

## Какие соединения отвечают за запах козла?

### Козлиный феромон



Домашний козел и его дикий предок

Если вдруг кто не знает, то козлы – чрезвычайно вонючие животные. Да, они могут пахнуть по-разному, но! Чтоб вы понимали – «почти совсем не пахнет» говорят про козла, запах которого не чувствуется с 5-ти метров против ветра. Брутальный экземпляр при любой погоде смердит на всю деревню, и это не фигура речи. А вот козы почти не пахнут.

Чем пахнет козел? Можно говорить про «тяжелый, душный и мускусный» запах, но это неточное описание. Короче, «запах козла» – это архетипический запах, который к тому же невозможно отмыть ничем. Правильный козел способен провонять собою всё, в том числе и коз вместе с молоком. Поэтому козлов держат отдельно – не только от коз, а вообще.

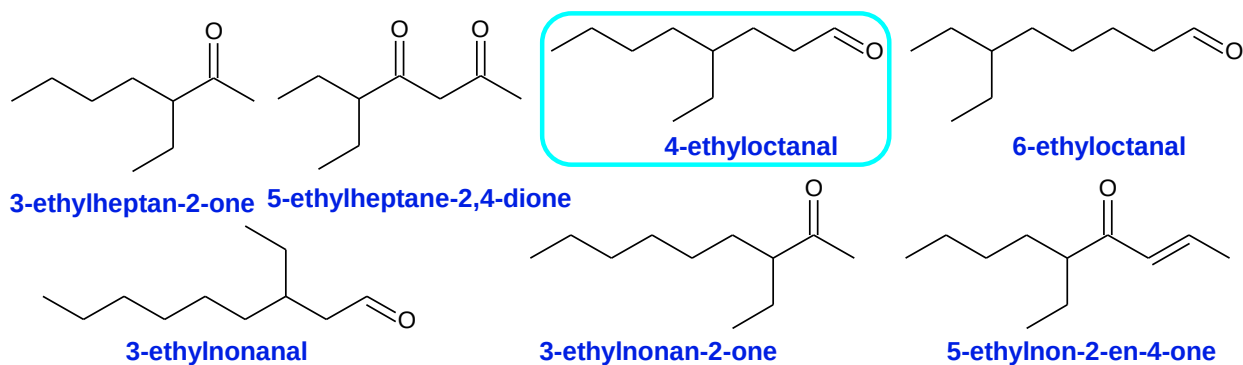
У козла пахнет моча, а сильнее всего – секрет **желез**, расположенных **на голове около рогов**. Для усиления аромата козлы направляют струю мочи на морду и передние ноги, забрызгивая живот. Кастрированные козлы не воняют, поэтому логично предположить, что запах связан с репродуктивной функцией. И действительно, было установлено, что под влиянием запаха козла у козы происходит овуляция и активация полового поведения. Появился интерес, какие именно вещества отвечают за запах козла. Ведь вдыхание этих веществ может побудить козу к оплодотворению – а это более дешевый способ, чем введение гормональных препаратов, вызывающих овуляцию.

Кстати об эволюции. Сильный резкий запах, который источают козлы, с точки зрения эволюции выглядит неудачным приобретением – ведь его издали учует любой хищник. Однако следует помнить, что предком домашней козы является **бородатый безоаровый козел** (*Capra aegagrus*). Эти альпинисты обитают в горах (на высоте 3.000 м и выше), где с хищниками напряжёнка. В разреженном сухом воздухе запахи учуять сложно, поэтому столь сильный аромат был нужен козлам для того, чтобы привлекать самочек коз, тоже скачущих по горам.

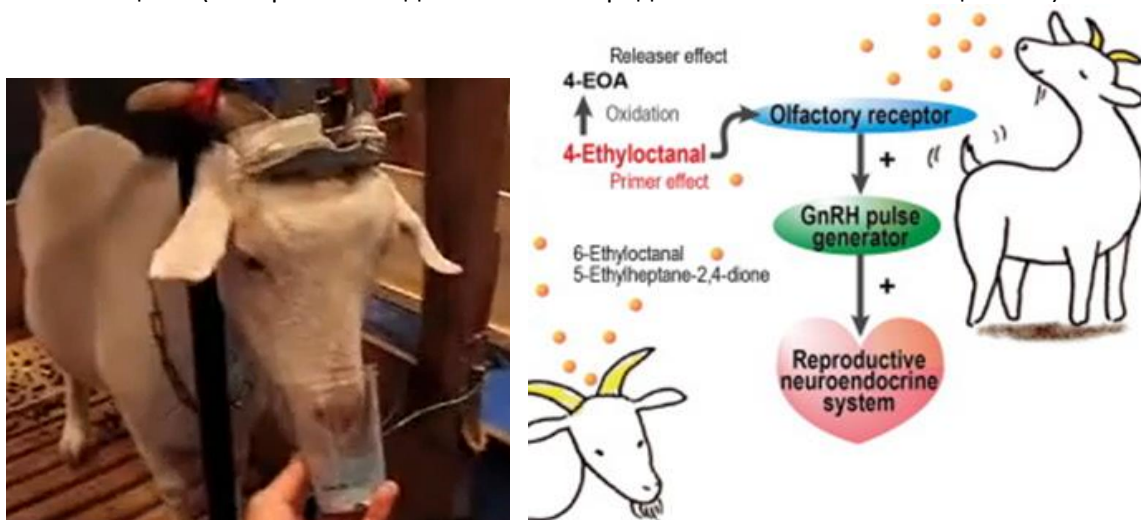
### Козлиный феромон – 4-этилоктаналь. Но он не пахнет козлом

В статье «**Identification of an Olfactory Signal Molecule that Activates the Central Regulator of Reproduction in Goats**» (Ken Murata, Shigeyuki Tamogami, Masamichi Itou, Hiroaki Okamura, Yukari Takeuchi Current Biology, v.24, issue 6, p. 681-686, 2014) коллектив биохимиков из Токийского университета (Япония) рассказывает, какие вещества в козлином запахе привлекают коз и вызывают у них овуляцию.

Поскольку феромоны выделяются кожей головы, козлам надевали специальные шапочки, содержащие адсорбент для газов. Летучие вещества, собранные адсорбентом за неделю, анализировали с помощью газовой хроматографии и масс-спектрометрии (ГХ-МС). Для сравнения были взяты образцы у кастрированных козлов. Анализировали нейтральные фракции (не содержащие кислот); это важно. Всего было выявлено 18 соединений, 7 из них не встречались у кастрированных особей. Некоторые из этих соединений ранее были обнаружены только у кайманов, а **3-этилнонаналь**, **4-этилоктаналь** и **6-этилоктаналь** до этого вообще не были обнаружены в природе:



Для того, чтобы выяснить, какое именно вещество является феромоном, вызывающим «мужской эффект», ученые имплантировали электроды в головной мозг козы и регистрировали электрические сигналы специфической области мозга в ответ на запах определенного вещества или смеси веществ (на скрине из видео коза с электродами нюхает стакан с веществом):

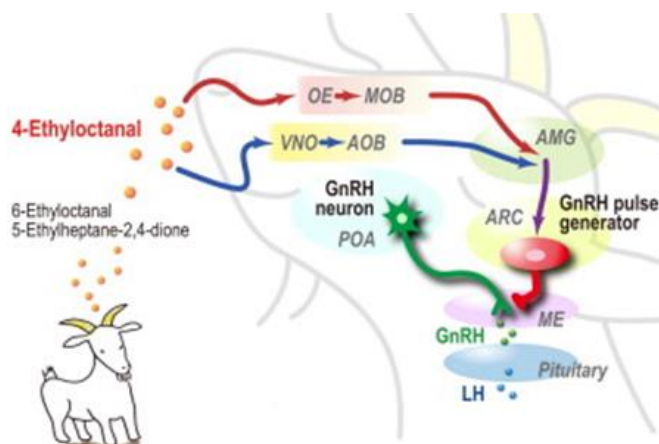


Выяснилось, что наиболее активным веществом является **4-этилоктаналь**; он активировал генератор импульсов **гонадотропин-рилизинг гормона (гонадолиберина)**, который управляет репродуктивной системой. Таким образом, был открыт первичный феромон, который может отвечать за «мужской эффект» у жвачных животных – и это было первое подобное открытие в области млекопитающих.

Поскольку коктейль из 18-ти соединений обладал более высокой активностью, чем чистый **4-этилоктаналь**, это значит, что синергия с другими соединениями повышает активность 4-этилоктанала в качестве феромона.

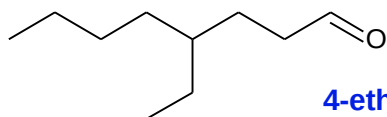
Путь биосинтеза этилразветвлённых соединений на момент выхода статьи (2014) не был известен; его определение может помочь понять эволюцию первичных феромонов у жвачных животных.

В работе были также определены гены вомероназальных рецепторов 1-го типа (**V1R**) у коз. Гены V1R экспрессируются не только в сошниково-носовых нейронах, но и в обонятельных нейронах коз. Один из этих V1R рецепторов может быть рецептором 4-этилоктанала. В передаче информации для активации генератора импульсов **гонадолиберина**, вероятно, участвуют ARC нейроны кисспептина. На рисунке показан **Possible Signaling Pathway of 4-Ethyloctanal**:



### Козлиный феромон 4-этилоктаналь пахнет не козлом, а цветами

Кстати, **4-этилоктаналь** не имеет типичного «козлиного» запаха. Его аромат, как ни странно, описывается как цветочный с апельсиновым нюансом:



*floral, waxy, fatty, milky, lactonic, citrus, fruity*

Хотя **4-этилоктаналь** раньше не находили в природе, оно было давно известно парфюмерам и производителям душистых веществ. В 2002 году был выдан патент на использование **4-этилоктанала** в качестве ароматизатора, усиливающего аромат духов, а также в качестве пищевой добавки, усиливающей аромат пищевых продуктов.

Подведем итоги (с учетом сказанного выше о козлах, козах и феромонах). **Хотите произвести сокрушительное впечатление на коз – ищите духи с 4-этилоктаналем в составе.**

### Так какие соединения отвечают за запах козла?

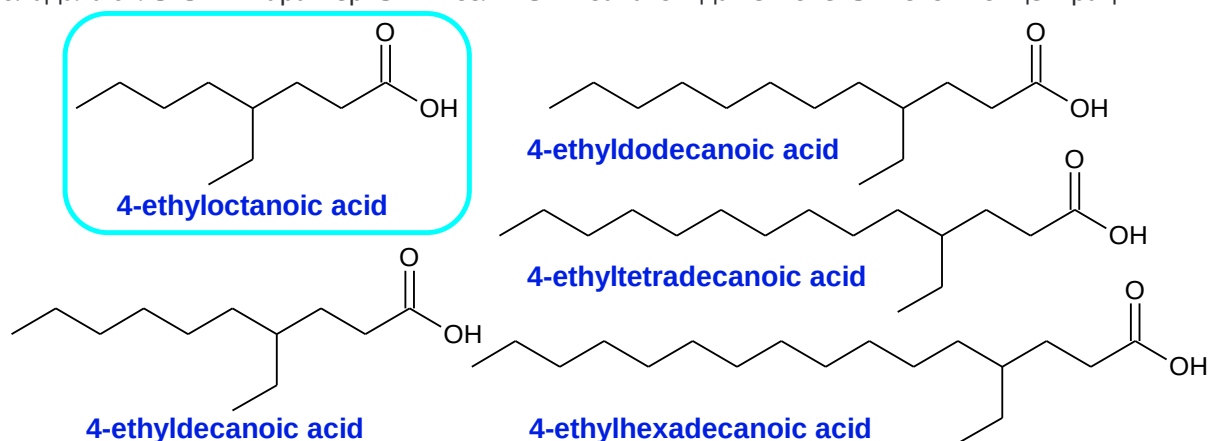
#### Ну конечно же кислоты, козлиные кислоты

Если козлиный феромон не пахнет козлом, то какие же соединения вызывают непереносимую козлиную вонь? Ну что ж, как всегда Джон Эймур оказался прав (снимаю шляпу, Джон Эймур) – дурным едким запахом обладают **карбоновые кислоты**. Феромон **4-этилоктаналь** окисляется кислородом воздуха до **4-этилоктановой кислоты**, которая и является основным компонентом характерного «козлиного» запаха – тоже, видимо, привлекательного для коз.

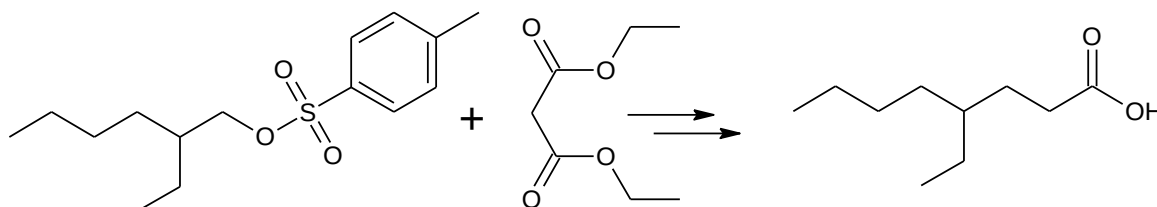
Кстати, все низшие карбоновые кислоты плохо пахнут. **Муравьиная кислота** (C1), которой плюются муравьи) и **уксусная кислота** (C2) имеют резкие неприятные запахи. Всем знаком резкий запах уксуса – разбавленного раствора уксусной кислоты. Зловоние усиливается с ростом числа углеродных атомов. **Пропионовая кислота** (C3) имеет запах человеческого пота – что неудивительно, ведь пропионовую кислоту продуцируют обитающие на коже бактерии. **Масляная кислота** (C4) отвечает за запах, присущий прогорклому маслу и рвотным массам; она же присутствует и в секрете головных желез козла. Но все эти запахи бледнеют на фоне зловония **капроновой кислоты** (C6) с ее «козлиным» запахом, который также присущ разлагающимся семенам растения гинкго.

В статье «**Unusual Fatty Acids with Specific Odor from Mature Male Goat**» (Takeyoshi Sugiyama, Hiroshi Sasada, Junji Masaki and Kyohei Yamashita (Agric. Biochem., 45 (II), 2655-2658, 1981) сообщается, что в секрете желез самцов коз были найдены 5 необычных карбоновых кислот: **4-этилоктановая кислота**, а также другие 4-этил-замещенные карбоновые кислоты: дека-,

додека-, тетрадека- и гексадека-. Среди этих 5-ти кислот именно **4-этилоктановая кислота** обладала сильным и характерным «козлиным» запахом даже в очень низкой концентрации:

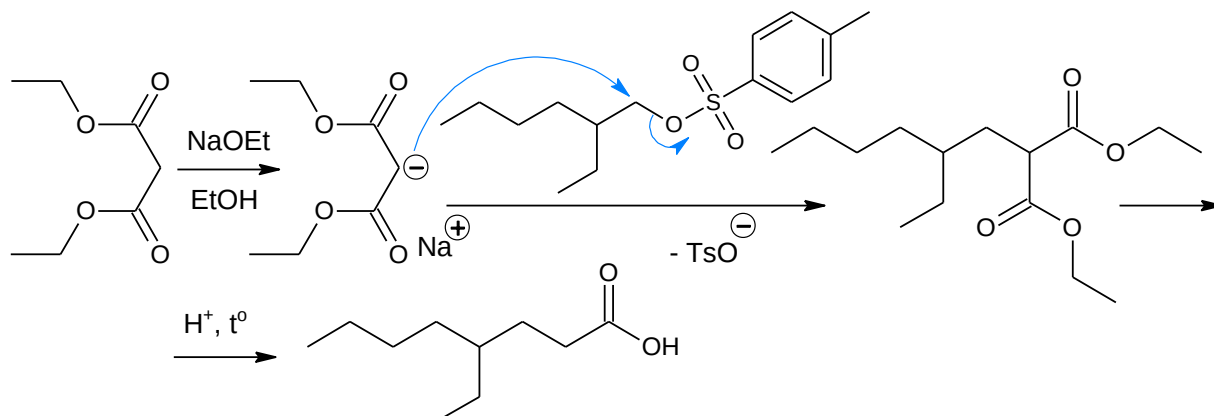


Все кислоты были синтезированы для подтверждения их структуры. Так, **4-этилоктановая кислота** была получена из доступных **2-этилгексилтозилата** и **диэтилмалоната**:

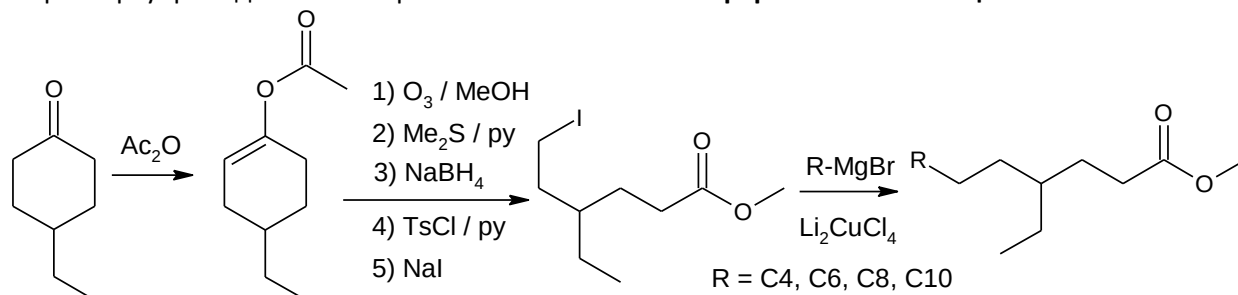


**Задача 1.** Напишите схему синтеза **4-этилоктановой кислоты** из **2-этилгексилтозилата** и **диэтилмалоната**.

**Ответ.** Это классический синтез на основе малонового эфира:

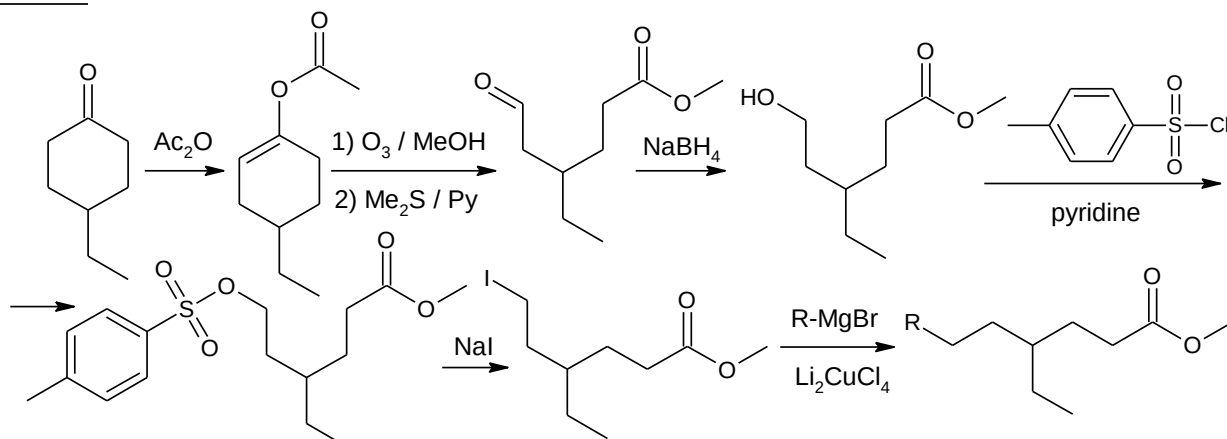


Остальные 4-этилзамещенные жирные кислоты были синтезированы сочетанием реактивов Гриньяра с **метилowym эфиром 4-этил-6-йодгексановой кислоты**, который в свою очередь был получен из **4-этилциклогексанона** через ацетат енола. Данный алкилоидид реагировал с небольшим избытком **реактива Гриньяра** в присутствии каталитических количеств тетрачлоркупрата дилития с образованием **метилowych эфиров 4-этил-замещенных кислот**:

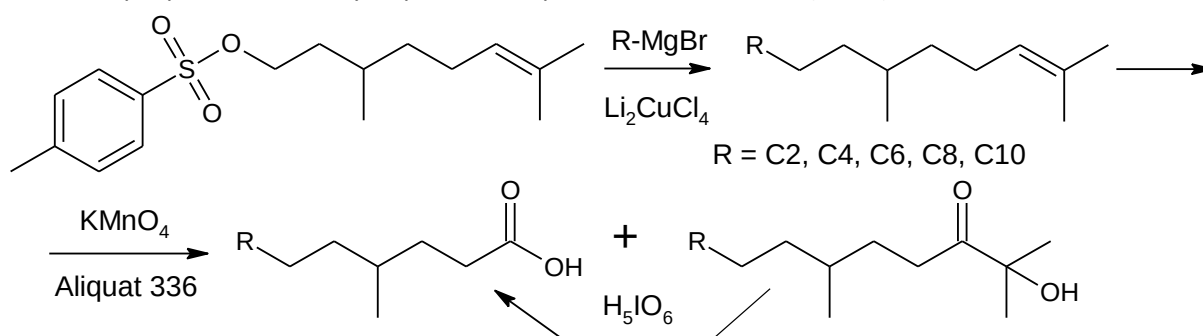


**Задача 2.** Расшифруйте приведенную выше схему синтеза 4-этилзамещенных жирных кислот.

Ответ.



В упомянутой выше работе в смеси 4-этилзамещенных «козлиных» кислот в качестве минорных компонентов были идентифицированы **4-метилзамещенные жирные кислоты**. Они также были синтезированы. Из **цитронеллитозилата** и **реактивов Гриньяра** получили углеводороды, которые далее были окислены перманганатом калия в присутствии Аликвата 336. Продукты представляли собой смесь карбоновой кислоты и побочного гидрокси-кетона, который был конвертирован в кислоту обработкой ортоидной кислотой ( $H_5IO_6$ ):



### «Запах шизофрении»

Психиатры давно заметили, что некоторые пациенты психиатрических клиник имеют специфический запах тела – причем он якобы характерен только для пациентов с **шизофренией**. Представление о том, что душевная болезнь сопровождается дурным запахом, идет из глубины веков. Эволюционная теория объясняет отвращение к дурному запаху тем, что он сигнализирует о возможной угрозе инфекции. По этой логике, **распад психики, так же как и разложение материи, должен порождать отталкивающий запах**.

Проведя исследования состава пота пациентов с шизофренией (особенно кататонического типа), серьезные люди назначили ответственным за этот запах конкретное соединение – **(2E)-3-метил-2-гексеновую кислоту** (*trans*-3-methyl-2-hexenoic acid, **ТМНА**) (см. например, статью SMITH, K., THOMPSON, G.F. and KOSTER, H.D. «Sweat in Schizophrenic Patients: Identification of the Odorous Substance», Science 166: 398-399, 1969).



**ТМНА** имеет крайне неприятный запах, которой описывается словом «**hircine**» – «козлиный» (с уклоном в «похотливый»). Специфический **«запах шизофрении»** якобы может быть

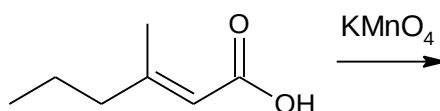
вызван метаболическими нарушениями при этом заболевании (см. далее про дофаминовую гипотезу происхождения шизофрении).

В дальнейшем был проведен целый ряд исследований, авторы которых не выявили никакой связи между **ТМНА** и шизофренией. Но, как говорится, ложки-то нашлись, но осадочек остался. И не зря – эта тема вызывает настоящее бурление...овен перманентный интерес.

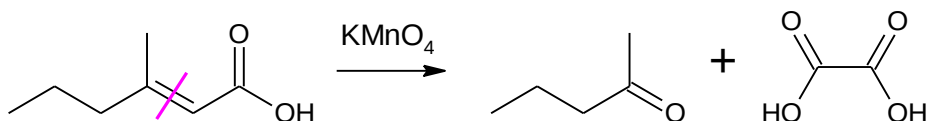


«Последнее изгнание дьявола» (2010). Шикарный фильм – он не про душевнобольных, он про душевно «здоровых»

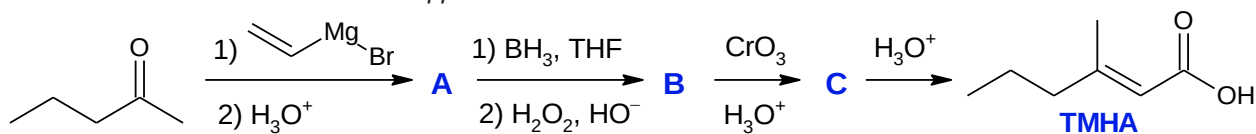
**Задача 3.** Для подтверждения структуры (2E)-3-метил-2-гексеновой кислоты было проведено ее окислительное расщепление по C=C связи. Какие продукты окисления дает эта кислота?



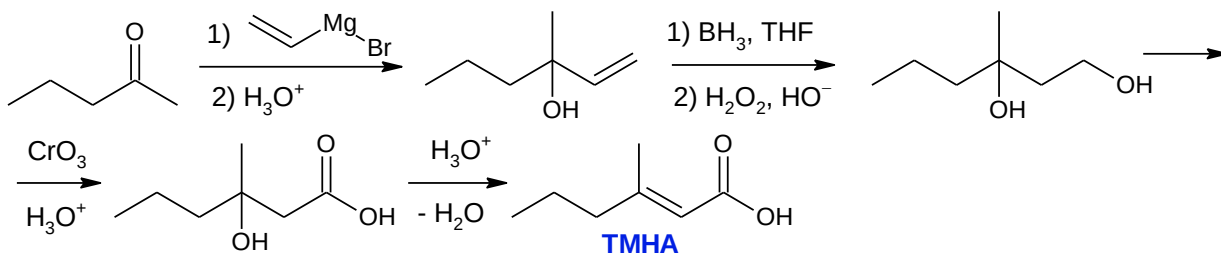
Ответ. Продукты окисления – пентанон-2 и щавелевая кислота.



**Задача 4.** Расшифруйте схему синтеза из пентанона-2 транс-3-метил-2-гексеновой кислоты, ответственной за «запах шизофрении»:



Ответ. Обработка пентанона-2 аллилмагнийбромидом приводит к 3-метилгекс-1-ен-3-олу. Гидроборирование с последующим окислением дают продукт гидратации против правила Марковникова – 3-метилгексан-1,3-диол. Окисление первичной OH группы CrO<sub>3</sub> в кислой среде даёт 3-гидрокси-3-метилгексановую кислоту, которая при дегидратации образует ТМНА:



О связи **ТМНА** с запахом психически больных людей говорится, например, в романе 1988 года «Молчание ягнят» Томаса Харриса (ягнята → козлы). По этому роману в 1991 году был снят

знаменитый одноименный фильм, где главные роли сыграли Энтони Хопкинс (маньяк-каннибал Ганнибал Лектер) и Джоди Фостер (агент ФБР Кларисса Старлинг).

В романе «Молчание ягнят» психиатр Ганнибал Лектер (по совместительству убийца-людоед) предлагает даме-психологу из ФБР поставить диагноз его соседу по палате в психбольнице. Не дожидаясь ответа, Лектер говорит: «Вы почувствуете, как от него пахнет? Специфический запах пота, напоминающий козлиный – это **транс-3-метил-2-гексеновая кислота**. Запомните: это запах, характерный для шизофрении».



«Молчание ягнят» (1991)

На самом деле связь душевных болезней с «козлиным» запахом еще более занятна. Раньше считалось, что душевнобольные люди «одержимы дьяволом». Всем известно, что в аду пахнет «серой». Кстати, сама сера не пахнет; неприятно пахнут сернистый ангидрид ( $\text{SO}_2$ ) и сероводород ( $\text{H}_2\text{S}$ ), ну и органические соединения серы. Резкий запах  $\text{SO}_2$  мы ощущаем от вспыхнувшей головки спички; этот запах ассоциируется с вулканом – непременным атрибутом ада. А вот  $\text{H}_2\text{S}$  и меркаптаны пахнут тухлятиной.

Кстати, коза – одно из первых одомашненных животных. У многих народов коза олицетворяла плодородие, а козёл, в свою очередь – животную похотливость. Козлы считались слугами дьявола; мало того – в облике самого чёрта (дьявола, Сатаны) есть много козлиных черт. Поэтому неприятный «козлиный» запах от человека – это как бы свидетельство его «нечистоты» и связи с дьяволом. Короче, вот картинки про непростую жизнь средневековых ведьм и их козлов:



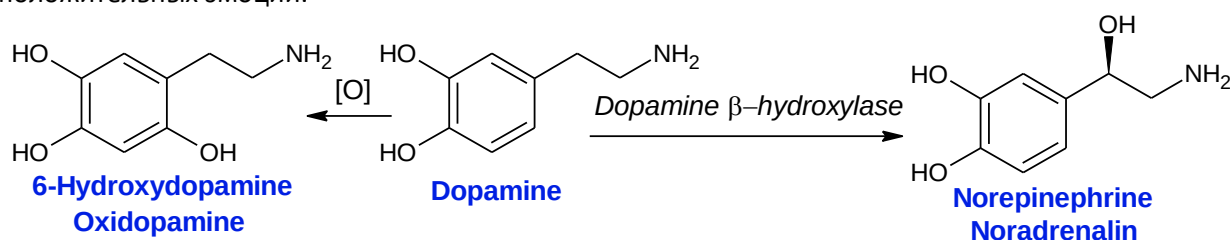
### ТМНА как метаболит оксидофамина. Дофаминовая теория шизофрении

Обнаружение **транс-3-метил-2-гексеновой кислоты (ТМНА)** в поте психически больных косвенно подтверждает одну из версий дофаминовой теории шизофрении. Эта теория была выдвинута в 1960-х на основе изучения антипсихотического действия **нейролептиков** (типа **хлорпромазина** и **галоперидола**). Согласно этой теории, шизофрению вызывает долговременное и сильное повышение или понижение уровня нейромедиатора **дофамина** в мозге. Если дофамина слишком много, то появляются продуктивные симптомы расстройства (бред, галлюцинации,

дезорганизованность мышления). Если дофамина мало, то преобладает негативная симптоматика (апатия, безволие, депрессия).

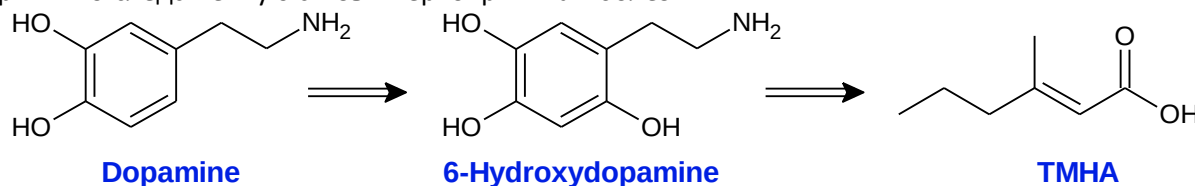
В 1971 году Штейн и Уайз предложили модель этиологии шизофрении, назвав ответственным за это заболевание аномальный метаболит **6-гидроксидофамин (оксидофамин)**. При этом **ТМНА** – это, в свою очередь, метаболит уже **6-гидроксидофамина**.

У больных шизофренией якобы есть дефект гена, кодирующего фермент **дофамин-β-гидроксилазу**; этот фермент вызывает превращение **дофамина** в **норадреналин (норэпинефрин)**. Пониженная активность этого ключевого фермента служит причиной накопления **дофамина** и понижения уровня **норадреналина** в тканях мозга больных. Избыток дофамина самоокисляется до **6-гидроксидофамина**, который является нейротоксином. То есть при поломке дофаминовой системы образуется много **6-гидроксидофамина**, а **дофамин** перестает в достаточной мере индуцировать **адреналин**. Из-за неправильной активации адреналиновой системы ломается система вознаграждения, в результате чего возникают дефициты целенаправленного мышления и положительных эмоций.



Синтетический нейротоксин **6-гидроксидофамин**, он же **оксидофамин (oxidopamine, 6-hydroxydopamine, 6-OHDA)** с 1968 года используют в научных исследованиях для селективного уничтожения дофаминергических нейронов в головном мозге. **Оксидофамин** является антагонистом **дофамина**; с его помощью вызывают болезнь Паркинсона у лабораторных животных. Болезнь Паркинсона, так же как и оксидофамин, приводит к дегенерации дофаминергических нейронов среднего мозга и, как следствие, дефициту дофамина.

Поскольку **ТМНА** является метаболитом **6-гидроксидофамина**, повышенная концентрация **ТМНА** в поте пациентов с шизофренией вроде бы подтверждает дофаминовую гипотезу шизофрении. Если считать, что суть шизофрении – в утрате логики мышления и обеднении эмоций, то тогда все сходится, и от запаха **транс-3-метил-2-гексеновой кислоты** можно провести причинно-следственную связь к первопричинам болезни.



Найти модель биосинтеза **ТМНА** из **6-гидроксидофамина**, увы, не удалось, зато нашелся вариант превращения в **ТМНА** близкородственного **2-гидроксидофамина**, который тоже является кандидатом в метаболиты при поломке дофаминовой системы («Some Possible Pathways for the Synthesis of trans-3-Methyl-2 Hexenoic Acid» Michael A. Roberts, Orthomolecular Psychiatry, VOLUME 9, № 2, 1980, p. 129-134):

