

Ces molécules qui nous mènent par le bout du nez

Le codage moléculaire de la perception des odeurs

Caroline Bushdid, Claire Alice de March, Jérémie Topin, Serge Antonczak, Moustafa Bensafi et Jérôme Golebiowski

- Résumé** L'odorat est un sens « chimique ». Il nous permet de percevoir les molécules volatiles présentes dans notre environnement. L'information odorante guide par exemple nos comportements alimentaires ou nos relations avec autrui. Cette relation entre le monde moléculaire et nos agissements nous est très personnelle et peut varier d'un individu à l'autre. L'établissement d'une relation fiable entre la structure d'une molécule odorante et son odeur reste un défi pour la communauté scientifique dans la mesure où elle nécessitera probablement des approches interdisciplinaires mêlant chimie, biologie, sciences comportementales et sciences humaines. Cet article fait le point sur les relations structure-odeur en se focalisant plus particulièrement sur les étapes physiologiques, notamment sur le rôle fondamental des récepteurs exprimés à la surface de nos neurones olfactifs.
- Mots-clés** Odeur, perception, récepteur, génétique, molécule, neurone olfactif.
- Abstract** **Those molecules that lead us by the nose: the molecular coding of smell perception**
The sense of smell is a "chemical" sense as it allows us to perceive volatile molecules present in our environment. The chemical information extracted from them eventually modifies our behaviors and influences our relationships with others. But smells remain highly elusive since we have deeply personal connections to them. In this context, the chemists' primary concerns are the molecular features of odorant compounds which will be translated into a perceivable odor. Despite many efforts, the establishment of a reliable structure-odor relationship remains highly challenging. To unravel such a link, interdisciplinary research combining chemistry, biology, behavioral and social sciences will surely be required. This article focuses on the structure-odor relationship, with a particular emphasis on the physiological stages leading to smell perception. It notably highlights the fundamental role of receptors expressed by our olfactory neurons.
- Keywords** Odor, perception, receptor, genetics, molecule, olfactory sensory neuron.

« *Qui maîtrisait les odeurs maîtrisait le cœur des hommes* » (P. Süskind, *Le Parfum*, 1985).

Un Français sur dix souffrirait de troubles de l'odorat allant d'une hyposmie très légère (perte partielle l'odorat) à une anosmie totale (perte totale de l'odorat) [1]. Pourtant, chaque jour, nous sommes confrontés à des stimulations odorantes. Au-delà des odeurs naturelles qui nous entourent, nous utilisons des parfums de luxe, nous modifions nos odeurs corporelles au moyen de déodorants ou de shampoings, et nos vêtements sont imprégnés par la fragrance des lessives ou des adoucissants. Nos actes de la vie quotidienne sont rythmés par les odeurs et nous avons fini par nous accorder sur l'utilisation de descripteurs arbitraires tels que l'odeur de « propre », de « frais » ou de « nourriture ». Ces adjectifs ne sont ancrés dans notre culture qu'à travers une exposition répétée à des odeurs que les lois sociétales ou du marketing nous ont imposées. On perçoit bien là le lien intime entre le message moléculaire et l'aspect culturel que nous entretenons avec les odeurs. Comme dans toute forme d'art et bien avant la définition du concept de marketing – éventuellement olfactif –, la recherche du « beau » et du « bon » a guidé les apprentis parfumeurs ou aromaticiens. Bien que la création d'un parfum ne soit toujours pas considérée comme une œuvre d'art, des organismes tels que la Fondation Edmond Roudnitska ou la Société Internationale des Parfumeurs-

Créateurs se battent pour que cette communauté soit reconnue comme étant composée d'artistes à part entière.

Alors qu'à l'Antiquité, les odeurs étaient maîtrisées, valorisées et sublimées [2], d'autres époques ont été plus noires pour les parfums. Au Moyen Âge, les odeurs étaient majoritairement reconnues à travers des sensations subies. La peste des villes et l'absence d'hygiène de la population, mêlées à la grande pueur liée à la religion, ont achevé d'associer les odeurs au monde de l'animalité et de la sorcellerie. Même plus tard, pour un philosophe comme Kant, le caractère subjectif de l'odorat ramène l'homme à son animalité et est décrit comme le plus vulgaire des cinq sens, ne méritant que le mépris [3]. Il a fallu attendre la fin du XIX^e siècle pour que la perception des odeurs commence à être réhabilitée par un penseur comme Nietzsche, qui valorise les odeurs, leurs pouvoirs évocateurs, ainsi que leur perception [4].

Ainsi, au tournant du siècle dernier, la notion énonçant que l'être humain moderne et civilisé peut se passer de l'odorat est devenue obsolète : ce sens caché, sans parole, jusqu'alors considéré comme superflu, est devenu un objet d'études et donc de connaissances nouvelles. Parallèlement, la société est devenue plus hédoniste et par là, plus attentive aux effets émotionnels des odeurs. Celles-ci sont présentes dans notre

alimentation, source à la fois de plaisir et de lien social ; elles influencent notre sexualité, nos relations avec autrui en général et nos enfants en particulier. Elles contribuent à notre équilibre émotionnel et à notre bien-être, puisque la perte de l'odorat a des conséquences délétères sur cet équilibre [5-6]. En somme, les odeurs jouent un rôle fondamental dans des comportements comme la prise alimentaire ou la détection de dangers environnementaux [7]. De manière générale, au même titre que l'apparence, l'éloquence ou le pouvoir d'achat, elles sont des marqueurs sociaux.

Mais la perception des odeurs est d'abord un sens dit « chimique ». Sa fonction est avant tout de quantifier et de qualifier les molécules volatiles présentes dans notre environnement. Le chimiste joue donc un rôle primordial dans l'élaboration et la caractérisation de ces molécules qui nous mènent par le bout du nez. Et quand on parle de chimiste, on évoque la grande famille des scientifiques moléculaires, qui s'étend du physico-chimiste au biologiste moléculaire, en passant par le chimiste organicien ou le neurochimiste. Chacune de ces disciplines apporte sa contribution à l'édifice dans la compréhension de la formidable complexité des mécanismes mobilisés depuis l'inhalation d'une molécule jusqu'à la perception de son odeur, voire la modification de nos comportements. C'est bien l'interdisciplinarité qui nous permettra de lever les verrous sur le décryptage du codage moléculaire de la perception des odeurs. Depuis la découverte des gènes codant pour les récepteurs olfactifs, les recherches sur la perception des odeurs sont désormais projetées dans l'ère post-génomique qui peut être définie comme la période qui suit l'achèvement du séquençage du génome humain et est « dominée par la transdisciplinarité, la vitesse et la centralité des technologies informatiques qui marquent les sciences du vivant contemporaines » [8]. Dans ce contexte, cet article vient compléter une précédente mise au point publiée en 2005 [9].

L'espace olfactif

Les espaces auditif et visuel sont relativement bien définis. Leur perception peut être prédite sur la base des propriétés physiques des stimuli, comme la longueur d'onde ou la fréquence. Notre système visuel distingue des millions de couleurs dans des longueurs d'onde comprises entre 390 et 700 nm. De la même façon, au point de vue auditif, nous distinguons environ 340 000 tonalités différentes dans une gamme allant de 20 à 20 000 Hz.

L'espace olfactif reste à définir car il semble bien plus subtil. Malgré de nombreuses études visant à établir un lien entre les caractéristiques physico-chimiques de molécules odorantes et le percept olfactif, aucune règle gouvernant une relation entre une structure moléculaire et une odeur n'a encore pu être établie de manière universelle. La dimensionnalité de l'espace chimique odorant – virtuellement infini – et surtout le manque de méthodes d'analyse de données aussi complexes que le vocabulaire lié aux odeurs sont des obstacles majeurs à cette définition. La description d'une odeur est bien plus approximative que la caractérisation d'une couleur ou d'un son. Elle reste à la fois trop variable et trop subjective d'un individu à l'autre car elle est notamment influencée par la culture (notamment entre sujets entraînés et non entraînés) [10].

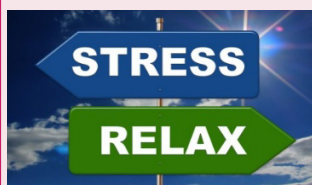
La difficulté à graduer, caractériser ou catégoriser l'espace chimique odorant s'illustre par le fait que le pouvoir résolutif de l'odorat humain n'a été établi que très récemment. De manière spectaculaire, nous serions en mesure de discriminer pas moins de mille milliards de stimuli olfactifs [11]. Cette nouvelle estimation surpasse de loin les précédentes qui limitaient notre capacité de détection à 10 000 odeurs ! Bien que cette estimation reste discutée, elle illustre que d'un point de vue physiologique, nous sommes loin d'être démunis face aux stimulations olfactives. Mais discriminer est une chose, caractériser ou verbaliser en sont une autre.

La capacité de discrimination de l'être humain dans des mélanges complexes d'odorants est également connue. Nous sommes en mesure d'identifier des composés présents dans des mélanges simples de quelques molécules différentes (deux à cinq). De manière intrigante, des mélanges d'au moins trente molécules associées à des notes odorantes différentes convergent tous vers une unique note olfactive assimilable à un « blanc olfactif », faisant référence au « blanc » visuel ou auditif (mélange de toutes les couleurs ou de toutes les fréquences sonores) [12].

Odeur, culture et émotion

Mais finalement, le message odorant ne serait-il pas qu'un intermédiaire dans le lien qui nous relie aux molécules odorantes ? D'autres descripteurs directement associés à notre appréciation sont utilisés bien avant les descripteurs olfactifs ; certains sont même non verbaux car directement issus de la réponse de notre corps (voir encadré ci-dessous).

Des molécules olf-actives



Des croyances ancestrales prônaient aux odeurs des pouvoirs capables de déclencher des réactions physiques. Plus prosaïquement, en aromathérapie, les huiles essentielles sont associées à des vertus antistress, énergisantes, voire antidépressives. Des bases scientifiques robustes restent à établir. Il est pourtant facile d'envisager un rôle des odeurs sur notre bien-être car le système limbique, étroitement lié à notre humeur, notre mémoire ou notre désir sexuel est directement et fortement mobilisé par notre système olfactif [i]. Il n'existe que peu d'études portant sur l'évaluation d'un effet dit « psycho-physiologique » lors d'une stimulation odorante. Cet effet peut être évalué grâce à la mesure de nos constantes physiologiques sous contrôle du système nerveux autonome. Les plus communes sont la température, la sudation, le rythme cardiaque, le rythme respiratoire ou la contraction musculaire. Par exemple, les huiles essentielles d'ylang-ylang, de menthe poivrée ou la molécule de linalol (à l'odeur de lavande et de bergamote) abaissent la température du corps des sujets étudiés, suggérant des propriétés relaxantes [ii]. Le cis hex-3-énol (à l'odeur caractéristique d'herbe coupée) et le trans hexén-2-al (odeur de pomme verte) réduisent significativement le stress et l'anxiété chez les rongeurs, ouvrant ainsi une voie vers un potentiel effet relaxant de l'odeur dite « verte » chez l'homme [iii]. Nous sommes pour l'instant bien démunis face à la compréhension des effets des odeurs sur notre corps. L'identification d'un mécanisme rationnel reliant les structures des molécules odorantes à leur effet psycho-physiologique et non pas uniquement à leur odeur reste à établir.

[i] Krusemark E.A., Novak L.R., Gitelman D.R., Li W., When the sense of smell meets emotion: anxiety-state-dependent olfactory processing and neural circuitry adaptation, *J. Neurosci.*, **2013**, 33(39), p. 15324.

[ii] Sugawara Y. *et al.*, Relationship between mood change, odour and its physiological effects in humans while inhaling the fragrances of essential oils as well as linalool and its enantiomers, *Molecules*, **2013**, 18(3), p. 3312.

[iii] Nikaïdo Y., Miyata S., Nakashima T., Mixture of cis-3-hexenol and trans-2-hexenal attenuates behavioral and stress responses induced by 2,5-dihydro-2,4,5-trimethylthiazoline and electric footshock stress in rats, *Physiol. Behav.*, **2011**, 103(5), p. 547.

D'un point de vue perceptif, la dimension la plus simple à verbaliser est le caractère hédonique, qui représente le côté agréable ou désagréable de l'odeur. En psychologie, on parle de *valence*. La préférence pour certaines notes olfactives par rapport à d'autres est fortement liée à notre environnement et à notre passé. Cet effet culturel semble même commencer *in utero*, puisque certaines préférences alimentaires (carotte, vanille, brocoli, anis) seraient associées à la consommation de ce type d'aliments par la mère pendant la période de gestation et d'allaitement [13-14]. Ces préférences alimentaires se projettent même vers l'âge adulte. Elles ont tendance à provenir de nos régions d'origine !

Mais comment relier ces effets psychologiques à des caractéristiques physico-chimiques ? Des travaux datant de plus de quarante ans avaient suggéré une relation entre le poids moléculaire de l'odorant et la valence hédonique qu'il déclenchait – les odorants les plus légers étant les plus désagréables. Néanmoins, la relation entre structure moléculaire et perception hédonique ne peut se résumer à une caractéristique chimique aussi simple. De manière intrigante, sans que la base physiologique n'ait pu être établie, les odorants structurellement simples (à opposer à ceux ayant une structure chimique considérée comme complexe) seraient perçus comme présentant une valence plus négative [15].

Bien qu'aucune règle universelle ne soit à ce jour établie, certaines règles empiriques, centrées sur des familles chimiques ou odorantes, ont permis aux chimistes de tenter de catégoriser les odeurs à partir de leurs propriétés physico-chimiques.

Les molécules odorantes

La sensation olfactive est conditionnée par divers facteurs qui prennent leur source au niveau moléculaire. En plus de posséder une certaine hydrophobicité, la molécule qui code l'odeur doit être suffisamment volatile pour être transportée dans l'air que nous respirons. Ce terme, bien qu'intuitif, est assez délicat à définir en parfumerie. Le poids moléculaire, la pression de vapeur saturante (la pression de vapeur à l'équilibre dans un système fermé) ou le logP (coefficient de partage eau/octanol) sont typiquement de bons indicateurs de cette volatilité [9]. Cette définition centrée sur la molécule a néanmoins des failles. Le dioxygène, le diazote ou le méthane sont de parfaits contre-exemples. Aucune d'entre elles n'est une molécule odorante, bien que leurs caractéristiques physico-chimiques (elles sont volatiles et hydrophobes) correspondent aux critères de cette catégorie. Parmi ces molécules très hydrophobes, on imagine que l'absence de stimulation de récepteurs olfactifs est la cause de cette absence d'odeur. Mais alors, comment expliquer l'odeur tenace de l'ozone (O₃, dont le nom vient du grec *ozô*, signifiant « exhale une odeur »), à l'origine de l'odeur caractéristique des salles de photocopies par exemple ? La concentration peut également influencer l'odeur d'une molécule. Là encore, l'exemple suivant souligne la difficulté de l'établissement des relations structure-odeur : la molécule de 4-mercapto-4-méthylpentan-2-one (appelée « cétone du chat ») possède une odeur d'urine de chat à forte concentration, alors que sa dilution lui confère une note « cassis » ou « cabernet-sauvignon ».

L'un des défis du parfumeur, au-delà de la réalisation du parfum lui-même, est la prise en compte de la matrice qui va délivrer le parfum (une crème pour le corps, une lessive, un shampoing...). Bien que les descripteurs précédents soient des indicateurs rationnels pour prédire le comportement des molécules, leurs interactions avec des matrices complexes rendent la prédiction extrêmement délicate [16].

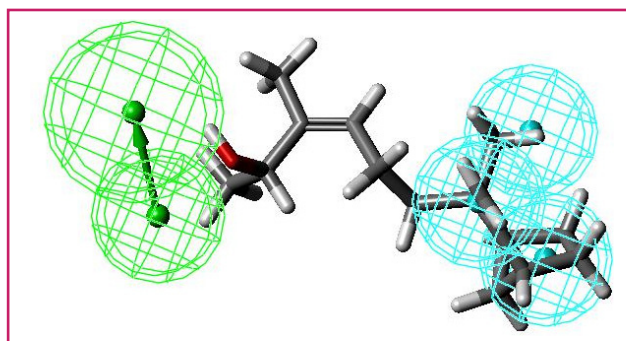


Figure 1 - Olfactophore de l'odeur santalée avec superposition optimale d'un composé caractéristique de cette odeur.

Dans ce modèle, trois sphères hydrophobes (bleu ciel) sont séparées dans l'espace d'un groupement donneur de liaison hydrogène (vert).

En parfumerie, on préférera les termes de « substantivité » et de « rétention » d'un ingrédient qui traduisent la tenue dans le temps de l'ingrédient, généralement vis-à-vis d'une matrice telle que les cheveux, la peau ou les vêtements. Ces paramètres sont bien évidemment aussi importants en parfumerie fine qu'en parfumerie fonctionnelle, qui intègre des fragrances dans des bases comme les shampoings, les crèmes ou les détergents.

Les relations structure-odeur

L'introduction de produits de synthèse dans la composition de parfums – notamment avec le fameux surdosage en aldéhydes du *Chanel N° 5* – marque le début de l'intérêt de l'industrie pour ces composés. La conception rationnelle de molécules associées à des odeurs préalablement établies est devenue l'un des fantasmes de l'industrie des parfums.

Les efforts des chimistes pour établir des relations structure-odeur se sont surtout focalisés sur des familles olfactives d'intérêt pour le domaine de la parfumerie (odeurs boisées, vertes, de fleurs ou de muscs) [17-18]. Et bien qu'il n'existe pas de règle absolue, certaines fonctions chimiques apparaissent comme étant associées à une odeur caractéristique.

La fonction ester est connue dans le monde de la parfumerie pour son odeur fruitée. Beaucoup d'anciens bacheliers de terminale S se rappellent des travaux pratiques sur la synthèse de l'acétate d'isoamyle et de son odeur caractéristique de banane. De la même façon, le chimiste organicien reconnaît l'odeur fruitée de l'acétate d'éthyle, un solvant largement utilisé en synthèse. Mais même si la présence de cette fonction est un bon indicateur du caractère fruité de ces molécules, sa qualité olfactive reste aléatoire (noix de coco, poire ou pêche par exemple). De plus, moins de la moitié des molécules associées à une odeur de fruit porterait une fonction ester. Les autres fonctions à l'origine de cette odeur appartiennent à la famille des cétones, des aldéhydes ou des lactones [17].

En s'efforçant de relier une structure à une odeur, l'industrie de la parfumerie s'est inspirée d'approches pharmacologiques qui compilent les caractéristiques physico-chimiques des molécules portant la même note olfactive afin d'en déduire des règles les plus générales possibles. Ces « olfactophores » (composé des racines *olfacto*, odeur, et *phorós*, porter, en grec ancien) sont des modèles qui regroupent les informations structurales de composés appartenant à la même famille olfactive et qui « portent » l'odeur. Les caractéristiques les plus souvent rencontrées sont des contraintes stériques, hydrophobes, de polarité et de caractère acide ou basique (figure 1).

Le musc ou les muscs

L'odeur musquée naturelle provient de la muscone (figure A), produite dans les glandes anales des cerfs musqués (*Moschus moschiferus*). Historiquement, l'unique voie de production consistait en un séchage de ces glandes qui étaient ensuite infusées afin d'obtenir un ingrédient de parfumerie. Ces sources d'approvisionnement sont devenues aujourd'hui obsolètes pour des raisons aussi bien éthiques qu'économique [i].

En raison de la structure macrocyclique des composés naturels à odeur musquée, leur production par synthèse a longtemps été un défi pour la synthèse organique. La difficulté réside dans l'entropie du système : lors de la cyclisation d'une longue structure linéaire, la probabilité qu'une réaction *intermoléculaire* se produise est plus grande que celle d'une réaction *intramoléculaire*. Cette synthèse est maintenant possible mais ses contraintes expérimentales ne sont pas adaptées à une production industrielle. L'utilisation de composés à odeur musquée possédant une structure chimique plus simple est donc préférée en parfumerie.

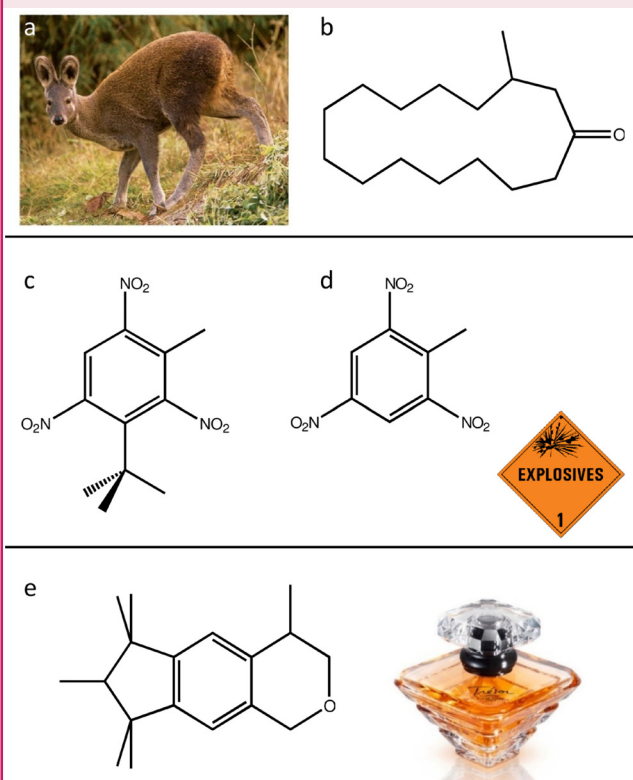


Figure A - a) Cerf musqué ; b) une molécule à odeur musquée d'origine animale : la muscone ; c) un dérivé du TNT à odeur musquée : le musc Baur, et d) le TNT ; e) un musc polycyclique : le musc Galaxolide®, à l'origine de l'odeur musquée de nombreuses lessives ou du parfum *Trésor de Lancôme*.

À titre d'exemple, la découverte du musc Baur (figure A) a été d'une importance majeure pour l'industrie de la parfumerie. En 1888, Albert Baur, un chimiste souhaitant optimiser des explosifs, obtient de manière fortuite son « nitromusc » en modifiant la structure du trinitrotoluène (TNT) ! Les dérivés de ce composé ont longtemps représenté l'alternative pour obtenir des notes musquées jusqu'à la découverte des muscs polycycliques dans les années 1950 (figure A).

Notons que d'autres animaux produisent aussi des molécules à odeurs musquées, comme le chat « civette » (*Viverra civetta*) qui produit la civetone (figure B). Une des applications de ce musc est spectaculaire : le café *Kopi Luwak*, au goût si particulier, est extrait des excréments de civette. Les animaux mangent les fruits du caféier mais sont incapables d'en digérer les graines. Ces dernières sont alors excrétées après avoir macéré dans l'intestin du chat. C'est là qu'elles acquièrent un goût très spécifique qui vaut à ce café le titre de boisson la plus chère du monde : plusieurs centaines de dollars le kilo !

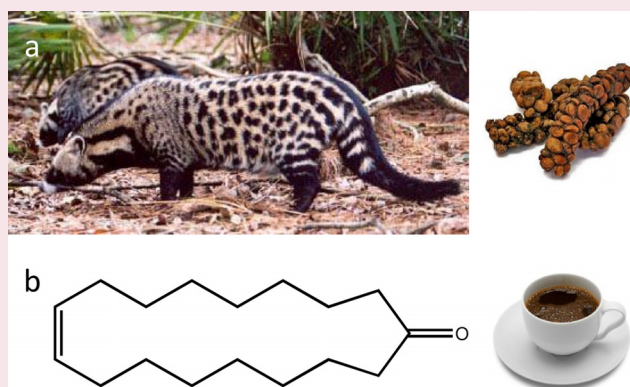


Figure B - a) Chat civette : les excréments produits par cet animal lorsqu'il mange des fruits du caféier sont à l'origine du *Kopi Luwak* ; b) la civetone, molécule à odeur musquée d'origine animale.

Musc et odeur de propre

Les molécules à odeur musquée sont aussi aujourd'hui largement associées à la propreté car elles sont utilisées dans la parfumerie fonctionnelle. On les retrouve à la fois comme composés parfumants et comme fixateurs. Leur grande taille et leur point d'ébullition élevé les rendent idéales pour retenir les molécules plus volatiles et ainsi optimiser la cinétique liée aux propriétés parfumantes. Pour que l'odeur d'un détergent soit « substantive », il faut en effet qu'elle soit efficacement délivrée sur les vêtements et qu'elle survive au rinçage et au séchage. Les muscs remplissent parfaitement cette fonction dans les détergents et leur utilisation intensive a fini par associer leur odeur à celle de linge propre.

[i] Sell C.S., Ingredients for the modern perfumery industry, in *The Chemistry of Fragrances - From Perfumer to Consumer*, C.S. Sell (ed.), RSC Publishing, 2006, p. 52-131.

De manière générale, l'extrême subtilité des liens entre structure et odeur rend la conception rationnelle d'odorants toujours délicate. Souvent des modifications même infimes (changement de la position d'une double liaison, de la chiralité, ou addition d'un simple groupement méthyle) peuvent entraîner des changements de la qualité et de l'intensité olfactive d'un odorant, voire la perte de son odeur [19]. Les deux énantiomères du limonène en sont un exemple typique : ces deux molécules présentent des odeurs distinctes. L'énantiomère R possède une odeur d'orange alors que son image dans un miroir, l'énantiomère S, présente une odeur plus proche de celle du citron (figure 2). Dans bien d'autres cas, nous sommes incapables de faire la différence entre des énantiomères. À l'inverse, des molécules de structures très

différentes peuvent appartenir à la même famille olfactive. Pour l'odeur camphrée, aucun consensus de fonctionnalité chimique ne peut être établi (figure 2).

En définitive, l'absence de lien direct entre structure chimique et odeur est un obstacle à la conception rationnelle de molécules odorantes. À l'heure actuelle, en reproduisant une approche de type pharmacologique, la découverte de nouveaux composés d'intérêt repose sur la conception d'olfactophores. Toutefois, en raison de la complexité du système olfactif, elle reste dans bien des cas sujet à la sérendipité (découverte due au hasard). Cette anarchie olfactive tire son origine de la complexité des mécanismes de notre perception des odeurs déjà évoquée au début des années 1980 par Maurice Chastrette [20]. Pour répondre à ce défi qu'est

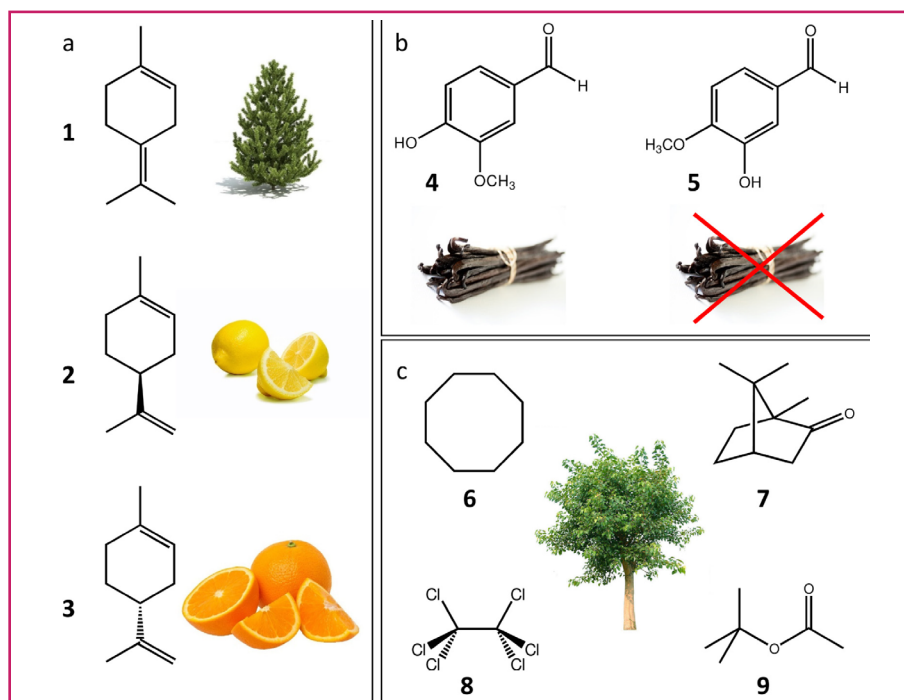


Figure 2 - Des molécules à structures très semblables peuvent posséder des caractéristiques olfactives très différentes, alors que des molécules avec des structures différentes peuvent posséder une odeur semblable : a) le terpinol (1) possède une odeur de pin, le S-limonène (2) une odeur associée à celle du citron, alors que le R-limonène (3) une odeur d'orange ; b) malgré leur similarité structurale, l'isovanilline (5) ne possède pas du tout la même odeur caractéristique de vanille que la vanilline (4) ; c) le cyclooctane (6), le camphre (7), l'hexachloroéthane (8) et l'acétate de tertiaire (9) possèdent tous une odeur camphrée, malgré leurs structures très diverses.

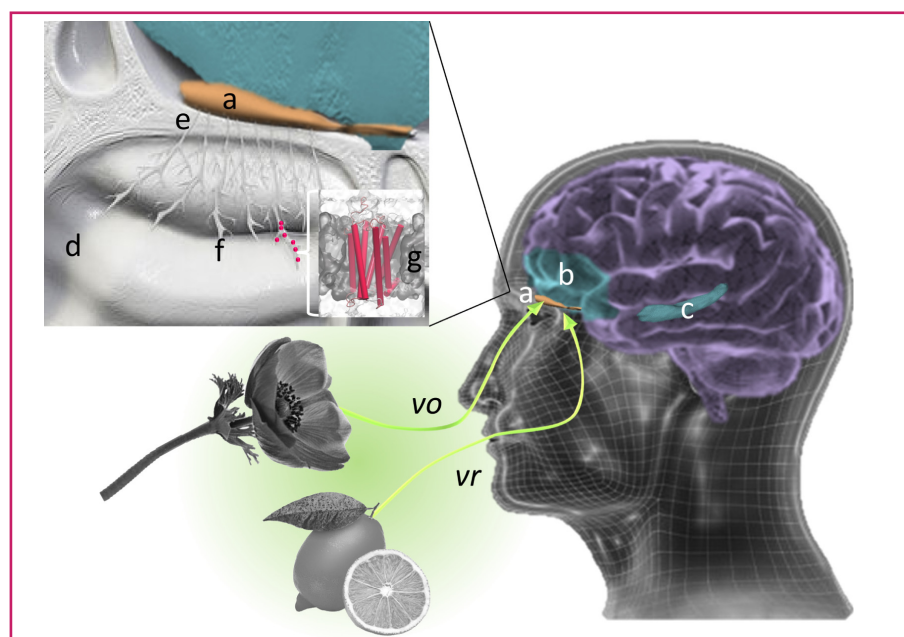


Figure 3 - Lorsque nous inhalons (voie orthonasale, vo) ou ingérons (voie rétronasale, vr) des molécules odorantes, une partie de notre cerveau décode leur message moléculaire : il s'agit de notre bulbe olfactif (orange, a). Le signal induit par ces molécules est alors transmis à différentes zones telles que le cortex orbito-frontal (bleu, b) et l'hippocampe (bleu, c) qui nous permettent de reconnaître son odeur, d'en apprécier la valence et de déclencher un éventuel lien émotionnel. Mais le bulbe olfactif se trouve dans notre boîte crânienne et n'est pas réellement en contact direct avec les composés odorants. Il en est séparé par la lame criblée de l'os éthmoïde (e). Au niveau moléculaire, les composés odorants sont inhalés via la cavité nasale (d). Les molécules entrent ensuite en interaction avec nos neurones olfactifs (f) qui expriment dans leur membrane leurs récepteurs olfactifs (g). Le message chimique porté par les molécules odorantes est transformé en un influx neuronal, qui traverse la lame criblée pour être traité par notre bulbe olfactif.

l'établissement de relations structure-odeur, il semble évident que le chimiste devra aller au-delà des limites de sa discipline en considérant *a minima* la biologie du système olfactif et l'encodage neuronal de notre perception des odeurs. Les grandes étapes de la perception sont brièvement décrites dans la figure 3.

Les récepteurs olfactifs, la pierre angulaire de la perception des odeurs

En 1991, Linda Buck et Richard Axel mettent en évidence l'existence de la famille de gènes codant pour des récepteurs olfactifs (RO) [21]. Cette découverte sera auréolée du prix Nobel de médecine en 2004. Les RO appartiennent à la superfamille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG) qui englobe une grande partie des protéines présentes chez les mammifères. Les RCPG jouent un rôle essentiel dans l'interaction des cellules avec leurs environnements : ils sont associés à la reconnaissance d'une grande variété de stimuli extracellulaires comme les acides aminés, les lipides, les neurotransmetteurs, les hormones et, bien évidemment, les molécules odorantes (voir encadré, p. 26). Les gènes codant pour des récepteurs olfactifs représentent plus de 2 % de notre génome et plus de 3 % de notre protéome, ce qui en fait la seconde famille de gènes après ceux du système immunitaire.

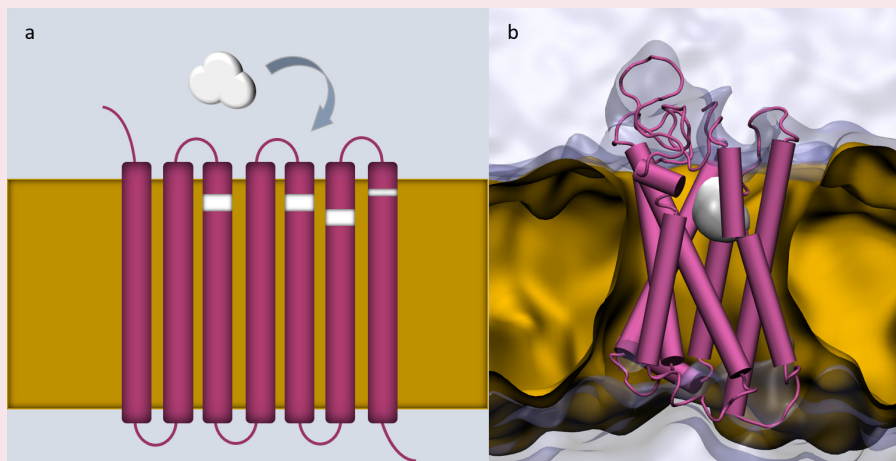
Chez l'homme, on compte environ 1 000 gènes de récepteurs olfactifs dont 396 seraient fonctionnels. À titre de comparaison, le chien dispose d'environ 800 gènes fonctionnels et le rat 1 200. Notre sens de l'odorat aurait perdu de son importance au cours de notre évolution, expliquant ainsi les quelques 600 gènes de récepteurs olfactifs non fonctionnels. On parle de pseudo-gènes. Il y aurait une corrélation entre l'acquisition de la vision trichromatique – plus importante pour la survie de l'espèce – et la dégénérescence de notre répertoire olfactif. De plus, cette dégénérescence ne semble pas sur le point de s'arrêter car aucun plateau n'a encore été atteint dans la diminution du nombre de gènes fonctionnels. Au cours de l'évolution, nous pourrions donc continuer à perdre notre capacité de discrimination olfactive [22]. Cependant, cette relation entre nombre de gènes de récepteurs et capacité de détection est débattue : notre puissance cognitive étant plus importante comparée à celle du rat ou du chien, elle nous permet de compenser notre répertoire plus restreint de récepteurs olfactifs [23].

Lors de son inhalation, une molécule entre en contact avec la totalité du répertoire de récepteurs que nous exprimons dans l'épithélium olfactif. En fonction de ses

Les récepteurs olfactifs sont des RCPG

Les RCPG (récepteurs couplés aux protéines G) sont des protéines clés dans la communication cellulaire et de manière plus générale dans la perception de l'environnement. Elles nous permettent de voir, de sentir, de goûter ; elles nous font frissonner, activent notre système de récompense, contrôlent notre sommeil ou aident à la mémorisation et sont impliquées dans bien d'autres mécanismes faisant intervenir des hormones et des neurotransmetteurs. Ces récepteurs possèdent une structure tridimensionnelle commune composée d'acides aminés organisés en sept hélices reliées par des boucles non structurées (voir *figure*). Ces hélices sont imbriquées dans la membrane cellulaire. Chaque type de RCPG est plus ou moins spécifique à un espace chimique : les récepteurs β -adrénergiques lient principalement des catécholamines, le récepteur muscarinique lie l'acétylcholine, et les récepteurs olfactifs (RO) lient les molécules odorantes.

Dans le cas des récepteurs olfactifs, le mécanisme d'activation du récepteur par le ligand est associé à un « interrupteur moléculaire » situé dans le fond du site de liaison. Une fois un agoniste lié à la cavité du récepteur, ce dernier s'active à travers un changement conformationnel. Le changement de conformation du récepteur autorise la liaison à une protéine appelée protéine G. Une cascade de réactions biochimiques est alors déclenchée et aboutit à l'ouverture d'un canal ionique créant un influx calcique dans la cellule, associé à une dépolarisation de la membrane cellulaire. Finalement, les RO transforment un message chimique en influx neuronal, alors interprété comme une perception olfactive (voir *figure 3* dans le texte).



a) Représentation schématisée d'un récepteur olfactif. Les zones en blanc représentent les acides aminés du récepteur qui seront en contact avec le ligand. b) Récepteur olfactif en complexe avec un odorant. Le RCPG est représenté en violet, la membrane en jaune et l'odorant en blanc.

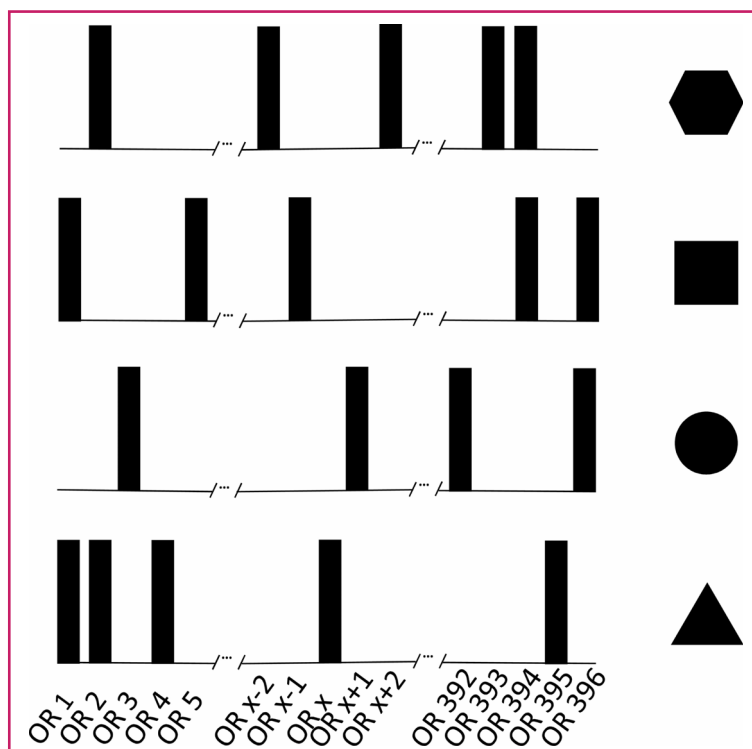


Figure 4 - L'activation différentielle de divers RO est à l'origine du code combinatoire des odeurs. On schématise la réponse de notre répertoire de récepteurs olfactifs par des barres noires. En fonction de la structure de l'odorant, le code combinatoire d'activation de nos 396 récepteurs sera variable, justifiant ainsi notre capacité à détecter et discriminer un nombre extraordinairement grand de composés volatiles.

caractéristiques physico-chimiques, la molécule activera de manière différentielle chacun des RO exprimé dans les neurones, et c'est ce code combinatoire d'activation de neurones olfactifs qui sera interprété comme une odeur par notre cerveau.

Le code combinatoire de la perception des odeurs

Partant du principe qu'un récepteur olfactif (RO) peut reconnaître plusieurs types de molécules odorantes et qu'une molécule odorante peut être reconnue par plusieurs RO [24], la combinatoire d'association de ces deux partenaires (récepteurs et odorants) est virtuellement infinie. Le système olfactif décrypte les odeurs à travers ce « code combinatoire » qui attribue à chaque molécule sa propre carte d'identité de neurones olfactifs (et donc de RO) activés. Sur le principe, notre perception des odeurs est analogue à la composition d'un accord musical sur un piano, à ceci près que celui-ci posséderait 396 touches, comme schématisé sur la *figure 4*.

Le décryptage de ce code combinatoire permettra en principe d'attribuer une odeur à un composé odorant, sur la base de l'activation de notre répertoire de récepteurs olfactifs. La compréhension du mécanisme d'activation de ces protéines devient alors cruciale dans l'établissement des relations structure-odeur. Sur ce point, un débat a longtemps fait rage entre un mécanisme pharmacologique classique et la théorie dite « vibrationnelle » (voir *encadré*, p. 27).

Des phénomènes dits « péri-récepteurs » entrent aussi en jeu et viennent ajouter de la subtilité à un système déjà extraordinairement complexe. Ces phénomènes impliquent au

La théorie vibrationnelle vs. l'approche réceptomique

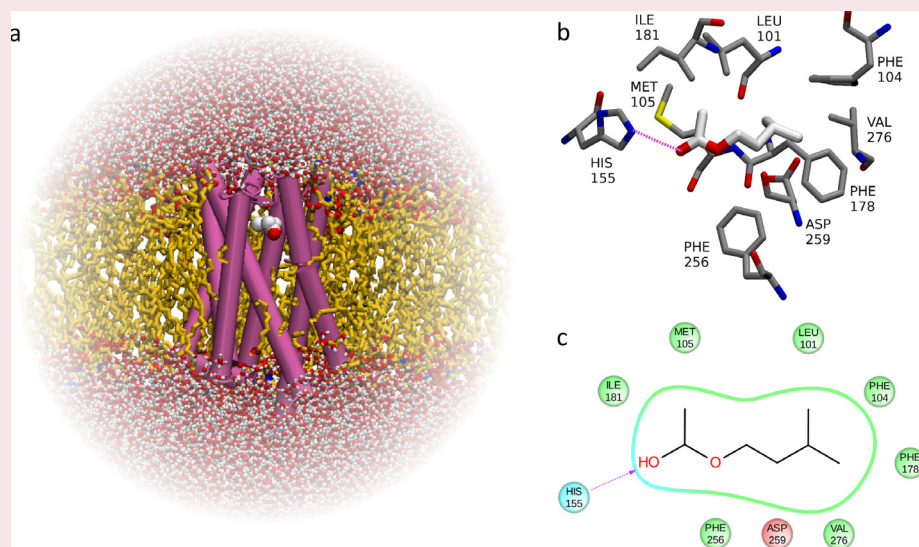
Les mécanismes aboutissant à la perception d'une odeur sont depuis longtemps sujets à théories et spéculations. Deux mécanismes de la reconnaissance des molécules par des récepteurs olfactifs (RO) sont historiquement les plus discutés : la théorie vibrationnelle qui propose une alternative à l'approche réceptomique plus classique de l'interaction entre molécules et récepteurs biologiques.

L'approche classique, plus largement acceptée actuellement, s'appuie sur la découverte décrivant l'interaction enzyme-substrat. Celle-ci repose sur la complémentarité moléculaire de type « clé-serrure » entre le ligand et son récepteur. Dans les années 1960, ce concept a été popularisé par Amoore qui développa sa théorie stéréochimique postulant que l'odeur d'une molécule est déterminée par sa structure, et plus particulièrement par sa forme et sa taille (voir [9] pour des informations complémentaires).

Cette théorie a ensuite évolué pour intégrer l'existence de nouveaux paramètres tels que les groupements fonctionnels, l'hydrophobicité, la polarité, l'acidité et la basicité des molécules, pour finalement aboutir à la naissance des olfactophores discutés auparavant (figure 1). Alternativement, l'idée que le sens de l'odorat fonctionne sur le même principe que la vision ou l'ouïe, définis comme des sens « spectraux » par opposition aux « sens chimiques », est une notion qui a défrayé la chronique. Selon la théorie vibrationnelle, souvent revisitée, les récepteurs olfactifs reconnaîtraient principalement les vibrations des molécules odorantes et non leur structure. La version la plus récente attribue l'activation d'un récepteur au transfert d'un électron à travers le RO via l'odorant par un mécanisme d'effet tunnel électronique [1].

Cette théorie a été testée en comparant l'odeur de deux isotopes, l'acétophénone et son analogue deutéré (qui ont des spectres de vibration différents). Dans ce cas, la différence de qualité olfactive des deux molécules était décrite comme évidente. Plus tard, ces résultats ont été réfutés par un test montrant que les humains n'avaient pas la capacité de distinguer les odeurs associées à ces deux molécules. Néanmoins d'autres êtres vivants, comme la mouche ou l'abeille, seraient en mesure de différencier ces deux composés. Après de longs débats et des échanges d'articles appuyant ou réfutant cette théorie, il semble que le débat soit désormais tranché. Une approche transdisciplinaire combinant biologie moléculaire, chimie organique et chimie théorique a conclu sur le caractère « hautement improbable » de la théorie vibrationnelle [ii-iii].

C'est donc l'approche classique qui semble devoir être adoptée, impliquant la modulation de la structure du récepteur lors de son interaction avec la molécule odorante. À ce jour, moins de trente structures de protéines appartenant à la grande famille des RCPG ont été élucidées, mais aucun récepteur olfactif ne se trouve parmi ces structures expérimentales. Néanmoins, la construction d'une structure tridimensionnelle théorique est possible grâce à la modélisation moléculaire. Elle consiste à tirer parti des structures connues de RCPG pour en déduire la nature de nos RO et leurs mécanismes d'interactions avec les odorants [iv-v]. Ce type d'approche, à la frontière entre la chimie informatique et la bioinformatique structurale, peut être considéré comme un microscope computationnel, dans notre cas focalisé sur nos récepteurs olfactifs [vi-vii]. En appliquant les lois de la physique à l'ensemble des atomes d'un complexe odorant-récepteur olfactif, il est possible de décrire et d'observer les interactions au niveau atomique qui permettent à nos neurones olfactifs de décoder le message chimique porté par une molécule odorante (voir figure). On peut alors imaginer l'élaboration d'un nez virtuel, biologiquement inspiré, qui redéfinirait le concept de relations structure-odeur en prenant en compte de manière explicite les protagonistes biologiques de la perception odorante.



Microscope computationnel pointé sur les récepteurs olfactifs. a) Afin de simuler les conditions physiologiques réalistes, le récepteur olfactif (violet) contenant un odorant (blanc) est inséré dans une membrane lipidique (jaune). Les milieux intra- et extracellulaires sont modélisés par des molécules d'eau. b) Focalisation sur la cavité de liaison du récepteur. Dans cet exemple, l'acétate d'isoamyle (avec ses atomes de carbone en blanc et d'oxygène en rouge) est en contact avec une dizaine d'acides aminés (atomes de carbone en gris, d'azote en bleu et d'oxygène en rouge). Les interactions odorant-récepteur peuvent être de type liaison hydrogène (pointillés) mais sont majoritairement non polaires. c) Schématisation de l'interaction ligand-récepteur. Dans cette représentation du site actif, on distingue l'acétate d'isoamyle au centre. La complémentarité entre la cavité du récepteur et l'odorant permet le décodage de sa structure chimique.

[i] Turin L., A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception, *Chem. Senses*, **1996**, 21(6), p. 773.

[ii] Block E. et al., Implausibility of the vibrational theory of olfaction, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2015**, 112(21), p. E2766.

[iii] Vosshall L.B., Laying a controversial smell theory to rest, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2015**, 112(21), p. 6525.

[iv] de March C.A., Yu Y., Ni M.J., Adipietro K.A., Matsunami H., Ma M., Golebiowski J., Conserved residues control activation of mammalian G protein-coupled odorant receptors, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137(26), p. 8611.

[v] Yu Y., de March C.A., Ni M.J., Adipietro K.A., Golebiowski J., Matsunami H., Ma M., Responsiveness of G protein-coupled odorant receptors is partially attributed to the activation mechanism, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2015**, 112(48), p. 14966.

[vi] de March C.A., Golebiowski J., A computational microscope focused on the sense of smell, *Biochimie*, **2014**, 107 Part A, p. 3.

[vii] Topin J., de March C.A., Charlier L., Ronin C., Antonczak S., Golebiowski J., Discrimination between olfactory receptor agonists and non-agonists, *Chemistry*, **2014**, 20(33), p. 10227.

moins deux types de protagonistes biologiques qui se trouvent dans notre mucus olfactif. Les premiers, les protéines de liaison aux odorants (OBP), joueraient un rôle dans le transport des molécules odorantes jusqu'aux récepteurs. Les enzymes de dégradation jouent quant à elles un rôle de détoxification du mucus olfactif. Ces enzymes modifient chimiquement les composés afin de les éliminer. Cependant, certains de ces métabolites pourraient toujours être en mesure d'activer des récepteurs olfactifs. Le code combinatoire en serait encore plus complexe puisque la nature du message chimique serait issu non plus de la molécule pure, mais d'un bouquet formé de ses métabolites. Le rôle de ces métabolites dans la perception a été testé en présence d'un inhibiteur de ces enzymes de dégradation. La présence de ce bloqueur a effectivement modifié l'odeur perçue [25]. Cette observation conforte l'hypothèse selon laquelle la biotransformation des molécules odorantes aurait un impact notable sur la perception olfactive.

Les relations structure-odeur à l'ère post-génomique

Depuis le séquençage complet du génome humain, la science est désormais en mesure d'établir des corrélations entre des caractéristiques pathologiques ou comportementales et l'expression d'un ou de plusieurs gènes. Dans cette optique, certaines relations intrigantes entre notre perception de composés purs et l'expression de gènes de récepteurs olfactifs ont été établies. Les gènes fonctionnels codant pour des récepteurs olfactifs sont assez variables entre individus. Alors que certains gènes sont cruciaux pour notre survie, ceux liés à la perception des odeurs peuvent être modifiés au fur et à mesure des générations sans affecter la viabilité de l'individu. Des mutations spécifiques ont été associées à des différences de perception olfactive qui peuvent avoir des conséquences sur nos comportements [26 et réf. internes] (figure 5).

L'odeur dite « verte » (celle du gazon fraîchement tondu) est typiquement associée au *cis* hex-3-énol. Nous ne sommes pas égaux vis-à-vis de la perception de cette molécule. Son seuil de détection (concentration à partir de laquelle un individu perçoit son odeur) est corrélé à une légère variation dans la séquence du gène du récepteur olfactif 2J3. Il suffit qu'un seul acide aminé soit différent sur les 300 qui composent notre récepteur 2J3 pour entraîner une modulation du seuil de détection de l'individu concerné.

La perception de l'androsténone est encore mieux documentée. Une partie (~ 25 %) de la population est quasiment anosmique à ce composé. Cet odorant est accessoirement la phéromone sexuelle du porc, mais les hommes sécrètent aussi cette molécule dans leur sueur axillaire. Bien que la majorité des individus capables de la détecter la décrivent comme présentant une odeur « animale », plutôt « urinaire », d'autres, exprimant une infime variation dans la séquence de leur récepteur 7D4 (deux acides aminés sur 300), décrivent l'odeur comme plutôt agréable avec des notes de miel et de vanille. D'autres encore, possédant un seul acide aminé différent dans la séquence de ce récepteur, ont un seuil de détection bien plus bas que la moyenne, faisant d'eux des « super-détecteurs » de l'androsténone.

Cet impact génétique a une conséquence directe sur l'appréciation de la viande provenant de porcs castrés (avec une faible quantité d'androsténone) ou non castrés (avec une quantité plus élevée). La viande de porc non castré possède un goût bien plus puissant et animal que son analogue de porc castré à faible teneur en androsténone. Une corrélation peut même être établie entre la proportion de personnes anosmiques à l'androsténone dans les populations française, espagnole et britannique, et le pourcentage de porcs castrés dans ces pays, montrant un lien entre notre génome olfactif et nos comportements alimentaires à travers nos méthodes d'élevage.

Pour citer d'autres exemples, la sensibilité différentielle à l'acide isovalérique (décrit comme présentant une odeur corporelle, de pieds) parmi diverses populations pourrait être en partie due à un polymorphisme du gène exprimant le récepteur 11H7P. La détection de la β -ionone (molécule à odeur florale et boisée, présente à la fois dans les parfums et la nourriture) serait également affectée par un polymorphisme dans le gène codant pour le récepteur 5A1. Une analyse statistique menée sur environ 30 000 génomes de personnes dont la perception hédonique de la coriandre était documentée a reporté que le fait d'apprécier les plats contenant de la coriandre est corrélé à une variation de séquence dans un gène de récepteur olfactif (manifestement 6A2). Cette mutation affecterait la sensibilité aux aldéhydes (à odeur de savon) présents dans les feuilles, mais cette relation reste à être établie clairement.

La perception de l'odeur caractéristique de l'urine après avoir ingéré des asperges, liée notamment à la présence de méthanthiol, a été en partie corrélée avec des variations dans les gènes des récepteurs 7M2 et 14C36 chez les personnes d'origine caucasienne (mais pas africaine).

Les exemples restent peu nombreux mais mettent l'accent sur les différences

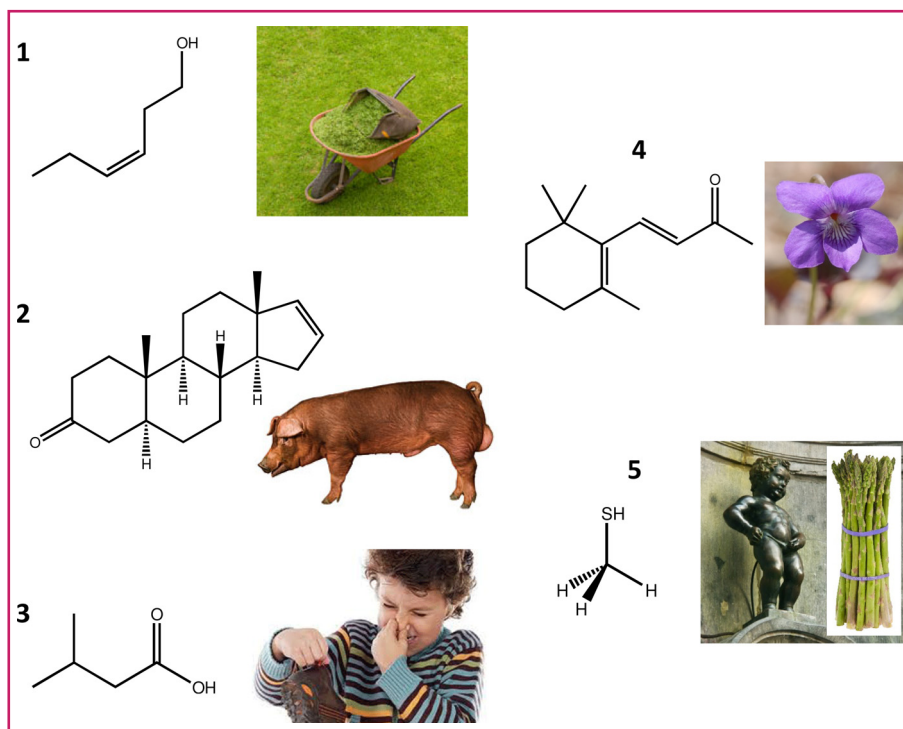


Figure 5 - Molécules pour lesquelles un lien chémo-génomique a été établi : 1 : *cis* hex-3-énol ; 2 : androsténone ; 3 : acide isovalérique ; 4 : β -ionone ; 5 : méthanthiol.

interindividuelles, attestant que l'effet culturel n'est pas seul responsable des variations de comportement.

Des récepteurs olfactifs ailleurs que dans l'épithélium olfactif !

Les gènes qui codent pour nos récepteurs olfactifs représentent une fraction non négligeable de notre génome (2 %). Finalement, ces récepteurs ont un rôle beaucoup plus étendu dans notre corps car ils ne sont pas exclusivement exprimés dans l'épithélium olfactif. Les recherches récentes établissent la présence de récepteurs « olfactifs » dans des tissus sans rapport avec la perception des odeurs. C'est pourquoi on commence désormais à préférer la dénomination « récepteurs aux odorants » et non plus « olfactifs », ce dernier terme suggérant un rôle exclusivement lié à la perception des odeurs. Prenons l'exemple récemment identifié du récepteur aux odorants dans la trachée. Ce récepteur répond de manière spécifique à la base conjuguée de l'acide lactique qui est produite lors d'un manque d'oxygénation. L'augmentation d'ions lactate lors du manque de dioxygène déclenche une augmentation du rythme respiratoire. Ce phénomène crucial est contrôlé par un unique récepteur olfactif qui « sentirait » l'ion lactate [27]. Ce récepteur est également exprimé dans les reins et répond aux acides gras à chaîne courte. Il contrôle ainsi la sécrétion de rénine qui est notamment à l'origine de l'augmentation du volume sanguin et du phénomène de soif [28].

Le récepteur nommé OR51E2, aussi connu sous le nom de PSGR (« prostate specific G protein-coupled receptor ») est surexprimé dans les cellules du cancer de la prostate. La présence de l'un de ses agonistes sur des tumeurs, la β -ionone, à l'odeur florale et boisée, activerait la prolifération cellulaire [29].

Les récepteurs olfactifs sont donc impliqués dans une multitude de mécanismes du vivant dont la liste ne commence qu'à être dévoilée à la faveur d'études génomiques et protéomiques.

Les efforts de recherche qui sont menés dans le cadre de la compréhension des mécanismes de la perception des odeurs ouvriront donc des débouchés dans des champs disciplinaires qui s'étendent de la chimie des arômes et parfums jusqu'aux sciences biomédicales, en passant par les neurosciences. Définitivement, ce domaine de recherche est une formidable vitrine pour démontrer la force de la synergie des études interdisciplinaires.

Conclusion

Les odeurs, longtemps mal connues voire méprisées, désormais fascinent et intriguent. L'odorat est l'un des sens les plus anciens. Il doit nous permettre de détecter les molécules présentes dans notre environnement et qui sont de natures très variables. Nous sommes ainsi capables de détecter un danger ou au contraire d'identifier une source bénéfique grâce à notre odorat. Comme tous les êtres vivants, l'homme a développé une stratégie pour être en mesure de discerner, voire de discriminer les 27 milliards de molécules potentiellement odorantes dans l'Univers [30]. Cette fonction est assurée par nos millions de neurones olfactifs qui expriment sélectivement chacun des 396 types de récepteurs olfactifs. La formidable complexité qui aboutit à la redoutable précision de ce système souligne la difficulté d'établir une métrique simple pour relier une structure chimique à un percept olfactif.

L'établissement d'une relation structure-odeur universelle représenterait une spectaculaire avancée d'un point de vue fondamental et serait aussi de très grand intérêt pour les entreprises de l'industrie de la parfumerie. Les chimistes des arômes et parfums rêvent de pouvoir guider leurs recherches de nouvelles molécules odorantes à qualités olfactives ciblées. Bien que cette étape est sur le principe envisageable, elle nécessitera de décrire les étapes qui relient une molécule au codage associé à son odeur. La recherche sur les mécanismes moléculaires de la perception des odeurs est de plus en plus active et semble prometteuse. La démarche entreprise dans la compréhension de ces mécanismes sera aussi d'un intérêt fondamental en chimie du médicament dans la mesure où ces récepteurs « olfactifs » s'avèrent réguler des mécanismes physiologiques ou pathologiques dans des organes qui n'ont rien d'olfactifs.

Les auteurs remercient la Fondation Edmond Roudnitska, le GIRACT, la ville de Nice, la région PACA pour le projet OLFACOTOME, la Mission interdisciplinaire du CNRS pour le projet Défenses, l'ANR, la NSF et la NIH pour le projet NEUROLF (Collaborative Research in Computational Neuroscience), ainsi que le Coopérateur et animalcoffee.com pour les images d'animaux des figures 2 et 9.

Références

- [1] www.olfaction.cnrs.fr
- [2] Brun J.-P., Fernandez X., *Parfums antiques - De l'archéologue au chimiste*, Silvana Editoriale, **2015**.
- [3] Classen C., Howes D., Synnott A., *Aroma - The Cultural History of Smell*, Routledge, **1994**.
- [4] Le Guérin A., La réhabilitation de l'odorat. Le pouvoir des odeurs, in *Odorat et Goût - De la neurobiologie des sens chimiques aux applications*, R. Salesse, R. Gervais (eds), Éditions Quæ, **2012**, p. 11-14.
- [5] Keller A., Malaspina D., Hidden consequences of olfactory dysfunction: a patient report series, *BMC Ear Nose Throat Disord.*, **2013**, 13(1), p. 8.
- [6] Croy I., Nordin S., Hummel T., Olfactory disorders and quality of life: an updated review, *Chem. Senses*, **2014**, 39(3), p. 185.
- [7] Stevenson R.J., An initial evaluation of the functions of human olfaction, *Chem. Senses*, **2010**, 35(1), p. 3.
- [8] Richardson S., *What is postgenomics?*, 4S Annual meeting 2014, Cleveland City (E.-U.).
- [9] Meierhenrich U.J., Golebiowski J., Fernandez X., Cabrol-Bass D., De la molécule à l'odeur : les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction, *L'Act. Chim.*, **2005**, 289, p. 29.
- [10] Sezille C. et al., Hedonic appreciation and verbal description of pleasant and unpleasant odors in untrained, trainee cooks, flavorists, and perfumers, *Front. Psychol.*, **2014**, 5, p. 12.
- [11] Bushdid C., Magnusson M.O., Vosshall L.B., Keller A., Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli, *Science*, **2014**, 343(6177), p. 1370.
- [12] Weiss T., Snitz K., Yablonka A., Khan R.M., Gafso D., Schneidman E., Sobel N., *Perceptual convergence of multi-component mixtures in olfaction implies an olfactory white*, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2012**, 109(49), p. 19959.
- [13] Nicklaus S., Issanchou S., Gustation, olfaction et préférences alimentaires chez l'enfant, in *Odorat et Goût - De la neurobiologie des sens chimiques aux applications*, R. Salesse, R. Gervais (eds), Éditions Quæ, **2012**, p. 359-371.
- [14] Schaal B., Marlier L., Soussignan R., *Human fetuses learn odours from their pregnant mother's diet*, *Chem. Senses*, **2000**, 25(6), p. 729.
- [15] Kermen F. et al., Molecular complexity determines the number of olfactory notes and the pleasantness of smells, *Sci. Rep.*, **2011**, 1, p. 206.
- [16] Perring K.D., Volatility and substantivity, in *The Chemistry of Fragrances - From Perfumer to Consumer*, C.S. Sell (ed.), RSC Publishing, **2006**, p. 199-213.
- [17] Rossiter K.J., Structure-odor relationships, *Chem. Rev.*, **1996**, 96(8), p. 3201.
- [18] Kraft P., Bajgrowicz J.A., Denis C., Frater G., Odds and trends: recent developments in the chemistry of odorants, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39(17), p. 2981.
- [19] Sell C.S., On the unpredictability of odor, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **2006**, 45(38), p. 6254.
- [20] Chastrette M., Zakarya D., Molecular structure and smell, in *The Human Sense of Smell*, D.G. Laing, R.L. Doty, W. Breipohl (eds), Springer-Verlag, **1991**, p. 77-95.
- [21] Buck L., Axel R., A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition, *Cell*, **1991**, 65(1), p. 175.
- [22] Pierron D., Cortes N.G., Letellier T., Grossman L.I., Current relaxation of selection on the human genome: tolerance of deleterious mutations on olfactory receptors, *Mol. Phylogenet. Evol.*, **2013**, 66(2), p. 558.

- [23] Robin S., Quignon P., Galibert F., Génétique et évolution des récepteurs olfactifs chez les Vertébrés, in *Odorat et Goût - De la neurobiologie des sens chimiques aux applications*, R. Salesse, R. Gervais (eds), Quæ Éditions, **2012**, p. 291-309.
- [24] Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B., Combinatorial receptor codes for odors, *Cell*, **1999**, 96(5), p. 713.
- [25] Schilling B., Kaiser R., Natsch A., Gautschi M., Investigation of odors in the fragrance industry, *Chemoecology*, **2010**, 20(2), p. 135.
- [26] de March C.A., Ryu S., Sicard G., Moon C., Golebiowski J., Structure-odour relationships reviewed in the postgenomic era, *Flavour Frag. J.*, **2015**, 30(5), p. 342.
- [27] Chang A.J. *et al.*, Oxygen regulation of breathing through an olfactory receptor activated by lactate, *Nature*, **2015**, 527(7577), p. 240.
- [28] Pluznick J.L. *et al.*, Olfactory receptor responding to gut microbiota-derived signals plays a role in renin secretion and blood pressure regulation, *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, **2013**, 110(11), p. 4410.
- [29] Sanz G. *et al.*, Promotion of cancer cell invasiveness and metastasis emergence caused by olfactory receptor stimulation, *PLoS One*, **2014**, 9(1), p. e85110.
- [30] Yu C.W., Prokop-Prigge K.A., Warrenburg L.A., Mainland J.D., Drawing the borders of olfactory space, *Chem. Senses*, **2015**, 40(7), p. 565.



C. Bushdid



C.A. de March



J. Topin



S. Antonczak



M. Bensafi



J. Golebiowski

Caroline Bushdid est doctorante à l'Institut de chimie de Nice, Université de Nice Sophia-Antipolis¹. Ses recherches sont centrées sur l'étude des relations structure-odeur en prenant en compte le rôle des récepteurs olfactifs.

Claire Alice de March est post-doctorante au Department of Molecular Genetics and Microbiology, à l'Université Duke en Caroline du Nord (États-Unis)². Elle étudie les mécanismes moléculaires de la perception des odeurs.

Jérémy Topin est post-doctorant à l'Institut de chimie de Nice, Université de Nice Sophia-Antipolis¹. Il étudie les aspects psycho-physiologiques de la perception olfactive.

Serge Antonczak est professeur à l'Institut de chimie de Nice, Université de Nice Sophia-Antipolis¹. Il anime l'équipe « Arôme-Parfums-Synthèse-Modélisation ».

Moustafa Bensafi est directeur de recherche au CNRS au Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon³. Ses études sont centrées sur la compréhension des mécanismes sensoriels, affectifs et cognitifs sous-tendant la perception olfactive humaine.

Jérôme Golebiowski (*auteur correspondant*) est professeur à l'Institut de chimie de Nice, Université de Nice Sophia-Antipolis¹, et professeur adjoint au Department of Brain & Cognitive Sciences, au DGIST, en Corée du Sud⁴. Il co-anime le GdR CNRS O³ (Odorant-Odeur-Olfaction).

¹ Institut de chimie de Nice, Université de Nice Sophia Antipolis, UMR CNRS 7272, F-06108 Nice Cedex 2.

Courriel : jerome.golebiowski@unice.fr

² Department of Molecular Genetics and Microbiology, Duke University Medical Center, Durham NC, 27710 (États-Unis).

³ Centre de Recherches en Neurosciences de Lyon, UMR CNRS 5292, UCB Lyon 1, CH Le Vinatier, Bât. 452, 95 bd Pinel, F-69675 Bron Cedex Lyon.

⁴ Department of Brain & Cognitive Sciences, DGIST, 333, Techno JungAng Daero, HyeongPoong Myeon, Daegu (République de Corée).

<http://culturesciences.chimie.ens.fr>

Le site CultureSciences-Chimie est conçu pour assurer une formation scientifique de haut niveau, accessible à tout utilisateur, en particulier aux enseignants.

Ce site constitue un centre de ressources pour enseigner la chimie, en lien direct avec l'avancement des connaissances au sein des laboratoires de recherche.

Alors vite à vos souris !

