

Бигдай Е.В., Самойлов В.О.

Клеточные и молекулярные механизмы потери обоняния при нарушении цилиогенеза в обонятельных нейронах

ФГБУН Институт физиологии имени И.П. Павлова РАН,

г. Санкт-Петербург, Россия

Ряд заболеваний и синдромов человека сопровождаются ослаблением или полной потерей обоняния. Причин несколько. 90% нейросенсорных расстройств приходится на долю поражения рецепторного аппарата обонятельного анализатора, локализованного в обонятельном эпителии. В нем сосредоточены обонятельные клетки, увенчанные обонятельными жгутиками (ОЖ). Они выполняют двойную функцию в качестве детекторов запахов и механических сенсоров, так как реагируют на химическую и механическую стимуляцию. Причем механическая стимуляция создается их собственными движениями с участием тубулин-динеиновой молекулярной системы подвижности, сосредоточенной в аксонеме. Благодаря двигательной способности в цитозоле ОЖ поддерживается повышенная концентрация циклического

аденозинмонофосфата, повышая чувствительность обонятельного анализатора. В наших исследованиях показано, что как у земноводных, так и млекопитающих (крысы, кролики), включая человека, ОЖ в отсутствие раздражителя совершают неупорядоченные хлыстообразные движения, которые упорядочиваются под действием одорантов, индуцирующих полимеризацию актиновых филаментов в их дистальных областях. Мы полагаем, что одной из причин ослабления или отсутствия обоняния может быть нарушение цилиогенеза, сопровождающееся изменением ультраструктурной организации аксонемы обонятельных жгутиков. Для проверки этого предположения на изолированном обонятельном эпителии лягушек (*Rana temporaria*) и млекопитающих (крысы, кролики) методом прижизненной телевизионной микроскопии высокого разрешения проводились исследования двигательной активности ОЖ. Химическими раздражителями для обонятельных клеток являются пары пахучих веществ. В наших исследованиях показано, что в восприятие различных одорантов вовлекаются гетерогенные механизмы обонятельной трансдукции. Мы полагаем, что anosмии могут обуславливаться нарушением функционирования этих механизмов, сосредоточенных в ОЖ. Участие внутриклеточных сигнальных систем в обонятельном восприятии мы изучали методом прижизненного флуоресцентного анализа обмена мембраносвязанного кальция с применением фармакологического анализа. Результаты экспериментов показали, что при разрушении динеин-тубулиновой молекулярной системы подвижности колхицином жгутики останавливались, что может индуцировать ослабление обонятельной чувствительности. Кроме того, на фоне цитохалазина, ингибирующего полимеризацию актиновых филаментов, ОЖ были не способны к хемотаксису и не реагировали на обонятельную стимуляцию, что также может вызывать ослабление или потерю обоняния. Эти результаты наших экспериментов коррелируют с потерей обоняния у пациентов с синдромом Картагенера-Зивера (синдром неподвижных ресничек), и синдромом Барде-Бидля, обусловленными дефектами в структуре и функции ОЖ. Нами также показано, что обонятельные клетки прекращают реагировать на адекватный раздражитель при ингибировании компонентов аденилатциклазной (АЦП), фосфоинозитидной и протеинкиназной систем обонятельной трансдукции, а также циклонуклеотидзависимых (CNG) и инозитол-1,4,5-трифосфат-чувствительных кальциевых каналов. Известно, что отсутствие в мембране ОЖ мышей таких компонентов сигнальной трансдукции, как ольфакторного G-белка, АЦП или CNG-каналов приводит к летальному исходу мышей при рождении. Следовательно, структурные дефекты ОЖ, а также нарушение

клеточных и молекулярных механизмов обонятельной трансдукции в процессе цилиогенеза могут приводить к функциональной потере (или тяжелому ухудшению) обонятельной функции.