

чиковых (*Mus spicilegus*) мышей // Успехи современной биологии. – 2008. – Т. 128, №5. – С. 199-214.

6. Вознесенская А.Е., Амбарян А.В., Ключникова М.А., Котенкова Е.В., Вознесенская В.В. Механизмы репродуктивной изоляции у домовых мышей надвидового комплекса *Mus musculus s. lato*: от поведения к рецепторам // ДАН. – 2010. – Т. 435, № 3. – С. 417-419.

ОБОНЯТЕЛЬНАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА К ЛЕГУЧИМ СТЕРОИДАМ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ

¹Вознесенская В.В., ¹Ключникова М.А.,
²Родионова Е.И., ²Вознесенская А.Е.

¹*Институт проблем экологии и эволюции
им. А.Н. Северцова РАН, Москва;*

²*Институт проблем передачи информации
им. А.А. Харкевича РАН, Москва*

Семейство генов обонятельных рецепторов у млекопитающих является вторым после пула генов иммунной системы. При этом связь между конкретными генами обонятельных рецепторов и детекцией различных запаховых сигналов практически не исследована. Пороги обонятельной чувствительности к некоторым веществам сильно отличаются по величине у разных людей, достигая экстремальных значений при специфической anosмии, т.е. избирательном снижении или полной потере обонятельной чувствительности по отношению к отдельным запахам. Специфические anosмии предоставляют возможность связать обонятельную функцию с конкретными рецепторами и генами [1]. Специфическая anosмия к летучему стероиду андростенону (5 α -андрост-16-ен-3-он) детерминирована генетически. Однако фенотип динамичен. Ежедневные экспозиции приводят к индукции чувствительности [2, 3]. В качестве модельных одорантов нами были выбраны летучие стероиды, поскольку для целого ряда стероидов известна физиологическая роль в регуляции поведения человека. Для андростенона показана роль в инициации агрессивного поведения, как у мышей, так и у человека в определенном контексте [4]. Андростенон присутствует в кожных выделениях, в поте, моче, как у мужчин, так и у женщин, являясь естественным компонентом окружающей нас среды. Мы использовали генетическую модель специфической anosмии к андростенону [5]. Если функциональное значение андростенона у человека носит предположительный характер, то для домовой мыши есть основания предполагать, что этот стероид играет роль в регуляции социального поведения [6]. В основные задачи нашей работы входили оценка вариабельности в обонятельной чувствительности к летучим стероидам в популяции РФ и исследование хромосомной локализации генов, ответственных за детекцию летучих стероидов с использованием генетической модели на жи-

вотных. Для исследования чувствительности к андростенону испытуемым предлагали понюхать 2 идентичные стеклянных пробирки, одна из которых содержала 3 мл 3,13·10⁻³% раствора андростенона (Sigma) в минеральном масле (Sigma), а другая – 3 мл минерального масла. Испытуемые должны были ответить на вопросы о наличии запаха и его характере, интенсивности, а также заполнить стандартную анкету, включающую вопросы о поле, возрасте, национальности, использовании парфюмерии, курении, заболеваниях дыхательных путей, собственной оценке обоняния и др. В экспериментах на животных использовали мышей линий CBA/J и NZB/B1NJ, полученных от скрещивания этих линий реципрокных гибридов F1 (♀CBA X ♂NZB и ♀NZB X ♂CBA) и, соответственно, реципрокных гибридов F2 четырех типов. Пороги чувствительности к андростенону определялись в тесте с положительным пищевым подкреплением. Был проведен анализ ассоциаций между фенотипами (чувствительностью к андростенону) и ДНК-маркерами (99 микросателлитных, 41 SNP), выявлены эпистатические взаимодействия между маркерами, оказывающие влияние на проявление признака, поиск генов, локализованных в областях обнаруженных локусов. Анализ ассоциаций между отдельными фенотипами и ДНК-маркерами у гибридов 2-го поколения от скрещивания NZBxCBA проводили при помощи алгоритмов, включенных в пакет анализа R/QTL версии 1.10-27 [7]. Пороги для представления достоверных сцеплений вычисляли для всего генома при помощи пермутационных тестов [8]. Для оценки вариабельности в обонятельной чувствительности человека к летучим стероидам был использовано более 860 испытуемых, жителей европейской части РФ (59,1% женщин и 40,9% мужчин). Средний возраст составил 31,4 ± 0,6 лет. Специфическая anosмия к андростенону выявлена у 48,8% испытуемых. Доля испытуемых со специфической anosмией не различалась достоверно в различных половозрастных группах. Анализ данных по восприятию интенсивности указывает на то, что женщины более чувствительны к андростенону, поскольку они достоверно чаще, чем мужчины, определяют этот запах как сильный. Восприятие интенсивности запаха андростенона у чувствительных испытуемых зависит и от возраста. Так, например, у мужчин, но не у женщин, с возрастом снижается доля воспринимающих запах андростенона как сильный. Между такими характеристиками запаха андростенона как его интенсивность и гедоническая оценка мы наблюдали отрицательную корреляционную связь ($R = -0,41$, $p < 0,01$). В ряду исследованных нами факторов представляет интерес вероятная связь между обонятельной чувствительностью к андростено-

ну и частотой использования испытуемыми парфюмерной продукции. Чувствительные к андростенону испытуемые, которые отметили, что используют парфюмерию только иногда, реже характеризовали этот запах как сильный (16.9%), в отличие от тех, кто пользуется парфюмерией часто (26,3%, $p = 0,057$, тест χ^2). Для исследования генетических основ специфической anosмии к стероидам мы использовали метод картирования локусов количественных признаков (QTL-анализ). При анализе признака чувствительности к андростенону у всей выборки гибридов F2 ($n = 119$) при простом сканировании генома в модели с одиночным QTL были выявлены предположительные ($p < 0,63$) локусы, контролирующие чувствительность к андростенону на 2 (rs3023694), 12 (rs3684371) и 17 (rs3675244) хромосомах. Эти 3 локуса аддитивно объясняют 25% фенотипической вариабельности. При анализе, выполненном для отдельных групп животных с включением ковариат, помимо ряда предположительных локусов, был обнаружен достоверный ($p < 0,05$) локус на 10 хромосоме (D10Mit14) у самцов, объясняющий распределение порогов внутри групп малочувствительных и высокочувствительных животных, а также достоверное эпистатическое взаимодействие между маркерами на 2 хромосоме (D2Mit266) и X хромосоме (rs3723498) у самок (LODfull $p < 0,05$, LODint $p < 0,05$). При поиске в областях, найденных нами при сканировании генома, обнаружены обонятельные рецепторы на 2, 11, 10, 1 и X хромосомах мыши. Таким образом, нами была впервые исследована вариабельность в обонятельной чувствительности к летучим стероидам в популяции РФ, описаны полигенный характер наследования этого признака и предположительные локусы, контролирующие этот признак, описан достоверный локус на 10-й хромосоме, частично объясняющий чувствительность к этому стероиду.

Список литературы

1. Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception // *Nature*. – 2007. – Vol. 449, №7161. – P. 468-472.
2. Wysocki C.J., Dorries K.M., Beauchamp G.K. Ability to perceive androstenone can be acquired by ostensibly anosmic people // *PNAS*. – 1989. – Vol. 86, № 20. – P. 7976-7978.
3. Voznessenskaya V.V., Wysocki C.J. Exposure of mice to androstenone induces behavioral sensitivity to androstenone // *Chem. Senses*. – 1994. – Vol. 19, № 5. – P. 648-649
4. Pause B.M. Are androgen steroids acting as pheromones in humans? // *Physiol. Behav.* – 2004. – Vol. 83, №1. – P. 21-29.
5. Voznessenskaya V.V., Parfyonova V.M., Wysocki C.J. Induced olfactory sensitivity in rodents: a general phenomenon // *Adv. Biosci.* – 1995. – Vol. 93. – P. 399-406.
6. Voznessenskaya V.V., Klyuchnikova M.A., Wysocki C.J. Roles of the main olfactory and vomeronasal systems in the detection of androstenone in inbred strains of mice // *Current Zoology*. – 2010. – Vol. 56, №6. – P. 813-818.
7. Broman K.W., Wu H., Sen S., Churchill G.A. R/qtl: QTL mapping in experimental crosses // *Bioinformatics*. – 2003. – Vol. 19, №7. – P. 889-890.
8. Churchill G.A., Doerge R.W. Empirical threshold values for quantitative trait mapping // *Genetics*. – 1994. – Vol. 138, № 3. – P. 963-971.

ГАЗООБРАЗНЫЕ МЕДИАТОРЫ В ЦНС ПОЗВОНОЧНЫХ ЖИВОТНЫХ

¹Обухов Д.К., ²Пушина Е.В., ²Вараксин А.А.

¹Санкт-Петербургский государственный университет;

²Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского ДВО РАН, Владивосток,

e-mail: dkobukhov@yandex.ru

В сообщении представлен краткий обзор собственных и литературных данных о распространении и роли «газообразных» нейромедиаторов в структурах ЦНС позвоночных животных, среди которых наиболее известными являются оксид азота (NO) и сульфид водорода (H₂S, сероводород).

Оксид азота был впервые идентифицирован в нервной системе млекопитающих как фактор релаксации гладкой мускулатуры сосудов (Abe, Kimura, 1968). В последующем было показано, что NO широко представлен в структурах нервной системы животных и человека, принимая участие в регуляции множества функций организма. Молекула NO синтезируется в клетках ферментативным путем из гуанидинового остатка L-аргинина с помощью трех изоферментов синтазы окиси азота (NOS): нейрональной nNOS, индуцибельной iNOS и эндотелиальной eNOS. Гистохимическим маркером нитрокси-дэргических нейронов является NADPH – диафораз, которая метаболически связана с nNOS. (Нейрохимия, 2010).

У костистых рыб нейрональная синтаза окиси азота обнаружена в нейронах и волокнах практически во всех отделах головного мозга, а также в спинном мозге. Установлено, что NADPH-диафораз в мозге рыб присутствует в различных типах нейронов и в глиальных клетках: астроцитах, олигодендроцитах, таницитах. Таким образом, NO-продуцирующие системы мозга костистых рыб представляют собой гетерогенную в морфологическом и функциональном плане популяцию нейронов и глиоцитов. (Пушина и др., 2011, в печати). Распределение nNOS и NADPH-диафоразы в головном мозге лосося-симы *Oncorhynchus masou*, указывают на то, что NO-продуцирующие системы представляют собой отдельные, не перекрывающиеся между собой нейронные комплексы, выполняющие специализированные функции в работе местных нейронных сетей. В частности NO-содержащие нейроны обнаружены в конечном мозге, где они модулируют высвобождение стриатных нейромедиаторов. В экспериментах с аппликацией оксида азота в составе NO-содержащих смесей в стриатум конечного мозга было отмечено увеличение высвобождения ацетилхолина, ГАМК и глутамата из синапсов. Известно, что при участии дофамина, ГАМК, глутамата и ацетилхолина формируется базовый уровень продукции NO, модулирующий высво-