

Вибрационная теория обоняния. Как связаны запах вещества и его ИК спектр

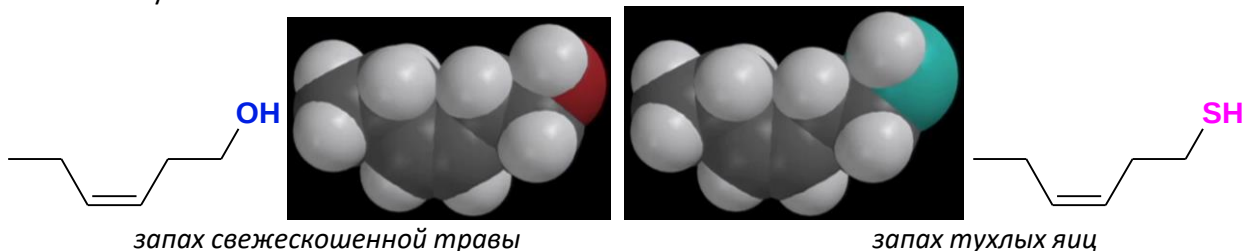
Сейчас парфюмерные химики в своей работе, как правило, опираются на стереохимическую теорию обоняния Джона Эймюра. Данная теория строится на принципе «ключа-и-замка», то есть соответствия **формы молекулы одоранта** сайту связывания рецептора. Работа химиков по поиску новых одорантов выглядит следующим образом. Берут молекулу известного одоранта, и в ней по отдельности меняют все фрагменты, которые только можно – и смотрят, как изменился запах.

При этом из десятков или даже сотен синтезированных молекул хорошо если одна будет обладать нужным запахом.

Что не так со стереохимической теорией обоняния

Если коротко, то со стереохимической теорией обоняния много что не так. Просто ничего лучше пока не придумали. Одним из самых загадочных вопросов является, например, следующий. Почему соединения с атомом серы в составе часто пахнут одинаково, несмотря на непохожесть остальной части молекулы? Почему низшие тиолы (CH_3SH , $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{SH}$) и гораздо более сложные тиоспирты пахнут теми же **тухлыми яйцами**, что и H_2S , а вот сложные молекулы с бычьей спиртовой **ОН** группой не пахнут метиловым или этиловым спиртом? Почему, как только в составе молекулы появляется сера, запах у вещества становится характерно-отвратным?

Вот, например, знаменитый «спирт листьев» (**цис-3-гексен-1-ол**) имеет веселый зеленый запах свежескошенной травы. Если же заменить в нем атом кислорода на атом серы – то мы получим **цис-3-гексен-1-тиол** с запахом... та-да-да-дам... опять же **тухлых яиц**. А ведь остальная часть молекулы не изменилась:



Вибрационная теория обоняния. Vibration theory of olfaction.

Для объяснения механизма восприятия запаха было предложено несколько теорий. Наибольшую дискуссию вызывал вопрос, должны ли молекулы пахучего вещества физически связываться с рецепторами или же вещество на расстоянии излучает волны, которые и раздражают рецепторы. В зависимости от ответа на этот вопрос все теории разделились на **контактные** и **волновые**.

Волновые теории обоняния были выдвинуты в 18 веке по аналогии с волновыми теориями зрения и слуха (а свет и звук – это волны). Сторонники приводили в качестве аргумента **феноменальную способность насекомых различать запахи на огромных расстояниях**. Известно, что самец тутового шелкопряда может ощущать запах самки на расстоянии до 10 км. Трудно представить, что молекулы вещества могут переноситься на такие дистанции.

В настоящее время от волновой теории обоняния в целом отказались, так как она противоречит двум основным свойствам запаха:

- 1) Запах не может распространяться в безвоздушной среде.
- 2) Вещества с запахом должны быть летучими. Например, те же металлы (сами по себе, без органических примесей) ничем не пахнут – потому что не происходит испарения их молекул.

Несмотря на то, что от волновых теорий обоняния отказались, сама идея восприятия волн не умерла. Среди **контактных** теорий обоняния (в которых постулируется **физическое взаимодействие молекул одоранта с органами обоняния**) появились теории, которые

рассматривают внутримолекулярные колебания в одоранте, воздействующие на рецепторы. Эти теории называют **вибрационными теориями обоняния**.

Наиболее известной является **вибрационная теория Дайсона-Райта**. В 1937 году Малколм Дайсон предложил три необходимых условия пахучести вещества:

- 1) летучесть,
- 2) растворимость,
- 3) **внутримолекулярные колебания, которые дают пик в спектре Рамана в области $3500\text{--}1400\text{ см}^{-1}$.**

При поглощении веществом ИК излучения происходит возбуждение колебательных движений его молекул или их отдельных фрагментов; поэтому **ИК спектры** называют **колебательными**. К колебательным относятся также спектры комбинационного рассеяния (**КР**, или **Раман**); ИК и КР дополняют друг друга и вместе дают полную картину колебаний.

Поскольку слух и зрение восприимчивы к колебаниям определенной частоты, логично было построить теорию восприятия запаха по аналогии с ними. Согласно этой теории, фактически мы **воспринимаем молекулярные вибрации вещества как его запах**.

Дайсон предположил, что колебательные частоты молекул можно оценить по **спектру Рамана**, или **КР** (комбинационного рассеяния света). Основываясь на известных в то время данных, Дайсон считал, что **область $3500\text{--}1400\text{ см}^{-1}$** – это частоты, к которым восприимчивы обонятельные рецепторы. Его теория была быстро забыта, поскольку подобной корреляции между колебаниями и запахом не обнаружилось.

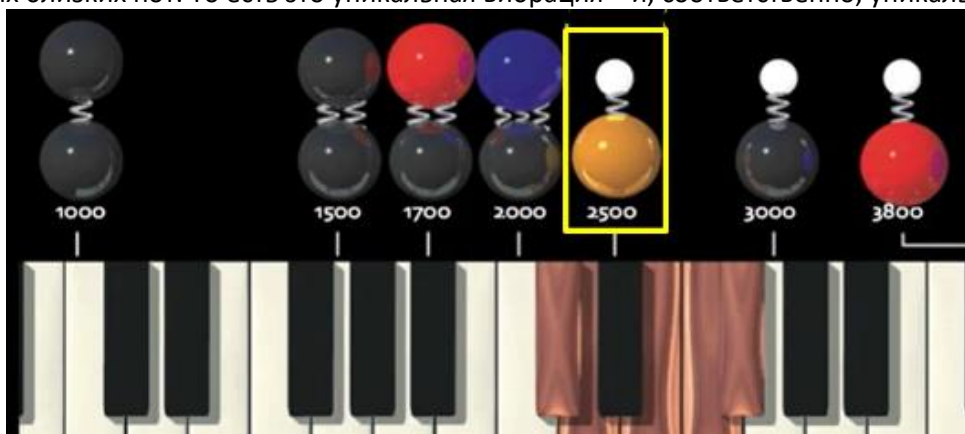
Однако в 1956 году теорию Дайсона возродил Роберт Райт. Райт полагал, что основная идея Дайсона верна, но интервал частот выбран неправильно. Поскольку итоговые колебания молекулы в целом лежат в области низких частот, Райт предложил в качестве обонятельной зоны диапазон **инфракрасных частот от 500 до 50 см^{-1} в ИК спектре**.

Согласно **теории Дайсона-Райта**, качество и интенсивность запаха определяются следующими характеристиками одоранта:

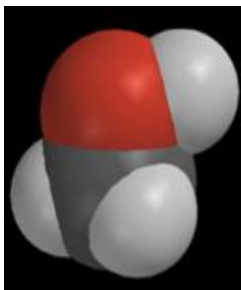
- 1) **Колебательные частоты** молекулы одоранта определяют **качество запаха**.
- 2) **Летучесть, способность к адсорбции** (поглощению) и **растворимость** одоранта определяют **интенсивность запаха**.

Поскольку эту же теорию в настоящее время продвигает Лука Турин (про него см. далее), приведем здесь его пояснения. Атомы в молекулах способны вибрировать в определённом диапазоне частот, которые очень специфичны как для каждой молекулы, так и для отдельных связей в ней.

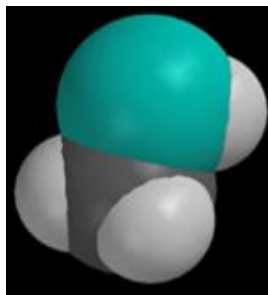
Почему тухлыми яйцами пахнут исключительно соединения, содержащие связь **S-H**, и никакие другие? Вибрационная теория отвечает: потому что практически не бывает других связей с такой же частотой колебаний, как у **S-H**. Представим пианино, где каждой клавише соответствуют колебания определенной связи, а атомы в молекулах для наглядности соединим пружинами. Нота колебания **S-H** находится посередине клавиатуры – в той ее части, которая «повреждена», и рядом нет никаких близких нот. То есть это уникальная вибрация – и, соответственно, уникальный запах:



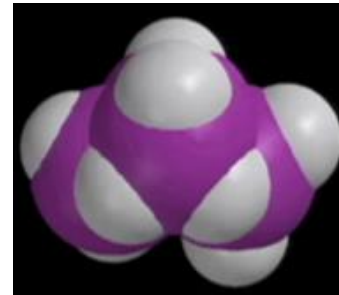
Как доказать данное предположение? Надо найти любую молекулу без атома серы, но с наличием в ее ИК спектре такой же частоты колебаний, как у связи **S—H**. Если теория верна, это вещество будет иметь «сернистый» запах. И действительно, с трудом, но такое вещество нашлось. У молекулы **тетраборана** (**B₄H₁₀**) та же самая частота колебаний – и его мерзкий запах действительно похож на **метантиол** и **сероводород**. Отметим, что похожий на **метантиол** по форме молекулы **метанол**, но с колебанием связи **O—H** в совершенно другом диапазоне, имеет типичный запах спирта:



CH₃OH (364 Гц)
(wavenumber 3643)



CH₃SH (265 Гц)
(wavenumber 2650)



B₄H₁₀ (265 Гц)
(wavenumber 2668)

По теории теории Дайсона-Райта, все молекулы **обонятельного эпителия** находятся в состоянии **электронного возбуждения с запрещенным переходом в основное состояние**. Молекулы одоранта комбинируются с молекулами обонятельного эпителия (причем с определенным соответствием колебательных частот), **меняют частоту колебаний молекул эпителия и стимулируют возвращение возбужденной молекулы в исходное состояние**. Для объяснения разных запахов должны существовать несколько типов клеток обонятельного эпителия.

Во времена Райта не было известно ни одного примера, чтобы два зеркальных антипода (энантиомера) пахли по-разному (позже такие примеры появились). На основании этого Райт считал, что в процессе обоняния основную роль играет именно физическое, а не химическое взаимодействие одоранта с рецептором.

Известно, что характер запаха концентрированного вещества и его разбавленных растворов может сильно отличаться. Такое изменение качества запаха при разведении Райт объяснял тем, что у веществ со сложным запахом он состоит из нескольких более простых запахов, имеющих различные пороговые значения; а при низкой концентрации фиксируются только определенные компоненты.

В качестве экспериментальных подтверждений своей теории Райт приводил следующие:

1. Соединения с **запахом горького миндаля** имеют сходные низкочастотные спектры.
2. Синтетические **мускусы** имеют поглощение в дальней ИК области, где другие (немускусные) соединения таких линий поглощения не имеют.
3. **Существует корреляция между низкочастотными колебаниями и активностью полового притяжения насекомых.**

Кроме теории Дайсона-Райта, есть и другие интересные теории. Так, **теория Бека и Милеса** предполагает, что орган обоняния подобен маленькому **ИК-спектрофотометру**, производящему ИК излучение и измеряющему поглощение этого излучения молекулами, находящимися в самом органе обоняния. Экспериментальное подтверждение этой теории содержало любопытные факты. Например, было показано, что **пчёлы чувствуют запах меда из запаянного контейнера, при этом пропускающего ИК излучение**.

Если эта теория верна, то при запаивании одорантов в полиэтиленовую оболочку их запах все равно должен ощущаться (полиэтилен пропускает большую часть ИК излучения). Однако эксперименты на людях показали, что никакого запаха они не чувствуют. Поскольку **ИК излучение – это тепловая энергия**, поглощение ИК излучения молекулами одоранта будет происходить только в том случае, если одорант находится при температуре ниже температуры человеческого тела. Это также было проверено и опровергнуто.

Вибрационная теория многократно подвергалась критике, в особенности гипотеза о возбуждении электронов обонятельного эпителия. Однако ее сторонники не сдаются. Сам факт того, что к вибрационной теории постоянно возвращаются, говорит о том, что **в ее основе лежит рациональное зерно**. Неудивительно, что относительно недавно к ней обратились снова – на этот раз чрезвычайно энергичный человек с задатками шоумена и сложной биографией.

Знакомьтесь – американский биофизик греческого происхождения **Лука Турин**, переквалифицировавшийся по ходу дела в парфюмерного критика и ставший известным именно на этом поприще. Там он работает в паре со своей женой Таней Санчес (не поверите, немкой).

Лука Турин и «теория магнитной карты»



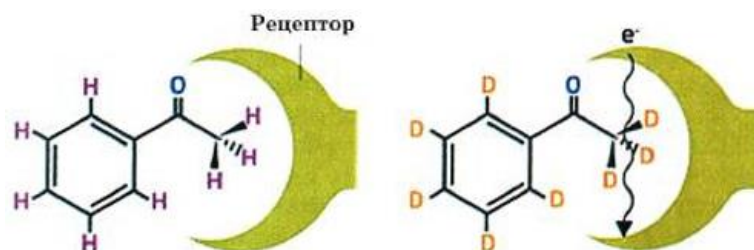
Биофизик и парфюмерный критик Лука Турин с женой Таней Санчес

В 1996 году **Лука Турин** возродил вибрационную теорию, после чего начал активно ее монетизировать. Он стал приставать к серьезным людям из парфюмерных компаний, продвигая новый способ поиска перспективных одорантов.

Лука Турин совершенно не разбирается в химии, зато хорошо знает физику (включая квантовую). Понять, о чем он курлычет, сложно, хотя человек очень старается все объяснять популярным языком (см. его ролики в интернете).

Фактически, это все та же теория Дайсона-Райта, только ее современный поп-вариант. Турин предполагает, что в основе восприятия запахов лежит **квантовый эффект туннелирования элементарных частиц**. «Туннельный эффект» состоит в том, что благодаря своим волновым свойствам элементарная частица может совершить перемещение, запрещенное законами классической физики. Так, например, она способна внезапно оказаться по другую сторону непроницаемого барьера, или же перейти в запрещенное энергетическое состояние.

При попадании в нос молекула одоранта связывается с рецептором, образуя **комплекс одорант-рецептор** (молекула при этом **должна соответствовать по размеру сайту связывания рецептора**). Под действием **колебательных движений** молекулы одоранта в ИК диапазоне **электроны в рецепторе переходят в запрещенный энергетический статус**, формируя нервный импульс. При этом разные рецепторы реагируют на колебания конкретной частоты, а не на молекулы конкретной формы. Распознавание одорантов в этом процессе похоже на **считывание контактной магнитной карты**, поэтому сама теория получила название «**теории магнитной карты**».



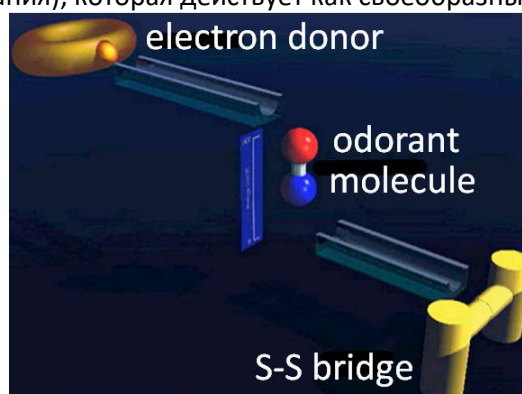
Одно из главных возражений против вибрационной теории заключалось в том, что ни один из известных биологических механизмов не может быть аналогом колебательного спектрометра. Однако затем появилась **спектроскопия неупругого электронного туннелирования (IETS)**, что сделало идею правдоподобной.

В отличие от обычных спектрометров гигантских размеров (если их сравнивать с человеческим носом), спектрометр на основе электронного туннелирования миниатюрный (по сути наноразмерный). Устроен он просто – между двумя металлическими пластинами помещается оксидный слой с адсорбированным на нём веществом, и между контактами прикладывается напряжение. **Некоторые туннелирующие электроны теряют энергию**, возбуждая колебания оксида или адсорбата. Это приводит к открыванию неупругого канала для перехода электрона через потенциальный барьер.

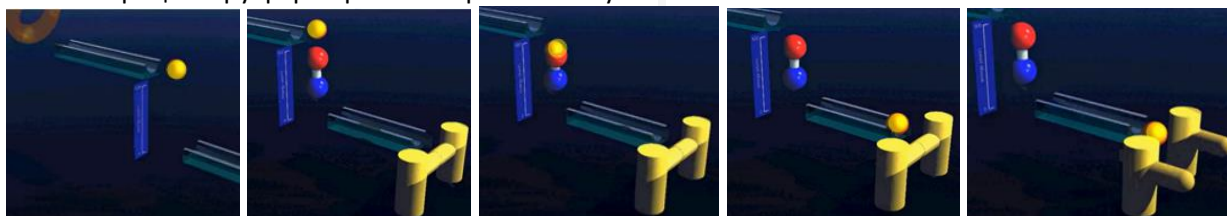
IETS – это квантовый механизм, при котором **электроны перемещаются от донора к акцептору при постоянной общей энергии, хотя акцептор по энергии ниже, чем донор**. Для обеспечения сохранения энергии туннелирование происходит только в том случае, когда между донором и акцептором присутствует **молекула с колебательным режимом на уровне (или вблизи) этой разницы в энергии**; молекула при этом поглощает избыток энергии и возбуждается.

Приведем наглядное объяснение вибрационной теории обоняния от самого Луки Турина (https://www.ted.com/talks/luca_turin_the_science_of_scent/transcript).

Электроны неуклюжи, они могут прыгать с электронного уровня через щель, но только на уровень с такой же энергией. Если энергии уровней разные, электроны прыгать не могут (то есть, в отличие от людей, электроны не могут упасть со скалы). Пусть некто в рецепторе (донор электронов) выпускает электрон. Этот электрон пытается прыгнуть через щель на уровень с другой энергией – но он может это сделать, только когда появляется молекула одоранта с нужной вибрацией (частотой колебания), которая действует как своеобразный лифт:



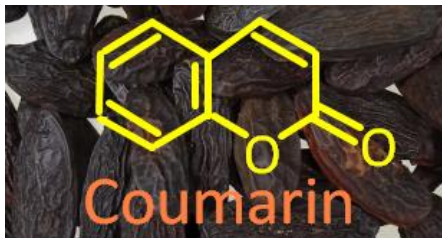
Электрон «прилипает» к молекуле одоранта («садится в лифт»), и с ее помощью прыгает через щель (теперь такой прыжок становится возможным). Далее электрон отсоединяется и помогает рецептору формировать нервный импульс:



Синтез Лукой Туринем & Со «нового кумарина» – тонкина

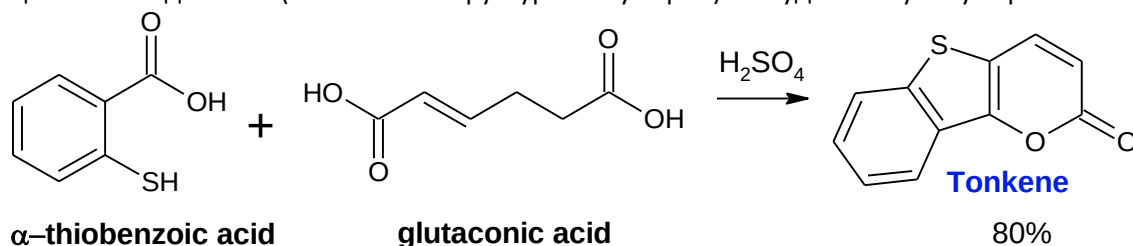
Придумав (возродив) теорию, Лука Турин оставил науку и пошел в реальный мир – мир бизнеса. На основе его идей была создана компания, которая стала продвигать новый метод по созданию перспективных одорантов на основе расчета их ИК спектров. Этот метод относительно прост и не требует огромной практической работы по синтезу десятков соединений в поисках одного-единственного одоранта.

Люди из компании Турина начали обращаться к парфюмерным корпорациям с предложением искать новые одоранты на основе сравнения их расчетных ИК спектров со спектрами известных душистых веществ. Серьезные люди потребовали доказательств возможностей нового метода. Они предложили Луке Турину создать «новый кумарин» (кумарин – одно из базовых душистых веществ в парфюмерии, оно содержится в бобах тонка). Почему именно кумарин? Потому что, как сказал один из французских парфюмеров лично Луке Турину, «кумарин сделать невозможно».

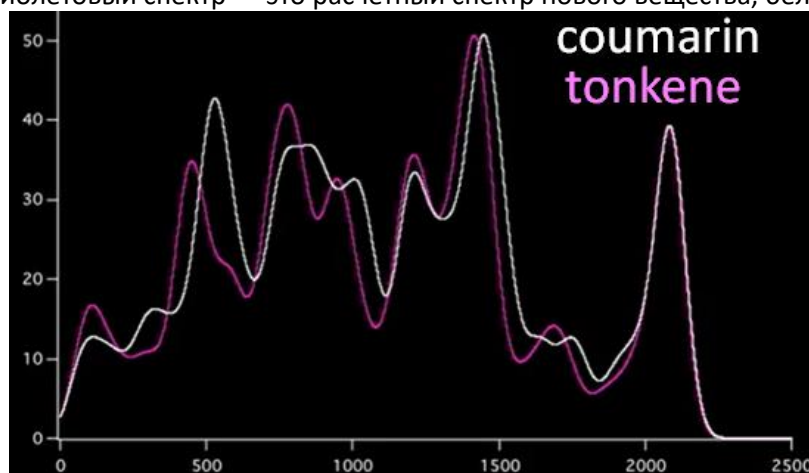


Турин и компания взялись за работу. Первое, что требовалось сделать – это рассчитать ИК спектр кумарина и сгладить его для получения чёткого представления об «аккорде кумарина». Затем надо было найти в компьютерной базе данных молекулы (родственные кумарину или нет) с похожими ИК спектрами. Этот процесс мог занять ~~хз какое~~ очень большое количество времени.

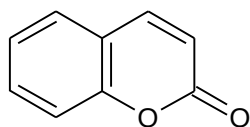
Однако все произошло за три недели и, по давней химической традиции, чисто случайно. Химик из компании Турина наткнулся на сделанное аж в 1923 году описание изящной одностадийной реакции с высоким выходом. Он решил провести синтез ради его красоты, даже если целевое соединение (похожее по структуре на кумарин) не будет пахнуть кумарином:



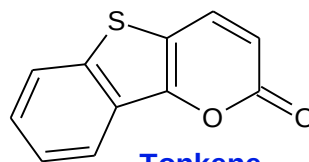
Но заранее, еще перед синтезом (да-да, мы все в это верим), был сделан расчёт ИК спектра целевого соединения, которое структурно похоже на кумарин, но имеет дополнительный 5-членный цикл. Фиолетовый спектр — это расчетный спектр нового вещества, белый — кумарина:



Поскольку спектры почти совпали, было сделано предположение, что целевое соединение должно пахнуть кумарином. Его синтезировали – и оно пахло именно как кумарин! Новое детище назвали **Тонкин**.



Coumarin



Tonkene

Sweet, herbaceous-warm hay-like, tobacco

Как далее сказал биофизик-шоумен Турин, «когда вы ставите на стол перед парфюмерами 10-граммовый флакон, и он пахнет кумарином, хотя это не кумарин, и вы нашли его за три недели, это чудесным образом притягивает всеобщее внимание». В мире коммерции людям нужны только результаты, и им неважно, на чем они основаны – да хоть на астрологии. Какой бы дикой и малопонятной ни казалась вибрационная теория запаха, если она работает – все остальное для мира бизнеса неважно.

Эксперименты Луки Турина & Со на мушках-дрозофилах

В 2011 году команда Луки Турина подтвердила некоторые аспекты вибрационной теории обоняния экспериментально.

Franco MI, Turin L, Mershin A, Skoulakis EM (2011) Molecular vibration-sensing component in *Drosophila melanogaster* olfaction. Proc Natl Acad Sci U S A 108: 3797–3802.

Вибрационная теория обоняния предполагает, что за запах отвечают молекулярные колебания всех атомов или некоторых функциональных групп в молекулах одорантов, и, следовательно, одоранты со схожими колебательными спектрами должны вызывать схожие обонятельные реакции.

Для проверки этой гипотезы подходят дейтерированные молекулы, в которых часть или все атомы водорода замещены на дейтерий, поскольку:

- 1) дейтерирование не меняет форму молекулы;
- 2) при этом дейтерирование меняет частоту всех колебательных режимов молекулы.

Разница в размерах атомов водорода и дейтерия незначительна. Замена атомов водорода на дейтерий не влияет ни на размер молекулы, ни на длину и жёсткость связей в ней. Таким образом, форма (конформация) дейтерированной и обычной (недейтерированной) молекул одоранта будет одинаковой, и, согласно стереохимической теории обоняния Эймюра, два одоранта – обычный и дейтерированный – должны пахнуть одинаково.

Однако атомы в молекуле колеблются с определённой частотой и энергией, которые зависят от их массы. Удвоение массы ядра атома Н при дейтерировании меняет колебательную энергию связей С–Н на энергию связей С–D, а также меняет частоту всех колебательных режимов молекулы в целом (в разной степени). Если верна вибрационная теория обоняния, дейтерированный одорант изменит свой запах по сравнению с обычным (недейтерированным).

Лука Турин с коллегами также предположили, что если при обонянии действительно распознаются колебания молекулы одоранта, то дейтерированные аналоги разных одорантов будут иметь общий характер запаха. Поскольку дейтерирование смещает определённые пики в колебательных спектрах в сторону более низких частот (например, колебания связей С–Н), то характер запаха дейтерия может быть отчётливым и узнаваемым независимо от структуры дейтерированных молекул.

Действительно, эксперимент на **дрозофилах** с использованием душистого вещества **ацетофенона** показал, что мухи могут распознавать дейтерий как отличительную особенность дейтерированных молекул и как сигнал для обучения.

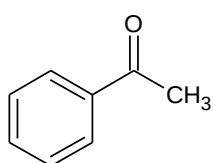
Почему эксперимент ставили на плодовых мушках (*Drosophila melanogaster*)? Ну, помимо того, что это идеальный модельный организм? У дрозофил есть ряд преимуществ:

- 1) их обонятельная система хорошо изучена (у дрозофилы всего 62 обонятельных рецептора);

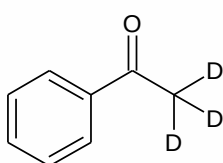
- 2) они обладают острым обонянием;
 3) они поддаются дрессировке(!) – их можно научить избирательно искать/избегать запахи.



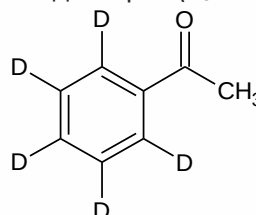
Почему в качестве одоранта был взят **ацетофенон** (acetophenone, **АСР**)? Потому что это известный одорант с запахом черемухи, и при этом в продаже есть как обычный **ацетофенон** (его называют **h-АСР**), так и ацетофенон с 3, 5 и 8 атомами дейтерия (**d₃-АСР**, **d₅-АСР** и **d₈-АСР**):



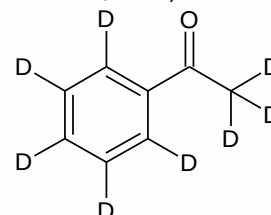
Acetophenone-h



Acetophenone-d₃

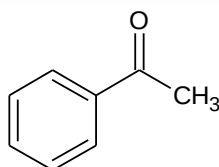


Acetophenone-d₅

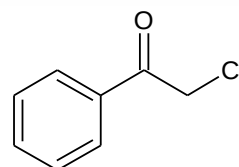


Acetophenone-d₈

Ацетофенон (метилфенилкетон) обладает сильным запахом **черемухи** (и, кстати, он отвечает за реальный запах цветущей черемухи). Однако в парфюмерии ацетофенон не используют из-за его снотворного действия. Стоит отметить, что **хлорацетофенон** является боевым отравляющим веществом из группы **лакриматоров** (слезоточивых веществ) и служит средством для разгона демонстрантов. Хлорацетофенон имеет в России армейский код «черёмуха» (в Америке – CN), так как он тоже пахнет черёмухой:

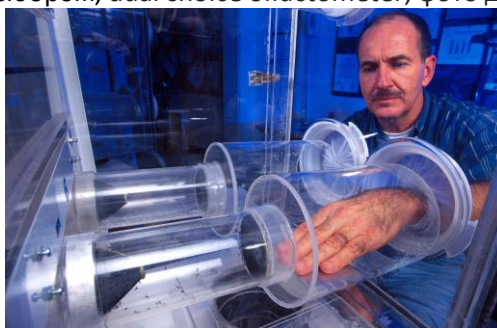


Acetophenone



Chloroacetophenone

Эксперимент Луки Турина & Со состоял в наблюдении за реакцией дрозophil на запах одоранта в сравнении с чистым воздухом, проходящими по рукавам Т-образного лабиринта (ольфактометра с двойным выбором, dual choice olfactometer; фото дано просто для иллюстрации):



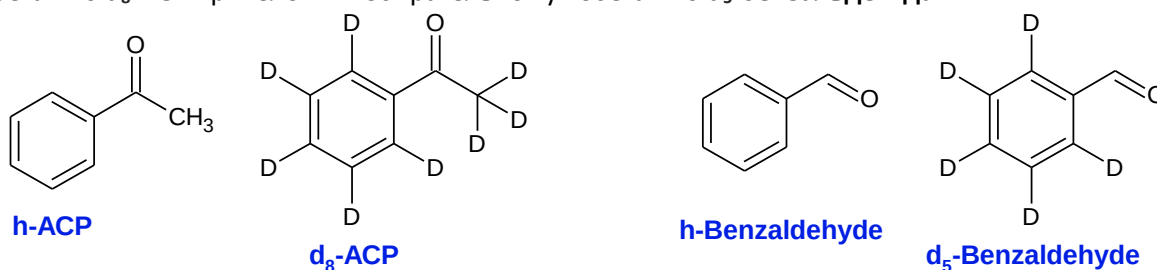
Если единственный фактор, определяющий характер запаха – это **форма молекулы**, то дрозophilы должны одинаково реагировать как на обычный (недейтерированный), так и на дейтерированный **АСР** с разной степенью замещения H на D.

Когда мухам предоставили выбор между обычным **ацетофеноном** (**h-АСР**) и **чистым воздухом**, то большинство мух оказалось в рукаве с **АСР** – то есть запах АСР был для мух привлекательным. Однако замена всего трёх водородов в **АСР** на дейтерий устранила это

предпочтение – в случае **d₃-ACP** мухи распределились почти поровну по двум рукавам лабиринта. **d₅-ACP** вызвал у мух лёгкое отвращение, а полностью дейтерированный **d₈-ACP** был самым неприятным из всех 4-х образцов. Более того, мухи избегали любого из дейтерированных **d₃**-, **d₅**- и **d₈-ACP** при сравнении с недейтерированным **h-ACP**. Аналогичное отторжение у мух вызывал **d₁₇-октанол-1** по сравнению с недейтерированным **h-октанолом-1** (**октанол-1** имеет резкий свежий запах с нотами апельсина и розы).

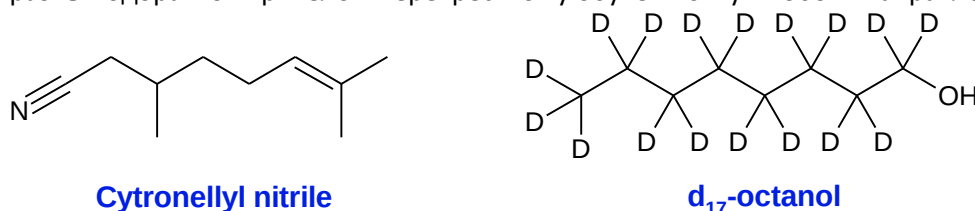
Дальше начался трэш. Дрозофил стали мучать на манер собак Павлова и бить током! Мух приучили ассоциировать удар током с присутствием **h-бензальдегида** или **d₅-бензальдегида** (**бензальдегид** – одорант с запахом горького миндаля). Если дейтерированный и обычный одорант в паре обладают ярко выраженными различиями в запахе, то дрозофилы должны быть способны ассоциировать запах любого вещества из пары с наказанием. И действительно, несчастные мухи, которых ударяли током в присутствии обычного бензальдегида, преимущественно слетались в рукав с его дейтерированным аналогом, и наоборот.

Далее дрозофил обучили выборочно отличать дейтерированный **ACP** от обычного. Но затем выдрессированных мух тестировали на новой паре **h-бензальдегид/d₅-бензальдегид**. Мухи, обученные избеганию **h-ACP**, выборочно избегали и **h-бензальдегид**. И наоборот, обучение избеганию **d₈-ACP** привело и к избирательному избеганию **d₅-бензальдегида**.



Затем эксперимент с дрессированными мухами расширили в интересную сторону. Известно, что колебания связи **C–D** происходят в диапазоне 2200 см⁻¹. При этом колебания некоторых функциональных групп с тройной связью находятся в том же диапазоне – например, **группы C≡N в нитрилах**. Если колебательная теория обоняния верна, то дрессированные мухи должны будут одинаково реагировать на колебания связи **C–D** в дейтерированных соединениях и аналогичные колебания связи **C≡N** в обычных (недейтерированных) нитрилах. То есть мухи должны будут находить общее в молекулах с совершенно разной структурной формулой (и разной формой), но сходными колебательными свойствами.

Для эксперимента взяли пару из **d₁₇-октанола-1** и цитрусового одоранта **цитронеллилнитрила** (людям запах нитрилов часто кажется похожим на запах соответствующих им альдегидов, только более «металлическим»), поскольку в их ИК спектрах есть общая область 2200 см⁻¹. При этом никаких общих структурных особенностей у этой пары молекул нет. И вуаля! Эксперимент показал, что мухи, обученные избеганию **d₁₇-октанола-1**, избирательно избегали **цитронеллилнитрил**. И наоборот, обучение избеганию **цитронеллилнитрила** привело к выборочному избеганию **d₁₇-октанола-1**. Таким образом, наличие нитрильной группы и дейтерия в молекулах разных одорантов привело к перекрестному обучению мух в обоих направлениях:



Эксперименты Луки Турина & Со на людях

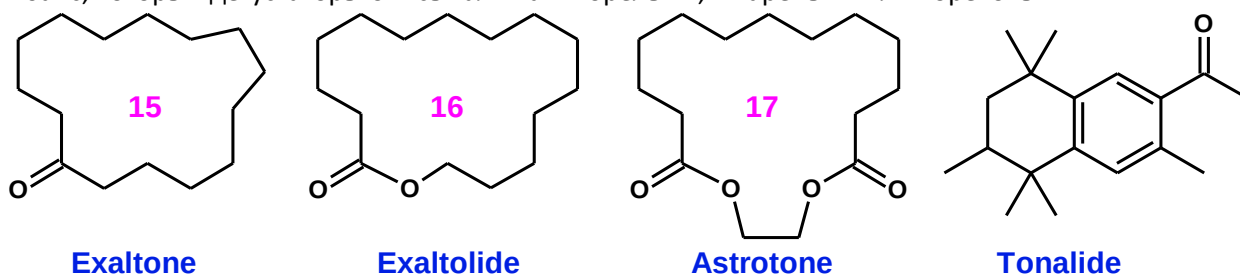
S. Gane, D. Georganakis, K. Maniati, M. Vamvakias, N. Ragoussis, E. Skoulakis, L. Turin (2013) Molecular Vibration-Sensing Component in Human Olfaction, PLoS ONE doi.org/10.1371

В отличие от мух, люди в ходе эксперимента не смогли отличить по запаху обычный **ацетофенон** от его дейтерированного аналога (**d₈-ACP**). Но Лука Турин & Со не сильно расстроились и продолжили опыты. Пораскинув мозгами, они решили взять в качестве душистых веществ **мускусы**.

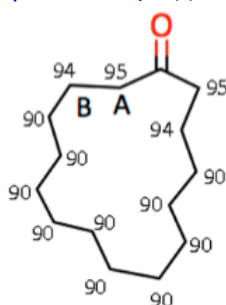
Рассуждения были следующими. Поскольку дейтерирование оказывает наибольшее влияние на область колебаний C–H связей, **надо взять одоранты, содержащие больше C–H связей, чем ацетофенон**. **Мускусы** – одни из самых пахучих для человека веществ, и обычно они содержат 15–18 атомов углерода и не менее 28 атомов водорода (в то время как ацетофенон содержит 8 атомов C и 8 атомов H).

Были взяты 4 мускуса: три **макроциклических** и один **полициклический**. Поскольку дейтерированных мускусов в продаже нет, провели каталитическое дейтерирование мускусов в присутствии D₂O (получилась высокая степень дейтерирования, хотя и не 100%).

Исходные мускусы обладали классическим сильным мускусным запахом, каждый со своим характером: животным (**Exaltone**), сладким и цветочным (**Exaltolide**), маслянистым (**Astrotone**) и сладким (**Tonalide**). А вот **дейтерированные мускусы пахли совершенно не так, как исходные соединения, и их запахи стали похожими друг на друга**. Во всех дейтерированных мускусах мускусный аромат сохранился, но стал значительно слабее; зато появился новый (общий для всех) нюанс, который дегустаторы описывали как «горелый», «жареный» или «ореховый».



Для дальнейших опытов на людях был выбран макроциклический мускус с самым мощным мускусным запахом – **циклопентадеканон**, или **Exaltone**. Это аналог природного мускуса оленя-кабарги **мускона** (на рисунке цифрами показана степень его дейтерирования). В отличие от **ацетофенона** (C₈H₈O) и его 8-ми C–H связей, **циклопентадеканон** (C₁₅H₂₈O) содержит 28 C–H связей, то есть колебания C–H у него интенсивнее в 3,5 раза. И добровольцы смогли с высокой степенью точности **различить обычный (недейтерированный) и дейтерированный циклопентадеканон**:

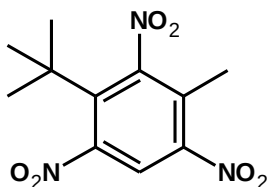


Одной из загадок в химии душистых веществ является дикое разнообразие и непохожесть **структуры** различных мускусов при сильной схожести их **запахов**. Что ж, Лука Турин & Со предлагают свое решение этой загадки.

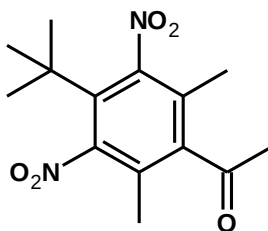
Мускусные одоранты – это тяжелые базовые ноты; они обладают наибольшими молекулярными массами среди душистых веществ. Эмпирическое правило гласит, что молекулы с более чем 18-ю атомами углерода обычно не имеют запаха. Это не связано с летучестью, поскольку нагревание соединения состава C₁₉ сделает его летучим, но не придаст ему запах. По-видимому, дело в ограничении размера самих рецепторов. В верхней части диапазона молекулярной массы одорантов многие испытываемые теряют обоняние. Так, один из 4-х авторов вышеупомянутой статьи полностью потерял обоняние на все мускусы, использованные в статье. Это, а также исследования

in vitro селективности рецепторов позволяют предположить, что в распознавании мускусного запаха участвует небольшое количество рецепторов – возможно, всего один.

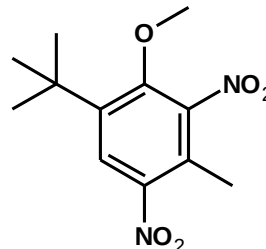
Если обоняние имеет вибрационную составляющую, то рецепторы, скорее всего, будут настроены на одну область колебательного диапазона. К какой же части колебательного спектра будет чувствителен мускусный рецептор? Исторически первыми синтетическими мускусами стали «нитромускусы», в которых бензольные кольца содержат объёмные *трет*-бутильные группы наряду с нитрогруппами. Примечательно, что очень интенсивные симметричные и антисимметричные колебания нитрогрупп при 1380 и 1550 см⁻¹ довольно точно соответствуют характерным колебаниям связей C–H:



Musk Baur



Musk Ketone



Musk Ambrette

На основании вышеизложенного, Лука Турин & Со выдвинули предположение, что мускусный запах возникает при одновременном выполнении трёх условий:

- 1) молекула настолько велика, что активируется только один или очень мало рецепторов;
- 2) один/несколько таких рецепторов распознают колебания в диапазоне 1380–1550 см⁻¹;
- 3) в ИК спектре молекулы в данной области есть интенсивные полосы поглощения, обусловленные колебаниями либо нескольких NO₂ групп, либо, что эквивалентно, множеством CH₂ групп.

Турин & Со предполагают, что причина поразительного сходства запахов мускусов при совершенно разной их структуре может быть исключительно биологической: активируется только один рецептор для определённого диапазона спектра, и, таким образом, запах мускуса уникально «монохроматичен».

В настоящее время вокруг вибрационной теории обоняния продолжается бурление ...овен. Эту теорию без усталы опровергают, чем вызывают еще большие подозрения в ее разумности.

Критики теории (в том числе Ричард Аксель) считают результаты Турина косвенными и не подтверждающими напрямую вибрационный механизм обоняния. Известно, например, что изменение изотопного состава молекулы меняет ее теплоту адсорбции (количество тепла, выделяющегося при взаимодействии с адсорбентом), температуры кипения и замерзания, а также силу водородных связей. Следовательно, при замене «легких» атомов водорода в молекуле одоранта на «тяжелые» меняется и константа связывания этой молекулы с рецептором. А это значит, результаты Турина всего лишь демонстрируют некий изотопный эффект.

Затем был опровергнут еще один довод, который Турин приводил в поддержку своей теории. В «классических» рецепторных системах, работающих по принципу «ключа-и-замка», всегда существуют лиганды, как усиливающие работу рецептора (**агонисты**), так и блокирующие его (**антагонисты**). В рамках же вибрационной теории никаких агонистов и антагонистов у обонятельных рецепторов быть не должно. Долгое время их действительно не могли обнаружить, но в итоге все же нашли: японские ученые показали, что окисленная форма одоранта **изоэвгенола** является антагонистом к обонятельным рецепторам изоэвгенола у мышей. Вещества, работающие как обонятельные агонисты и антагонисты, были найдены также и у насекомых.