

## LES RÉCEPTEURS OLFACTIFS ET LE CODAGE DES ODEURS

Anne-Marie LE BON, Anne TROMELIN, Thierry THOMAS-DANGUIN, Loïc BRIAND

*Le sens de l'olfaction permet aux organismes terrestres de détecter et de distinguer un grand nombre de substances volatiles présentes dans l'environnement. L'olfaction est un sens essentiel pour la survie de tout organisme, notamment pour déterminer la comestibilité de l'aliment ou pour détecter des dangers potentiels. Ce sens joue également un rôle prépondérant dans le comportement social de nombreuses espèces, tels que le choix du partenaire, les relations mère-petit ou la reconnaissance d'un groupe. Chez l'Homme, l'olfaction est impliquée dans l'acceptabilité des aliments ainsi que dans la reconnaissance de l'environnement (odeurs corporelles, parfums, lieux, etc.).*

Bien que réputé moins performant par rapport à celui d'autres mammifères comme le chien ou le rat, le système olfactif humain est capable de discriminer des milliers de molécules odorantes différentes [1]. Le répertoire olfactif est remarquablement vaste, comprenant des molécules aromatiques et aliphatiques avec divers squelettes carbonés et appartenant à des classes chimiques très variées, telles que les aldéhydes, esters, alcools, acides carboxyliques, cétones, alcènes, amines, imines, thiols, dérivés halogénés, nitriles, sulfures, éthers et autres dérivés fonctionnels. Les odorants sont des molécules de petite taille (< 300 Da) ayant un caractère hydrophobe, propriétés qui permettent à ces molécules d'être suffisamment volatiles pour atteindre l'épithélium olfactif situé au sommet de la cavité nasale. On distingue deux voies de stimulation du système olfactif : la voie orthonasale, lorsque les molécules odorantes atteignent l'épithélium olfactif via le nez lors de l'inspiration, et la voie rétronasale, empruntée par les molécules libérées dans la cavité buccale lors de la consommation d'un aliment ou d'une boisson. Dans ce cas, les odorants passent par l'arrière-gorge, lors de l'expiration, avant d'atteindre la cavité nasale.

Les mécanismes biologiques de l'olfaction font l'objet d'études intensives depuis une vingtaine d'années. La

découverte d'une famille de gènes codant les récepteurs olfactifs, qui a valu un prix Nobel de médecine et de physiologie à Linda Buck et Richard Axel en 2004, constitue une étape décisive dans ce domaine [2]. Les travaux de ces chercheurs américains ont clairement démontré que la première étape de la détection olfactive implique des interactions biochimiques entre les molécules odorantes et des récepteurs protéiques localisés dans les neurones olfactifs. Ces neurones, situés au sein du neuroépithélium olfactif, projettent leurs axones à travers la lame criblée de l'os ethmoïde (le plancher de la boîte crânienne) vers des structures glomérulaires localisées dans les deux bulbes olfactifs qui se trouvent à la base du cerveau.

Chez l'Homme, dans chaque cavité nasale, environ 6 millions de neurones se projettent dans l'un des deux bulbes olfactifs. Les neurones olfactifs ont une structure particulière : ce sont des cellules bipolaires effilées, dont la partie dendritique se termine par de nombreux cils baignant dans le mucus nasal. La membrane ciliaire contient les récepteurs olfactifs et des éléments de la machinerie de transduction du signal olfactif. Le signal chimique véhiculé par la molécule odorante est ainsi transformé en un signal biochimique, puis, finalement, en signal électrique (influx nerveux).

Les récepteurs olfactifs (RO) sont des récepteurs couplés à des protéines G (RCPG). Chez l'Homme, environ 340 gènes codant des récepteurs potentiellement fonctionnels ont été identifiés. Ce système permet de discriminer des myriades d'odorants, y compris de nouvelles

---

UMR 1129 FLAVIC, Inra-ENESAD – université de Bourgogne, 17, rue Sully, BP 86510, 21065 Dijon Cedex, France.

Correspondance : Loïc Briand, à l'adresse ci-dessus.  
Email : loic.briand@dijon.inra.fr

**molécules.** L'apparente disproportion entre le nombre de RO et la multitude de molécules odorantes présentes dans notre environnement a soulevé de nombreuses questions sur les mécanismes qui régissent la perception et le codage des odeurs. Bien que différents niveaux de traitement de l'information soient certainement impliqués (bulbes olfactifs, aires corticales), de nombreux éléments suggèrent un codage de l'odeur dès la première étape de la détection olfactive. Ce codage résulte de l'activation combinatoire d'un ensemble de récepteurs par la(les) molécule(s) odorante(s) à l'origine d'une odeur. Cette revue présente les connaissances actuelles sur les RO et le rôle potentiel de protéines présentes dans l'environnement péri-récepteur.

## Les récepteurs olfactifs

Découverts par Linda Buck et Richard Axel en 1991 [2], les RO appartiennent à la très vaste famille des RCPG qui jouent un rôle important dans la communication cellulaire. Chez les rongeurs, on dénombre plus d'un millier de gènes codant des RO. Ils constituent ainsi la plus grande famille multigénique représentant de 2 à 4 % du génome. Le nombre de RO humains est proche de 340 [3].

### Caractéristiques structurales des récepteurs olfactifs

Les RCPG constituent une très vaste famille de protéines membranaires qui partagent un mécanisme de transduction commun, impliquant une protéine G hétérotrimérique et une enzyme effectrice (phospholipase C, adénylate cyclase, etc.). Les RCPG interviennent dans de nombreux processus physiologiques, tels que la régulation de l'appétit, la vision, l'odorat, ou la régulation des battements du cœur. Ils incluent des classes de récepteurs à énorme potentiel thérapeutique. Près de la moitié des médicaments actuellement sur le marché ont pour cible les RCPG.

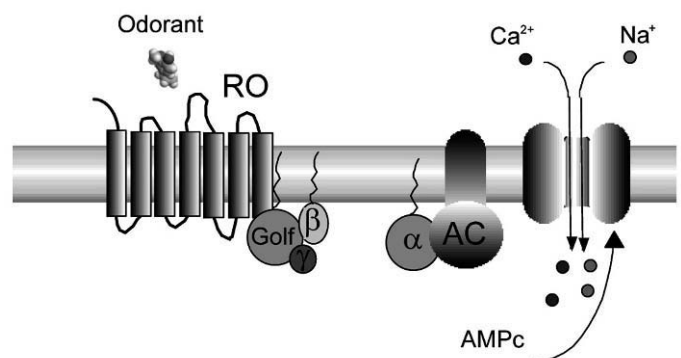
La structure générale des RO est comparable à celle de la rhodopsine bovine ou du récepteur  $\beta$  adrénergique dont la structure cristallographique a été déterminée récemment [4]. Les RO sont dotés de 7 domaines transmembranaires hydrophobes, reliés par 3 boucles externes et 3 boucles cytoplasmiques, avec une extrémité N-terminale extracellulaire et une extrémité C-terminale intracellulaire. Les RO sont constitués de 300 à 350 acides aminés et présentent des extrémités N- et C-terminales courtes. Ils se distinguent par leur très grande seconde boucle extracellulaire, une troisième boucle courte et des séquences en acides aminés conservées [5]. La comparaison des nombreuses séquences en acides aminés des différents RO issus d'un même organisme a permis de prédire grossièrement le site actif des récepteurs. Orienté vers la face extracellulaire, ce site de liaison correspond aux régions hypervariables des séquences situées dans les hélices transmembranaires III à VI. En prenant la structure de la rhodopsine comme modèle (structure obtenue par diffraction aux rayons X), la structure tridimensionnelle des RO a été prédite par des approches de modélisation moléculaire [6]. Le site de liaison d'un récepteur de souris, constitué d'un réseau de 8 acides aminés (appartenant aux domaines transmembranaires II, IV et VI) a été mis en évidence par mutagenèse dirigée, validant ainsi le modèle structural proposé [7].

### Fonctionnement des récepteurs olfactifs

Comme les autres RCPG, les RO, après activation par une molécule odorante, induisent une cascade de transduction intracellulaire mettant en jeu une protéine hétérotrimérique appelée protéine G (fig. 1). Par analogie avec les autres RCPG, on pense que la fixation de l'odorant induit un changement de conformation des domaines transmembranaires III et VI, qui permet l'interaction avec la protéine G trimérique et induit sa dissociation en une sous-unité  $\alpha$  et un dimère  $\beta\gamma$ , ainsi que l'hydrolyse du GTP en GDP. Celle-ci conduit à la réassociation du trimère et arrête le processus d'activation [8]. Une sous-unité particulière, G $\alpha$ olf, est le plus souvent rapportée comme intervenant dans le processus de l'olfaction. Cette protéine est capable d'activer l'adénylate cyclase [9], qui convertit l'ATP intracellulaire en AMP cyclique (AMPc), lequel à son tour induit l'ouverture d'un canal ionique de la membrane plasmique du neurone olfactif, permettant l'entrée de cations tels que  $\text{Na}^+$  et  $\text{Ca}^{2+}$ . Cette entrée de cations induit une dépolarisation du neurone, puis la génération d'un potentiel d'action aboutissant à l'influx nerveux. D'autres voies de signalisation impliquant l'inositol triphosphate ( $\text{IP}_3$ ), une phospholipase C et d'autres protéines G ont aussi été décrites [10].

### Détermination des répertoires d'odorants des récepteurs olfactifs

Malgré l'intérêt des industries pharmaceutiques, la plupart des RCPG demeurent orphelins, c'est-à-dire que les agonistes (les molécules qui les activent) n'ont pas encore été identifiés ; c'est notamment le cas des RO. Si les gènes des RO sont connus depuis 1991, il a fallu attendre 1998 pour que le premier couple odorant-récepteur soit caractérisé. En utilisant un adénovirus recombinant, la surexpression d'un récepteur olfactif particulier de rat (appelé I7) a été réalisée dans les neurones de l'épithélium olfactif. Des enregistrements électrophysiologiques ont montré que cette surexpression entraîne une plus grande sensibilité à l'octanal [11].



**Figure 1.**

Représentation schématique du mécanisme de transduction d'un récepteur olfactif (RO).

Une molécule odorante est reconnue par un récepteur à 7 domaines transmembranaires.

La liaison de l'odorant agoniste entraîne un changement de conformation du récepteur qui permet l'activation de l'adénylate cyclase (AC) via la protéine G (Golf).

L'AMPc produit active l'ouverture de canaux qui entraîne une entrée de  $\text{Ca}^{2+}/\text{Na}^+$ , conduisant à la dépolarisation membranaire.

D'autres stratégies ont été mises en œuvre pour étudier la fonctionnalité des RO. Sachant qu'un neurone donné n'exprime qu'un seul gène de RO, une approche consiste à étudier la réponse de neurones olfactifs isolés par enregistrement électrophysiologique ou par imagerie calcique, après stimulation par des odorants [12], puis à identifier le récepteur par RT-PCR. Une autre approche plus générale est appelée expression fonctionnelle. Elle consiste à exprimer un gène de RO dans des cellules qui naturellement n'en expriment pas puis à mesurer la réponse cellulaire après stimulation par des odorants. Différentes cellules hôtes ont été utilisées pour de telles approches, telles que certaines cellules d'insectes ou des oocytes d'amphibien. Une des méthodes qui a été utilisée avec le plus de succès a consisté à coupler l'imagerie calcique à l'expression hétérologue de RO en cellules humaines. En plaçant dans la cellule un colorant fluorescent qui a la propriété de ne « s'allumer » qu'en présence d'ions calcium, on peut visualiser l'activation d'un RO par un odorant. L'activation induit la libération de calcium dans le cytoplasme, donc l'émission de lumière par le fluorophore. On peut ainsi identifier le répertoire des odorants qui activent le récepteur [13, 14].

Bien que seuls quelques RO aient été étudiés [15, 16], ces différentes études ont permis de proposer un modèle de codage combinatoire (fig. 2) dans lequel un récepteur donné reconnaît de nombreux odorants et un odorant est capable d'activer différents récepteurs [12, 17]. Cependant, les RO semblent présenter des propriétés différentes. Ainsi, Araneda *et al.* [18] ont montré que certains récepteurs présentent une grande spécificité pour certaines caractéristiques moléculaires alors que d'autres récepteurs possèdent une grande tolérance. De même, certains RO semblent très sensibles et d'autres beaucoup moins. La spécificité de liaison du récepteur humain hOR1G1 a été étudiée. Il a été montré qu'il existe des critères communs de forme et de fonction pour les ligands de ce récepteur. Ainsi, parmi une centaine d'odorants testés, cinq s'avèrent être des activateurs forts tandis qu'une vingtaine d'autres molécules de taille un peu différente activent plus faiblement ce récepteur [14]. Les activateurs puissants possèdent en commun 9 ou 10 carbones et une extrémité polaire portant diverses fonctions (aldéhyde, alcool, cétone, etc.). Cette capacité des RO à interagir avec plusieurs odorants est bien adap-

tée au codage d'un très vaste espace olfactif. En effet, avec seulement 340 récepteurs différents et un système dans lequel 10 récepteurs en moyenne sont requis pour discriminer des odorants, on obtient un nombre très élevé de combinaisons possibles.

### Effet de la concentration sur l'odeur

Il est connu qu'une même molécule pure peut présenter des notes olfactives différentes selon la concentration. C'est le cas de nombreux odorants, comme par exemple l'indole qui a une odeur de jasmin à faible concentration et une odeur fécale à forte concentration, ou encore le décanal qui, à faible concentration, a une odeur plaisante, fraîche, d'orange ou de citron, et, à forte concentration, une odeur désagréable et oppressive de bougie et de graisse. Pour comprendre ce phénomène, il faut introduire la notion d'odotope. Un odotope est un des motifs stéréochimiques d'une molécule odorante capable d'être reconnu par un RO. Imaginons qu'une molécule possède 2 odotopes reconnus par 2 récepteurs différents. Comme les différents récepteurs n'ont pas la même affinité pour ces 2 odotopes, l'ensemble des récepteurs activés dépend de la concentration de l'odorant [13]. Le spectre de récepteurs activés par un odorant est donc différent selon sa concentration. Ainsi, le profil d'activation des récepteurs varie en fonction de la concentration et génère une note odorante différente.

### Phénomènes d'inhibition par des odorants en mélanges

En réalité, le codage olfactif est encore plus complexe. En effet, l'activation des RO par les odorants peut être perturbée par des odorants qui se comportent comme des antagonistes (fig. 2). Ainsi, en étudiant le profil de liaison du récepteur hOR1G1, il a été montré que certaines molécules dotées des mêmes fonctions chimiques que les activateurs forts, mais comportant 6 carbones au lieu de 9, sont capables d'inhiber le récepteur. L'hypothèse admise est que ces molécules peuvent se lier de manière compétitive sur le site actif, sans provoquer le changement de conformation nécessaire à la transduction du signal [14]. De tels effets, observés sur d'autres RO [16, 19], illustrent la complexité du codage olfactif qui intègre l'action d'agonistes et d'antagonistes. Ces phénomènes

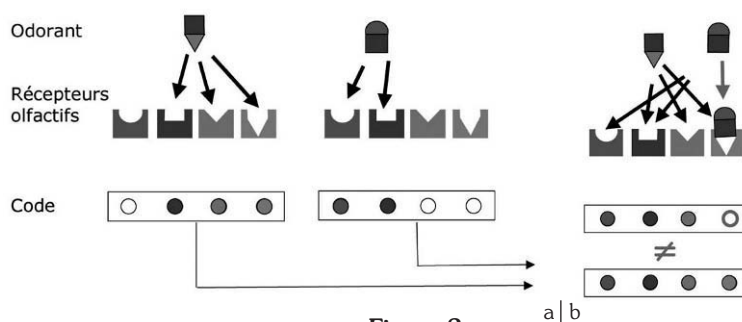


Figure 2.

Modèle de codage combinatoire dans lequel un odorant est reconnu par de multiples récepteurs et un récepteur reconnaît une large gamme d'odorant.

- A :** Les motifs de reconnaissance structuraux (ou odotopes) déterminent le type de récepteurs activé par un odorant particulier.  
**B :** L'activation des RO par des odorants activateurs peut être perturbée par des odorants qui se comportent comme des inhibiteurs et qui modifient ainsi le code obtenu.

d'inhibition au niveau des RO peuvent notamment expliquer les phénomènes de masquage observés au niveau de la réponse sensorielle intégrée chez l'Homme lors de la perception d'odorants en mélange. Ainsi, le RO humain OR17-4, qui possède la particularité d'être exprimé dans l'épithélium olfactif et dans les spermatozoïdes [19], présente parmi ses agonistes les plus actifs, le bourgeonal. Celui-ci se révèle aussi être un excellent attracteur induisant le chimiotactisme des spermatozoïdes. Ce chimiotactisme, comme l'activation du récepteur, est inhibé par une autre molécule odorante, appelée undécanal. En faisant des mesures psychophysiques (analyse sensorielle) chez l'être humain, ainsi que des électro-olfactogrammes (EOG) pour suivre la réponse électrophysiologique de l'épithélium olfactif, il a été montré que l'exposition à l'undécanal quelques millisecondes avant l'exposition au bourgeonal entraîne la perte de perception de l'odeur de muguet due au bourgeonal [20]. Une inhibition entre deux odorants en mélange observée au niveau des RO peut donc expliquer une interaction perceptive (masquage) observée au niveau de la réponse sensorielle périphérique (EOG) ou intégrée (psychophysique).

À ce codage moléculaire, s'ajoute un codage neuronal qui repose sur 2 phénomènes majeurs. Le premier réside dans le fait qu'un neurone olfactif n'exprime qu'un seul allèle de gène de RO [21] et le second s'appuie sur le fait qu'un glomérule olfactif ne reçoit que les projections des neurones qui expriment le même récepteur (fig. 3) [22]. Il

existe donc une carte d'activation neuronale propre à chaque molécule ou mélange d'odorants au niveau du bulbe olfactif.

## Génétique des récepteurs olfactifs

### Classification et localisation chromosomique des gènes de récepteurs olfactifs

La comparaison des séquences des RO sur certains critères d'homologie permet de classer les RO de vertébrés en deux grands sous-ensembles de gènes. Le premier groupe regroupe les RO apparentés à ceux des poissons (classe I), alors que le second groupe contient les RO uniquement présents chez les animaux aériens (classe II) [23]. Chez l'être humain, il existe environ 340 gènes potentiellement fonctionnels et 300 pseudogènes. Les pseudogènes sont des gènes ayant subi des mutations invalidantes, qui rendent leur expression impossible ou altèrent la fonction des protéines exprimées. La comparaison des séquences montre que les RO humains peuvent être regroupés en 172 sous-familles dont les membres possèdent 60 % ou plus d'identité en séquence protéique [3]. Ce nombre élevé de sous-familles souligne la diversité de séquence des RO humains. Les gènes des RO se trouvent localisés sur 51 loci différents parmi 21 chromosomes différents. Les seuls chromosomes qui semblent ne pas contenir des gènes de RO sont les chromosomes 8, 20 et le chromosome Y [3]. Ceci démontre qu'il n'existe donc pas de dimorphisme sexuel au niveau de la génétique de ces récepteurs. Il faut souligner que la répartition des gènes des RO est loin d'être uniforme puisque seulement 6 chromosomes portent les 3/4 des gènes de RO.

### Évolution des récepteurs olfactifs

La comparaison du nombre et de la proportion des gènes et des pseudogènes au cours de l'évolution a été rendue possible grâce à la disponibilité des génomes séquencés [23]. Si l'on considère les gènes potentiellement fonctionnels (tableau I), on peut observer que les poissons possèdent une centaine de RO intacts et que le nombre de gènes fonctionnels est nettement plus élevé chez les vertébrés qui ont quitté le milieu aquatique. Ainsi, de 400 gènes chez un amphibien, le Xénope, le nombre de gènes de RO intacts atteint 872 chez le chien et 1 201 chez le rat [23]. Il est frappant de constater que lorsque les primates se sont redressés, de nombreux gènes olfactifs ont progressivement perdu leur fonction. Ainsi, le nombre de gènes de RO potentiellement fonctionnels n'est que de 339 chez l'Homme et 411 chez le chimpanzé. Il est vraisemblable que l'éloignement du sol, source de nombreuses odeurs, a fait perdre de l'importance à l'odorat au profit

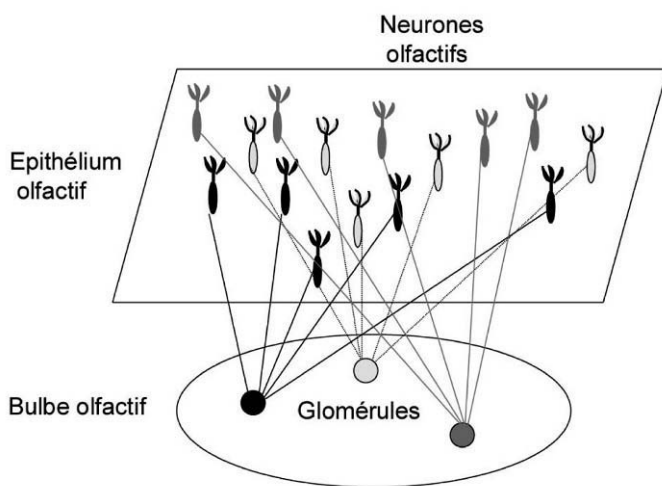


Figure 3.

Modèle de formation du patron d'activation dans le bulbe olfactif formé par un mécanisme combinatoire d'interaction odorant-récepteur. Les neurones de l'épithélium exprimant un récepteur donné convergent vers un glomérule donné du bulbe olfactif.

Tableau I.

Nombre de gènes fonctionnels et de pseudogènes codant des RO dans différentes espèces de vertébrés, d'après [3, 23].

	Poisson-zèbre	Xénope	Poulet	Souris	Rat	Chien	Chimpanzé	Homme
Gènes intacts	102	410	82	1 037	1 201	872	411	339
Pseudogènes	35	478	476	354	292	222	430	297
Nombre total de gènes	137	888	558	1 391	1 493	1 094	841	636





**de la vision.** Sans pression de sélection sur l'olfaction, une perte de fonctionnalité de nombreux gènes des RO serait responsable d'une évolution très rapide de ces gènes. On considère maintenant que ce sont les gènes des RO qui évoluent le plus vite dans l'espèce humaine. Cependant, la récente comparaison des génomes de l'Homme et du chimpanzé a montré qu'à côté de cette pseudogénéisation, un sous-ensemble de RO a évolué sous une pression de sélection positive, que ce soit chez le chimpanzé comme chez l'Homme, depuis la séparation de ces deux espèces [24], ce qui soutient l'hypothèse que l'olfaction a toujours un rôle biologique important dans notre espèce.

### Relations entre polymorphisme génétique et perception sensorielle

La perception olfactive humaine varie énormément d'un individu à un autre. Le polymorphisme nucléotidique des RO d'individus d'origine ethnique différente a fait l'objet d'une étude comparative. L'analyse de 51 gènes de RO dans ces populations (200 personnes) a démontré que les individus étaient tous différents (aucun ne possède la même distribution de gènes fonctionnels) et que certains gènes sont plus fréquemment invalidés dans une population que dans une autre [25]. Les gènes de RO apparaissent donc comme le cas le plus prononcé de diversité fonctionnelle du génome humain. Ces résultats suggèrent que des pressions de sélection différentes ont modelé les répertoires chimiosensoriels dans des populations distinctes. Cette diversité génétique peut expliquer les différences de sensibilité olfactive décrites entre populations.

Ce polymorphisme peut avoir un effet sur la perception sensorielle de certains composés. Ainsi, de grandes variations dans la perception de l'intensité odorante ou du caractère hédonique d'une odeur ont été décrites. Par exemple, l'androsténone (5alpha-androst-16-en-3-one), un odorant dérivé de la testostérone, est perçu variablement selon les individus : approximativement 50 % des adultes ne perçoivent aucune odeur lorsqu'ils sont exposés à cette molécule, même à forte concentration. En revanche, une proportion de 15 % des adultes détectent une odeur subtile, non gênante voire éventuellement plaisante (odeur sucrée ou florale). Enfin, les 35 % restants sont extrêmement sensibles à l'androsténone, à laquelle ils attribuent une odeur pestilentielle de sueur ou d'urine. Il a été montré récemment qu'une variation génétique du récepteur hOR7D4 est responsable en grande partie de ces différences de perception entre individus, que ce soit pour la valence hédonique (plaisant ou déplaisant) ou les variations d'intensité de perception [26]. De la même façon, les bases génétiques responsables d'une plus grande sensibilité (hyperosmie) à l'acide isovalérique ont été associées récemment à un polymorphisme du gène OR11H7P, même si d'autres mécanismes encore inconnus semblent être impliqués [27].

### Mécanismes périrécepteurs

Certains facteurs biologiques intrinsèques peuvent constituer une source très précoce de modulation perceptive dès les premiers stades de la détection olfactive. Ainsi des protéines de liaison aux odorants et des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ont été identifiées dans l'environnement des RO. Ces protéines pourraient jouer un

rôle important dans le transport, l'activation (ou l'inactivation) des récepteurs, la biotransformation ou l'élimination des molécules odorantes.

### Les protéines de liaison aux odorants

Les protéines de liaison aux odorants (OBP pour *odorant-binding proteins*) sont des petites protéines abondamment sécrétées dans le mucus nasal d'un grand nombre d'espèces, des insectes aux vertébrés, incluant l'être humain. Les OBP lient réversiblement les odorants avec des constantes de dissociation de l'ordre du micromolaire et sont de bonnes candidates pour transporter les odorants, qui sont généralement hydrophobes, au travers du mucus nasal aqueux vers les RO. À la différence de nombreuses OBP de vertébrés, qui présentent un spectre large de liaison, la seule OBP humaine connue à ce jour possède une spécificité de liaison étroite envers les aldéhydes, qu'ils soient aliphatiques ou aromatiques [28].

Bien que le rôle physiologique des OBP de vertébrés ne soit pas clairement établi, plusieurs hypothèses ont été proposées. Une implication dans la discrimination olfactive a été suggérée, en raison de la présence, dans le mucus de rat, de trois sous-types d'OBP possédant des spécificités de liaison complémentaires envers certaines classes d'odorants. En plus de leur activité de solubilisation des odorants, les OBP pourraient : 1) jouer un rôle de filtre ou de concentrateurs d'odorants dans le mucus, 2) éliminer les odorants après activation des RO ou 3) directement interagir avec les RO. L'implication des OBP dans le déclenchement de la réponse comportementale et le codage des odeurs a été démontrée récemment chez la drosophile [29].

### Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques

Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) ont pour rôle de permettre l'élimination des composés exogènes (ou xénobiotiques) en les rendant plus hydrophiles. Ce processus résulte de l'action coordonnée d'enzymes de phase I (notamment les monooxygénases à cytochrome P450 (CYPs) qui catalysent des réactions d'hydroxylation), d'enzymes de phases II, les transférases, qui conjuguent les métabolites issus de la phase I avec des molécules endogènes polaires, et de transporteurs membranaires de phase III qui favorisent l'excrétion cellulaire des métabolites formés. Bien que majoritairement exprimées dans le foie, de nombreuses EMX ont été mises en évidence dans les tissus extra-hépatiques. Ainsi, certaines isoformes de CYPs et de transférases s'expriment spécifiquement, et de manière importante, dans l'épithélium olfactif de mammifère (CYP2A3, CYP2G1, UDP-Glucuronosyltransférase 2A1, etc.). Ces enzymes ont été localisées dans les cellules sustentaculaires, les glandes de Bowman ainsi que dans les cils des neurones olfactifs.

Outre un rôle probable de protection du cerveau contre les contaminants inhalés, on soupçonne une implication de ces enzymes dans l'olfaction. En tant que molécules exogènes, les molécules odorantes sont des substrats potentiels des EMX olfactives. Le métabolisme des molécules odorantes peut avoir pour but d'éviter la saturation des récepteurs, permettant au système sensoriel de maintenir une sensibilité maximale. La métabolisation pourrait également induire des modifications structurales des molécules inhalées, transformant des molécules non odorantes en molécules odorantes. À ce jour, ces mécanismes res-

tent hypothétiques en l'absence d'études fonctionnelles démontrant explicitement l'impact de ces enzymes sur le signal olfactif. Quelques études suggèrent toutefois un rôle des EMX dans les événements périrécepteurs. Il a ainsi été montré, *in vitro*, que des molécules odorantes glucurono-conjuguées n'induisent plus l'activation de l'adénylate cyclase, acteur de la transduction du signal olfactif [30]. Cette observation est confortée par une étude démontrant que des molécules faiblement glucurono-conjuguées induisent une plus forte activité au niveau du bulbe olfactif de rat que des molécules fortement conjuguées [31]. La mise en évidence, dans la muqueuse olfactive, de zones exprimant à la fois une glutathion S-transférase et des récepteurs olfactifs renforce l'hypothèse du rôle des EMX dans la physiologie olfactive [32].

## Conclusion

La convergence d'études moléculaires, cellulaires et neurophysiologiques a permis de proposer un modèle de perception des molécules odorantes au niveau périphérique. Bien que la majorité des RO soient encore orphelins, nous savons que si l'odorat possède des capacités analytiques, c'est avant tout un sens synthétique qui permet la reconnaissance rapide d'un ensemble chimiquement complexe de molécules odorantes. Cette reconnaissance, qui entraîne l'émergence de l'odeur en tant que perception, repose sur une activation combinatoire peu spécifique d'un ensemble de RO. L'intégration sensorielle dès le niveau périphérique empêche de distinguer un mélange d'odorants d'un mélange d'odotopes. C'est vraisemblablement pourquoi même les nez les plus entraînés ont la plus grande difficulté à identifier la totalité des composants d'un mélange de plus de trois composants purs [33]. En revanche, grâce à sa nature combinatoire, ce système possède un avantage considérable car il autorise une adaptation à la détection de toute nouvelle molécule.

La diversité génétique interindividuelle considérable des RO est vraisemblablement à l'origine de certaines anosmies spécifiques. D'une façon plus large, elle peut contribuer à expliquer nos différences en matière de perception sensorielle des aliments et de préférence vis-à-vis de certains d'entre eux et, de ce fait, la diversité de nos comportements alimentaires. De même, la variabilité des populations liée à la ségrégation des gènes des RO, explique probablement pourquoi l'industrie agroalimentaire est contrainte de développer des produits ciblant certaines populations. À cette variabilité génétique s'ajoute une variabilité culturelle qui, on le sait, prend son origine dès le plus jeune âge et est liée à l'exposition et à l'apprentissage.

## Résumé

La première étape de la détection olfactive implique l'activation de récepteurs olfactifs par les molécules odorantes. Ces récepteurs sont des protéines membranaires contenues dans la membrane des cils portés par les neurones sensoriels olfactifs localisés dans l'épithélium olfactif. Le codage de l'odeur résulte de l'activation combinatoire d'un ensemble de récepteurs et repose sur leur expression clonale. La connectique neuronale aboutit à la formation, dans le cortex, d'une image sensorielle olfactive qui est perçue

consciemment en tant qu'odeur. Ce système combinatoire permet, avec seulement environ 340 récepteurs différents, de discriminer des myriades de molécules odorantes naturelles ou non (nouvelles saveurs culinaires, molécules de synthèse, etc.). L'extrême diversité des génomes olfactifs chez l'être humain peut contribuer à expliquer des différences de comportements alimentaires.

**Mots-clés :** Codage olfactif – Évolution – Odeur – Olfaction – Récepteurs olfactifs – Mélanges d'odorants.

## Abstract

*The first step of the olfactory detection involves the activation by odorants of olfactory receptors, which are membrane proteins embedded in the membrane of olfactory neurons. Odour coding results from the combinatory activation of a set of receptors and rests on their clonal expression. Neuronal olfactory connexion leads to the formation, in the cortex, of a specific sensory map, which gives rise to the odor perception. This combinatorial system allows, with approximately 340 different receptors, to discriminate myriads of odorants that are natural or not (new cooking flavours, synthetic chemicals...). The extreme olfactory genome diversity in human beings may explain different food behaviours.*

**Key-words:** Evolution – Olfaction – Odour – Odour coding – Olfactory receptors – Odorant mixtures.

## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt en rapport au contenu de cet article.

## Bibliographie

- [1] Shepherd G.M. – The human sense of smell: are we better than we think? *PLoS Biol.*, 2004, **2**, E146.
- [2] Buck L., Axel R. – A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odour recognition. *Cell*, 1991, **65**, 175-187.
- [3] Malnic B., Godfrey P.A., Buck L.B. – The human olfactory receptor gene family. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 2004, **101**, 2584-2589.
- [4] Cherezov V., Rosenbaum D.M., Hanson M.A. *et al.* – High-resolution crystal structure of an engineered human beta2-adrenergic G protein-coupled receptor. *Science*, 2007, **318**, 1258-1265.
- [5] Zhao H., Firestein S. – Vertebrate odorant receptors. *Cell Mol. Life Sci.*, 1999, **56**, 647-659.
- [6] Man O., Gilad Y., Lancet D. – Prediction of the odorant binding site of olfactory receptor proteins by human-mouse comparisons. *Protein Sci.*, 2004, **13**, 240-254.
- [7] Abaffy T., Malhotra A., Luetje C.W. – The molecular basis for ligand specificity in a mouse olfactory receptor: a network of functionally important residues. *J. Biol. Chem.*, 2007, **282**, 1216-1224.
- [8] Ross E.M., Wilkie T.M. – GTPase-activating proteins for heterotrimeric G proteins: regulators of G protein signalling (RGS) and RGS-like proteins. *Annu. Rev. Biochem.*, 2000, **69**, 795-827.
- [9] Mombaerts P. – Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors. *Science*, 1999, **286**, 707-711.

- [10] Paysan J., Breer H. – Molecular physiology of odour detection: current views. *Pflugers Arch.*, 2001, **441**, 579-586.
- [11] Zhao H., Ivic L., Otaki J.M., Hashimoto M., Mikoshiba K., Firestein S. – Functional expression of a mammalian odorant receptor. *Science*, 1998, **279**, 237-242.
- [12] Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B. – Combinatorial receptor codes for odours. *Cell*, 1999, **96**, 713-723.
- [13] Kajiya K., Inaki K., Tanaka M., Haga T., Kataoka H., Touhara K. – Molecular bases of odour discrimination: reconstitution of olfactory receptors that recognize overlapping sets of odorants. *J. Neurosci.*, 2001, **21**, 6018-6025.
- [14] Sanz G., Schlegel C., Pernollet J.-C., Briand L. – Comparison of odorant specificity of two human olfactory receptors from different phylogenetic classes and evidence of antagonism. *Chem. Senses*, 2005, **30**, 69-80.
- [15] Krautwurst D., Yau K.W., Reed R.R. – Identification of ligands for olfactory receptors by functional expression of a receptor library. *Cell*, 1998, **95**, 917-926.
- [16] Katada S., Hirokawa T., Oka Y., Suwa M., Touhara K. – Structural basis for a broad but selective ligand spectrum of a mouse olfactory receptor: mapping the odorant-binding site. *J. Neurosci.* 2005, **25**, 1806-1815.
- [17] Duchamp-Viret P., Chaput M.A., Duchamp A. – Odour response properties of rat olfactory receptor neurons. *Science*, 1999, **284**, 2171-2174.
- [18] Araneda R.C., Kini A.D., Firestein S. – The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nat. Neurosci.*, 2000, **3**, 1248-1255.
- [19] Spehr M., Gisselmann G., Poplawski A. *et al.* – Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science*, 2003, **299**, 2054-2058.
- [20] Spehr M., Schwane K., Heilmann S., Gisselmann G., Hummel T., Hatt H. – Dual capacity of a human olfactory receptor. *Curr. Biol.*, 2004, **14**, 832-833.
- [21] Serizawa S., Ishii T., Nakatani H. *et al.* – Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes. *Nat. Neurosci.*, 2000, **3**, 687-693.
- [22] Zou Z., Horowitz L.F., Montmayeur J.P., Snapper S., Buck L.B. – Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature*, 2001, **414**, 173-179.
- [23] Niimura Y., Nei M. – Evolutionary dynamics of olfactory and other chemosensory receptor genes in vertebrates. *J. Hum. Genet.*, 2006, **51**, 505-517.
- [24] Rouquier S., Blancher A., Giorgi D. – The olfactory receptor gene repertoire in primates and mouse: evidence for reduction of the functional fraction in primates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2000, **97**, 2870-2874.
- [25] Menashe I., Man O., Lancet D., Gilad Y. – Different noses for different people. *Nat. Genet.*, 2003, **34**, 143-144.
- [26] Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L.B., Matsunami H. – Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*, 2007, **449**, 468-472.
- [27] Menashe I., Abaffy T., Hasin Y. *et al.* – Genetic elucidation of human hyperosmia to isovaleric acid. *PLoS Biol.*, 2007, **5**, e284.
- [28] Briand L., Eloit C., Nespoulous C. *et al.* – Evidence of an odorant-binding protein in the human olfactory mucus: location, structural characterization, and odorant-binding properties. *Biochemistry*, 2002, **41**, 7241-7252.
- [29] Laughlin J.D., Ha T.S., Jones D.N., Smith D.P. – Activation of pheromone-sensitive neurons is mediated by conformational activation of pheromone-binding protein. *Cell*, 2008, **133**, 1255-1265.
- [30] Lazard D., Zupko K., Poria Y. *et al.* – Odorant signal termination by olfactory UDP glucuronosyl transferase. *Nature*, 1991, **349**, 790-793.
- [31] Leclerc S., Heydel J.M., Amossé V., *et al.* – Glucuronidation of odorant molecules in the rat olfactory system: activity, expression and age-linked modifications of UDP-glucuronosyltransferase isoforms, UGT1A6 and UGT2A1, and relation to mitral cell activity. *Brain Res. Mol.*, 2002, **107**, 201-213.
- [32] Whitby-Logan G.K., Weech M., Walters E. – Zonal expression and activity of glutathione S-transferase enzymes in the mouse olfactory mucosa. *Brain Res.*, 2004, **995**, 151-157.
- [33] Laing D.G., Francis G.W. – The capacity of humans to identify odors in mixtures. *Physiol. Behav.*, 1989, **46**, 809-814.