

Естественные запахи человеческого тела

В разных культурах отношение к запахам человеческого тела разное. Например, у русских издавна была привычка регулярно посещать баню. Припершихся к нам в 1812 году «цивилизованных» французов эта «варварская» традиция повергала в шок. Вообще, есть множество баек по поводу сложного отношения французов к гигиене. Тут и Версаль без единого туалета – но с укромными уголками с портьерами для справления нужды, и Король-Солнце Людовик XIV, «смердящий аки дикий зверь».

Но особенно всем нравится традиция Наполеона Бонапарта – по возвращении из похода заблаговременно посылать гонца к своей жене Жозефине с просьбой не мыться до их встречи. Цитата из письма Наполеона Жозефине: «**Не мойся, я еду и спешу из всех сил, через 3 дня буду здесь**» (варианты в разных источниках: через 8 дней, через 2 недели, через 3 недели, ...).



Чем же пахнет немытое человеческое тело? Запах тела – это в основном запах **подмышек, паховой области и ног**. Запах «немытого тела», который так любил Наполеон, является результатом **взаимодействия секрета потовых желез с микрофлорой кожи**.

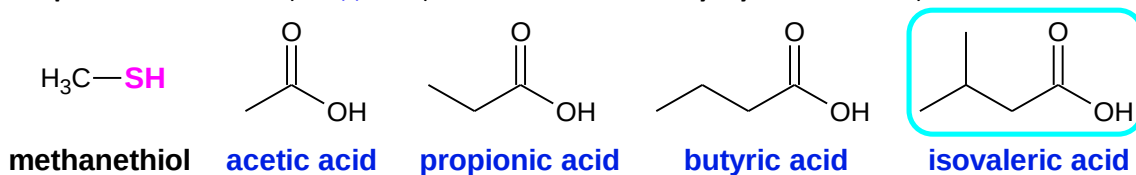
Выделения из потовых желез изначально не пахнут – большинство соединений, содержащихся в поте здорового человека, обладает большой массой и, соответственно, малой летучестью. Запах появляется только после расщепления ферментами веществ-предшественников из пота на более мелкие молекулы. А ферменты вырабатываются миллионами разнообразных **бактерий**, обитающих на нашей коже.

Запах ног



В среднем на человеческой ступне на 1 см² расположено **600 потовых желез** (в коже, например, подмышек их в несколько раз меньше). Это идеальная среда для бактерий – теплая, влажная и с бесконечным запасом питательных веществ в виде мертвых клеток кожи. В итоге сотни миллионов бактерий счастливо живут на наших ногах, но вот принадлежат эти бактерии всего к нескольким видам.

Лишь немногие виды бактерий научились выживать на человеческой стопе. Среди них удалось выявить 4 вида, ответственных за появление 4-х конкретных запахов. Это **коринебактерии**, **микрококки**, **пропионовокислые бактерии** и **стафилококки**. В результате их жизнедеятельности появляется «сырный» аромат, состоящий из двух типов запахов по Эймуру – **гнилостного** (его основной источник – серосодержащий **метилмеркаптан**, а также **пропионовая** и **изовалериановая кислоты**) и **едкого** (основной источник – **уксусная кислота**):



1. **Коринебактерии** (*Corynebacterium*) производят **метилмеркаптан** (**метантиол**) с гнилостным запахом; он является ключевым компонентом, например, аромата сыра Чеддер.

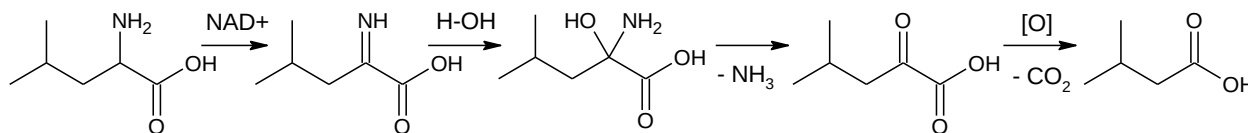
2. **Микрококки** (*Micrococcus*) отвечают за выработку **уксусной кислоты** в результате ферментации сахаров. Всем знаком резкий запах уксуса – водного раствора уксусной кислоты.

3. **Пропионовокислые бактерии** (*Propionibacterium*) вызывают появление **пропионовой и масляной кислот**, из-за которых ноги начинают пахнуть гнилой капустой. Запах пропионовой кислоты описывается как одновременно «острый, кислый и прогорклый». Мерзкий запах масляной кислоты знаком нам по несвежему сливочному маслу (когда масло портится, в нем образуются **масляная** и другие **кислоты**, которые и придают ему прогорклый запах и вкус).

4. **Стафилококки** (*Staphylococcus*) метаболизируют аминокислоту **лейцин** из пота и кератина кожи, выделяя **изовалериановую кислоту** – самый распространенный компонент «запаха ног». Запах изовалериановой кислоты люди описывают как запах пота, а также как «сырный, прогорклый и ферментированный». Наш нос чрезвычайно чувствителен к этой кислоте, мы можем распознать ее даже в небольших количествах.

В работе Ara K, Hama M, Akiba S, Koike K, Okisaka K, et al. «Foot odor due to microbial metabolism and its control» (Can. J. Microbiol. 78: 357–364, 2006) было обнаружено, что запах ног обусловлен **изовалериановой кислотой**, которая образуется при распаде **лейцина**, содержащегося в поте, под действием фермента **лейциндегидрогеназы** (*leucine dehydrogenase*). Этот фермент вырабатывается в основном бактерией *Staphylococcus epidermidis*, резидентным видом нормальной микрофлоры кожи. Кроме того, у людей с сильным запахом ног была обнаружена бактерия *Bacillus subtilis*, которая отвечала за усиление запаха.

Предположительный путь биосинтеза **изовалериановой кислоты** из **L-лейцина** включает стадии дезаминирования аминокислоты до α-кетокислоты и окислительного декарбоксилирования последней:

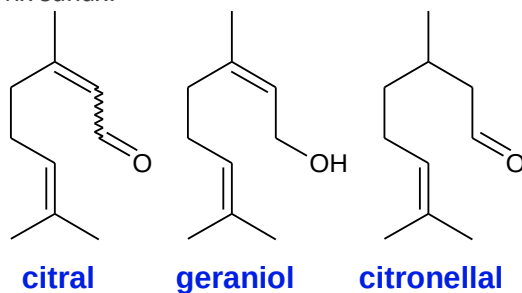


Всего на подошвах ног были найдены следующие кислоты: **уксусная** (85,1%), **пропионовая** (7,7%), **изомасляная** (1,9%), **масляная** (0,8%), **изовалериановая** (2,3%), **валериановая** (0,5%), **капроновая** (0,4%), **каприловая** (0,1%) и **каприновая** (1,4%). Несмотря на превалирование уксусной и пропионовой кислот (в сумме аж 92,8%), наиболее значительный вклад в запах ног вносят **изовалериановая** и **изомасляная кислоты**, поскольку пороги их обонятельного обнаружения составляют, соответственно, 1/2000 и 1/3000 от порога уксусной кислоты.

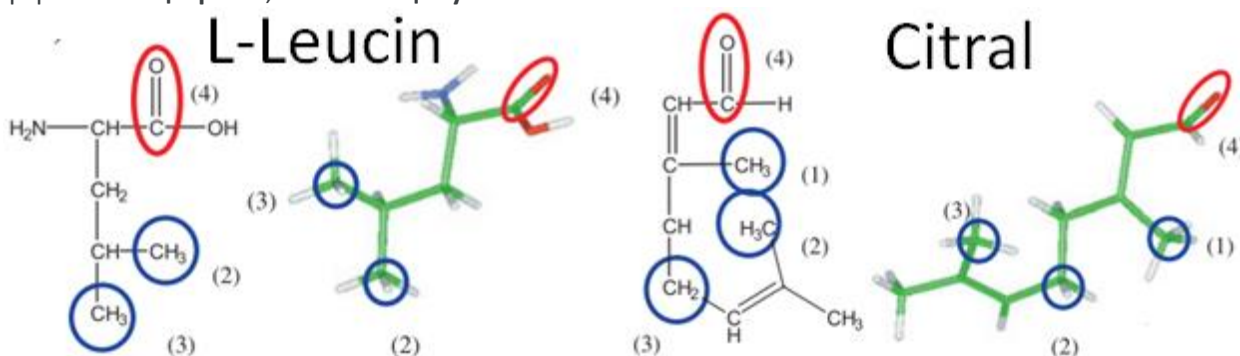
Бактерии появляются на стопах у человека вскоре после рождения и становятся его «друзьями на всю жизнь». Эти бактерии полезны, они поддерживают здоровье ног: выделяют

смягчающие кожу масла, а также ферменты, которые разрушают мертвую кожу и убирают мозоли. Бактерии также обеспечивают защиту ног от патогенов: они производят ряд **антимикробных пептидов**, которые убивают любых захватчиков. Так что же делать, чтобы не убивать дружественные бактерии, но и не давать им «разводить вонь»?

В работе протестировали различные природные душистые вещества, которые подавляют образование запаха ног, не нарушая при этом нормальную микрофлору кожи. В результате было найдено, что терпены **цитраль**, **цитронеллаль** и **гераниол** успешно подавляют образование изовалериановой кислоты. Эти вещества оказались конкурентными ингибиторами фермента **лейциндегидрогеназы**, отвечающего за превращение **лейцина** в **изовалериановую кислоту**; они обладают большим сродством к **лейциндегидрогеназе**, чем лейцин, и ингибируют активность фермента уже при низких концентрациях. Похожие вещества содержатся в кремах по уходу за ногами, уменьшая их запах:



Анализ моделей молекул **лейцина** и **цитраля** показал, что структуры этих соединений практически перекрываются в участках 1–4. Когда участки 1–4 **цитраля** попадают на сайт связывания **лейциндегидрогеназы**, «карман» связывания становится более гидрофобным и стабильным, чем при попадании в него **лейцина**. Это может объяснить более высокое сродство фермента к **цитралю**, чем к **лейцину**:



Запах подмышек



Есть и такая работа – нюхать потные подмышки. А вы всё жалуетесь на свою

Пот человек выделяет практически всей поверхностью кожи. Однако только подмышечный пот приобретает характерный неприятный запах, который не встречается на других

участках тела. Почему? Подмышечные впадины представляют собой уникальную среду обитания для микроорганизмов – в ней всегда темно, тепло и влажно. А также там располагаются неисчерпаемые источники питательных веществ – волосяные фолликулы с сальными железами и большим количеством потовых желез. Идеальная среда с обеспечивает плотную бактериальную колонизацию, достигающую миллиона бактерий на 1 см². Основными поставщиками питательных веществ (и по совместительству молекул-предшественников запаха) для этих бактерий являются **апокриновые железы**.

Существует два типа потовых желез, выделяющих разный секрет: **экринные** и **апокриновые**. Экринные железы относительно равномерно расположены по всему телу. Они выделяют секрет, состоящий в основном из воды и соли, без продуктов распада и жирных кислот; его функция состоит в охлаждении тела. **Апокриновые железы** находятся в подмышечных впадинах, в паховой области и вокруг сосков. Их секрет имеет выраженный запах; он оказывает не только очищающее и терморегулирующее действие, но и влияет на половое поведение человека.



Запах подмышек вызывается действием бактерий на секрет потовых желез. Апокриновые железы выделяют непахучие вещества. Эти непахучие предшественники превращаются в зловонные соединения под действием ферментов, производимых бактериями. Основную микрофлору подмышечных впадин составляют все те же **коринеформные бактерии**, **пропионовокислые бактерии**, **стафилококки** и **микротоки**.



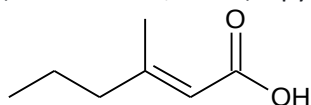
Кроме этого, за запах подмышек отвечают **стероиды** группы **андростана** и **белок-переносчик ABCC11**.

К основным соединениям, которые отвечают за запах подмышек, относятся следующие.

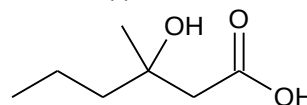
1. Ключевыми компонентами «аромата» подмышек являются **карбоновые кислоты**. Из них наибольший вклад вносят две специфические для запаха подмышек кислоты с 6-ю атомами углерода в главной цепи и метилом в положении 3 – это **(E)-3-метил-2-гексеновая кислота** (*trans*-3-methyl-2-hexenoic acid, **ТМНА**, **ЗМ2Н**) с сильным «козлиным» запахом (**hircine odor**) и **3-гидрокси-3-метилгексеновая кислота (НМНА)** с запахом тмина.

Надо сказать, что и сама незамещенная **гексеновая кислота** (**капроновая**, caproic acid) тоже пахнет отвратительно – у нее жирный, сырный, восковой запах, напоминающий козлиный. Кстати, три карбоновые кислоты – **капроновая** (caproic, C6), **каприловая** (caprylic, C8), и **каприновая** (capric, C10) – названы в честь коз (от лат. Capra – коза), поскольку вместе эти три кислоты составляют 15 % жирных кислот в жире козьего молока.

Про знаменитую непредельную кислоту **ТМНА**, которая якобы отвечает за «запах шизофрении», отдельно рассказывается в конспекте про запах козлов и шизофрении. В молекуле у гидроксикислоты **НМНА** (которая при дегидратации превращается в **ТМНА**) есть один стереоцентр, поэтому она существует в виде двух энантиомеров (зеркальных антиподов). Запах (*R*)-энантиомера напоминает запах животного жира, а вот (*S*)-энантиомер имеет пряный тминopodobный запах, ассоциирующийся с характерным запахом подмышек:

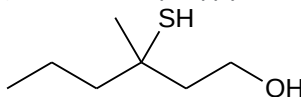


trans-3-methylhex-2-enoic acid (ТМНА)



3-hydroxy-3-methylhexanoic acid (НМНА)

2. Мощный вклад в запах подмышек вносят спирты с похожим на вышеупомянутые кислоты углеродным скелетом и **SH** группой в составе. Основным из спиртов является специфический для запаха подмышек **(3S)-3-метил-3-сульфанилгексанол-1** (**3М3SH**). Он вырабатывается **стафилококками** в небольших количествах, но, как и многие серосодержащие вещества, крайне вонюч. Из-за наличия стереоцентра спирт существует в виде двух энантиомеров (зеркальных антиподов); в поте они присутствуют в соотношении 3 : 1. Главным является (*S*)-энантиомер с запахом пота и лука; у минорного (*R*)-энантиомера фруктовый запах, напоминающий грейпфрут:

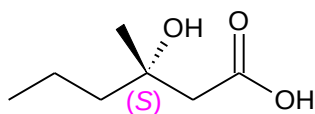


3-methyl-3-sulfanylhexan-1-ol

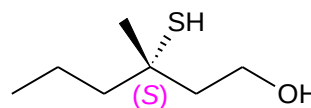
В подмышечных впадинах мужчин содержится больше **коринебактерий**, в то время как у женщин – больше **стафилококков**. Предположительно, именно по этой причине у мужских подмышек запах более острый и сырный, а у женских – более фруктовый и луковый. Пот подростков часто имеет более кислый «уксусный» запах из-за того, что в протоках их сальных желез живут **пропионовокислые бактерии** (провоцирующие заболевание акне); эти бактерии производят пропионовую и масляную кислоты. Более того, у человека запах правой и левой подмышек могут отличаться из-за различия в микробном составе и интенсивности потоотделения.

Задача 1. Нарисуйте структуру (*3S*)-изомеров **3-гидрокси-3-метилгексановой кислоты** и **3-метил-3-сульфанилгексанола-1**, которые имеют запах пота и вносят существенный вклад в запах подмышек.

Ответ.

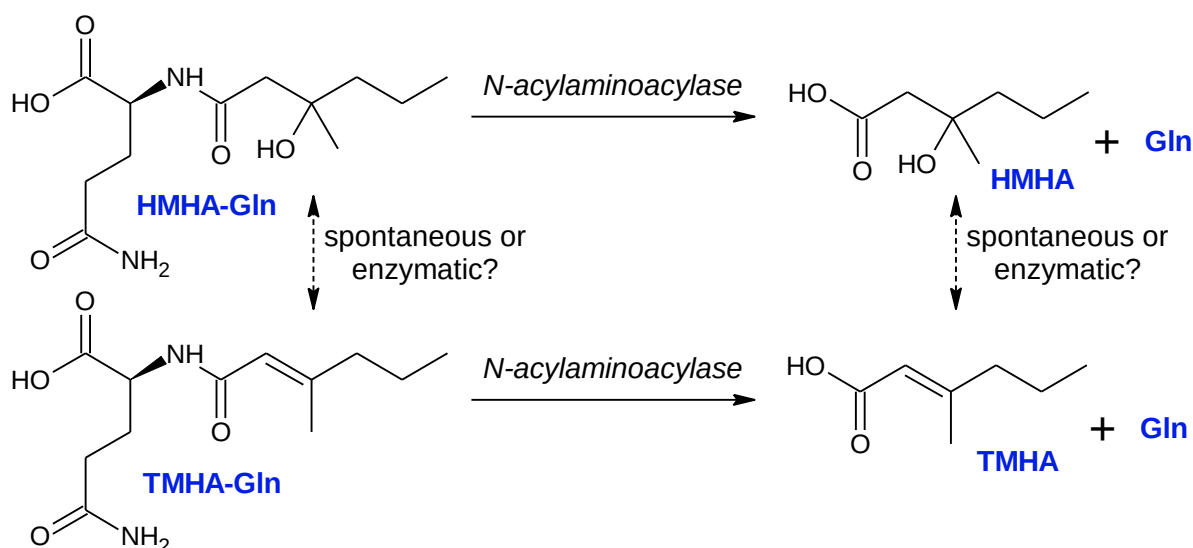


(3S)-3-hydroxy-3-methylhexanoic acid

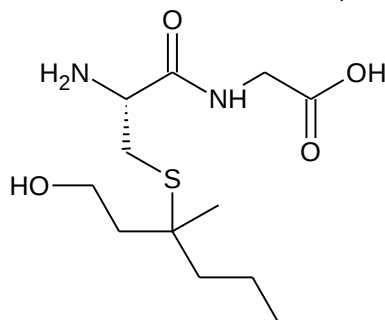


(3S)-3-methyl-3-sulfanylhexan-1-ol

Почему свежий пот не пахнет? Как показано в работе «A specific bacterial aminoacylase cleaves odorant precursors secreted in the human axilla» (Natsch A, Gfeller H, Gygax P, Schmid J, Acuna G. J. Biol. Chem. 278: 5718–5727, 2003), в свежем поте из подмышечных впадин **(E)-3-метил-2-гексеновая кислота** (**3М2Н**) и **3-гидрокси-3-метилгексановая кислота** (**НМНА**) ковалентно связаны с остатками **глутамин** в непахучий конъюгат. Для высвобождения пахучего компонента необходима активность фермента **N-ациламиноацилазы**, вырабатываемого бактериями *Corynebacterium* sp.:



А **3M3SH** в свежем поте находится в виде конъюгата с дипептидом **цистеин-глицин**. Этот **Cys-Gly-3M3SH-конъюгат** расщепляется под действием бактерии *Staphylococcus haemolyticus* (Starkenmann C, Niclass Y, Troccaz M, Clark A «Identification of the precursor of (S)-3-methyl-3-sulfanylhexasan-1-ol, the sulfury malodour of human axilla sweat», Chem Biodivers 2: 705–716, 2005):



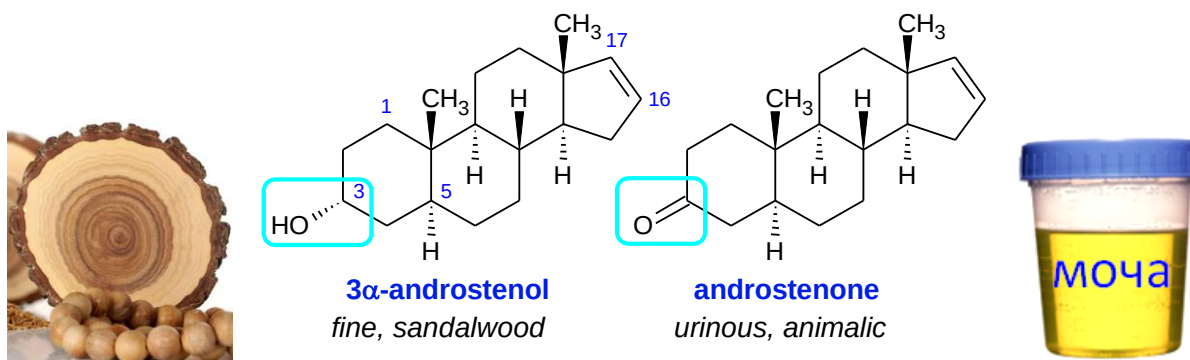
3. Добавляют аромата подмышкам пахучие стероиды **андростенон (5α-андрост-16-ен-3-он)** и **андростенол (5α-андрост-16-ен-3α-ол)**. **Андростенон** и **андростенол** выделяются апокринными железами, и, в отличие от предыдущих компонентов, имеют собственный запах без бактериальной деградации.

В 1944 году два крутых хорвата Леопольд Ружичка и Владимир Прелог открыли новую главу в химии душистых веществ. Они установили, что что стероидные гормоны **5α-андрост-16-ен-3α-ол** и **5α-андрост-16-ен-3-он** обладают сильным запахом. Это открытие вызвало настоящий переполох в научном сообществе, потому что показало связь запаха с гормональной активностью. Новый класс одорантов стали прочить на роль **человеческих феромонов**.

Прелог и Ружичка впервые выделили **андростен-3α-ол** и **андростен-3-он** из тестикул свиней. Впоследствии эти стероиды были обнаружены также в моче и слюне хряков и ~~как ни странно~~ в поте и моче человеческих мужчин.

У спирта **андростен-3α-ола** тонкий **аромат сандалового дерева** с чрезвычайно низким порогом запаха (правда, запах становится животным и неприятным при более высоких концентрациях). А вот запах соответствующего кетона **андростен-3-она** поэтично описывают как «ядреный **запах горшка с мочой**, который простоял уже долгое время». Считается, что этот кетон в основном и отвечает за типичный запах человеческой мочи.

Впоследствии другие ученые выяснили, что **андростенол** находится в свежем мужском поте, и его запах привлекателен для женщин. А вот **андростенон** образуется при контакте пота с кислородом, и его запах для женщин неприятен. Потрясающее открытие! С учетом того, что первый пахнет сандалом, а второй многодневной мочой!



Таким образом, преобладающие ноты в запахе стероидов – это **моча** и **санда**л. Хотя на самом деле ощущение запаха стероидов очень индивидуально. Например, запах того же **андростенона** для одних людей кажется неприятным (пот, моча, гнилое дерево), для других – приятным (цветочный, сладкий, ванильный), а третьи вообще не чувствуют его запаха.

Эти различия в восприятии связаны с подтипом обонятельного рецептора **OR7D4**. Распространённый вариант этого рецептора (**OR7D4 WM**) имеет две аминокислотные замены (**R88W**, **T133M**; отсюда «RT»), серьёзно нарушающие его функцию. Люди с генотипом **RT/WM** или **WM/WM** в целом менее чувствительны к **андростенону** и считают его запах менее неприятным, чем группа с генотипом **RT/RT** («Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception», Keller A, Zhuang H, Chi Q, Vosshall LB, Matsunami H. Nature 449 (7161): 468-72, 2007).

Почему азиаты не пахнут?

За появление запаха пота в подмышечных впадинах отвечает ген **ABCC11**, который также отвечает за сухой или влажный тип ушной серы (ушная сера секретируется церуминозными железами – модифицированными апокриновыми потовыми железами). Этот ген кодирует **функциональный белок ABCC11**, который экспрессируется и локализуется в апокриновых железах, в том числе в подмышечной впадине. Транспортный белок **ABCC11** необходим для транспортировки в пот предшественников характерного подмышечного запаха.

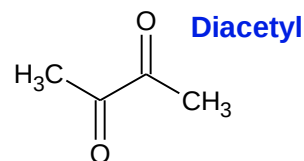
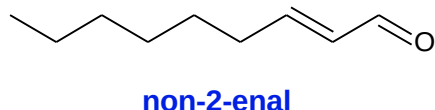
Известно, что от 80 до 95% жителей Восточной Азии имеют дисфункцию гена **ABCC11**. Вследствие мутации этого гена запах тела у азиатов намного менее сильный и острый, чем у остальных людей.

У людей без мутаций в гене **ABCC11** белок **ABCC11** в апокриновых потовых железах помогает транспортировать жировые соединения (липиды) из клеток в пот, делая пот «густым». Затем эти липиды пота расщепляются бактериями на поверхности кожи, вызывая запах тела. У азиатов с мутацией гена **ABCC11** белок не функционирует должным образом (то есть «перевозчик» не работает), и липиды в пот не попадают. Поскольку бактериям нечего расщеплять, то по принципу «no money – no honey» запаха нет.

Шикарный фильм «Васаби» (2001) вызывает вопрос – а как пахнут полукровки? Ну, например, как пахнет Юми (дочь японки и француза) – как японцы или как французы? Нос-то у нее от папы.



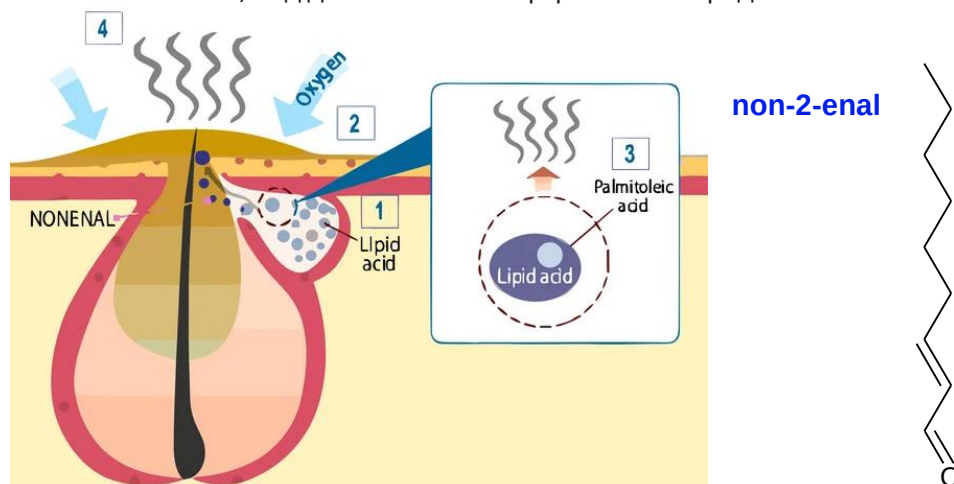
Старческий (геронтологический) запах



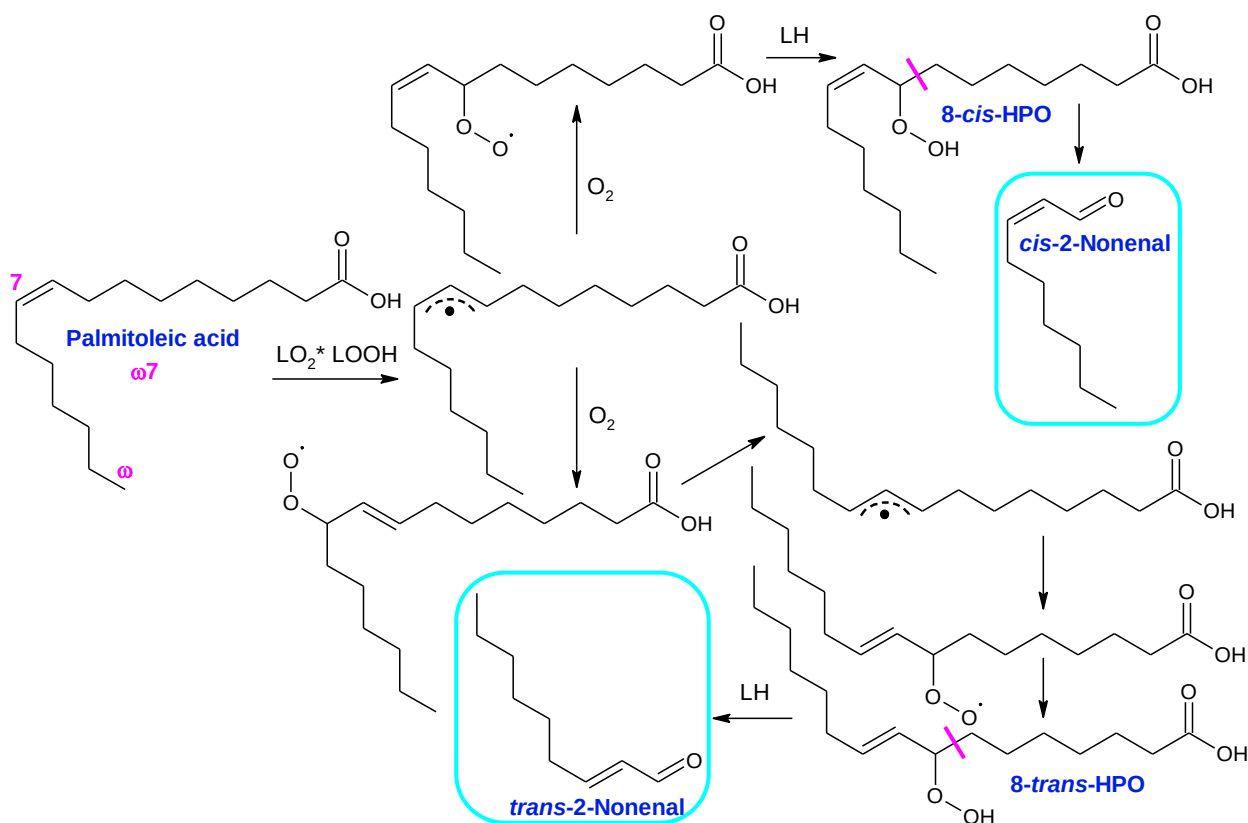
Это крайне деликатная тема, связанная с возрастом. У людей пожилого возраста нередко появляется специфический неприятный запах тела. У помешанных на гигиене японцев даже есть отдельное слово для обозначения возрастных запахов – *карэйсю*. Отметим, что **большинство исследований запаха тела проводилось именно японцами**; они эволюционно не имеют проблем с запахом пота и к тому же болезненно относятся к любым телесным запахам, что понятно – в крохотной по размерам Японии 120 млн человек живут друг у друга на голове.

Японцы обнаружили, что на коже 70% людей старше 40-ка лет присутствует альдегид **2-ноненаль**, которого вообще нет у лиц до 40-ка. Запах **2-ноненяля** описывают как похожий на запах старой помады или свечного воска, с жирным, рыбным и травянистым оттенком. Этот альдегид является характерным компонентом запаха огурца, а также выдержанного пива и гречневой каши. Считается, что **2-ноненаль** является ключевым элементом запаха, связанного со старением.

Источником геронтологического запаха является **кожное сало**, так как **2-ноненаль** образуется в результате окислительной деградации ω 7-ненасыщенных жирных кислот, содержащихся в кожном сале, под действием атмосферного кислорода.



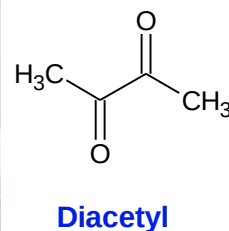
В статье «2-Nonenal Newly Found in Human Body Odor Tends to Increase with Aging» (S Haze 1, Y Gozu, S Nakamura, Y Kohno, K Sawano, H Ohta, K Yamazaki J. Invest. Dermatol. 116(4):520-4, 2001) было показано, что **2-ноненаль** образуется в результате окислительной деградации ω 7-мононенасыщенных жирных кислот (то есть кислот с двойной C=C связью у 7-го атома углерода с конца цепи) – **пальмитолеиновой** (palmitoleic acid) и **вакценовой** (vaccenic acid) кислот. Предлагается следующий путь образования **цис-2-ноненяля** и **транс-2-ноненяля** в результате окислительного расщепления **пальмитолеиновой кислоты** (точную конфигурацию **2-ноненяля** на коже методом ГХ/МС определить не удастся).



Почему **ноненаль** образуется на коже человека только после определенного возраста? Вероятная причина – снижение антиоксидантной защиты кожи с возрастом. Старческий запах не связан с погрешностями в гигиене, и избавиться от него непросто. Обычное мытье не поможет, так как **2-ноненаль** не растворяется в воде и почти не смывается моющими средствами.

Отдельная проблема – стирка вещей, поскольку **2-ноненаль** плохо удаляется с тканей при обычных режимах машинной стирки. Рекомендуется замачивание и стирка в горячей воде со средствами, предназначенными для борьбы с жирными загрязнениями (например, средства на основе ферментов **протеазы, липазы**). Хотя неприятный затхлый запах может исходить и от одежды молодых людей. Жирные кислоты кожного сала оседают на волокнах тканей и, окисляясь на воздухе, источают запах «затхлости». Этот запах можно заметить, достав из шкафа залежавшуюся там и, казалось бы, чистую вещь.

Помимо **ноненала**, за возрастной запах отвечает еще одно соединение – **диацетил (2,3-бутандион)**. Как выяснили японские ученые, **диацетил** служит основным компонентом т.н. «маслянистого запаха среднего возраста» (middle-aged oily odor) у японских мужчин. Сильнее всего этот запах идет от затылка, где расположены густые сети сальных и эккринных желез. Там его и вынюхивают:



Диацетил очень летуч и имеет чрезвычайно низкий порог запаха (в 100 раз ниже, чем у уксусной кислоты). Его специфический «жирный» запах, напоминающий прогорклое сливочное масло, ощущается на приличном расстоянии от источника. При соединении с запахом кожного

сала (жирные кислоты с короткой и средней цепью и **2-ноненаль**) «аромат» становится ещё более неприятным и резким – это и есть «маслянистый запах среднего возраста», присущий в основном мужчинам. Почему «маслянистый» понятно, а вот почему «среднего возраста»? Потому что пик выработки **диацетила** у мужчин приходится на 30+ лет и снижается после 40-ка. А вот **2-ноненаль** на коже человека появляется примерно с 40-ка лет и увеличивается с возрастом (как у мужчин, так и у женщин), поэтому считается «запахом старости».

В статье «Suppression of Microbial Metabolic Pathways Inhibits the Generation of the Human Body Odor Component Diacetyl by *Staphylococcus* spp» (T.Hara, H.Matsui, H.Shimizu PLOS One, v. 9, issue 11, 2014) сообщается, что **диацетил** образуется в основном в процессе жизнедеятельности условно патогенной флоры, а именно **эпидермального** и **золотистого стафилококков**. В поте человека из всех органических кислот (включая аминокислоты) больше всего содержится **молочной кислоты** (в виде **L-лактата**). Стафилококки метаболизируют **L-лактат**, выделяемый с **экринным** потом, преобразуя его в **пируват** и **ацетоин**, и в конечном итоге в **диацетил**:

