

УДК 612.017:612.882:612.225:612.062

ВОВЛЕЧЕНИЕ НЕЙРОГЕНОМНОГО УРОВНЯ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОЦЕССЫ ПОДДЕРЖАНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА ОРГАНИЗМА НА ХОЛОДЕ

© 2014 г. Т.В. Козырева, И.П. Воронова

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Институт физиологии и фундаментальной медицины
Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Россия,
e-mail: kozyreva@physiol.ru

Поступила в редакцию 17 сентября 2014 г. Принята к публикации 6 ноября 2014 г.

В статье представлены данные нескольких серий исследований, свидетельствующие о важной роли генома в регуляции температурного гомеостаза.

Показано, что при длительной адаптации организма к холоду происходит изменение экспрессии генов термочувствительных TRP-ионных каналов (TRPV3) и серотониновых рецепторов (5HT-2A), расположенных на поверхности гипоталамического нейрона. Эти изменения специфичны для гипоталамуса, центра терморегуляции, и не наблюдаются в других структурах мозга. Следовательно, в адаптивных изменениях температурной чувствительности гипоталамических нейронов участвуют, как минимум, два генных механизма, регулирующих соотношение TRP-ионных каналов и медиаторных рецепторов. Эти два механизма взаимно дополняют друг друга.

Учитывая важную роль холодочувствительного ионного канала TRPM8 в регуляции терморегуляторных, метаболических и иммунных реакций, можно полагать, что изменения в функционировании этого канала будет приводить к индивидуальному разнообразию формирования защитных реакций при смене температурных условий. Это подтверждается данными, полученными на людях, о роли однонуклеотидного полиморфизма гена *TRPM8* (rs11562975). Люди с гетерозиготным генотипом GC по этому полиморфизму имеют, по сравнению с людьми, имеющими гомозиготный генотип GG, повышенную чувствительность к холоду и сниженную чувствительность к ментолу, агонисту ионного канала TRPM8. Этот полиморфизм сопровождается также гипометаболической (менее энергозатратной) реакцией организма на холод.

Ключевые слова: температура, экспрессия генов, полиморфизм, TRP ионные каналы, серотониновые рецепторы.

Температура – неотъемлемый фактор окружающей среды. Освоение человеком территорий, климатической особенностью которых являются низкие температуры, привлекает особое внимание к вопросам о возможности, пределах и механизмах приспособления организма к холоду, вовлечению в эти процессы геномного уровня регуляции. Охлаждающие воздействия с интенсивной теплоотдачей (например, сочетанное воздействие высокой влажности и ветра) возможны и вне зависимости от географической широты. Кроме того, интенсивные тепловые потери сопровождаются порой медицинские процеду-

ры, такие как операционное вмешательство, в том числе и с применением гипотермии. Поэтому исследования процессов восприятия температурной информации, формирования температурных ощущений и эффекторных реакций организма являются актуальными для современной биологической науки.

Геномные механизмы температурной чувствительности представляют собой совершенно неисследованную область, поскольку материальные носители термочувствительности (TRP-ионные каналы и их гены) были расшифрованы недавно, а также, так как термочувст-

вительность организма является сложным фенотипическим признаком, подверженным существенным адаптивным изменениям под влиянием как окружающей среды, так и различных состояний организма.

При температурном воздействии на организм формирование афферентной информации происходит в термочувствительных структурах нервной системы – периферических и центральных терморцепторах. Периферическими кожными терморцепторами являются окончания центростремительных сенсорных нервов, обеспечивающих высокую чувствительность организма к изменению внешней температуры. Нейроны гипоталамуса – центра системы терморегуляции – также обладают собственной температурной чувствительностью и способны изменять свою импульсную активность даже при очень незначительном температурном воздействии на них (Nakayama *et al.*, 1961; Watanabe *et al.*, 1986; Brück, Zeisberger, 1987; Kozyreva, Pierau, 1994; Boulant, 1998; Kozyreva, 2006). **Формируя афферентные сигналы, терморцепторы вовлечены в контроль и коррекцию различных эффекторных функций, обеспечивая сложный характер ответа организма на температурное воздействие.**

Вопросы о том, что лежит в основе термочувствительности, благодаря каким клеточным механизмам изменяется импульсная активность центральных нейронов и периферических сенсорных окончаний, в течение долгого времени оставались невыясненными. Приблизиться к ответу позволило открытие термочувствительных белков клеточной мембраны, образующих ионные каналы. Часть из них относится к многочисленной группе так называемых TRP (transient receptor potential)-ионных каналов, способных под влиянием различных стимулов изменять проникновение ионов в клетку, что может приводить к изменению мембранного потенциала (McKemy *et al.*, 2002; Jordt *et al.*, 2003; Patapoutian *et al.*, 2003; Ramsey *et al.*, 2006). Название «термочувствительные» получили TRP-каналы, активируемые непосредственно температурой. Так же как и другие TRP-каналы, они имеют внутриклеточные аминокислотные и карбоксильные терминалы, 6 трансмембранных доменов и петлю, расположенную между 5-м и 6-м сегментами, которая участвует в формировании поры канала, проницаемой для катионов (Ramsey *et al.*, 2006).

К настоящему времени наиболее признанными считаются 6 термочувствительных TRP-ионных каналов (Caterina, 2007; Vay *et al.*, 2012). Два холодочувствительных, т. е. активирующихся при понижении температуры: ниже 17 °С – TRPA1 и ниже 28 °С – TRPM8; а также 4 теплочувствительных, которые активируются при повышении температуры: TRPV3 – в диапазоне 31–39 °С, TRPV4 – от 25 до 42 °С, TRPV1 – от 42 °С и выше, TRPV2 – от 52 °С и выше (Jordt *et al.*, 2003). Все вместе они охватывают диапазон температур, воспринимаемых большинством млекопитающих, и не исключено, что именно эти каналы и являются первичными детекторами изменений температуры у теплокровных животных. С момента открытия TRP-ионных каналов находятся под пристальным вниманием исследователей. Интенсивно изучаются их свойства, как молекулярно-биологические (первичные и вторичные белковые структуры, свойства разных отделов этих молекул), так и физико-химические (Q₁₀, ионные токи, сродство к природным и искусственно создаваемым лигандам). В то же время исследованию физиологического значения этих каналов уделяется гораздо меньше внимания. Часть работ в этом направлении посвящена исследованиям физиологических ответов организма после искусственного изменения активности исследуемого TRP-канала (Gavva *et al.*, 2007; Козырева, Ткаченко, 2008; Kozyreva *et al.*, 2010), часть – исследованиям физиологических реакций после генетического нокаута генов TRP-каналов (Caterina *et al.*, 2000; Lee *et al.*, 2005). Изменение порогов терморегуляторных реакций после активации термочувствительных TRP-каналов (Tajino *et al.*, 2007; Kozyreva *et al.*, 2010), а также изменение термопреферендума после нокаута по генам термочувствительных TRP-каналов (Lee *et al.*, 2005; Bautista *et al.*, 2007; Tajino *et al.*, 2007; Garami *et al.*, 2011) могут быть расценены как смещение термонеutralной зоны для данного организма. Известно, что в естественных условиях смещение термонеutralной зоны является результатом адаптации к измененным температурным условиям (Слоним, 1979). Таким образом, можно было полагать, что TRP-ионные каналы могут быть задействованы в механизмах температурных адаптаций. Термочувствительные нейроны

гипоталамуса теплокровного организма, как было показано, изменяют свои характеристики в результате адаптации к холоду (Kozyreva, Piegau, 1994). Можно было предположить, что в основе формирования измененного в результате холодовой адаптации ответа нейронов на один и тот же температурный стимул лежат изменения, произошедшие в самих нейронах и связанные с перераспределением соотношения различных ионных каналов мембраны клетки или рецепторов соответствующих медиаторов. Это должно, в свою очередь, найти отражение в изменении функционирования генома – изменении экспрессии генов, кодирующих эти ионные каналы или рецепторы.

В связи с этим нами впервые было проведено сравнительное исследование уровня экспрессии генов 6 наиболее известных термочувствительных TRP-ионных каналов в гипоталамусе у типичных теплокровных животных – крыс, адаптированных к разным температурам среды – холоду и теплу (Воронова и др., 2012; Voronova *et al.*, 2013).

Согласно результатам нашего исследования, в гипоталамусе крыс активно экспрессируются гены термочувствительных ионных TRP-каналов, активирующихся при температурах выше 30 °С, в то время как гены TRP-каналов, активирующихся при более низких температурах (TRPA1 и TRPM8), экспрессируются в меньшей степени (рис. 1). Как было отмечено ранее, особенностью термочувствительных ионных каналов TRPA1 и TRPM8 является не только то, что они активируются при относительно низких температурах, но и то, что активация их происходит при снижении температуры. Повышение импульсной активности при снижении

температуры характерно для холодочувствительных нейронов (Hensel, 1974). Исходя из этого, именно TRPA1 и TRPM8 ионные каналы рассматриваются исследователями (Pataroutian *et al.*, 2003; McKemy, 2005) как молекулярная основа физиологических ощущений холода. В гипоталамусе, согласно электрофизиологическим исследованиям, холодочувствительных нейронов в 20 раз меньше, чем чувствительных к теплу, и число их составляет только 2 % от общего числа исследованных нейронов (Watanabe *et al.*, 1986). Обнаруженный нами факт невысокой экспрессии генов холодочувствительных ионных каналов в гипоталамусе вполне согласуется с этими данными.

Фактом, заслуживающим особого внимания, является показанное в нашей работе влияние адаптации к холоду на уровень экспрессии гена термочувствительного TRPV3 ионного канала (Воронова и др., 2012). Адаптация к холоду достоверно понизила его экспрессию в гипоталамусе (рис. 2, а). Это позволяет предполагать участие данного ионного канала в обеспечении собственной температурной чувствительности гипоталамуса и ее адаптивных изменениях. Известно, что активность ионного канала TRPV3 имеет место при температурах 31–39 °С (Jordt *et al.*, 2003), т. е. в физиологическом диапазоне температур. Ранее было показано наличие в гипоталамусе крыс трех типов термочувствительных нейронов, различающихся по способности изменять свою активность в зависимости от диапазона предъявленных температур (рис. 2, б). Были обнаружены нейроны, (1) чувствительные к изменению температуры в диапазоне 35–38 °С и нечувствительные или слабочувствительные в области температур

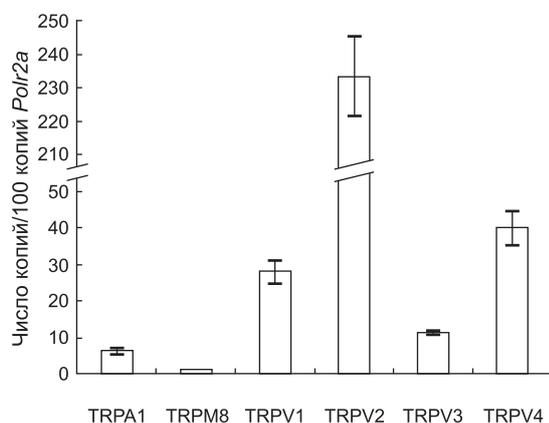


Рис. 1. Уровень мРНК генов термочувствительных ионных каналов TRPA1, TRPM8, TRPV1, TRPV2, TRPV3 и TRPV4 в гипоталамусе крыс.

Fig. 1. The levels of mRNA for different thermosensitive TRP ion channels in the rat hypothalamus.

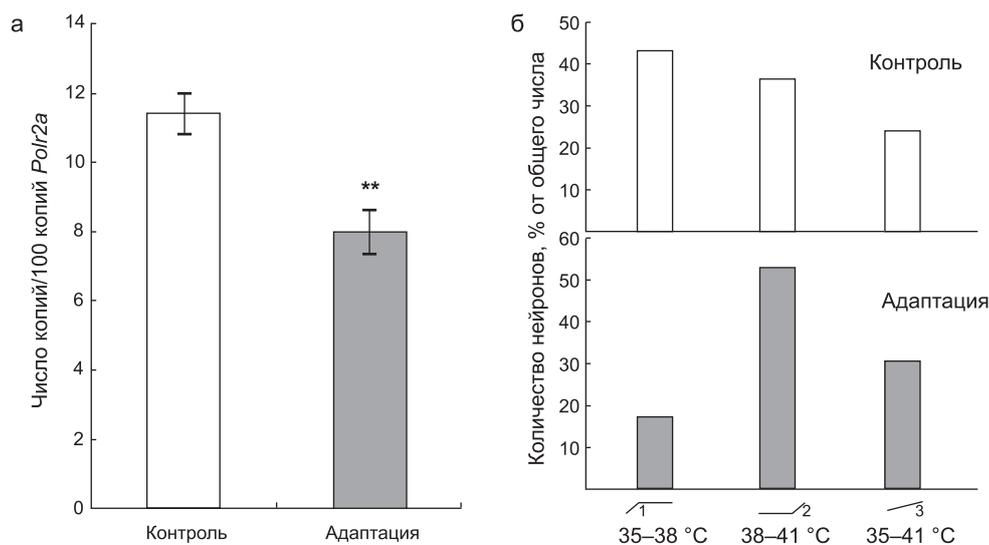


Рис. 2. Изменение экспрессии гена ионного канала TRPV3 и соотношения нейронов с разной температурной чувствительностью в гипоталамусе после длительной адаптации организма к холоду.

а – уровень мРНК гена термочувствительного ионного канала TRPV3 в гипоталамусе контрольных и адаптированных к холоду крыс. ** $p < 0,002$ ($p = 0,001255$); б – три типа термочувствительных нейронов в гипоталамусе, различающиеся по способности изменять свою активность в зависимости от диапазона предъявленных температур, и изменение их количества после адаптации животных к холоду.

Fig. 2. Changes in gene expression of TRPV3 ion channel and in the ratio of neurons with different thermal sensitivity in hypothalamus after the long-term adaptation to cold.

а – the level of mRNA for the TRPV3 thermosensitive ion channel in the hypothalamus of control and cold-adapted rats. ** $p < 0,002$ ($p = 0,001255$); б – three types of thermosensitive neurons in the rat hypothalamus, whose activities vary with the temperature range to which they were exposed, and changes in their ratio after the adaptation to cold.

38–41 °C; (2) нейроны, чувствительные к изменению температуры в диапазоне 38–41 °C и нечувствительные в области 35–38 °C, а также (3) нейроны, чувствительные к изменению температуры во всем диапазоне исследованных температур 35–41 °C. Адаптация к холоду приводила к увеличению количества нейронов, чувствительных в области температур 38–41 °C, и снижению доли нейронов, чувствительных в области более низких температур (35–38 °C) (Kozyreva, Piegau, 1994). Температурные диапазоны активации TRPV3 ионного канала и тех нейронов, число которых в результате адаптации уменьшилось, совпадают. Кроме того, как нами обнаружено, адаптация к холоду снижает уровень мРНК именно этого ионного канала. При сопоставлении этих фактов складывается впечатление, что TRPV3 ионный канал ответственен за обеспечение температурной чувствительности определенной части нейронов гипоталамуса в области 35–38 °C и тех изменений, которые возникают при холодовой адаптации.

В нашем исследовании (Воронова и др., 2012) адаптация животных к холоду привела к изменению уровня мРНК TRPV3, а уровень мРНК других исследованных нами TRP-ионных каналов остался неизменным. Вероятно, это можно связать с тем, что эти каналы активируются при разных температурах, и не исключено, что изменение экспрессии генов таких ионных каналов, как TRPV1, TRPV2 или TRPV4, будет обнаружено при адаптации животных к высоким температурам.

На основании полученных результатов можно сделать вывод, что температурная адаптация затрагивает процессы, происходящие на уровне экспрессии мРНК, а само изменение экспрессии генов TRP-каналов является одним из молекулярных механизмов изменения термочувствительности нейронов гипоталамуса при длительных температурных воздействиях.

В механизмах изменения термочувствительности нейронов гипоталамуса могут принимать участие и рецепторы различных медиаторов,

расположенных на поверхности гипоталамического нейрона. Так, существуют многочисленные данные о том, что температурные условия изменяют ответы организма на агонисты и антагонисты серотонина (Bligh, Cottle, 1969; Popova, Konusova, 1985; Oerther, 2000; Nicholas, Seiden, 2003). Из этого следует, что при разных температурах окружающей среды либо меняется состояние серотониновых рецепторов, либо под влиянием серотониновых рецепторов происходят изменения в чувствительности и (или) функции регулирующих температуру нейронов (Nicholas, Seiden, 2003), экспрессирующих эти рецепторы. Известно также, что большинство термочувствительных нейронов гипоталамуса способны отвечать на микроинъекции серотонина (Hori, Nakayama, 1973; Watanabe *et al.*, 1986), т. е. имеют в своей структуре постсинаптические серотониновые рецепторы. Из 14 типов и подтипов рецепторов серотонина наиболее изученными являются серотониновые 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторы. Эти рецепторы участвуют в реализации многочисленных физиологических реакций, и именно с их активацией большинство исследователей связывают возникновение у подопытных животных гипо- и гипертермии соответственно (Barnes, Sharp, 1999). Исследование уровня мРНК 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A}

рецепторов в различных отделах мозга крыс (Воронова и др., 2006; Voronova *et al.*, 2007), адаптированных к холоду или к теплу, показало, что адаптация к холоду почти в полтора раза увеличивает уровень мРНК 5-HT_{2A} рецепторов в гипоталамусе, не оказывая существенного влияния на уровень мРНК 5-HT_{1A} рецептора (рис. 3, а). Повышение экспрессии гена 5-HT_{2A} рецепторов в гипоталамусе у животных, подвергнутых адаптации к холоду, воспринимается как явление вполне целесообразное, поскольку под влиянием этих рецепторов активируются механизмы, приводящие к улучшению защиты от холода: возникают реакции, направленные на повышение теплопродукции (Lin *et al.*, 1998) и на снижение теплоотдачи (Blessing, Seaman, 2003). В совокупности эти процессы могут, с одной стороны, приводить организм, находящийся в термонеutralных условиях, к гипертермии, а с другой – улучшать защиту теплокровного организма от влияния пониженных температур внешней среды. Необходимо подчеркнуть, что наблюдаемые изменения являются специфичными для гипоталамуса. В гиппокампе и среднем мозге холодная адаптация экспрессию мРНК 5-HT_{2A} рецептора не изменяет, в коре же приводит к изменениям, противоположным тем, которые наблюдаются в гипоталамусе: коли-

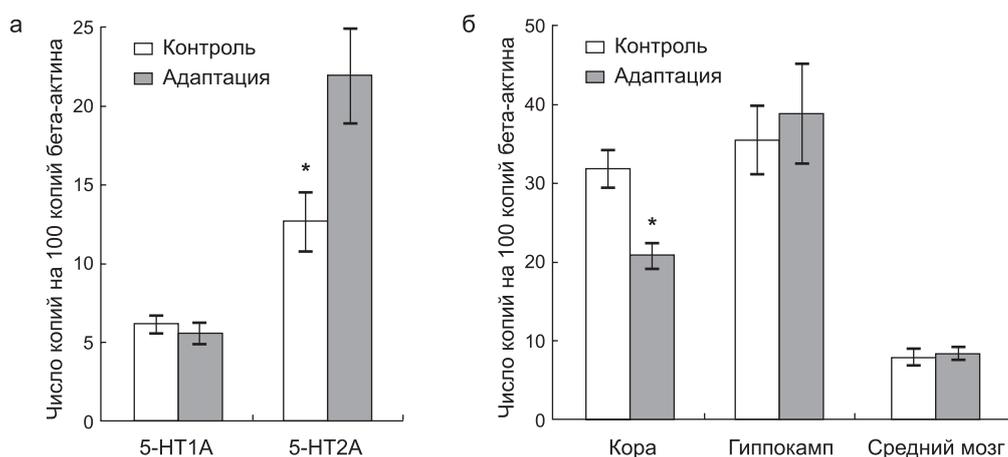


Рис. 3. Изменение экспрессии генов серотониновых рецепторов после длительной адаптации к холоду.

а – уровень мРНК генов серотониновых 5-HT_{1A} и 5-HT_{2A} рецепторов в гипоталамусе крыс, адаптированных к холоду (адаптация) или к теплу (контроль); б – уровень мРНК гена серотонинового 5-HT_{2A} рецептора в отделах мозга крыс, адаптированных к холоду (адаптация) или к теплу (контроль).

Fig. 3. Changes in gene expression of the serotonin receptors after long-term adaptation to cold.

а – the levels of mRNA for 5-HT_{1A} and 5-HT_{2A} receptors in the hypothalamus of control and cold-adapted rats; б – the levels of mRNA for 5-HT_{2A} receptors in different brain structures of control and cold-adapted rats: frontal cortex, hippocampus, and midbrain.

чество мРНК этого рецептора в коре достоверно падает (рис. 3, б).

Таким образом, можно констатировать факты влияния температурной адаптации на процессы, происходящие на уровне функционирования генома, и предположить, что в механизмы адаптивного изменения термочувствительности нейронов гипоталамуса могут быть вовлечены сдвиги в соотношении как термочувствительных TRP-ионных каналов, так и рецепторов различных медиаторов, расположенных на поверхности гипоталамического нейрона. Очевидно, эти два механизма взаимно дополняют друг друга. Сопоставляя полученные результаты с имеющимися в литературе данными, можно сделать вывод о том, что обнаруженные изменения в функционировании генома являются закономерными, адаптивными и, учитывая их локализацию в ЦНС, регуляторными.

Хотелось бы подчеркнуть, что, согласно результатам наших исследований, наблюдается неодинаковый уровень экспрессии генов термочувствительных ионных каналов в различных отделах мозга (Voronova *et al.*, 2013), однако во всех исследованных центральных структурах, включая и гипоталамус, зарегистрировано преобладание экспрессии генов теплочувствительных ионных каналов. В то же время в нервных окончаниях периферической нервной системы, а именно в сенсорных афферентных волокнах, хорошо представлены холодочувствительные ионные каналы TRPM8 и TRPA1, которые и составляют основу периферической холодной чувствительности (Pataroutian *et al.*, 2003; McKemy, 2005). Ионный канал TRPM8 наиболее интересен, так как он работает в области физиологических температур. Его агонистом, т. е. веществом, возбуждающим этот канал без изменения температуры, является ментол.

Исследование физиологических реакций организма после фармакологической активации ионного канала TRPM8 позволило нам обнаружить следующие интересные факты.

1. Предварительная фармакологическая активация TRPM8 оказывает существенное влияние на последующие терморегуляторные реакции – при быстром охлаждении организма происходит уменьшение температурных порогов этих реакций, т. е. они запускаются раньше, при меньшем охлаждении, кроме того, наблюдается также уси-

ление ряда составляющих терморегуляторного ответа на холод (Kozyreva *et al.*, 2012).

2. Ионный канал TRPM8 не только участвует в формировании ответа организма на холод, но и определяет, по-видимому, тип метаболизма вообще, смещая его в сторону жирового обмена. Известно, что при холодовом воздействии организм переключает метаболизм с углеводного на жировой. В наших исследованиях активация TRPM8, локализованного в коже, ментолом в термонейтральных условиях, без воздействия холода также усиливает жировой обмен, о чем свидетельствует снижение дыхательного коэффициента (Kozyreva *et al.*, 2010). Хотелось бы отметить, что к сдвигам в метаболизме приводит активация TRPM8 ионного канала именно кожных нервных структур, в то время как внутрибрюшинное введение агониста этого канала таких изменений не вызывает (Неопубл. данные), что подчеркивает важность термосенсорных структур кожи.

3. Ионный канал TRPM8 принимает участие в модуляции иммунного ответа. Ранее было показано (Козырева и др., 2000; Kozyreva, Eliseeva, 2000) влияние охлаждающего воздействия на формирование иммунного ответа, что позволяло предполагать участие холодочувствительного ионного канала TRPM8 в этих процессах. И, действительно, было обнаружено (Kozyreva *et al.*, 2012; Kozyreva, 2013), что фармакологическая активация ионного канала TRPM8 ментолом без изменения температуры приводит к повышению содержания ряда интерлейкинов крови (IL-6 и IL-1 β) и изменению иммунного ответа на антиген (значительно возрастало антигенсвязывание клеток селезенки и снижалось содержание IgG в крови). Предварительная активация ионного канала TRPM8 ментолом ослабляет угнетающий эффект последующего глубокого охлаждения на иммунный ответ. Следовательно, фармакологическая стимуляция ионного канала TRPM8 приводит к изменениям формирования защитных реакций организма не только терморегуляторных, но и иммунных.

Учитывая важную роль ионного канала TRPM8 в формировании защитных реакций организма, терморегуляторных, метаболических и иммунных, можно полагать, что различия в функционировании этого ионного канала могут приводить к индивидуальному разнообразию

формирования защитных реакций организма при изменении внешних условий. Это выдвигает вопрос о связи полиморфизмов гена, кодирующего белковую молекулу этого канала, с особенностями формирования физиологических защитных реакций.

В настоящее время для ионного канала TRPM8 в кодирующих и не кодирующих участках его гена установлено наличие целого ряда однонуклеотидных полиморфизмов (NCBI, Database SNP), функциональное значение которых далеко не ясно. В то же время эти полиморфизмы могут оказаться генетическими маркерами индивидуального разнообразия температурной чувствительности человека и его способности к защитным реакциям (метаболическим, терморегуляторным, иммунным).

Одним из таких полиморфизмов является однонуклеотидный полиморфизм rs11562975. Он локализован в 6-м экзоне гена *TRPM8* и обуславливает синонимичную замену нуклеотидов гуанина G на цитозин C. Популяционные исследования показали значительную вариабельность в распределении частот генотипов по этому полиморфизму гена *TRPM8* в разных этнических группах (Потапова и др., 2008). Согласно этим исследованиям, у русских частота генотипов с менее распространенным аллелем C однонуклеотидного полиморфизма rs11562975 значительна и составляет 18 %.

Нами были проведены исследования температурной чувствительности и показателей метаболического ответа организма при фармакологической или температурной активации ионного канала TRPM8, локализованного в коже, у людей с гетеро- и гомозиготным генотипом по этому полиморфизму. Результаты исследований показали, что для индивидуумов с гетерозиготным генотипом GC характерна повышенная чувствительность к холоду и сниженная чувствительность к ментолу, агонисту ионного канала TRPM8, по сравнению с людьми, имеющими гомозиготный генотип GG (Козырева и др., 2011).

Субъекты, имеющие гомозиготный генотип GG, помимо более низкого уровня ощущений холода, продемонстрировали и адекватный (с точки зрения терморегуляции) ответ организма на охлаждение: уменьшение теплоотдачи с дыханием и переход на жировой обмен. Субъекты с

гетерозиготным генотипом GC ни при охлаждении, ни при нетермической стимуляции TRPM8 ментолом активации жирового обмена не продемонстрировали, более того, у них снижались вентиляция легких и потребление кислорода, т. е. ответ организма развивался по гипометаболическому типу (Козырева и др., 2014).

Гипометаболизм как ответ на снижение температуры среды, присущий пойкилотермным животным, у человека впервые описан Hemingway и Birzis (1956), которые показали, что в естественных условиях у бушменов пустыни Калахари при температуре воздуха от 0 до -3°C снижались средняя температура тела и уровень метаболизма. В основе этого явления, скорее всего, лежат снижение кислородного запроса и, как следствие, уменьшение вентиляции легких и теплопотерь (Симонова, 1994). Реакция организма по гипометаболическому типу считается менее энергоемким способом ответа организма на охлаждение.

Хотелось бы подчеркнуть, что действие холода и нетермическая стимуляция ионного канала TRPM8 вызывают однонаправленные эффекторные реакции. Это свидетельствует о вовлеченности данного ионного канала не только в формирование температурных ощущений, но и в развитие комплекса защитных реакций на холод. Показанная связь изменений реакций на охлаждение с полиморфизмом именно этого ионного канала подтверждает его роль в развитии определенного типа метаболического ответа организма при воздействии низких температур.

Итак, приведенные в статье данные свидетельствуют о том, что температурное воздействие затрагивает геномный уровень регуляции, изменяя экспрессию генов в центре терморегуляции – гипоталамусе (рис. 4), что, по-видимому, и является первопричиной изменений термочувствительности его нейронов. Кроме того, получены доказательства определяющей роли генома (на примере полиморфизма rs11562975 гена *TRPM8*) в изменчивости восприятия тепловым организмом температуры и, соответственно, развития термозащитных реакций.

В связи с показанной вовлеченностью геномных перестроек TRP-ионных каналов и медиаторных рецепторов в регуляцию изменчивости восприятия температуры встает вопрос о меха-



Рис. 4. Схема вовлеченности нейрогеномного уровня в процессы поддержания температурного гомеостаза организма на холоде.

Fig. 4. Involvement of neurogenomic regulation in the maintenance of temperature homeostasis in the cold.

низмах взаимодействия различных составляющих генома. Принимая во внимание доказанную возможность влияния термочувствительных афферентов на функционирование медиаторных систем в центре и на периферии (Brück, Zeisberger, 1987; Kozyreva *et al.*, 1999), можно полагать, что перестройки в генах, кодирующих TRP-ионные каналы, служат предшественниками и регуляторами геномных перестроек рецепторов медиаторных систем.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа поддержана грантом РФФИ: 14-04-00700-а.

ЛИТЕРАТУРА

- Воронова И.П., Куликов А.В., Попова Н.К., Козырева Т.В. Влияние длительной адаптации к холоду на экспрессию генов серотониновых 1a и 2a рецепторов // Рос. физиол. журнал. 2006. Т. 92. № 5. С. 599–606.
- Voronova I.P., Kulikov A.V., Popova N.K., Kozyreva T.V. Effect of long-term cold adaptation on the expression of mRNA for serotonin 5-HT1A and 5-HT2A receptors // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 2006. V. 92. No. 5. P. 599–606. (In Russian).
- Воронова И.П., Тужикова А.А., Козырева Т.В. Экспрессия генов термочувствительных TRP каналов в гипоталамусе крыс в норме и при адаптации к холоду // Рос. физиол. журнал. 2012. Т. 98. № 9. С. 1101–1110.
- Voronova I.P., Tuzhikova A.A., Kozyreva T.V. Thermo-sensitive TRP channel gene expression in the hypothalamus of normal rats and rats adapted to cold // Ross Fiziol Zh Im I.M. Sechenova. 2012. V. 98. No. 9. P. 1101–1110. (In Russian).
- Козырева Т.В., Елисеева Л.С., Вавилин В.А. Влияние скорости и глубины охлаждения на иммунный ответ и содержание кортикостерона в плазме крови // Рос. физиол. журнал. 2000. Т. 86. № 12. С. 1618–1623.
- Kozyreva T.V., Eliseeva L.S., Vavilin V.A. Effect of cooling rate and depth on the immune response and corticosterone blood level in rats // Ross. Fiziol. Zh. Im. I.M. Sechenova. 2000. V. 86. No. 12. P. 1618–1623. (In Russian).
- Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я. Влияние ментола на температурную чувствительность человека // Физиология человека. 2008. Т. 2. С. 99–103.
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ia. Effect of menthol on human temperature sensitivity // Fiziol. Cheloveka. 2008. V. 34. No. 2. P. 99–103. (In Russian).
- Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Потапова Т.А. Воевода М.И. Реакция респираторной системы на локаль-

- ное охлаждение у людей с однонуклеотидным полиморфизмом rs11562975 гена термочувствительного ионного канала *TRPM8* // Физиология человека. 2014. Т. 40. № 2. С. 94–98.
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ia., Potapova T.A., Voevoda M.I. Respiratory system response to cooling in subjects with single nucleotide polymorphism rs11562975 in the gene for thermosensitive TRPM8 ion channel // Fiziol. Cheloveka. 2014. V. 40. No. 2. P. 94–98. (In Russian).
- Козырева Т.В., Ткаченко Е.Я., Потапова Т.А. Ромашченко А.Г., Воевода М.И. Связь однонуклеотидного полиморфизма rs11562975 гена термочувствительного ионного канала TRPM8 с чувствительностью человека к холоду и ментолу // Физиол. человека. 2011. Т. 37. № 2. С. 71–76.
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ia., Potapova T.A., Romashchenko A.G., Voevoda M.I. Association of single nucleotide polymorphism rs11562975 in the thermosensitive ion channel TRPM8 gene with human sensitivity to cold and menthol // Fiziol. Cheloveka. 2011. V. 37. No. 2. P. 71–76. (In Russian).
- Потапова Т.А., Юдин Н.С., Бабенко В.Н., Пилипенко И.В., Кобзев В.Ф., Гырголькау Л.А., Воевода М.И. Полиморфизм гена холодого рецептора TRPM8 в этнических группах Сибири и Дальнего Востока // Информ. вестн. ВОГиС. 2008. Т. 12. № 4. С. 749–754.
- Potapova T.A., Yudin N.S., Babenko V.N., Pilipenko I.V., Kobsev V.F., Gyrgol'kau L.A., Voevoda M.I. Polymorphism for the cold receptor gene TRPM8 in ethnic groups of Siberia and the Far East // Inform. Vestnik VOGiS. V. 12. No. 4. P. 749–754. (In Russian).
- Симонова Т.Г. Тепло- и влагообмен в дыхательных путях // Физиология дыхания. СПб., 1994. С. 139.
- Simonova T.G. Heat and moisture exchange in the respiratory pathways // Physiology of Breath. SPb, 1994. P. 139–158. (In Russian).
- Слоним А.Д. Учение о физиологических адаптациях. Экологическая физиология животных. Л.: Наука, 1979.
- Slonim A.D. Doctrine of physiological adaptations. Ecological Physiology of Animals. Leningrad: Nauka, 1979. P. 79–182 (In Russian).
- Barnes N.M., Sharp T. A review of central 5-HT receptors and their function // Neuropharmacology. 1999. V. 38. No. 8. P. 1083–1152.
- Bautista D.M., Siemens J., Glazer J.M. The menthol receptor TRPM8 is the principal detector of environmental cold // Nature. 2007. V. 448. P. 204–208.
- Blessing W.W., Seaman B. 5-hydroxytryptamine(2A) receptors regulate sympathetic nerves constricting the cutaneous vascular bed in rabbits and rats // Neuroscience. 2003. V. 117. No. 4. P. 939–948.
- Bligh J., Cottle W.H. The influence of ambient temperature on thermoregulatory responses to intraventricularly injected monoamines in sheep, goats and rabbits // Experientia. 1969. V. 25. No. 6. P. 608–609.
- Boulant J.A. Hypothalamic neurons. Mechanisms of sensitivity to temperature // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1998. V. 856. P. 108–115.
- Brück K., Zeisberger E. Adaptive changes in thermoregulation and their neuropharmacological basis // Pharmacol. Therapeut. 1987. V. 35. No. 1/2. P. 163–215.
- Caterina M.J. Transient receptor potential ion channels as participants in thermosensation and thermoregulation // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2007. V. 292. No. 1. P. R64–R76.
- Caterina M.J., Leffler A., Malmberg A.B., Martin W.J., Trafletton J., Petersen-Zeitz K.R., Koltzenburg M., Basbaum A.I., Julius D. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor // Science. 2000. V. 288. No. 5464. P. 306–313.
- Garami A., Pakai E., Oliveira D.L., Steiner A.A., Wanner S.P., Almeida M.C., Lesnikov V.A., Gavva N.R., Romanovsky A.A. Thermoregulatory phenotype of the *trpv1* knockout mouse: thermoeffector dysbalance with hyperkinesia // J. Neurosci. 2011. V. 31. No. 5. P. 1721–1733.
- Gavva N.R., Bannon A.W., Hovland D.N., Lehto S.G., Klionsky L., Surapaneni S., Immke D.C., Henley C., Arik L., Bak A., Davis J., Ernst N., Hever G., Kuang R., Shi L., Tamir R., Wang J., Wang W., Zajic G., Zhu D., Norman M.H., Louis J.C., Magal E., Treanor J.J. Repeated administration of vanilloid receptor TRPV1 antagonists attenuates hyperthermia elicited by TRPV1 blockade // J. Pharmacol. Exp. Ther. 2007. V. 323. No. 1. P. 128–137.
- Hemingway A., Birziz L. Effect of hypoxia on shivering // J. Appl. Physiol. 1956. V. 8. No. 6. P. 577–579.
- Hensel H. Thermoreceptors // Ann. Rev. Physiol. 1974. V. 36. P. 233–249.
- Hori T., Nakayama T. Effects of biogenic amines on central thermoresponsive neurones in the rabbit // J. Physiol. 1973. V. 232. No. 1. P. 71–85.
- Jordt S.E., McKemy D.D., Julius D. Lessons from peppers and peppermint: the molecular logic of thermosensation // Curr. Opin. Neurobiol. 2003. V. 13. No. 4. P. 487–492.
- Kozyreva T.V. Neurophysiological aspects of the long-term adaptation to cold in mammals: The role of central and peripheral thermoreceptors // J. Thermal Biology. 2006. V. 31. P. 105–114.
- Kozyreva T.V. Participation of cold sensitive TRPM8 ion channel in modulation of metabolism and immune response // Frontiers Immunol. 2013. doi:10.3389/conf.fimmu.2013.02.00951
- Kozyreva T.V., Eliseeva L.S. Immune response in cold exposures of different types // J. Thermal Biol. 2000. V. 25. P. 401–404.
- Kozyreva T.V., Khramova G.M., Eliseeva L.S. The influence of TRPM8 ion channel activation on immune response at different temperature conditions // J. Thermal Biol. 2012. V. 37. P. 648–653.
- Kozyreva T.V., Kozaruk V.P., Tkachenko E.Ia., Khramova G.M. Agonist of TRPM8 channel, mentol, facilitates the initiation of thermoregulatory responses to external cooling // J. Thermal Biol. 2010. V. 35. P. 428–434.
- Kozyreva T.V., Pierau Fr.-K. Effect of cold adaptation and noradrenaline on thermosensitivity of rat hypothalamic neuron studied *in vitro* // Neurophysiology. 1994. V. 26. No. 3. P. 142–146.
- Kozyreva T.V., Tkachenko E.Ya., Kozaruk V.P., Latysheva T.V., Gilinsky M.A. Effects of slow and rapid cooling on catecholamine concentration in arterial plasma and the skin // Am. J. Physiol. Regul. Integr. 1999. V. 45. P. R1668–R1672.
- Lee H., Iida T., Mizuno A., Suzuki M., Caterina M.J. Altered thermal selection behavior in mice lacking transient receptor potential vanilloid 4 // J. Neurosci. 2005. V. 25. No. 5. P. 1304–1310.

- Lin M.T., Tsay H.J., Su W.H., Chueh F.Y. Changes in extracellular serotonin in rat hypothalamus affect thermoregulatory function // *Am. J. Physiol.* 1998. V. 274. No. 5. Pt 2. P. R1260–1267.
- McKemy D.D. How cold is it? TRPM8 and TRPA1 in the molecular logic of cold // *Mol. Pain.* 2005. V. 1. No. 1. P. 16–22.
- McKemy D.D., Neuhauser W.M., Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation // *Nature.* 2002. V. 416. No. 6876. P. 52–58.
- Nakayama T., Eisenman J.S., Hardy J.D. Single unit activity of anterior hypothalamus during local heating // *Science.* 1961. V. 134. No. 3478. P. 560–561.
- Nicholas A.C., Seiden L.S. Ambient temperature influences core body temperature response in rat lines bred for differences in sensitivity to 8-hydroxy-dipropylaminotetralin // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003. V. 305. No. 1. P. 368–374.
- Oerther S. Temperature set-point changes induced by DA D2/3 and 5-HT1A receptor agonists in the rat // *Neuroreport.* 2000. V. 11. No. 18. P. 3949–3951.
- Patapoutian A., Peier A.M., Story G.M., Viswanath V. ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation // *Neuroscience.* 2003. V. 4. No. 7. P. 529–539.
- Popova N.K., Konusova A.V. Brain and peripheral effects of serotonin on thermoregulation // *Biogenic Amines.* 1985. V. 3. No. 2. P. 125–134.
- Ramsey I.S., Delling M., Clapham D.E. An introduction to TRP channels // *Annu. Rev. Physiol.* 2006. V. 68. P. 619–647.
- Tajino K., Matsumura K., Kosada K., Shibakusa T., Inoue K., Fushiki T., Hosokawa H., Kobayashi S. Application of menthol to the skin of whole trunk in mice induces autonomic and behavioral heat-gain responses // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2007. V. 293. No. 5. P. R2128–R2135.
- Vay L., Gu Ch., McNaughton P.A., The thermo-TRP ion channel family: properties and therapeutic implications // *Br. J. Pharmacol.* 2012. V. 165. No. 4. P. 787–801.
- Voronova I.P., Kulikov A.V., Popova N.K., Kozyreva T.V. Expression of the 1a and 2a serotonin receptor genes in the brain of rats adapted to warm and cold // *J. Thermal Biol.* 2007. V. 32. P. 188–192.
- Voronova I.P., Tuzhikova A.A., Kozyreva T.V. Gene expression of thermosensitive TRP ion channels in the rat brain structures: Effect of adaptation to cold // *J. Thermal Biol.* 2013. V. 38. P. 300–304.
- Watanabe T., Morimoto A., Murakami N. Effect of amine on temperature-responsive neurons in slice preparation of rat brain stem // *Am. J. Physiol.* 1986. V. 250. No. 4. Pt 2. P. R553–R559.

INVOLVEMENT OF NEUROGENOMIC REGULATION IN THE MAINTENANCE OF TEMPERATURE HOMEOSTASIS IN THE COLD

T.V. Kozyreva, I.P. Voronova

Institute of Physiology and Fundamental Medicine SB RAS, Novosibirsk, Russia,
e-mail: kozyreva@physiol.ru

Summary

The article presents data from several studies, which testify to the important role of the genome in the regulation of temperature homeostasis.

Long-term adaptation to cold causes specific changes in the expression of genes for thermosensitive TRP ion channels (TRPV3) and serotonin receptors (5HT-2A) in the hypothalamus. These changes are specific for the hypothalamus, the center of thermoregulation, and they are not observed in other brain divisions. This may indicate that adaptive changes in the thermal sensitivity of hypothalamic neurons involve at least two adaptive genomic mechanisms, which regulate changes in the ratio between thermosensitive TRP ion channels and mediator receptors located in a neuron. These two mechanisms can complement each other. With regard to the important role of ion channel TRPM8 in the formation of cold-defense thermoregulatory, metabolic, and immune responses, it is reasonable to assume that variations in the functioning of the ion channel lead to the formation of diverse individual defense responses to environmental changes.

Studies on humans provide evidence for the role of the rs11562975 single nucleotide polymorphism in the TRPM8 gene in the variability of temperature perception and, consequently, the development of cold defense response. Individuals with the heterozygous genotype GC are more sensitive to cold and less sensitive to menthol, agonist of the TRPM8 ion channel, compared with people with the homozygous GG genotype. In addition, this polymorphism results in the hypometabolic response to cooling, which is less energy-consuming.

Key words: temperature, gene expression, polymorphism, TRP ion channels, serotonin receptors.