

Structural and functional features of the olfactory epithelium in fish

Klimenkov I.V.*, Pyatov S.K., Sudakov N.P.

Limnological Institute Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Ulan-Batorskaya Str., 3, Irkutsk, 664033, Russia

ABSTRACT. Structural and functional peculiarities of the peripheral part of the olfactory analyzer in fish are considered. The article is devoted to the characteristics of the main types of receptor cells: their morphology, the peculiarities of their location in the olfactory epithelium, and functional specificity. Some data on the threshold values of fish chemosensitivity to chemical agents, which have an important signaling value for them are presented.

Keywords: olfactory cell, behavior, neurogenesis, chemoreception

1. Introduction

Currently, one of the most urgent problems in neuroscience is the study of the fundamental mechanisms of adaptive functioning of the olfactory analyzer in animals and humans (Smith and Bhatnagar, 2019; Dan et al., 2021; Zhu et al., 2021). First of all, these questions concern deciphering the mechanisms providing chemoreception processes at the level of the peripheral part of the olfactory system. Attempts to identify correlations between the structure of receptor neurons, their sensitivity, and the implementation of specific forms of animal behavior have not yet yielded unambiguous results. In this regard, one of the important problems is the search for morpho-functional criteria for the sensitivity levels of receptor cells in animals at different stages of their evolutionary development. In particular, this concerns the adaptive behavior of fish, which in the course of evolution have mastered various water horizons and are characterized by the high plasticity of their chemosensory apparatus (Korsching, 2020; Calvo-Ochoa et al., 2021). In this regard, one of the key tasks is to study the types of receptor cells, their molecular receptors, and the mechanisms of transduction of chemical signals from the external environment. The data obtained in fish may be important for understanding the structural and functional organization and evolution of the mechanisms that provide olfactory perception.

2. Functional specialization of olfactory receptor cells

Olfaction plays a leading role in the organisation of feeding, reproductive, social, and other complex behaviors in fish (Kasumyan, 2004; Calvo-Ochoa

and Byrd-Jacobs, 2019; Korsching, 2020; Bowers et al., 2023; Oka, 2023). Similar to other vertebrates, phylogenetically different fish have a sensory section of the olfactory analyzer that is essentially a pseudostratified neuroepithelium consisted of three types of cells: receptor, supporting, and basal. The attribution of the cells to a certain type depends on their location in the thickness of the olfactory epithelium (OE), on morphological features, and on the presence of specific antigenic determinants (markers) (Bronstein, 1977; Graziadei and Graziadei, 1979; Schwob, 2002; Villamayor et al., 2021). The OE of fish was described to contain five types of olfactory sensor neurons (OSNs): ciliated, microvillous, pear-shaped, crypt, and kappe (Ahuja et al., 2014; Yoshihara, 2014; Wakisaka et al., 2017).

Similar to other vertebrates, neurogenesis in the OE of fish is maintained throughout life by the proliferative activity of regional stem cells, which produce various types of cells (Graziadei and Graziadei, 1979; Demirler et al., 2020; Calvo-Ochoa et al., 2021; Kocagöz et al., 2022). Model experiments in fish and other animals show that various forms of sensory deprivation can tangibly increase the natural neurogenesis rate typical of intact animals. It was previously shown that neurogenesis processes in the OE can be activated after intranasal administration of toxic or neurotrophic factors, after axon transection, or as a result of bulbectomy (Graziadei et al., 1978; Carr and Farbman, 1992; Frontera et al., 2016; Cervino et al., 2017). It was found recently in fish that prolonged exposure to a non-toxic mixture of amino acids and peptides leads at first to local neurodegenerative changes in the OE and then to the development of compensatory neurogenesis processes (Klimenkov et al., 2020). Mature OSNs in fish are monospecific

*Corresponding author.

E-mail address: iklimen@mail.ru (I.V. Klimenkov)

Received: November 28, 2023; **Accepted:** December 10, 2023;

Available online: December 13, 2023

© Author(s) 2023. This work is distributed under the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.



and express only one type of receptors (Sato et al., 2007). The axons of OSNs expressing a given olfactory receptor converge on a few defined glomeruli within the olfactory bulb (OB). This way, a topographical map of olfactory signal processing emerges in the brain (Friedrich and Korsching, 1997; Shao et al., 2017; Imamura et al., 2020).

Different fish species have a representation of several tens to over a thousand functionally active genes coding receptive proteins (Saraiva and Korsching, 2007; Alioto and Ngai, 2006; Calvo-Ochoa et al., 2019; Policarpo et al., 2022). The detection of odorous substances is mediated in fish by a superfamily of receptors associated with G protein (Korsching, 2009; Calvo-Ochoa et al., 2019; Policarpo et al., 2022). There are three types of receptors: olfactory receptors (ORs) (Alioto and Ngai, 2006; Bayramli et al., 2017); trace amine-associated receptors (TAARs) (Michel et al., 2003; Saraiva and Korsching, 2007; Dieris et al., 2021; Dewan, 2021); and vomeronasal receptors (V1R, V2R), which are thought to be able to bind pheromones (Matsunami and Buck, 1997; Pfister and Rodriguez, 2005; Kowatschew and Korsching, 2022; Kowatschew et al., 2022).

The most abundant group of receptor cells is composed of ciliated and microvillous OSNs. These are bipolar neurons whose bodies are located in the thickness of the OE. The cells are spindle-shaped with a transverse diameter of 5–8 μm . The perinuclear zone is a place of localization of granular endoplasmic reticulum channels, the Golgi apparatus, mitochondria, multivesicular bodies, free ribosomal rosettes, and other organelles. The body of the lower part of the cell narrows sharply to form an axon, which, together with other axons of similar cells, forms part of the unmyelinated olfactory nerve connecting receptor cells to the OB of the forebrain. A dendrite extends from the upper pole of the cell body; the diameter of the dendrite is 1–3 μm . The cytoplasm of the dendrite contains usually fragments of smooth endoplasmic reticulum, mitochondria, and microtubules. The apical part of the receptor cells (olfactory knob) can have processes of two types (cilia or microvilli), which have no microtubular apparatus. Based on this characteristic, they are divided into ciliated and microvillous receptor cells (Yamamoto, 1982; Zeiske et al., 1992; Belanger et al., 2003; Lazzari et al., 2007; Hansen and Zielinski, 2005; Pintos et al., 2020; Rincón-Camacho et al., 2022; Bettini et al., 2023). Ciliated OSNs use a Golf/adenylyl cyclase signaling cascade to activate CNG channels; microvillous OSNs use a Gq/phospholipase C pathway together with TRPC2 (Specá et al., 1999; Hansen et al., 2003; Sato et al., 2005). Electroolfactogram recordings were used to show that ciliated OSNs (cORNs) respond to bile salts and microvillous cells (mORNs) are sensitive to amino acids (Thommesen, 1983). Similar responses of microvillous neurons to amino acids were also recorded in (Specá et al., 1999; Lipschitz and Michel, 2002). Based on a study of olfaction in rainbow trout, Sato and Suzuki (2001) argued that cORNs are “generalists”, i.e., they respond to a wide range of odors including pheromones, while mORNs are “specialists”,

specific to amino acids. Hansen et al. (2003) conducted a study in channel catfish to show that microvillous neurons can respond to nucleotides and that amino acid odorants activate both ciliated and microvillous neurons, but via different signaling pathways.

Owing to the development of immunocytochemistry methods, intravital visualization of the functional activity of cells, and transcriptome analysis, recently researchers began to identify new morphological types of receptor neurons in fish. In addition to the ciliated and microvillous neurons mentioned above, they discovered another type of sensitive elements, i.e., crypt cells (Hansen and Zeiske, 1998; Hansen and Finger, 2000; Ferrando et al., 2010; Ahuja et al., 2014; Lazzari et al., 2022). This type of cells is the least abundant group of receptor neurons. For example, their proportion in trout and mackerel is only 2% of the total number of neurons while that of microvillous and ciliated neurons is 8 and 90%, respectively (Schmachtenberg, 2006). In some fish species, these cells are identified not only in adult specimens but also on the second or third day of their development (Camacho et al., 2010). A distinctive feature of crypt cells is that their bodies are located in the uppermost layer of the OE and are spherical or pear-shaped. They are usually completely surrounded by the bodies of one or two supporting cells, with which they form local gap contacts to ensure the sustainability of the cells to mechanical stress (Schmachtenberg, 2006). Crypt cells are thought to have no conspicuous dendrites and their receptive area has both cilia and microvilli (Hansen and Finger, 2000). Crypt cells are characterized by an unusual way of expression, i.e., “one cell type—one receptor”, where the same receptor is expressed by the entire population of crypt neurons (Ahuja et al., 2013). In order to determine the functional specialization of these cells, attempts are made to identify specific markers that do not occur in other types of olfactory neurons. They were shown to express the G proteins G α o and G α q, adenylyl cyclase III, and the glial marker protein S-100 and TrkA. Nevertheless, it was noted that these proteins may not be present in all crypt cells (Hansen et al., 2003; 2004; Catania et al., 2003; Vielma et al., 2008). Subsequently, TrkA proved to be a reliable molecular marker of crypt cells in zebrafish (Bettini et al., 2016). To determine the spectrum of odorous substances perceived by crypt cells, studies are carried out to identify their odorant-binding receptors. Crypt cells were shown to express a single V1R receptor, i.e., V1R4, coupled to G α i; although their ligands are unknown, it was suggested that these receptors respond to pheromones (Ahuja et al., 2013). Cytochemical studies in crucian carp have shown that the localization of pheromone-sensitive crypt cells varies substantially throughout the year; in summer, i.e., during the transition to spawning, their bodies move to more superficial layers of the epithelium (Hamdani and Døving, 2007). The authors believe that these observations demonstrate a direct relationship between hormones circulating in the blood and the perception of sex pheromones. To determine the spectrum of olfactory sensitivity of crypt cells, it makes

sense to look at studies identifying neural projections of these cells in the central structures of the brain. Thus, it was found in crucian carp that the axons of second-order neurons (forming synapses with crypt cells) are connected to the olfactory cortex via the medial tract, which transmits sensory information relevant to reproduction (Hamdani and Døving, 2007). Based on these facts, the authors of the latter work assume that crypt cells ensure selective perception of pheromonal sex signals involved in the chemical communication in fish during spawning. Recently, the patch clamp method and intravital Ca^{2+} ion imaging were used in a study on mackerel and juvenile trout to show that different subpopulations of crypt cells respond to amino acids, bile acids, or pheromonal signals (Schmachtenberg, 2006; Vielma et al., 2008; Bazáes and Schmachtenberg, 2012). In adult trout specimens, the majority of crypt cells responded only to reproductive pheromones, suggesting that their response profile is largely dependent on the sexual maturity and sex of a given fish (Bazáes and Schmachtenberg, 2012). Moreover, experiments in zebrafish with retrograde labeling of cell crypts by injecting a fluorescent dye into the OB showed that these cells send their axons to only one OB glomerulus. This finding indicates the existence of a specialized “labeled line” that combines odor signals from all crypt cells present in the epithelium in one OB glomerulus (Ahuja et al., 2013).

In the course of studying the olfactory apparatus of zebrafish, other “crypt-like” cells were also identified within the OE, which sent their axons to a glomerulus that was different from other cell types (Braubach et al., 2012; Ahuja et al., 2014), which is contrary to the principle of convergence of axons in one glomerulus (Mombaerts, 2006). It turned out that these unusual cells, which were called kappe neurons for their characteristic shape, express $G\alpha$ s/olf proteins and produce no specific markers typical of ciliated, microvillous, or crypt cells. Immunohistochemical staining of kappe cells revealed no tubulin in them, leading some authors to believe that they contain no cilia (Ahuja et al., 2014). The same study revealed positive staining for actin filaments concentrated mainly in the apical part of the cell. Since actin is an important component of microvilli, the authors are inclined to believe that kappe cells contain only microvillous processes. In our opinion, actin as a marker of crypt cells should be used with caution because it was later discovered in teleost fishes of the suborder *Cottoidei* in the dendrites and terminals of young OSNs for a short period of time during their migration and incorporation into the surface of the OE (Klimenkov et al., 2018). Particularly, in the apical side of receptor cells was shown the forming of a dense layer of actin microfilaments with the central pore. It is assumed that the functional receptors of odorants generate across this pore the first intracellular signal from environmental water-soluble odorants. At the final stage of morphogenesis, the actin perimembrane layer disappears and is preserved only at the sites of tight junctions with neighbouring supporting cells (Fig. 1). Accordingly, these data points that actin polymerisation may be temporally, what

correspond to specific stage of OSN development.

Recently, another small population of OSNs, pear-shaped neurons, was described in the surface layers of the OE in zebrafish (Wakisaka et al., 2017). These neurons were shown to express the A2c receptor, which is present in lower aquatic organisms and mediates the recognition of adenosine (Kowatschew and Korsching, 2021). The gene encoding this receptor was not found in terrestrial vertebrates. Another cell type, olfactory rods, was recently reported to be found in the OE of zebrafish larvae (Cheung et al., 2021). The bodies of these cells are located in the upper parts of the epithelium, and their apical region has an abundance of actin and a 5–10- μ m rod-shaped protrusion capable of moving. These cells have no axons; however, it is assumed that they can perform mechanosensory, chemosensory, or multimodal functions.

3. Olfactory sensitivity of fish

The olfactory sensitivity of vertebrates, including fish, depends on their age and physiological state as well as ecology (Keller-Costa et al., 2014; Wakisaka et al., 2017; Doyle and Meeks, 2018; Li et al., 2023; Wagner et al., 2023).

To determine the various parameters of olfactory sensitivity in fish to biologically relevant signals, researchers apply both behavioral (Kasumyan and Marusov, 2018; Wagner et al., 2023) and

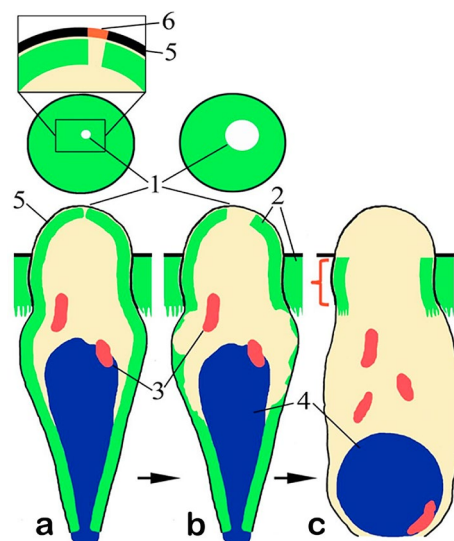


Fig.1. Young (a, b) and mature (c) stages of olfactory receptor cells morphological differentiation (by laser scanning confocal microscopy) of *Cottocomephorus inermis* Jakowlew, 1890 (Cottoidei). (A) – The ellipsoidal nucleus with mitochondria and thick layer of perimembrane F-actin inside the young cell. At the dendritic terminal the perimembrane F-actin layer has a pore which opens to cytoplasm. The apical fragment with the pore is highlighted and enlarged (the membrane patch upper the pore painted with red color); (b) – the hole of the pore is significantly expanded due to actin microfilaments dissociation; (c) – mature cell containing the F-actin only in the tight junctions area (pointed with brace). Notation: 1 – pore in the actin layer; 2 – F-actin; 3 – mitochondria; 4 – nucleus; 5 – plasmalemma; 6 – the membrane patch upper the pore in actin layer.

electrophysiological approaches (Valdés et al., 2015; Sato and Sorensen, 2018). Fish demonstrate high sensitivity to chemical agents that shape complex forms of their feeding and reproductive behavior. For instance, electrophysiological recordings from individual goldfish OSNs revealed that cells are specialized to detect odors associated with specific biological functions such as feeding, reproduction, and aggregation (Sato and Sorensen, 2018). It was also noted that information about sex pheromones is transmitted by individual, narrowly tuned OSNs whereas amino acids and other nutritional signals (polyamines, nucleotides) appear to be detected by a large number of OSNs (Sato and Sorensen, 2018). The sensitivity threshold to some L amino acids (alanine, arginine, glutamine acid, and methionine) associated with common feeding stimulants (Hara, 2006; Rolen et al., 2003) is 10^{-8} M (Sato and Sorensen, 2018; Rolen et al., 2003). The sensitivity threshold to polyamine (feeding stimulants) is 10^{-8} M (Rolen et al., 2003). The minimum concentration of the male sex pheromone androstenedione is 10^{-11} M (Sorensen et al., 2005). The sensitivity threshold to the sex pheromone prostaglandin 2 α is 10^{-10} M (Sorensen et al., 1988). An even lower threshold of 10^{-11} M was found for putative aggregation cues (Li et al., 1995) (bile acid mixture) (Sato and Sorensen, 2018).

In recent years, a combination was used of site-directed mutagenesis and molecular modeling of the interaction of ORs with potential odorants (de March et al., 2018; Cong et al., 2019). This approach provides an opportunity to identify the type of ligands and the time profile of their interaction with the G protein-coupled receptors.

4. Conclusion

The analysis of works devoted to the study of adaptive properties of the olfactory system of fish demonstrates the multivariate features structural development of their olfactory epithelium. This is especially true of the representation of certain types of receptor cells specific to molecular receptors, the class of perceived odorants and the mechanism of their transduction. This is important not only from the point of view of studying the mechanisms of odorant-dependent behavior of hydrobionts, which is of great independent importance. The evolutionary similarity of the molecular and cellular mechanisms of olfactory reception in fish and mammals (Saraiva et al., 2015; Calvo-Ochoa et al., 2019) shows that fish can also be used as a model for studying the fundamental mechanisms of functioning of the olfactory analyzer in humans in normal and with the development of neurodegenerative diseases, the course of which is accompanied by anosmia.

Acknowledgements

This work was supported by the Russian Science Foundation under grant no 23-24-00513, <https://rscf.ru/project/23-24-00513/>

Conflict of interest

The authors declare that they have no competing interests.

References

- Ahuja G., Ivandic I., Saltürk M. et al. 2013. Zebrafish crypt neurons project to a single, identified mediodorsal glomerulus. *Scientific Reports* 3: 2063. DOI: [10.1038/srep02063](https://doi.org/10.1038/srep02063)
- Ahuja G., Nia S., Zapilko V. et al. 2014. Kappe neurons, a novel population of olfactory sensory neurons. *Scientific Reports* 4: 4037. DOI: [10.1038/srep04037](https://doi.org/10.1038/srep04037)
- Alioto T.S., Ngai J. 2006. The repertoire of olfactory C family G protein-coupled receptors in zebrafish: candidate chemosensory receptors for amino acids. *BMC Genomics*. 7: 309. DOI: [10.1186/1471-2164-7-309](https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-309)
- Bayramli X., Kocagöz Y., Sakizli U. et al. 2017. Patterned Arrangements of Olfactory Receptor Gene Expression in Zebrafish are Established by Radial Movement of Specified Olfactory Sensory Neurons. *Scientific Reports* 7: 5572. DOI: [10.1038/s41598-017-06041-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06041-1)
- Bazáes A., Schmachtenberg O. 2012. Odorant tuning of olfactory crypt cells from juvenile and adult rainbow trout. *Journal of Experimental Biology* 215(Pt 10): 1740-1748. DOI: [10.1242/jeb.067264](https://doi.org/10.1242/jeb.067264)
- Belanger R.M., Smith C.M., Corkum L.D. et al. 2003. Morphology and histochemistry of the peripheral olfactory organ in the round goby, *Neogobius melanostomus* (Teleostei: Gobiidae). *Journal of Morphology*. 257(1): 62-71. DOI: [10.1002/jmor.10106](https://doi.org/10.1002/jmor.10106)
- Bettini S., Lazzari M., Ferrando S. et al. 2016. Histopathological analysis of the olfactory epithelium of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to sublethal doses of urea. *Journal of Anatomy* 228(1): 59-69. DOI: [10.1111/joa.12397](https://doi.org/10.1111/joa.12397)
- Bettini S., Lazzari M., Milani L. et al. 2023. Immunohistochemical Analysis of Olfactory Sensory Neuron Populations in the Developing Olfactory Organ of the Guppy, *Poecilia reticulata* (Cyprinodontiformes, Poeciliidae). *Microscopy and Microanalysis* 29(5): 1764-1773. DOI: [10.1093/micmic/ozad099](https://doi.org/10.1093/micmic/ozad099)
- Bowers J.M., Li C.Y., Parker C.G. et al. 2023. Pheromone Perception in Fish: Mechanisms and Modulation by Internal Status. *Integrative and Comparative Biology* 63(2): 407-427. DOI: [10.1093/icb/icad049](https://doi.org/10.1093/icb/icad049)
- Braubach O.R., Fine A., Croll R.P. 2012. Distribution and functional organization of glomeruli in the olfactory bulbs of zebrafish (*Danio rerio*). *The Journal of Comparative Neurology* 520(11): 2317-2339. DOI: [10.1002/cne.23075](https://doi.org/10.1002/cne.23075)
- Bronshtein A.A. 1977. Vertebrate olfactory receptors. Leningrad. Nauka. 159. (In Russian)
- Calvo-Ochoa E., Byrd-Jacobs C.A. 2019. The Olfactory System of Zebrafish as a Model for the Study of Neurotoxicity and Injury: Implications for Neuroplasticity and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 20(7): 1639. DOI: [10.3390/ijms20071639](https://doi.org/10.3390/ijms20071639)
- Calvo-Ochoa E., Byrd-Jacobs C.A., Fuss S.H. 2021. Diving into the streams and waves of constitutive and regenerative olfactory neurogenesis: insights from zebrafish. *Cell and Tissue Research* 383(1): 227-253. DOI: [10.1007/s00441-020-03334-2](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03334-2)
- Camacho S., Ostos-Garrido M.V., Domezain A. et al. 2010. Study of the olfactory epithelium in the developing sturgeon. Characterization of the crypt cells. *Chemical Senses* 35(2): 147-156. DOI: [10.1093/chemse/bjp091](https://doi.org/10.1093/chemse/bjp091)
- Carr V.M., Farbman A.I. 1992. Ablation of the olfactory bulb up-regulates the rate of neurogenesis and induces

precocious cell death in olfactory epithelium. *Experimental Neurology* 115: 55–59

Catania S., Germanà A., Laurà R. et al. 2003. The crypt neurons in the olfactory epithelium of the adult zebrafish express TrkA-like immunoreactivity. *Neuroscience Letters* 350(1): 5-8. DOI: [10.1016/s0304-3940\(03\)00751-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00751-1)

Cervino A. S., Paz D. A., Frontera J. L. 2017. Neuronal degeneration and regeneration induced by axotomy in the olfactory epithelium of *Xenopus laevis*. *Developmental Neurobiology* 77: 1308–1320. DOI: [10.1002/dneu.22513](https://doi.org/10.1002/dneu.22513)

Cheung K.Y., Jesuthasan S.J., Baxendale S. et al. 2021. Olfactory Rod Cells: A Rare Cell Type in the Larval Zebrafish Olfactory Epithelium With a Large Actin-Rich Apical Projection. *Frontiers in Physiology* 12: 626080. DOI: [10.3389/fphys.2021.626080](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626080)

Cong X., Zheng Q., Ren W. et al. 2019. Zebrafish olfactory receptors ORAs differentially detect bile acids and bile salts. *Journal of Biological Chemistry* 294(17): 6762-6771. doi: [10.1074/jbc.RA118.006483](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006483)

Dan X., Wechter N., Gray S. et al. 2021. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews* 70: 101416. DOI: [10.1016/j.arr.2021.101416](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101416)

de March C.A., Topin J., Bruguera E. et al. 2018. Odorant Receptor 7D4 Activation Dynamics. *Angewandte Chemie* 57(17): 4554-4558. DOI: [10.1002/anie.201713065](https://doi.org/10.1002/anie.201713065)

Demirler M.C., Sakizli U., Bali B. et al. 2020. Purinergic signalling selectively modulates maintenance but not repair neurogenesis in the zebrafish olfactory epithelium. *The FEBS Journal* 287(13): 2699-2722. DOI: [10.1111/febs.15170](https://doi.org/10.1111/febs.15170)

Dewan A. 2021. Olfactory signaling via trace amine-associated receptors. *Cell and Tissue Research* 383(1): 395-407. DOI: [10.1007/s00441-020-03331-5](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03331-5)

Dieris M., Kowatschew D., Korsching S.I. 2021. Olfactory function in the trace amine-associated receptor family (TAARs) evolved twice independently. *Scientific Reports* 11(1): 7807. DOI: [10.1038/s41598-021-87236-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-87236-5)

Doyle W.I., Meeks J.P. 2018. Excreted Steroids in Vertebrate Social Communication. *The Journal of Neuroscience* 38(14): 3377-3387. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2488-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2488-17.2018)

Ferrando S., Gallus L., Gambardella C. et al. 2010. Cell proliferation and apoptosis in the olfactory epithelium of the shark *Scyliorhinus canicula*. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40(4): 293-300. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2010.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.08.004)

Friedrich R.W., Korsching S.I. 1997. Combinatorial and chemotopic odorant coding in the zebrafish olfactory bulb visualized by optical imaging. *Neuron* 18(5): 737-752. DOI: [10.1016/s0896-6273\(00\)80314-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80314-1)

Frontera J.L., Raices M., Cervino A.S. 2016. Neural regeneration dynamics of *Xenopus laevis* olfactory epithelium after zinc sulfate-induced damage. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 77: 1–9. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.02.003)

Graziadei G.A., Graziadei P.P. 1979. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *Journal of Neurocytology* 8: 197–213. DOI: [10.1007/BF01206454](https://doi.org/10.1007/BF01206454)

Graziadei P.P., Levine R.R., Graziadei G.A. 1978. Regeneration of olfactory axons and synapse formation in the forebrain after bulbectomy in neonatal mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75: 5230–5234

Hamdani el H., Døving K.B. 2007. The functional organization of the fish olfactory system. *Progress in Neurobiology* 82(2): 80-86. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2007.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.007)

Hansen A., Anderson K.T., Finger T.E. 2004. Differential distribution of olfactory receptor neurons in goldfish:

structural and molecular correlates. *The Journal of Comparative Neurology*. 477(4): 347-359. DOI: [10.1002/cne.20202](https://doi.org/10.1002/cne.20202)

Hansen A., Finger T.E. 2000. Phyletic distribution of crypt-type olfactory receptor neurons in fishes. *Brain, Behavior and Evolution* 55(2): 100-110. DOI: [10.1159/00006645](https://doi.org/10.1159/00006645)

Hansen A., Rolen S.H., Anderson K. et al. 2003. Correlation between olfactory receptor cell type and function in the channel catfish. *The Journal of Neuroscience*. 23: 9328–9339. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.23-28-09328.2003](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-28-09328.2003)

Hansen A., Zeiske E. 1998. The peripheral olfactory organ of the zebrafish, *Danio rerio*: an ultrastructural study. *Chemical Senses* 23(1): 39-48. DOI: [10.1093/chemse/23.1.39](https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.39)

Hansen A., Zielinski B.S. 2005. Diversity in the olfactory epithelium of bony fishes: development, lamellar arrangement, sensory neuron cell types and transduction components. *Journal of Neurocytology* 34(3-5): 183-208. DOI: [10.1007/s11068-005-8353-1](https://doi.org/10.1007/s11068-005-8353-1)

Hara T.J. 2006. Feeding behaviour in some teleosts is triggered by single amino acids primarily through olfaction. *Journal of Fish Biology* 68: 810–825

Imamura F., Ito A., LaFever B.J. 2020. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Frontiers in Neural Circuits*. 14: 561822. DOI: [10.3389/fncir.2020.561822](https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822)

Kasumyan A.O. 2004. The olfactory system in fish: structure, function, and role in behavior. *Journal of Ichthyology* 44(2): S180

Kasumyan A.O., Marusov E.A. 2018. Odor Stimulation and Relation to Taste Stimuli in the Blind Cave Fish *Astyanax fasciatus*. *Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences* 45: 557–563. DOI: [10.1134/S1062359018060043](https://doi.org/10.1134/S1062359018060043)

Keller-Costa T., Canário A.V., Hubbard P.C. 2014. Olfactory sensitivity to steroid glucuronates in Mozambique tilapia suggests two distinct and specific receptors for pheromone detection. *The Journal of Experimental Biology* 217(Pt 23): 4203-4212. DOI: [10.1242/jeb.111518](https://doi.org/10.1242/jeb.111518)

Klimenkov I.V., Sudakov N.P., Pastukhov M.V. et al. 2018. Rearrangement of Actin Microfilaments in the Development of Olfactory Receptor Cells in Fish. *Scientific Reports* 8(1): 3692. DOI: [10.1038/s41598-018-22049-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22049-7)

Klimenkov I.V., Sudakov N.P., Pastukhov M.V. et al. 2020. The Phenomenon of Compensatory Cell Proliferation in Olfactory Epithelium in Fish Caused by Prolonged Exposure to Natural Odorants. *Scientific Reports* 10: 8908. DOI: [10.1038/s41598-020-65854-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-65854-9)

Kocagöz Y., Demirler M.C., Eski S.E. et al. 2022. Disparate progenitor cell populations contribute to maintenance and repair neurogenesis in the zebrafish olfactory epithelium. *Cell and Tissue Research* 388(2): 331-358. DOI: [10.1007/s00441-022-03597-x](https://doi.org/10.1007/s00441-022-03597-x)

Korsching S. I. 2009. The molecular evolution of teleost olfactory receptor gene families. *Results and Problems in Cell Differentiation* 47: 37-55. DOI: [10.1007/400_2008_11](https://doi.org/10.1007/400_2008_11)

Korsching S.I. 2020. Taste and smell in zebrafish. In: Fritzsche B., Meyerhof W. (Eds.) *The senses: a comprehensive reference*. vol. 3. Cambridge: Elsevier Academic Press, p. 466–492

Kowatschew D., Bozorg Nia S., Hassan S. et al. 2022. Spatial organization of olfactory receptor gene choice in the complete V1R-related ORA family of zebrafish. *Scientific Reports* 12(1): 14816. DOI: [10.1038/s41598-022-17900-x](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17900-x)

Kowatschew D., Korsching S.I. 2021. An Ancient Adenosine Receptor Gains Olfactory Function in Bony Vertebrates. *Genome Biology and Evolution* 13(9): evab211. DOI: [10.1093/gbe/evab211](https://doi.org/10.1093/gbe/evab211)

Kowatschew D., Korsching S.I. 2022. Lamprey possess both V1R and V2R olfactory receptors, but only V1Rs are expressed in olfactory sensory neurons. *Chemical Senses* 47: bjac007. DOI: [10.1093/chemse/bjac007](https://doi.org/10.1093/chemse/bjac007)

- Lazzari M., Bettini S., Ciani F. et al. 2007. Light and transmission electron microscopy study of the peripheral olfactory organ of the guppy, *Poecilia reticulata* (Teleostei, Poeciliidae). *Microscopy Research and Technique* 70(9): 782-789. DOI: [10.1002/jemt.20487](https://doi.org/10.1002/jemt.20487)
- Lazzari M., Bettini S., Milani L. et al. 2022. Response of Olfactory Sensory Neurons to Mercury Ions in Zebrafish: An Immunohistochemical Study. *Microscopy and Microanalysis* 28(1): 227-242. DOI: [10.1017/S1431927621013763](https://doi.org/10.1017/S1431927621013763)
- Li C.Y., Lawrence K., Merlo-Coyne J. et al. 2023. Prostaglandin F2 α drives female pheromone signaling in cichlids, revealing a basis for evolutionary divergence in olfactory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 120(1): e2214418120. DOI: [10.1073/pnas.2214418120](https://doi.org/10.1073/pnas.2214418120)
- Li W., Sorensen P.W., Gallaher D.D. 1995. The olfactory system of migratory adult sea lamprey (*Petromyzon marinus*) is specifically and acutely sensitive to unique bile acids released by conspecific larvae. *The Journal of General Physiology* 105(5): 569-587. DOI: [10.1085/jgp.105.5.569](https://doi.org/10.1085/jgp.105.5.569)
- Lipschitz D.L., Michel W.C. 2002. Amino acid odorants stimulate microvillar sensory neurons. *Chemical Senses* 27(3): 277-286. DOI: [10.1093/chemse/27.3.277](https://doi.org/10.1093/chemse/27.3.277)
- Matsunami H., Buck L.B. 1997. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 90: 775-784
- Michel W.C., Sanderson M.J., Olson J.K. et al. 2003. Evidence of a novel transduction pathway mediating detection of polyamines by the zebrafish olfactory system. *The Journal of Experimental Biology* 206: 1697-1706
- Mombaerts P. 2006. Axonal wiring in the mouse olfactory system. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 22: 713-737. DOI: [10.1146/annurev.cellbio.21.012804.093915](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012804.093915)
- Oka Y. 2023. Neural Control of Sexual Behavior in Fish. *Zoological Science* 40(2): 128-140. DOI: [10.2108/zs220108](https://doi.org/10.2108/zs220108)
- Pfister P., Rodriguez I. 2005. Olfactory expression of a single and highly variable V1r pheromone receptor-like gene in fish species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102: 5489-5494
- Pintos S., Rincon-Camacho L., Pandolfi M. et al. 2020. Morphology and immunohistochemistry of the olfactory organ in the bloodfin tetra, *Aphyocharax anisitsi* (Ostariophysi: Characidae). *Journal of Morphology* 281(8): 986-996. DOI: [10.1002/jmor.21227](https://doi.org/10.1002/jmor.21227)
- Polcarpo M., Bemis K.E., Laurenti P. et al. 2022. Coevolution of the olfactory organ and its receptor repertoire in ray-finned fishes. *BMC Biology* 20: 195. DOI: [10.1186/s12915-022-01397-x](https://doi.org/10.1186/s12915-022-01397-x)
- Rincón-Camacho L., Jungblut L.D., Pandolfi M. et al. 2022. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of the olfactory organ cardinal tetra, *Paracheirodon axelrodi* (Characiformes: Characidae). *Journal of Morphology* 283(6): 815-826. DOI: [10.1002/jmor.21473](https://doi.org/10.1002/jmor.21473)
- Rolen S.H., Sorensen P.W., Mattson D. et al. 2003. Polyamines as olfactory stimuli in the goldfish *Carassius auratus*. *The Journal of Experimental Biology* 206(Pt 10): 1683-1696. DOI: [10.1242/jeb.003338](https://doi.org/10.1242/jeb.003338)
- Saraiva L., Ahuja G., Ivandic I. et al. 2015. Molecular and neuronal homology between the olfactory systems of zebrafish and mouse. *Scientific Reports* 5: 11487. DOI: [10.1038/srep11487](https://doi.org/10.1038/srep11487)
- Saraiva L.R., Korsching S.I. 2007. A novel olfactory receptor gene family in teleost fish. *Genome Research* 17(10): 1448-1457. DOI: [10.1101/gr.6553207](https://doi.org/10.1101/gr.6553207)
- Sato K., Sorensen P.W. 2018. The Chemical Sensitivity and Electrical Activity of Individual Olfactory Sensory Neurons to a Range of Sex Pheromones and Food Odors in the Goldfish. *Chemical Senses* 43(4): 249-260. DOI: [10.1093/chemse/bjy016](https://doi.org/10.1093/chemse/bjy016)
- Sato K., Suzuki N. 2001. Whole-cell response characteristics of ciliated and microvillar olfactory receptor neurons to amino acids, pheromone candidates and urine in rainbow trout. *Chemical Senses* 26(9): 1145-1156. DOI: [10.1093/chemse/26.9.1145](https://doi.org/10.1093/chemse/26.9.1145)
- Sato Y., Miyasaka N., Yoshihara Y. 2005. Mutually exclusive glomerular innervation by two distinct types of olfactory sensory neurons revealed in transgenic zebrafish. *The Journal of Neuroscience* 25: 4889-4897. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0679-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0679-05.2005)
- Sato Y., Miyasaka N., Yoshihara Y. 2007. Hierarchical regulation of odorant receptor gene choice and subsequent axonal projection of olfactory sensory neurons in zebrafish. *Journal of Neuroscience* 27(7): 1606-1615. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.4218-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4218-06.2007)
- Schmachtenberg O. 2006. Histological and electrophysiological properties of crypt cells from the olfactory epithelium of the marine teleost *Trachurus symmetricus*. *The Journal of Comparative Neurology* 495(1): 113-121. DOI: [10.1002/cne.20847](https://doi.org/10.1002/cne.20847)
- Schwob J.E. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record* 269(1): 33-49. DOI: [10.1002/ar.10047](https://doi.org/10.1002/ar.10047)
- Shao X., Lakhina V., Dang P. et al. 2017. Olfactory sensory axons target specific protoglomeruli in the olfactory bulb of zebrafish. *Neural Development* 12: 18. DOI: [10.1186/s13064-017-0095-0](https://doi.org/10.1186/s13064-017-0095-0)
- Smith T.D., Bhatnagar K.P. 2019. Anatomy of the olfactory system. *Handbook of Clinical Neurology* 164: 17-28. doi: [10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2)
- Sorensen P.W., Hara T.J., Stacey N.E. et al. 1988. F prostaglandins function as potent olfactory stimulants that comprise the postovulatory female sex pheromone in goldfish. *Biology of Reproduction*. 39(5): 1039-1050. DOI: [10.1095/biolreprod39.5.1039](https://doi.org/10.1095/biolreprod39.5.1039)
- Sorensen P.W., Pinillos M., Scott A.P. 2005. Sexually mature male goldfish release large quantities of androstenedione into the water where it functions as a pheromone. *General and Comparative Endocrinology* 140(3): 164-175. DOI: [10.1016/j.yggen.2004.11.006](https://doi.org/10.1016/j.yggen.2004.11.006)
- Specia D.J., Lin D.M., Sorensen P.W. 1999. Functional identification of a goldfish odorant receptor. *Neuron* 23:487-498
- Thommesen G. 1983. Morphology, distribution, and specificity of olfactory receptor cells in salmonid fishes. *Acta Physiologica Scandinavica*. 117(2): 241-249. DOI: [10.1111/j.1748-1716.1983.tb07203.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1983.tb07203.x)
- Valdés J., Olivares J., Ponce D. et al. 2015. Analysis of olfactory sensitivity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) reveals their ability to detect lactic acid, pyruvic acid and four B vitamins. *Fish Physiology and Biochemistry* 41: 879-885. DOI: [10.1007/s10695-015-0054-9](https://doi.org/10.1007/s10695-015-0054-9)
- Vielma A., Ardiles A., Delgado L. et al. 2008. The elusive crypt olfactory receptor neuron: evidence for its stimulation by amino acids and cAMP pathway agonists. *The Journal of Experimental Biology* 211(Pt 15): 2417-2422. DOI: [10.1242/jeb.018796](https://doi.org/10.1242/jeb.018796)
- Villamayor P.R., Arana Á.J., Coppel C. et al. 2021. A comprehensive structural, lectin and immunohistochemical characterization of the zebrafish olfactory system. *Scientific Reports* 11: 8865. DOI: [10.1038/s41598-021-88317-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88317-1)
- Wagner C.M., Bals J.D., Byford G.J. et al. 2023. Olfactory sensitivity and threat-sensitive responses to alarm cue in an invasive fish. *Biological Invasions* 25: 3083-3101. DOI: [10.1007/s10530-023-03092-6](https://doi.org/10.1007/s10530-023-03092-6)
- Wakisaka N., Miyasaka N., Koide T. et al. 2017. An Adenosine Receptor for Olfaction in Fish. *Current Biology* 27(10): 1437-1447.e4. DOI: [10.1016/j.cub.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.014)
- Yamamoto M. 1982. Comparative morphology of the

peripheral olfactory organ in teleosts. In: *Chemoreception in Fishes*. Hara T.J. (Ed.). Elsevier Science, Amsterdam, pp. 39–59

Yoshihara Y. 2014. Zebrafish Olfactory System. In: *The Olfactory System*. Mori, K. (Ed.). Springer, Tokyo, pp. 71–96. DOI: [10.1007/978-4-431-54376-3_5](https://doi.org/10.1007/978-4-431-54376-3_5)

Zeiske E., Theisen B., Breucker H. 1992. Structure, development, and evolutionary aspects of the peripheral olfactory system. In: *Fish Chemoreception*. Hara T.J. (Ed.). Chapman & Hall, London, pp. 13–39

Zhu P., Tian Y., Chen Y. et al. 2021. Olfactory Optogenetics: Light Illuminates the Chemical Sensing Mechanisms of Biological Olfactory Systems. *Biosensors (Basel)* 11(9): 309. DOI: [10.3390/bios11090309](https://doi.org/10.3390/bios11090309)

Структурные и функциональные особенности обонятельного эпителия у рыб

Клименков И.В. *, Пятов С.К., Судаков Н.П.

Лимнологический институт Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Улан-Баторская, 3, Иркутск, 664033, Россия

АННОТАЦИЯ. Рассматриваются структурно-функциональные особенности периферического отдела обонятельного (ольфакторного) анализатора у рыб. Преимущественно уделяется внимание основным типам рецепторных клеток: их морфологии, особенностям расположения в обонятельном эпителии и функциональная специфика. Представлены некоторые данные о пороговых значениях хемочувствительности рыб к химическим агентам, имеющим для них важное сигнальное значение.

Ключевые слова: обонятельная клетка, поведение, нейрогенез, хеморецепция

1. Введение

В настоящее время одной из актуальных проблем нейробиологии является изучение фундаментальных механизмов адаптивного функционирования обонятельного анализатора у животных и человека (Smith and Bhatnagar, 2019; Dan et al., 2021; Zhu et al., 2021). В первую очередь, эти вопросы касаются расшифровки механизмов, которые обеспечивают процессы хеморецепции на уровне периферического отдела обонятельной системы. Попытки выявить корреляции между структурой рецепторных нейронов, их чувствительностью и реализацией конкретных форм поведения животных не дали пока однозначных результатов. В связи с этим, одной из важных проблем является поиск морфо-функциональных критериев уровней чувствительности рецепторных клеток у животных, находящихся на разных ступенях их эволюционного развития. В частности, это касается адаптивного поведения рыб, которые в ходе эволюции освоили различные водные горизонты и характеризуются высокой пластичностью их хемосенсорного аппарата (Korsching, 2020; Calvo-Ochoa et al., 2021). В этом плане одна из ключевых задач состоит в изучении типов рецепторных клеток, их молекулярных рецепторов и механизмов трансдукции химических сигналов внешней среды. Данные, полученные на рыбах, могут иметь важное значение для понимания структурно-функциональной организации и эволюции механизмов, обеспечивающих обонятельное восприятие.

*Corresponding author.

E-mail address: iklimen@mail.ru (И.В. Клименков)

Поступила: 28 ноября 2023; **Принята:** 10 декабря 2023;
Опубликована online: 13 декабря 2023

2. Функциональная специализация обонятельных рецепторных клеток

Обоняние выполняет ведущую роль в организации пищевого, репродуктивного, социального и других сложных форм поведения у рыб (Kasumyan, 2004; Calvo-Ochoa and Byrd-Jacobs, 2019; Korsching, 2020; Bowers et al., 2023; Oka, 2023). У филогенетически разных рыб, как и у других позвоночных, сенсорный отдел ольфакторного анализатора представляет собой псевдомногослойный нейроэпителий, состоящий из клеток трех типов: рецепторных, опорных и базальных. Принадлежность клеток к определенному типу определяется по месту их расположения в толще обонятельного эпителия (ОЭ), морфологическим особенностям и наличию тех или иных специфических антигенных детерминант (маркеров) (Bronstein, 1977; Graziadei and Graziadei, 1979; Schwob, 2002; Brann and Firestein, 2014; Doty, 2015; Glezer and Malnic, 2019; Villamayor et al., 2021). В ОЭ рыб описано пять типов обонятельных сенсорных нейронов (ОСН): жгутиковые, микровиллярные, грушевидные, крипт и каппе нейроны (Hansen et al., 1999; Ahuja et al., 2014; Yoshihara, 2014; Wakisaka et al., 2017).

Как и у других позвоночных, нейрогенез в ОЭ рыб поддерживается на протяжении всей жизни за счет пролиферативной активности региональных стволовых клеток, производящих различные типы клеток (Graziadei and Graziadei, 1979; Demirler et al., 2020; Calvo-Ochoa et al., 2021; Kocagöz et al., 2022). Модельные эксперименты, проведенные на рыбах

© Автор(ы) 2023. Эта работа распространяется под международной лицензией Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0.



и других животных, показывают, что различные формы сенсорной депривации могут существенно активировать естественную скорость нейрогенеза, свойственную интактным животным. Ранее было показано, что активация процессов нейрогенеза в ОЭ может быть вызвана интраназальным введением токсических или нейротрофических факторов, перерезкой аксонов или в результате бульбэктомии (Graziadei et al., 1978; Carr and Farbman, 1992; Frontera et al., 2016; Cervino et al., 2017). Недавно на рыбах установлено, что продолжительное воздействие нетоксичной смеси аминокислот и пептидов вначале ведет к локальным нейродегенеративным изменениям в ОЭ и далее развитию компенсаторных процессов нейрогенеза (Klimenkov et al., 2020). Зрелые ОСН рыб моноспецифичны и экспрессируют только один тип обонятельных рецепторов (ОР) (Sato et al., 2007). Нейроны, экспрессирующие данный ОР, объединяют свои аксоны в несколько определенных клубочков внутри обонятельной луковицы (ОЛ). Это формирует топографическую карту обработки обонятельных сигналов в мозгу (Friedrich and Korsching, 1997; Shao et al., 2017; Imamura et al., 2020).

У разных видов рыб представлено от нескольких десятков до более тысячи функционально активных генов, кодирующих рецепторные белки (Saraiva and Korsching, 2007; Alioto and Ngai, 2006; Calvo-Ochoa et al., 2019; Policarpo et al., 2022). Обнаружение пахучих веществ у рыб опосредуется суперсемейством рецепторов, связанных с G-белком (Korsching, 2009; Calvo-Ochoa et al., 2019; Policarpo et al., 2022). Различают три типа рецепторов: обонятельные рецепторы (Alioto and Ngai, 2006; Bayramli et al., 2017), рецепторы, ассоциированные с восприятием следов аминов (TAARs) (Michel et al., 2003; Saraiva and Korsching, 2007; Dieris et al., 2021; Dewan, 2021) и вомероназальные рецепторы (V1R, V2R), которые, как предполагается, могут связывать феромоны (Matsunami and Buck, 1997; Pfister and Rodriguez, 2005; Kowatschew and Korsching, 2022; Kowatschew et al., 2022).

Самую многочисленную группу рецепторных клеток образуют жгутиковые и микровиллярные ОСН. Они являются биполярными нейронами, тела которых находятся в толще ОЭ. Клетки имеют веретеновидную форму с поперечным диаметром 5–8 мкм. В приядерной зоне локализуются каналы гранулярного эндоплазматического ретикулума, аппарат Гольджи, митохондрии, мультивезикулярные тельца, свободные розетки рибосом и другие органеллы. Тело нижней части клетки, резко сужаясь, образует аксон, который в совокупности с другими аксонами аналогичных клеток входит в состав немиелинизированного обонятельного нерва, связывающего рецепторные клетки с ОЛ переднего мозга. От верхнего полюса тела клетки отходит дендрит, диаметр которого составляет 1–3 мкм. В цитоплазме дендрита обычно располагаются фрагменты гладкого эндоплазматического ретикулума, митохондрии и микротрубочки. Апикальный участок рецепторных клеток может иметь выросты двух разновидностей

– жгутики или микровиллы, не имеющие микротубулярного аппарата. По этому признаку их подразделяют на жгутиковые и микровиллярные рецепторные клетки (Yamamoto, 1982; Zeiske et al., 1992; Belanger et al., 2003; Lazzari et al., 2007; Hansen and Zielinski, 2005; Pintos et al., 2020; Rincón-Camacho et al., 2022; Bettini et al., 2023). Жгутиковые ОСН используют сигнальный каскад Golf/аденилатциклаза для активации циклических нуклеотид-управляемых (CNG) каналов, микровиллярные ОСН используют Gq/фосфолипазу C вместе с TRPC2 (Specs et al., 1999; Hansen et al., 2003; Sato et al., 2005). С помощью электроольфактограммы показано, что жгутиковые ОСН (жОСН) реагируют на жирные кислоты, а микровиллярные клетки (мОСН) чувствительны к аминокислотам (Thommesen, 1983). Похожие реакции микровиллярных нейронов на аминокислоты были зарегистрированы и в других работах (Specs et al., 1999; Lipschitz and Michel, 2002). По мнению Sato K., Suzuki N. (Sato and Suzuki, 2001), основанному на изучении обоняния у радужной форели, жОСН являются «универсалистами», которые реагируют на широкий спектр запахов, включая феромоны, тогда как мОСН являются «специалистами», специфичными для аминокислот. В исследовании (Hansen et al., 2003) на канальных сомиках показано, что нуклеотиды действуют на микровиллярные, а аминокислоты на жгутиковые и микровиллярные клетки, но через разные сигнальные пути.

В связи с развитием методов иммуноцитохимии, прижизненной визуализации функциональной активности клеток и анализа транскриптома в последнее время у рыб стали выделять новые морфологические типы рецепторных клеток. Кроме уже упомянутых жгутиковых и микровиллярных нейронов недавно была обнаружена еще одна разновидность чувствительных элементов – крипт клетки (Hansen and Zeiske, 1998; Hansen and Finger, 2000; Ferrando et al., 2010; Ahuja et al., 2014; Lazzari et al., 2022). Данный тип клеток представляет собой самую немногочисленную группу рецепторных нейронов. Например, у форели и скумбрии на их долю приходится только 2 % клеток от общего числа нейронов, тогда как микровиллярные и жгутиковые составляют 8 и 90 % соответственно (Schmachtenberg, 2006). У некоторых видов рыб эти клетки выявляются не только у взрослых особей, но и на 2–3 сутки их развития (Camacho et al., 2010). Отличительная особенность крипт клеток состоит в том, что их тела располагаются в самом верхнем слое ОЭ и имеют сферическую или грушевидную форму. Обычно они полностью окружены телами одной или двух опорных клеток, с которыми они формируют локальные плотные контакты, обеспечивающие устойчивость клеток к механическим напряжениям (Schmachtenberg, 2006). Считается, что крипт клетки не имеют выраженных дендритов, а их рецепторный участок снабжен как жгутиками, так и микровиллами. (Hansen and Finger, 2000). Крипт клетки характеризуются необычным способом экспрессии — «один тип клеток — один рецептор», причем один и тот же рецептор экспрессируется

всей популяцией крипт нейронов (Ahuja et al., 2013). Чтобы определить функциональную специализацию этих клеток, предпринимаются попытки выявить в них специфические маркеры, не встречающиеся в других типах обонятельных нейронов. Показано, что они экспрессируют G-белки $G_{\alpha o}$ и $G_{\alpha q}$, аденилатциклазу III, глиальный маркерный белок S-100 и TrkA-ir. Тем не менее, отмечается, что эти белки могут быть представлены не во всех крипт клетках (Hansen et al., 2003; 2004; Catania et al., 2003; Vielma et al., 2008). Позже, в качестве надежного молекулярного маркера крипт клеток у данио зарекомендовала себя тирозинкиназа A (Bettini et al., 2016). Для определения спектра запаховых веществ, воспринимаемых крипт клетками, в настоящее время ведутся работы по идентификации их одорант-связывающих рецепторов. Показано, что крипт клетки экспрессируют единственный рецептор типа V1R, V1R4, связанный с $G_{\alpha i}$, и хотя их лиганды неизвестны, было высказано предположение, что эти рецепторы реагируют на феромоны (Ahuja et al., 2013). В цитохимических исследованиях, проведенных на карасях, установлено, что локализация чувствительных к феромонам крипт клеток в разное время года существенно изменяется, причем, летом – при переходе к нересту – их тела перемещаются к более поверхностным слоям эпителия (Hamdani and Døving, 2007). Как полагают авторы, эти наблюдения демонстрируют наличие прямой взаимосвязи между циркулирующими в крови гормонами и восприятием половых феромонов. Для определения спектра одорантной чувствительности крипт клеток представляют интерес исследования по выявлению нейронных проекций этих клеток в центральных структурах мозга. Так, установлено, что у карася аксоны нейронов второго порядка (образующие синапсы с крипт клетками) связаны с обонятельной корой через медиальный тракт, который передает сенсорную информацию, связанную с размножением (Hamdani and Døving, 2007). На основании этих фактов авторы последней работы предполагают, что крипт клетки обеспечивают селективное восприятие половых феромональных сигналов, участвующих в химической коммуникации рыб во время нереста. Недавно с помощью метода Patch Clamp и прижизненной визуализации ионов Ca^{2+} удалось показать, что у скумбрии и молоди форели различные субпопуляции крипт клеток реагируют на аминокислоты, желчные кислоты, либо феромональные сигналы (Schmachtenberg, 2006; Vielma et al., 2008; Bazáes and Schmachtenberg, 2012). При этом у зрелых особей форели большинство крипт клеток отвечало только на репродуктивные феромоны, что говорит о том, что профиль их ответов существенно зависит от половой зрелости и пола рыбы (Bazáes and Schmachtenberg, 2012). Кроме того, эксперименты на данио с ретроградным мечением крипт клеток путем инъекции флуоресцентного красителя в ОЛ показали, что данные клетки посылают свои аксоны только в один клубочек ОЛ. Это свидетельствует о существовании специализированной «меченой линии», объединяющей запаховые сигналы

от всех представленных в эпителии крипт клеток в одной гломеруле ОЛ (Ahuja et al., 2013).

В ходе изучения ольфакторного аппарата данио в пределах ОЭ были идентифицированы также другие «крипт-подобные» клетки, которые посылали свои аксоны в отличный от других типов клеток клубочек (Braubach et al., 2012; Ahuja et al., 2014), что не соответствует принципу сходимости аксонов в одной гломеруле (Mombaerts, 2006). Оказалось, что эти необычные клетки, названные из-за их характерной формы «каппе» нейронами, экспрессируют $G_{\alpha s/olf}$ белки и не производят специфических маркеров, свойственных для жгутиковых, микровиллярных и крипт клеток. Иммунохимическое окрашивание каппе клеток не выявило у них тубулина, вследствие чего по мнению некоторых авторов они не содержат ресничек (Ahuja et al., 2014). В этой же работе обнаружено позитивное окрашивание на актиновые филаменты, сосредоточенные главным образом в апикальном отделе клетки. В связи с тем, что актин является важным компонентом микровилл, авторы склоняются к тому, что каппе клетки содержат только микровиллярные отростки. По нашему мнению, нужно с осторожностью относиться к использованию актина в качестве маркера крипт клеток, так как позднее он был обнаружен у костистых рыб подотряда Cottoidei в дендритах и в терминалях у молодых ОСН на коротком отрезке времени в процессе их миграции и встраивания в поверхность ОЭ (Klimenkov et al., 2018). В частности, установлено, что по мере развития в апикальном отделе рецепторных клеток образуется плотный слой актиновых микрофиламентов, внутри которого формируется пора. Предполагается, что функциональные рецепторы одорантов генерируют через эту пору первый внутриклеточный сигнал от водорастворимых одорантов окружающей среды. На заключительной стадии морфогенеза примембранный слой актина исчезает и сохраняется лишь в местах плотных соединений с соседними опорными клетками (Рис. 1). Таким образом, эти данные показывают, что полимеризация актина может быть временной и отражать определенный этап развития ОСН.

Недавно в поверхностных слоях ОЭ данио была описана еще одна небольшая популяция нейронов – грушеподобные клетки (Wakisaka et al., 2017). Показано, что эти нейроны экспрессируют рецептор A2c, который представлен у низших водных организмов и обеспечивает восприятие аденозина (Kowatschew and Korsching, 2021). Ген, кодирующий этот рецептор, не обнаружен у позвоночных, ведущих наземный образ жизни. Недавно сообщалось об еще одной разновидности клеток, обнаруженной в ОЭ личинок данио – обонятельные палочки (Cheung et al., 2021). Тела этих клеток расположены в верхних отделах эпителия, причем, их апикальный участок содержит способный к движению палочковидный выступ длиной 5–10 мкм. У данных клеток не обнаружены аксоны, тем не менее, предполагается, что они могут выполнять механосенсорные, хемосенсорные или мультимодальные функции.

3. Обонятельная чувствительность у рыб

Обонятельная чувствительность позвоночных, включая рыб, зависит от их возраста, физиологического состояния и экологии (Keller-Costa et al., 2014; Wakisaka et al., 2017; Doyle and Meeks, 2018; Li et al., 2023; Wagner et al., 2023).

Для определения различных параметров ольфакторного восприятия рыбами биологически значимых сигналов используются как поведенческие (Kasumyan and Marusov, 2018; Wagner et al., 2023), так и электрофизиологические подходы (Valdés et al., 2015; Sato and Sorensen, 2018). Рыбы демонстрируют высокую чувствительность к химическим агентам, которые предопределяют сложные формы их пищевого и репродуктивного поведения. В частности, электрофизиологическая запись от отдельных ОЧН золотого карася показывает, что клетки специализированы на обнаружении запахов, связанных с конкретными биологическими функциями, включая питание, размножение и агрегацию (Sato and Sorensen, 2018). При этом, отмечается, что информация о половых феромонах передается отдельными узко настроенными ОЧН, в то время как аминокислоты и другие сигналы питания (полиамины, нуклеотиды), по-видимому, распознаются большим количеством ОЧН (Sato and Sorensen, 2018). Порог обнаружения отдельных L аминокислот (аланин, аргинин, глутаминовая кислота, метионин), относящихся к распространенным пищевым (Hara, 2006; Rolen et al., 2003) стимулам, составляет 10^{-8} М (Sato and Sorensen, 2018; Rolen et al., 2003). Порог чувствительности к полиаминам (пищевые стимулы) находится на таком же уровне – 10^{-8} М (Rolen et al., 2003). Минимальная концентрация мужского полового феромона, андростендиона соответствует 10^{-11} М (Sorensen et al., 2005). Порог восприятия полового феромона простагландина 2α равен 10^{-10} М (Sorensen et al., 1988). Еще более низкий порог обнаружен для предполагаемого сигнала агрегации (Li et al., 1995) (смесь желчных кислот) – 10^{-11} М (Sato and Sorensen, 2018).

В последние годы используются также методы совместного использования сайт-направленного мутагенеза и молекулярного моделирования взаимодействия обонятельных рецепторов с потенциальными одорантами (de March et al., 2018; Cong et al., 2019). Это дает возможность идентифицировать тип лигандов и динамику их взаимодействия с рецепторами, связанными с G белком.

4. Заключение

Анализ работ, посвященных изучению адаптивных свойств обонятельной системы рыб, демонстрирует многовариантные особенности структурного развития их обонятельного эпителия. Особенно это касается представительства тех или иных типов рецепторных клеток, специфичных по молекулярным рецепторам, классу воспринимаемых одорантов и путям их трансдукции. Это важно не только с позиции изучения механизмов

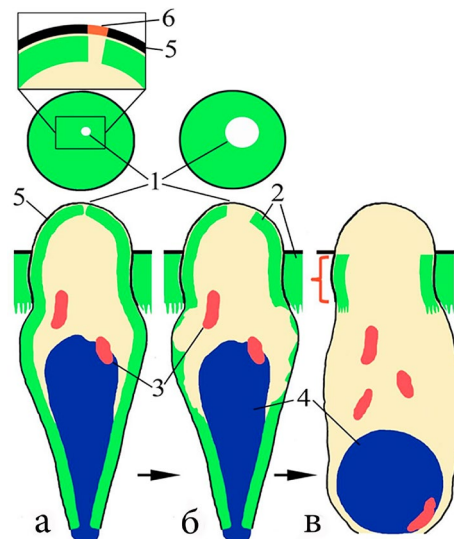


Рис.1. Ранние (а, б) и зрелая (в) стадии морфологической дифференцировки обонятельных рецепторных клеток (по данным конфокальной микроскопии) у *Cottocomephorus inermis* Jakowlew, 1890 (Cottoidei). (А) – внутри молодой клетки располагается вытянутое ядро, митохондрии и широкий слой примембранного F-актина. В толще актиновых микрофиламентов терминаль дендрита содержит пору, которая открывается в цитоплазму. Выделен и увеличен фрагмент вершины с порой (красным отмечен участок мембраны над порой); (б) – просвет поры существенно расширен вследствие разборки актиновых микрофиламентов; (в) – зрелая клетка: F-актин содержится только в области плотных контактов (показано фигурной скобкой) с соседними клетками. Обозначения: 1 – пора; 2 – F-актин; 3 – митохондрии; 4 – ядро; 5 – поверхностная мембрана; 6 – участок поверхностной мембраны над порой.

одорант-зависимого поведения гидробионтов, что имеет большое самостоятельное значение. Эволюционное сходство молекулярных и клеточных механизмов обонятельной рецепции у рыб и млекопитающих (Saraiva et al., 2015; Calvo-Ochoa et al., 2019) показывает, что рыбы могут использоваться также в качестве модели для изучения фундаментальных механизмов функционирования обонятельного анализатора у человека в норме и при развитии нейродегенеративных заболеваний, течение которых сопровождается anosmией.

Благодарности

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 23-24-00513, <https://rscf.ru/project/23-24-00513/>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

- Ahuja G., Ivandic I., Saltürk M. et al. 2013. Zebrafish crypt neurons project to a single, identified mediodorsal glomerulus. *Scientific Reports* 3: 2063. DOI: [10.1038/srep02063](https://doi.org/10.1038/srep02063)
- Ahuja G., Nia S., Zapilko V. et al. 2014. Kappe neurons, a novel population of olfactory sensory neurons. *Scientific Reports* 4: 4037. DOI: [10.1038/srep04037](https://doi.org/10.1038/srep04037)
- Alioto T.S., Ngai J. 2006. The repertoire of olfactory C family G protein-coupled receptors in zebrafish: candidate chemosensory receptors for amino acids. *BMC Genomics*. 7: 309. DOI: [10.1186/1471-2164-7-309](https://doi.org/10.1186/1471-2164-7-309)
- Bayramli X., Kocagöz Y., Sakizli U. et al. 2017. Patterned Arrangements of Olfactory Receptor Gene Expression in Zebrafish are Established by Radial Movement of Specified Olfactory Sensory Neurons. *Scientific Reports* 7: 5572. DOI: [10.1038/s41598-017-06041-1](https://doi.org/10.1038/s41598-017-06041-1)
- Bazáes A., Schmachtenberg O. 2012. Odorant tuning of olfactory crypt cells from juvenile and adult rainbow trout. *Journal of Experimental Biology* 215(Pt 10): 1740-1748. DOI: [10.1242/jeb.067264](https://doi.org/10.1242/jeb.067264)
- Belanger R.M., Smith C.M., Corkum L.D. et al. 2003. Morphology and histochemistry of the peripheral olfactory organ in the round goby, *Neogobius melanostomus* (Teleostei: Gobiidae). *Journal of Morphology*. 257(1): 62-71. DOI: [10.1002/jmor.10106](https://doi.org/10.1002/jmor.10106)
- Bettini S., Lazzari M., Ferrando S. et al. 2016. Histopathological analysis of the olfactory epithelium of zebrafish (*Danio rerio*) exposed to sublethal doses of urea. *Journal of Anatomy* 228(1): 59-69. DOI: [10.1111/joa.12397](https://doi.org/10.1111/joa.12397)
- Bettini S., Lazzari M., Milani L. et al. 2023. Immunohistochemical Analysis of Olfactory Sensory Neuron Populations in the Developing Olfactory Organ of the Guppy, *Poecilia reticulata* (Cyprinodontiformes, Poeciliidae). *Microscopy and Microanalysis* 29(5): 1764-1773. DOI: [10.1093/micmic/ozad099](https://doi.org/10.1093/micmic/ozad099)
- Bowers J.M., Li C.Y., Parker C.G. et al. 2023. Pheromone Perception in Fish: Mechanisms and Modulation by Internal Status. *Integrative and Comparative Biology* 63(2): 407-427. DOI: [10.1093/icb/icad049](https://doi.org/10.1093/icb/icad049)
- Braubach O.R., Fine A., Croll R.P. 2012. Distribution and functional organization of glomeruli in the olfactory bulbs of zebrafish (*Danio rerio*). *The Journal of Comparative Neurology* 520(11): 2317-2339. DOI: [10.1002/cne.23075](https://doi.org/10.1002/cne.23075)
- Bronstein A.A. 1977. Vertebrate olfactory receptors. Leningrad. Nauka. 159. (In Russian)
- Calvo-Ochoa E., Byrd-Jacobs C.A. 2019. The Olfactory System of Zebrafish as a Model for the Study of Neurotoxicity and Injury: Implications for Neuroplasticity and Disease. *International Journal of Molecular Sciences* 20(7): 1639. DOI: [10.3390/ijms20071639](https://doi.org/10.3390/ijms20071639)
- Calvo-Ochoa E., Byrd-Jacobs C.A., Fuss S.H. 2021. Diving into the streams and waves of constitutive and regenerative olfactory neurogenesis: insights from zebrafish. *Cell and Tissue Research* 383(1): 227-253. DOI: [10.1007/s00441-020-03334-2](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03334-2)
- Camacho S., Ostos-Garrido M.V., Domezain A. et al. 2010. Study of the olfactory epithelium in the developing sturgeon. Characterization of the crypt cells. *Chemical Senses* 35(2): 147-156. DOI: [10.1093/chemse/bjp091](https://doi.org/10.1093/chemse/bjp091)
- Carr V.M., Farbman A.I. 1992. Ablation of the olfactory bulb up-regulates the rate of neurogenesis and induces precocious cell death in olfactory epithelium. *Experimental Neurology* 115: 55-59
- Catania S., Germanà A., Laurà R. et al. 2003. The crypt neurons in the olfactory epithelium of the adult zebrafish express TrkA-like immunoreactivity. *Neuroscience Letters* 350(1): 5-8. DOI: [10.1016/s0304-3940\(03\)00751-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(03)00751-1)
- Cervino A. S., Paz D. A., Frontera J. L. 2017. Neuronal degeneration and regeneration induced by axotomy in the olfactory epithelium of *Xenopus laevis*. *Developmental Neurobiology* 77: 1308-1320. DOI: [10.1002/dneu.22513](https://doi.org/10.1002/dneu.22513)
- Cheung K.Y., Jesuthasan S.J., Baxendale S. et al. 2021. Olfactory Rod Cells: A Rare Cell Type in the Larval Zebrafish Olfactory Epithelium With a Large Actin-Rich Apical Projection. *Frontiers in Physiology* 12: 626080. DOI: [10.3389/fphys.2021.626080](https://doi.org/10.3389/fphys.2021.626080)
- Cong X., Zheng Q., Ren W. et al. 2019. Zebrafish olfactory receptors ORAs differentially detect bile acids and bile salts. *Journal of Biological Chemistry* 294(17): 6762-6771. doi: [10.1074/jbc.RA118.006483](https://doi.org/10.1074/jbc.RA118.006483)
- Dan X., Wechter N., Gray S. et al. 2021. Olfactory dysfunction in aging and neurodegenerative diseases. *Ageing Research Reviews* 70: 101416. DOI: [10.1016/j.arr.2021.101416](https://doi.org/10.1016/j.arr.2021.101416)
- de March C.A., Topin J., Bruguera E. et al. 2018. Odorant Receptor 7D4 Activation Dynamics. *Angewandte Chemie* 57(17): 4554-4558. DOI: [10.1002/anie.201713065](https://doi.org/10.1002/anie.201713065)
- Demirler M.C., Sakizli U., Bali B. et al. 2020. Purinergic signalling selectively modulates maintenance but not repair neurogenesis in the zebrafish olfactory epithelium. *The FEBS Journal* 287(13): 2699-2722. DOI: [10.1111/febs.15170](https://doi.org/10.1111/febs.15170)
- Dewan A. 2021. Olfactory signaling via trace amine-associated receptors. *Cell and Tissue Research* 383(1): 395-407. DOI: [10.1007/s00441-020-03331-5](https://doi.org/10.1007/s00441-020-03331-5)
- Dieris M., Kowatschew D., Korsching S.I. 2021. Olfactory function in the trace amine-associated receptor family (TAARs) evolved twice independently. *Scientific Reports* 11(1): 7807. DOI: [10.1038/s41598-021-87236-5](https://doi.org/10.1038/s41598-021-87236-5)
- Doyle W.I., Meeks J.P. 2018. Excreted Steroids in Vertebrate Social Communication. *The Journal of Neuroscience* 38(14): 3377-3387. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.2488-17.2018](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2488-17.2018)
- Ferrando S., Gallus L., Gambardella C. et al. 2010. Cell proliferation and apoptosis in the olfactory epithelium of the shark *Scyliorhinus canicula*. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40(4): 293-300. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2010.08.004](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2010.08.004)
- Friedrich R.W., Korsching S.I. 1997. Combinatorial and chemotopic odorant coding in the zebrafish olfactory bulb visualized by optical imaging. *Neuron* 18(5): 737-752. DOI: [10.1016/s0896-6273\(00\)80314-1](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(00)80314-1)
- Frontera J.L., Raices M., Cervino A.S. 2016. Neural regeneration dynamics of *Xenopus laevis* olfactory epithelium after zinc sulfate-induced damage. *Journal of Chemical Neuroanatomy* 77: 1-9. DOI: [10.1016/j.jchemneu.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2016.02.003)
- Graziadei G.A., Graziadei P.P. 1979. Neurogenesis and neuron regeneration in the olfactory system of mammals. II. Degeneration and reconstitution of the olfactory sensory neurons after axotomy. *Journal of Neurocytology* 8: 197-213. DOI: [10.1007/BF01206454](https://doi.org/10.1007/BF01206454)
- Graziadei P.P., Levine R.R., Graziadei G.A. 1978. Regeneration of olfactory axons and synapse formation in the forebrain after bulbectomy in neonatal mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 75: 5230-5234
- Hamdani el H., Døving K.B. 2007. The functional organization of the fish olfactory system. *Progress in Neurobiology* 82(2): 80-86. DOI: [10.1016/j.pneurobio.2007.02.007](https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2007.02.007)
- Hansen A., Anderson K.T., Finger T.E. 2004. Differential distribution of olfactory receptor neurons in goldfish: structural and molecular correlates. *The Journal of Comparative Neurology*. 477(4): 347-359. DOI: [10.1002/cne.20202](https://doi.org/10.1002/cne.20202)
- Hansen A., Finger T.E. 2000. Phyletic distribution of crypt-type olfactory receptor neurons in fishes. *Brain, Behavior and Evolution* 55(2): 100-110. DOI: [10.1159/00006645](https://doi.org/10.1159/00006645)

- Hansen A., Rolen S.H., Anderson K. et al. 2003. Correlation between olfactory receptor cell type and function in the channel catfish. *The Journal of Neuroscience*. 23: 9328–9339. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.23-28-09328.2003](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-28-09328.2003)
- Hansen A., Zeiske E. 1998. The peripheral olfactory organ of the zebrafish, *Danio rerio*: an ultrastructural study. *Chemical Senses* 23(1): 39-48. DOI: [10.1093/chemse/23.1.39](https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.39)
- Hansen A., Zielinski B.S. 2005. Diversity in the olfactory epithelium of bony fishes: development, lamellar arrangement, sensory neuron cell types and transduction components. *Journal of Neurocytology* 34(3-5): 183-208. DOI: [10.1007/s11068-005-8353-1](https://doi.org/10.1007/s11068-005-8353-1)
- Hara T.J. 2006. Feeding behaviour in some teleosts is triggered by single amino acids primarily through olfaction. *Journal of Fish Biology* 68: 810–825
- Imamura F., Ito A., LaFever B.J. 2020. Subpopulations of Projection Neurons in the Olfactory Bulb. *Frontiers in Neural Circuits*. 14: 561822. DOI: [10.3389/fncir.2020.561822](https://doi.org/10.3389/fncir.2020.561822)
- Kasumyan A.O. 2004. The olfactory system in fish: structure, function, and role in behavior. *Journal of Ichthyology* 44(2): S180
- Kasumyan A.O., Marusov E.A. 2018. Odor Stimulation and Relation to Taste Stimuli in the Blind Cave Fish *Astyanax fasciatus*. *Biology Bulletin of the Russian Academy of Sciences* 45: 557–563. [10.1134/S1062359018060043](https://doi.org/10.1134/S1062359018060043)
- Keller-Costa T., Canário A.V., Hubbard P.C. 2014. Olfactory sensitivity to steroid glucuronates in Mozambique tilapia suggests two distinct and specific receptors for pheromone detection. *The Journal of Experimental Biology* 217(Pt 23): 4203-4212. DOI: [10.1242/jeb.111518](https://doi.org/10.1242/jeb.111518)
- Klimenkov I.V., Sudakov N.P., Pastukhov M.V. et al. 2018. Rearrangement of Actin Microfilaments in the Development of Olfactory Receptor Cells in Fish. *Scientific Reports* 8(1): 3692. DOI: [10.1038/s41598-018-22049-7](https://doi.org/10.1038/s41598-018-22049-7)
- Klimenkov I.V., Sudakov N.P., Pastukhov M.V. et al. 2020. The Phenomenon of Compensatory Cell Proliferation in Olfactory Epithelium in Fish Caused by Prolonged Exposure to Natural Odorants. *Scientific Reports* 10: 8908. DOI: [10.1038/s41598-020-65854-9](https://doi.org/10.1038/s41598-020-65854-9)
- Kocagöz Y., Demirler M.C., Eski S.E. et al. 2022. Disparate progenitor cell populations contribute to maintenance and repair neurogenesis in the zebrafish olfactory epithelium. *Cell and Tissue Research* 388(2): 331-358. DOI: [10.1007/s00441-022-03597-x](https://doi.org/10.1007/s00441-022-03597-x)
- Korsching S. I. 2009. The molecular evolution of teleost olfactory receptor gene families. *Results and Problems in Cell Differentiation* 47: 37-55. DOI: [10.1007/400_2008_11](https://doi.org/10.1007/400_2008_11)
- Korsching S.I. 2020. Taste and smell in zebrafish. In: Fritzsche B., Meyerhof W. (Eds.) *The senses: a comprehensive reference*. vol. 3. Cambridge: Elsevier Academic Press, p. 466–492
- Kowatschew D., Bozorg Nia S., Hassan S. et al. 2022. Spatial organization of olfactory receptor gene choice in the complete V1R-related ORA family of zebrafish. *Scientific Reports* 12(1): 14816. DOI: [10.1038/s41598-022-17900-x](https://doi.org/10.1038/s41598-022-17900-x)
- Kowatschew D., Korsching S.I. 2021. An Ancient Adenosine Receptor Gains Olfactory Function in Bony Vertebrates. *Genome Biology and Evolution* 13(9): evab211. DOI: [10.1093/gbe/evab211](https://doi.org/10.1093/gbe/evab211)
- Kowatschew D., Korsching S.I. 2022. Lamprey possess both V1R and V2R olfactory receptors, but only V1Rs are expressed in olfactory sensory neurons. *Chemical Senses* 47: bjac007. DOI: [10.1093/chemse/bjac007](https://doi.org/10.1093/chemse/bjac007)
- Lazzari M., Bettini S., Ciani F. et al. 2007. Light and transmission electron microscopy study of the peripheral olfactory organ of the guppy, *Poecilia reticulata* (Teleostei, Poeciliidae). *Microscopy Research and Technique* 70(9): 782-789. DOI: [10.1002/jemt.20487](https://doi.org/10.1002/jemt.20487)
- Lazzari M., Bettini S., Milani L. et al. 2022. Response of Olfactory Sensory Neurons to Mercury Ions in Zebrafish: An Immunohistochemical Study. *Microscopy and Microanalysis* 28(1): 227-242. DOI: [10.1017/S1431927621013763](https://doi.org/10.1017/S1431927621013763)
- Li C.Y., Lawrence K., Merlo-Coyne J. et al. 2023. Prostaglandin F2 α drives female pheromone signaling in cichlids, revealing a basis for evolutionary divergence in olfactory signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 120(1): e2214418120. DOI: [10.1073/pnas.2214418120](https://doi.org/10.1073/pnas.2214418120)
- Li W., Sorensen P.W., Gallaher D.D. 1995. The olfactory system of migratory adult sea lamprey (*Petromyzon marinus*) is specifically and acutely sensitive to unique bile acids released by conspecific larvae. *The Journal of General Physiology* 105(5): 569-587. DOI: [10.1085/jgp.105.5.569](https://doi.org/10.1085/jgp.105.5.569)
- Lipschitz D.L., Michel W.C. 2002. Amino acid odorants stimulate microvillar sensory neurons. *Chemical Senses* 27(3): 277-286. DOI: [10.1093/chemse/27.3.277](https://doi.org/10.1093/chemse/27.3.277)
- Matsunami H., Buck L.B. 1997. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* 90: 775–784
- Michel W.C., Sanderson M.J., Olson J.K. et al. 2003. Evidence of a novel transduction pathway mediating detection of polyamines by the zebrafish olfactory system. *The Journal of Experimental Biology* 206: 1697–1706
- Mombaerts P. 2006. Axonal wiring in the mouse olfactory system. *Annual Review of Cell and Developmental Biology* 22: 713-737. DOI: [10.1146/annurev.cellbio.21.012804.093915](https://doi.org/10.1146/annurev.cellbio.21.012804.093915)
- Oka Y. 2023. Neural Control of Sexual Behavior in Fish. *Zoological Science* 40(2): 128-140. DOI: [10.2108/zs220108](https://doi.org/10.2108/zs220108)
- Pfister P., Rodriguez I. 2005. Olfactory expression of a single and highly variable V1r pheromone receptor-like gene in fish species. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 102: 5489–5494
- Pintos S., Rincon-Camacho L., Pandolfi M. et al. 2020. Morphology and immunohistochemistry of the olfactory organ in the bloodfin tetra, *Aphyocharax anisitsi* (Ostariophysi: Characidae). *Journal of Morphology* 281(8): 986-996. DOI: [10.1002/jmor.21227](https://doi.org/10.1002/jmor.21227)
- Policarpo M., Bemis K.E., Laurenti P. et al. 2022. Coevolution of the olfactory organ and its receptor repertoire in ray-finned fishes. *BMC Biology* 20: 195. [10.1186/s12915-022-01397-x](https://doi.org/10.1186/s12915-022-01397-x)
- Rincón-Camacho L., Jungblut L.D., Pandolfi M. et al. 2022. Ultrastructural and immunohistochemical characteristics of the olfactory organ cardinal tetra, *Paracheirodon axelrodi* (Characiformes: Characidae). *Journal of Morphology* 283(6): 815-826. DOI: [10.1002/jmor.21473](https://doi.org/10.1002/jmor.21473)
- Rolen S.H., Sorensen P.W., Mattson D. et al. 2003. Polyamines as olfactory stimuli in the goldfish *Carassius auratus*. *The Journal of Experimental Biology* 206(Pt 10): 1683-1696. DOI: [10.1242/jeb.00338](https://doi.org/10.1242/jeb.00338)
- Saraiva L., Ahuja G., Ivandic I. et al. 2015. Molecular and neuronal homology between the olfactory systems of zebrafish and mouse. *Scientific Reports* 5: 11487. DOI: [10.1038/srep11487](https://doi.org/10.1038/srep11487)
- Saraiva L.R., Korsching S.I. 2007. A novel olfactory receptor gene family in teleost fish. *Genome Research* 17(10): 1448-1457. DOI: [10.1101/gr.6553207](https://doi.org/10.1101/gr.6553207)
- Sato K., Sorensen P.W. 2018. The Chemical Sensitivity and Electrical Activity of Individual Olfactory Sensory Neurons to a Range of Sex Pheromones and Food Odors in the Goldfish. *Chemical Senses* 43(4): 249-260. DOI: [10.1093/chemse/bjy016](https://doi.org/10.1093/chemse/bjy016)
- Sato K., Suzuki N. 2001. Whole-cell response characteristics of ciliated and microvillous olfactory receptor neurons to amino acids, pheromone candidates and urine in rainbow trout. *Chemical Senses* 26(9): 1145-1156. DOI: [10.1093/chemse/26.9.1145](https://doi.org/10.1093/chemse/26.9.1145)
- Sato Y., Miyasaka N., Yoshihara Y. 2005. Mutually

exclusive glomerular innervation by two distinct types of olfactory sensory neurons revealed in transgenic zebrafish. *The Journal of Neuroscience* 25: 4889–4897. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.0679-05.2005](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0679-05.2005)

Sato Y., Miyasaka N., Yoshihara Y. 2007. Hierarchical regulation of odorant receptor gene choice and subsequent axonal projection of olfactory sensory neurons in zebrafish. *Journal of Neuroscience* 27(7): 1606-1615. DOI: [10.1523/JNEUROSCI.4218-06.2007](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4218-06.2007)

Schmachtenberg O. 2006. Histological and electrophysiological properties of crypt cells from the olfactory epithelium of the marine teleost *Trachurus symmetricus*. *The Journal of Comparative Neurology* 495(1): 113-121. DOI: [10.1002/cne.20847](https://doi.org/10.1002/cne.20847)

Schwob J.E. 2002. Neural regeneration and the peripheral olfactory system. *The Anatomical Record* 269(1): 33-49. DOI: [10.1002/ar.10047](https://doi.org/10.1002/ar.10047)

Shao X., Lakhina V., Dang P. et al. 2017. Olfactory sensory axons target specific protoglomeruli in the olfactory bulb of zebrafish. *Neural Development* 12: 18. DOI: [10.1186/s13064-017-0095-0](https://doi.org/10.1186/s13064-017-0095-0)

Smith T.D., Bhatnagar K.P. 2019. Anatomy of the olfactory system. *Handbook of Clinical Neurology* 164: 17-28. doi: [10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2](https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00002-2)

Sorensen P.W., Hara T.J., Stacey N.E. et al. 1988. F prostaglandins function as potent olfactory stimulants that comprise the postovulatory female sex pheromone in goldfish. *Biology of Reproduction*. 39(5): 1039-1050. DOI: [10.1095/biolreprod39.5.1039](https://doi.org/10.1095/biolreprod39.5.1039)

Sorensen P.W., Pinillos M., Scott A.P. 2005. Sexually mature male goldfish release large quantities of androstenedione into the water where it functions as a pheromone. *General and Comparative Endocrinology* 140(3): 164-175. DOI: [10.1016/j.ygcen.2004.11.006](https://doi.org/10.1016/j.ygcen.2004.11.006)

Specia D.J., Lin D.M., Sorensen P.W. 1999. Functional identification of a goldfish odorant receptor. *Neuron* 23:487–498

Thommesen G. 1983. Morphology, distribution, and specificity of olfactory receptor cells in salmonid fishes. *Acta*

Physiologica Scandinavica. 117(2): 241-249. DOI: [10.1111/j.1748-1716.1983.tb07203.x](https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1983.tb07203.x)

Valdés J., Olivares J., Ponce D. et al. 2015. Analysis of olfactory sensitivity in rainbow trout (*Oncorhynchus mykiss*) reveals their ability to detect lactic acid, pyruvic acid and four B vitamins. *Fish Physiology and Biochemistry* 41: 879–885. DOI: [10.1007/s10695-015-0054-9](https://doi.org/10.1007/s10695-015-0054-9)

Vielma A., Ardiles A., Delgado L. et al. 2008. The elusive crypt olfactory receptor neuron: evidence for its stimulation by amino acids and cAMP pathway agonists. *The Journal of Experimental Biology* 211(Pt 15): 2417-2422. DOI: [10.1242/jeb.018796](https://doi.org/10.1242/jeb.018796)

Villamayor P.R., Arana Á.J., Coppel C. et al. 2021. A comprehensive structural, lectin and immunohistochemical characterization of the zebrafish olfactory system. *Scientific Reports* 11: 8865. DOI: [10.1038/s41598-021-88317-1](https://doi.org/10.1038/s41598-021-88317-1)

Wagner C.M., Bals J.D., Byford G.J. et al. 2023. Olfactory sensitivity and threat-sensitive responses to alarm cue in an invasive fish. *Biological Invasions* 25: 3083–3101. DOI: [10.1007/s10530-023-03092-6](https://doi.org/10.1007/s10530-023-03092-6)

Wakisaka N., Miyasaka N., Koide T. et al. 2017. An Adenosine Receptor for Olfaction in Fish. *Current Biology* 27(10): 1437-1447.e4. DOI: [10.1016/j.cub.2017.04.014](https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.04.014)

Yamamoto M. 1982. Comparative morphology of the peripheral olfactory organ in teleosts. In: *Chemoreception in Fishes*. Hara T.J. (Ed.). Elsevier Science, Amsterdam, pp. 39–59

Yoshihara Y. 2014. Zebrafish Olfactory System. In: *The Olfactory System*. Mori, K. (Ed.). Springer, Tokyo, pp. 71–96. [10.1007/978-4-431-54376-3_5](https://doi.org/10.1007/978-4-431-54376-3_5)

Zeiske E., Theisen B., Breucker H. 1992. Structure, development, and evolutionary aspects of the peripheral olfactory system. In: *Fish Chemoreception*. Hara T.J. (Ed.). Chapman & Hall, London, pp. 13–39

Zhu P., Tian Y., Chen Y. et al. 2021. Olfactory Optogenetics: Light Illuminates the Chemical Sensing Mechanisms of Biological Olfactory Systems. *Biosensors (Basel)* 11(9): 309. DOI: [10.3390/bios11090309](https://doi.org/10.3390/bios11090309)