, которые синтезируют бактерии, например N-формил-метионил-лейцил-фенилаланин (fMLF). Последний, в свою очередь, запускает ряд иммунологических реакций в нейтрофилах, моноцитах и макрофагах (Francia et al., 2014). Таким образом, рецепторы FPRs, возможно, отвечают за распознавание инфицированных особей.

У грызунов ген-предшественник *Fpr*, вероятно, подвергся положительному отбору и приобрел новую функцию, что заложило основу для расширения и диверсификации этого семейства генов. Многочисленные дубликации увеличили размер семейства генов FPR только у грызунов (мышей и крыс) без однозначных ортологов у других видов, включая те, которые избирательно экспрессируются в ВНО мыши. Несмотря на то, что дополнительные гены FPRs могут быть обнаружены у других млекопитающих, значимое расширение семейства рецепторов FPRs в выстилке ВНО произошло только у грызунов (мыши и крысы) и представляет собой эволюцию *de novo* нового типа хемосенсорного рецептора (Liberles et al., 2009). В то же время анализ интактных генов FPRs у лошади, кошки, коровы, овцы или свиньи не выявил подобных изменений (Migeotte et al., 2006). В исследованиях на приматах, имеющих ВНО, не было обнаружено связи между числом рецепторов FPRs в выстилке ВНО и сложностью строения данного органа, как и специфичных для выстилки ВНО рецепторов FPRs, что указывает на отсутствие функциональных рецепторов FPRs в обонятельной системе приматов. У человека было обнаружено три гена рецепторов FPR, которые, однако, работают в иммунной системе, а не в обонятельной (Yang, Shi, 2010).

5. Рецепторы “нейронов ожерелья” – MS4A

Еще одно семейство хеморецепторов в основном обонятельном эпителии, кодируемое генами *MS4A*, не относится к каноничным метаболитным обонятельным рецепторам суперсемейства GPCRs. Рецепторы *MS4A* локализованы в сенсорных окончаниях нейронов и отвечают на стимуляцию биологически значимыми одорантами, в том числе феромонами и пищевыми жирными кислотами. По-видимому, рецептор является ионотропным (вызывает вход Ca^{2+} в цитоплазму сенсорного нейрона), но неясно, образует ли он сам ионный канал или является только корцептором к ионному каналу (Greer et al., 2016).

Сравнительный анализ транскриптомов основной обонятельной выстилки показал, что в этом семействе *MS4A8B* наиболее часто встречается у человека, *MS4A14* – у макаки, *MS4A7/Ms4a7* – у обыкновенной игрунки, собаки и крысы, а *Ms4a6b* – у мыши (Saraiva et al., 2019). Присутствие гомологов *MS4A* во всех линиях млекопитающих, учитывая эволюционный успех каноничных обонятельных рецепторов ORs, указывает на важную сенсорную роль *MS4A* (Zuccolo et al., 2010; Greer et al., 2016).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, к основным механизмам эволюционных преобразований хеморецепторов основной обонятельной и вомероназальной выстилки можно отнести появление и исчезновение генов, опосредованное событиями дубликации и псевдогенизации. Видоспецифичные репертуары каноничных генов OR млекопитающих, различающиеся количеством интактных генов и псевдогенов, формируются за счет множественных событий “рождения и смерти” генов. Снижение доли интактных генов ORs у ряда видов млекопитающих носило независимый характер в различных таксономических группах; в ряде случаев прослеживается тенденция возрастания доли псевдогенов, сопряженная со снижением сложности структурной организации обонятельного анализатора. Межвидовые различия в репертуарах ORs млекопитающих, вероятно, отражают специализацию обонятельной функции в экологическом аспекте. Было экспериментально показано, что индивидуальная генетическая вариабельность ORs в определенной степени определяет обонятельную чувствительность к ряду веществ внутри популяции. Непосредственно объем пула генов ORs вида, по всей видимости, напрямую не связан с обонятельными способностями. Косвенно это подтверждают и данные о неравновесной экспрессии генов хеморецепторов в основной обонятельной выстилке. Межвидовые различия могут быть также обусловлены генетическими и структурными факторами, влияющими на количественную экспрессию генов хеморецепторов. Число генов обонятельных рецепторов ORs и генов рецепторов следовых аминов TAARs в основном положительно коррелирует. По сравнению с ORs, гены вомероназальных рецепторов VRs в целом более видоспецифичны и, по-видимому, претерпевают более быструю эволюционную смену репертуара, что указывает на важную роль рецепторного аппарата ВНО во внутри- и межвидовой коммуникации. У многих видов млекопитающих количество интактных генов *VIR* положительно коррелирует с анатомической сложностью ВНО. За небольшими исключениями млекопитающие, использующие тесные

убежища и ведущие ночной образ жизни, обладают бóльшим количеством функциональных генов рецепторов V1R. Единичное количество генов V1R, а также их псевдогенизация наблюдается у обезьян Старого Света и человека, обладающих редуцированным ВНО. Функциональные гены V2R, которые, возможно, играют роль в индивидуальном распознавании особей, среди млекопитающих были найдены только у грызунов, зайцеобразных и низших приматов. Также у грызунов произошло *de novo* расширение и диверсификация семейства генов FPR, которые, вероятно, участвуют в обнаружении патогенов. Еще один мало исследованный тип рецепторов основной обонятельной выстилки млекопитающих — MS4A — демонстрирует эволюционно консервативный паттерн, что потенциально указывает на важную сенсорную роль.

ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Несмотря на значительный прогресс в изучении тонкой структуры и механизмов функционирования хемосенсорных систем, понимание природы феромонов млекопитающих и нейронных механизмов, лежащих в основе феромональных эффектов, остается фрагментарным. Дальнейшие разработки в этой быстро развивающейся области потребуют кооперации зоологов и экологов, физиологов и нейробиологов, молекулярных биологов и генетиков, а также специалистов в области аналитической химии и эволюционной биологии. Подавляющее большинство феромонов млекопитающих идентифицировано для грызунов и главным образом для домашней мыши. Учитывая видоспецифичность феромонов, различие репродуктивных стратегий у разных видов и в целом различия в организации сложных форм поведения, следует избегать экстраполяции полученных закономерностей на грызунах на другие виды млекопитающих. В ближайшем будущем прогресс в понимании химической коммуникации млекопитающих будет в значительной мере определяться усовершенствованием молекулярно-генетических подходов, поскольку по сей день для большинства обонятельных и вомероназальных рецепторов лиганды не определены. Развитие методов визуализации, телеметрии и многоканальной электрофизиологической записи позволяет исследовать нейрональную активность в условиях свободного передвижения животного, что обеспечивает переход от лабораторного эксперимента к исследованию химической коммуникации млекопитающих в условиях, приближенных к естественным, с применением самых современных методов.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 19-11-50296.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Белькович В.М., Дубровский Н.А.*, 1976. Сенсорные основы ориентации китообразных. Л.: Наука. 204 с.
- Вознесенская В.В., Ключникова М.А.*, 2009. Роль основной и дополнительной обонятельной системы в детекции феромона млекопитающих андростенона у домашней мыши // Сенсорные системы. Т. 23. № 1. С. 67–71.
- Вознесенская В.В., Лактионова Т.К.*, 2018. Влияние секрета из подмышечных впадин мужчин на регуляцию менструальных циклов женщин // ДАН. Т. 478. № 4. С. 488–490.
- Новиков С.Н.*, 1988. Феромоны и размножение млекопитающих: Физиологические аспекты. Л.: Наука. 169 с.
- Соколов В.Е.*, 1982. Феромоны и поведение. М.: Наука. 328 с.
- Соколов В.Е., Вознесенская В.В.*, 1997. Роль раннего ольфакторного опыта в индивидуальном распознавании серой крысы // ДАН. Т. 348. № 5. С. 140–142.
- Соколов В.Е., Вознесенская В.В., Вайсоки Ч.Д.*, 1996. Индуцированная чувствительность к одорантам: новый феномен // ДАН. Т. 347. № 3. С. 843–846.
- Соколов В.Е., Чернышев М.К., Вознесенская В.В., Зинкевич Э.П.*, 1990. Биоритмологический подход к оценке влияния обонятельных сигналов на репродуктивное состояние серой крысы *Rattus norvegicus* // Изв. АН СССР. Сер. биол. № 2. С. 248–260.
- Суров А.В., Мальцев А.Н.*, 2016. Анализ химической коммуникации млекопитающих: зоологический и экологический аспекты // Зоол. журн. Т. 95. № 12. С. 1449–1458.
- Anonymous*, 2005. So much more to know // Science. V. 309. № 5731. P. 78–102.
- Barnes I.H.A., Ibarra-Soria X., Fitzgerald S., Gonzalez J.M., Davidson C. et al.*, 2020. Expert curation of the human and mouse olfactory receptor gene repertoires identifies conserved coding regions split across two exons // BMC Genom. V. 21. № 1. P. 196.
- Barrios A.W., Sanchez-Quinteiro P., Salazar I.*, 2014. Dog and mouse: Toward a balanced view of the mammalian olfactory system // Front. Neuroanat. V. 8. P. 106.
- Bear D.M., Lassance J.M., Hoekstra H.E., Datta S.R.*, 2016. The evolving neural and genetic architecture of vertebrate olfaction // Curr. Biol. V. 26. № 20. P. R1039–R1049.
- Beauchamp G.K., Doty R.L., Moulton D.G., Mugford R.A.*, 1976. The pheromone concept in mammalian chemical communication: A critique // Mammalian Olfaction Reproductive Processes and Behavior / Ed. Doty R.L. N.-Y.: Academic Press. P. 143–160.
- Beauchamp G.K., Doty R.L., Moulton D.G., Mugford R.A.*, 1979. Letter to the editors: Response to Katz and Shorey // J. Chem. Ecol. V. 5. № 2. P. 301–305.
- Belluscio L., Koentges G., Axel R., Dulac C.*, 1999. A map of pheromone receptor activation in the mammalian brain // Cell. V. 97. № 2. P. 209–220.
- Bethe A.*, 1932. Vernachlässigte hormone // Naturwissenschaften. V. 20. № 11. P. 177–181.

- Bozza T., Feinstein P., Zheng C., Mombaerts P., 2002. Odorant receptor expression defines functional units in the mouse olfactory system // *J. Neurosci.* V. 22. № 8. P. 3033–3043.
- Brennan P.A., Zufall F., 2006. Pheromonal communication in vertebrates // *Nature.* V. 444. P. 308–315.
- Brykczynska U., Tzika A.C., Rodriguez I., Milinkovitch M.C., 2013. Contrasted evolution of the vomeronasal receptor repertoires in mammals and squamate reptiles // *Genome Biol. Evol.* V. 5. № 2. P. 389–401.
- Bushdid C., Magnasco M.O., Vosshall L.B., Keller A., 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli // *Science.* V. 343. № 6177. P. 1370–1372.
- Butenandt A., Beckmann R., Stamm D., Hecker E., 1959. Über den sexuallockstoff des seidenspinners *Bombyx mori*. Reindarstellung und konstitution // *Z. Naturforsch.* V. 14b. P. 283–284.
- Cutler W.B., Preti G., Krieger A., Huggins G.R., Garcia C.R., Lawley H.J., 1986. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract from men // *Horm. Behav.* V. 20. № 4. P. 463–473.
- Dennis J.C., Smith T.D., Bhatnagar K.P., Bonar C.J., Burrows A.M., Morrison E.E., 2004. Expression of neuron-specific markers by the vomeronasal neuroepithelium in six species of primates // *Anat. Rec. A. Discov. Mol. Cell. Evol. Biol.* V. 281. № 1. P. 1190–1200.
- Dibattista M., Reisert J., 2016. The odorant receptor-dependent role of olfactory marker protein in olfactory receptor neurons // *J. Neurosci.* V. 36. № 10. P. 2995–3006.
- Dong D., Jin K., Wu X., Zhong Y., 2012. CRDB: Database of chemosensory receptor gene families in vertebrate // *PLoS One.* V. 7. № 2. P. e31540.
- Dorries K.M., Adkins-Regan E., Halpern B.P., 1997. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs // *Brain Behav. Evol.* V. 49. № 1. P. 53–62.
- Doucet S., Soussignan R., Sagot P., Schaal B., 2009. The secretion of areolar (Montgomery's) glands from lactating women elicits selective, unconditional responses in neonates // *PLoS One.* V. 4. № 10. P. e7579.
- Dulac C., Axel R., 1995. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals // *Cell.* V. 83. № 2. P. 195–206.
- Emes R.D., Beatson S.A., Ponting C.P., Goodstadt L., 2004. Evolution and comparative genomics of odorant- and pheromone-associated genes in rodents // *Genome Res.* V. 14. № 4. P. 591–602.
- Eyun S.I., 2019. Accelerated pseudogenization of trace amine-associated receptor genes in primates // *Genes Brain. Behav.* V. 18. № 6. P. e12543.
- Eyun S.I., Moriyama H., Hoffmann F.G., Moriyama E.N., 2016. Molecular evolution and functional divergence of trace amine-associated receptors // *PLoS One.* V. 11. № 3. P. e0151023.
- Francia S., Pifferi S., Menini A., Tirindelli R., 2014. Vomeronasal receptors and signal transduction in the vomeronasal organ of mammals // *Neurobiology of Chemical Communication* / Ed. Mucignat-Caretta C. Boca Raton, FL: CRC Press. P. 297–323.
- Gerkin R.C., Castro J.B., 2015. The number of olfactory stimuli that humans can discriminate is still unknown // *Elife.* V. 4. P. e08127.
- Gildersleeve K.A., Haselton M.G., Larson C.M., Pillsworth E.G., 2012. Body odor attractiveness as a cue of impending ovulation in women: Evidence from a study using hormone-confirmed ovulation // *Horm. Behav.* V. 61. № 2. P. 157–166.
- Goldman S.E., Schneider H.G., 1987. Menstrual synchrony: Social and personality factors // *J. Soc. Behav. Personal.* V. 2. P. 243–250.
- Graham C.A., McGrew W.C., 1980. Menstrual synchrony in female undergraduates living on a coeducational campus // *Psychoneuroendocrinology.* V. 5. № 3. P. 245–252.
- Greer P.L., Bear D.M., Lassance J.M., Bloom M.L., Tsukahara T. et al., 2016. A family of non-gpcr chemosensors defines an alternative logic for mammalian olfaction // *Cell.* V. 165. № 7. P. 1734–1748.
- Grus W.E., Zhang J., 2004. Rapid turnover and species-specificity of vomeronasal pheromone receptor genes in mice and rats // *Gene.* V. 340. № 2. P. 303–312.
- Grus W.E., Zhang J., 2008. Distinct evolutionary patterns between chemoreceptors of 2 vertebrate olfactory systems and the differential tuning hypothesis // *Mol. Biol. Evol.* V. 25. № 8. P. 1593–1601.
- Grus W.E., Zhang J., 2009. Origin of the genetic components of the vomeronasal system in the common ancestor of all extant vertebrates // *Mol. Biol. Evol.* V. 26. № 2. P. 407–419.
- Grus W.E., Shi P., Zhang J., 2007. Largest vertebrate vomeronasal type 1 receptor gene repertoire in the semi-aquatic platypus // *Mol. Biol. Evol.* V. 24. № 10. P. 2153–2157.
- Grus W.E., Shi P., Zhang Y.P., Zhang J., 2005. Dramatic variation of the vomeronasal pheromone receptor gene repertoire among five orders of placental and marsupial mammals // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 102. № 16. P. 5767–5772.
- Haga S., Hattori T., Sato T., Sato K., Matsuda S. et al., 2010. The male mouse pheromone ESP1 enhances female sexual receptive behaviour through a specific vomeronasal receptor // *Nature.* V. 466. № 7302. P. 118–122.
- Haga-Yamanaka S., Ma L., He J., Qiu Q., Lavis L.D. et al., 2014. Integrated action of pheromone signals in promoting courtship behavior in male mice // *Elife.* V. 3. P. e03025.
- Halpern M., Martinez-Marcos A., 2003. Structure and function of the vomeronasal system: An update // *Prog. Neurobiol.* V. 70. № 3. P. 245–318.
- Hashiguchi Y., Furuta Y., Nishida M., 2008. Evolutionary patterns and selective pressures of odorant/pheromone receptor gene families in teleost fishes // *PLoS One.* V. 3. № 12. P. e4083.
- Havlicek J., Roberts S.C., Flegr J., 2005. Women's preference for dominant male odour: Effects of menstrual cycle and relationship status // *Biol. Lett.* V. 1. № 3. P. 256–259.
- Hayden S., Bekaert M., Crider T.A., Mariani S., Murphy W.J., Teeling E.C., 2010. Ecological adaptation determines functional mammalian olfactory subgenomes // *Genome Res.* V. 20. № 1. P. 1–9.

- Hohenbrink P., Radespiel U., Mundy N.I., 2012. Pervasive and ongoing positive selection in the vomeronasal-1 receptor (V1R) repertoire of mouse lemurs // *Mol. Biol. Evol.* V. 29. № 12. P. 3807–3816.
- Hohenbrink P., Mundy N.I., Zimmermann E., Radespiel U., 2013. First evidence for functional vomeronasal 2 receptor genes in primates // *Biol. Lett.* V. 9. № 1. P. 20121006.
- Hughes G.M., Boston E.S.M., Finarelli J.A., Murphy W.J., Higgins D.G., Teeling E.C., 2018. The birth and death of olfactory receptor gene families in mammalian niche adaptation // *Mol. Biol. Evol.* V. 35. № 6. P. 1390–1406.
- Hussain A., Saraiva L.R., Korsching S.I., 2009. Positive Darwinian selection and the birth of an olfactory receptor clade in teleosts // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. № 11. P. 4313–4318.
- Ishii T., Mombaerts P., 2011. Coordinated coexpression of two vomeronasal receptor V2R genes per neuron in the mouse // *Mol. Cell. Neurosci.* V. 46. № 2. P. 397–408.
- Isogai Y., Si S., Pont-Lezica L., Tan T., Kapoor V. et al., 2011. Molecular organization of vomeronasal chemoreception // *Nature.* V. 478. № 7368. P. 241–245.
- Jacob S., McClintock M.K., 2000. Psychological state and mood effects of steroidal chemosignals in women and men // *Horm. Behav.* V. 37. № 1. P. 57–78.
- Jiao H., Hong W., Nevo E., Li K., Zhao H., 2019. Convergent reduction of V1R genes in subterranean rodents // *BMC Evol. Biol.* V. 19. № 1. P. 176.
- Johnston R.E., 1983. Chemical signals and reproductive behavior // *Pheromones and Reproduction in Mammals* / Ed. Vandenbergh J.G. N.-Y.: Academic Press. P. 27–31.
- Karlson P., Luscher M., 1959. ‘Pheromones’: A new term for a class of biologically active substances // *Nature.* V. 183. № 4653. P. 55–56.
- Katz R.A., Shorey H.H., 1979. In defense of the term “pheromone” // *J. Chem. Ecol.* V. 5. № 2. P. 299–301.
- Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H., 2007. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception // *Nature.* V. 449. № 7161. P. 468–472.
- Keller M., Baum M.J., Brock O., Brennan P.A., Bakker J., 2009. The main and the accessory olfactory systems interact in the control of mate recognition and sexual behavior // *Behav. Brain. Res.* V. 200. № 2. P. 268–276.
- Kelliher K.R., Baum M.J., Meredith M., 2001. The ferret’s vomeronasal organ and accessory olfactory bulb: Effect of hormone manipulation in adult males and females // *Anat. Rec.* V. 263. № 3. P. 280–288.
- Kelliher K.R., Spehr M., Li X.H., Zufall F., Leinders-Zufall T., 2006. Pheromonal recognition memory induced by TRPC2-independent vomeronasal sensing // *Eur. J. Neurosci.* V. 23. № 12. P. 3385–3390.
- Keverne E.B., 1999. The vomeronasal organ // *Science.* V. 286. № 5440. P. 716–720.
- Kikuyama S., Toyoda F., Ohmiya Y., Matsuda K., Tanaka S., Hayashi H., 1995. Sodefirin: A female-attracting peptide pheromone in newt cloacal glands // *Science.* V. 267. P. 1643–1645.
- Kimoto H., Haga S., Sato K., Touhara K., 2005. Sex-specific peptides from exocrine glands stimulate mouse vomeronasal sensory neurons // *Nature.* V. 437. P. 898–901.
- Kishida T., Kubota S., Shirayama Y., Fukami H., 2007. The olfactory receptor gene repertoires in secondary-adapted marine vertebrates: Evidence for reduction of the functional proportions in cetaceans // *Biol. Lett.* V. 3. № 4. P. 428–430.
- Kurzweil V.C., Getman M., Green E.D., Lane R.P., 2009. Dynamic evolution of V1R putative pheromone receptors between *Mus musculus* and *Mus spretus* // *BMC Genom.* V. 10. P. 74.
- Laktionova T., Kvasha I., Voznessenskaya V., 2020. Male axillary secretions affect saliva LH in women depending on the phase of their menstrual cycle // *Chem. Senses.* V. 45. № 2. P. 163–164.
- Lane R.P., Young J., Newman T., Trask B.J., 2004. Species specificity in rodent pheromone receptor repertoires // *Genome Res.* V. 14. № 4. P. 603–608.
- Laska M., Genzel D., Wieser A., 2005. The number of functional olfactory receptor genes and the relative size of olfactory brain structures are poor predictors of olfactory discrimination performance with enantiomers // *Chem. Senses.* V. 30. № 2. P. 171–175.
- Leinders-Zufall T., Lane A.P., Puche A.C., Ma W., Novotny M.V. et al., 2000. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons // *Nature.* V. 405. № 6788. P. 792–796.
- Leinders-Zufall T., Brennan P., Widmayer P., S.P.C., Maul-Pavicic A. et al., 2004. MHC class I peptides as chemosensory signals in the vomeronasal organ // *Science.* V. 306. № 5698. P. 1033–1037.
- Leinders-Zufall T., Ishii T., Chamero P., Hendrix P., Oboti L. et al., 2014. A family of nonclassical class I MHC genes contributes to ultrasensitive chemodetection by mouse vomeronasal sensory neurons // *J. Neurosci.* V. 34. № 15. P. 5121–5133.
- Liberles S.D., Buck L.B., 2006. A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium // *Nature.* V. 442. № 7103. P. 645–650.
- Liberles S.D., Horowitz L.F., Kuang D., Contos J.J., Wilson K.L. et al., 2009. Formyl peptide receptors are candidate chemosensory receptors in the vomeronasal organ // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 106. № 24. P. 9842–9847.
- Lin D.Y., Zhang S.Z., Block E., Katz L.C., 2005. Encoding social signals in the mouse main olfactory bulb // *Nature.* V. 434. № 7032. P. 470–477.
- Lindemann L., Ebeling M., Kratochwil N.A., Bunzow J.R., Grandy D.K., Hoener M.C., 2005. Trace amine-associated receptors form structurally and functionally distinct subfamilies of novel G protein-coupled receptors // *Genomics.* V. 85. № 3. P. 372–385.
- Lubke K.T., Pause B.M., 2014. Sex-hormone dependent perception of androstenone suggests its involvement in communicating competition and aggression // *Physiol. Behav.* V. 123. P. 136–141.
- Mainland J.D., Keller A., Li Y.R., Zhou T., Trimmer C. et al., 2014. The missense of smell: Functional variability in the human odorant receptor repertoire // *Nat. Neurosci.* V. 17. № 1. P. 114–120.

- Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B.*, 1999. Combinatorial receptor codes for odors // *Cell*. V. 96. № 5. P. 713–723.
- Matsui A., Go Y., Niimura Y.*, 2010. Degeneration of olfactory receptor gene repertoires in primates: No direct link to full trichromatic vision // *Mol. Biol. Evol.* V. 27. № 5. P. 1192–1200.
- McClintock M.K.*, 1971. Menstrual synchrony and suppression // *Nature*. V. 229. P. 244–245.
- McGann J.P.*, 2017. Poor human olfaction is a 19th-century myth // *Science*. V. 356. № 6338. P. eaam7263.
- Meisami E., Bhatnagar K.P.*, 1998. Structure and diversity in mammalian accessory olfactory bulb // *Microsc. Res. Tech.* V. 43. № 6. P. 476–499.
- Melrose D.R., Reed H.C., Patterson R.L.*, 1971. Androgen steroids associated with boar odour as an aid to the detection of oestrus in pig artificial insemination // *Brit. Vet. J.* V. 127. № 10. P. 497–502.
- Migeotte I., Communi D., Parmentier M.*, 2006. Formyl peptide receptors: A promiscuous subfamily of G protein-coupled receptors controlling immune responses // *Cytokine Growth Factor Rev.* V. 17. № 6. P. 501–519.
- Miller C.H., Campbell P., Sheehan M.J.*, 2020. Distinct evolutionary trajectories of V1R clades across mouse species // *BMC Evol. Biol.* V. 20. P. 99.
- Mombaerts P.*, 2004. Genes and ligands for odorant, vomeronasal and taste receptors // *Nat. Rev. Neurosci.* V. 5. № 4. P. 263–278.
- Morè L.*, 2006. Mouse major urinary proteins trigger ovulation via the vomeronasal organ // *Chem. Senses*. V. 31. P. 393–401.
- Murata K., Tamogami S., Itou M., Ohkubo Y., Wakabayashi Y. et al.*, 2014. Identification of an olfactory signal molecule that activates the central regulator of reproduction in goats // *Curr. Biol.* V. 24. № 6. P. 681–686.
- Nei M., Niimura Y., Nozawa M.*, 2008. The evolution of animal chemosensory receptor gene repertoires: Roles of chance and necessity // *Nat. Rev. Genet.* V. 9. № 12. P. 951–963.
- Niimura Y.*, 2014. Olfactory receptor genes: Evolution // eLS. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. P. 1–12.
- Niimura Y., Nei M.*, 2005. Comparative evolutionary analysis of olfactory receptor gene clusters between humans and mice // *Gene*. V. 346. P. 13–21.
- Niimura Y., Nei M.*, 2006. Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates // *J. Hum. Genet.* V. 51. № 6. P. 505–517.
- Niimura Y., Nei M.*, 2007. Extensive gains and losses of olfactory receptor genes in mammalian evolution // *PLoS One*. V. 2. № 8. P. e708.
- Niimura Y., Matsui A., Touhara K.*, 2014. Extreme expansion of the olfactory receptor gene repertoire in African elephants and evolutionary dynamics of orthologous gene groups in 13 placental mammals // *Genome Res.* V. 24. № 9. P. 1485–1496.
- Nodari F., Hsu F.F., Fu X., Holekamp T.F., Kao L.F. et al.*, 2008. Sulfated steroids as natural ligands of mouse pheromone-sensing neurons // *J. Neurosci.* V. 28. № 25. P. 6407–6418.
- Novotny M.V.*, 2003. Pheromones, binding proteins and receptor responses in rodents // *Biochem. Soc. Trans.* V. 31. № 1. P. 117–122.
- Novotny M., Harvey S., Jemiolo B., Alberts J.*, 1985. Synthetic pheromones that promote inter-male aggression in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 82. № 7. P. 2059–2061.
- Novotny M.V., Ma W., Wiesler D., Zidek L.*, 1999. Positive identification of the puberty-accelerating pheromone of the house mouse: The volatile ligands associating with the major urinary protein // *Proc. Biol. Sci.* V. 266. № 1432. P. 2017–2022.
- Ohara H., Nikaido M., Date-Ito A., Mogi K., Okamura H. et al.*, 2009. Conserved repertoire of orthologous vomeronasal type 1 receptor genes in ruminant species // *BMC Evol. Biol.* V. 9. P. 233.
- Olender T., Waszak S.M., Viavant M., Khen M., Ben-Asher E. et al.*, 2012. Personal receptor repertoires: Olfaction as a model // *BMC Genom.* V. 13. P. 414.
- Park S.H., Podlaha O., Grus W.E., Zhang J.*, 2011. The microevolution of V1r vomeronasal receptor genes in mice // *Genome Biol. Evol.* V. 3. P. 401–412.
- Pfister P., Randall J., Montoya-Burgos J.I., Rodriguez I.*, 2007. Divergent evolution among teleost V1r receptor genes // *PLoS One*. V. 2. № 4. P. e379.
- Preti G., Cutler W.B., Garcia C.R., Huggins G.R., Lawley H.J.*, 1986. Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract of females // *Horm. Behav.* V. 20. № 4. P. 474–482.
- Preti G., Wysocki C.J., Barnhart K.T., Sondheimer S.J., Leyden J.J.*, 2003. Male axillary extracts contain pheromones that affect pulsatile secretion of luteinizing hormone and mood in women recipients // *Biol. Reprod.* V. 68. № 6. P. 2107–2113.
- Rasmussen L.E., Lee T.D., Roelofs W.L., Zhang A., Daves G.D., Jr.*, 1996. Insect pheromone in elephants // *Nature*. V. 379. № 6567. P. 684.
- Rivière S., Challet L., Fluegge D., Spehr M., Rodriguez I.*, 2009. Formyl peptide receptor-like proteins are a novel family of vomeronasal chemosensors // *Nature*. V. 459. № 7246. P. 574–577.
- Roberts S.C., Havlicek J., Schaal B.*, 2020. Human olfactory communication: Current challenges and future prospects // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B*. V. 375. № 1800. P. 20190258.
- Rodriguez I.*, 2005. Remarkable diversity of mammalian pheromone receptor repertoires // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. V. 102. № 19. P. 6639–6640.
- Rodriguez I.*, 2016. Vomeronasal receptors: V1Rs, V2Rs, and FPRs // *Chemosensory Transduction / Eds Zufall F., Munger S.D.* Amsterdam: Academic Press. P. 175–190.
- Rodriguez I., Mombaerts P.*, 2002. Novel human vomeronasal receptor-like genes reveal species-specific families // *Curr. Biol.* V. 12. № 12. P. R409–411.
- Rodriguez I., Feinstein P., Mombaerts P.*, 1999. Variable patterns of axonal projections of sensory neurons in the mouse vomeronasal system // *Cell*. V. 97. № 2. P. 199–208.
- Rodriguez I., Del Punta K., Rothman A., Ishii T., Mombaerts P.*, 2002. Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1r vomeronasal receptors // *Nat. Neurosci.* V. 5. P. 134–140.

- Russell M.J., Switz G.M., Thompson K., 1980. Olfactory influences on the human menstrual cycle // *Pharmacol. Biochem. Behav.* V. 13. № 5. P. 737–738.
- Sachs B.D., 1999. Airborne aphrodisiac odor from estrous rats: Implication for pheromonal classification // *Advances in Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Johnston R.E., Müller-Schwarze D., Sorenson P.W. N.-Y.: Kluwer Academic Publishers Plenum Press. P. 333–342.
- Saito H., Chi Q., Zhuang H., Matsunami H., Mainland J.D., 2009. Odor coding by a Mammalian receptor repertoire // *Sci. Signal.* V. 2. № 60. P. ra9.
- Salazar I., Lombardero M., Aleman N., Sanchez Quinteiro P., 2003. Development of the vomeronasal receptor epithelium and the accessory olfactory bulb in sheep // *Microsc. Res. Tech.* V. 61. № 5. P. 438–447.
- Sam M., Vora S., Malnic B., Ma W., Novotny M.V., Buck L.B., 2001. Neuropharmacology. Odorants may arouse instinctive behaviours // *Nature.* V. 412. № 6843. P. 142.
- Saraiva L.R., Korsching S.I., 2007. A novel olfactory receptor gene family in teleost fish // *Genome Res.* V. 17. № 10. P. 1448–1457.
- Saraiva L.R., Riveros-McKay F., Mezzavilla M., Abou-Moussa E.H., Arayata C.J. et al., 2019. A transcriptomic atlas of mammalian olfactory mucosae reveals an evolutionary influence on food odor detection in humans // *Sci. Adv.* V. 5. № 7. P. eaax0396.
- Schaal B., 1988. Olfaction in infants and children: Developmental and functional perspectives // *Chem. Senses.* V. 13. P. 145–190.
- Schaal B., Al Ain S., 2014. Chemical signals ‘selected for’ newborns in mammals // *Anim. Behav.* V. 97. P. 289–299.
- Schaal B., Coureaud G., Langlois D., Ginies C., Semon E., Perrier G., 2003. Chemical and behavioural characterization of the rabbit mammary pheromone // *Nature.* V. 424. № 6944. P. 68–72.
- Schank J.C., 2001. Menstrual-cycle synchrony: Problems and new directions for research // *J. Comp. Psychol.* V. 115. № 1. P. 3–15.
- Serizawa S., Ishii T., Nakatani H., Tsuboi A., Nagawa F. et al., 2000. Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes // *Nat. Neurosci.* V. 3. № 7. P. 687–693.
- Shepherd G.M., 2004. The human sense of smell: Are we better than we think? // *PLoS Biol.* V. 2. № 5. P. e146.
- Shi P., Zhang J., 2007. Comparative genomic analysis identifies an evolutionary shift of vomeronasal receptor gene repertoires in the vertebrate transition from water to land // *Genome Res.* V. 17. № 2. P. 166–174.
- Shi P., Bielawski J.P., Yang H., Zhang Y.P., 2005. Adaptive diversification of vomeronasal receptor 1 genes in rodents // *J. Mol. Evol.* V. 60. № 5. P. 566–576.
- Shinohara K., Morofushi M., Funabashi T., Kimura F., 2001. Axillary pheromones modulate pulsatile LH secretion in humans // *Neuroreport.* V. 12. № 5. P. 893–895.
- Silva L., Antunes A., 2017. Vomeronasal receptors in vertebrates and the evolution of pheromone detection // *Ann. Rev. Anim. Biosci.* V. 5. P. 353–370.
- Silvotti L., Cavalca E., Gatti R., Percudani R., Tirindelli R., 2011. A recent class of chemosensory neurons developed in mouse and rat // *PLoS One.* V. 6. № 9. P. e24462.
- Singh D., Bronstad P.M., 2001. Female body odour is a potential cue to ovulation // *Proc. Biol. Sci.* V. 268. № 1469. P. 797–801.
- Sokolov V.E., Voznessenskaya V.V., Zinkevich E.P., 1992. Olfactory cues and ovarian cycles // *Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Doty R.L., Muller-Schwarze D. N.-Y.: A Division of Plenum Publ. Corp. P. 267–270.
- Spehr M., Kelliher K.R., Li X.H., Boehm T., Leinders-Zufall T., Zufall F., 2006. Essential role of the main olfactory system in social recognition of major histocompatibility complex peptide ligands // *J. Neurosci.* V. 26. № 7. P. 1961–1970.
- Stern K., McClintock M.K., 1998. Regulation of ovulation by human pheromones // *Nature.* V. 392. № 6672. P. 177–179.
- Strassmann B.L., 1997. The biology of menstruation in *Homo sapiens*: Total lifetime menses, fecundity, and non-synchrony in a natural fertility population // *Curr. Anthropol.* V. 38. P. 123–129.
- Suzuki H., Nishida H., Kondo H., Yoda R., Iwata T. et al., 2018. A single pheromone receptor gene conserved across 400 My of vertebrate evolution // *Mol. Biol. Evol.* V. 35. № 12. P. 2928–2939.
- Syed A.S., Sansone A., Nadler W., Manzini I., Korsching S.I., 2013. Ancestral amphibian v2rs are expressed in the main olfactory epithelium // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* V. 110. № 19. P. 7714–7719.
- Takigami S., Mori Y., Ichikawa M., 2000. Projection pattern of vomeronasal neurons to the accessory olfactory bulb in goats // *Chem. Senses.* V. 25. № 4. P. 387–393.
- Takigami S., Mori Y., Tanioka Y., Ichikawa M., 2004. Morphological evidence for two types of mammalian vomeronasal system // *Chem. Senses.* V. 29. № 4. P. 301–310.
- Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J., Zinkevich E.P., 1992. Regulation of the rat estrous cycle by predator odors: Role of the vomeronasal organ // *Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Doty R.L., Muller-Schwarze D. N.-Y.: A Division of Plenum Publ. Corp. P. 281–283.
- Voznessenskaya V., Parfyonova V., Wysocki C., 1995. Induced olfactory sensitivity in rodents: A general phenomenon // *Adv. Biosci.* V. 93. P. 399–406.
- Voznessenskaya V.V., Klyuchnikova M.A., Wysocki C.J., 2010. Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in the detection of androstenone in inbred strains of mice // *Curr. Zool.* V. 56. № 6. P. 813–818.
- Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J., Chukhrai E.S., Poltorack O.M., Atyaksheva L.F., 1999. Long-lasting effects of chemical exposures in mice // *Advances in Chemical Signals in Vertebrates* / Eds Johnston R.E., Muller-Schwarze D., Sorenson P.W. Boston: Springer. P. 563–571.
- Wakabayashi Y., Mori Y., Ichikawa M., Yazaki K., Hagino-Yamagishi K., 2002. A putative pheromone receptor gene is expressed in two distinct olfactory organs in goats // *Chem. Senses.* V. 27. № 3. P. 207–213.
- Wang G., Shi P., Zhu Z., Zhang Y.P., 2010. More functional V1R genes occur in nest-living and nocturnal terricolous mammals // *Genome Biol. Evol.* V. 2. P. 277–283.

- Weller A., Weller L., 1993. Menstrual synchrony between mothers and daughters and between roommates // *Physiol. Behav.* V. 53. № 5. P. 943–949.
- Weller L., Weller A., Roizman S., 1999. Human menstrual synchrony in families and among close friends: Examining the importance of mutual exposure // *J. Comp. Psychol.* V. 113. № 3. P. 261–268.
- Wilson H.C., Kiefhaber S.H., Gravel V., 1991. Two studies of menstrual synchrony: Negative results // *Psychoneuroendocrinology.* V. 16. P. 353–359.
- Witt M., Wozniak W., 2006. Structure and function of the vomeronasal organ // *Adv. Otorhinolaryngol.* V. 63. P. 70–83.
- Wyatt T.D., 2014. *Pheromones and Animal Behavior: Chemical Signals and Signatures.* 2nd ed. Cambridge: Cambridge Univ. Press. 419 p.
- Wyatt T.D., 2015. The search for human pheromones: The lost decades and the necessity of returning to first principles // *Proc. Biol. Sci.* V. 282. № 1804. P. 20142994.
- Wyatt T.D., 2020. Reproducible research into human chemical communication by cues and pheromones: Learning from psychology's renaissance // *Phil. Trans. R. Soc. Lond. B.* V. 375. № 1800. P. 20190262.
- Wysocki C.J., 1979. Neurobehavioral evidence for the involvement of the vomeronasal system in mammalian reproduction // *Neurosci. Biobehav. Rev.* V. 3. № 4. P. 301–341.
- Yamazaki K., Boyse E.A., Miké V., Thaler H.T., Mathieson B.J. et al., 1976. Control of mating preferences in mice by genes in the major histocompatibility complex // *J. Exp. Med.* V. 144. № 5. P. 1324–1335.
- Yamazaki K., Yamaguchi M., Baranoski L., Bard J., Boyse E.A., Thomas L., 1979. Recognition among mice. Evidence from the use of a Y-maze differentially scented by congenic mice of different major histocompatibility types // *J. Exp. Med.* V. 150. № 4. P. 755–760.
- Yang H., Shi P., 2010. Molecular and evolutionary analyses of formyl peptide receptors suggest the absence of VNO-specific FPRs in primates // *J. Genet. Genomics.* V. 37. № 12. P. 771–778.
- Yang H., Shi P., Zhang Y.P., Zhang J., 2005. Composition and evolution of the V2r vomeronasal receptor gene repertoire in mice and rats // *Genomics.* V. 86. № 3. P. 306–315.
- Yoder A.D., Larsen P.A., 2014. The molecular evolutionary dynamics of the vomeronasal receptor (class 1) genes in primates: A gene family on the verge of a functional breakdown // *Front. Neuroanat.* V. 8. P. 153.
- Young J.M., Trask B.J., 2007. V2R gene families degenerated in primates, dog and cow, but expanded in opossum // *Trends Genet.* V. 23. № 5. P. 212–215.
- Young J.M., Kambere M., Trask B.J., Lane R.P., 2005. Divergent V1R repertoires in five species: Amplification in rodents, decimation in primates, and a surprisingly small repertoire in dogs // *Genome Res.* V. 15. № 2. P. 231–240.
- Young J.M., Massa H.F., Hsu L., Trask B.J., 2010. Extreme variability among mammalian V1R gene families // *Genome Res.* V. 20. № 1. P. 10–18.
- Zancanaro C., 2014. Vomeronasal organ – a short history of discovery and an account of development and morphology in the mouse // *Neurobiology of Chemical Communication / Ed. Mucignat-Caretta C.* Boca Raton, FL: CRC Press. P. 2–298.
- Zhang J., Webb D.M., 2003. Evolutionary deterioration of the vomeronasal pheromone transduction pathway in catarrhine primates // *Proc. Natl. Acad. Sci.* V. 100. № 14. P. 8337–8341.
- Zhang J., Webb D.M., 2004. Rapid evolution of primate antiviral enzyme APOBEC3G // *Hum. Mol. Genet.* V. 13. № 16. P. 1785–1791.
- Zhang X., Zhang X., Firestein S., 2007. Comparative genomics of odorant and pheromone receptor genes in rodents // *Genomics.* V. 89. № 4. P. 441–450.
- Zhao H., Xu D., Zhang S., Zhang J., 2011. Widespread losses of vomeronasal signal transduction in bats // *Mol. Biol. Evol.* V. 28. № 1. P. 7–12.
- Zuccolo J., Bau J., Childs S.J., Goss G.G., Sensen C.W., Deans J.P., 2010. Phylogenetic analysis of the MS4A and TMEM176 gene families // *PLoS One.* V. 5. № 2. P. e9369.
- Zufall F., Kelliher K.R., Leinders-Zufall T., 2002. Pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons // *Microsc. Res. Tech.* V. 58. № 3. P. 251–260.

Evolution of pheromones in mammals

V. V. Voznessenskaya^{a,*}, M. A. Klyuchnikova^a, T. K. Laktionova^a

^aSevertsov Institute of Ecology and Evolution, RAS

Leninsky pr., 33, Moscow, 119071 Russia

*e-mail: veravoznessenskaya@gmail.com

Chemical communication is the most ancient way of information exchange between organisms. For majority of mammals, the analysis of olfactory stimuli is crucial for organization of complex behaviors. The review is devoted to the analysis of the role of pheromones in the organization of mammalian behavior in the evolutionary aspect. The discussion about the existence of human pheromones has drawn attention of scientific community in recent decades: a separate section covers this topic. Special attention is paid to the patterns of changes in the neuroanatomical substrate and the pool of functional genes encoding the olfactory and vomeronasal receptors in mammals, including humans. The future perspectives of research in this area are discussed.