

**Des représentations de l'espace olfactif: des récepteurs à la perception**  
**Sicard, G. Chastrette, M., Godinot, N.**  
**Intellectica, 1997, 24:85-107**

L'odeur, notion polysémique qui recouvre stimulus et perception, résiste à une description en terme de traits, de caractéristiques, ou dimensions. On a reconnu, cependant, l'existence dans le génome du rat d'une grande variété de gènes de récepteurs aux odeurs, probablement plusieurs centaines (Buck et Axel, 1991). Puis, on a trouvé d'autres représentants de cette large famille chez plusieurs espèces, y compris chez l'homme, le poisson chat ou l'abeille (Ben Arie et al., 1994, Ngai et al., 1993, Danty et al., 1994). Les protéines codées par ces gènes présentent des analogies de structure avec d'autres récepteurs comme ceux impliqués dans la neuromédiation, par exemple, et qui sont bien connus du point de vue pharmacologique. Un récepteur donné reconnaît spécifiquement un nombre limité de substances, agonistes ou antagonistes, naturelles ou synthétiques. Un même signal moléculaire peut interagir avec plusieurs espèces de récepteurs, comme l'acétyl-choline agit avec des récepteurs muscariniques et des récepteurs nicotiques par exemple.

Dans le système olfactif, on sait chiffrer la variété des espèces de récepteurs, mais on ne connaît pas encore leurs spécificités. C'est pourtant bien là que commence la possibilité d'une représentation nerveuse des odeurs.

Certains envisagent que la connaissance des spécificités des récepteurs des odeurs, c'est à dire, en définitive, la possibilité de représenter l'odeur par la liste, éventuellement pondérée, des récepteurs avec lesquels l'odeur-stimulus interagit, donnerait les clés d'un code de l'odeur-perception. Nous pensons qu'au moins deux types de difficultés peuvent s'opposer à la simplicité de cette idée. D'une part, la possibilité de liens fonctionnels entre plusieurs récepteurs, (synergies ou antagonismes), de tels liens pouvant être établis à n'importe quel niveau du traitement de l'information olfactive, en particulier dès le niveau périphérique. D'autre part, chacun admettra que, sans connaître les propriétés de la cible du signal affiché à l'entrée d'un système de traitement, il est difficile de prévoir ce qui en sera retenu ou, pour ce qui nous concerne, ce qui serait finalement signifiant pour un individu dans la représentation de l'odeur formée par ses récepteurs.

Cependant, à la sortie du système, on accède aux produits perceptifs lorsque l'individu exprime comportementalement ou verbalement ce qu'il ressent, qu'il communique le sens qu'il accorde à ses sensations. On prétend alors extraire certains traits des stimuli olfactifs. De la confrontation des «représentations» obtenues à deux niveaux du traitement nous tirons également des enseignements sur les opérations ou fonctions de traitement réalisées entre les deux niveaux.

L'histoire de la recherche de coïncidences entre une représentation nerveuse périphérique de l'odeur, une représentation chimique et la perception de l'odeur que nous rapportons ici, rapproche les points de vue de physiologistes et de chimistes.

Avant d'examiner à propos d'un exemple particulier, les rapports entre ces représentations de l'odeur, nous rappelons quelques données fondamentales sur l'organisation du système nerveux olfactif.

### **Le système olfactif: éléments d'organisation**

C'est dans la cavité nasale que le système reçoit directement les signaux chimiques de l'environnement. Les neurones de la muqueuse olfactive, qui portent les récepteurs des odeurs et sont sensibles aux stimuli chimiques, sont disposés dans un épithélium largement étalé. Ces

neurones récepteurs transmettent leur message aux neurones de second ordre. Ceux-ci ont leurs corps cellulaires situés dans un organe nerveux dédié, le bulbe olfactif, à l'intérieur de la boîte crânienne. Le premier relais synaptique, où l'échange d'information entre les neurones récepteurs et les neurones de second ordre a lieu, se trouve dans des structures individualisées du bulbe olfactif nommées glomérules olfactifs. Plusieurs millions de neurones récepteurs convergent vers quelques dizaines de milliers de neurones de second ordre au travers de quelques milliers de glomérules. Ces neurones bulbaires, d'une part, sont inscrits dans des réseaux de neurones locaux qui participent à la "mise en forme" du message olfactif. Ils sont, d'autre part, sous l'influence d'un contrôle central provenant des territoires directement innervés par les neurones secondaires mais aussi de régions plus lointaines, du tronc cérébral ou du télencéphale basal. Le bulbe olfactif est organisé en couches histologiques concentriques, si bien qu'on peut considérer en première approximation que la projection des neurones récepteurs se répartit dans un espace à deux dimensions.

Comparativement à d'autres appareils sensoriels, la chaîne neuronale qu'empruntent les messages olfactifs pour atteindre un cortex est courte puisque les seconds neurones projettent directement sur un cortex primaire, s'étendant sur le cortex piriforme et le cortex entorhinal à la partie inférieure des lobes temporaux du cerveau. Au delà des bulbes olfactifs l'information olfactive est très largement distribuée (Figure 1).

Les neurones récepteurs sont fonctionnellement isolés les uns des autres, et constituent des canaux d'information indépendants. Si on est capable de recueillir la réponse des neurones récepteurs aux stimulations chimiques, on accède à la représentation périphérique de l'odeur telle qu'elle est transmise aux réseaux neuronaux bulbaires. La muqueuse olfactive ressemble fort à un organe passif qui enregistre dans l'environnement les propriétés que permettent de détecter les récepteurs qui le composent.

Chez certaines espèces au moins, les différents récepteurs se répartissent à l'intérieur de territoires limités et variés de la surface de la muqueuse olfactive (Nef et al., 1992, Strotmann et al., 1992, Ressler et al., 1993). Cela se traduit, à l'échelle macroscopique, par l'hétérogénéité spatiale des sensibilités à différents odorants (Mackay-Sim et al., 1982, Edwards et al., 1988), une chimiotopie qui est d'ailleurs reproductible d'un individu à l'autre. Dans la plupart des cas, une stimulation odorante évoque cependant une réponse sur l'ensemble du territoire récepteur olfactif (Youngentob et Kent, 1995), ce qu'on peut interpréter comme le fait qu'un odorant, même pur, interagit généralement avec plusieurs espèces de récepteurs.

L'analyse des données récentes recueillies chez le mammifère indique comment l'information discriminante liée aux propriétés des récepteurs pourrait être conservée à l'étage bulbaire. Tout d'abord, on suppose qu'un neurone récepteur ne porte qu'un seul type de récepteur (Buck et Axel, 1991, Chess et al., 1993, Leibovici et al., 1996). Grâce à une projection ordonnée (Astic et al., 1986) et probablement amplifiante (Viret-Duchamp et al., 1989), les neurones porteurs d'un même récepteur, éparpillés dans la muqueuse, se rejoignent sur un petit groupe de glomérules olfactifs, voire un seul (Ressler et al., 1994, Vassar et al., 1994), convergence qui compacte l'information. L'activation bulbaire présente, comme la périphérie, des motifs d'activation spatialement identifiables à l'échelle glomérulaire (Stewart et al., 1979, Jourdan et al., 1980, Sicard et al., 1989) ou à l'échelle cellulaire (Mori et al., 1992). A partir de là, l'existence d'interactions neuronales transversales à la progression de l'information olfactive, le fonctionnement unitaire du glomérule (Buonviso et Chaput, 1990), et les capacités intrinsèques du système à discriminer les motifs spatiaux d'activation imposés par des stimulations électriques localisées du bulbe olfactif (Mouly et Holley, 1985),

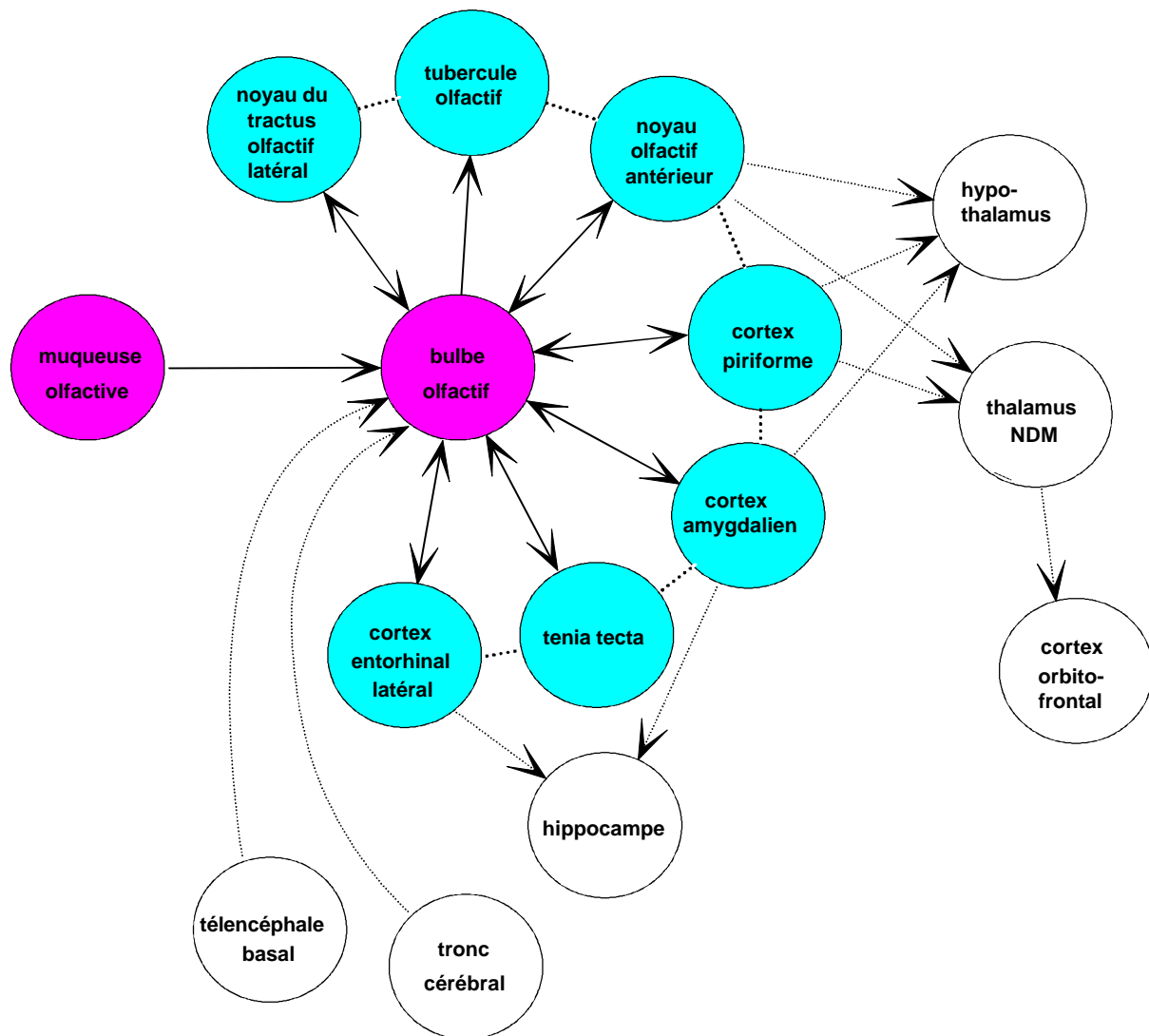


Figure 1: Projections centrales des messages bulbaire olfactifs et modulations d'origine centrale de l'activité du bulbe olfactif. Au delà des bulbes olfactifs, les informations olfactives sont transmises à de multiples structures. Les neurones secondaires innervent ainsi le cortex piriforme et le cortex entorhinal, le noyau olfactif antérieur, le tubercule olfactif, et le cortex périamygdalien. Un réseau de connexions associatives relie ces différents territoires corticaux olfactifs primaires. Depuis ces aires primaires, d'autres neurones transmettent l'information olfactive vers des aires fonctionnellement variées, non spécifiquement olfactives, corticales et sous-corticales, comme, par exemple, l'hippocampe, l'hypothalamus ou le thalamus. Depuis le thalamus, des projections se dirigent vers le cortex frontal. Les voies nerveuses olfactives sont pratiquement directes, la narine droite projette ses fibres olfactives sur le cerveau droit, la gauche sur le cerveau gauche. On a cependant noté que la stimulation olfactive entraîne préférentiellement l'activation du cortex orbito-frontal droit (Zatorre et al., 1992). Les territoires corticaux olfactifs primaires projettent leurs rétroactions sur le bulbe olfactif. Des influences extrinsèques (éveil, attention) s'y exercent aussi.

tendent à installer l'idée qu'un motif topographique représente un code de l'odeur, c'est à dire que les caractéristiques topographiques de l'activation bulbaire sont retenues par les étages supérieurs, privilège d'une représentation-tableau.

Cette conception est loin de combler le physiologiste. Tout d'abord, cette description ne dit rien de la dimension temporelle du message olfactif. Par ailleurs, on sait que la lésion partielle des bulbes olfactifs, donc l'atteinte du motif d'activation bulbaire, n'entraîne pas la disparition totale des capacités de reconnaissance d'une odeur (Hudson et Distel, 1986). Cela

nous laisse penser que l'image d'une odeur au niveau bulbaire peut être suffisamment distribuée, redondante ou divisée pour que la préservation d'une partie seulement de la représentation bulbaire permette au système de reconstituer le sens du tout. On peut ajouter que des arguments neurochimiques, prenant en compte la distribution inégale des rétroactions d'origine centrale (Greer et al., 1982, Zheng, et al., 1987, Lejeune, et al., 1995) démontrent que toute l'aire bulbaire n'est pas, elle-même, fonctionnellement homogène. Enfin, au delà du bulbe olfactif, l'image que nous avons du message nerveux nous apparaît moins nette, et nous ne tenterons pas, ici, de la décrire plus avant! Nous notons, malgré tout, qu'on s'attend à ce que les différentes aires de projection, si variées sur le plan anatomo-fonctionnel, ne recueillent chacune qu'une partie, probablement pertinemment sélectionnée, de l'information transmise par les bulbes olfactifs (Holley, 1991).

### Formation d'une représentation de l'odeur dans l'organe récepteur des odeurs.

Que dit le nez de la grenouille au cerveau de la grenouille? Dès qu'il fut possible de recueillir les réponses des neurones récepteurs olfactifs aux stimulations olfactives, on s'aperçut que chaque cellule était sensible à un grand nombre de molécules odorantes (Gesteland et al., 1963). Toutes les cellules réceptrices ne répondaient pas aux mêmes espèces moléculaires, et on comprenait cette diversité des profils de sensibilité comme la condition nécessaire à la réalisation de la fonction de discrimination du système olfactif (Figure 2). Il faut noter que ces conclusions sont le fruit d'observations réalisées essentiellement sur quelques amphibiens et que jusqu'ici les données recueillies chez les mammifères sont rares

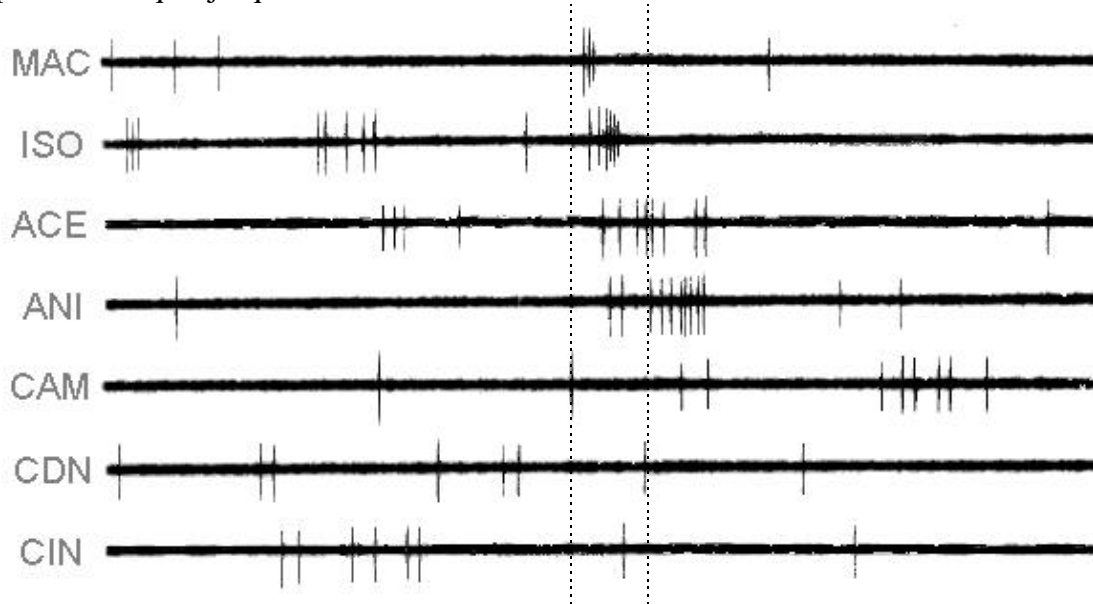


Figure 2 Exemple de profil de sensibilité d'une cellule olfactive vis à vis d'un ensemble de stimuli odorants. Des stimulations gazeuses odorisées de deux secondes ont été délivrées dans l'intervalle limité sur la figure par les deux lignes pointillées. Sept odorants ont été testés: La méthyl amyle cétone (MAC), l'acétate d'iso-amyle (ISO), l'acétophénone (ACE), l'anisole (ANI), le camphre (CAM), la cyclodécane (CDN) et le cinéole (CIN). La cellule enregistrée émet des potentiels d'action sporadiques en l'absence de stimulation, et augmente leur fréquence d'émission lorsqu'elle est sensible à l'odorant. Elle répond fortement à la méthyl amyle cétone et à l'acétate d'iso-amyle, plus faiblement à l'acétophénone et à l'anisole, mais ne répond ni au camphre, ni au cinéole, ni à la cyclodécane.

(Gesteland et al., 1982, Maue et Dionne, 1987, Sicard, 1986, Hirono et al., 1994). Celles-ci cependant laissent penser que les organisations des couches réceptrices des amphibiens et des mammifères ne sont pas strictement identiques: Nous y reviendrons.

On cherchait cependant en vain, des similitudes chimiques entre les odorants qui évoquaient la réponse d'une même cellule. Pour expliquer ces premières observations, on supposa que la sélectivité dépendait de l'interaction des molécules odorantes avec des récepteurs portés par les cellules réceptrices et que, de plus, ces récepteurs des odeurs étaient peu spécifiques et/ou que chaque cellule portait une combinaison de récepteurs aux spécificités variées. L'étendue du répertoire des récepteurs différents était inconnue. Duchamp et al. (1974) imaginèrent qu'en disposant de multiples profils pour un nombre fini d'odorants, on pourrait calculer une distance entre les odorants, donc les représenter dans un espace qui, d'une part, serait une image des capacités de discrimination de l'organe récepteur des odeurs et, d'autre part, caractériserait le plus directement possible les interactions moléculaires entre odeurs et cellules réceptrices, et renseignerait donc sur les propriétés des récepteurs des odeurs eux-mêmes. A cause de la durée limitée des contacts que l'on pouvait établir avec les cellules réceptrices, on ne pouvait envisager de recueillir le profil de sensibilité de chaque cellule étudiée que pour une vingtaine d'odorants seulement. Pour explorer un domaine suffisamment représentatif de l'espace des molécules odorantes, on a dû multiplier les études indépendantes (Duchamp et al, 1974, Revial et al., 1978, Revial et al., 1982, 1983, Sicard, 1985). Au cours de cette suite d'études, 68 corps purs au total ont été choisis comme stimuli olfactifs pour répondre à des hypothèses sur les relations entre la structure chimique et l'odeur des espèces moléculaires. Nous ne rappelons ici que les résultats d'une de ces études (Sicard et Holley, 1984) qui a réuni les observations principales réalisées sur la grenouille grâce à une sélection des stimuli qui couvraient un large domaine d'odeurs et de structures chimiques (Table 1). Parce que commune aux trois études que nous décrivons ici, cette série de stimuli olfactifs nous a permis d'imaginer la confrontation des représentations physiologiques, chimiques et perceptives des odeurs.

Table 1: Liste des vingt corps purs utilisés aux cours des trois types d'approches

<b>composés</b>	<b>abréviations</b>	<b>composés</b>	<b>abréviations</b>
acétate d' <i>iso</i> -amyle	ISO	cyclohexanone	XON
acétophénone	ACE	<i>para</i> -cymène	CYM
acide <i>iso</i> -valérique	IVA	<i>n</i> -heptanol	HEP
anisole	ANI	<i>l</i> -menthol	MEN
<i>n</i> -butanol	BUT	méthyl amyle cétone	MAC
<i>dl</i> -camphre	CAM	<i>d</i> -limonène	LIM
<i>1-8</i> cinéole	CIN	phénol	PHE
<i>d</i> -citronellol	DCI	pyridine	PYR
cyclodécane	CDN	thiophénol	PHO
cyclohexanol	XOL	thymol	THY

### *Expériences et analyse de données*

Le protocole d'enregistrement consistait à placer une micro-électrode au contact d'une cellule réceptrice de la muqueuse d'une grenouille décérébrée et déméduillée, et à recueillir sa réponse à une vingtaine de stimulations odorantes. Les vingt odorants étaient délivrés en phase gazeuse, à des concentrations prédéterminées (comprises entre la moitié et le vingtième de la concentration de la vapeur saturante) et constantes pour chaque cellule étudiée. Après avoir répété soixante fois cette opération, on disposait d'une matrice de réponses et de non-réponses dont nous nous sommes servi pour mesurer la similitude d'action des odorants testés sur les

cellules étudiées et calculer une distance entre les odorants. Nous avons choisi de représenter ces relations dans un espace factoriel construit à l'aide d'une analyse des correspondances (Benzecri, 1963). Les résultats d'une taxinomie non hiérarchique descendante ont été utilisés pour donner une information conservant la totalité de la variance sur le premier plan factoriel qui ne rend compte que de 33% de la variance totale (Figure 3). Dans cet espace on découvre que s'individualisent certains couples ou certains triplets d'odorants. Par contre, la représentation simultanée des cellules réceptrices, non montrée ici, indiquait qu'on ne pouvait pas raisonnablement considérer qu'il existait des groupes de cellules en regard des paires ou des groupes d'odorants.

### **Construction d'une représentation chimique de l'odeur.**

#### *Justification de la méthode*

L'existence de relations entre la structure chimique des molécules et les perceptions olfactives qu'elles entraînent peut sembler surprenante, compte tenu de la complexité du traitement du signal originel chimique.

Cependant de telles relations ont été établies pour une douzaine de notes olfactives et plus de 1200 molécules différentes. Elles sont d'une qualité telle qu'elles permettent d'établir des modèles d'interaction et de prédire l'odeur de molécules non encore synthétisées. Cette approche est utilisée par les industriels de la parfumerie pour "inventer" de nouvelles molécules. On remarquera que ces relations n'ont pas l'ambition de couvrir une partie importante de l'espace olfactif. Elles sont au contraire limitées à la partie de cet espace qui s'étend autour d'une note bien déterminée comme musc, ambre, anis ou muguet.

La description de l'odeur repose sur l'emploi d'un vocabulaire spécialisé adopté par les parfumeurs, sans toutefois qu'il y ait un consensus total.

La description de la structure moléculaire peut se faire à deux niveaux selon qu'on considère la molécule dans son ensemble ou des fragments particuliers de la structure. Dans le premier cas les variables sont simples, peu nombreuses et facilement interprétables. Dans le second cas, elles peuvent être très nombreuses mais on préfère souvent aboutir à la définition d'un motif osmophore, porteur de l'odeur. Dans cet article, pour un jeu de molécules qui possèdent des structures bien différentes, il a paru suffisant d'utiliser des variables globales.

Plusieurs relations utilisant ce type de variables ont été publiées (Doving, 1974; Laffort et al., 1974) et l'une d'elles portait sur une série de vingt composés (Chastrette, 1981).

Dans cette publication les variables globales retenues étaient le volume molaire, la forme de la molécule définie à partir des axes de l'ellipsoïde dans lequel on peut l'inscrire, la réfraction molaire et une fonction de l'indice de réfraction, mesurant à elles deux la polarisabilité de la molécule, le logarithme du coefficient de partage octanol-eau et enfin les paramètres AN et DN de Gutman qui mesurent la capacité d'interaction par échange de paires d'électrons.

Ce travail a été étendu ensuite à d'autres séries étudiées sur la grenouille et en particulier à la série proposée dans cet article (Eminet, 1983).

La mise au point récente par Abraham (1993) de nouveaux paramètres  $a_H$  et  $b_H$  mesurant de manière satisfaisante la capacité d'une molécule à interagir par liaisons hydrogène nous a permis de remplacer AN et DN qui semblaient moins bien adaptés.

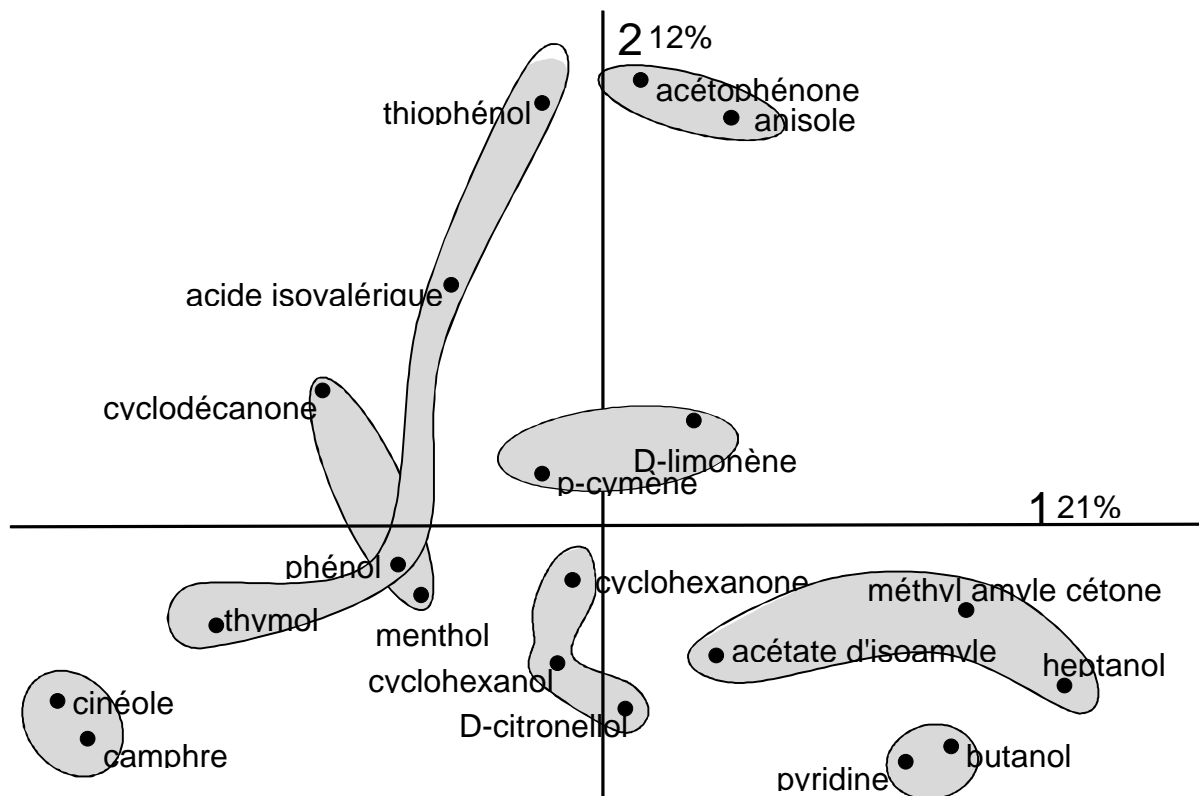


Figure 3: Etude des distances entre odorants telles qu'on peut les établir sur la base des réponses des neurones récepteurs olfactifs de la grenouille. Projection des odorants dans le premier plan factoriel d'une analyse factorielle des correspondances (Benzecri, 1963) et regroupements au huitième niveau d'une taxinomie non hiérarchique descendante (Emptoz et Fages, 1983). Le plan factoriel ne représente que 33% de la variance totale de la matrice de données.

En effet, nous avons proposé entre temps un modèle selon lequel l'interaction des odorants avec les protéines réceptrices est essentiellement due aux forces de dispersion et à la liaison hydrogène (Chastrette et Zakarya, 1988). C'est pourquoi nous avons choisi ici un ensemble de variables comprenant:

- le volume molaire (VM),
- une fonction de l'indice de réfraction  $n$  soit  $RIF = n^2 - 1 / (n^2 + 1)$
- la réfraction molaire  $RM = RIF \times VM$
- le facteur de forme SF
- le logarithme du coefficient de partage octanol-eau LOP
- et les paramètres  $a_H$  et  $b_H$  d'Abraham.

Ces derniers ont été estimés à partir des composés les plus proches dans les quelques cas où ils n'étaient pas indiqués par Abraham.

### Résultats

Ces variables ont été centrées et réduites avant d'opérer un classement automatique des odeurs. Nous avons utilisé ici aussi une classification automatique non hiérarchique et descendante (Emptoz et Fages, 1983). La figure 4, ci-dessous, indique les partitions obtenues pour les huit premiers niveaux taxinomiques, et permet de les comparer aux résultats obtenus selon la même procédure sur la matrice construite sur la base des réponses des neurones récepteurs.

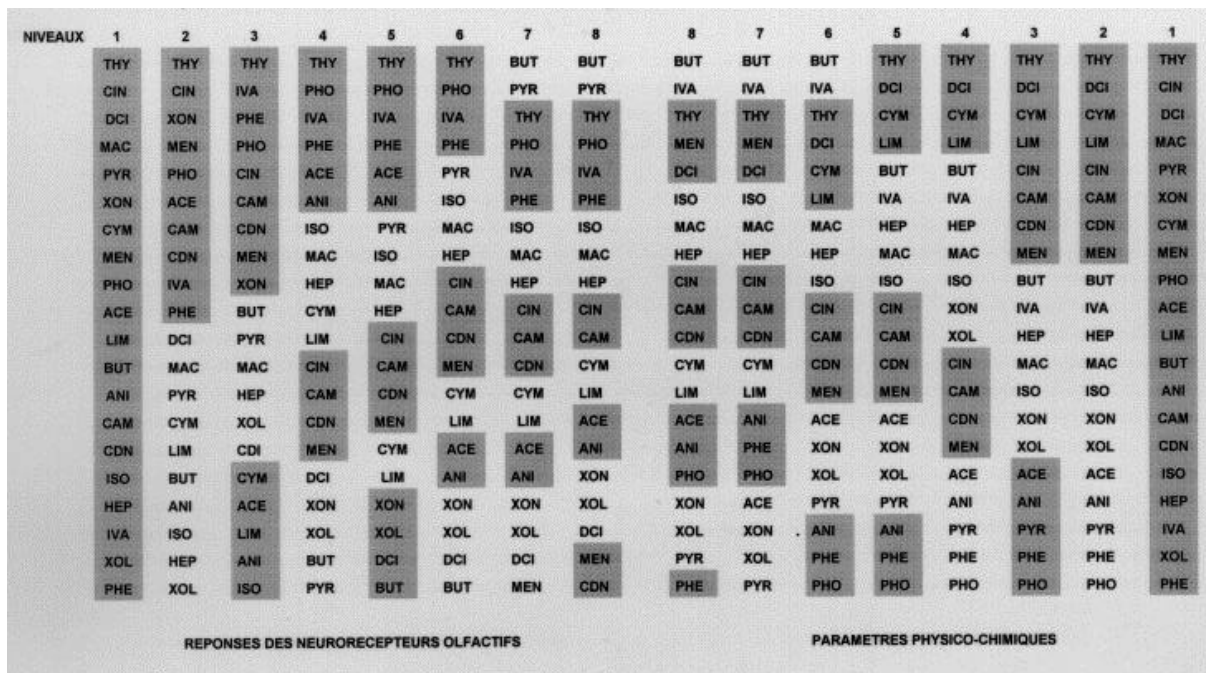


Figure 4: Taxinomies non hiérarchiques descendantes (Empoz et Fages, 1983) des odorants obtenues, à gauche, à la suite de l'interrogation des neurones récepteurs olfactifs de grenouille et, à droite, en représentant les substances odorantes à l'aide de variables globales physico-chimiques.

Cette comparaison, en particulier des 8<sup>èmes</sup> niveaux, montre que les couples, cymène-limonène, acétophénone-anisole, et les triplets, cinéole, camphre et cyclodécane ou iso-amyle acétate, méthyl amyle cétone et heptanol, sont bien formés dans les deux espaces. Dans les deux cas, on note que le l-menthol ne se sépare du groupe cinéole, camphre, cyclodécane, qu'au niveau 7. Changeant de classes à plusieurs niveaux, le butanol et la pyridine semblent difficiles à classer dans l'espace des réponses des neurorécepteurs.

### Représentation des odeurs à la suite d'une tâche de classification perceptive par des sujets humains.

Alors qu'on disposait de données sur la manière dont les récepteurs finalement traitaient vingt signaux identifiables chimiquement, nous ne disposions pas d'information sur leur perception par des sujets naïfs. Nous avons donc demandé à des sujets humains non entraînés de nous renseigner à la fois sur les distances qu'ils mettaient entre ces odorants et sur les évocations que la présentation de ces échantillons leur suggérait (Godinot et al., 1995). Une matrice de distances pouvait être obtenue par la comparaison une à une de toutes les paires possibles, ce qui entraînait à une expérience très longue puisqu'il fallait demander aux sujets d'examiner 190 paires d'odeurs. Nous lui avons préféré une tâche de tri ou de classification, procédure plus rapide dont Mac Rae et al. (1990) ont montré qu'elle conduisait à des résultats voisins

Après une série d'expériences préliminaires, nous avons dilué la plupart des corps purs au centième dans une huile minérale dépourvue d'odeur (Nujol ou Mineral Oil, Sigma). Le limonène a été présenté à une concentration de 1/62.5, et l'acide iso-valérique, le thiophénol, ainsi que la pyridine à une dilution de 1/6250. Quatre composés cristallisés, le menthol, le camphre, le thymol, et le phénol, ont été dissous de telle manière que leurs concentrations molaires soient équivalentes à une dilution au centième. Sauf pour le menthol dilué dans l'huile minérale, leur mise en solution n'a été effectuée que dans le diéthyl-phtalate, autre solvant inodore (Sigma). Cinq millilitres de solution étaient absorbés sur un support synthétique placé dans de petits flacons de 15 ml en verre ambré bouchés par une capsule vissée. Ainsi constituées, ces sources odorantes étaient disposées sur une table et

Tableau 2: Exemples de descriptions verbales d'odeurs de deux corps purs par 19 sujets naïfs. Pour un même odorant, les descriptions obtenues sont sémantiquement plus ou moins éloignées. Vicks et Valda sont des noms de marques, et spécifient, effectivement, des produits contenant des mélanges ayant des odeurs camphrées et menthées et évoquant une sensation de fraîcheur.

**thiophénol**  
vraiment mauvais, le renfermé (les pieds!)  
soufre? produit pour permanente

**oeuf pourri, soufre**  
acide  
charcuterie

**cuir moisi**  
**Feyzin, (=raffinerie de pétrole)**  
**odeurs chimiques, boules puantes**  
**odeur animale très forte (étable)**  
**étouffant**  
**ail pourri**  
**cuisine: viande, champignons noirs, épices**  
**cadavre, thiosulfate**  
**fromage bien fait avec oignons mélangés**  
**le goudron très chaud**  
**égouts**  
**produits chimiques, poubelle**  
**la fermentation**  
**odeur très désagréable de putréfaction**  
**1,8 cinéole**  
**camphré, Vicks**  
**essence algérienne, menthol**

**mentholé, camphré?**  
**menthe**  
**solution mentholée**  
**mentholée, médicament aérosol**  
**pastille pour la gorge**  
**médicament, hôpital, baume**  
**sirop contre la toux**  
**menthe, poivré, camphré?**  
**eucalyptol**  
**pastille Valda**  
**pommade pour douleurs musculaires**  
**bonbons pour la gorge, miel, eucalyptus**  
**eucalyptus**  
**médicament**  
**dentifrice**  
**odeur douce et légèrement mentholée**  
**un médicament pour dégager les bronches**

aléatoirement ordonnées. Les sujets manipulaient librement les flacons, avec leur consigne de tri: regrouper les odeurs qui présentent un air de famille.

Par ailleurs, au cours d'une expérience indépendante, nous avons demandé à dix-neuf sujets de qualifier des odeurs évoquées par chacune des 20 substances en même temps que celles correspondant à 16 sélectionnées comme familières *a priori*. Un échantillon des descriptions obtenues est présenté par le tableau 2.

Quarante sujets ont réalisé des regroupements de ces odorants sur la base d'un critère de ressemblance. Les sujets ont ensuite caractérisé verbalement chacun de leurs groupes. Les données recueillies ont permis d'établir une matrice des co-occurrences de deux odorants dans les groupes. Cette matrice a été analysée à l'aide de l'analyse factorielle des correspondances qui décrit graphiquement les relations entre les odorants.

Cette description graphique (Figure 5) nous permet surtout ici de montrer que le premier axe factoriel extrait manifestement 3 odorants du reste: Il s'agit d'un groupe de produits qui tous sont qualifiés de malodorants par les sujets et regroupés consensuellement pour cette raison. Il s'agit d'une observation classique: La dimension «hédonique» de l'odeur sert de base pour la classification des odeurs chez les sujets naïfs (Berglund et al., 1973, Schiffman, 1974).

Dans cet espace, d'autres regroupements étaient identifiables: ainsi on a observé par exemple que le cinéole, le camphre, mais aussi le l-menthol ont souvent été rassemblés par les sujets, probablement sur la base de la sensation de fraîcheur, d'origine trigéminal, qu'ils évoquent tous, mais aussi, sémantiquement, par leurs fréquentes associations dans les produits pharmaceutiques familiers. La paire p-cymène et d-limonène a souvent aussi été isolée, et leur groupe justifié par l'évocation olfactive du citron. Ces divers regroupements sont confirmés par la représentation arborescente des relations entre odeurs (Barthelemy et Guénoche, 1988) que nous livrons sur la figure 6. Avec 28 co-occurrences, la paire cinéole-menthol est la plus fréquente. Suivent les paires, méthyl amyle cétone-acétate d'iso-amyle (22), acétophénone-cyclohexanone (17), cymène-limonène (17), acide iso-valérique-thiophénol (17). L'arbre qui représente les distances entre sujets, admet beaucoup de longues branches: les sujets ont réalisé des partitions très variées. En moyenne, avec les 20 composés, les sujets ont fait 8 groupes. Parmi les 190 appariements possibles, le sujet qui a fait le plus grand nombre d'associations n'en a fait que 38.

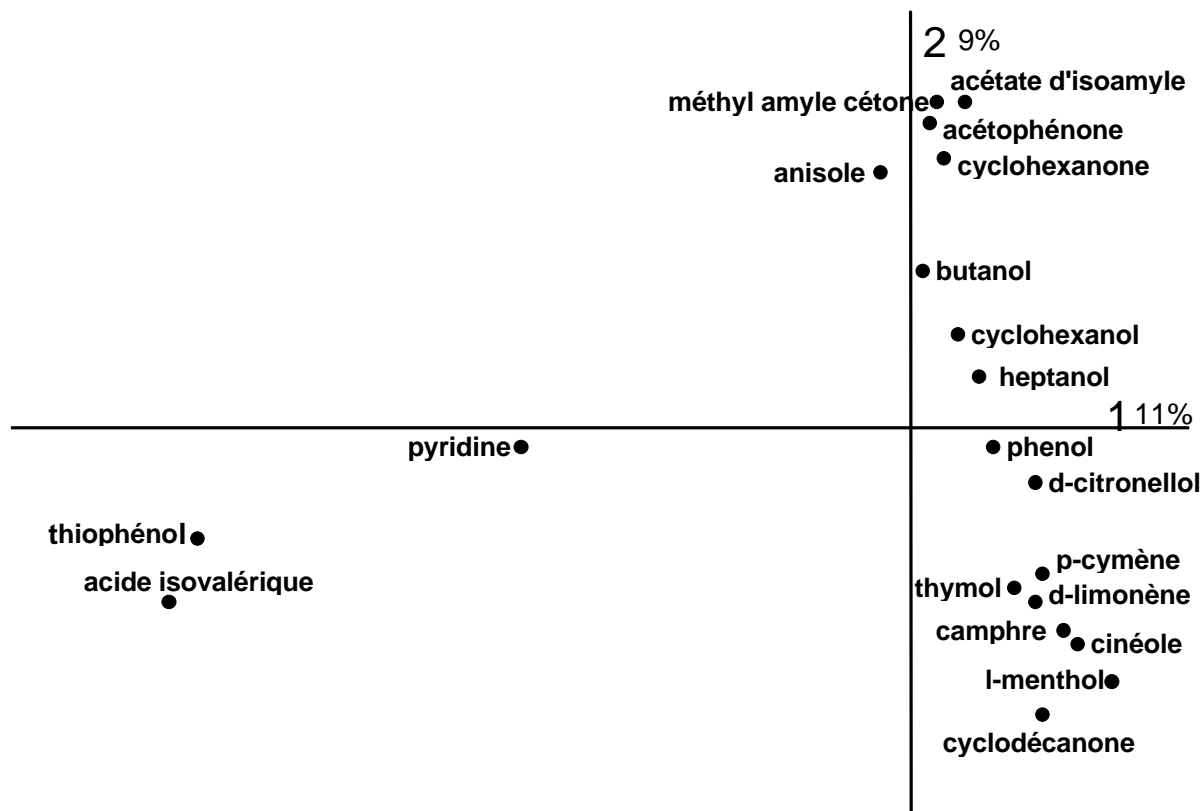


Figure 5: Premier plan factoriel d'une analyse de correspondances pratiquée sur la matrice de co-occurrences des odorants dans les groupes réalisés par 40 sujets humains au cours d'une expérience de classification de vingt odorants. Ce plan factoriel ne rend compte que de 20% de la variance totale. Le premier axe factoriel sépare clairement les mauvaises odeurs du reste.

### Quels sont les points communs entre les données physiologiques olfactives et l'espace chimique?

La représentation chimique des vingt odorants, (c'est-à-dire leur description par des variables physico-chimiques), que nous proposons ici a été construite pour reproduire au mieux la représentation qu'on peut tracer sur la base des résultats de l'enquête physiologique. On suppose qu'il doit y avoir une assez forte cohérence entre un espace construit sur des bases physico-chimiques et le fruit d'interactions physico-chimiques entre molécules odorantes et récepteurs des odeurs que traduisent les réponses de neurones récepteurs olfactifs moléculaires. Il s'agit cependant pour le chimiste de réaliser un compromis: A la fois, il sait qu'en utilisant des variables globales, il sera incapable de décrire la stéréochimie des interactions, mais par ailleurs, il retient parmi toutes les descriptions possibles celles qui décrivent le mieux des forces d'interaction ou des propriétés structurales dont il suppose qu'elles sont effectivement impliquées dans les interactions olfactives. Lorsqu'on compare au travers des représentations factorielles ou des taxinomies les deux nuages, chimique et physiologique, on constate à la fois qu'ils ne sont pas superposables ou assimilables, mais aussi que certains regroupements, qui constituent les traits remarquables de ces espaces, sont reproduits. En fait, après avoir établi des matrices de distances entre odeurs (selon Gower), nous les avons comparées en calculant les corrélations de rangs entre les 190 paires (Figure 7). Nous nous sommes aperçu alors que seules les petites distances, une quinzaine, sont bien conservées.

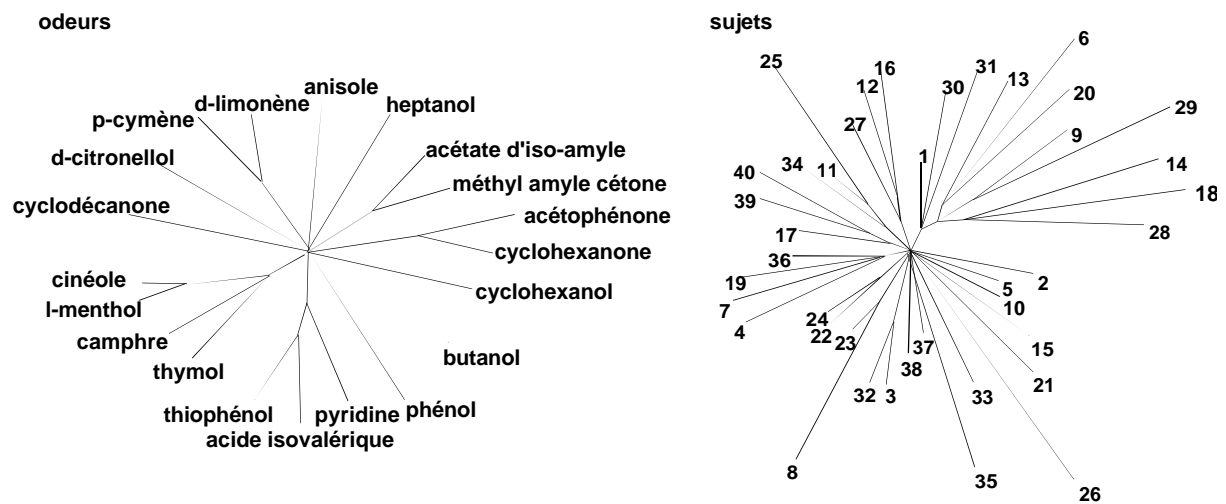


Figure 6: Résultats de l'expérience de classification d'odeurs par des sujets naïfs. Représentations par des distances entre odorants d'une part, et sujets d'autre part, au moyen d'arbres (Barthélémy et Guénoche, 1988). Certaines branches regroupent bien des odorants, comme le cymène et le limonène ou le thiophénol, l'acide iso-valérique et le thiophénol.

### Comparaison entre l'espace des récepteurs et l'espace «perceptif».

En comparant l'espace construit sur la base des interactions réceptrices et l'espace construit sur la base de l'expérience de tri des odeurs par les sujets humains, nous avons voulu repérer aussi quels pouvaient être leurs points communs. Plus précisément, nous avons cherché si des distances observées à l'entrée du système étaient conservées après l'ensemble du traitement olfactif. La comparaison des matrices de distances fait apparaître que certains des regroupements effectués par les récepteurs persistent au niveau perceptif, comme, par exemple, la paire cymène-limonène. D'autres regroupements, et le groupe des mauvaises odeurs est un exemple frappant, ne peuvent pas être considérés comme analogues de ceux formés par la comparaison des réponses de cellules réceptrices. En tous cas, nous avons observé que considérant ces espaces, nous fondions naturellement nos commentaires sur les regroupements d'odorants, c'est-à-dire sur les petites distances. Comme dans le cas de la confrontation des espaces physiologiques et chimiques, si l'on compare les rangs des distances obtenues dans les représentations physiologiques et perceptives, on n'observe des corrélations significatives qu'entre une vingtaine de paires de substances chimiques reliées par de faibles distances (figure 7).

La comparaison entre l'espace construit sur la base des réponses des neurones récepteurs et celui construit par le chimiste ne semblait pas soulever d'objection majeure.

Il est évidemment plus risqué de tenter une comparaison entre les données obtenues chez des espèces différentes et à des niveaux non analogues du système de traitement de l'information. Cela a au moins un intérêt: celui d'identifier les arguments qui s'opposent à cette tentative, donc d'alimenter la discussion sur les représentations de l'odeurs, leurs analogies ou leurs différences.

La première difficulté que nous rencontrons tient au fait que rien n'indique que le répertoire des récepteurs exprimés chez la grenouille soit semblable à celui qui s'exprime chez l'homme. Plusieurs arguments peuvent d'ailleurs laisser penser que les plans d'organisation des entrées sensorielles diffèrent entre diverses espèces:

- Nous avons déjà mentionné que les mesures de sélectivité des cellules réceptrices de la grenouille et de la souris ou du jeune rat indiquent une sélectivité plus forte des neurones récepteurs du mammifère (Gesteland et al., 1982; Sicard, 1986).

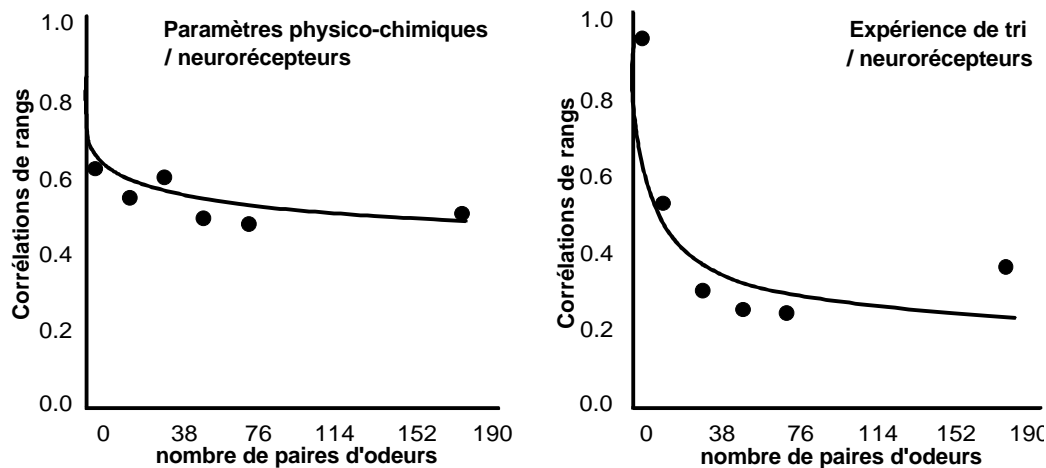


Figure 7: Distributions des corrélations de rangs entre les distances calculées pour, d'une part, les paires d'odeurs dans l'espace des neurorécepteurs, et, d'autre part, dans l'espace des variables physico-chimiques, ou celui construit sur la base d'une expérience de classification des odeurs par des sujets naïfs. Les paires d'odeurs ont été ordonnées selon les valeurs croissantes des distances obtenues dans l'espace des réponses des neurones récepteurs. Les points sont ajustés par une loi de puissance.

- L'étude de la répartition des types de récepteurs sur la muqueuse olfactive indique l'existence d'une chimiotopie périphérique chez les mammifères, absente chez le poisson ou l'oiseau (Ngai et al., 1993, Leibovici et al., 1996).

- La subdivision des territoires olfactifs, en organe récepteur «principal» et organe septal, n'est pas constante chez tous les mammifères (Rodolfo-Masera, 1943, Breipohl et al., 1983).

Nous notons cependant que des interactions avec des lots différents de récepteurs peuvent bien conduire à des descriptions très voisines des relations entre deux odorants. On n'est même pas obligé de considérer que la description de chacun des odorants obtenue par l'union de leurs multiples interactions avec le système récepteur constitue une représentation exhaustive du stimulus pour que cela soit vrai.

Une autre difficulté tient à la variabilité inter-individuelle.

S'il s'agissait de la réduire à une explication mécaniste on pourrait, par exemple, noter que plusieurs expériences ont démontré une variation de la sensibilité de l'organe récepteur en fonction d'une variation imposée dans l'environnement odorant chez plusieurs rongeurs (Wang et al., 1993, Semke et al., 1995, Youngtob et Kent, 1995). Les observations de ces auteurs sont compatibles avec l'hypothèse d'une induction de l'expression des récepteurs sous la pression de l'environnement. Elles sont aussi cohérentes avec la variabilité inter-individuelle de sensibilité classiquement observée lorsqu'on compare les seuils de détection olfactifs des sujets humains. Quelqu'en soit l'origine, celle-ci pourrait contribuer aussi à la forte variété des partitions réalisées par les sujets dans l'expérience de tri d'odeurs que nous rapportons ici.

Nous supposons néanmoins que cette variabilité des résultats individuels lors de cette expérience, n'est pas strictement réductible à une interprétation physiologique: elle intègre une dimension cognitive, mettant en jeu l'expérience et la mémoire des sujets. C'est ce que démontrent, au moins dans certains cas, les justifications que les sujets donnent des regroupements qu'ils font, et dont le groupe des mauvaises odeurs est la plus saillante illustration.

### Interprétation chimique et descriptions des perceptions olfactives.

Il est clair que les sujets naïfs ne disposent pas d'un référentiel commun pour parler des odeurs et pour pouvoir les classer selon des principes admis. On peut cependant attendre que les professionnels de l'odeur, aromaticiens et parfumeurs par exemple, du fait de leur entraînement de plusieurs années dans la description des odeurs, réalisent un consensus acceptable. Le système résultant d'une centaine d'années de pratique est basé sur des notes odorantes comme boisé, floral, musc, anisé, menthé, etc... Il existe un consensus tout à fait correct sur certaines notes alors que d'autres fluctuent selon les systèmes de description. Nous avons étudié deux systèmes particuliers: celui du livre de référence de S. Arctander et un système utilisé chez Firmenich à Genève. Le premier utilise plus de 200 termes pour qualifier 2600 composés. On peut ramener à 80 mots environ ce vocabulaire, en enlevant des termes sans signification olfactive claire comme frais, chaud etc... Le

second utilise une liste de 32 notes pour décrire 630 composés. La comparaison des deux systèmes à l'aide de plusieurs méthodes statistiques permet de montrer une grande ressemblance entre eux et avec la rosace des parfumeurs, un instrument entièrement empirique. Il ressort des cartes de l'espace olfactif établies sur ces bases, que cet espace a une structure faible et que seules certaines notes ( par exemple, musc, anisé) sont bien individualisées (Chastrette et Zakarya, 1988, Chastrette et al., 1991). Les autres entrent dans des groupes de 2, 3 ou 4 notes qui présentent une certaine proximité. On ne peut rien dire des distances entre les groupes.

L'analyse de l'abondante littérature sur les relations entre les structures chimiques et l'odeur montre que les auteurs invoquent différentes forces d'interaction entre les molécules odorantes et les sites récepteurs. Parmi ces interactions, les plus raisonnables sont les forces de dispersion, sans orientation particulière, et la liaison hydrogène, dont la géométrie est assez stricte et qui est attendue de la part des protéines réceptrices (Chastrette et Zakarya, 1988). La combinaison des hypothèses sur les interactions et la géométrie connue des meilleurs odorants possédant une note déterminée permet de proposer des motifs osmophores correspondant à des sites récepteurs hypothétiques mais utilisables pour le choix de nouvelles molécules à synthétiser (Chastrette et al., 1990; Rognon et Chastrette, 1994). Dans l'état actuel des connaissances sur les récepteurs aucune de ces hypothèses n'a pu être vérifiée mais leur utilité dans l'industrie de la parfumerie est incontestable.

## Conclusion

Qu'il s'agisse des confrontations de l'espace récepteur avec l'espace de représentation chimique d'une part, ou l'espace perceptif d'autre part, nous avons remarqué que seules les petites distances sont bien conservées d'un espace à l'autre. Existant dans l'espace construit sur la base des réponses des neurorécepteurs, ces courtes distances traduisent d'abord des similitudes d'action des molécules odorantes sur le système récepteur. Au contraire les grandes distances restent indéterminées, traduisant le fait que les ensembles d'interactions qui permettent de les établir présentent des recouvrements trop restreints pour qu'on puisse les interpréter.

Le traitement perceptif des odeurs mêle aux messages sensoriels olfactifs et actuels, des informations mémorisées, dont une partie, associations cognitives, ont pu être forgées en dehors de la sphère olfactive. Cet ajout d'informations a probablement moins de chance de rompre les relations les plus étroites entre odorants qu'élabore le système récepteur à l'entrée du système olfactif. Remarquons que le sujet naïf dispose aussi de capacités d'évaluation de similitudes dans des territoires apparemment plus larges que ceux que nous avons envisagés ici: C'est le cas, par exemple, pour les dénominations génériques odeur florale ou odeur fruitée. Nous avons constaté, en effet, que lorsqu'on propose à des sujets des odeurs familières et qu'on leur demande d'identifier la source, lorsqu'ils se trompent sur le nom de la cible, ils ont une réelle tendance à lui substituer un nom de fleur lorsque la cible présentée est une fleur, ou un nom de fruit lorsque la cible est un fruit! Alors que les sujets naïfs n'emploient que rarement les mots «floral» ou «fruité», cette observation suggère qu'ils utilisent implicitement les catégories correspondantes pour penser les odeurs.

## Bibliographie

- Abraham, M.H. (1993) Scales of solute hydrogen-bonding: Their construction and application to physico-chemical and biochemical processes. *Chem. Soc. Rev.*, 22:73-83.
- Astic, L., Saucier, D., (1986) Anatomical mapping of the neuroepithelial projection to the olfactory bulb in the rat. *Brain Res. Bull.*, 16:445-454.
- Barthelemy, J.P., Guénoche, A. (1988). *Les arbres et les représentations des proximités*, Masson, Paris.
- Ben Arie, N., Lancet, D., Taylor, C., Khen, M., Walker, N., Ledbetter, D.H., Carrozzo, R., Patel, K., Sheer, D., Lehrach, H., North, M.A. (1994) Olfactory receptor genes cluster on human chromosome 17: possible duplication of an ancestral receptor repertoire. *Human molecular genetics*, 3:229-235.
- Benzecri, J.P. (1963) *L'analyse des données*, Vol. 1, 2. Dunod, Paris.
- Berglund, B., Berglund, U., Engen, T., Ekman, G. (1973) Multidimensional analysis of twenty-one odors. *Scand. J. Psychol.*, 14:131-137.
- Breipohl, W., Naguro, T., Miragall, F. (1983) Morphology of the Masera organ in NMRI mice (combined morphometric, freeze-fracture, light- and scanning electron microscopic investigations. *Verh. Anat. Ges.*, 77:741-743.
- Buck, L, Axel, R. (1991) A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65:175-187.
- Buonviso, N., Chaput, M.A. (1990) Response similarity to odors in the olfactory bulb output cells presumed to be connected to the same glomerulus: Electrophysiological study using simultaneous single-unity recordings. *J. Neurophysiol.*, 63:447-454.

- Chastrette, M. (1981) An approach to a classification of odours using physicochemical parameters. *Chem. Senses*, 6:157-163.
- Chastrette, M., Elmouaffek, A., Sauvegrain, P. (1988) A multidimensional statistical study of similarities between 74 notes used in perfumery. *Chem Senses*, 13:295-306.
- Chastrette, M., Zakarya, D. (1988) Sur le rôle de la liaison hydrogène dans l'interaction entre les récepteurs olfactifs et les molécules à odeur de musc. *C. R. Acad. Sci. Paris*, 307, II:1185-1188.
- Chastrette, M., Zakarya, D., Pierre, C. (1990) Relations structure-odeur de bois de santal: Recherche d'un modèle d'interaction basé sur le concept d'hypermotif santalophore. *Eur. J. Med. Chem.*, 24:433-440.
- Chastrette, M., De Saint Laumer, J.Y., Sauvegrain, P. (1991) Analysis of a system of description of odors by means of four different multivariate statistical methods. *Chem. Senses*, 16:81-93.
- Chess, A., Simon, I., Cedar, H., Axel, R. (1994) Allelic inactivation regulates olfactory gene expression. *Cell*, 78: 823-834.
- Danty, E., Cornuet, J.M., Masson, C. (1994) Honeybees have putative olfactory receptor proteins similar to those of vertebrates. *C.R. Acad. Sci. Paris*, 317:1073-1079.
- Duchamp, A., Revial, M.F., Holley, A., MacLeod, P. (1974) Odor discrimination by frog olfactory receptors. *Chem. Senses*, 1:213-233.
- Döving, K.B. (1974) Odorant properties correlated with physiological data. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 237:184-192.
- Edwards, D.A., Mather, R.A., Dodd, G.H. (1988) Spatial variation in responses to odorants in the rat olfactory epithelium. *J. Neurosci.*, 44:208-211.
- Eminet, B. (1983) Contribution à l'étude physicochimique des relations structure activité dans le domaine de l'olfaction en utilisant l'analyse des données. Comparaison avec des résultats de mesures électrophysiologiques. Thèse de Doctorat de 3ième cycle, Université Claude Bernard, Lyon I.
- Emptoz, H., Fages, R. (1983) A set function to cluster analysis. *Proceedings of the Statistical Methods in Astronomy Symposium*. Strasbourg, France, pp235-241.
- Gesteland, R.C., Lettvin, J.Y., Pitts, W.H., Rojas, A. (1963) Odor specificities in the frog's olfactory receptors. In Zotterman (ed.), *Olfaction and Taste*, vol. 11, Pergamon Press, London, pp 7-21.
- Gesteland, R.C., Yancey, R.G., Farbman, A.I. (1982) Development of olfactory receptor neurone selectivity in the rat foetus. *Neuroscience*, 7:3127-3136.
- Godinot, N., Sicard, G., Dubois, D. (1995) Categories, familiarity and unpleasantness of odours, *Odours and VOC's J.*, 3:202-208.
- Greer, C.A., Stewart, W.B., Teicher, M.H., Shepherd, G.M. (1982) Functional development of the olfactory bulb and a unique glomerular complex in the neonatal rat. *J. Neurosci.*, 6:281-292.
- Holley, A. (1991) Neural coding of olfactory information. In *Smell and Taste in Health and Disease* in Getchel et al. (eds.), Raven Press, New York, pp329-343.
- Hudson, R., Distel, H. (1987) Regional autonomy in the peripheral processing of odor signals in new-born rabbits. *Brain Research*, 421:85-94.
- Hirono, J., Sato, T., Tonoike, M., Takebayashi, M. (1994) Local distribution of odor responsiveness of mouse olfactory receptor neurones. *Neuroscience Letters*, 174:201-204.
- Jourdan, F., Duvéau, A., Astic, L., Holley, A. (1980) Spatial distribution of [<sup>14</sup>C]-2 deoxyglucose uptake in the olfactory bulbs of rats stimulated with two different odors. *Brain Res.*, 188:139-145.
- Laffort, P., Patte, F., Etcheto, M. (1974) Olfactory coding on the basis of physicochemical parameters. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 237:193-208.
- Leibovici, M., Lapointe, F., Aletta, P., Ayer-Le Lièvre, C. (1996) Avian olfactory receptors: Differentiation of olfactory neurones under normal and experimental conditions. *Developmental Biol.* 175:118-131.
- LeJeune, H., Aubert, I., Jourdan, F., Quirion, R. (1995) Comparative laminar distribution of various autoradiographic cholinergic markers in adult rat main olfactory bulb. *J. Chem. Neuroanatomy*, 9:99-112.
- Mackay-Sim, A., Shaman, P., Moulton, D.G. (1982) Topographic coding of olfactory quality: odorant specific patterns of epithelial responsivity in the salamander, *J. neurophysiol.*, 48, 584-596.
- MacRae, A.W., Howgate, P., Geelhoed, E. (1990) Assessing the similarity of odours by sorting and triadic comparison. *Chem. Senses*, 6, 691-699.
- Maue, R.A., Dionne, V.E. (1987) Patch-clamp studies of isolated mouse olfactory receptor neurones. *J. Gen. Physiol.* 90:95-125.
- Mori, K., Imamura, K., Mataga, N. (1992) Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules. *J. Neurophysiol.*, 67:786-789.
- Mouly, A.M., Holley, A. (1985) On the ability of rats to discriminate between microstimulations of the olfactory bulb in different locations. *Behav. Brain Res.*, 17:45-58.

- Nef, P., Hermans-Borgmeyer, I., Artieres-Pin, H., Beasley, L., Dionne, V.E., Heinemann, S.F. (1992) Spatial pattern of receptor expression in the olfactory epithelium. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 89:8948-8952.
- Ngai, J., Chess, A., Dowling, M.M., Necles, N., Macagno, E.R., Axel, R. (1993) Coding of olfactory information: Topography of odorant receptor expression in the catfish epithelium. *Cell*, 72:667-680.
- Ressler, K.J., Sullivan, S.L. Buck, L.B. (1993) A zonal organisation of odorant gene expression in the olfactory epithelium. *Cell*, 73:597-609.
- Ressler, K.J., Sullivan, S.L. Buck, L.B. (1994) Information coding in the olfactory system: Evidence for a stereotyped and highly organised epitope map in the olfactory bulb. *Cell*, 79:1245-1255.
- Reval, M.F., Duchamp, A., Holley, A. (1978) Odour discrimination by frog olfactory receptors: a second study. *Chem. senses*, 3:7-21.
- Reval, M.F., Sicard, G., Duchamp, A., Holley, A. (1982) New studies on odour discrimination in the frog's olfactory receptor cells: I Experimental results. *Chem. senses*, 7:175-194.
- Reval, M.F., Sicard, G., Duchamp, A., Holley, A. (1983) ) New studies on odour discrimination in the frog's olfactory receptor cells: II Mathematical analysis of electrophysiological responses. *Chem. Senses*, 8:179-194.
- Rodolfo-Masera, T. (1943) Su l'esistenza di un particolare organo olfattivo nel setto nasale della cavia e di altri roditori. *Arch. Ital. Anat. Embryol.* 48:157-212.
- Rognon, C., Chastrette, M. (1994) Structure-odor relationships: a highly predictive tridimensional interaction model for the bell-peper odor. *Eur. J. Med. Chem.*, 29:595-609.
- Schiffman, S. (1974) Physicochemical correlates of olfactory quality. *Science*, 185:112-117.
- Semke, E., Distel, H., Hudson, R. (1995) Specific enhancement of olfactory receptor sensitivity associated with foetal learning of food odors in the rabbit. *Naturwissenschaften*, 82:148-149.
- Sicard, G. and Holley, A. (1984) Receptor cell response to odorants: Similarities and differences among odorants. *Brain Res.*, 292:283-296.
- Sicard, G. (1985) Olfactory discrimination of structurally related molecules: receptor responses to camphoraceous odorants. *Brain Res.*, 326:203-212.
- Sicard, G. (1986) Electrophysiological recordings from olfactory receptor cells in adult mice. *Brain Res.*, 397:405-408.
- Sicard, G., Royet, J.P., Jourdan, F. (1989) A comparative study of 2 deoxyglucose patterns of glomerular activation in the olfactory bulb of C57Bl/6J and AKR/J mice. *Brain Res.*, 481:325-334.
- Stewart, W.B.; Kauer, J.S., Shepherd, G.M. (1979) :Functional organization of rat olfactory bulb analysed by 2-deoxyglucose method. *J. Comp. Neurol.*, 185: 715-734.
- Strotmann, J., Wanner, I., Krieger, J. Raming, K., Breer, H. (1992) Expression of odorant receptors in spatially restricted subsets of chemosensory neurones. *Neuroreport*, 3:1053-1056.
- Vassar, R., Chao, S.K., Sitcheran, R., Nunez, J.M., Vosshall, L.B., Axel, R. (1994) Topographic organization of sensory projections to the olfactory bulb. *Cell*, 79:981-991.
- Viret-Duchamp, P., Duchamp, A. Vigouroux, M. (1989) Amplifying role of convergence in olfactory system. A comparative study of receptor cell and second-order neurone sensitivities. *J. Neurophysiol.*, 61:1085-1094.
- Wang, H.W., Wysocki, C.J., Gold, G.H. (1993) Induction of olfactory receptor sensitivity in mice. *Science*, 260:998-1000.
- Youngentob, S.L., Kent, P.K. (1995) Enhancement of odorant-induced mucosal activity patterns in rats trained on odorant identification task. *Brain Res.*, 670:82-88.
- Zatorre, R.J., Jones-Gotman, M., Evans, A.C., Meyer, E. (1992) Functional localisation and lateralisation of human olfactory cortex. *Nature*, 360:339-340.
- Zheng, L.M., Ravel, N., Jourdan, F. (1987) Topography of centrifugal acetylcholinesterase positive fibres in the olfactory bulb of the rat: Evidence for original projections in atypical glomeruli. *Neuroscience*, 23:1083-1093.