Обоняние

УВЛЕКАТЕЛЬНОЕ ПОГРУЖЕНИЕ В НАУКУ О ЗАПАХАХ

Паоло Пелоси

Паоло Пелоси

Обоняние

УВЛЕКАТЕЛЬНОЕ ПОГРУЖЕНИЕ В НАУКУ О ЗАПАХАХ

КоЛибри
МОСКВА

УДК 612.86 + 665.5
ББК 28.66 + 28.706 + 35.68
П23

Paolo Pelosi
On the Scent: A journey through the science of smell

Перевод с английского Алексея Осипова

Пелоси П.
П23 Обоняние : Увлекательное погружение в науку о запахах / Паоло Пелоси ; пер. с англ. А. Осипова. — М. : КоЛибри, Азбука-Аттикус, 2020. — 304 с. : ил.

ISBN 978-5-389-18141-0

Почему одни запахи кажутся нам чудесными, а другие вызывают отвращение? Есть ли на свете запахи, которые всегда воспринимаются как хорошие или дурные всеми представителями нашего вида — независимо от культуры, прошлого опыта и физиологических различий? Можно ли создать молекулу с каким-то определенным ароматом? А составить ольфакторную карту?.. И кстати, какую роль играют запахи в жизни разных насекомых? Паоло Пелоси, профессор химии, изучающий обоняние, автор более 150 научных публикаций, ответит на все эти и многие другие вопросы, познакомит с новейшими достижениями науки о запахах и расскажет об удивительных механизмах обоняния, которыми эволюция наделила всевозможных живых существ — включая человека.

«Мы часто не обращаем внимания на запахи и почти всегда их недооцениваем. Между тем они тайно влияют на наше настроение, предопределяют выбор и вообще делают жизнь куда более приятной. Наш нос непрерывно бомбардируют разнообразные молекулы, даже если мы ничего не нюхаем специально. Агрессивные запахи нас отталкивают и нередко спасают от потенциально опасных ситуаций, приятные кажутся неодолимо привлекательными, и зачастую все это происходит исподволь, так, что мы ничего не осознаем. Ароматы вызывают эмоции и внезапно возвращают к жизни воспоминания, давно спрятанные в глубинах памяти» (*Паоло Пелоси*).

УДК 612.86 + 665.5
ББК 28.66 + 28.706 + 35.68

ISBN 978-5-389-18141-0

© Paolo Pelosi, 2016
© Осипов А.Г., перевод на русский язык, 2020
© Издание на русском языке, оформление.
ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус», 2020
КоЛибри®

СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие 5

ЧАСТЬ I. ЗАПАХИ И МОЛЕКУЛЫ

Молекулы в воздухе: Запахи в нашей повседневной жизни 13

Запахи и молекулы: Химический анализ у нас в носу 36

Вынюхивая путь: Прогулка среди запахов 65

Ольфакторный код: Химический язык 86

ЧАСТЬ II. ВЕСТНИКИ СЕКСА И ОПАСНОСТИ

Насекомые и феромоны: Смертельное влечение 113

Млекопитающие и феромоны: Запахи ранга и родства 148

ЧАСТЬ III. БЕЛКИ И ЗАПАХИ

Биохимия обоняния: Одоранты и белки 167

Одоранто-связывающие белки: Семейство версатильных молекул ... 188

Рецепторы, и не только они: От одорантов к эмоциям 219

ЧАСТЬ IV. У САМЫХ ПРЕДЕЛОВ ФАНТАЗИИ

Наука или магия? Спор о человеческих феромонах 253

Цифровое обоняние: Распознавание и воспроизведение запахов 267

Заключение 283

Благодарности 287

Список иллюстраций 289

Список литературы для дальнейшего чтения 291

Краткий словарь: Основные классы химических соединений 295

Источники 297

ПРЕДИСЛОВИЕ

Пахучие вещества, одоранты, — это огромное и на удивление разнообразное семейство химических соединений. Каждое из них обладает неповторимой индивидуальностью. Каждое интересно и увлекательно, как и весь мир окружающих человека запахов. Сколько вкуса они придают нашей жизни!

В этой книге мы рассмотрим множество молекул — самых разных и далеких друг от друга по структуре и химическим свойствам. Но у них есть одна общая характеристика — летучесть. Благодаря этому свойству они проникают к нам в нос вместе с воздухом и запускают физиологическую реакцию, которую мы воспринимаем как запах.

Если химия не вызывает у вас особого интереса, давайте попробуем подойти к ней через обоняние. У каждого из нас в носу есть превосходная аналитическая лаборатория. Под воздействием молекул она выдает не громоздкие формулы и таблицы, а ощущения и эмоции — нежные и сладостные, как аромат цветов; аппетитные, как запах хлеба из печи; возбуждающие, как крепкий дух пряностей. Все аналитические выкладки, которые производит эта лаборатория, живые и яркие, потому что

к ним сами собой привязываются образы и воспоминания. Попробуйте представить себе молекулы, от которых возникают такие волнующие переживания, и химия сразу покажется вам прекрасной!

Я — химик, и запахи интересовали меня всегда. Еще совсем молодым выпускником я поступил на сельскохозяйственный факультет Пизанского университета (Италия). Когда мой руководитель, Карло Галоппини, предложил заняться вкусовыми и ароматическими характеристиками пищевых продуктов, я немедленно ухватился за эту возможность. Не прошло и двух месяцев, как я оказался на другом конце света, в лаборатории Джона Эймура — одной из четырех лабораторий при Департаменте сельского хозяйства США (Беркли, Калифорния).

Еще тогда, в далеком 1974-м, Карло Галоппини понимал, как важно изучать обоняние и его практическую пользу для повышения качества пищевых продуктов. На всем протяжении своей научной карьеры Карло поддерживал мои исследования, и, даже когда он вышел на пенсию, мы остались хорошими друзьями. Последние несколько лет он вдохновлял меня писать эту книгу, которую, к сожалению, так и не увидел опубликованной: он умер в мае 2014-го.

Джон Эймур открыл мне целую область химии, изучающую связь между запахами и молекулярной структурой, задолго до того, как на мировую сцену вышла биохимия. Он был настоящим первопроходцем науки об обонянии, и благодаря его энтузиазму мне хватило мужества пуститься в плавание по этим неизведанным водам. Джон Эймур первым предположил, что запах непосредственно связан с химической структурой вещества. Позднее эта теория получила обширное экспериментальное подтверждение и легла в основу биохимии как самостоятельной дисциплины [1]. К сожалению, Джон безвременно покинул нас в 1998 году, успев все же стать свидетелем революции в той области знаний, первооткрывателем которой фактически стал.

Когда я читал студентам лекции по пищевым продуктам и выступал перед более широкой аудиторией в самых разных

обстоятельствах, меня всегда поражало, какой живой интерес вызывала у слушателей тема запахов и обоняния. Они буквально засыпали меня вопросами, свидетельствовавшими о самом широком спектре интересов. Людям явно было любопытно, они хотели знаний — в той области, где нам до сих пор непросто перевести свой повседневный опыт на научный язык.

Мы часто не обращаем внимания на запахи и почти всегда их недооцениваем. Между тем они тайно влияют на наше настроение, предопределяют выбор и вообще делают жизнь куда более приятной. Наш нос непрерывно бомбардируют разнообразные молекулы, даже если мы ничего не нюхаем специально. Агрессивные запахи нас отталкивают и нередко спасают от потенциально опасных ситуаций, приятные кажутся неодолимо привлекательными, и зачастую все это происходит исподволь, так, что мы ничего не осознаем. Ароматы вызывают эмоции и внезапно возвращают к жизни воспоминания, давно спрятанные в глубинах памяти.

Для человека запахи очень важны, а для большинства животных, от насекомых до млекопитающих, — и еще того более.

Тем не менее до самого недавнего времени наука об обонянии не пользовалась особой популярностью. Во второй половине 70-х, когда я отправился в свое многолетнее путешествие в страну запахов и белков, эти земли было не найти ни на одной карте. Если кто и занимался наукой о запахах, то разве что в психофизическом или электрофизиологическом ключе. Но сегодня это одна из самых активно развивающихся отраслей нейробиологии.

Изучая обоняние, ученые наткнулись еще на один неожиданный клад. Обонятельный эпителий, в котором окончания ольфакторных нейронов соприкасаются с внешней средой, то есть, попросту говоря, такое продолжение мозга у нас в носу, которое входит в контакт с окружающим миром, — содержит очень примитивные стволовые клетки широчайшего спектра действия, и с недавнего времени ими стали пользоваться для клонирования мышей. Еще в начале 80-х годов XX века Паскуале Грациадеи

и Ариэлла Монти-Грациадеи, пара ученых-итальянцев, работавших во Флориде, наглядно показали, насколько легко регенерируют ольфакторные нейроны и насколько пластична наша обонятельная система [2]. Именно по этой причине ею в последнее время заинтересовались ученые, занимающиеся нейронной дифференциацией и регенерацией, а также стволовыми клетками и способами их применения для лечения дегенеративных заболеваний.

Однако, несмотря на все эти любопытные соображения, обоняние оставалось невероятно сложным, что и мешало науке приступить к его изучению вплотную. Для сравнения: элементарные коды, лежащие в основе зрения и вкуса, были разгаданы еще в древние времена — на материале столь же элементарных эмпирических наблюдений. Комплексный характер обоняния вызывал серьезные трудности с анализом и воспроизведением запахов: способы, которыми мы пользуемся для зрительных и слуховых ощущений, оказались к нему неприменимы. Трудности эти во многом до сих пор не разрешены.

Начиная с середины 70-х, когда я только начал изучать обоняние всерьез, мне повезло стать свидетелем значительного прогресса в этой области — от путаных и спорных первоначальных теорий до новейших достижений молекулярной биологии. За это время фокус научных исследований сместился от психологии и психофизики в сторону подробного структурного анализа белков и других молекул, отвечающих за восприятие запахов, а совсем недавно перед нами встали такие интереснейшие вопросы, как обработка обонятельных сигналов мозгом, их связь с воспоминаниями и способность запахов вызывать к жизни прошлые переживания и стимулировать яркие эмоции.

Кроме того, изучая обоняние, мы обрели поистине магическую способность понимать язык, на котором общаются между собой другие биологические виды. К примеру, насекомые во всем своем потрясающем разнообразии сумели в ходе эволюции выработать изощренные и точные способы обмениваться важными сообщениями. Как в свое время отмечал этолог Конрад

Лоренц [3], научиться понимать эти сигналы все равно что надеть мифическое кольцо царя Соломона[1].

Впрочем, все накопленные знания ничуть не ослабили волнующего чувства, что впереди нас ждет необычайное приключение. Лично для меня эта работа оказалась исключительно интересной и благодарной. И я давно уже мечтал поделиться выпавшими мне на долю открытиями со всеми, кто разделяет мою страсть к увлекательному и все еще загадочному миру запахов.

В заключение скажу пару слов о некоторых используемых в книге терминах. В разговорной речи слово «запах» (*odour*) часто имеет слегка негативную окраску и относится не к самым приятным явлениям изучаемого спектра — таким как запах немытого тела или несвежей пищи. В научном контексте оно совершенно нейтрально и может с таким же успехом относиться и к чему-то приятному. Аромат (*aroma*) и вкус (*flavour*) — совершенно корректные научные термины для описания сложного комплекса физических ощущений, сопровождающих потребление пищи; в них сочетаются разнообразные обонятельные и вкусовые нюансы, но подразумеваются также и характеристики, связанные с текстурой, температурой и прочими модальностями восприятия[2].

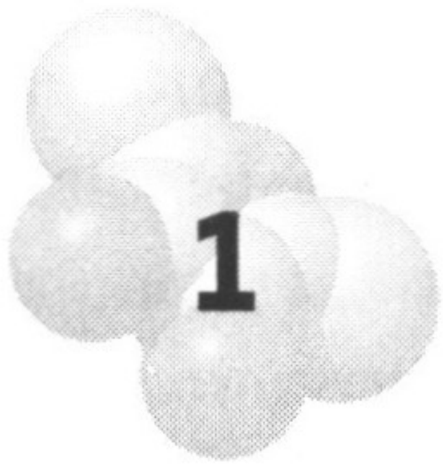
---

[1] Перстень царя Соломона, согласно легенде, помогал понимать язык зверей и птиц. — *Прим. ред.*

[2] В русском языке слово «запах» носит скорее нейтральный характер, а слово «аромат» — одобрительный, положительный. Английское слово *odour*, в свою очередь, неэквивалентно русскому «вонь» и в архаических текстах часто переводится как «благоухание», а *flavour* может означать и запах, и вкус, и смешение обонятельных и вкусовых характеристик. — *Прим. перев.*

ЧАСТЬ I

ЗАПАХИ И МОЛЕКУЛЫ



1

МОЛЕКУЛЫ В ВОЗДУХЕ

Запахи в нашей повседневной жизни

ВЫЖИВАНИЕ И УДОВОЛЬСТВИЕ

Человечество со временем теряет восприимчивость к запахам… Правда ли это? Или, наоборот, мы только начинаем заново открывать их для себя и ценить это новое измерение реальности — пусть даже и бессознательно? Да и вообще, *нужно* ли нам обоняние?

Разумеется, мы прекрасно можем прожить и без него. Некоторые люди просто от рождения не способны воспринимать запахи, а некоторые лишаются обоняния в результате травмы или острого воспаления назальных пазух. Но это не влечет за собой никаких серьезных последствий. К тому же наука подтверждает, что наш биологический вид действительно начал постепенно утрачивать чувствительность к запахам. Причина в том, что способность воспринимать и правильно распознавать запахи больше не дает нам эволюционных преимуществ перед теми, у кого она сохранилась. Другими словами, индивидуумы, у которых обонятельная система дала сбой, не испытывают проблем с выживанием и размножением и, как следствие, могут

беспрепятственно передавать свои ущербные в этом отношении гены потомству.

Но другим живым существам обоняние по-прежнему необходимо для выживания и размножения. Жизнь большинства биологических видов — от самых примитивных червей до высокоорганизованных млекопитающих, от насекомых до рыб — напрямую зависит от эффективности их обонятельной системы.

В этот перечень можно включить и более простые организмы — бактерии и одноклеточные, — если расширить понятие обоняния до хеморецепции, то есть способности регистрировать и воспринимать химический состав окружающей среды.

Нос как инструмент исследования окружающей среды

Представить себе мир с точки зрения собаки не так-то просто. У нас, людей, из пяти физических чувств главное место отведено зрению: именно оно предоставляет нам самую точную информацию о том, что происходит вокруг. Мы строим для себя зрительную карту и с ее помощью ориентируемся в пространстве, узнаём других людей и места и на основании полученных данных принимаем решения. Именно зрение, наряду со слухом, чаще всего стимулирует эмоции; наши воспоминания, сны и мечты носят преимущественно визуальный характер. Описывая какое-нибудь место, здание, улицу, событие, мы используем зрительные образы, так как они содержат больше всего информации.

А как обстоят дела у собаки? Попав в новое место, она первым делом не оглядывается по сторонам, а нюхает. Ее внимание привлекают недоступные нам обонятельные послания, оставленные животными того же или другого вида в качестве маркеров территории, предупреждений об опасности или приглашений к размножению.

А вы бы смогли составить ольфакторную карту и с ее помощью ориентироваться в своем родном городе, как это делает собака?

Попробуйте закрыть глаза, заткнуть уши и сосредоточиться исключительно на обонянии. Увы, в нашем искусственном и стерильном мире получится собрать не так уж много данных. То ли дело Париж XVIII века, который Патрик Зюскинд так живо и непосредственно обрушил на нас с первой же страницы своего «Парфюмера» [1]! К несчастью, наши современные города напрочь лишены ароматической индивидуальности характера. Это вовсе не значит, что они стали чище: просто нам удалось ликвидировать всепроникающие запахи экскрементов и мусора (а вместе с ними — пекущегося хлеба, жарящегося мяса, овощей и фруктов) и заменить их не столь явными запахами выхлопных газов от грузовых и легковых машин. Они, конечно, тоже предупреждают, что наше здоровье в опасности, но делают это не так прямолинейно, как гниющие отбросы, а потому их проще игнорировать. Так пахнут все города нашего мира — с разной степенью интенсивности, но примерно одинаково.

Впрочем, даже сейчас на планете остаются укромные уголки, где цивилизация не прячет от человека запахи, порождаемые обычной повседневной жизнью, — где они все обогащают местную культуру. Представьте, что вы гуляете с закрытыми глазами по маленькому городку где-нибудь на юго-западе Китая. Вот перекресток, где женщина целый день торгует гирляндами из крупных цветков жасмина — какой у них волшебный аромат! Он так прекрасен и сложен, что ни один мастер-парфюмер до сих пор не смог достоверно его передать. Девушки любят носить эти гирлянды на шее как украшения. Еще пара шагов — и нас окутывает острый и чарующий запах бадьяна, постепенно смешивающийся с другими пряностями: кажется, мы оказались у входа на рынок. Внезапный дух жарящихся в масле пончиков как на аркане тянет нас к лотку госпожи Ван — от него просто слюнки текут! Стоит лето, и время от времени нас накрывает характерная вонь дуриана, тяжелая и неприятная, но в то же время могучая и странно занимательная, — она висит в жарком воздухе, как туман. Говорят, на вкус этот плод так же чудесен, как омерзителен — на запах. Выходим с рынка, и новое едкое зловоние

свидетельствует, что где-то рядом — общественный туалет. Идем дальше… кажется, мы уже недалеко от дома господина Ли, того, что рядом со старой аптекой. Вы буквально видите ее носом: целебные травы и типичный фенольный запах антисептика.

Подобный ольфакторный опыт в нашем мире, увы, встречается все реже. Но, если внимательно относиться к тому, что готов сообщить нам нос, даже в таком современном мегаполисе, как Лондон, можно внезапно расслышать типичные запахи, не менявшиеся в течение многих лет: жареной рыбы из дешевой забегаловки, застарелой мочи из темной подворотни или дезинфектанта, которым раньше пахли все красные телефонные будки, — такую же неотъемлемую черту эпохи, как и они сами. А бывает, что, кружа по извилистым улочкам какой-нибудь прокаленной солнцем деревеньки в Южной Италии, среди беленых домиков на фоне лазурного неба, мы вдруг ловим вечное дуновение помидоров и орегано, медленно побулькивающих на огне в темной кухне, или местных овощей, тушащихся по традиционному рецепту.

Все эти ощущения вызывают сильные эмоции и мгновенно будят в памяти давно забытые приятные картины, но для обычной повседневной жизни они не важны.

Послания, доставляемые носом, однозначно менее надежны и значимы, чем ясные и подробные картинки и звуки. Но, с другой стороны, случаются ситуации, когда мы в большей степени полагаемся на ольфакторную информацию. Пробуя какой-нибудь редкий деликатес или желая оценить букет выдержанного вина, мы специально сосредоточиваемся на сигналах, получаемых носом, и даже подчас закрываем глаза, чтобы не отвлекаться на визуальные образы, — точно так же, как делаем это, слушая концерт и целиком отдаваясь музыке.

В подобных случаях ольфакторные сигналы (или звуковые, если речь идет о концерте) отбирают пальму первенства у визуальных. Как слабо на самом деле воздействуют на нас изображения еды и напитков — пусть даже самые реалистичные и красочные, — которыми бомбардирует пользователей реклама,

в сравнении с мимолетным, но таким пленительным ароматом свежевыпеченной сдобы, вдруг пойманным на улице! И какими скучными и даже подавляющими кажутся натуралистичные по цвету и деталям пластиковые муляжи суши и темпуры в витринах японских ресторанов!

И все же, сколько бы внимания мы ни уделяли запахам, выстроить на их основе ольфакторную карту окружающей среды у нас не получится. Мы — люди. А вот собаки, как и большинство прочих животных, носом *видят*. Для них опорные точки задают именно запахи, а не зрительные образы. Даже очень постаравшись, мы все равно не сумеем внятно представить, как собака воспринимает и изучает мир по обонятельным ориентирам. И вопрос здесь не в чувствительности, хотя по части ольфакторной восприимчивости наш вид занимает одно из последних в природе мест. Просто собаки и другие животные лучше нас умеют распознавать, отбирать и анализировать запахи.

Этот факт подтверждается тем, что у большинства представителей животного царства зона мозга, отвечающая за обработку обонятельных сигналов, гораздо обширнее, чем визуальная. У людей же мозг расставляет приоритеты между этими двумя чувствами ровно наоборот.

Сигналы секса, еды и опасности

Восприятие запахов обладает для большинства видов животных колоссальной важностью: ольфакторный опыт регулирует многие аспекты их жизни. Выживание индивидуальных особей и сохранение вида в целом зависят от полноценной работы ольфакторной системы. Именно при помощи обоняния животные отличают хорошую пищу от испорченной и выявляют токсичные вещества, присутствующие в потенциально съедобном корме. Способность почуять добычу жизненно важна для всех хищников не менее, чем для жертвы — способность почуять хищника, осознать его присутствие и вовремя спастись. Посредством запахов потенциальный партнер для спаривания заявляет о своем присутствии

и доступности представителям того же вида. Во многих случаях само узнавание особи своего вида, пригодной для спаривания, основывается на обонятельных сигналах, более непосредственных и четких, чем визуальные, и потому позволяющих избежать безуспешных попыток спариться с особями другого вида. Так обстоят дела, например, у насекомых. К тому же у некоторых насекомых — например, у муравьев и медоносных пчел — сложный ольфакторный язык регулирует иерархические отношения в социуме и помогает распознавать особей из чужих социумов.

Итак, у большинства видов животных обоняние играет критически важную роль для выживания и размножения. Но у человека оно всего лишь делает жизнь проще и приятнее. Мы не общаемся друг с другом на языке запахов, хотя и воспринимаем окружающие ароматы как существенную часть общей картины мира. Именно обоняние помогает нам определять качество пищи, и это одна из важнейших задач, которую выполняет для нас нос.

На самом деле богатством и разнообразием вкусов наша еда обязана в основном запахам. Достаточно лишь немногим летучим молекулам проникнуть в нос и простимулировать рецепторы, чтобы человек почувствовал разницу между блюдом, которое приготовил хороший повар, и продуктом фастфуда, между зрелым вином и простым, столовым. Эти несколько молекул заставляют нас платить в ресторане больше денег и свидетельствуют, что гедонизм — это важно.

ПАРФЮМЕРИЯ, ЕДА И ОКРУЖАЮЩАЯ СРЕДА

У нашего биологического вида ароматы всегда ассоциировались с удовольствиями.

Даже в древнейших цивилизациях, таких как древнеегипетская, можно найти следы ароматических субстанций, при помощи которых люди делали себя приятнее и привлекательнее друг для друга и маскировали неприятные запахи (например, при

подготовке трупов к погребению). Ароматические вещества использовали и для подношения богам. Само слово «парфюмерия» восходит к латинскому словосочетанию *per fumum* — «посредством дыма», а оно, в свою очередь, напрямую связано с воскурением ладана и ароматных трав в ходе религиозных ритуалов.

Обоняние не только добавляет «вкуса» и удовольствия нашей жизни, но и до самого недавнего времени помогало нам распознать подходящую пищу. Некоторые чрезвычайно отталкивающие запахи — например, смрад аминов и меркаптанов, обычно образующихся при распаде белков, — недвусмысленно заявляют, что в пище начался процесс разложения и есть ее небезопасно. Мы до сих пор инстинктивно нюхаем еду, которую готовимся съесть, чтобы понять, достаточно ли она свежая. Вдруг она слишком долго пролежала в холодильнике? Впрочем, в магазинах и ресторанах ее качество и безопасность обычно гарантирует цепочка тщательно контролируемых операций и точных тестов, что теоретически избавляет нас от необходимости производить назальный анализ самостоятельно.

В свою очередь, приятные запахи, появляющиеся в процессе готовки, давным-давно подали человечеству идею применять к еде ряд трансформационных процедур (таких как жарение, варка на пару, тушение и т.д.), благодаря которым она становится безопаснее и легче усваивается организмом. В частности, сильное нагревание уничтожает потенциально опасные микроорганизмы и устраняет различные факторы, препятствующие усвоению питательных веществ. Кроме того, готовка денатурирует белки и делает их более доступными для воздействия пищеварительных ферментов в желудочно-кишечном тракте. Эти ферменты (тоже относящиеся к числу белков) расщепляют белки съеденной пищи на составные элементы — аминокислоты, которые служат строительным материалом для новых белков, необходимых организму.

Белок можно представить себе как длинную цепочку связанных друг с другом аминокислот, которую скрутили в спираль — на первый взгляд, совершенно случайным образом.

Но в действительности структура спирали вовсе не случайна. Она определяется взаимодействиями между разными группами аминокислот и в конечном счете призвана обеспечить стабильность, компактность и уникальность. Нагревание разрушает эти связи, раскручивает спираль и открывает ранее скрытые участки разрушающему действию ферментов.

Можно себе представить любопытство и приятное удивление первых людей, очарованных ароматом жареного мяса, когда они обнаружили какую-нибудь газель или дикого кабана, застигнутого лесным пожаром! Вероятно, этот опыт подсказал им, что приготовленное мясо вкуснее и легче жуется, чем сырое, которым они питались прежде.

Некоторые ольфакторные ноты, особенно интенсивные и агрессивные, как вышеупомянутые амины, образующиеся при неправильном хранении пищевых продуктов, делают еду неприятной задолго до того, как она станет реально опасной для здоровья. Со временем люди открыли ряд способов замаскировать отталкивающий запах и улучшить органолептические свойства пищи. Амины — это основания, которые можно нейтрализовать с помощью кислот. В результате образуются соли, по природе своей нелетучие (вспомним обычную поваренную соль): они не могут добраться до носа и стимулировать обонятельную систему. Потому-то мы и подаем рыбу с лимоном, содержащим лимонную кислоту, а мясо готовим в вине, богатом винной кислотой, или маринуем в уксусе, основной компонент которого уксусная кислота. Добавление специй тоже маскирует неприятные запахи, неизбежно появлявшиеся у продуктов долгого хранения до того, как был изобретен холодильник.

Все эти способы работы с запахами ради повышения качества жизни были открыты в прошлом безо всякого понимания стоящих за ними химических процессов. Далеко не всегда такие интуитивные решения оказывались правильными, и некоторые традиционные представления о запахах сегодня выглядят наивными и суеверными. Так, еще в Средние века повсеместно считалось, что благовония обладают лечебными свойствами, и во

время эпидемий чумы их повсеместно жгли не только для того, чтобы заглушить вонь разлагающихся трупов, но и в надежде остановить распространение болезни.

Только с утверждением химии как систематической дисциплины обоняние стало предметом научного изучения. Запахи переносятся молекулами, и, пока химия не научилась исследовать молекулы, пока у нее не появился адекватный задаче инструментарий, эта область чувственного опыта оставалась для нас таинственной и смутной. Только в начале XX века, на фоне бурного развития органической химии, ученые впервые обратили внимание на чарующие и загадочные свойства молекул, которые мы воспринимаем как запах.

С тех самых пор, как химики научились синтезировать новые молекулы, они инстинктивно нюхали плоды своих трудов. Даже сейчас эта привычка никуда не делась: так, повар, готовя блюдо, постоянно пробует и нюхает его, наблюдая, как вкус и запах с каждой минутой становятся сложнее, богаче. Ольфакторный анализ мы проводим в лаборатории первым делом. Даже когда химик посредством синтеза пытается воспроизвести аромат натурального вещества, именно обоняние в первую очередь помогает определить, в какой мере полученное в реакционной колбе вещество похоже на настоящий цветок или пряность.

Неудивительно, что химиков, работающих в области органики, прежде всего заинтересовали именно цветы, а первой задачей стало выделение и определение компонентов, ответственных за их приятный запах.

Стремление создавать ароматы в лаборатории, производить вещества с привлекательным запахом повлекло за собой настоящий промышленный бум. Если на первом этапе химики просто изучали запахи веществ, полученных экспериментальным путем, то следующим шагом стали уже целенаправленные проекты по воспроизведению конкретных запахов, существующих в природе.

У этой стратегии оказалось немало преимуществ, и прежде всего экономическое: синтезировать молекулы в лаборатории из

недорогих нефтепродуктов обычно куда дешевле, чем экстрагировать и дистиллировать их из натуральных носителей. Только в очень немногих случаях эти компоненты до сих пор удобнее получать из эфирных масел растительного происхождения — а именно в тех, когда искомое вещество имеет слишком сложную структуру и с трудом поддается синтезу.

Еще один плюс этой стратегии — экологический. Спору нет, химическая промышленность сильно загрязняет окружающую среду, однако вредное воздействие мелких производств, занимающихся парфюмерией, пренебрежимо мало — и его можно дополнительно ограничить с помощью правильных процедур утилизации отходов. К тому же химическое изготовление ароматических веществ уже спасло от полного исчезновения не один вид растений и животных: хороший пример — сандаловое дерево.

Запах сандала высоко ценили еще в Древнем Египте и на Востоке, где произрастает это дерево. Ароматическое масло получают из ствола, и растение в результате погибает. Сандаловое дерево начинает испускать характерный запах только в возрасте 25–30 лет: нетрудно себе представить, как ограничен выход вещества и какой серьезный вред причиняют природе добытчики, когда валят очередное дерево.

Популяция животных тоже страдала. Некоторые представители животного царства, такие как кабарга, мускусная крыса и циветта, производят особый химический секрет, содержащий феромоны. Его ольфакторные свойства высоко ценятся в парфюмерии (это так называемые животные-мускусы), что стало причиной неограниченной охоты и уничтожения этих видов, оказавшихся в итоге на грани вымирания.

Парфюмерное творчество

К счастью, рост интереса к натуральным ароматическим веществам сопровождался и более активными исследованиями в области синтетической химии: ведь ее открытия можно было использовать в производстве парфюмерии. Целые поколения

химиков синтезировали тысячи новых компонентов с единственной целью — изучить их запах. Ученые не просто хотели повторить природные молекулярные структуры в лабораторных условиях: компоненты некоторых натуральных ароматов слишком сложны, и воспроизводить их искусственным образом трудно да и дорого. Поэтому химики обратились к иной стратегии: тщательно изучить запах других молекул, в определенной степени сходных с искомыми натуральными соединениями, но более простых и дешевых в синтезе, а потому способных послужить заменой натуральным.

Правда, этот подход тоже не дал простых ответов — скорее, наоборот, заставил задаться основополагающими вопросами о том, как соотносятся между собой запах и молекулярная структура вещества. Так начались систематические исследования, в результате которых возникла целая новая отрасль — биохимия — и приподнялась завеса магии и тайны, окружавшая восприятие запахов. От расплывчатых и поэтичных метафор мы смогли наконец перейти к точным измерениям молекулярных параметров и заложили основательную базу знаний для создания новых ароматических веществ, обладающих подчас неожиданными и интересными свойствами. Парфюмерия как новая форма искусства получила новые выразительные средства и инструменты, значительно повысившие ее творческий потенциал.

Химия и гастрономия

Есть и еще одна область, в которой химия и искусство работают в тандеме и результаты их совместного труда украшают нашу жизнь. Эта область — гастрономия. На собственной кухне мы воочию наблюдаем сложнейшие химические реакции, дающие на выходе невероятно разнообразные летучие соединения, которые делают нашу пищу неповторимой и приятной на вкус. Эти реакции чрезвычайно чувствительны к колебаниям параметров: приходится точно регулировать температуру, влажность и время готовки, очередность добавки разных ингредиентов. Малейшее

отклонение — и запах блюда изменится, так же как и вкус. С этой точки зрения кулинария тоже вполне достойна считаться формой искусства.

Только представьте себе, какого разнообразия вкусов можно добиться от мяса, картофеля, лука и прочих продуктов, готовя их при той или иной температуре и применяя технологии тушения, обжарки или запекания! Обратите внимание, как отличается вкус корочки на свежевыпеченной буханке от остального хлеба! А ведь все дело — в ряде летучих химических соединений, образующихся при так называемой реакции Майяра между крахмалом и белками.

Все это прекрасно применимо и к пищевой индустрии в целом, несмотря на высокую технологичность процесса. Простейшие примеры — ферментация сыра, созревание вина, изготовление фруктовых соков. Из одной и той же сырной массы, достаточно невыразительной по своим органолептическим свойствам, получаются самые разные сорта сыра. Все их разнообразные и подчас очень интенсивные вкусы — результат деятельности бактерий или грибков, которые расщепляют молекулы жиров и производят короткоцепочечные кислоты — масляную, валериановую, каприновую, — обладающие выраженным сырным запахом. Реакции, которыми сопровождается ферментация и созревание вина, тоже дают на выходе всевозможные химические соединения: сложные эфиры обеспечивают напитку фруктовые ноты, дубовые бочки добавляют фенолов. Органолептические свойства готового продукта (от которых в значительной степени зависит его цена) зависят от тонкого баланса всех этих компонентов.

При соблюдении базовых требований к безопасности и питательной ценности пищи или напитка наш дальнейший выбор среди бесконечного ассортимента определяется в основном гедонистическими соображениями. Проще говоря, мы покупаем то, что нам больше нравится. В угоду своему химическому восприятию мы охотно соглашаемся на большую разницу в цене даже между продуктами, обладающими примерно одинаковой

питательной ценностью. Потребительские запросы, в свою очередь, побуждают специалистов разрабатывать точные технологии оценки органолептических свойств пищи и проводить исследования в области молекулярных механизмов, стоящие за чувством вкуса. Например, винодельческая промышленность в какой-то момент стала использовать избранные штаммы дрожжей для ферментации плесени, так как выяснилось, что многими химическими реакциями, производящими ароматические соединения, управляют ферменты, которые выделяются клетками дрожжей. Вот вам пример: фермент под названием гликозидаза при взаимодействии с сахаром, содержащимся в винограде, высвобождает вещества с цветочным запахом. Этой стратегией растения часто пользуются для растворения гидрофобных субстанций. В результате, выбирая богатый гликозидазой штамм дрожжей, производители получают вино с более сильными цветочными нотами в букете.

В последнее время концепция качества запахов нашла применение и в работе с окружающей средой. Воздух, которым мы дышим, не просто должен быть свободен от токсичных веществ: мы хотим находиться в комфортном пространстве, где не пахнет ничем неприятным. При встрече с гадкими запахами мы испытываем отвращение, потому что на протяжении эволюции они ассоциировались у нас с опасными для здоровья химическими веществами. Даже в современном мире, когда в большинстве случаев подобной прямой связи нет, скверные запахи все равно влияют на качество нашей жизни.

ЗАПАХ И ВКУС

Говоря об органолептических свойствах пищи, мы часто пользуемся термином «вкус», хотя на самом деле это комплексное ощущение, включающее и обонятельные элементы. Когда пища попадает в рот, на языке мгновенно пробуждаются вкусовые рецепторы; они-то и посылают в мозг сигналы, которые было бы

правильно называть ощущением вкуса. Однако в то же самое время и благодаря тому же самому пережевыванию высвобождается и множество летучих компонентов; через отверстие в нёбе они добираются до обонятельной слизистой, расположенной в верхней части носа, и вступают в контакт с ольфакторными рецепторами.

Именно благодаря этим летучим химическим соединениям мы и воспринимаем все богатство и разнообразие пищевых запахов. При помощи слов «вкус» и «аромат» мы описываем сложный чувственный опыт, возникающий при смаковании пищи. Помимо обонятельных и вкусовых составляющих в них присутствуют еще и тактильные (тающая мягкость шоколада, хрусткость чипсов, рассыпчатость печенья), температурные и прочие. Именно запахи, попадающие в нос через нёбо, в основном и отвечают за разнообразие и вариативность нашего восприятия еды.

Но, конечно же, существуют и вкусовые ощущения, так сказать, в чистом виде — их мы получаем через язык, и они тоже участвуют в создании обонятельного портрета блюда. На этом этапе нам, пожалуй, придется прояснить разницу между вкусом и запахом через призму молекул, вызывающих те и другие ощущения, и соответствующих сенсорных систем.

С чисто анатомической точки зрения человек и другие млекопитающие воспринимают вкус языком, а запах — носом. Иначе говоря, вкусовыми мы называем те ощущения, которые дает нам язык, а обонятельными — те, что возникают в носу. Но для многих других биологических видов такое разделение будет некорректным. Например, раздвоенный и подвижный язык рептилий постоянно берет пробы воздуха и доносит окружающие запахи до органов хеморецепции. Его регулярные движения эквивалентны ритмичному принюхиванию собаки, изучающей окружающее пространство и ориентирующейся по его ольфакторной карте.

Если перейти дальше, к насекомым, у них вообще не будет ни носов, ни языков. Зато у них есть крошечные сенсиллы —

элементарные сенсоры, расположенные на антеннах, ротовых частях, ногах, а иногда даже на крыльях и прочих частях тела. Однако основным обонятельным органом и эквивалентом носа у них считаются все-таки антенны, рот и ноги в первую очередь отвечают за вкус. Так можем ли мы все-таки говорить о вкусе и обонянии у насекомых ввиду отсутствия носов и языков? Если говорить о химической природе стимулов, а не о конкретных органах восприятия, — безусловно, да.

Приняв это к сведению, будем называть одорантами химические вещества, переносимые воздухом к хемосенсиллам насекомых (и к носам человека и других наземных позвоночных). Вкус же определяется нелетучими и зачастую водорастворимыми компонентами, присутствующими в окружающей среде.

Таким образом, антенны насекомых, улавливающие молекулы газообразных веществ из окружающей среды, можно рассматривать как органы обоняния, а их ноги, реагирующие, например, на сахар и другие нелетучие вещества при физическом контакте (когда бабочка садится на цветок или комар — к нам на кожу), — как органы вкуса. Впрочем, строго говоря, это будет не столько вкус, сколько контактная хеморецепция.

Получается, что различие между обонянием и вкусом основывается скорее на природе химических стимуляторов, чем на анатомической структуре воспринимающих их органов. Такая формулировка выглядит и понятнее, и корректнее. Но если бы все было так просто! Природа всегда сложнее, чем наши схемы и определения, и всякий раз, как мы собираемся почить на лаврах, думая, что вот наконец-то сумели свести все ее явления в стройную таблицу, нам попадается какой-нибудь упрямый и совершенно не поддающийся классификации пример.

В случае с рыбами и другими водными животными все химические вещества переносятся водой, а, значит, вышеизложенные определения вкусов и запахов теряют смысл. Зато у рыб снова есть и нос, и язык, и это дает нам возможность ссылаться на анатомические органы, чтобы различать два этих способа химического восприятия.

АНОСМИЯ — НЕВОСПРИИМЧИВОСТЬ К ЗАПАХАМ

Не так давно я уже говорил, что мы, люди, постепенно утрачиваем обоняние. Исследуя окружающую среду и делая выбор, мы полагаемся больше на зрительные образы, чем на запахи. Поэтому неспособность различать запахи, которая у других видов животных имела бы чрезвычайно важное значение, больше не представляет угрозы для нашей жизни и не мешает нам передавать эти ущербные гены потомству.

В результате у человеческого рода стремительно накапливаются дефекты обоняния. Невосприимчивость к одному или нескольким запахам сродни дальтонизму — неспособности видеть один из трех основных цветов. К индивидуумам, не чувствующим запахи, применяют термин «аносмия». Полная аносмия — когда человек вообще не слышит никаких запахов — все еще довольно редка: в исключительных случаях она носит врожденный характер, но чаще становится результатом какой-нибудь физической травмы или вирусной инфекции носовых пазух. А вот неразличение одного-двух определенных запахов — дело куда более обычное. Хотя систематических и полных исследований населения земного шара не проводилось, можно с уверенностью утверждать, что подобные дефекты совершенно нормальны, — скорее уж способность воспринимать все типы запахов стоит считать исключением.

Если избирательная аносмия — это нечто вроде ольфакторного дальтонизма, то можно предположить, что существует некоторое количество базовых запахов (по аналогии с тремя основными цветами), служащих алфавитом какого-то комплексного ольфакторного языка. Иными словами, всякое обонятельное ощущение — это сочетание нескольких базовых стимулов. Молекулярная биология сравнительно недавно поняла, как устроены ольфакторные рецепторы, и нанесла на карту маршруты, которыми обонятельные сообщения путешествуют из носа в мозг. Все это подтвердило догадку ученых, что наше обоняние работает на комбинаторном коде. Подробнее мы обсудим это открытие

в седьмой, восьмой и девятой главах, а пока достаточно будет сказать, что оно заложило доказательную базу для моделей, предложенных в далеком прошлом на основе эмпирических наблюдений.

Однако важно понимать, что между ольфакторным и цветовым кодом существует фундаментальная разница. Она заключается в количестве базовых элементов: всего три основных цвета против 300 с лишним типов запахов. Такая оценка основывается на количестве генокодов в ольфакторных рецепторах — белках, которые вырабатываются в мембране ольфакторных нейронов и каждый из которых отвечает за свой, отдельный тип запаха. Немного позже мы поговорим об ольфакторных рецепторах и прочих белках обонятельной системы и рассмотрим, каким образом они взаимодействуют с летучими молекулами одорантов и посылают в мозг те или иные сигналы. Но пока что нас больше интересует феномен избирательной аносмии, его макроскопические эффекты и подход к его изучению, бытовавший в 60–70-х годах XX века, задолго до того, как восприятие запахов стали исследовать на молекулярном уровне.

Мы уже отметили, что избирательная аносмия — очень распространенное явление у нашего вида. Обычно мы даже не догадываемся об изъянах собственного обоняния, пока не проведем тщательное и целенаправленное исследование, позволяющее выявить и определить их. Дефекты подобного рода очень трудно засечь из-за огромного количества рецепторов и соответствующих им первичных запахов. Нарушение цветового зрения по одному из трех рецепторов дает глобальный и очень заметный эффект, но, когда сбой дают один или два из 300, мы этого попросту не ощущаем. Существует множество других рецепторов, схожих по характеристикам с недостающими, и они вполне могут уловить молекулы запахов, находящихся в слепой зоне, и послать в мозг некий сигнал, пусть даже не совсем точный. А вот пахнет ли конкретное вещество одинаково для «нормального» субъекта и субъекта с избирательной аносмией, — уже совсем другой вопрос.

На самом деле мы вправе утверждать, что пахнуть оно для них будет по-разному, но оценить эту разницу очень трудно. Если дать розу человеку с избирательной аносмией к аромату роз, он, безусловно, почувствует какой-то запах… — но запах этот может оказаться похож, скажем, на жасмин, и именно его такой человек будет ассоциировать с розой и с детства называть *розовым запахом*. Только точные целевые тесты смогут показать, что этот человек не различает реального аромата роз, и тогда мы сможем, например, дать ему понюхать по очереди розу и жасмин, попросить описать и запомнить разницу между ними и так оценить природу и масштабы его избирательной аносмии.

По поводу первого столкновения человека с избирательной аносмией есть одна забавная история. Неудивительно, что это случилось не где-нибудь, а в химической лаборатории.

Один молодой человек проводил эксперименты с изовалериановой кислотой — веществом с сильным и неприятным запахом. Он всем нам хорошо знаком: его производят бактерии, живущие у человека на коже — и в особенности на коже стоп. Обычно мы ассоциируем его с теми, кто не злоупотребляет личной гигиеной… однако в некоторых контекстах этот аромат может оказаться вполне приемлемым и даже приятным — к примеру, так пахнут некоторые виды деликатесных сыров. Соединение в обоих случаях одно и то же, и производят его одни и те же микроорганизмы.

Коллеги юного ученого стали жаловаться на скверный запах в лаборатории и обвинять его в том, что он не соблюдает технику безопасности — в частности, не работает в вытяжном шкафу. Бедняга чрезвычайно удивился, так как сам не чувствовал никаких отталкивающих запахов, и стал уверять сотрудников, что у вещества, с которым он работает, есть только слабый фруктовый аромат. Парень очевидным образом не воспринимал запах изовалериановой кислоты, зато смог засечь эфиры, присутствующие в коммерчески расфасованном веществе в качестве незначительных примесей и действительно обладающие фруктовым ароматом.

С этого курьеза начались поиски, принесшие в последующие годы немало интересных находок и проложившие дорогу к подлинно научным исследованиям обоняния. Эти исследования продемонстрировали, что примерно 2–3 % людей невосприимчивы к запаху изовалериановой кислоты и других органических соединений сходной структуры. Марсель Гийо в конце 40-х годов, а затем и другие ученые очень интересовались избирательной аносмией. Они исследовали разные типы обонятельной «слепоты» и с помощью полученных данных пытались взломать ольфакторный код. Такова была окончательная цель и вместе с тем серьезнейшее препятствие на пути специалистов, которые работали над вопросами обоняния в тот период, задолго до возникновения молекулярной биологии. Даже сейчас мы еще очень далеки от расшифровки языка запахов: это поистине непростая задача и серьезный вызов для науки.

Изучение избирательных аносмий помогло нам выявить один за другим все базовые запахи, представляющие собой, по аналогии с тремя основными цветами, алфавит сложнейшего языка ольфакторного общения.

Особенно интересны в этой связи исследования, проведенные в начале 70-х британским ученым Джоном Эймуром — он работал в Беркли (штат Калифорния) в одной из четырех крупных лабораторий американского Департамента сельского хозяйства [2]. Эймур, безвременно покинувший нас в 1998 году в возрасте всего 68 лет, на пике своей карьеры, был настоящим пионером науки об обонянии. Вероятнее всего, он первым выдвинул гипотезу о существовании ольфакторных рецепторов — еще в начале 50-х годов, когда биохимия была совсем молода и ученые только-только открыли двойную спираль ДНК.

Джон буквально за руку привел меня в науку об обонянии: я до сих пор очень живо и с большим удовольствием вспоминаю время, проведенное у него в лаборатории, — всего несколько месяцев, но они оказали поистине фундаментальное влияние на все мои будущие исследования. Джон относился к своей работе с большим энтузиазмом и умел передать это волнение другим;

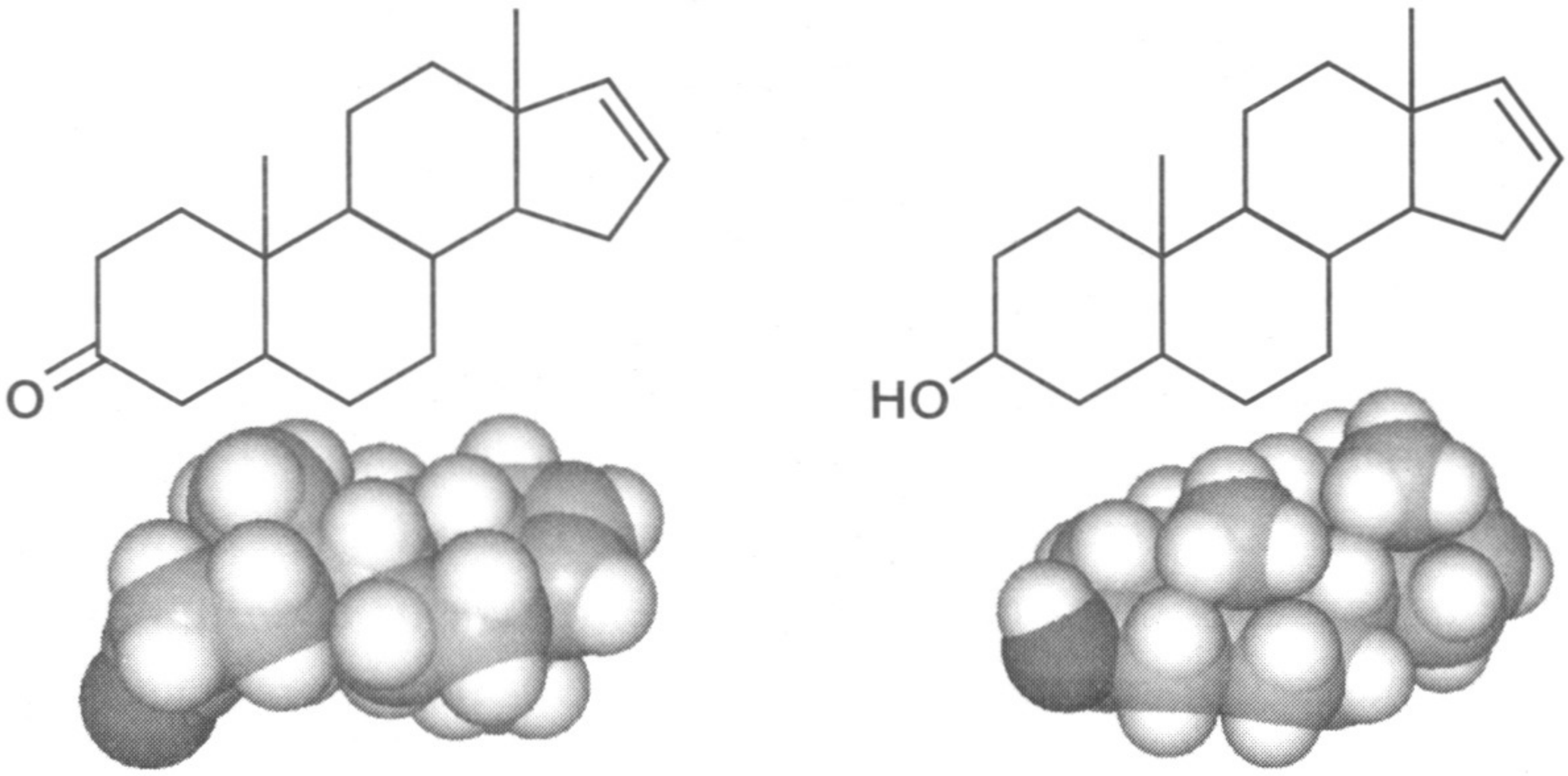
он всегда был готов выслушать и помочь, отличался крайней честностью и прямотой и не шел на компромисс ни в работе, ни в прочих областях жизни.

Точнейшим образом сфокусированные исследования Джона Эймура привели к открытию еще нескольких типов избирательной аносмии и позволили определить первые восемь основных запахов [3]. К несчастью, его масштабный проект по взлому ольфакторного кода через детальное изучение аносмий так и остался незавершенным. Сегодня, когда мы знаем, что число ольфакторных рецепторов, а следовательно, и основных запахов превышает несколько сотен (а не один-два десятка, согласно первоначальной гипотезе), можно себе представить, какой серьезный вызов он бросил природе.

Тем не менее изучение избирательных аносмий дало массу интересной и полезной информации. К примеру, теперь нам известно, что разные аносмии встречаются у людей не равномерно, а в зависимости от типа запаха. Некоторые типы невероятно редки, другие довольно обычны и могут охватывать до половины всей популяции.

Именно так обстоит дело, скажем, с чувствительностью к андростенону — химическому веществу, заслуживающему более детального изучения (см. рис. 1). Начнем с того, что его молекула необычно велика по размеру. 19 атомов углерода и один — кислорода: это практически самая крупная молекула пахучего вещества, существующая в природе. Интересно, что по мере увеличения размера молекулы снижается ее летучесть — пока не достигнет таких низких показателей, при которых молекулы уже не могут достичь обонятельного эпителия в достаточном количестве.

Крупный размер молекулы не только снижает летучесть, но и ограничивает ее способность взаимодействовать с ольфакторными рецепторами и, как следствие, вообще давать ощущение запаха. Наш нос попросту не различает молекулы, содержащие больше 20 атомов углерода, потому что связывающие участки обонятельных рецепторов недостаточно велики, чтобы принять



Андростенон
(мочевой запах)

Андростенол
(мускусный запах)

Рисунок 1. Андростенон — половой феромон кабана, обладающий сильным запахом застоялой мочи. Связанный с ним спирт, андростенол, приятно пахнет мускусом. Молекулы обоих соединений очень крупны: они находятся на пределе человеческого ольфакторного восприятия.

и связать их. Эта вторая причина, вероятно, связана с первой: более крупные и менее летучие молекулы все равно не смогут проникнуть в нос, так с какой же стати под них разовьются обонятельные рецепторы? Это будет бесполезное для организма приспособление и лишняя трата энергии.

Андростенон относится к химическому классу стероидов, включающему в себя некоторые гормоны (например, тестостерон, мужской половой гормон). Его источник — молекула, очень похожая на тестостерон: андростенон получается из нее при потере молекулы воды. Тестостерон, выделяемый с мочой, и сам прекрасно мог бы служить химическим посланием, сигнализирующим о присутствии особи мужского пола, если бы не тот факт, что его молекула нелетуча, а следовательно, совершенно лишена запаха. Андростенон же летуч в достаточной степени, чтобы проникнуть в нос и доставить очень внятное и конкретное послание о том, что где-то рядом есть тестостерон, а значит, самец.

У некоторых видов животных андростенон служит любовным посланием — половым феромоном, с помощью которого самец сообщает о своем присутствии: самки от этого делаются более податливыми. Такие запахи — а вместе с ними и другие химические вещества, составляющие индивидуальную подпись самца, — действительно часто выделяются с мочой. Так обстоит дело у мышей и прочих грызунов, а также и у некоторых других млекопитающих. Но самец свиньи — особый случай. У него запах передается со слюной вместе с еще одним соединением, очень похожим на андростенон, — андростенолом. Это связанный с ним спирт (см. рис. 1).

Сочетание этих двух молекул дает половой феромон кабана — он очень эффективно действует на самку, помогая ей расслабиться и делая сексуально доступной. Будучи сильным афродизиаком для свиньи, для нас он тем не менее отвратителен. Он пахнет застоялой мочой — по крайней мере, для той части населения, у которой не оказалось аносмии к этому запаху. Часто встречающаяся неспособность различать этот сильный омерзительный запах, вероятно, сказывается на социальных отношениях, так как это же соединение может встречаться и в человеческом поте.

Присутствие андростенона в еде тоже может оказаться проблемой. Хотя он накапливается в слюнных железах кабанов, его интенсивный, всепроникающий запах может пропитывать все тело некастрированных особей, и в результате их мясо оказывается непригодно к продаже. Поэтому мы едим только мясо молодых или кастрированных кабанов — ну, и, разумеется, самок свиньи. Иными словами, присутствие андростенона у свиней непосредственно связано с их полом и половой зрелостью. Вообразите себе, что случится, если в панель эвалюаторов, призванных оценивать качество свинины, попадет эксперт с аносмией к андростенону! Последствия могут быть поистине катастрофическими.

В свою очередь, андростенол, второй компонент кабаньего полового феромона, присутствует среди летучих соединений, придающих характерный вкус трюфелям. Андростенол все

равно чуть-чуть пахнет мочой, но, конечно, не так сильно, как андростенон. К тому же основная нота в нем уже мускусная[1]. Это вещество с приятным и привлекательным запахом; похожее содержится в железах кабарги и, как мы уже говорили, высоко ценится в парфюмерии. Скорее всего, именно на эту молекулу и реагируют свиньи, когда их выводят на охоту за трюфелями.

---

[1] Строго говоря, существует два изомера андростенола, «альфа» и «бета». У первого запах похож на андростенон, у второго он мускусный, с легким оттенком мочи.

2

ЗАПАХИ И МОЛЕКУЛЫ

Химический анализ у нас в носу

МОЛЕКУЛЫ ПЕРЕНОСЯТ ЗАПАХИ

Сильный, всепроникающий аромат жарящегося кофе, сокрушительный запах средства после бритья от сидящего напротив мужчины в автобусе, отвратительная вонь сточной канавы… — все это влияние молекул, плавающих в воздухе: они пробираются к нам в ноздри и вступают во взаимодействие с нервными окончаниями — крошечными анатомическими структурами, задача которых за доли секунды выявить раздражитель, определить его и сообщить о нем мозгу.

Наш разум переводит разнообразные химические соединения на язык запахов — их спектр поистине впечатляет. Обоняние — самый легкий способ оценить красоту химии: с его помощью мы «видим» молекулы. Только попробуйте представить себе, как они передают аромат жасмина, вкус спелого плода, шипящего на сковородке бекона и жареной картошки, букет старого вина… По контрасту с плоскими, невыразительными химическими формулами в учебнике молекулы вдруг обретают жизнь и цвет: кислород становится красным, азот — синим, сера — желтой… Все

это танцует вокруг вас ансамблем, и каждая его составляющая обладает собственной индивидуальностью — своим неповторимым запахом.

Впрочем, молекулы лишь одна сторона комплексного процесса, результатом которого становится запах. Запахи — это физические ощущения, а не просто химические формулы. Аромат рождается, когда молекулы вступают во взаимодействие с носом; его бы попросту не возникло, не будь у нас обонятельного органа.

Поэтому важно понимать, каким образом наш нос читает и декодирует химические послания, доставляемые молекулами через воздух, и какие именно молекулярные соединения он преобразует в те запахи, которые мы в итоге воспринимаем. Запах нельзя считать таким же неотъемлемым свойством молекулы, как, допустим, ее молекулярная масса или растворимость: запах — это лишь результат взаимодействия между пахучим веществом и конкретной системой восприятия.

Во второй половине XX века ученые, исследовавшие обоняние, на протяжении нескольких десятилетий пытались определить, какие молекулы лучше всего соотносятся с теми или иными ольфакторными характеристиками. У этих поисков была грандиозная цель: открыть тайные механизмы, при помощи которых человеческий нос различает многочисленные молекулы пахучих веществ, и тем самым взломать ольфакторный код. Ученые получили огромное количество данных и сумели заложить прочную основу для понимания того, как связаны между собой запах и химическая структура вещества.

Запахи благовонные и зловонные

Столкнувшись с запахом, мы тут же спонтанно принимаем его или, наоборот, отвергаем. Не успев толком понять, что у нас в носу происходят какие-то интересные процессы (не говоря уже о том, чтобы идентифицировать запах), мы уже подсознательно решаем, нравится он нам или нет. Ольфакторные послания

ловко обходят рациональный анализ и устремляются непосредственно к тем областям мозга, которые отвечают за инстинктивное поведение.

Запахи цветов и фруктов приятны и упоительны для всех без исключения; ароматы жарящегося мяса и свежевыпеченного хлеба пленительны и аппетитны. По контрасту с ними вонь мочи, гнилостный запах несвежей пищи или прогорклого жира мгновенно вызывают отвращение. Наша реакция на них, скорее всего, носит врожденный характер и представляет собой своего рода защитный механизм, не дающий нам съесть вредную для здоровья еду или помогающий избежать опасной ситуации.

Помимо этих особых случаев нашу реакцию на запахи часто определяет прошлый опыт и те ассоциативные связи, которые у нас установились между ольфакторными воспоминаниями и ситуациями, в которых они возникли. Иногда вкус и запах какого-то конкретного блюда нравятся нам потому, что напоминают о детстве. Или, например, мы ненавидим запах земляники только из-за того, что так пахло лекарство, которое нас когда-то заставляли принимать.

Гедонические свойства запаха напрямую зависят от его интенсивности. Обонятельные образы, возникающие в мозгу, очень конкретны и вызывают воспоминания и эмоции только тогда, когда в точности соответствуют тем паттернам, что хранятся у нас в памяти и ассоциируются с определенным опытом. Какой-нибудь вторичный ингредиент, случайно обнаруживший-ся в знакомом блюде (например, особая пряная травка), способен мгновенно вызвать к жизни целую счастливую картину, воспоминание о которой хранилось где-то в отдаленных кладовых памяти.

Этот эффект бывает настолько сильным, что даже отталкивающие ароматы могут казаться приятными и желанными, когда связываются с особенно хорошими эпизодами прошлого. Очень распространенный пример — запах навоза, способный напомнить жителям современного города о природе, деревне и чистой окружающей среде.

Запахи как химические послания

Давайте попробуем проследить жизнь ольфакторного сигнала в развитии: от молекулы, переносящей некий пакет химической информации, до осознанного восприятия запаха. Первым делом нужно рассмотреть структуру молекул и попробовать выявить их скрытые обонятельные свойства.

Прежде всего оговорим еще раз, что запахи переносятся молекулами, которые проникают к нам в нос и физически взаимодействуют там с обонятельными рецепторами. Сама идея, что прямо у нас в носу оказалось что-то дурнопахнущее, может кого-то привести в ужас — и, как ни досадно, именно это и происходит в действительности. Но пусть вас успокоит мысль, что это всего лишь несколько молекул: их и в самом деле вполне достаточно, чтобы вызвать обонятельные ощущения. Это так мало, что даже самые продвинутые и чувствительные аналитические инструменты не сумели бы их засечь. Сколь бы беден и немощен ни был наш обонятельный аппарат в сравнении с тем, которым оснащено большинство биологических видов, более точного аналитического инструмента для ловли запахов в окружающем пространстве наука нам пока не предоставила.

Второй шаг в этом увлекательном процессе — понять, как именно нос распознает те или иные химические соединения. Мы сравнили обонятельную систему человека с лабораторным оборудованием, — следовательно, вопрос можно сформулировать так: как именно это оборудование осуществляет химический анализ?

Для расшифровки ольфакторного языка нам потребуются ответы еще на два вида вопроса. Во-первых, мы должны хорошо себе представлять, как устроены молекулы одорантов и как от их структуры зависит запах. Во-вторых, необходимо знать, какими биохимическими механизмами пользуется обонятельная система для перевода закодированных в этой структуре химических данных в образы и эмоции.

И то и другое очень важно. Давайте проведем параллель с другим типом сенсорного восприятия. Чтобы разобраться, как

мы воспринимаем различные цвета, нужно обладать базовыми знаниями не только о природе и свойствах света, но и о спектре волн, к которому чувствителен человеческий глаз. Вдобавок необходимо знать, сколько типов фоторецепторов имеется у человека в сетчатке, как они реагируют на различные участки спектра и, наконец, как конкретный воспринимаемый цвет связан с длиной световой волны.

Вот и к изучению обонятельной системы нужно подходить примерно так же: исследовать молекулы одорантов и пытаться выявить их структурные параметры, которые нос считает самыми важными и которые можно соотнести с теми или иными ароматическими свойствами.

На самом деле такими вопросами человек задавался с древнейших времен. Обонятельные реакции носят мгновенный характер и охватывают все аспекты жизни, — неудивительно, что столь яркие ощущения всегда вызывали любопытство и желание понять, как и откуда они берутся.

Мысль о том, что летучие молекулы физически взаимодействуют с обонятельным органом, в целом приняли не так уж давно. Более ранние теории пытались объяснить ольфакцию, например, тем, что молекулы пахучего вещества создают некое излучение наподобие звука и света и тем самым стимулируют обонятельные рецепторы на расстоянии. Наука списала эти теории в утиль естественным образом, после того как биохимия и молекулярная биология открыли белки, способные распознавать молекулы одоранта, взаимодействуя с ними непосредственно. Любопытно, что в пику всем этим умозрительным концепциям Лукреций еще в I веке до н.э. написал трактат «О природе вещей», основанный на учении Эпикура, где выдвинул предположение, что обонятельные ощущения возникают вследствие контакта крошечных частиц пахучего вещества с человеческим носом.

Хотя само понятие молекул в те времена не было еще развито, это не так уж далеко от нашего современного понимания вопроса. Более того, в своем анализе обоняния Лукреций пошел

еще дальше и высказал некоторые идеи, которые подтвердились лишь недавно благодаря новейшим биохимическим исследованиям. Так, он предположил, что разные обонятельные характеристики веществ могут зависеть от формы тех самых крошечных частиц: частицы с гладкой поверхностью порождают приятные ароматы, а шершавые и колючие — запахи грубые и отвратительные. Только в 1960-е годы форма молекул действительно была признана решающим фактором, определяющим запах.

В следующем разделе мы с вами рассмотрим несколько простейших молекул одорантов и попробуем выявить физические и химические характеристики, коррелирующие со свойствами запаха. Проще говоря, мы сосредоточим наше внимание на том, какую роль играют стереохимические параметры молекулы, такие как размер и форма. Наши эксперименты будут основаны на знакомых запахах, встречающихся в повседневной жизни.

ЗАПАХИ И МОЛЕКУЛЯРНАЯ СТРУКТУРА

Когда химик хочет описать то или иное вещество, он прежде всего смотрит на его макроскопические свойства, которые легко поддаются наблюдению и измерению. Начнем с того, что вещество может находиться в твердой, жидкой или газообразной форме. Оно может иметь цвет — или не иметь его. Оно может по-разному проявлять себя в химических реакциях в зависимости от температуры и множества других параметров. Все эти свойства напрямую связаны с его химической структурой. Нередко по одному этому признаку можно правильно определить многие отличительные черты вещества, например его физическое состояние, растворимость и цвет.

Так можем ли мы предсказать его запах? Теоретически могли бы, если бы знали, какие молекулярные характеристики соответствуют реакциям нашего носа на разные химические соединения. Но способны ли мы определить запах вещества только на основе его физического облика, реактивности или оптических

свойств? Нет, ни в малейшей степени. Пытаясь дать определение запаха, мы все равно не сможем избежать отсылок к обонятельной системе. Запахом сможет считаться только набор таких характеристик, которые обрабатываются носом, и не чьим-нибудь, а нашим собственным. Это утверждение может показаться довольно банальным, но мы и в самом деле не в состоянии дать запаху определение, не зависящее напрямую от инструмента, которым мы пользуемся для его оценки, — нашего носа. Следовательно, если мы хотим изучить структурные элементы молекулы в связи с ее запахом, нам ничего не остается, как обратиться с запросом к собственной обонятельной системе.

С другой стороны, совершенно очевидно, что одну и ту же молекулу человек и насекомое воспримут по-разному. Известно, что многие феромоны насекомых обладают очень сильным запахом — но именно для того вида, который их производит; чтобы вызвать у соответствующего насекомого реакцию, достаточно лишь нескольких молекул. Однако для человека те же самые соединения могут вообще ничем не пахнуть. Впрочем, мы уже убедились, что и между отдельными особями нашего вида может быть физиологическая разница, пусть даже совсем незначительная, из-за которой одни и те же химические вещества будут пахнуть по-разному для меня и для вас.

Архитектура молекул

Для тех, кто не знаком с понятийным аппаратом химии и не привык мыслить на молекулярном уровне, мы сейчас попробуем обозначить некоторые базовые принципы. Они помогут вам лучше представить форму и свойства молекул.

Давайте для простоты рассматривать химические структуры как конструктор из шариков и палочек, который вы, возможно, помните еще по школьным урокам химии. Шарики — это атомы, а палочки — химические связи, которые соединяют атомы в молекулы. Такими моделями химики пользовались вплоть до самого недавнего времени — не только чтобы успешно преподавать

свою науку студентам, но и чтобы самим лучше представлять форму сложных молекул. Сейчас вместо физических палочек и шариков используют компьютерные модели: их можно с легкостью передвигать по экрану, поворачивать, видоизменять и сравнивать между собой.

Органические соединения, к которым относится большинство молекул, составляющих живой организм, основываются на несущих конструкциях из атомов углерода, связанных друг с другом в ту или иную трехмерную структуру. Среди девяноста двух природных химических элементов, встречающихся на Земле, только углерод способен создавать стабильные связи между собственными атомами и благодаря этому сооружать комплексные структуры: линейные или разветвленные цепочки, кольца и даже трехмерные фигуры. Их можно рассматривать как скелеты, на которых затем строятся более сложные молекулы.

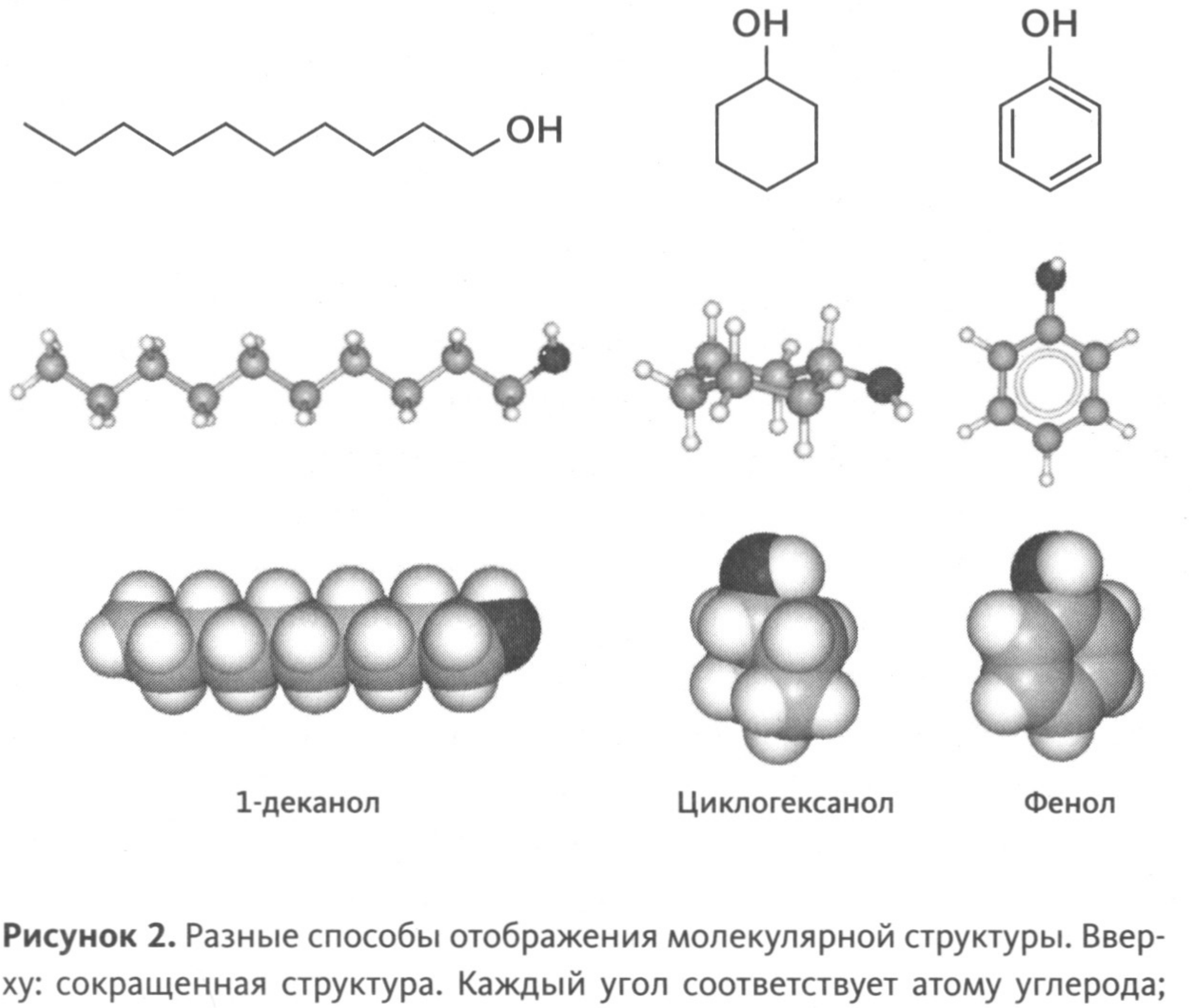
Бывает, что в скелет включаются также атомы кислорода, азота, реже серы и других элементов. К этому каркасу, который нам пока еще удобно представлять в виде шариков и палочек, нужно добавить еще атомы водорода в количестве, достаточном, чтобы насытить валентности углерода. Чтобы построить модель, соответствующую реальной молекуле, необходимо насытить валентности всех атомов, то есть установить все возможные связи между ними. Для этого нужно только запомнить, что атом углерода образует четыре связи (выражаясь более научно, валентность углерода — 4), азот — три, кислород — две, а водород — только одну.

Еще один важный фактор — размер молекулы, как в плане занимаемого ею места, так и в плане массы. Часто молекулярная масса молекулы принимается за показатель размера: этот параметр легко вычислить, сложив атомные массы отдельных атомов. Чтобы еще упростить себе задачу, мы пользуемся относительными измерениями, принимая атомную массу водорода, самого маленького атома, за единицу и отсчитывая массы других атомов от нее. Масса атома углерода эквивалентна массе

12 атомов водорода; азота — 14; кислорода — 16. Соответственно, мы говорим, что атомная масса углерода — 12 и т.д. Выходит, что вклад самих атомов водорода в общий размер молекулы сравнительно невелик, и поэтому химики иногда упрощают модель и вовсе игнорируют их присутствие.

Связи между атомами (и черточки между их химическими символами) образуют топологию молекулы и позволяют построить ее трехмерную модель. Записывая структуру какой-нибудь сложной молекулы, мы нередко опускаем символы углерода и водорода и даже сами связи между их атомами. Это емкое, синтетическое обозначение показывает фактически только скелет молекулы, но все равно содержит всю информацию, необходимую для построения полной модели. На рисунке 2 показаны структуры трех разных молекул: открытая цепочка, кольцевая и ароматическая. Каждая представлена тремя разными способами, от синтетической структурной нотации до пространственной модели, довольно точно отображающей реальную форму и размер молекулы.

Первая структура — это 1-деканол, дециловый спирт. Его молекула выглядит как длинная цепочка из атомов углерода со спиртовой группой на одном конце. В виде модели она похожа на гусеницу и, подобно гусенице, очень гибка, способна принимать самую разную форму — и прямую, и свернутую, и волнообразную. Вторая — циклогексанол. Здесь спиртовая группа прикреплена к циклической структуре из шести атомов углерода. Такая молекула тоже довольно гибка и обычно имеет форму стульчика. Третий пример — ароматическая молекула, фенол. Ее кольцо плоское и жесткое, что объясняется свойствами некоторых электронов, связывающих атомы углерода друг с другом. Каждый из углеродных атомов кольца использует один электрон, чтобы присоединиться к следующему атому углерода, а другой при этом включается во что-то вроде заряженного облака, равномерно охватывающего всю структуру. У всех соединений, которые мы называем ароматическими, плоская форма и особые химические свойства.



1-деканол Циклогексанол Фенол

Рисунок 2. Разные способы отображения молекулярной структуры. Вверху: сокращенная структура. Каждый угол соответствует атому углерода; атомы водорода не показаны; представлены только связи между основными атомами. В середине: модель из шариков и палочек. Все атомы водорода показаны. Внизу: трехмерная модель, довольно реалистично передающая размер и форму молекулы.

Вернемся теперь к нашему первому вопросу: можно ли предсказать, как будет пахнуть химическое вещество, просто посмотрев на его молекулярную структуру? И наоборот, можно ли создать молекулу с конкретным желаемым ароматом?

На оба вопроса можно ответить кратко: нет. Чарльз Селл, химик, занимающийся созданием новых ароматов, много раз получал такие задания и в конце концов суммировал свои выводы в статье с совершенно недвусмысленным названием: «О непредсказуемости запахов». Его аргументация сводится к чрезвычайной сложности ольфакторного кода, которая не дает ученым анализировать и воспроизводить запахи со сколько-нибудь заметной точностью [1].

Однако, если выдвинуть более скромные требования и ограничить запрос определенным *типом* запаха или *группой* химических структур, ситуация окажется более оптимистичной: мы сможем воспроизвести натуральный, природный запах с помощью молекул, придуманных и синтезированных в лабораторных условиях. Крупные исследовательские группы (в том числе и организованная Чарльзом Селлом) потратили немало времени и средств на синтез новых химических веществ с заданным запахом, но при этом более простых в производстве, более экономичных или менее токсичных, чем те, которые встречаются в природе [2].

Проблема в том, что обонятельная система оказалась гораздо более сложной, чем полагали ранее, а потому все исследования в этой области идут медленно и с трудом. Чтобы изучать такую хитрую систему, приходится строить упрощенные модели, подчас довольно далекие от реальной биологической картины и дающие очень грубые и ограниченные результаты. Но результаты хотя бы есть, и это уже хорошо.

ПРОСТЫЕ ОДОРАНТЫ

Возможно, у читателя уже появилось ощущение, что мы задаем слишком много вопросов и вообще вот-вот заблудимся в лабиринте, из которого уже не выберемся.

Стало быть, самое время вернуться к эмпирике, к тем простым, знакомым ольфакторным явлениям, из-за которых утренняя чашка кофе так вкусна и бодряща, открытые двери кондитерской так заманчивы, а какой-нибудь старый кларет хочется пить с закрытыми глазами, погрузившись в мечты. Впрочем, само собой, обонятельный опыт бывает и неприятным — зато он помогает нам обходить маленькие подарочки, оставленные на тротуаре чьей-то собакой, и предупреждает, что холодильник пора почистить (и сделать это стоило еще позавчера).

Давайте соотнесем каждый такой опыт с той или иной молекулярной структурой и попробуем прочесть запахи, пользуясь

языком химии. Для этого нам придется максимально упростить входящие данные и выбрать ряд конкретных запахов и молекул. Проблема, однако, в том, что большинство воспринимаемых нами запахов порождаются сочетаниями множества разных молекул, каждая из которых воздействует на наши хемосенсорные нейроны по-своему, вызывая в них комплексные реакции. Так обстоит дело почти со всеми ароматами, с которыми мы сталкиваемся во время приготовления и употребления пищи, да и в целом в окружающей среде. Всякий такой запах рождается от множества разных химикатов, которые формируют перцептивные картины и эмоции только сообща и только в данной относительной пропорции: примерно так же звуки разных инструментов в оркестре образуют симфонию.

Но бывает и так, что аромат цветка, или какого-нибудь характерного овоща, или просто посторонний запах в конкретной ситуации образуется одним-единственным химическим соединением. Эти случаи — самые интересные и самые полезные для наших целей. Давайте начнем именно с таких примеров, когда источники физического ощущения, то есть молекулы, и их отношения с запахом достаточно легко увидеть и описать.

Производя такой анализ, нужно держать в голове два основополагающих принципа, которые мы подробно обсудим в одной из следующих глав, но познакомиться с которыми стоит уже сейчас.

1. Молекулы пахучих веществ взаимодействуют с совершенно определенными белками, имеющими уникальные приёмные слоты, — примерно как ключ и замок.
2. Распознавание одоранта белком (соответствие скважины ключу) в значительной степени зависит от стереохимических параметров; проще говоря, размер и форма молекулы одоранта имеют первоочередное значение.

Но, прежде чем приступить к анализу структурных элементов этих летучих молекул и тех разнообразных запахов, которые

они порождают у нас в носу, давайте отметим один факт, вроде бы очевидный, но не так уж легко объяснимый. Еще до того как мы сознательно узнаем запах и дадим ему имя, организм уже знает, нравится он ему или нет. Это не рациональный анализ, а спонтанная реакция. Один и тот же запах может показаться прекрасным или отвратительным, приятным или отталкивающим в зависимости от его силы, ситуационного контекста и самого субъекта восприятия. Бывает, что нам нравится запах, который в иных обстоятельствах кажется совершенно неприемлемым; или, допустим, в низкой концентрации он вполне приемлем, а в высокой уже невыносим. К тому же многое зависит от воспоминаний и ассоциаций, а при контакте с запахом эти воспоминания и ассоциации всплывают на удивление быстро. Тут же возникает интересный вопрос: есть ли на свете запахи, которые всегда воспринимаются как хорошие или дурные всеми представителями нашего вида — независимо от культуры, прошлого опыта и физиологических различий?

Вопрос очень непростой. У него много разных аспектов, и вскоре мы обсудим его подробнее, однако предварительный ответ можно дать уже сейчас. Действительно, существует много запахов, на которые люди по всему миру реагируют одинаково. Скверные запахи (испорченная пища, пожарище, разлагающийся труп) сигнализируют об опасности, хорошие (готовящаяся пища, спелые фрукты, чистый лесной воздух) сообщают о чем-то приятном.

Весьма вероятно, что в подобных случаях отношение к запахам — следствие эволюционной адаптации. У тех, кто отказался есть испорченную или зараженную пищу, спасся от пожара или из другой опасной ситуации, появилось больше шансов передать свои гены потомству. Качественная пища и чистый воздух, со своей стороны, обеспечивают лучшее самочувствие, более долгую жизнь и здоровых детей.

Жизнь прочих животных, от насекомых до млекопитающих, критическим образом зависит от правильной интерпретации обонятельных сигналов, но у нас, людей, многое зависит от

культуры и традиции. В большинстве ситуаций запахи утратили над нами власть, но все еще продолжают дарить нам ощущения, приятные и отталкивающие, которые теперь служат просто предупреждением, но никак не приказом, обязательным к исполнению.

Неприятные запахи

Давайте начнем со скверных, вонючих запахов, в том числе таких, которые по-настоящему трудно выносить. Интересно, что они относятся к конкретным функциональным группам: карбоксильной (углерод связан с двумя атомами кислорода в конце цепочки), тиольной (в образовании участвует сера, –SH) или аминовой (атом азота соединен с одним, двумя или тремя атомами углерода). Эти функциональные группы ведут себя активно и очень определенно, так что молекула начинает передавать прямую, интенсивную и недвусмысленную информацию.

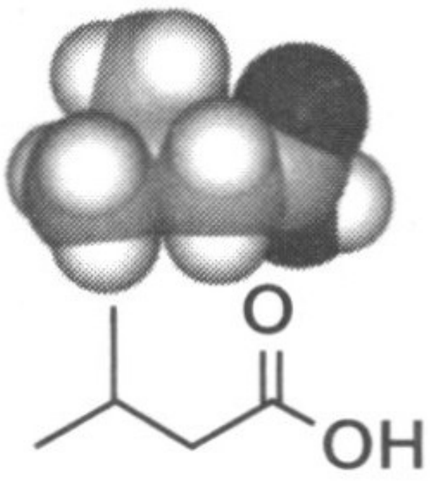
Дурные запахи предупреждают об опасности, о ситуациях, которых следует избегать, и потому их послания должны быть очень ясными и убедительными. Фактически это жесткие предупреждения и приказы: «СТОЯТЬ!», «ПРОЧЬ!» или «НА ПОМОЩЬ!». Они похожи на дорожные знаки, сообщающие водителям четкую и мгновенно воспринимаемую информацию, не нуждающуюся в дополнительных объяснениях. Поэтому было бы практичнее и эффективнее, если бы запахи, переносящие такие сведения, были присущи всем соединениям одного химического класса. Вероятно, именно поэтому ольфакторные сигналы опасности (в отличие от большинства других запахов, привязанных скорее к форме молекулы в целом) закодированы именно в функциональных группах, определяющих классы химических соединений, которые типично возникают в ситуациях, несовместимых с благополучием, а подчас и с жизнью живых существ. Давайте поясним на всем хорошо знакомых примерах.

И короткие, и средние жирные кислоты (содержащие от четырех до десяти атомов углерода) присутствуют в одном из

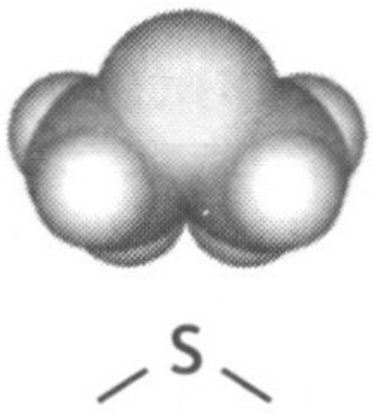
характернейших отвратительных запахов — запахе пота. Мы уже говорили о нем, когда освещали случай избирательной аносмии к изовалериановой кислоте. У всех этих молекул есть одна общая черта — свободная карбоксильная группа на конце цепочки. На рисунке 3 показана структура представителя этого семейства — изовалериановой кислоты. Любые изменения в углеводородном сегменте молекулы — в длине цепочки или ее ветвлении — приведут к возникновению дополнительных вторичных нот и образованию своего уникального запаха у каждой жирной кислоты. Однако все эти запахи будут в основе своей отталкивающими — из-за неизменной карбоксильной группы.

Названия кислот напоминают об их происхождении: масляная (сливочное масло), валериановая (растение валериана), капроновая, каприловая и каприновая (от латинского наименования козы). У всех этих соединений есть общая ольфакторная нота — мы назвали ее нотой пота, но с тем же успехом ее можно назвать и сырной. Все эти кислоты входят в состав триглицеридов (молекул глицерол, связанных с тремя остатками жирных кислот), из которых, в свою очередь, состоит молочный жир. Триглицериды абсолютно лишены запаха, так как очень велики по размеру и, следовательно, нелетучи. При скисании молока свободные кислоты выделяются из триглицеридов под воздействием ферментов, а ферменты — это продукт жизнедеятельности микроорганизмов, присутствующих в молоке. Так и оказывается, что запах жирных кислот свидетельствует о серьезном микробном заражении молока и его потенциальной опасности для здоровья.

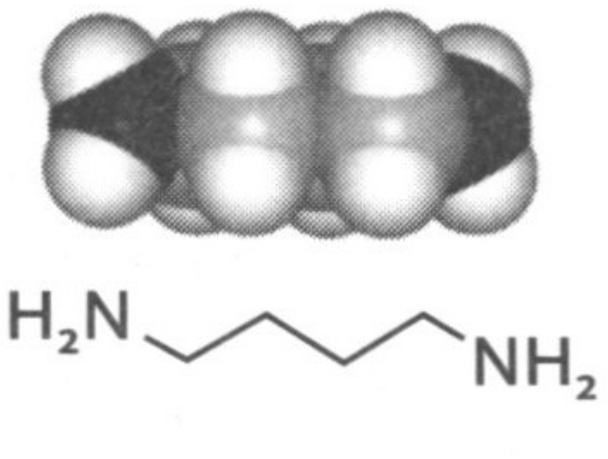
Однако все это не мешает нам наслаждаться запахом сыра, причина которого те же самые жирные кислоты. В этом случае аромат не предупреждает об опасности, а, напротив, служит знаком качества. Так культура воздействует на обработку ольфакторных сигналов мозгом. Отвратительный запах больше не пугает нас: ведь теперь мы знаем, что сыр, который мы собрались съесть, получился не из-за спонтанной порчи молока, а в результате контролируемого применения точнейших технологий и безопасных микроорганизмов.



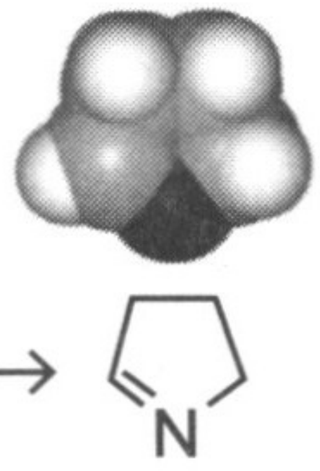
Изовалериановая кислота (запах пота)



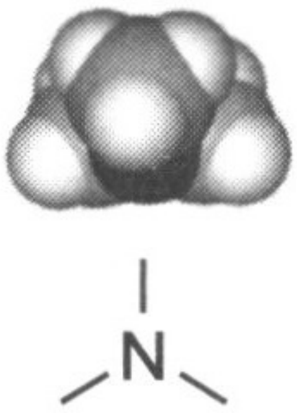
Диметилсульфид (гнилостный запах)



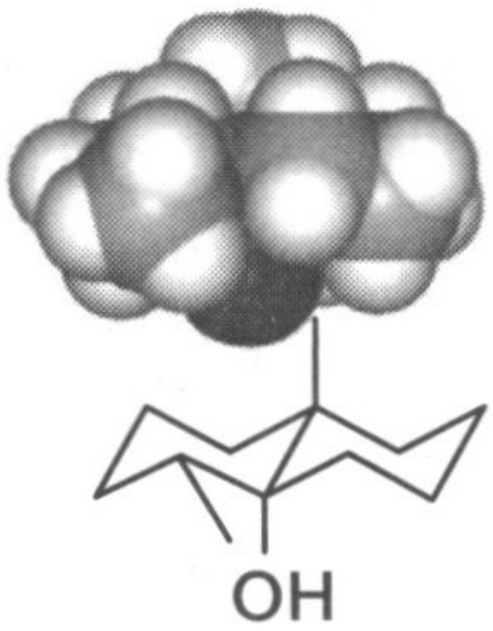
Путресцин



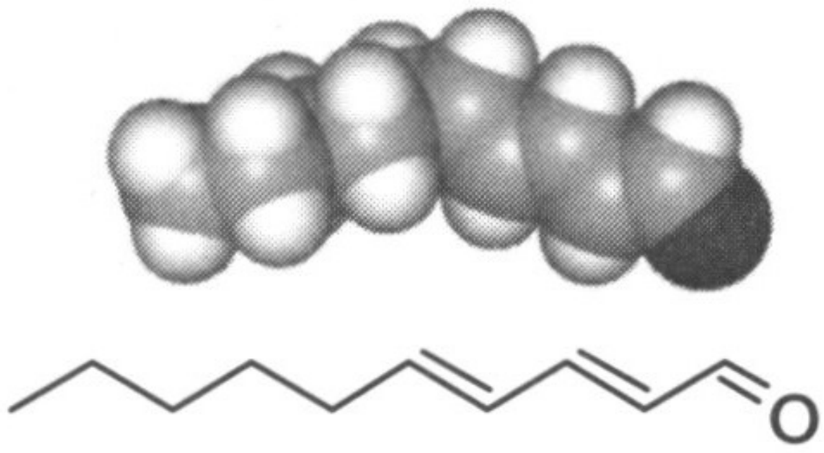
1-пирролин (гниющее мясо)



Триметиламин (запах рыбы)



Геосмин (запах земли)



2,4-нонадиеналь (прогорклый запах)

Рисунок 3. Примеры неприятных запахов: сигналы опасности, сообщающие о заражении пищи или о начавшихся в ней процессах распада.

Подобные запахи оказываются приемлемыми (и даже желанными) только благодаря культуре и образованию. Инстинктивно мы отвергаем их, но активное обучение постепенно помогает связать изначально неприятное ощущение с позитивным и приятным опытом, и в результате оно начинает напоминать не о плохом, а о хорошем. Обучение такого рода во многом определяется местной бытовой культурой. Например, жители Китая часто не разделяют наших восторгов по поводу некоторых сортов пахучего сыра: им эти запахи все равно кажутся отвратительными.

Подобная разница между популяциями не зависит от генетических факторов. Хотя большинству китайцев сыр не нравится, те из них, кто живет во Внутренней Монголии или в Синьцзяне, где молочные продукты входят в традиционный рацион, едят и любят такую пищу. То же относится и к китайцам, проведшим много времени за границей или просто в тесном контакте

с западной культурой и потому включившим некоторые ее диетические элементы, такие как сыр и виноградное вино, в круг своих пищевых привычек. Но в большинстве своем китайцы все же считают сыр омерзительным — а мы, европейцы, вряд ли согласимся отведать куколок шелкопряда, которые считаются деликатесом в корейском Сеуле.

Горький вкус — еще один наглядный пример того, как культура и образование влияют на пищевые предпочтения. Человек инстинктивно избегает горьких продуктов и относит их к неприятным. Дети вообще все без исключения не любят горькие блюда и напитки. Эта врожденная неприязнь — продукт эволюционной адаптации: горький вкус в природе связан с рядом ядовитых веществ растительного происхождения. Но, если мы совершенно уверены, что некая еда безопасна, любопытство и стремление исследовать незнакомые области восприятия часто подталкивают нас пробовать горькое и даже ценить его. Многие любят пить кофе без сахара, есть горький шоколад. Любители высоко ценят горькие ноты в букете некоторых вин, не говоря уже про газированные напитки и сорта пива, немыслимые без фирменной горчинки.

Еще один важный пример — запах, источаемый маленькими сернистыми соединениями, тиолами (их еще называют меркаптанами) и тиолэфирами (они состоят из двух углеводородных цепочек, соединенных атомом серы). Эти вещества образуются при распаде белков и происходят от двух серосодержащих аминокислот — цистеина и метионина. Они высоколетучи и обладают очень сильным неприятным запахом. Вместе с аминами, о которых скоро пойдет речь, они предупреждают, что в пище пошел процесс разложения. Их запах настолько интенсивен и отвратителен, что вызывает мгновенную реакцию отторжения и чувство опасности. Он посылает четкий сигнал мозгу — и делает это настолько эффективно, что эти соединения примешивают к кухонному газу, чтобы отталкивающий запах предупреждал нас о малейшей утечке. Сами по себе газы, используемые в бытовых плитах, — метан, пропан и бутан — абсолютно ничем не

пахнут, как и большинство других углеводородов. Без добавки серосодержащих веществ мы просто не заметили бы их присутствия в воздухе, которым дышим.

Познакомившись с омерзительным запахом тиольной группы и серы вообще, вы, наверное, очень удивитесь, когда я скажу, что некоторые относительно крупные молекулы с содержанием этого химического элемента пахнут, напротив, приятно. Создается впечатление, что, превысив определенный размер, молекулы одоранта перестают помещаться в белковый рецептор, связанный с дурным запахом, и аромат их становится другим — теперь его определяет форма молекулы. Характерный пример — соединение, отвечающее за узнаваемую ноту черной смородины: в нем тиольная группа соединена с ментановым скелетом. Есть даже целый класс приятно пахнущих веществ, в структуру которых входит атом серы, — тиазолы. Их много в аромате самых разных продуктов питания… впрочем, пока оставим их в покое.

Подобно изовалериановой и другим скверно пахнущим кислотам, тиолы могут оказаться вполне приемлемыми и даже приятными — в подходящем контексте и в низких концентрациях. Диметил-дисульфид принадлежит к этому классу и в обычных обстоятельствах ужасно вонюч, но это важный компонент аромата трюфелей. Он присутствует в них в микроскопических количествах и поэтому теряет свой агрессивный характер — по крайней мере, для тех, кто готов платить очень большие деньги за этот редкий продукт. Многие, впрочем, считают трюфели совершенно неаппетитными и стараются близко к ним не подходить — именно из-за гнилостного запаха.

Но продолжим нашу небольшую энциклопедию неприятных запахов. Еще один класс зловонных соединений — это амины (см. рис. 3). В отличие от уже рассмотренных запахов, способных в некоторых условиях стать довольно приятными, амины на редкость постоянны в своей отвратительности, где бы и в какой бы концентрации они ни содержались. Для аминов характерен один атом азота, связанный с тремя атомами углерода (третичные амины), двумя атомами углерода и одним — водорода

(вторичные амины) или одним углерода и двумя — водорода (первичные амины). Все эти молекулы, размер которых не превышает шести-семи атомов углерода, обладают очень отталкивающим запахом, указывающим, вместе с вышеупомянутыми соединениями серы, что в мясе или овощах начался процесс гниения. Распад белков, а именно двух из составляющих их 20 аминокислот — лизина и аргинина, — приводит к образованию диаминов с весьма красноречивыми названиями «кадаверин» и «путресцин».

Несмотря на столь красочные имена, оба этих соединения почти лишены запаха в чистом виде. Присутствие сразу двух аминогрупп в одной молекуле ведет к высокой гидрофильности и, как следствие, к низкой волатильности (летучести). Проще говоря, эти вещества предпочитают пребывать в воде, а не в воздухе. Настоящие химические вестники распада — это два циклических соединения, 1-пирролин (см. рис. 3) и тетрагидропиридин, получаемые соответственно из путресцина и кадаверина путем удаления молекулы аммиака. Хотя эти циклические соединения производятся в очень малых количествах, их запах очень силен, а подаваемый им сигнал — внятен, даже когда процесс разложения еще только начался.

Еще один представитель этого класса, триметиламин, предупреждает нас, что рыба уже не свежа. Он начинает вырабатываться вскоре после того, как рыба умирает, — из оксида, низколетучего (и, следовательно, лишенного запаха) вещества, которым морская рыба пользуется для компенсации осмотического давления.

Тем не менее гадкий запах этих аминов исправно помогает нам оценивать качество мяса и рыбы в холодильнике. Мы инстинктивно тычемся в них носом, чтобы решить, годятся ли они еще в готовку или уже нет. Впрочем, бывает и так, что пахнут продукты уже не очень, но мы все равно решаем, что есть их безопасно. На самом деле запах — очень ранний сигнал, способный испортить вкус блюда, даже еще не став совсем уж невыносимым. О привычке добавлять кислые ингредиенты — лимон, уксус,

вино — мы уже говорили. Они не только меняют вкус блюда, но и нейтрализуют те самые микроскопические количества аминов, триметиламина и путресцина, превращая эти соединения в нелетучие (и, следовательно, лишенные запаха) соли.

Еще один пример запаха, обычно предупреждающего об опасности, но в иных обстоятельствах кажущегося даже приятным, — геосмин. Это соединение с довольно сложной молекулярной структурой (см. рис. 3); его производят обитающие в земле микроорганизмы актиномицеты (*Actinomycetes*). В сухой среде они неактивны, но стоит дождю промочить почву, как они пробуждаются и начинают производить геосмин. Эта молекула пахнет знакомо, сильно и приятно — влажной землей после летней грозы. Характерная нота геосмина высоко ценится и широко используется в парфюмерии. Поскольку в природе микроорганизмы производят ее в крайне незначительных количествах, ученые потратили немало сил на попытки синтезировать эту молекулу в лаборатории (довольно сложная задача, учитывая ее комплексную структуру) или хотя бы имитировать ее запах с помощью других веществ с похожим строением.

Несмотря на свой приятный запах, геосмин может сигнализировать о микробном заражении; к примеру, в питьевой воде его присутствие, мягко говоря, нежелательно. В почве он нередко проникает в глубокие слои и оттуда может попасть в водопровод. Если воду не обрабатывать правильно, она может стать опасной.

Эффект концентрации

Как будто всего вышесказанного еще недостаточно, на восприятие пахучих веществ непосредственно влияет их концентрация. Запахи, приятные в низкой концентрации, часто становятся отвратительными в высокой. Это хорошо известный эффект — именно он объясняет, почему относительные концентрации компонентов сложного букета (например, у хорошего вина) так важны для его общего качества. Нечто подобное происходит

и с визуальными, или акустическими, стимулами: интенсивность сигнала и относительная сила компонентов составного произведения решающим образом влияют на восприятие и на эмоции, которые оно вызывает у зрителя или слушателя. Представьте себе идеально сбалансированное звучание инструментов в оркестре… и как легко уничтожить это приятное впечатление, если какой-то один из них вдруг решит заиграть громче всех прочих! Один и тот же свет способен влиять на наше настроение совершенно противоположным образом в зависимости от интенсивности. Сказанное верно и для других факторов окружающей среды.

Вернемся к обонянию. Еще одна молекула, пахнущая опасностью, — 2,4-нонадиеналь (см. рис. 3) — может содержаться в еде в разных концентрациях и вызывать совершенно разные эмоциональные реакции. Вместе с другими соединениями аналогичной структуры эта молекула образуется при деградации жиров. Мы уже говорили, что большинство жиров, как растительного, так и животного происхождения, содержат триглицериды — крупные и, соответственно, лишенные запаха молекулы. Когда в молекулах триглицеридов рвутся цепочки длинных жирных кислот, привязанные к глицеролу, образуются более мелкие молекулы на восемь-десять атомов углерода, в том числе 2,4-нонадиеналь. Они достаточно летучи, чтобы добраться до носа и передать предупреждение. Этот процесс возможен не только в продуктах, обычно относимых к жирам (сливочное и растительное масло, животное сало), но и в любой другой пище, где есть хоть немного жиров: в мясе, орехах, кофе, шоколаде, выпечке и др.

В молоке и молочных продуктах триглицериды могут распадаться до изначального глицерола и коротких жирных кислот с их типичным потливо-сырным, подчас довольно сомнительным запахом. Однако жирные кислоты с более длинной цепочкой тоже состоят из триглицеридов: в растительных маслах присутствуют только длинные жирные кислоты, от 16 до 18 атомов углерода. Оливковое масло, например, состоит из триглицеридов, в молекулах которых содержится всего несколько жирных

кислот, и 75–80% из них приходится на олеиновую (18 атомов углерода с двойной связью в середине). Молекулы с такой длинной цепочкой не слишком летучи и пахнут очень слабо.

Итак, о том, что в продукте начались реакции распада, нас предупреждает запах гнилостных соединений, таких как 2,4-нонадиеналь и ему подобные. Эти химические вещества возникают в результате целого ряда различных реакций, начиная с окисления атома углерода рядом с двойной связью под воздействием свободных радикалов и заканчивая распадом химических связей вокруг центра молекулы. Иными словами, если жирная кислота содержит 18 атомов углерода и двойная связь располагается посередине, как в случае олеиновой кислоты, продуктами ее распада будут альдегиды по восемь, девять или десять атомов углерода. Из-за своего относительно малого размера и свойств альдегидной группы, неохотно вступающей в контакт с водой (гидрофобия), эти соединения куда более летучи, чем их родители — длинные жирные кислоты. Все они пахнут похоже: типичную прогорклую ноту можно почуять и в бутылке растительного масла, которую на несколько дней оставили незакрытой, и в куске забытого в холодильнике сливочного масла, и в пакетике застоялого арахиса.

Поразительно, но альдегиды на девять атомов углерода, сходные по структуре и запаху с этими малоприятными соединениями, встречаются (хотя и в очень низких концентрациях) в овощах, в частности в огурцах, и, как ни странно, в арбузе. При таком низком содержании (несколько частиц на миллиард) острый, неприятный прогорклый запах исчезает, оставляя взамен только свежие и зеленые ноты.

Но каким образом одно и то же соединение может играть настолько разные роли? Психология наверняка могла бы предложить очень пространное объяснение. Тот факт, регистрируется ли обонятельное ощущение как приятное или неприятное, во многом зависит от того, как мозг обрабатывает сенсорные импульсы, какие воспоминания — хорошие или плохие — у нас ассоциируются с данным конкретным запахом и какой смысл мы

вкладываем в ольфакторный опыт. Мы уже убедились, что один и тот же запах в зависимости от контекста может читаться как привлекательный или отталкивающий — точно так же, как одно и то же слово в разных предложениях может означать разные вещи. Изовалериановая кислота отвратительна в поте немытого человека, но может оказаться чарующей в зрелом сыре.

Однако мы еще не до конца объяснили, почему запахи меняются в зависимости от концентрации. Есть и другие факторы, относящиеся к «харду» нашей обонятельной системы — к ее физиологической и биохимической части. Давайте попробуем представить себе встречу молекулы пахучего вещества с ее специфическим ольфакторным рецептором. Сразу же оговорим, что одно соединение может распознаваться более чем одним рецептором; каждый из распознавших его рецепторов выдаст сигнал, и все они будут разной интенсивности. Если вспомнить метафору с ключами и замками, сформулировать можно так: один ключ подходит ко многим замкам, но открывать их будет с разной эффективностью.

Представьте, что вам дали ключ и попросили открыть им как можно больше замков, которые, в свою очередь, бывают нескольких разных типов. К концу эксперимента окажется, что большинство открытых замков относятся к тому типу, в который ключ легко входит и проворачивается без усилий. Будут и другие — к которым ключ тоже подходит, но требует нескольких попыток и приложения значительных усилий.

Вернемся к молекулам и рецепторам. Для простоты давайте предположим, что с нонадиеналем способны взаимодействовать только два рецептора — промаркированные как «прогорклый» и «зеленый», — но для их активации необходимы разные концентрации одоранта. «Прогорклый» рецептор способен засечь соединение только при достаточно высокой концентрации, а вот «зеленый» гораздо более чувствителен. Поэтому отвратительный характер запаха делается заметным при высоком содержании компонента, в то время как низкое активирует «зеленый» рецептор и подарит вам приятное, свежее ощущение.

Но и сейчас картина все еще неполна: она может включать и другие интересные явления. Почуяв неприятный, прогорклый запах, мы больше не слышим эту свежую зеленую ноту, даже несмотря на то, что «зеленый» рецептор в нашей модели гораздо чувствительнее «прогорклого». Весьма вероятно, что дурные запахи, сигнализирующие об опасности, наш мозг избирательно усиливает, одновременно снижая «громкость» других, мешающих сигналов. Ученые пока еще не продемонстрировали механизм избирательного усиления на физиологическом уровне, однако наш повседневный опыт убедительно поддерживает эту гипотезу. Мы замечаем неприятный запах пищи (те же амины в рыбе или мясе), и, хотя в сравнении с другими нотами он может быть довольно слаб, само его наличие сразу портит всю картину. Неприятный запах практически невозможно убрать, замаскировав приятным. Освежители воздуха, призванные сделать помещение благоуханным, наложив сильный цветочный аромат на какой-то менее приятный, обычно с треском проваливают задачу. Точно так же трудно исправить скверный вкус и аромат пищи, заглушив их пряностями.

Подобное же избирательное усиление сенсорных сигналов имеет место и в области других физических чувств — например, слуха. Даже в самом шумном окружении (общественный транспорт, громкая музыка на дискотеке или когда несколько человек одновременно разговаривают за столом во время ужина) мы нередко можем сконцентрироваться на каких-то важных для нас звуках — чьи-то слова, музыка, звонящий телефон, — переведя остальное в режим «фона». А как отчетливо слышна одна-единственная фальшивая нота посреди оркестровой симфонии! Во всех этих примерах мы бессознательно уделяем внимание какому-либо определенному сигналу и, как следствие, избирательно усиливаем его.

Возвращаясь к запаху огурцов, давайте вспомним, что этот овощ нравится далеко не всем. Некоторые люди питают к нему искреннее отвращение, и единственный ломтик огурца способен испортить им салат. Можно предположить, что у этих людей

«прогорклый» рецептор более чувствителен, чем в среднем по выборке, и активируется даже самыми низкими концентрациями нонадиеналя и прочих альдегидов, присутствующих в аромате огурца.

Приятные запахи

До сих пор мы с вами рассматривали частные случаи неприятных запахов, продуцируемых одним-единственным химическим соединением. В отличие от большинства запахов, во всех этих примерах запах связан с наличием у вещества конкретной химической группы — карбокси-кислотной или аминовой, — а не с общей формой молекулы. Такие группы дают четкие, грубые, внятные запахи, не особо меняющиеся при незначительных модификациях химической структуры. Эти их свойства мы связали с тем, что такие запахи обычно сигнализируют об опасности для здоровья и жизни.

Однако существуют и примеры веществ, чей приятный запах тоже объясняется какой-то одной химической структурой. В своем путешествии в науку об обонянии мы встретим немало таких, хотя в целом они все равно остаются исключениями. Давайте рассмотрим четыре примера с очень знакомыми запахами — два простых спирта и два ароматических соединения (см. рис. 4). У первого из них — всего шесть атомов углерода и очень узнаваемый запах свежескошенной травы. Это цис-3-гексенол, или спирт листьев. Второй немного крупнее — у него восемь атомов углерода. Он называется 1-октен-3-ол (октенол) и служит характерным натуральным одорантом грибов. Просто поразительно, насколько яркие эмоции и воспоминания вызывает эта молекула: лес, ковер палой листвы и прячущиеся в ней дикие грибы. Если вам удастся обзавестись этим химикатом, одна его капля доведет до совершенства любой дешевый соус.

Пахучее вещество сладкого перца, 2-изобутил-3-метоксипиразин, и эвгенол, придающий гвоздике (пряности) ее сильный, выразительный аромат, — еще два примера всем хорошо

знакомых запахов, порождаемых одним-единственным чистым химическим соединением. Во всех этих случаях (и не только в них) те же соединения отвечают и за характерные вкусы натуральных продуктов.

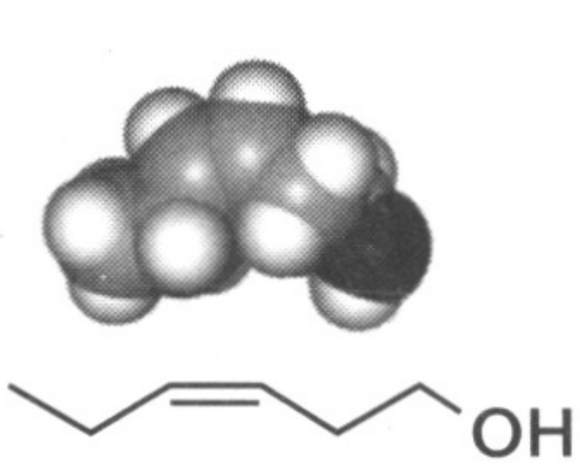
У перечного одоранта, 2-изобутил-3-метоксипиразина, есть ряд любопытных свойств. Эту молекулу вырабатывает растение — сладкий перец. Наша наука об обонянии, как вы помните, еще совсем молода, но на всем протяжении ее недолгой истории это вещество оставалось в центре всеобщего внимания как один из самых сильных на свете одорантов. Его ольфакторный порог (самая низкая концентрация, какую только способен воспринять человеческий нос) — всего несколько частиц на тысячу миллиардов. Это примерно как растворить крошечную капельку вещества, всего в несколько миллиграммов, в тысяче кубометров воды (спортивный плавательный бассейн).

Учитывая столь могучий характер запаха, перец производит микроскопическое количество пиразина — засечь его очень нелегко. Открыл это вещество в конце 1960-х годов Рон Баттери — он работал в Беркли (штат Калифорния), в одной из четырех крупных лабораторий Сельскохозяйственного департамента США. Тот же ученый первым обнаружил и геосмин, одорант с земляным запахом, о котором мы с вами недавно говорили.

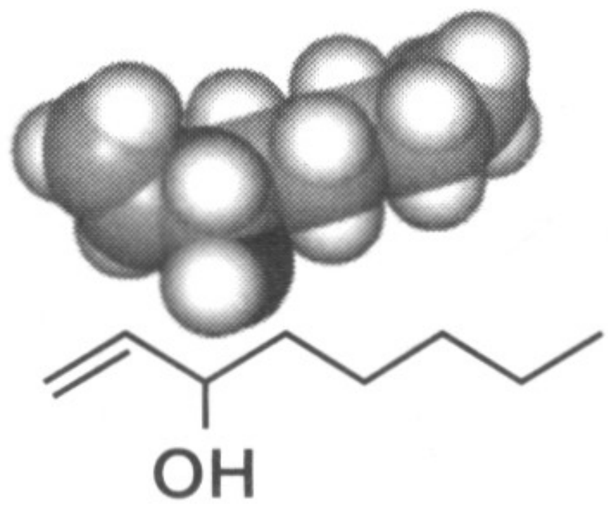
Идентифицировать эти соединения, присутствующие в биологических источниках в очень небольших количествах, стало возможно только с помощью масс-спектрометра в сочетании с газовым хроматографом. Эта техника, сейчас совершенно обычная для любой лаборатории и необходимая всякому ученому, занимающемуся анализом запахов, в то время была относительно новой. Рон Баттери, по случаю занимавший соседнюю лабораторию с Джоном Эймуром, у которого я учился в постдокторантуре в 1975 году, собрал свою машину сам, из запчастей.

Ученые выдвинули гипотезу, что из-за своего сильнейшего запаха пиразин должен подсоединяться к соответствующему ольфакторному рецептору каким-то очень прочным и уникальным способом. А значит, его можно использовать как наживку, чтобы

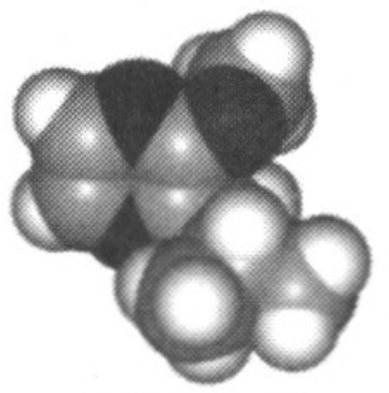
выудить этот рецептор из сложного «супа», получаемого при экстракции белков из биологической ткани. Многие лаборатории не один год использовали это соединение для биохимических исследований. Такой подход ничего не дал для идентификации ольфакторных рецепторов (о причинах мы поговорим немного позже), зато принес другое интересное открытие: целый новый класс белков, способных связывать и распознавать разные пахучие вещества и феромоны. С подробностями этой истории вам придется подождать до следующей главы.



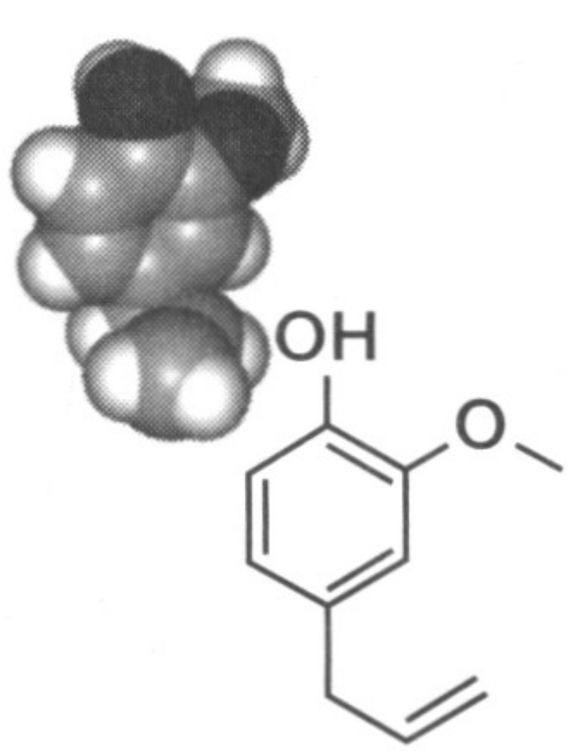
Цис-3-гексенол
(зеленый запах)



Октенол
(грибной запах)



2-изобутил-3-метоксипиразин
(сладкий перец)



Эвгенол
(гвоздичный запах)

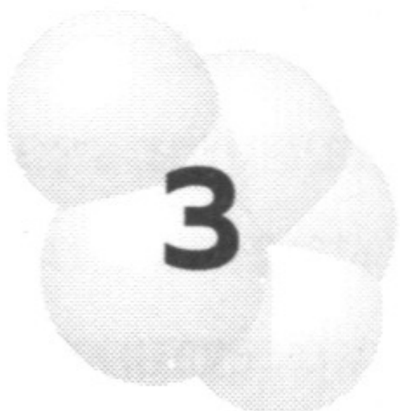
Рисунок 4. Примеры приятных и хорошо знакомых всем запахов, зависящих от одного химического соединения. Два спирта, цис-3-гексенол и октенол, несмотря на свое химическое сходство, пахнут по-разному: первый — это типичный зеленый запах свежескошенной травы; второй обладает явственно грибным характером. Остальные две молекулы — это ароматические соединения, различные по структуре и по запаху. 2-изобутил-3-метоксипиразин — летучее соединение, придающее сладкому перцу его типичный аромат; эвгенол — пряный запах гвоздики.

Вот история из моей собственной жизни — специально для тех, кто не в курсе, насколько запах 2-изобутил-3-метоксипиразина похож на свежий перец. Как-то раз я синтезировал изрядное количество этого соединения для своих биохимических экспериментов. Моя одежда вся им пропахла, а нос уже настолько привык, что совершенно перестал его различать. Сам я не имел ни малейшего понятия о том, какое ароматное облако меня окутывает, но другие, кажется, воспринимали меня как один большой сплошной сладкий перец. После работы я сел в автобус и поехал домой; мои соседки по салону некоторое время принюхивались, а потом принялись выяснять друг у друга, кто из них купил свежие перцы и где их удалось достать. Стояла зима, и в те годы овощи не по сезону были очень редки. Я молчал, краснел, потом достал книгу и постарался спрятаться за нею, — правда, запах спрятать не удалось. Так я и ехал до самой своей остановки. Ну хотя бы пахло довольно приятно — словно в сырой зимний вечер вдруг повеяло летним теплом.

А вот студентам Леопольда Ружички повезло меньше. В начале XX века он занимался синтезом стероидов, и в том числе андростенона, зловонного соединения, содержащегося в слюне кабанов, — мы уже говорили о нем в конце первой главы. В 1939 году Ружичка получил за свои исследования Нобелевскую премию в области химии, разделив ее с Адольфом Бутенандтом (которого больше помнят по открытию первого феромона у насекомых, чем по этой работе со стероидами). Увы, в те далекие времена жители Цюриха не смогли оценить этот фундаментальный труд и отказались ездить с его учениками в общественном транспорте: от них, видите ли, пахло застарелой мочой.

Эвгенол — химическое соединение, обладающее узнаваемым гвоздичным запахом, и притом очень мощным: его можно засечь даже в концентрации нескольких миллиграммов на 10 000 литров (это примерно большая винная бочка). Вино здесь тоже фигурирует не случайно. Эвгенол и родственные ему вещества сообщают винам, выдержанным в бочках, характерную древесную ноту, так как образуются при распаде лигнина.

Итак, мы с вами попробовали лишь несколько отдельных запахов — а ведь вокруг нас их на самом деле тысячи, и все они добавляют характера событиям повседневной жизни. Приятные и отвратительные, свежие и затхлые, запахи еды, цветов, трав, специй, ароматы природы и человеческой деятельности… У каждого из них свой нрав, но все без исключения умеют запускать эмоциональные реакции и возвращать в настоящее живые картины прошлого. В третьей главе мы попробуем составить из запахов и их химических структур что-то вроде карты — возможно, она поможет нам начать ориентироваться в этом хитром лабиринте.



3

ВЫНЮХИВАЯ ПУТЬ

Прогулка среди запахов

ОЛЬФАКТОРНАЯ КАРТА ХИМИЧЕСКИХ СТРУКТУР

Во второй главе мы нанесли визит вежливости некоторым знакомым запахам и познакомились с их химической структурой. Наше путешествие в мир молекул и ароматов только началось, но мы уже рискуем заблудиться в окружающем разнообразии. Чтобы продолжить путь по этим неизведанным землям, нам позарез нужны карта и путеводитель — ведь типов запахов так много: цветочные, фруктовые, бальзамические, мускусные, древесные, мятные и многие, многие другие. Имея в своем распоряжении карту, можно сориентироваться, где мы находимся в настоящий момент и что будет там, куда мы идем. Встретившись с прогорклым запахом, можно ли сделать его свежее? Для этого нужно удлинять углеродную цепочку или, наоборот, укорачивать? Насколько камфара далека от мяты и скипидара?

И, если уж на то пошло, бывают ли вообще в природе ольфакторные карты? С чего начать новоиспеченному путешественнику?

Давайте попробуем найти себе опорные точки и набросать маршруты. Но помните, что мир запахов в действительности

слишком сложен, чтобы его можно было охватить простой схемой, нарисованной на листе бумаги. Наша первая задача — установить связи между похожими запахами и соотнести их с типичными химическими структурами. Затем мы можем поиграть с ними, добавляя, удаляя или меняя те или иные элементы, и посмотреть, как от этого станет меняться запах. Это будет как прогулка по улицам и перекресткам воображаемого города, где у каждого топографического объекта есть точный адрес в виде химического семейства, функциональных групп и структурных особенностей.

Фантазия — хорошее дело. Она поможет нам нарисовать карту молекул пахучих веществ. Карта, конечно, выйдет крайне упрощенная и не очень подробная, но сориентироваться в новом пространстве она однозначно поможет. Гуляя по этому сказочному городу, мы будем нюхать разные запахи и искать дорогу, руководствуясь исключительно обонянием. Что ж, вперед, и пусть нас ведет нос!

Для простоты игры карта наша будет двумерная: двигаться можно только на север, юг, запад или восток. А вот для описания самих молекул измерений понадобится уже больше. Если нас интересует запах молекулы, ее структуре придется задать три параметра: размер, форму и положение функциональной группы. Из них только размер можно выразить в цифрах — например, через молекулярную массу. В плане формы у нас есть линейные молекулы, разветвленные цепочки, плоские кольца ароматических соединений, гнутые или перекрученные кольца, двойные и тройные кольца, организованные в трехмерные несущие конструкции, — причем они еще могут выпускать боковые цепочки в разных направлениях. И таким вариациям нет числа.

Таковы проблемы, с которыми придется столкнуться начинающему картографу, — и их поистине достаточно, чтобы сбить с него спесь и лишить самообладания. Но попытка не пытка — давайте смело прибегнем к вопиющим упрощениям! Возьмем за отправные точки три типа устройства: молекулы с открытой цепочкой (линейной или разветвленной); кольца (плоские и не

совсем) и трехмерные структуры. Строго говоря, все молекулы, кроме ароматических, организованы в трех измерениях, но пока что мы оставим такие подробности за скобками и будем придерживаться элементарной детсадовской систематики.

Начав с самых простых молекул, попытаемся двигаться от них в разных направлениях, отмечая, какой запах получается в результате. По ходу такой прогулки мы станем менять характеристики по одной: скажем, брать вот такую функциональную группу вместо вот эдакой, переставлять ее в пределах молекулярного скелета, наращивать длину цепочки, замыкать кольца или раскрывать молекулу в третье измерение.

Как мы уже отмечали, запах небольших молекул в основном определяется природой функциональной группы: амины пахнут разложением, сернистые соединения — гниением, карбоксильные кислоты — потом, а мелкие представители семейства спиртов — слабо и неопределенно. Эти запахи мы оставим за пределами города — пусть они будут заставами, вроде руин старых поселений, которые в план новой застройки не вошли.

Начнем со спиртов. Только когда длина цепочки достигает шести атомов, у молекулы появляется характерная зеленая нота. Спирты с длиной цепочки, не превышающей пяти, пахнут слабо и, так сказать, безлико. Но вот на маршруте внезапно возникает цис-3-гексенол со своим запахом свежескошенной травы (мы с ним уже встречались, см. рис. 4): пусть это будет сад и в нем — зеленая лужайка. Нота очень яркая, узнаваемая и отличная от других зеленых запахов. Учуять ее можно, только когда трава уже скошена, так как вещество синтезируется прямо на месте при распаде клеток и перемешивании их содержимого. Из-за этого ферменты, до того благополучно прятавшиеся в изолированных резервуарах, смогли вступить в контакт с химическими прекурсорами (предшественниками) и породить на свет летучий цис-3-гексенол.

Но зачем нужен такой сложный процесс? Неужели только для того, чтобы мы могли насладиться восхитительным запахом? Точного ответа у науки до сих пор нет, но подобные явления

встречаются достаточно часто. Когда растение ранят (механически, по естественным причинам, или, допустим, его ест пасущийся скот, или кусают насекомые), оно начинает производить вещества, призванные компенсировать ущерб: смолу, чтобы покрыть рану, или горький яд, чтобы сделаться несъедобным для агрессора, — и среди этих соединений есть и летучие. Сейчас ученые рассматривают эти химикаты как потенциальные сигналы опасности для других растений. До совсем недавней поры такую идею отнесли бы к разряду научной фантастики, но сейчас у нас появляется все больше доказательств в поддержку теории химической коммуникации. Возможно, растения действительно общаются друг с другом при помощи летучих молекул.

Можно даже сказать, что у растений есть чувство обоняния… хотя само слово «чувство» звучит несколько странно в применении к организмам, не имеющим нервной системы. Биохимические механизмы, позволяющие засечь и распознать такие химические послания, еще не изучены, но сама гипотеза — что растения сообщаются между собой при помощи химических веществ — не так уж странна. Другие организмы — от бактерий и грибов до высокоорганизованных млекопитающих — этот способ уже вполне освоили.

Давайте двинемся дальше по улице, где наращивают атомы углерода в цепочке, но сохраняют алкогольную группу в конце: запах все еще зеленый по характеру, но вот появляется робкая цитрусовая нота — где-то между девятью и десятью углеродами. Сделайте цепочку еще длиннее — и в ундеканоле и додеканоле станет очевиден цветочный оттенок. Еще несколько углеродов — запах становится слабее и бесцветнее. Вернемся назад и уйдем на параллельную улочку, где нас поджидает семейство альдегидов. Здесь нам встретятся запахи, более или менее похожие на соответствующие спирты: зеленый — у гексаналя и гептаналя, цитрусовый — у октаналя и едкий, прогорклый — у тех, кто насчитывает в цепочке девять и десять атомов углерода: с этими веществами мы уже познакомились, когда изучали продукты распада жиров (см. рис. 3). Свернем еще на одну параллельную

улицу: там по той же нумерации домов располагаются карбоксильные кислоты. В самом начале — с характерным неприятным потливо-сырным запахом (масляная и валериановая кислоты); дальше, по мере удлинения цепочки, к ним примешиваются зеленые и прогорклые тона.

Но давайте вернемся к октаналю и воспользуемся возможностью свернуть в проулок: структуру молекулы мы сохраним неизменной, но переместим алкогольную группу на третью позицию в цепи. Эта химическая группа чрезвычайно важна для хорошего взаимодействия одоранта с белком принимающего рецептора, так как только она способна выстроить относительно сильную водородную связь. Такая модификация радикально меняет запах, делая его грибным. Добавим двойную связь на первой позиции, и пожалуйста — перед нами снова то особое соединение, октенол (также называемый 1-октен-3-ол), отвечающее за узнаваемый аромат лесных грибов (рис. 4). Еще можно попробовать поменять функциональную группу с алкогольной на кетоновую. Для этого всего-то и нужно, что реакция окисления, которая происходит сама собой, если дать грибам высохнуть на воздухе. Запах при этом не особо изменится: сушеные грибы все еще пахнут грибами.

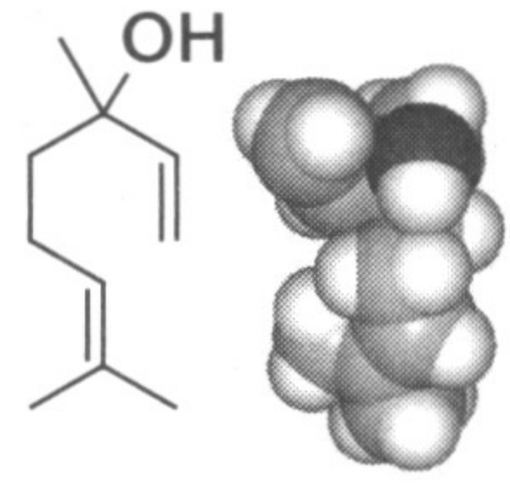
Сравним две молекулы, с которыми мы познакомились в этой первой части обзорного тура по городу: травяной спирт цис-3-гексенол и грибной спирт октенол. Оба принадлежат к одному и тому же химическому классу — классу спиртов, — но пахнут при этом совершенно по-разному. Важнейшая структурная разница заключена в положении спиртовой группы, –OH. Если попробовать представить себе, как эти молекулы станут взаимодействовать с комплементарными связывающими полостями своих рецепторов, можно логически предположить (опираясь на фундаментальные тезисы органической химии), что за сцепление с рецептором отвечает именно алкогольная группа, так как это единственный сегмент молекулы, способный образовывать достаточно прочную связь. Получается, что две молекулы будут взаимодействовать со своими рецепторами, так сказать,

в разной ориентации. Ориентировочный профиль травяного одоранта, у которого функциональная группа расположена на конце молекулы, более линеен и может входить во что-то вроде туннеля, а вот грибному нужно свободное пространство по обе стороны от функциональной группы, чтобы оптимизировать взаимодействие внутри связывающего кармана.

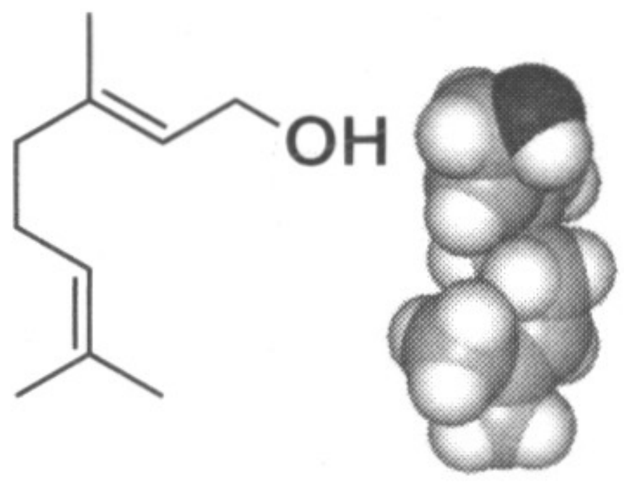
Можно еще сравнить грибной октенол с земляным геосмином (рис. 3). В плане структуры эти две молекулы выглядят совершенно по-разному. А вот с точки зрения ориентационного профиля между ними есть кое-что общее: в обоих случаях крючок — алкогольная группа, сильнее всего цепляющаяся за рецептор, — находится более-менее в середине молекулы. Далее: у обоих одорантов по обе стороны от –OH-группы находятся гидрофобные сегменты. Сходство становится еще очевиднее, если рассмотреть трехмерные пространственные модели молекул — так будет проще представить себе их реальную форму. Не правда ли, мысль о похожих запахах напрашивается сама собой? И верно, не так уж они далеки друг от друга: у обоих в характере запаха есть нечто слегка плесневелое.

Если увеличить размер молекулы и обратиться к пахучим веществам в десять атомов углерода, мы сразу окажемся в куда более густонаселенной части города. Тут непременно будет сад или парк с целой толпой интересных химических соединений натурального происхождения с весьма приятными запахами. У всех этих молекул будет общий скелет из восьми атомов углерода подряд в цепочке, от которой отходят в стороны еще два, на позициях 3 и 7. На первом углероде обычно располагается функциональная группа.

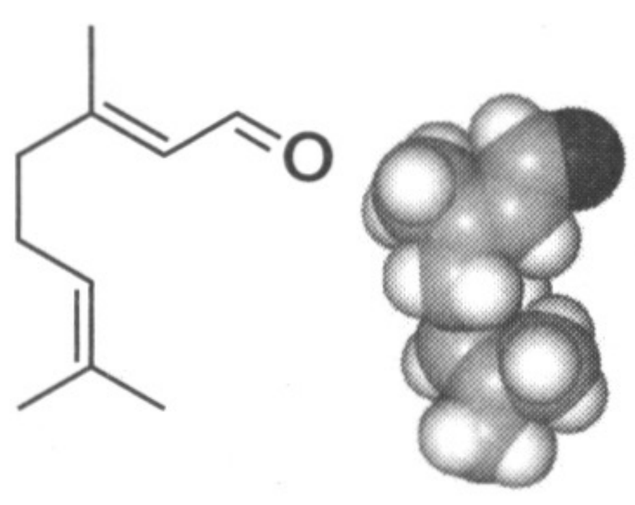
Эти вещества известны под общим названием терпенов или терпеноидов — в зависимости от того, кто они такие: просто углеводороды или с функциональной группой. Вот вам два примера: гераниол и линалоол — два цветочных одоранта; цитронеллол и цитраль — два цитрусовых. Их структуры и молекулярные модели показаны на рисунке 5 — вместе с другими терпеноидами, которые мы как раз хотели вам представить.



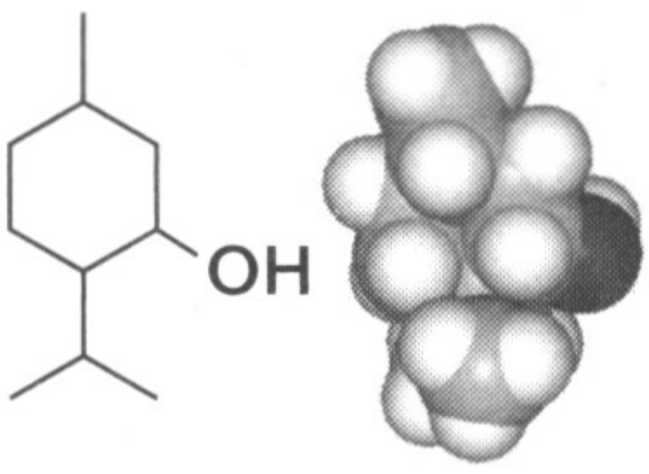
Линалоол
(цветочный запах)



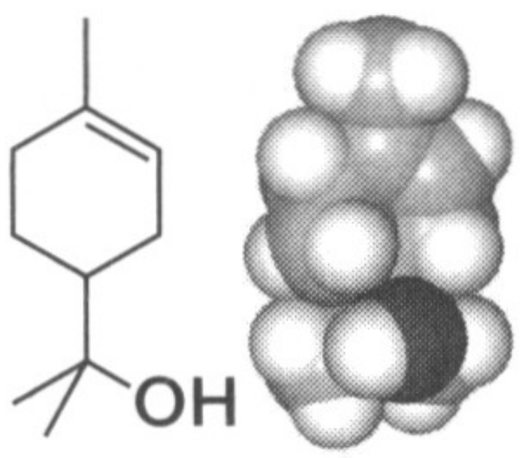
Гераниол
(цветочный запах)



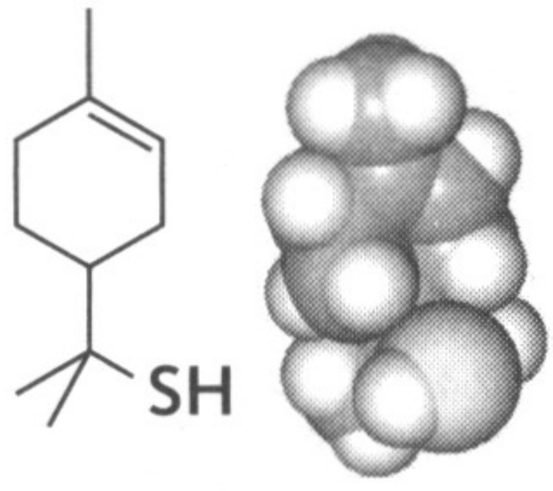
Цитраль
(лимонный запах)



Ментол
(мятный запах)



α-терпинеол
(цветочный запах)



p-ментен-8-тиол
(грейпфрутовый запах)

Рисунок 5. Примеры терпеноидов, отвечающих за свежие приятные ароматы многих растений. Во всех этих летучих соединениях обычно присутствуют цветочные, мятные и фруктовые ноты, однако у каждого — свой отличительный характер.

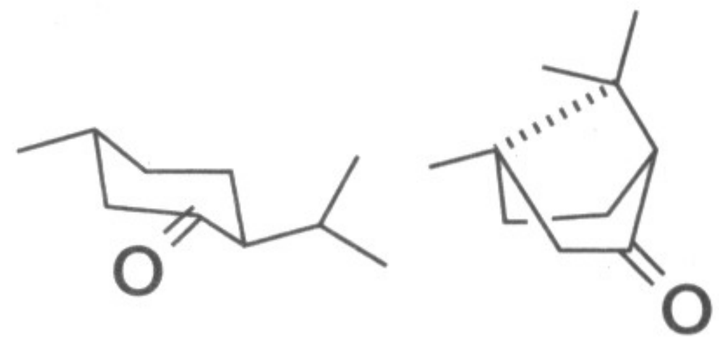
Все они — натуральные соединения, ответственные за узнаваемый аромат цветов, цитрусовых листьев и некоторые другие не менее приятные ноты. Еще к этому же семейству принадлежат ментол и ментон, хотя форма у них совершенно другая. Достаточно будет добавить одну-единственную связь между первым и шестым атомами углерода, чтобы получить циклическую структуру цитронеллола и иже с ним. Форма у этих циклических соединений все равно будет не плоская: лучше всего представить ее себе в виде эдакого удлиненного стульчика. На самом деле мы, химики, так эту структуру и называем: «конформация кресла». Ментол и ментон обладают сильным и безошибочно узнаваемым ароматом мяты — неудивительно, что они входят в летучие соединения, содержащиеся в листьях этого растения. Есть там, однако, и другие соединения: пулегон, пиперитон (чье

название произошло от ботанического наименования мяты, *Mentha piperita*) и другие. Все они делают природный букет разных сортов мяты богаче, сложнее и характернее. Точно так же музыкальная нота обретает глубину и комплексность в сопровождении своих высших гармоник.

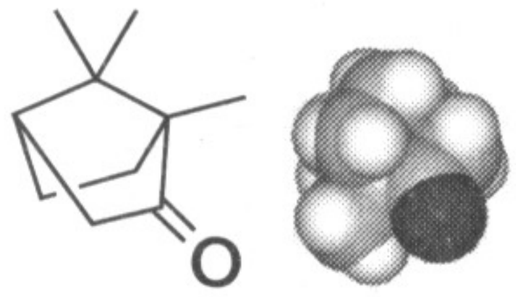
В природе встречается бесчисленное количество терпеноидов, и у каждого — свой уникальный ольфакторный профиль, но есть и общие черты. Давайте чуть-чуть модифицируем молекулу ментола и посмотрим, что получится. Если передвинуть –OH-группу на позицию 8, получится α-терпинеол, интересный одорант с цветочным запахом. Вот вам еще одно свидетельство родства между пахучими веществами с открытой цепочкой (такими как линалоол) и циклическими.

Еще два дериватива, с –SH-группой на том же скелете, пахнут совсем не плохо, как можно было бы предположить по гнилостному запаху малых меркаптанов (см. рис. 3). P-ментен-8-тиол пахнет грейпфрутом, а если добавить кетоновую группу на позицию 3 этой молекулы, получится типичная интенсивная нота черной смородины. И снова в определении запаха бóльшую роль играет сама форма молекулы, а не тип ее функциональной группы.

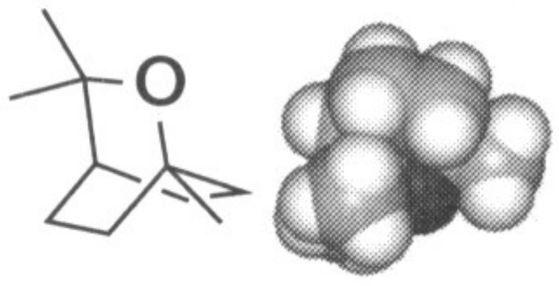
От мяты не так уж далеко до камфары. Эти две ноты вместе присутствуют в запахе некоторых растений. Когда кого-то просят узнать и назвать запах, их даже часто путают между собой. А потому, стоит нам только завернуть за угол, мы окажемся в квартале, населенном очень интересными химическими структурами. Все это выглядит как странные архитектурные эксперименты, но, если приглядеться пристальнее, сразу станет видно, как они на самом деле похожи на ментол и прочие уже изученные нами терпеноиды. Ментон очень легко превратить в изомер камфары (разница будет только в положении карбонильной группы), соединив два атома углерода одной связью. На рисунке 6 ментон показан в конформации «лодочка» — она менее стабильна, чем «стульчик», но более удобна для демонстрации сходства между двумя одорантами.



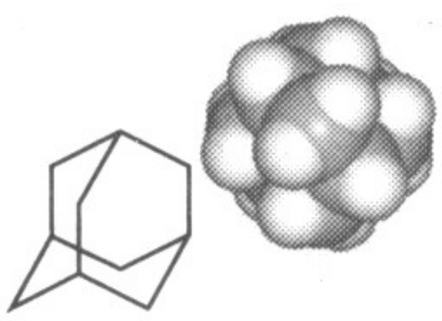
Ментон («стульчик») **(мятный запах, «лодочка»)**



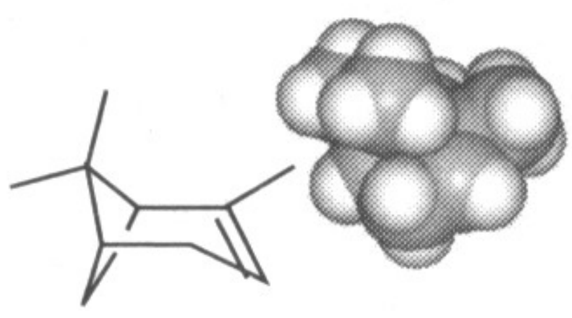
Камфара (камфарный запах)



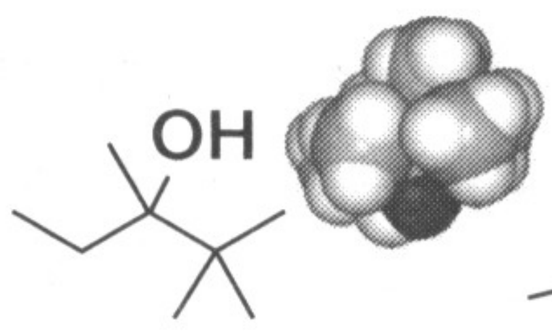
Цинеол (бальзамический запах)



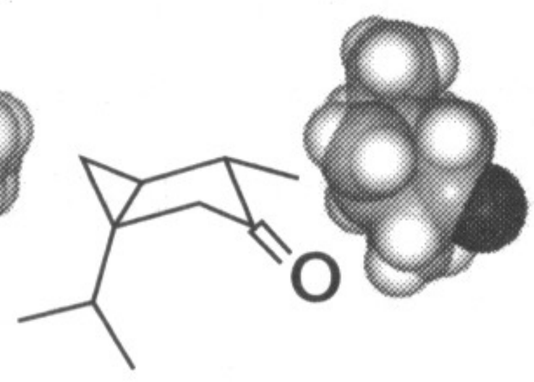
Адамантан (камфарный запах)



α-пинен (скипидарный запах)



Триметилпентанол (камфарный запах)



β-туйон (мятный, шалфейный запах)

Рисунок 6. Соединения с камфарным запахом уникальны в своем роде, так как по форме они почти круглые. Саму камфару можно представить как ментон с дополнительной связью между двумя атомами углерода. Другие соединения с камфарным запахом принадлежат к разным химическим классам и обладают на первый взгляд разными структурами. Все они, однако, имеют общие черты с камфарой: средний размер и сферическую форму.

В итоге мы получили почти сферическую молекулу — это видно по пространственной модели. Учитывая такую симметричную структуру, положение функциональной группы (кислород, соединенный с кольцом двойной связью) становится неважным — все точки на поверхности сферы эквивалентны друг другу. Поэтому в природе встречается множество соединений среднего размера (около десяти атомов углерода) и круглой формы с типичным запахом камфары.

Весьма распространенные примеры — цинеол (его еще называют эвкалиптол; это, как явствует из названия, основной ароматический компонент эвкалиптовых листьев) и фенхон; оба они очень близки к камфаре по структуре. А вот что уже более удивительно (но совершенно объяснимо на основании того, что мы с вами уже знаем), так это всякие синтетические химические

вещества: не будучи связаны с камфарой, они тем не менее издают очень похожий запах. Таковы, например, адамантан или соединения наподобие триметилпентанола, вообще обладающие открытой цепочкой. Молекула адамантана имеет интересную структуру: если воспроизвести ее в трех измерениях много раз, она образует скелет, где соединенные друг с другом атомы углерода повторяют решетку алмаза. Адамантан можно поворачивать в любом направлении на 90 градусов, и выглядеть он при этом будет одинаково — в точности как кристалл алмаза.

У других натуральных и синтетических веществ общий камфарный характер может включать и другие ноты, как, например, у двух изомеров пинена, α- и β-. Один из них показан на рисунке 6, другой отличается от него только положением двойной связи. Запах таких соединений описывается как «скипидарный»: эта нота похожа на камфарную, но не идентична ей. Эти два пинена — редкие примеры углеводородов с приятным узнаваемым запахом. Название химикатов выдает их происхождение — сосновую смолу, основными ингредиентами которой оба и являются, отвечая за свежий аромат соснового бора.

Еще одна странная с виду молекула — туйон, содержащий необычное и характерное кольцо из трех элементов, посаженное на уже знакомый нам ментоновый скелет. Туйон — основной ароматический компонент шалфея: он хорошо пахнет, но при этом ядовит — хотя и не в тех малых дозах, которые добавляют аромата мясу и прочей гастрономии.

А тем временем мы покидаем сад с цветочными терпенами и неторопливо продвигаемся в сторону главного городского рынка, где нас окутывает свежий аромат трав: мятные ментол и пиперитон, камфарный розмарин, туйоновый шалфей. Прежде чем уйти от травяного прилавка, давайте приглядимся повнимательнее к молекуле ментола.

Не довольствуясь пухлой, почти сферической структурой с камфарным запахом, мы можем попробовать сплющить шесть углеродов кольца, сделав композицию плоской, одномерной — и превратив ее в то, что химики называют ароматическим

соединением. Вещества, о которых мы уже говорили раньше в этой главе, представляют собой производные бензола (или других сходных с ним колец) — плоские и отвечающие ряду других структурных требований. Сам термин «ароматический» свидетельствует об их происхождении. Соединения, придающие аромат специям, жареному мясу, жареной картошке и большинству других прошедших термическую обработку блюд, являются ароматическими в химическом смысле слова именно потому, что они родственны бензолу, однако термин в чистом виде указывает, что они в большинстве своем еще и приятно пахнут.

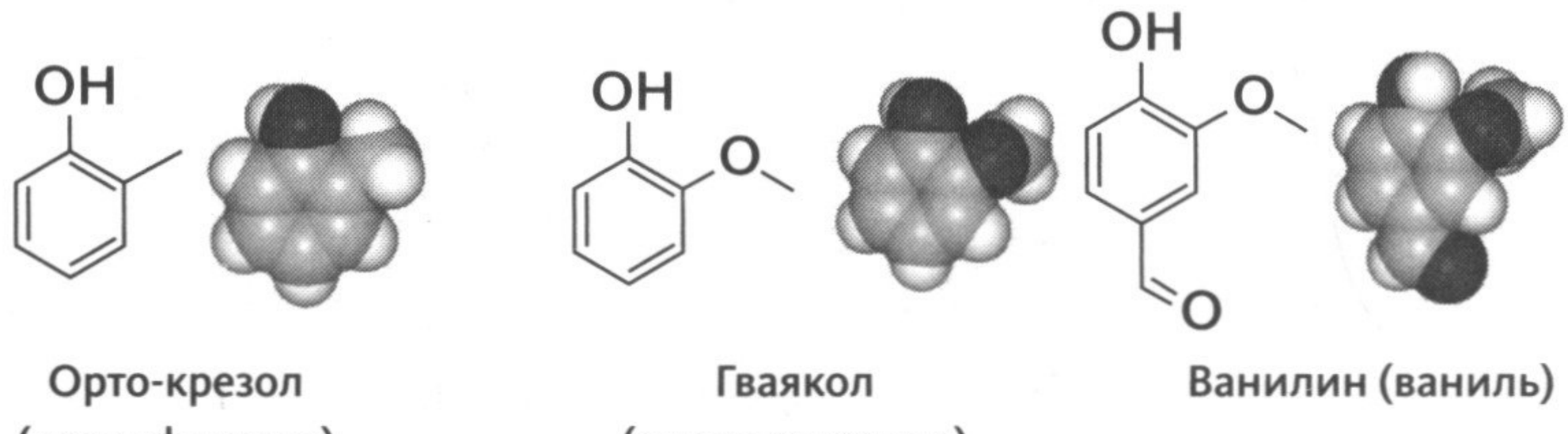
Уплощенный ментол превращается в тимол: эту молекулу можно рассматривать как связующее звено между травами (производными терпена) и специями (ароматическими молекулами). Название «тимол» происходит от тимьяна: аромат этой травы состоит почти исключительно из него.

Тимол принадлежит к классу фенолов: это соединения, у которых гидроксильная группа связана непосредственно с бензольным кольцом. Химические свойства этой группы –OH совсем не такие, как у алкогольной группы того же ментола. Фенолы более кислые, чем спирты, лучше растворяются в воде и легко вступают в реакцию со многими соединениями. Особенно охотно они окисляются, и некоторые их производные, как натуральные, так и синтетические, используются как акцепторы свободных радикалов. Многие пищевые продукты очень богаты фенолами.

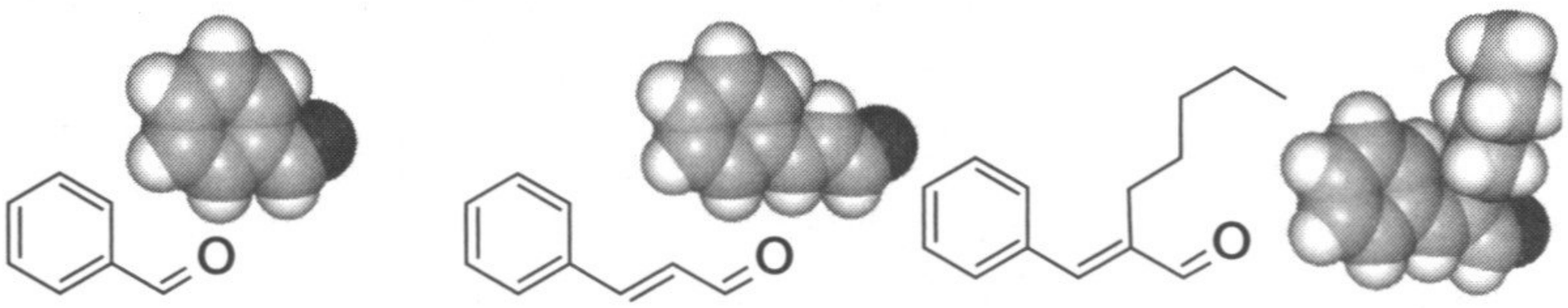
Их молекулы часто довольно крупные и содержат больше одной фенольной группы. Распространенный пример — так называемые токоферолы (известные еще как витамин E), в изобилии содержащиеся в маслинах, оливковом масле и множестве соединений, придающих фруктам и овощам яркую окраску. Их называют антоцианами (от *греч.* ἄνθος — «цветок»), а встречаются они в винограде, красных апельсинах, ягодах и некоторых других продуктах. Популярная поговорка, что яркие овощи полезны для здоровья, совсем не шутка: фенольные соединения действительно уменьшают действие свободных радикалов, ответственных за процесс старения.

Еще у фенолов есть дезинфицирующие свойства. Сам фенол как таковой (он представляет собой бензольное кольцо с гидроксильной группой — и больше ничего; см. рис. 2) — распространенный антисептик, так же как крезол (к кольцу добавляется одна метиловая группа), и еще кое-какие похожие производные (см. рис. 7). Крезол пахнет дезинфектантом вообще и прочно ассоциируется с традиционными лондонскими красными телефонными будками (ныне стремительно исчезающими с улиц британской столицы) и их неповторимым ольфакторным букетом, где его нота мешается с застарелой мочой.

Еще одно похожее вещество — гваякол, основной компонент сиропа от кашля, придающий этому лекарству его особенный запах.



Орто-крезол (дезинфектант) | **Гваякол (сироп от кашля)** | **Ванилин (ваниль)**



Бензальдегид (горький миндаль) | **Циннамальдегид (корица)** | **α-амилциннамальдегид (цветочный запах)**

Рисунок 7. Из едкого фенола можно получить пахнущие дезинфектантами орто-крезол и гваякол путем присоединения метильной или метоксильной группы. Если дальше добавить еще и альдегидную, получится приятный сладкий аромат ванилина. Анетол, пахучее вещество бадьяна, также относится к этой группе молекул. Другие ароматические альдегиды содержатся в специях и обладают весьма интересными запахами: от бензальдегида, который пахнет горьким миндалем, до циннамальдегида — основы коричного аромата. Любопытно, что, если добавить к циннамальдегиду цепочку в пять атомов углерода, запах радикально изменится и станет цветочным.

Некоторые производные фенола нашли себе работу в косметической промышленности, где с успехом применяют свои антиоксидантные и бактериостатические свойства и вдобавок приятно пахнут. Если фенол и крезол едва ли завоюют много симпатий из-за едкого запаха, другие члены того же семейства, оснащенные дополнительными функциональными группами на бензольном кольце, вполне могут похвастаться очень приятными нотами.

Эвгенол и ванилин — два хорошо всем знакомых примера. О первом мы уже говорили и видели его на рисунке 4 — он дает интенсивный гвоздичный аромат, сразу напоминающий о пряных рядах на базаре. Второй очевидным образом пахнет ванилью. Оба представляют собой летучие соединения, встречающиеся в природе и придающие аромат соответствующим специям (рис. 7).

Оба они вместе с похожими производными встречаются среди продуктов распада лигнина; из лигнина и целлюлозы состоит древесина. Если помните, мы уже говорили о том, как из деревянных бочек эвгенол и другие фенолы попадают в вино, сообщая выдержанным сортам терпкие дубовые ноты.

А вот ванилин можно получить из самого неожиданного источника: несколько лет назад химик из Японии Майю Ямамото сумела экстрагировать его из коровьего навоза. Дело в том, что экскременты травоядных содержат большие количества лигнина, который можно легко и непринужденно превратить в ванилин. Ямамото получила Шнобелевскую премию за свой оригинальный вклад в химию, но поспешила заметить, что полученное из фекалий вещество — представляющее собой ровно ту же молекулу, что содержится в стручках ванили, — можно отлично использовать для производства шампуней и ароматических свечей… а для еды, если неугодно, можно и не использовать. Это не помешало одному фабриканту мороженого из Кембриджа (штат Массачусетс) выпустить в продажу новый ванильный сорт, названный в честь Ямамото. Происхождение ароматизатора он при этом уточнять не стал.

Давайте не будем пока покидать благоуханные пряные ряды. Обратите внимание, вот анетол — он дает чарующий запах бадьяна, еще одной специи, которую высоко ценят в кулинарии. А вот, чуть дальше, корица с ее завлекательным ароматом. Структура ответственного за него циннамальдегида во многом похожа на бензальдегид, простейшее соединение, пахнущее миндалем. Добавьте к нему два атома углерода с двойной связью между бензольным кольцом и альдегидной группой — и запах превратится из миндального в коричный, совершенно другой, но отчасти родственный ему.

Интересно, что, если добавить к молекуле циннамальдегида цепочку из пяти атомов углерода, присоединив ее к тому углероду, что находится непосредственно рядом с альдегидной группой, пряная нота сразу исчезнет, уступив место куда более деликатному аромату. А-циннамальдегид обладает цветочным запахом и высоко ценится в парфюмерии (см. рис. 7).

Если сравнить химические структуры этих специй, сразу бросится в глаза, что все они приходятся друг другу близкими родственниками: бензольное кольцо в центре плюс две-три функциональные группы — их ассортимент не так уж велик. Как и в случае цветочных ароматов, пряные тоже все разные, но у них есть ряд общих черт.

Но давайте все же оторвемся от специй — нет, мы еще не уходим с рынка! — и последуем за восхитительным запахом жарящегося мяса, не только приятным, но и аппетитным: от него так и текут слюнки (конечно, только у тех, кто не принадлежит к племени вегетарианцев)! Молекулы, из-за которых барбекю пахнет так неотразимо, все еще относятся к ароматическим соединениям (в химическом смысле слова), но в основе у них — кольцо пиразина, модифицированного бензола, в котором два атома углерода на противоположных позициях заменены атомами азота. Существует множество производных пиразина с маленькими группами на кольце в разных позициях. Это могут быть метиловая и этиловая группы (один или два атома углерода вместе с необходимыми водородами), а также

ацетиловая и метоксильная, перемешанные во всех возможных комбинациях.

У всех этих соединений приятный запах: его ноты обычно описываются как печеные или жареные. Однако можно и уточнить: картофель фри, жареный арахис, попкорн, свежевыпеченный хлеб и многие другие. Обжаренные зерна кофе особенно богаты такими соединениями, а их летучие компоненты, отвечающие за аромат, состоят из сотен разных веществ, каждое из которых добавляет в итоговый букет что-то свое.

Не все эти ароматические соединения — производные пиразина. Как минимум еще два молекулярных кольца, таких же плоских, как бензольное, добавляют прелести и кофе, и мясу, и прочим кулинарным изыскам. Каждое из этих колец состоит из пяти атомов. Одно называется «фуран» и состоит из четырех углеродов и одного кислорода; другое — «тиазол» (три углерода, один азот и одна сера). С серой мы уже знакомы: до сих пор она у нас ассоциировалась исключительно с мерзко пахнущими химикатами, однако в тиазолах это вещество поворачивается совершенно другой стороной, лишенной всяких неприятных нот.

Производные и пиразина, и тиазола возникают в пищевых продуктах в процессе готовки и являются результатом распада белков и углеводов. Фураны, напротив, содержат только углерод и кислород (ну, помимо вездесущего водорода) и являются продуктами циклизации сахаров. Примеры пиразинов, тиазолов и фуранов, получающихся во время кулинарной обработки разных продуктов, показаны на рисунке 8. У всех них есть короткие цепочки атомов углерода, присоединенных к ароматическому кольцу. Во всех трех семействах удлинение цепочки приводит к заметному изменению аромата — с жареного, орехового и карамельного на зеленый, фруктовый и мятный.

Все эти аппетитные соединения посылают нашему мозгу важные и недвусмысленные сигналы. Прежде всего они объявляют о том, что в пище присутствуют белки и углеводы. Далее, синтезируясь только при высоких температурах, они делают приготовленную пищу более привлекательной. Возможно, именно

из-за таких соблазнительных ароматов наши далекие предки и начали готовить на огне столько разных продуктов, благодаря чему пища становилась более здоровой и легкоусвояемой. Тепловая обработка разрушает потенциально вредоносные микроорганизмы, дезактивирует присутствующие в пище ядовитые и антипитательные вещества и денатурирует белки, то есть открывает и расшатывает их структуру. С другой стороны, эта

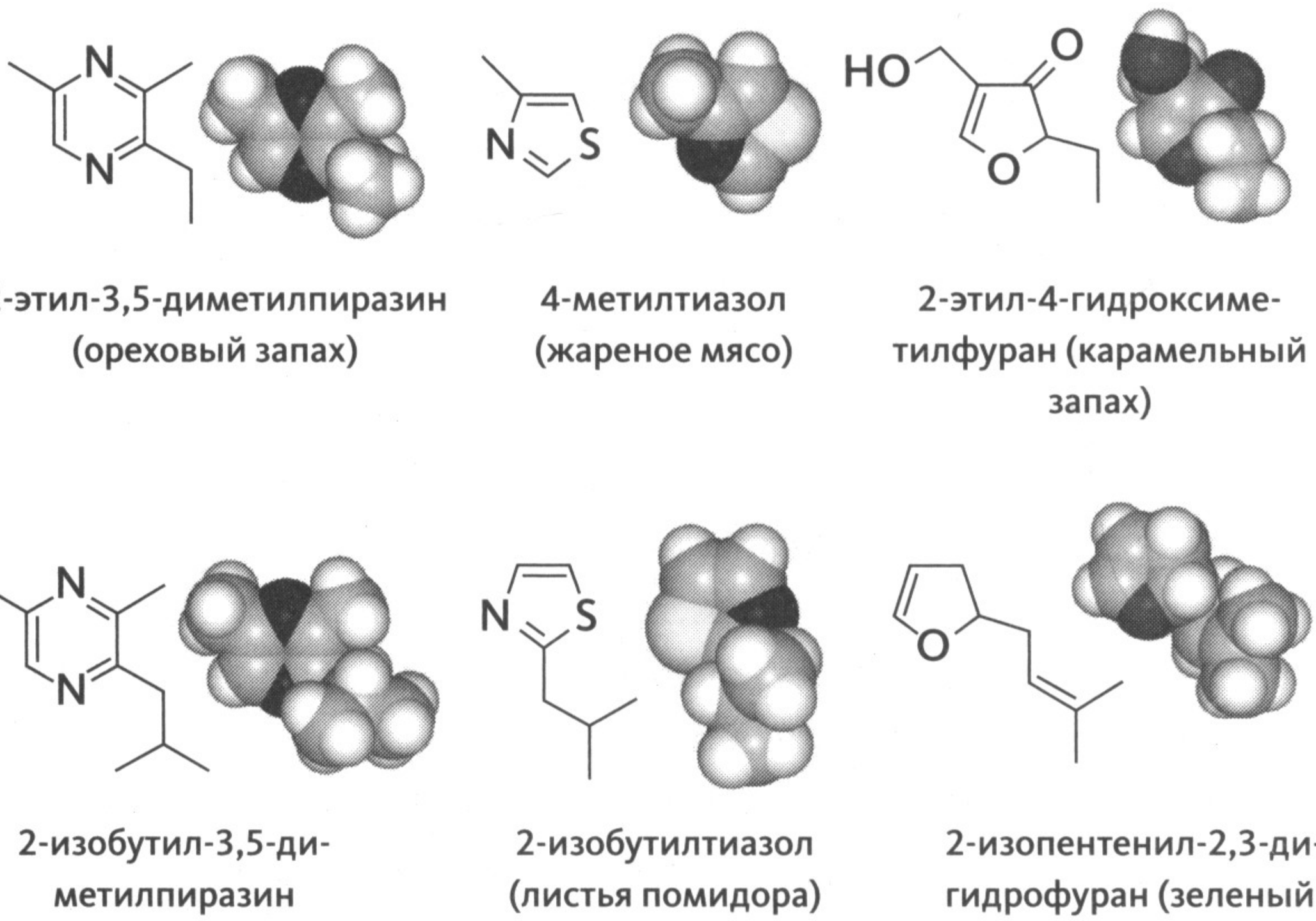
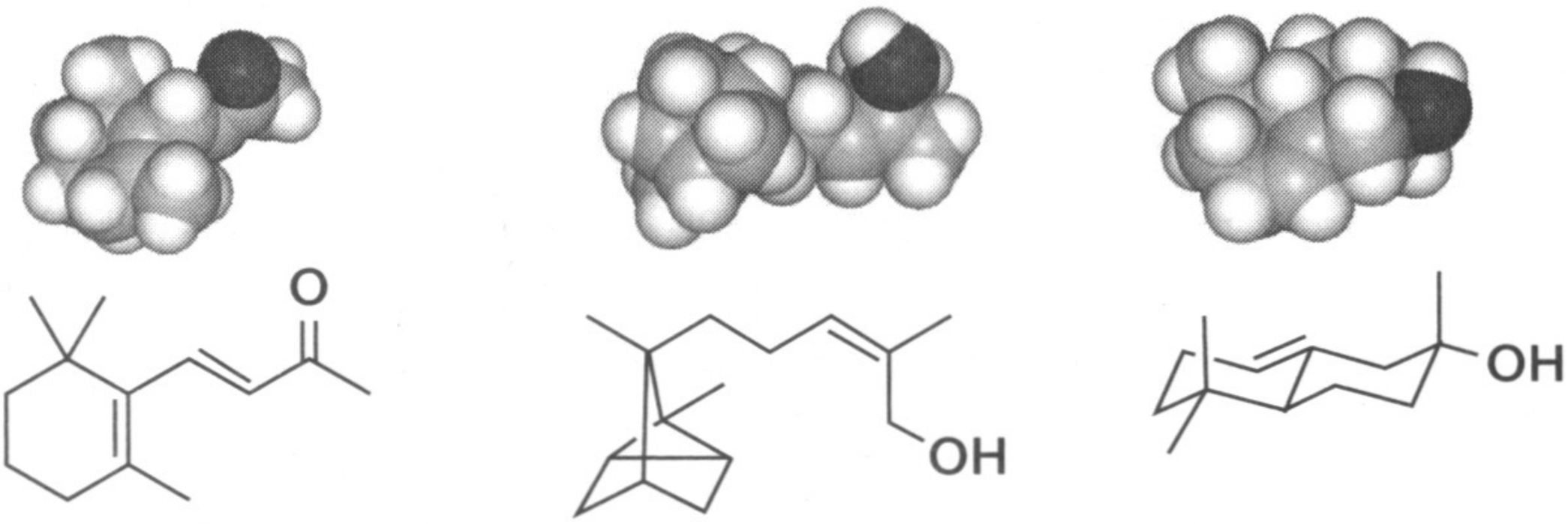


Рисунок 8. Примеры ароматических соединений, встречающихся в пищевых продуктах. Большинство летучих соединений, образующихся в процессе готовки, содержат ароматическое кольцо — таковы пиразин, тиазол и фуран. К кольцу на разных позициях присоединяются функциональные группы. Обонятельные характеристики этих веществ похожи и описываются обычно как ореховые, жареные, карамельные, горелые и тому подобные ноты. Если продолжить одну из углеродных цепочек до четырех-шести атомов, характер запаха радикально изменится: он станет зеленым, цветочным, мятным, фруктовым. По странному совпадению (каковые, впрочем, нередки в природе) некоторые из этих соединений производятся насекомыми и служат для них феромонами. Так, несколько метилпиразинов выступают как феромоны опасности у некоторых видов муравьев, а 2-изобутенил-3-метилфуран работает феромоном у клещей-акарид.

же высокая температура иногда оказывает и крайне неблагоприятное воздействие — например, на витамины (особенно на витамин С) и другие питательные вещества. По этой причине мы обычно едим фрукты и многие овощи сырыми: их натуральный вкус и так достаточно хорош и от термообработки лучше не становится.

Если перейти к более крупным молекулам — а сделать это можно в самых разных направлениях, — мы встретимся с новыми запахами, хотя некоторые из них окажутся довольно знакомыми. Так, среди молекул с 12 и 13 атомами углерода обнаружится наш старый приятель геосмин — одорант с земляным запахом (см. рис. 3), похожий и по форме, и по ольфакторным характеристикам на грибной одорант — октенол. Здесь же нас поджидают β-ионон, довольно сложная молекула с запахом фиалок, и α- и β-санталолы — благовонные компоненты сандалового дерева и не только его (рис. 9). Уникальный запах этой древесины содержит землистые ноты и тон амбры — это еще один тип ароматов, высоко ценимый в парфюмерии. В прошлом наука потратила немало времени и сил на выяснение природы этих двух запахов, сандала и амбры.

Оба изначально были обнаружены в природе (как обычно и бывает с запахами). Серая амбра — секреция спермацетового кита; иногда она просто плавает по поверхности моря



β-ионон (фиалковый запах) | **α-санталол (древесный запах)** | **α-амбринол (амбровый запах)**

Рисунок 9. Относительно крупные молекулы, с 13–16 атомами углерода, издают приятные запахи с цветочными, древесными и амбровыми нотами.

огромными глыбами. Ключевое вещество этого продукта — собственно амбра — совершенно лишено запаха, но при его деградации образуются амброксид и амбринол — два из самых вожделенных одорантов в парфюмерии. Увы, серая амбра крайне редка и не может служить надежным источником сырья для парфюмерной индустрии. Сандал, со своей стороны, очень медленно растущее дерево и уже попал в список исчезающих видов из-за многолетней массированной вырубки.

Ввиду всего этого ученые были вынуждены предпринять весьма масштабные исследования. Их целью стало не только воспроизведение натуральных веществ в химической лаборатории, но и синтез совершенно новых соединений, обладающих аналогичным запахом. Эти штудии запустили новый виток интереса к тому, как же все-таки молекулярная структура вещества связана с его ароматом, а заодно обеспечили парфюмеров новыми материалами для творчества. Так наука и искусство рука об руку путешествуют по царству запахов, нанося на карту ранее неисследованные территории — и в химической, и в психологической перспективе.

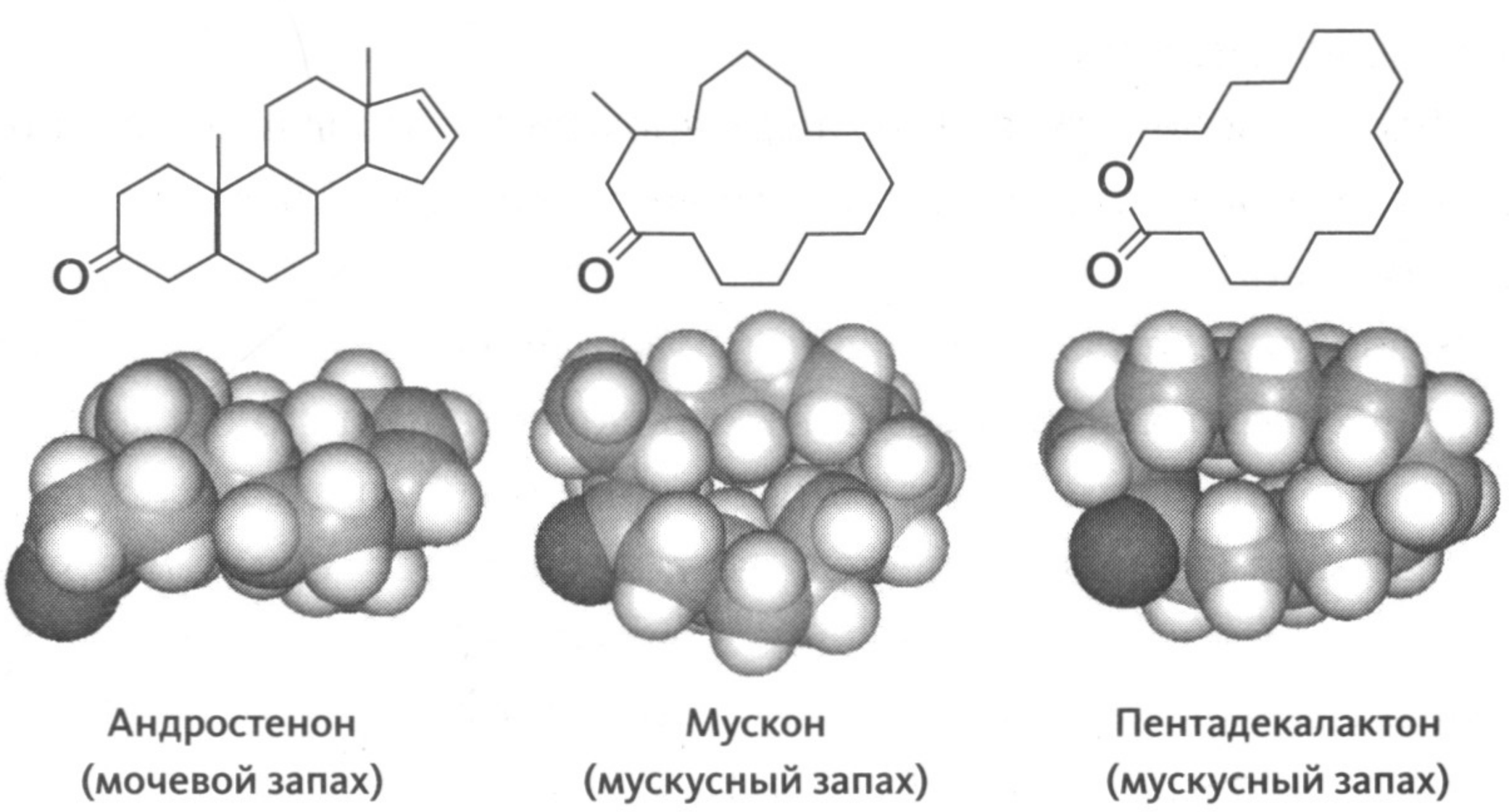
Тем временем, гуляя по городу ароматов, мы вышли к окраинам, где селятся самые крупные молекулы из тех, что еще способны стимулировать наше обоняние. У одорантов, как вы помните, есть верхний предел. Очень большие молекулы недостаточно летучи, чтобы перемещаться по воздуху и забираться к нам в нос. Да даже если бы они и могли, для них просто не найдется рецепторов с достаточно просторными полостями, способными принять и распознать их. Очевидно, что природе просто незачем было оснащать наш обонятельный аппарат детекторами для молекул, настолько тяжелых, что они все равно никогда не долетят до носа.

Итак, район больших молекул населен преимущественно двумя типами запахов, совершенно противоположных друг другу: влекущим ароматом мускуса и гадкой вонью застарелой мочи.

Мы уже познакомились с ответственными за них молекулами в первой главе. В категорию мускусных одорантов входят натуральные соединения (часто это половые феромоны тех или иных

млекопитающих, но случаются и вещества растительного происхождения) и разнообразные химические структуры (см. рис. 10). Выше мы уже обсуждали, как необходимость защищать исчезающие виды и в то же время нужда парфюмерной промышленности в данном конкретном типе запахов подтолкнули ученых исследовать связи между ароматом и молекулярной структурой. Одновременно, как вы помните, стал развиваться синтез химикатов, имитирующих запах натуральных субстанций.

Среди мускусных одорантов можно найти самые разные структуры — от макроциклических кетонов и лактонов до трициклических соединений и ароматических производных азота. Такое разнообразие объясняется, по всей вероятности, крупным размером молекул и соответствующих им специфических ольфакторных рецепторов. Это значит, что новая молекула размером примерно как у мускусного одоранта либо встроится в мускусный рецептор, либо не найдет себе вообще никакого рецептора и, следовательно, останется для нас непахучей.



Андростенон (мочевой запах) **Мускон (мускусный запах)** **Пентадекалактон (мускусный запах)**

Рисунок 10. Самые большие молекулы, еще способные стимулировать наше обоняние, служат источником двух контрастных типов запахов. Андростенон (19 атомов углерода) — побочный продукт тестостерона; он обладает устойчивым агрессивным запахом мочи. Остальные две крупные циклические структуры приятно пахнут мускусом — этот аромат очень высоко ценится в парфюмерии.

Но есть одно исключение — мочевой рецептор. Давайте вспомним, как выглядит структура андростенона, чрезвычайно вонючего стероида, происходящего от мужского полового гормона, тестостерона, и содержащегося в моче (рис. 1). Мы уже говорили, что это вещество действует как мощный афродизиак для свиньи и содержится в слюне половозрелых кабанов. Синтетических соединений, имитирующих этот отвратительный запах, найдется немного: видимо, его уникальные ольфакторные характеристики никого не интересуют. Впрочем, наше отношение к нему — преимущественно продукт культуры и воспитания, так как он ассоциируется с мочой, а моча, в свою очередь, — с грязными общественными местами. У многих млекопитающих между тем моча служит средством коммуникации между полами, а андростенон сигнализирует, что где-то рядом гуляет самец, — только и всего.

Итак, наш обзорный тур по городу запахов подошел к концу. Давайте под конец поднимемся на холм, откуда открывается превосходный вид на всю округу, и с высоты птичьего полета бросим еще один взгляд на только что обойденные районы. Вон, прямо в центре, огромный рынок: ряды пряностей, прилавки с барбекю… женщина торгует жареной картошкой и попкорном… — все сплошь плоские молекулы, ароматические соединения, производные бензола, пиразина, тиазола, фурана и некоторых других веществ. Из центра этих молекул выходят по несколько коротких отростков; вместе они содержат не больше 10–12 главных атомов (включая углерод, азот, кислород и серу). На краю рынка видны ряды с зеленью — там тоже имеются ароматические соединения вроде тимола, но большинство молекул все-таки не плоские: вон изогнутые кольца, похожие формой на кресла, и вдобавок с побочными цепочками — например, ментол. Эти молекулы дают нам камфарные ноты, скипидарные и бальзамические: посмотрите, вон парк с высокими деревьями. У всех них десятиатомная базовая структура терпеноидов, но при этом более круглая форма. Если от травяных рядов повернуть в другую сторону, мы найдем целый сад с цветочными запахами:

гераниол, линалоол и цитронеллол розы и герани мешаются там с цитрусовыми нотами цитраля и цитронеллаля от лимонных деревьев и цветущего флердоранжа. Все это — структуры с открытой цепочкой. Переведем взгляд дальше: там видны другие линейные и разветвленные спирты, альдегиды и кислоты, организованные в виде трех параллельных улиц; номера домов на каждой увеличиваются по мере возрастания количества атомов в цепочке. Чем дальше от центра, тем больше и сложнее молекулы: вон древесные мускусы — похоже, там зоопарк с какими-то крупными животными — и заодно вонь старой мочи из туалета на давно заброшенном железнодорожном вокзале.

В этом воображаемом путешествии мы с вами пронаблюдали связь между разными типами запахов и стоящими за ними молекулярными структурами. Но до установления системы полезных и информативных корреляций, опираясь на которые мы могли бы предсказать запах химического вещества, просто взглянув на его молекулярную структуру, нам, увы, еще очень далеко. Вариации слишком многочисленны — как и элементы, делающие каждый запах таким уникальным. Но, поверьте, не стоит огорчаться: именно комплексность ольфакторного опыта и невероятная сложность классификации запахов в соответствии с какой бы то ни было организованной системой и делает создание духов и приготовление пищи куда больше искусством, чем наукой.

4

ОЛЬФАКТОРНЫЙ КОД

Химический язык

ЯЗЫК ЗАПАХОВ

Во второй главе мы познакомились с некоторыми молекулами пахучих веществ, — как вы теперь знаете, у них очень разные характеры и индивидуальные запахи. Химики вообще имеют привычку все нюхать и совать нос в каждую пробирку с новым соединением: так можно быстрее всего оценить нового персонажа, появившегося на их профессиональной сцене. В старой научной документации — хотя и в более недавней часто тоже — при синтезе нового вещества наряду с прочими характеристиками (структурой, температурой кипения или плавления, различными спектрами) непременно протоколируется его запах.

Но если цвет и другие свойства вещества можно логически вывести из его химической структуры, запах — уже совершенно новая информация. Выше мы делали акцент на его непредсказуемой природе: действительно, невозможно говорить о запахе независимо от носа вообще — и прежде всего от нашего собственного. Само явление запаха возникает только после того, как летучие молекулы физически встречаются со специфическими

белками нашей обонятельной системы. Проще говоря, запах молекулы невозможно представить, просто глядя на ее химическую структуру.

Однако при наличии некоторого опыта мы обучаемся *соотносить* запах с молекулярной структурой и постепенно накапливаем базу данных, которая в конце концов даст нам возможность *угадывать* запах новых молекул — если повезет. Основная проблема заключается в невероятной сложности ольфакторного кода — именно из-за этого мы до сих пор не понимаем, как, собственно, отличаем запахи один от другого. Биохимия и молекулярная биология до сих пор пытаются приподнять завесу тайны, которая до совсем недавнего времени окружала наше чувство обоняния… Увы, впереди у нас длинная дорога и мы еще только в самом ее начале.

Все это не мешает нам заняться изучением ольфакторного «смысла» молекул — точно так же мы учимся читать буквы незнакомого алфавита или понимать значение идеограмм. Это настоящий язык — просто записанный молекулами, а не буквами и довольно сложный сам по себе, так как правил известно очень мало и ни ясными, ни общеупотребительными их не назовешь.

Всякий, кто приступает к изучению китайского (и сами китайцы тут не исключение), первым делом сталкивается с трудной задачей: учить сразу два языка — устный и письменный. В отличие от алфавитных языков, в нем нет прямой связи между звуками и идеограммами. Для начала вам придется связать правильно звучащие звуки и их смысл с письменными знаками, и только потом, после долгой и трудоемкой практики, вы сможете действительно начать *читать*. В процессе освоения этой сложной системы вы постепенно придете к осознанию, что некоторая связь между одним и другим все-таки существует и произношение иероглифа иногда можно *угадать* — но только в определенных пределах.

Вот и с запахами примерно так же. Существует больше 40 000 китайских иероглифов, но, зная примерно 10 % от этого числа,

вы уже вполне можете читать книги и газеты. Молекул в природе существует бесконечное множество, но и его можно сократить до некоего разумного — хотя и все равно слишком большого — количества и для простоты сгруппировать в классы и подклассы. Чтобы выучить язык запахов, нужно сначала связать разные характеры и типы запахов с соответствующими типами молекул. Химики в этом деле руководствуются практически инстинктом — особенно те, кто работает в парфюмерной или пищевой промышленности. Но даже и в таком случае это совсем не простая задача. Даже парфюмеры и эксперты по вкусам, сколь бы опытны они ни были в распознавании тончайших оттенков цветочного аромата или винного букета, все равно сталкиваются с серьезными трудностями, когда пытаются определить, что за молекулы отвечают за такие ощущения.

РАСШИФРОВЫВАЕМ ХИМИЧЕСКИЙ ЯЗЫК ОБОНЯНИЯ

Сложность ольфакторной информации

Обоняние и правда напоминает сложный язык. Повествование на нем состоит из фраз, а фразы — из слов, которые умеют соединяться друг с другом, открывая беспредельные выразительные возможности. Понятное дело, неологизмам и заимствованиям из других языков в нем тоже найдется место. Новые синтетические молекулы с беспрецедентными запахами отлично справятся с такой ролью. Грамматика и синтаксис в нем тоже есть, так как химическим веществам свойственно вызывать разные перцептивные и поведенческие реакции в разном контексте. Даже наша эмоциональная реакция на запах напрямую зависит от ситуации, в которой мы с ним столкнулись. Помните изовалериановую кислоту (и другие жирные кислоты вместе с ней)? Ее запах кажется отвратительным, когда его источник — индивидуум, плохо знакомый с водой и мылом, но совершенно чудесным, если так пахнет какой-нибудь деликатесный сыр.

А диалекты! А идиомы! А слова и выражения, обладающие чуть-чуть разным смыслом в разных кластерах общества! Ведь все мы слышим запахи по-разному. В первой главе мы уже говорили о специфической аносмии — это очень разнообразная и широко распространенная особенность, от которой непосредственно зависит наше восприятие ароматов. Сформулируем проще: наша индивидуальная чувствительность и нечувствительность к разным базовым запахам дает на выходе совершенно разные ольфакторные картины и, как следствие, разные физические ощущения.

Тот же букет вина можно представить себе как стихотворение, в котором слова (летучие соединения) сочетаются друг с другом совершенно определенным образом и сами, в свою очередь, состоят из расположенных наиболее гармоничным способом букв алфавита (элементарные взаимодействия со специфическими рецепторами), выбранных и расположенных так, чтобы передавать определенный смысл. С такой точки зрения совершенно неудивительно, что разные люди предпочитают разные вина и вообще разную еду.

Если такие комплексные механизмы имеются в обонянии человека, что и говорить о других биологических видах! Большинство из них не разработали такой изощренной звуковой коммуникации, как у нас, и место идиом у них занимает химическая информация, достигающая временами высочайших уровней сложности. Это особенно верно для социальных животных, таких как медоносные пчелы, муравьи и термиты, которые живут крупными сообществами, организованными по строжайшим правилам внутривидовой иерархии, где у каждого есть свои задачи. В таких сообществах на обонятельных сигналах строится распознавание не только самих социальных каст, но и их обязанностей, и правил, регулирующих общественную жизнь. Этими же сигналами передается бытовая информация, касающаяся еды, заботы о личинках, присутствия особей чужих видов или других источников опасности и т.д. Молекулы буквально играют роль слов: каждая обладает своим особым значением и каждая представляет собой часть более сложного смыслового целого.

Можно предположить, что, как и в более привычном нам звуковом языке, одно и то же слово языка химического может обладать разным смыслом в зависимости от контекста. Да, это звучит довольно невероятно в применении к столь примитивным видам, но это действительно так. Наука знает несколько примеров того, как один и тот же феромон может вызывать разные поведенческие реакции в зависимости от присутствия рядом других ольфакторных стимулов или дополнительной информации, приходящей через другие сенсорные модальности — например, через зрение или слух.

Взлом ольфакторного кода

Итак, если мы хотим добраться до самой сути обоняния и разгадать его секреты — а значит, понять, почему линалоол пахнет цветами, а октенол — грибами, — нам придется взломать ольфакторный код и выучить алфавит этого химического языка.

Взлом ольфакторного кода чем-то похож на попытку расшифровать древнюю рукопись на незнакомом языке. В работе такого рода мы обычно сталкиваемся с двумя типами проблем: самим языком и его письменными символами. Иногда один из этих двух элементов нам уже знаком — но не всегда. Так, скажем, этруски в своей письменности пользовались греческим алфавитом, но сам их язык до совсем недавнего времени оставался непонятным. И наоборот, шифрованное письмо вполне может быть написано на английском, но, чтобы понять его, придется сперва разгадать смысл каждого символа. В худшем — и самом безнадежном — случае нам неизвестен ни сам тип языка (а значит, непонятен его грамматический строй и значения слов), ни назначение отдельно взятых символов. Это алфавитное письмо, слоговое или иероглифическое? Именно так до 50-х годов XX века обстояло дело с линейным письмом Б древнего Крита. И так оно обстоит до сих пор с линейным письмом А.

Но вернемся к типу языка. Столкнувшись с незнакомым текстом, первый вопрос, которым мы должны задаться: на каком

языке он написан? Это алфавитный язык наподобие английского и большинства других современных языков? Или силлабический, как японский? Или идеограмматический, как китайский? В свое время Шампольон сумел расшифровать египетские иероглифы благодаря интуиции: он решил, что, вопреки бытовавшему в те времена мнению, эти картинки представляют собой не пиктограммы, а алфавитные знаки — иными словами, обозначают звуки, а не понятия. После этого все стало гораздо проще: сначала распознаём присутствующие в тексте имена людей, а потом, одну за другой, — буквы алфавита.

При помощи сходной логики химики подошли и к расшифровке языка запахов. Они сформулировали гипотезы и верифицировали их, соотнося с непосредственным обонятельным опытом, и так провели параллели между знакомыми, четко определенными типами ароматов и структурными параметрами одорантов. Это было похоже на расшифровку химического Розеттского камня!

Итак, переформулируем первый вопрос: каковы молекулярные параметры, которые наш нос (или любая другая обонятельная система) считает необходимыми для расшифровки ольфакторного послания?

Для описания молекулы мы можем воспользоваться физическими (температура плавления, температура кипения, рефракционный индекс, растворимость, цвет), химическими (кислотность, способность к окислению или восстановлению, избирательная реактивность по отношению к тем или иным веществам) или структурными характеристиками (размер, форма, природа и расположение функциональных групп). Так какие же из этих аспектов релевантны с точки зрения носа? Какие будут распознаваться ольфакторными рецепторами? Какие, следовательно, помогут нам предсказать запах вещества? Разумеется, подходят далеко не все. Так вот, определив, какие молекулярные свойства теснее всего связаны с запахом, мы сделаем первый — и огромный — шаг к пониманию того, какого типа язык нужен для химической коммуникации.

Как можно поделиться ольфакторным опытом?

Первым нашим инструментом должна стать система классификации запахов, которая позволит группировать их осмысленным образом, устанавливая дистанции и взаимосвязи. Однако тут же возникает непредвиденная трудность: поделиться ольфакторным опытом весьма непросто. Чтобы классифицировать запахи, нам нужна терминология — определения, ключевые слова, которые позволят обмениваться ощущениями и сравнивать их. Это могут быть совершенно простые, бытовые термины, которыми человек всегда пользовался для описания повседневных объектов и явлений. Мы говорим об аромате яблок, жасмина, орехов, жареного мяса, сырой земли, свежевыпеченного хлеба, ванили — и собеседники превосходно нас понимают. Все эти обороты не пытаются дать определение субъективному ольфакторному восприятию, а просто называют источник запаха.

К точно такой же стратегии мы прибегаем и в других ситуациях — например, когда хотим рассказать о цвете. Небесно-голубой, лиственно-зеленый, лимонно-желтый, кроваво-красный… Или вот вам еще один цвет: кирпично-красный. Во всех этих случаях мы уточняем оттенок, указывая на предмет или явление, которое им обладает.

Неудивительно, что мы пользуемся самыми обычными и хорошо всем известными объектами для определения запахов, которые куда многочисленнее и разнообразнее цветов. Хотя все запахи переносятся молекулами, нам никогда не придет в голову описать запах банана как амилацетат или грибов — как октенол. Но привычный нам способ передачи обонятельного опыта через вызвавшее его явление довольно груб и неточен. На самом деле каждый человек воспринимает один и тот же химикат или смесь химикатов своим собственным неповторимым способом (хотя, как правило, эти способы во многом схожи). Так же и в музыке: одни и те же написанные на бумаге ноты можно сыграть и истолковать совершенно по-разному, чем и занимаются на практике исполнители и дирижеры.

С лингвистической точки зрения уместно будет сравнить этот феномен с древними текстами народности *наши* (их еще называют донгба), которая населяет северный регион Юньнань в Китае. Предки современных донгба пользовались пиктограммами: они не писали слова, а сразу обозначали понятия. Где-то в середине 90-х годов XX века увидел свет донгба-китайский словарь; в нем были даны объяснения каждой пиктограммы, а не точные их переводы. Так вот, наши сборники ароматических описаний — например, классический Арктандер [1], — в которых запахи ассоциируются с химическими соединениями, представляют собой примерно такие же словари.

Описывая запахи и давая имена ольфакторным переживаниям, мы делаем огромный шаг к пониманию взаимосвязей между химической структурой и запахом. Бывает, что мы находим два очень похожих запаха и сразу принимаемся искать черты сходства в их молекулярной структуре. Первым этапом на пути научной организации обонятельного опыта как раз и стала попытка сгруппировать типы запахов в семейства и понять, что общего между их членами на уровне молекулярного строения.

Эта методика заставила ученых придумать ряд классификаций, основанных на некотором количестве базовых запахов — в этом контексте их называют основными ароматами, по аналогии с основными цветами нашей визуальной системы [2]. Это был основной тренд исследований в области обоняния в 60–70-х годах XX века, до того как в дело вмешалась новая научная отрасль — биохимия.

Несколько групп ученых предложили свои версии таких списков, базирующихся на повседневном эмпирическом опыте. Увы, они так и не смогли прийти к единому мнению даже относительно количества этих основных ароматов: одни насчитывали всего семь, другие — целых 50. Но даже самый длинный список все равно отставал от нескольких сотен типов ольфакторных рецепторов, которые в скором будущем открыла молекулярная биология.

По контрасту с такой пугающей сложностью ольфакторного кода со вкусом у нас все невероятно просто: вкусовых ощущений

мы знаем всего пять. Именно благодаря этой незамысловатости алфавит вкусового кода был расшифрован еще в древние времена — до того, как за дело взялась наука. Классификация вкусов по четырем категориям — сладкий, горький, соленый, кислый — не менялась веками и лишь недавно полностью подтвердилась данными молекулярной биологии. Пятый основной вкус, именуемый японским словом *умами*, и соответствующий ему избирательный рецептор добавили в систему в самое последнее время: это знакомый и характерный белковый вкус мясного бульона, ранее считавшийся результатом одновременной стимуляции сладкого и соленого рецепторов. Эта вкусовая модальность реагирует на некоторые аминокислоты — прежде всего на глутаминовую. Любопытно, что, еще до того как умами признали пятым вкусом, восточная кулинария веками добавляла глутамат в супы и прочие блюда, чтобы сделать их аппетитнее. На Западе вместо него используются концентраты мясного бульона, в которых глутамат тоже служит одним из основных ингредиентов.

Итак, вкусовой и цветовой код объединяет простота. Именно благодаря ей эти коды удалось расшифровать чисто эмпирическим путем и задолго до эпохи научных исследований. Эта же самая простота мастерски обманула ученых, вообразивших, что и обоняние может строиться на столь же несложной системе.

Между тем классифицировать запахи и декодировать их химический язык оказалось необыкновенно трудно — одно это уже должно было навести нас на мысль, что ольфакторный код гораздо сложнее и основан на куда большем количестве элементарных обонятельных ощущений. Ученые очень долго отвергали саму идею, что у нас в носу есть сотни разных ольфакторных рецепторов, считая ее маловероятной и, что еще важнее, *неэкономичной*. В конце концов, обоняние не так важно, как зрение (по крайней мере, у людей), так с чего бы природе вкладывать столько энергии в синтез сотен белков, способных распознавать запахи, когда для различения цветов хватает всего трех рецепторов?

Возьмем вкус: он осуществляет примерно такую же задачу — анализирует химический состав окружающей среды при помощи

крайне ограниченного количества сенсоров. Очень простое, экономичное и эстетически куда более привлекательное решение!

Да, наше эстетическое чувство вообще очень сильно влияет на то, как мы воспринимаем природу, и не дает анализировать экспериментальные данные с достаточной объективностью. С другой стороны, некоторые наблюдения вполне подтверждают ту гипотезу, что природа устроена красиво и просто. Двойная спираль ДНК — типичный пример такой красоты и простоты. Важнейшее ее свойство — умение умножать себя — непосредственным образом связано с архитектурой этой молекулы, свободной от всего лишнего, устойчивой и гармоничной, как романская церковь. Если бы понадобилось придумать самовоспроизводящуюся молекулу, вряд ли удалось бы сделать что-то проще и прекраснее четырехосновной ДНК.

Однако подчас за этим простым и красивым фасадом прячется очень сложная биология. Сложность и избыточность не всегда оправданы функционально — часто это просто промежуточный результат эволюционного процесса, который пока еще не нашел оптимальное решение. Но бывает и так, что сложность — единственный способ справиться с массой разных биологических факторов, а недостаточность знаний пока не дает нам толком оценить стоящую за всем этим логику.

Именно так обстоит дело с обонянием, и именно поэтому у нас ушло столько времени на выявление биохимических механизмов, работающих в такой важной сфере повседневной жизни.

Так сколько же всего существует основных запахов?

Как мы уже говорили, стремление ученых упрощать, группировать и строить максимально фундаментальные модели привело к разбиению запахов всего на несколько десятков элементарных ощущений — по контрасту с сотнями ольфакторных рецепторов, имеющихся у каждого млекопитающего.

На этом этапе, после того как молекулярная биология наконец выявила гены, кодирующие обонятельные рецепторы,

и обнаружила, как их неожиданно много, нам придется задать себе очередной неудобный вопрос: зачем нам вообще нужна такая громоздкая и, скажем прямо, избыточная система? Ответ всегда был буквально у нас под носом — лучше уж спросить, почему мы не нашли его раньше.

Мы уже сравнивали обонятельный код со зрительным; теперь давайте обратимся еще к одной сенсорной системе — слуху. Наши органы слуха содержат несколько тысяч разных чувствительных элементов, каждый из которых настроен на определенную длину волны. Зачем нам их так много? Представьте, что вы находитесь в заполненной народом комнате и разговариваете с другом; кругом все тоже болтают, шумят, а на заднем плане, возможно, еще и играет музыка. При всем этом мы как-то умудряемся вести беседу и понимать смысл звуков, исходящих изо рта нашего визави, несмотря на высокий уровень и многообразие фонового шума. Это возможно только благодаря нашему сложному слуховому аппарату.

Если бы звуковых рецепторов у нас было всего несколько и каждый воспринимал довольно обширную часть спектра (как это устроено с цветовым зрением), мы бы слышали только некий набор усредненных сигналов, в которых все звуки были бы перемешаны в кашу, не позволяющую выделить отдельные компоненты. Для нас очень важно уметь слышать каждый звук, каждое отдельное слово, изолируя их от фонового шума, — просто чтобы поддерживать адекватную коммуникацию. Та же самая сложная система дает возможность наслаждаться звуком скрипки в оркестре или слышать, когда кто-то зовет нас по имени в метро в час пик.

Для распознавания цветов такая высокофункциональная система не нужна. Главная разница между цветовым зрением и слухом заключается в том, что цвета смешиваются, и мы в итоге воспринимаем усредненную информацию, а звуки — нет, и мы слушаем все индивидуальные первоначальные сигналы.

Все те же соображения можно применить к обонянию и химической коммуникации. Наше окружение буквально наводнено

разными запахами; для нас жизненно важно уметь засечь и распознать отдельные ольфакторные послания посреди тысяч других химических стимулов. Людям обойтись без этого проще, но у почти всех других видов животных выживание зависит от правильного функционирования обонятельной системы. Хищник выслеживает добычу по запаху — и останется голодным, если не выследит; добыча сохранит себе жизнь, только если вовремя заметит присутствие хищника и сумеет остаться от него на разумном расстоянии. Самец насекомого летает по лесу и должен уметь распознать сидящую на дереве самку своего вида, которая возвещает о своем присутствии особыми феромонами. Это не слишком простая задача, учитывая, сколько кругом всяких запахов — включая и феромоны других насекомых сходных видов.

Для нас, людей, обоняние больше не входит в число жизненно важных способностей, хотя давным-давно, на заре нашей цивилизации, ситуация, скорее всего, была другой… да что там, она была другой еще совсем недавно! Сейчас мы спокойно полагаемся на срок годности, указанный на упаковке любого продукта, не слишком раздумывая, можно ли употреблять его в пищу или уже не стоит, — хотя наше обоняние вполне способно провести быстрый химический анализ в реальном времени и внятно предупредить, если пища хотя бы немного заражена или в ней начались пока еще скрытые реакции распада.

Мы до сих пор пользуемся обонянием, чтобы засечь утечку бытового газа или подгоревший в духовке пирог. И, понятное дело, именно оно дает нам возможность в полной мере насладиться изысканным блюдом или бокалом вина с его тончайшими оттенками аромата, вкупе создающими богатые, сложные ощущения, а не просто сливающимися в нечто неопределенное и невыразительное. Описывая вино, мы, кстати, очень уместно сравниваем его с симфонией обонятельных и вкусовых нот. Все это было бы попросту невозможно с каким-нибудь десятком ольфакторных рецепторов.

Итак, мы можем с полным правом заявить, что столь сложная обонятельная система, критически важная для выживания

большинства видов животных, не простаивает зря и у нас, людей: она помогает нам наслаждаться жизнью и ценить ее радости.

Исходя из всего вышесказанного, слуховая система будет более удачным аналогом обонятельной, чем куда более простая — хотя и более эстетически привлекательная — зрительная. Однако здесь нужно понимать, что ольфакторный язык — вне всяких сомнений, более сложный, чем цветовой код, — все же уступает в комплексности, детализированности и избирательности нашей способности распознавать звуки. Получается, что обоняние пользуется стратегиями, которые находятся где-то между зрительными и слуховыми, но все же ближе к последним.

ПСИХОФИЗИЧЕСКИЙ МЕТОД

Долгий квест по дешифровке ольфакторного кода и определению базовых элементов химического языка, которые способен распознать наш нос, начинался в свое время с очень простых наблюдений и довольно грубых корреляций. На протяжении нескольких десятилетий ученые синтезировали тысячи молекул с одной-единственной целью: изучить их ароматические характеристики. Структура уже известных одорантов тоже не осталась неизменной: ее активно меняли и модифицировали, чтобы посмотреть, как это отразится на запахе.

Все эти исследования, разумеется, не смогли дать исчерпывающую расшифровку языка запахов — он до сих пор во многом остается тайной за семью печатями, — но зато породили множество очень интересных веществ, обладающих искомыми запахами, но при этом более безопасных, стабильных, простых и дешевых в производстве, чем их натуральные прототипы. Плюс к этому объединенные усилия целых поколений химиков привели к формированию обширнейшей базы данных, заложивших со временем основу для биохимического и молекулярно-биологического изучения обоняния.

Психофизический метод, которым пользовались с самого начала, был довольно примитивен. Ученые старались построить систему корреляций между молекулярной структурой и запахом, минуя все биохимические реакции и физиологические процессы, переводящие химическую информацию, закодированную в молекулах одорантов, в воспринимаемые человеком ольфакторные ощущения.

Обонятельная система человека — вся, от носа до мозга — похожа на плотно закрытый и не открывающийся черный ящик, у которого есть только входной и выходной слоты. До возникновения молекулярной биологии он так и оставался закрытым, и это вело к появлению самых разных теорий: если в одних еще имелось какое-то научное зерно, то другие были целиком и полностью плодом воображения. Ученые мужи в основном обсуждали эти умозрительные гипотезы, а не экспериментальные данные; казалось, все отчаянно боятся открыть этот ящик Пандоры: вдруг там обнаружится труп или будет снято какое-то магическое заклинание, хранящее человеческий род от беды?

Я достаточно давно вращаюсь в научных кругах и имел возможность наблюдать развитие этого научного поля, так сказать, от самых истоков. Каждый, пусть даже малейший намек на то, что находится внутри черного ящика, вызывал у нас взрыв энтузиазма. Где-то к началу 70-х годов XX века биохимия уже была устоявшейся наукой: она успела открыть и идентифицировать рецепторы для нейтротрансмиттеров и гормонов. Однако ее экспериментальные методы еще оставались довольно грубыми и требовали относительно больших объемов биологического материала. Молекулярная биология тогда только зарождалась, а об эпохе геномов даже никто и не мечтал.

Поэтому, вместо того чтобы сразу обратиться к сути проблемы и заняться изучением белков, распознающих запахи (в те времена применение биохимических методов к обонянию выглядело делом трудным и рискованным), ученые — по большей части химики-органики — исследовали механизмы ольфакторного кодирования, вообще не открывая черный ящик.

Они просто допрашивали систему, стараясь задавать правильные вопросы.

Вопросы задавались в виде летучих молекул, которые отправлялись в нос с разными посланиями. Далее респонденты — владельцы носов — давали на них ответы, пользуясь вербальными описаниями, то есть делились своим обонятельным опытом с помощью обыденных слов и выражений. Сравнивая описания со структурными элементами одорантов, ученые постепенно собирали информацию о типах кодов, опираясь на которые нос считывает химическую информацию.

Мы с вами сейчас можем пройти по их следам, но уже в свете того, что узнали гораздо позднее через молекулярную биологию. Именно она снабдила нас наконец правильными инструментами, чтобы открыть черный ящик и своими глазами увидеть, что творится внутри.

РАСШИФРОВКА ОЛЬФАКТОРНЫХ СООБЩЕНИЙ

Ключевой этап ольфакторного восприятия — это расшифровка химической информации, принесенной молекулами пахучих веществ, и перевод ее в электрические сигналы, которые далее отправляются прямиком в мозг. Сейчас мы уже знаем, что за этот перевод отвечают периферийные ольфакторные нейроны, и в особенности белки-рецепторы, сидящие на мембранах ресничек.

Это и стало ключом к пониманию устройства нашего обоняния.

В начале 60-х годов Джон Эймур сравнил сотни молекулярных структур и попытался установить корреляцию между ними и запахами, которые издают соответствующие вещества [3]. Он пришел к выводу, что из всех молекулярных характеристик с ольфакторными свойствами лучше всего коррелируют форма и размер молекул, то есть их структурные параметры.

Это стало настоящей вехой в изучении обоняния. С тех пор химики, занимающиеся запахами, сосредоточились в первую

очередь на структурах. До всех наконец дошло, что искать надо прежде всего соответствия между тем, как вещество устроено и как оно пахнет. Это позволило отточить методики синтеза новых молекул с заранее заданными запахами и вообще лучше понять, куда двигаться дальше.

Поначалу ученые пробовали применить к науке об обонянии техники, давно придуманные и апробированные для создания новых лекарств, — это получило название «фармакологический подход».

На самом деле обоняние — просто еще один пример химической коммуникации, и его механизмы похожи на те, что регулируют все виды взаимодействий между мелкими молекулами и белками — от ферментов до рецепторов и прочих классов связывающих белков.

Фармакологический подход

Давайте для начала рассмотрим метод, давно доказавший свою успешность в изобретении новых лекарств. Благодаря ему научное знание шагнуло далеко вперед, а медицина умственных и гормональных расстройств (да и других болезней) получила в свое распоряжение огромное количество новых полезных веществ.

Разработка нового лекарства обычно начинается со структуры уже известного вещества, дающего нужный физиологический эффект. Следующей целью ставится создание нового соединения, сохраняющего этот эффект, но имеющего уже другие физико-химические характеристики, путем внесения в молекулу мелких структурных изменений и тщательного протоколирования результатов.

Объяснить этот метод помогут несколько наглядных примеров, однако для начала давайте вспомним некоторые основополагающие факты биологии. Известно, что принадлежащие к одному виду индивидуумы пользуются для коммуникации между собой химическими сигналами. Насекомые и млекопитающие

при помощи феромонов сообщают о своем присутствии партнерам, предупреждают соплеменников об опасности или о наличии рядом еды. Социальные виды вроде муравьев или медоносных пчел разработали целые системы общения при помощи молекул, настолько богатые и изощренные, что просто диву даешься.

Клетки нашего организма точно так же пользуются химическими сообщениями для обмена информацией и регуляции своей деятельности. К примеру, человеческий мозг состоит из особых клеток, нейронов, связанных друг с другом огромным количеством похожих на щупальца дендритов. Каждый нейрон общается со своими собратьями при помощи электрических сигналов, проходящих через чрезвычайно сложную разветвленную сеть. Но, если заглянуть поглубже, окажется, что эта коммуникация носит также и химический характер. Дело в том, что нейроны не соприкасаются друг с другом физически и напрямую: между кончиком посылающего сигнал дендрита и принимающим нейроном есть зазор, через который в момент общения перебрасываются особые химические вещества — нейротрансмиттеры.

Эти растворимые молекулы перемещаются к целевому нейрону, где сидящие на мембране рецепторы идентифицируют каждую и посылают внутрь клетки сигналы, запускающие целую цепочку биохимических реакций, которая в конце концов приводит к возникновению электрического сигнала. Этот самый сигнал, в свою очередь, вызывает секрецию других нейротрансмиттеров, стимулирующих следующие нейроны, и т.д. На практике мы имеем дело с системой, которая виртуозно распознает информацию, закодированную в химических структурах, и переводит ее в электрические импульсы.

Обонятельная система в некотором роде работает так же. Она мониторит окружающую среду, улавливает из воздуха летучие молекулы, идентифицирует каждую и отправляет в мозг соответствующие сообщения. В нашем организме есть и другие системы, построенные на химической коммуникации (в том

числе и такие, которые запускаются в действие гормонами), но для иллюстрации фармакологического подхода мы постараемся ограничиться нейронами и нейротрансмиттерами. Они же помогут нам понять, насколько такая техника годится для изучения обоняния.

Практика состоит в том, чтобы последовательно стимулировать рецепторы одного типа целым спектром синтетических лекарств, повторяющих структуру эндогенного активного соединения, и сравнивать получаемые реакции с той, которую дает натуральное вещество. Хотя рецепторы вполне можно изучать *in vitro*[1] (после изоляции и очистки), фармакологический подход применим и к живому органу или целому организму. В этом случае мы стимулируем всю систему спектром структурно родственных химикатов и наблюдаем за физиологическим ответом — например, за сокращением мускула или изменением сердечного ритма.

Стимул отделяет от реакции целая цепочка биохимических явлений, протекающих в сложно устроенном организме. Тем не менее мы заранее знаем, что наши лекарства воздействуют только на один определенный рецептор, который мы, собственно, и изучаем. Это позволяет судить об эффективности лекарства просто по интенсивности реакции, так как все остальные рецепторные системы в измерения не вмешиваются.

Взаимоотношения между структурой и запахом

Все это кажется довольно простым и понятным, но все равно возникает вопрос: можно ли применить тот же метод к изучению обоняния? Можно ли провести прямую связь между структурными параметрами молекул одоранта и их слышимым запахом? Мы уже говорили о том, что ольфакторный язык крайне сложен, что смеси одорантов могут вызывать в мозгу совершенно новые ощущения, точно так же как сочетания слов порождают новые

---

[1] В стекле, в пробирке (*лат.*).

смыслы и идеи; тем более что одно и то же вещество умеет вызывать разные ощущения в зависимости от контекста.

Все это относится к обработке периферических сигналов. А как насчет первичного распознавания и перевода химических сообщений? Здесь все снова очень сложно — и даже сложнее, чем было. Этот новый уровень сложности объясняется тремя особенностями взаимодействий между молекулами одорантов и белками рецепторов.

Большинство молекулярных структур у пахучих веществ — гибкие и могут взаимодействовать с рецепторами разными своими частями.

Ольфакторные рецепторы не слишком придирчивы и умеют принимать по нескольку разных одорантов со сходной структурой (рецепторы нейротрансмиттеров и гормонов устроены не так).

Мы экипированы сотнями разных рецепторов, каждый из которых в той или иной мере взаимодействует с несколькими потенциальными летучими партнерами: мы называем это комбинаторным кодом — он порождает очень разнообразные и сложные реактивные паттерны, даже когда стимул по своему устройству сравнительно прост.

Иначе говоря, в сфере обоняния простой линейной корреляции между молекулярной структурой и воспринимаемым запахом нет. Поскольку каждое химическое вещество может взаимодействовать с несколькими типами рецепторов одновременно, продуцируемая им реакция тоже зависит от нескольких причин. Если как-то изменить его молекулярную структуру, можно уменьшить степень «родства» с определенным рецептором, но при этом получившаяся новая молекула начнет более интенсивно общаться с другими рецепторами. Эффект подобной модификации не измеряется интенсивностью запаха: меняется само качество запаха, измерить которое — это уже отдельная и очень сложная задача.

Есть и еще одна проблема с применением фармакологического подхода к изучению обоняния. Мы до сих пор не располагаем

исчерпывающей информацией о том, какие молекулярные структуры лучше всего подходят каким рецепторам. С лекарствами это не так: там химическая структура нейротрансмиттера, или гормона, или иного натурального соединения, ответственного за наблюдаемый физиологический эффект, уже достаточный критерий.

Итак, мы вынуждены иметь дело со слишком сложной задачей и, естественным образом, пытаемся максимально упростить не только наше «дано», но и сами описывающие систему модели. Чаще всего такой подход работает, — по крайней мере, он обеспечивает нас пакетом базовой информации.

Описывая биологическую систему с помощью сложных математических уравнений, мы первым делом задаем аппроксимации, приблизительные величины, и удаляем малозначительные факторы, чтобы получить формулу, с которой хотя бы можно иметь дело. Полученная в результате модель будет не идеально точной, но зато сможет воспроизвести основополагающие черты системы и позволит делать прогнозы, пусть и довольно грубые, — а это уже большой шаг вперед.

Эту процедуру мы сейчас проиллюстрируем рядом простых примеров. Мы будем изменять те или иные элементы в структуре одоранта и наблюдать, как от этого меняется запах. Так мы сумеем выявить молекулярные параметры, оказывающие самое большое влияние на формирование аромата, и одновременно получим детальные направляющие для создания новых молекул с искомым ароматом.

Начнем с классических случаев, доказывающих, что запах химического вещества не слишком изменится, если поменять одну функциональную группу на какую-то другую, а сам скелет при этом оставить в покое. Возьмем бензальдегид — простое соединение, в котором альдегидная группа присоединена к бензольному кольцу; оно пахнет горьким миндалем (см. рис. 11). Если заменить альдегидную группу на нитро- или нитрильную, получатся вещества, сильно отличающиеся от бензальдегида по своим химическим свойствам — но не по запаху.

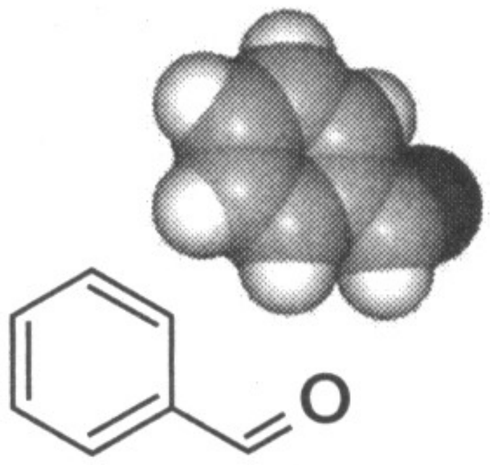
Точно так же можно заменить альдегидную группу цитронеллаля (вещества, как нетрудно догадаться, с цитрусовым запахом) на нитрил и получить цитральву с почти тем же самым запахом, но зато куда более устойчивую к окислению и распаду (рис. 11).

В главе третьей мы уже говорили о чем-то подобном. Изучая производные трех ароматических колец, пиразина, тиазола и фурана (рис. 8), мы наблюдали, как запах меняется с орехового и жареного на зеленый и растительный — в зависимости от длины выдающихся углеродных цепочек. Замена одного кольца на другое при этом на него не особенно влияла.

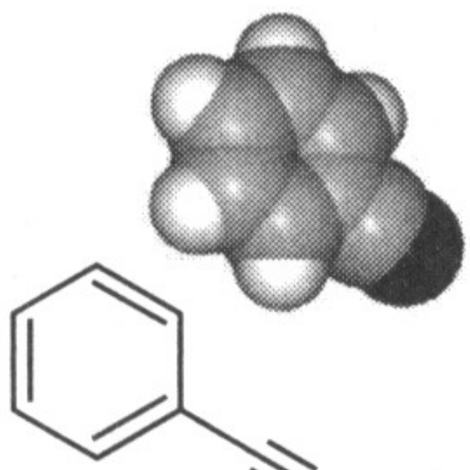
Еще один наглядный пример — γ-лактоны (см. рис. 12), у которых длина углеродной цепочки тоже оказывает на запах самое драматическое влияние. Первый, у которого к кольцу присоединен один-единственный углерод, пахнет свежевыпеченным хлебом; второй, с цепочкой из пяти углеродов, — кокосом; а третий, у которого углеродов целых восемь, — фруктами, и конкретно персиком.

Эти примеры (и другие, которые в изобилии можно найти в специальной химической литературе) доказывают, что запах куда больше зависит от размера и формы молекулы — то есть от ее скелета, — чем от типа функциональной группы. Это правило можно с успехом применять для синтеза новых молекул с желаемым ароматом, но при этом еще и более стабильных, чем натуральный прототип (как в случае с цитронеллалем и цитральвой), более простых и дешевых в производстве или обладающих другими полезными свойствами, например более щадящих при контакте с одеждой (очень ценная характеристика при синтезе отдушек для моющих средств) или кожей (в парфюмерной промышленности) и вообще более безопасных для человека и окружающей среды.

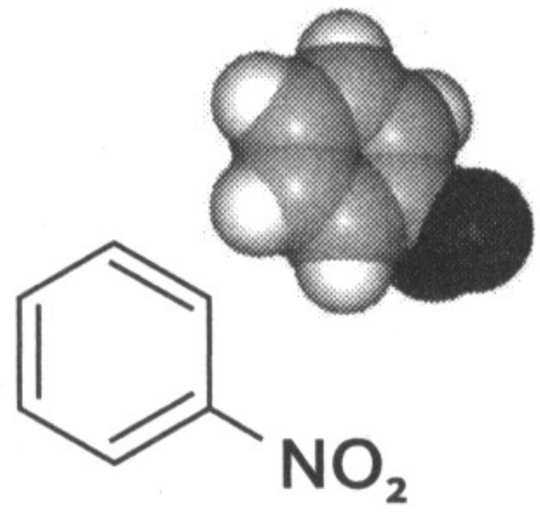
Стратегия заключается в том, чтобы заменить одну функциональную группу другой… но иногда ведь можно еще и поменять сам скелет, сохранив приблизительно ту же общую форму молекулы. Мне самому выпало на долю одно интересное иссле-



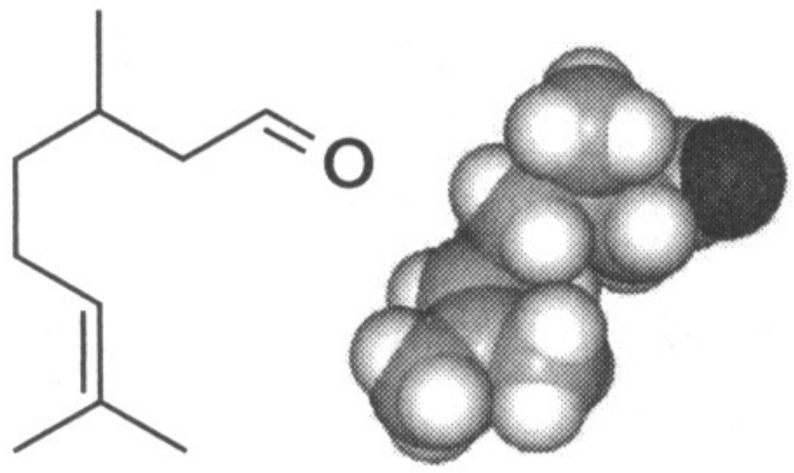
Бензальдегид (горький миндаль)



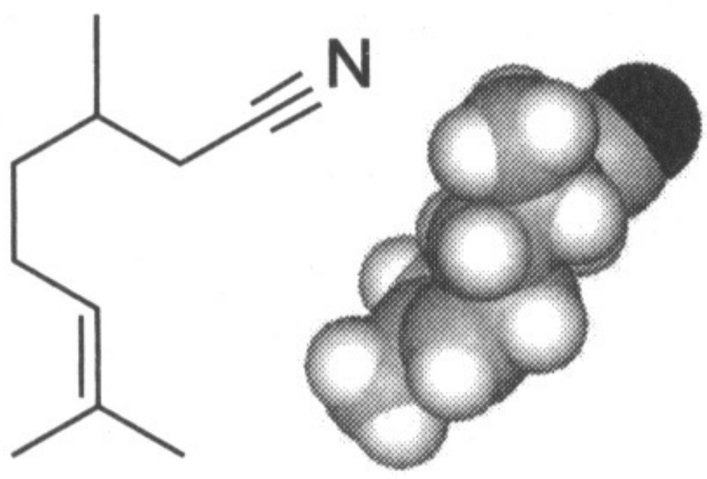
Бензонитрил (горький миндаль)



Нитробензол (горький миндаль)

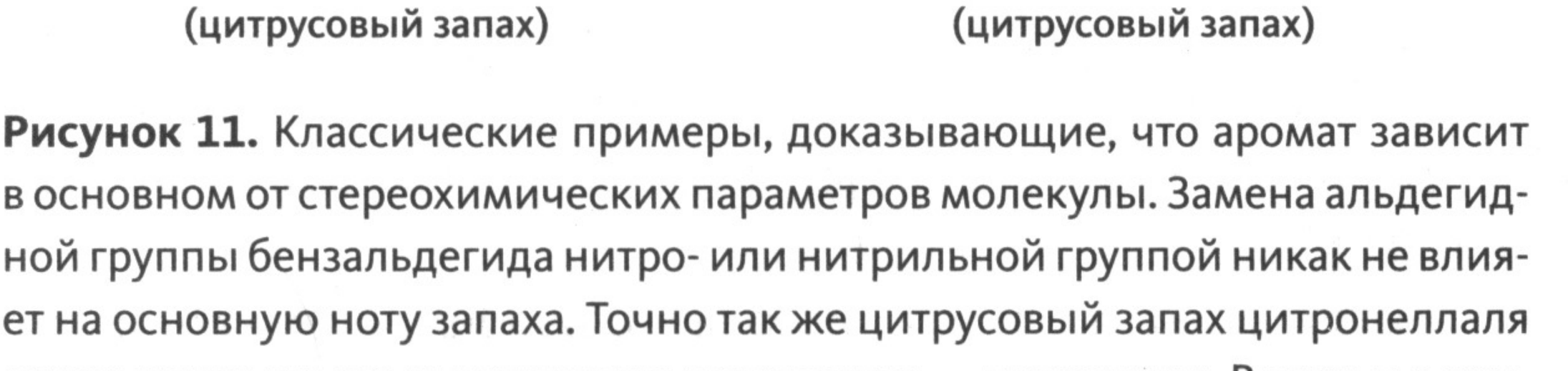


Цитронеллаль (цитрусовый запах)



Цитральва (цитрусовый запах)

Рисунок 11. Классические примеры, доказывающие, что аромат зависит в основном от стереохимических параметров молекулы. Замена альдегидной группы бензальдегида нитро- или нитрильной группой никак не влияет на основную ноту запаха. Точно так же цитрусовый запах цитронеллаля сохраняется и у его нитрилового дериватива — цитральвы. В этом и в других подобных случаях замена лабильной альдегидной группы на очень стабильную нитриловую приносит массу практических преимуществ.



γ-пенталактон (хлебный запах)

γ-ноналактон (кокосовый запах)

γ-додекалактон (персиковый запах)

Рисунок 12. Химические структуры и молекулярные модели трех γ-лактонов с разными запахами. У всех трех молекул одинаковое кольцо, но разная длина боковой углеродной цепочки. У первой к кольцу присоединен один-единственный атом углерода; она пахнет свежевыпеченным хлебом. У второй углеродов уже пять, а запах превращается в кокосовый. Дальнейшее удлинение дает персик и другие фруктовые ноты.

дование — я тогда сотрудничал с моими коллегами-химиками и одновременно друзьями Элио Наполитано (из моего же Пизанского университета) и Чечилией Ансельми (из Сиенского). В ходе работы мы не единожды сталкивались с геосмином (см. рис. 3) — веществом с запахом земли, крайне нежелательным в питьевой воде, но очень ценным для парфюмерии. У геосмина очень приятный, сильный аромат, но на его получение приходится потратить много времени и сил.

В то время геосмин интересовал меня и по более умозрительным причинам. Как уже говорилось, он используется в качестве маркера при оценке качества воды. Вода в высшей степени важна для выживания всех живых организмов на Земле — но она не обладает собственным запахом, потому что наши обонятельные нейроны и так постоянно погружены в воду. Поэтому присутствие воды можно учуять только благодаря летучим веществам, продуцируемым в связи с водой. Геосмин — прекрасный кандидат в такие индикаторы, так как в природе он производится и высвобождается после дождя.

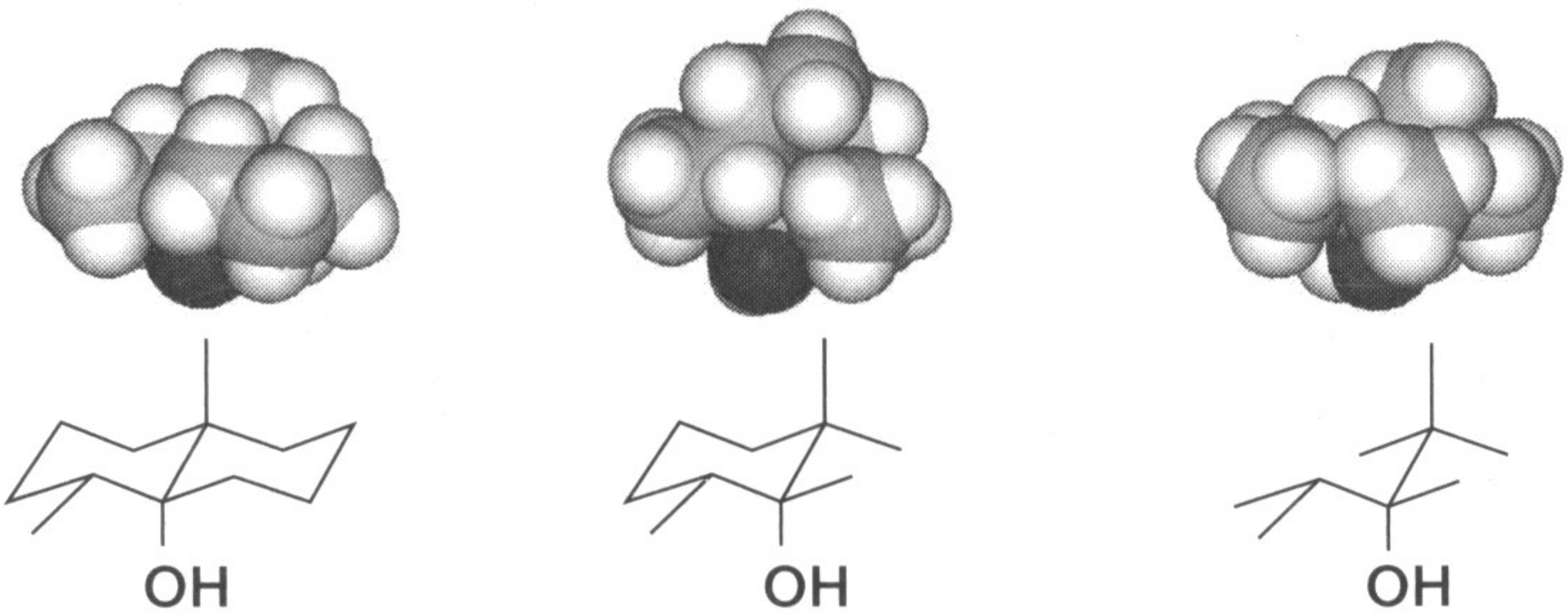
В тот период, о котором идет речь, геосмин не был коммерчески доступен: его можно было только выделить самостоятельно из соответствующих микроорганизмов — ну, или потратить массу времени и сил на последовательный многоэтапный синтез. Выход вещества в обоих случаях был критически мал.

Поэтому мы решили подойти к делу с другой стороны и создать новый химикат, более простой по структуре и в производстве, но обладающий похожей формой молекулы. Главная проблема заключалась в том, чтобы синтезировать систему с двумя кольцами, поэтому мы сначала сделали структуру с одним — это оказалось гораздо проще. Она идеальным образом получалась из молекулы геосмина, если открыть ей одно кольцо. Некоторые из полученных в результате веществ сохранили насыщенный земляной запах натурального прототипа. Мы решили пойти еще на шаг дальше и попробовать создать еще более простые молекулы, вообще без колец. В итоге у нас получился ряд новых химических веществ с отчетливым земляным запахом, но получили мы их

путем простого одноэтапного синтеза из простейших коммерческих исходников (рис. 13).

Увы, что-то в процессе оказалось утрачено. Приятную земляную ноту теперь сопровождала камфарная — более слабая, но заметная в чистом веществе или высококонцентрированном растворе. Эффект, по всей вероятности, объяснялся большей гибкостью новых структур, которые теперь получили способность стимулировать рецепторы камфарного аромата. Известно, что этот ольфакторный профиль обычно ассоциируется с молекулами круглой формы и 10–12 атомами углерода.

Такие корреляции довольно легко установить и верифицировать, синтезируя новые молекулы с определенным искомым запахом. Этот подход широко используется в парфюмерном производстве, так как новые химикаты довольно легко проходят апробацию в качестве элементов духов или отдушек (а вот попасть в пищевые ароматизаторы им уже гораздо труднее, так как в этой отрасли практикуют заметно более жесткий контроль).



Геосмин (земляной запах)

1,2,2,6-тетраметилциклогексанол (земляной/камфарный запах)

2,2,3,4-тетраметил-3-пентанол (земляной/камфарный запах)

Рисунок 13. Этот пример показывает, как можно синтезировать новые одоранты, опираясь на знание взаимосвязей между молекулярной структурой и запахом. Производное циклогексанола и третичный спирт с открытой цепочкой сохраняют земляной запах геосмина, но гораздо проще и дешевле в производстве.

Возможность творить новые молекулы с новыми запахами стала бесценным инструментом для этого нового направления в искусстве, где креативность химии и непредсказуемость запахов сообща создают целый новый мир, по которому можно путешествовать до бесконечности.

ЧАСТЬ II

ВЕСТНИКИ СЕКСА И ОПАСНОСТИ



НАСЕКОМЫЕ И ФЕРОМОНЫ

Смертельное влечение

ЛЮБОВЬ, ПРЕДОСТЕРЕЖЕНИЕ, ОБМАН

Магия химического влечения

Если прогуляться по тайге где-нибудь в Северной Америке или по сосновому бору у моря в Италии — или хотя бы просто пройтись по обсаженной деревьями дороге, какие есть во многих частях света, — имея при себе одно особое химическое вещество, известное под коммерческим названием «диспарлур», вокруг вас очень скоро начнут нервно виться бабочки.

Все это будут самцы вида непарный шелкопряд (*Lymantria dispar*). Эта бабочка — вредитель первого порядка, способный уничтожать целые леса. Химикат, с помощью которого вы сотворили это небольшое чудо, — их специфический половой феромон. Самки шелкопряда синтезируют его в специальных железах, а затем выпускают в окружающую среду. Он представляет собой невероятно могущественный афродизиак: даже если вы просто потрогаете флакон, оставшегося у вас на пальцах количества уже хватит, чтобы обуреваемые жаждой любви самцы устремились к вам со всех сторон, преодолевая иногда очень большие расстояния.

Несколько лет назад, когда я только приступил к исследованию белков обонятельной системы у насекомых, чтобы набрать непарного шелкопряда для экспериментов, мне достаточно было пройтись по заросшему каменным дубом (*Quercus ilex*) речному берегу, держа в руках банку со следовыми количествами этого вещества.

Самцы сами слетались ко мне со всей округи, немного кружили рядом, потом ныряли в банку и сидели там, часто трепеща крылышками. Прогуливающиеся неподалеку пожилые пары и мамы с колясками изумленно таращились на меня, не в силах поверить своим глазам.

Увы, никакой магии в этом не было. Самцы просто летели на запах самки. Волшебство, собственно, заключается только в том, насколько чувствительны насекомые к запаху своих феромонов. В лесах Южной Германии, недалеко от Мюнхена, располагается Институт поведенческой физиологии имени Макса Планка, знаменитый тем, что в нем долгое время обитали Конрад Лоренц и его гуси, а Карл-Эрнст Кайслинг проводил новаторские исследования феромонов у насекомых [1]. С помощью электрофизиологических методов он фиксировал реакции одной-единственной ольфакторной сенсиллы на антенне насекомого, получавшего обонятельный раздражитель в виде феромона или какого-то другого летучего вещества. Понижая концентрацию вещества до тех пор, пока электрический сигнал вообще не пропадал, он вычислил, что всего десяти молекул специфического феромона (бомбикола) достаточно, чтобы вызвать реакцию в хемосенсилле тутового шелкопряда.

Название вещества происходит от латинского названия мотылька, Bombyx mori, — это был первый идентифицированный наукой феромон насекомого. Его открытие стало крупной вехой в истории сразу и химии, и биологии. Однако дело было не только в идентификации вещества как такового. Впервые в истории наука убедилась, что насекомые (и другие животные) действительно пользуются языком химических сигналов, который строится на обмене молекулами пахучего вещества.

Феромоны и запахи

На самом деле идею о том, что насекомые способны находить друг друга по запаху, выдвинул еще французский энтомолог Жан-Анри Казимир-Фабр (1823–1915). Но лишь благодаря изобретательности и настойчивости Адольфа Бутенандта в 1959 году удалось выделить несколько миллиграммов первого феромона из полумиллиона самок тутового шелкопряда [2].

В те времена это было поистине великое достижение и труднейшая задача. Сейчас искомое количество можно с легкостью воспроизвести с помощью доступных науке аналитических инструментов. Химическая идентификация нового полового феромона в наши дни осуществляется посредством анализа выделений одной-единственной самки при помощи массовой спектрометрии (после отделения на газохроматографической установке). Самка выделяет очень мало секрета (менее одной миллионной грамма), но это примерно в сто раз больше, чем надо для такого анализа.

В результате такого прогресса инструментальной базы наука смогла выделить половые феромоны у тысяч видов животных. Главным стимулом для исследований стала возможность самим передавать послания на языке химической коммуникации и, например, вырабатывать экощадящие стратегии для контроля популяции сельскохозяйственных вредителей. Представляете, можно избавиться от опасных насекомых, просто *сказав*, чтобы они ушли, химическими словами! Ну, такова, во всяком случае, была основная идея. На практике, увы, все гораздо сложнее. Даже сейчас, полвека спустя после открытий Бутенандта, мы все еще пользуемся для защиты посевов инсектицидами.

Помимо чисто практической и экономической пользы изучение феромонов у насекомых — очень интересное и благодарное занятие для ученых, ведь разнообразие, точность и сложность химических посланий, которыми обмениваются животные, поистине не знают себе равных, а мы часто просто этого не замечаем. В этой главе мы попробуем бросить хотя бы беглый взгляд на те сокровища знаний, что скрываются в глубинах муравейников

или в изощренной архитектуре антенн чешуекрылых, способных улавливать из воздуха даже единичные молекулы феромонов. Куда более полное и понятное изложение этой захватывающей темы вы сможете найти в книге Тристрама Уайатта «Феромоны и поведение животных» [3].

Первым делом наука взялась за изучение половых феромонов; до сих пор мы понимаем их лучше всяких других и знаем о них больше. Но, помимо сообщений на темы привлекательности и размножения, насекомые передают феромонами и другие типы информации: предупреждают об опасности, сообщают о близости еды, соревнуются с другими самцами за самок. Однако подлинных высот комплексности и информативности язык феромонов достиг у общественных насекомых, где химические сигналы помогают распознавать кастовую принадлежность, назначать задачи и узнавать своих.

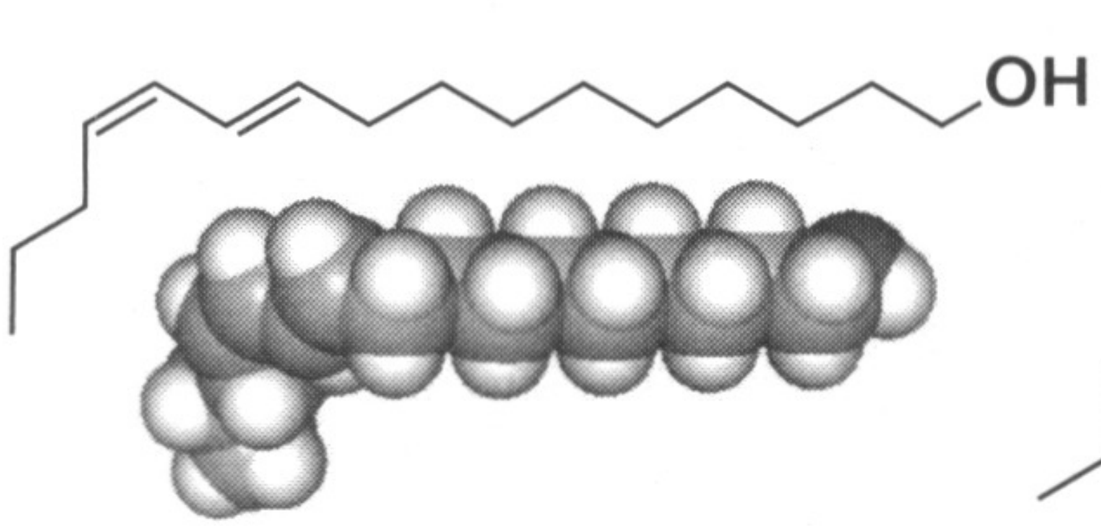
Феромоны — это летучие (хотя в некоторых случаях — нелетучие) соединения, воспринимаемые обонятельной, или, выражаясь более общо, хемосенсорной, системой. Возникает естественный вопрос: чем же они отличаются от других запахов, присутствующих в окружающей среде? Ученые дали им такое определение: феромонами являются химические вещества, производимые особями данного вида и воздействующие на других особей того же вида. Все другие вещества, включая и феромоны представителей других видов, воспринимаются просто как запахи. Иными словами, вещество, которое производит самка бабочки, служит феромоном для самцов ее вида и вызывает у них сильные и четкие поведенческие реакции; при этом то же самое вещество для насекомых других видов является просто запахом, который прекрасно может, скажем, сообщать им о присутствии рядом этой самой самки бабочки. Нетрудно понять, почему такие химические послания важны для паразитов и хищников, которые постоянно скрытно наблюдают окружающее пространство на предмет добычи или жертвы.

Итак, в этой главе мы попробуем познакомиться со сложным и интересным языком, на котором общаются друг с другом насекомые.

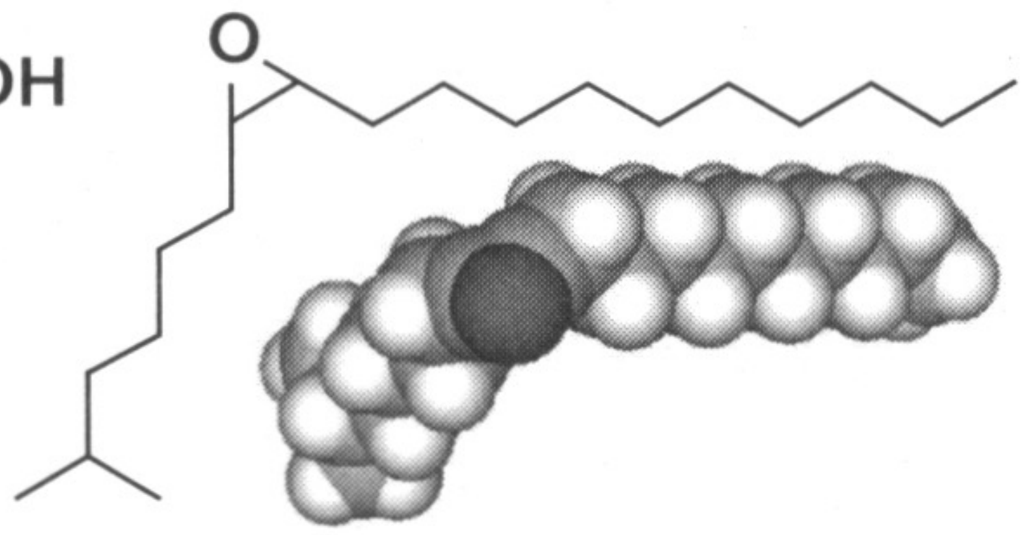
НЕМНОГО ХИМИИ

Разнообразные структуры феромонов у насекомых

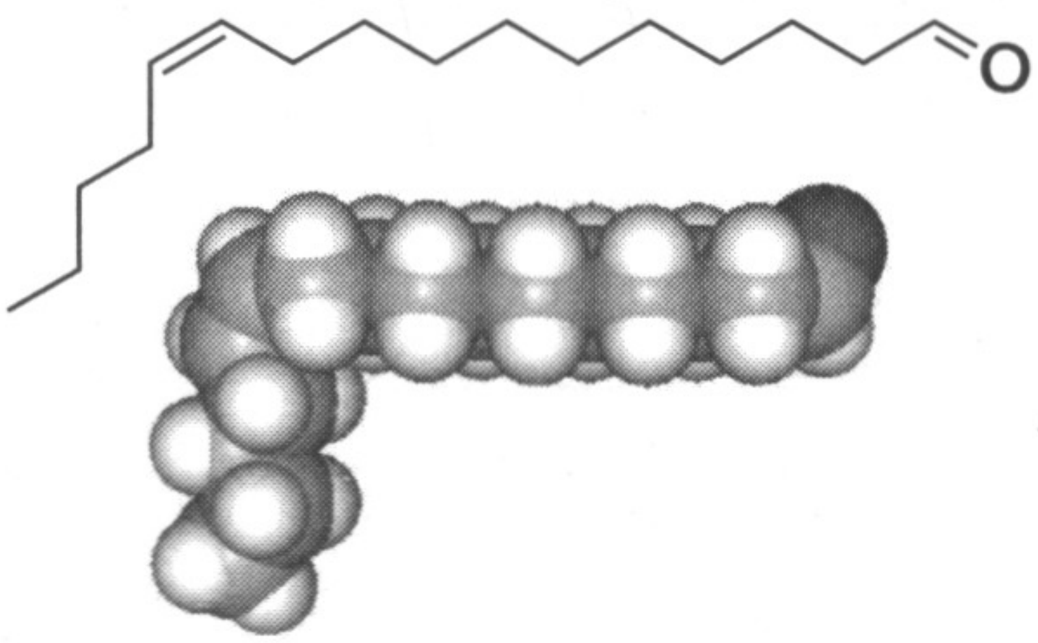
Давайте подойдем к феромонам так же, как к запахам в предыдущих главах, и рассмотрим их прежде всего с точки зрения химической структуры. По простым примерам на рисунках 14 и 15 ясно, что в этих молекулах нет ничего принципиально нового. Напротив, они во всем напоминают натуральные химические вещества или самые обычные продукты метаболизма.



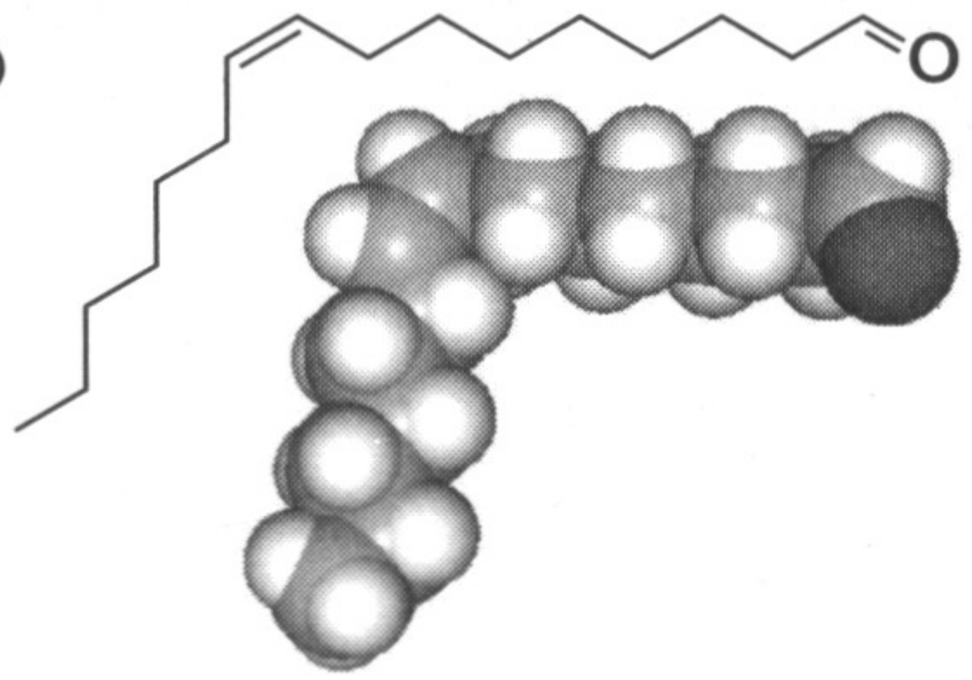
Бомбикол
(*Bombyx mori*)



Диспарлур
(*Lymantria dispar*)



(Z)-11-гексадекадиеналь
(*Helicoverpa armigera*)

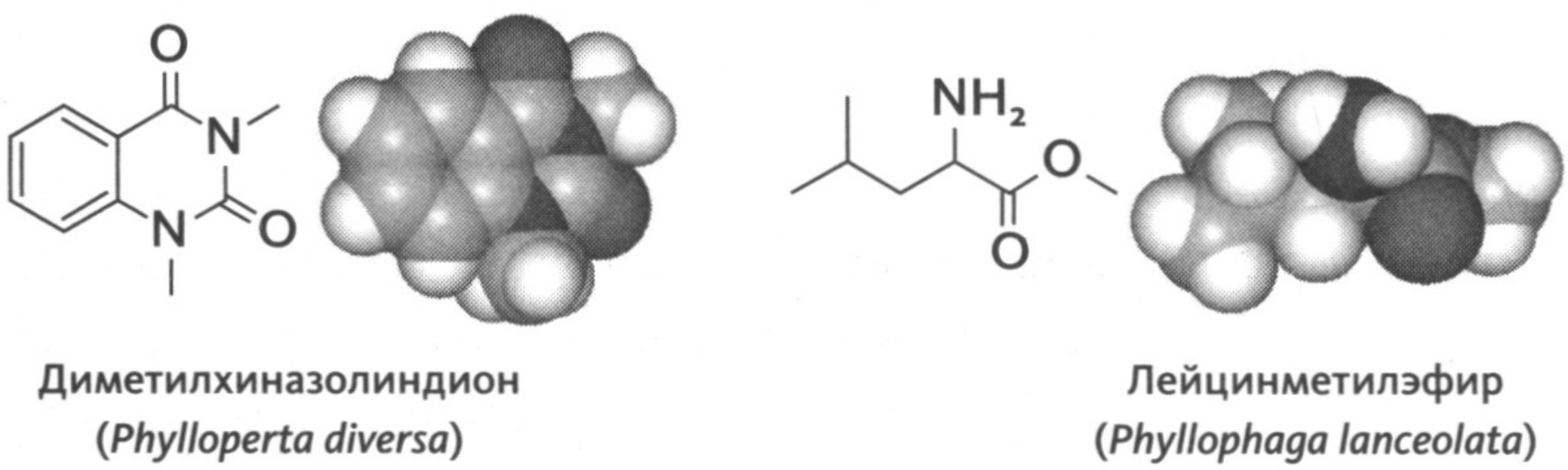


(Z)-9-гексадекадиеналь
(*Helicoverpa assulta*)

Рисунок 14. Половые феромоны мотыльков. Большинство представляют собой линейные цепочки из 12–20 атомов углерода и функциональной группой на одном конце. Интересное исключение — диспарлур, существующий в двух зеркальных формах (энантиомерах), одна из которых является аттракантом для самцов непарного шелкопряда (*Lymantria dispar*), а вторая — репеллентом. Два изомера гексадекадиеналя составляют коктейль полового феромона для родственных видов *Helicoverpa armigera* и *Helicoverpa assulta*, но в противоположной пропорции — где-то 95:5.

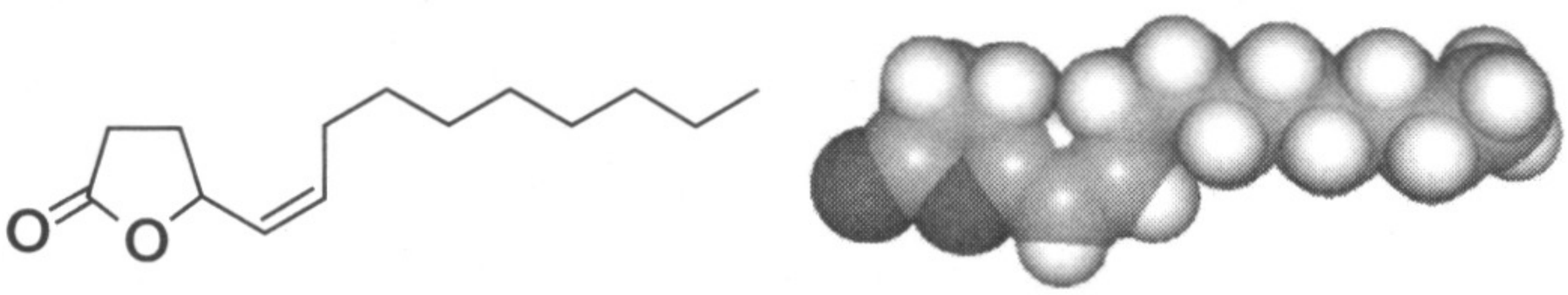
Вместо того чтобы выдумывать новые специализированные инструменты для создания феромонов, насекомые синтезируют эти важнейшие вещества при помощи ферментов, уже задействованных в основных метаболических механизмах, просто прибавляя в самом конце особую модификацию, из-за которой молекула становится менее обычной или даже в своем роде уникальной.

Очень наглядный пример — половые феромоны чешуекрылых (мотыльков и бабочек), от лица которых будет выступать молекула бомбикола. За очень немногими исключениями они состоят из цепочек в 12–20 атомов углерода, часто с одной или двумя двойными связями и функциональной группой на конце — спиртовой, альдегидной или ацетатной.



Диметилхиназолиндион
(*Phylloperta diversa*)

Лейцинметилэфир
(*Phyllophaga lanceolata*)



R-изомер
(*Popilia japonica*)

Японилур

S-изомер
(*Anomala osakana*)

Рисунок 15. Половые феромоны насекомых включают множество разных химических структур. Особенно интересен случай двух жуков-скарабеев, которые оба используют японилур — лактон с фруктовым запахом, существующий в природе в двух идентичных, но зеркальных формах-энантиомерах. «Японский жук», *Popilia japonica*, пользуется R-изомером как аттрактантом и его энантиомером как репеллентом, а «осакский жук», *Anomala osakana*, поступает ровно наоборот.

Эти молекулы очень похожи на обычные жирные кислоты, которые есть и у растений, и у животных и отличаются только типом функциональной группы или позицией и конфигурацией двойной связи. Играя с такими малыми структурными элементами в разных сочетаниях, можно получить большое количество разных веществ, достаточно отличающихся друг от друга, чтобы обонятельная система насекомого распознавала каждое из них по отдельности.

Тот же самый тип скелета вполне узнаваем в молекуле диспарлура, полового феромона непарного шелкопряда, несмотря на ее странный облик. На самом деле необычное трехчленное кольцо (эпоксид, окись двухатомного радикала) в середине молекулы получить довольно просто: надо окислить двойную связь. В других случаях предшественника (линейную жирную кислоту) опознать бывает сложнее, как, например, у γ-лактона (рис. 15). Мы уже встречали похожие циклические соединения с запахом жареного мяса (лактоны с короткой цепочкой) или фруктов (производные с длинной цепочкой). Это просто эфиры, которые образуются, когда кислотная группа встречается с алкогольной гидроксильной. У лактонов обе группы принадлежат одной молекуле, и в итоге получается циклическая структура. Достаточно разомкнуть кольцо, чтобы восстановить кислоту и алкогольные группы: тогда сразу станет видно, что молекула отличается от обычной жирной кислоты только наличием гидроксильной группы.

Другой феромон с рисунка 15, очевидно, производная аминокислоты, а конкретно — метилэфир лейцина, одной из 20 аминокислот, служащих строительным материалом для белков. Два оставшихся примера просто иллюстрируют разнообразие структур, встречающихся в словаре химического языка, на котором насекомые общаются внутри каждого отдельного вида. Уникальность посланий и их точная расшифровка системой-переводчиком обеспечивают надежное распознавание партнера для спаривания и помогают избежать бесплодных межвидовых союзов.

Феромоны подчас представляют собой довольно сложный коктейль

В целях увеличения понятности и точности сообщений половые феромоны обычно состоят из целого коктейля химических веществ: обычно двух-трех основных ингредиентов и целой компании остальных в следовых количествах. Эти сложные букеты больше похожи на целые предложения, чем на отдельные слова, — и они действительно в чем-то сродни китайским идеограммам. В классическом китайском бытовало правило, что всякое понятие должно быть выражено одним иероглифом; сегодня слова часто состоят из двух и даже трех иероглифов с взаимодополняющими или близкими значениями, чтобы конкретизировать смысл и избежать путаницы в разговорной речи, где одно звучание нередко соответствует совершенно разным понятиям.

Два ночных мотылька, *Helicoverpa armigera* (совка хлопковая) и *Helicoverpa assulta* (совка табачная), пользуются для своего феромонового коктейля одинаковыми соединениями, но в разных пропорциях (рис. 14). Оба компонента — линейные альдегиды по 16 атомов углерода, каждый — с одной двойной связью, но в первом случае — на девятой позиции, а во втором — на одиннадцатой. Те и другие бабочки пользуются смесью альдегидов в приблизительной пропорции 95:5, но в обратном соотношении. Сам факт распознавания столь малых различий в молекулярной структуре говорит о высокой чувствительности системы.

Поразительное сходство и тонкие различия

В других случаях различия могут оказаться даже еще тоньше, а система — еще чувствительнее. Бывает, что она способна различить молекулы, идентичные во всех отношениях… кроме зеркальной структуры. Этот феномен носит название «хиральность» (от греческого слова, обозначающего руку); он описывает молекулы, одинаковые по функциональным группам и по расположению атомов, но представляющие собой зеркальные отражения

друг друга — как две руки. Молекулы, способные существовать вот в таких двух формах, называются хиральными соединениями. Предсказать, имеет ли молекула подобное свойство, можно, проверив ее симметричность. Симметричная молекула уникальна и, как любой симметричный предмет, полностью совпадает со своим зеркальным отражением.

Асимметричные молекулы в биологии — весьма распространенное явление, от аминокислот до сахаров; в большинстве случаев в природе существует только одна форма. Все аминокислоты, из которых строятся белки нашего организма, обладают одинаковой хиральностью. Все они разные, но общая структурная часть у них всегда ориентирована одним стандартным образом. Никаких зеркальных отражений организм сам не синтезирует. Сказанное верно и относительно сахаров, которые можно найти буквально где угодно, от самых простых молекул фруктов (глюкоза, фруктоза, сахароза) до длинных цепочек крахмала, целлюлозы и прочих полисахаридов.

Однако бывает и так, что в природе встречаются два зеркальных варианта одной молекулы. Такие соединения именуются энантиомерами и отличаются друг от друга наличием буквы (L — для левой ориентации; D — для правой) или знака (+ или –) перед названием. Такая нотация указывает на единственное физическое свойство, отличающее два энантиомера один от другого: способность поворачивать плоскость поляризации светового луча вправо или влево[1].

Когда в природе есть оба энантиомера какого-либо соединения, они обычно не происходят из одного источника. Иначе говоря, их синтез стереоспецифичен: данная ткань или организм способны

---

[1] Нотация с буквами L и D — традиционная и до сих пор иногда используется для сахаров и аминокислот. Современная нотация использует буквы R и S (что более корректно и менее запутанно) для обозначения хиральности единых асимметричных центров (чаще всего это углерод с четырьмя разными группами) в соответствии со стандартной номенклатурой. Символы + и – относятся к экспериментально измеренной ротации плоскости поляризации света (соответственно влево и вправо).

производить только один изомер. Хороший пример — карвон, обладающий мятным запахом. В L-форме он содержится в листьях перечной мяты и отвечает за характерный запах этого растения.

D-форма содержится в семенах тмина и является важным компонентом его аромата. Это, наверное, лучший пример энантиомеров, которые для человека пахнут по-разному, но все-таки довольно похоже. Мы на самом деле не слишком хорошо различаем такие тонкие обонятельные нюансы и обычно воспринимаем оба энантиомера распространенных одорантов как совсем одинаковые или хотя бы сходные.

Зато у насекомых все по-другому. Их обонятельные органы без труда отличают феромон от его зеркального двойника — а все потому, что рецепторы настроены очень узко. Именно такими талантами может похвастаться непарный шелкопряд, с которым мы уже познакомились в начале этой главы. Едва успев открыть диспарлур, химики тут же придумали способ синтезировать это соединение в поистине промышленных количествах для нужд сельского хозяйства. Диспарлур может существовать в двух зеркальных формах, но мотылек производит себе в качестве феромона только одну. Первым делом ученые решили синтезировать рацемат, смесь обоих изомеров в пропорции 1:1 — куда более простую и дешевую в изготовлении. Ожидали, что продукт покажет пятидесятипроцентную эффективность, так как только один из двух энантиомеров представляет собой активное соединение. Как же они удивились, обнаружив, что из рацемата вышел очень плохой аттрактант, практически бесполезный для сохранения урожая. Штука была в том, что «неправильный» изомер оказался ингибитором и в значительной мере подавлял действие «правильного». Весьма вероятно, что именно этот механизм позволяет насекомым отличать сигнал присутствующей рядом самки своего вида от самок других видов, родственных, но к размножению непригодных.

Еще более наглядный пример любезно согласились предоставить два вида японских скарабеев — *Popilia japonica* и *Anomala osakana*. Оба пользуются одним и тем же феромоном, γ-лактоном на 14 атомов углерода, который называется японилур

(см. рис. 15). Его запах мы с вами назвали бы фруктовым. Это вещество существует в двух зеркальных формах, и оба жука пользуются для своих целей и той и другой. Это совершенно не мешает им отличать сигнал самок своего вида от сигнала самок другого, потому что один энантиомер работает у них аттрактантом, а другой — репеллентом, только вот у двух видов эта раскладка меняется местами. Кстати, все известные науке половые феромоны можно найти в бесплатной базе данных [4].

Существуют феромоны-антиафродизиаки. Очень часто самец после спаривания оставляет на самке отпугивающий запах, который лишает других самцов всякого желания к ней приближаться. Очень интересно в этом отношении ведет себя микроскопическая оса *Ooencryptus kuvanae* — паразит непарного шелкопряда, который откладывает яйца в яйца этого мотылька. Срок ее жизни крайне невелик, и потому самцы стараются как можно эффективнее использовать отпущенное им природой время: они спариваются с максимальным количеством самок. Однако, пока ты спариваешься с одной, остальных могут разобрать — так почему бы не забронировать себе побольше подруг для будущего секса? Взрослые особи кругом так и роятся, конкуренция очень велика; кавалеры отчаянно торопятся добраться до дам. В этих непростых условиях самцы разработали весьма любопытную стратегию: вместо того чтобы торопливо спариваться с самками по одной, они помечают сразу целый женский коллектив своим феромоном. Осаленная самка принимает только того самца, который оставил на ней свою подпись, а остальных избегает. Иными словами, каждый самец быстренько организует себе свой, и только свой, гарем, к которому сможет вернуться позднее, чтобы в спокойной обстановке докончить начатое. Природа феромона до сих пор не изучена, но, наблюдая за поведением вида, ученые пришли к выводу, что самец антеннами наносит его на антенны самки. Обычно антенны выступают в качестве органов чувств, которые принимают химические сигналы, а не отправляют их, но не всегда. Феромоновые железы были найдены на усиках пчел-отшельников, да и муравьи давно и успешно обмениваются информацией, касаясь усиками друг друга.

ФЕРОМОНЫ У РАЗНЫХ ВИДОВ: НЕСКОЛЬКО ЛЮБОПЫТНЫХ ФАКТОВ

Загадочные совпадения

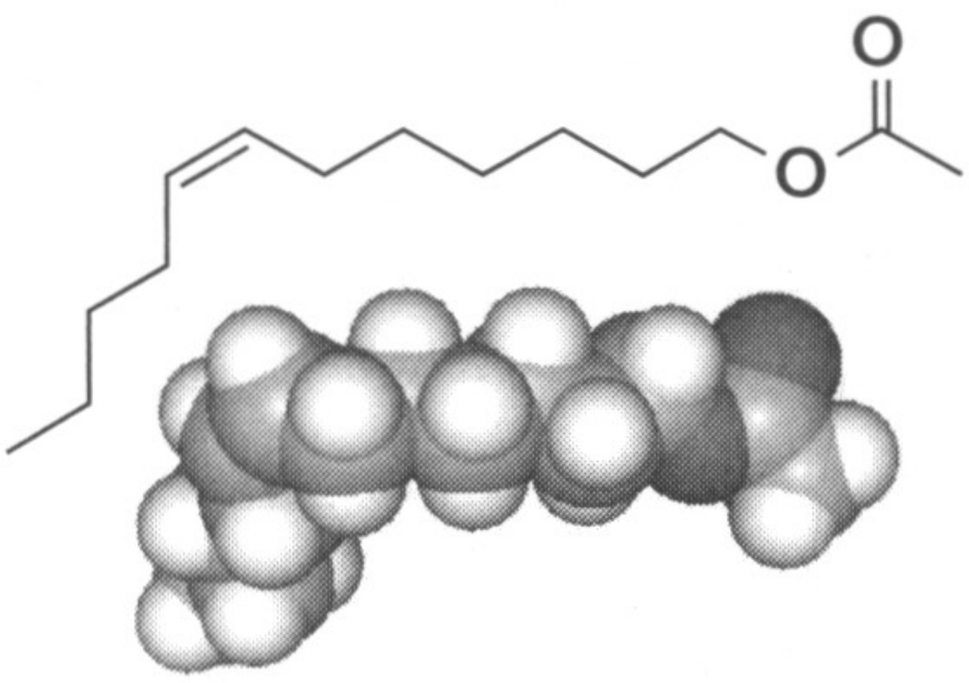
Несколько лет назад некое научное открытие сделало сенсацию в новостях. Ученые идентифицировали половой феромон слона: это оказался линейный спирт с углеродной цепочкой в 12 атомов углерода (7-додеценил ацетат) — очень популярное соединение у мотыльков, ему отдает предпочтение более ста видов (рис. 16). Самым любопытным и трудным для понимания стал тот факт, что такие разные виды животных могут пользоваться для любовной переписки одной и той же молекулой. Но на самом деле ничего странного здесь нет. Основные метаболические пути у насекомых и млекопитающих одинаковы; и те и другие постоянно производят жирные кислоты в значительных количествах. Совершенно неудивительно, что многие виды пользуются одним и тем же ферментом для синтеза различных химических соединений — и феромонов в том числе.

С другой стороны, один тот факт, что у мотыльков и слонов общий феромон, вряд ли должен внушать тревогу за судьбу их видов: вероятность того, что они ошибутся с партнером и не смогут толком размножиться, ничтожно мала. А вот что действительно может составить проблему с точки зрения экологии, так это додеценол, встречающийся в феромональных выделениях очень большого числа мотыльков самых разных видов, — и вот там-то процент ошибок при выборе партнера может оказаться очень высок. Впрочем, как мы уже знаем, насекомые вполне успешно разобрались, пользуясь в качестве аттрактантов не одним химическим веществом, а смесью. В общем, если вам вдруг посчастливится наблюдать мотыльков-самцов, увивающихся вокруг слона, можете быть уверены, что они ищут там даму своего вида и просто ошиблись адресом.

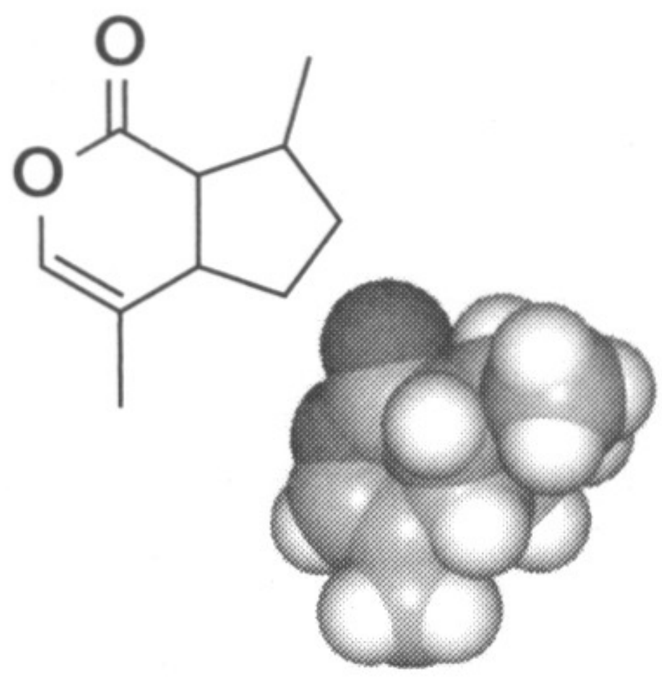
Не менее странно и сходство между феромонами мышей и жуков-лубоедов, экзо-бревикомином и дегидро-экзо-бревикомином (рис. 16). Различаются они, собственно, только двойной

связью. Как и в случае слонов и мотыльков, никакого тайного биологического смысла в этом забавном совпадении нет, и отношения между двумя видами оно вряд ли испортит.

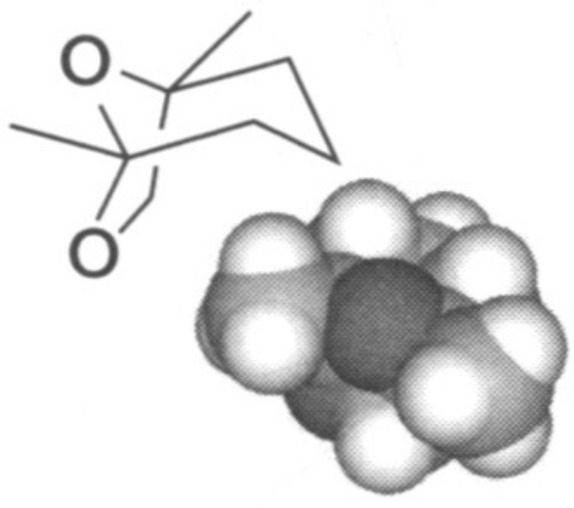
Следующий пример загнал, так сказать, в одну лодку тлей и кошек. Однако, прежде чем заняться кошками, давайте отдадим дань уважения тлям. Эти крошечные насекомые, приносящие колоссальный ущерб сельскому хозяйству, встречаются



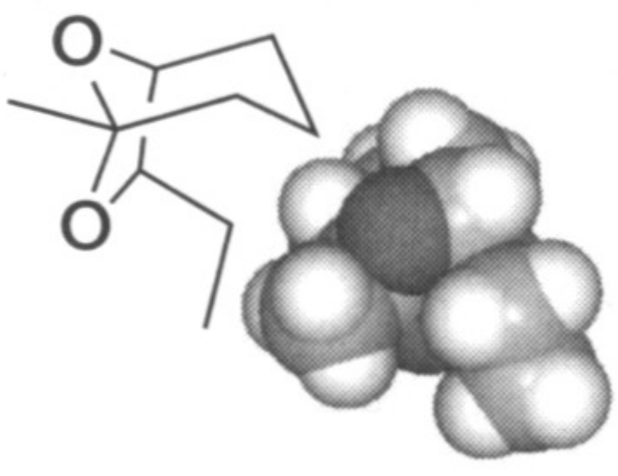
(Z)-7-додеценил ацетат (мужской половой феромон слона и многих чешуекрылых)



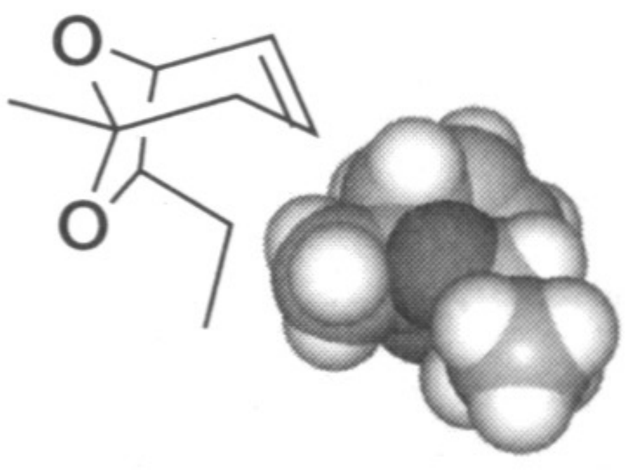
Непеталактон (тля)



Фронталин (женский половой феромон слона и *Dendroctonus frontalis*)



Экзо-бревикомин (*Dendroctonus brevicomis*)



Дегидро-экзо-бревикомин (домовая мышь)

Рисунок 16. Интересные совпадения между феромонами насекомых и млекопитающих. Додеценил ацетат встречается в феромоновых коктейлях многих чешуекрылых, а еще — в половом феромоне самца слона; слониха при этом вырабатывает фронталин, который вдобавок служит феромоном лубоеда соснового южного, *Dendroctonus frontalis*. Близкородственный ему жук-лубоед сосны желтой, *Dendroctonus brevicomis*, пользуется в качестве феромона молекулой, структурно похожей на фронталин, но при этом почти идентичной мужскому половому феромону мышей. Непеталактон — компонент большинства половых феромонов у тлей, и он же по причинам, науке пока неясным, неудержимо привлекает кошек.

в огромном разнообразии видов и успешно колонизировали практически все растения в масштабах планеты. Поразительно, но большинство тлей делают свои феромоновые коктейли из одних и тех же четырех компонентов, хотя композиция при этом у каждого вида уникальна. Эти вещества — δ-лактон под названием непеталактон (см. рис. 16) и три изомера соответствующего ему спирта, непеталактола. Названия происходят от распространенной травы *Nepeta cataria*, или мяты кошачьей, продуцирующей этот лактон в довольно значительных количествах. Если она растет у вас в саду, вы уже, наверное, не раз наблюдали, как странно ведут себя с ней кошки: они трутся об нее щеками и, кажется, приходят в экстаз от запаха. Впору подумать, что кошачья мята действует на них как наркотик, но на самом деле науке до сих пор неизвестно, как именно это работает.

Растения-обманщики

То, что одни и те же или очень близкие молекулы синтезируются в организмах филогенетически далеких друг от друга видов, разумеется, абсолютная случайность, но бывает и так, что другие животные или растения пользуются этим природным курьезом к своей выгоде, привлекая нужных им насекомых. Мы, люди, например, развешиваем на деревьях липкие ловушки с феромонами, чтобы заманивать в них опасных вредителей, — да, так мы пользуемся своими знаниями, беззастенчиво обманывая насекомых и подсовывая им синтезированный в лаборатории продукт. Равновесие между многочисленными и разнообразными видами, проживающими в одной среде, нередко держится на такой вот дезинформации, которая на протяжении эволюции подчас становится очень изощренной.

Насекомые играют важнейшую роль в опылении растений, которые, в свою очередь, разработали массу всевозможных стратегий для их привлечения: яркую окраску, запахи, формы. Но дальше всех зашли, по всей видимости, орхидеи. У многих видов цветы формой и окраской похожи на опыляющих их

пчел-отшельниц. Однако нет средства более эффективного, чем запах самки, учитывая, насколько запахи вообще важны для насекомых. Чтобы сделать его уже совершенно неотразимым, некоторые орхидеи, например *Ophrys sphegodes*, выделяют целый букет летучих соединений, почти полностью повторяющий феромоны насекомого-опылителя, — в данном случае *Andrena nigroaenea*. Обман оказывается столь убедителен, что эта пчела совершенно теряет голову и пытается спариться с цветком. Разумеется, в процессе она основательно вымазывается в пыльце, которую затем переносит на другой цветок.

Похожие отношения связывают аронник и мясную муху. Правда, здесь речь идет не о феромонах, а просто об аттрактантах. Один из средиземноморских видов аронника, *Helicodiceros muscivorus*, цветет красивыми и крупными цветами, запах которых примечательно похож на смрад разлагающегося трупа. Мясным мухам он очень нравится, и они пылко устремляются к цветку, который и сам ждет их с распростертыми объятиями. Тепло внутри цветка и его чарующий аромат успешно дурят наивным мухам головы; они ползают в поисках пищи, собирают на себя пыльцу и отправляются восвояси несолоно хлебавши. Как и в случае орхидей и пчел, цветок пользуется ими в своих корыстных интересах, ничем не вознаграждая за труды.

Зато один из обитателей австралийских пустынь — древний паразитический вид саговника — изобрел куда более утонченную методику привлечения опылителей. У этого растения есть особи и мужского, и женского пола, так что проблема с опылением стоит перед ними достаточно остро. Как и многие другие растения, австралийский саговник привлекает для сбора пыльцы примитивных насекомых рода *Cycadothrips*. β-мирцен, углеводород, запах которого мы бы описали как травяной и бальзамический, является для трипсов феромоном — именно его и синтезирует саговник. Однако помимо этого он выработал особый механизм, делающий опыление особенно эффективным. На протяжении дня мужской цветок нагревается до 12 °C и тем отпугивает трипсов. Им не нравится не сама температура, а запах, так

как β-мирцен, очень привлекательный для них в низкой концентрации, становится отталкивающим при высокой — а она растет от тепла. У женских цветков такого механизма нет, их температура остается постоянной. Получается, что насекомые шарахаются от чересчур сильного запаха мужских цветков и летят взамен к женским, завершая опылительный цикл.

Любовь и смерть

Лететь на запах секса не всегда безопасно — для некоторых мотыльков это подчас представляет прямую угрозу для жизни, как в тех китайских сказках, где прекрасная дева является одиноким путешественникам в ночи, а затем вдруг превращается в лису (в китайской мифологии лиса — злой дух). Пауки-бола называются так потому, что не плетут паутины; взамен этого они делают длинную нить с липким шариком на конце, действительно похожим на бола — традиционное приспособление для ловли скота. Эту нить они мечут в пролетающих мимо мотыльков, но она не была бы столь эффективной, если бы не пропитывающие ее химикаты, имитирующие половые феромоны жертв. Обычно каждый конкретный вид этих пауков охотится на один вид мотыльков и продуцирует для этого только один тип феромона. Как минимум в одном известном науке случае паук синтезирует два феромона для двух разных видов мотылька, которые летают по ночам, но в разное время. Для оптимизации охоты состав коктейля тоже меняется в течение ночи — в соответствии с тем, кто из мотыльков сейчас должен пролетать мимо. Каким образом эволюции удалось приноровить синтез разных химикатов к внешним условиям и построить такой разумный и изысканный механизм, мы пока не знаем. Экосистема — вообще очень сбалансированное явление, и присутствие в ней пауков-бола морально давит на мотыльков недостаточно, чтобы нарушить их внутривидовую химическую коммуникацию, да и уровень отлова не настолько высок, чтобы местная популяция могла пострадать всерьез.

ФЕРОМОНЫ КАК ХИМИЧЕСКИЙ ЯЗЫК

Сложные системы коммуникации в колониях насекомых

Если вам кажется, что распознавание партнеров при помощи химического сигнала уже достаточно сложное явление, посмотрите на общественных насекомых: их феромональная коммуникация куда богаче. Она опирается на целый химический язык, способный передавать самые разные типы информации.

Колонии социальных насекомых, таких как медоносные пчелы, осы, муравьи и термиты, состоят из огромного количества особей, поделенных на касты. У каждой касты есть свой круг задач, важных для выживания всего сообщества. Если вам когда-нибудь случалось заглянуть в улей или в муравейник, вы наверняка заметили, что каждая отдельная особь ведет себя очень целенаправленно, словно повинуясь четко сформулированным приказам, — совсем как рабочие на фабрике. Для такой эффективной организации труда необходим некий босс, надзирающий за всеми видами деятельности и обеспечивающий, чтобы каждый работник строго выполнял назначенные ему обязанности. Рабочие пчелы на протяжении своей жизни делают самые разные вещи: они кормят личинок, ухаживают за царицей, чистят соты, охраняют улей и, конечно, отправляются на сбор пыльцы и нектара [5]. Но кто же говорит каждой пчеле, чем она будет сегодня заниматься? Термиты строят огромные, сложно устроенные жилища — по человеческим меркам это настоящие небоскребы — с вентиляционными шахтами и сложной системой помещений, хотя у них нет ни главного архитектора, ни чертежей. Подземные галереи муравьев не уступают им ни в сложности, ни в организованности.

Муравейник как суперорганизм

Многие исследователи уже выдвигали для описания организованных сообществ и нашего мира в целом концепцию суперорганизма. Э.О. Уилсон и Берт Хёллдоблер отдали целую жизнь

изучению муравьев и заслуженно считаются лучшими специалистами в этой сфере. Они применили идею суперорганизма к общественным насекомым и изучили сложную и захватывающую жизнь муравьев во всех деталях [6].

Сама мысль, что крупное сообщество особей одного вида, как у пчел и муравьев, можно рассматривать как суперорганизм, подразумевает, что тесные взаимосвязи внутри него дают на выходе устойчивую и воспроизводимую систему, позволяющую колонии действительно выступать как единый организм. Это похоже на клетки нашего тела, достаточно дифференцированные, чтобы выполнять разные специализированные задачи, но при этом постоянно сообщающиеся друг с другом; или на нейроны мозга, тесно связанные между собой и работающие заодно. Отдельные нейроны могут выполнять только какие-то очень простые задачи, но вместе, объединенные в сеть, они способны решать самые трудные проблемы.

Клетки организма и нейроны мозга дифференцируются согласно конкретным, приходящим изнутри приказам (часто отвечающим на внешние стимулы), которые включают в работу одни гены и выключают другие. Нейроны активируются и подавляются химическими сигналами других нейронов; общая слаженная работа всей системы на выходе дает поведенческий результат. В колонии социальных насекомых происходит постоянный обмен информацией при помощи химических сигналов — а конкретнее, феромонов, — каждый из которых имеет определенное значение и программирует особь на некие заранее заданные и предсказуемые действия.

Так можно ли считать колонию муравьев суперорганизмом? Ученые поломали немало копий на этот счет, но так до сих пор и не пришли к единому мнению. Природа знает системы разной степени сложности и разные уровни организации элементов в большие, комплексные организмы — от клеток какого-нибудь органа или тела в целом до муравьев в большом муравейнике. А ведь бывают еще и промежуточные формы вроде слизевиков! Это такие одноклеточные организмы, живущие собственной,

независимой жизнью, пока в округе достаточно пищи. Как только с ней начинаются перебои, клетки собираются вместе и формируют единую систему, способную двигаться и находить пищу с помощью хеморецепции. Клетки при этом специфицируются и принимают самую разную форму: кто — ножек, а кто — плодового тела, способного производить споры. Слизевики — потрясающий пример того, как единичные клетки способны собираться в сложный организм с новыми функциями, и все это — в ответ на изменения окружающей среды.

Все эти примеры — клетки мозга, слизевики и муравейники — объединяет одно: их комплексное поведение есть результат изощренной химической коммуникации. Вспомните, как феромоны регулируют поведение полов у животных: поиск, ухаживание и спаривание. Но, так как жизнь насекомых не исчерпывается вопросами пола и подразумевает взаимоотношения между большим количеством особей, а не только между самцом и самкой в определенном узком контексте, им нужно больше разных феромонов, чтобы обмениваться информацией и отдавать и исполнять приказы.

Химическая коммуникация у социальных насекомых

Именно поэтому у насекомых имеются феромоны тревоги, предупреждающие других членов колонии об опасности, феромоны, указывающие путь к источнику пищи, и феромоны, маркирующие принадлежность особи к той или иной касте внутри системы и гнездо, в котором все они обитают. Когда два муравья встречаются на тропинке, они чаще всего останавливаются и внимательно обнюхивают друг друга, соприкасаясь антеннами. Так они опознают в собеседнике своего или чужака и могут рассказать, где в округе можно найти еду.

У медоносных пчел есть несколько желез, способных производить довольно широкий ассортимент феромонов. «Королевский феромон» эффективно подавляет созревание яичников у других особей, пока в улье есть матка: рабочие пчелы в итоге яиц не

откладывают [7]. Но стоит королеве умереть, как подавляющий фактор отключается, и одна из рабочих пчел становится новой хозяйкой улья, обеспечивая продолжение жизни сообщества. Чтобы этот механизм гарантированно работал, ольфакторное послание должно быть достаточно летучим и исчезать вскоре после отключения обновлений. Этот феромон на самом деле состоит из смеси компонентов среднего размера. Основной среди них — кетокислота в десять атомов углерода (см. рис. 17) и плюс к ней — ее спирт и два ароматических соединения. Рабочие пчелы постоянно собирают с королевы этот коктейль и сами разносят по всему улью, передавая своим коллегам. Так «королевский феромон» держит в подчинении все домохозяйство, но, когда матка умирает, концентрация феромона падает и у ее подчиненных восстанавливается овуляция.

Эти же самые химикаты вкупе с другими ароматическими соединениями (конифериловым спиртом и кое-какими добавочными) составляют так называемый феромон свиты, который постоянно держит вокруг королевы группу фрейлин.

Еще один ольфакторный маркер наносится на яйца королевы и гарантирует, что кормить улей будет только тех личинок, что выведутся из них. Бывает, что рабочие пчелы тоже случайно откладывают яйца, но на них этого феромона нет, а потому их немедленно выбрасывают. Интересно, что из них вывелись бы самцы-трутни, совершенно бесполезные для колонии в обычных обстоятельствах. А вот когда королева умирает, они сразу становятся нужны, чтобы оплодотворить ее преемницу.

Другие выделяемые пчелами вещества служат феромонами тревоги. Это тоже высоколетучие соединения, которые рассеиваются в воздухе, как только опасность минует. Когда пчела жалит врага, она выделяет сладкий запах банана: его дает довольно сложный коктейль из амилацетата (рис. 17) и других эфиров. Этот феромон немедленно рекрутирует других пчел атаковать и жалить. Он чрезвычайно летуч, а потому распространяется и работает быстро — но так же быстро и исчезает, лишь только ситуация возвращается к норме. Есть и еще один

феромон тревоги, продуцируемый другой железой и тоже летучий, — 2-гептанон (рис. 17). Он одновременно отпугивает чужаков и помогает маркировать локации, в которых нет пищи и куда незачем летать. Управляя секрецией разных веществ, пчелы и другие социальные насекомые оттачивают формулировку и смысл посланий, а благодаря своей летучести эти вещества задерживаются в окружающей среде на достаточное время.

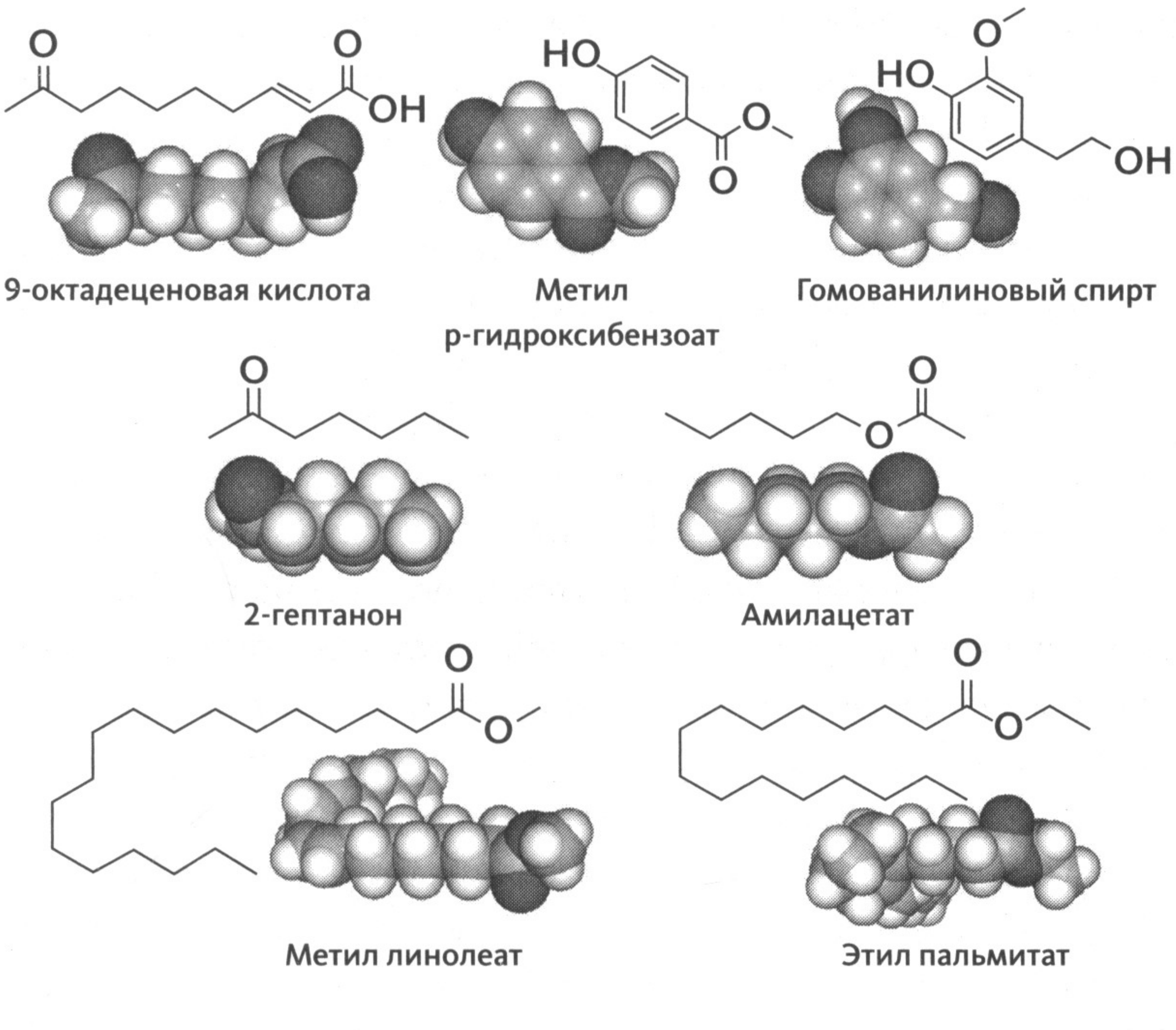


Рисунок 17. Медоносные пчелы вырабатывают широкий ассортимент разных феромонов, с помощью которых контролируют сложную жизнь колонии. В верхнем ряду расположены некоторые компоненты «королевского эликсира» — смеси компонентов, выделяемой подчелюстными железами матки и среди всего прочего эффективно воспрещающей рабочим пчелам откладывать яйца. В среднем ряду — две небольшие молекулы, выделяемые в случае опасности. Они очень летучи и быстро исчезают, когда угроза минует. В нижнем — два эфира с длинными цепочками, входящие в детский феромон, который выделяют личинки, призывая рабочих пчел к обязанностям нянек.

У личинок тоже есть свой феромон — детский, состоящий из метиловых и этиловых спиртов разных жирных кислот, таких как этил пальмитат, метил линолеат (рис. 17) и других. Летучесть у них невысокая, так что запаха хватает надолго — это вполне соответствует его задаче: он побуждает рабочих пчел кормить личинок и заботиться о них. Но и это еще не все: этот феромон сообщает им информацию о возрасте и состоянии здоровья личинки, уточняя инструкции по уходу за потомством.

Помимо этой высокофункциональной системы химической коммуникации, где феромоны играют роль непреложных правил и обязательных к выполнению приказов, не стоит забывать и о роли обоняния вообще в жизни социальных насекомых. Пчелы постоянно имеют дело с множеством разнообразных запахов и рассказывают о своем опыте другим членам общины. Возвращаясь домой, пчелы-разведчики приносят на себе запах цветов, которые посетили; запах разносится по улью, и его мгновенно запоминают их соплеменники. Знаменитый пчелиный танец [8], рассказывающий о местах, где есть чем поживиться, часто прерывается антрактами, во время которых собравшие пыльцу и нектар пчелы потчуют ими тех, кто оставался дома. Эти паузы так кратки, что потенциальный реципиент часто успевает только понюхать угощение, но никак не отведать его. Получается, что повествование о цветущих лугах и пажитях, зашифрованное в фигурах танца, подкрепляется образцами ольфакторной продукции: пчелам буквально показывают, что именно им нужно искать в новых локациях, — как если бы нам с вами предлагали карту и маршрут и еще вдобавок показывали картинки, чтобы мы могли со всей уверенностью узнать место, куда должны попасть. Пчелы вместо визуальных картинок пользуются обонятельными. Столь интересный обычай опирается на способность представителей этого вида выучивать новые запахи и с величайшей точностью записывать их в память [9].

Химический язык муравьев тоже давно вызывает интерес у ученых. Как и пчелы, эти насекомые организованы в иерархические колонии, состоящие из королевы, собирателей, солдат

и других специализированных рабочих. Сегрегация каст и назначение задач здесь тоже регулируются феромонами. Однако, в отличие от пчел, муравьи практически не летают. Они ходят пешком, а значит, могут отмечать феромонами длинные маршруты, показывая дорогу другим членам того же сообщества. Такие пахучие следы довольно летучи и держатся не очень долго. Пока в локации есть пища, муравьи постоянно ходят туда и попутно обновляют след свежими феромонами из расположенных на лапках желез. Как только ресурс оказывается полностью выбран и по тропе больше никто не ходит, след улетучивается, чтобы больше никого не ввести в заблуждение и не отправить к пустой кормушке. Более того, чтобы не тратить время соплеменников на бесплодные путешествия, муравьи ставят на таком маршруте дополнительный знак-«кирпич», и туда больше никто не ходит.

Интересно, как именно феромоны следа помогают муравьям находить кратчайший путь между двумя точками. Само собой, муравьи сперва пробуют разные маршруты. Направляясь к источнику пищи, они помечают дорогу феромонами вплоть до самой цели, а затем возвращаются домой, снова «подкрашивая» ее запахом. Самая короткая дорога по накоплению получает больше всего феромона: чем оптимальнее оказывается маршрут, тем сильнее он пахнет. Муравьи просто идут по самому пахучему следу — вот и весь секрет.

Химическое гражданство

Если особь из другой колонии попытается проникнуть в гнездо, в ней немедленно опознают врага и изгонят — или убьют. Между муравейниками часто случаются войны. Особи из побежденной колонии иногда попадают в плен — тогда их забирают в замок победителей. Там происходит массовое братание, все сообщество быстро и интенсивно трется плечами, и в новоприбывших, умащенных запахом новой родины, признают своих. Рабам фактически дают гражданство: они получают пахучую метку как своего рода паспорт. Этот букет в общем и целом представляет

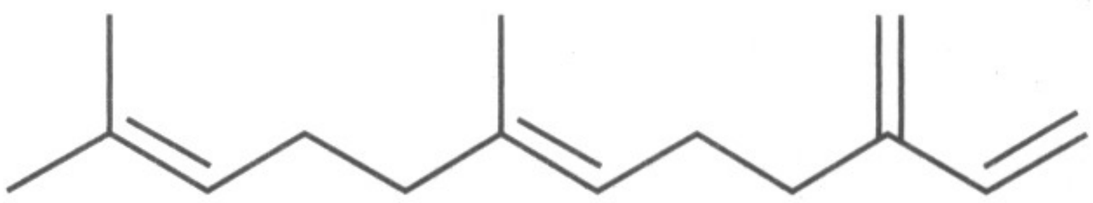
собой смесь углеводородов с длинной цепочкой — так называемых кутикулярных, которые производятся в клетках, расположенных непосредственно под кутикулой насекомого. Такой запах должен быть очень стойким и потому состоит из тяжелых углеводородов с 20–40 атомами в цепи. Большинство соединений такого рода твердые и имеют воскообразную консистенцию, а поэтому о запахе как таковом здесь говорить не совсем корректно: эти молекулы недостаточно летучи, чтобы достичь антенн по воздуху. Скорее, это некая форма вкуса, а еще точнее, контактная хеморецепция.

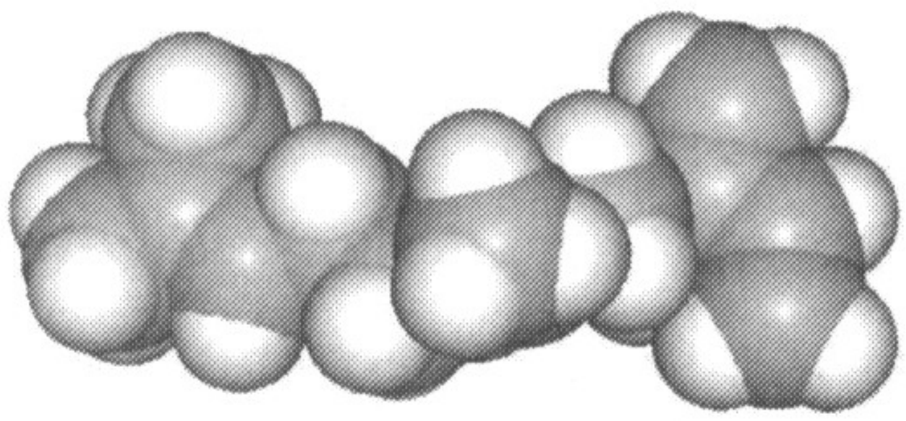
Суть в том, что у насекомых провести черту между обонянием и вкусом только по принципу органа восприятия невозможно. Млекопитающие обоняют носом, а вкус ощущают языком. Насекомые же воспринимают запах в основном антеннами, а вкус — ртом и ногами, но в действительности картина даже еще сложнее. И обонятельные, и вкусовые сенсиллы, устроенные по-разному с анатомической точки зрения, у насекомых могут находиться на всех частях тела, включая яйцеклад и крылья.

Не одинокие, но и не компанейские

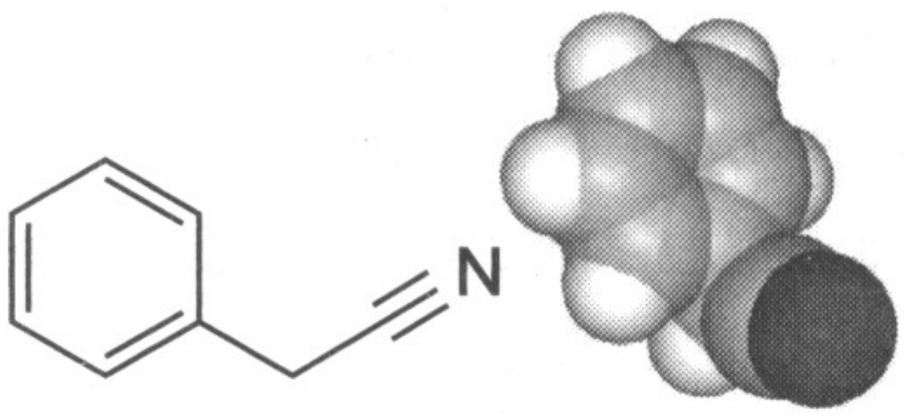
Тли, в отличие от муравьев, не социальные насекомые, так как не организуются в масштабные иерархические сообщества, однако жить все равно предпочитают большими группами, а потому нуждаются в феромонах, чтобы как-то общаться друг с другом. Помимо наших хороших знакомых, половых феромонов, единственное событие, о котором жизненно важно оповещать соплеменников, — это появление опасности, и тли выработали для этой цели очень сильное вещество.

Оно выделяется, когда в колонию вторгается хищник или возникает иная опасная для жизни ситуация. Тли мгновенно реагируют на этот сигнал и падают с листьев, чтобы вернуться к источнику пищи потом, когда опасность минует. β-фарнезен (рис. 18) — соединение, которым пользуются для этой цели большинство тлей; иными словами, это химическое «слово» — общее

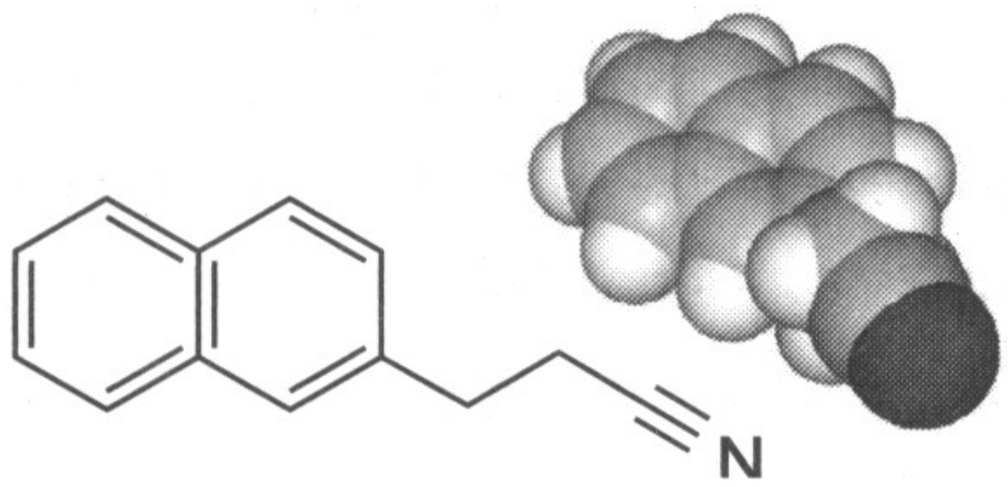




β-фарнезен (многие виды тлей)



Фенилацетонитрил
(*Schistocerca gregaria*)



Нафтилпропионитрил
(*Locusta migratoria*)

Рисунок 18. Тли и саранча — не социальные виды насекомых, но это не мешает им жить вместе большими группами. Некоторые виды тлей пользуются β-фарнезеном в качестве феромона опасности — это общее «слово» в их разных химических диалектах. Саранча, в свою очередь, производит два редких в природе нитрила, чтобы стимулировать роение и сдерживать половое поведение.

в нескольких разных диалектах. β-фарнезен — углеводород, и потому достаточно летуч. Это важное условие для того, чтобы сигнал прекратился, как только опасность сойдет на нет. Быстрое выключение сигнала дополнительно обеспечивается химической нестабильностью молекулы, особенно на солнечном свету.

Любопытно, что некоторые растения (например, дикий картофель) тоже освоили синтез β-фарнезена, только у них это продукт сложного вторичного метаболизма. Это счастливое стечение обстоятельств подарило им неуязвимость от тлей и, как следствие, дополнительное эволюционное преимущество. Разумеется, ученые немедленно занялись выведением генно-модифицированных растений, способных синтезировать β-фарнезен, что стало огромным подспорьем в деле защиты урожая от тлей и переносимых ими болезней.

Саранча тоже не считается социальным видом, но любит собираться большими компаниями и жить вместе. Их способность

опустошать поля вошла в легенду. От стаи саранчи нет защиты — это настоящее бедствие, описанное еще в Библии. После них остается… нет, не потоп, но бесплодная пустыня.

На своем веку саранча переживает впечатляющие физиологические метаморфозы. Если ее правильно воспитывать, то, достигнув зрелости, она ведет одиночный образ жизни и ни в какие стаи не собирается. Все-таки оказавшись в компании себе подобных, саранчи становятся очень общительны и с удовольствием болтают между собой, хотя ни в какое структурированное сообщество при этом не организуются. В этом случае у них меняется физиология, а фенотипический цвет из зеленого становится коричневым (в случае восточного вида *Locusta migratoria*). Происходит также ряд модификаций на молекулярном уровне. Относительно недавно ученые обнаружили, что в этом превращении важную роль играет метилирование ДНК. Именно в этой форме саранча становится агрессивным опустошителем полей. Логично, что, если блокировать метаморфозу, это сильно уменьшит ущерб, который этот вид наносит сельскому хозяйству. Инициатором сложной последовательности биохимических процессов, ведущих в итоге к роению, является летучая молекула — ученым удалось идентифицировать ее у другого экономически важного вида, пустынной саранчи, *Schistocerca gregaria*. Эта молекула проста, но довольно необычна. Она называется фенилацетонитрил (см. рис. 18) и работает одновременно как феромон метаморфозы (потому что вызывает смену физиологической фазы) и феромон роения (так как заставляет трансформировавшуюся саранчу сбиваться в стаи). Это же самое соединение в относительно высоких концентрациях подавляет ухаживания, чтобы избежать однополых атак. Похожие вещества с необычной нитриловой группой, присоединенной к такой же необычной нафталеновой системе, вырабатывает и восточная саранча — и тоже пользуется ими в качестве феромонов.

Пока что наука не до конца расшифровала химический язык саранчи; рано или поздно дальнейший прогресс позволит нам вмешаться во внутривидовую коммуникацию и научиться не

допускать роения. А до тех пор у нас есть шанс восхититься неожиданной сложностью этой системы, где один и тот же химикат может вызывать совершенно разные поведенческие реакции в зависимости от концентрации, контекста окружающей среды и физиологического состояния насекомого.

УЧИМ ИНОСТРАННЫЕ ЯЗЫКИ

Владение иностранным языком несет несомненные преимущества. Оказавшись в незнакомой стране, умеющий читать таблички найдет дорогу в супермаркет и не останется голодным. Понимающий предупреждения об опасности вовремя спрячется и останется в живых. В условиях военного времени шпион, понимающий язык врага, может принести значительную пользу своим.

Запах добычи

Некоторые насекомые потрясающим образом научились понимать язык других видов, а местами и говорить на нем. Несмотря на свою очаровательную внешность, божьи коровки на самом деле свирепые хищники. Тли для них — любимый деликатес, который они научились вынюхивать по феромонам опасности, похожим или даже идентичным у многих видов тлей. β-фарнезен, уже знакомое нам вещество, тли выделяют при нападении врага, чтобы предупредить сородичей. Как ни парадоксально, феромон, задача которого спасти вид, на практике, наоборот, привлекает хищника и делает ситуацию еще хуже.

По тому же β-фарнезену колонии тлей отслеживают и муравьи, хотя в этом случае отношения между двумя видами устанавливаются куда более взаимовыгодные. Муравьи обожают сахаристые выделения тлей и поэтому держат целые стада этих малюток, за которыми тщательно ухаживают. Как им это удается?

Химические вещества, выделяемые муравьями из расположенных на ногах желез и известные как феромоны слежения, обладают еще одним полезным свойством: они успокаивают и подчиняют тлей. Порабощая этих насекомых и защищая их от божьих коровок, муравьи обеспечивают себе бесперебойные поставки сладкого лакомства.

Подобная привычка «подслушивать» адресованные кому-то другому химические сигналы часто встречается у паразитов и паразитоидов. Некоторые виды ос откладывают яйца в личинки или яйца мотыльков. Крошечная *Trichogramma brassicae* паразитирует на бабочке-капустнице *Pieris brassicae*. Она способна различать запах спарившихся самок. Почуяв его, она садится на самку и ждет, когда та отложит яйца, после чего немедленно откладывает в них свои. Этот запах на самом деле антиафродизиак, фенил ацетонитрил (по интересному совпадению это еще и феромон роения у саранчи, о котором мы совсем недавно говорили), которым самец помечает самку после спаривания, чтобы сделать ее непривлекательной для других самцов.

Детский феромон, выделяемый личинками медоносных пчел и служащий призывом «покорми меня!», к несчастью, оказывается орудием их же уничтожения. Детские вопли «слышат» самки клеща-паразита рода *Varroa*. Они забираются в ячейки сот за день до запечатывания и, таким образом, оказываются замурованы вместе с личинкой. Там клещ откладывает яйца и паразитирует на куколке. К тому времени как из ячейки выходит взрослая пчела, сильно ослабленная таким соседством, несколько клещей успевает полностью сформироваться и спариться, после чего сразу же приступают к поискам новых личинок-хозяев.

О ЛЮДЯХ И КОМАРАХ

Куда бы вы ни отправились в путешествие, везде вас будут ждать комары. Они мастерски адаптируются к любым климатическим зонам, от тропиков до Арктики: главное, чтобы рядом была вода

и животные, из которых можно пить кровь. Всем известно, какие комары надоедливые и как потом чешется место укуса. Впрочем, все это сущие пустяки по сравнению с серьезнейшими болезнями, которые они переносят — особенно в жарких странах. Малярия, желтая лихорадка, лихорадка денге, чикунгунья — из самых худших и уносят миллионы жизней каждый год [10].

Комары и кровь

Чтобы отложить яйца, комарихам нужно пообедать кровью в дополнение к их обычному вегетарианскому рациону. Как же они находят свою добычу? Разумеется, по запаху. Однако стратегия в целом несколько сложнее. На самом деле у комаров есть три показателя, по которым они находят живых существ: тепло, двуокись углерода и запах. Первые два сообщают насекомому, что животное определенно живо и дышит, а запахи дают о нем всякую дополнительную информацию. Комары — весьма разборчивые ребята, и разные их виды (а иногда даже и разные популяции) предпочитают питаться кто свиньями, кто мышами, кто птицами, а кто — человеком.

Репелленты против инсектицидов

Ученые всегда пытались понять, как можно сократить поголовье комаров, и в последнее время в этих исследованиях наметился серьезный прогресс. Вместо инсектицидов они пытаются ввести в оборот альтернативные тактики — прежде всего репелленты, которые можно наносить прямо на себя или применять для закрытых помещений. Но, увы, не все здесь так просто. Уже несколько десятилетий люди с известным успехом пользуются репеллентами с основой на ДЭТА (диэтилен-триамине) и икаридине — двух синтетических циклических аминах (см. рис. 19), которые работают только в довольно высоких дозах. Разнообразные лосьоны, спреи и карандаши должны содержать не менее 10–20% активного вещества, а в некоторых случаях и все 40%.

Такая серьезная дозировка и нейротоксичность этих веществ, структурно очень близких к некоторым инсектицидам, заставили ученых искать им замену.

Натуральные вещества, содержащиеся в растительных эфирных маслах, часто пользуются большой популярностью из-за приятной, но, по сути, совершенно ложной идеи, что все натуральное безопасно. В продаже можно встретить свечи для помещений, ароматизированные цитронеллой, и различные спреи и кремы для тела с растительными экстрактами — в этом есть свой резон: сотни таких продуктов и их компонентов действительно эффективны против комаров, но проблема в том, что и здесь концентрации должны быть опасно высоки — никак не менее нескольких граммов на 100 миллилитров основы [11].

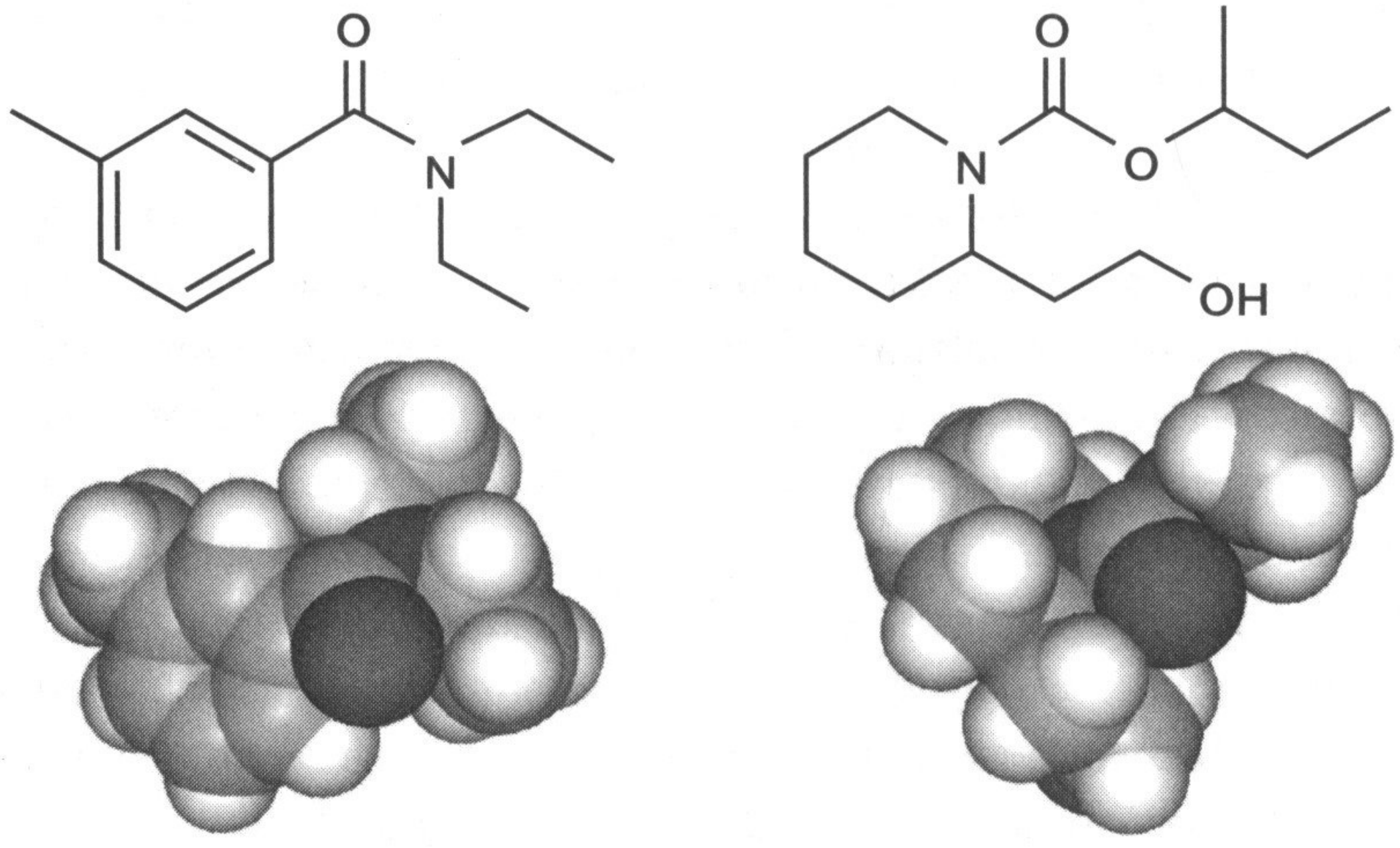


Рисунок 19. ДЭТА и икаридин — самые распространенные репелленты комаров. Опасения по поводу их нейротоксичности заставили ученых обратиться к натуральным отпугивающим веществам. Большинство эфирных масел и их составляющих — цитронеллаль, ментол, тимол, циннаматы и многие другие вещества, содержащиеся в цветах, травах и кулинарных специях, — действительно эффективно отпугивают комаров и прочих кровососущих членистоногих.

Ментол, тимол и эвгенол, с которыми мы познакомились в первой части книги, а к ним вдобавок эфирные масла шалфея, тимьяна, душицы и многих других трав действительно служат превосходными репеллентами — в очень высоких концентрациях. И снова интересное совпадение: среди самых активных (благодаря высокому содержанию непеталактона, полового феромона тлей) репеллентов почетное место занимает масло кошачьей мяты — его легко купить в соответствующих отделах магазинов. К несчастью, отпугивающие свойства таких масел стремительно падают с уменьшением концентрации; большинство натуральных веществ, считающихся репеллентами, в дозах меньше критических превращаются, наоборот, в аттрактанты. Так что запахи трав и цветов — цитраль, линалоол, гераниол и ментол — для комаров так же приятны, как и для нас. Не будем забывать, что питаются комары в основном нектаром; только самки и только перед откладыванием яиц испытывают потребность разнообразить свою диету свежей кровью.

Да, не так уж приятно узнать, что репеллент, которым мы себя обильно оросили, через некоторое время по мере выветривания превратится в аттрактант. Но так уж оно устроено в природе: двойному и противоречивому действию одного и того же пахучего вещества удивляться вообще-то не приходится. Помните, мы уже сталкивались с такой ситуацией, когда обсуждали кое-какие пищевые ароматы — приятные в следовых количествах в кулинарных деликатесах и отвратительные, стоит только концентрации превысить критическую отметку? Самым наглядным примером нам тогда послужили линейные альдегиды, ноненаль и нонадиеналь, которые придают огурцу свежий аромат, но превращаются в сущую гадость в высоких концентрациях, образующихся при распаде жиров. Так что давайте просто смиримся с тем фактом, что насекомые — не элементарно устроенные машинки, которые легко включить и выключить. Обработка ольфакторных сигналов в их очевидно крошечных мозгах включает довольно сложные процессы, а связь между периферийными сенсиллами и мозгом не назовешь ни прямой, ни понятной.

Вести опасности и смятения

На данном этапе было бы разумно задать себе простой вопрос: что такое вообще репеллент для насекомого? Ну, это если мы, конечно, хотим добиться успеха в нелегком деле распугивания комаров. Ответа на него может быть два. В широком смысле репеллентом является все, что помогает держать насекомое на расстоянии. Но с точки зрения биологии это будет химическое вещество, служащее сигналом опасности. Лучший пример такого узкого понимания — пресловутый β-фарнезен, феромон угрозы у тлей. Когда его синтезируют сами тли, он выделяется с конкретной целью — предупредить их соплеменников, что ситуация накаляется и может начать представлять угрозу для жизни. Следовательно, его можно с полным правом считать феромоном — жизненно важным посланием, — и, как все феромоны, оно начинает работать даже при очень низких концентрациях. Разумеется, β-фарнезен можно считать феромоном, только когда адресатами послания являются другие тли. Для других видов животных это будет просто запах, временами несущий полезную информацию — как, например, для божьих коровок, которые питаются тлями и находят их по запаху.

С этой точки зрения возможен ли вообще репеллент для комаров? Науке покамест неизвестно ни одно химическое вещество, которое сами комары производили бы в опасных ситуациях, — эдакий внутриплеменной сигнал тревоги.

На самом деле мы даже подозреваем, что у комаров такого феромона вообще нет. Пока что их удалось найти только у социальных видов — или хотя бы у тех, кто живет большими группами (тех же тлей), но без внутренней иерархии и организации. В таких случаях феромон просто предупреждает об опасности всех представителей вида, до которых долетит. У комаров отдельные особи между собой никак не общаются — за исключением спаривания, — а потому от феромона тревоги просто нет никакой практической пользы.

Однако случаются и такие ситуации, когда сигнал тревоги подает сам враг или хищник. Говоря о комарах, такой возможности

исключать нельзя, хотя наука пока что не знает ни о каких соединениях, способных играть подобную роль… равно как и вообще о врагах, от которых комарам пришлось бы выработать особые методики защиты или способы бегства.

Короче говоря, если вы хотите воспользоваться отпугивающими свойствами натуральных веществ с их бесконечно разнообразными химическими структурами, для начала придется признать, что у комаров нет никакого специального сигнала опасности. Скорее уж соответствующие запахи — при условии, что их будут использовать в концентрациях, в тысячи и миллионы раз превышающих природные, — смогут сбить комаров с толку и замаскировать естественный запах из законной теплокровной добычи. Не почуяв съедобного, комар не станет к вам подлетать, — нет, он не испугается, ему будет просто неинтересно.

В поиске устойчивых репеллентов

А пока продолжается поиск новых, более эффективных репеллентов (особенно среди веществ натурального происхождения), можно попробовать как-то улучшить уже существующие продукты. Главная идея такого подхода — так модифицировать молекулу хорошего репеллента (цитронеллола или ментола), чтобы она стала менее летучей. Ее активности это не усилит, но зато менее волатильное соединение дольше продержится. К тому же такие продукты, не идентичные своим натуральным прототипам, с меньшей вероятностью превратятся для муравьев в аттрактанты, когда концентрация упадет.

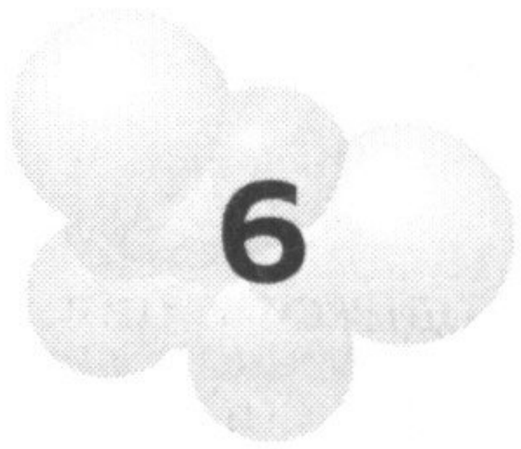
И наконец, нам, возможно, стоит обратить внимание на два других сенсорных фактора, при помощи которых комары определяют местонахождение жертвы: температуру и углекислый газ. Вполне возможно, целостная методика по дезориентации комариной сенсорной системы окажется более эффективной и позволит взять этих опасных насекомых под контроль более эффективно, чем те, что пытаются работать только с запахом их добычи.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Когда наука впервые открыла феромоны у насекомых, их посчитали чем-то вроде волшебной палочки, которая просто позволит нам включать и выключать поведенческие реакции и манипулировать этими животными, как крошечными роботами. С тех пор утекло много воды. Теперь мы знаем, что насекомые — очень сложные организмы, которые общаются с себе подобными и окружающей средой при помощи хемочувствительного инструментария, гораздо более специфицированного и тонко настроенного, чем все наши высокотехнологичные приборы. Обвести их вокруг пальца нашими примитивными химикатами — задача совсем не простая, как уже наглядно продемонстрировали во многом провальные попытки отпугивать комаров репеллентами и защищать сельскохозяйственные урожаи феромонами. С точки зрения химии насекомые достигли больших высот в синтезе весьма проблематичных молекул, таких как хиральные феромоны и сложные углеводороды, на которые у профессионального химика-органика ушли бы месяцы напряженного труда. Точно так же мастерски они анализируют комплексные смеси и выявляют критически важные компоненты среди тысяч других веществ — в природе такое встречается сплошь и рядом.

Социальные насекомые с их богатым ассортиментом феромонов, включающихся и выключающихся точно по расписанию, регулируют жизнь своих колоний и справляются с разными, подчас неожиданными проблемами потрясающе эффективно. Организованная работа тысяч пчел или миллионов муравьев, непрерывно обменивающихся дифференцированными химическими сообщениями, или слаженные действия термитов, возводящих огромные здания с системой комнат и вентиляционных шахт, подразумевают, что составляющие сообщество насекомые действуют как клетки единого организма, а их отдельные поступки в сочетании позволяют решать задачи уже совершенно другого и гораздо более высокого порядка.

В такой перспективе отдельные особи колонии уже совсем непохожи на винтики и шестеренки часового механизма. Образ жизни и действия такого суперорганизма очень пластичен; разные задачи назначаются индивидуальным насекомым в зависимости от текущего развития событий и формируемых им потребностей, как частных, так и общих. Поняв, как все это устроено, мы, возможно, сумеем наконец пролить свет на кое-какие базовые, но до сих пор не до конца изученные протоколы работы нашего собственного мозга, где каждый нейрон тоже выполняет отведенную ему роль и параллельно является способной адаптироваться частью целого. Следующим пользу от такого знания получит искусственный интеллект. Возможно, в сравнительно недалеком будущем нас ждут новые типы компьютеров, одаренные большей гибкостью и пластичностью «мышления», — сообщем как коллективный разум колонии социальных насекомых.



6

МЛЕКОПИТАЮЩИЕ И ФЕРОМОНЫ

Запахи ранга и родства

Феромоны есть у всех классов и рангов животных филогенетического древа, от червей до рыб и от рептилий до млекопитающих. Даже у самых примитивных организмов — бактерий и дрожжевых грибов — размножение регулируется химическими секретами, которые можно со всеми основаниями называть феромонами. Птиц долгое время считали классом, полагающимся в нелегком деле поиска партнера больше на зрение и слух, чем на химическую коммуникацию. До некоторой степени это действительно правда — иначе зачем самцам были бы нужны ярко окрашенное оперение, брачные танцы и вокальная виртуозность? Однако недавние научные данные подтверждают, что по крайней мере у некоторых видов — преимущественно водных — феромоны играют заметную роль в общении между полами. Кроме того, у птиц есть области жизни, в которых обоняние очень важно: с его помощью ориентируются в пространстве почтовые голуби, буревестники и другие морские птицы. В этой главе мы с вами сосредоточимся на феромонах млекопитающих и подробно изучим несколько любопытных примеров того, как они работают.

С феромонами насекомых у нас вопросов нет, равно как и с очевидными поведенческими реакциями на них, а вот феромоны млекопитающих до сих пор в некотором отношении терра инкогнита, где анализировать и интерпретировать ответы на химический импульс в категориях феромональной коммуникации по-прежнему приходится с большой осторожностью [1]. В большинстве своем ученые согласны, что у некоторых видов животных определенное стандартное поведение вызывается летучими веществами, выделяемыми особями того же вида (и, следовательно, классифицируемыми как феромоны), но некоторые представители академического сообщества решительно возражают [2]. Основной аргумент против заключается в том, что мозг млекопитающих устроен гораздо сложнее, чем у насекомых, и его ответ на любой тип сигнала нельзя считать ни прямым, ни автоматическим, так как он является результатом комплексной обработки, задействующей и другие сенсорные каналы. С одной стороны, это чистая правда, и у высокоорганизованных животных связь между феромоном и поведенческой реакцией становится и слабее, и тоньше, но с другой — во многих случаях мы наблюдаем у них очень четкие и «прописанные» реакции на выделяемые другими особями того же вида химические вещества, которые можно уверенно классифицировать как феромоны.

Напомним, что феромоны, в отличие от других пахучих веществ, специфицированы по виду. Это означает, что определенная молекула или смесь молекул вырабатывается особью данного вида (с ограничениями по полу, возрасту, рангу и физиологическому состоянию — но не по «личности») и вызывает стандартную унифицированную реакцию у других особей данного вида.

Далее: млекопитающие за очень немногими исключениями обладают хорошо развитым вомероназальным органом — своеобразным вторым носом, специально предназначенным для восприятия феромонов. Нервные окончания этого органа проецируют сигнал в область мозга (дополнительный обонятельный орган), отличную от той, где обрабатываются обычные ольфакторные стимулы (основной ольфакторный орган). Однако

отличия между ними не очень четкие, и некоторые феромоны фиксируются все-таки основной обонятельной системой.

Впрочем, к млекопитающим все равно не получится применить те же критерии, что и к насекомым, — от них нельзя ждать автоматического ответа на феромон, одинакового для всех особей и для всех природных ситуаций. Однако, пока определенный химический сигнал, продуцируемый особью данного вида, запускает примерно одну поведенческую модель у других особей того же вида (всех или только некой внутренней группы, отбираемой по принципу пола, возраста или физиологического состояния), этот химикат можно обоснованно считать феромоном, даже если мы при этом не можем ожидать, что модель будет совершенно идентична по всей выборке, без поправки на личную ситуацию реципиента.

Вам все эти соображения относительно того, следует ли считать ольфакторный стимул феромоном или просто запахом, могут показаться в худшем случае пустым сотрясением воздуха, а в лучшем — ненужными терминологическими тонкостями. Здесь важно то, что в этих двух случаях сигнал идет по разным нервным путям и продуцирует в итоге разную реакцию. К вопросу о том, насколько далеко можно растянуть понятие феромона и можно ли применять всё те же изначальные критерии на всем протяжении эволюции сложных животных, нам неизбежно придется вернуться, когда дело дойдет до феромонов человека.

А пока давайте рассмотрим несколько примеров того, как ведут себя химикаты (традиционно считающиеся феромонами) в мире млекопитающих и какие реакции они вызывают у своей целевой аудитории.

ПОЛОВЫЕ ФЕРОМОНЫ

Когда разговор заходит о феромонах, мы первым делом думаем про афродизиаки и аттрактанты потенциального полового партнера. Половые феромоны действительно изучены лучше прочих, так как вызывают самый прямой и наглядный бихевиоральный

ответ. Мы уже много говорили о том, как важно самцу насекомого найти и покорить самку именно своего вида в среде, полной самых разнообразных запахов, перемешанных с феромонами нескольких родственных видов. Выполнить эту серьезную задачу ему помогает очень чувствительная и точно настроенная система сенсорного распознавания.

Перед млекопитающими такие задачи встают, прямо скажем, редко. Для поиска партнера они пользуются, помимо обоняния, еще зрением и слухом, что до некоторой степени снимает нагрузку на ольфакторную систему. Даже безо всяких феромонов шансы, что самец домовой мыши, например, попытается овладеть коровой или лошадью, ничтожно малы. Но для самки этой самой мыши все равно очень важно выявить среди толпы кавалеров самца с самыми лучшими генами, а заодно избежать близкородственного скрещивания. Половые феромоны все равно играют у млекопитающих большую роль — просто используются немного не так, как у насекомых.

Ореховые ароматы мышей и крыс

Феромоны мышей и крыс изучены, наверное, лучше всего, так как оба эти вида давно помогают человеку в биохимических и генетических лабораториях. У грызунов моча — основное средство передачи химической информации. Всякий, кто держит мышей в качестве домашних питомцев или когда-нибудь проходил мимо лабораторной клетки, наверняка узнает характерный ореховый запах — довольно сильный, но не отталкивающий, если концентрация не слишком велика. В моче мышей содержится много летучих соединений, рассказывающих не только о поле особи, но и о ее социальном положении и даже о семейной истории. Помимо всего прочего, опытная самка способна определить по ольфакторным нотам этого соблазнительного букета, как давно самец оставил ей письмо и есть ли шанс, что он все еще где-то поблизости.

Основной летучий компонент мышиной мочи, придающий ей этот зеленый, ореховый аромат, — это 2-втор-бутилтиазолин,

очень близкий по структуре некоторым из тиазолов, о которых мы говорили во второй, третьей и четвертой главах в связи с пищевыми продуктами. Для самки это сильный аттрактант. Интересно, что его молекула асимметрична. Это значит, что можно нарисовать две молекулярные структуры, одинаковые по всем параметрам, — кроме того, что одна будет зеркальным отражением другой. Это явление, именуемое хиральностью, мы уже рассматривали на примере потрясающе тонко настроенной обонятельной системы насекомых и того, как она обращается с феромонами. Мыши синтезируют и выделяют с мочой только S-форму этого тиазолина. Если синтезировать искусственно зеркальную форму этого вещества, маркируемую R, она заставит мышь вести себя совершенно по-другому, чем натуральное соединение.

Запах мочевых меток со временем меняется, так как некоторые их компоненты более летучие, чем другие, и испаряются быстрее. Эти изменения сами по себе о многом говорят самке — ведь ей нужно знать, доступен ли интересующий ее самец и находится ли он поблизости. Однако это еще не все. Моча как таковая тоже важна для самки, потому что в ней содержатся определенные белки, причем в исключительно высокой концентрации. Эти основные мочевые белки подобны или идентичны тем, что находятся в носу и улавливают феромоны. Структуру и уникальные характеристики мочевых белков мы изучим немного позднее; сейчас достаточно будет отметить, что это сразу и переносчики феромонов, и сами феромоны. Вступая в контакт с вомероназальным органом, они могут ускорять половое созревание у молодых самочек.

В моче самку интересует как раз этот белок. Он нелетуч, а потому не может восприниматься носом, но о его присутствии сигнализирует летучий лиганд. Самка следует за запахом, убеждается, что он свежий, затем находит мочу и лижет ее, так что важные белки попадают через нёбо непосредственно в вомероназальный орган.

Летучие феромоны при этом производят свой собственный эффект. В моче самцов присутствует и еще один важный

половой феромон — дегидро-экзо-бревикомин. Вместе с тиазолином он делает мочу самцов очень привлекательной для самок. Оба соединения регистрируются вомероназальным органом еще в очень низких концентрациях — несколько частиц на триллио, — причем очень специфичным образом. Вы, возможно, помните, что дегидро-экзо-бревикомин отличается от феромона жука-лубоеда одной-единственной двойной связью (глава 5, рис. 16).

Наблюдая автоматические — практически роботные — реакции насекомых на феромоны, нетрудно прийти к ложному заключению, что эти молекулы способны работать эдакими тумблерами, включающими и выключающими насекомых и управляющими ими, словно игрушечными самолетиками с пультом и батарейками. Но даже у насекомых это не так: подчас одно и то же химическое вещество вызывает у них совершенно нетипичную реакцию в зависимости от других сенсорных стимулов, физиологического статуса и состояния окружающей среды. У млекопитающих все еще сложнее. Влечение к противоположному полу — не результат действия одного простого химиката (или даже смеси химикатов), и далеко не все особи противоположного пола воспринимаются как одинаково привлекательные.

Гадкий для людей, но чарующий для свиней

Свиной феромон андростенон, наверное, самый известный половой аттрактант млекопитающих. Мы уже неоднократно о нем говорили, причем в разных контекстах. Это соединение, чей сильный запах люди считают до крайности мерзким (по крайней мере, та половина народонаселения, которая способна его учуять), для самки кабана является мощным афродизиаком; он делает ее более расслабленной и падкой на ухаживания самцов. Это вещество продают бутылками в сельскохозяйственных магазинах: с его помощью фермеры определяют самое подходящее время для искусственного осеменения свиней.

Феромональный эффект этой молекулы элементарно демонстрируется на свиньях, а вот на другие виды животных она производит довольно неоднозначное действие — этим открытием мы обязаны Джону Макглоуну, профессору Техасского технологического университета. Чтобы остановить свою разбрехавшуюся собаку, он как-то брызнул ей на нос андростеноном из емкости, с которой работал в лаборатории. Пес мгновенно успокоился, и теперь продукт широко применяется ветеринарами и владельцами животных для этой вторичной цели. Андростенон получается из гормона дигидротестостерона, который служит визитной карточкой для самцов многих видов, а потому может производить похожее или иное неожиданное действие на самых разных животных.

Влекущий аромат мускуса

Мускусная крыса и мускусный олень (кабарга) обладают особыми железами, которые производят приятно пахнущий секрет, действующий на других представителей этих видов как половой феромон. Эти химикаты, которые мы уже встречали в главе третьей (рис. 10), состоят из необычно большого кольца в 15–16 атомов углерода. Они называются циклопентадеканон и мускон соответственно. Хотя способ производства и некоторые наблюдения за животными подтверждают гипотезу, что это действительно половые феромоны, подробных бихевиоральных исследований до сих пор никто не проводил. Для человека этот запах тоже привлекателен. Парфюмерная индустрия немедленно взялась за него, как только смогла сделать это технически. Ученые потратили много лет активной работы на попытки синтеза всевозможных химических соединений, обладающих сходными ольфакторными характеристиками. Дополнительной интриги этим ароматам придавала основанная на чистой фантазии идея, что, раз это афродизиак для крысы и оленя, то же самое вещество может волшебным образом наделять любовными чарами и людей.

Слоны... и насекомые

У слонов есть два половых феромона, и об обоих уже шла речь в главе пятой (рис. 16). Фронталин — молекула достаточно сложной архитектуры; ее выделяют височные железы самцов во время муста (гона) — физиологического состояния, связанного с размножением. Второй феромон устроен гораздо проще — это линейный эфир, додеценил ацетат; он появляется в моче самок во время эструса (течки). Как ни странно, оба вещества встречаются в качестве феромонов и у насекомых. Додеценил ацетат, как вы, наверное, помните, работает одним из компонентов полового феромона у многих видов мотыльков, а фронталин — у лубоеда соснового южного (Dendroctonus frontalis), одного из главных вредителей лесопосадок в Соединенных Штатах Америки.

Фронталин — асимметричная молекула, синтезируемая в двух зеркальных формах и в разной пропорции, в зависимости от возраста слона и стадии муста. Настраивая пропорцию энантиомеров, животное четко формулирует свои химические сообщения и адаптирует их смысл к разным ситуациям. Похожие вещи происходят с тиазолином у мышей (это, как вы помните, тоже асимметричная молекула) и с феромонами некоторых насекомых. Создается впечатление, что уровень спецификации и точности настройки, доступный с асимметричными молекулами, в целом характерен именно для феромональной коммуникации. Обычное обоняние, в свою очередь, не отличает энантиомерические молекулы одну от другой.

НЕ СЕКСОМ ЕДИНЫМ

Как и у насекомых, химический язык используется у млекопитающих для передачи самой разной информации. Да, в основном в межполовом общении, но также и для маркировки территории, демонстрации агрессии, заботы матери о потомстве и т.д.

Ароматические войны между мышами

В борьбе за выживание и с теми испытаниями, которые в изобилии поставляет окружающая среда, самые сильные и жизнеспособные особи получают сексуальные преимущества и таким образом предотвращают распространение слабых и ущербных генов. Именно поэтому самцы большинства видов млекопитающих так отчаянно сражаются за самок, которым в дальнейшем доверят свой генетический банк. В сезон размножения мужчины яростно конкурируют за женщин: побеждает всегда сильнейший. Однако война — это не всегда драка. В куда менее насильственных битвах оружием служит запах, но отбор сильнейших особей от этого не менее суров.

Джейн Херст и Роберт Бейнон из Ливерпульского университета (Великобритания) много лет изучают поведение и способы химической коммуникации у мышей. Такие состязания они называют ароматическими войнами [3]. Птицы рекламируют свое присутствие и физическое превосходство с помощью песен; мыши достигают того же эффекта посредством запахов, оставляя повсюду пахучие автографы в виде небольших образцов мочи. О том, как неодолимо эти метки влекут самок и насколько сложными и информативными могут быть сообщения, мы уже говорили.

Однако эти подписи адресованы не только дамам, но и другим кавалерам и в этом последнем случае звучат довольно агрессивно. Теперь феромоны играют роль пограничных маркеров. Самцы мыши часто оставляют мочевые метки по всей локации, объявляя ее своей частной территорией. Чужаков, особенно если они ниже рангом (его всегда видно по ольфакторной подписи), безжалостно изгоняют. Если чужак пытается метить территорию другого самца, хозяин является и быстро перебивает его метки своими, оставляя еще больше сигналов поблизости от вражеских. Суть состязания такова: победит та мышь, которая метит обильнее, чаще и более сильным запахом. С этой точки зрения Херст и Бейнон посчитали мечение не столько территориальным

поведением, сколько способом продемонстрировать личную силу и превосходство, вдобавок еще и играющим роль рекламы для самок. Это примерно как купить огромную новую машину и гордо разъезжать в ней по округе — не потому, что тебе нужно больше личного пространства, а чтобы произвести впечатление на потенциальных партнеров. Точно так же представители человеческого вида нередко носятся на большой скорости и без нужды обгоняют другие машины — не потому, что у них срочное дело, а исключительно ради демонстрации собственной крутизны.

В плане химической коммуникации интереснее всего то, как много данных на самом деле содержат мочевые метки: не только вид и пол, но также и социальный ранг, возраст, состояние здоровья и семейную историю. Свежесть метки тоже играет огромную роль — это важный фактор в ароматических войнах, так как превосходство одной мыши над другой как раз и читается по тому, как умело и эффективно она перебивает чужие метки.

Вся эта информация зашифрована в нескольких летучих соединениях и белках. Среди первых — два изомера фарнезена, которые не работают половыми феромонами, тиазолин и бревикомин. Они встречаются в моче далеко не всех самцов и позволяют сделать вывод о социальном ранге своего автора. Одни только белки похожи на целый пакет документов о носителе, а мышиная моча чрезвычайно богата белками. Более подробно мы рассмотрим эти интересные компоненты в главе восьмой — уже после белков в целом и их роли в химической коммуникации, — но уж очень интересен вопрос о мочевых белках как индивидуальных «удостоверениях личности» у мышей. Как уже было сказано, некоторые белки, и в особенности мочевые, не просто переносят феромоны, но и сами ими являются. Эти же белки способствуют сложности мочевых меток, причем двояко. Как молекулы, связывающие лиганды, они увеличивают стойкость летучих компонентов, которые без них исчезали бы за считаные секунды. Как физиологически активные молекулы они стимулируют вомероназальную систему и обеспечивают точную и подробную информацию об особи, которой принадлежат.

Все это подтверждается поведением мышей — и когда самку привлекает самец, и когда самца тревожит вторжение на его территорию другого самца. В обоих случаях летучие молекулы подают сигнал, ведущий мышь к мочевой метке. Там она внимательно изучает послание на нюх и на вкус, поглощая и волатильные, и неволатильные компоненты, — белки попадают в вомероназальный орган и анализируются в нем.

Мыши, наверное, самый хорошо изученный в этом смысле вид: их поведение и анатомия прошли детальные научные исследования. Весьма вероятно, что и у других млекопитающих химическая коммуникация работает примерно теми же путями, задействуя сразу и летучие молекулы, и связывающие их белки.

Запах расслабления

В последнее время наука много занимается так называемыми успокаивающими феромонами. Это специальные химические метки, маркирующие безопасные места и ситуации; млекопитающие оставляют их не только для других представителей своего вида, но и для самих себя. Такие феромоны снимают стресс, даруют животному расслабление и уверенность в себе — по крайней мере, насколько мы вообще можем судить об их чувствах и эмоциях.

Если у вас есть домашний питомец, вы наверняка уже знаете, как он демонстрирует стресс, оказавшись, например, в новом помещении. Кошки, которые вообще больше привязываются к дому, чем к человеку, при переезде в новое жилище становятся тревожными и напряженными. Возможно, вы замечали, что в таких ситуациях они часто принимаются тереться о мебель и углы щеками и подбородком. Точно так же они поступают с новыми людьми. Поверьте, это не знак приязни и поцеловать вас они не пытаются. В нижней части морды у кошек (и не только у них) есть железы, выделяющие феромоны — этими веществами они метят новые предметы.

Те владельцы, которым небезразлично психологическое состояние зверей, иногда просто покупают в зоомагазине специальные спреи с успокаивающими феромонами, которые вроде как должны имитировать состав этого чудодейственного секрета. Судя по обратной связи и весьма немногочисленным научным статьям на эту тему, препараты действительно работают, хотя химическая природа таких феромонов до сих пор во многом остается для нас тайной.

Успокаивающие феромоны свиней тоже давно интересовали исследователей, хотя и совсем по другой причине. Бывает, что и свиней держат в доме — не вижу никаких причин, почему эти умнейшие животные не заслуживают столь же нежного отношения, как собаки и кошки, — но в основном необходимость снимать свиньям стресс имеет под собой экономические причины. Всякий, кто бывал на бойне и видел длинную очередь свиней, медленно движущихся к месту гибели, без труда представит себе, в каком стрессе они оказываются, когда впереди стоящие начинают визжать и пытаются спастись, а потом падают замертво. Дело не в том, что мясники и фермеры хотят обеспечить своим животным более мирную кончину: на самом деле стресс очень плохо отражается на качестве мяса. Специально для этой цели есть коммерческие продукты, успокаивающие животных, но подробная химическая информация по ним остается закрытой.

Успокаивающие феромоны у млекопитающих очень интересны и не имеют аналогов у насекомых. Они действуют по-другому, нежели феромоны секса и опасности, — то есть не как точные целевые команды. Эти химические вещества влияют непосредственно на настроение и эмоциональное состояние животных. По идее, их легко можно спутать с запахами еды или окружающей среды, которые тоже оказывают сходное воздействие. Но, напомню, мы с вами имеем право говорить о феромонах, только когда их производит особь данного вида, и воздействуют они тоже на особей данного вида. Это определение очень важно при обсуждении, скажем, гипотетической феромональной природы запахов, меняющих настроение и эмоциональное состояние людей.

Страсть к молоку

Связь матери и потомства — одна из сильнейших в природе; в их отношениях обоняние тоже играет весьма значительную роль. Новорожденные детеныши млекопитающих еще практически не видят и не слышат, а потому нуждаются в других способах установить с матерью и ее молоком надежную связь — ведь от нее зависит их жизнь. Как вы уже, наверное, догадались, младенцев ведут к материнским соскам ольфакторные сигналы, и этот инстинкт непременно нужно удовлетворить как можно скорее после рождения. Такое поведение мы считаем само собой разумеющимся. Но какой именно аттрактант так властно и прицельно ведет малыша в нужную сторону? Разумеется, это химическое вещество, но о природе таких феромонов мы до сих пор знаем очень мало — хотя и с уверенностью называем их именно феромонами.

Бенуа Шааль из Европейского центра исследования вкуса (Дижон, Франция) работал с кроликами и сделал одно интересное открытие [4]. Обратив внимание, что молоко является для новорожденных детенышей могучим аттрактантом, что приводит к быстрому формированию поведенческого паттерна сосания, он сумел изолировать среди присутствующих в нем летучих соединений совсем небольшую молекулу в пять атомов углерода — альдегид 2-метил-2-бутенал. Именно она вызывала у малышей сильный целенаправленный импульс. Это вещество звало к себе крольчат, даже когда его наносили на кончик пустого стеклянного стержня, и заставляло отчаянно и бесплодно его сосать. Иными словами, эта молекула действует так же просто и прямо, как бомбикол — на самцов непарного шелкопряда, и действие это распространяется на всех крольчат без исключения. Более того, реакция эта, кажется, вполне инстинктивна и не нуждается ни в каком предварительном обучении. Стало быть, запах вполне можно считать кроличьим феромоном лактации.

Возможно, дело здесь еще и в простоте стимула — это одно-единственное вещество (исключительный случай даже среди феромонов насекомых) и очень прямая реакция, на которую никак

не влияют ни индивидуальные, ни внешние факторы. У мышей тоже встречается подобное поведение, но химическое послание в их случае гораздо сложнее и включает элементы, которые детеныши выучивают; оно позволяет новорожденным не только находить сосок, но и узнавать запах матери. Встречается оно и у других видов млекопитающих, но нам до сих пор неизвестно, из чего состоит химический букет, помогающий молодняку сделать первые шаги на долгом и полном борьбы жизненном пути.

ФЕРОМОНЫ У ПРИМАТОВ

Влечение к соску так сильно и прямолинейно, а еще так важно для выживания, что невольно задаешься вопросом: не могла ли феромональная коммуникация такого рода сохраниться и у людей? Именно на него первым делом попытались ответить Бенуа Шааль и его команда. Работа с людьми, и в особенности с новорожденными детьми, не так проста, как с мышами или кроликами, — по вполне понятным этическим причинам, — и результатов в ней приходится ждать гораздо дольше. Но даже в таких условиях ученым удалось выявить химические вещества, вырабатываемые матерью и вызывающие отчетливое поведение влечения у ребенка [5]. Прежде чем делать какие-то определенные выводы, нужно еще прояснить массу сложных моментов. Авторы до сих пор подходят к описанию бихевиорального эффекта таких химических сообщений с большой осторожностью, тем более что структура этих молекул пока не вполне ясна. Но, если феромональная коммуникация у нашего вида вообще существует, можно считать, что они максимально близки к открытию.

Вопрос о человеческих феромонах вообще невероятно сложен и противоречив, и подходить к нему нужно с нескольких разных сторон сразу, поэтому глава десятая целиком посвящена ему. А пока давайте перекинем мостик от кролика к человеку и посмотрим, как обстоит дело у приматов, от лемуров до человекообразных обезьян.

Лемуры — наши самые дальние родственники среди приматов. Вместе с лори, галаго и долгопятами они относятся к полуобезьянам, и их нужно отличать от обезьян, которые, в свою очередь, делятся на новосветских (широконосых, *platyrrhines*) и старосветских (узконосых, *catarrhynes*); среди этих последних особняком стоят человекообразные — такие как гориллы и шимпанзе. Другая классификация оперирует менее знакомыми терминами strepsirrhines (что означает просто «мокроносые») и haplorhines («сухоносые»), проводя различие между лемурами и другими полуобезьянами с одной стороны и всеми остальными приматами, включая и долгопятов, — с другой.

В любом случае названные ранее виды (мокроносые и отчасти широконосые) в вопросе феромональной коммуникации демонстрируют анатомические и бихевиоральные элементы, общие с другими млекопитающими, а вот у узконосых они либо отсутствуют, либо неясны. Так, скажем, у лемуров и прочих полуобезьян есть хорошо развитый и функциональный вомероназальный орган — как и у новосветских обезьян, — а у старосветских и человекообразных его за очень редкими исключениями нет.

Другой важный элемент феромональной коммуникации — несколько типов секреторных желез, имеющихся у мокроносых и широконосых, которые пользуются выделяемыми веществами для мечения территории. У приматов встречается интересное поведение, непосредственно связанное с тем, что у них есть руки: они наносят пахучие вещества не только на камни, растения и прочие части ландшафта, но и на тело партнера.

У лемуров, которых ученые изучали достаточно широко, имеются плечевые и предплечные железы, выделяющие разные типы веществ, которыми эти животные метят небольшие предметы. Химический анализ этих секретов выявил много разных летучих молекул, ни одна из которых не дает четкой поведенческой реакции. Скорее этот сложный букет обеспечивает своему владельцу уникальную личную подпись, так как в каждом случае одни и те же компоненты смешиваются в разных пропорциях.

У узконосых обезьян такое поведение начисто отсутствует. У них секреторные железы (расположенные в основном на коже и особенно в области подмышек и половых органов) никак не увязываются напрямую с выработкой феромонов. Впрочем, бывают и исключения вроде мандрилов: у них есть и вомероназальный орган, и практика мечения, но и то и другое демонстрирует признаки постепенных изменений, так как этот вид с течением времени отказывается от феромональной коммуникации в пользу других ее видов.

Улучшение зрения с принятием трихроматической системы и лучшее восприятие трехмерности позволили приматам перейти от обонятельной картины мира к зрительной. Те ученые, кто до сих пор поддерживает теорию феромональной коммуникации у людей и других приматов, понимают отсутствие территориального мечения по-другому: они считают, что эту практику заменила манера обмениваться запахами при прямом контакте.

Итак, на протяжении эволюции приматов мы стали свидетелями перехода от внутривидовой коммуникации, зависящей от телесной секреции, к более комплексным отношениям между индивидуумами, опирающимся в основном на зрительные и слуховые элементы. Ольфакторные же элементы до некоторой степени сохраняются, но уже утратили характер непреложных команд. Теперь переносимая ими информация тоже может влиять на поведение, но только после того как будет отфильтрована и апробирована разумом.

В этой и предыдущих главах мы с вами рассмотрели один интересный аспект ольфакции: в его рамках запахи обретают силу приказов, которым особи соответствующего вида повинуются автоматически и не рассуждая. У насекомых дело обстоит именно так. С одной стороны, феромоны лишают особь личной воли и превращают фактически в маленьких роботов, сконструированных самой природой. Правда, при этом они регулируют жизнь социальных насекомых настолько мастерски и организованно, что сообщество в целом обретает способности, далеко превышающие способности отдельных его частей, превращаясь практически

в суперорганизм. Если применить эту идею к клеткам нашего тела, она уже не покажется такой странной и неправдоподобной.

С другой стороны, если оставить в покое насекомых и перейти к млекопитающим, нам придется немедленно изменить свои представления о феромонах и согласиться, что на действие ольфакторных сообщений, будь они сколько угодно интенсивными и конкретными, могут влиять другие химические стимулы (возможно, временно присутствующие), а также визуальные и слуховые сигналы. Следовательно, один и тот же феромон может вызывать реакции разной силы у разных индивидуумов, в разных ситуациях и даже при разной личной истории реципиента. Память и ассоциации играют в жизни млекопитающих серьезную роль; прошлый опыт может усиливать действие феромона и способствовать формированию специфической поведенческой реакции. Стремление новорожденных мышат к соску устанавливается только после того, как они понюхают мать, — иными словами, это выученное поведение; у кроликов, напротив, одна и та же молекула вызывает к жизни врожденный паттерн поведения у всех детенышей. Можно ли оба эти примера классифицировать как феромональную коммуникацию? Среди ученых нет полного согласия на этот счет, и одной только семантикой термина дебаты не исчерпываются. Для полного понимания темы требуется более подробное изучение того, как именно производится химический сигнал и как он обрабатывается мозгом реципиента.

Но все становится еще сложнее, когда ход эволюции подводит нас вплотную к приматам и людям. Различия между феромонами и запахами, влияющими на настроение, эмоции и принятие решений, становятся невероятно затейливыми и тонкими из-за «загрязнения» феромонального сообщения запахами окружающей среды, а также зрительными и слуховыми стимулами, которые становятся тем сильнее, чем выше мы поднимаемся по эволюционной цепи. Когда все кругом так сложно, мы охотно можем понять ученых, которые простоты ради полностью отрицают наличие феромонов у млекопитающих и ограничивают их действие химической коммуникацией между насекомыми одного вида.

ЧАСТЬ III

БЕЛКИ И ЗАПАХИ



7

БИОХИМИЯ ОБОНЯНИЯ

Одоранты и белки

ЭТАПЫ ВОСПРИЯТИЯ ЗАПАХА

До сих пор мы исследовали свой повседневный ольфакторный опыт и старались пропустить ощущения и эмоции через рациональный научный фильтр. Ученые многократно пытались классифицировать запахи и связать их со структурными элементами молекул, которые их порождают и переносят. Чтобы придать им организованность, мы сравнивали ольфакторные стимулы (то есть молекулы) с обонятельными ощущениями, стараясь описывать их в знакомых бытовых понятиях: когда бензальдегид, скажем, пахнет горьким миндалем, цитронеллаль — как лимон, а 1-октен-3-ол — как грибы.

Это вполне легитимный и удобный подход, когда нужно привести в порядок миллионы наших ольфакторных впечатлений, но в том, как именно зашифрованная в структуре молекулы информация становится сообщением, доступным для восприятия мозгом, мы пока продвинулись не слишком далеко.

Здесь нам на помощь приходят физиология и биохимия.

За распознавание структур одорантов и корректный перевод их в электрические импульсы отвечают специфические белки. Как им удается безошибочно выполнять такую сложную задачу? На этот вопрос способна ответить биохимия. Она же занимается ольфакторным кодом на молекулярном уровне. Одорант вызывает электрический сигнал, который затем усиливается, обрабатывается, миксуется и отсылается в мозг, где в итоге возникает обонятельный образ. Физиология, в свою очередь, объясняет, как на этом маршруте возникают нейронные связи и как нейроны обмениваются информацией.

Теперь у нас появилась возможность проследить ольфакторное сообщение от самого начала (летучей молекулы) до самого конца (вызванного ею поведения) через все уровни обработки и соответствующие им анатомические структуры.

У людей ольфакторный эпителий находится в верхней части носовых пазух. Он состоит из слоя ольфакторных нейронов, расположенных по всей его толщине и перемежающихся поддерживающими и стволовыми клетками (см. рис. 20).

Ольфакторные нейроны обладают потрясающей способностью очень быстро восстанавливаться. Ученые установили, что их период обновления составляет всего две недели. Такая регенерация особенно поражает воображение, учитывая, что нейроны головного мозга уже почти полностью утратили эту способность. Во взрослом возрасте наш мозг ежедневно теряет некоторое количество нейронов, которые потом не восстанавливаются. Ольфакторные нейроны обновляются так легко из-за присутствия в эпителии примитивных и многофункциональных стволовых клеток, которые способны превращаться в более чем 1000 типов разных ольфакторных нейронов. Более того, ученым удалось получить нормальных, здоровых мышей, имплантируя ядро зрелого ольфакторного нейрона в яйцеклетку. Эти назальные стволовые клетки в последнее время очень пристально изучают: возможно, ими удастся заменить эмбриональные стволовые клетки, которыми сейчас пользуется медицина.

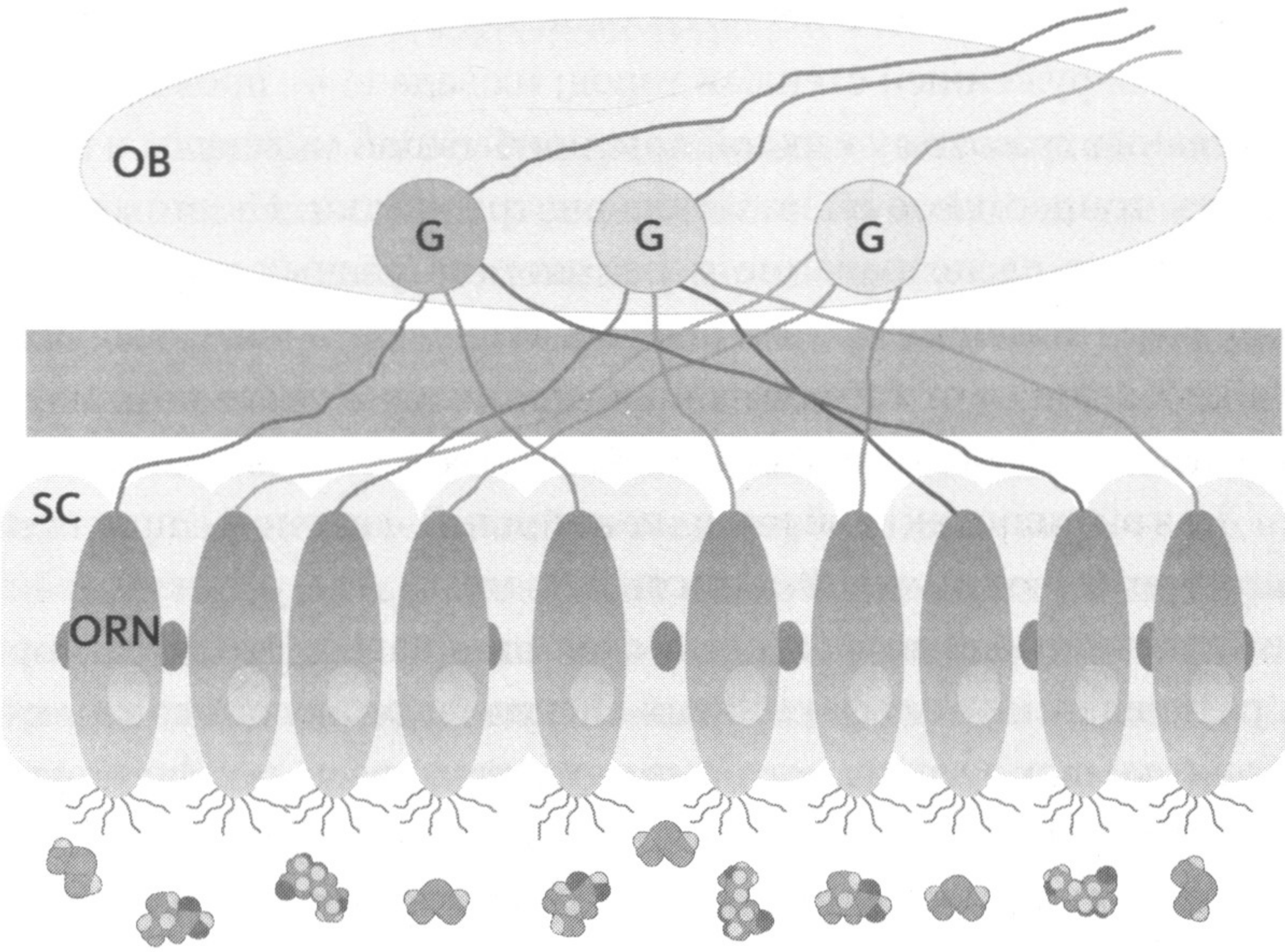


Рисунок 20. Обонятельный эпителий расположен в верхней части носовых пазух. Ольфакторные нейроны (ORN) сидят внутри обонятельной слизистой в окаймлении поддерживающих (SC) и прочих клеток, высовывая хвостики во внешнюю среду. Хвостики заканчиваются пучками ресничек, покрывающих открытую запахам поверхность. На другом конце нейрона длинный аксон проходит через решетчатую кость черепа и достигает обонятельных луковиц (OB), где каждая гломерула (G) собирает сигналы от всех ольфакторных нейронов, реагирующих на данный запах, и посылает информацию в центральные области мозга.

Ольфакторный нейрон, очень напоминающий нейроны головного мозга, состоит из клеточного тела и двух длинных хвостиков. Первый пронизывает всю толщину эпителия и достигает внешней среды. Здесь он выходит в окружающую среду пучком ресничек, похожих на лепестки цветка и готовых улавливать молекулы одоранта. На самом деле основное назначение этих ресничек — увеличивать поверхность контакта между нейроном и окружающей средой.

Именно на поверхности ресничек как раз и расположены рецептивные белки, вставленные в клеточную мембрану. Эти

белки сторожат вход в нервную систему, словно солдаты на воротах в окруженный стенами город; их задача — проверять верительные грамоты у каждой новоприбывшей молекулы и передавать принесенное ей послание внутрь клетки. На этом этапе происходит распознавание и различение разных химических структур, а клетка производит электрический импульс. Весь процесс зависит от того, насколько идеально молекула одоранта вставится в соответствующую полость белка-рецептора.

Другой хвостик нейрона, именуемый аксоном, проходит через решетчатую кость и достигает мозга, где устанавливает синапсическую связь со вторым слоем нейронов. Это зона сбора и распределения ольфакторных сигналов; она состоит из двух обонятельных луковиц, которые находятся прямо под фронтальной областью мозга: одна — слева, другая — справа. Из обонятельных луковиц сигнал передается в центральные области мозга, где проходит дальнейшую обработку, оценку и сравнивание с хранящимися в памяти данными, после чего мы получаем на выходе осознанное впечатление, словесное описание или поведенческий ответ.

Биохимия начала изучать обоняние еще в конце 1970-х, однако ольфакторные рецепторы позвоночных были открыты лишь в 1991-м — это стало важнейшей вехой в данной области [1]. Линда Бак и Ричард Аксель, авторы открытия, получили в 2004 году Нобелевскую премию за достижения в медицине и физиологии, придав колоссальный стимул дальнейшим исследованиям и вообще интересу к этой теме.

Сегодня благодаря определению геномной последовательности нам уже гораздо больше известно о количестве и природе ольфакторных рецепторов. А вот соответствующие одоранты были идентифицированы всего для нескольких из них. Да, маршрут продолжен, но от взлома обонятельного кода мы еще очень далеки и еще меньше знаем о тех путях, которыми ольфакторные сообщения путешествуют через нейронную сеть мозга, чтобы породить в конечном счете поведенческую реакцию, эмоцию или словесное описание.

ПЕРВЫЕ ШАГИ К БИОХИМИИ

Только в конце 1970-х интересующиеся ольфакцией ученые начали говорить о белках-рецепторах и способах их идентификации. Было сделано несколько разрозненных попыток, но результаты получились смутные и невоспроизводимые. Обоняние оставалось неисследованной территорией.

Даже опытные биохимики были не готовы рисковать временем и бюджетами, пускаясь в эксперименты, основанные на зыбких гипотезах и не имеющие четкой заявки на успех. Научные исследования — дело очень состязательное; они требуют значительных финансовых вложений, за которые в конце нужно отчитываться, предъявляя весомые научные результаты. Инвестиции в совершенно новую область требуют либо храбрости, либо слепого энтузиазма молодого исследователя.

Некоторые ученые в тот период даже ставили под сомнение само существование ольфакторных рецепторов в виде белков. Тогда бытовало несколько разных теорий, впоследствии опровергнутых экспериментальными данными; кое-кто полагал, что ольфакторные рецепторы могут быть просто молекулами липидов, а некоторые так и вовсе отрицали, что в носу происходит какое-то прямое взаимодействие между запахами и биохимическими структурами. Однако со временем идея о том, что улавливанием летучих молекул одорантов занимаются именно белки-рецепторы, становилась все более убедительной: помогло быстрое накопление знаний о других типах рецепторов — например тех, которые участвуют в передаче нервного сигнала.

Но задача от этого легче не стала. Даже сейчас, после расшифровки геномов человека и многих других видов животных, искать новое семейство генов, не имея никакой конкретной информации о них, — это целая проблема. Примерно как листать книгу с сотнями тысяч нуклеотидных последовательностей, не имея понятия, какие именно мы ищем и как их узнать.

Если даже на нынешнем этапе технологического развития открытие новой группы генов все еще дело трудное, 40 лет назад

оно было практически безнадежным. Единственными доступными в тот период инструментами были биохимические, в том числе прямое наблюдение в лабораторных условиях на уровне белков. Такой подход обычно основан на физиологическом протоколе или бихевиоральных наблюдениях (например, обонянии запаха) и ищет ответственный за это явление белок.

Охота за новым рецептором обычно подразумевает несколько шагов. Прежде всего вам нужен надежный, быстрый и недорогой (в плане образцов) тест, способный измерить активность, а следовательно, наличие изучаемого рецептора. Скажем, лекарство или химическое вещество вообще вызывает наблюдаемую и измеряемую реакцию у индивидуума или изолированного органа. Далее вы маленькими порциями меняете структуру молекулы и смотрите, как это влияет на качество и интенсивность продуцируемого сигнала.

Говоря в общем, белок-рецептор сидит на мембране клетки (предположим, нейрона) и посылает внутрь нее информацию о присутствии посторонней молекулы. Задача экспериментатора — изолировать такой белок и изучить его характеристики. В некоторых случаях молекулу, узнанную белком-рецептором, используют как наживку, чтобы «выловить» рецептор: он связывается с веществом, и его удается изолировать от прочих химикатов и белков, содержащихся в смеси [2].

Примерно такие же техники использовались гораздо раньше для изучения ферментов. Фермент — это тоже белок, который, подобно рецептору, связывается с химическим соединением, но затем вступает с ним в реакцию, модифицирует структуру и выпускает продукт взаимодействия (см. рис. 21). Этот цикл можно повторять многократно с одной и той же молекулой фермента, причем с усилением эффекта — в данном случае химического выхода. Накопление больших количеств выходного продукта, полученных при помощи крошечных количеств фермента, делает изучение этих веществ сравнительно легким: относительно просто выдержать исходный ферментный субстрат достаточно долгое время, позволяя реакции идти своим чередом и дожидаясь

той концентрации выхода, которую можно будет с легкостью измерить.

Когда простой и надежный метод, позволяющий определить присутствие фермента, наконец установлен, фермент нужно изолировать и очистить от грубого биологического экстракта путем фракционирования. В каждом таком случае мы получаем набор пробирок, содержимое которых затем анализируется на предмет наличия в нем искомого фермента. Те, в которых он есть, соединяются и подвергаются второму этапу очищения — и так далее, и так далее, пока не останется никаких других белков, кроме нашего фермента.

В случае с белком-рецептором процедура будет похожая, хотя найти способ определять наличие связывающего свой лиганд,

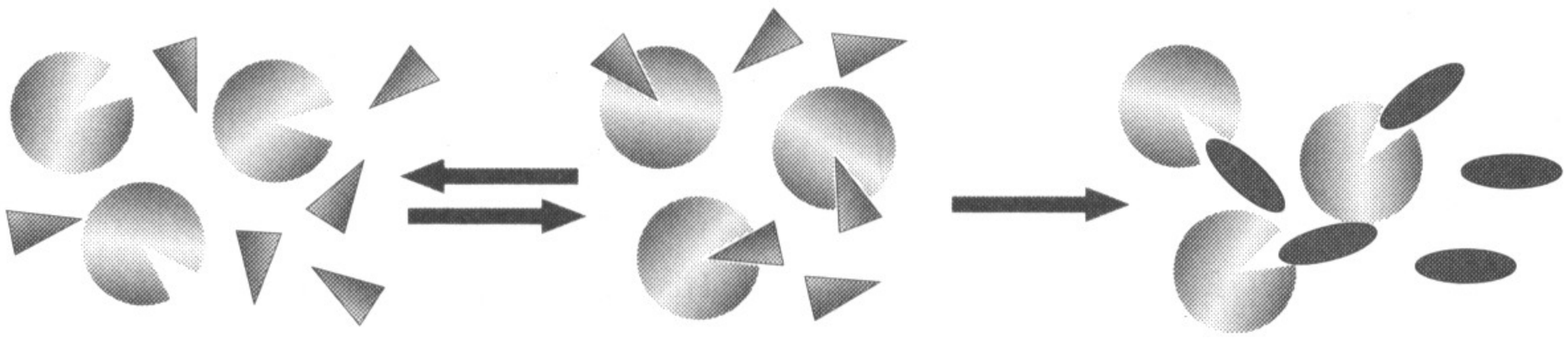


Рисунок 21. Разница между ферментами и рецепторами. Верхняя часть диаграммы показывает молекулы фермента (круги), которые обратимо связывают субстрат (треугольники) и превращают его в выходной продукт (эллипсы). Активность фермента легко измеряется посредством наблюдения за объемом выхода. В случае с рецептором не происходит никакой реакции (нижняя часть диаграммы). Связывающую активность можно измерить только после отделения белка от свободного лиганда. Если промаркировать лиганд, например, радиоактивной меткой, можно будет просто сравнить радиоактивность обеих фракций и оценить сродство лиганда и рецептора.

но не производящего никакой реакции белка будет труднее (см. рис. 21). Было разработано несколько протоколов, но все они довольно сложны и при этом недостаточно точны. В классическом методе еще используются радиоактивно маркированные вещества, особенно когда лиганд — маленькая органическая молекула.

Раствор, содержащий рецептор, который мы хотим проанализировать, смешивается с радиоактивным лигандом до состояния равновесия. На этом этапе часть лиганда уже связана белком-рецептором, а часть остается свободной в растворе. Пропорция между двумя концентрациями зависит от сродства рецептора лиганду. Как же нам измерить концентрации свободных и связанных лигандов? Нужно прежде всего отделить свободный лиганд от связанного белком. Для этого применяются разные техники фракционирования по молекулярной массе. Свободный лиганд окажется во фракции с низкой молекулярной массой, а связанный отправится вместе с белком во фракцию с высокой. Такими методами ученые пользовались в конце 1970-х для идентификации и изоляции белков-рецепторов. Тогда их занимали в основном рецепторы гормонов (в особенности стероидов) и нейротрансмиттеров — такие как ацетилхолиновый или β-адренэргический.

Принимая гипотезу, что ольфакторные рецепторы, как и рецепторы всяких других молекул, являются белками, невольно задаешься вопросом: что же заставило биохимиков так долго чураться этой новой интересной области научного знания? Казалось бы, они вечно ищут новые идеи, новые неизведанные территории. Кто из них не мечтает первым открыть новую молекулу, закон физики или необычный физиологический эффект?

Основная причина заключалась, скорее всего, в том, что вся-кая новая область исследований означает огромный риск. На ученую братию постоянно давит необходимость публиковаться, чтобы в будущем иметь возможность запрашивать финансирование; для оригинальных новаторских проектов зачастую просто нет места. А при подаче на финансирование всегда важно

заявлять проект, твердо стоящий на ногах и обещающий на выходе конкретные, практически применимые результаты. Новый проект, основанный исключительно на идеях, имеет исчезающе малые шансы получить деньги.

Ну и конечно, биохимики не торопились углубляться в сферу обоняния по той простой причине, что там все очень уж сложно устроено. Даже при тогдашних ограниченных знаниях опытные химики не могли не догадываться, что ольфакторная система — не чета простому зрительному коду и должна быть основана на огромном количестве рецепторов. А вот количество белков-рецепторов каждого типа, напротив, должно быть очень невелико. Таким образом, биохимики, желающие посвятить свою жизнь ольфакции, столкнулись бы с серьезной задачей — не только идентифицировать один-единственный специфический белок, присутствующий в крошечных количествах (заметно ниже порога чувствительности тогдашних инструментов и техник), но и сепарировать его от сотен других структурно схожих белков. Средств для решения такой задачи у науки не было.

Учитывая такое положение дел в конце 1970-х, отсутствие интереса к охоте на ольфакторные рецепторы на белковом уровне не должно никого удивлять. Фактически было предпринято всего несколько попыток, да и те оказались безуспешными. В любом случае результаты, полученные в единичных лабораториях, никто не повторил и не подтвердил, а вскоре они и вовсе утратили надежность и достоверность в глазах научного сообщества.

Сегодня, в свете новых знаний, полученных благодаря продвинутым техникам молекулярной биологии, задача эта для тех времен представляется совершенно безнадежной. Рецепторы мембраны составляют слой на поверхности клетки толщиной в одну молекулу, то есть количественно их гораздо меньше, чем белков внутри самой клетки. Вдобавок в одном образце ткани содержится очень много белков-рецепторов с очень похожими свойствами.

Помимо всех этих проблем, общих для рецепторов вообще и ольфакторных в частности, сама задача изолировать конкрет-

ный белок отнюдь не проста. Для этого нам нужно отделить его от огромного множества других белков с практически теми же химическими свойствами. Все белки представляют собой длинные цепочки, построенные из одних и тех же 20 кирпичиков-аминокислот, связанных друг с другом в линейную последовательность, постоянную и типичную для каждого белка. Иными словами, белки отличаются друг от друга длиной цепочки, а также пропорцией и расположением этих самых 20 аминокислот. Поскольку некоторые аминокислоты имеют электрический заряд, белки можно различать еще и по общему заряду, и вдобавок по размеру молекулы. Это две основные характеристики, позволяющие фракционировать белковую смесь. Если искомый белок — один из пропорционально малых компонентов смеси, его изоляция может оказаться делом довольно трудным и требовать фракционирования в несколько этапов.

Вторая проблема с ольфакторными рецепторами заключалась в отсутствии надежного функционального теста на их присутствие. К концу 1970-х рецепторов насчитывалось не так уж много. Для каждого был известен специфический лиганд, который сравнительно быстро и просто показывал наличие белка-рецептора еще на стадии изоляции.

А вот с ольфакторными рецепторами лиганды представляли большой вопрос. Всякая летучая молекула, способная добраться до нашей обонятельной слизистой, есть потенциальный одорант и кандидат в лиганды для ольфакторных рецепторов. Однако далеко не все одоранты порождают одинаково сильные обонятельные ощущения. Многие соединения пахнут очень слабо, другие — довольно интенсивно. Среди последних — пиразины с запахом сладкого перца, земляной геосмин и андростенон с его всепобеждающим едким запахом мочи [3].

Эти молекулы способны стимулировать наши рецепторы даже в исключительно низких концентрациях, а следовательно, являются самыми сильными лигандами — каждый для своего избирательного рецептора. Эти вещества, по логике вещей, должны быть более специфичными, чем остальные, и служить

наживкой для отлова соответствующих им рецепторов. В самом начале пути наши биохимические исследования основывались именно на этой идее. Сами понимаете, как важно было на этом этапе иметь в своем распоряжении весь объем накопленной за предыдущие десятилетия информации с описанием запахов и ольфакторных порогов.

Увы, с главной проблемой — как изолировать один конкретный рецептор среди сотен белков того же класса — все оставалось по-прежнему. Нелегко было изолировать нужное количество даже у крупного животного — такого как свинья или корова. Простые подсчеты, основанные на площади ольфакторной области (даже предполагая, что эта область будет целиком покрыта белками-рецепторами), возвращают коэффициент примерно в сто микрограммов — это максимальное количество ольфакторных рецепторов в носу одного животного крупного размера. Далее эту цифру нужно поделить на предполагаемое количество типов ольфакторных рецепторов (более 300 у людей и ближе к 1000 у других животных, как выяснилось впоследствии) и так получить среднее количество для каждого типа рецептора. Любой опытный биохимик сказал бы вам, что задача эта совершенно нереалистична, и не стал бы и думать про инвестиции в такое неблагодарное исследование.

В ПОИСКАХ ОЛЬФАКТОРНЫХ РЕЦЕПТОРОВ

В те времена я был еще юн, неопытен (особенно в биологии, так как образование получил в неорганической химии) и совершенно лишен финансирования. Рисковать мне было нечем, а невежество не давало толком разглядеть, в какое абсурдное предприятие я намерен ввязаться. Если бы я только остановился на минутку и подумал о последствиях; если бы спросил авторитетного совета или провел более подробные предварительные исследования; если бы, наконец, был постарше и поопытнее, я бы наверняка не узнал тех волнительных и радостных мгновений,

что выпали мне на долю в следующие 35 лет, — как не узнал бы и разочарований, провалов и неудач, верных спутников повседневной жизни ученого.

Короче, я пустился на поиск ольфакторных рецепторов. Первым делом нужно было найти многообещающий лиганд и использовать его в качестве наживки для белка. Выбирать такой химикат стоило среди самых сильных одорантов, основываясь на гипотезе, что интенсивный запах означает тесные отношения между лигандом и белком-рецептором.

Мой первый выбор пал на андростенон, стероид с запахом мочи, который мы уже неоднократно обсуждали. У этой молекулы исключительно низкий ольфакторный порог; к тому же она дает один из чистейших образцов избирательной аносмии — ее ощущает только половина народонаселения Земли, что само по себе требует для данного одоранта очень специфического рецептора. Андростенон — хорошо изученный половой феромон свиней; очевидно, для него должен быть свой рецептор у этого вида животных, и, скорее всего, не у него одного.

В общем, этот стероид выглядел как оптимальный выбор и обещал принести ожидаемые результаты.

В итоге карта и правда выиграла — но только гораздо позже, для Лесли Воссхолла, Хироаки Мацунами и их коллег, которые в 2007 году, ровно 30 лет спустя после первого сообщения о специфической аносмии к андростенону [4], сумели изолировать ольфакторный рецептор, сбой в котором и порождает этот обонятельный феномен [5].

В конце 1970-х андростенон, увы, оказался слишком крепким орешком для тогдашних аналитических инструментов и техник, что, впрочем, не помешало ему сыграть важную роль в событиях последующих лет, когда научные исследования и человеческие амбиции стали действующими лицами настоящего детектива с такими затейливыми сюжетными поворотами, что и во сне не приснятся.

Предполагалось, что количество рецепторов в ольфакторной слизистой даже таких крупных животных, как свинья или

корова, ничтожно мало. Поэтому, дабы обеспечить нужный для эксперимента уровень чувствительности, ученые пользовались радиоактивно промаркированными лигандами. Таким способом они могли засечь количества искомого вещества в порядке до пикограмма (одной триллионной части грамма). Первым шагом должен был стать синтез прекурсора, который можно сделать радиоактивным в специальной лаборатории. Таким прекурсором стала сама молекула андростенона, которой можно придать двойную связь углерод-углерод и таким образом превратить в аналог, андростанон, очень близкий по структуре и запаху и помеченный двумя атомами радиоактивного водорода.

Вещество в продаже отсутствовало, и поэтому я решил синтезировать его сам через последовательность химических реакций, уже описанную в литературе. Все шло без сучка без задоринки, пока я не добрался до последней стадии — получения самого андростенона из лишенного запаха состава. Его получилось всего несколько миллиграммов, но и этого количества вполне хватило, чтобы наполнить все помещения в отделе отвратительной вонью. Тяжелый смрад застоялой мочи пропитал все лаборатории и дошел до рекреации, где мы с коллегами обычно собирались на кофе. Более того, он въелся в шерстяную ткань одежды, что неудивительно: андростенон намертво связывается с белками (а шерсть — это белок). Каждый сотрудник унес домой как минимум несколько молекул — достаточно даже для не самого тонкого обоняния, — что привело к целому ряду крайне неловких ситуаций. Гости, бывавшие у меня дома, наверняка решили, что регулярное мытье в привычки нашего семейства не входит.

После синтеза радиоактивной пробы из прекурсора лаборатория наконец смогла приступить к поискам… иголки в стоге сена. Стог представлял собой смесь сотен разных белков, выделенных из ткани, выстилающей назальные полости коровы и свиньи — их мы выбрали за большой размер и доступность биологического материала.

Работу мы начинали с визита на местную бойню рано поутру. Там мы вскрывали коровьи и свиные головы, забирали ольфак-

торные ткани, клали на лед и бегом бежали в лабораторию — экстрагировать белки. Получив экстракт, его инкубировали с малым количеством радиоактивного андростанона, давая пробе разойтись в растворе и связаться с любым подходящим белком (в надежде, что это окажется ольфакторный рецептор), который таким образом окажется радиоактивно промаркирован. Затем из смеси изолировали остатки лиганда и измеряли количество андростанона, связанного с белком. Этот этап старались пройти как можно быстрее, чтобы не дать лиганду отцепиться от белка.

Казалось бы, совершенно понятная процедура, если бы не тот факт, что искомого белка в сложнейшей смеси было ничтожно мало. Количество андростанона, неспецифически связавшегося с другими белками, в разы превышало количество специфически связанного с нашим гипотетическим рецептором. Суть в том, что андростанон — очень гидрофобная молекула, с 19 атомами углерода и единственным кислородом, который во всей структуре только и может взаимодействовать с водой. Андростанон и подобные ему соединения не любят оставаться в воде и охотно цепляются за что угодно, включая другие белки и даже стекло реторты. Где-то здесь мы начали подозревать, что андростанон, возможно, был далеко не лучшим выбором.

Эксперименты выдались долгие и трудные — в основном в холодном отсеке и с неизменно скудными результатами. Мы никак не могли получить внятные доказательства того, что специфичный андростенону белок вообще есть в экстракте. Пока мы сражались с материалом, стараясь добиться хотя бы приблизительно воспроизводимого выхода, в одном из ведущих журналов по биохимии появилась статья ровно с теми результатами, о которых мы мечтали, и полученными по тому же самому протоколу. У конкурентов все сработало превосходно, доказательства были недвусмысленны: да, существует специфичный белок, избирательно и воспроизводимо связывающий андростенон.

С одной стороны, это доказывало, что моя идея верна, но мысль о том, что я только что упустил свой золотой шанс, не слишком утешала. Было ясно, что я проглядел какие-то сугубо

практические, но исключительно важные детали. В таких ситуациях вас накрывает не только разочарование от проигрыша как такового, но еще и ощущение собственной неадекватности. Многие в нашей профессии не умеют справляться с такими провалами; трудности подобного рода часто заставляют ученых бросать исследования. По-настоящему хороший специалист на самом деле умеет не только «делать хорошую науку»: еще он должен быть стойким, способным держать удар, падать и снова вставать — как боксер или игрок в покер.

В науке прийти к финишу вторым — значит не прийти вовсе. Вся слава достается тому, кто порвал грудью финишную ленточку. Но и это еще не все: часто она уходит не к тому, кто выдвинул новаторскую идею, и даже не к тому, кто получил доказательные результаты, — а к тому, кто их первым опубликовал. Сами понимаете, это далеко не всегда один и тот же человек. Гонка за публикациями подчас заставляет людей вести себя неэтично. Бывают случаи, хотя и нечасто, когда какой-нибудь ученый, узнав, что коллега отправил в журнал результаты, которые он сам пытался получить, начинает добиваться отсрочки чужой публикации в надежде тиснуть свою собственную первым, объехав конкурента на кривой козе.

Иногда давление столь велико, что статьи подаются (и местами принимаются) к публикации еще до того, как будет собран достаточно надежный пул доказательств, или с сильно отретушированными данными.

Да, я был сильно разочарован, но вместе с тем эта публикация странным образом укрепила меня в решимости продолжать двигаться выбранным курсом. Мы находились в самом начале; много чего еще предстояло сделать и выяснить. Доказательство того, что рецептор действительно существует, лишь закладывало основу для будущей работы: нам еще нужно было изолировать белок, понять его свойства, структуру и где именно в нее вписывается лиганд.

К тому же оставалась еще масса вопросов относительно физиологических аспектов такого рецептора. Как химический

сигнал переводится в электрические импульсы? Как нейроны ольфакторной слизистой оболочки связаны с высшими областями мозга, отвечающими за восприятие и поведение?

Однако первым делом наша лаборатория должна была добиться ясных и точных результатов. В то время мы близко общались с коллегой по имени Кришна Персо — он работал в Уорикском университете (Англия), в лаборатории Джорджа Додда. Кришна тоже сходил с ума по этой теме, и мы вместе с ним решили сосредоточить усилия на поисках рецептора андростенона. Мы еще раз провели все те же эксперименты и получили прежние неубедительные результаты. Странным образом данные наших двух лабораторий во многом повторяли друг друга, а вот с той публикацией решительно расходились.

Потратив несколько месяцев на борьбу с андростеноном — неизменно с отрицательным результатом, — я решил бросить этот одорант и выбрать какой-нибудь другой, более гидрофильный.

Любопытно, что и по сей день те опубликованные данные никому не удалось повторить; судя по всему, принесшие их опыты были проведены некорректно.

НЕОЖИДАННОЕ ОТКРЫТИЕ

Сидя на пепелище своего великого андростенонового провала, я принялся искать нового кандидата, который не обладал бы неудобной гидрофобностью этого стероида. Выбор пал на еще один мощный одорант, 2-изобутил-3-метоксипиразин, с его знаменитым запахом сладкого перца. Эта молекула обладает ароматом не менее (а возможно, и более) интенсивным, чем у андростенона, но при этом гораздо более гидрофильна. Это тоже маслянистое вещество, которое теоретически должно бы считаться нерастворимым. Однако по меньшей мере один грамм его можно растворить в литре воды — а это куда больше, чем требовалось для наших биохимических экспериментов. Как и с предыдущим

нашим кандидатом, исключительно мощный запах этого пиразина предполагал, что у него должны быть совершенно особые отношения с ольфакторными рецепторами.

Я начал с самого начала и синтезировал пиразин, чтобы его можно было радиоактивно промаркировать. На сей раз лаборатория наполнилась свежим и куда более приятным ароматом — не чета затхлой вони андростенона. Но, сколь бы приятен и натурален ни был этот сладкий перец, им вскоре пропах весь отдел. Все, что попадало в холодильник, где хранился образец пиразина, скоро приобретало тот же узнаваемый аромат. Казалось, запах чудесным образом умножается, словно какой-нибудь вирус, и постоянно завоевывает новые территории. Простые вычисления, основанные на исключительно низком ольфакторном пороге этого дивного вещества, показывают, что одной-единственной капельки, всего в несколько миллиграммов, достаточно для ароматизации большого здания.

Но что касается экспериментов, с пиразином все оказалось решительно по-другому. Результаты явились мгновенно и были ясны и воспроизводимы. Уже через пару недель у меня накопилось достаточно данных, чтобы показать коллегам в Уорике, — я был очень горд собой. Впрочем, очень скоро стало понятно, что с ними все-таки что-то не так, — и я никак не мог сообразить, что именно. Слишком уж просто все выглядело. Все предвиденные трудности разрешились сами собой. Для верности я несколько раз повторил эксперимент: воспроизводимость была превосходна. Кривая насыщенности, низкий фон (основная трудность с андростеноном) и масса материала для работы. В этом-то и заключалась главная проблема: предполагаемого рецептора наблюдалось как-то уж слишком много.

Я наскоро подсчитал соотношение количества ольфакторных нейронов на квадратный сантиметр слизистой к общей площади реснитчатой мембраны. Даже если бы вся ее поверхность была сплошь покрыта белками-рецепторами, на каждый ольфакторный все равно приходилось бы в 10 000 раз меньше места, чем получалось по нашим данным.

Существовало только одно объяснение такому феномену, хотя принять его было и нелегко: наш белок на самом деле не был ольфакторным рецептором. Это мог оказаться любой белок, по случайному совпадению обладающий сродством с молекулой-датчиком. Это был настоящий эмоциональный шок. Я просто не мог допустить, чтобы холодные научные данные развеяли эйфорию предшествующих недель. Неужто мы и правда потратили столько времени на белок, не имеющий ни малейшего отношения к обонянию?

Несколько простых экспериментов по связыванию с экстрактами других тканей должны были показать, действительно ли искомая активность имела место только в носу. Это совершенно обычная процедура, когда хочешь соотнести биохимические данные с физиологией и понять, как работает тот или иной конкретный белок. Поэтому мы взяли для анализа ткани из печени, мозга, селезенки, легких и некоторых других органов. Все они показали отрицательный результат: мы смогли с уверенностью заключить, что способность связывать пиразин эксклюзивно принадлежала назальной ткани. Получалось, что бы мы там ни измеряли, оно явно имело отношение к обонянию. Значит, не все еще потеряно. Мы, по крайней мере, открыли что-то интересное, пусть даже и не соответствующее модели.

Мы решили проверить наш пока еще неизвестный белок еще раз. Когда идентифицируешь новый рецептор, одним из самых убедительных аргументов в его пользу будет то, что твой препарат *in vitro* распознает разные лиганды не менее эффективно, чем натуральный рецептор *in vivo*[1]. Физиологическими данными, подлежащими сравнению с биохимическими, в данном случае были ольфакторные свойства летучих молекул — описания запахов и обонятельные пороги. Самое время воспользоваться богатством научных знаний, накопленных за последние десятилетия.

В этой перспективе пиразин был очень удачным выбором: он и похожие на него соединения — важный класс пищевых

---

[1] В жизни, в живом материале (*лат.*).

одорантов, и занимающиеся ольфакцией ученые весьма пристально ими интересовались.

Мы взяли несколько соединений со сходной химической структурой, но разными ароматами. Пиразины и здесь не подвели: у них простые, относительно жесткие структуры, допускающие небольшие манипуляции с молекулами, — проверять их эффект на уровне запаха очень удобно. Этому были посвящены многочисленные исследования, обеспечившие достаточно данных и установившие прочную связь между структурой вещества и его запахом.

Изменения в длине углеводородной цепочки 2-алкил-3-метоксипиразинов в особенности радикально влияют на запах. Если производные с метиловой и этиловой группой пахнут орехами и жареным мясом, наличие последовательности из трех и более атомов углерода сразу придает соединению зеленый растительный (и гораздо более сильный) запах.

Сравнив между собой зеленые и ореховые пиразины, мы обнаружили, что эти два класса веществ ведут себя совершенно по-разному. Результаты экспериментов нас порядком взволновали — они оказались в точности такими, как мы надеялись: наш загадочный белок, чем бы он там на самом деле ни был, распознавал разные пиразины по запаху. Тогда мы решили сделать следующий шаг и проверить в рамках того же протокола другую серию веществ — алкил-замещенные тиазолы. У них производные с короткими цепочками (один или два атома углерода) тоже пахнут орехом и горелым, а прирост длины цепочки дает соединения с зеленым запахом. И снова эксперименты по связыванию полностью соответствовали ольфакторным данным.

Мы очень обрадовались таким результатам и отправили статью в Biochemical Journal. Ее приняли и опубликовали в январе 1982 года [6]. Но, несмотря на всю нашу радость, наличие белка в обонятельном органе не столько прояснило процесс восприятия запаха, сколько добавило в описание дальнейшей путаницы. Вот он, белок, специфически присутствующий в носу и способный распознавать летучие молекулы в соответствии

с запахом, — но он не может быть одним из наших искомых рецепторов, потому что его слишком много.

Да, открытие неожиданное, очень интересное, но вместе с тем и разочаровывающее. Что ж, зато оно положило начало крайне волнующей истории, к концу которой мы еще даже не приблизились.

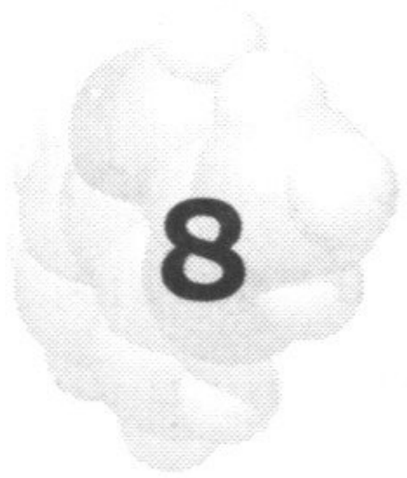
Само открытие, как это часто бывает в науке, произошло чисто случайно. Результаты научных исследований обычно далеки от ожидаемых и часто даже опровергают прогнозы, сделанные в самом начале проекта. Когда такое случается, первый импульс — выбросить все результаты и начать с новых посылок. Но вот по таким ситуациям как раз и видно хорошего ученого. Он не держится слепо за свою первоначальную идею, а критически оценивает результаты и нередко находит среди них что-то еще более неожиданное и захватывающее. В глыбе грязной породы подчас таится золотой самородок. История науки полна таких анекдотов.

Вспомнить хотя бы ионные жидкости [7], открытые или, вернее, признанные только в относительно недавнее время. С самого начала химической науки исследователи бились над особым классом веществ, которые упорно отказываются кристаллизоваться, и иногда в отчаянии бросали свои проекты на полпути. Ионные соединения называются солями — к ним принадлежит обычная столовая соль и вместе с ней многие другие минералы, дающие прозрачные, твердые кристаллы. Они состоят из двух частей: отрицательно заряженного аниона и положительно заряженного катиона, которые держатся вместе благодаря электростатическим взаимодействиям и организуются в строго упорядоченные структуры, которые мы и зовем кристаллами.

Это правило. Но из него бывают исключения — так называемые ионные жидкости. Когда структуры аниона и катиона достаточно сложны и не могут аккуратно составиться в простой паттерн, продукт не желает кристаллизоваться. Многим химикам-органикам знакомо это чувство безнадежности и даже отчаяния, когда новое соединение категорически не хочет

становиться кристаллом — много таких упрямцев закончило жизнь в раковине. Сколько раз за всю историю науки экспериментаторы получали ионные кристаллы и не могли их узнать?

Большая удача, что мы не выкинули этот белок. В то время мы не сумели извлечь из открытия особой пользы, но, заинтригованные его непоследовательностью, решили продолжить исследования. Одоранто-связывающие белки, как их стали называть позднее, за последние три десятилетия принесли науке много ценнейшей информации, открыли новые перспективы и подняли ряд вопросов, относящихся к обонянию, — вопросов, на которые у нас до сих пор нет ответов.



8

ОДОРАНТО-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ

Семейство версатильных молекул

ОДОРАНТО-СВЯЗЫВАЮЩИЙ БЕЛОК КРУПНОГО РОГАТОГО СКОТА

Открытие коровьего ольфакторного белка, впоследствии получившего название ОСБ (одоранто-связывающего белка), оказалось куда интереснее, чем мы сначала предполагали, и имело далеко идущие последствия. Оно стало поворотной точкой в исследованиях обоняния: многие ученые наконец сочли биохимическое изучение обоняния вполне выполнимой задачей, достойной и внимания, и ресурсов.

Шаг первый: изоляция

Первым делом искомый белок надо было изолировать, чтобы подробно выяснить, как он устроен и каким образом связывает лиганд. А возможно, даже и сформулировать гипотезу о его физиологических функциях. На этом этапе Кришна Персо, разделивший со мной анростеноновое фиаско (в дальнейшем мы стали не только постоянными коллегами, но и хорошими друзьями), получил докторскую степень в лаборатории Джорджа Додда

в Уорике и перебрался ко мне, в Пизу, чтобы заняться нашим новым загадочным белком.

Примерно в то же время другая итальянская исследовательская группа, возглавляемая Андреа Каваджони (из Пармского университета), заинтересовалась проектом, и мы решили объединить силы, чтобы получить образец белка, достаточно чистый, чтобы можно было завершить характеризацию.

В отсутствие любой информации по структуре нам нужно было провести белок через несколько последовательных стадий очистки, отслеживая связанный радиоактивный пиразин (тот одорант с запахом сладких перцев). К счастью, взаимодействие между маркированным пиразином и ОСБ было достаточно прочным, чтобы пережить несколько элюирований в лабораторной колонке. Измеряя радиоактивность в элюированных фракциях, мы могли легко обнаружить те, в которых содержался белок. В итоге изолировать его оказалось проще, чем мы ожидали, — благодаря изобилию биоматериала и его удачным химическим свойствам.

Тем не менее на эту задачу ушло три года. Мы работали со скоростью улитки, тратили время на эксперименты второго порядка, которые не добавляли никакой важной информации, потому что не оценили толком, какой интерес наше открытие способно вызвать. После первого успеха мы поняли, что все еще далеки от обнаружения ольфакторных рецепторов, — это несколько пригасило наш энтузиазм. На какое-то время мы погрузились в рутину, которая временами начинала казаться скучной и бессмысленной. К счастью, на нас не давила конкуренция со стороны других исследовательских групп: указанным подходом до сих пор пользовались мы одни.

Впрочем, вскоре события начали развиваться очень быстро.

Соревновательность стимулирует науку

К тому времени как наши данные были уже практически готовы для публикации, до нас дошли слухи еще об одной американской группе, у которой есть очищенный образец того же самого

белка. Соломон Снайдер из Университета Джона Хопкинса (Балтимор) не так давно уже засветился с открытием опиоидных рецепторов, за которое получил престижную премию Ласкера. Обнаружив, что с нами конкурирует такая опытная и сильная исследовательская группа, мы первым делом чуть не бросили проект — нам вдруг остро захотелось заняться чем-то очень обычным и приятным.

Однако куда мудрее было бы поскорее закончить эксперименты и пришпорить публикацию результатов. В итоге две статьи были опубликованы практически одновременно: наша — в European Journal of Biochemistry [1] и снайдеровская — в Proceedings of the National Academy of Sciences [2].

Обе вызвали огромный интерес; вся наука об обонянии разом стряхнула летаргию предшествовавшего периода. Казалось, весь мир ждет нового, более прямого подхода к работе с ольфакторным кодом и молекулярными механизмами, ответственными за восприятие запахов. И вот он наконец, вожделенный новый инструмент — белки, способные распознавать молекулы одорантов. Но как же они работают? Примерно как рецепторы, только ольфакторные? Понятное дело, что, будучи растворимыми белками, они должны либо содержаться в клеточной жидкости, либо плавать в межклеточном пространстве. Но вместо этого они делают нечто совершенно другое: передают сообщения из внешнего мира внутрь ольфакторного нейрона, а для этого нам нужны белки, прочно сидящие на клеточной мембране, так чтобы частично молекула была открыта в окружающую среду и могла получать из нее химические сигналы, а частично — внутрь нейрона, чтобы активировать его ферментные механизмы.

С другой стороны, растворимая природа этих связывающих белков и их расположение в непосредственной близости к мембране ольфакторного нейрона, где, как предполагалось, локализуются истинные ольфакторные рецепторы, сильно напоминали растворимые белки бактерий, «обитающие» в периплазматическом пространстве между их внутренней мембраной и внешней стенкой и способные связывать сахара и аминокислоты. Эти

бактериальные белки классифицируются как рецепторы — своеобразный тип растворимых рецепторов. Возможно, наши ольфакторные белки могут выполнять примерно такие же функции?

Как бы они на самом деле ни назывались, это были единственные белки, способные взаимодействовать с пахучими веществами. Кое-кто из ученых пришел к выводу, что на изучение этих новых действующих лиц обонятельной сцены вполне стоит потратить время и ресурсы.

Надежность опубликованных результатов объяснялась еще и тем, что две разные группы, наша и снайдеровская, независимо и безо всякого обмена информацией пришли к одним и тем же заключениям. Лучший аргумент в пользу нового открытия — это повтор результатов другими учеными. Биохимия обоняния впервые получила такие надежные и воспроизводимые данные. И вдобавок примерно в то же время появилось сообщение об открытии еще одного ольфакторного белка — на сей раз у насекомых, — что дополнительно укрепило репутацию наших экспериментов и подогрело интерес к ним.

Ричард Вот и Лин Риддифорд обнаружили в антеннах гигантского мотылька *Antheraea polyphemus* растворимый белок, способный связывать половой феромон представителей этого вида и получивший в итоге название ФСБ (феромоно-связывающего белка) [3]. Этот белок, будучи иным по структуре, обладал всеми характеристиками насекомого эквивалента нашего млекопитающего ОСБ и, весьма вероятно, мог выполнять похожие функции… каковы бы они ни были.

Чтобы расширить знания об этих белках, мы начали изолировать ОСБ других видов животных и оценивать их сродство с рядом сильнопахнущих веществ. У всей этой истории с самого начала было одно слабое место: тот факт, что все ольфакторные данные собирались, очевидно, у людей, а биохимия при этом изучалась на других млекопитающих. Хотя мы могли с известной уверенностью предположить, что у всего этого класса обонятельные системы устроены похожим образом, было бы очень недурно все-таки изучить свойства ОСБ у человека.

Несколько групп параллельно заинтересовались поисками человеческого ОСБ, но все их попытки потерпели крах. После расшифровки последовательности генома человеческий ОСБ был наконец обнаружен — сначала как ген, а затем и как белок, производимый организмом лишь в крайне малых количествах. Этим человек отличается от коров и свиней, из чьих назальных тканей его можно без труда выделить в огромных объемах — вплоть до нескольких миллиграммов с одного животного.

Второй шаг: последовательность аминокислот

Как только коровий ОСБ был изолирован, мы тут же вплотную занялись его структурой. Прежде всего нужно было определить последовательность его аминокислот. Это маленький белок, с какими-нибудь 150 аминокислотами, но в те времена, когда молекулярно-биологический инструментарий еще не имел широкого лабораторного применения, задача эта была отнюдь не проста. У нас ушел почти полный год на секвенцирование коровьего ОСБ с применением традиционного биохимического метода. Этот белок и с ним свиной ОСБ были одними из последних, секвенцированных таким способом. Очень скоро методы молекулярной биологии, куда более быстрые и дешевые в применении, полностью вытеснили традиционную систему.

Думаю, мне все равно стоит описать здесь биохимический способ секвенцирования белка, совершенно громоздкий и устаревший по сравнению с современными процедурами. С практической точки зрения мы подвергали образец белка серии химических реакций, задача которых состояла в том, чтобы отщипывать от него по одной аминокислоте зараз. Реакция начиналась с аминотерминала (условно рассматриваемого как начало белковой цепочки); далее ее можно было успешно повторять с 20–30 аминокислотами — максимум с 40. Эта последовательность была изобретена Пером Эдманом в 1956 году и с тех пор оставалась неизменной. Представляете, какое блестящее это было открытие? В самом начале процедуру производили мануально — для

этого требовались огромные количества изолированного белка; далее ее передали специализированным машинам, состоящим из комбинации насосов и клапанов, — они называются аминокислотными секвенаторами и вполне могут закончить дело за одну ночь.

Однако даже маленький белок в длину все равно превышает 20–30 аминокислот, которые можно секвенцировать напрямую. Получается, чтобы обработать всю цепочку, ее нужно поделить на отрезки специальными ферментами, которые перережут связи в точно определенных местах. Далее, чтобы правильно собрать все фрагменты, нам все равно нужно обработать еще один образец белка — уже другим ферментом, который порежет его в других точках. Эти фрагменты тоже нужно будет изолировать и секвенцировать. Зачем это нужно? Чтобы получить взаимоперекрывающиеся области и суметь потом восстановить всю цепочку белка — примерно как собрать пазл. Как вы уже поняли, процедура получается длинная и требует больших количеств сырья.

Сегодня с применением методов молекулярной биологии весь процесс занимает обычно пару дней. Для самого последнего способа достаточно секвенцировать короткий фрагмент длиной в шесть-десять аминокислот — лучше, если он будет первым в цепочке. Полученная информация позволит воссоздать и синтезировать олигонуклеотид — коротенький сегмент ДНК, содержащий базовую кодировку для данной конкретной последовательности аминокислот. Каждая аминокислота кодируется тройкой нуклеотидов; получается, что ген, кодирующий восемь аминокислот, будет длиной всего в 24 нуклеотида. Такое было нетрудно синтезировать даже на ранних стадиях данной технологии (сейчас мы запросто синтезируем целый ген для небольшого белка длиной в несколько сотен нуклеотидов). Дальше на этот олигонуклеотид ловится изучаемый белок, который затем усиливается. Для этого применяется техника, стремительно ставшая одним из самых популярных лабораторных приемов в области молекулярной биологии. Она называется ПЦР (полимеразной

цепной реакцией) и была изобретена Кэри Бэнксом Маллисом в 1983 году — за это выдающееся достижение он десять лет спустя получил Нобелевскую премию по химии.

Идея репликации ДНК (то есть умножения ее объема), безусловно, не нова. Самое интересное свойство ДНК — как раз ее способность создавать собственные копии. Именно благодаря этой реакции существует биологическая жизнь на Земле; именно благодаря ей наследственные характеристики передаются следующим поколениям вида, как предположили еще Уотсон и Крик в своей основополагающей статье в журнале Nature, где описывалась структура ДНК. Это ее свойство основано на комплиментарности четырех нуклеотидов: аденина (A), гуанина (G), цитозина (C) и тимина (T), вместе составляющих молекулу ДНК. Они могут устанавливать относительно прочные и специфичные взаимодействия с использованием водородных связей, где атом водорода, соединенный с кислородом или азотом, может работать мостиком между двумя этими элементами. Интересно, что водородные связи достаточно устойчивы для специфических взаимодействий, но при этом достаточно слабы, чтобы легко рваться, сохраняя структуру молекулы, которая удерживается куда более прочными ковалентными связями — они остаются неуязвимыми.

В процессе репликации отдельные нуклеотиды связываются с молекулой ДНК (которая работает шаблоном) при помощи специфических водородных связей (аденин — с тимином, а гуанин — с цитозином), а ферменты соединяют эти новые строительные элементы друг с другом, словно какая-нибудь швейная машина.

Когда образуется вторая цепочка ДНК, комплиментарная первой, два сегмента можно разделить простым нагреванием смеси. Дальше процесс можно начинать сначала. В процессе ПЦР это достигается сначала повышением температуры до 95 °C (чтобы разделить две цепочки ДНК), затем понижением ее примерно до 50 °C для соединения со специфическими праймерами, затем новым повышением до 72 °C — это так

называемая стадия удлинения, когда к растущей цепочке по одному прибавляются нуклеотиды согласно модели, комплиментарной шаблону. Обычно протокол ПЦР включает 30–35 таких циклов. На каждом цикле количество молекул ДНК удваивается. Нетрудно подсчитать, что к концу реакции одна молекула может дать (по крайней мере, в теории) до миллиарда идентичных цепочек ДНК.

У реакции есть слабое место — высокая температура, необходимая для разделения двух цепочек. Такие жесткие условия, да еще повторенные несколько раз, влияют на работоспособность ферментов, которые, будучи белками, легко денатурируются при нагревании. На самом деле ключевым элементом, превратившим полимеразную цепную реакцию в ценный практический инструмент, стала именно доступность ферментов (в данном случае полимераз), выдерживающих высокие температуры.

Возможность изолировать такие ферменты стала следствием еще одного, более масштабного биологического открытия — организмов, способных выживать в очень суровых условиях. Чаще всего это микроорганизмы, очень уместно именуемые экстремофилами, — они действительно живут в условиях, несовместимых с существованием других живых существ: например, в горячих источниках, где температуры бывают очень высоки. В тех из них, что расположены в глубинах океанов, были зафиксированы температуры вплоть до 120 °C. Другие микроорганизмы, напротив, предпочитают сильный холод или, скажем, высокие концентрации хлорида натрия (обычной поваренной соли) — их в свое время обнаружили в бассейнах для выпаривания соли. Как ни удивительно, некоторые формы жизни действительно хотят жить в таких экстремальных условиях и гибнут, если перенести их в нормальную среду.

Открытие ПЦР стало краеугольным камнем науки и могущественным исследовательским инструментом, позволившим производить анализ микроскопических образцов ДНК, которые до тех пор никак не давались ученым и понижали порог детекции в миллионы или даже миллиарды раз.

Влияние ПЦР на общий научный прогресс можно сравнить с микроскопом или телескопом, которые колоссально расширили наше поле экспериментального наблюдения. Эта техника позволила наконец сделать предметом анализа ничтожно малые образцы тканей и благодаря такой беспрецедентной чувствительности нашла себе применение, например, в судебно-медицинской экспертизе, где отпечатка пальца или одного волоска теперь достаточно, чтобы выяснить личность человека.

После амплификации гена его можно секвенцировать гораздо быстрее и легче, чем белок: для этого достаточно нескольких часов в противовес нескольким месяцам. Последовательность гена теперь запросто показывает расположение аминокислот по всей длине белка. Методы молекулярной биологии сделали возможным секвенцирование большого числа ОСБ, даже когда количество изолированного из натурального источника белка слишком мало для традиционных биохимических методов, как это бывает, например, с насекомыми.

Третий шаг: трехмерная структура

Еще один превосходный инструмент, за который мы благодарны молекулярной биологии, — возможность синтезировать большие количества искомого белка, заражая бактерию или другой организм геном с его кодом и предоставляя ей производить его самостоятельно. Доступность ОСБ в масштабе миллиграммов дала ученым шанс изготовить кристаллы, чья трехмерная структура нашла применение в рентгеновской дифракционной спектрометрии.

Из-за стремительного развития этих техник в нашем распоряжении теперь есть масса информации о структуре ОСБ, об устройстве лигандо-связывающей полости и способе ее взаимодействия с пахучими веществами и феромонами. Сейчас нам известны без преувеличения тысячи секвенций ОСБ, принадлежащих и насекомым, и позвоночным, а для некоторых из них уже

открыты и трехмерные структуры. Более того, вся эта информация и сильно шагнувшие вперед биоинформатические средства привели к возможности моделировать новый белок просто по его последовательности аминокислот — при условии, конечно, что он достаточно похож на других членов того же семейства с уже известной структурой. Структура белка действительно имеет фундаментальное значение, так как напрямую связана с его физиологической функцией. Часто первое представление о роли белка в организме мы получаем именно по его трехмерной укладке.

На этом этапе нам, видимо, придется на время забыть об истории запахов и ольфакторных белков и углубиться на некоторое время в их структурные элементы и то, как они связаны с биологическими функциями.

Форма белков

Новорожденный белок, только что синтезированный клеточной машинерией, выглядит как длинная цепочка аминокислот, соединенных между собой ковалентными связями между карбоксильной группой каждого юнита и аминогруппой следующего за ним, — примерно как люди, которые стоят длинной шеренгой и держатся за руки. У каждой аминокислоты, помимо аминогруппы и кислотной группы, есть боковая цепочка. Она может быть очень простой — один атом водорода или короткая углеводородная цепочка, — а может содержать другие функциональные группы, в том числе вторую аминовую или вторую карбоксильную. В природе существует 20 аминокислот, из которых строится все разнообразие белков, и большинство их есть в каждом белке. Белки отличаются друг от друга в том числе и относительным объемом аминокислот, но прежде всего — расположением звеньев в цепи, и последовательность эта совершенно уникальна для каждого белка. Она закодирована в ДНК и определяет трехмерную структуру белка, которая в свою очередь отвечает за его физиологические функции.

После синтеза цепочка сворачивается или складывается неким неповторимым образом, хотя на первый взгляд белок может показаться просто случайным образом запутанной веревочкой. Взаимодействия между функциональными группами складывают белок сначала по маленьким доменам, а затем все это организуется в окончательную трехмерную структуру. Самые распространенные домены — спирали и складчатые листы. Эти структурные элементы соединяются между собой более короткими и гибкими сегментами, а потом собираются в финальную форму белка. Домены сами по себе сравнительно малы и состоят обычно из 10–20 аминокислот.

Водородные связи играют важнейшую роль в стабилизации и спиралей, и складчатых листов, а также участвуют в соединении доменов друг с другом. Имеют значение также и другие связи — более сильные, между противоположными зарядами, и более слабые, гидрофобные. Поскольку белки обычно находятся в водной среде, самые лучшие структуры аминокислотных цепочек — те, в которых гидрофобные остатки спрятаны внутри молекулы, а заряженные или гидрофильные находятся на поверхности.

Разрешение структуры белка

Определение трехмерной структуры белка — непростая задача даже сегодня, а для некоторых классов белков прямо-таки откровенно сложная. Ни в какой, даже самый мощный, микроскоп невозможно разглядеть форму молекулы белка. Первое, и самое главное ограничение, с которым приходится иметь дело, — длина волны света, с которым мы работаем. Видимый свет охватывает длину волн приблизительно от 400 до 800 нм (где нм — нанометр, одна миллионная миллиметра). Любой объект размером меньше 200 нанометров будет выглядеть размыто, и идентифицировать его никак не получится.

Типичный белок от маленького до среднего размера можно себе представить как шарик диаметром примерно 3 нм — это

в сто раз меньше лимита, устанавливаемого светом. При помощи направленного пучка электронов можно продвинуться значительно дальше; электронные микроскопы уже подарили нам изображения крупных сегментов ДНК и даже отдельных белков, которые, правда, все равно выглядят как размытые точки. Разглядеть расположение атомов в них нет никакой возможности — для этого нужно еще более высокое разрешение. Один атом, условно упрощенный до шарика, имел бы диаметр 0,1–0,2 нм: именно такое разрешение понадобилось бы, чтобы разглядеть внутреннюю структуру белка. Но, вместо того чтобы наблюдать атомы напрямую, мы можем вычислить их позиции по дифракционной картине, которую дают рентгеновские лучи, взаимодействуя с кристаллом белка. Объяснить этот метод не так-то легко, да и на практике он не слишком прямолинеен.

Прежде всего нужно вырастить кристалл белка — эта задача подразумевает много попыток, ни одна из которых не гарантирует успеха. Далее: от кристалла нужно получить хорошую дифракционную картину, а затем еще и интерпретировать полученные данные в свете пространственной системы координат.

Разумеется, при этом приходится надеяться, что структура кристаллического белка повторяет его естественную укладку, когда он свободно плавает в растворе.

Это допущение кажется натянутым и не слишком реалистичным, но на самом деле оно совершенно разумно и может быть принято достаточно уверенно. Дело в том, что кристаллы белков сильно отличаются от тех, с которыми мы сталкиваемся в повседневной жизни — кварца, сахара или поваренной соли. Когда молекулы белка организуются в упорядоченную матрицу из строчек и столбиков, они берут с собой много воды и сохраняют таким образом прежнее окружение, которое было в растворе. Кристалл белка, в отличие от твердого кристалла сахара или кварца, очень хрупок и разбивается нередко даже при очень осторожном обращении.

Все утонченные технологии, помогающие завершить структуру белка, нас сейчас не интересуют, поэтому давайте сосредо-

точимся на результате процесса и на том, как он отражается на функциях белков.

Поскольку получить трехмерную структуру белка очень сложно, имеет смысл спросить, нельзя ли что-то извлечь из последовательности аминокислот. Окончательная форма белка, как мы уже говорили, во многом закодирована в его последовательности; в большинстве случаев белок складывается в растворе так, как сложился бы в самой стабильной ситуации, спонтанно и в подходящей среде (pH, соли, лиганды и т.д.). Поэтому хотя бы в теории должна быть возможность рассчитать складывание белка, опираясь на его секвенцию. Но это и правда очень трудная задача. Впрочем, учитывая, сколько всего мы сейчас знаем о структуре многих белков, принадлежащих к самым разным семействам, можно сделать проще — а именно предположить, что белки с похожими секвенциями могут быть похожи и структурно.

Поэтому, если в наличии есть данные о последовательности, их попросту скармливают компьютеру, который ищет похожие белки в огромной базе. Обнаружив что-то похожее, чьей структурой или физиологическими функциями наука уже когда-то интересовалась, мы можем пролить свет и на наш новый белок.

Структура первого ОСБ

Именно это мы и проделали с коровьим ОСБ, как только получили хотя бы частичную информацию о его аминокислотной последовательности. Нам сразу же стало ясно, что этот ОСБ относится к куда более обширному семейству белков, у которых общие не только последовательность и трехмерная структура, но даже и некоторые функции. Кое-какие из этих белков уже изучались, а у парочки ученые даже разрешили трехмерную структуру — например, у ретиноло-связывающего белка (переносчика ретинола в крови) и у β-лактоглобулина, одного из основных компонентов молока. Впоследствии их стали звать липокалинами — из-за способности связывать гидрофобные соединения

(липиды и другие молекулы) и чашеобразной формы (calyx). На дне такой чашечки располагается зона, где локализуется лиганд (в случае ОСБ — одорант), — это водоотталкивающая область, где гидрофобному лиганду будет достаточно уютно, в отличие от внешней водной среды.

На следующем этапе нужно было добыть кристалл и разрешить подробную структуру коровьего ОСБ — первого члена семейства, который нам удалось изолировать. На это ушло несколько лет. Проблема заключалась не в кристаллизации белка, который как раз поддавался очень хорошо, производя довольно крупные кристаллы сравнительно малыми усилиями, а в интерпретации дифракционных данных. Белок относился к липокалинам и, по идее, должен был показать структуру, похожую на других его родственников, — но полученные данные этому решительно противоречили.

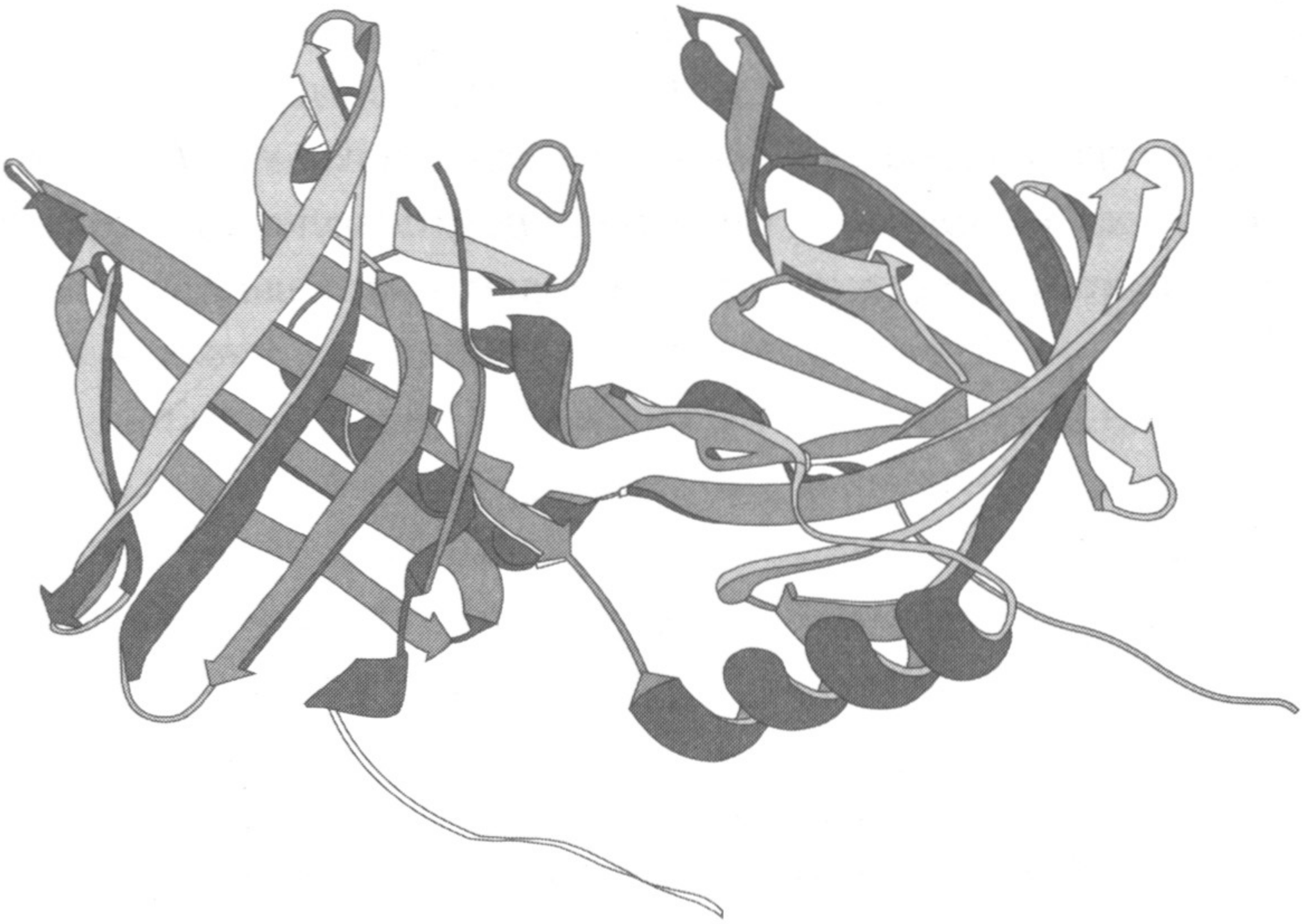


Рисунок 22. Трехмерная структура коровьего одоранто-связывающего белка. В отличие от большинства липокалинов, этот ОСБ демонстрирует довольно необычный феномен замены домена — когда спираль одного фрагмента взаимодействует с сердцевиной другого. Такие взаимные отношения двух суб-фрагментов обеспечивают димеру большую стабильность.

Вскоре нам стало ясно, что, хотя сердцевина коровьего ОСБ имеет пресловутую классическую форму чашечки (или, если угодно, корзинки), сам белок отличается от остальных представителей семейства. Это был димер с двумя плотно сцепленными фрагментами, демонстрирующими так называемый феномен замены домена. Это означает, что один домен (сегмент, в особенности спираль) одного суб-фрагмента взаимодействует с сердцевиной другого и наоборот. Похоже на руку, которая высовывается наружу и хочет взять другой белок (см. рис. 22). Это стабилизирует структуру белка и превращает димер в очень своеобразную компактную молекулу.

Разрешение структуры первого ОСБ, изолированного из коровьей назальной ткани, стало плодом усилий сразу двух групп: итальянской, под руководством Уго Монако (к которой принадлежал и я), и американской, которую возглавлял Марио Амцель, сотрудничавший с Соломоном Снайдером. Как видите, те же ученые, что в свое время соревновались, кто первым очистит ОСБ, сошлись вместе в одной статье, где структура в итоге и была опубликована. Иногда соревновательность стимулирует — особенно в самом начале исследовательского проекта; она помогает генерировать новые идеи и заставляет стремиться к завершению. Но на более поздних стадиях она может привести к напрасной трате фондов и сил и идет на пользу уже не науке, а только персональным амбициям. В подобных случаях всегда лучше превратить соревнование в сотрудничество — это сразу и эффективнее, и продуктивнее.

Новые соревнования

Но, пока мы сотрудничали с группами Снайдера и Амцеля, еще одна кристаллографическая лаборатория занялась идентичной структурой, любопытным образом повторяя все стадии нашего пути к изоляции коровьего ОСБ. В 1996 году один и тот же журнал (Nature Structural Biology) опубликовал две очень похожие статьи по структуре одного белка [4]. Марсельская группа под

руководством Кристиана Камбилло и Мариэллы Тегони работала над тем же самым проектом, не имея никакого понятия о чужих результатах. В итоге наши данные по счастливой случайности получили еще одно независимое подтверждение. Вскоре после этого мы начали сотрудничать с Кристианом и Мариэллой и сотрудничаем до сих пор. Вдобавок мы стали очень хорошими друзьями.

Первым продуктом этого сотрудничества стала структура свиного ОСБ (см. рис. 23) — белка с мономерным устройством, больше похожего на другие липокалины. И снова мы видим типичную корзинку, окруженную связывающими карманами; в ней изображена молекула лиганда.

Почему эти два похожих белка имеют настолько разную пространственную форму? Дело в том, что у коровьего ОСБ нет цистеина, серосодержащей аминокислоты, способной образовывать ковалентную связь между этими двумя остатками. Такие дисульфидные связи играют важнейшую роль в стабилизации структуры белка, так как они соединяют две аминокислоты, часто отстоящие очень далеко друг от друга, и тем самым сжимают цепочку в более компактную конформацию. Свиной ОСБ

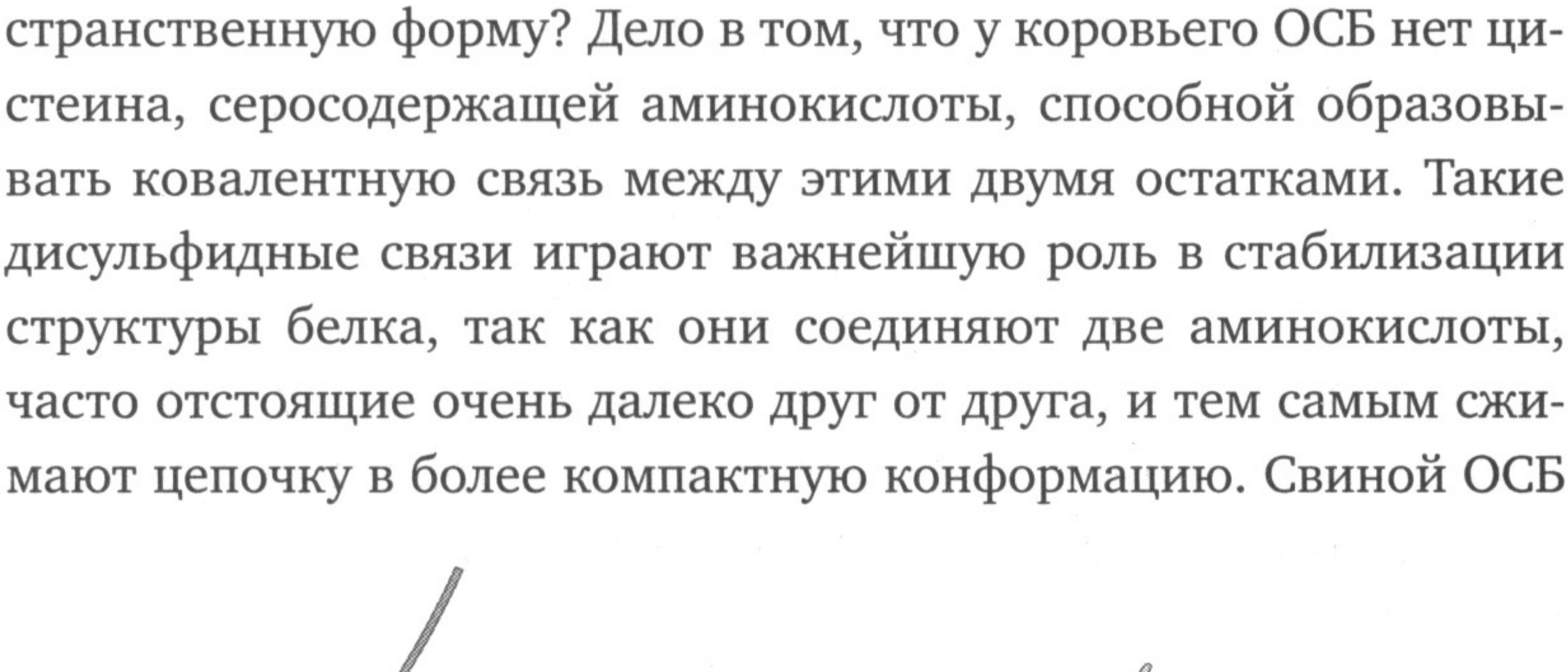


Рисунок 23. Два вида трехмерной структуры свиного ОСБ с молекулой бензил бензоата.

стабилизируется дисульфидной связью, а коровий — собирая два фрагмента в единую структуру.

Здесь, видимо, самое время пояснить кое-что относительно наших диаграмм. Чтобы более понятно отобразить складывание белка, я взял рисунки, где показана только основная цепочка — в виде ленты.

Само собой, это грубейшее упрощение — на самом деле оно даже обманчиво. В действительности к этому скелету еще прилагаются боковые цепочки отдельных аминокислот с плотно упакованными атомами. Если вернуть их в изображение (для чего достаточно одного клика по компьютерной модели), мы получим невероятно компактную структуру, в которой между атомами вообще не останется места — за исключением внутренней связывающей полости.

Именно этой компактной структурой ОСБ и большинства других белков, принадлежащих к семейству липокалинов, и объясняется их высокая стабильность против любого разлагающего агента. Эти белки можно в буквальном смысле кипятить несколько минут — что безвозвратно денатурирует много других белков, — после чего, возвращенные в комнатную температуру, они полностью восстановят активность. Грубые органические растворители тоже не производят на них особого впечатления, и даже протеазы почти не в состоянии пробиться через такую компактную укладку.

Такая феноменальная устойчивость к деградации совершенно неудивительна у белков, находящихся в постоянном контакте с окружающей средой и со всеми потенциально вредными веществами, приносимыми в нос током воздуха. У этой компактной формы и стабильности есть два важных следствия. Во-первых, они очень полезны для биотехнологий, например для производства биосенсоров, чувствительных к запахам. А во-вторых, все ОСБ и многие липокалины являются потенциально сильными аллергенами. Будучи малы по размеру и устойчивы к деградации, они легко проникают в кровоток, вызывая иммунную реакцию организма.

ОДОРАНТО-СВЯЗЫВАЮЩИЕ БЕЛКИ У НАСЕКОМЫХ

Я уже упоминал, что параллельно с нашим открытием первого ОСБ млекопитающих Ричард Вот из Сиэттла опубликовал материал об открытии маленького растворимого белка на антеннах гигантского мотылька *Antheraea polyphemus*. Этот белок синтезируется только на антеннах самцов и связывает половой феромон этого вида, длинноцепочный ацетат.

Какое-то время мы и не подозревали об открытиях друг друга. У мира насекомых мало общего с миром млекопитающих, так что мы с Ричардом просто не пересекались на общих собраниях и конференциях. Встретились мы только через десять лет. В эру интернета с ее мгновенными коммуникациями и почти столь же быстрыми путешествиями такое трудно себе даже представить. Всего каких-нибудь 30 лет назад наука, конечно, двигалась вперед, но делала это куда медленнее и расслабленнее, чем сейчас. Несколько лет мы с Ричардом даже не пытались установить контакт, честно полагая, что наши области никак друг с другом не связаны.

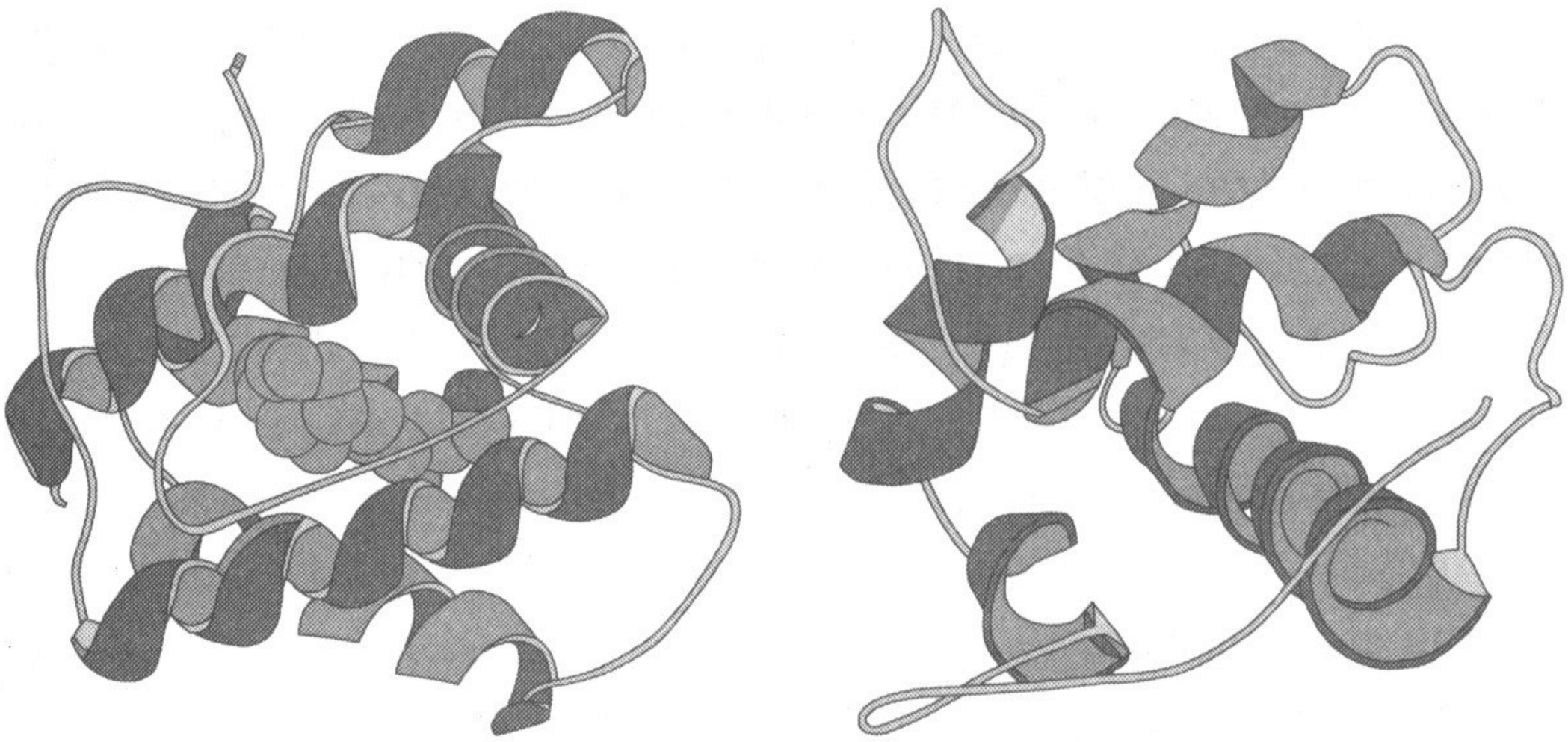
На самом деле все было ровно наоборот. ОСБ насекомых оказались очень интересными; вскоре их уже повсеместно считали эквивалентом наших ОСБ млекопитающих. Между ними нашли несколько черт сходства, связанных не со структурой, а с функциями ОСБ и у млекопитающих, и у насекомых — маленькие белки (150–160 и 130–140 аминокислот соответственно), легкорастворимые, высококонцентрированные в ольфакторных органах и способные связывать молекулы пахучих веществ и феромонов.

Зато, если посмотреть на последовательности аминокислот, впору решить, что между двумя этими классами белков нет вообще ничего общего. Позднее, в 2000 году, когда был кристаллизован первый ОСБ насекомых (феромоно-связывающий белок, ФСБ, тутового шелкопряда, *Bombyx mori*) и разрешена его трехмерная структура, стало ясно, что укладывается он совершенно по-другому, чем ОСБ млекопитающих, так как состоит в основном из α-спиральных доменов [5].

Однако, подобно коровьему и свиному ОСБ, ФСБ тутового шелкопряда обладает очень компактной структурой, как бы обнимающей связывающую полость для гидрофобных лигандов — в данном случае для полового феромона, бомбикола (рис. 24).

Мы уже упоминали выдающуюся стабильность ОСБ млекопитающих в частности и липокалинов в целом, а также то, что эта высокая рефрактивность к денатурации и разложению превращает эти белки в мощные аллергены. То же самое можно сказать и об ОСБ насекомых, стабильность которых даже еще выше благодаря присутствию трех дисульфидных связей, вплетенных в очень прочную сеть. Неудивительно, что и их аллергичность тоже очень высока.

Поначалу изучение этих белков шло крайне медленно и ограничивалось видами с большими антеннами. Выбор гигантского мотылька *Antheraea polyphemus* на самом деле размером антенн и объяснялся.



Тутовый шелкопряд **Саранча**

Рисунок 24. Трехмерная структура типичного ОСБ насекомых, феромо-связывающего белка тутового шелкопряда, *Bombyx mori*; и типичного хемосенсорного белка пустынной саранчи, *Schistocerca gregaria*. В обоих случаях белок упакован в очень компактную структуру, состоящую преимущественно из α-спиралей, но разную по форме. В случае ОСБ три дисульфидных мостика между несоседними цистеинами дополнительно укрепляют общую схему.

Сам этот факт и исключительное обилие ФСБ дали ученым возможность изолировать больше десяти микрограммов белка у одной-единственной мужской особи. Возможно, звучит не слишком впечатляюще, но такого количества биоматериала хватит на очень много экспериментов. В сравнении с другими белками антенн запасы ФСБ действительно внушительны.

ОСБ млекопитающих расположены в носовой слизистой, куда выходят реснички ольфакторных нейронов — это так называемое перирецепторное пространство. Они участвуют в перирецепторном процессе, то есть во всем, что происходит с молекулами пахучих веществ до того, как они достигнут ресничек и повстречаются с рецепторами их мембраны.

У насекомых анатомия хемосенсорных органов совершенно другая. Одно из основных отличий насекомых от позвоночных заключается в скелете — жесткой структуре, поддерживающей и защищающей мягкие части организма. Позвоночные носят свой скелет внутри, а насекомые — снаружи, как броню. Отсюда проистекают и разные стратегии поддержания водной среды вокруг сенсорных нейронов. Нет нужды объяснять, почему водная среда так важна для поддержания жизни в нежных хвостиках нейронов и активности белков у них на поверхности. Позвоночные развили у себя толстую слизистую оболочку — что-то вроде желе, в котором огромные молекулы полисахаридов связывают множество молекул воды, радикально сокращая испарение, несмотря на то что сквозь назальные структуры постоянно проходит воздух. У насекомых же окончания сенсорных нейронов, дендриты, защищены слоем жесткой кутикулы, которая одновременно сохраняет влажность внутренней среды. Устройство ольфакторной сенсиллы, единичного сенсора из тысяч, расположенных на антенне насекомого, показано на рисунке 25.

Твердая кутикулярная стенка сенсиллы защищает дендриты ольфакторных нейронов, погруженных в вязкое желе, где содержится приблизительно 100 мг/мл одоранто-связывающих белков. Производство таких количеств белка для одного крошечного

насекомого стоило бы дикого расхода энергии — если бы не требовалось для каких-то жизненно важных целей.

Этот и другие доводы говорят в пользу того, что ОСБ и правда следует считать основными действующими лицами всего процесса обоняния у насекомых. Увы, что именно они делают и как, до сих пор остается не вполне понятным.

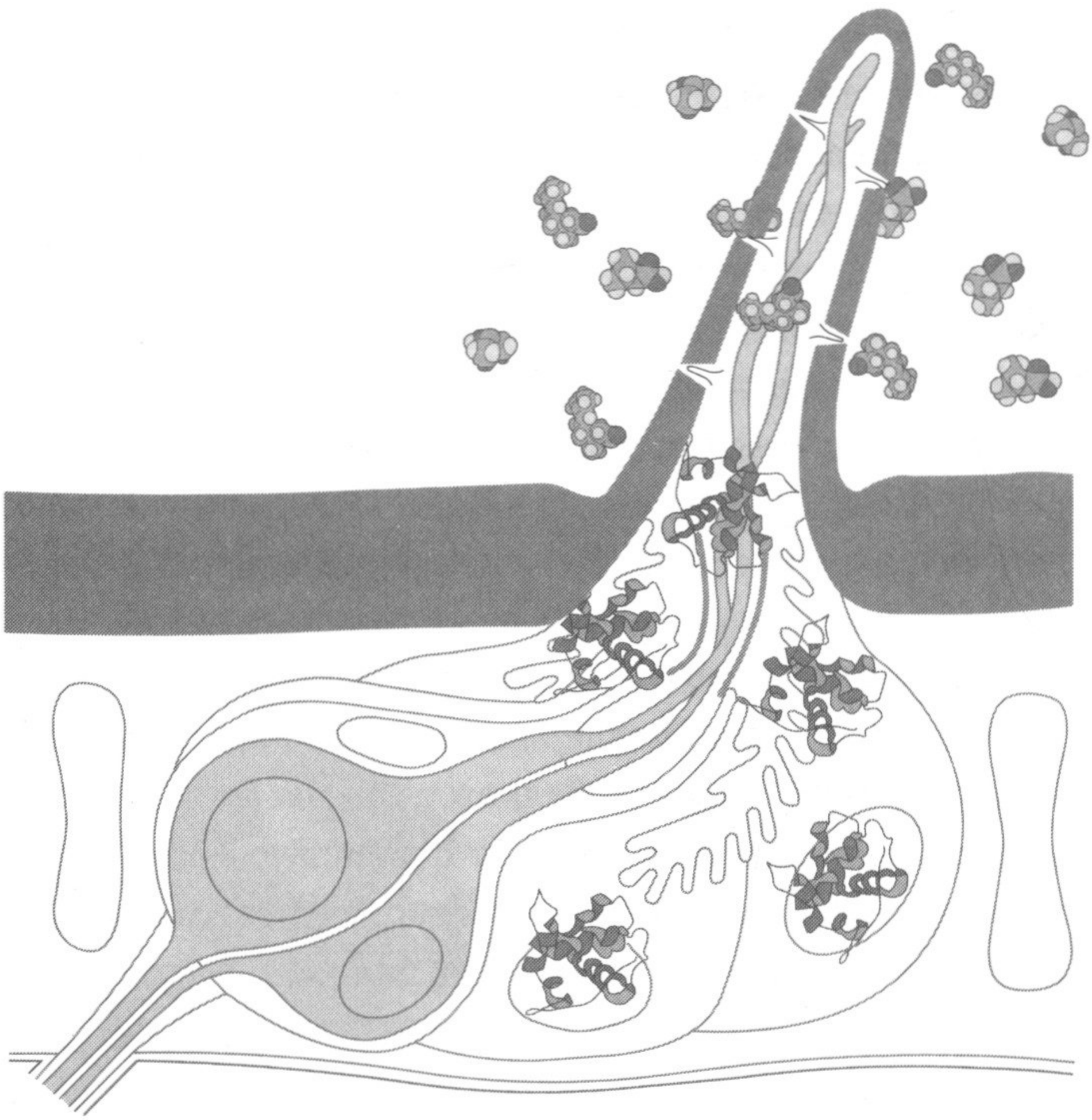


Рисунок 25. Схематичное изображение ольфакторной сенсиллы у насекомых. Дендриты ольфакторных нейронов заключены в кутикулярный мешочек, заполненный лимфой на водной основе. В основном лимфа состоит из одоранто-связывающих белков, которые синтезируются и рециклируются тремя специализированными клетками, расположенными у основания сенсиллы. Отверстия в кутикулярной стенке позволяют молекулам пахучего вещества проникать в сенсиллу и стимулировать ольфакторные нейроны; при этом вода из-за своего поверхностного натяжения наружу не выливается.

Поначалу исследованиям в этой сфере сильно мешал маленький размер подопытных, но с распространением методов молекулярной биологии это ограничение было снято, и многие сотни видов стали изучаться на предмет одоранто-связывающих белков, а не так давно свою лепту внесла и расшифровка генома, которая легла в основу не одного эксперимента. В последние несколько лет новые техники секвенцирования позволили идентифицировать все гены, присутствующие в любом данном органе или организме, — недорого и за самое короткое время.

Идентификация новых последовательностей больше не конечная цель процесса, а самое его начало. Экспериментальная работа сейчас нацелена в основном на понимание функций белков. Ученые берут последовательности, способные представлять особый интерес, заражают белком бактерии (обычно в высокорепродуктивных количествах) и изучают продукт с функциональной и структурной точки зрения. Дополнительную информацию о физиологической роли того или иного белка можно получить, заблокировав соответствующий ген и проверив эффект на биологическом, физиологическом и поведенческом уровне.

Итак, стимулом для исследований обоняния у насекомых стали новые технологии и та практическая польза, которую может принести возможность контролировать популяции вредителей сельского хозяйства и кровососущих насекомых вроде комаров. На самом деле исследования ОСБ у насекомых ведутся гораздо активнее, чем у млекопитающих и вообще у позвоночных. Увы, несмотря на огромные объемы информации — как структурного, так и функционального толка, — собранной с рекомбинантными белками, мы еще до сих пор слабо понимаем, как именно белки участвуют в идентификации химических стимулов и зачем они нужны насекомым в таких беспрецедентных количествах. Позже мы еще вернемся к этому вопросу — после того, как представим вам главных специалистов по переводу и интерпретации химических сигналов, а именно ольфакторные белки-рецепторы, сидящие на мембране хемосенсорных нейронов.

ХЕМОСЕНСОРНЫЕ БЕЛКИ

Пришло время поближе познакомиться еще с одним персонажем, участвующим в хемодетекции. В лимфе хемосенсилл у насекомых (то есть в той же самой среде, из которой удалось изолировать ОСБ) был обнаружен еще один класс маленьких растворимых белков. Как и ОСБ, они присутствуют там в очень высоких концентрациях и способны связывать одоранты и феромоны.

Эти белки получили название хемосенсорных (ХСБ), что указывает на их общую роль в хеморецепции, без ограничения одним только обонянием. В самом начале эти белки были найдены на контактных сенсиллах и считались отвечающими за вкус, но потом их выявили и на ольфакторных.

Структурно эти белки состоят из α-спиральных доменов, организованных в трехмерные укладки, совсем непохожие на ОСБ насекомых (см. рис. 24). ХСБ тоже очень компактны и стабильны, что вместе с липокалинами и ОСБ насекомых открывает им обширные технологические перспективы.

НЕ ОБОНЯНИЕМ ЕДИНЫМ

Уникальная стабильность и эффективность всех трех классов изученных нами белков, ОСБ млекопитающих, ОСБ насекомых и ХСБ, и их способность связывать широкий спектр химикатов, сравнимый с количеством встречающихся в природе одорантов, видимо, и отвечают за то, что эти белки содержатся во многих органах и тканях помимо носа и хемосенсилл.

ТРАНСЛЯЦИЯ ХИМИЧЕСКИХ СИГНАЛОВ

Как только ученые сумели изолировать образец коровьего ОСБ, они тут же подвергли его секвенционному анализу, чтобы понять, к какому классу белков он может относиться. Еще до

наступления эры геномов у них в распоряжении была большая база данных по последовательностям белков: естественно, они надеялись найти параллели с чем-то уже изученным. Им хватило коротенького сегмента последовательности, всего в 25 аминокислот, чтобы выявить заметное сходство с маленькими растворимыми белками, присутствующими в моче мышей и крыс.

ОСБ — переносчики феромонов в моче грызунов

Эти белки, получившие название ОМБ (основные мочевые белки), были описаны еще в 1965 году, но два десятилетия спустя их функции все еще оставались для науки загадкой. Один факт не давал ученым покоя: эти ОМБ выделялись в мочу мышей в количестве до 10 миллиграммов в день — это примерно 10% азотного баланса животного. Такую колоссальную трату энергии должно что-то оправдывать, какие-то очень важные функции.

Любопытно, что значительное сходство между ОМБ и ОСБ в итоге пролило свет не на функции ОСБ, а на присутствие ОМБ в моче, убедительно разрешив загадку двадцатилетней давности. Логично было предположить, что, если ОСБ связывают одоранты и феромоны, ОМБ тоже будут работать с подобного рода лигандами. Впоследствии это было экспериментально доказано Андреа Каваджони, который обнаружил и еще один, более интересный момент: изолированные из мышиной мочи ОМБ оказались нагружены химическими веществами, которые ученые уже идентифицировали как мышиные феромоны.

Иными словами, задача этих белков заключалась в том, чтобы связывать феромоны и сохранять их в водной среде урины. Почти все виды животных маркируют свое присутствие феромонами, а некоторые используют в качестве переносчика именно мочу. Если феромон из-за своей гидрофобной природы (непосредственно связанной с волатильностью) плохо растворяется в воде, ему на помощь приходит белок, обеспечивающий гидрофобную микросреду у себя в связывающей полости. Но и это еще не все: внутри белка молекула феромона надежно

защищена от разлагающего действия факторов окружающей среды, и ее летучесть падает. Упаковывая свое любовное послание потенциальным партнерам в белок, мышь делает рекламу более долгоиграющей.

ОСБ как феромоны

Но достаточно ли этого, чтобы оправдать такой дорогой конверт для романтической записочки? Скорее всего, нет. Карла Мучиньят, работавшая в то время с Андреа Каваджони, задумалась, не может ли и сам белок в чем-то выполнять функции феромона. Заметим, что ОМБ водятся только у самцов и контролируются гормонами: их выделяют только взрослые половозрелые особи мужского пола. Следовательно, их функции нужно искать где-то в репродуктивной сфере.

Карла стала впрыскивать очищенный белок безо всякого лиганда в носовую полость юных самочек. Оказалось, что у особей, получавших ОМБ в контрольной выборке, репродуктивные органы созревали быстрее. Эксперимент, таким образом, показал, что не только связываемый лиганд, но и сам белок-переносчик тоже выступает в качестве феромона. ОМБ — не просто коробочка для подарка; он сам и есть подарок [6]. Это объясняет наблюдаемое у подопытных поведение. Когда самец оставляет мочевую метку, самки находят дорогу к нему, руководствуясь постепенно высвобождающимся запахом. Обнаружив метку, самка лижет ее и тем самым загружает белок в вомероназальный орган — специальную полость, расположенную под носом и связанную со ртом, которая как раз и занимается работой с феромонами.

Когда ученые получили больше последовательностей ОМБ и ОСБ, стало ясно, что обе эти группы белков принадлежат к одному классу, а некоторые из них можно найти и в моче, и в носу. В этом нет ничего удивительного, если представить себе феромональную коммуникацию как радиовещательную станцию (мочу) и радиоприемник (нос), которые используют одну и ту же длину волны (связывающий белок) для отправки и получения посланий.

Теперь нам уже известно, что такая двойная система в природе широко распространена, и ОСБ действительно частенько работают на две ставки. Для трансляции феромонов далеко не всегда используется моча — другие биологические жидкости ничем не хуже. Хомяки пользуются вагинальным секретом, кролики — спермой, лошади — потом, а свиньи — слюной. Разные животные применяют для передачи феромонов разные выделения, и, если в них есть феромон, значит, где-то рядом есть и ОСБ.

ОСБ и феромоны в свиной слюне

Мы уже не раз говорили о свином феромоне, андростеноне, который содержится в слюне кабана и представляет серьезную угрозу качеству свинины. Андростенон — весьма гидрофобное соединение, и, чтобы выживать в водной среде слюны, ему очень нужен белок. На самом деле в подчелюстных железах кабана производятся сразу два ОСБ, в связывающих полостях которых содержатся два компонента феромона — андростенон и соответствующий ему спирт, андростенол. Оба ОСБ есть и в носу, но там у них отсутствуют лиганды. Подобно ОМБ, эти два ОСБ выделяются только самцами, а вот в носу были найдены у обоих полов.

ОСБ и ХСБ как переносчики феромонов у насекомых

А что же насекомые? Есть ли у них такое же явление, когда одни и те же белки высвобождают и регистрируют феромоны? Да, есть, и у некоторых видов оно изучено достаточно хорошо. Насекомые имеют особые феромональные железы, которые легко узнать и анатомировать. У многих видов железы, производящие половые феромоны, находятся на конце брюшка и спрятаны от наших глаз. Во время призыва самка выделяет прозрачный шарик, содержащий феромон, который через некоторое время высвобождается в окружающую среду. У некоторых видов в указанных железах были обнаружены как ОСБ, так и ХСБ, и не один-два, а сразу десятки или даже больше. Основная задача

этих белков — очевидным образом сделать феромон растворимым и, возможно, отрегулировать скорость его высвобождения в окружающую среду, примерно как с ОМБ в мышиной моче. Но зачем их столько? Может быть, они тоже играют роль феромонов, как ОМБ? Ответа на этот вопрос мы пока не знаем.

Помимо этих желез, которые занимаются производством половых феромонов и есть теоретически у всех видов насекомых на свете, у них встречаются и другие феромональные железы, расположенные на разных частях тела. Особенно это характерно для социальных насекомых. Сам химический язык у них, как мы уже отмечали, гораздо богаче, так как особям приходится много общаться друг с другом и обмениваться специализированной информацией, включающей личные характеристики, места кормежки, присутствие опасности, приказы и инструкции относительно общих задач, таких как строительство своего гнезда, нападение на чужое гнездо, забота о личинках и всякие другие операции.

У медоносных пчел, к примеру, очень развиты челюстные железы, способные производить сразу несколько феромонов. Те же самые железы содержат ряд ОСБ и ХСБ, синтез которых регулируется сообразно касте и возрасту. Особенно наглядно это выглядит у рабочих пчел, которым на протяжении жизни назначаются разные задачи: сначала кормление личинок, потом забота об улье, потом охрана и отражение нападений и, наконец, сбор пищи — и соответственно меняется их профиль экспрессии по ОСБ и ХСБ.

Разумеется, растворением феромонов функции этих белков не ограничиваются. Есть гипотеза (ее еще нужно подтвердить), которая гласит, что связывающие белки могут регулировать состав феромоновой смеси. Иными словами, вместо того чтобы управлять синтезом компонентов, гораздо проще управлять экспрессией связывающих их белков. Таким образом, состав феромоновой смеси будет определяться количеством и соотношением связывающих белков. Для синтеза одного феромона необходимы несколько активных ферментов, чье производство нужно запускать

по запросу. По контрасту синтез белка-переносчика зависит от активации одного-единственного гена. И ОСБ, и ХСБ — маленькие белки, которые спонтанно укладываются в правильную структуру и, в отличие от ферментов, не нуждаются ни в каких дополнительных факторах, чтобы связывать свои лиганды.

ОСБ и ХСБ были найдены еще и в репродуктивных органах насекомых. У совки хлопковой, например, ОСБ в больших количествах присутствует в антеннах, но есть также и в сперме. Во время спаривания этот белок передается от самца самке и заканчивает свой путь на поверхности яиц — разумеется, только оплодотворенных. Как и в других случаях, он переносит эндогенные лиганды — возможно, феромоны, чье назначение нам пока неизвестно.

Похожим образом обстоят дела у комара, переносящего желтую лихорадку, *Aedes aegypti*: он тоже передает самке ОСБ вместе со спермой. А вот у восточной саранчи, *Locusta migratoria*, самка является счастливой обладательницей целых 17 ХСБ (найдены в репродуктивных органах), тогда как в сперме самца содержится всего один. Наука только начинает догадываться о том, какой комплексной бывает межполовая химическая коммуникация даже у относительно примитивных видов насекомых. Предположительно, каждый из этих ОСБ и ХСБ переносит тот или иной феромон, управляющий процессом ухаживания и фазами репродукции.

Но дело, возможно, не только в химической коммуникации.

Роль ОСБ и ХСБ как переносчиков липофильных лигандов не ограничивается феромонами и пахучими веществами. Я уже рассказывал о ретиноло-связывающем белке, липокалине, транспортирующем очень гидрофобный ретинол по кровотоку от печени к сетчатке. Нечто похожее происходит и у насекомых: ОСБ и ХСБ были найдены в глазах хлопковой совки и медоносной пчелы, где они, по всей видимости, служат переносчиками гидрокси-ретиналя — продукта окисления гидрокси-ретинола, необходимого для зрения. Скорее всего, это характерно для всех насекомых вообще. Те же или похожие белки рекрутируются для

транспортировки феромонов и зрительных пигментов. Несмотря на разные функции, эти лиганды имеют одну общую физико-химическую характеристику: они очень гидрофобны и нуждаются в белковой оболочке, чтобы перемещаться внутри водной физиологической среды.

Как мы уже отметили, мочевые белки непосредственно влияют на созревание молодых самок. По меньшей мере в одном случае было продемонстрировано, что ХСБ нужен и для созревания эмбриона. ХСБ-3 у пчел есть только в яичниках и яйцах (и больше нигде в организме) — довольно необычный факт, так как ХСБ обычно присутствует в разных органах. Когда подавили ген, кодирующий этот белок, и, следовательно, заблокировали его синтез, эмбрионы перестали нормально развиваться и не смогли потом выйти из яиц.

Другой ХСБ, как оказалось, участвует в регенерации ног у тараканов. Интересно, что этот белок и его действие ученые отметили еще за несколько лет до того, как в сенсорных органах было обнаружено присутствие ХСБ и началось изучение их как одорантов и переносчиков феромонов. Если оторвать у таракана ногу на стадии личинки, насекомое ее благополучно восстановит. В процессе регенерации синтез белка, в то время именовавшегося p10 (его структура очень близка к хемосенсорным белкам), увеличивается во много раз, а по ее завершении снова падает до нормальных показателей.

Помимо вышеописанных важных для выживания задач, ХСБ и ОСБ иногда используются и в более скромных целях. В хоботке совки хлопковой и родственных ей видов ХСБ содержится в больших количествах. Есть доказательства, что этот белок работает лубрикантом, обеспечивающим прохождение жидкостей через хоботок и облегчающим сосание. Все белки являются своего рода детергентами, снижающими поверхностное натяжение воды и увлажняющими поверхности, находящиеся в контакте с растворами. Ныряльщики частенько смачивают слюной стекло подводных масок, чтобы на внутренней поверхности не образовывались капельки воды.

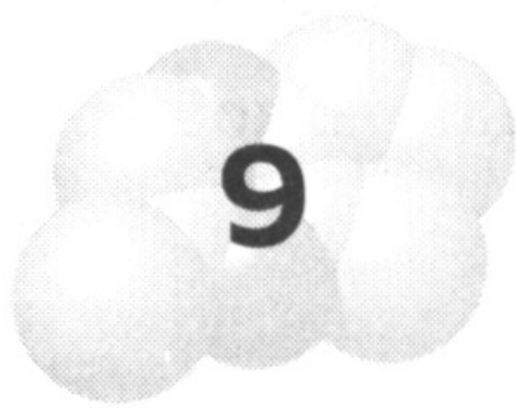
МНОГОЗАДАЧНЫЕ БЕЛКИ

Количество ОСБ и ХСБ, выполняющих и другие задачи помимо химической коммуникации, постоянно растет, потому что ученые постоянно расширяют поле исследований и одну за другой опровергают гипотезы, раньше стоявшие на пути прогресса. Сама идея, что некий инструмент (например, белок) используется только для одной какой-то цели в одном органе и обладает одной специфической функцией, в биологии не работает и в качестве обоснованной гипотезы выступать не должна. Напротив, как только эволюция вырабатывает особенно эффективный прием или механизм, система начинает защищать его от дальнейших изменений.

Очень наглядный пример — родопсин, белок, лежащий в основе функции зрения и регистрирующий свет. Он есть у всех живых существ, от примитивных водорослей до людей, и от вида к виду практически не меняется. Столь полезные инструменты организм адаптирует и под другие задачи, тоже практически не меняя их сути. Так образуется суперсемейство белков. Сам факт, что многие белки организуются в суперсемейства, лучше всего свидетельствует, что природа сумела создать очень успешное соединение, пригодное для выполнения множества не связанных друг с другом задач. Суперсемейство липокалинов, наверное, лучший пример такого явления.

Суперсемейство, к которому принадлежат ОСБ позвоночных, включает также и другие липидо-связывающие белки с иными функциями — в частности, связывающие ретинол и жирные кислоты. К нему относятся даже некоторые ферменты и мембранные белки, а еще — β-лактоглобулин, в изобилии содержащийся в молоке. Его функция нам до сих пор непонятна. Всех их объединяют некоторые общие моменты в последовательности, но прежде всего — очень похожая компактная структура, даже у тех членов семейства, которые лишь очень отдаленно родственны друг другу.

Подобный сценарий (как у липокалинов и ОСБ позвоночных), оказывается, есть и в мире насекомых. ОСБ и ХСБ, судя по всему, лишь самая верхушка айсберга, намекающая, что в области химической коммуникации и за ее пределами существуют и более крупные семейства белков с разными функциями [7].



9

РЕЦЕПТОРЫ, И НЕ ТОЛЬКО ОНИ

От одорантов к эмоциям

ДОЛГОЖДАННОЕ ОТКРЫТИЕ

Мы точно знали, что они существуют, и даже неплохо представляли, как они должны выглядеть.

Это не мешало им ускользать от всех попыток их найти.

Идентификация ольфакторных рецепторов стала результатом целой серии событий. Открытие ОСБ впервые показало, что к обонянию можно применять биохимический подход, а заодно предоставило нам нужные инструменты и даже подсказало маршрут. Но тут на сцену вышла и принялась стремительно развиваться молекулярная биология — уже со своим инструментарием, позволяющим изучать гены и кодирующую белки последовательность ДНК. Это позволило значительно сократить путь к рецепторам. Самым крупным шагом вперед, вероятно, стоит считать изобретение новейших (на тот момент) техник умножения последовательностей (репликации) ДНК, то есть быстрого и несложного получения миллиардов копий. Особенно важно это было для изучения генов с малым количеством копий, например тех, которые кодируют ольфакторные рецепторы.

Именно из-за крошечных объемов этих рецепторов в ольфакторном эпителии многие исследовательские группы, вдохновленные успехами ОСБ, и терпели крах все предшествующее десятилетие. Пользуясь биохимическими методиками, они время от времени получали результаты, но весьма скудные и двусмысленные. Впрочем, никакие другие группы повторить их все равно не смогли. Всякое научное открытие непременно должно быть подтверждено, а ваши результаты — повторены другими учеными; только после этого его принимает научное сообщество. Так как раз получилось с ОСБ — интерес к ним вспыхнул мгновенно после того, как американские коллеги сумели воспроизвести результаты наших опытов.

Ничтожные количества мембранных белков сами по себе уже сильно затрудняли идентификацию. Но еще труднее оказалось иметь дело со слишком большим количеством рецепторов, которых у каждого вида по несколько сотен — согласно имеющейся в нашем распоряжении информации по геному. Все они отличаются друг от друга, но так близки по химическим свойствам, что изолировать их нет практически никакой возможности.

Необычайная сложность ольфакторного кода до сих пор оставалась для большинства ученых загадкой. Обонятельную систему очень хотелось видеть простой и элегантной, подобно зрительной; ученые надеялись, что вся она сводится к нескольким элементарным ощущениям. Увы, очень скоро от этой надежды не осталось камня на камне.

В противоположность этим распространенным представлениям Ричард Аксель и Линда Бак были убеждены, что ольфакторные рецепторы представляют собой огромное мультигенное семейство, — и оказались в итоге совершенно правы. Блестящее интуитивное прозрение! При таком сценарии искать белки-рецепторы биохимическими методами не имело ни малейшего смысла, и эта пара исследователей решила сосредоточиться на соответствующих генах.

В конце 1980-х, когда Бак и Аксель приступили к исследованиям, молекулярная биология уже прочно стояла на ногах.

Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) стремительно набирал популярность благодаря беспрецедентной эффективности в изучении генов с очень низкой экспрессией — именно к таким, как предполагалось, относятся и ольфакторные рецепторы.

Амплификация гена с помощью ПЦР — дело совсем не сложное, если вы уже знаете хотя бы несколько фрагментов его нуклеотидной цепочки. Но с ольфакторными рецепторами все было по-другому. Искать пришлось среди сотен и тысяч разных секвенций, причем не понимая толком, что именно ты ищешь. След был один, да и тот совсем слабый: ученые знали, что некий мембранный белок, называемый G-белком, был ступенькой от обонятельного стимула к восприятию и что G-белки связаны с особым семейством рецепторов, расположенных в клеточной мембране, причем очень интересным способом: они пересекают ее по нескольку раз, следуя попеременно то внутрь клетки, то наружу. Из-за этой своей особенности они называются 7-ТМ (семь трансмембранным) семейством. Уже упоминавшийся родопсин и β-адренэргические рецепторы (занимающиеся регистрацией нейротрансмиттеров) относятся к этому семейству. На тот момент они уже были изучены достаточно хорошо. Бак и Аксель сосредоточились именно на этих рецепторах и приняли их последовательности за шаблон для дизайна коротких сегментов ДНК (праймеров), с помощью которых в ПЦР планировалось выловить какие-нибудь ольфакторные рецепторы.

Да, все выглядит просто и прямолинейно, но на самом деле искать ольфакторные рецепторы примерно так же легко и удобно, как пресловутую иголку в стоге сена. Несколько лабораторий в то время параллельно шли по следу и сотнями проводили ПЦР-эксперименты, постоянно клонируя и выбрасывая гены, в надежде отыскать ту единственную последовательность, которая укажет путь ко всем генам ольфакторных рецепторов, — словно золотоискатели в поисках вожделенного самородка.

В таких ситуациях нужнее всего терпение и настойчивость — умение снова и снова терпеть поражение и не сдаваться. Ну

и конечно, твердая вера в то, что предмет поисков вообще существует на свете и что рано или поздно ты его обязательно найдешь. Линда Бак не только обладала всеми этими качествами, но и лучше других умела сочинять праймеры и ставить эксперименты. Возможно, ей вдобавок сопутствовала удача, но все-таки главным фактором, принесшим успех по истечении трех долгих лет, была стойкость.

Первые свои результаты Линда Бак и Ричард Аксель обнародовали в 1991 году в престижном журнале Cell [1]. Публикация статьи произвела эффект разорвавшейся бомбы. Они практически снесли глухую стену, открыв науке доступ в скрывавшийся за ней целый новый мир. Через 13 лет важность их открытия была признана в мировом масштабе: оба ученых получили Нобелевскую премию в области медицины и физиологии [2].

Всякому, кто занимался обонянием, было ясно, что фрагментарные последовательности, о которых написал Cell, содержат ключ к пониманию всего языка запахов. Многие лаборатории, занимавшиеся поиском ольфакторных рецепторов, с помощью новой информации сделали огромный шаг вперед — да что там шаг, практически прыжок. Другие группы изменили сам подход к проблеме и организовали новые молекулярно-биологические исследовательские центры. То, что каких-то десять лет назад считалось областью ненадежной и рискованной, куда лучше лишний раз не заглядывать, ныне превратилось в святую землю, текущую молоком и медом.

Впервые наука получила прямой доступ к рецепторам, считывающим химическую информацию, записанную в структуре одорантов, и переводящим ее в электрические сигналы, которые, попадая в мозг, порождают эмоции, слова и поведенческие реакции. Линда и Ричард заложили первый, самый важный кирпичик, но сделать предстояло еще очень много. Сложные механизмы, ведущие к воспринимаемым мозгом ощущениям, затейливые нейронные сети, по которым путешествуют обонятельные сообщения, мешая друг другу и взаимодействуя с прочими областями мозга, еще только ждали своего исследователя.

Ольфакторные рецепторы как представители огромного мультигенного семейства

После открытия ольфакторных рецепторов ученые первым делом задались вопросом, сколько же их всего. Было уже ясно, что количество генов, кодирующих эти белки, превышает любые предварительные оценки, сделанные на базе психофизических исследований. Первые полученные данные дали возможность оценить их количество у крыс приблизительно в 1000. Получается, что в плане сложности кода обоняние куда ближе к слуху, чем к зрению.

Позже, уже после расшифровки генома, открывшей доступ ко всем генным последовательностям, количество ольфакторных рецепторов у крыс было пересмотрено: их скорее ближе к 1500, из которых 20% не работает. Их называют псевдогенами, так как в последовательностях у них есть ряд ошибок, делающих экспрессию невозможной. Схожая картина наблюдается у мышей и собак, с 1300 и 1100 генами соответственно. У этих видов около 20% генов, присутствующих в геноме, тоже не доходят до экспрессии. А вот у людей ситуация уже другая. Хотя общее количество генов у нашего вида более 900, находятся в рабочем состоянии и потенциально активны из них менее 350. Этот факт недвусмысленно свидетельствует, что мы постепенно теряем обоняние.

Почему же и как это происходит? В ходе эволюции в генах постоянно происходят случайные мутации — это просто следствие ошибок. Несовершенство воспроизводящего гены механизма — это не проблема; напротив, оно работает во благо нам и играет в эволюции очень важную роль. Эволюция как таковая вообще происходит в основном благодаря случайным ошибкам. Большая их часть не имеет никаких последствий для белка, кодируемого тем или иным геном, так как генетический код по природе своей избыточен, и во многих случаях замена одного-единственного нуклеотида все равно дает триплет, кодирующий ту же самую аминокислоту. Когда меняется аминокислота, мутация может оказаться в итоге благотворной, нейтральной или вредоносной

для жизни и здоровья особи. Естественный отбор определит, какой вариант самый благоприятный, и назначит его победителем. В некоторых случаях замена одного нуклеотида может привести к терминирующему кодону — то есть к сигналу, велящему системе прекратить синтез данного белка, — или к другим проблемам, вследствие которых экспрессия белка все равно будет нарушена. Понятно, что, если белок незаменим или очень важен для жизни, особь может умереть, не успев передать свой генетический материал потомству.

Но если отсутствие белка не подвергает опасности жизнь и здоровье особи, то ущербный ген передается дальше, будущим поколениям, а с ним вместе и мутация.

Люди вообще не слишком полагаются на чувство обоняния. Даже совершенный аносмик может вести нормальную жизнь, ничуть не страдая от этой аномалии в процессе поиска партнера или выбора пищи. Более того, учитывая большое общее количество ольфакторных рецепторов, присутствие среди них горстки неработающих, скорее всего, вообще не будет никем замечено на протяжении всей жизни индивидуума. Это объясняет широкую распространенность псевдогенов в человеческой популяции — по крайней мере, в сравнении с другими млекопитающими. Если взять приматов, там эта тенденция тоже подтверждается: 30% псевдогенов у низших обезьян и 50% — у человекообразных. Что касается людей, то логично было бы предположить (и психофизические исследования до некоторой степени подтвердили эту гипотезу), что у каждого из нас нет как минимум нескольких ольфакторных рецепторов, так что такого явления, как полностью нормальный субъект, в обонянии, в отличие от зрения, просто не существует.

Ольфакторные рецепторы у позвоночных

В процессе поиска ольфакторных рецепторов у какого-нибудь нового вида последовательности дают один заметный бонус — отсутствие интронов. Обычно в гене есть кодирующие сегменты,

экзоны, перемежающиеся ненужными, интронами, которые при построении РНК из ДНК просто вырезаются. На уровне РНК ген (из которого дальше будут получать белок) получается путем сшивания вместе разных фрагментов, которые в геноме могут располагаться довольно далеко друг от друга.

Ольфакторные гены позвоночных в такой редактуре не нуждаются. Мы собираем последовательности сразу на уровне генома, и это сильно облегчает поиски. К тому же ольфакторные рецепторы у позвоночных сохраняются достаточно хорошо, и поэтому, основываясь, скажем, на последовательности крыс, можно относительно легко идентифицировать ольфакторные рецепторы и у других видов позвоночных.

Приведем пример. У данио-рерио (рыба) в геноме есть 133 последовательности, кодирующие ольфакторные рецепторы. Функциональны из них менее 100. А вот у тропической лягушки *Xenopus tropicalis* количество генов приближается к 900, и работают из них 400. Эта лягушка вообще очень интересный вид, и о ней стоит сказать пару слов.

Амфибии ведут двойную жизнь, в воде и на воздухе, и *Xenopus* среди них — не исключение. Имея две личности и две сферы деятельности, с которыми нужно одинаково эффективно управляться, этот вид обзавелся двумя носами. Как ни странно это звучит, у них действительно две назальных полости, которые открываются и закрываются в зависимости от того, в какой среде находится лягушка. В двух носах находятся два набора ольфакторных рецепторов. Те, что в водном носу, по своим аминокислотным последовательностям больше похожи на рецепторы рыб, а те, что в сухопутном, — на рецепторы млекопитающих.

Также довольно необычны в этом отношении простые куры, у которых из большого количества генов (около 550) работают только 80 или даже меньше — совсем как у человека. Ученые до сих пор спорят о том, какую роль в жизни птиц играет обоняние, да и само существование феромонов у них до сих пор под вопросом. Птицы славятся превосходным зрением — чего стоит хотя бы выражение «зоркий, как орел». Многие аспекты птичьей

жизни определяются именно зрением, о чем свидетельствует, например, яркое оперение, стимулируемое половым отбором и нужное самцам для ухаживания за самками. Однако обоняние у птиц, безусловно, есть, и сбрасывать его со счетов нельзя. Самый лучший пример в этом отношении — почтовые голуби, способные летать на огромные расстояния и находить гнездо благодаря записанной в мозгу ольфакторной карте местности. Другие перелетные птицы тоже пользуются обонянием для ориентации в пространстве, а у некоторых видов ученые нашли и предположительные феромоны.

Что происходит, когда дышащие воздухом млекопитающие возвращаются на постоянное жительство в воду, как киты или дельфины? Воздушный нос им больше не нужен, а водный они на этом этапе своей эволюции пока не развили и развить не могут. По большому счету китообразные все аносмики. В этом они на шаг обогнали людей, так как уже успели утратить все свои ольфакторные рецепторы. У китов есть несколько генов ольфакторных рецепторов, но все это псевдогены.

От людей до червячков

Червячком ученые на самом деле прозвали *Caenorhabditis elegans*, крошечную нематоду, едва различимую невооруженным глазом, которая уже больше полувека верно служит полезной и интересной моделью для изучения генетики и эволюционного развития. Эта малютка стала первым многоклеточным организмом, чей геном нам удалось расшифровать в 1997 году. Позднее ее взяли в оборот и нейробиологи: нематода нашла себя в качестве модели для изучения нервной системы — благо она у нее до крайности проста и состоит всего из 302 нейронов, — но это все равно значительная часть организма червячка, который весь насчитывает 959 клеток.

Несмотря на подобную незамысловатость, у *Caenorhabditis elegans* более 500 функциональных ольфакторных генов [3], причем все эти сенсорные рецепторы упакованы в 32 нейрона.

Это означает, что в каждом нейроне у нее по несколько рецепторов, и, следовательно, он способен регистрировать несколько химических веществ. Запахи, улавливаемые одним нейроном, она не в силах отличить друг от друга и вынуждена записывать в одну категорию. Учитывая такие ограниченные ресурсы, червячок разработал для себя крайне эффективную систему, сочетающую способность регистрировать большое количество разных химических структур с чрезвычайно простой анатомией.

Важнее всего то, как особь реагирует на стимул — а не природа стимула как такового. Например, потенциально токсичные соединения могут относиться к химически разным категориям и нуждаются в обширном репертуаре регистрирующих рецепторов, но суть в том, что все они вызывают один и тот же сигнал тревоги, а потому уходят к одному хемосенсорному нейрону и запускают реакцию отторжения. Примерно так же другой сенсорный нейрон отвечает за разные типы пищи, и, хотя различать разные вкусы система не в состоянии, она регистрируется как съедобная, и червячок получает инструкцию «полный вперед». Это похоже на светофор с его элементарными сигналами, которые не нужно никак объяснять.

ОЛЬФАКТОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ И ТРАНСМЕМБРАННЫЕ БЕЛКИ

Настало время представить вам ведущих персонажей ольфакторной сцены и попробовать разобраться в их структуре. Ольфакторные рецепторы — это белки, состоящие из немногим более 300 аминокислот и содержащие семь гидрофобных сегментов, проникающих через клеточную мембрану, подобно родопсину, β-адренэргическому и другим рецепторам. Концевая аминогруппа цепочки (считающаяся начальной точкой отсчета) находится снаружи, в экстраклеточном пространстве, а карбоксильный конец — внутри.

Клеточная мембрана (для тех, кто не знаком с ее структурой) представляет собой двойной слой фосфолипидов. Это такие странные соединения, имеющие гидрофобный хвостик, который состоит из двух длинноцепочных жирных кислот и гидрофильной головки — молекулы фосфорной кислоты, связанной с какой-нибудь маленькой органической молекулой вроде холина. Эти три кислоты удерживает вместе молекула глицерола. Они в чем-то похожи на триглицериды — молекулы, из которых состоит большинство съедобных жиров, таких как растительные и животные масла (в них молекула глицерола привязана к трем жирным кислотам).

Однако из-за присутствия в той же молекуле группы фосфорной кислоты и длинной цепочки жирной кислоты фосфолипиды ведут себя довольно интересно: они одновременно гидрофильны (из-за фосфорной головки) и гидрофобны (из-за жирнокислотного хвостика). В водной среде эти молекулы легко организуются в двойной слой, где головки взаимодействуют с водой, а хвостики — друг с другом (см. рис. 27). Фрагменты такой пленки имеют свойство сворачиваться в шарики, разграничивая закрытое внутреннее пространство и открытое внешнее, причем и там и там содержится вода. Между собой они коммуницировать не могут, так как их разделяет липидный барьер. Примерно так возникли первые клетки, что стало огромным шагом вперед в эволюции жизни на Земле. Именно мембрана дает клетке самостоятельное, обособленное бытие. Клетка по определению представляет собой отъединенное физическим барьером образование, способное к самоумножению.

Однако клеточная мембрана — более сложное и богатое функциями явление; этим простым определением она не исчерпывается. Белки (и наши ольфакторные рецепторы в том числе) сидят на стене этого маленького укрепленного города и проверяют каждого приближающегося гостя, посылая внутрь рапорты. Далее ворота открываются или закрываются сообразно химическим инструкциям, пропуская ионы и прочие молекулы.

Структура ольфакторных рецепторов

Ольфакторные рецепторы взаимодействуют с этим липидным барьером, проходя его семь раз туда и обратно — внутрь клетки и наружу (рис. 27). Именно поэтому в тех местах, где они взаимодействуют с мембраной, у них находятся гидрофобные аминокислоты. Тут все завязано на растворимость. Полярные соединения лучше растворяются в воде; жиры — в масле или в органических растворителях. Сегменты белковой цепочки, особенно богатые гидрофобными аминокислотами, узнать легко: они, скорее всего, будут проходить через клеточную мембрану. Это дает возможность сосчитать количество таких трансмембранных областей и отнести белок к тому или иному классу. Поэтому даже такая простая информация, как аминокислотная последовательность, уже может открыть нам какие-то характеристики неидентифицированного белка. В нынешнюю эру геномов это чрезвычайно важно, так как данные о секвенции мы сейчас получаем задолго до того, как можем выдвинуть гипотезу о физиологическом назначении белка.

Но давайте вернемся к структуре ольфакторных рецепторов и попробуем разобраться, как им удается распознавать молекулы разных пахучих веществ. Все рецепторы, принадлежащие к семейству 7-ТМ, обладают похожей компактной структурой. До сих пор нам удалось в экспериментальном порядке разрешить только трехмерную форму родопсина и пары других рецепторов, так что все остальные модели носят гипотетический характер и основываются на том, что мы знаем о родопсине. В общем и целом он состоит из семи сегментов в виде α-спиралей, пересекающих мембрану и упакованных вместе, как пачка карандашей. Они связаны между собой петлями неупорядоченных структур, попеременно погружающихся то в интраклеточную, то в экстраклеточную жидкость. Плотная упаковка семи спиралей тем не менее оставляет внутри канал, в котором, как считают исследователи, улавливаются и распознаются молекулы пахучего вещества.

Во всяком случае, там оказывается перманентный лиганд родопсина — ретиналь. Ретиналь — это альдегид из 20 атомов углерода, обладающий довольно сложной архитектурой, воспроизводящей половину структуры β-каротина, пигмента, часто встречающегося в растениях. Из-за большого количества переменных двойных связей он может поглощать свет в видимой области спектра. Когда это происходит, цепочка ретиналя закручивается вокруг одной из двойных связей. Поскольку ретиналь прочно соединен с молекулой родопсина ковалентной связью, подобный оборот вызывает конформационные изменения в белке, который продуцирует такую же метаморфозу внутри клетки, взаимодействуя с G-белком. На рисунке 26 показана структура родопсина и две формы ретиналя.

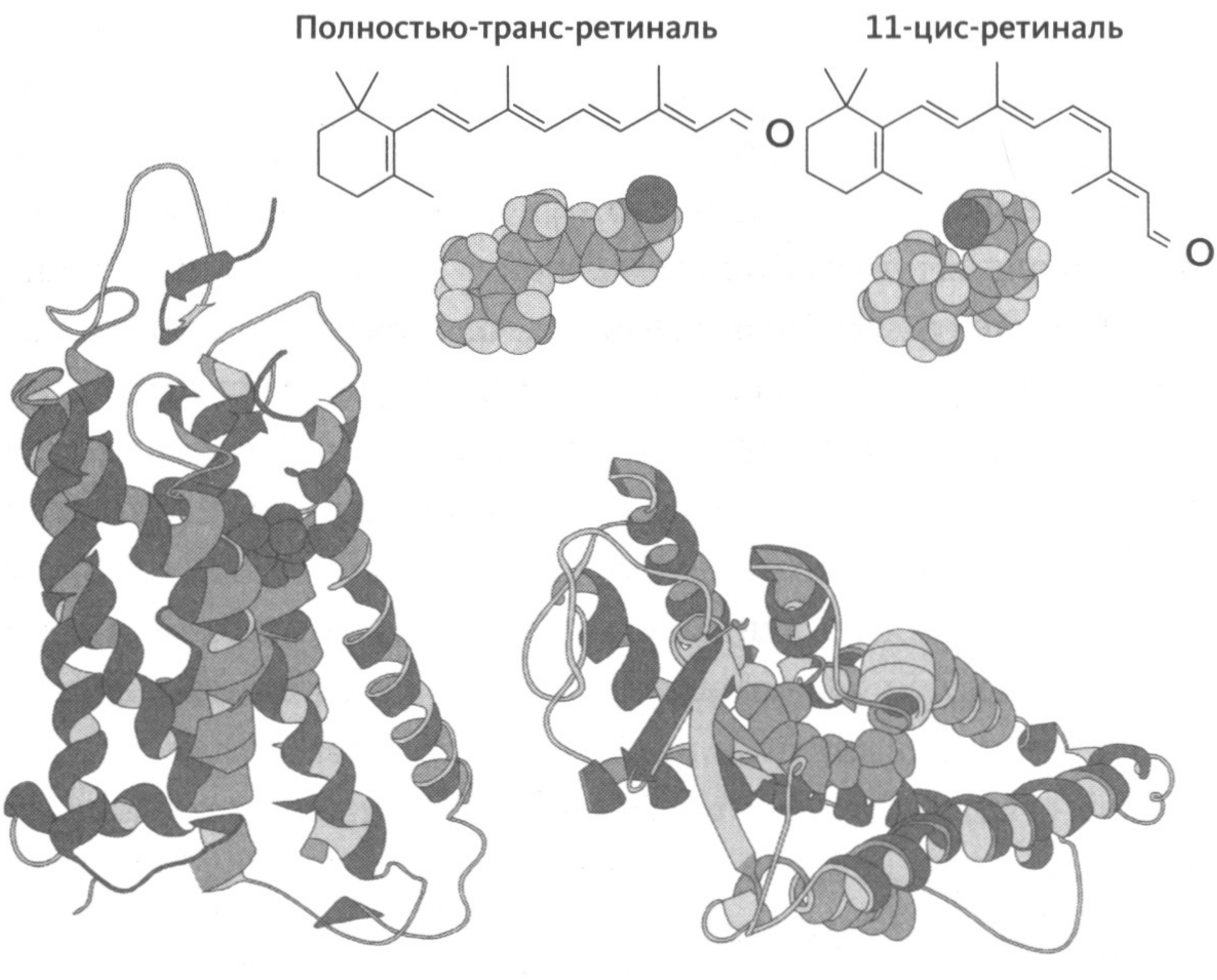


Рисунок 26. Две проекции коровьего родопсина, связанного с молекулой ретиналя. Ретиналь изомеризируется из полностью-транс-формы в 11-цис-форму под воздействием фотона света. Это вызывает конформационные изменения в родопсине, который в результате порождает в клетке электрический сигнал.

Хотя родопсин и ольфакторные рецепторы совершенно различны по функциям (первый регистрирует свет, а вторые — летучие молекулы), механизм действия у них более-менее одинаков.

Рецепторы одорантов чувствуют присутствие посторонней молекулы, взаимодействуя с ее сердцевиной и меняя ее конформацию; родопсин, в свою очередь, регистрирует оборот, вызванный светом в молекуле ретиналя, и меняет свою конформацию. Родопсин в этой ситуации выступает в роли химического сенсора — если считать две формы ретиналя двумя разными молекулами, что вполне обоснованно.

ОТ МОЛЕКУЛЯРНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ К ЭЛЕКТРИЧЕСКИМ СИГНАЛАМ

Когда молекулы одоранта достигают поверхности ольфакторных нейронов, их блокируют ольфакторные рецепторы, сидящие в клеточной мембране подобно стражам, встречающим гостей и сообщающим об их прибытии в клетку. Рецепторы распознают пахучие молекулы на основании формы, размера и прочих химических характеристик. Затем химическая информация преобразуется в электрический сигнал, который уже гораздо легче измерить, усилить и обработать, — примерно как электрические токи в цепи компьютера или какого-нибудь электронного инструмента. Преобразование осуществляется посредством серии ферментных реакций, которую запускает изменение конформации рецептора, принимающего в свою структуру маленькую органическую молекулу — в нашем случае одорант.

Ольфакторные рецепторы посылают сообщения внутрь клетки

Поимку молекулы одоранта ольфакторным рецептором из всех биохимических элементов первым регистрирует G-белок — сложный фермент, состоящий из трех субъединиц, пре-

бывающий в физическом контакте с рецептором. Простимулированный конформационным изменением рецептора, G-белок инициирует ферментный каскад — серию химических реакций, ведущих к производству больших количеств циклического АМФ. Эта растворимая молекула перемещается внутри клетки (в нашем случае ольфакторного нейрона) и связывается с ионными каналами, открывая их, почти как ключ открывает двери.

На рисунке 27 показаны основные этапы ольфакторного преобразования.

Эти каналы представляют собой белки с очень сложной структурой. Они работают своеобразными отверстиями в мембране, по которым могут перемещаться специфические ионы. Открытие каналов приводит к притоку ионов снаружи внутрь и наоборот, в результате чего клетка деполяризуется. На практике электрический потенциал клетки стремительно понижается из-за дисбаланса ионов между ее внутренним и внешним пространством. В целом получается так, что химическое взаимодействие одоранта с его специфическим рецептором порождает электрический импульс. Перевод химического сообщения

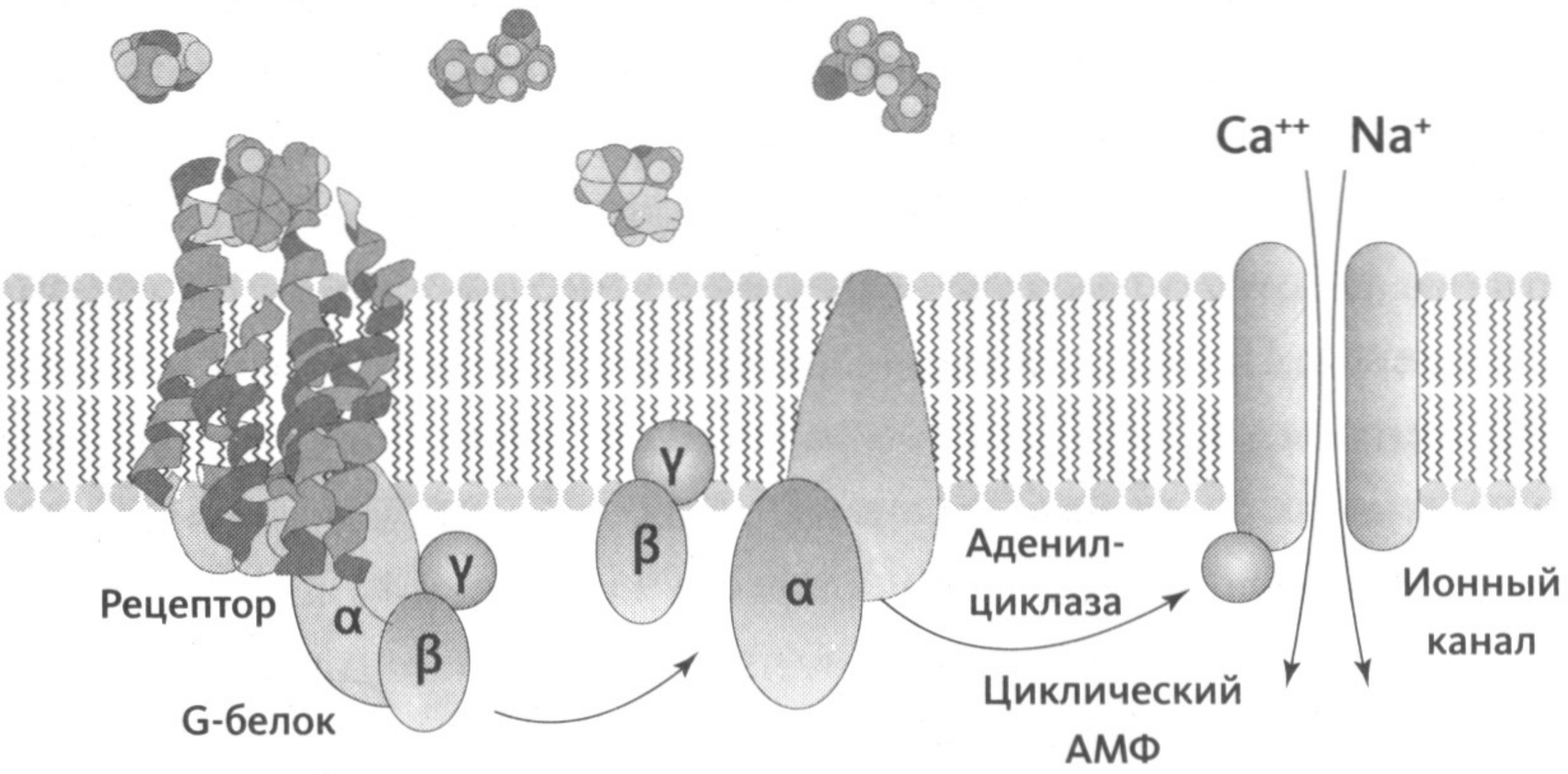


Рисунок 27. Основные этапы ольфакторного преобразования. Взаимодействие молекулы одоранта с ольфакторным рецептором вызывает отделение G-белка, который активирует аденилциклазу. Продукт этой реакции, циклический АМФ, вызывает открытие ионного канала, что ведет к деполяризации нейрона и возникновению электрического сигнала.

в электрический сигнал, который затем можно дополнительно усилить, обработать и сравнить, — ключевой процесс, соединяющий внешнюю среду с мозгом [4].

СПЕЦИАЛЬНЫЕ ИНСТРУМЕНТЫ ДЛЯ ВОСПРИЯТИЯ ФЕРОМОНОВ

Вомероназальный орган, о котором мы уже говорили ранее, — это небольшая полость системы «тупик», имеющаяся у большинства позвоночных и предназначенная для регистрации специфичных для данного вида феромонов. Это практически второй нос или, если угодно, третий основной хеморецепторный орган. Подобно носу и языку, эта область оснащена рецепторами — все теми же G-парными 7-TM белками. На самом деле в вомероназальном органе есть два класса рецепторов — V1R и V2R. Первый класс ближе по размеру и структуре к ольфакторным и вкусовым рецепторам, хотя их аминокислотные цепочки совсем другие. Второй содержит, помимо области с семью трансмембранными спиралями, еще один домен, такой же крупный, как сердцевина белка, и выходящий во внеклеточное пространство. Эта часть белка считается потенциальной связывающей зоной для феромонов белковой природы. Белки с феромональными свойствами, широко распространенные у дрожжевых грибов и рептилий, судя по всему, в ходу и у мышей [5]. В главе шестой мы уже говорили о том, что ОМБ, мышиные мочевые белки, запускают физиологические изменения у юных самок, ускоряя их созревание. Не так давно еще один член того же семейства, дарсин (названный так в честь мистера Дарси, героя «Гордости и предубеждения» Джейн Остин), по сообщениям ученых, показал феромональную активность [6].

Но что насчет людей? У нас есть такой вомероназальный орган? Это очень важный вопрос, так как из него вытекает еще один — о самой возможности феромональной коммуникации у нашего вида. Но подождите, обо всем этом мы поговорим позже, в десятой главе.

ВКУС ЕДЫ

Мы уже говорили о том, что в отличие от обонятельного вкусовой язык основан на очень простом алфавитном коде, состоящем всего из пяти букв. Абсолютно все вкусовые ощущения можно отнести к сладким, горьким, соленым, кислым и умами. Столь же простая система повторяется и на уровне белков-рецепторов, эти ощущения регистрирующих. Здесь мы снова встречаем 7-TM рецепторы, сходные с ольфакторными и тоже парные G-белкам. Процедура, ведущая к открытию ионных каналов и генерации электрического потенциала, тоже идентична ольфакторной.

Но сама система гораздо проще: один-единственный рецептор для сладких соединений, один — для умами и несколько — для горьких веществ. С соленым и кислым вкусом все еще элементарнее: в этих случаях ионные каналы активируются непосредственно солями и кислотами.

Горечь как предупреждающий сигнал

Горький вкус часто служит предупреждающим сигналом, так как связан с потенциально токсичными веществами. Избегающее поведение как реакция на горький вкус развилось эволюционно по той простой причине, что особи, не воспринимающие вкус ядовитых растений (или считающие его приятным), заканчивали жизнь раньше, чем успевали передать свои гены следующему поколению. В природе встречаются тысячи алкалоидов и других горьких на вкус соединений.

У разных видов разное количество вкусовых рецепторов: от трех у кур до 50 у амфибий. У человека их по меньшей мере 25. Они называются T2R (вкусовыми рецепторами класса 2); за аббревиатурой обычно следует цифра. Эти рецепторы находятся во вкусовых почках желобовидных сосочков, расположенных в задней части языка, а их стратегия во многом схожа с хеморецепцией у червячка. Вместо одного типа белка-рецептора на сенсорную клетку, как в обонянии, мы имеем здесь сразу по

несколько горьких рецепторов в одной вкусовой почке. Информация вследствие этого становится размытой и неспецифичной, но само сообщение звучит предельно ясно: от этого вещества нужно держаться подальше. Простая система иногда бывает преимуществом.

Тогда почему же, спросите вы, многие ценят горький вкус темного шоколада, кофе, некоторых овощей и диджестивов? За долгие годы эволюции мы узнали, что немало горьких продуктов совершенно безопасны для здоровья, а культура научила нас их любить. Заметьте, что дети не любят ничего горького, а вот сладкое обожают с рождения. Как же нам удается различать оттенки горечи? Хотя в одной вкусовой почке расположено сразу по несколько рецепторов, не все они собраны в пучок, так что некоторое различение все-таки возможно. Однако отличить, скажем, темный шоколад от кофе без сахара нам, скорее всего, помогают ольфакторные ноты, сопровождающие вкусовую основу, — именно они обогащают вкусы и делают каждый из них уникальным.

Сладкий вкус и умами служат индикаторами хорошей пищи

Сладкий вкус и умами (вкус глутамата, доминирующего в мясном бульоне) регистрируются даже еще более простой системой. У нас всего три рецептора первого типа, T1R 1, T1R 2 и T1R 3. Эти три элемента формируют гетеродимеры, представляющие собой уже реальные активные рецепторы: сочетание T1R 1 и T1R 3, например, регистрирует умами, а димер T1R 2 и T1R 3 — химические вещества со сладким вкусом.

Довольно неожиданно, что один-единственный вкусовой рецептор работает с таким широким спектром сладких веществ. Сахара, такие как глюкоза и сахароза, структурно очень сильно отличаются от сахарина, аспартама и цикламата — искусственных подсластителей, которые в 50–300 раз слаще сахарозы. Белки (например, тауматин и монелин) тоже могут быть очень

сладкими — в 1000 раз слаще сахарозы. Всем этим структурам, разным по размеру, полярности и химическим группам, определенно нужен целый ассортимент специализированных рецепторов — таково было общепринятое мнение, разбитое в пух и прах средствами молекулярной биологии и геномного секвенцирования, продемонстрировавшими, что все эти химические вещества улавливаются только одним рецептором. Позднее молекулярное моделирование наглядно показало, каким образом это осуществляется на практике.

Соли, кислоты и прямые каналы

Еще две вкусовые модальности, соленая и кислая, не работают ни с одним рецептором вышеописанного типа. Они представляют собой просто ионные каналы, измеряющие концентрацию солей и кислот. Когда мы едим что-нибудь соленое, концентрация ионов натрия снаружи клеток нашего языка увеличивается и становится выше, чем внутри. Тогда в клетках открываются избирательные ионные каналы, пропускающие ионы натрия внутрь, балансируя таким образом концентрации по обе стороны мембраны. Это меняет электрический заряд клетки и порождает сигнал.

Точно так же мы регистрируем избыток ионов водорода и получаем сигнал, который толкуем как кислый вкус. Да, у нас в языке имеется встроенный измеритель кислотности. Поэтому наш вкус не умеет распознавать разные кислоты — он не отличит уксусную кислоту от лимонной, — а только измеряет уровень кислотности как таковой. Поймите меня правильно: мы вполне в состоянии ощутить разницу между уксусом и лимонным соком (как и между разными сортами уксуса), но только благодаря обонянию. Без сопутствующих летучих веществ, стимулирующих обоняние, все кислые соединения были бы для нас решительно на одно лицо.

Если вы желаете узнать больше о молекулярных аспектах вкуса, рад предложить вашему вниманию несколько превосходных исследований [7].

И НЕ ТОЛЬКО В НОСУ

Одной из важнейших гипотез, оказавшихся полезными Ричарду Акселю и Линде Бак в поиске ольфакторных рецепторов, стало предположение, что соответствующие гены должны присутствовать только в обонятельных тканях или, по крайней мере, в хемосенсорных органах. Однако вскоре после их эпохального открытия был опубликован материал, сообщавший, что ольфакторные рецепторы неожиданно обнаружились в клетках спермы [8]. Принять этот необычный факт оказалось нелегко; первым делом все решили, что в эксперименте были погрешности. Однако данные были предельно ясны и основательны, к тому же их неоднократно подтвердили последующие исследования.

Как только наука смирилась с открытием, догадаться о том, что именно ольфакторные рецепторы делают в сперме, было уже несложно. Обоняние — только один из аспектов хеморецепции. Клетки коммуницируют друг с другом и с окружающей средой. Само формирование живого организма напрямую зависит от этой сети сообщений, которыми постоянно обмениваются его структурные части. Клетки собираются вместе, чтобы создать тот или иной орган, и им нужно договориться между собой, назначить роли, распределить обязанности. С этой целью они начинают дифференцироваться и строить сложную систему. Точно так же муравьи общаются на химическом языке, раздавая и принимая задачи и выполняя разные функции в пределах макрообщества муравейника, образуя таким образом что-то вроде суперорганизма, о котором мы уже говорили в главе пятой.

Клетки спермы руководствуются запахом

Сперматозоиды ищут путь к яйцеклетке — в этом их назначение и судьба. Поиск обычно бывает долог, труден и осложнен серьезной конкуренцией. Только один из миллионов, отправившихся в путь, в конце добьется успеха. Чтобы найти самую короткую дорогу, требуется эффективный компас — или лучше будет

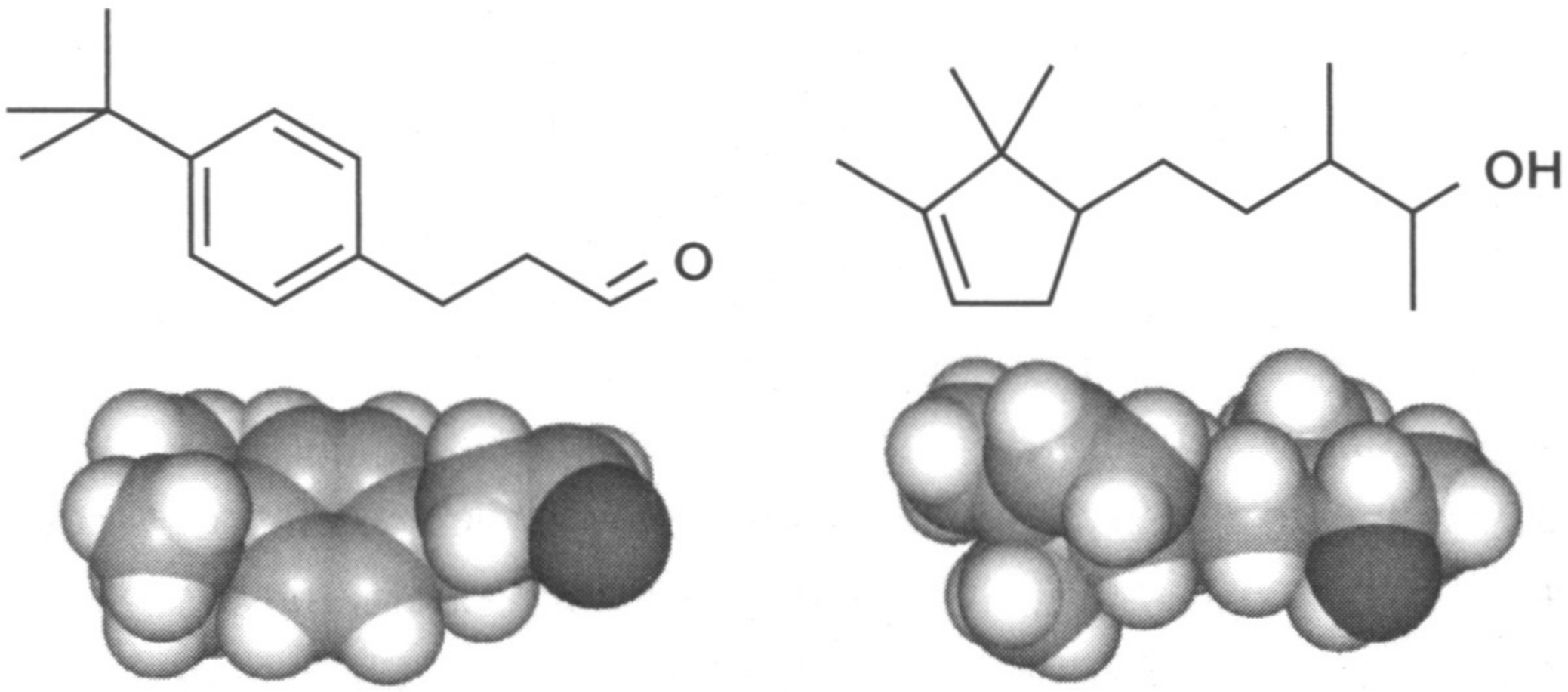
сказать, навигатор. Такой навигатор существует и имеет химическую природу: сперматозоиды плывут к цели, руководствуясь нюхом, — подобно бактериям, стремящимся к пищевому градиенту (этот процесс называется хемотаксисом).

Но почему изо всех рецепторов они решили пользоваться именно ольфакторными? А почему бы им и не пользоваться ольфакторными рецепторами, раз они так эффективны и их гены уже присутствуют в ДНК? Природа, как вы помните, вообще склонна решать разные задачи одними и теми же способами, если эти способы оказались эффективными и достаточно гибкими с функциональной точки зрения.

Но тогда возникает вопрос: что же сперматозоиды чуют? Что они улавливают этими своими рецепторами? Возможно, термин «обоняние» в этом контексте не совсем подходит, но они и в самом деле ощущают присутствие определенных молекул — своеобразных дорожных знаков, отмечающих правильный маршрут к яйцеклетке. Довольно странно, что в эпоху геномов, компьютеров и нанотехнологий мы все еще не знаем, как пахнет яйцеклетка для сперматозоида. Тем не менее она сама или ее непосредственное окружение наверняка испускает некие молекулы, привлекающие сперматозоиды, — а иначе они не плыли бы с такой скоростью в нужном направлении.

Один из пионеров ольфакторных исследований, Ханс Хатт, и его сотрудник, Марк Шпер, из Бохумского университета (Германия) попытались подойти к этому вопросу окольным путем. Они взяли специфический ольфакторный рецептор человека, который сумели выделить из некоторых клеточных линий, и идентифицировали ряд химических веществ, способных его активировать. По странному совпадению, лучшим лигандом оказался бургеональ, синтетический компонент с ароматом ландыша, присутствующий во многих парфюмерных формулах (рис. 28).

Тот факт, что этот одорант может стимулировать рецептор, Хатт и Шпер продемонстрировали на живых клетках, наблюдая прохождение ионов кальция через ионные каналы, открытые ответом рецептора на одорант [9]. Позднее уже другие



Бургеональ
(ландышевый запах)

Сандалор
(сандаловый запах)

Рисунок 28. Лиганды ольфакторных рецепторов, не участвующих в хеморецепции. Бургеональ — отличный лиганд для ольфакторных рецепторов, присутствующих в клетках спермы. По всей вероятности, он участвует в хемотаксисе сперматозоида к яйцеклетке. Сандалор связывается с другим человеческим ольфакторным рецептором, участвующим в раке кожи.

исследования доказали, что сперматозоиды действительно плывут на этот запах. Подобный же сценарий существует у мышей. Тем самым мы практически идентифицировали природный запах, заставляющий сперматозоиды неистово устремляться к яйцеклетке. Увы, химическая природа этого явления по сей день остается невыясненной.

Ольфакторные рецепторы и рак

У ольфакторных рецепторов спермы оказался в запасе еще один сюрприз. Есть доказательства в пользу того, что они помогают контролировать рак простаты. Еще один ольфакторный рецептор, не тот, который обсуждался до сих пор, был обнаружен сразу и в простате, и в носу. Он известен как биологический маркер опухолевых образований простаты: его экспрессия в тканях подобного рода значительно возрастает.

Та же самая группа Ханса Хатта, изучавшая сперматозоиды, решила поглубже исследовать механизм его действия и выяснила,

что он умеет связывать ряд стероидов и ряд терпеноидов. В особенности β-ионон, натуральное соединение с запахом фиалки (рис. 9), которое оказалось ингибитором этого рецептора и способно угнетать разрастание клеток предстательной железы при добавлении к их культуре [10].

Возможно, в будущем нам откроются способы лечить опухоли с помощью ароматов и цветочных экстрактов. Эта идея больше не кажется плодом фантазии.

А тогда, в 2004 году, вышла статья, где говорилось о способности β-ионона и гераниола сокращать опухолевые образования груди, хотя с ольфакторными рецепторами этот феномен тогда никто не увязал.

Еще одно, более недавнее исследование привело доказательства в пользу того, что ольфакторные рецепторы и вправду могут влиять на разрастание клеток. На сей раз команда Ханса Хатта исследовала клетки кожи и обнаружила еще один ольфакторный рецептор, также обитающий в носу и чувствительный к сандаловому одоранту, сандалору (рис. 28). Будучи добавлен к клеточной культуре, он стимулировал ее дифференциацию, а помещенный на рану — способствовал исцелению. Ученые наглядно продемонстрировали, что эти эффекты связаны с ольфакторным рецептором: все они немедленно прекратились, стоило только заблокировать соответствующий ген и тем самым синтез рецептора [11].

Ольфакторные рецепторы везде и всюду

В последнее время многие исследователи сообщают об обнаружении ольфакторных и вкусовых рецепторов в самых разных тканях и органах. Так, рецепторы горького вкуса нашлись в трахее и других клетках дыхательных путей. Те же исследования показали ряд лечебных эффектов горьких соединений в терапии астмы и позволили предположить, что эти вещества можно использовать как новый вид лекарств.

Присутствие вкусовых рецепторов в желудочно-кишечном тракте связали с сенсорными функциями пищеварительной

системы. Еще даже до этих исследований рецепторы нейротрансмиттеров были найдены в кишечнике, из-за чего этот орган даже прозвали вторым мозгом.

Вкусовые и обонятельные рецепторы были обнаружены в сердце, легких, поджелудочной железе, почках и некоторых областях мозга. Кажется, куда ни глянь в человеческом организме, обязательно их найдешь. По этой причине кое-кто даже полагает, что название «обонятельные» и «вкусовые» никуда не годится, хотя того факта, что абсолютное большинство ольфакторных рецепторов находится все-таки в носовой полости, никто не отменял. Как и в случае с ОСБ, чье семейство и у насекомых, и у млекопитающих включает несколько разновидностей, функции которых никак не связаны с хемодетекцией, на ольфакторные рецепторы нужно смотреть шире и считать их тем, что они есть — большим мультигенным семейством, в которое входят вещества с несвязанными между собой функциями.

ОЛЬФАКТОРНЫЕ РЕЦЕПТОРЫ У НАСЕКОМЫХ

Если выловить ольфакторные рецепторы у разных видов позвоночных, опираясь на первую секвенцию, идентифицированную у крысы, было довольно легко, то на поиски гена, кодирующего ольфакторные рецепторы у насекомых, ушло восемь лет. Дело в том, что эти последовательности совсем другие, нежели у позвоночных, и накопленная до тех пор информация была в целом малополезна. Но в конце концов и здесь науку ждал успех, хотя и благодаря совершенно другому подходу.

Поиск основывался на частичных геномных данных плодовой мушки *Drosophila melanogaster*. В 1999 году Джон Карлсон с помощью довольно изощренного информатического подхода сумел получить серию секвенций, которые, как вскоре было подтверждено, действительно кодировали ольфакторные рецепторы. Почти одновременно с ним Лесли Воссхол и Ричард Аксель получили те же результаты, но пользуясь другим методом [12].

Ольфакторные рецепторы насекомых все еще принадлежат к семейству 7-ТМ. Однако они радикально отличаются от таковых у млекопитающих — и не только аминокислотными последовательностями. Первое, что удивило в них ученых, было расположение в клеточной мембране: они сидят в ней вверх тормашками, то есть С-концом наружу и N-концом внутрь. Важное следствие такой топологии состоит в том, что область рецептора, предположительно взаимодействующая с G-белком (основываясь на знаниях, полученных на материале позвоночных), находится снаружи клетки. Хотя, с другой стороны, у нас нет никаких данных, подтверждающих участие G-белков в преобразовании химического сигнала у насекомых.

А как же специфическое взаимодействие с одорантами, ионные каналы и электрические импульсы? Ученые предположили, что те же самые рецепторы и выступают в роли ионных каналов. На самом деле они ассоциируются с одним конкретным членом этого семейства, на редкость хорошо сохранившимся у всех отрядов насекомых и именуемым «ОРКО» (ольфакторный рецептор корецептор). Присутствие ОРКО добавляет чувствительности и специфичности всем прочим ольфакторным рецепторам. Вероятнее всего, взаимодействие между двумя белками должно происходить на мембране.

Еще одним сюрпризом стало малое, в сравнении с позвоночными, количество этих рецепторов у насекомых. У дрозофилы их всего около шестидесяти — столько же у нее и вкусовых рецепторов. Если помните, различие между обонянием и вкусом у насекомых основывается не на анатомии. Ольфакторные сенсиллы у них расположены не только на антеннах, но и на ротовых органах, на ногах, а у некоторых видов даже и на крыльях. Точно так же и вкусовые сенсиллы были найдены на самых разных частях тела. Корректнее будет говорить о хеморецепции, включающей оба аспекта — и регистрацию летучих молекул, и контактное химическое детектирование, работающее с нелетучими соединениями, такими как сахара, соли, растительные алкалоиды и длинноцепочные углеводороды, часто присутствующие на

кутикуле у насекомых. Количество обонятельных и вкусовых рецепторов у разных насекомых варьируется, но порядок остается тем же. Исключения крайне немногочисленны. Более широкий репертуар до сих пор удалось найти только у птеромалиды *Nasonia vitripennis* с ее тремястами генами, кодирующими ольфакторные рецепторы, и пятьюдесятью восемью, кодирующими вкусовые (среди тех и других 20–25 % составляют псевдогены).

ОТ РЕЦЕПТОРОВ К ОЛЬФАКТОРНЫМ ОБРАЗАМ

Запутанный клубок электрических проводов

Мы с вами пронаблюдали, как ольфакторное сообщение, закодированное в структурных параметрах молекул пахучего вещества, расшифровывается и переводится в электрические импульсы. Всем этим занимается сложная машинерия ольфакторных нейронов. Они представляют собой физический интерфейс между внешней средой и мозгом, или, если угодно, окошко из мозга в мир запахов. С тем же успехом их можно представить себе как команду высокопрофессиональных синхронных переводчиков, транслирующих химический текст в электрические сигналы, с помощью которых нейроны сообщаются друг с другом.

Теперь давайте последуем за этими сигналами по внутренней электропроводке от периферийных устройств к самому мозгу. Связи эти запутанны и многообразны; они постоянно перенастраиваются, чтобы включить новую, приходящую извне информацию, и поддерживают корреляции с данными, уже хранящимися в памяти. Об обработке и взаимодействиях ольфакторного сигнала с другими сигналами по пути к высшим областям мозга мы знаем очень мало — пока он вдруг не становится осознанным опытом. Чтобы понять, как все это происходит, нам нужна помощь других дисциплин, и не только биохимии, молекулярной биологии, нейробиологии и электрофизиологии, но также и психологии — чтобы соотнести физиологические данные с эмоциями и поведением, — и информатики с математикой — чтобы

постичь логику, стоящую за хитросплетением нейронных связей, и язык, которым пользуется мозг, чтобы эффективно обрабатывать получаемые от носа данные.

Изучая ольфакцию на разных уровнях и понимая, какими стратегиями пользуется нервная система для обработки обонятельной информации, мы когда-нибудь сможем собрать искусственный аппарат, способный делать химический анализ окружающей среды в реальном времени — совсем как наш нос.

От носа к мозгу: первые шаги

Итак, давайте проследим, каким путем движется электрический сигнал от первичных ольфакторных нейронов к соответствующим областям мозга. Длинные хвостики ольфакторных нейронов, аксоны, проходят через этмоид (решетчатую кость), расположенную в верхней части носа, и оказываются в мозгу. Их цель — две ольфакторные луковицы, одна из которых находится слева, а другая справа. Они похожи на виноградные грозья — маленькие бусинки-гломерулы, собранные в компактные структуры.

Любопытно, что все нейроны, экспрессирующие один и тот же ольфакторный рецептор и, следовательно, реагирующие на одни и те же запахи, сходятся к одним и тем же гломерулам. Представьте себе больше 1000 тонких проводков, идущих от сравнительно обширной области обонятельной слизистой, которые все сходятся в одну крошечную точку на обонятельной луковице. Теперь повторите эту проводную схему для нескольких сотен типов нейронов. Вы получили запутанный клубок проволоки, выглядящий как один большой сплошной хаос, в котором отдельные аксоны каждого нейрона отлично находят себе дорогу к правильным гломерулам, совершенно не нуждаясь ни в светофорах, ни в дорожных знаках.

Вы удивитесь еще больше, когда вспомните, что ольфакторные нейроны постоянно обновляются. Старые нейроны отправляются в утиль; стволовые клетки ольфакторного эпителия

бесперебойно поставляют новые. Этим новорожденным нейронам полагается вырастить собственные аксоны и отправить их правильным путем формировать правильные связи. Ученые считают, что аксоны ведут к гломерулам все те же ольфакторные белки-рецепторы. Эти белки действительно присутствуют в аксонах, где, понятное дело, ни при каких обстоятельствах не могут войти в контакт со стимулами из окружающей среды.

Однако эта утонченная и эффективная система, разумеется, может дать сбой. В бытность мою в Калифорнии коллега рассказал мне один случай — это единственный известный мне кейс подобного рода.

В результате автокатастрофы у женщины сместился этмоид. Все аксоны ее ольфакторных нейронов, само собой, были оборваны, и в результате она полностью потеряла обоняние. Через несколько недель женщина начала выздоравливать, и обоняние к ней постепенно вернулось. Но лучше бы оно этого не делало: все запахи у нее теперь перепутались. Вообразите: смотреть на прекрасный стейк и обонять навоз или пить апельсиновый сок, который воняет тухлой рыбой. Впрочем, в конце концов леди поправилась полностью и заново обрела способность нормально интерпретировать запахи. До сих пор непонятно, сумели ли ее ольфакторные нейроны восстановить правильные связи или это мозг перепрограммировал сигналы согласно хранящейся в памяти информации.

Очень эффективное умножение

Одна из задач всей этой сложной машинерии — добиться значительного усиления периферийного сигнала, по меньшей мере в 1000 раз, путем огромного числа «входов» от индивидуальных нейронов. При этом сигналы становятся гораздо чище, так что распознавать удается даже самые слабые из них.

Работая со слабыми электрическими сигналами, мы обычно усиливаем их до желаемых пределов, однако вместе с ними усиливается и так называемый фоновый шум — рандомные

сигналы, порождаемые инструментом, который по природе своей несовершенен и может спонтанно реагировать даже в отсутствие каких бы то ни было стимулов. Точно так же и ольфакторные рецепторы страдают от фонового шума, препятствующего распознаванию слишком слабых сигналов (то есть таких, чья «громкость» равна «громкости» шума). Если сложить вместе сигналы от тысяч нейронов, мы не только усилим сигнал, но и ослабим шум, что еще более важно. Когда пахучее вещество стимулирует много ольфакторных рецепторов определенного типа одновременно, спонтанные реакции становятся случайными и эти фоновые сигналы от индивидуальных нейронов начинают отменять друг друга.

Похожие тактики применяются при некоторых видах спектроскопии, когда один и тот же спектр записывается много раз, и все данные сводятся вместе, тем самым усиливая настоящие сигналы и уменьшая фоновый шум, характерный для любого электронного инструмента.

Визуализация связей

Возникает естественный вопрос: как можно представить себе эту сложную сеть контактов, о которой мы недавно говорили? Ответ — благодаря современным техникам молекулярной биологии, позволившим нам добавлять, удалять, изменять и соединять гены, получая в итоге трансгенные организмы с новыми характеристиками. Даже сегодня эти техники далеко не столь просты и прямолинейны, как нам бы хотелось, что уж говорить о 1990-х, когда Питер Момбертс, работавший в то время с Ричардом Акселем, сумел впервые выделить ген, кодирующий фермент, и связать этот ген с одним из 800 мышиных ольфакторных рецепторов.

Ему удалось получить трансгенную мышь, у которой всякое появление определенного ольфакторного рецептора сопровождалось и выделением фермента [13]. Чтобы увидеть фермент, а вместе с ним и его специфический рецептор, достаточно было

добавить к сегменту ольфакторного эпителия химическое вещество, окисляемое этим ферментом, — оно становилось синим и оттого видимым. В результате на поверхности ольфакторного эпителия появлялись очень тонкие синие линии, которые затем устремлялись к мозгу, проходили сквозь решетчатую кость и сливались в точку на обонятельной луковице (см. рис. 29). Еще более впечатляющая картина получилась, когда удалось присоединить ген флуоресцентного белка (ЗФБ: зеленого флуоресцентного белка) к гену, кодирующему ольфакторный рецептор. Сеть связей теперь можно было увидеть даже на свежей ткани, просто осветив образец ультрафиолетовым светом.

У насекомых, несмотря на радикально другую архитектуру антенн и сенсилл по сравнению с ольфакторной слизистой позвоночных, связи организуются примерно по той же схеме.

Значительная часть переднего мозга насекомых занята антенными, или обонятельными долями, — эквивалентом ольфакторных луковиц, тоже состоящим из собрания гломерул. Ричард Аксель и его группа взяли плодовую мушку *Drosophila melanogaster* и воспроизвели модель связей, очень похожую на мышь Питера Момбертса. На основании обширного пакета данных было установлено правило, одинаковое для позвоночных и насекомых, что всякий ольфакторный нейрон экспрессирует только один тип ольфакторного рецептора и что все нейроны, показывающие один рецептор и, следовательно, реагирующие на один запах, сходятся к одной гломеруле.

Ольфакторный образ в обонятельной луковице

Исходя из этого допущения (в значительной степени подтвержденного экспериментально), можно с помощью воображения воспроизвести карту ольфакторных ответов на уровне луковицы и даже представить себе некий образ для каждого типа запаха. Насколько же сложна будет такая карта? На этот вопрос легко ответить — благодаря технике, позволяющей клеткам загораться светом в ответ на стимул.

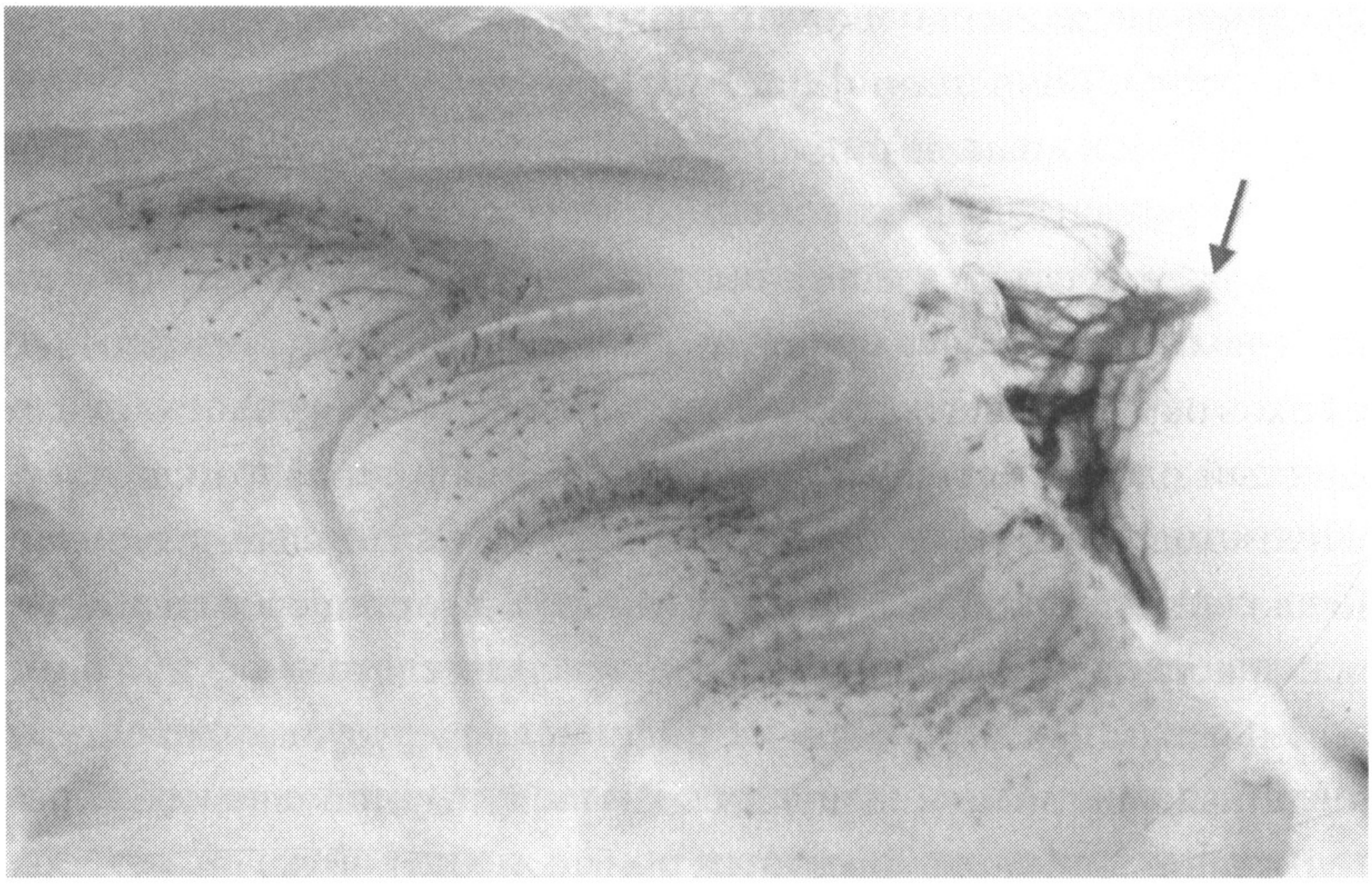


Рисунок 29. Визуализация нейронных связей между ольфакторной слизистой и ольфакторной луковицей. Питер Момбертс вывел трансгенную мышь с геном, кодирующим фермент, связанный только с одним из почти 1000 ольфакторных рецепторов. Всякий раз при экспрессии рецептора присутствовал и фермент, а его активность регистрировалась химическим маркером синего цвета. Так исследователям удалось визуализировать сложную систему связей от крошечных точек слева (это концы ольфакторных нейронов, выходящие во внешнюю среду) до одной-единственной точки справа (на нее указывает стрелочка), в которой сливаются все сигналы. Провода (длинные аксоны ольфакторных нейронов) проходят через решетчатую кость (белая зона справа) и входят в мозг, где их ждет первая остановка на пути — ольфакторные луковицы.

Прохождение ионов кальция вследствие открытия соответствующего ионного канала можно увидеть с помощью вещества-датчика, связывающего кальций, которое становится флуоресцентным только в этой связанной форме. Иными словами, можно стимулировать назальный эпителий мыши или антенны насекомого определенным запахом и наблюдать за поведением гломерул ольфакторной луковицы, или обонятельной доли, оросив их каплей датчика. Так мы получим реальную картину физиологического восприятия запаха. Джованни Галиция, тогда

работавший в Берлинском университете, первым применил этот метод к обонянию и получил изумительные изображения обонятельной доли медоносной пчелы, реагирующей на разные запахи [14].

Но даже с сотнями гломерул, как у той же мыши, мы все еще не в состоянии справиться со всем многообразием и сложностью запахов окружающего нас мира. Невозможно упростить схему до «данный одорант стимулирует один тип рецептора и включает одну гломерулу». На самом деле практика показывает достаточно сложный паттерн активации, где одни гломерулы реагируют сильнее других, а многие не реагируют вообще. Воспринимаемый нами запах прописан в сложную маршрутную карту, где почти каждая гломерула делает свой небольшой вклад.

В главе первой мы рассуждали о том, сколь сложна должна быть система наблюдения за химической картиной реальности. Еще мы сравнили обонятельную систему с двумя другими, зрительной и слуховой, а именно с восприятием цвета и звука. Цветовое зрение демонстрирует пример очень эффективного различения огромного количества вариаций на базе всего лишь трех сенсоров; слух при этом работает с тысячами разных рецепторов, каждый из которых настроен на определенную длину волны. Для обонятельной системы характерны черты и той и другой. У нее есть множество рецепторов, помогающих распознавать компоненты сложносоставной смеси (жареного мяса, вина или духов), но, чтобы справляться с огромным количеством ароматических молекул, имеющихся в природе, ей приходится соразмерять интенсивность реакции каждого рецептора и настраивать пропорции для различения разных типов запахов, как это делает цветовое зрение.

Что же происходит, когда ольфакторный стимул состоит не из молекул одного типа, а, как это обычно бывает, из десятков или даже сотен компонентов, каждый из которых требует внимания? Насколько нам известно, каждое химическое вещество создает свою собственную матрицу отклика, а затем все матрицы накладываются друг на друга, порождая финальный комплексный

ольфакторный образ. Мы все равно можем воспринимать, скажем, аромат вина в целом. Но если при этом мы пожелаем уделить более пристальное внимание своим ощущениям, наш обонятельный аппарат сумеет выделить из него частные компоненты, возможно, даже отдельные химические соединения и уж наверняка — разные ольфакторные качества-ноты.

Такой режим доступен только с комплексной ольфакторной системой млекопитающих; насекомые с их парой десятков типов рецепторов воспринимают обонятельную картину мира менее детально и более расплывчато. Зато у них есть другие ресурсы. Насекомому гораздо важнее найти себе правильного партнера и отличить самку своего вида от самки другого, испускающего феромоны с похожей химической структурой. И, хотя общая работа обонятельной системы насекомого может быть довольно примитивной, рецепторы, настроенные на работу с его собственными видовыми феромонами, примечательно точны, аккуратны и чувствительны. В обонятельной доле у насекомых находятся гломерулы, специализирующиеся именно на феромонах, — и нередко они даже крупнее других по размеру. Кодирование в таких случаях обычно более целевое, и каждый феромон активирует всего одну или две гломерулы.

Однако далее возникает вопрос: что же происходит за геркулесовыми столпами обоняния — за обонятельными луковицами? Пока что мы знаем об этом очень мало. Лишь немногие отважные исследователи до сих пор вторгались в эти таинственные области, где чисто ольфакторные послания мешаются с другими сенсорными импульсами. Первые воспоминания о запахах, бродящие где-то в потаенных глубинах мозга, вызывают эмоции, порождают поведенческие реакции, и все это в разной степени зависит от нашей личности, опыта и культуры. Вот так все сложно устроено у нас, людей.

ЧАСТЬ IV

У САМЫХ ПРЕДЕЛОВ ФАНТАЗИИ

10

НАУКА ИЛИ МАГИЯ?

Спор о человеческих феромонах

ВОПРОС, НА КОТОРЫЙ ЯСНОГО ОТВЕТА НЕТ

Всякий раз, когда вы читаете лекцию о феромонах (или об обонянии в целом) неподготовленной аудитории, кто-нибудь непременно спросит про человеческие феромоны. Это вполне естественно: когда вам рассказали об увлекательной, почти волшебной химической коммуникации насекомых, становится интересно, нет ли подобных механизмов и у нас, людей. За интересом могут стоять самые разные мотивации, от надежды привлечь наконец внимание девушки или парня, на которых вы уже давно положили глаз, и до страха, что кто-то может тайно управлять вашей жизнью с помощью запахов… В самом деле, до какой степени наши эмоции и решения зависят от химических веществ, производимых нашими же соплеменниками? Если бы наука вдруг и правда обнаружила летучие соединения, способные влиять на наши поступки, последствия такого открытия были бы поистине ужасны — нашим поведением смог бы манипулировать кто угодно… совсем как мы сами манипулируем поведением насекомых.

А ведь есть еще и экономика: только представьте себе, какие безграничные возможности управлять покупательским спросом появятся у брендов, владеющих техниками искусно ароматизированной рекламы!

В настоящий момент мы не в силах сделать никаких однозначных выводов относительно феромональной коммуникации между людьми. Многие считают, что человеческие феромоны существуют — просто их еще не открыли. Некоторые ученые даже пошли еще дальше и готовы назвать кандидатов с подходящими химическими структурами. Другие, впрочем, относятся к вопросу скептически и отвергают саму идею, что в ходе эволюции наш вид мог сохранить столь примитивные способы коммуникации, способные обходить сознательные фильтры. Несмотря на то что запахи моментально вызывают эмоции и будят живые воспоминания, мы всегда фильтруем и анализируем информацию, приходящую от органов чувств — и в особенности от обоняния, — прежде чем что-то решить и сделать. По крайней мере, хотелось бы на это надеяться… Вспомните себя. Проходя мимо булочной и поймав чарующий аромат сдобы только что из печи, вы сразу кидаетесь покупать ее или хоть иногда сдерживаете этот бессознательный порыв? Достаточно ли вы сильны духом, чтобы противостоять свежей жареной картошке, даже зная, что она не полезна для здоровья?

Нельзя сбрасывать со счетов тот факт, что запахи сильно влияют на нашу жизнь. Разнообразные, сложные, неотразимые ароматы любимой еды действуют как магнит. Прохладный морской бриз и смолистый запах сосен умеют улучшать настроение. Женщина с красивыми духами или мужчина, пахнущий чистотой и каким-нибудь особенным средством после бритья, опредленно становятся привлекательнее в наших глазах. Но сколь бы властными ни были такие ольфакторные сообщения, от феромонов эта концепция все-таки очень далека. Запахи (а иногда даже сама идея приятного запаха) способны повысить эффективность рекламы очень многих продуктов. Столкнувшись с каким-нибудь пьянящим ароматом, мы почти теряем волю… но нет, на феромональную коммуникацию это даже отдаленно не похоже.

В главах пятой и шестой мы определили феромоны как химические соединения, физиологически выделяемые представителями данного вида и вызывающие условные поведенческие реакции у других представителей того же вида. Феромоны обязаны быть видо-специфическими и в производстве, и в воздействии. Более того, они должны влиять одинаково на всех представителей данного вида или какой-то его субкатегории (пол, возраст, каста и т.д.) без помощи образования, культуры и других сенсорных модальностей нашего репертуара.

РАЗНЫЕ ПОДХОДЫ К СЛОЖНОЙ ПРОБЛЕМЕ

Теперь давайте рассмотрим эту проблему под разными углами. Мы будем задавать простые и четкие вопросы и вместе с наукой искать на них ответы. Для того чтобы найти дорогу в таком хитроумном лабиринте, нам понадобятся анатомические, химические, физиологические и бихевиоральные данные. Мы изучим факты (или хотя бы намеки на факты) и с их помощью подтвердим или опровергнем само существование человеческих феромонов.

Трансляция химических сигналов

Феромональная коммуникация существует только между представителями одного вида. Чтобы констатировать ее наличие, нам нужно идентифицировать источник химического стимула и органы, способные его зарегистрировать, — внутри одного этого вида. Если условие выполнено, наступает черед анатомических структур, синтезирующих и выделяющих предполагаемые феромоны.

У насекомых для производства феромонов есть специальные железы. В некоторых случаях (как, например, при производстве половых феромонов у чешуекрылых и других отрядов) они видны невооруженным глазом, особенно в состоянии зова, когда

самка оповещает о своем присутствии всех имеющихся в округе самцов. Бывают и другие источники феромонов, более скрытые, которые труднее обнаружить, — на ногах, антеннах или репродуктивных органах. Пчелы производят широкий ассортимент феромонов в челюстных железах. У общественных насекомых вообще бывает много желез на разных частях тела, и каждая из них вырабатывает свой тип феромона.

Но мы сейчас говорим о людях, и поэтому разумнее будет обратиться к млекопитающим. Мы уже обсуждали мочевые феромоны грызунов, слюнные стероиды свиней, вагинальный секрет хомяков и лактационные феромоны кроликов. Еще уместно будет вспомнить феромональные железы кабарги и мускусной крысы, производящие высоко ценимые в парфюмерии выделения, и, наконец, успокаивающие феромоны из подбородочных желез у кошек и других млекопитающих. Где же нам начать искать человеческие феромоны? Железы внешней секреции у нас, безусловно, есть, но вырабатывают ли они феромоны — вот в чем вопрос, и вопрос этот нуждается в экспериментальных данных. В человеческой моче, поте, слюне и прочих биологических жидкостях присутствуют летучие вещества, но ни одно из них не обладает подтвержденной феромональной активностью.

Чтобы отыскать в нашем организме места синтеза феромонов, придется пойти по другому следу. Мы уже отмечали, что и у насекомых, и у позвоночных, включая млекопитающих, если есть феромон, есть и связывающий его белок, который связывает искомое вещество и транспортирует через водную среду биологических жидкостей. Мочевые белки грызунов, слюнные белки свиней и те, что присутствуют в лошадином поту, служат тому примером. Эти белки очень похожи или даже идентичны тем, что содержатся в органах регистрации феромонов (нос у млекопитающих и антенны у насекомых): ОСБ насекомых и позвоночных и ХСБ насекомых. Также мы отметили, что использование одних и тех же белков для трансляции и регистрации таких химических сигналов — широко распространенное явление, помогающее экономно распоряжаться доступными ресурсами организма.

Поэтому альтернативный способ найти феромон — поискать связывающие его белки. Если организм вкладывает энергию в синтез специфического белка, связываемый и переносимый им химикат наверняка играет важную роль для выживания особи или сохранения вида. Но зачем искать именно белки, а не более целенаправленно — органические соединения вообще? Дело в том, что белки засечь проще, чем летучие соединения. Можно взять непосредственно геном и посмотреть, существует ли ген, кодирующий интересные нам белки, или нет. А дальше, вооружившись подходящими инструментами из арсенала биохимии и молекулярной биологии, приступить к более конкретным поискам в органах и секрециях.

Есть и еще один фактор, увеличивающий надежность таких наблюдений. Анализируя химический состав биологической жидкости, мы всегда получаем на выходе довольно большое количество разных органических соединений. Какие же из них стоит считать кандидатами в феромоны? Главный аргумент дадут поведенческие реакции, но предварительный перечень правильно будет составить из тех соединений, которые в сродстве с белками ОСБ и ХСБ групп.

Если следовать этой линии, стоит начать с вопроса, есть ли у людей вообще ОСБ. Обыскав геном вдоль и поперек, мы нашли единственный ген, кодирующий белок из ОСБ семейства. Белок этот был обнаружен в слизистой носа, как раз в ольфакторной зоне, но в других тканях и жидкостях пока не встречался. Данная подгруппа одоранто-связывающих белков ассоциируется с передачей феромонов в слюне свиней, моче грызунов и прочих биологических жидкостях, которыми млекопитающие пользуются в целях химической коммуникации. В геноме человека был зарегистрирован подобный белок, но из-за одной специфической мутации эта секвенция никак не переводится в РНК и, следовательно, не образует белка. По хронологии эволюции, эта мутация случилась достаточно давно и присутствует уже у старосветских обезьян, в том числе и человекообразных.

Еще один липокалин, очень близкий к ОСБ, синтезируется в предстательной железе, но мы пока не обнаружили никаких доказательств тому, что он может служить переносчиком феромона. Репродуктивные органы — весьма вероятный источник феромонов и у млекопитающих, и у насекомых. До сих пор ученые не выявили никаких химических лигандов, способных связываться с этим белком. А что же женские репродуктивные органы? Здесь мы знаем еще меньше. У приматов определенно есть некоторые ритуалы и стереотипические модели поведения (включающие изучение генитальной области, втирание мочи и другие практики), обычно ассоциирующиеся с феромональными метками или «разнюхиванием» следов запаха. Уникальная особенность этого отряда — использование пальцев: именно с помощью пальцев приматы переносят свои собственные секреции от источника выработки к месту, которое нужно пометить, а также чужие биоматериалы — к носу или в рот, для химического анализа.

Однако не стоит ограничивать круг поисков общением между полами. У насекомых, особенно социальных, как вы помните, есть и другие типы посланий. Феромоны помогают предупреждать об опасности, указывать дорогу к источнику пищи, опознавать представителей чужой колонии. Люди тоже социальный вид, хотя и не в таком строгом смысле, как медоносные пчелы или муравьи. Но все равно вполне возможно, что мы обмениваемся со своими соплеменниками подпороговыми сообщениями, содержащими некую полезную информацию.

Среди всех человеческих секреций пот наиболее богат летучими соединениями. Помимо паховой области, особенно большие его количества производят подмышечные железы. В его составе есть стероиды (продукты метаболизма) и жирные кислоты (результат деятельности бактерий). Пот способен выдать меню нашего последнего обеда в этническом ресторанчике или тайную любовь к чесноку и луку.

В свое время в поту были обнаружены белки — потенциальные переносчики для такого рода соединений. Один из

них — липокалин по имени «липопротеин-D». Это, строго говоря, не ОСБ, но очень похожее вещество, чье назначение — транспорт липидов. В человеческом поту этот белок связан с сильным одорантом — короткоцепочной ненасыщенной жирной кислотой, 3-метил-2-гексеновой, которая, собственно, и отвечает за характерный запах подмышечного пота. Может ли он служить феромоном? И если да, какое сообщение этот феромон передает? На ранних этапах истории человеческой популяции этот аромат, возможно, кого-то и очаровывал, но сейчас воспринимается как оскорбительный и считается признаком плохой гигиены, — по крайней мере, так думает большинство из нас.

Есть известный исторический анекдот, что Наполеон, извещая жену, что через несколько дней вернется домой, просил ее все это время не мыться. Независимо от того, правда это или нет, кое-кому запах пота возлюбленного или возлюбленной действительно может казаться привлекательным. Точно так же и запах навоза, отвратительный по всем нормальным стандартам, иногда может казаться приятным и напоминать о деревне, о чистом воздухе, не испорченном выхлопными газами. Корректно ли сравнивать эти два примера? В первом случае мы имеем дело с химическими веществами, которые производит и воспринимает человек, а потому теоретически пот подходит под описание.

Увы, другие важные характеристики феромона в нем напрочь отсутствуют. Прежде всего запах пота вызывает разные ощущения и реакции у разных людей, а феромоны действуют на всех одинаково (в рамках вида или подгруппы). Более того, когда вы находите запах пота привлекательным, это обычно ограничивается индивидуальным букетом вашего полового партнера.

Пот совершенно чужих людей, идентичный по составу, будет при этом казаться отвратительным. Поэтому лучше будет отнести запах пота к ольфакторным маркерам, которые в некоторых случаях способны вызывать приятные воспоминания, а потому восприниматься как приемлемые. Так же работает и навоз.

Но феромоны работают не так.

Особые органы и рецепторы для феромонов

Теперь давайте подойдем к вопросу с другой стороны и поищем анатомические структуры, предназначенные для регистрации феромонов. У насекомых есть специальные сенсиллы, настроенные именно на феромоны; сигнал от сенсилл идет в специальную область мозга — обонятельные луковицы, первую станцию амплификации и обработки химической информации. У млекопитающих и других позвоночных есть особая анатомическая структура, регистрирующая феромоны, — вомероназальный орган. Это что-то вроде второго носа, чьи нейроны связаны с *дополнительной* ольфакторной луковицей (отдельной от основной, которая работает с запахами общего характера). Получается, что и у млекопитающих, и у насекомых есть специальные (хотя и разные у двух этих классов) анатомические структуры и каналы, занимающиеся регистрацией, обработкой и дальнейшей передачей в мозг феромональных посланий.

Вопрос: есть ли вомероназальный орган у человека? Казалось бы, что может быть проще, но и на этот счет у ученых нет единого мнения. Дело в том, что у новорожденного ребенка действительно наблюдается структура, в которой можно узнать вомероназальный орган. Она состоит из двух очень маленьких тупиковых каналов, с устьями у основания ноздрей. Они ведут к носовой перегородке. Чтобы их разглядеть, нужен микроскоп. По мере взросления эти каналы атрофируются и у большинства зрелых мужчин и женщин отсутствуют. У тех немногих индивидуумов, у кого они сохраняются и во взрослом возрасте, к ним не подходят нервы, а значит, они не соединены с головным мозгом. Что же до второго органа, дополнительных ольфакторных луковиц, то здесь все гораздо проще: у человека их точно нет.

Все это позволяет сделать вывод, что у человека вомероназальный орган следует считать атавизмом. Исчезновение функционального вомероназального органа случилось достаточно рано в ходе эволюции, так как он отсутствует не только у наших ближайших родственников — горилл, шимпанзе

и орангутанов, — но и у старосветских приматов в целом. Можно ли заключить, что при эволюции в высших приматов и далее, в людей, мы отказались от феромональной коммуникации? Скорее, сценарий был более сложным. У нас ведь есть и другие обонятельные органы, совсем крошечные, расположенные в носовой полости и, возможно, некогда участвовавшие в распознавании феромонов, — так называемые ганглий Грюнберга и орган Мазера.

Но давайте обратимся к другим инструментам, помогающим распознавать феромоны, и сосредоточим наше внимание на белках. На сей раз мы станем искать не связывающие протеины, заведующие доставкой феромональных сообщений, а рецепторы, необходимые для их регистрации при поступлении в организм. Как вы помните, в вомероназальном органе экспрессируют два специфических семейства ольфакторных рецепторов, а именно V1R и V2R. Эти рецепторы все еще принадлежат к обширному суперсемейству 7-TM белков, но от ольфакторных рецепторов заметно отличаются. Если помните, V2R оснащены очень крупным внеклеточным доменом, который, возможно, как раз и служит плацдармом для связывания феромонов белковой природы.

Обыщем снова человеческий геном. Выясняется, что V2R у нас нет совсем, но при этом где-то двести генов кодируют рецепторы типа V1R. Правда, большинство из них нефункциональны; работают только пять. Где же они экспрессируют? По меньшей мере один был зарегистрирован в ольфакторном эпителии, но встречается также и в других тканях. Некоторые исследователи сделали на этом основании вывод, что мы до сих пор можем общаться при помощи феромонов и нашего основного обонятельного органа. Да, есть доказательства в пользу того, что другие представители класса млекопитающих умеют регистрировать феромоны носом. Однако для тех, кто идею человеческих феромонов не приемлет, миграция этого гена в обонятельную область просто означает, что кодируемый рецептор вполне мог быть адаптирован организмом под совершенно другие функции [1].

Значимые запахи или автоматическое переключение?

Итак, мы с вами уже некоторое время пытаемся собрать информацию, дабы доказать или опровергнуть идею феромональной коммуникации у людей. Для этого мы ищем секреторные железы, способные производить химические сообщения, и рецептивные системы, которые могли бы их регистрировать. Но что насчет самих молекул феромонов? Как они могли бы выглядеть у нашего вида? Есть ли конкретные химические классы, в которых стоило бы искать кандидатов?

Если снова обратиться к великому разнообразию феромонов у насекомых, выяснится поразительный факт: для исполнения феромональной функции подходит практически любое химическое соединение. Даже среди феромонов позвоночных (и млекопитающих в том числе) встречаются жирные кислоты с длинной цепочкой, ароматические соединения, стероиды, макроциклические структуры, сернистые производные и многие другие классы органических веществ. Особым вниманием в этом ассортименте пользовались стероиды — вероятно из-за того, что некоторые из них выделяются как побочные продукты метаболизма в ситуациях, связанных с сексом. Андростенон, с которым мы уже неоднократно пересекались, и с ним его родственник, андростадиенон, получаются из дигидротестостерона и тестостерона соответственно при потере молекулы воды. Мы с вами уже наблюдали, как подобные химические модификации превращают лишенные запаха стероиды в куда более летучие соединения, наделенные сильным и характерным ароматом. Эти вещества являются феромонами для свиней и могут работать в этом качестве также и у других млекопитающих.

Хотя андростенон для человека пахнет отвратительно (по крайней мере, для той части народонаселения, которая вообще чувствует его запах), один из его спиртов, андростенол, обладает приятным мускусным ароматом. Название этой ноты сразу приводит на память кабаргу (мускусного оленя), мускусную крысу и прочие виды животных, пользующиеся в качестве феромонов

химикатами, структурно далекими от стероидов (макроциклическими кетонами и лактонами), но пахнущими тем не менее очень похоже на андростенол. Все эти вещества увязывают вместе феромоны, секс, стероиды и мускусный запах и заставляют предположить, что, возможно, и человеческие феромоны относятся к подобным одорантам. Этот след, увы, очень слаб и неубедителен. Вдобавок есть гипотеза (не подтвержденная никакими последующими исследованиями), что мужчины и женщины воспринимают андростенол по-разному, а у последних реакция на мускусный запах меняется в зависимости от дня менструального цикла.

Не только секс

Когда речь заходит о человеческих феромонах, мы автоматически думаем о сексе и о потенциальной возможности использовать их для привлечения половых партнеров. У насекомых этот механизм работает просто превосходно: феромоны у них — не только афродизиаки; они еще и маркируют принадлежность самки к нужному для размножения виду, предотвращая неплодотворное спаривание.

Нам для распознавания особей своего вида такая информация не нужна, а, стало быть, без половых феромонов мы прекрасно обойдемся. Давайте же переключимся на другие типы феромонов, раз уж нам так приспичило найти у человека химическую коммуникацию.

Пару лет назад два независимых издания сообщили об исследованиях, основанных на одной интересной идее: что люди способны сообщать о своем уровне стресса другим представителям вида через запах пота. Были взяты две высокострессовые ситуации: студенты ждут начала экзамена; парашютисты прыгают из самолета и в течение минуты пребывают в режиме свободного падения. Собранный в них пот был представлен для теста ряду индивидуумов с параллельным замером мозговой активности. В качестве контрольного образца использовался пот, выделяемый во время физических упражнений. В обоих случаях запах

стрессового пота стимулировал зоны мозга, отвечающие за эмоции. Контрольный образец этого не делал. Можно ли считать этот опыт феромональной коммуникацией? Сказать на самом деле трудно. Это вполне может быть и выученное поведение, однако саму возможность сигналов, испускаемых и воспринимаемых бессознательно, исключать нельзя. Когда будут идентифицированы молекулы, отвечающие за обнаруженный эффект, мы получим бесценную информацию для ответа на этот интересный вопрос.

Блуждания современной науки между секреторными железами, мнимыми рецепторами и предполагаемыми феромонами еще очень далеки от завершения.

Увы, сказать здесь больше практически нечего. Осталось лишь попробовать представить себе, в каких ситуациях мы в принципе *могли бы* столкнуться с феромональной коммуникацией между людьми — при условии, что она вообще существует. Как вы помните, вомероназальный орган у человека является атавизмом, но у новорожденных он есть. Возможно, именно к этой стадии развития нас и должен возвратить исчезающий пахучий след — и, конкретнее, к тому, что нам в этом возрасте нужно больше всего.

К молоку.

Бенуа Шааль, открывший лактационный феромон у кроликов и наглядно продемонстрировавший врожденное влечение юного потомства к этому химическому маркеру, занимался также и исследованиями человеческих младенцев в первые дни жизни. Работа с ними представляет ряд затруднений этического свойства и ограничивает спектр возможных экспериментов. Тем не менее Шаалю удалось выяснить, что новорожденные обладают обонянием и тянутся к запахам, источником которых является материнский сосок. По композиции они очень сложны и содержат секреции желез, расположенных в околососковом кружке, но там вдобавок присутствует запах самого молока или молозива, не говоря уже об ароматических компонентах кремов и уходовых средств, которыми пользуется мать. Пока что ни одно из изученных веществ не может претендовать на статус гипотетического

феромона, но, если он когда-нибудь будет найден, это, скорее всего, случится здесь.

Что ж, самое время сложить воедино неполные и разрозненные кусочки нашего ольфакторного пазла, не имея к тому же ни малейшего представления о том, что за картина должна получиться в итоге.

Итак, мы с вами исследовали локации вероятного производства феромонов и выделили в качестве возможных вариантов потовые железы и секреторные железы в области сосков, но назвать специфические соединения, которые там производятся, так и не смогли. Как и отыскать одоранто-связывающие белки, способные выдать присутствие феромонов, переносчиками которых они работают. Впрочем, есть гипотеза, что эту задачу у человека могут выполнять другие связывающие белки. Отсутствие работающего вомероназального рецептора могло бы дезавуировать саму идею о феромональной коммуникации у людей, но миграция нашего единственного вомероназального рецептора в обонятельную зону намекает, что мы могли бы регистрировать феромоны нашим основным ольфакторным органом — носом. Более того, упомянутый рудиментарный вомероназальный орган у новорожденных вполне может как-то работать — просто его протоколы пока неизвестны науке.

Химический подход не сумел ни доказать, ни опровергнуть идею, что некоторые запахи воздействуют на человека как феромоны. Вероятно, самый весомый аргумент против существования у нашего вида феромонов (по крайней мере, половых) — это эволюционный и культурный факторы. Самая острая необходимость производить половые феромоны с их грубым и специфическим сигналом есть у насекомых, где опасность ошибиться с партнером — учитывая невероятное разнообразие видов, в том числе близкородственных, делящих один ареал обитания, — может быть очень высока.

У млекопитающих половые феромоны подтверждают не столько видовую принадлежность, сколько качество самца (а не самки, как у насекомых) как источника лучших генов для

будущего потомства. В этой связи вспомним птиц, у которых в большинстве случаев феромональной коммуникации нет и которые в выборе партнера опираются на зрительные и слуховые факторы. Зрение играет первоочередную роль при выборе партнера и у приматов, включая человека. Нам нет нужды нюхать потенциального возлюбленного или возлюбленную, дабы убедиться, что перед нами действительно человек. Другие элементы — внешность, культура, социальное положение — выдвигаются на первый план; подразумевается, что именно они должны гарантировать, что наше потомство вырастет в безопасной и благоприятной среде, оптимальной для развития всех его физических и культурных качеств.

Несмотря на то что выводы делать еще категорически рано, завершить эту тему можно так: вероятнее всего, феромональной коммуникации у людей нет. Однако химические вещества, регулирующие общение матери с новорожденным младенцем, вызывают в этом отношении определенный интерес [2].

Да, существование человеческих феромонов на данный момент следует признать бездоказательным, что совершенно не мешает мировой косметической индустрии бомбардировать нас рекламой духов и кремов, обладающих поистине магической способностью привлекать индивидуумов противоположного пола, — причем зачастую подкрепленной псевдонаучными публикациями в никому не известных журналах. Вряд ли стоит удивляться, что многие ведутся на нее и покупают сомнительную продукцию, — в конце концов, верят же люди в гадание на картах или так называемые гомеопатические средства.

11

ЦИФРОВОЕ ОБОНЯНИЕ

Распознавание и воспроизведение запахов

НАУЧНАЯ ФАНТАСТИКА ИЛИ РЕАЛЬНОЕ БУДУЩЕЕ?

Представьте: включаете вы телевизор или рыщете в интернете у себя на компьютере или телефоне — смотрите картинки, слышите звуки… и вдобавок чувствуете запахи. Нет, не просто читаете их описания, а реально нюхаете — к вам в нос проникают самые настоящие молекулы. Вообразите себе документальное кино о природе и в нем — ароматы цветов, дуновение морского ветра, свежий дух прерий или лесной чащи. Или кулинарное шоу, где вы собственным носом чуете готовящиеся блюда и ощущаете букет вина, когда из бутылки вынимают пробку. Наверняка вы когда-нибудь мечтали о подобных возможностях. Как же так вышло, что мы столь преуспели в передаче по воздуху образов, звуков и слов — с величайшей точностью и верностью оригиналу — и до сих пор не научились делать того же с запахами? Все дело в технологиях, еще недостаточно продвинутых для подобного рода задач?

Отчасти — да. Обонятельная система слишком сложна и изощренна, чтобы ее можно было воспроизвести с нашим нынешним инструментарием. Но главная причина здесь в том, что мы все еще очень плохо понимаем сам язык, лежащий в основе любых попыток перевода химических сообщений в воспринимаемые запахи. Это примерно как писать компьютерную программу, переводящую текст с одного языка на другой: для начала нужно научиться легко читать и досконально понимать язык оригинала.

Когда речь заходит о запахах, мы сразу становимся очень требовательными и не желаем мириться с несовершенным результатом. Воспроизведение запахов впору сравнить с переводом не просто текста, а стихотворения. Поэзия — это вам не компендиум данных или упорядоченная в виде списка информация, какую можно найти в инструкции к стиральной машине. Даже при смене языка перевод должен передавать те же эмоции, которые автор пожелал вложить в оригинал. Мы готовы смириться с блеклой или расплывчатой картинкой, если сюжет фильма достаточно увлекателен. Мы даже вытерпим скверное звуковоспроизведение (помните жуткие металлические рингтоны мобильных телефонов, пытающиеся изобразить классическую музыку? а ведь это было всего каких-нибудь десять лет назад!), но, когда дело доходит до запахов, все мы вдруг оказываемся ярыми перфекционистами и требуем высочайшей верности натуре. Запахи вызывают эмоции и будят воспоминания куда более прямо и непосредственно, чем зрительные образы и звуки. Если ольфакторный сигнал не в точности соответствует образцу, хранящемуся у нас в памяти, он просто не сработает, не даст желаемого эффекта, и никакие рационализации нам здесь не помогут — как могли бы в случае с картинками или звуками.

Давайте рассмотрим, какие данные и инструменты нужны для того, чтобы перенести запахи и обоняние в целом в цифровой мир, а заодно вспомним некоторые попытки (до сей поры решительно безуспешные) создать электронный нос или реконструировать запахи и вкусы на компьютере или в телефоне. Но,

прежде чем вдаваться в сугубо технические подробности, зададимся вопросом, до какой степени электронные устройства вообще способны анализировать, передавать или воспроизводить запахи и насколько это может улучшить наш непосредственный опыт или даже жизнь в целом.

Готовы ли мы нюхать что угодно?

Далеко не всегда сообщение, содержащее визуальные и аудиальные элементы, можно дополнительно улучшить, добавив в него еще и ольфакторные. Запахи подчас более агрессивны, чем другие сенсорные стимулы: избавиться от тех, которые мы нюхать не хотим, бывает ой как нелегко. Заслышав неприятный звук или мельком заметив пугающий образ в виртуальном мире, мы можем быстренько выключить устройство, удалив раздражитель из поля внимания одним нажатием кнопки. Если нет устройства, а раздражитель пришел из реала, можно отвести взгляд от объекта, который мы не хотим видеть, или хоть как-то зажать уши, отсекая источник звука. С запахами все, увы, не так просто. Некоторые запахи способны вызывать тошноту, головную боль, приступы раздражения — особенно у высокочувствительных субъектов. Эти реакции нельзя остановить, просто убрав источник запаха. Молекулы имеют свойство задерживаться и в воздухе, и в носу; даже когда они уже исчезли, у нас все равно остается ощущение, что мы что-то нюхаем.

Впрочем, все это не способно остановить мечту, возжелавшую сделаться явью. Возможность посылать ольфакторные сообщения с той же легкостью, что картинки и звуки, уже давно не дает покоя воображению ученых. В нашем виртуальном мире мы получаем виртуальные цветы на день рождения — просто цветную картинку букета. А вот добавьте к ней соответствующий запах — и электронная открытка сразу станет и реалистичнее, и эмоциональнo выразительней. Рестораны могли бы включать в меню не только постановочные фото блюд, но и образцы вкуса и аромата. Что и говорить о средствах массовой информации, где магия

запахов способна сделать любое рекламное объявление неотразимо желанным в обход всяких этических ограничений!

Такой массовый интерес уже вызвал к жизни немало совершенно фантастических устройств. Они плодятся как грибы после дождя и обещают настоящие чудеса, главное — придумать правильное название, чтобы оно цепляло внимание и будило фантазию. Smell-O-vision показывает ароматизированное кино. O-Phone утверждает, что способен посылать запахи через мобильные сети. Green Aria представляет зрителям живую оперу, обогащенную ароматами. Sound and Perfume goggles подсоединяются к смартфону и испускают запахи, когда рядом оказывается знакомый. Smell Screens оснащены электрическими вентиляторами, распространяющими аромат рекламируемой пищи.

И это лишь некоторые из попыток накинуть узду на запах, то и дело всплывающие в интернете. 1 апреля 2013 года в сети бомбой взорвалась настоящая сенсация: у нас наконец-то появилась возможность посылать ароматные сообщения через новое волшебное приложение под названием Google Nose. Далеко не все обратили внимание на дату релиза. Посыпались вопросы, уточнения: люди хотели знать подробности. Увы и ах, от пахучих имейлов мы все еще бесконечно далеки. Но завышенные ожидания и неиссякающий интерес к этому феномену говорят сами за себя.

НЕМНОГО ИСТОРИИ

Чтобы отыскать первые следы идеи искусственного носа, нам не придется углубляться слишком далеко в прошлое. Само название, конечно, звучит слишком претенциозно и предполагает возможности, далеко превосходящие незамысловатые функции современных устройств. Однако термины «электронный нос», «искусственный нос» или попросту «е-нос» уже просочились в речевой обиход… хотя и характеризуют в основном желанную цель, а не текущее положение вещей.

Вероятно, первое печатное упоминание об устройстве, специально сконструированном для распознавания запахов, появилось в журнале Nature в 1982 году. Авторами материала стали Кришна Персо и Джордж Додд [1]. В те времена в продаже уже имелись элементарные сенсоры, способные засечь утечку бытового газа. Технически это просто дробь из оксидированного металла, у которой меняется электрическое сопротивление при контакте с разными газами. Такие датчики реагируют на многие вещества в газообразном состоянии, но крайне неразборчиво. Однако, применив в одном приборе сразу три типа таких сенсоров, Кришна умудрился собрать систему, регистрирующую несколько разных газов.

Так появилось первое работающее устройство (пусть даже совершенно базового уровня), способное различать запахи. Основная идея была использовать комбинаторный код — впоследствии она нашла себе подтверждение в биологической модели ольфакторной системы. Проще говоря, нам нужны не избирательные сенсоры для каждого типа запаха, а скорее детекторы с широкими, перекрывающимися реакциями, способные распознавать много разных стимулов, — конечно, при условии, что мы сможем измерять получаемый от них сигнал с достаточно высокой точностью.

Первый электронный нос, собранный Кришной, по принципам работы тяготел к цветовому зрению. В обоих случаях имеется три типа сенсоров с довольно низкой избирательностью — зато с возможностью довольно точно измерять ответ.

Идея комбинаторного кода до сих пор лежит в основе любого прибора с функцией различения запахов, однако сенсоры на оксидах металлов, к несчастью, не могут обеспечить достаточную степень версатильности для работы с широким спектром запахов, с которым шутя справляется человеческий нос. Но, как бы там ни было, эта статья стала настоящей вехой в истории искусственных носов, впервые продемонстрировав, что создание такого инструмента в принципе возможно, и обозначив направление дальнейших поисков.

Разнообразное семейство газовых сенсоров

Уже на том раннем этапе изучения только что открытых белков (которые вскоре получат имя одоранто-связывающих) я носился с идеей, что они могли бы выступить в роли сенсоров для искусственного устройства распознавания запахов. Уже тогда мы знали, что белки — очень нежные молекулы и обращаться с ними нужно с большой осторожностью. Они легко могут изменить форму, что приведет к модификациям активности или полной утрате функций. Поэтому на той стадии работы мы почти сразу же отвергли гипотезу с ОСБ как слишком авантюрную и недостаточно практичную. Интересно, что самые свежие исследования искусственных устройств по мониторингу запахов сосредоточиваются именно на ОСБ как самых многообещающих сенсорах.

Если оставить в покое белки, остаются полимеры, которые попали в фокус внимания тоже благодаря счастливой случайности. Полимеры — крупные молекулы, достаточно версатильные, чтобы включать разные органические соединения; их можно синтезировать по заказу под разные задачи. Газовые сенсоры Кришны были проводниками, чье электрическое сопротивление можно наблюдать. Но органические полимеры — изоляторы, причем такие хорошие, что их широко используют для защиты и изоляции электрических проводов и в других подобных целях.

Короче, для заявленных задач нам были нужны *проводящие* полимеры — казалось бы, противоречие, но на самом деле мнимое. Такие материалы давно существуют, просто популярными стали лишь в последнее время. В те времена больше всего внимания уделялось полимерам на основе ацетилена — это газ, которым освещали городские улицы до изобретения электрических ламп. Вплоть до недавних пор им пользовались спелеологи, так как он позволял им долго работать автономно.

Ацетилен — очень простая молекула, всего из двух атомов углерода, соединенных тройной связью. Связь эту можно частично открыть и образовать длинную цепочку углеродов, связанных между собой попеременно одинарными и двойными связями.

Такие полимеры, дополнительно сдобренные ионами, могут проводить электрический ток. Помимо того что эти молекулы очень нестабильны, для электронного носа нужно много сенсоров, а из одного проводящего полимера (скажем, полиацетилена) все равно получится только один.

Как-то раз у нас в отделе читал лекцию приехавший с визитом американский ученый. От него я узнал еще об одном классе проводящих полимеров — с длинной цепочкой, состоящей из повторяющихся пирролов. В то время на эти полимеры никто особо не обращал внимания, так как с ними было много проблем. Во-первых, слишком высокое электрическое сопротивление (чтобы их можно было использовать в качестве замены медным проводам); во-вторых, нестабильная проводимость, на которую влияли пары аммиака и другие газы. Но все эти недостатки — как раз то, что нужно для универсальных газовых сенсоров. Вдобавок пиррольное кольцо легко модифицировать, добавляя всевозможные химические группы и цепочки и добиваясь таким образом реакции на разные газы.

Вскоре после этого Кришна надолго переехал ко мне в лабораторию и занялся одоранто-связывающими белками (об этом мы говорили в главе восьмой); параллельно мы с ним принялись исследовать еще и эту тему. Мы хотели подготовить несколько производных пиррола, на основе которых можно получить ряд проводящих полимеров с разными характеристиками.

Через несколько месяцев был готов первый прототип аппарата, состоящий из 20 сенсоров и способный различать разные соединения одного химического класса (например, спирты, или кетоны, или амины), отличающиеся друг от друга всего одним-двумя атомами углерода.

Программное обеспечение, целиком написанное Кришной, работало на Commodore-64 — одном из первых домашних ПК, с ОЗУ в 64 Кбайт и кассетным магнитофоном в роли хранилища данных.

Результаты экспериментов вызвали всеобщий интерес; дальше события начали развиваться очень быстро. Кришна

перебрался в Манчестерский университет, где продолжал совершенствовать электронный нос. Вскоре устройство пошло в продажу. Прототип показали в лондонском Музее науки, а компактную версию установили на космической станции «МИР», где она несколько лет прилежно собирала данные [2].

Простые устройства и их применение

Многие лаборатории приступили к работе над электронными носами — большинство выбрали в качестве регистрирующих элементов наборы проводящих полимеров, иногда в сочетании с газовыми сенсорами на оксидах металлов. Было основано несколько новых компаний; некоторые из них продолжают работу и по сей день. Название «искусственный» или «электронный нос» так понравилось публике, что заменять его более реалистичным никто не стал.

У таких устройств, конечно, есть ряд преимуществ и просто интересных характеристик. Они, как правило, вполне способны произвести анализ газовой среды в реальном времени и без необходимости разделять смесь на компоненты. В этом они похожи на биологический хемодетектор. Им нашлось немало полезных применений — например, в предварительном скрининге большой выборки образцов, после которого нужно выделить несколько для более точного и специфицированного анализа. Также их используют в мониторинге окружающей среды, где они могут в реальном времени послать сигнал тревоги, если вдруг изменится какой-то из наблюдаемых параметров. Фактически вместо попыток ольфакторного анализа наши современные устройства лучше всего справляются с наблюдением за воздушной средой над подопытным образцом и регистрацией изменений в ней.

Несмотря на то что они до сих пор довольно грубы структурно и функционально, их уже используют (в сочетании с химическим анализом и сенсорной эвалюацией) в пищевой промышленности, где они присматривают за тем, чтобы аромат продукта

оставался постоянным; а также в экологическом контроле, где нужно следить за состоянием воды и воздуха. О предварительном скрининге, в том числе в медицинских целях, мы уже сказали. Некоторые заболевания, включая рак, нередко сопровождаются выделением летучих соединений, которые с легкостью «слышат» животные.

Есть немало сообщений, что собаки умеют чуять ранние стадии рака, а один кот несколько лет назад обрел славу вестника смерти. Он жил в больнице и приходил к пациентам, которые почти в 100 % случаев на следующий день умирали [3]. Как и искусственный нос, животные в этом отношении могут оказаться очень полезны: они указывают, что определенный пациент нуждается в повышенном внимании и дополнительных медицинских тестах.

До сих пор мы говорили об инструментах, производящих химический анализ газов в практических целях. Увы, до создания рукотворной системы, хотя бы приближающейся по функциональности к живому биологическому носу, нам еще очень далеко. Наверное, на нынешнем этапе остается только вернуться к более элементарным вопросам. Например, как мог бы выглядеть искусственный нос? На что он должен быть способен? Что нам нужно в плане «харда» (сенсоров) и «софта» (информации), чтобы действительно создать такой прибор?

ЧТО ВООБЩЕ ТАКОЕ ИСКУССТВЕННЫЙ НОС?

Прежде чем приступить к дизайну искусственного носа, нужно разобраться, что же такое мы хотим соорудить. Это не такой уж тривиальный вопрос, учитывая, что нас интересует не просто симпатичная анатомическая структура, расположенная примерно посередине лица, а комплексная система регистрации и распознавания запахов, значительную часть которой составляет вообще-то мозг. Влетающие в нос молекулы порождают в конце своего пути словесные описания, эмоции и поведенческие

реакции. До какой-то степени эти внешние последствия встречи с ароматом зависят от нашего жизненного опыта, воспоминаний, настроения, особенностей личности — иными словами, они субъективны.

«Хард» и «софт»

Всякий инструмент, наблюдающий за состоянием окружающей среды, в том числе и электронный нос, по определению состоит из «харда», аппаратной части (сенсоров, производящих некие измерения), и «софта», программного обеспечения (обрабатывающего аналитические данные и интерпретирующего их смысл в соответствии с некоторой системой критериев). Если говорить об электронном носе, «хардом» будет набор химических детекторов, способных взаимодействовать с молекулами запаха и реагирующих на список релевантных параметров.

Химические сенсоры

Подходят ли для этой задачи какие-то химические сенсоры? Зависит от того, нужно ли нам, чтобы аппарат хоть немного походил на биологический нос. Выше уже шла речь о двух типах сенсоров: оксидированном металле и проводящих полимерах. Оба умеют различать химические вещества, но вопрос в том, пользуются ли они теми же критериями, что и нос. В главе третьей мы обсуждали, какие молекулярные параметры лучше всего коррелируют с какими типами запахов. Форма и размер молекулы в целом более важны для запаха, чем функциональные группы. Если помните, спирты с разной формой молекулы пахнут по-разному (например, 3-гексенол с травяным запахом и 1-октен-3-ол — с грибным), но их ольфакторные характеристики не слишком меняются, если алкогольную группу заменить альдегидной или кетоновой. Все это следует учитывать при выборе сенсоров. Нам нужны сенсорные элементы, реагирующие одинаково на 3-гексенол и 3-гексеналь, но отличающие 3-гексенол

от 1-октен-3-ола. Если эти химические детекторы будут не в состоянии отличить один спирт от другого (притом что пахнут они совершенно по-разному), никакой «софт» нам уже не поможет.

Даже чтобы придумать «хард» электронного носа и выбрать для него сенсоры, нам уже нужно обладать хотя бы базовыми знаниями о том, как работает биологический нос. Фактически искусственный аппарат, копирующий модус работы биологического, должен пользоваться тем же типом языка, хотя и необязательно тем же алфавитом. Выходит, что проводящие полимеры — лучшие из доступных сенсоров с искомыми характеристиками, хотя их работа в сравнении с белками носа все еще очень примитивна.

Биосенсоры для электронного носа

Тогда почему не использовать ольфакторные рецепторы? Насколько нам известно, мембранные белки, как и многие другие типы рецепторов, вещь деликатная и нуждается в комплексной среде мембраны для сохранения своих связывающих свойств. При теперешнем уровне технологий невозможно включить ольфакторные рецепторы в электронные схемы и при этом ожидать, что они продолжат исправно связывать и распознавать ароматы.

Однако существует другой класс белков, тоже участвующих в ольфакции и вносящих свою лепту в различение пахучих веществ. Ранее мы уже подробно описывали состав и характеристики ОСБ и то, как компактная структура делает их устойчивыми к температурной денатурации и прочим суровым внешним условиям. К тому же они просты и дешевы в синтезе, делая возможным массовое производство биосенсоров на основе ОСБ. В сравнении с прочими сенсорами белки уникальны, так как их легко модифицировать путем целевых мутаций избранных сегментов, добиваясь тем самым нужных связывающих свойств. Эту возможность уже подтвердили экспериментально на материале нескольких ОСБ. Она основывается на детальных знаниях о трехмерной структуре многих представителей этого класса

и компьютерных технологиях, способных достаточно надежно прогнозировать эффект конкретных мутаций на связывающие способности белка.

Сейчас использование ОСБ в качестве биосенсоров находится на передовом крае исследований, нацеленных на моделирование обоняния электронными средствами. Но есть у этой методики и слабое место — преобразование. Как получить электрический сигнал от неосложненного связывания белком молекулы одоранта? Есть сообщения о нескольких увенчавшихся успехом попытках, но этого, увы, еще слишком мало для той надежности, которая требуется от коммерческих устройств. ОСБ уже удалось инкорпорировать в биотранзисторы, способные давать электрический сигнал всякий раз, как белок захватывает молекулу одоранта. Для обоих подходов требуются довольно продвинутые технологии, но эти отрасли стремительно развиваются.

Сколько нужно сенсоров?

Чтобы построить искусственный нос, нужно очень много сенсоров, так как наш ольфакторный язык основывается на большом количестве запахов, у каждого из которых свой характер. В смеси, содержащей, скажем, корицу, гвоздику, кокос, лимон и еще ряд ароматных нот, мы биологически в состоянии засечь и различить все эти ингредиенты. Хотя всякий запах распознается по комбинаторному коду, у него великое множество элементов, и каждый воспринимается носом по-разному. Запахи могут смешиваться, но только до некоторой степени, и ольфакторный комбинаторный код, к сожалению, не похож на простой цветовой код нашего зрения. Желтый цвет нетрудно получить, смешав зеленый и красный, или фиолетовый — из красного и синего, но нам никогда не удастся воспроизвести аромат роз, просто смешав мяту и сыр, или лимон и перец, или еще что-нибудь с чем-нибудь из самых элементарных повседневных запахов.

Наше обоняние зависит от сотен разных рецепторов, и все они необходимы, чтобы придать ольфакторному опыту богатство

и разнообразие, позволяющие любить дикую землянику больше тепличной клубники и безошибочно узнавать вкус бабушкиного пирога, сразу похожий и непохожий на те, что продают в местной кондитерской лавке. Чем больше сенсоров задействовано, тем лучше мы способны описать образец в ольфакторных категориях. Можно придумать массу разных устройств, от самых элементарных, с несколькими сенсорами, годящихся только для простых задач, и до сложного широкопрофильного анализатора, приближающегося действительно к концепции искусственного носа.

Относительно простые аппараты, на пару десятков сенсоров, уже доступны и нашли себе вполне практическое применение, хотя до настоящего электронного носа им очень далеко. Чего можно от них ждать, спросите вы. На чуть лучшем, чем сейчас, техническом уровне такой инструмент, способный воспроизводить (пусть даже и с ограниченным количеством элементов) базовые реакции нашей биологической системы, мог бы оценивать ароматы пищевых продуктов и идентифицировать, какие образцы обладают идентичным ароматом, а какие разнятся. Для контроля качества в пищевой промышленности такой анализатор оказался бы просто бесценен.

В настоящий момент оценка ароматических свойств пищевых продуктов производится панелью экспертов, которые пробуют все образцы на вкус и на запах и каждому выставляют баллы по всем заранее обозначенным показателям, из совокупности которых и складывается ароматический профиль продукта. Список показателей обычно довольно длинный — их несколько десятков, а работа экспертов в итоге получается долгой и дорогостоящей.

В таких ситуациях искусственный нос мог бы гарантировать постоянство органолептических характеристик продукции — при условии, что получаемый от сенсоров профиль в точности соответствует эталонному профилю, полученному от образца, который панель экспертов признала однозначно хорошим. Но, как видите, нам все равно понадобится состоящее из живых людей жюри, которое первым делом оценит качество эталонного продукта

и лишь затем передаст инициативу электронному носу, который, сравнивая образцы с эталоном, сможет выносить вердикт о том, остается ли оно постоянным. Получив от образца негативный ответ, инструмент всего лишь сможет сообщить нам, что что-то изменилось, и случай потребует более подробного рассмотрения.

От химических сенсоров к нюхающему устройству

Итак, мы решили, не особенно вдаваясь в тонкости вопроса, что хотим построить электронный *человеческий* нос. Мы хотели получить что-то максимально близкое к нашему обонятельному аппарату, а не к носу мыши или к антенне насекомого. На практике это значит, что нам нужна машина-переводчик, способная химически анализировать смесь летучих молекул и выдавать ответ на языке ароматических дескрипторов. Поскольку эти дескрипторы относятся к понятийному полю нашего восприятия запаха, машину придется обучить человеческому ольфакторному коду, чтобы конкретный букет летучих соединений, который мы воспринимаем, например, как розы, электронный инструмент промаркировал точно так же.

Это уже задача для тщательно продуманного программного обеспечения, способного описывать аналитические данные словами, которыми воспользовался бы парфюмер или гастрономический эвалюатор. Но насколько это вообще возможно? Такой инструмент должен измерять и оценивать запахи по набору стандартных правил, независимо от индивидуальных факторов. Описание и категоризация запаха — дело одинаково сложное и для электронного носа, и для панели людей-экспертов. В целях стандартизации ответов мы изобрели инструментарий сенсорного анализа, который с помощью ряда дескрипторов помогает жюри переводить их чувственные ощущения в стандартную систему категорий и типов запаха. Электронный прибор можно было бы оснастить программой, построенной на такой же стратегии и полагающейся на базу дескрипторов, которая включала бы все оттенки запахов и сама опиралась бы на опыт

профессиональных судей, работающих преимущественно в парфюмерной и пищевой индустрии.

Увы, искусственный нос, даже самый технически изощренный, никогда не скажет нам, приятный получился запах или нет, и лучше ли это вино, чем вон то. Когда ответ окрашен эмоцией, он становится слишком личным, и никакой прибор его уже не измерит. Это относится и к другим сенсорным модальностям. Мы можем сфотографировать картину, провести всесторонний ее анализ, от состава красок до особенностей перспективы и композиции, но никакой инструмент не в силах будет оценить, что лучше — Микеланджело или рисунок вашего пятилетнего сынишки; или объяснить, как правильно сравнивать Рембрандта с реалистической фотографией. То же и с музыкой. Можно разложить симфонию на ноты и исследовать вклад каждого инструмента в общее целое, но это ничуть не приблизит нас к пониманию, почему вот от этого концерта на душе наступают мир и счастье, а вон тот кажется нудным и утомительным, — причем у другого слушателя все в точности наоборот.

Мы вполне осознаем эти ограничения, когда речь идет о других чувствах и каналах восприятия, но с обонянием все почему-то не так очевидно. Причина, возможно, состоит в той необычайной эффективности и незамедлительности, с которой обоняние стимулирует наши эмоции и активирует спрятанные в глубинах памяти устойчивые связи между запахами и событиями прошлого. Для искусственных носов это непреодолимое препятствие. В лучшем случае мы сможем добиться от них того же типа оценок, что и от жюри опытных эвалюаторов вкусов и ароматов, — и только.

Цели на будущее

Теперь, хочется надеяться, мы лучше знаем, что такое биологический нос и какую сложную систему он собой представляет. Остается открытым вопрос чувствительности. Нынешняя аппаратура на проводящих полимерах работает с концентрациями

на порядки выше, чем те, что способен уловить человеческий нос, не говоря уже о носе мыши или антенне насекомого. Чтобы преодолеть это затруднение, некоторым инструментам требуется предварять анализ повышением концентрации опытного образца. Уже одно это не соответствует требованиям к самому элементарному искусственному носу, который должен нюхать в реальном времени. Получается, что устройство все равно оказывается ближе к лабораторному инструменту, чем к сенсору. И здесь нам тоже есть чему поучиться у собственной биологии. Помните, как ольфакторные нейроны посылали сигналы в ольфакторные луковицы и все реакции на один тип запаха прибывали в одну точечную локацию? В результате такой конвергенции сигнал многократно усиливался, а шум (спонтанные реакции нейронов) многократно уменьшался. Эта стратегия уже успешно применяется в ряде аналитических приборов и могла бы повысить чувствительность электронных носов.

Этот экскурс в будущие возможности электронных носов мне хотелось бы завершить осторожным, но довольно оптимистичным прогнозом. Аппараты, пытающиеся различать запахи теми же методами, что и наш нос, уже существуют, хотя их функциональность пока ограниченна и находится на базовом уровне. Но мы уже поняли, в каком направлении намерены двигаться, и даже собрали себе ящик с инструментами в дорогу. Самая главная необходимость сейчас — углубить и расширить детальное знание нашей биологической обонятельной системы, дабы расшифровать наконец элементы химического языка, которым в совершенстве владеет человеческий нос. Параллельно нужно разрабатывать более совершенные сенсоры с использованием новых методик и материалов, и в этой связи работа с белками как специфическими элементами, способными точно распознавать разные молекулярные формы пахучих веществ, видится все более перспективной.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы с вами пустились в путь, начав обращать внимание на окружающие нас запахи и предоставив носу права проводника: он вел нас к приятным запахам и предупреждал о скверных, помогая избегать потенциально опасных ситуаций. Мы узнали, как разные запахи бывают зашифрованы в молекулярной структуре летучих соединений и что на самом деле они — буквы алфавита, а иногда и целые слова сложного, прекрасного языка. Мы, люди, только учимся говорить на этом языке, хотя животные владеют им в совершенстве. Они умеют сообщать о своем присутствии другим особям своего вида, предостерегать их об опасности, рассказывать, где найти еду, — а еще подслушивать, обманывать и даже эксплуатировать.

Химия научила нас правильно произносить слова этого иностранного языка, а биохимия и молекулярная биология с их рецепторами и нейронными связями объяснили, каким образом разные виды живых существ понимают и интерпретируют химические послания и какими поведенческими моделями на них реагируют. Что касается людей… здесь мы только начинаем понимать, почему запахи имеют над нами такую власть и как им

удается так мощно и напрямую вызывать эмоции и будить давно забытые картины прошлого.

Итак, мы раскрыли несколько секретов, долго хранившихся в глубочайших недрах наших носов… мы даже до некоторой степени поняли, как молекулы, прилетающие из окружающей среды, порождают у нас в мозгу ольфакторные образы. Но все равно остается вопрос: вдруг за всей этой наукой мы утратили магию ароматов, то волшебное, ускользающее ощущение, которое всегда сопровождает знакомство с запахом? Не разучились ли мы связывать приятные запахи с поэзией, романтикой, красотой?

К счастью, ничто не мешает нам отложить на время все научные факты и дать чарующему аромату взять нас за руку и увести в царство эмоций и воображения. Но бывает так, что чары неведомого не выдерживают столкновения с новой реальностью и пугливо рассеиваются, стоит нам сесть за изучение нового языка или просто начать лучше узнавать любимого человека. Поверхностная прелесть тайн и магии уступает место верному знанию, в котором и заключается высший интерес и высшее наслаждение для всякого человеческого существа. Стремление к познанию побуждает нас совершать самые авантюрные открытия, а самое прекрасное в них — то, что эти приключения не заканчиваются никогда. Откройте дверь — и перед вами предстанут новые двери, ждущие, чтобы их открыли, а за ними — целые страны, о которых вы даже не подозревали, и новые сюрпризы, и новое волнение.

Понимая, как устроены обоняние и механизмы восприятия, структура белков-рецепторов и сложные нейронные связи между периферией и мозгом, мы можем вписать химическую коммуникацию в более широкий культурный контекст. Муравьи и пчелы поддерживают сложнейшую организацию своих социумов с помощью изощренной невидимой сети ольфакторных сообщений, гибкой и постоянно меняющейся, но при этом очень стабильной и даже грубой, — чтобы правила сообщества выполнялись неукоснительно и жизнь гнезда шла своим чередом. Слизевики тоже состоят из отдельных организмов (в данном случае клеток),

умеющих при необходимости собираться в единое организованное целое. Нейроны человеческого мозга довольно просты, если рассматривать их по отдельности, но во взаимосвязанном состоянии способны на поистине великие дела. Клетки нашего организма все имеют разные задачи и дифференцируются в соответствии с ними.

В этом смысле наше тело представляет собой сверхорганизм, разные части-клетки которого выполняют четко определенные задачи, служащие на благо целому, и готовы совершить массовое самоубийство, когда им придет пора уступить место новому поколению себе подобных. Весь этот потрясающий часовой механизм регулируется молекулами: одни из них исполняют роль посланников, а другие — адресатов. Улей и муравейник в чем-то похожи на эту систему, но можем ли мы реально говорить о них как о сверхорганизмах? Во всяком случае, индивидуальность в этих системах в значительной степени утрачивается и насекомые безоговорочно готовы заплатить за выживание общины собственными жизнями. И если к социальным насекомым применима идея суперорганизма, как насчет человеческого общества?

Мы ведь тоже социальный вид, хотя и несколько в другом смысле. Мы живем сообществами, организованными так, что социум в целом может сохранять независимость и самодостаточность. Мы связаны друг с другом сетью отношений — не запахами, конечно, но языком, эмпатией, общими интересами, экономическими операциями. Сообщения, которыми мы обмениваемся, к счастью, не настолько сильны и бескомпромиссны, как феромоны у животных. Все они, включая ольфакторные, проходят через фильтр разума. Выборы, которые мы делаем, осознанный результат мотивированных решений. Или все-таки нет? Увы, это не всегда так, и даже в отсутствие феромонов мы подчас следуем полученным приказам в ущерб себе и обществу.

Теперь мы уже более-менее понимаем, каким образом молекулы работают переносчиками информации и как устроены биохимические механизмы, позволяющие нам эту информацию считывать и реагировать на нее. Мы знаем, что запахи — важная

сторона нашей жизни, хотя и не настолько важная, как у животных. Запахи и вкусы делают жизнь приятнее: мы наслаждаемся вкусной едой, дышим полной грудью в сосновом лесу, ловим свежий морской бриз у кромки прибоя. Еще мы узнали, как с помощью запахов можно манипулировать поведением животных, от насекомых до людей, — обычно к добру, но бывает, что и к худу.

И возвращаясь к вопросу о том, уж не лишило ли понимание обонятельной химии ароматы их таинственного флера... Как ученый и химик я нахожу, что стал еще больше любить эту область чувственного опыта — именно теперь, когда начал понимать молекулярные механизмы, лежащие в основе наших эмоций и удовольствий, и открыл, что в природе есть некий универсальный язык, общий для всех уровней дифференциации, от болтовни между клетками организма до нежностей, которые шепчет кабан в пору гона на ухо своей возлюбленной.

БЛАГОДАРНОСТИ

Эта книга — результат долгой и вдумчивой дистилляции опыта, эмоций и отношений, которые придают столько вкуса (и аромата) жизни ученого и просто любознательного человека. Мне довелось разделить это приключение со многими людьми — студентами, коллегами и друзьями. Все они заслуживают благодарности за свой вклад в общее дело — даже если просто были рядом.

Прежде всего я хотел бы вспомнить Карло Галоппини, моего наставника в первые годы постдокторантуры, а впоследствии коллегу и друга, который убедил меня написать этот труд и всячески вдохновлял на ранних стадиях работы. Карло поддерживал мои исследования на протяжении значительной части карьеры. Очень печально, что он так и не увидел книгу законченной — это была наша общая мечта. Он умер в мае 2014 года.

В далеком 1975 году Джон Эймур, пионер науки об обонянии, познакомил меня с миром запахов. Мне очень повезло сотрудничать с ним — увы, совсем недолго. Его научный энтузиазм и самая теплая дружба много значили для меня. Джон безвременно покинул нас в 1998-м.

За подготовку этого текста к изданию я очень обязан Кришне Персо и Джонатану Дину, которые потратили много времени на вычитку глав, исправление многочисленных ошибок и неточностей и улучшение общего литературного стиля. Кришна — биохимик, мой коллега и старый друг. Нам с ним выпало немало счастливых моментов в ходе научной работы — хотя не обошлось и без разочарований и провалов. В нашем деле они неизбежны. Кришна тщательно проверял мой текст на предмет академической корректности, совершенствовал форму подачи и помогал советами. Джонатан — теолог, а не ученый. Его советы о том, как объяснять незнакомые понятия неподготовленному читателю, интересующемуся наукой, но знающему лишь азы, были поистине неоценимы. Кроме того, Джон — литератор; он значительно улучшил мою скверную английскую речь и потратил немало сил на исправление многочисленных ошибок.

Лата Менон и Дженни Наджи из Oxford University Press стали для меня бесценными проводниками на тернистом пути от черновика к окончательной редакции рукописи. Без постоянной моральной и физической поддержки со стороны Латы и заботы и помощи со стороны Дженни книга попросту не увидела бы свет. Я благодарю обеих за мудрые советы, заметно улучшившие и форму моей книги, и ее содержание.

К сожалению, я не в силах назвать поименно всех студентов, не дававших мне расслабиться на протяжении всей долгой карьеры. Их настойчивое любопытство и жажда знаний всегда держали меня в тонусе, а в ходе работы над книгой я не раз вспоминал их острые вопросы и многочасовые въедливые дискуссии.

И наконец, хочу поблагодарить всех моих читателей: спасибо, что вы согласились отправиться вместе со мной в путешествие по миру запахов! Надеюсь, эта книга оказалась для вас не только познавательной, но и увлекательной.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАЦИЙ

1. Андростенон — свиной половой феромон
2. Различные молекулярные структуры
3. Примеры неприятных запахов
4. Примеры знакомых приятных запахов, связанных с одним-единственным химическим соединением
5. Примеры терпеноидов
6. Соединения с камфарным запахом
7. Фенолы
8. Примеры ароматических соединений, присутствующих в пищевых продуктах
9. Относительно крупные молекулы с 13–16 атомами углерода
10. Самые крупные молекулы
11. Доказательства теории о том, что запахи зависят в основном от стереохимических параметров
12. Химическая структура и молекулярные модели трех γ-лактонов с разными запахами
13. Применение данных о связи между структурой и запахом к созданию новых одорантов
14. Половые феромоны бабочек
15. Половые феромоны насекомых: разнообразие химических структур
16. Любопытные совпадения между феромонами насекомых и млекопитающих
17. Феромоны медоносных пчел
18. Тли и саранча

19. Диэтилтулоамид и икаридин
20. Ольфакторный эпителий
21. Разница между ферментами и рецепторами
22. Трехмерная структура одоранто-связывающего белка крупного рогатого скота
23. Две проекции трехмерной структуры одоранто-связывающего белка свиней, входящего в состав бензилбензоата
24. Трехмерная структура образца одоранто-связывающего белка насекомых и образца хемосенсорного белка
25. Схематическое изображение обонятельных сенсилл насекомого (воспроизведено с изменениями по: *Steinbrecht et al.* Cell and Tissue Res, 1992. № 270. P. 287–302)
26. Две проекции родопсина крупного рогатого скота, связанного с молекулой ретиналя
27. Основные этапы обонятельной трансдукции
28. Лиганды обонятельных рецепторов, не участвующие в хеморецепции
29. Изображение нейронных связей между обонятельной слизистой оболочкой и обонятельными луковицами (воспроизведено по *Mombaerts P., Wang F., Dulac C., Chao S.K., Nemes A., Mendelsohn M., Edmondson J., Axel R.* Visualizing an Olfactory Sensory Map // Cell, 1996. № 87. P. 675–686, с разрешения Elsevier)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ ДЛЯ ДАЛЬНЕЙШЕГО ЧТЕНИЯ

Надеюсь, наша прогулка по миру запахов, феромонов и белков пробудила в вас дальнейший интерес к этой теме и, возможно, даже вызвала ряд новых вопросов. Возможно даже, самые любознательные из читателей захотят получше разобраться в некоторых моментах, которых мы в этой книге коснулись лишь мельком. Сейчас в научной литературе можно найти много нового и интересного об обонянии, но, увы, материалы, публикуемые в специализированных журналах, подчас требуют от читателя некоторой профессиональной подготовки или хотя бы высшего образования по теме. В этом разделе я решил предложить вам список книг, охватывающих широкий спектр вопросов, от химии и биохимии до психологии. Все они написаны в научно-популярном жанре и доступны всякому, кого любопытство влечет к новым знаниям. Для тех, кто уже неплохо знаком с молекулами, генами и белками и хочет расширить свои научные горизонты в мире обоняния, я подготовил список избранных технических материалов. Ну и не будем забывать, что интернет тоже богатый источник информации. Используйте такие ключевые слова, как «запах», «феромоны», «обоняние», «пищевые отдушки», «вкусовые добавки», «электронный нос»: вы найдете массу сайтов, где запах рассматривается в самых разных контекстах, от ароматного профиля больших городов до ольфакторных выставок и мероприятий, где наука соединяется с искусством, подчас пересекая и без того зыбкую границу между академическим знанием и воображением.

Феромоны

Wyatt, T.D. Pheromones and Animal Behaviour: Chemical Signals and Signatures. 2nd edn. Cambridge University Press, 2014.
Это, пожалуй, лучшая книга общего профиля о феромонах. Простой и понятный подход к изучению химического языка, которым пользуется большинство видов животных, плюс масса ценной научной информации. Очень приятное чтение и настоящие золотые копи данных для всякого, кто работает в этой области.

Wyatt, T.D. The Search for Human Pheromones: The Lost Decades and the Necessity of Returning to First Principles // Proc. R. Soc. B., 2014. № 282. P. 2994.
В этой статье автор анализирует последние научные публикации по теме человеческих феромонов, руководствуясь четким научным подходом в туманных и подчас мутных областях. Немногочисленные экспериментальные факты отделены от мифов, гипотез и плодов воображения. В конце делается осторожный вывод: хотя феномен феромональной коммуникации между людьми полностью исключать нельзя, молекулы, управляющие таким поведением, пока не открыты.

Hölldobler B., Wilson E.O. Journey to the Ants: A Story of Scientific Exploration. Belknap Press, 1998.
Hölldobler B., Wilson E.O. The Superorganism: The Beauty, Elegance, and Strangeness of Insect Societies. W.W. Norton & Company, 2008.
Авторы этих двух книг (и нескольких других, одна из которых принесла им Пулитцеровскую премию) посвятили всю жизнь изучению муравьев, открыв немало тайных и поразительных подробностей быта этого маленького народа. Книги эти не только о феромонах, но и о них тоже, поскольку именно феромоны регулируют большую часть поведения насекомых, и в особенности социальных видов. Авторский стиль очень понятный и увлекательный, так что это превосходное чтение. Много научной информации.

Парфюмерия и молекулы

Парфюмеры первыми заинтересовались наукой о запахах, и в особенности ольфакторными свойствами молекул. Искусство и химия идут рука об руку для этих мастеров, постоянно превращающих нашу мечту о новых ольфакторных эмоциях в реальность, изобретающих новые молекулы и составляющих из уже имеющихся ароматов прекрасные композиции, словно музыкальные аккорды из нот.

Sell Ch.S. Chemistry and the Sense of Smell. Wiley, 2014.

Чарльз Селл — химик, давно работающий в этой индустрии и занимающийся соответствиями между молекулярной структурой и запахом. Книга посвящена именно парфюмерии и основана на многолетнем личном опыте автора. Особенно интересны и содержательны рассуждения о промышленных аспектах и о том, как и где химия ароматов находит практическое применение. Огромное количество сведений по химии молекул, дающей на выходе стиральные и чистящие средства, от которых наша среда обитания становится гораздо приятнее и уютнее.

Sell Ch.S. On the unpredictability of odors // Angewandte Chemie, 2006. № 45. P. 6254–6561.
Основной тезис этой публикации: обоняние — настолько комплексное и многогранное явление, что создать новую молекулу с заранее определенным запахом практически невозможно.

Gilbert A. What the Nose Knows: The Science of Scent in Everyday Life. Crown Publishing Group, 2015.
Прекрасно написанная книга, очень приятная и развлекательная, с массой забавных историй и любопытных фактов. В основном рассматривает вопрос под социальным и психологическим углом; меньше узконаучной информации — больше охват аудитории.

Биохимия, физиология, нейробиология

Shepherd G.M. Neurogastronomy: How the Brain Creates Flavor and Why It Matters. Columbia University Press, 2010.
Гордон Шепард — один из первопроходцев науки об обонянии, но прежде всего видный нейробиолог. Книга посвящена гастрономическим вкусам и ароматам (о чем говорит само название) и тому, как наш мозг обрабатывает эти важнейшие повседневные сигналы. Гордон начинает с утверждения о том, что обоняние для человека гораздо важнее, чем полагали в прошлом, а затем переходит к анализу того, каким образом мы запоминаем запахи еды в виде пространственных образов и конструируем из них ольфакторные картины. Пищевые предпочтения, навязчивые желания, эмоции, диеты, лишний вес и даже наркотические зависимости — все это обсуждается именно в контексте физиологии обоняния.

Menini A. (ed.). The Neurobiology of Olfaction (Frontiers in Neuroscience). CRC Press, 2009.
Книга рассказывает о различных аспектах обоняния у позвоночных и насекомых, от периферических событий до продуцируемой запахами мозговой активности и нейрогенезиса ольфакторной системы. Собрание материалов от ведущих ученых по всем заявленным темам.

Mucignat-Caretta C. (ed.). Neurobiology of Chemical Communication (Frontiers in Neuroscience). CRC Press, 2014.
Книга посвящена феромональной коммуникации, от химии молекул до обработки сигнала и поведенческих реакций. Каждая глава написана одним из ведущих экспертов в области обоняния.

Следующие научные публикации предназначены для читателей, хорошо подкованных в биохимии, но необязательно разбирающихся в науке о запахе.

Buck L., Axel R. A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition // Cell, 1991. № 65. P. 175–187.
Нобелевские лекции Линды Бак и Ричарда Акселя, открывших ольфакторные рецепторы, доступны по адресу: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2004/buck/lecture/ и https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2004/axel/lecture/
Clyne P.J., Warr C.G., Freeman M.R., Lessing D., Kim J., Carlson J.R. A Novel Family of Divergent Seven-Transmembrane Proteins: Candidate Odorant Receptors in Drosophila // Neuron, 1999. № 22. P. 327–338.
Firestein S. How the Olfactory System Makes Sense of Scents // Nature, 2001. № 413. P. 211–218.
Mombaerts P., Wang F., Dulac C., Chao S.K., Nemes A., Mendelsohn M., Edmondson J., Axel R. Visualizing an Olfactory Sensory Map // Cell, 1996. № 87. P. 675–686.
Temussi P.A. Sweet, Bitter and Umami Receptors: A Complex Relationship // Trends Biochem. Sci., 2009. № 34. P. 296–302.

Электронные носы

Wilson A.D., Baietto M. Applications and Advances in Electronic-Nose Technologies // Sensors, 2009. № 9. P. 5099–5148. URL: https://doi.org/10.3390/s90705099
Хороший обзор по теме электронных носов с фокусом на практическом применении технологии.

Persaud K.C., Marco S., Gutierrez-Galvez A. (eds.). Neuromorphic Olfaction (Frontiers in Neuroengineering Series). CRC Press, Boca Raton, Florida, USA 2013.
Сборник материалов, написанных экспертами в данной области; фокус на биомиметических аспектах искусственных ольфакторных систем.

КРАТКИЙ СЛОВАРЬ: ОСНОВНЫЕ КЛАССЫ ХИМИЧЕСКИХ СОЕДИНЕНИЙ

Альдегиды и кетоны: характеризуются двойной связью между кислородом и углеродом в конце или в середине углеводородной цепочки соответственно. Альдегиды и кетоны хуже растворяются в воде и более летучи, чем их спирты. Семейство содержит много соединений с приятными запахами, встречающимися среди цветов и пищевых продуктов.

Амиды: образуются путем замены гидроксильной группы карбоксильных кислот аминогруппой. Белки — это полиамиды, получающиеся в результате конденсации аминокислот.

Аминокислота: содержит одновременно и карбоксильную группу, и аминогруппу. Это строительный кирпичик белков.

Амины: в их составе есть атом азота, присоединенный к одной, двум или трем углеродным цепочкам. Представляют собой продукт распада белков. Их отталкивающий запах предупреждает о том, что пища начала портиться.

Карбоксильные кислоты: функциональная группа органической кислоты: –COOH, где углерод связан с кислородом двойной связью, а с –OH группой — одинарной. Дают сильные кислые реакции и присутствуют во многих пищевых продуктах в виде уксусной кислоты в уксусе, лимонной — в лимоне, яблочной — в яблоках и винной — в винограде и вине.

Лактоны: эфиры, у которых изначальные спиртовая и карбоксильная группы принадлежали одной молекуле. Их реакции дают циклические структуры. Лактоны встречаются в ароматах еды, во фруктах и среди феромонов насекомых.

Спирты: их молекула содержит гидроксильную группу (–OH). Эта группа может взаимодействовать с водой и сообщает спиртам водорастворимость, которая выше у самых маленьких членов семейства, таких как этанол и метанол. Низшие спирты производятся при ферментации пищевых продуктов; остальные входят в состав запахов травы, цветов и грибов.

Углеводороды: молекула содержит только углерод и водород. Углеводороды бывают насыщенные (атомы углерода связаны только друг с другом одинарными связями), ненасыщенные (в структуре могут присутствовать двойные или тройные связи) или ароматические (атомы углерода организованы в кольцо, со связями посередине между одинарными и двойными). Все ароматические углеводороды — плоскостные и высокостабильные. Типичный ароматический углеводород — бензол. Вышесказанное относится и ко всем остальным производным, у которых термин «углеводород» относится к скелету молекулы, способному присоединять различные группы и другие атомы.

Эфиры: их можно рассматривать как соединение карбоксильной кислоты со спиртом при потере молекулы воды. Идеальная производная карбоксильной кислоты, полученная путем замены кислородно-водородной связи на кислородно-углеродную. Распространенные примеры эфиров — животные жиры и растительные масла как продукты конденсации между молекулой глицерола и тремя молекулами карбоксильных кислот. Эфиры обладают фруктовым запахом и часто встречаются во фруктах. Некоторые феромоны насекомых — эфиры.

ИСТОЧНИКИ

Предисловие

1. *Amoore J.E.* Molecular Basis of Odor. Серия лекций, выпуск № 773. (Опубликованы как монография издательством Bannerstone, отделение Американских лекций по биоорганической химии.) Thomas, 1970; *Amoore J.E., Johnston Jr. J. W., Rubin M.* The Sterochemical Theory of Odor // Scientific American, 1964. № 210. P. 42–49; *Amoore J.E.* Specific Anosmia: A Clue to the Olfactory Code // Nature, 1967. № 214. P. 1095–1098.
2. *Graziadei P.P., Monti Graziadei G.A.* Neurogenesis and Plasticity of the Olfactory Sensory Neurons // Ann NY Acad. Sci., 1985. № 457. P. 127–142.
3. *Лоренц К.* Кольцо царя Соломона. М.: Знание, 1970; 4-е изд. М.: Римис, 2011.

1. Молекулы в воздухе: запахи в нашей повседневной жизни

1. *Зюскинд П.* Парфюмер. История одного убийцы: Роман / Пер. с нем. Э.В. Венгеровой // Иностранная литература. 1991. № 8.
2. *Amoore.* Molecular Basis of Odor; *Amoore, Johnston, Rubin.* The Sterochemical Theory of Odor; *Amoore.* Specific Anosmia: A Clue to the Olfactory Code.
3. *Amoore J.E.* Specific Anosmia and the Concept of Primary Odors // Chem Senses, 1977. № 2. P. 267–281.

2. Запахи и молекулы: химический анализ у нас в носу

1. Sell C.S. On the Unpredictability of Odors // Angewandte Chemie, 2006. № 45. P. 6254–6561.
2. *Ohloff G., Pickenhagen W., Kraft Ph.* Scent and Chemistry. Wiley, 2011; *Pybus D.H., Sell C.S.* The Chemistry of Fragrances. Royal Society of Chemistry. London, 2004; *Sell C.S.* Understanding Fragrance Chemistry. Allured Publishing Corporation, 2008.

4. Ольфакторный код и химический язык

1. *Arctander S.* Perfume and Flavor Chemicals (Aroma Chemicals). Allured Publishing Corporation, 2000.
2. *Hubel D.H.* Eye, Brain, and Vision. Scientific American Library, 1988; *Nathans J., Thomas D., Hogness D.S. M*olecular Genetics of Human Color Vision: The Genes Encoding Blue, Green, and Red Pigments // Science, 1986. № 232. P. 193–202.
3. *Amoore, Johnston, Rubin.* The Sterochemical Theory of Odor; *Amoore.* Specific Anosmia: A Clue to the Olfactory Code.

5. Насекомые и феромоны: смертельное влечение

1. *Kaissling, K.-E.* Chemo-Electrical Transduction in Insect Olfactory Receptors. Annual Review of Neurosciences, 1986. № 9. P. 21–45; *Kaissling K.-E., Wright R.H. L*ectures on Insect Olfaction. Ed.K. Colbow, Simon Fraser University, 1987.
2. *Butenandt A., Beckamnn R., Hecker E.* Über den Sexuallockstoff des Seidenspinners. 1. Der biologische Test und die Isolierung des reinen Sexuallockstoffes Bombykol // Hoppe-Seylers Zeitschrift für Physiologische Chemie, 1961. № 324. P. 71.
3. *Wyatt T.D.* Pheromones and Animal Behavior: Chemical Signals and Signatures. 2nd edn. Cambridge University Press, 2014.
4. The Pherobase: база данных по феромонам насекомых и химическим сигнальным веществам. Доступна по адресу: http//www.pherobase.net/.
5. *Free J.B.* Pheromones of Social Bees. Cornell University Press, 1987.
6. *Hölldobler B, Wilson E.O. T*he Superorganism: The Beauty, Elegance, and Strangeness of Insect Societies. W.W. Norton & Company, 2008; *Hölldobler B, Wilson E.O.* Journey to the Ants: A Story of Scientific Exploration. Belknap Press, 1998.
7. *Slessor K.N., Kaminski L.-A., King G.G. S., Borden J.H., Winston M.L.* Semiochemical Basis of the Retinue Response to Queen Honey Bees // Nature, 1988. № 332. P. 354–356.

8. *von Frisch, K.* The Dance Language and Orientation of Bees. The Belknap Press of Harvard University Press, 1967.
9. *Farina W.M., Grüter C., Díaz P.C.* Social Learning of Floral Odours Inside the Honeybee Hive // Proc Biol Sci., 2005. № 272. P. 1923–1928.
10. См. сайт Американской ассоциации по контролю за комарами: http://www.mosquito.org.
11. *Pohlit A.M., Lopes N.P., Gama R.A., Tadei W.P., Neto V.F.* Patent Literature on Mosquito Repellent Inventions which Contain Plant Essential Oils — A Review // Planta Med., 2011. № 77. P. 598–617. doi: 10.1055/s-0030–1270723.

6. Млекопитающие и феромоны: запахи ранга и родства

1. Свежее исследование о феромонах у млекопитающих и насекомых можно найти в книге: *Mucignat-Caretta C.* (ed.) Neurobiology of Chemical Communication. CRC Press, 2014.
2. *Doty R.L.* The Great Pheromone Myth. Johns Hopkins University Press, 2010.
3. *Hurst J.L., Beynon R.J.* Scent Wars: The Chemobiology of Competitive Signalling in Mice // Bioessays, 2004. № 26. P. 1288–1298.
4. *Schaal B., Coureaud G., Langlois D., Giniès C., Sémon E., Perrier G.* Chemical and Behavioural haracterization of the Rabbit Mammary Pheromone // Nature, 2003. № 424. P. 68–72.
5. *Schaal B.* Pheromones for Newborns // *Mucignat-Caretta C.* (ed.) Neurobiology of Chemical Communication. CRC Press, 2014. Chapter 17.

7. Биохимия обоняния: одоранты и белки

1. *Buck L., Axel R.* A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition // Cell, 1991. № 65. P. 175–187.
2. Для тех, кто интересуется рецепторами и нейротрансмиттерами, есть множество книг — от научно-популярной литературы до специализированных технических руководств. Обратите внимание на следующие издания: *Snyder S.H.* Drugs and the Brain. W H Freeman & Co, 1996; *Snyder S.H.* Science and Psychiatry: Ground-breaking Discoveries in Molecular Neuroscience. American Psychiatric Publishing, 2008; *Hulme E.C.* Receptor Biochemistry: A Practical Approach. IRL Press, 1990.
3. Об ольфакторных порогах см.: *van Gemert L.J.* Flavour Thresholds. Compilations of Flavour Threshold Values in Water and Other Media. 2nd enlarged and revised edn. Oliemans Punter and Partners BV, 2001.
4. *Amoore, Pelosi, Forrester*. Specific Anosmia to 5a-androst-16-en-3-one and ω-pentadecalactone: The Urinous and Musky Primary Odors // Chem. Sens., 1977. № 2. P. 401.

5. *Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H.* Genetic Variation in a Human Odorant Receptor Alters Odour Perception // Nature, 2007. № 449. P. 468–473.
6. *Pelosi P., Baldaccini N.E., Pisanelli A.M.* Identification of a Specific Olfactory Receptor for 2-isobutyl-3-methoxypyrazine // Biochem. J., 1982. № 201. P. 245–248.
7. *Welton T.* Room-Temperature Ionic Liquids // Chem. Rev., 1999. № 99. P. 2071–2084. doi:10.1021/cr980032t; *Freemantle M., Welton T., Rogers R.D.* An Introduction to Ionic Liquids. Royal Society of Chemistry, 2009.

8. Одоранто-связывающие белки: семейство версатильных молекул

1. *Bignetti E., Cavaggioni A., Pelosi P., Persaud K.C., Sorbi R.T., Tirindelli R.* Purification and Characterization of an Odorant Binding Protein from Cow Nasal Tissue // Eur. J. Biochem., 1985. № 149. P. 227–231.
2. *Pevsner J., Trifiletti R.R., Strittmatter S.M., Snyder S.H.* Isolation and Characterization of an Olfactory Receptor Protein for Odorant Pyrazines. Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 1985. № 82. P. 3050–3054.
3. *Vogt R.G., Riddiford L.M.* Pheromone Binding and Inactivation by Moth Antennae // Nature,1981. № 293. P. 161–163.
4. *Bianchet M.A., Bains G., Pelosi P., Pevsner J., Snyder S.H., et al.* The Three Dimensional Structure of Bovine Odorant-Binding Protein and Its Mechanism of Odor Recognition // Nat. Struct. Biol., 1996. № 3. P. 934–939; *Tegoni M., Ramoni R., Bignetti E., Spinelli S., Cambillau C.* Domain Swapping Creates a Third Putative Combining Site in Bovine Odorant Binding Protein Dimer // Nat. Struct. Biol., 1996. № 3. P. 863–867.
5. *Sandler B.H., Nikonova L., Leal W.S., Clardy J.* Sexual Attraction in the Silkworm Moth: Structure of the Pheromone-Binding-Protein-Bombykol Complex // Chem. Biol., 2000. № 7. P. 143–151.
6. *Mucignat-Caretta C., Caretta A., Cavaggioni A.* Acceleration of Puberty Onset in Female Mice by Male Urinary Proteins // J. Physiol., 1995. № 486. P. 517–522.
7. *Mucignat-Caretta*. Neurobiology of Chemical Communication; *Pelosi P.* Odorant-Binding Proteins // Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol., 1994. № 29. P. 199–228; *Blomquist G.J., Vogt R.G.* (eds.) Insect Pheromone Biochemistry and Molecular Biology: The Biosynthesis and Detection of Pheromones and Plant Volatiles. Elsevier Academic Press, 2003; *Pelosi P., Zhou J.J., Ban L.P., Calvello M.* Soluble Proteins in Insect Chemical Communication // Cell Mol. Life Sci., 2006. № 63. P.1658–1676; *Leal W.S.* Odorant Reception in Insects: Roles of Receptors, Binding Proteins, and Degrading Enzymes // Ann. Rev. Entomol., 2013. № 58. P. 373–391; *Pelosi P., Iovinella I., Felicioli A., Dani F.R.* Soluble Proteins of Chemical Communication: An Overview Across Arthropods // Front Physiol., 2014. № 5. P. 320. doi: 10.3389/fphys.2014.00320. eCollection 2014.

9. Рецепторы, и не только они: от одорантов к эмоциям

1. *Buck L., Axel R.* A Novel Multigene Family May Encode Odorant Receptors // Cell,. № 65. P. 175–187.
2. С Нобелевскими лекциями Линды Бак и Ричарда Акселя можно ознакомиться по адресам: https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2004/buck/lecture/ и https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2004/axel/lecture/.
3. *Sengupta P.* Generation and Modulation of Chemosensory Behaviors in *C. elegans* // Pflugers Arch — Eur. J. Physiol., 2007. № 454. P. 721–734.
4. За последние несколько лет было опубликовано несколько превосходных исследований ольфакторных рецепторов и трансдукции запахов; большинство из них будут интересны и неспециалистам. См.: *Mombaerts P.* Molecular Biology of Odorant Receptors in Vertebrates // Ann. Rev. Neurosci., 1999. № 22. P. 487–509; *Menini A.* (ed.). The Neurobiology of Olfaction (Frontiers in Neuroscience). CRC Press, 2009; *Bargmann C.I.* Comparative Chemosensation from Receptors to Ecology // Nature, 2006. № 444. P. 295–301; *Firestein S.* How the Olfactory System Makes Sense of Scents // Nature, 2001. № 413. P. 211–218; *Hildebrand J.G., Shepherd G.M.* Mechanisms of Olfactory Discrimination: Converging Evidence for Common Principles Across Phyla // Ann. Rev. Neurosci., 1997. № 20. P. 595–631.
5. Более подробные сведения о вомероназальной системе и ее рецепторах вы найдете в следующих изданиях: *Tirindelli R., Mucignat-Caretta C., Ryba N.J.* Molecular Aspects of Pheromonal Communication Via the Vomeronasal Organ of Mammals // Trends Neurosci., 1998. № 11. P. 482–486; *Trotier. D.* Vomeronasal Organ and Human Pheromones // European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases, 2011. № 128. P. 184–190; *Ibarra-Soria X. X., Levitin M.O., Logan D.W.* The Genomic Basis of Vomeronasal-mediated Behaviour // Mamm. Genome, 2014. № 25. P. 75–86.
6. *Roberts S.A., Simpson D.M., Armstrong S.D., Davidson A.J., Robertson D.H., McLean L., Beynon R.J., Hurst J.L.* Darcin: A Male Pheromone that Stimulates Female Memory and Sexual Attraction to an Individual Male's Odour // BMC Biology, 2010. № 8. P. 75.
7. *Kinnamon S.C.* Neurosensory Transmission Without a Synapse: New Perspectives on Taste Signaling // BMC Biol. 2013. № 11. P. 42. doi: 10.1186/171–7007–11–42; *Temussi P.A.* Sweet, Bitter and Umami Receptors: A Complex Relationship // Trends Biochem. Sci., 2009. № 34. P. 296–302; *Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. T*aste Receptor Genes // Ann. Rev. Nutr., 2007. № 27. P. 389–414.
8. *Parmentier M., Libert F., Schurmans S., Schiffmann S., Lefort A., Eggerickx D., Ledent C., Mollereau C., Gérard C., Perret J., Grootegoed A.,*

Vassart G. Expression of Members of the Putative Olfactory Receptor Gene Family in Mammalian Germ Cells // Nature, 1992. № 355. P. 453–455.
9. *Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A., Riffell J.A., Wetzel C.H., Zimmer R.K., Hatt H.* Identification of a Testicular Odorant Receptor Mediating Human Sperm Chemotaxis // Science, 2003. № 299. P. 2054–2058.
10. В нижеследующих работах суммируется большая часть накопленных за последние годы данных о связях между ольфакторными рецепторами и раком: *Kang N., Koo J.* Olfactory Receptors in Non-chemosensory Tissues // BMB Reports, 2012. № 45. P. 612–622; *Foster S.R., Roura E., Thomas W.G. E*xtrasensory Perception: Odorant and Taste Receptors Beyond the Nose and Mouth // Pharmacology & Therapeutics, 2014. № 142. P. 41–61.
11. *Busse D., Kudella P., Gruning N.-M., Gisselmann G., Stander S., Luger T., Jacobsen F., Steinstraer L., Paus R., Gkogkolou P., Bohm M., Hatt H., Benecke H.* A Synthetic Sandalwood Odorant Induces Wound Healing Processes in Human Keratinocytes via the Olfactory Receptor OR 2AT4 // Journal of Investigative Dermatology, 2014. № 134. P. 2823–2832.
12. *Clyne P.J., Warr C.G., Freeman M.R., Lessing D., Kim J., Carlson J.R.* A Novel Family of Divergent Seven-Transmembrane Proteins: Candidate Odorant Receptors in *Drosophila* // Neuron, 1999. № 22. P. 327–338; *Vosshall L.B., Amrein H., Morozov P.S., Rzhetsky A., Axel R.* A Spatial Map of Olfactory Receptor Expression in the *Drosophila* Antenna // Cell, 1999. № 96. P. 725–736.
13. *Mombaerts P., Wang F., Dulac C., Chao S.K., Nemes A., Mendelsohn M., Edmondson J., Axel R.* Visualizing an Olfactory Sensory Map // Cell, 1996. № 87. P. 675–686.
14. *Galizia C.G., Sachse S., Rappert A., Menzel R.* The Glomerular Code for Odor Representation is Species Specific in the Honeybee *Apis mellifera* // Nat. Neurosci., 1999. № 2. P. 473–478.

10. Наука или магия? Спор о человеческих феромонах

1. *Wyatt T.* TEDx Talk: Smelly Mystery of Human Pheromones (http://www.ted.com/talks/tristram_wyatt_the_smelly_mystery_of_the_human_pheromone); *Doty.* The Great Pheromone Myth.
2. *Schaal.* Pheromones for Newborns // *Mucignat-Caretta C.* (ed.). Neurobiology of Chemical Communication. CRC Press; 2014. Chapter 17.

11. Цифровое обоняние: распознавание и воспроизведение запахов

1. *Persaud K.C., Dodd G.* Analysis of Discrimination Mechanisms in the Mammalian Olfactory System Using a Model Nose // Nature, 1982. № 299. P. 352–355.

2. *Persaud K.C., Pelosi P.* An Approach to an Artificial Nose // Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organs, 1985. № 31(1). P. 297–300; *Persaud K.C.* Biomimetic Olfactory Sensors // IEEE Sensors Journal. 2012. № 12. P. 3108–3012; *Bernabei M., Persaud K.C., Pantalei S., Zampetti E., Beccherelli R.* Large-Scale Chemical Sensor Array Testing Biological Olfaction Concepts // IEEE Sensors Journal, 2012. № 12. P. 3174–3183; *Pelosi P., Mastrogiacomo R., Iovinella I., Tuccori E., Persaud K.C.* Structure and Biotechnological Applications of Odorant-binding Proteins // Appl. Microbiol. Biotechnol., 2013. № 98. P. 61–70; *Persaud K.C., Pisanelli A.M., Szyszko S., Reichl M., Horner G., Rakow W., Keding H.J., Wessels H.* A Smart Gas Sensor for Monitoring Environmental Changes in Closed Systems: Results from the MIR Space Station. Sensors and Actuators B // Chemical, 1999. № 55. P. 118–126.
3. *Dosa D.* Making Rounds with Oscar: The Extraordinary Gift of an Ordinary Cat. Hyperion, 2011.

Научно-популярное издание

Паоло Пелоси

ОБОНЯНИЕ

УВЛЕКАТЕЛЬНОЕ ПОГРУЖЕНИЕ В НАУКУ О ЗАПАХАХ

Выпускающий редактор *Е. Черезова*
Редактор *А. Блейз*
Художественный редактор *М. Левыкин*
Технический редактор *Л. Синицына*
Корректор *Ю. Иванова*
Верстка *Н. Козель*

В оформлении обложки использована иллюстрация
© Svetlana Lukienko / shutterstock.com

ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус» —
обладатель товарного знака «КоЛибри»
115093, Москва, ул. Павловская, д. 7, эт. 2, пом. III, ком. № 1
Тел. (495) 933-76-01, факс (495) 933-76-19
E-mail: sales@atticus-group.ru

Филиал ООО «Издательская Группа «Азбука-Аттикус» в г. Санкт-Петербурге
191123, Санкт-Петербург, Воскресенская набережная, д. 12, лит. А
Тел. (812) 327-04-55
E-mail: trade@azbooka.spb.ru

ЧП «Издательство «Махаон-Украина»
Тел./факс (044) 490-99-01
e-mail: sale@machaon.kiev.ua

www.azbooka.ru; www.atticus-group.ru

Знак информационной продукции
(Федеральный закон № 436-ФЗ от 29.12.2010 г.) 16+

Подписано в печать 02.11.2020. Формат 60×90 $^{1}/_{16}$.
Бумага офсетная. Гарнитура «Charter».
Печать офсетная. Усл. печ. л. 19,0.
Тираж 3000 экз. B-SCI-26722-01-R. Заказ № 6404/20.

Отпечатано в соответствии с предоставленными материалами
в ООО «ИПК Парето-Принт». 170546, Тверская область,
Промышленная зона Боровлево-1, комплекс № 3А
www.pareto-print.ru

Восприятие запахов, по сути, добавляет жизни человека четвертое измерение. Мы воспринимаем эту нашу способность как нечто само собой разумеющееся, а на самом деле все не так просто. Сколько видов запахов мы можем различить? Почему нам нравится определенная еда? Каковы самые сильные одоранты? Что приятнее — запах свежескошенной травы, свежесваренного кофе или свежеиспеченного хлеба — и как наш мозг это определяет? Кто лучше расшифровывает запахи — человек, собака или бабочка? Только сейчас благодаря новым инструментам молекулярной биологии и нейробиологии ученые начинают отвечать на эти и множество других интереснейших вопросов, раскрывая секреты запаха и расшифровывая язык, используемый большинством животных для взаимоотношений друг с другом.

Всесторонний обзор, который охватывает историю науки о запахах и освещает механизмы обоняния у различных живых организмов — от насекомых, рептилий и птиц до человека.

The Quarterly Review of Biology

Эта книга написана доступным для простого читателя языком; текст Пелоси будет понятен и интересен даже людям с начальными знаниями в области химии и биологии, хоть в нем и есть химические термины и изображения молекул... Отличное дополнение любой библиотеки.

Choice

У каждого из нас в носу есть превосходная аналитическая лаборатория. Под воздействием молекул она выдает не громоздкие формулы и таблицы, а ощущения и эмоции — нежные и сладостные, как аромат цветов; аппетитные, как запах хлеба из печи; возбуждающие, как крепкий дух пряностей. Все аналитические выкладки, которые производит эта лаборатория, живые и яркие, потому что к ним сами собой привязываются образы и воспоминания. Попробуйте представить себе молекулы, от которых возникают такие волнующие переживания, и химия сразу покажется вам прекрасной!

Паоло Пелоси

9 785389 181410 01