



Обоняние

Часть 2

ДЖОН ЛЕФФИНГВЕЛЛ
Leffingwell & Associates, США
leffingwell@mindspring.com

Текст (<http://www.leffingwell.com/olfaction.htm>) переведен с согласия автора
Перевод с английского: С. М. Андреев, к. х. н., e-mail: sandr@online.ru

The article will briefly review some current theories on olfaction and recent events in olfactory understanding.

Химические теории обоняния

За последние годы было предложено множество гипотез, связывающих запах одоранта с архитектурой его молекулы. В данном обзоре рассмотрены лишь две самые известные, а также гипотеза о прямом участии некоторых нейротрансмиттеров и продуктов их гидролиза в процессах взаимодействия молекулы одоранта с обонятельным рецептором.

Стерическая теория

В 1946 г. будущий нобелевский лауреат Лайнус Полинг [26] отметил, что специфичность запаха связана с формой и размером молекулы химического вещества. С тех же самых позиций Джон Эймур в своей книге «Молекулярные основы запаха» (*John Amoore «Molecular Basis of Odor»*) [27] развил идею «стерической теории запаха», первоначально предложенную в 1949 г. Р. В. Монкриффом (*R. W. Moncrieff*) [28]. Последний заявил, что запах ощущается, если переносимые воздухом молекулы комплементарно «встраиваются» в некие участки рецепторов обонятельной нервной системы. Эта гипотеза хорошо вписывалась в уже известную концепцию «ключ-замок», принятую в ферментативной кинетике. В свою очередь, Эймур предположил, что существуют первичные запахи — эфирный, камфарный, мускусный, цветочный, мятный, едкий и гнилостный. Он сравнивал объемы и форму молекул различных пахучих соединений, изготавливал для этого вручную модели молекул, физически замерял их объемы и вырезал слепуэты-шабло-

ны — ведь в то время не существовало компьютерных программ для моделирования.

Стерическая теория хорошо согласовывалась с идеей о взаимодействии обонятельных рецепторных белков только с определенными одорантами. На следующем этапе рецептор может активироваться в результате изменения своей конформации, взаимодействовать с G-белком и запускать сигнальный каскад.

Колебательная теория

В 1938 г. Дайсон (*Dyson*) [29] выдвинул гипотезу об обусловленности запаха инфракрасным резонансом (IR), который обязан колебанию молекул*. Эта идея популяризировалась Райтом (*R. H. Wright*) в середине 1950-х годов. В то время инфракрасные спектрофотометры стали доступным инструментом для спектральных измерений, и Райт использовал их для анализа одорантов [30]. Чуть позже, в 60-х и начале 70-х годов велись бурные дебаты о справедливости этой гипотезы в отношении классификации запаха химически чистых соединений. Однако в середине 70-х гипотеза Райта потерпела фиаско и ее временно предали забвению. В качестве аргументов «против» приводились, например, данные о различии запаха оптических энантиомеров (оптических антиподов) ментола [31] или карвона [32], инфракрасные спектры которых выглядят совершенно одинаково.

Кстати, недавно, в августе 2001 г., автором (Леффингвелл. — *Прим. ред.*) была помещена в Интернете (<http://www.leffingwell.com/chirality/chirality.htm>) информация о более чем 100 пахучих веществах, представленных в виде энантиомерных пар, которые явно различаются по запаху. На этом сайте также приведены двух- и трехмерные структуры молекул с описанием запаха, пороговыми концентрациями и оригинальными ссылками.

* Вернее, колебанию атомов в молекулах. — *Прим. пер.*

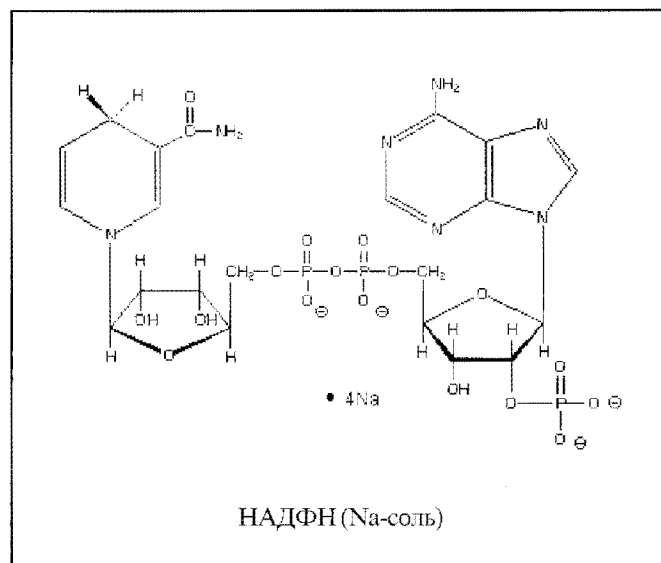


Колебательная спектроскопическая теория туннелирования электронов

До появления очень солидного труда Люка Турина (*Luca Turin*) [33] в 1996 г. колебательная теория не пользовалась популярностью. Однако Л. Турин (*Department of Anatomy and Developmental Biology University College, London*. — *Прим. пер.*) увидел в ней рациональное зерно и решил основательно ее переработать. В результате им был предложен новый механизм передачи биологического сигнала, но основанный также на молекулярных колебаниях. При этом Турин отверг основные позиции более ранней механистической колебательной спектроскопической гипотезы. Он допустил, что рецепторные белки работают как «биологический спектроскоп*». В основе разработанного механизма лежит процесс «упругого туннелирования электронов**». Так как статья этого автора в журнале *Chemical Senses* (1996 г.) имеется в свободном доступе в Интернете [http://www.physiol.ucl.ac.uk/research/turin_1/], механизм предполагаемого переноса электронов будет здесь изложен кратко.

Необходимо особо отметить, что рецептор переводится в активное состояние при контакте с одорантом лишь в присутствии НАДФН (β-никотинамидадениндинуклеотидфосфат, восстановленная форма, см. рис.), образуемым при ферментативном восстановлении β-НАДФ. В живой природе НАДФН играет кардинальную роль, являясь коферментом, образуемым в ходе пентозофосфатного цикла, в котором и генерируется его восстановленная форма. Функция кофермента заключается в переносе протона (H⁺) и двух электронов на окисленные предшественники в процессе восстановительных реакций. Таким образом, НАДФН участвует в катаболических и анаболических реакциях, и по аналогии с АТФ, который обеспечивает клетку энергией, он обеспечивает клетку восстановительной функцией [34].

Согласно теории Турина рецептор функционирует как «НАДФН-диафараза» (фермент НАДФН-диафараза, или цитохром β-5-редуктаза, играет ключевую роль в восстановлении окисленного железа в гемоглобине, пере-



водя его из Fe³⁺ в Fe²⁺. — *Прим. пер.*) — в рецепторах обонятельных нейронов зафиксирован высокий уровень именно диафоразной активности [35]. В своей модели переноса электронов Турин предполагает, что как рецептор, так и G-белок содержат цинк-связывающие сайты. Цинк играет важную роль в механизме восприятия запаха — он способен образовывать мостики между белками, участвовать в процессах ферментативного переноса электронов, как, например, в алкогольдегидрогеназе, цинк присутствует в рецептор-связывающих участках, содержащих редокс-активную аминокислоту цистеин. Таким образом, он может служить связующим звеном, преобразуя поток электронов в сигнал, передаваемый через G-связанный белок. «Предположим, что цинк-связывающий сайт на обонятельном рецепторе участвует во взаимодействии с G-белком. Это приводит к образованию дисульфидного мостика между рецептором и G-белком, причем это означает, что G-белок должен стыковаться с другой половиной координационной сферы цинка, а его контактирующий сайт может содержать, например, два сближенных в пространстве остатка гистидина (His) (ион цинка имеет сильное сродство к аминокислоте гистидину. — *Прим. пер.*), расположенных рядом с остатком цистеина (Cys)» [33].

Изучение первичной структуры G-белка выявило в нем наличие последовательности His-Tyr-Cys-Tyr-Pro-His. Таким образом, этот фрагмент имеет все необходимые компоненты для такой стыковки. Он расположен на поверхности G-белка и, как стало потом известно, способен взаимодействовать с рецепторами, сопряженными с G-белком. В 1985 г. Кул (*Kuhl*), изучая близкородственные адренергические рецепторы, где также протекают циклические реакции восстановления и окисления дисульфидных мостиков, предположил, что специфический механизм их работы, в котором задействован катехоламин, заключается в следующем: G-белок сшивается с рецептором через S-S мостик, который за-

* Спектроскопом называется прибор, с помощью которого исследуется спектральный состав электромагнитного излучения, испускаемого источником. Спектры возникают при переходах между уровнями энергии в атомах и молекулах. — *Прим. пер.*

** Термин «туннелирование электрона» означает, что электрон переносится между двумя молекулами переносчиков, разделенных энергетическим барьером, в условиях, когда энергия электрона недостаточна для преодоления этого барьера. В классической физике в этих условиях перенос электрона был бы невозможен, поскольку при обычной температуре он не может получить необходимую для преодоления барьера энергию. Квантовомеханический эффект состоит в том, что в силу своей волновой природы электрон как бы «просачивается» под барьером. Отсюда и название — туннелирование. Электрон туннелирует от одного переносчика к другому с вероятностью, которая зависит от ширины и высоты барьера. — *Прим. пер.*



тем восстанавливается при связывании с редокс-активным катехоламином, приводя к высвобождению G-белка [36]. Турин предполагает, что обоняние работает по сходному механизму.

По существу, туннелирование происходит в результате переноса электронов по белковой молекуле и его можно представить следующим образом. «Когда связывающий сайт обонятельного рецептора еще свободен, электроны не способны через него туннелировать, поскольку имеющиеся свободные электронные уровни не могут быть заняты электронами при соответствующей энергии. В этом состоянии дисульфидный мостик между рецептором и ассоциированным с ним G-белком еще находится в окисленной форме. Но когда одорант (его можно представить как упругий диполь) занимает сайт на рецепторе, электроны, туннелируя, отдают энергию, возбуждая колебания. Это происходит лишь в том случае, если энергия колебаний равна разнице энергии между заполненными и незаполненными энергетическими уровнями. Электроны, двигаясь через белок, восстанавливают дисульфидный мостик при посредстве иона цинка, что приводит к высвобождению G-белка, который затем и запускает сигнальный каскад.

Если между донором и акцептором электронов имеется молекула, которая обладает колебательной энергией (с квантами энергии E), происходит не прямое туннелирование, но только при условии, что энергетический уровень донора (избыточная энергия E) выше уровня в акцепторе. В результате туннелирования молекула должна обладать более высокой колебательной энергией (на величину E). Другими словами, туннелирование происходит при условии, если энергия колебаний молекулы E равна разности между энергетическими уровнями донора и акцептора. В таком случае рецептор работает как спектрометр, который позволяет детектировать отдельные энергетические переходы (с разницей в энергии E). Если разница между энергетическими уровнями донора и акцептора достаточно большая, туннельный ток течет через систему лишь в том случае, если в зазоре находится молекула с соответствующей колебательной энергией. Если имеется несколько колебательных уровней, энергия которых зависит от типа связи, направление туннелирования электронов будет определяться, среди прочего, частичными зарядами на атомах и относительным направлением движения этих зарядов [33]».

Теория Турина пока не является общепризнанной, но она кажется весьма перспективной. Но если даже она и найдет признание, это еще не означает, что «стерическую теорию» предадут забвению.

В настоящее время концепция «туннелирования электронов в белках» является главной темой дискуссий о механизме электронного транспорта, начиная с работы Жаклин Бартон (*Jacqueline Barton*) из Калифорнийского технологического института «Перенос электронов

между металлическими комплексами, связанными с ДНК: действительно ли ДНК — проводник?» [37, 37a]. Между тем обе теории, как «стерическая», так и «колебательная спектроскопическая», уже дали ответ на ряд важных вопросов, но, правда, еще большее количество вопросов остается пока без ответов.

Рибонуклеотиды как переносчики одорантов?

Совершенно ясно, что процесс восприятия запаха состоит из множества стадий. Однако тонкости этого механизма пока неясны, и, в частности, нет ответа на следующие вопросы:

1. Могут ли выступать некоторые нейротрансмиттеры (или продукты их гидролиза) при передаче сигнала не в качестве вторичных мессенджеров (см. «Обоняние» часть I, Косметика и медицина, 2002, № 3), а в качестве неких «амплификаторов запаха», помогая захватывать, фиксировать молекулы одоранта и направлять их к рецепторному сайту?
2. Могут ли рибонуклеотиды (АМФ, цАМФ, ГМФ и цГМФ, возможно и ИФ₃) работать как своего рода «клей», чтобы фиксировать молекулы одоранта в рецепторном сайте?

Хотя в литературе пока очень мало данных, касающихся этих аспектов, ясно, что важную роль на первичной стадии процесса может играть такое свойство этих нейротрансмиттеров (или продуктов их гидролиза), как электростатический «аффинитет».

Еще давно, при изучении хеморецепции вкуса, было установлено, что некоторые рибонуклеотиды, особенно 5'-гуанозинмонофосфат (5'-ГМФ) и 5'-инозинмонофосфат (5'-ИМФ), демонстрируют сильный синергетический эффект в отношении глутамата натрия [38], в том числе значительно снижают вкусовые пороговые дозы. В 1980 г. Торий и Каган (*Torii & Kagan*) продемонстрировали, что при связывании глутамата с вкусовыми сосочками языка коровы его аффинитет повышается в несколько раз в присутствии некоторых 5'-рибонуклеотидов, таких, как 5'-ГМФ, 5'-ИМФ, но не с другими производными, типа 5'-АМФ [39]. Необходимо отметить, что 5'-ИМФ и 5'-ГМФ в виде их натриевых солей сейчас широко применяются как стимуляторы вкуса, особенно в мясных и рыбных изделиях, например в бульонах, где они усиливают ощущения мясного вкуса и наваристости (их применение с глутаматом натрия дает синергетический эффект). Сильный синергизм наблюдался между глутаматом натрия и двумя нуклеотидами, ГМФ и ИМФ, при проведении опытов на беспородных и гончих собаках [40], которым давали смесь глутамата и трех нуклеотидов — ГМФ, ИМФ и АМФ. То же самое наблюдали и для пары ГМФ-глутамат в экспериментах на мышках [41]. Следует добавить, что с химической точки зрения 5'-ИМФ является продуктом ферментативного дезаминирования 5'-АМФ. Так, после забоя скота в



мясной ткани идет быстрое превращение 5'-АТФ в 5'-АМФ, а затем в 5'-ИМФ.

Что же касается обоняния в плане изучения активности рибонуклеотидов как усилителей запаха, то в этом направлении проведено слишком мало экспериментов. Правда, Гетчелл показал, что 8-бром-цАМФ, нанесенный на реснитчатую сторону слизистой лягушки-быка, вызывал концентрационно-зависимое и обратимое увеличение тока короткого замыкания. Если же этот препарат наносился под слизистую, эффекта не было. Одновременное внесение 8-бром-цАМФ и одоранта вызывало нелинейное возрастание тока [42]. Интересно, что участки связывания 5'-АМФ на дендритах обонятельных нейронов сенсиллы langusta распределены так же, как и участки связывания одорантов. При этом 5'-АМФ-связывающих сайтов гораздо больше, чем сайтов ферментативной инактивации 5'-АМФ [43].

Какие-то функции рибонуклеотидов, если они действительно принимают активное участие в работе рецепторного нейрона (на внешней стороне слизистой), могли быть не выявлены по двум причинам. Первая — поскольку рибонуклеотиды являются гидрофильными

соединениями, возможность их комплексообразования с гидрофобными одорантами могла и не рассматриваться. Вторая же причина может быть связана с тем, что исследователи фокусировались, в основном, на изучении роли рибонуклеотидов в качестве внутриклеточных вторичных мессенджеров. Данные же, полученные в нашей лаборатории, на основе молекулярного моделирования и с помощью программ молекулярного фиттинга (комплементарное подстраивание взаимодействующих поверхностей молекул. — *Прим. пер.*), показали, что все соединения — 5'-АМФ, 5'-цАМФ, 5'-ГМФ, 5'-цГМФ и ИФ₃ — при взаимодействии со многими одорантами проявляют сильное электростатическое взаимодействие. Причем по сравнению с молекулами 5'-АТФ, 5'-АДФ, 5'-ГТФ или 5'-ГДФ рассчитанный выигрыш в энергии взаимодействия колебался в пределах 100 тыс. - 1 млн раз. Кроме того, фиттинг, моделирующий комплексообразование с рецептором одинаково пахнущих одорантов, указывал на весьма сходные особенности их взаимодействия. Все это говорит о том, что если электростатические силы в самом деле ответственны за образование некоего комплекса одоранта с рецептором, то этот про-

ОБЫКНОВЕННОЕ ЧУДО

Уникальные высокоэффективные компоненты

КАЛЬЦИС Растворимые соединения кальция из яичной скорлупы. Производится в шести формах: уксуснокислый, молочнокислый, фосфорнокислый, янтарнокислый, виннокислый, лимоннокислый. Служит естественным источником кальция в питании. Улучшает обмен веществ в коже, усиливает кровоток, предотвращает оствопороз, отложения нерастворимых солей кальция и старение кожи. Укрепляет ногти и эмаль зубов.

ГИАЛУРОНОВАЯ КИСЛОТА Высокомолекулярный полисахарид из петушиных гребней. Обладает ранозаживляющим, асептическим, противовоспалительным и увлажняющим действием, разглаживает кожу и повышает её эластичность.

ВИТАМИН F Комплекс незаменимых жирных кислот (линолевой, линоленовой), играющих ключевую роль в формировании и функционировании эпидермального барьера. Эффективно влияет на процессы питания и восстановления кожи, активирует действие витаминов А и Е, укрепляет влагоудерживающие свойства кожи.

КЕРОПЕПТИД Белковый гидролизат кератина пера, близок по аминокислотной композиции к кератину человеческих волос. Стимулирует белковый обмен в клетках, способствует регенерации и разглаживанию кожи, восстанавливает поврежденную структуру волос, укрепляет их корни и стимулирует рост.

ЛИПОКОМП Липидный препарат из жировой ткани птицы с высоким содержанием ненасыщенных жирных кислот (до 75%). По жирнокислотному составу близок к материнскому молоку. Оказывает

ранозаживляющее и противовоспалительное действие.

ЛИПОФОЛК Липидный препарат из фолликулов яичника и яичного желтка с высоким содержанием лецитина (до 30%) и жирорастворимых витаминов (А, Е, D). Регулирует деятельность кожных желез, смягчает и питает кожу и волосы. Выпускается также в концентрированном виде для производства липосомальных препаратов.

ЛК-2 Липидный комплекс из натуральных триглицеридов с высокой степенью ненасыщенности. Содержит пчелиный воск и витамин Е в качестве антиоксиданта.

СКОРЛУМИН Минеральный обогатитель из яичной скорлупы, богат кальцием. Обладает противокариесным, противовоспалительным и очищающим действием. Используется и как абразив для скрабов.

ЭЛЖК-1 Готовая стабильная высокодисперсная эмульсия. Содержит лецитин, эмульгаторы и ПАВ. Совместима со всеми косметическими формами, улучшает их функциональные и органолептические свойства.

ГИКОЛЛ Гидролизат коллагена лиофилизированный. Смесь аминокислот и пептидов белка соединительной ткани. Прекрасно совместим с кожей, способствует регенерации кожи, обладает питательным и ранозаживляющим действием.

НАТИКОЛЛ Коллаген нативный кислоторастворимый. Способствует увлажнению кожи, повышает её эластичность и упругость. Обладает ранозаживляющим и бактерицидным действием.

от лидера
индустрии



НПО «ТЕХКОН»

141580 Московская область
Солнечногорский район
п/о Луново

Тел.: (095) 937-96-66, 937-12-16
Тел./факс: (095) 937-96-58, 482-28-44
E-mail: techcon@co.ru



цесс должен являться *первой* ступенью в запуске сигнального каскада.

Последние новости по проблеме обоняния

«Запах» как комбинаторный процесс

В марте 1999 г. исследователи Линда Бак (*Linda Buck*), Беттина Малник (*Bettina Malnic*) из Гарвардской Медицинской Школы (*Harvard Medical School*), Джунзо Хироно (*Junzo Hirono*) и Такааки Сато (*Takaaki Sato*) из японского научного центра «*Life Electronics Research Center*» в г. Амагасаки (*Amagasaki*) своей публикацией дали ответ на старую загадку — как нос различает такое колоссальное количество запахов [44]. Оказалось, что механизм обоняния у млекопитающих работает по комбинаторному принципу, т. е. идет процесс распознавания и переработки запаховых сигналов. Вместо выделения отдельного рецептора под каждый специфический запах система обоняния использует «рецепторный алфавит», что выливается в специфический ответ на запах, перерабатываемый в нейронах мозга. Как в языке или музыке, с целью резкого снижения числа рецепторов до реально необходимого количества система обоняния, по-видимому, использует комбинацию рецепторов (аналог словам или музыкальным нотам, или коду компьютерной программы), что, тем не менее, позволяет ей передавать широкую гамму ароматов. Как и в генетическом коде, где четыре нуклеотида (аденин, цитозин, гуанин и тимин) позволяют создавать почти бесконечное число комбинаторных последовательностей генов, обонятельная система млекопитающих также использует комбинаторный подход. Первым подтверждением этого стали результаты работы Бак и ее соавторов. Когда запах возбуждает нейрон, сигнал передается по аксону в обонятельную луковицу. Эта структура, расположенная в самой передней части мозга, является центром обмена информацией о запахе. Из обонятельной луковицы сигналы ретранслируются в высшие отделы коры головного мозга, где они обрабатываются, после чего в лимбической системе генерируются соответствующие эмоции.

В указанной выше работе отдельные нейроны мыши обрабатывались набором одорантов, и с помощью метода, позволяющего получать изображение ионов кальция, исследователи могли видеть, какие нервные клетки стимулируются в ответ на конкретный одорант. Когда молекула одоранта связывается со своим рецептором, нервные клетки реагируют на это открытием кальциевых каналов, при этом поток ионов кальция направлен внутрь клетки. Затем этот поток преобразуется в электрический ток, передаваемый по аксону как нервный сигнал. Разработанный метод позволяет количественно измерять поток кальциевых ионов. С его помощью показано, что (1) каждый отдельный рецептор может рас-

познавать много одорантов, (2) в свою очередь, отдельный одорант, как правило, распознается многими рецепторами и (3) разнообразные одоранты распознаются различными комбинациями рецепторов, что указывает на то, что обонятельная система использует комбинаторную схему кодирования запахов.

Эти результаты объясняют, как может 1000 (или около того) рецепторов различать многие тысячи разнообразных ароматов. Бак и ее коллеги показали также, что даже небольшие изменения в химической структуре одоранта приводят к активизации различных комбинаций рецепторов. Именно поэтому запах октанола навеивает мысли о цитрусовых ароматах, а запах сходного соединения, октановой кислоты, скорее напоминает запах пота. Было также обнаружено, что большие количества вещества связываются с большим репертуаром рецепторов по сравнению с малым количеством этого же вещества. Это объясняет вариации восприятия одного и того же вещества, если его концентрации существенно различаются, например, индол при высокой концентрации пахнет гнилью, в то время как его легкое дуновение ощущается как аромат цветов.

Визуализация комбинаторного процесса

Программа *Shockwave* (корпорации *Macromedia*. — Прим. пер.) позволяет осуществить мультимедийную визуализацию «Комбинаторного процесса», она иллюстрирует принцип встраивания молекул одоранта в различные рецепторы (<http://www.leffingwell.com/combi.htm>).

Гены рецепторов обоняния человека

В первой части данного обзора (см. Косметика и медицина, 2002, № 3, с. 24–33) были кратко описаны последние данные по изучению структуры человеческих генов обонятельных рецепторов, полученные Лэнсетом (*Lancet*) с сотрудниками [12h] в Геномном центре Вейсмановского института в Израиле (*Weizmann Institute of Science Crown Human Genome Center*). Полные данные можно найти в общедоступной базе данных HORDE [<http://bioinformatics.weizmann.ac.il/HORDE>], а также в весьма обстоятельной работе Зозуля (*Zozulya*) с коллегами из корпорации *Senomux*, где приведены результаты по идентификации и физическому клонированию 347 предполагаемых полноразмерных генов обонятельных рецепторов человека. Авторы этой работы полагают, что они идентифицировали практически полный репертуар работающих генов человека [12f]. Недавно обзор на ту же тему представил Питер Момберге (*Peter Mombaerts*) [67].

Вомероназальный орган человека

Как известно, вомероназальный орган (ВНО) присутствует у человеческих эмбрионов. Начиная с восемнадцатого столетия его иногда находили и у взрослых лю-



дей, хотя многие считают это маловероятным. Большинство же исследований по изучению функций вомероназального органа было сделано на грызунах, змеях и насекомых, у которых репродуктивные процессы тесно связаны с коммуникативной ролью феромонов. В отношении же человека само присутствие ВНО и его роль (если он действительно есть) — вопрос дискуссионный*. Сравнительно недавно Савик (*Savic*) с сотрудниками показали, что у женщин при действии андрогенов наблюдается активизация гипоталамуса, в основном в преоптических и вентромедиальных ядрах. У мужчин же, когда они реагируют на запах эстрогенов, гипоталамус активизируется в паравентрикулярных и дорсомедиальных ядрах. Такая строгая связь между полом и активностью гипоталамуса предполагает наличие некоего физиологического фактора, обеспечивающего дифференцированное половое поведение человека [69]. Но является ли такая дискриминация прямым (или косвенным) доказательством существования ВНО — еще предстоит доказать.

Недавно Момбертс, Грир и другие исследователи [70] показали, что геном человека содержит по крайней мере один ген, экспрессия которого обнаружена в эпителиальной ткани назальной полости, причем он весьма похож на гены, кодирующие рецепторы мышшиных феромонов, то есть белков, реагирующих на соединения, не имеющих запаха. «До этой работы, — говорит Грир, — большинство исследователей отрицало возможность того, что люди имеют рецепторы, принадлежащие к данному семейству. Теперь же есть все основания пересмотреть функциональную организацию обонятельной системы человека». Момбертс не исключает возможность того, что в будущем может быть открыто большее количество рецепторов к феромонам, но он уверен, что вряд ли их будет много, если они вообще будут обнаружены.

Энантиомерная специфичность обонятельной луковицы

Хорошо известно, что человек может различать запахи ряда специфических энантиомеров (оптических антиподов), таких, как: карвон, ментол, лимонен, линалоол, цитронеллол, 7-гидрокси-цитронеллол, 1-октен-3-ол, дельта-декалактон, гамма-декалактон, 2-метил-4-пропил-1,3-оксатиан, *n*-ментен-8-тиол, ноотакатон, пачулол, альфа-дамаскон, альфа-ионон, 3-меркапто-2-метилпентанол, (Е)- и (Z)-неролидолы, альфа-фелландрен, альфа-терпенеиол, теаспираны, 2 изомерные и 4 хиральные формы лактонов из виски, 2-этилгексановая кислота, *цис*-розоксид, нерол-оксид, этил-2-метилбутират, метил-2-ме-

Секрет получения наслаждения

Вы испытываете наслаждение, когда вас нежно ласкают или обнимают. Но в чем механизм возникновения приятных ощущений? На этот вопрос недавно дали ответ ученые из отделения клинической нейрофизиологии Салгрэнского университета госпиталя в Швеции. Они установили, что в коже находится особая нервная сеть, которая генерирует радостные ощущения в ответ на поглаживание. Это открытие было сделано ими после того, как они обнаружили, что женщина, у которой отсутствует чувство осязания, все же испытывает удовольствие, когда ее кожу ласкают.

Уже давно известно, что обычное прикосновение к коже передается в мозг через сеть быстро проводящих нервов, так называемых миелиновых волокон, при этом скорость передачи сигнала составляет 60 м/с. Эти волокна передают осязательную информацию, в том числе о месте прикосновения и о силе касания. Однако в коже имеется и вторая сеть, состоящая из безмиелиновых волокон с медленными скоростями проведения сигнала (1 м/с), называемых СТ-волоконками (*C-tactile fibres*). До недавнего времени роль их была неизвестна. Шведские исследователи нашли, что именно эта «медленная сеть» реагирует на неосознанные касания, генерирует эмоциональные ощущения, и, по существу, человек при этом ощущает «себя». Трудность таких исследований заключается в том, что практически невозможно различить сигналы от медленных и быстрых волокон. Ученым сопутствовала большая удача — они нашли женщину, которая утратила быстрые миелиновые волокна, но сохранила в целостности медленные СТ-волокна. При этом она не могла чувствовать прикосновения, вибрации или щекотку, но когда ее руку ласкали кисточкой, она ощущала приятное давление. Магнитно-резонансная томография ее мозга показала, что поглаживание активизировало небольшую зону коры головного мозга, связанную с эмоциональным ответом.

Таким образом, в ответ на ласки СТ-система возбуждает эмоциональный, гормональный и поведенческий ответ. Можно сказать, что в отличие от болевого раздражения СТ-нервная система сигнализирует о том, что данное тактильное раздражение не несет опасности. Стимуляция СТ-волокон, вероятно, связана с выбросом гормонов удовольствия типа окситоцина. Если погладить младенца, уровень окситоцина у него возрастет. Но что интересно — шведские ученые полагают, что СТ-волокна присутствуют только в коже, где растут волосы, например, ладонь нечувствительна к подобной ласке. Возможно, это связано с тем, что ладонь — очень чувствительный рабочий орган, и ей, в первую очередь, требуются волокна с быстрой проводимостью, чтобы точно и быстро позиционировать тактильные ощущения [С.А.].

1. H. Olsson et al. *Nature Neuroscience*, 2002 advance online publication DOI: 10.1038/nn896.
2. <http://www.newscientist.com>.



Японские женщины более чувствительны?

Японские женщины часто жалуются на раздражение кожи после применения косметики. Однако, судя по результатам исследования, проведенного в Германии, их кожа по объективным показателям (барьерная функция, степень покраснения в ответ на раздражение) практически не отличается от кожи европейских женщин. Тем не менее, несмотря на то что объективные показатели раздражения при тестировании чувствительности кожи у немки и японок были одинаковы, японки больше жаловались на жжение, покалывание и другие неприятные ощущения. По-видимому, это связано с более высокой чувствительностью их нервных окончаний и с более низкой переносимостью болевых ощущений. Ученые были исключают, что скорость проникновения раздражающих веществ в кожу у японок также выше, чем у европейек. Это следует учитывать косметологам при проведении процедур на коже азиаток и производителям косметики при составлении рецептур для этнической кожи [А.М.].

Aramaki J et al. Br J Dermatol 2002 Jun;146(6):1052-6.

* Вопрос о ВО обсуждается в статье В. Гулимовой (Гулимова В. «Запах и подсознание: влияние обонятельных стимулов». Косметика и медицина, 2002, №3, с. 23).



тилбутират, жасмин-лактон, этил-2-оксо-3-метилпентаноат, 2-метилмасляная кислота, 2,4,6-триметил-4-фенил-1,3-диоксан, метилдигидрожасмонат, 1-(2',2',6'-триметил-1'-циклогексил)-3-гексанола, 2-этил-4,4-диметил-1-циклогексанон, 2,5,6-триметил-2-гептанол, 2-метил-4-(2',2',3'-триметил-3'-циклопентен-1'-ил)-4-пентенилнитрил, 2-метил-4-(2',2',3'-триметил-3'-циклопентен-1'-ил)-4-пентен-1-олы, 3,3-диметил-5-(2',2',3'-триметил-3'-циклопентен-1'-ил)-4-пентен-2-олы, 5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,6,7,8,8-гептаметил-2-нафталенкарбальдегиды, 5,6,7,8-тетрагидро-3,5,5,6,7,8,8-гептаметил-2-нафталенкарбонитрилы, 2-этил-4-(2,2,3-триметилциклопент-3-ен-1-ил)-2-бутен-1-ол, амброксида [54]. Как показали Рубин и Кац (*Rubin & Katz*), крысы, по всей видимости, способны различать широкий спектр энантиомеров, неразличимый для человека [55]. Изучение же энантиоселективности восприятия запаха у пчел показало, что она имеет сходство с человеческой [56].

Суперсемейство генов мышечных обонятельных рецепторов

Как уже отмечалось, в журнале *Nature Neuroscience* (от 22 января 2002 г.) [12] появилась публикация Стюарта Фаерштейна (*Stuart Firestein*) и Ксинмин Жанг (*Xinmin Zhang*) из Колумбийского Университета, в которой они сообщили об открытии генов обонятельных рецепторов. В этой работе в качестве базы они использовали геном мыши, расшифрованный почти полностью корпорацией *Celera*. Они открыли в нем 1296 генов обонятельных рецепторов, в том числе и 20% псевдогенов*. Размер участка генома, кодирующий рецепторы обоняния человека, почти такой же, как и у мыши. Это говорит о том, что «теоретически» обонятельная система человека сохранила способность распознавать широкий спектр веществ, несмотря на то, что человек потерял почти две трети рецепторов обоняния по сравнению с мышью.

Трехмерные модели некоторых рецепторов обоняния — локализация вероятных участков связывания одорантов

В феврале 2002 г. компания *Leffingwell & Associates* сообщила о создании теоретических трехмерных моделей некоторых обонятельных рецепторов человека и методе, позволяющем быстро рассчитать вероятностную локализацию участков связывания одорантов (в виде карманов). Соответствующий пресс-релиз можно найти по адресу: http://www.leffingwell.com/or_press_release.htm.

* Псевдогены — неактивные, но стабильные элементы генома, возникшие в результате мутаций в ранее работающем гене, имеют поврежденную стоп-кодонами открытую рамку считывания. — *Прим. пер.*

Литература

(оформление ссылок дано по оригиналу, их нумерация начинается с 1-й части данного обзора)

26. Pauling, L., *Molecular architecture and Biological Reactions*, Chem. Eng. News, 24, 1375 (1946); referenced by Ohloff, G., *Scent and Fragrances*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 1994
27. Amoore, J.E., *Molecular Basis of Odor*, C.C. Thomas, Pub., Springfield (1970)
28. Moncrieff, R.W., *What is Odor. A New Theory*, Am. Perfumer, 54: 453 (1949)
29. Dyson, G.M., *The Scientific Basis of Odor*, Chem. Ind., 57: 647-651 (1938)
30. Wright, R.H., *The Sense of Smell*, CRC Press, Boca Raton, FL (1982)
31. Leffingwell, J.C., *Comment in Gustation and Olfaction*, G. Ohloff and A. Thomas, Ed., Academic Press, NY, 1971, p. 144
32. Langenau, E.E., *Olfaction and Taste*, Vol. III., C. Pfaffman, Ed., Rockefeller University Press, New York (1967); although this fact had been known to perfumers and flavorists 50 years earlier.
33. Turin, L., *A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception*. Chem. Senses, 21, 773-791 (1996)
34. Wood, W. B., et al., *Editors, Biochemistry: A Problems Approach*, W. A. Benjamin, Inc., p. 195.
35. Zhao, H.; S. Firestein; C.A. Greer, *NADPH-diaphorase localization in the olfactory system*. Neuroreport., 6(1): 149-52 (1994)
36. Kuhl, P.W., *A redox cycling model for the action of beta-adrenoreceptor agonists.*, *Experientia*. 41: 1118-22 (1985)
37. Stemp, E.D. and J.K. Barton, *Electron transfer between metal complexes bound to DNA: is DNA a wire?*, *Met. Ions Biol. Syst.* 33:325-365 (1996)
- 37a. Wilson, E.K., *DNA's conductance still confounds*, Chem. Eng. News, July 27, 51-54 (1998)
38. Solms, J. *Nonvolatile compounds and flavor*, in *Gustation and Olfaction*, G. Ohloff and A. Thomas, Editors, Academic Press, 1971, pp.94-95.
39. Torii, K., R.H. Cagan., *Biochemical studies of taste sensation. IX. Enhancement of L-[3H]glutamate binding to bovine taste papillae by 5'-ribonucleotides.*, *Biochim. Biophys. Acta*, Feb 7;627(3):313-323 (1980).
40. Kumazawa, T. and K. Kurihara, *Large synergism between monosodium glutamate and 5'-nucleotides in canine taste nerve responses*, *Am. J. Physiol.*, Sep;259(3 Pt 2):R420-R426 (1990)
41. Ninomiya, Y., S. Kurenuma, T. Nomura, H. Uebayashi, H. Kawamura, *Taste synergism between monosodium glutamate and 5'-ribonucleotide in mice*, *Comp. Biochem. Physiol. A*;101(1):97-102 (1992)
42. Persaud, K.C., G.L. Heck, S.K. DeSimone, T.V. Getchell, J.A. DeSimone, *Ion transport across the frog olfactory mucosa: the action of cyclic nucleotides on the basal and odorant-stimulated states*. *Biochim Biophys Acta*, Sep 15;944(1):49-62 (1988).
43. Blaustein, D.N., R.B. Simmons, M.F. Burgess, C.D. Derby, M. Nishikawa, K.S. Olson, *Ultrastructural localization of 5'-AMP odorant receptor sites on the dendrites of olfactory receptor neurons of the spiny lobster*. *J Neurosci.*, Jul;13(7):2821-2828 (1993)

Последние публикации по данной теме:

44. Malmic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B.; *Combinatorial receptor codes for odors*. *Cell*, Mar 5;96(5):713-23 (1999); <http://www.hhmi.org/news/buck.htm>
45. Doty, R.L., *Olfaction.*, *Annual Rev. Psychol.*, 52: 423-452, 2001; *A review focusing on recent progress made in understanding olfactory function, emphasizing transduction, measurement, and clinical findings.*
46. Qureshy A., Kawashima R., Imran M.B., Sugiura M., Goto R., Okada K., Inoue K., Itoh M., Schormann T., Zilles K., Fukuda H., *Functional mapping of human brain in olfactory processing: a PET study.*, *J. Neurophysiol.*, Sep; 84(3):1656-66, 2000



46. Frank Zufall and Trese Leinders-Zufall, *The Cellular and Molecular Basis of Odor Adaptation*, *Chem. Senses* 25: 473-481, 2000 <http://chemse.oupjournals.org/cgi/content/full/25/4/473>
47. Wise P.M., Olsson M.J., Cain W.S., *Quantification of odor quality*, *Chem Senses* Aug; 25(4):429-43, 2000, <http://chemse.oupjournals.org/cgi/content/full/25/4/429>
48. Gomez G., Rawson N.E., Cowart B., Lowry L.D., Pribitkin E.A., Restrepo D., *Modulation of odor-induced increases in [Ca(2+)](i) by inhibitors of protein kinases A and C in rat and human olfactory receptor neurons*, *Neuroscience*, 98(1):181-9, 2000
49. Gibson A.D., Garbers D.L., *Guanylyl cyclases as a family of putative odorant receptors*, *Annual Rev. Neurosci.*, 23:417-39, 2000
50. Hopfield J.J., *Odor space and olfactory processing: collective algorithms and neural implementation*, *Proc Natl Acad Sci U S A* Oct 26;96(22):12506-11, 1999
51. Mombaerts P., *Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors*, *Science* 1999 Oct 22;286(5440):707-11, A Review.
52. Mombaerts P., *Odorant receptor genes in humans*, *Curr Opin Genet Dev* 1999 Jun;9(3):315-20; A review (genes & pseudogenes)
53. Araneda R.C., Kini A.D., Firestein S., *The molecular receptive range of an odorant receptor*, *Nat Neurosci* 2000 Dec;3(12):1248-55
54. J.C. Leffingwell, *Chirality & Odour Perception; and Flavor-Base* 2001
55. Rubin, B.D. & Katz, L.C., *Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb*, *Nat Neurosci* 2001 Apr;4(4):355-6
56. Laska M. & Galizia C.G., *Enantioselectivity of odor perception in honeybees (Apis mellifera carnica)*, *Behav Neurosci* 2001 Jun;115(3):632-9
57. Rogers M.E. & Firestein S.J., *Unlocking the DOR code*, *Neuron*. 2001 May;30(2):537-52
58. Nef P., *How We Smell: The Molecular and Cellular Bases of Olfaction*, *News Physiol Sci* 1998 Feb;13:1-5
59. Frings S., *Chemolectrical signal transduction in olfactory sensory neurons of air-breathing vertebrates*, *Cell Mol Life Sci* 2001 Apr;58(4):510-9
60. Glusman G., Yanai I., Rubin I., Lancet D., *The complete human olfactory subgenome*, *Genome Res*. 2001 May;11(5):685-702
- 60a. Glusman G., Sosinsky A., Ben-Asher E., Avidan N., Sonkin D., Bahar A., Rosenthal A., Clifton S., Roe B., Ferraz C., Demaille J., Lancet D., *Sequence, structure, and evolution of a complete human olfactory receptor gene cluster*, *Genomics* 2000 Jan 15;63(2):227-45
61. Zufall F. & Munger S.D., *From odor and pheromone transduction to the organization of the sense of smell*, *Trends Neurosci* 2001 Apr; 24(4):191-3
62. Bajgrowicz J.A. & Frater G., *Chiral recognition of sandalwood odorants*, *Enantiomer* 2000;5(3-4):225-34
63. Buck L.B., *The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals*, *Cell*. 2000, Mar 17;100(6):693-702
64. Mombaerts P., *Molecular biology of odorant receptors in vertebrates*, *Annu Rev Neurosci* 1999;22:487-509
65. Zhao H., Firestein S., *Vertebrate odorant receptors*, *Cell Mol Life Sci* 1999 Nov 15;56(7-8):647-59
66. Araneda R.C., Kini A.D., Firestein S., *The molecular receptive range of an odorant receptor*, *Nat Neurosci* 2000 Dec;3(12):1248-55
67. Peter Mombaerts. *The human repertoire of odorant receptor genes and pseudogenes*. *Annual Rev. Genomics Hum. Genet.* 2001. 2:493-510
68. Rouquier S., Blancher A., Giorgi D., *The olfactory receptor gene repertoire in primates and mouse: evidence for reduction of the functional fraction in primates*, *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000 Mar 14;97(6):2870-4
69. Savic I., Berghyud H., Gulyas B., Roland P., *Smelling of odorous sex hormone-like compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans*, *Neuron* 2001 Aug 30;31(4):661-8
70. Rodriguez I., Greer C.A., Mok M.Y., Mombaerts P., *A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa*, *Nat Genet* 2000 Sep;26(1):18-9

Аромат роз снижает боль у женщин

Сладкий аромат роз или миндаля может существенно уменьшить вашу боль, например, во время лечения. Но только если вы — женщина. Исследователи Serge Marchand и Pierre Arsenault, из университета Квебека в Канаде предложили 20 мужчинам и 20 женщинам подержать руку глубоко в горячей воде и одновременно вдыхать различные ароматы. Если запах был приятный, тила экстракта миндаля, женщины испытывали значительно меньшую боль. Отталкивающие запахи, например, уксуса, слегка усиливали боль. На боль, испытываемую мужчинами, запахи вообще не влияли. Испытуемые и того и другого пола говорили, что получают удовольствие от приятных запахов, в то же время плохие — портят им настроение. Но этот эмоциональный эффект не имеет отношения к восприятию боли женщинами. Если бы это было так, то мужчины должны были бы реагировать таким же образом. Все знают, что женщины обычно более чувствительны к запахам по сравнению с мужчинами. Но все это не может объяснить, почему только женщины ощущали снижение боли, так как в данном эксперименте их оценка интенсивности запахов не отличалась от оценки мужчин.

Известно, что приятные эмоции при поглаживании кожи активизируют область лобной коры мозга, ответственную за ощущение вкуса и запаха. Возможно, что у женщин запахи как-то могут изменять обработку сенсорных сигналов в этой части мозга, генерируемых осязанием, болью и температурой [С.А.]. 1. Marchand S., Arsenault P. *Physiol Behav* 2002;76(2):251-6.

2. Mason B. *Sweet smells banish pain*. <http://www.newscientist.com/news/print.jsp?id=ns99992424>.



Цена массажа

В Индии проведено исследование влияния косметических процедур на кожу женщин. В исследовании принимали участие 142 женщины в возрасте от 17 до 63 лет, посещавшие три цветущих косметических салона в Дели. Наиболее популярной косметической процедурой оказался массаж, поэтому на нем исследователи и сосредоточили свое внимание. Наблюдение проводилось в период проведения курса процедур и в течение 12 недель после него. Часть участниц (37 человек) прошли повторный курс массажа через 4–6 недель после начала исследования. В целом было проведено 169 сеансов массажа.

Обычно процедура включала в себя три этапа: энергичный массаж с применением крема, паровая ванночка (горячее полотенце или специальное устройство для паровой ванночки лица), аппликация маски, содержащей абсорбенты и вяжущие средства. Среди кремов, использованных для массажа, в 95 случаях (56,3%) были стандартные кремы (эмоленты и увлажнители), в 61 (36,1%) — натуральные, растительные кремы и 13 (7,7%) — экзотические кремы, содержащие необычные ингредиенты (соли золота и др.). Вся процедура продолжалась в среднем 2–6 ч. 40 женщин (24%) после паровой ванночки прошли чистку лица с удалением комедонов. После этого у 12 (7,1%) женщин наблюдалась временная эритема. У 8 женщин (4,7%) наблюдался дерматит средней выраженности через 2–7 дней после процедуры. У 4 женщин обнаружилась повышенная чувствительность на определенные компоненты крема.

Среди остальных участниц у 47 женщин (33,1%) через 3–10 недель после процедуры появились акнеиморфные высыпания на коже. Причем, если 13 женщин (27%) посещали косметолога первый раз, то у 34 (72,3%) акнеиморфные высыпания появлялись после каждого курса лечения, что их совершенно не смущало. Обычно на коже возникали глубоко сидящие узелки и небольшое количество закрытых комедонов на щеках. После исчезновения этих высыпаний на их месте еще некоторое время оставались пигментированные пятна. Естественно, исследователей заинтересовало, как сами посетительницы салона оценивают эффект от процедур. Большая часть участниц исследования (59,1%) сказала, что после посещения салона они чувствуют свежесть и обновление. Примерно половина участниц (53,5%) были убеждены, что во время процедур кожа насыщается полезными веществами, и 14,8% считали, что процедуры замедляют появление морщин [А.М.].

Khanna N., Datta Gupta S. *Int J Dermatol*;41(7):407-10.