

De la molécule à l'odeur

Les bases moléculaires des premières étapes de l'olfaction

Uwe J. Meierhenrich, Jérôme Golebiowski, Xavier Fernandez et Daniel Cabrol-Bass

Résumé

Le prix Nobel 2004 de physiologie ou de médecine est venu récompenser les travaux de deux chercheurs américains, Richard Axel et Linda Buck, pour leur découverte en 1991 de la famille de gènes des récepteurs olfactifs et des premiers niveaux de traitement de l'information par le système olfactif. Nous utilisons le coup de projecteur ainsi donné aux recherches sur l'olfaction pour faire le point sur les avancées récentes qui débouchent sur une meilleure compréhension des aspects moléculaires de la chimioréception. Les disciplines mobilisées vont de la chimie aux sciences cognitives et sociales, en passant par la biologie moléculaire, la physiologie et la neurophysiologie. Partant de la molécule, nous rappelons dans une première partie ce qu'ont été les approches classiques de type relation structure moléculaire/odeur. Ensuite, afin de mieux cerner la chimioréception liée au sens de l'odorat, nous décrivons la physiologie du système olfactif et les interactions entre les molécules odorantes et leurs récepteurs protéiniques, en insistant sur l'aspect combinatoire de ces interactions et le codage de l'odeur qui en résulte. Dans une dernière partie, nous discutons des conséquences pour la communauté des chimistes des connaissances récemment acquises sur l'olfaction, en envisageant quelques-unes de leurs applications potentielles. Ce domaine de recherche fondamentale, nécessairement interdisciplinaire, se révèle potentiellement porteur de nombreuses applications pratiques dans lesquelles les chimistes de spécialités variées ont un rôle important à jouer.

Mots-clés

Odeur, olfaction, arômes, parfums, chimie bio-organique.

Abstract

From a molecule towards an odour: the molecular basis of the first olfactory steps

The 2004 Nobel Prize in medicine or physiology awarded the 1991 discovery of the American scientists Richard Axel and Linda Buck on the olfactory receptor gene family and the first levels of data processing by the olfactory system. We take the opportunity of this highlight given to researches devoted to the study of olfaction to get a progress report, originating a better knowledge of the molecular aspects of chemoreception, from chemistry to cognitive sciences, through molecular biology, physiology and neurophysiology. Starting with the description of odorant molecules, we recall the first classical approaches, such as odour/structure relationships. In order to tackle the chemoreception of the sense of smell, we will then describe the olfactory system's physiology and the interaction between odorants and receptors, focusing more particularly on the resulting combinatorial aspects of the coding scheme. Finally, we discuss the consequences on the chemists' community of the knowledge recently acquired about olfaction, predicting some potential applications. Such a multi-disciplinary and fundamental field of research could potentially originate numerous applications, where chemists of all specialities will have to play a crucial role.

Keywords

Odour, olfaction, flavour, fragrance, scent, bio-organic chemistry.

L'olfaction, un sens longtemps méconnu

L'étude scientifique des sens chimiques que sont l'odorat et le goût a été longtemps négligée par rapport à celle de la vue et de l'ouïe. On peut trouver diverses explications à ce retard. L'Homme communique d'abord par la parole et par le signe. L'odorat a souvent été considéré comme un sens mineur, ramenant l'Homme à son animalité. Les déficients auditifs ou visuels souffrent d'un handicap reconnu par la société et pris en charge médicalement ; il n'en est pas de même des altérations de l'odorat ou du goût. Ceci se traduit même au niveau du vocabulaire, puisque tout le monde sait ce qu'est la surdité et la cécité, mais peu de gens sauront vous dire ce que signifient anosmie* et agueusie*.

La deuxième raison relève de l'anatomie. Les organes récepteurs de la vue et de l'ouïe sont beaucoup plus facile-

ment identifiables et accessibles à l'investigation anatomique que ne le sont la muqueuse olfactive et les papilles gustatives. On en est même encore à discuter de l'existence et du caractère fonctionnel chez l'Homme d'une deuxième voie de réception olfactive par l'organe voméronasal*.

La troisième raison, et peut-être la plus importante, tient à la nature chimique des stimuli. La lumière et le son, en tant que phénomènes vibratoires, se laissent facilement décrire et caractériser par des grandeurs physiques simples (fréquence, intensité et polarisation). Il n'en est pas de même d'un effluve odorant qui peut être constitué d'un grand nombre de substances chimiques à des concentrations parfois extrêmement faibles. Même en se limitant à des composés purs, une molécule ne se laisse pas caractériser aussi simplement par quelques paramètres.

Heureusement, les pratiques précèdent toujours les savoirs formalisés. Depuis l'Antiquité, les parfumeurs,

Glossaire

Adénylate cyclase : protéine membranaire localisée dans la demi-membrane interne de la membrane plasmique qui produit l'adénine monophosphate cyclique (AMPc*) à partir de l'adénine triphosphate (ATP).

Agoniste : substance qui se fixe sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence et qui produit, au moins en partie, les mêmes effets.

Ageusie : diminution marquée ou perte totale du sens gustatif.

AMPc : l'adénine monophosphate cyclique joue le rôle de second messager dans la transmission aboutissant à l'ouverture des canaux ioniques à calcium.

Amygdale : petite structure localisée dans les profondeurs de chaque lobe temporal du cerveau dont la fonction essentielle est d'attribuer une signification émotionnelle aux stimuli sensoriels qui lui parviennent du monde extérieur (définition adaptée du *Grand Dictionnaire Terminologique* de l'Office québécois de la langue française).

Anosmie : diminution ou perte complète de l'odorat.

Anosmie spécifique ou partielle : inaptitude à percevoir une odeur déterminée, alors que d'autres odeurs sont normalement perçues. La plus répandue concerne l'odeur musquée ; elle affecte environ 10 % de la population.

Axone : prolongement cytoplasmique unique du neurone qui assure la conduction de l'influx nerveux à partir du corps cellulaire.

Cacosmie : perception d'une odeur désagréable, réelle ou imaginaire, d'origine infectieuse, neurologique ou hallucinatoire.

Chimiotaxie : réaction de locomotion orientée et obligatoire d'organismes mobiles, déclenchée et entretenue par une substance chimique diffusant dans le milieu, et s'effectuant soit dans sa direction (chimiotaxie positive), soit dans la direction opposée (chimiotaxie négative) (définition adaptée du *Grand Dictionnaire Terminologique* de l'Office québécois de la langue française).

Dendrite : prolongement cytoplasmique court et ramifié du neurone qui assure la réception des influx nerveux. Dans les neurones olfactifs, la dendrite se compose d'une touffe de cils qui sont porteurs des récepteurs olfactifs.

Électroencéphalographie (EEG) : elle mesure l'activité électrique générée par les neurones grâce à des électrodes collées à la surface du cuir chevelu. Elle détecte donc l'activité neuronale globale et continue du cerveau.

Épithélium olfactif : tissu non vascularisé constitué d'une couche de cellules collées les unes aux autres, sans espace ni liquide interstitiels, qui recouvre et protège une surface d'environ 2,5 cm² de la partie supérieure de la cavité nasale. Outre les neurones olfactifs qui portent les récepteurs, l'épithélium olfactif comporte des cellules de soutien qui maintiennent les neurones et les cellules basales qui, par maturation, vont renouveler les neurones olfactifs. L'épithélium comporte également des glandes qui sécrètent le mucus olfactif.

Ethmoïde (os) : lame osseuse fine criblée de petits trous séparant les fosses nasales et les bulbes olfactifs qui sont des structures latéralisées spécialisées du cerveau.

Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) : elle s'appuie (tout comme la TEP) sur les modifications locales et transitoires du débit sanguin induit par les fonctions cognitives. Or l'hémoglobine, cette protéine possédant un atome de fer qui transporte l'oxygène, a des propriétés magnétiques différentes selon qu'elle transporte de l'oxygène ou qu'elle en a été débarrassée par la consommation des neurones les plus actifs. C'est la concentration de désoxy-hémoglobine (l'hémoglobine débarrassée de son oxygène) que l'IRMf va détecter. En effet, cette molécule a la propriété d'être paramagnétique : sa présence engendre dans son voisinage une faible perturbation du champ magnétique. Sans entrer dans les détails, mentionnons que l'augmentation du débit sanguin cérébral dans une région plus active du cerveau est toujours supérieure à la demande d'oxygène accrue de cette région. Par conséquent, c'est la baisse du taux de désoxy-hémoglobine (diluée dans un plus grand volume de sang

oxygéné) que l'IRMf va faire correspondre à une augmentation de l'activité de cette région. En soustrayant par la suite l'intensité des différentes régions de cette image d'une autre qui a été préalablement enregistrée avant la tâche à accomplir, on observe une différence dans certaines zones qui « s'allument » aux régions les plus irriguées et donc les plus actives au niveau de l'activité neuronale (définition adaptée en copyleft de <http://www.lecerveau.mcgill.ca/>).

Limbique (système) : on regroupe souvent un ensemble de structures du cerveau sous l'appellation de « système limbique ». Ce système est impliqué dans l'olfaction, les émotions, les apprentissages et la mémoire (définition adaptée du *Grand Dictionnaire Terminologique* de l'Office québécois de la langue française).

Lipophile : se dit d'une substance présentant une affinité avec des phases ou molécules non polaires.

Magnétoencéphalographie (MEG) : comme l'EEG, elle enregistre les oscillations neuronales du cerveau, mais elle le fait par l'entremise des faibles champs magnétiques émis par cette activité, plutôt que par leur champ électrique (définition adaptée du *Grand Dictionnaire Terminologique* de l'Office québécois de la langue française).

Musc : matière très odorante qui est la sécrétion du Chevroton porte-musc et dont l'élément odorant le plus important est la Muscone. Le musc était employé en parfumerie non seulement pour son odeur, mais aussi en tant que fixateur. L'espèce étant protégée, le musc naturel a été remplacé par d'autres substances naturelles ou de synthèse. Par extension, toute substance ayant une odeur analogue.

Odotope ou olfactophore : modèle décrivant la disposition spatiale relative d'éléments moléculaires qui déterminent l'odeur d'une classe de molécules (pas représenté sur la figure 2).

Organe voméronasal (ou organe de Jacobson) : organe secondaire de la réception olfactive des phéromones, bien identifié chez certaines espèces (reptiles, insectes). Chez l'Homme, il semblerait exister sous forme vestigiale et son caractère fonctionnel est controversé.

Protéine G : protéine intramembranaire constituée de trois sous-unités dénommées α , β et γ . Lorsque le récepteur olfactif transmembranaire est activé par l'odorant, il provoque la libération de la sous-unité α de la protéine G qui va à son tour activer l'adénylate cyclase*.

Reconnaissance de formes : méthodes d'analyse d'un ensemble de données (e.g. une image) afin d'y retrouver des « formes », i.e. des configurations prédéterminées, comme des phonèmes (reconnaissance de la parole) ou des lettres (reconnaissance de caractères). Dans le contexte, il s'agirait de reconnaître des formes d'activation des glomérules qui correspondraient à des odeurs.

Réseaux de neurones artificiels (ou réseaux neuromimétiques) : structure de traitement informatique qui s'inspire du mode de fonctionnement des neurones biologiques. Une de leurs caractéristiques est de pouvoir élaborer des modèles non linéaires par auto-apprentissage sur un ensemble d'exemples.

Tomographie par émission de positon (TEP) : elle s'appuie (tout comme l'IRMf) sur les modifications locales et transitoires du débit sanguin induit par les fonctions cognitives. Quand un groupe de neurones devient plus actif, une vasodilatation locale des capillaires sanguins cérébraux se produit pour amener davantage de sang, et donc d'oxygène, vers ces régions plus actives. Lors d'une TEP, on injecte au patient une solution contenant un élément radioactif qui peut être l'eau elle-même ou du glucose radioactif par exemple. Davantage de radioactivité sera donc émise par les zones cérébrales les plus actives (définition adaptée du *Grand Dictionnaire Terminologique* de l'Office québécois de la langue française).

Voie rétronasale : les composés volatils des aliments mis en bouche atteignent la muqueuse olfactive en passant par l'arrière bouche. C'est la voie rétronasale par opposition à la voie directe (ou orthonasale) de l'air inhalé par les narines.

comme les cuisiniers, ont développé leur art sans attendre l'avènement de la chimie moderne, de la physiologie, de la neurophysiologie, de la biologie moléculaire, de la psychologie et autres sciences cognitives et sociales, toutes sciences qui concourent aujourd'hui à l'étude des sens chimiques. Cependant, sur le plan technique, ce sont bien les découvertes et innovations dans les méthodes d'extraction, d'analyse et de caractérisation, ainsi que les progrès de la chimie de synthèse, qui ont été les facteurs décisifs des évolutions considérables ayant permis au secteur des arômes et des parfums de devenir une industrie mondiale représentant plusieurs milliards de dollars de chiffre d'affaires⁽¹⁾.

Depuis un peu plus d'une quinzaine d'années, l'étude de l'olfaction a connu un regain d'intérêt considérable. La publication en 1991 par Buck et Axel de la famille de gènes qui codent pour les récepteurs olfactifs [1] a ouvert la voie à de nombreux travaux abordant l'olfaction par des approches très diversifiées. Le prix Nobel 2004 de physiologie ou médecine est venu récompenser l'ensemble de leurs contributions et a donné pour le grand public un coup de projecteur sur les avancées qu'elles ont permis [2]. Ce regain d'intérêt pour ces deux sens réjouit les médecins qui ont toujours accordé à l'exploration du goût et de l'odorat une valeur sémiologique capitale pour orienter le diagnostic des atteintes neurologiques. C'est par exemple le cas de l'anosmie* brutale provoquée par la fracture de la lame criblée (os situé à la base du crâne) ou de l'anosmie progressive pouvant signaler le développement d'un cancer du rhinopharynx ou les premiers stades de la maladie d'Alzheimer. Des kits de substances odorantes sont d'ailleurs disponibles pour le dépistage de cette maladie. On peut aussi signaler que les cacosmies* et hallucinations peuvent être les signes d'une épilepsie partielle méconnue.

Ces découvertes bouleversent les idées quelque peu simplistes que l'on pouvait avoir sur le mode d'action des molécules odorantes. Pourtant, les chimistes travaillant dans le secteur des arômes et parfums ont toujours cherché à relier l'odeur des composés qu'ils isolaient ou synthétisaient à leur structure moléculaire, sans pouvoir s'appuyer sur une connaissance précise des récepteurs et des interactions mises en jeu.

Dans cet article, nous présenterons rapidement les théories qui ont été développées à cet effet. Puis nous décrirons les différentes étapes de la perception des odeurs en nous focalisant sur l'aspect moléculaire de la chimioréception, avant d'en analyser les conséquences pour le chimiste aromaticien ou parfumeur.

Les relations structure/odeur : succès et échecs

Pour qu'une substance possède des propriétés odorantes, il faut qu'elle ait un poids moléculaire modéré, une polarité faible, une certaine solubilité dans l'eau, une pression de vapeur et un caractère lipophile* élevés. En revanche, il n'est pas nécessaire qu'elle possède de groupes fonctionnels particuliers ou qu'elle soit

réactive chimiquement [3]. Néanmoins, la présence de certains groupes fonctionnels confère aux molécules qui les portent une odeur spécifique. Le cas du groupe S-H est bien connu à cet égard : les thiols ont une odeur facilement reconnaissable. En fait, presque toutes les substances volatiles sont odorantes et il est remarquable de constater que l'on n'ait pas reporté deux molécules différentes ayant des odeurs strictement identiques. Le paradigme selon lequel toutes les propriétés d'une substance chimique seraient *in fine* déterminées par leur structure moléculaire a conduit tout naturellement à de nombreuses études qualitatives et semi-quantitatives pour tenter d'établir des relations entre structures et odeurs, en suivant des approches semblables à celles qui avaient fait leurs preuves dans l'étude des relations structure/activité largement explorées pour leurs applications en chimie médicinale.

L'étude qualitative des relations structure/odeur montre que, dans de nombreuses séries, les molécules de structure similaire ont des odeurs voisines, bien que distinguables. Cependant, cette observation n'est pas générale et on connaît de nombreux cas pour lesquels de petites modifications structurales peuvent entraîner des perceptions olfactives totalement différentes. Inversement, des structures très différentes peuvent présenter des odeurs similaires (c'est le cas en particulier de certains macrocycles et des composés nitrés à odeur de musc*). Les *tableaux I, II et III* donnent quelques exemples de ces situations.

Par ailleurs, le fait qu'un grand nombre de couples d'énantiomères aient des odeurs différentes montre

Tableau I - Exemples de composés présentant des structures proches et des odeurs voisines (d'après [37]).

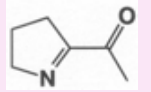
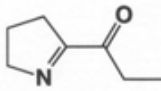
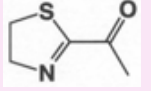
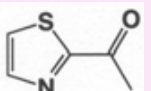

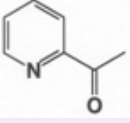
Nom	Structure	Seuil de perception * $\mu\text{g}/\text{kg}$ dans l'eau	Odeur
2-acétyl-1-pyrroline		0,1	grillé, eau, pop-corn
2-propionyl-1-pyrroline		0,1	grillé, pop-corn
2-acétyl-thiazoline		1,3	pop-corn
2-acétyl-thiazole		10	céréales, pop-corn
2-acétyl-tétrahydropyridine		1,6	grillé, pain cuit, pop-corn
2-acétyl-pyridine		19	grillé, pain cuit

Tableau II - Exemples de composés possédant des structures proches et des propriétés olfactives différentes (d'après [38]).

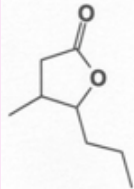
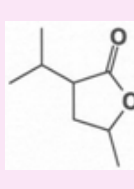
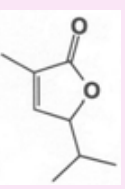
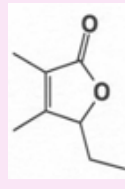
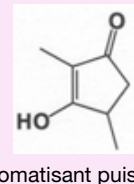
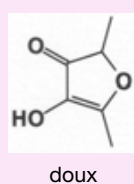
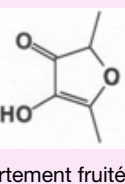
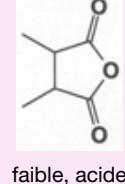

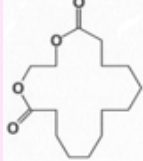
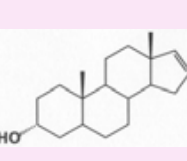
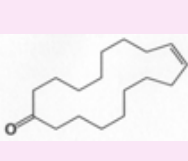
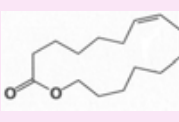
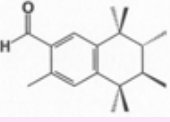
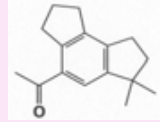
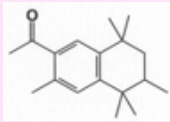
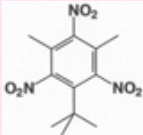
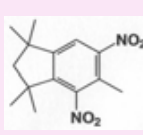
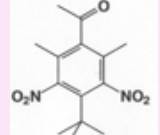
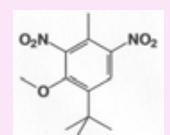
			
noix de coco	menthée	herbacée	épicée
			
aromatisant puissant bouillon cube	doux	fortement fruité, framboise	faible, acide

Tableau III - Exemples de composés à odeur de musc ayant des structures très différentes.

			
(R)-muscone	Brassylate d'éthyle	α-androsténol	Civetone
			
Ambrettolide	Vulcanolide	Hydrindacene	Fixolide® (Givaudan Roure)
			
Musc xylol	Moskène	Musc cétone	Musc Ambrette

l'importance de la structure tridimensionnelle des odorants. Mais cette différenciation stéréochimique n'est pas générale et la plupart des stéréoisomères sont décrits comme ayant des odeurs proches, tandis que d'autres ne se distinguent que par leur seuil de perception. Il faut signaler à ce propos la grande difficulté expérimentale que l'on rencontre pour caractériser sans ambiguïté l'odeur de deux énantiomères, malgré les progrès récents dans les méthodes de séparation énantiométrique [4]. Le *tableau IV* rassemble quelques exemples d'énantiomères ayant des odeurs différentes. Pour une liste plus complète, voir [5] ou consulter le site <http://www.leffingwell.com/chirality/chirality.htm>

La complexité du problème posé par l'association entre structure de l'odorant et perception olfactive apparaît donc de manière éclatante au travers de ces quelques exemples.

Au cours des trente dernières années, de nombreuses théories ont été avancées au sujet du mode d'interaction entre les molécules odorantes et les neurones olfactifs. Citons sans développer : la théorie vibrationnelle originellement avancée par Dyson [6] et reprise par Wright [7], celle de la diffusion des molécules odorantes au travers de la membrane [8] ; d'autres auteurs invoquent un effet de polarisation [9] ou

piézo-électrique [10], ou bien encore la complexation avec les caroténoïdes présents dans l'épithélium [11] et l'analogie chromatographique [12]. Récemment, la théorie vibrationnelle primitive de Dyson et Wright a été revisitée par Turin sous le nom de théorie vibrationnelle à effet tunnel [13]. Cette dernière, très controversée, conduit à un modèle prédictif de l'odeur dont les performances demandent encore à être validées sur un plus grand nombre d'exemples appartenant à des catégories de molécules et d'odeurs plus diversifiées. Mais ce sont indiscutablement les modèles stériques, dérivés des idées avancées par Montcrieff dès 1949 [14], puis reprises et développées plus tard par Amoore [15], qui ont été les plus fructueuses dans la recherche de relations entre structures et odeurs. Se basant sur la fréquence et la similitude des descripteurs employés par les chimistes pour caractériser les odeurs des substances chimiques pures, Amoore classe les odeurs en sept odeurs primaires : étherée, camphrée, menthée, florale, putride et piquante, auxquelles il associe la forme générale des molécules ayant cette odeur [16]. La découverte des anosmies spécifiques* pouvait laisser penser que cette anomalie était liée à la déficience d'expression des récepteurs caractérisés par leur complémentarité avec les formes moléculaires correspondantes. On pourrait donc associer les odeurs primaires aux anosmies spécifiques. Au fil des années, on a mis en évidence de plus en plus d'anosmies spécifiques, leur nombre passant de 7 à environ 90 vers la fin des années 80. Ce nombre élevé faisait perdre beaucoup d'intérêt à la théorie des odeurs primaires. Il n'en reste pas moins que l'idée selon laquelle l'odeur d'une molécule est liée, de manière plus ou moins complexe, à sa structure spatiale, est à la base des très nombreuses études des relations structure/odeur réalisées ces vingt-cinq dernières années [17].

Plus récemment a été introduit le concept d'odotope ou olfactophore* [18]. Un olfactophore décrit la disposition spatiale relative des groupes susceptibles d'interagir avec les récepteurs olfactifs. Ces groupes ne sont pas définis de manière stricte, mais au contraire en termes généraux de type d'interaction (donneur ou accepteur de liaison hydrogène, site hydrophobe, région polarisable, zone stériquement interdite, etc.). Ces modèles sont construits sans nécessiter la connaissance préalable du récepteur, en comparant les structures de séries de molécules ayant des odeurs semblables. Il faut donc construire un olfactophore pour chaque odeur ou classe d'odeurs. L'hypothèse sous-jacente est donc bien qu'à une odeur ou classe d'odeurs correspond un récepteur dont les particularités du site d'interaction peuvent être déduites de l'examen des caractéristiques structurales communes des molécules qui possèdent cette odeur. C'est ainsi qu'ont été développés des modèles simplifiés faisant intervenir des liaisons hydrogène et des forces de dispersion [19]. Les olfactophores se sont révélés des outils utiles pour la conception assistée par ordinateur de nouveaux odorants [18] ayant des odeurs particulières (comme par exemple les odeurs de muscs*, d'amande amère, de santal, d'ambre gris). Le premier composé dont la structure a été conçue sur ces bases semble être la Koavone® (*E*)-3,4,5,6,6-pentaméthylhept-3-en-2-one, qui a une odeur semblable à la 8-méthyl-β-ionone (citée par Ohloff [3]) (*figure 1*).

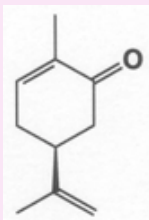
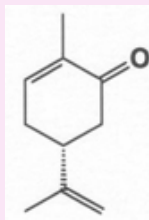
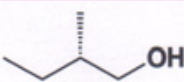
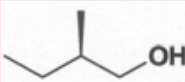
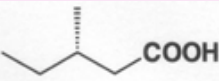
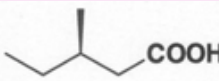
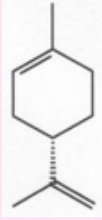
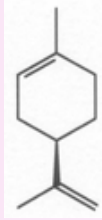
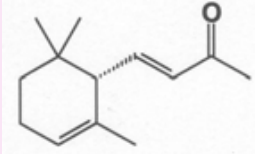
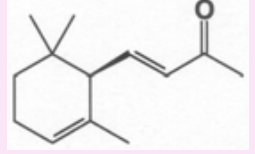
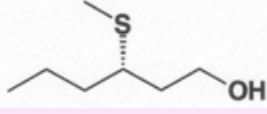
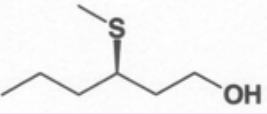
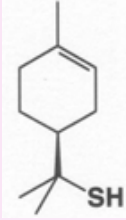
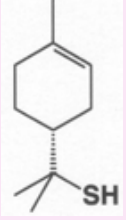
Cependant, il subsiste de nombreuses exceptions et désaccords et de multiples questions restent sans réponses satisfaisantes [3, 20]. Certaines classes d'odeur n'ont pas permis d'établir de relations fiables. L'examen de la littérature est à cet égard décevant car il est bien connu que l'on ne publie pas facilement les études qui n'ont pas abouti à des résultats jugés positivement. Il s'avère encore aujourd'hui impossible de prédire l'odeur d'une molécule à partir de sa structure chimique avec un degré de fiabilité satisfaisant.

Ceci n'est pas pour surprendre. En effet, l'établissement des relations structure/odeur est par nature plus complexe que celui des relations structure/activité. Un aspect important du problème tient au fait que la « réponse » n'est pas une propriété physique ou une activité biologique mesurable, mais une perception qui ne peut être que décrite qualitativement par le sujet humain. La question pourrait également être abordée de deux autres points de vue : d'une part, les effets physiologiques induits par les odeurs et, d'autre part, les aspects cognitifs et linguistiques liés à la dénomination des odeurs. Les premiers sont susceptibles d'être observés et mesurés en situation expérimentale par de nombreuses techniques, les seconds relèvent des sciences humaines. Si l'on se limite à notre propos, on doit mentionner la pauvreté bien connue de notre vocabulaire quand il s'agit de décrire les odeurs [21]. Malgré les efforts de standardisation pour aboutir à une description plus objective de celles-ci [22], les réponses ne se laissent pas facilement classer en catégories stables parfaitement différenciées. Il s'avère que l'espace olfactif est un espace multidimensionnel complexe dans lequel les catégories ne s'organisent pas de manière hiérarchique [23]. Il est dès lors compréhensible que l'on ne parvienne à établir des relations structure/odeur efficaces que pour les classes d'odeurs les mieux définies faisant l'objet d'un large consensus.

Bien que ce ne soit pas toujours formellement affirmé, l'établissement des relations structure/odeur repose sur le pari méthodologique qu'il serait possible d'élaborer un modèle faisant correspondre une description de la structure de l'odorant (et/ou de ses caractéristiques moléculaires) à une catégorisation de la perception olfactive, en faisant l'économie de la connaissance de l'ensemble des niveaux d'organisation du système

olfactif. Or, du transport des molécules odorantes vers l'épithélium olfactif*, où se trouvent localisés les neurones spécialisés porteurs des récepteurs olfactifs, jusqu'à la perception de l'odeur et ses conséquences affectives, cognitives et comportementales, les niveaux d'interaction et

Tableau IV - Exemples d'énantiomères ayant des odeurs différentes (d'après [39]).

	
(4S)-(+)-carvone herbacée, graines de carvi	(4R)-(-)-carvone menthe verte
	
(S)-(-)-2-méthyl butan-1-ol frais, éthéré	(R)-(+)-2-méthyl butan-1-ol fermenté, gras
	
Acide (S)-(+)-2-méthyl butanoïque doux, fruité	Acide (R)-(-)-2-méthyl butanoïque fromage, transpiration
	
(S)-(-)-limonène citron, térébenthine	(R)-(+)-limonène orange
	
(S)-(-)-(E)- α -ionone boisée, bois de cèdre	(R)-(+)-(E)- α -ionone fruitée, framboise
	
(S)-(+)-(méthylthio)hexanol épice	(R)-(-)-(méthylthio)hexanol fruitée, exotique
	
(S)-(-)-1-p-menthène-8-thiol souffrée, extrêmement nauséabond	(R)-(+)-1-p-menthène-8-thiol pamplemousse, plaisante, fraîche

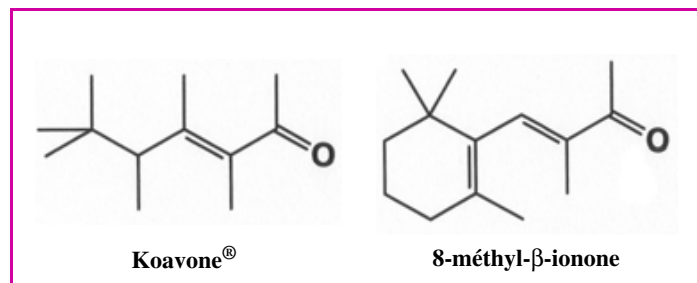


Figure 1 - La Koavone[®], premier exemple de molécule conçue en s'appuyant sur la modélisation moléculaire, a une odeur semblable à celle de la 8-méthyl- β -ionone.

d'intégration sont incroyablement complexes. Nos connaissances sur chacun de ces niveaux ont considérablement progressé depuis les années 80, mais il reste encore un long chemin à parcourir pour s'approcher d'une compréhension globale du sens de l'odorat qui permettrait d'expliquer la perception olfactive à partir des propriétés moléculaires des odorants. Cependant, on est aujourd'hui en mesure d'entrouvrir le couvercle de la boîte noire.

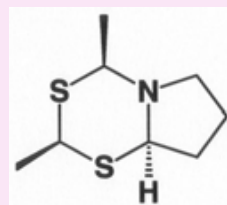
Le système olfactif

Les sens chimiques que sont l'odorat et le goût permettent aux êtres vivants d'identifier et de réagir aux substances présentes dans leur environnement. Cette aptitude existe, sous des formes plus ou moins différenciées et évoluées, depuis les êtres unicellulaires jusqu'aux mammifères supérieurs [24]. Le sens de l'odorat est indiscutablement le plus sensible et le plus subtil. L'Homme n'est pas, et de loin, l'espèce ayant les meilleures performances en la matière ; néanmoins, le nez humain se révèle être un détecteur des molécules odorantes plus sensible que la plupart des capteurs physico-chimiques connus. Cette sensibilité olfactive est mise à profit en chromatographie gazeuse en dérivant une partie du flux gazeux vers un port de flairage (GC/olfactométrie). Bien que l'olfaction ne soit pas un sens vital pour notre espèce, elle contribue sur le plan hédonique à l'appréciation des fragrances, des aliments et des boissons. La saveur des aliments est en effet sous la dépendance de la perception olfactive, par le biais des molécules odorantes libérées dans le palais et véhiculées vers la muqueuse olfactive par la voie rétronasale*. Le nombre d'odeurs différentes que l'on peut distinguer est sujet à discussions, mais peut atteindre plus de 10 000 pour un professionnel entraîné, et ceci à des concentrations qui peuvent être extrêmement faibles (voir encadré 1).

La perception olfactive trouve son origine dans l'interaction entre les composés chimiques volatils transportés par l'air inhalé, par voie directe ou rétronasale, et les neurones olfactifs (NO) situés dans l'épithélium du même nom qui occupe chez l'Homme une surface d'environ 2,5 cm² dans la partie supérieure de la cavité nasale (voir figure 2). L'extrémité dendritique* de chaque NO porte une touffe de 20 à 30 cils ayant entre 50 et 200 microns de longueur qui baignent dans le mucus recouvrant l'épithélium. Le mucus contient de nombreuses protéines et assure diverses fonctions : défense immunitaire, détoxification, concentration et élimination des molécules odorantes et lavage perma-

Encadré 1

L'extrême puissance d'une molécule odorante (d'après [40])



L'odeur de certaines molécules peut être perçue à des concentrations extrêmement faibles. Par exemple, la pyrrolidino[1,2-e]-4H-2,4-diméthyl-1,3,5-dithiazine (voir figure) dont les deux énantiomères peuvent être détectés par l'Homme à une concentration de 10⁻¹⁸ g/L d'eau, ce qui correspond à environ 4 μ g dans une piscine olympique !

nent de la muqueuse. L'existence de récepteurs spécifiques portés par les cils des neurones olfactifs avait été postulée depuis longtemps, mais leur nature protéinique exacte n'avait pas été établie avant les travaux d'Axel et Buck. A leur autre extrémité, les NO prolongent leurs axones* qui se regroupent en faisceaux de 10 à 100 axones. Ces faisceaux traversent la lame osseuse criblée de petits trous de l'os ethmoïde*, situé à la base du crâne, pour converger dans le premier niveau de connexions synaptiques avec d'autres neurones relais appelés cellules mitrales. Les amas de connexions synaptiques constituent les glomérules qui sont localisées dans les deux bulbes olfactifs. Le taux de convergence est très élevé puisque chaque glomérule reçoit les terminaisons des axones de plusieurs milliers de neurones olfactifs. Les axones des cellules mitrales forment les filets nerveux qui vont assurer les connexions avec le cortex olfactif. Les études de l'activité du cerveau par diverses méthodes complémentaires : électroencéphalographie* (EEG), magnétoencéphalographie* (MEG), tomographie par émission de positon* (TEP), imagerie de résonance magnétique nucléaire fonctionnelle* (IRMf), montrent que de nombreuses autres zones du cerveau sont activées lors des stimuli olfactifs. En particulier, c'est le cas du thalamus, de l'amygdale* rattachée au système limbique* concerné par les émotions, et du cortex orbito-frontal. L'information olfactive n'est donc jamais pure mais se trouve associée à son contexte sensoriel global et émotionnel.

Le chimiste est avant tout concerné par les toutes premières étapes au cours desquelles les molécules odorantes vont rencontrer les récepteurs olfactifs pour déclencher la cascade d'événements moléculaires qui produiront l'influx nerveux transmis aux glomérules.

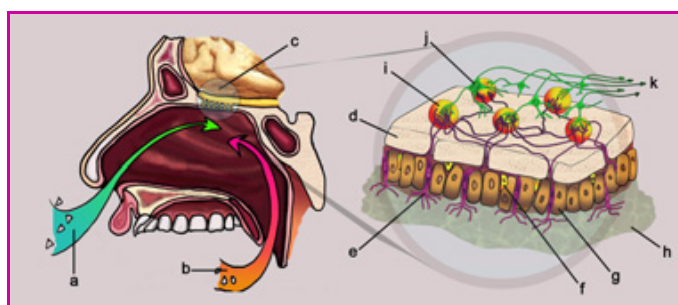


Figure 2 - Anatomie du système olfactif.

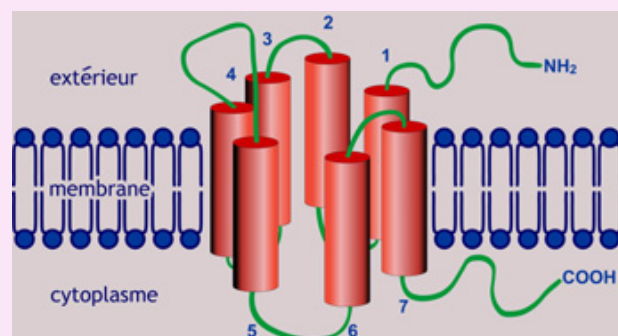
a- air inspiré par voie directe ou orthonasale ; b- air inspiré par voie rétronasale ; c- bulbe olfactif ; d- os ethmoïde ; e- neurone olfactif ; f- cellule basale ; g- cellule de soutien ; h- mucus ; i- glomérule ; j- cellule mitrale ; k- vers le cortex olfactif.

Les récepteurs olfactifs et le codage neuronal de l'odeur

En 1991, L. Buck et R. Axel publient une étude fondamentale qui ouvre la voie à la compréhension des bases moléculaires de la perception des odeurs [1]. Afin d'identifier la présence de récepteurs dans les neurones olfactifs de l'épithélium, ils ont émis l'hypothèse que ces récepteurs appartenaient à la grande famille des protéines de type GPCR (« G protein-coupled receptor ») (voir encadré 2). Ces protéines sont connues pour permettre la communication chimique entre l'extérieur et l'intérieur de la cellule. Elles reçoivent le « signal chimique » à l'extérieur de la cellule et le transfèrent à l'intérieur en activant la protéine G^* associée. Celle-ci initie alors la production d'un ou plusieurs messagers chimiques secondaires, notamment l'AMP cyclique*, dont l'action déclenche l'ouverture des canaux ioniques de la cellule. Le flux d'ions qui en résulte entraîne une modification de l'état de polarisation de la membrane. Lorsque cette dépolarisation est suffisante, elle provoque la transmission de l'influx nerveux par l'intermédiaire de l'axone vers les glomérules qui constituent, comme nous l'avons vu (figure 2), le premier niveau d'intégration du signal olfactif. L'encadré 3 décrit d'une manière simplifiée ce processus de transduction au niveau transmembranaire.

Encadré 2

Schéma simplifié d'une protéine transmembranaire

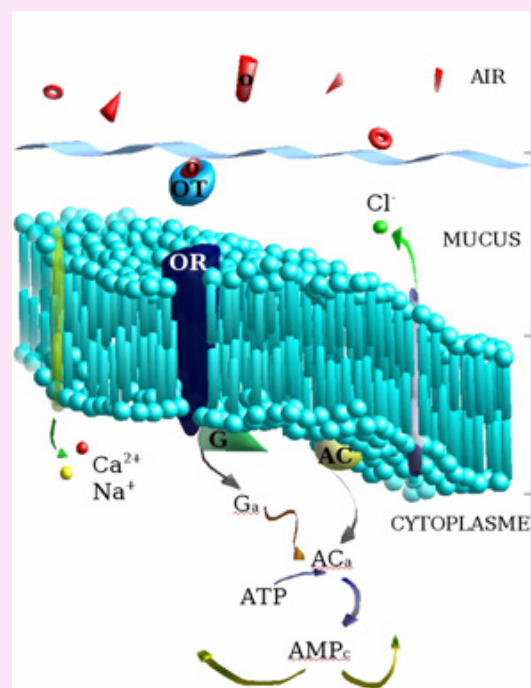


Les GPCR sont des protéines insérées dans la membrane cellulaire, d'où leur nom de protéines transmembranaires. La membrane, représentée en bleu, est constituée d'une double couche de molécules à longues chaînes hydrophobes et têtes hydrophiles. Les GPCR ont une structure formée de sept hélices α reliées entre elles par six boucles, dont trois sont situées à l'extérieur et trois autres à l'intérieur de la cellule. L'extrémité N terminale se trouve à l'extérieur de la cellule. Elles sont associées à une protéine intracellulaire dite protéine G^* .

Les molécules odorantes ont généralement un caractère hydrophobe assez marqué et leur transport vers les récepteurs olfactifs doit avoir lieu au travers du mucus olfactif qui recouvre l'épithélium et dans lequel les odorants sont très peu solubles. On admet aujourd'hui qu'avant d'entrer en interaction avec les récepteurs olfactifs transmembranaires, les molécules odorantes sont associées à un autre type de protéines, dites « odorant binding proteins » (OBP) [25] ou « odorant transport proteins » (OTP)⁽²⁾ [26]. Ces protéines, présentes dans le mucus qui recouvre l'épithélium olfactif*, font partie de la famille plus générale des protéines de transport que l'on retrouve

Encadré 3

Description simplifiée du processus de transduction au niveau transmembranaire



Les molécules odorantes (o), présentes dans l'air, sont captées par les protéines de transport (OT), puis conduites à travers le mucus vers le récepteur olfactif transmembranaire (OR). Ce récepteur active alors une protéine G^* intracellulaire (G) qui libère sa sous-unité activée (Ga). Celle-ci va initier la production de messagers chimiques, notamment l'adénosine monophosphate cyclique (AMPc*) à partir de l'adénosine triphosphate (ATP), via l'activation de l'adénylate cyclase* (AC et sa forme activée ACa). La cascade d'événements se poursuit par la modification de l'état de polarisation de la membrane, effectuée par échange d'ions Cl^- , Na^+ et Ca^{2+} .

notamment dans de nombreux fluides physiologiques. Elles contribuent au transport des molécules odorantes à travers le mucus, depuis le flux d'air inhalé par voie directe ou rétronasale vers les cils des neurones olfactifs sur lesquels se trouvent localisés les récepteurs olfactifs. La structure d'un complexe entre une OTP (ici une OTP du porc) et une molécule odorante (dihydro myrcénol) est représentée sur la figure 3. Au-delà de ce rôle de solubilisation des odorants et de leur transport, les OTP pourraient jouer un rôle dans l'interaction proprement dite entre l'odorant et le récepteur [27], par exemple comme filtre, afin d'éviter une saturation des récepteurs, ou encore en menant les odorants vers les récepteurs pour lesquels leur affinité est la plus grande.

De par leur nature transmembranaire, les récepteurs olfactifs sont difficiles à identifier lors de l'analyse de tissus biologiques. En conséquence, Axel et Buck ont utilisé une approche détournée qui repose sur l'identification des séquences d'ADN susceptibles de produire ce type de protéines dans l'épithélium olfactif. La séquence typique des GPCR étant connue, l'ADN codant pour ce type de protéines peut en être déduit et ainsi décelé lors de l'analyse. L'existence d'une grande famille de gènes exprimant cette nouvelle famille de protéines appartenant à la classe des GPCR a donc été identifiée, révélant *de facto* la présence de

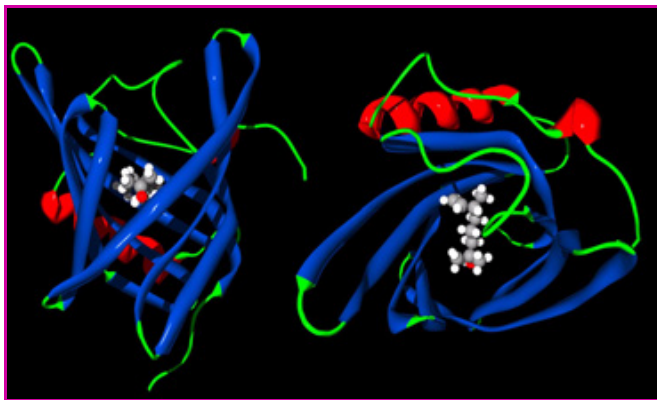


Figure 3 - Deux vues du complexe OTP/dihydro myrcénol (2,6-diméthyl oct-7-én-2-ol).

La structure a été obtenue par une simulation de dynamique moléculaire du complexe OTP/dihydro myrcénol dans l'eau, dont le point initial est la structure expérimentale, obtenue par diffraction de rayons X (référence dans la base de données Protein Data Bank : 1E00). L'odorant se situe au sein de la structure protéinique dite en tonneau, formée par huit feuillets β (en bleu).

ces protéines dans l'épithélium olfactif. Les bases moléculaires des phénomènes de l'olfaction se trouvaient ainsi posées, ouvrant la voie à d'autres études plus précises sur la localisation, la structure et l'affinité des récepteurs olfactifs vis-à-vis de différents ligands.

Les séquences d'acides aminés des protéines constituant les récepteurs olfactifs ont été déterminées indirectement à partir de la connaissance de la séquence d'ADN. De manière classique, la structure tridimensionnelle des protéines est établie et vérifiée par des techniques comme la cristallographie aux rayons X, la microscopie électronique ou la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN). Cependant, ces techniques sont plus particulièrement applicables pour des protéines hydrosolubles. Dans le cas des protéines transmembranaires de type GPCR, qui ne gardent leur intégrité structurale que dans des conditions physico-chimiques bien particulières, ces techniques ne sont plus adéquates. De nouvelles techniques comme la cryomicroscopie bidimensionnelle doivent être mises en œuvre pour élucider les structures des récepteurs olfactifs. En l'état actuel des choses, très peu d'informations expérimentales sur la structure tridimensionnelle des protéines GPCR sont disponibles. A ce jour, seule la structure de la rhodopsine a été déterminée par des méthodes cristallographiques directes, si bien que les structures tridimensionnelles des récepteurs olfactifs sont construites théoriquement par analogie avec celle-ci [28]. La structure moléculaire d'un récepteur olfactif est représentée figure 4.

L'analyse génétique a révélé que les protéines constituant les récepteurs olfactifs sont principalement exprimées au sein des neurones olfactifs⁽³⁾ et qu'elles comportent des parties hautement variables, notamment au niveau d'une vingtaine d'acides aminés dans les hélices 3, 4 et 5, considérées comme formant la poche d'interaction avec la molécule odorante. Depuis, de nombreux travaux se sont attachés à les dénombrer, les classer et à mettre en évidence leur caractère fonctionnel [29]. L'analyse du génome humain a permis à Buck et à ses collaborateurs de montrer que la famille des gènes qui codent pour ces récepteurs olfactifs était constituée de 339 gènes fonctionnels et de 297 pseudo-gènes. En outre, la comparaison de leur séquence a conduit à leur classification en 172 sous-familles. Par là

suite, il a été établi qu'un neurone olfactif donné n'exprime qu'un seul type de récepteur, que chaque type de récepteur a des affinités plus ou moins fortes pour plusieurs odorants et que, corrélativement, une molécule odorante peut activer plusieurs récepteurs [30]. En conséquence, différents odorants activent plus ou moins intensément des ensembles distincts de récepteurs olfactifs qui peuvent néanmoins se recouvrir partiellement. Ces résultats éclairent d'un jour nouveau la question du type d'interactions se produisant entre les molécules odorantes et leurs récepteurs. Celles-ci ne sont pas très spécifiques et le modèle qui en résulte est fort éloigné du paradigme un peu simpliste « clef-serrure » souvent évoqué dans les modèles d'interactions biologiques. En fait, il ne s'agit pas ici de reconnaître une molécule particulière, ce qui serait inefficace compte tenu de la grande variété des structures chimiques des odorants. La reconnaissance se fait par un processus faisant intervenir des affinités relatives avec de multiples récepteurs, de telle sorte que l'information qui en résulte est de nature combinatoire. D'autre part, des travaux récents ont établi que tous les neurones qui portent le même récepteur olfactif projettent leur axone* vers un seul (ou peut être deux) glomérule, et ce quelle que soit leur localisation dans l'épithélium. Enfin, il a été montré que les glomérules suivent une organisation topologique stable au sein du bulbe olfactif. La reconnaissance des odeurs s'apparente donc à la reconnaissance de formes* et on est en droit de parler d'image olfactive projetée au sein du bulbe olfactif. Le nombre élevé de types de récepteurs olfactifs, le caractère combinatoire de l'information et cet aspect « reconnaissance de formes » permet de comprendre que l'on soit capable de distinguer l'odeur d'un nombre incroyablement élevé de molécules différentes (voir encadré 4). Si l'on admet qu'une molécule odorante donnée peut activer seulement trois récepteurs différents (en fait elle interagit avec un nombre bien plus élevé), le nombre théorique de molécules que l'Homme serait susceptible de discriminer serait de l'ordre de 40 millions !⁽⁴⁾. Un nombre du même ordre de grandeur que celui de toutes les molécules connues à ce jour.

Des travaux récents se sont attachés à évaluer les réponses d'un récepteur donné face à une gamme relativement

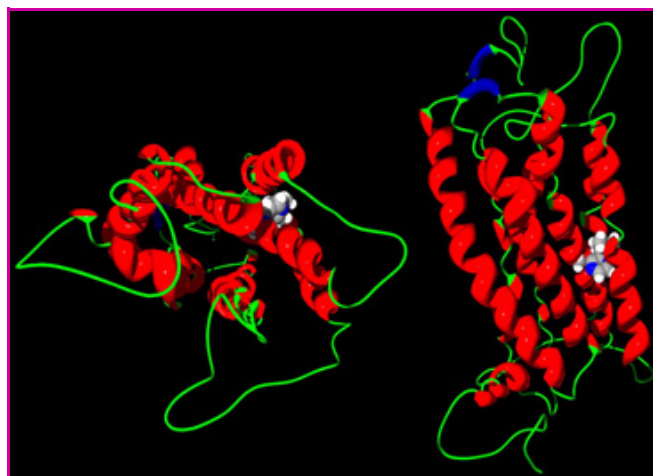


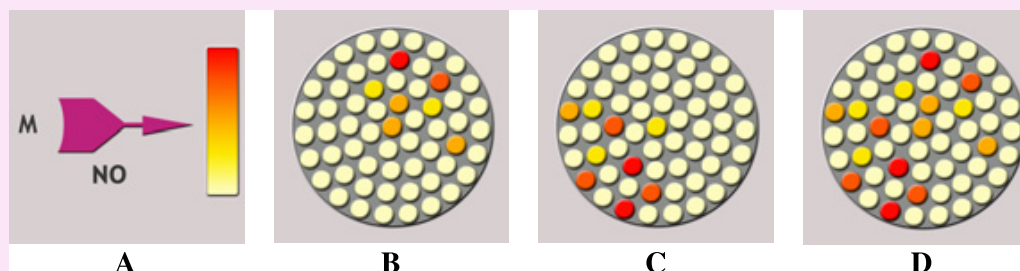
Figure 4 - Structure tridimensionnelle d'un complexe entre un récepteur olfactif du rat et une molécule d'isobutyl-méthoxypyrazine. La structure du récepteur a été reconstruite à partir de sa séquence d'acides aminés et par homologie avec la rhodopsine. L'odorant a été placé dans la cavité présumée du récepteur : entre les hélices 3, 4 et 5. Les sept hélices du récepteur sont représentées en rouge ; elles sont reliées entre elles par six boucles représentées en vert.

Encadré 4**Représentation schématique du caractère « reconnaissance d'images » et combinatoire de la perception des odeurs**

- Les assertions suivantes font actuellement l'objet d'un consensus :
- Chaque neurone olfactif **NO** n'exprime qu'un seul type de récepteur **RO**.
 - Une molécule **M** peut activer plus ou moins fortement plusieurs **NO** portant des **RO** différents.
 - Les axones des **NO** portant le même **RO** convergent vers un même glomérule.
 - Les glomérules ont une organisation spatiale dans le bulbe olfactif stable.

Les figures ci-dessous représentent d'une manière schématique le caractère « reconnaissance d'image » et combinatoire de la perception des odeurs.

- A** : réponse d'un **NO** à une molécule **M** représentée par une couleur plus ou moins rouge.
- B** : activation des glomérules par une molécule **M₁**. L'ensemble des glomérules plus ou moins activés forme une « image » qui est interprétée comme l'odeur de **M₁**.
- C** : activation des glomérules par une autre molécule **M₂** conduisant à une image olfactive différente.
- D** : activation simultanée des glomérules par **M₁** et **M₂**. Selon le cas, on peut reconnaître les deux odeurs, ou une odeur différente de celle des deux molécules.



large d'agonistes* (odorants) [31]. Il devient dès lors potentiellement possible de déterminer quels sont les récepteurs olfactifs susceptibles d'être activés par une molécule odorante particulière. Toutefois, ce type d'expérience étant extrêmement lourd à mettre en œuvre, il est difficile d'envisager sa généralisation et la liste des récepteurs activés déterminée ainsi ne saurait être exhaustive.

Quelles conséquences pour les chimistes du domaine ?

Les progrès réalisés par les chimistes, biochimistes, biologistes, neurophysiologistes, psychologues et médecins dans la compréhension du fonctionnement du système olfactif, mis en lumière par le comité Nobel en récompensant les travaux fondamentaux d'Axel et Buck, vont-ils avoir des conséquences sur le travail des chimistes spécialistes des arômes et parfums ? La réponse est duale. En effet, ces travaux ont révélé la complexité et le caractère hautement systémique des différents niveaux d'intégration de l'information olfactive. Aucune des disciplines concernées ne peut prétendre en appréhender sa globalité, mais chacune peut apporter sa contribution dans des approches qui se doivent d'être transdisciplinaires.

Malgré cette complexité, la connaissance plus précise de la nature des interactions entre odorants et récepteurs pourrait fournir des informations précieuses afin d'évaluer les affinités relatives d'une molécule vis-à-vis d'un ensemble de récepteurs ou d'un récepteur vis-à-vis d'une collection de molécules. Cette approche pourrait être complémentaire des études expérimentales dont la difficulté a été précédemment soulignée. Les méthodes de modélisation moléculaire sont susceptibles de fournir de telles informations, à la condition que la structure des récepteurs soit connue et que le site d'interaction entre la molécule et la protéine soit clairement localisé et conservé dans l'ensemble des récepteurs olfactifs. Ceci pose le problème de l'élucidation structurale de tels édifices moléculaires, dans lequel le chimiste a un

rôle crucial à jouer. De même, on peut attendre de la modélisation qu'elle donne des précisions sur les modes de capture et de libération des odorants par les OTP, ainsi que sur les complexes protéines de transport/récepteurs récemment mis en évidence expérimentalement. Des études de ce type sont en cours dans notre laboratoire.

Une meilleure compréhension au niveau moléculaire de ces premières étapes de l'olfaction permet d'envisager des avancées décisives dans l'élaboration de relations structure/odeur plus fiables. Contrairement aux premières approches dans lesquelles l'ensemble du système olfactif était traité comme une boîte noire, la voie à suivre devrait s'inspirer des connaissances récemment acquises sur la façon dont le système traite l'information. Pour ce faire, on peut envisager d'élaborer une première série de modèles afin d'estimer semi quantitativement les réponses des divers types de récepteurs vis-à-vis d'une molécule donnée. Ces réponses étant non linéaires, les méthodes classiques de régression devront être délaissées au profit d'approches capables de prendre en compte cette non-linéarité. Les réseaux neuromimétiques* artificiels à couches sont bien adaptés pour cela [32]. Des approches utilisant ce type de réseaux ont déjà montré leur efficacité dans des études de relations structure/odeur appliquées à des séries spécifiques [33]. Le deuxième niveau de traitement devrait mettre en œuvre des méthodes de reconnaissance de formes appliquées aux réponses fournies par les réseaux à couches. Ici encore, la technologie des réseaux neuromimétiques artificiels à couches semble prometteuse, elle est d'ailleurs couramment employée dans les nez électroniques pour traiter les signaux délivrés par les capteurs physico-chimiques peu spécifiques, mais d'autres approches telles que la logique floue ou les réseaux de Hopfield [34] mériteraient d'être explorées.

La voie est donc largement ouverte à un renouveau des recherches de relations structure/odeur, mais l'ampleur des études à entreprendre dépasse les capacités d'un seul laboratoire universitaire. Un programme de collaboration à une

échelle internationale s'impose pour relever ce défi. Quant aux entreprises, elles ont des impératifs économiques et réglementaires qui limitent leurs objectifs de recherche à des échéances plus courtes, et ce d'autant plus qu'il reste des difficultés considérables à surmonter. Par exemple, il a été noté que la perception d'un odorant peut être fortement modifiée en fonction de sa concentration. C'est le cas du thioterpinéol qui est décrit comme ayant une odeur de fruit tropical à faible concentration, une odeur de raisin à concentration plus élevée, alors qu'il devient même nauséabond à forte concentration. La combinatoire associée aux interactions des odorants avec les récepteurs olfactifs et l'image bulbair qui en résulte sont donc variables avec la concentration de l'odorant. Ces modifications de la perception olfactive ne peuvent pas encore être prises en compte. Les problèmes posés ne sont donc pas seulement d'ordre chimique, mais concernent aussi la neurophysiologie.

Dans ce contexte, il sera intéressant de poursuivre les investigations associant la stimulation spécifique des récepteurs périphériques avec l'imagerie médicale fonctionnelle (telle que la tomodensitométrie à émetteurs de positons) pour une exploration fine des aires cérébrales impliquées dans le goût et l'odorat. On ne saurait également négliger les champs cognitifs et sémantiques de la description olfactive, champs qui sont encore très insuffisamment explorés. Pour le point sur les travaux dans ces domaines, voir l'ouvrage récemment publié sous la direction de Rouby [35].

La perspective de disposer de relations structure/odeur plus fiables devrait permettre aux chimistes d'avancer plus rapidement dans la découverte de nouvelles molécules odorantes. Ceci est une nécessité pour l'industrie qui doit faire face à des contraintes réglementaires de plus en plus strictes et chercher des substituts aux molécules dont l'usage se trouve restreint. C'est par exemple le cas du citral ou de l'isoeugénol dont l'usage a été réglementé par la Communauté européenne, bien qu'ils soient l'un et l'autre présents dans les extraits naturels et utilisés traditionnellement dans de nombreuses compositions. La palette des molécules dont disposent les parfumeurs ne comporte pas moins de 4 000 substances dont la moitié environ sont synthétiques. Néanmoins, la recherche de nouvelles fragrances et de substituts plus économiques à des matières très coûteuses ou dont l'approvisionnement est aléatoire ou en voie de restriction reste un des moteurs de la concurrence entre les firmes. Mais dans ce domaine, le facteur temps est décisif et les industriels ne peuvent pas attendre ; ils ont donc recours à d'autres approches plus traditionnelles pour découvrir de nouvelles molécules odorantes.

Cependant, le domaine des fragrances et des arômes ne se réduit pas à la recherche de nouvelles molécules. Il ne suffit pas qu'une substance possède une odeur, fut-elle originale, pour qu'elle présente un intérêt pour l'industrie ; elle doit aussi :

- pouvoir être formulée harmonieusement avec d'autres molécules odorantes ;
- être suffisamment stable ;
- pouvoir être synthétisée dans des conditions économiquement acceptables ;
- être brevetable, en particulier pour sa synthèse ou ses utilisations ;
- ne pas être toxique, irritante, allergisante, etc.

L'examen de ces différents points montre que, même si la découverte de nouvelles molécules odorantes dignes d'intérêt sera certainement simplifiée par la compréhension des phénomènes d'olfaction, elle reste complexe et

nécessite encore pour de nombreuses années l'apport de la chimie, et cela sous deux angles différents.

Le premier est d'ordre purement chimique. Il s'agit de l'ensemble des problèmes à résoudre en synthèse organique, en chimie et physico-chimie des solutions et en formulation. En effet, la découverte de la structure d'un composé odorant potentiellement intéressant n'est que le début d'un processus complexe impliquant de nombreux domaines de la chimie avant de pouvoir l'utiliser dans une composition.

La synthèse organique est une première étape ; il est nécessaire de développer une synthèse efficace et à moindre coût pour conduire au composé cible. Dans certains cas, il est difficile, voire impossible, de synthétiser ce composé à un coût acceptable. Le chimiste peut alors proposer une structure proche mais plus facile d'accès et sensée posséder des propriétés voisines. Citons le cas du jasmonate de méthyle identifié dans l'absolue de jasmin dès 1957. Pendant très longtemps, ce composé dont la synthèse est rendue difficile par la présence d'une double liaison portée par la chaîne alkényle substituant la cyclopentanone n'était pas disponible dans le commerce. Cependant, les parfumeurs avaient accès à son homologue insaturé, l'hédione, qui possède des caractéristiques olfactives proches (figure 5).

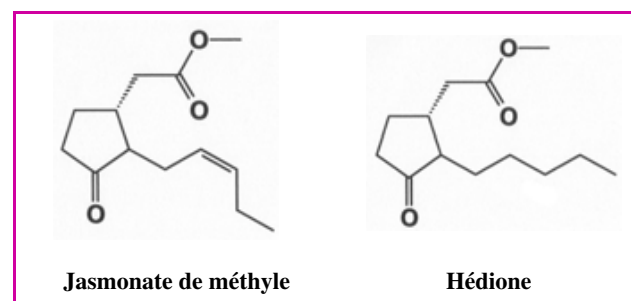


Figure 5 - L'hédione, molécule de synthèse, substitut du jasmonate de méthyle.

La stabilité d'un composé parfumant ou aromatisant est un paramètre très important à prendre en compte. Il est souvent nécessaire de réaliser de petites modifications structurales sur un composé ayant une odeur ou un arôme intéressant mais peu stable, pour conduire à un composé plus stable possédant des propriétés organoleptiques proches. Ainsi, les aldéhydes aliphatiques comme le *n*-octanal ou *n*-décanal possèdent des propriétés olfactives particulièrement intéressantes avec des notes « peau d'orange ». Ils sont employés en solution alcoolique dans plusieurs parfums de luxe comme N°5 de Chanel. Cependant, leur utilisation pour parfumer des produits d'usage quotidien (savons, détergents...) est limitée par le manque de stabilité de la fonction aldéhyde. La chimie a apporté plusieurs solutions à ce problème. La plus utilisée consiste à remplacer la fonction aldéhyde par un groupement plus stable (nitrile, acétyle, oxime) tout en conservant les mêmes propriétés olfactives.

Enfin, dans leurs applications pratiques, les odorants sont rarement utilisés purs mais en mélange dont la composition peut être très complexe. Or, les odeurs ne sont pas de simples propriétés additives. Certains composés ont un effet d'exaltation, d'autres d'inhibition, et certains mélanges peuvent avoir des odeurs totalement différentes de celles de leurs constituants. La formulation ou l'art du parfumeur et de l'aromaticien prend une part capitale dans le succès de la valorisation d'une molécule odorante.

Le deuxième angle à prendre en considération est relatif aux contraintes réglementaires déjà évoquées, qui sont de plus en plus prégnantes pour la profession. Les molécules aromatisantes et parfumantes sont classées en trois grandes catégories qui ne sont pas soumises aux mêmes contraintes :

- les *molécules naturelles*, issues du règne végétal ou animal et obtenues soit par extraction, soit par des procédés enzymatiques ou de fermentation ;
- les *molécules dites « identiques au naturel »*, obtenues par synthèse, mais déjà identifiées dans des produits naturels ;
- les *molécules de synthèse ou artificielles*, obtenues par synthèse et jamais identifiées dans des produits naturels.

Cette troisième catégorie de composés odorants est soumise aux contraintes les plus restrictives. Ceci a deux grandes conséquences. La première est la place de plus en plus importante prise par la chimie analytique pour identifier de nouveaux composés dans les extraits naturels. En effet, la mise en évidence d'un composé, même à l'état de trace, dans une matrice naturelle, le fait passer dans l'une des deux autres catégories et sa mise sur le marché en tant que molécule parfumante ou aromatisante en est facilitée. L'étude des produits naturels a suivi, et continuera de suivre les progrès de l'instrumentation analytique, en particulier ceux de la chromatographie en phase gazeuse et de ses nombreux détecteurs, dans la quête de l'identification de nouveaux composés. La deuxième conséquence est le développement des biotechnologies qui permettent l'obtention d'arômes naturels par des microorganismes, bactéries, enzymes. En effet, les réactions de bioconversions sur des produits naturels conduisent à des composés qui gardent le label naturel. Parmi les composés d'intérêts produits industriellement par biotransformation, l'exemple de la vanilline est édifiant. On en produit environ 12 000 t/an, dont moins de 1 % provient des gousses de vanille à un prix se situant entre 1 200 et 4 000 \$/kg. La majeure partie de la vanilline consommée est obtenue par synthèse, généralement à partir de gaïacol ou de lignine. Son prix de revient est alors inférieur à 15 \$/kg, mais le produit est classé comme « identique au naturel », ce qui en limite l'utilisation, en particulier dans les arômes alimentaires. La bioconversion à partir de stylobènes phénoliques, d'eugénol, d'acide férullique ou de lignine permet d'obtenir de la vanilline labellisée « naturelle » à un prix plus compétitif (500-700 \$/kg) que celui de la vanilline issue des gousses de vanille.

Conclusions

Les résultats obtenus en recherche fondamentale au cours des vingt dernières années permettent une meilleure compréhension de l'olfaction depuis la chimioréception périphérique des odorants jusqu'à leur perception et leurs incidences cognitives et comportementales. Les avancées dans les différentes disciplines concernées sont inégales.

En ce qui concerne la chimie, elles ouvrent la voie à un renouveau dans l'établissement de relations structure/odeur plus fiables, ce qui devrait donner une base plus rationnelle à la recherche de nouvelles molécules ayant des propriétés organoleptiques particulières. Mais à court terme, les retombées pratiques dans le monde industriel des arômes et parfums semblent encore limitées. Pourtant, on peut imaginer des applications innovantes, peut-être moins d'ailleurs dans la découverte de nouveaux odorants que dans la recherche de modificateurs (exaltateurs ou inhibiteurs) à spectre plus ou moins large de la perception olfactive et gustative. A première

vue, ces approches peuvent paraître d'un intérêt secondaire lorsqu'on envisage leur application chez l'Homme. Néanmoins, nous pouvons espérer un nouvel éclairage sur les rapports intriqués entre les aires olfactives, la mémoire et les activités cognitives associées. Rappelons que l'odorat et le goût sont impliqués dans le comportement de l'individu vis-à-vis de la nourriture dans le sens des renforcements négatifs (écœurement, sensation de rassasiement) ou positifs (appétit). Dans ce contexte, ces travaux semblent être d'une extrême importance dans le domaine nutritionnel, et tout particulièrement pour combattre l'obésité et l'anorexie.

Par ailleurs, ces avancées sont cruciales pour les animaux et en particulier les insectes pour lesquels les odeurs jouent un rôle très important et encore mal connu dans le comportement (reproduction, alimentation, reconnaissance, etc.). L'usage de composés odorants, non toxiques, perçus par les animaux à des doses infimes pourrait offrir une alternative à celui des pesticides dans la lutte contre les insectes ravageurs ou propagateurs de maladies. La connaissance des gènes codant pour les récepteurs olfactifs ouvre la voie à cette stratégie, laquelle a déjà fait l'objet de dépôts de brevets. Par ailleurs, la présence de ce type de récepteurs en dehors de l'épithélium olfactif ne restera certainement pas sans applications. Par exemple, leur rôle dans le guidage des spermatozoïdes vers l'ovule pourrait être perturbé par des molécules odorantes ouvrant de nouvelles perspectives en matière de contraception locale.

La découverte des récepteurs olfactifs montre, s'il en était encore besoin, à quel point la séparation entre recherche fondamentale et appliquée est artificielle. La quête ne fut pas aisée, Linda Buck en rapporte l'histoire dans un article postérieur à l'attribution du prix Nobel [36]. Elle en souligne les difficultés et la nécessité, pour mener des recherches aussi fondamentales, d'être soutenu pendant plusieurs années sans être soumis à la pression de devoir absolument publier à court terme.

Remerciements

Nous remercions Stéphane Le-Saint, ingénieur au Centre de Modélisation et d'Imagerie Moléculaire de l'UNSA, pour la réalisation des illustrations.

Notes et références

Les mots suivis d'un astérisque sont définis dans le glossaire.*

- (1) 16,3 milliards de dollars en 2003 (source : http://www.leffingwell.com/top_10.htm, consulté le 13/12/2004).
- (2) Les protéines de transport sont généralement appelées « odorant binding protein », (OBP). Nous préférons la dénomination OTP, pour « odorant transport protein », dans la mesure où la notion de transport nous semble plus appropriée au rôle effectivement joué par cette protéine. Par ailleurs, la notion de liaison (« binding ») est ici dévoyée car l'une des propriétés de ce type de protéines est justement de ne pas être sélective, mais plutôt de générer des interactions assez faibles avec le ligand.
- (3) Dans un premier temps, on a cru que les récepteurs olfactifs n'étaient exprimés que dans les neurones olfactifs. On a découvert depuis des récepteurs du même type (mais peut-on encore les qualifier d'olfactifs ?) dans divers organes (le foie notamment) et dans les cellules spermatiques où ils pourraient jouer un rôle chimiotactique* pour guider les spermatozoïdes vers l'ovule.
- (4) Pouvoir les reconnaître et les nommer est une toute autre question, qui repose en grande partie sur l'apprentissage. Pour le commun des mortels, et même pour la majorité des chimistes, cet apprentissage est inexistant. Quant aux spécialistes de la parfumerie entraînés, ils peuvent reconnaître quelques milliers de composés d'après leur odeur. Et encore ne s'agit-il que de composés définis purs. Le problème devient autrement plus complexe si l'on s'intéresse à une composition qui peut comporter quelques dizaines de constituants, ou à une matrice naturelle dont les effluves peuvent en contenir plusieurs centaines.

- [1] Buck L.B., Axel R., A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition, *Cell (Cambridge, Mass.)*, **1991**, *65*(2), p. 175.
- [2] Axel R., Les cellules de l'odorat, *Pour la Science, Hors Série : Les sociétés cellulaires*, avril **1998**, p. 82.
- [3] Ohloff G., *Scent and fragrances - The fascination of odors and their chemical perspectives*, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, **1994**.
- [4] Meierhenrich U.J., Chiral separations - Methods and protocols, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, p. 4347 ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, p. 4252.
- [5] Brenna E., Fuganti C., Serra S., Enantioselective perception of chiral odorants, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2003**, *14*, p. 1.
- [6] Dyson G.M., The scientific basis of odor, *Chem. Ind. (London)*, **1938**, *57*, p. 647.
- [7] Wright R.H., Stereochemical and vibrational theory of odor, *Nature*, **1972**, *239*, p. 226 ; Wright R.H., Odor and molecular vibration: the far infrared spectra of some perfume chemicals, *Annals of New York Academy of Sciences*, **1974**, *237*, p. 552.
- [8] Davies J.T., Taylor F.H., A model for the olfactory membrane, *Nature*, **1954**, *174*, p. 693.
- [9] de Jong H.G.B., Saubert G.G.P., Models for the stimulation of the organ of smell, *Proc. Acad. Sci.*, **1937**, *40*, p. 302.
- [10] Briggs M.H., Duncan R.B., Odor receptors, *Nature*, **1961**, *191*, p. 1310.
- [11] Rosenberg B., Misra T.N., Switzer R., Mechanism of olfactory transduction, *Nature*, **1968**, *217*(5127), p. 423.
- [12] Mozell M.M., Evidence for chromatographic model of olfaction, *J. Gen. Physiol.*, **1970**, *56*, p. 46.
- [13] Turin L., A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception, *Chem. Senses*, **1996**, *21*(6), p. 773 ; Turin L., A method for the calculation of odor character from molecular structure, *J. Theor. Biol.*, **2002**, *216*, p. 367.
- [14] Moncrieff R.W., What is odor? A new theory, *American perfumer and essential oil review*, **1949**, *54*, p. 453.
- [15] Amoore J.E., Stereochemical theory of olfaction, *Nature*, **1963**, *198*, p. 271 ; Amoore J.E., Stereochemical theory of olfaction, *Nature*, **1963**, *199*, p. 912 ; Amoore J.E., Stereochemical and vibrational theories of odor, *Nature*, **1971**, *233*(5317), p. 270.
- [16] Amoore J.E., Specific anosmia and the concept of primary odors, *Chemical senses and flavour*, **1977**, *2*(3), p. 267.
- [17] Ohloff G., Winter B., Fehr C., Chemical classification and structure-odor relationships, *Perfumes, art sciences and technology*, P.M. Müller, D. Lamparsky (eds), Chapman & Hall, Glasgow, **1994**, p. 287-330 ; Rossiter K.J., Structure-odor relationships, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, p. 3201 ; Chastrette M., Trends in structure-odor relationships, *SAR QSAR Environ. Res.*, **1997**, *6*, p. 215.
- [18] Kraft P., Bajgrowicz J.A., Denis C., Frater G., Odds and trends: recent developments in the chemistry of odorants, *Angew. Chem.*, **2000**, *112*, p. 3106 ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2000**, *39*, p. 2980.
- [19] Chastrette M., Zakarya D., *The Human sense of smell*, D.G. Laing, R.L. Doty, W. Breipohl (eds), Springer, Berlin, **1991**, p. 77-92.
- [20] Turin L., Rational odorant design, *Chemistry and technology of flavors and fragrances*, D.J. Rowe (ed), Blackwell Publishing, **2004**, p. 261-273.
- [21] David S., Linguistic expressions for odors in French, *Olfaction, taste and cognition*, C. Rouby, B. Schaal, D. Dubois, R. Gervais, A. Holley (eds), Cambridge University Press, Cambridge, **2002**, p. 82-99.
- [22] Jaubert J.N., Tapiero C., Dore J.C., The field of odors: toward a universal language for odor relationships, *Perfum. & Flavor.*, **1995**, *20*(2), p. 1.
- [23] Chastrette M., Classification of odors and structure-odor relationships, *Olfaction, taste, and cognition*, C. Rouby, B. Schaal, D. Dubois, R. Gervais, A. Holley (eds), Cambridge University Press, Cambridge, **2002**, p. 100-116.
- [24] Holley A., *Éloge de l'odorat*, Odile Jacob, Paris, **1999**.
- [25] Pelosi P., Odorant-binding proteins, *Crit. Rev. Biochem. Mol. Biol.*, **1994**, *29*, p. 199 ; Tegoni M., Pelosi P., Vincent F., Spinelli S., Campanacci V., Grolli S., Ramoni R., Cambillau C., Mammalian odorant binding proteins, *Biochim. Biophys. Acta*, **2000**, *1482*, p. 229.
- [26] Meierhenrich U.J., Golebiowski J., Fernandez X., Cabrol-Bass D.P., The molecular basis of olfactory chemoreception, *Angew. Chem.*, **2004**, *116*, p. 6570 ; *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **2004**, *43*, p. 6410.
- [27] Matarazzo V., Zsürger N., Guillemot J.-C., Clot-Faybesse O., Botto J.-M., Dal Farra C., Crowe M., Demaille J., Vincent J.-P., Mazella J., Ronin C., Porcine odorant-binding protein selectively binds to a human olfactory receptor, *Chem. Senses*, **2002**, *27*, p. 691.
- [28] Floriano W.B., Vaidehi N., Goddard III W.A., Singer M.S., Shepherd G.M., Molecular mechanisms underlying differential odor responses of a mouse olfactory receptor, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, **2000**, *97*(20), p. 10712.
- [29] Young J.M., Friedman C., Williams E.M., Ross J.A., Tonnes-Priddy L., Trask B.J., Different evolutionary processes shaped the mouse and human olfactory receptor gene families, *Hum. Mol. Genet.*, **2002**, *11*, p. 535 ; Zhang X., Firestein S., The olfactory receptor gene superfamily of the mouse, *Nature Neuroscience*, **2002**, *5*(2), p. 124.
- [30] Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L.B., Combinatorial receptor codes for odors, *Cell*, **1999**, *96*, p. 713.
- [31] Floriano W.B., Vaidehi N., Goddard III W.A., Making sense of olfaction through predictions of the 3-D structure and function of olfactory receptors, *Chem. Senses*, **2004**, *29*, p. 269.
- [32] Gasteiger J., Zupan J., Neural networks in chemistry, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, p. 503.
- [33] Chastrette M., Zakarya D., Peyraud J.F., Structure-musk odor relationships for tetralins and indans using neural networks (on the contribution of descriptors for the classification), *Eur. J. Med. Chem.*, **1994**, *29*, p. 343 ; Chastrette M., Cretin D., El Aidi C., Structure-odor relationships: using neural networks in the estimation of camphoraceous or fruity odors and olfactory thresholds of aliphatic alcohols, *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **1996**, *36*, p. 108 ; Cherqoui D., Esseffar M., Villemin D., Cense J.M., Chastrette M., Zakarya D., Structure-musk odour relationship studies of tetralin and indan compounds using neural networks, *Nouv. J. Chim.*, **1998**, *22*(8), p. 839 ; Wailzer B., Klocker J., Buchbauer G., Ecker G., Wolschann P., Prediction of the aroma quality and the threshold values of some pyrazines using artificial neural networks, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*(17), p. 2805.
- [34] Melssen W.J., Smits J.R.M., Buydens L.M.C., Kateman G., Using artificial neural networks for solving chemical problems. 2. Kohonen self-organising feature maps and hopfield networks, *Chemom. Intell. Lab. Syst.*, **1994**, *23*(2), p. 267.
- [35] Rouby C., Schaal B., Dubois D., Gervais R., Holley A., *Olfaction, taste and cognition*, Cambridge University Press, Cambridge, **2002**.
- [36] Buck L.B., The search for odorant receptors, *Cell*, **2004**, p. S116.
- [37] Belitz H.-D., Grosch W., *Food Chemistry*, 2nd ed, Springer, Berlin, **1999**.
- [38] Boelens M.H., Boelens H., Some aspects of qualitative structure-odor relationships, *Perfum. & Flavor.*, **2003**, *28*(1), p. 36.
- [39] Boelens M.H., Boelens H., van Gemert L., Sensory properties of optical isomers, *Perfum. & Flavor.*, **1993**, *18*(6), p. 2.
- [40] Boelens M.H., van Gemert L., Volatile character-impact sulphur compounds and their sensory properties, *Perfum. & Flavor.*, **1993**, *18*(3), p. 29.

Article soumis le 12/01/2005, accepté le 24/03/2005.



De gauche à droite : Daniel Cabrol-Bass, Xavier Fernandez, Uwe J. Meierhenrich et Jérôme Golebiowski.

Uwe J. Meierhenrich¹ est chargé de recherche au CNRS (rattaché à l'UMR 6001). Spécialiste des méthodes de séparation énantiosélectives, il travaille à l'analyse et la caractérisation des molécules odorantes et aromatisantes au sein du laboratoire « Arômes, Synthèses et Interactions » (ASI)*.

Jérôme Golebiowski² est maître de conférences dans ce même laboratoire* où il étudie par modélisation moléculaire les interactions entre les protéines de transport (OTP) et les molécules odorantes.

Xavier Fernandez³ y est maître de conférences* et travaille sur l'identification et la caractérisation des substances organoleptiques dans les matrices naturelles.

Daniel Cabrol-Bass⁴ (auteur correspondant) est professeur à l'Université de Nice-Sophia Antipolis où il dirige l'ASI*. Il s'intéresse à la perception et la caractérisation des odeurs.

* Laboratoire « Arômes, Synthèses et Interactions », Université de Nice-Sophia Antipolis, Faculté des Sciences, Parc Valrose, 06108 Nice Cedex 2.

1 Tél. : 04 92 07 61 77.

Courriel : Uwe.Meierhenrich@unice.fr

2 Tél. : 04 92 07 61 03.

Courriel : Jerome.Golebiowski@unice.fr

3 Tél. : 04 92 07 64 69.

Courriel : Xavier.Fernandez@unice.fr

4 Tél. : 04 92 07 61 20.

Courriel : Daniel.Cabrol@unice.fr