

Таким образом, конформационные перестройки действительно реализуются при взаимодействиях АТ—АГ. Есть основания думать, что они сводятся к изменению взаимных ориентаций доменов. В этом отношении также имеется сходство с фермент-субстратными комплексами. Принципиальное отличие взаимодействия АТ—АГ от взаимодействия фермент—субстрат состоит в том, что в первом случае практически отсутствуют электронные перестройки. Соответственно речь идет о чисто конформационных эффектах, но не об ЭКВ. В этом смысле первый случай значительно проще второго.

Узнавание антигена антителом определяется слабыми взаимодействиями, реализуемыми при структурном соответствии. Узнается сигнатура АГ—его детерминантная, гаптенная группа. Результатом узнавания является связывание АГ, но не химическое превращение (как в случае фермента).

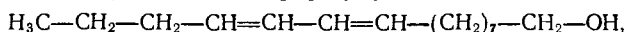
В свое время Полинг выдвинул идею, согласно которой узнающая система антитела способна к обучению [40]. Полинг считал, что все молекулы АТ имеют одну и ту же первичную структуру. Специфические АТ образуются в результате конформационного свертывания полипептидных цепей, индуцируемого молекулами АГ, и достижения таким образом структурного соответствия. Однако в дальнейшем было показано, что первичные структуры различных АТ различаются. Подобно ферменту, иммуноглобулин — необучаемая узнающая система.

#### § 14. РЕЦЕПЦИЯ ЗАПАХА

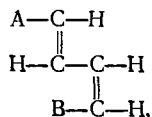
С другими яркими примерами узнавания мы встречаемся в первичных процессах, определяющих рецепцию запаха. Обонятельная рецепция имеет особое значение для ряда организмов, определяя важные черты их поведения. Сказанное относится, в частности, к насекомым. Насекомые пользуются «языком запахов» — выделяемые ими специальные вещества, именуемые *феромонами*, служат для сигнализации. Имеются феромоны, применяемые общественными насекомыми — муравьями — в качестве сигналов тревоги и указателей пути к запасам пищи [41]. Бабочки пользуются феромонами в качестве половых аттрактантов. Бабочки-самцы прилетают издалека, за много километров, руководствуясь запахом самки, что было показано еще Фабром [42]. Фабр помещал самку сатурнии в жестяную, деревянную или картонную коробку. Если коробки были достаточно герметичны, самцы не прилетали. Вместе с тем они прилетали к веточке, на которой ранее сидела самка, и даже на стул, на котором ранее лежала эта веточка. «Итак доказано, — пишет Фабр, — что нельзя допустить здесь способ уведомления, подобный беспроволочному телеграфу, потому что всякое препят-

ствие — худой или хороший проводник — прекращает совершенно сигналы самки. Для того чтобы эти сигналы могли распространяться на далекие расстояния, одно условие необходимо, — это чтобы помещение, в которое заключена самка, было не вполне закрыто, чтобы внутренний воздух сообщался с наружным» [42]. Действительно, строгие расчеты распределения летучих веществ в воздухе при ветре различной силы показывают, что их концентрация может быть заметной на расстоянии многих километров от источника пахучего вещества [41, 43].

Сигнализация у насекомых, основанная на обонятельной рецепции, установлена однозначно; фигурирующие иногда в литературе утверждения об электромагнитной сигнализации у насекомых [44] ошибочны. Ряд феромонов удалось выделить в чистом виде, в частности, половой аттрактант самки тутового шелкопряда (*Bombyx mori*), названный бомбиколом. Бутенандт выделил 4 мг бомбиколола из 313 000 бабочек и определил его строение [45—48]. Он нашел формулу бомбиколола



причем группировка атомных групп относительно сопряженных двойных связей имеет вид



где А — это  $\text{H}_3\text{C}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ , В — это  $\text{HO}-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_7-$ . Чувствительность бабочек к бомбиколу чрезвычайно велика —  $10^{-18}$  г его, растворенного в  $1 \text{ см}^3$  петролейного эфира, т. е. около 2500 молекул, достаточно, чтобы вызвать возбуждение у самца шелкопряда. Выделен и целый ряд других феромонов [43]. Ориентация насекомых в полете по присутствию феромона в воздухе изучена экспериментально [118]. Ориентация по запаху установлена и для ряда других организмов — рыб, млекопитающих и т. д. Выдвинуто предположение о том, что сигнализация у пчел определяется не их «танцем» по Фришу, но обонятельной рецепцией ([49], см. также [141]). С помощью феромона, меченого тритием, установлено, что феромон действительно проникает в антенны шелкопряда, сорбируется на поверхности возбудимой мембраны рецептора, а затем инактивируется и метаболизируется [119].

Что же воспринимается при взаимодействии молекул пахучего вещества с обонятельными рецепторами? Ответ на этот вопрос можно получить, не входя в рассмотрение устройства самих рецепторов, различных, скажем, для насекомых и млекопитающих.

Высокая чувствительность обонятельных рецепторов свидетельствует о том, что запах переносится молекулами. Пороговые концентрации пахучих веществ, воспринимаемых человеком, составляют  $4 \cdot 10^{-7}$  мг/л для скатола,  $4,4 \cdot 10^{-8}$  мг/л для этилмеркаптана и  $5 \cdot 10^{-9}$  мг/л для тринитробутилтолуола [50]. Для того чтобы обладать запахом, вещество должно быть достаточно летучим и растворяться в воде и в липидах — окончания нервных волокон покрыты водяной пленкой, и для проникновения в нервные клетки вещество должно пройти сквозь клеточные мембраны (см. гл. 3).

Было выдвинуто предположение, что рецепция основана на резонансе атомных колебаний молекул пахучего вещества и каких-то молекулярных структур рецептора. Эта, так называемая вибрационная, или квантовая, теория запаха [43, 51—53, 146] исходит из аналогии рецепции запаха со зрительной и слуховой рецепцией. При зрительной рецепции воспринимаются электромагнитные колебания в видимой области спектра (см. гл. 7), при слуховой — механические, акустические, колебания. Почему бы обонятельным рецепторам не реагировать на колебания молекул, частоты которых лежат в инфракрасной области спектра?

Несмотря на тщательные изыскания, эту теорию нельзя считать аргументированной. Характер запаха и его интенсивность плохо коррелируют с колебательным спектром вещества. Вещества, содержащие различные атомные группы и поэтому обладающие сильно различающимися наборами колебательных частот, зачастую имеют сходные запахи. С другой стороны, запах и пороговая концентрация вещества могут меняться при сохранении одних и тех же атомных групп в молекулах, но при изменении их положения (например, ОН-группы [54]). Оптические антиподы имеют тождественные спектры, но в ряде случаев различные запахи.

Мембраны обонятельной слизистой носа человека окрашены в желтый или коричневый цвет обонятельным пигментом. Райт предположил, что обонятельный пигмент относится к каротиноидам и ответствен за резонансные колебательные взаимодействия. Эти утверждения также ничем не доказаны.

Колебательная теория противоречит элементарным термодинамическим соображениям. Носовая полость практически замкнута, это своего рода черное тело, и если в него попадают молекулы, то их излучение должно находиться в термодинамическом равновесии со стенками полости. Следовательно, колебания в такой системе не могут восприниматься.

Монкрифф предположил, что рецепция запаха основана на узнавании формы молекулы, на стерическом соответствии между структурой молекулы пахучего вещества и структурой некоторой полости в рецепторной клетке [55]. Руководствуясь

этой идеей, Эймур провел исследования запахов множества органических соединений. Восприятие запаха человеком субъективно в смысле его оценки как приятного или неприятного, в смысле установления сходства между запахами. Тем не менее, Эймуру удалось систематизировать запахи [56, 57]. Согласно Эймуру, имеется семь первичных запахов, а именно (в скобках приведены примеры веществ):

- 1) камфорный (камфора),
- 2) мускусный (пентадеканолактон),
- 3) цветочный (фенилметилэтилкарбинол),
- 4) мятный (ментол),
- 5) эфирный (дихлорэтилен),
- 6) едкий, острый (муравьиная кислота),
- 7) гнилостный (бутилмеркаптан).

Сопоставление структур веществ, обладающих этими запахами, показало, что запах определяется не химическим составом, а формой и размерами молекул. Так, вещества, характеризующиеся камфорным запахом, имеют форму, близкую к сферической с диаметром порядка 7 Å. В эту группу попадают молекулы с сильно различающимся химическим строением, например, камфора  $C_{10}H_{16}O$ , гексахлорэтан  $C_2Cl_6$ , дихлоридэтиламинд тиофосфорной кислоты  $C_2H_6NCl_2SP$ , циклооктан  $C_8H_{10}$ . Вещества с мускусным запахом имеют форму диска с диаметром около 10 Å. Для веществ с мятным запахом помимо специфической формы необходимо наличие группы атомов, способной образовать водородную связь в определенном положении.

На рис. 1.8 показаны структуры молекул и формы полостей, которые этим структурам соответствуют. Едкий и гнилостный запахи определяются, по-видимому, не столько структурой, сколько способностью соответствующих молекул приобретать заряд — электрофильные вещества с малыми размерами молекул имеют едкий запах ( $HCOOH$ ,  $SO_2$ ,  $Cl_2$  и т. д.), нуклеофильные — гнилостный ( $H_2S$ ). Сложные запахи возникают в тех случаях, когда разные группы одного и того же вещества попадают в несколько различных полостей. Одно и то же вещество может иметь различные первичные запахи, если его молекулы могут разместиться в полостях различных типов. Эти положения стереохимической теории Эймура установлены на основании ряда фактов, прямо или косвенно свидетельствующих в ее пользу. Наличие различных рецепторных клеток доказано с помощью микроэлектродной техники. Исходя из теории Эймура, удалось провести направленный синтез пахучего вещества путем соединения нескольких веществ, обладавших первичными запахами, соответствующими структуре их молекул. Убедительные аргументы в пользу теории дают опыты, в которых изменение запаха

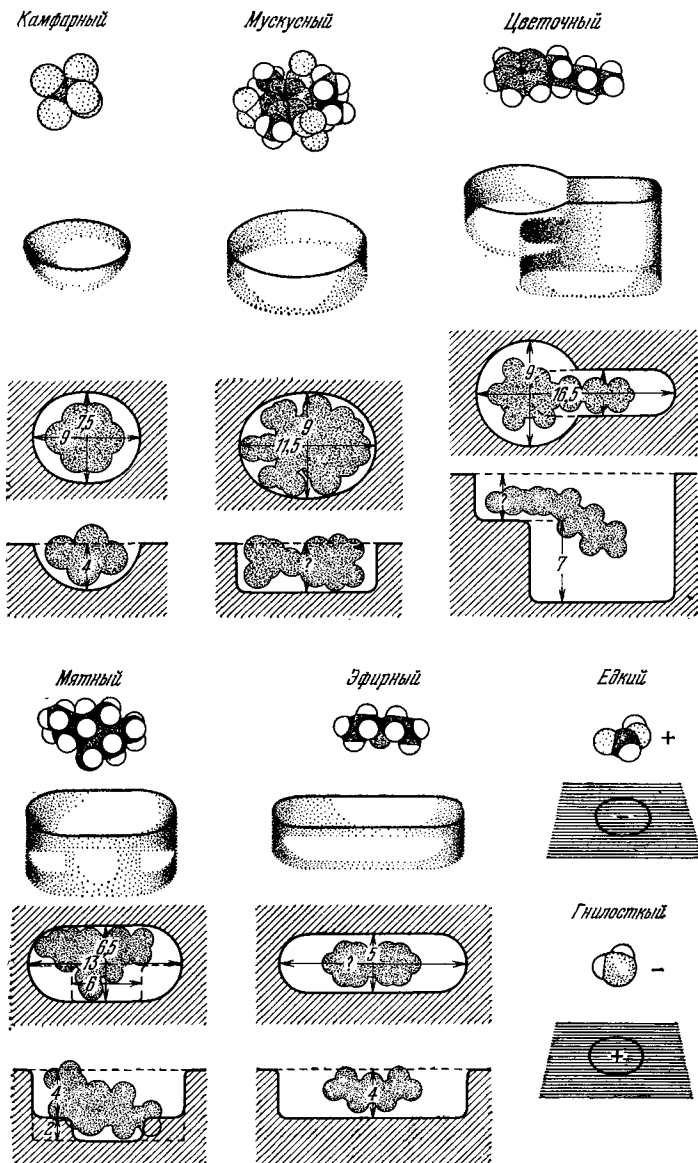


Рис. 1.8. Структуры молекул и ячеек в рецепторных клетках для семи основных запахов по Эймуру.

достигалось изменением формы молекулы в результате замены водорода на метильную группу.

Лафор и Дравниекс предложили эмпирическую формулу, связывающую порог восприятия запаха с физико-химическими параметрами, характеризующими растворимость вещества в воде [58]. Эти параметры в свою очередь связаны с молярным объемом вещества, с его способностью образовывать водородные связи и с поляризуемостью молекул. Специфичность пространственной структуры в этих параметрах не проявляется. Непосредственного физического смысла предложенная формула не имеет, и полученные корреляции оставляют желать лучшего. Можно думать, что найденные совпадения определяются зависимостью выбранных параметров от пространственного строения молекул и их способности вступать в слабые взаимодействия с молекулярной структурой рецепторных клеток (см. также стр. 150).

Таким образом, сейчас можно считать, что обонятельная рецепция основана на прямом узнавании молекулярной структуры, реализуемом посредством слабых взаимодействий. Детальный механизм процесса остается пока неизвестным (см. также [145]).

Конечно, существенна не только пространственная структура, но и физические характеристики молекул, ответственные за ее слабые взаимодействия с рецепторными полостями. Несомненно, что важную роль должны играть поляризуемость и дипольный момент молекулы. Так, пиридин  $C_5H_5N$ , имеющий острый неприятный запах, сходен по пространственной структуре со слабо пахнущим бензолом  $C_6H_6$ . Но пиридин — полярное, а бензол — неполярное вещество.

Сложность проблемы определяется отсутствием в настоящее время объективных критериев запаха. Приходится пользоваться психофизиологическими понятиями типа «приятный» или «неприятный», «сильный» или «слабый». Попытка корреляции характеристик молекул с такого рода оценками предложена в работе [120]. Проблема рецепции вкуса не менее сложна. Можно утверждать, что первичный акт рецепции связан с функциональностью белковых и липидных молекул рецепторных мембран. Кислый вкус определяется наличием свободных ионов водорода, соленый — такими анионами, как  $Cl^-$ . Горький и сладкий вкус возникают при воздействии на рецепторы веществ самого разнообразного строения (горек хинин и сульфат натрия, сладок — сахар и сахарин), и в этом смысле во вкусовой рецепции нет узнавания молекулярной структуры. Недавно были открыты специфические белки растительного происхождения, обладающие высокой вкусовой активностью [59]. Два из них, монеллин и тауматин, обладающие интенсивно сладким вкусом, могут рассматриваться как хемостимулирующие белки. Третье

вещество — гликопротеид миракулин — является модификатором вкуса. После того, как миракулин воздействует на язык, кислота воспринимается как сладкое вещество. Предполагается, что миракулин связывается плазматической мембраной. Кислота изменяет конформацию мембраны, стимулируя «сладкий» ее участок [60]. Вкус определяется воздействием на специфические центры рецепторных мембран. Эти воздействия в конечном счете сводятся к молекулярному узнаванию.

### § 1.5. МЕЖКЛЕТОЧНЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ

Молекулярное узнавание в биологических системах реализуется не только на уровне самих молекул, но и на уровне надмолекулярных клеточных структур.

Межклеточные взаимодействия имеют определяющее значение для существования и развития многоклеточного организма. Взаимодействия эти в высокой степени специфичны в смысле контактов клеток определенного сорта. Они имеют динамический характер — направленные перемещения клеток ответственны за морфогенетическое развитие организма (см. § 9.9). В результате взаимодействий клеток возникают тканевые структуры.

Можно считать установленным, что межклеточные взаимодействия осуществляются посредством молекулярных, химических сигналов [61, 62]. Это доказывается, в частности, прямыми опытами, в которых взаимодействие клеток нарушалось введением между ними кусочка целлофана. При замене целлофана полосками агара, через который могут проходить более крупные молекулы, взаимодействие восстанавливалось.

Еще в 1907 г. Уилсон показал, что разделенные клетки морской губки объединяются вновь при помещении в морскую воду, причем образуются вполне сформировавшиеся маленькие губки. Позднее было установлено, что такого рода регенерация видоспецифична — из смеси клеток, принадлежавших губкам разных видов, образуются разные виды губок. Сходные явления наблюдаются и у клеток гораздо более сложных организмов [62, 63].

Очевидно, что такого рода узнавание, приводящее к упорядочению клеток, требует молекулярной сигнализации, контакта и адгезии клеточных поверхностей.

Прямые опыты показывают, что при контакте и взаимодействии клеток происходит резкое увеличение проницаемости клеточных мембран [64]. Наличие межклеточной коммуникации доказывается прохождением малых неорганических ионов (в частности,  $\text{Ca}^{++}$ ) из одной клетки в другую. Установлено также, что сравнительно большие молекулы флуоресцирующих краси-