

И ЖИЗНЬ

Если со зрением ученые разобрались довольно давно и подробно, то с восприятием запахов, которое по-научному называется «химической коммуникацией», видимо, все еще впереди. Два года назад за исследование механизмов обоняния впервые присудили Нобелевскую премию, и тем не менее остается еще много вопросов без ответа. До сих пор не выяснены химические формулы веществ, которые служат обонятельными сигналами у млекопитающих (расшифрованы только единицы), а также неясен точный механизм их распознавания и то, как они влияют на поведение. А по-простому, по-обыкательски: никто не может точно объяснить, как собака узнает людей по их запаху, ведь все мы, очевидно, пахнем по-разному, но сами этого не чувствуем; какие новые послания она вынюхивает каждый раз во дворе; какие именно вещества ответственны за то, что волк узнает свою волчицу (ведь не по прическе и фигуре, а именно по запаху); какие пахучие вещества вызывают стресс, агрессию, сексуальное преследование... Очень многое в животном мире и у человека построено на запахах, и, несмотря на то что спекуляций на эту тему уже достаточно много, исследователи с этим начали разбираться совсем недавно.

Чем и как нюхаем

Древние греки считали, что в носу существует прямая щель в мозг, поэтому когда человек втягивает в себя воздух, то пахучие частицы с воздухом попадают прямо туда, где он и различает запах. Это утверждение не так уж и ошибочно. Запах — ощущение, которое возникает у нас, если летучие вещества (те, которые дают достаточно много молекул в газовую фазу) при вдохе попадают на специализированные обонятельные клетки. Эти клетки расположены на уровне глаз в носу и как бы висят «вниз головой» — точнее, вниз торчат их отростки, на которых находятся молекулярные рецепторы. Пахучие вещества взаимодействуют с молекулярными рецепторами, после чего открыв-

аются ионные каналы и возникает электрический импульс, попадающий в обонятельный мозг. Собственно обонятельные клетки — единственные клетки мозга, непосредственно контактирующие с внешней средой, поскольку любые другие органы (например, глаза) доносят информацию до мозга через вторичные рецепторы, и только обонятельные клетки обходятся без посредников. Потому что они сами — часть мозга. Помимо обонятельных клеток, в общее ощущение запаха вносят свой вклад вомероназальные клетки (особые обонятельные клетки), вкусовые клетки и свободные окончания обычных нервных клеток, которые тоже участвуют в восприятии некоторых химических веществ.

У людей 10^7 обонятельных клеток, это немало. У многих млекопитающих их на порядок больше. Чтобы оценить разницу между обонянием собаки и человека, достаточно сравнить площадь отростков обонятельных клеток, на которых расположены молекулярные рецепторы, — вероятнее всего, это мембранные белки, непосредственно взаимодействующие с пахучими веществами. У человека эта поверхность составляет около 25 см^2 ($5 \times 5 \text{ см}$), а у собаки — порядка 6 м^2 ($2 \times 3 \text{ м}$).

Вокруг нас пахнет практически все, при этом человеческий нос что-то может уловить и оценить, а что-то нет. То, чего мы обычно не различаем, — это генетически обусловленный индивидуальный запах человека. Мы воспринимаем, к примеру, запах грязного или чистого тела, запах духов, запах геля для душа, и только. А собаки по запаху различают не только своих собратьев, но и нас, людей. Один из ярких источников индивидуального запаха человека — темечко, и матери легко отличают своих детей по запаху этой части головы.

Строго говоря, физиологически мы воспринимаем с помощью нашей обонятельной системы изменение состава паров летучих веществ в воздухе. При неизменном составе паров наступает адаптация и восприятие запаха исчезает. Поэтому если зайти в сильнопахнущее помещение и провести там 5–6 минут, то покажется, что за-

пах пропал. Для того чтобы вновь его почувствовать, нужно открыть дверь или форточку и изменить состав воздуха, который мы вдыхаем.

Сложный объект

Но что такое запах с точки зрения химии — какие вещества пахнут? Далеко не все — из известных 10 млн. органических веществ таких только 10%. Очень долго химики пытались найти зависимость между строением химического вещества и его запахом. Результаты не блестящие. Известно, что если молекулярная масса у вещества больше 400, то оно не пахнет, поскольку просто не дает пары в нужных количествах. А вот какие из оставшихся пахнут — сказать довольно трудно. Да и с парами в нужных количествах тоже однозначного ответа нет — предсказать обонятельные пороги (то есть минимальную дозу, при которой мы ощущаем запах) веществ на основании их химической структуры не удается.

Кстати, оказалось, что эти самые обонятельные пороги очень разные. Одни вещества возбуждают обонятельные рецепторы в количестве 10^{-3} г, а другие мы чувствуем, когда их в воздухе всего несколько фемтограммов (10^{-15} г). То есть диапазон — 12 порядков! Правда, веществ, запах которых человеческий нос в состоянии уловить в таких маленьких количествах, немного более сотни. В больших же дозах эти и другие вещества могут также одновременно возбуждать многие специфические рецепторы, вызывая еще и суммарные запахи.

Проблема в этой области науки частично заключается в том, что человеческий нос (не говоря о собачьем) гораздо чувствительнее приборов. Хроматографы и масс-спектрометры работают, как правило, до 10^{-9} г (нанограммы), а носом мы, как уже сказано,

* Руководитель группы химической коммуникации и хеморецепции Института проблем экологии и эволюции им.А.Н.Северцова РАН Эдуард Петрович Зинкевич более пятидесяти лет постигает природу запаха.



ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ЛЮБВИ

чувствуем и пикограммы (10^{-12} г), и фемтограммы. Поэтому когда исследователи анализируют запахи физико-химическими методами и пытаются определить вещества, передающие какую-то информацию, ответ на поставленный вопрос не всегда удается получить. В отечественной парфюмерии был забавный случай: изменили методику очистки одного из компонентов духов, после чего его хроматограмма стала идеальной (один пик, без всяких примесей), но зато для парфюмера это вещество стало припахивать гарью. Значит, в нем были примеси, которые улавливал нос, но не мог различить хроматограф. И ничего сделать было невозможно, поскольку доступные инструментальные методы утверждали, что вещество чистое, а для носа оно было грязным!

Поэтому чистота пахучего вещества — вещь тонкая. За много лет работы с такими сложными субстанциями мы выработали такой подход: чистить их очень осторожно, чтобы не только не потерять ни одну из фракций, но и не изменить соотношение между компонентами! Разделяя такие вещества, мы проносиваем каждую фракцию и даже нулевую линию или делаем ряд биотестов, и часто оказывается, что основное вещество не пахнет ничем, а запах дает примесь, которой меньше 0,001%. Вот почему при работе с пахучими веществами уместно говорить не о химической, а о «парфюмерной», или «обонятельной», чистоте препарата.

Кроме того, что нос к некоторым веществам гораздо чувствительнее приборов, он еще и анализирует смеси пахучих веществ не так, как физхимики, поскольку производит интегральный анализ, а не по отдельным компонентам. Исследователи с помощью хроматографов разделяют смесь летучих веществ на отдельные компоненты, выделяют и затем характеризуют последовательно каждое вещество. Нос, в котором, как мы уже знаем, находится 10^7 – 10^8 клеток и, видимо, около тысячи молекулярных рецепторов, делает мгновенный параллельный анализ всех веществ, то есть получает сразу некий обонятель-

ный образ. Это принципиальное отличие: носом мы интегрируем смеси, то есть мгновенно получаем интегральный анализ, а физико-химический анализ дифференцирует, то есть просто разбирает, смесь на отдельные компоненты.

Это сладкое слово «феромон»

Термин «феромон» появился в начале 60-х годов, когда исследователи выяснили, почему самка тутового шелкопряда (см. «Химию и жизнь», 1997, № 1) привлекает самцов на больших расстояниях. Когда в конце 50-х Адольф Бутенандт, к тому времени уже получивший Нобелевскую премию за открытие и установление структуры женских половых гормонов, занялся привлечением самцов тутового шелкопряда к самкам с больших расстояний, большинство исследователей казалось, что здесь дело в волновых эффектах, а не в химии. Если работа с женскими половыми гормонами потребовала 18 000 литров мочи кобыл, откуда было выделено несколько миллиграммов нужного вещества, то через тридцать лет на алтарь науки легли почти полмиллиона девственных самок шелкопряда. Получив 4 мг вещества, без всякой хроматографии и масс-спектрометрии А.Бутенандт сумел доказать, что именно оно привлекает самцов. Причем одна самка выделяет это вещество в таких малых количествах, что мы и современными методами не сможем его замерить, — миллионные доли микрограмма. Феромонами стали называть вещества, выделяемые насекомыми и влияющие на поведение особей противоположного пола того же вида, в частности на размножение. Конечно, когда исследователи перешли к работе с млекопитающими, все оказалось намного сложнее.

У всех млекопитающих, включая человека, на поверхности тела есть кожные железы, которые выделяют приходящий только этой особи запах (включаящий те самые феромоны), и логично предположить, что он может быть сигналом для остальных индивидов и влиять на их поведение. Смысл жизни и основная задача млекопитающего — сохранение своей генетической информации во времени, то есть продолжение рода. Но ведь по каким-то признакам надо уметь отличать животное, с которым можно спариваться. Обонятельные сигналы как раз и позволяют это делать.

Тела млекопитающих выделяют тысячи летучих веществ, часть из которых несет информацию о виде, поле,

индивидуальных качествах и физиологическом состоянии особи. Их настолько много и выделяются они в таких небольших количествах, что установить, есть ли среди них какое-нибудь одно главное, ответственное за физиологический или поведенческий эффект, практически невозможно. Запах каждого млекопитающего — это образ: неповторимая смесь и комбинация пахучих веществ. Я думаю, что и феромоны млекопитающих — это тоже сложная смесь, поскольку даже у примитивного тутового шелкопряда сначала выделили главный компонент (бомбикол), отвечающий за привлечение самцов, а уже потом обнаружили другие, не менее важные вспомогательные компоненты.

Все феромоны млекопитающих делят на два больших класса: релизеры и праймеры. Первые вызывают мгновенное изменение поведения: агрессию, половое поведение, избегание, испуг и т. п. Вторые влияют на эндокринную систему и в результате через какое-то время меняют физиологическое состояние организма. Приведу только несколько примеров из жизни братьев наших меньших.

В нашем институте мы провели довольно много интересных экспериментов с дикими серыми крысами, пасюками. Например, мы решили, что они не хуже собак могут запоминать индивидуальный запах людей и легко их различать (ведь они такие умные!). Действительно, оказалось, что крысы легко, с первого раза запоминают личный запах человека, помнят его не менее месяца и, что самое интересное, знают, какого он пола. Последнее было понятно, поскольку все крысы (самцы и самки) достоверно дольше исследуют запах самцов любых видов млекопитающих, в том числе и человека. А еще у крыс, а также у домашних мышей были найдены просто фантастические эффекты. Очень хотелось бы знать, воспроизведутся ли эти опыты на других млекопитающих.

Если запустить в клетку самца, то у самок крыс синхронизируются половые циклы. Также запах взрослого самца ускоряет половое созревание самок и тормозит половое созревание самцов. Еще один эффект, с которым мы тоже работали на домашних мышях в нашей лаборатории, это так называемый Брюс-эффект (по фамилии открывшей его англичанки). Если самка оплодотворена самцом и продолжает сидеть с ним в одной клетке, то она благополучно родит, а если посадить ее к чужому самцу или поместить в клетку с запахом чужого самца, то беременность блокируется — зародыш не прикрепляется к стенке матки. Многие ис-

следователи пытались идентифицировать вещества, которые влияют на этот эффект, но никому, включая нас, это так и не удалось.

Нам удалось поставить новый интересный эксперимент, но он отвечал скорее на биологический, а не химический вопрос. Мы подумали: «А самка крыса хочет родить?» Если после оплодотворения самка будет сидеть в атмосфере своего самца — она родит, а в атмосфере чужака — нет. Оплодотворенной самке был предоставлен самостоятельный выбор клетки с запахом своего или чужого самца. Оказалось, что при свободном выборе около половины самок «не хотели» рожать, то есть выбирали клетку с запахом чужого самца.

Одно из наших исследований на серых крысах закончилось вполне практическим результатом. Мы обратили внимание, что предметы, меченные своими сородичами, крысы исследуют гораздо дольше и подробнее, чем предметы с запахом других видов животных. Понятно, кто будет внимательно изучать текст на китайском языке, если рядом есть текст на родном? Мы выделили из мочи крыс три группы химических веществ: нейтральные, кислоты и основания (амины). Ни на одну из них в отдельности крысы не реагировали так, как мы ожидали, то есть не исследовали достоверно дольше, чем мочу домового мыши. Тогда мы стали смешивать эти группы попарно. Как ни удивительно, именно сочетание оснований с кислотами, которые, казалось бы, должны давать малолетучие соли, и вызвали пристальный крысиный интерес. В результате мы запатентовали препарат — синтетический алифатический амин, нейтрализованный низшими жирными кислотами, который надо наносить рядом с пищевой приманкой в крысоловках. На такую приманку попадает на 20% больше крыс (для этих умнейших животных — очень много), а главное, ловится самая осторожная категория — крысы-лидеры (крупные самцы) и беременные самки.

Приворотное зелье

Наверное, всем хочется знать — а у человека-то наконец нашли эти самые, присущие только нашему виду вещества, которые привлекают противоположный пол и обеспечивают продолжение вида? Нет, не нашли, хотя я уверен, что они есть. Андростенон (для химиков это 5 α -андрост-16-ен-3-он, вещество, близкое по химическому строению к тестостерону — одному из мужских половых гормонов), который уже добавляют в духи, никак нельзя назвать «человеческим

аттрактантом». Это вещество, которым пахнут хряки и многие мужчины, безусловно, можно считать визитной карточкой мужского пола, поскольку женщины нас по нему и отличают (если не намазаться до неузнаваемости дезодорантом).

А вот у женщин так и не нашли химического вещества, присущего только прекрасному полу. То, понюхав которое с уверенностью можно сказать, что так пахнет дама. У животных нашли. У выхухоли — это соотношение некоторых алифатических *n*-пропилкетонов из секрета хвостовой железы, которое позволяет отличать самцов от самок (данные хромато-масс-спектрометрического анализа); у золотистого хомячка — летучие органические соединения двухвалентной серы и некоторые другие. По логике что-то подобное должно существовать и у женщин. Были публикации, что в вагинальных выделениях обезьян идентифицированы низшие жирные кислоты, выполняющие функции половых феромонов самок (те же кислоты были найдены в выделениях женщин), но потом эти данные не подтвердились. В настоящее время мы пока еще не знаем, какую специфическую смесь химических веществ выделяют женщины и что может так влиять на мужчин, как андростенон влияет на женщин.

С андростеноном тоже не все складно. Странность заключается в том, что его «унюхивают» только женщины (мужчины его, как правило, не чувствуют) и их общая реакция даже на исчезающие его количества, как правило, настолько отрицательная, что с вами потом могут и не поздороваться. То есть женщинам это вещество не нравится, хотя они осознают, что это запах мужчины, и, казалось бы, он не должен быть отталкивающим.

Неизвестно, нравится ли андростенон самкам свиней (хряки его выделяют в изрядном количестве), но действует он на них безотказно. Если самкам давать нюхать андростенон, то проблем с искусственным оплодотворением не будет. Дело в том, что когда группа свиней, у которых разные циклы, ждет осеменения, то есть подходящего момента цикла, то процесс растягивается на месяц и больше. Запах андростенона у всей группы синхронизирует цикл, и все происходит быстренько за десять дней. Но он же вызывает характерную позу неподвижности у свиных в нужной фазе полового цикла. То есть если вспомнить классификацию феромонов, то понятно, что андростенон — и релизер и праймер, поскольку он дает мгновенные внешне наблюдаемые изменения

поведения, а через какое-то время — изменение физиологического (эндокринного) состояния.

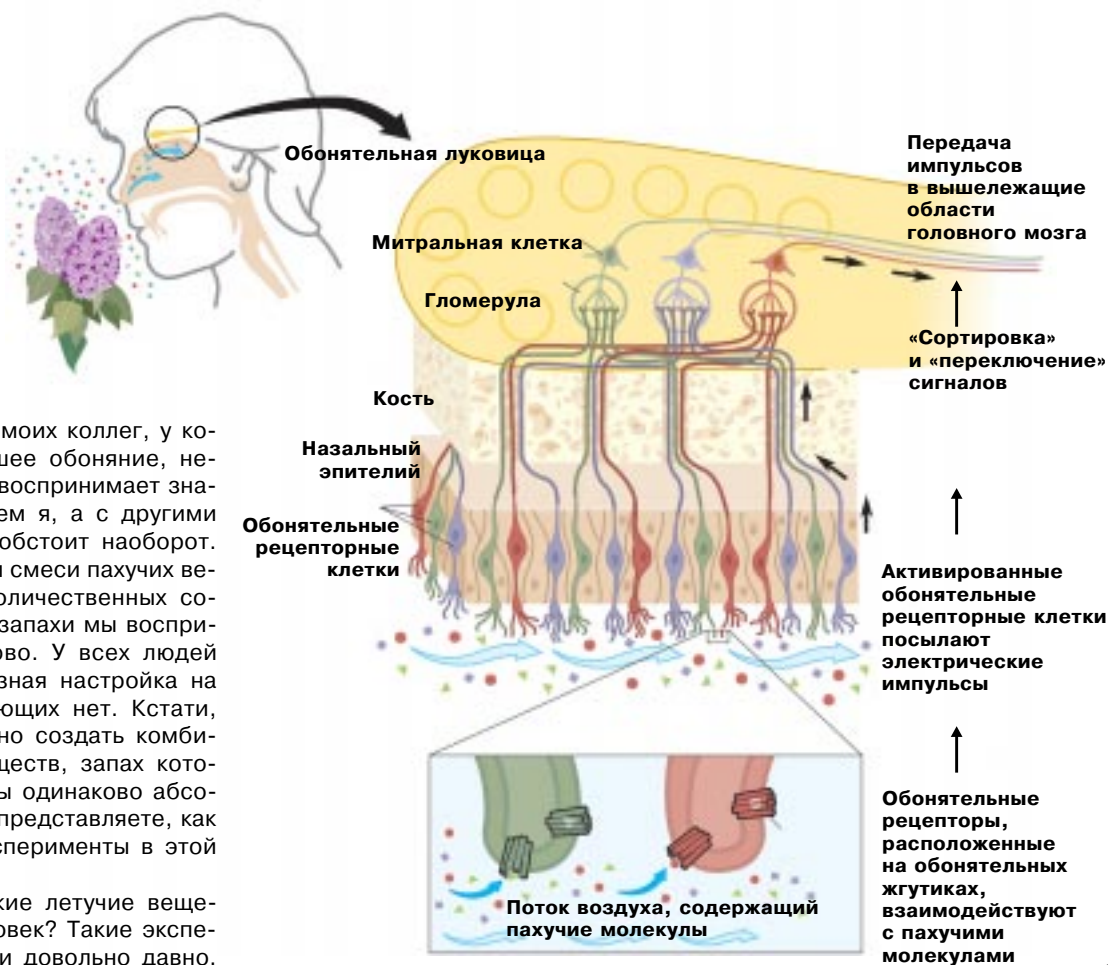
Эксперименты с андростеноном мы ставили и на людях. Он хоть и не работает как мужское приворотное зелье (что бы ни утверждала реклама), но у нас получилось, что одной его понюшкой можно влиять и на длительность женского полового цикла. Если это фолликулярная фаза (когда созревает яйцеклетка), то цикл укорачивается на пару дней, а если лютеальная фаза, когда яйцеклетка отмирает, то цикл удлиняется. Подобные исследования проводили американские специалисты, делая женщинам-добровольцам гормональные тесты во время всего полового цикла, но не довели их до логического конца. Эти тесты дорого стоят, и к женщинам в таком эксперименте предъявляются особые требования, которые в Америке нелегко выполнить.

Есть еще одна странность с андростеноном: некоторые женщины, как и мужчины, его запаха не чувствуют и андростенон на них никак не влияет. Зачем-то природа устроила так, что женщины, которые воспринимают запах этого вещества как неприятный, под его влиянием меняют свое физиологическое состояние, а остальные защищены от последствий андростеноновой атаки.

Что может нос

Вернемся к человеческому носу. Это еще одна сложность в продвижении науки о запахах, поскольку на нем очень трудно ставить эксперименты. Начнем с того, что у разных людей чувствительность к одним и тем же веществам различается на порядки, то есть у разных людей неодинаковы пороговые концентрации, при которых они начинают ощущать вещества. Обонятельные клетки — особые нервные клетки, они обновляются каждые 40 дней в течение всей жизни, и новые клетки можно тренировать, повышая их чувствительность к определенным соединениям.

Так, например, начиная проводить эксперименты с тем же андростеноном, я не чувствовал его запаха. Но в результате систематической работы не только стал его воспринимать, но и повысил свою чувствительность к нему на три порядка. Но здесь нет ничего постоянного. Если мы работаем с какими-то веществами, то поддерживаем чувствительность к ним, а когда перестаем с ними работать, то чувствительность снижается и для некоторых веществ полностью пропадает. Более того, во время работы вы-



яснилось: одна из моих коллег, у которой очень хорошее обоняние, некоторые вещества воспринимает значительно лучше, чем я, а с другими веществами дело обстоит наоборот. И когда мы готовим смеси пахучих веществ в равных количественных соотношениях, то их запахи мы воспринимаем неодинаково. У всех людей принципиально разная настройка на запахи — совпадающих нет. Кстати, поэтому невозможно создать комбинацию пахучих веществ, запах которой действовал бы одинаково абсолютно на всех. Вы представляете, как трудно ставить эксперименты в этой области?

Известно ли, какие летучие вещества выделяет человек? Такие эксперименты проводили довольно давно, но они по большей части были закрытыми. В 60-е годы американские исследователи опубликовали часть результатов — речь, вероятно, шла о подводниках, нужно было оценить как и от чего очищать атмосферу изолированных пространств. Нескольких людей, находящихся на одной и той же диете в одних и тех же условиях, на четыре часа помещали в стеклянную камеру, продуваемую воздухом, потом его концентрировали и идентифицировали выделенные испытуемыми летучие вещества. В эксперименте участвовали только мужчины — белые и негроиды. Получилось, что больше всего (до 500 мкг/час) мы выделяем ацетона и изопрена, а кроме них нашли сотни веществ, известных из учебника органической химии А.Е.Чичибабина. Вот и разберись, какие из них потенциальные феромоны и на что они могут влиять, особенно если учесть, что часть веществ прибор по причине своей малой чувствительности просто не уловил.

Между прочим, американские ученые пытались определить, какое вещество ответственно за несколько другой, чем у европеоидов, сладковатый запах людей негроидной расы. Ни хроматографией, ни масс-спектрометрией разницу уловить не удалось, хотя носом эту разницу легко воспринимают представители как белой, так и черной рас.

За что дадут Нобелевскую премию

Что же известно о молекулярных механизмах узнавания пахучих веществ обонятельной системой млекопитающих? Это — тема для большой отдельной статьи. В двух словах: сегодняшние наши представления пришли, похоже, в основном от молекулярных моделей зрительной рецепции. Сейчас принято считать, что обонятельная рецепция построена на базе белка, подобного родопсину, который изучен очень хорошо. Родопсин пронизывает мембрану зрительной рецепторной клетки семь раз, некоторые его части выходят наружу из этой клетки, а другие — вовнутрь.

В 1991 году Ричард Аксель и Линда Бак, будущие лауреаты Нобелевской премии 2004 года по физиологии и медицине, присужденную «за открытие обонятельных рецепторов и организации обонятельной системы», задалась вопросом: если все обонятельные клетки совершенно одинаковы по строению, как же они различают такое количество запахов — десятки тысяч? Должны же у них быть отличия на молекулярном уровне. Тогда стали искать гены, коди-

рующие белки — молекулярные рецепторы обонятельных клеток. Эти рецепторные белки должны иметь некую аминокислотную последовательность, входящую вовнутрь клетки, как у родопсина, а также другие участки, выступающие снаружи мембраны. По логике эти белки должны присутствовать только в обонятельном эпителии и не должны встречаться в других тканях.

Исследователи нашли в обонятельных тканях около 1000 генов, которые, следовательно, отвечают за 1000 обонятельных рецепторов млекопитающих, воспринимающих всю гамму пахучих веществ. Теперь стали понятнее физиологические механизмы работы обонятельной системы. Однако конкретные механизмы — как мы различаем пахучие вещества по запаху, как они взаимодействуют с белковыми рецепторами и, главное, как предсказать запах по химической структуре вещества — все это пока неясно. Наверное, после решения этих вопросов будет присуждена следующая Нобелевская премия, и надеемся, что она достанется нам, россиянам.

ПРОБЛЕМЫ И МЕТОДЫ ЛЮБВИ

