

Молекулни и клетъчни основи на обонянието

Владимир Овчаров

Добре е известна ролята на феромоните при животните. При човека те вероятно не са от толкова съществено значение. Някои автори дори определят обонянието като забравено сетиво. При все това бебето разпознава миризмата на своята майка. Още на 3 – 4-тия ден след раждането то разпознава миризмата на млякото на майка си и това на млякото на други жени. Тя, от своя страна, също може да разпознае миризмата на своето бебе. Известно е, че жени,

които прекарват голяма част от времето си заедно, напр. съквартирантки, монахини в манастири и др., синхронизират своя менструален цикъл. Половите хормони модулират силата и качеството на обонянието. То може да се променя по време на фазите на менструалния цикъл, както и по времето на бременността.

Всеки индивид носи специфична миризма. Тя е толкова индивидуална – мирисен код, че може да се сравни с пръстовите отпечатъци. Тази миризма се определя от генетичния код. При еднородните близнаци например и

В последното десетилетие познанията ни относно молекулните и клетъчните механизми на обонянието постигнаха сериозно развитие. Установени бяха мирисните мембранни рецептори, включително тяхната структура и механизмите на свързване с мирисните молекули, гените, кодиращи тези рецептори, цитоплазмените реакции, видовете сетивни неврони според съответните рецептори, евентуалните механизми на временната обонятелна памет, пътищата за достигане на тази информация до обонятелната кора и нейните връзки с други структури на мозъка.

най-добрите кучета следотърсачи понякога се затрудняват да различат миризмата. Еднакъв в общи линии мирис може да има и при индивидите на някои етнически групи. Приема се, че колкото е по-добър геномът на два индивида, толкова по-близка ще бъде и тяхната телесна миризма. Ние оставяме нашите специфични мирисни следи независимо дали използваме сапуни, дезодоранти и парфюми. Доказано е също така, че човешката миризма може да

предизвика антипатия или симпатия. Това има значение и при избора на партньор от другия пол. Установено е, че жените избират партньор с мирис, много различен от техния собствен, често без да осъзнават този факт.

В някои търговски центрове се използват миризми, за които се приема, че могат да усилят желанието за покупки. Приятният аромат предразполага купувачите да се задържат по-дълго на щанда. Въздействието на миризмите се използва и за лечение – т.нар. ароматерапия. Някои мириси – на етерични



Акад. Владимир Овчаров работи в областта на хистохимията и цитохимията. Ръководи дълги години отначало като доцент и впоследствие като професор Катедрата по анатомия в Медицинския университет – София. Автор и съавтор е на 33 учебника и учебни помагала, от които две на немски език в Германия, в общо 46 издания. Носител е на много национални и чуждестранни научни награди, сред които например „Проф. Димитър Каганов“ за изследователска дейност, „Акад. Д. Ораховац“ за наука и преподаване, златен медал „Алберт Швайцер“ на Световната академия по медицина „Алберт Швайцер“ и др.

масла и на цитрусови плодове, въздействат освежаващо и възбуждащо, груги като лавандулата имат успокояващо действие. Мирисът на жасмин води до ефект, подобен на валиум. Обонянето може да се „тренира“, т.е. да се повиши възможността на индивида да възприема повече миризми или такива в по-ниска концентрация.

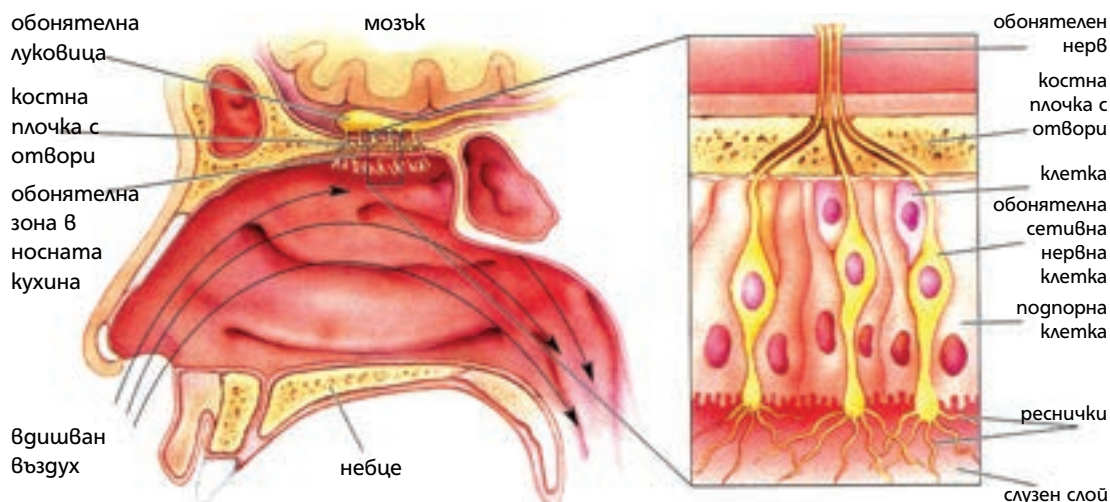
Възприемането на обонятелната информация се осъществява в горната част на носната кухина – обонятелната зона, която е с размери не повече от 10 cm². Там са разположени около 30 млн. обонятелни сетивни нервни клетки. За сравнение при кучетата областта е с площ около 170 cm², а броят на тези клетки е 170 – 140 млн. Мечката вероятно е шампион в това отношение с около 1 милиард клетки.

Всяка сетивна нервна клетка има един периферен израстък, насочен наоколо, който достига повърхността на епитела в обонятелната зона. Накрая той завършва със задебеление, от което излизат 6 – 12 дълги подвижни реснички. Те имат дължина при човека 5 – 10 μm и диаметър 0,1 – 0,2 μm . Тези реснички са потопени в слой от слуз, който покрива епитела. Тази слуз, или мукус, се произвежда от съседните подпорни клетки и обонятелните жлези в тази област. От другата горна страна на тялото на сетивната клетка излиза дълъг израстък, имащ ролята на аксон, който в състава на обонятелния нерв достига до обонятелната луковица на обонятелния мозък.

Одорантите (лат. odor – миризма), или мирисните молекули могат да бъдат разпределени в няколко групи химични съединения: алифатни или верижни – алкани, алкени, алдехиди, кетони, карбоксилни киселини, естери, амини, алкохоли и ароматни или циклични – феноли, бензени. Съществуват хиляди одорантни молекули, може би дори милиони. По отношение броя на видовете миризми, които може да възприеме един човек, няма единно виждане. Сега се приема, че човек може да различи около 370 вида миризми.

Клетъчната мембрана на множеството реснички силно увеличава рецептивната повърхност на обонятелните сетивни клетки на мирисните молекули. За да достигнат до мембраните рецептори по клетъчната мембрана, те се свързват в слузния слой с одорант-свързващ протеин, който ги транспортира до съответния мембранен рецептор.

Мирисните рецептори са G-протеин-свързани мембранни рецептори. Те са протеини, съставени от 300 – 350 аминокиселини. Съдържат метален йон (мед, цинк, магнезий), така че според някои автори са металопротеини. Приема се, че представляват най-голямата генна фамилия в генома на бозайниците. Броят на човешките обонятелни гени е 900. От тях 350 са функциониращи, а останалите 550 са т.нар. псевдогени. Тези гени са разпръснати из целия геном, като почти всяка хромозома има най-малко няколко от тях. Всеки рецепторен ген кодира мембра-



Обонятелна зона в горната част на носната кухина (вляво) и обонятелният епител с обонятелните сетивни неврони и подпорните клетки

нен рецептор, който се свързва с различни мирисни молекули. Всеки отделен обонятелен сензорен неврон притежава само един вид мирисен рецептор.

Способността да се разпознават стотици и хиляди мирисни молекули предполага няколко възможности. Вероятно един мирисен рецептор на една сетивна нервна клетка свързва няколко различни мирисни молекули. Също така е възможно един вид мирисна молекула да се свърже с няколко различни рецептора на различни сетивни клетки. Информацията от тези сетивни нервни клетки ще достигне до обонятелния мозък и там ще бъдат разпознати двете различни мирисни молекули, т.е. ще получим информация за два различни вида мирис.

При анализиране на молекулните модели на мирисните рецептори се приема, че одорантните молекули се свързват с тях в местата на „свързващи джобове“, образувани от рецепторната молекула. Би могло да се приеме, че началото на обонятелното възприятие се осъществява посредством взаимодействието на няколко атома на мирисната молекула с няколко сегмента на рецептора в неговия джоб. Разпознаването става на атомно ниво. За получаване на осъзнато мирисно възприятие има значение и концентрацията на мирисните молекули във въздуха.

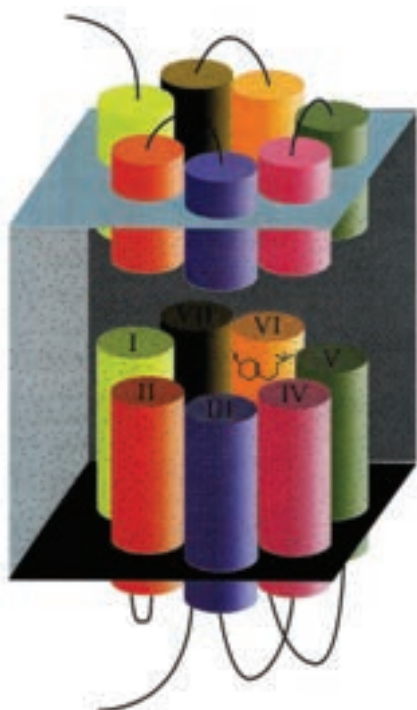
Интересното е, че в последните години мирисни рецептори са намерени в редица

органи на нашето тяло: мозък, кожа, черен дроб, сърце. Как те реагират и каква е тяхната функция не е много ясно, т.е. не знаем дали „цялото ни тяло реагира на мирисните сигнали“. В подкрепа на такова виждане може да се приеме фактът, че мирисните молекули достигат и до алвеолите на белия дроб и оттам навлизат в циркулиращата кръв, като се разнасят по цялото тяло. Все пак не трябва да разбираме, че получаваме мирисна информация с цялото си тяло. Несъмнено тези мирисни молекули там имат друга функция. В сперматозоидите са установени рецептори за мириса на цветето момина сълза и е прието, че вероятно яйцеклетката отделя тези мирисни молекули и така привлича към себе си сперматозоидите.

След свързването на мирисната молекула с мирисния рецептор в цитоплазмата на сетивна клетка се осъществява каскада от реакции, чиито краен резултат е възбуждане на клетъчната мембрана. Така нервният импулс достига до нервните клетки в обонятелната луковица.

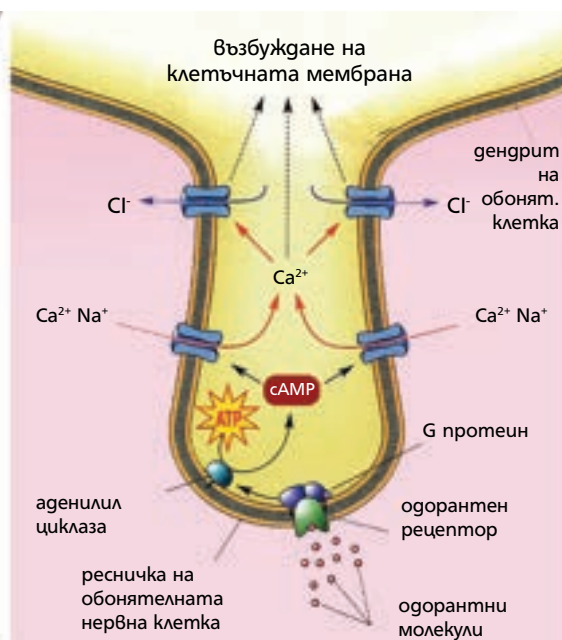
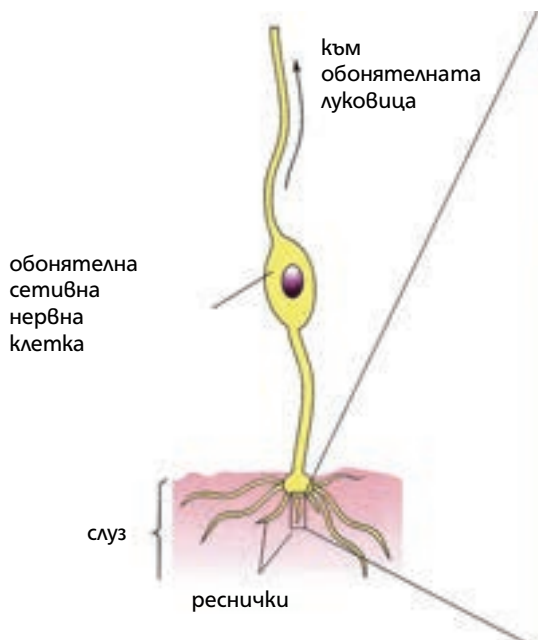
Обонянето е специализирано сетиво, което много лесно се адаптира и става по-малко чувствително с времето спрямо съответните обонятелни стимули. Механизмите на адаптация на сетивните обонятелни неврони се осъществява на няколко етапа, като Ca^{2+} има ключова роля.

Посредством аксоните на обонятелните сетивни неврони мирисната информация



Модел на одоронтен рецептор, в чийто „джоб“ се е свързала одорантна молекула

достига до обонятелната луковица на обонятелната част на мозъка. Това е една изключително интересно организирана част на централната нервна система (ЦНС). В нея има различни видове неврони, които използват много голям брой невротрансмитери. В тази обонятелна луковица се разпределя мирисната информация и вероятно там се формира обонятелната памет. Два вида нервни клетки в нея изпращат информация до обонятелната кора на крайния мозък. Това е уникално положение при обонятелните централни пътища. Всички останали сетивни пътища достигат до таламуса и оттам до кората на крайния мозък. В интерес на истината трябва да се отбележи, че има допълнителен път до таламуса и оттам до друга част на кората. Обонятелната информация достига и до други изключително важни части на човешкия мозък – хипоталамуса и части на лимбичната система, която е мястото на нашите емоции, памет и обучение. Възможно е например мирис на ванилия да предизвика внезапен спомен за детството и бащината къща. ■



Обонятелен сетивен неврон (вляво) и една двигателна ресничка (вдясно), където са показани процесите от свързването на одорантните молекули за рецептора, каскадата от реакции в цитоплазмата на ресничката до възбуждането на клетъчната мембрана

Нобеловата награда по химия за 2012 г.



Робърт Лефковиц



Браян Кобилка

Нобеловата награда по химия за 2012 г. бе присъдена на двамата американски биомедицински учени – Робърт Лефковиц (Robert J. Lefkowitz от Hughes Medical Institute и Duke University) и Браян Кобилка (Brian K. Kobilka от Stanford University) за техните изследвания върху G протеин-свързаните рецептори. Това е добър пример за този вид химични изследвания, които са от изключително значение за познанията за биологичните механизми, за разбирането на редица процеси в човешкия организъм и добиване на съществени познания в областта на фармакологията, необходими за терапията на редица болести. Лефковиц (рог. 1943 г. в Ню Йорк) е работил върху структурата и функцията на β -адренергичните рецептори и други свързани с тях, както и характеристиката на G протеин-рецептор-свързаните кинази. Кобилка (рог. 1955 г.) е работил през 80-те на миналия век при Лефковиц, като е установил гена на един тези рецептори. Той е известен със своите изследвания върху структурата и активността на G протеин-свързаните рецептори и особено тези на β -2 адренергичните рецептори.

Известни са около 1000 G протеин-свързани рецептора. Точният им брой не се знае, но около 800 гена кодират тяхната структура, което представлява около 4 % от човешкия протеин-кодиращ геном. Тези рецептори се намират в клетъчната мембрана – интегрални протеини, като тяхната цитоплазматична част се свързва с G протеин (Гуанозинтрифосфат (GTP) свързан протеин, който се активира и деактивира. Те

са най-голямата група мембранны рецептори, които получават огромен брой сигнали от различно естество – хормони, невротрансмитери като адреналин, допамин, серотонин, глутамат, ацетилхолин, ГАМК, хистамин и други растежни фактори, светлина, вкусови и мирисни молекули и други сигнални химически съединения, включително и лекарствени средства. Около 40 % от съвременните лекарствени средства оказват своя ефект посредством G протеин-свързаните рецептори. Този вид рецептори имат различни физиологични роли: зрение, обоняние, вкус, регулация на поведението и настроението, регулация на имунната система и възпалението, автономната нервна система, регулация на хомеостазата (като воден баланс), включени са в растежа на туморите и метастазирането.

След свързването на съответната сигнална молекула или светлината за съответния G протеин-свързан рецептор в клетките тези сигнали се провеждат по специални или трансдукционни пътища (път, свързан с цикличния аденозин монофосфат - ЦАМФ в резултат на активиране на определени ензими, инозитолфосфолипиден сигнален път, повишаване на калция в цитоплазмата, като последният не е специфичен само за тези рецептори). Някои G протеин-свързани рецептори регулират дейността на някои йонни канали в клетъчната мембрана. Отговорите на клетките в резултат на свързване на сигналните молекули за тези рецептори се прекратяват непосредствено, след като тези молекули напуснат рецептора.