

Les secrets de l'olfaction – Voyage au cœur du sens de l'odorat

Claire A. de March est experte en biologie cellulaire et biochimie au service de l'étude de l'olfaction. Elle est lauréate du prix Irène Joliot-Curie de l'Académie des sciences pour ses travaux sur l'élucidation structurale des récepteurs olfactifs humains à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, CNRS, UPR2301, à Gif-sur-Yvette.

Monsieur Puech est doctorant en première année à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles (ICSN, CNRS), sous la direction de Claire de March. Ses travaux portent sur les récepteurs olfactifs, dans le but de mieux comprendre leur structure et leur fonctionnement. Sa recherche s'appuie sur une approche interdisciplinaire combinant biologie expérimentale et modélisation informatique.

Introduction

L'odorat est l'un de nos cinq sens. Il nous permet de percevoir les odeurs en détectant des molécules volatiles présentes dans l'air. Ces

odeurs peuvent influencer nos émotions, nos souvenirs ou encore notre comportement. Mais avant cela, une première étape a lieu : les molécules odorantes doivent atteindre la cavité nasale, située derrière le nez, où commence le processus olfactif. Pour y arriver,

1. claire.de-march@cns.fr

elles peuvent suivre deux chemins différents (**Figure 1**) : la voie ortho nasale, utilisée quand on respire une odeur par le nez, ou la voie rétro nasale, qui intervient quand on mange. Lors de cette dernière, les molécules passent de la bouche à la cavité nasale en remontant par l'arrière du larynx. Contrairement à une idée répandue, ce n'est pas uniquement la langue qui nous fait « goûter » les aliments. Il convient donc de poser quelques définitions afin de mieux comprendre les sensations complexes ressenties lors de la dégustation d'un aliment.

Saveur, odeur et goût

Les bourgeons du goût, présents sur notre langue, ne

détectent que **les cinq saveurs de base : sucré, salé, acide, amer et umami**. C'est uniquement **grâce à l'odorat que l'on perçoit les arômes complexes** qui rendent chaque aliment unique. Prenons l'exemple du café : la langue détecte principalement son amertume, et tout son arôme, variant du cacao au grillé en passant par des notes florales ou fruitées, est perçu par rétro-olfaction dans notre nez. On comprend ici pourquoi il n'est pas correct de dire qu'une odeur est « sucrée » : le sucre lui-même n'a pas d'odeur et sa perception se fait uniquement en bouche, *via* les bourgeons du goût. Si le terme « odeur sucrée » est pourtant souvent utilisé, c'est parce que certaines odeurs, comme celles de la vanille ou du caramel,

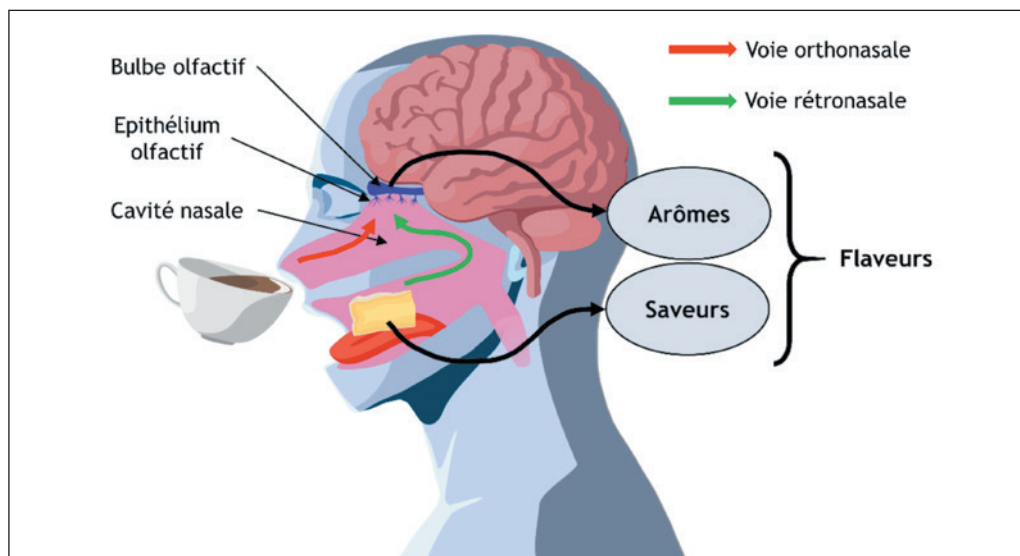


Figure 1

Physiologie de l'olfaction.

Les saveurs sont détectées sur la langue, tandis que les arômes le sont dans la cavité nasale. Pour atteindre cette cavité, les molécules odorantes peuvent emprunter la voie orthonasale ou rétronasale. Elles rencontrent alors, au niveau de l'épithélium olfactif, les neurones olfactifs qui se projettent depuis le bulbe olfactif directement dans la cavité nasale. La combinaison des saveurs et des arômes est appelée « flaveur ».

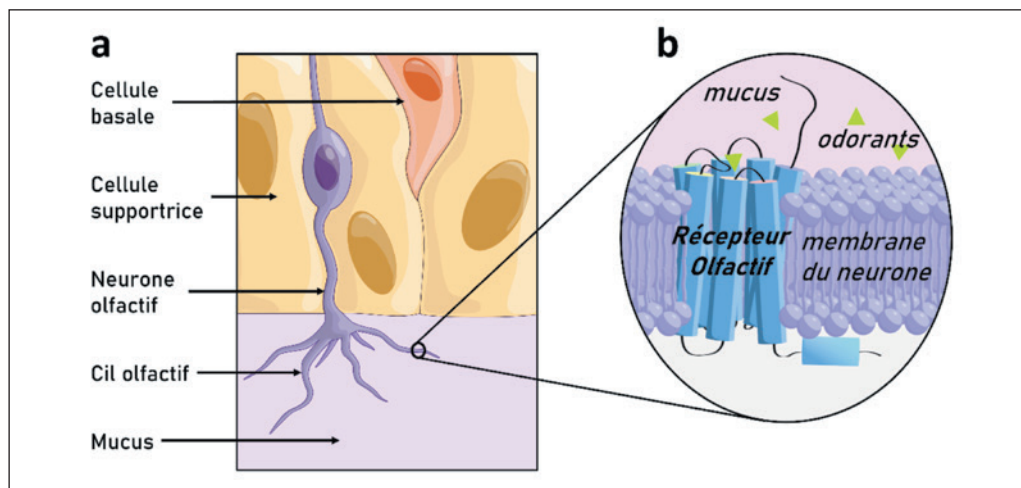


Figure 2

L'épithélium olfactif.

a. Le mucus olfactif (en rose) recouvre l'épithélium olfactif, qui est constitué de plusieurs types de cellules : les neurones olfactifs (en violet), les cellules de soutien (en jaune) et les cellules basales (en orange).

b. Les récepteurs olfactifs (en bleu), situés dans la membrane des neurones olfactifs (en violet), captent les molécules odorantes (en vert) présentes dans le mucus olfactif (en rose).

évoquent fortement des aliments sucrés. **La combinaison des saveurs (perçues en bouche) et des arômes (perçus par l'odorat) forme ce que l'on appelle la « flaveur ».** Celle-ci se combine à d'autres éléments comme la texture, la température, les sensations trigéminales (piquant, fraîcheur) et d'autres perceptions (astringence, goût métallique) pour créer l'ensemble des sensations ressenties lors de la dégustation d'un aliment. Ainsi, l'olfaction joue un rôle clé, influençant notre manière de manger et de prendre du plaisir *via* l'alimentation.

1 Fonctionnement de l'odorat : de la molécule odorante jusqu'au cerveau

Lorsqu'une molécule odorante entre dans la cavité nasale (par

la voie orthonasale ou rétronasale), elle entame son parcours vers notre perception consciente de l'odeur (Patel *et al.*, 2014). Ce processus commence dans une zone située au fond du nez : la cavité nasale. Celle-ci contient l'épithélium olfactif (**Figure 2a**), une fine muqueuse spécialisée dans la détection des odeurs. L'épithélium olfactif est composé de nombreux types de cellules, dont trois jouent un rôle central dans le fonctionnement de l'odorat et que nous allons décrire ici :

- les neurones olfactifs, directement responsables de la détection des odeurs ;
- les cellules de soutien, qui assurent le bon fonctionnement et la stabilité de l'ensemble ;
- les cellules basales, qui régénèrent régulièrement chaque type de cellule composant

l'épithélium, permettant parfois de retrouver l'odorat après une perte temporaire.

Cet épithélium est recouvert d'un mucus olfactif qui le protège du dessèchement, un peu comme la salive protège l'intérieur de la bouche. C'est d'ailleurs ce mucus qui s'écoule de notre nez lorsque nous sommes enrhumés ou malades. Les molécules odorantes, une fois entrées dans la cavité nasale, se dissolvent dans le mucus olfactif pour atteindre les cils des neurones olfactifs, où va commencer leur détection. Les neurones olfactifs se projettent directement depuis notre cerveau jusqu'à la cavité nasale. Ce sont les seuls neurones dans notre corps capables de s'exposer à l'air libre. Ils accomplissent cette prouesse en passant par de tout petits trous dans l'os de notre boîte crânienne, comme un tamis, au niveau de la lame criblée. Sur la membrane de ces cils se trouvent des récepteurs olfactifs (**Figure 2b**), des protéines se liant sélectivement aux molécules odorantes. Lorsque cette fixation a lieu, les récepteurs olfactifs déclenchent une cascade de signalisations à l'intérieur du neurone. Cette cascade conduit à la génération d'un message nerveux, qui est ensuite transmis au cerveau, au niveau du bulbe olfactif. Le bulbe olfactif est une toute petite partie de notre cerveau, située entre les sourcils, qui est entièrement dédiée à la première étape de descriptions de la perception des odeurs. Différentes parties du cerveau interprètent ensuite ce signal et le transforment en une odeur identifiable.

Les récepteurs olfactifs représentent donc la porte d'entrée du système olfactif : ce sont eux qui permettent la détection des molécules odorantes et le déclenchement du message nerveux à l'origine de notre perception des odeurs.

2 Sentir le monde avec 400 récepteurs

Pour lui permettre de détecter une large gamme de molécules odorantes, l'humain possède 400 récepteurs olfactifs différents (Malnic *et al.*, 1999). Chacun de ces récepteurs peut être activé par une molécule odorante et chaque molécule odorante peut activer un ou plusieurs récepteurs (**Figure 3**). Chaque motif d'activation, c'est-à-dire une combinaison unique de récepteurs activés parmi les 400, va être transcrit par le cerveau en une odeur. C'est ce qu'on appelle le « code combinatoire olfactif ».

Ce concept peut sembler un peu complexe. Pour mieux le comprendre, utilisons une analogie musicale. Imaginons que nos 400 récepteurs olfactifs sont les 400 touches d'un piano. Chaque molécule odorante active une combinaison particulière de touches, produisant ainsi une « note », ici olfactive. Une autre molécule activera une autre combinaison, générant une note différente. Une même touche peut participer à plusieurs notes, tout comme une molécule peut stimuler plusieurs touches à la fois. Grâce à ce mécanisme, notre système olfactif est capable de percevoir une immense diversité d'odeurs, estimée entre 10 000 et 1 000 milliards (Bushdid *et al.*, 2014).

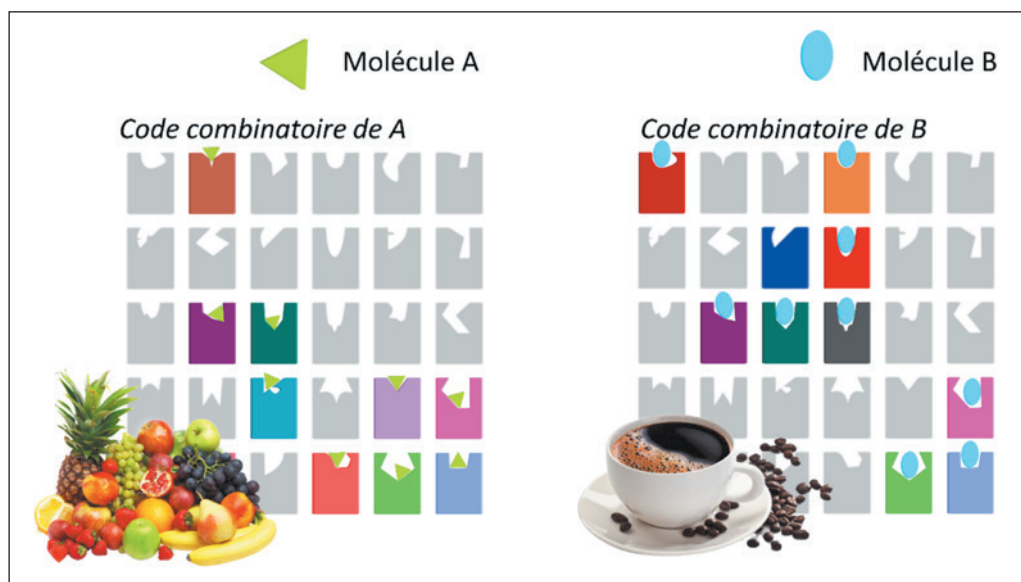


Figure 3

Le code combinatoire.

La molécule A et la molécule B activent une combinaison de récepteurs olfactifs différents (en couleur). Notre cerveau traduit cette combinaison de récepteurs activés en une odeur : une odeur de fruit pour la combinaison des récepteurs activés par la molécule A et une odeur de café pour la combinaison des récepteurs activés par la molécule B.

3 Une myriade de molécules odorantes

Le panel de molécules odorantes possible est extrêmement varié, tant par la diversité de leur structure que par leurs propriétés physicochimiques (Meister, 2015). Leur seule caractéristique commune est leur volatilité, qui leur permet d'atteindre la cavité nasale et d'être perçues par notre système olfactif. Elles peuvent être linéaires, posséder des cycles, contenir des hétéroatomes (soufre, azote, etc.) – et toutes ces propriétés influencent leur odeur (de March *et al.*, 2015). En plus d'être capable de discerner un nombre de molécules très vaste, l'olfaction est un sens précis capable de différencier

des molécules odorantes chimiquement très proches. Prenons quelques exemples :

Les gousses de vanille sont parfois recouvertes de petits cristaux blancs. Ces cristaux sont principalement constitués de vanilline (**Figure 4a**), une molécule à l'origine de la célèbre odeur de vanille. De manière intrigante, une version légèrement modifiée de cette molécule, appelée « éthylvanilline », présente une différence structurale minimale : l'ajout d'un atome de carbone. Bien qu'elle soit synthétique (elle n'existe pas naturellement), l'éthylvanilline conserve la note olfactive typique de la vanille, tout en étant environ dix fois plus puissante. Autrement dit, il suffit d'en utiliser dix fois moins

que la vanilline naturelle pour obtenir la même intensité aromatique dans un yaourt. Cette propriété est particulièrement appréciée par l'industrie agroalimentaire, qui privilégie donc l'éthylvanilline pour des raisons économiques.

Voyons si d'autres modifications moléculaires peuvent entraîner des changements plus marqués. L'indole, par exemple, est une molécule odorante qui dégage une forte odeur d'excrément à haute concentration, mais elle peut évoquer celle des fleurs blanches lorsqu'elle est très diluée (*Figure 4b*). Cette molécule contient un hétéroatome, c'est-à-dire un atome différent du carbone, en l'occurrence un atome d'azote. Si l'on remplace cet azote par un atome d'oxygène, on obtient une autre molécule : le benzofurane. Ce dernier possède une odeur très différente, rappelant le café ou certains solvants. Ce simple changement de la nature d'un seul hétéroatome suffit donc à transformer une odeur jugée désagréable en une senteur bien plus plaisante, un changement particulièrement frappant.

Nous pouvons tenter des modifications encore plus subtiles. Certaines molécules sont composées exactement des mêmes atomes, mais leur arrangement dans l'espace est légèrement différent. Certaines sont aussi différentes entre elles que votre main droite et votre main gauche : elles sont l'image l'une de l'autre dans un miroir, mais ne peuvent pas se superposer. Pour les molécules, on parle alors d'« énantiomères ». C'est le cas de

l'acide 2-méthylbutyrique, qui existe sous deux formes, appelées « R » et « S », en raison du déplacement d'un atome de carbone (*Figure 4c*). De façon surprenante, cette légère différence a un effet important sur l'odeur perçue. La version « S » dégage une odeur fruitée, tandis que la version « R » rappelle celle du fromage. Notre nez est donc suffisamment précis pour distinguer l'odeur de molécules presque identiques.

On pourrait donc conclure qu'une simple modification dans la structure d'une molécule odorante suffit à en altérer l'odeur, parfois de manière radicale. Mais est-ce toujours le cas ? Intéressons-nous aux molécules à l'odeur musquée, très prisées dans l'industrie de la parfumerie pour leur senteur douce et caractéristique (David, 2020). Ces composés, souvent coûteux, incitent les chimistes à concevoir de nouvelles molécules synthétiques aux propriétés olfactives semblables à celles des muscs naturels, comme la muscone (*Figure 4d*). La muscone appartient à la famille des macrocycles, des structures chimiques composées d'un large anneau d'atomes de carbone. En 1888, Albert Baur, alors à la recherche de dérivés du trinitrotoluène (TNT) aux propriétés explosives améliorées, fit une découverte inattendue : son laboratoire fut soudainement embaumé d'une odeur musquée durant la synthèse de ces composés. À sa grande surprise, ce n'est pas pour un explosif révolutionnaire qu'il entra dans l'histoire, mais pour avoir découvert une nouvelle famille de composés

nitrés à l'odeur musquée, pourtant chimiquement très éloignés de la muscone. Cette anecdote illustre une réalité fascinante : deux molécules aux structures chimiques très différentes peuvent produire des odeurs remarquablement similaires. Ainsi, la relation entre structure moléculaire et perception olfactive se révèle parfois bien plus complexe qu'il n'y paraît.

En raison du grand nombre de récepteurs olfactifs, de leur extrême sensibilité et de la diversité immense des molécules odorantes, le décryptage du code combinatoire olfactif représente un défi scientifique de taille, presque insurmontable. Pourtant, les industries de la parfumerie et de l'agroalimentaire y portent un intérêt croissant. Comprendre ce code leur permettrait de concevoir des produits innovants, mieux adaptés aux préférences et aux attentes des consommateurs.

4 L'odorat, toute une histoire

L'olfaction a été pendant longtemps considérée comme un sens secondaire. Dans la littérature, de nombreux écrivains tels qu'Aristote, Descartes, Kant ou encore Schopenhauer méprisent ce sens en le décrivant par exemple comme « vulgaire ». En science, ce sens a également été délaissé. C'est seulement en 1991 que les travaux de Linda Buck et Richard Axel montrent l'existence des gènes des récepteurs olfactifs (Buck et Axel, 1991). Cette découverte fut récompensée en 2004 par le prix Nobel de médecine, soulignant l'importance de cette avancée, et

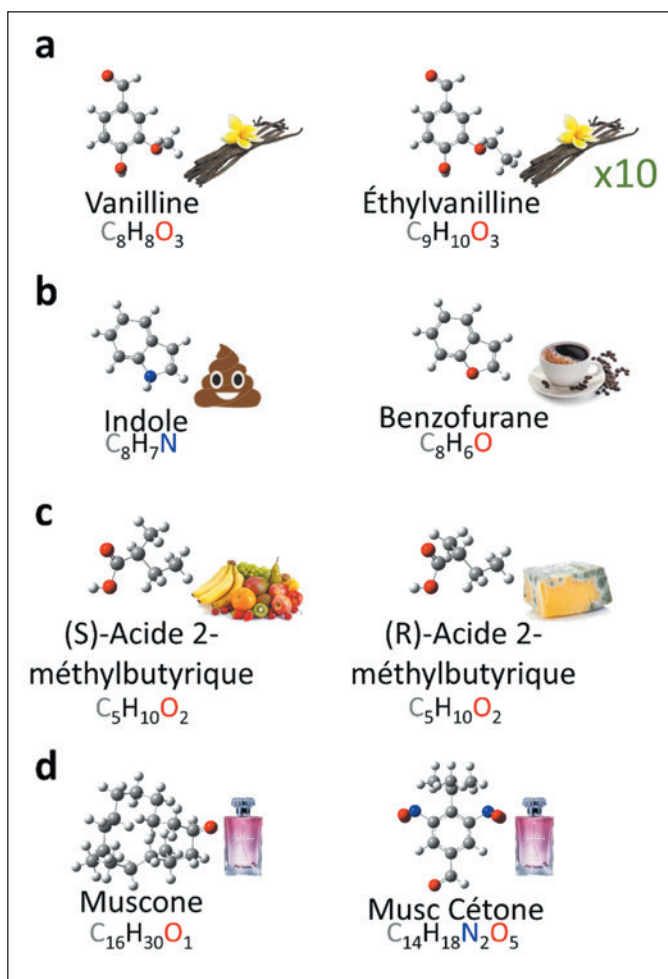


Figure 4

La sensibilité de l'olfaction face aux molécules.

Les molécules sont composées d'atomes représentés par des sphères, tandis que les tiges entre elles symbolisent les liaisons chimiques. La couleur de chaque sphère indique la nature de l'atome : gris pour le carbone, blanc pour l'hydrogène, rouge pour l'oxygène et bleu pour l'azote. En dessous du nom de chaque molécule, on trouve sa formule brute, affichée avec le même code couleur que les atomes, ce qui permet d'identifier les différences dans leur composition chimique (le chiffre après chaque lettre correspond au nombre de fois où cet atome est présent dans la molécule). À côté de la molécule, une image illustre l'odeur qui lui est associée.

a. L'ajout de quelques atomes sur la structure de la vanilline augmente la puissance de l'odeur de vanille perçue.

b. L'échange d'un atome d'azote en oxygène sur la molécule indole modifie radicalement son odeur.

b. Les énantiomères de l'acide 2-méthylbutyrique ont une odeur très distincte bien qu'elles soient l'image l'une de l'autre dans un miroir.

c. La muscone et le musc cétone ont une odeur similaire malgré les différences majeures de structures.

plus particulièrement pour le monde de l'olfaction. Si l'on y réfléchit, c'est assez fou : 1991, c'était à peine hier à l'échelle des avancées scientifiques. L'humanité avait déjà posé le pied sur la Lune et inventé Internet, et pourtant, elle ne savait toujours pas comment elle percevait les odeurs. Des révolutions technologiques majeures ont donc précédé la découverte des gènes responsables des récepteurs olfactifs. Malgré la grande avancée permise par les deux nobéliens, l'olfaction est encore un sens peu connu aujourd'hui.

Aujourd'hui, le Covid-19 a, bien malgré lui, mis en lumière l'importance de l'odorat auprès du grand public (Parma *et al.*, 2020). En effet, la perte de ce sens, appelée « anosmie », s'est révélée être l'un des symptômes marquants de la maladie. Privés d'odorat, de nombreux patients ont découvert à quel point ce sens participe à la richesse de notre expérience sensorielle, notamment dans le domaine de l'alimentation et de nos interactions sociales. L'anosmie a ainsi souligné, par son absence, le rôle central de l'olfaction dans notre quotidien. Au-delà de cet impact ponctuel, les récepteurs olfactifs suscitent un regain d'intérêt dans la recherche scientifique. Certains d'entre eux, dits « ectopiques », s'expriment en dehors de l'épithélium olfactif, et se retrouvent dans divers tissus tels que le cœur, le système respiratoire, ou encore d'autres organes. Ces récepteurs atypiques pourraient jouer un rôle dans plusieurs pathologies (Lee *et al.*, 2019). Par exemple, les

récepteurs OR51E1 et OR51E2 semblent impliqués dans la croissance de certains cancers, dont celui de la prostate (Xu *et al.*, 2000). Ainsi, ces récepteurs olfactifs longtemps négligés pourraient, dans les années à venir, devenir des cibles thérapeutiques majeures, attirant l'attention croissante de l'industrie pharmaceutique.

5 Tous égaux face à l'odorat ?

Il semble clair que notre perception des odeurs varie d'une personne à l'autre. Mais pourquoi ? Certes, les différences culturelles jouent un rôle important : une odeur de fromage, par exemple, sera généralement bien acceptée en France, alors qu'elle pourra être perçue comme désagréable dans d'autres cultures. Mais est-ce la seule explication ? Et si certaines de ces différences étaient liées à notre biologie, en particulier à la nature de nos récepteurs olfactifs ?

Parmi les quelque 400 récepteurs olfactifs que nous possédons, certains présentent des variations d'un individu à l'autre. En effet, certains gènes codant pour ces récepteurs présentent des mutations ou variations dans leur séquence d'ADN, pouvant modifier leur fonctionnement. Lorsqu'une de ces variations est suffisamment fréquente dans une population, on parle de « polymorphisme ». Ces différences génétiques peuvent influencer de manière significative la perception des

odeurs, et, par extension, notre expérience alimentaire, en altérant la flaveur des aliments (Trimmer *et al.*, 2019). Un exemple bien connu est celui de la coriandre : certaines personnes y perçoivent une agréable note herbacée, tandis que d'autres, en raison de variations génétiques spécifiques, lui trouvent une odeur de savon (Eriksson *et al.*, 2012).

Un autre cas emblématique concerne l'androsténone, une molécule présente dans la sueur des mammifères et que l'on retrouve notamment dans la viande de porc non castré (**Figure 5**). Cette molécule n'est détectée que par un seul récepteur olfactif (elle n'active qu'une seule touche

de notre piano olfactif) : le récepteur OR7D4 (Keller *et al.*, 2007). Ce récepteur présente une grande variabilité au sein de la population, ce qui signifie que votre version d'OR7D4 n'est peut-être pas la même que celle de votre voisin. Les deux principaux variants sont la version « RT », qui permet de détecter l'androsténone, et la version « WM », qui ne le permet pas. Ainsi :

- les individus porteurs de deux allèles « RT » percevront une odeur désagréable très forte, évoquant la sueur ou l'urine ;
- ceux qui possèdent un allèle « RT » et un allèle « WM » ressentiront une odeur plus douce, florale, proche de la vanille ;
- enfin, les personnes ayant deux allèles « WM » seront

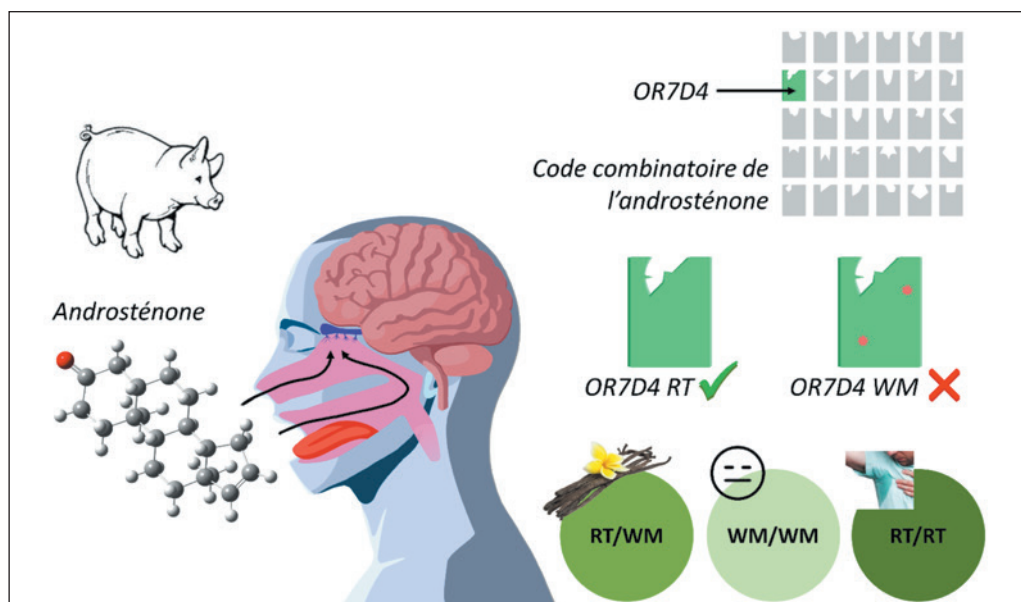


Figure 5

Les variations de perception de molécules odorantes.

L'androsténone est une molécule présente dans la viande de cochon. Elle active un seul de nos 400 récepteurs olfactifs : OR7D4. Ce gène existe sous deux variantes : la version « RT » et la version « WM ». Selon la version que nous possédons, l'androsténone peut être perçue comme ayant une odeur de sueur, de vanille, ou aucune odeur.

incapables de détecter cette molécule.

Ce polymorphisme a des répercussions très concrètes sur les préférences alimentaires. Par exemple, la majorité de la population française possède l'allèle «RT», ce qui la rend sensible à l'odeur désagréable de l'androsténone. Historiquement, cela a conduit à la pratique systématique de la castration des porcelets mâles en France, afin d'éviter cette odeur rebutante dans la viande. En revanche, au Royaume-Uni, où la fréquence de l'allèle «WM» est plus élevée, cette pratique est beaucoup moins courante, car une partie importante de la population ne perçoit tout simplement pas l'androsténone. Dans une démarche de respect du bien-être animal, la législation européenne a récemment interdit la castration mécanique des porcelets. Cette évolution réglementaire pousse désormais l'industrie agroalimentaire à trouver des alternatives pour neutraliser ou masquer l'odeur d'androsténone chez les consommateurs qui y sont sensibles.

Cet exemple illustre combien notre perception sensorielle, et en particulier notre perception des aliments, peut être influencée par notre patrimoine génétique. Ce constat ouvre de nouvelles perspectives pour l'industrie agroalimentaire, qui devra relever le défi d'une alimentation plus personnalisée, adaptée aux profils génétiques des consommateurs. L'innovation de demain pourrait ainsi reposer sur des produits capables de s'ajuster aux sensibilités olfactives de chacun.

6 Le langage invisible des odeurs

L'olfaction joue un rôle majeur dans l'attrait pour un plat. L'odeur du pain devant une boulangerie peut nous pousser à acheter une baguette ou une viennoiserie. Si le rôle de l'olfaction pour inciter à consommer est évident, des chercheurs ont montré que l'influence de l'olfaction sur nos comportements est parfois plus dissimulée, voire inconsciente.

Une façon d'étudier les phénomènes d'olfaction inconsciente consiste à examiner l'effet potentiel de l'odeur des larmes sur le comportement humain (*Figure 6*) (Agron *et al.*, 2023). Mais pour analyser l'influence des larmes émotionnelles, encore faut-il en récolter... ce qui n'est pas une tâche facile. Pour cela, nous avons demandé aux participants de l'étude quel film les faisait pleurer à coup sûr. Ils ont ensuite visionné ce film pendant que nous recueillions discrètement environ 160 ml de larmes sur leurs joues. Une fois ce précieux échantillon obtenu, la première question à se poser était la suivante : les larmes ont-elles une odeur ? Nous avons démontré que, d'un point de vue olfactif, elles ne se distinguent pas d'un simple sérum physiologique. Autrement dit, l'être humain n'est pas capable de percevoir consciemment l'odeur des larmes.

Nous nous sommes demandé si les larmes pouvaient jouer un rôle dans la communication entre individus, comme c'est déjà le cas chez de nombreux

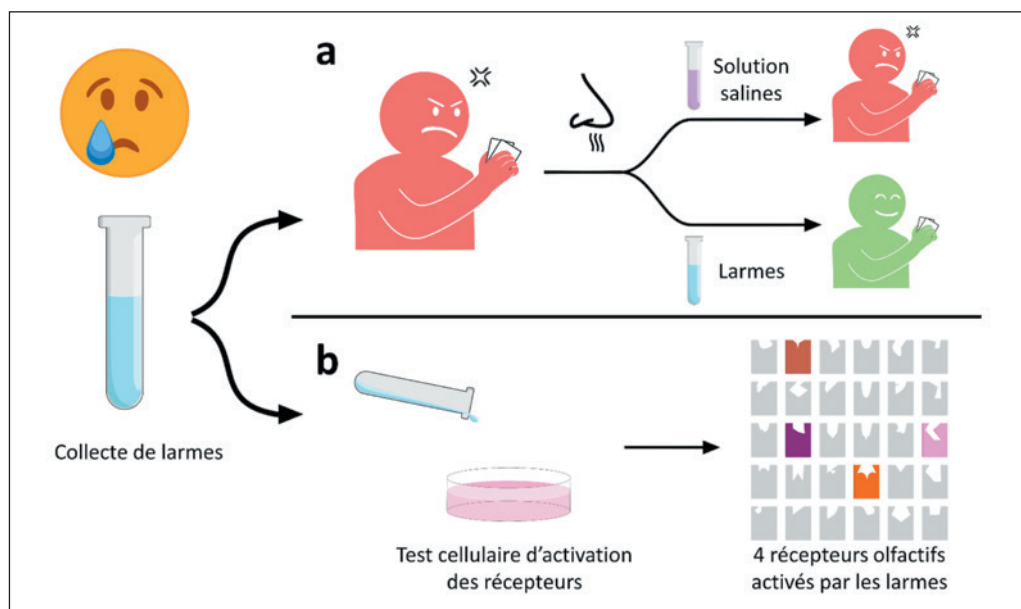


Figure 6

La communication par les larmes.

Des larmes ont été collectées sur des volontaires pour deux tests distincts (a et b).

a. *Lors d'une partie de jeu énervante, des participants devaient sentir soit des larmes (en bleu), soit une solution saline (en rose). Ceux qui sentaient les larmes étaient moins agressifs que ceux ayant senti la solution saline.*

b. *Des récepteurs olfactifs (RO) ont été exprimés dans des cellules, puis exposés à des larmes. Quatre de ces récepteurs ont été activés, montrant que les larmes sont capables d'activer notre système olfactif.*

mammifères. Pour explorer cette hypothèse, nous avons étudié l'effet potentiel des larmes sur le comportement agressif. Mais comment provoquer, et surtout mesurer, de l'agressivité chez un individu ? Une solution simple : utiliser un jeu particulièrement frustrant... comme une version numérique du Monopoly. Dans cette expérience, des participants masculins devaient jouer à un jeu de plateau conçu pour générer de la frustration. Ils étaient amenés à perdre artificiellement contre un adversaire, et avaient ensuite la possibilité de se « venger » en infligeant une punition gratuite, sans aucun bénéfice personnel.

Le degré de vengeance choisi par les participants permettait alors d'évaluer leur niveau d'agressivité. Pendant la partie, les participants devaient sentir, à l'aveugle, une solution. Certains respiraient des larmes émotionnelles, d'autres un simple sérum physiologique. Résultat : ceux qui avaient été exposés aux larmes étaient moins enclins à se venger.

Cette diminution de l'agressivité suggère que les larmes pourraient bel et bien jouer un rôle dans la communication non verbale, en influençant nos comportements de manière inconsciente. Pour aller plus loin, nous avons testé l'effet des larmes sur l'ensemble

des 400 récepteurs olfactifs humains. Quatre d'entre eux réagissent spécifiquement aux larmes, mais pas au sérum physiologique. Cette découverte suggère que, même en l'absence d'une odeur perçue consciemment, notre système olfactif est bel et bien capable de détecter des molécules présentes dans les larmes. Ce sont peut-être ces récepteurs particuliers qui permettent aux larmes d'agir comme un signal chimique silencieux, capable de moduler les comportements des individus qui nous entourent.

7 L'odorat à l'échelle de l'atome : où en est la science ?

Aujourd'hui, grâce à un intérêt grandissant pour les récepteurs olfactifs et à l'arrivée de nouvelles technologies, le domaine de l'olfaction fait de nombreuses avancées. Pendant longtemps, nous n'avions qu'une idée très approximative de la forme de ces récepteurs, notamment au niveau atomique. Ce qui nous manquait, c'était une vraie « photo » de ces protéines. Pour obtenir une image aussi précise, il faut utiliser un appareil capable de voir à l'échelle des atomes. C'est là qu'interviennent les microscopes électroniques, qui utilisent des électrons au lieu de la lumière pour détecter les objets, permettant ainsi une résolution beaucoup plus fine. Ce n'est que récemment que

nous avons réussi à déterminer la structure exacte d'un récepteur olfactif humain, appelé OR51E2 (Billesbølle *et al.*, 2023 ; de March *et al.*, 2024). En utilisant un microscope électronique, on observe ce récepteur lié à une molécule qui sent le fromage, l'acide propionique (**Figure 7**). Cette image est tellement précise qu'elle montre les atomes à une échelle d'un dixième de milliardième de mètre !

Cette avancée est très importante car elle nous aide à mieux comprendre comment fonctionnent ces récepteurs. Elle ouvre aussi la porte à de nombreuses recherches, notamment informatiques, où des modèles 3D précis servent à étudier le comportement des protéines et autres éléments biologiques difficiles à observer directement en laboratoire.

Par ailleurs, une autre révolution touche le monde de l'odorat : l'intelligence artificielle (IA). Si les humains ont du mal à prédire l'odeur d'une molécule en regardant seulement sa structure chimique, les IA, elles, y parviennent. En 2023, le premier modèle d'apprentissage automatique capable de prédire l'odeur d'une molécule a été mis au point (Lee *et al.*, 2023), et il est déjà utilisé par les industries. Cet outil est une vraie mine d'or pour les secteurs de la parfumerie et de l'agroalimentaire, qui peuvent ainsi imaginer de nouvelles senteurs.

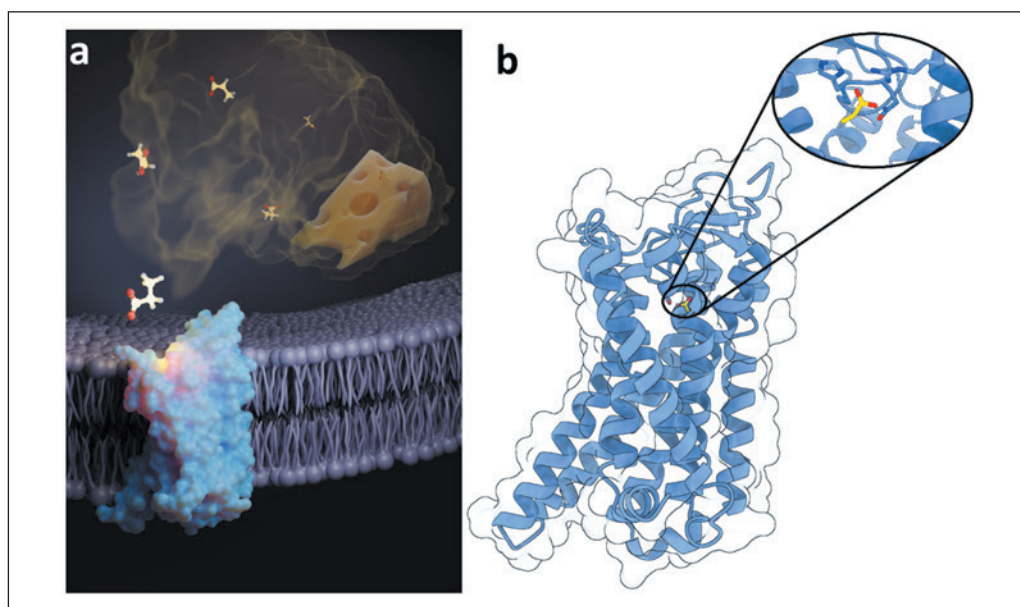


Figure 7

Les récepteurs olfactifs à l'échelle atomique.

a. Le récepteur olfactif OR51E2 (en bleu), situé dans la membrane cellulaire (en violet), détecte les molécules d'acide propionique (en jaune) provenant du fromage.

b. La structure de OR51E2 à l'échelle atomique, obtenue par cryomicroscopie électronique. Un zoom à l'intérieur du récepteur permet d'observer l'interaction entre atomes de l'acide propionique et de OR51E2.

Conclusion

Imaginons un futur olfactif

Il est désormais temps de laisser libre cours à notre imagination et d'envisager un futur où l'odorat occuperait une place centrale dans nos vies. Grâce aux progrès technologiques, comme l'intelligence artificielle et les modèles informatiques, la création culinaire pourrait être guidée par la prédiction des perceptions olfactives, sans même avoir besoin de cuisiner. Dans ce monde de demain, l'alimentation serait personnalisée non seulement en fonction de nos goûts, mais aussi en tenant compte de la sensibilité unique de nos récepteurs olfactifs, adaptés à notre profil génétique. Nos plats pourraient être subtilement modifiés : on renforcerait les

arômes que nous aimons, tout en atténuant, voire en supprimant, ceux qui nous déplaisent. Nous pourrions même partager l'odeur de nos créations culinaires avec notre entourage, bien au-delà du simple partage de photos, déjà si populaire aujourd'hui. Imaginez pouvoir sentir à distance le parfum d'un plat avant de choisir votre menu au restaurant !

Le développement des technologies liées à l'olfaction pourrait ainsi devenir un acteur clé de l'alimentation de demain, en nous offrant une maîtrise parfaite des arômes et une expérience sensorielle totalement réinventée.

Bibliographie

Agron S., de March C. A., Weissgross R., Mishor E., Gorodisky L., Weiss T., Furman-Haran E., Matsunam H., Sobel N., "A chemical signal in human female tears lowers aggression in males", *PLoS Biol*, 2023, vol. 21, n° 12, e3002442. DOI : 10.1371/journal.pbio.3002442 From NLM Medline.

Billesbølle C. B., de March C. A., van der Velden W. J. C., Ma N., Tewari J., del Torrent C. L., Li L., Faust B., Vaidehi N., Matsunami H., *et al.*, "Structural basis of odorant recognition by a human odorant receptor", *Nature*, 2023, vol. 615, n° 7953, pp. 742-749. DOI : 10.1038/s41586-023-05798-y.

Buck L., Axel R., "A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odor recognition", *Cell*, 1991, vol. 65, n° 1, pp. 175-187. DOI : 10.1016/0092-8674(91)90418-x From NLM Medline.

Bushdid C., Magnasco M. O., Vosshall L. B., Keller A., "Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli", *Science*, 2014, vol. 343, n° 6177, pp. 1370-1372. DOI : 10.1126/science.1249168 From NLM Medline.

David O. R., "A chemical history of polycyclic musks", *Chemistry-A European Journal*, 2020, vol. 26, n° 34, pp. 7537-7555.

de March C. A., Ryu S., Sicard G., Moon C., Golebiowski J., "Structure-odour relationships reviewed in the postgenomic era", *Flavour and Fragrance Journal*, 2015, vol. 30, n° 5, pp. 342-361.

de March C. A., Ma N., Billesbølle C. B., Tewari J., Llinas Del Torrent C., van der Velden W. J. C., Ojiro I., Takayama I., Faust B., Li L., *et al.*, "Engineered odorant receptors illuminate the basis of odour discrimination", *Nature*, 2024, vol. 635, n° 8038, pp. 499-508. DOI : 10.1038/s41586-024-08126-0 From NLM Medline.

Eriksson N., Wu S., Do C. B., Kiefer A. K., Tung J. Y., Mountain J. L., Hind D. A., Francke U., "A genetic variant near olfactory receptor genes influences cilantro preference", *Flavour*, 2012, vol. 1, n° 1, p. 22.

Keller A., Zhuang H., Chi Q., Vosshall L. B., Matsunami H., "Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception", *Nature*, 2007, vol. 449, n° 7161, pp. 468-472.

DOI : 10.1038/nature06162 From NLM Medline.

Lee S.-J., Depoortere I., Hatt H., "Therapeutic potential of ectopic olfactory and taste receptors", *Nature Reviews Drug Discovery*, 2019, vol. 18, n° 2, pp. 116-138.

Lee B. K., Mayhew E. J., Sanchez-Lengeling B., Wei J. N., Qian W. W., Little K. A., Andres M., Nguyen B. B., Moloy T., Yasunik J., *et al.*, "A principal odor map unifies diverse tasks in olfactory perception", *Science*, 2023, vol. 381, n° 6661, pp. 999-1006. DOI : 10.1126/science.ade4401 From NLM Medline.

Malnic B., Hirono J., Sato T., Buck L., "Combinatorial receptor codes for odors", *Cell*, 1999, vol. 96, pp. 713-723.

Meister M., "On the dimensionality of odor space", *Elife*, 2015, vol. 4, e07865.

Parma V., Ohla K., Veldhuizen M. G., Niv M. Y., Kelly C. E., Bakke A. J., Cooper K. W., Bouysset C., Pirastu N., Dibattista M., "More than smell—COVID-19 is associated with severe impairment of smell, taste, and chemesthesis", *Chemical senses*, 2020, vol. 45, n° 7, pp. 609-622.

Patel R. M., Pinto, J. M., "Olfaction: anatomy, physiology, and disease", *Clinical anatomy*, 2014, vol. 27, n° 1, pp. 54-60.

Trimmer C., Keller A., Murphy N. R., Snyder L. L., Willer J. R., Nagai M., Katsanis N., Vosshall L. B., Matsunami H., Mainland J. D., "Genetic variation

across the human olfactory receptor repertoire alters odor perception", *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2019, vol. 116, n° 19, pp. 9475-9480.

Xu L. L., Stackhouse B. G., Florence K., Zhang W., Shanmugam N., Sesterhenn I. A., Zou Z.,

Srikantan V., Augustus M., Roschke V., "PSGR, a novel prostate-specific gene with homology to a G protein-coupled receptor, is overexpressed in prostate cancer", *Cancer research*, 2000, vol. 60, n° 23, pp. 6568-6572.