

لجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLICUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOUAT
كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Projet de fin d'étude

*En vue de l'obtention du diplôme de **Master***

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie appliquée

Thème

Contribution à l'étude de l'odorat par Docking moléculaire

Présenté par :

- Melle. TEKRANE Nadia
- Melle. BELBOUL Fatima

Soutenue publiquement le /06/2024 devant les membres de jury :

Président
Examineur
Encadreur

Mca. NIA Samira
Maa.BOUKAROUI Djoudi
Maa.HADJ AISSA Fatima
zouhra

Année universitaire 2023-2024

Remerciement

Tout d'abord nous remercions ALLAH qui nous a donné le courage, la patience et la volonté qui nous ont permis de terminer nos études universitaires.

Nous remercions notre encadreur de mémoire Dr HADJ AISSA FATIMA ZOHRA.

Pour sa patience, leur soutien et leurs aides fournies durant notre travail et sa disponibilité et surtout ses conseils avisés qui ont contribué à notre réflexion et l'aboutissement de notre travail.

Nous remercions également toute l'équipe pédagogique de l'université Ammar Telidji et toute mes enseignant de la faculté de Science pour savoir et les connaissances transmis tout au long de la période universitaire

Un grand merci à Dr Nia samira et Dr Boucarouise djoudi pour l'honneur qu'elles nous font n'acceptant d'examiner ce travail

Nos sincères remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin au bon déroulement de d'étude et l'élaboration de ce travail

Dédicace

Je dédie ce travail

A ma mère, Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles

A mon père, tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

*A mes frères Mustapha, Mohamed Lamine, Walid et mes sœurs Souhaila, Wahiba,
Soumaya*

*Les femmes de mes frères Fatima, Dalila et leurs enfants Amer-Souhaib, Abou Bakr
Siddiq*

A tous mes collègues de promotion de master

A mon binôme Nadia

*A mes amis surtout Imane, A mes famille, mes enseignant et pour ceux qui m'ont donné
de l'aide, que dieu vous paye pour tous vos bienfait*

Puisse Dieu vous donne santé, bonheur, courage et surtout réussite

FATIMA BELBOUL

Dédicace

Louange à Dieu seul

Je dédie ce travail

A ma chère mère, A mon cher père

Qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour je puisse atteindre mes travail

A mes frères

A mes chères sœurs

Pour ses soutiens moral et leurs conseils précieux tout au long de mes études

A mon cher grand-père

Qui je souhaite une bonne santé

A ma chère binôme Fatima

Pour sa entent et sa sympathie

A mon fiancé

Qui m'a aidé et supporté dans les moments difficiles

A mes amis surtout Imane, A mes famille, A la femme de mon oncle, mes enseignant et pour ceux qui m'ont donné de l'aide un jour, que dieu vous paye pour tous vos bienfait.

TEKRANE NADIA

ملخص

يتضمن الكشف عن حاسة الشم تفاعلات كيميائية حيوية بين جزيئات الرائحة ومستقبلات البروتين العصبية.

تم تقييم ارتباط الروائح المعروفة ببروتين ربط الرائحة البشرية في السيليكو توضح تجارب الإرساء مواقع الربط المفضلة وأوجه الارتباط بالرائحة لبروتين ربط الرائحة البشرية لدراسة تعديل الرائحة ، تم اختيار الخصائص الفيزيائية والكيميائية طاقة ربط بروتين ربط الرائحة البشرية . بتحليل هذه الخصائص ل 100 جزيئا طبيعيا للرائحة و تم اختيارها لتمثيل مجموعة متنوعة من المركبات وحددنا تأثيرها على والوزن الجزيئي و الكثافة و القابلية للذوبان وضغط البخار و النفور من الماء وعدد الروابط المزدوجة ودرجة عدم التشبع و نقطة الغليان و درجة الانصهار والتصنيف.

تظهر نتائجنا أن الوزن الجزيئي ودرجة النفور من الماء وضغط البخار و نقطة الغليان و درجة الانصهار هي أهم متغيرات الرائحة المرتبطة مباشرة بطاقة ربط الرائحة لبروتين ربط الرائحة البشرية . إن فهم كيفية عدم ادراك الرائحة و عمل الروائح عند إقرانها مع بروتين ربط الرائحة البشرية بالمعنى البشري لرائحة يفتح افاق جديدة لتطوير تطبيقات التكنولوجيا الحيوية المستقبلية مثل الأجهزة الحسية والتشخيصات الطبية.

الكلمات المفتاحية: جزيء الرائحة ، نظام الشم ، الإرساء جزيئي ، بروتين ربط الرائحة البشرية ، بروتين 4RUN.

Résumer

. La détection olfactive implique des interactions biochimiques entre les molécules odorantes et les récepteurs protéiques neuronaux.

La liaison des odeurs connues à la protéine de liaison des odeurs humaines (hOBP) a été évaluée *in silico*. Les expériences d'amarrage montrent les sites des liaisons préférées et les liaisons odorantes à hOBP. Pour étudier la modulation des odeurs et les molécules et les propriétés physiques et chimiques, le poids moléculaire (MW), la densité, la solubilité, énergie moléculaire (E), la pression de vapeur (Vp), l'hydrophobicité (logP), le nombre de doubles liaisons (N°DB), le degré d'insaturation (DoU), le point d'ébullition, le point de fusion et une classification chimique ont été sélectionnés. Ici, nous avons analysé ces propriétés de 100 molécules odorantes naturelles sélectionnées pour représenter une variété de composés, et déterminé leur effet sur l'énergie de liaison de la protéine de liaison odorante humaine à hOBP. Nos résultats montrent que MW, point d'ébullition, point de fusion, logP et Vp sont les variables odorantes et les plus importantes directement liées à la capacité de liaison aux odeurs ($\Delta G_{\text{binding}}$) à hOBP. Comprendre comment certain molécule que nous ne pouvons pas sentir et aussi Comprendre comment les odeurs fonctionnent lorsqu'elles sont associées à l'OBP dans l'olfaction humaine ouvre des nouvelles voies pour développer des futures applications biotechnologiques telles que les dispositifs sensoriels et les diagnostics médicaux.

Les mots clés : molécule odorante, Amarrage moléculaire, système olfactive, hOBP protéine 4RUN.

Abstract

Olfactory detection involves biochemical interactions between odorous molecules and neuronal protein receptors.

The binding of known odors to the human odour-binding protein (hOPB) has been evaluated *in silico*. Docking experiments show the preferred binding sites and odour binding to hOPB. To study odour modulation, physical and chemical properties, molecular weight (MW), Density, Solubility, vapor pressure (Vp), hydrophobicity (logP), number of double bonds (N°DB), degree of unsaturation (DoU), molecular energy, Boiling point, Melting point and a chemical classification were selected. Here, we analysed these properties of 100 naturally occurring odorant molecules selected to represent a variety of compounds, and determined their effect on the binding energy of human odorant binding protein to hOPB. Our results show that MW, Boiling point, Melting point, logP and Vp are the most important odorant variables directly related to odorant binding capacity ($\Delta G_{\text{binding}}$) to hOPB. Understanding how odorants function when associated with OBP in human olfaction opens new avenues for developing future biotechnology applications such as sensory devices and medical diagnostics.

Key words: Molecular Docking, odorant molecule, olfactory system, hOPB protein 4RUN.

Table des matières

<i>Remerciement</i>	2
<i>Dédicace</i>	3
Liste des abréviations	13
□ Introduction	16

Synthèse bibliographique

.1 Le système olfactif	19
1.1 Physiologie du système olfactif	19
1.2 Muqueuse et épithélium olfactifs	20
1.3 Le bulbe olfactif	21
1.4 Les structures cérébrales du système olfactif	22
2 Les récepteurs olfactifs	23
2.1 Les récepteurs olfactifs canoniques	23
3. La perception odorante	26
3.1 Les attributs de la perception odorante	26
3.2 La qualité	26
3.3 L'intensité	26
3.4 La valeur hédonique	27
4 Interaction moléculaires et réaction chimiques	27
4.1 Niveau périphérique du système olfactif	28
4.2 Les propriétés physico-chimiques des composés odoriférants	28
5. Les molécules odorantes	29
5.1 Odeurs et propriétés physiques	29
5.2. Classification de molécules odorante	30
1. Amarrage moléculaire (Docking)	34
1.1. Approches du docking	34
1.2. Approche par complémentarité de structure	34
1.3 Approche par simulation	34
1.4. Mécanisme du docking	35

Matériels et méthodes

2. Méthodologie	36
2.1. Micro-ordinateur :	36
2.2. Les programmes utilisés :	36
2.3. Banque des données :	39
3. Méthodes	41
3.1. Préparation de protéine	41
3.2 L'OBIIa	42

3.3.	Localisation du site actif.....	42
3.4.	Préparation des ligands.....	42
3.5.	Docking moléculaire	43
4.	Criblage des Molécules odorantes.....	43
5.	Configuration des molécules odorantes	43

Résultats et discussion

1.	La fiabilité du programme utilisé (PyRx).....	45
1.1.	Test RMSD (Root mean Square Deviation).....	45
2.	Résultats du Docking.....	46
3.	L'analyse visuelle des interactions.....	51
3.1.	Interaction de complexe 4RUN-Anthracène :	52
3.2.	Interaction de complexe 4RUN- D-Limonène :	53
3.3.	Interaction de complexe 4RUN-P-Cymène.....	54
3.4.	Interaction de complexe 4RUN-Cis-jasmone.....	54
3.5.	Interaction de complexe 4RUN-Cinamaldéhyde.....	55
3.6.	Interaction de complexe 4RUN-Méthyleugénol.....	56
3.7.	Interaction de complexe 4RUN-Vanillyacétone.....	56
3.8.	Interaction de complexe 4RUN-Cinnamate de Méthyle	57
3.9.	Interaction de complexe 4RUN-Gamma-Undécalacton.....	57
3.10.	Interaction de complexe 4RUN-2-Undécanone	58
4.	Etudes des Propriétés physico-chimiques	Erreur ! Signet non défini.
7.	Discussion des résultats.....	61
7.1.	Discussion des résultats des molécules odorantes.....	Erreur ! Signet non défini.
7.3.	Les résultats globaux	Erreur ! Signet non défini.
	Conclusion et perspectives	63
	Références bibliographiques	66
	Annexe N°1	76

Liste des figures

Figure 1 : Physiologie du système olfactif.....	6
Figure 2 : Représentation du système olfactif humain.....	6
Figure 3 : structure du bulbe olfactif.....	8
Figure 5 : la voie transduction du signal.....	10
Figure 6 : code combinatoire des molécules odorantes.....	11
Figure 7 : Les différents effets de mélange sur la perception de l'intensité	14
Figure 8 : présentation de polarité des composés odoriférants.....	15
Figure 9 : énantiomères de carvone.....	16
Figure 10 : Pyramide olfactive cinquième sens.....	17
Figure 11 : Formation du complexe ligand-protéine.....	21
Figure 12 : Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire.....	22
Figure 13 : l'interface de la page d'accueil du logiciel chem3D.....	23
Figure 13 : l'interface de la page d'accueil du logiciel pymol	23
Figure 14 : l'interface de la page d'accueil du logiciel PyRx	24
Figure 15 : l'interface de la page d'accueil du logiciel Discovery studio 2021.....	24

Figure 16 : l'interface de la page d'accueil du logiciel de Flavor DB.....	25
Figure 17 : l'interface de la page d'accueil du logiciel du RCSB PDB.....	26
Figure 18 : l'interface de la page d'accueil du logiciel du PubChem.....	6
Figure 19 : Structure tridimensionnelle de protéine 4RUN préparé.....	27
Figure 20 : le site actif de protéine 4RUN préparé par Pymol.....	28
Figure 21 : Quelques exemples de Structures 3D des ligands préparés.....	28
Figure 22 : Résultat en% obtenus par PyRx de molécules odorantes.....	31
Figure23 :l'interface de logiciel Discovery studio de complexe 4RUN-Anthracène.....	42
Figure24 : les interactions entre la molécule Anthracène et la récepteur 4RUN.....	43
Figure25 : les interactions entre la molécule D-limonène et le récepteur 4RUN.....	43
Figure26 : les interactions entre la molécule P-Cymène et le récepteur.....	44
Figure27 : les interactions entre la molécule Cis-jasmone et le récepteur 4RUN.....	44
Figure28 : les interactions entre la molécule Cinamaldéhyde et le récepteur 4RUN.....	45
Figure29 : les interactions entre la molécule Méthyleugénol et le récepteur 4RUN.....	45
Figure30 : les interactions entre la molécule Vanillyacétone et le récepteur 4RUN.....	46
Figure31 : les interactions entre la molécule Cinnamate de méthyle et le récepteur 4RUN.....	46
Figure32 : les interactions entre la molécule Gamma Undécalacton de Méthyle et le récepteur 4RUN.....	47
Figure33 : les interactions entre la molécule 2-Undécalacton de méthyle et le récepteur 4RUN.....	47

Liste des tableaux

Tableau 1 : les caractéristique des molécules oxygénées.....	18
Tableau 2 : les caractéristiques des molécules Hydrocarbures.....	18
Tableau 3 : Résultats de docking de 20 molécules odorantes	33
Tableau 4 : autre propriété physico-chimique de 20 molécules odorantes.....	35
Tableau 5 : les propriétés structurales de molécules odorantes.....	38
Tableau 6 :l'analyse visuelle des interactions dix molécules odorantes.....	41

Liste des abréviations

Acronymes

CNO : la Couche de nerf olfactif

CG : la couche glomérulaire

CPE : la couche plexiforme externe

CCM : la couche des cellules mitrales

CPI: la couche plexiforme interne

CCG : la couche des cellules granulaires

DOU: Degré d'insaturation

Flavor DB: Flavor data Bank

FRR : les récepteurs de peptides formiques

HOBP : protéines humaine liant les odeurs

Log P : Le coefficient de partition

NCBI: National Center for Biotechnology Information

NIH: National Institutes of Health

N°BD: Number of double bonds

OBIIa : protéine liant les odeurs

RMSD /lb : Root Mean Square Deviation lower bound

RMSD/Ub : Root Mean Square Deviation upper bound

TAAR : récepteurs associés aux traces d'amines

PDB : Protéine Data Bank

PM : poids moléculaire

RO : récepteurs olfactifs

RCPG : récepteurs couplés à une protéine G

RV : récepteurs voméronasaux

Vp : Pression de vapeur (volatilité)

Chiffres

3D : Structure tridimensionnelle

4RUN : Structure cristalline de la protéine de liaison odorante humaine Hobp

ΔG : énergie d'interaction

INTRODUCTION

• Introduction

En ce que concerne l'olfaction, plusieurs questions reviennent de manière récurrente : comment se forme la perception des odeurs ? Pourquoi avons-nous parfois du mal à les nommer ? Pourquoi le sens de l'odorat n'est-il pas universel ? La compréhension des mécanismes moléculaires impliqués dans la détection des molécules odorantes peut fournir des éléments de réponse à ces interrogations. Bien que l'odorat soit essentiel pour la survie de tout être vivant, en particulier pour différencier les aliments toxiques des aliments comestibles ou pour éviter les dangers potentiels, l'étude neurophysiologique de l'olfaction a longtemps été difficile en raison de sa complexité. Cependant, les tentatives de corrélation entre la structure chimique des molécules odorantes, et la réponse sensorielle remontent aussi loin que la synthèse chimique de (R.W. Moncrieff, 1949). Au-delà des recherches sur les relations de structure-activité des odorants (K.J Rossiter, 1996). Des théories sans fondement biologique ont été élaborées pour tenter d'expliquer les mécanismes sous-jacents reprenant la théorie vibrationnelle introduite dans les années 1930 pour expliquer les interactions entre les molécules chimiques (G .M .Dayson, 1938), (L. Taurin, 1996).

Les études modernes sur les mécanismes biologiques de l'olfaction n'ont pris leur essor que dans les années 1980 et ont entamé une ère nouvelle, sanctionnée par le prix Noble de médecine et de physiologie, attribué à Linda Buck et Richard Axel en 2004 pour la découverte des récepteurs olfactifs Marquant ainsi clairement les progrès décisifs accomplis. Il a ainsi été formellement démontré que la perception des molécules odorantes implique des interactions biochimique reposant sur la complémentarité structurel de molécules. Contrairement à la vision et à l'audition, qui procèdent de phénomènes de nature vibratoire (L. Buck, 1991).

La compréhension du traitement de l'information sensorielle chimique demeure extrêmement complexe, car il nécessite une intégration à tous les niveaux réception périphérie jusqu'au cortex, et implique l'utilisation de la mémoire et à la sémantique. De plus La multi-modalité de ce processus rend l'étude de la perception des molécules odorantes encore plus complexes. En effet, le cerveau combien simultanément olfaction, gustation, somesthésie (toucher, thermoception, nociception).et même vision et audition, pour donner une perception unique, alors que ces sens procèdent de voies nerveuses totalement différentes. Par exemple, la sensation de menthe, du au L-menthol, résulte de la fixation indépendante de ce composé sur des récepteur qui activent des neurones olfactifs, produisant la sensation odorante, et, parallèlement, sue des récepteur très différentes, activés normalement par le froid, et portés par des neurones trigéminaux. Odeur et fraîcheur forment ainsi une seule perception combinée de natures multimodale (M. Chastrette, 1997).

L'objectif majeur de notre travail est de contribuer à l'étude *in silico* de la perception olfactive chez l'homme et de mieux comprendre la relation structure-odeur entre hOBP (the human odorant-binding protein) et les molécules odorantes.

Nous présenterons tout d'abord dans cette mémoire à partir d'une première chapitre c'est l'étude bibliographique est consacré sur la représentation du système olfactif, physiologie du système olfactif, les récepteurs olfactifs. Les propriétés physico-chimiques des composés odorants,

Molécule odorantes et classification de molécules odorantes.

Le seconde chapitre est réservé à la présentation la matériels et méthodes de docking moléculaire et les attributs de la perception odorante, interaction moléculaires et réaction chimique.

Dans troisième chapitre c'est les résultats et discussions, nous avons présenté d'une part l'étude de modélisation moléculaire in silico par le criblage virtuel (Virtual Screening) permettant l'évaluation d'une très large gamme de composé à savoir 100 molécules odorantes dans notre cas, à l'aide du logiciel PYRX

D'autre part, nous avons présenté les simulations de docking moléculaire, pour déterminer les différents modes de liaison de toute la gamme des molécules odorants étudiés dans le site actif de la protéine à savoir 4RUN, classé comme étant une protéine de transport de l'odeur.

La conclusion générale porte sur les principaux apports résultats de travaux. Nous présentons également les perspectives que nos résultats laissent entrevoir afin d'améliorer les modes de liaisons obtenus.

CHAPITRE I

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Le système olfactif

Le système nerveux c'est un organisme de comprendre son environnement et d'interagir avec celui-ci. Le système sensoriel composé des cinq sens principaux (la vision, l'audition, le goût, l'olfaction et le toucher) ainsi que de sens plus complexes, joue un rôle fondamental dans ce processus. L'olfaction, en particulier est considérée comme le sens primaire, permettant la perception d'odeurs issues de la détection des molécules odorantes dans l'environnement. Chez les mammifères, la détection des molécules odorantes se fait via l'épithélium olfactif qui se trouve au fond de la cavité nasale (Hellier, 2017).

Contrairement à la plupart des insectes, chez qui la détection est externe et au niveau des antennes.

Le flair des mammifères, y compris celui des humains, est un domaine d'étude fascinant. Par exemple il a été démontré que l'odorat humain peut rivaliser avec celui d'autres mammifères dans la capacité à décrypter des messages olfactifs. De plus le système olfactif humain se distingue par sa capacité à s'adapter à un environnement en perpétuel changement, grâce à l'existence d'une neurogenèse olfactive active (Mori, 2016).

Ainsi, le système olfactif des mammifères y compris celui des humains, joue un rôle essentiel dans la perception de l'environnement et dans l'interaction avec celui-ci (Fjaeldstad, 2018).

1.1. Physiologie du système olfactif

Le système olfactif des mammifères est complexe et se compose du système olfactif principal initié par la détection des molécules odorantes au niveau de l'épithélium olfactif (partie muqueuse et épithélium olfactifs) de la cavité nasale et du système voméronasal spécialisé dans la reconnaissance des phéromones. Les récepteurs olfactifs détectent les molécules odorantes et envoient des signaux au cerveau via le bulbe olfactif. Toutes les structures impliquées dans ce processus forment le système olfactif principal (Galizia et Lledo, 2013).

Le système voméronasal c'est un second système olfactif appelé aussi système olfactif accessoire situé sur la partie inférieure de la cavité nasale, ce système est spécialisé dans la reconnaissance des phéromones et joue donc un rôle clé dans comportements sexuels et sociaux tels que la territorialité et l'agression. Les phéromones sont perçues par l'organe voméronasal qui transfère ensuite les signaux au bulbe olfactif accessoire qui est situé dans la partie dorsocaudale du bulbe olfactif principale. Sur le plan fonctionnel les deux bulbes olfactifs sont entièrement séparés. Les régions du cerveau qui reçoivent les signaux du bulbe olfactif accessoire diffèrent du cortex olfactif, qui est la principale zone de projection pour les signaux provenant du bulbe olfactif principal. En effet le bulbe olfactif accessoire envoie uniquement des projections vers l'amygdale, ensuite transmises jusqu'à l'hypothalamus. Par conséquent, les systèmes olfactifs génèrent des perceptions différentes qui entraînent des résultats comportementaux et émotionnels variés (D'Aniello et al., 2017).

Cependant, le rôle de l'organe voméronasal chez l'être humain est sujet à controverses. Certaines études suggèrent que la fonction sensorielle de l'organe voméronasal humain n'est pas opérationnelle. Tandis que d'autres suggèrent une possible activité endocrine de cet organe (Wessels et al., 2015).

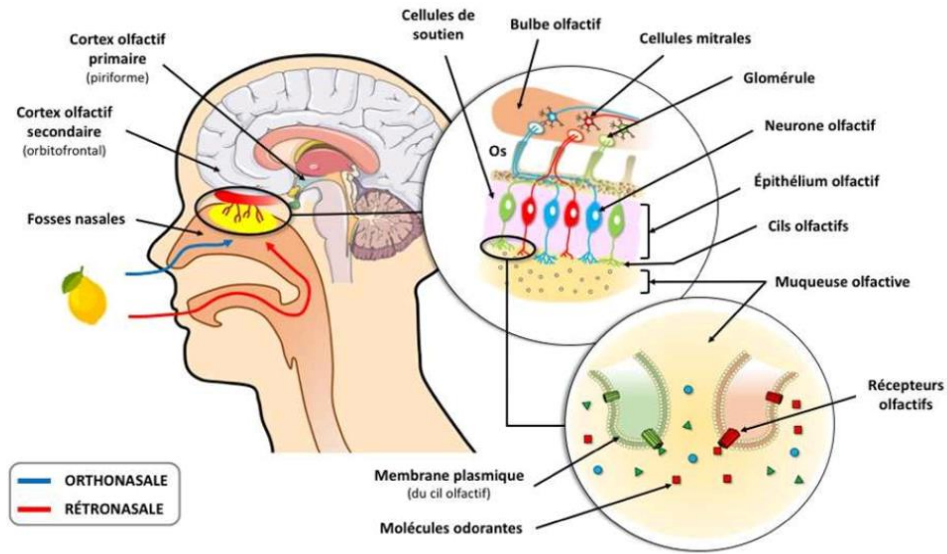


Figure 1 : Physiologie du système olfactif (Hellier, 2017).

1.2. Muqueuse et épithélium olfactifs

La muqueuse olfactive est une membrane produit du mucus et est également le site initial du processus olfactif située au sommet de la cavité nasale (Figure 2) (Kurian et al., 2021 ; Salazar et al., 2019). La taille et la surface de la muqueuse olfactive varient selon les espèces, ce qui influence directement la sensibilité olfactive de chaque espèce. Par exemple, les animaux ayant une grande surface épithéliale olfactive ont une sensibilité olfactive élevée (espèces macrosmatiques), tandis que ceux qui ont une petite surface épithéliale ont une faible sensibilité olfactive (espèces microsmatiques). L'homme par exemple, est considéré comme un microsmate avec une surface de muqueuse olfactive d'environ 300mm², soit 3% de la surface totale de la cavité nasale. En revanche chez les souris et les chiens, la muqueuse olfactive représente 50 à 60 % de la surface totale de la cavité nasale et peut même atteindre 80 % chez le lapin (Chamanza et al., 2015).

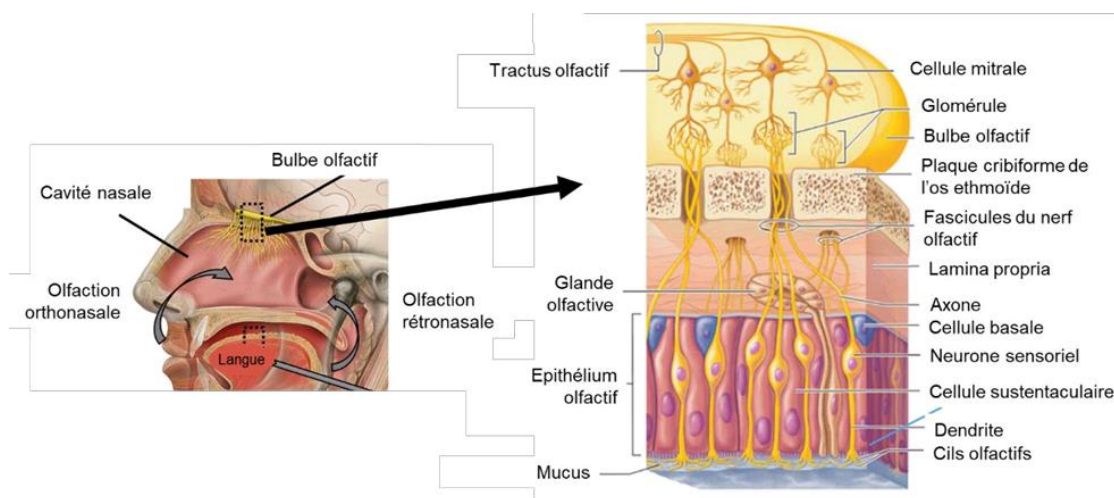


Figure 2 : Représentation du système olfactif humain (Startek et al., 2019).

La muqueuse olfactive est composée de l'épithélium olfactif et de la sous-muqueuse (lamina propria) (Kurian et al., 2021 ; Salazar et al., 2019). La sous-muqueuse contient des cellules engainantes olfactives, des tissus glandulaires et caverneux du sang et des vaisseaux lymphatiques (Kurian et al., 2021). Les cellules engainantes olfactives sont des cellules gliales qui enveloppent les axones des neurones olfactifs. L'épithélium olfactif est principalement peuplé de neurones sensoriels, de cellules sustentaculaires (cellules de soutien) et des cellules basales dont les cellules souches olfactives (Galizia and Lledo, 2015). Les neurones sensoriels ont une durée de vie 30 à 60 jours. Une fois matures, ils étendent une seule dendrite vers la surface épithéliale depuis leur pôle apical à partir de laquelle une multitude de cils envahissent largement la muqueuse olfactive. Les récepteurs olfactifs situés sur les cils des neurones sensoriels interagissent avec les molécules odorantes dissoutes dans le mucus nasal, déclenchant ainsi le processus d'olfaction. Ensuite, les axones à travers la lame basale et la plaque cribiforme de l'os éthmoïde jusqu'au bulbe olfactif. Les axones non myélinisés se regroupent en fascicules denses qui transmettent les signaux électriques au bulbe olfactif (Crespo et al., 2019).

Chaque neurone sensoriel n'exprime qu'un seul type de récepteurs olfactifs mais exprime également différents récepteurs pour les neurotransmetteurs et autres molécules de signalisation. Les récepteurs cannabinoïdes, les récepteurs cholinergiques, récepteurs bêta-adrénergiques et les récepteurs purinergique sont tous exprimés par ces neurones, ce qui montre une modération significative du système olfactif dès le site d'entrée des molécules odorantes. Par exemple les récepteurs cholinergiques sont liés à l'innervation autonome de l'épithélium olfactif et l'activation des récepteurs bêta-adrénergiques intervient dans l'apprentissage olfactif précoce de plus l'activation des récepteurs purinergiques diminue la sensibilité aux odeurs, Tandis que l'activation des récepteurs aux cannabinoïdes l'augmente (Heinbockel et Straiker, 2021).

1.3. Le bulbe olfactif

Le bulbe olfactif est le premier relais de l'information olfactive, recevant les signaux des neurones sensoriels et les transmettant au cortex olfactif. Il se trouve dans la fosse crânienne antérieure, au-dessus de la plaque cribiforme de l'os éthmoïde et sous le lobe frontal, Sa structure laminaire et concentrique comprend plusieurs couches de neurones d'interneurones et des fibres afférentes (Lodovichi, 2021), On distingue ainsi six couches différentes nommées, de la surface vers l'intérieur :

- La couche du nerf olfactif (CNO), qui est constituée par les axones des neurones sensoriels entrants.
- La couche glomérulaire (CG), c'est une région périglomérulaire et composée de glomérules. Chaque glomérule réunit les axones des neurones sensoriels exprimant le même type de récepteurs olfactifs. A partir des glomérules, les axones de chaque neurone sensoriel s'arborescent pour former une quinzaine de synapses avec les dendrites des cellules mitrales (mitral cells), des cellules périglomérulaires et des cellules à panache (tufted cells) (Galizia et Lledo, 2013).
- La couche plexiforme externe (CPE), qui abrite les corps cellulaires des cellules à panache ainsi que les dendrites des cellules mitrales et des cellules à panache qui établissent des connexions synaptiques avec les interneurones (cellules juxtaglomérulaires et granulaires).

- La couche des cellules mitrales (CCM), qui est constituée par les corps cellulaires des cellules mitrales, quinsont des neurones olfactifs.
- La couche plexiforme interne (CPI), est principalement composée de nombreuses fibres.
- La couche des cellules granulaires (CCG), formée par les corps cellulaires des cellules granulaires, qui sont les plus abondantes dans le bulbe olfactif (Nagayama et al., 2015).

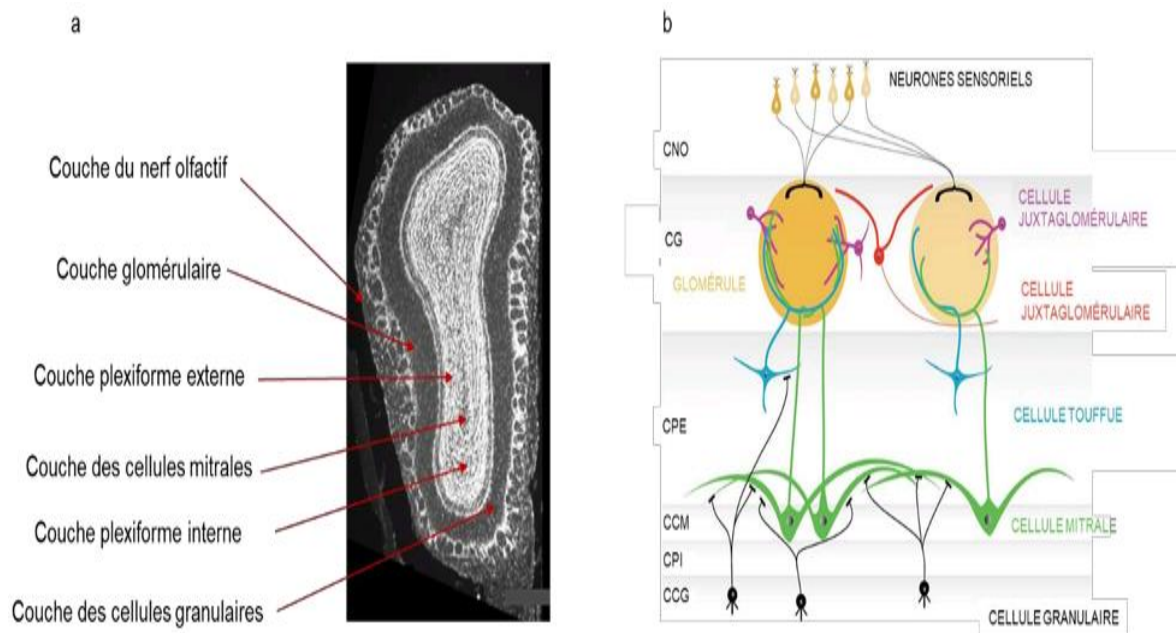


Figure 3 : Structure du bulbe olfactif. (a) Coupe coronale d'un bulbe olfactif d'une souris adulte (Hasegawa-Ishii et al., 2020). (b) Représentation de l'organisation structurale du bulbe olfactif chez les mammifères (Nagayama et al., 2015).

Les glomérules sont une structure majeure du bulbe olfactif, formant des ensembles spécifiques activés par les neurones sensoriels pour créer une carte olfactive représentative de la molécule odorante (Galizia et Lledo, 2015). Ces informations olfactives sont ensuite relayées au système nerveux central via le tractus olfactif (Hurat et al., 2016).

1.4. Les structures cérébrales du système olfactif

Les axones des cellules mitrales et des cellules à panache s'étendent vers les différentes régions corticales regroupées sous le terme de cortex olfactif. Ce cortex est composé de sept zones distinctes : le noyau olfactif, le cortex piriforme antérieur, le tubercule olfactif, le cortex piriforme antérieur et postérieur, le cortex périamygdalien, le noyau cortical antérieur de l'amygdale et le cortex entorhinal. Les cellules à panache envoient leurs projections uniquement vers le noyau olfactif antérieur, le cortex piriforme antérieur et le tubercule olfactif, tandis que les cellules mitrales se projettent vers l'ensemble des zones du cortex olfactif. Les différentes régions du cortex olfactif sont interconnectées par un vaste système de connexions associatives, permettant ainsi la transmission des informations olfactives vers plusieurs autres régions du cerveau, telles que le cortex orbitofrontal, l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le thalamus. Parmi ces aires cérébrales olfactives, on trouve les structures néocorticales (Cortex orbitofrontal) impliquées dans la perception consciente des odeurs, ainsi que les structures limbiques (amygdale, hippocampe, hypothalamus, thalamus) impliquées dans la mémoire et l'aspect affectif des odeurs agréables ou désagréables (Cleland et Linster, 2019).

2. Les récepteurs olfactifs

Les récepteurs olfactifs ont été identifiées en fonction de leur structure et de leur répartition topologique en distinguant cinq familles : les récepteurs olfactifs (RO) dits canoniques, les récepteurs voméronasaux (RV), Les récepteurs associés aux traces d'amines (TAAR), les récepteurs de peptides formiques (FRR) et les guanylate cyclases membranaires GC-. Les quatre premières catégories des récepteurs olfactifs font partie de la famille des récepteurs couplés à une protéine G (RCPG), qui se caractérisent par la présence de sept domaines transmembranaires hydrophobes. Tandis que la guanylate cyclase n'a qu'une seule hélice transmembranaire (Fleischer et al., 2019).

2.1. Les récepteurs olfactifs canoniques

a. Structure des récepteurs olfactifs

Les RO sont une famille multigénique découverte en 1991 par Linda Buck et Richard Axel. Ils appartiennent à la classe A des RCPG, représentant environ la moitié des RCPG de cette classe. Environ un millier de gènes RO sont présents dans le génome des mammifères (Buck and Axel, 1991). Certains de ces gènes sont des pseudogènes qui ne conduisent pas à l'expression de RO fonctionnels, et la proportion de ces pseudogènes varie selon les espèces. Par exemple, chez les grands singes, environ la moitié des gènes RO sont des pseudogènes. Chez l'homme, seulement près de 400 RO fonctionnels sont exprimés (Genva et al., 2019). Tandis que la souris exprime près de mille RO (Glezer et Malnic, 2019).

Les protéines RO ont une longueur moyenne d'environ 320 résidus d'acides aminés, variant principalement au niveau des parties N-terminale et C-terminale. Ils se distinguent des autres RCPG par plusieurs motifs d'acides aminés conservés, tels qu'un motif LHTPMY dans la première boucle intracellulaire et un motif MAYDRYVAIC à l'extrémité du domaine transmembranaire III. Ces séquences sont utilisées pour identifier les gènes RO dans de nombreux génomes, bien qu'elles diffèrent légèrement entre les espèces (Buck et Axel, 1991).

Les RO peuvent être classés en deux groupes différents chez les mammifères selon des analyses phylogénétiques : classe I et classe II. Structurellement, Ces deux classes de récepteurs diffèrent principalement par la séquence de la deuxième boucle extracellulaire, ce qui pourrait contribuer à la spécificité de leurs ligands. Bien que les RO des mammifères appartiennent majoritairement à la classe II, les RO de classe I peuvent tout de même représenter une part importante des RO selon les espèces. Par exemple, plus de 100 RO de classe I sont présents chez l'homme et la souris suggérant que certains RO anciens ont été maintenus et pourraient jouer un rôle particulier chez ces espèces (Fleischer et al., 2019).

b. Liaison aux molécules odorantes et activation

Les domaines transmembranaires des RO ces domaines restent les régions les plus variables des RO, et la présence de motifs conservés dans ces domaines. La variabilité des séquences dans les domaines transmembranaires est impliquée dans la capacité des récepteurs olfactifs à reconnaître une large gamme des molécules odorantes. En effet, plusieurs études ont permis de montrer que la poche de liaison aux molécules odorantes se situe au niveau des domaines transmembranaires III, V et VI. Lorsque la molécule odorante se fixe au récepteur olfactif, elle induit un changement de conformation de la forme inactive à la forme active, permettant l'interaction avec la protéine G (Bushdid et al., 2019). La protéine G (protéine intramembranaire trimérique constituée des

sous-unités α , β et γ , se dissocie en sous-unités α et en dimère $\beta\gamma$ et un guanosine triphosphate est hydrolysé en guanosine diphosphate. L'hydrolyse, qui mène à la réassociation du trimère, arrête le processus d'activation. La sous-unité $G\alpha$ intervient fréquemment dans le processus de l'olfaction. Elle permet d'activer l'adénylate cyclase, qui convertit l'adénosine triphosphate intracellulaire en adénosine monophosphate cyclique. Ensuite, l'adénosine monophosphate cyclique induit l'ouverture d'un canal ionique dans la membrane plasmique du neurone sensoriel, permettant l'entrée de cations (Na^+ , Ca^{2+} ...). L'entrée des cations déclenche l'ouverture des canaux chlorure, conduisant à la dépolarisation du neurone qui génère un potentiel d'action menant à un influx nerveux (Figure 5) (Hasin-Brumshtein et al., 2009).

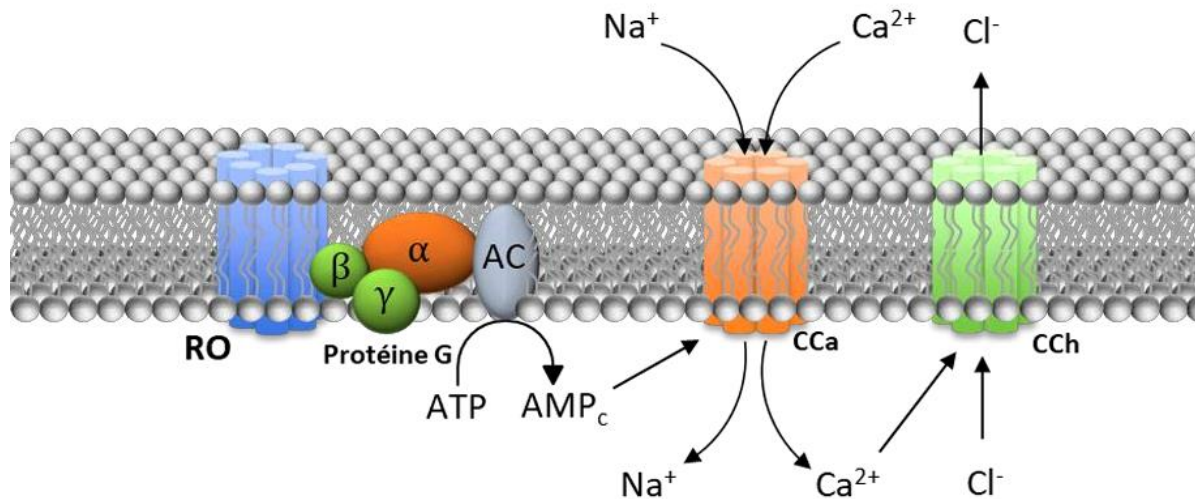


Figure 5 : Représentation schématique de la voie transduction du signal olfactif initiée par la liaison de la molécule odorante au récepteur olfactif (RO) (D'après Hasin-Brumshtein et al., 2009).

C. Le code combinatoire

Le processus de discrimination des molécules odorantes repose sur la capacité de quelques centaines de récepteurs olfactifs à reconnaître des centaines de milliers des molécules odorantes. Ce processus repose sur un code combinatoire (Figure 5), où chaque récepteur olfactif peut être activé par plusieurs molécule odorante peut activer différents récepteurs olfactifs. L'odeur d'une molécule odorante est déterminée par la combinaison spécifique des récepteurs olfactifs activés par cette molécule. De plus, la liaison d'une molécule odorante à différents récepteurs olfactifs se fait par différentes régions et caractéristiques structurales de la molécule odorante (Bushdid et al., 2019).

Il existe deux grands types des récepteurs olfactifs fonctionnels : les récepteurs olfactifs largement accordés dit « broadly tuned », qui répondent à un large éventail des molécules odorantes structurellement différentes, et les récepteurs olfactifs étroitement accordés dit « narrowly tuned » qui ne répondent qu'à un petit nombre de molécules structurellement proches. Cependant, à ce jour, moins de 20% des récepteurs olfactifs humains (environ 70) ont des ligands connus (Sharma et al., 2022).

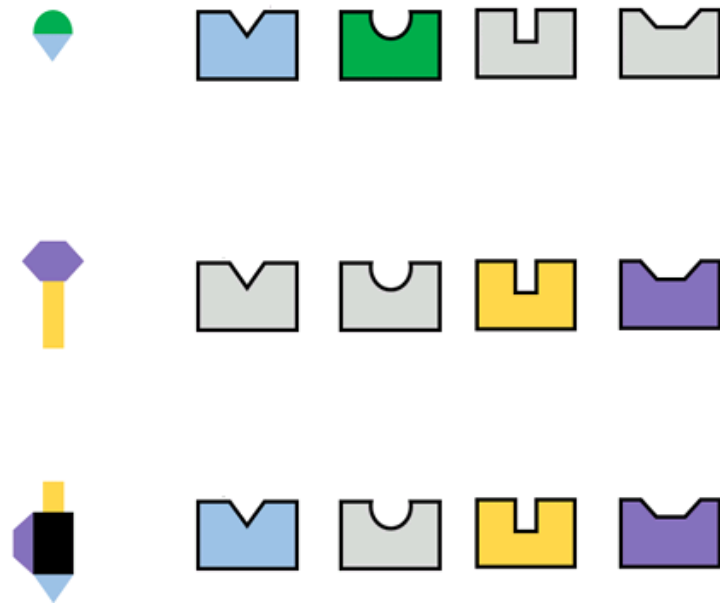


Figure 6 : Code combinatoire des molécules odorantes (D'après Malnic et al., 1999).

3. La perception odorante

3.1. Les attributs de la perception odorante

Trois sortes d'attributs sont traditionnellement reconnus aux odeurs : la qualité, l'intensité et la valeur hédonique ou olfactive. Ces attributs dépendent à la fois des propriétés physicochimiques des substances odorantes et de celles du système perceptif, c'est-à-dire de l'organe sensoriel et des ensemble neuronaux qui transmettent et utilisent l'information.

3.2. La qualité

L'identité d'une odeur est déterminée par sa qualité, par exemple, l'odeur de rose, de fraise ou de vanille. Ainsi, c'est la qualité des odeurs qui permet de les distinguer les unes des autres. La qualité d'une odeur est principalement influencée par la structure chimique de la molécule odorante à partir de laquelle elle est perçue. Les odeurs naturelles sont plus souvent produites par des mélanges moléculaires de composition chimique hétérogène que par corps purs. La distinction mélange / corps pur n'est pas toujours sensible pour celui qui perçoit (Hellier, 2017).

3.3. L'intensité

Deuxième attribut de l'odeur, la force de sensation que l'on appelle intensité, croît avec la concentration des molécules odorantes selon loi de puissance, lorsque le seuil de perception est atteint on distingue deux seuils : celui de la détection qui correspond à l'impression qu'une odeur est présente et celui plus élevé de la reconnaissance et de l'identification qui représente une limite inférieure de concentration d'un odorant permettant au sujet de déceler la qualité particulière de son odeur. Intensité et qualité ne sont pas des dimensions indépendantes : la qualité perçue d'un stimulus olfactif est susceptible de changer selon son intensité cette interaction entre attributs est cependant variable selon les odorants (Meierhenrich et al., 2005).

Dans le cas de mélange des molécules odorantes, l'intensité du mélange diffère généralement de la somme des intensités des composants du mélange, comme nous l'avons vu précédemment, il existe deux types de perception à savoir la perception hétérogène et la perception homogène. Dans le cas d'une perception hétérogène, si l'intensité de l'un des composants en mélange est plus élevée que l'intensité de la synergie. Au contraire, lorsque l'intensité du composant en mélange est plus faible que l'intensité de la composante présentée seul, il s'agit alors d'antagonisme ou de masquage partiel (Thomas-Danguin et al., 2015).

Enfin, si l'intensité d'un composant reste identique en mélange et hors du mélange, le phénomène est appelé indépendance. En ce qui concerne les perceptions homogènes, les différentes réponses sensorielles sont nommées hyper-addition (ou synergie) si l'intensité du mélange est supérieure à la somme des intensités des odeurs de chaque constituant du mélange, addition complète si elle y est égale, et hypo-addition si elle y est inférieure, il y a trois types d'hypo-addition : l'addition partielle, la soustraction est le compromis l'addition partielle se produit lorsque l'intensité mélange est supérieur à l'intensité du composé ayant l'intensité la plus faible, il s'agit de soustraction (Kermen et al., 2016).

Composés hors Mélange	Odorant A	R_A		
	Odorant B	R_B		
Mélange homogène	Hyper-addition	$R_M > R_A + R_B$		
	Addition complète	$R_M = R_A + R_B$		
	Hypo-addition	Addition partielle	$R_A < R_M < R_A + R_B$	
		Compromis	$R_B < R_M < R_A$	
		Soustraction	$R_M < R_B$	
Mélange hétérogène	Synergisme pour A	Indépendance pour B	$R_{MA} > R_A$ $R_{MB} = R_B$	
	Indépendance pour A	Indépendance pour B	$R_{MA} = R_A$ $R_{MB} = R_B$	
	Antagonisme pour A	Indépendance pour B	$R_{MA} < R_A$ $R_{MB} = R_B$	

Figure 7 : Les différents effets de mélange sur la perception de l'intensité d'après (Thomas-Danguin, 2015).

3.4. La valeur hédonique

Troisième attribut de l'odeur, la valeur hédonique définit le caractère déplaisant au plaisant d'une odeur. La perception de la valeur hédonique d'une odeur dépend de l'apprentissage acquis lors des expériences antérieures et de la culture. Cependant, on observe également une attraction ou un évitement spontané envers une odeur pour des substances odorantes non familières, ce que suggère une composante innée directement attribuée à la structure de la molécule odorante et donc, par extension à sa qualité. De plus l'intensité du stimulus olfactif joue également un rôle dans l'appréciation de l'odeur. En effet les odeurs jugées déplaisantes à faible intensité le sont davantage lorsque leur concentration et donc leur intensité augmente la relation varie pour les odeurs agréables car le plaisir associé à ces odeurs augmente avec la concentration jusqu'à atteint dire un maximum, puis diminue (Robert-hazotte et al., 2022).

En conclusion, l'attrait ou l'aversion envers une odeur constitue un aspect important de la perception olfactive, notamment dans les comportements déclenchés par l'odeur (éviter un source d'odeur ou s'approche) (Kermen et al., 2016).

4. Interaction moléculaires et réaction chimiques

Les réactions chimiques ou physiques qui se produisent dans le mélange, ainsi que lors de son contact avec les voies nasales et muqueuse olfactive, cela peut inclure (la libération des molécules instables dans leur milieu ou à partir d'une phase condensée), et lors de la recentre du mélange avec les voies nasales et la muqueuse olfactive. Nous ne nous intéresserons ici qu'aux événements susceptibles de se produire au voisinage des récepteurs olfactifs. Les molécules odorantes présents dans le mucus nasal peuvent subir des transformations enzymatiques, telles que la conversion des aldéhydes et des esters en acides et en alcools, De plus, la solubilité des molécules odorantes varie entre le mucus nasal et mucus nasopharyngé en raison de leurs compositions différentes, ce qui peut entraîner une perception olfactive différente lors des olfactions rétronasales et orthonasales. D'autre part, le mucus nasal ainsi que la salive sont riches

en protéines de liaison aux molécules odorantes (odor Binding protein ou OBP) qui se lient donc aux molécules odorantes. L'affinité de OBP à se lier aux molécules odorantes varie en fonction de leur structure chimique, ce qui contribue à la complexité de la compréhension de la perception olfactive (Genva et al., 2019). Il est largement accepté que les protéines de liaison aux molécules odorantes agissent comme des transporteurs et des solubilisateurs de molécules odorantes et de phéromones mais leur rôles spécifiques et leurs modes d'action demeurent méconnus (Pelosi et Knoll, 2022).

4.1. Niveau périphérique du système olfactif

L'interaction ou niveau périphérique se déroule à la surface des récepteurs olfactifs, où les molécules odorantes se fixent. Des interactions compétitives et non compétitives peuvent survenir à ce niveau, influençant la réponse des neurones sensoriels au mélange. Les interactions compétitives impliquent deux molécules se liant au même site de liaison d'un récepteur olfactif, pouvant être des molécules odorantes agonistes (capables d'activer le récepteur) ou une combinaison d'agonistes et d'antagonistes (molécules se liant au récepteur sans l'activer) (Thomas-Danguin et al., 2015).

4.2. Les propriétés physico-chimiques des composés odoriférants

- La volatilité : une molécule odorante doit avoir une masse moléculaire moyenne (30 à 300) g/mol. Une molécule odorante est d'autant plus volatile que son poids moléculaire est faible et que sa tension de vapeur est élevée à température ambiante.
- La concentration : est importante pour la perception des odeurs par l'homme (seuil de détection à 10⁻¹⁷ ou 10⁻¹⁸ mol/L).
- La polarité : une molécule odorante est souvent apolaire.

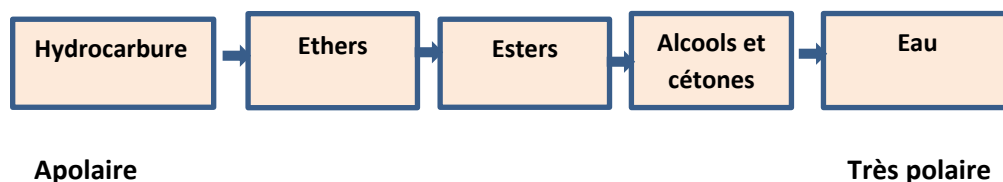


Figure 8 : présentation de polarité des composés odoriférants.

- La solubilité : les molécules odorantes ont un caractère lipophile.
- La structure : les odeurs varient selon la structure de la molécule
- La chiralité : les énantiomères donnent des odeurs différentes malgré que les molécules soient identiques.

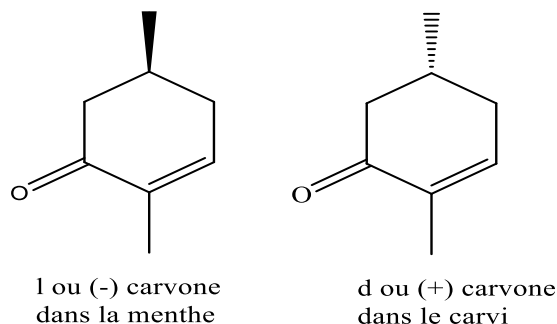


Figure 9 : Enantiomères de carvone.

- L'isomérisation : les molécules qui ne possèdent la même formule brute mais pas la même formule semi-développée et développée donnent des odeurs différentes (Enrico Riboni., Myriam Rober, 2010).

5. Les molécules odorantes

Théoriquement, tout composé chimique assez volatil pour atteindre l'épithélium olfactif peut stimuler un neurone olfactif chez les animaux aériens, provoquant ainsi une sensation olfactive.

Cela signifie que la molécule doit être suffisamment petite (<300 Da) et posséder une certaine hydrophobicité pour atteindre le fond des cavités nasales. C'est pourquoi les parfums et arômes sont généralement associés aux lipides et aux alcools en raison de leur caractère hydrophobe.

Le répertoire olfactif est très varié, comprenant des molécules aromatiques et aliphatiques avec diverses structures carbonées et des groupes fonctionnels tels que les aldéhydes, esters, alcools, acides carboxyliques, cétones, alkènes, amines, thiols, dérivés halogénés, nitriles, sulfures et autres éthers. Le concept d'odotope est introduit ci, se référant à un motif stéréochimique d'une molécule odorante capable d'interagir avec au moins un récepteur olfactif (RO).

Un odorant peut posséder plusieurs sites d'interaction différents, lui permettant de se lier à plusieurs RO différents de manière indépendante, et avec des affinités variables (Pemollet et al., 2016).

5.1. Odeurs et propriétés physiques

Les deux propriétés physiques qui jouent un rôle très important sont la tension de vapeur et la solubilité dans le mucus. La solubilité dans le mucus est également un facteur important à prendre en compte, car elle détermine dans quelle mesure une substance peut être absorbée par les muqueuses. Une faible solubilité dans le mucus peut entraîner une absorption insuffisante, ce qui limite l'efficacité d'un médicament. Il est donc nécessaire de trouver un équilibre entre la tension de vapeur et la solubilité dans le mucus pour assurer une absorption efficace d'une substance. On considère que la limite au-delà de laquelle ce facteur rend les molécules inodores se trouve vers une masse molaire de 300. La molécule de plus haute masse connue comme odorante est un dérivé du labadens de masse 294.

La solubilité dans le mucus pose un tout autre problème pour au moins deux raisons :

- La première : est la difficulté d'une utilisation reproductible de mucus.
- La seconde : est la complexité du mucus qui contient, en solution aqueuse, des protéines, des sucres et des sels minéraux. Contrairement à la grandeur précédente, la solubilité dans le mucus est difficile à mesurer et encore plus difficile à estimer. Une solution, peu satisfaisante, consiste à considérer le mucus comme de l'eau et à utiliser les nombreuses données sur la solubilité dans l'eau (Enrico Riboni et Robert., 2000).

5.2. Classification de molécules odorante

Les molécules peuvent être catégorisées selon divers critères, en se basant sur leur composition chimique atomique ainsi que les fragrances qu'elles dégagent.

La première classification d'odeur que l'on retrouve est celle des notes de parfums. On distingue trois grandes catégories.

- 1) **Les notes de fond** : sont les odeurs les plus fortes et marquées et celles qui restent présentes dans l'aire le plus longtemps. On y retrouve les balsamiques, les boisés, les ambrés ou orientaux, et les cuirs qui regroupent par exemple l'odeur de cèdre, de patchouli, de vanille, d'ambéré doux...ect.
- 2) **Les notes de cœur** : comprennent des épices telles que le clou de girofle, la cannelle et la muscade, des notes fruitées provenant de la framboise, de la poire, etc...et les odeurs vertes plus sauvages telles que les feuilles, la fougère et le gazon. Enfin, les odeurs fleuries, comme la rose et le jasmin font partie de cette catégorie.
- 3) **Les notes de tête** : correspondent aux odeurs les moins persistantes et les plus légères. Elles sont fraîches et se composent non seulement d'aromates comme l'anis, la lavande et citronnelle, mais aussi d'agrumes, également appelés hespéridés. Parmi eux, on trouve la mandarine, le citron et la bergamote. Grâce au développement de chimie organique, les molécules odorantes ont pu être divisées en deux familles distinctes, chacune ayant ses propres caractéristiques : les molécules oxygénées et les hydrocarbures. (Velings et Jerkovic., 2013)

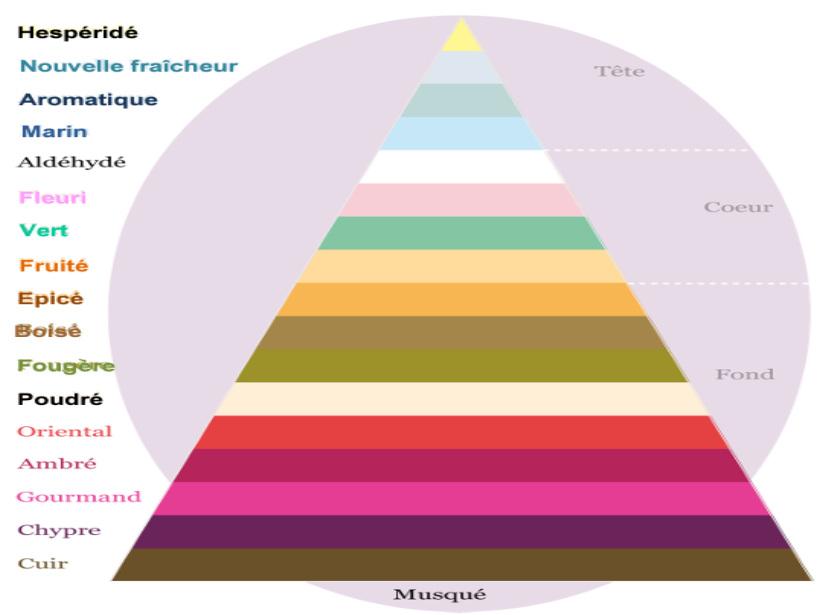


Figure 10 : Pyramide olfactive Cinquième Sens (Velings et Jerkovic., 2013).

Avec le développement de la chimie organique, on a pu partager les molécules odorantes en deux familles distinctes ayant chacune leurs caractéristiques : les molécules oxygénés et les hydrocarbures.

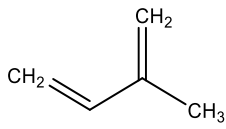
- **Les molécules oxygénées :** sont des composés organiques qui contiennent un ou plusieurs atomes d'oxygène dans leur structure. Ils sont connus pour leur forte odeur et regroupent les aldéhydes, les cétones et les ester.

Tableau 1 : les caractéristiques des molécules oxygénées

Les molécules oxygénées	Les aldéhydes	Les cétones	Les ester
Caractéristiques	Caractérisés par leur groupement -CHO Dont une double liaison reliant Carbone et Oxygène.	Caractérisés par leur groupement C=O Exp : cétone à l'odeur de musc.	Caractérisés par leur groupement COOR Exp : linalyle pour l'odeur de lavande.

- **Les molécules hydrocarbures :** sont des molécules qui se caractérisent par leur composition uniquement constituée d'atomes de carbone et d'hydrogène. Leur formule brute est donc de type **C(n) H(m)** où **n** et **m** sont deux entiers. Parmi les hydrocarbures les plus odorants se trouvent les alcènes et les terpènes.

Tableau 2 : Les caractéristiques des molécules Hydrocarbures.

Les molécules hydrocarbures (non oxygénées)	Les alcènes	Les terpènes
Caractéristiques	Caractérisés par leur groupement C=C	Caractérisés par leur groupement :  2-Méthylbuta-1,3-diene

- il existe aussi d'autres classification, les odeurs étant classées en fonction de leur perception, comme ici celle de Zwaardemaker. Celle-ci comporte neuf groupes :
 - ✓ les odeurs éthérées (comme les fruits, l'orange en fait partie).
 - ✓ Les odeurs aromatiques (comme le camphre, les amandes).
 - ✓ Les odeurs fragrant (comme les fleurs).
 - ✓ Les odeurs ambrosiaques (comme le musc).
 - ✓ Les odeurs alliées (comme l'ail, le soufre, le chlore).
 - ✓ Les odeurs empyreumatiques (comme les odeurs de brûlé).
 - ✓ Les odeurs capryliques (comme le fromage, la graisse, la sueur).
 - ✓ Les odeurs répulsives (comme la punaise, la belladone).
 - ✓ Les odeurs nauséuses (comme la chair ou végétaux en décomposition).

Plus tard, en 1788 Lorry propose de classer cinq catégories d'odeur en se basant sur des critères objectifs liés aux propriétés des substances odorantes, telles que leur volatilité ou leur persistance. Il prend également en compte les effets pharmacologiques provoqués par ces substances diverses, tels que leurs propriétés apaisantes, narcotiques, antispasmodiques antiscorbutiques, etc.

1. Odeurs camphrées (camphre) : pénétrabilité, volatilité, calmantes.
2. Odeurs narcotiques (bourrache) : odeur vireuses tenaces et adhérentes, calmantes et narcotiques.
3. Odeurs éthérées : (associées aux fruits mûrs) volatiles, fugaces, antispasmodiques.
4. Odeurs des acides volatiles (citronnelle) : s'opposent à l'engourdissement.
5. odeurs alcalines (oignon, ail) âcres, pénétrantes et mordantes ; antiscorbutiques.

Classification des sensations olfactives fondamentales par les parfumeurs par Lledo et Vincent :

Nous laisserons de côté les aspects psychosensoriels de la perception olfactive seuil, intensité et valeur affective qui par leur complexité rendent bien compte de la difficulté du classement des odeurs. Celui-ci relève davantage d'arbitraires sémantiques que de propriétés structurales. On parle d'odeurs herbacées, fleuries, balsamiques, putrides, musquées, épicées, etc., sans en référer pour autant à une série chimique particulière. Tantôt, une même molécule sent différemment selon sa concentration ; tantôt les deux isomères optiques d'une même molécule offrent chacun une odeur différente : la D-carvone sent la menthe et la L-carvone, le cumin. Ainsi, la possession en commun d'une fonction chimique particulière ne détermine pas une parenté qualitative. Les paramètres liés à la forme de la molécule semblent au contraire jouer un rôle important même si cette association ne correspond plus à l'hypothèse formulée par les antiques qui, comme Épicure, proposaient que les odeurs piquantes correspondissent à une forme pointue de molécule et les odeurs douces et agréables à des formes arrondies. En l'absence de champs olfactifs définis spatialement et de paramètres physiques quantifiables, la spécificité de reconnaissance des vingt mille et plus molécules odorantes repose donc sur l'existence d'un grand nombre de récepteurs. On connaît aujourd'hui la nature de ces derniers.

CLASSIFICATION DES SENSATIONS OLFACTIVES FONDAMENTALES PAR LES PARFUMEURS	
I – Hespéridée	IX – Fleurie (Jasminée)
II – Agreste	X – Fleurie (Fleur d'oranger)
III – Anisée	XI – Fleurie (Fleurs blanches)
IV – Verdure	XII – Fleurie (Violettes)
V – Aldéhydée	XIII – Boisée
VI – Épicée	XIV – Balsamique
VII – Aqueuse/Marine	XV – Animale et musquée
VIII – Fleurie (Rosée)	XVI – Fruitée

Cette classification a évidemment un caractère arbitraire et pratique et n'a aucune prétention à l'universalité (Lledo et Vincent, 1999).

MATERIELS ET METHODES

1. Amarrage moléculaire (Docking)

Le docking moléculaire, appelé aussi l'amarrage moléculaire, est une technique qui permet de comprendre et de prédire la reconnaissance moléculaire. Cela se fait à la fois sur un plan structural, en identifiant les modes de liaison possibles, et sur un plan thermodynamique, en estimant l'affinité de liaison (figure 11). Généralement, le docking moléculaire est réalisé entre une petite molécule et une grande molécule cible. En se basant sur les résultats du docking, des criblages virtuels peuvent être effectués pour sélectionner des molécules actives prédites à partir de larges bases des données des structures chimiques. Les molécules sont classées en fonction de leurs affinités pour la cible et de nouveaux ligands peuvent ainsi être identifiés (Tifourak, 2019).

En utilisant une technique de docking, une étude a montré une différence dans l'affinité de liaison à un récepteur olfactif entre les agonistes et les agonistes inverses, permettant ainsi de fournir une indication utile pour les tests de criblage visant à trouver de nouveaux ligands de ce récepteur (Oh, 2021).

1.1. Approches du docking

1.2. Approche par complémentarité de structure

La complémentarité est le principe de base de la reconnaissance moléculaire. La complémentarité des structures ou les techniques d'appariement géométrique ont recours aux propriétés de surface moléculaire ou complémentaire de la protéine et du ligand qui sont appliquées pour l'amarrage. L'avantage de cette approche est sa rapidité et permet ainsi d'analyser plusieurs ligands en un laps de temps très court pour la recherche de la liaison escomptée du ligand sur la cible souhaitée de la surface moléculaire (Ahmed et Singh et al., 2021)

1.3 Approche par simulation

L'approche par simulation implique une distance physique entre le récepteur et le ligand, avec le ligand se fixant sur site actif du récepteur après avoir effectué plusieurs mouvements pour explorer différentes conformations. Les modifications de la structure des ligands sont intégrées à travers des mouvements internes (rotations d'angles de torsion) et externes (translation et rotations). Après chaque mouvement, l'énergie totale du système est calculée. Contrairement à l'approche basée sur la complémentarité de structure, cette méthode apporte des améliorations en tenant compte de la flexibilité du ligand (Haridi Abir, 2019).

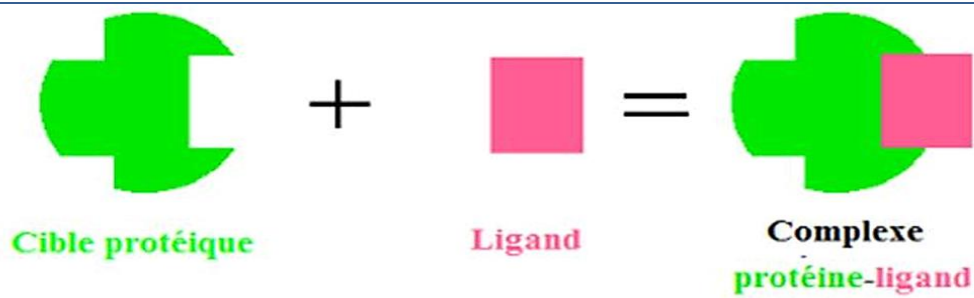


Figure 11 : Formation du complexe ligand-protéine (Haridi Abir, 2019).

1.4. Mécanisme du docking

Le mécanisme qui intervient dans le processus de docking repose sur un algorithme de recherche et une fonction de score.

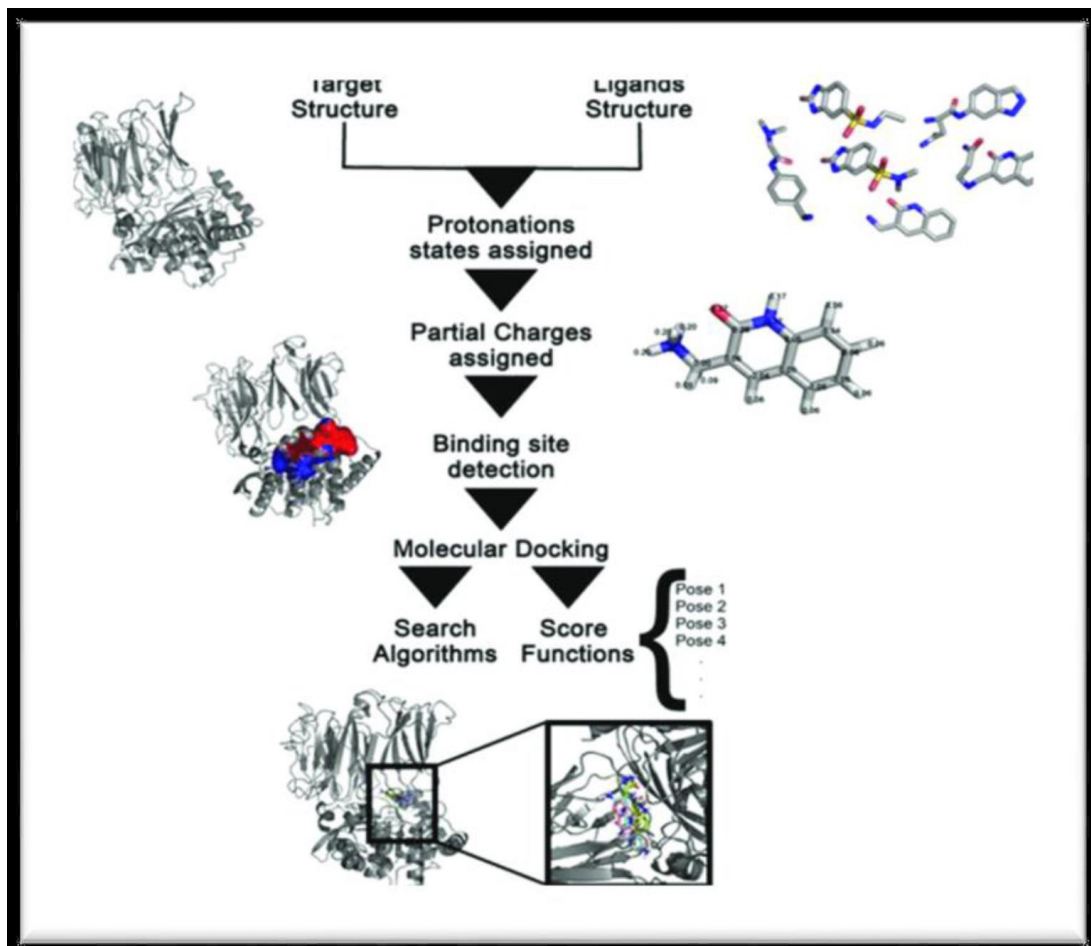


Figure 12 : Procédure globale d'un calcul de docking moléculaire (Torres et Sodero et al., 2019).

2. Méthodologie

Dans le but d'étudier sur le mécanisme biologique de la perception olfactive et du traitement de l'information sensorielle chimique des molécules odorantes, nous avons entrepris de modéliser la structure de la protéine de transport 4RUN et d'analyser son mécanisme d'activation. Pour approcher cette question de manière réaliste, nous avons divisé nos travaux en deux étapes successives que nous résumons brièvement comme suit :

- ✓ La première étape porte sur une étude de modélisation moléculaire par Virtual screening d'une gamme de cent molécules odorantes sur la structure de 4RUN, la protéine transport impliquée dans le mécanisme de la perception olfactive.
- ✓ A l'aide de la technique du docking moléculaire, nous avons étudié le mode d'association le plus probable d'une série d'odorants dans la cavité catalytique de cette protéine. Cette étude totalement guidée par des informations disponibles dans la littérature, a permis de mettre en évidence les interactions mises en jeu entre ces composés et la protéine 4RUN.

Nous avons présentons de manière successives, d'où nous avons utilisé le matériel suivant :

2.1. Micro-ordinateur :

Nous avons utilisé deux micro-ordinateurs ayant une RAM de 4.00 GB et un processeur 2.40 GHz Intel (R) Core (TM) i5 de la 5ème génération, sous Windows 10.

2.2. Les programmes utilisés :

Dans cette partie de notre étude, trois programmes ont été utilisés pour réaliser la partie pratique :

❖ Chem3D (ChemDraw)

Est un outil complet destiné aux chimistes et biologistes, intégrant tout une gamme d'outils intelligents permettant de faciliter les travaux des chercheurs, il est développé en 1985 par David A. Evans et Stewart Rubenstein. C'est un outil essentiel et préféré pour illustrer les concepts chimiques et biologiques et Il est imposé comme une référence pour le dessin de structures moléculaires. Puisqu' il est simple à utiliser. Puissant et permet de dessiner de manière intuitive et efficace en deux et trois dimensions (Kadrilege et Datacross, 2019).

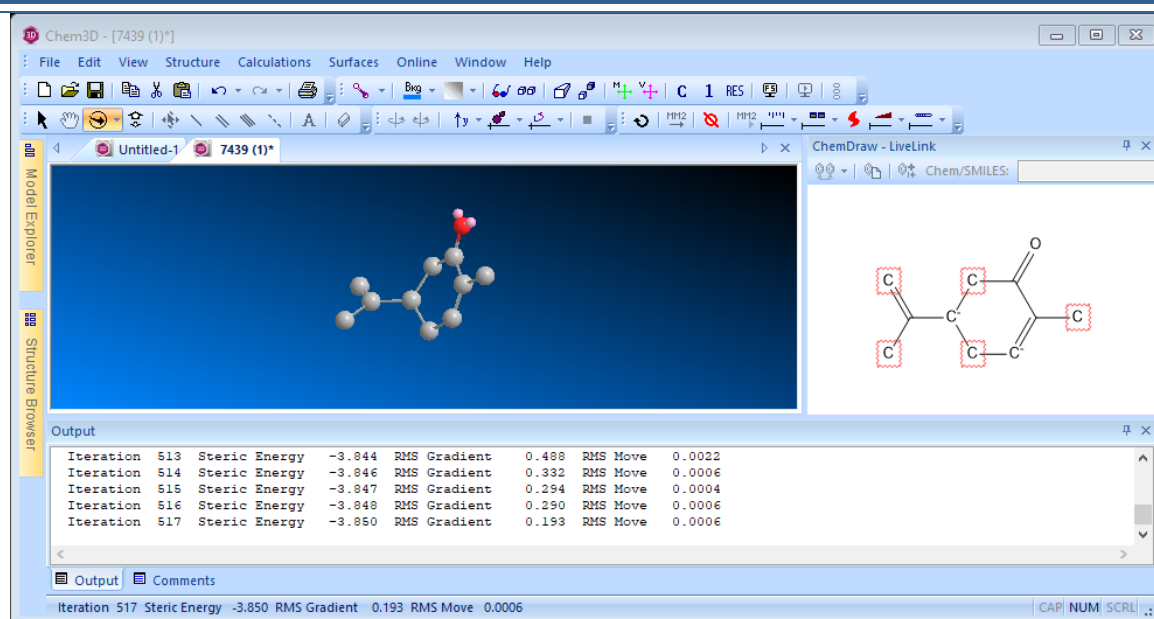


Figure 13 : l'interface de la page d'accueil du logiciel chem3D.

❖ PyMol

Et un outil complexe conçu pour les professionnels scientifiques qui voudraient connaître la structure moléculaire des différentes substances.

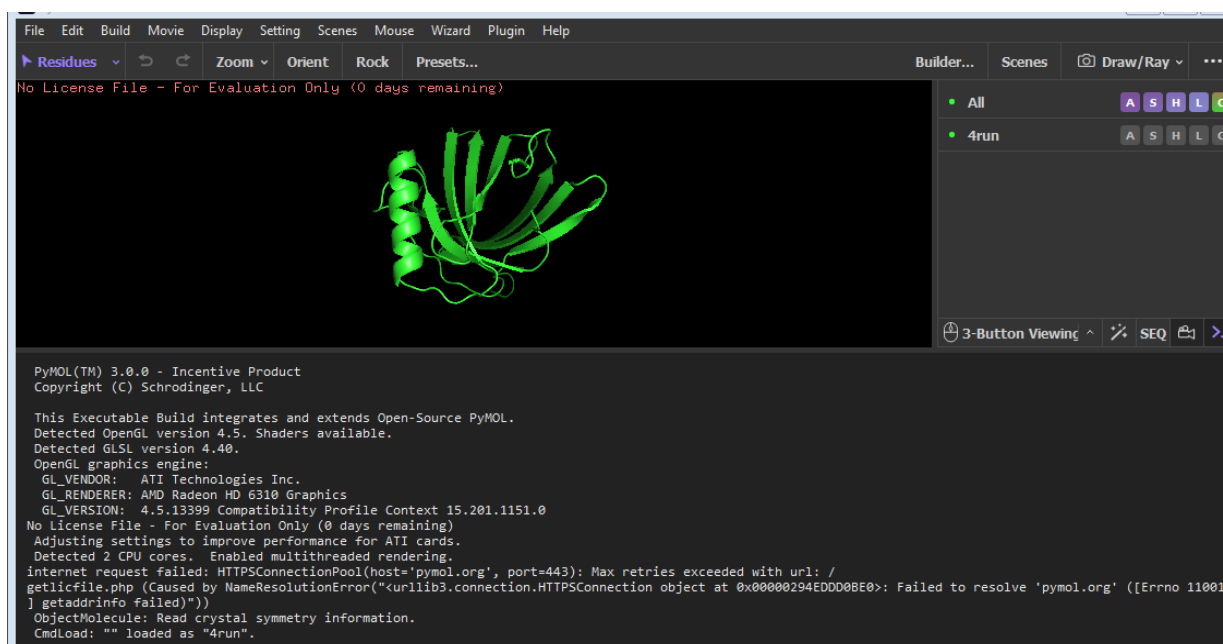


Figure 13 : l'interface de la page d'accueil du logiciel PyMol.

❖ PyRx

Est un logiciel de criblage virtuel basé sur la structure conçu pour la recherche numérique des médicaments qui permet de cribler un chimiothèque de molécules vis-à-vis des cibles pharmacologiques éventuelles. Ce logiciel est un outil de choix pour la conception des médicaments assistée par ordinateur car il intègre un programme de docking grâce à la fonction AutoDock vina avec une interface utilisateur à usage plus facile (Goyzueta-Mamani et Barazorda-Ccahuana, 2022).

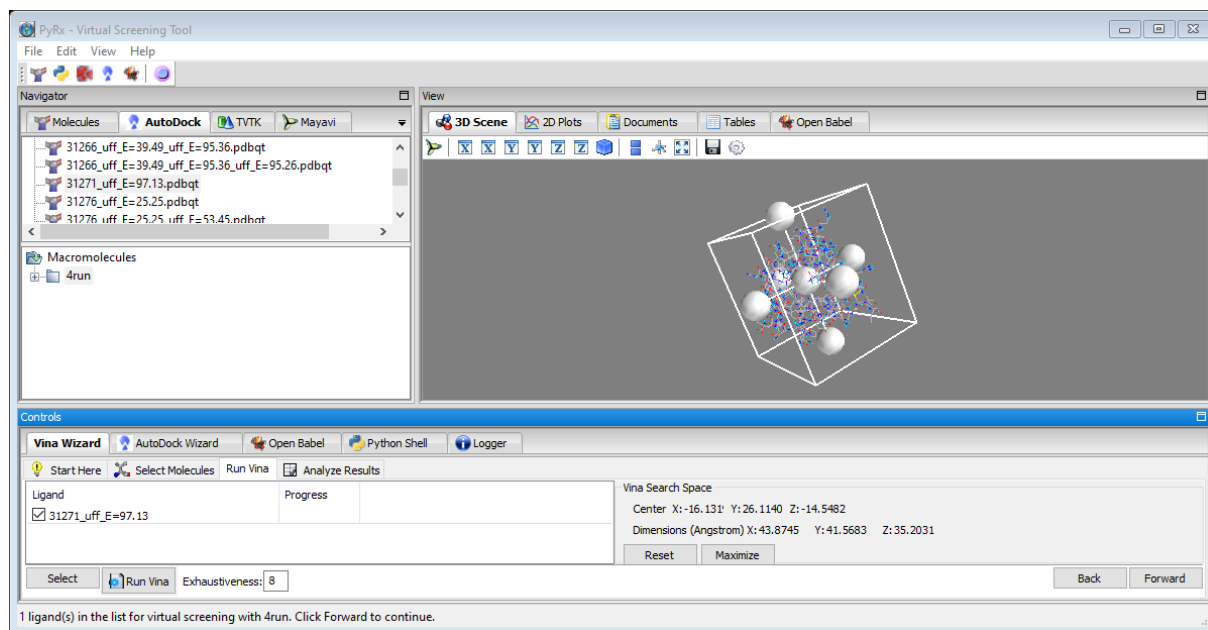


Figure 14 : L'interface de la page d'accueil du logiciel PyRx.

❖ BIOVIA Discovery Studio 2021.

Est un logiciel de dessin, s'adressant principalement aux chimistes et plus largement aux professionnels du secteur de la chimie. Il propose aux scientifiques de nombreux outils de dessins et de modélisation pour dessiner et modifier des molécules complexes, des réactions chimiques et des séquences biologiques. Son interface est facile à prendre en main et offre la possibilité de visualiser, communiquer et archiver de nombreuses informations scientifiques.

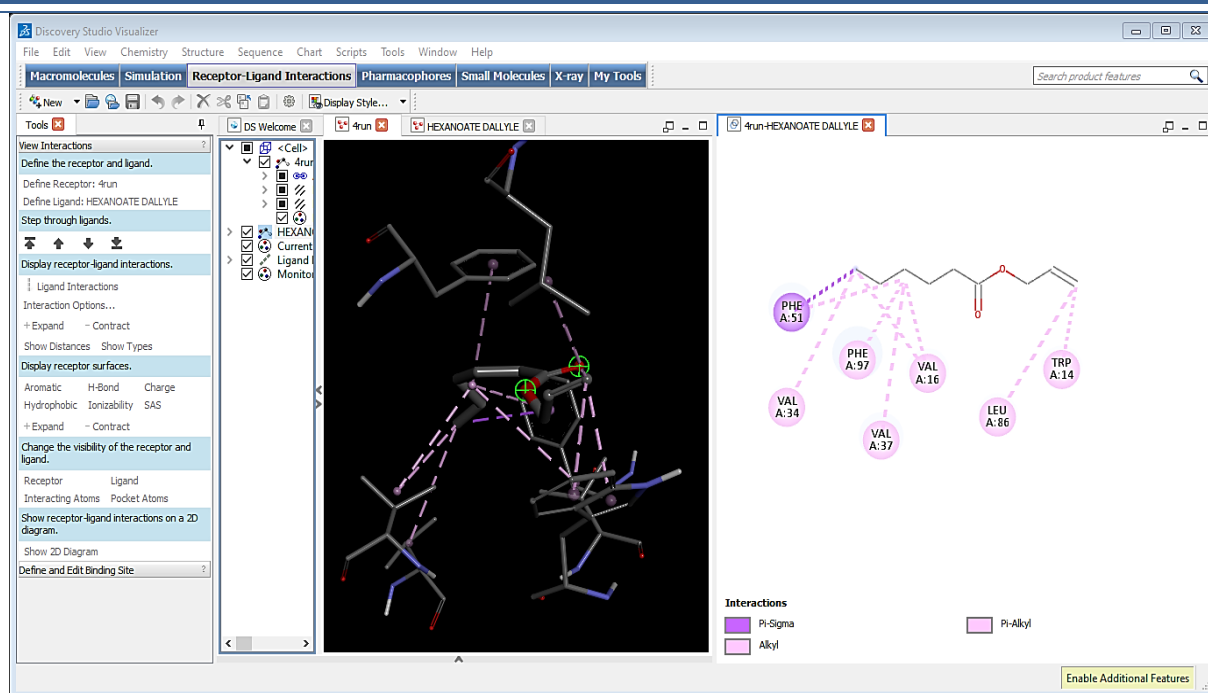


Figure 15 : L'interface de la page d'accueil du logiciel Discovery Studio visualizer 2021.

2.3. Banque des données :

❖ FlavorDB

Offre une interface conviviale pour interroger et parcourir les molécules d'arôme, les entités/ingrédients, les sources naturelles, ainsi que pour effectuer des associations d'arômes. Des visualisations de données interactives telles que le réseau de saveurs et des options de recherche interconnectées sont fournies pour récupérer des informations pertinentes. Outre la recherche via une requête textuelle ou en dessinant la structure chimique, FlavorDB propose également une « recherche visuelle ». Grâce à cela, un utilisateur peut parcourir de manière interactive les catégories d'ingrédients pour accéder aux entités naturelles correspondantes et obtenir ensuite des détails sur leurs molécules aromatiques.

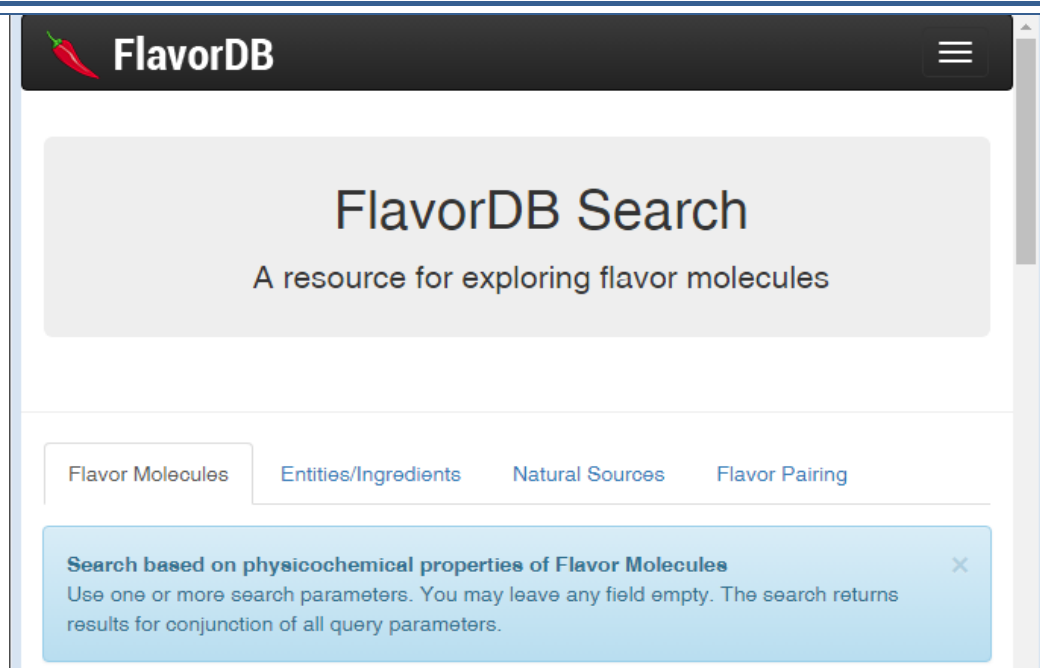


Figure 16 : L'interface de la page d'accueil de Flavor DB.

❖ PDB (protéine data Bank)

La banque de données PDB est un centre de données en accès libre et gratuit à l'échelle internationale, qui est considérée comme une collection de référence de structures macromoléculaires 3D notamment les protéines et les acides nucléiques obtenues par des méthodes expérimentales. Cette base de données a été créée depuis le début des années 70 (Behzaid et Gajdacs., 2022).

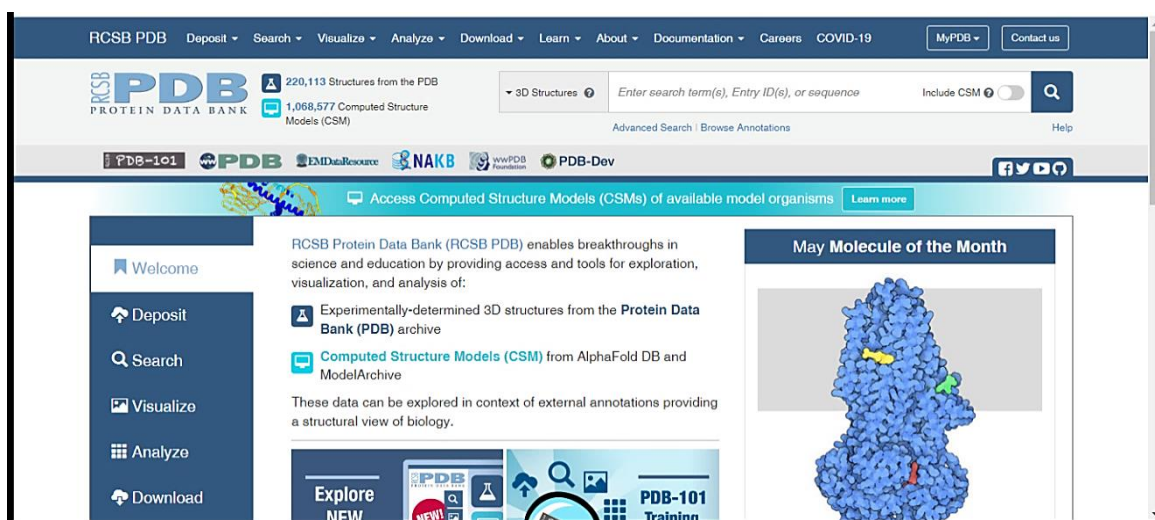


Figure 17 : L'interface de la page d'accueil du RCSB PDB.

❖ PubChem

Est une banque de données publique de biologie chimique qui est élaborée et gérée par National Center for Biotechnology Information (NCBI) appartenant à Bibliothèque nationale de médecine (NLM) au sein des U.S. National Institutes of Health (NIH)(Kim, Chen, Cheng, et al., 2022).

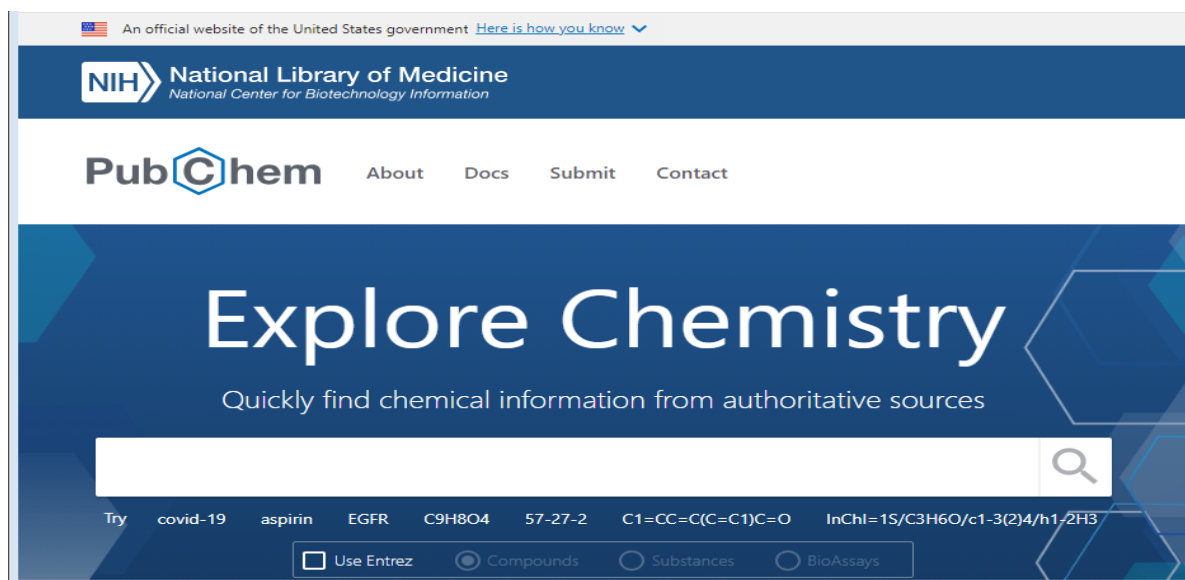


Figure 18 : interface de la base de données PubChem

3. Méthodes

3.1. Préparation de protéine

Il est nécessaire d'extraire la structure tridimensionnelle de la protéine à partir de la banque de données des protéines (PDB) et de la prétraiter. Ce processus comprend la suppression des molécules d'eau de la cavité, la stabilisation des charges, le comblement des résidus manquants, la génération des chaînes latérales, en fonction des paramètres disponibles.

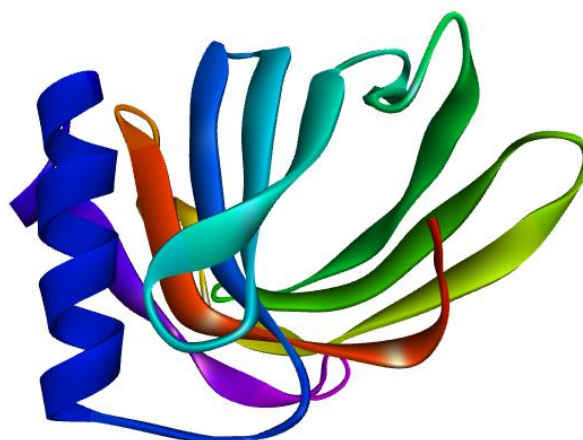


Figure 19 : structure tridimensionnelle de protéine 4RUN préparé.

L'OBIIa, une protéine humaine de liaison aux odeurs, est produit par les épithéliums nasaux pour aider au transport des molécules odorantes hydrophobes à travers le mucus aqueux. Nous présentons ici une analyse cristallographique de l'OBIIa à une résolution de 2.6 Å.

3.2 L'OBIIa

Est une protéine de transport monomère qui possède une structure en β -baril caractéristique de la famille des lipocalines. Son site de liaison au ligand est constitué d'une poche hydrophobe de taille remarquable, entourée de résidus basiques dans les boucles formant l'entrée, créant un potentiel électrostatique positif. En comparaison aux autres protéines liant l'odorant chez les mammifères, l'OBIIa humain se distingue par la présence d'une chaîne latérale Cys réactive dans sa poche, similaire à celle présente dans la lipocaline lacrymale humaine.

Localisation du site actif

Dans la protéine hOBP (4RUN) traité dans notre travail, elle possède un site actif réparti dans la chaîne A. Les acides aminés présents sont 14 acides dans le site actif sont :

PHE25, PHE53, PHE51, ILE64, ASP101, ARG81, ARG108, MET110, ARG55, ARG29, ARG103, TYR78, LYS82, LYS62.

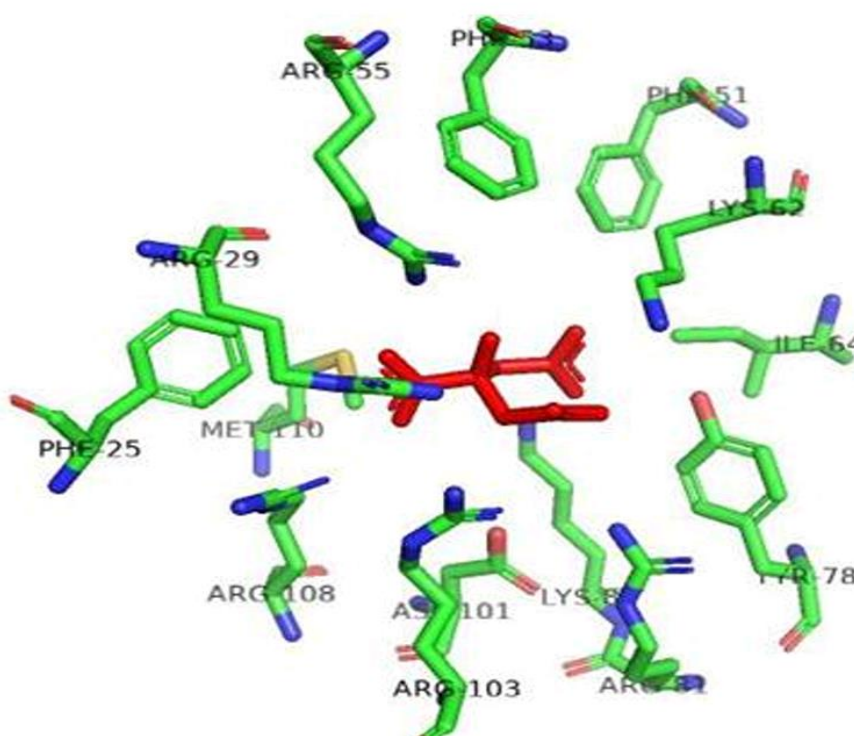


Figure 20 : le site actif de protéine 4RUN préparé par pyMol.

3.3.Préparation des ligands

En choisir cent molécules odorantes à partir Article the structural properties of odorants their association to human odorant binding protein.

Les ligands utilisés dans cette étude ont été extraits de **pubchem** ou du **Flavor DB** sous forme 3D, puis modélisés à l'aide du programme chem draw (chem3D 16.0). Les molécules ainsi générées ont été enregistrées au format PDB. Une préoptimisation de la géométrie a été effectuée en utilisant le champ de force MM2 dans le cadre de la mécanique moléculaire, afin de faciliter la convergence de l'optimisation de la géométrie. Les molécules obtenues ont ensuite été enregistrées au format PDB.



Figure 21 : Quelques exemples de structures 3D des ligands préparés.

3.4. Docking moléculaire

Pour réaliser cette étape, il est nécessaire d'avoir la protéine 4RUN sous forme de fichier PDB et les ligands également en format PDB, dans un logiciel PyRx. Le docking moléculaire réalisé par le logiciel PyRx permet d'obtenir les meilleures positions (conformations) de chaque ligand au sein du site actif étudié.

4. Criblage des Molécules odorantes

Le niveau L'affinité ($\Delta G_{\text{binding}}$) de notre bibliothèque d'odorants a été estimé par criblage virtuel des 100 molécules contre la structure de protéine 4RUN, à l'aide de PyRx. L'objectif était de comprendre si, lorsque des molécules partagent une caractéristique structurale ou physico-chimique particulière, le mode de liaison et l'énergie seront similaires. De plus, des expériences de docking ont été effectuées pour explorer différents modèles d'interaction.

5. Configuration des molécules odorantes

Les propriétés physicochimiques ont été collectées à partir de la base de données préférentielle : PubChem, dans le cas des stéréo-isomères, la préférence a été donnée à la structure la plus abondante dans la nature. Les propriétés répertoriées étaient le poids moléculaire (PM), la densité, la solubilité, L'énergie de molécule, point d'ébullition, point de fusion, le nombre de doubles liaisons (N°DB), pression de vapeur, LogP. et le degré d'insaturation (DoU). Cette dernière propriété est calculée selon l'équation (1), où C'est le nombre de carbones, N le nombre d'azotes, X est le nombre d'halogènes et H le nombre d'hydrogènes. Pour une molécule saturée (seulement des liaisons simples et pas de cycle), DoU sera 0.

$$\text{DoU} = 2C + 2 + N - X - H$$

RESULTATS ET DISCUSSIONS

Dans cette partie sont présentées les études réalisées par logiciel PyRx et les résultats de Docking moléculaire de 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores et analyse visuelle des dix meilleurs scores et différent interaction entre protéine 4run et ligand.

1. La fiabilité du programme utilisé (PyRx)

Avant d'aborder l'étude des résultats du docking des molécules odorantes par la protéine 4RUN, nous avons tenté d'évaluer la fiabilité de logiciel PyRx utilisé. Pour cela nous avons fait appel au test de RMSD et l'analyse visuelle.

1.1. Test RMSD (Root mean Square Deviation)

Le RMSD entre deux poses est une mesure géométrique de la distance entre les positions atomiques de la structure expérimentale et celles de la structure prédite du complexe ligand site de liaison. La prédication est acceptable si la valeur ne dépasse pas 2 Å. (chikhi et Bensegueni, 2018)

Les résultats montrent que logiciel PyRx reproduit les données expérimentales suivantes :

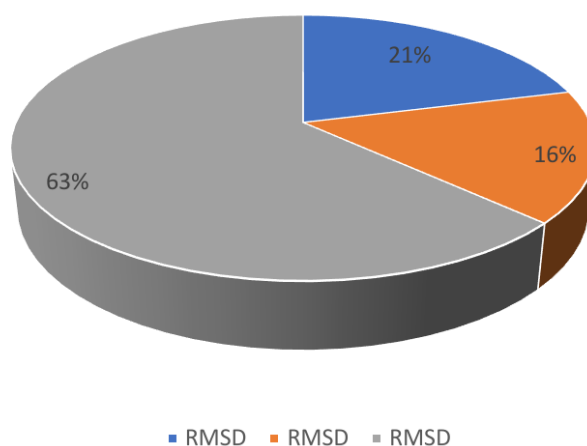


Figure 22 : Résultat en % obtenus par PyRx à trois intervalles de RMSD pour les molécules odorantes.









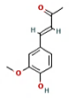
D'après les résultats du graphique, nous remarquons que logiciel PyRx reproduit les données expérimentales suivantes, En effet :

- 63% des valeurs du RMSD sont inférieures ou égal 2Å c'est-à-dire que 63% des résultats sont précis, d'autre part il reflète la fiabilité du docking.
- 21% des valeurs sont comprises entre $2 < \text{RMSD} \leq 3$, qui sont résultats acceptables
- 16% des valeurs correspondent à un $\text{RMSD} > 3$, donc de mauvais résultats.

2. Résultats du Docking

Le tableau suivant représente les résultats du Docking Moléculaire des 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores. Tandis que, les résultats globaux du docking moléculaire sont représentés dans l'annexe 1.

Tableau 3 : Résultats de docking moléculaire de 20 molécules odorantes ayant les meilleurs scores.

Molécules	Structure	Poids moléculaire (g/mol)	Densité	La solubilité.	Groupe fonctionnels	E (Kcal/M)	Type d'odeur	ΔG binding (kcal/mol)	N°D B	RMDS / UP	RMDS/ LP
Anthracène C ₁₄ H ₁₀		178.229	1.25	-5	Composé Aromatique	32.4	Aromatique	-10.7	7	2.125	1.77
D-Limonène C ₁₀ H ₁₆		136.23	0.84	-2.4	Alcène	2.38	D'agrumes	-7.7	2	2.882	1.045
Terpinolène C ₁₀ H ₁₆		136.234	0.86	-2.3	Alcène	1.1	Pin	-7.7	2	2.076	1.205
P-Cymène C ₁₀ H ₁₄		134.22	0.85	-3	Composé Aromatique	13.2	Agrumes	-7.6	3	1.837	1.176
3-Méthylindole C ₉ H ₉ N		131.174	1.003	-2.6	Composé aromatique et hétérocyclique	38.3	Fécal	-7.5	4	1.951	1.35
Cis-Jasmone C ₁₁ H ₁₆ O		164.244	0.93	-2.6	Cétone, Alcène, Composé Carbonyle	14.2	Florale	-7.4	3	3.909	2.108
Cinnamaldéhyde C ₉ H ₈ O		132.058	1.04	-2.5	Carbonylé, Aldéhyde, Alcène	20.78	Cannelle et épicée	-7.4	5	2.047	2.421
Méthyleugénol C ₁₁ H ₁₄ O ₂		178.228	1.032	-2.96	Alcène, Ether, composé aromatique	14.3	Epicé	-7.2	4	2.762	1.22
Vanillylacétone C ₁₁ H ₁₄ O ₃		194.227	1.138	-2.3	Cétone, Phénol, Ether, composé Aromatique	19.5	Gingembre	-7.1	4	2.364	1.722












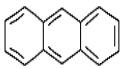






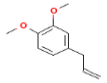
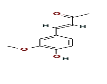

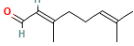

Cinnamate De Méthyle C ₁₀ H ₁₀ O ₂		162.185	1.09	-2.7	Alcène, Composé Aromatique, Dérivé D'acide Carboxylique	21.6	Cannelle	-7	5	2.749	1.795
Citronellol C ₁₀ H ₂₀ O		156.265	0.855	-2.6	Alcool, Alcène, Hydroxy	6.94	Rose	-6.8	1	2.142	1.472
Heptadécane C ₁₇ H ₃₆		240.468	0.77	-8.2	/	3.62	carburant	-6.8	0	2.68	0.95
Gamma-Undécaactone C ₁₁ H ₂₀ O ₂		184.275	0.94	-3.2	Lactone, Dérivé D'acide carboxylique	24	Fruitée	-6.8	1	2.17	1.645
Styrène C ₈ H ₈		104.149	1.04	-2.3	Alcène, Composé Aromatique	12.8	Florale	-6.6	4	2.395	1.088
Citral C ₁₀ H ₁₆ O		152.233	0.89	-2.7	Aldéhyde, Alcène	3.4	Citron	-6.6	3	1.942	1.283
2-Undécanone C ₁₁ H ₂₂ O		170.292	0.82	-4.04	Cétone, Composé Carbonyle	2.38	Forte Odeur	-6.5	1	1.763	1.345
Nérol C ₁₀ H ₁₈ O		154.249	0.87	-2.4	Alcool, Alcène	6.84	Rose douce	-6.5	2	2.033	1.722
Phénéthylamine C ₈ H ₁₁ N		121.18	0.96	-1.9	Amine	13.5	Poisson	-6.3	3	2.496	1.726
Camphre C ₁₀ H ₁₆ O		152.233	0.99	-2.4	Cétone et Carbonyle	29.7	parfumée	-6	1	2.427	1.492
Hexanoate d'allyle C ₉ H ₁₆ O ₂		156.222	0.8884	-2.3	Ester d'acide Carboxylique, Alcène	4.67	Fruitée	-5.9	2	1.983	1.271

Tableau 4 : autre propriété physico-chimique des 20 molécules odorantes ayant meilleurs scores.

Molécules	Structure	Point d'ébullition (C°)	Point de fusion (C°)	Pression de vapeur (mmHg)	LogP
Anthracène C ₁₄ H ₁₀		341.3	216	0.00000267	4.5
D-Limonène C ₁₀ H ₁₆		177.6	-74	1.98	4.5
Terpinolène C ₁₀ H ₁₆		187	<25	0.74	4.4
P-Cymène C ₁₀ H ₁₄		177.1	-68.9	1.5	4.1
3-Méthylindole C ₉ H ₉ N		265	95	0.0055	2.6
Cis-Jasmone C ₁₁ H ₁₆ O		134	205	1.91	2.9
Cinnamaldéhyde C ₉ H ₈ O		253	-7.5	2.89	1.9
Méthyleugénol C ₁₁ H ₁₄ O ₂		254.7	-4	0.01	0.4
Vanillylacétone C ₁₁ H ₁₄ O ₃		187	40.5	0.046	2.02
Cinnamate De Méthyle C ₁₀ H ₁₀ O ₂		225	33.5	0.04	2.62
Citronellol C ₁₀ H ₂₀ O		108	-20	0.02	3.91
Heptadécane C ₁₇ H ₃₆		303	21.9	0.00022	1.5

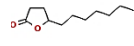

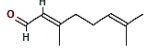
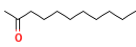
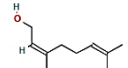


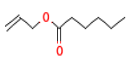
Gamma-Undécal actone C ₁₁ H ₂₀ O ₂		286	-1.448	0.003	2.961
Styrène C ₈ H ₈		145.3	-24	6.4	2.95
Citral C ₁₀ H ₁₆ O		229	<-10	0.09	3.45
2-Undécanone C ₁₁ H ₂₂ O		231.5	15	0.04	4.09
Nérol C ₁₀ H ₁₈ O		225	<-15	0.03	3.47
Phénéthylamine C ₈ H ₁₁ N		197.5	-60	0.29	1.41
Camphre C ₁₀ H ₁₆ O		39.9	345	0.2	2.38
Hexanoate d'allyle C ₉ H ₁₆ O ₂		185	1.422	0.67	3.2

Tableau 5 : les propriétés structurales des molécules odorantes ayant meilleurs scores

Molécules	Sourirs	Inchl	Poids moléculaire (g/mol)	DOU	N° d'hétéro atome	N° de carbone	Type de cycle	Type de liaison
Anthracène C ₁₄ H ₁₀	C1=CC=C2C=C3C=CC=CC3=CC2=C1	1S/C14H10/c1-2-6-12-10-14-8-4-3-7-13(14)9-11(12)5-1/h1-10H	178.229	10	0	14	Aromatique	Van Der Waals Hydrophobe
D-Limonène C ₁₀ H ₁₆	CC1=CCC(CC1)C(=C)C	1S/C10H16/c1-8(2)10-6-4-9(3)5-7-10/h4,10H,1,5-7H2,2-3H3/t10-m/s1	136.23	3	0	10	Aromatique	Hydrophobe
Terpinolène C ₁₀ H ₁₆	CC1=CCC(=C(C)C)CC1	1S/C10H16/c1-8(2)10-6-4-9(3)5-7-10/h4H,5-7H2,1-3H3	136.234	3	0	10	Aromatique	Hydrophobe
P-Cymène C ₁₀ H ₁₄	CC1=CC=C(C=C1)C(C)C	1S/C10H14/c1-8(2)10-6-4-9(3)5-7-10/h4-8H,1-3H3	134.22	4	0	10	Aromatique	Hydrophobe

3-Méthylindole C ₉ H ₉ N	CC1=CNC2=C C=CC=C12	1S/C10H14/c1-8(2)10-6-4-9(3)5-7-10/h4-8H,1-3H3	131.174	6	1	9	Cyclique	Hydrophobe
Cis-Jasmone C ₁₁ H ₁₆ O	CCC=CCC1=C(CCC1=O)C	1S/C11H16O/c1-3-4-5-6-10-9(2)7-8-11(10)12/h4-5H,3,6-8H2,1-2H3/b5-4-	164.244	4	1	11	cyclique	Hydrophobe
Cinnamaldéhyde C ₉ H ₈ O	C1=CC=C(C=C1)C=CC=O	1S/C9H8O/c10-8-4-7-9-5-2-1-3-6-9/h1-8H/b7-4+	132.058	6	1	9	Aromatique	Hydrophobe
Méthyleugénol C ₁₁ H ₁₄ O ₂	CC(=O)C=O	1S/C11H14O2/c1-4-5-9-6-7-10(12-2)11(8-9)13-3/h4,6-8H,1,5H2,2-3H3	178.228	5	2	11	Aromatique	Hydrogène Hydrophobe
Vanillyacétone C ₁₁ H ₁₄ O ₃	CC(=O)CCC1=CC(=C(C=C1)O)O	1S/C11H14O3/c1-8(12)3-4-9-5-6-10(13)11(7-9)14-2/h5-7,13H,3-4H2,1-2H3	194.227	5	3	11	Aromatique	Hydrophobe
Cinnamate De Méthyle C ₁₀ H ₁₀ O ₂	COC(=O)C=CC1=CC=CC=C1	C10H10O2 /c1-12-10(11)8-7-9-5-3-2-4-6-9/h2-8H,1H3/b8-7+	162.185	6	2	10	Aromatique	Hydrophobe
Citronellol C ₁₀ H ₂₀ O	CC(CCC=C(C)C)CCO	1S/C10H20O/c1-9(2)5-4-6-10(3)7-8-11/h5,10-11H,4,6-8H2,1-3H3	156.265	1	1	10	Aliphatique substitué	Van Der Waals Hydrophobe
Heptadécane C ₁₇ H ₃₆	CCCCCCCCCCCCCCCC	1S/C17H36/c1-3-5-7-9-11-13-15-17-16-14-12-10-8-6-4-2/h3-17H2,1-2H3	240.468	10	0	17	Aliphatique	Hydrogène Hydrophobe
Gamma-Undécalactone C ₁₁ H ₂₀ O ₂	CCCCCCCC1C(=O)O1	1S/C11H20O2/c1-2-3-4-5-6-7-10-8-9-11(12)13-10/h10H,2-9H2,1H3	184.275	2	2	11	Cyclique	Hydrophobe
Styrène C ₈ H ₈	C=CC1=CC=C(C=C1)	1S/C8H8/c1-2-8-6-4-3-5-7-8/h2-7H,1H2	104.149	5	0	8	Aromatique	Hydrophobe
Citral C ₁₀ H ₁₆ O	CC(=CCCC(=C(C=O)C)C	1S/C10H16O/c1-9(2)5-4-6-10(3)7-8-11/h5,7-8H,4,6H2,1-3H3/b10-7+	152.233	3	1	10	Aliphatique substitué	Van Der Waals Hydrophobe
2-Undécanone C ₁₁ H ₂₂ O	CCCCCCCC(=O)C	1S/C11H22O/c1-3-4-5-6-7-8-9-10-11(2)12/h3-10H2,1-2H3	170.292	1	1	11	Aliphatique	Hydrogène Hydrophobe
Nérol	CC(=CCCC(=C(CO)C)C	1S/C10H18O/c1-9(2)5-4-6-10(3)7-8-	154.249	2	1	10	Aliphatique substitué	Hydrogène Hydrophobe

C ₁₀ H ₁₈ O		11/h5,7,11H,4,6,8H2,1-3H3/b10-7-						
Phénéthylamine C ₈ H ₁₁ N	C1=CC=C(C=C1)CCN	1S/ C8H11N /c9-7-6-8-4-2-1-3-5-8/h1-5H,6-7,9H2	121.18	4	1	8	Aromatique	Hydrophobe
Camphre C ₁₀ H ₁₆ O	CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C	1S/ C10H16O /c1-9(2)7-4-5-10(9,3)8(11)6-7/h7H,4-6H2,1-3H3	152.233	3	1	10	Cyclique	Hydrophobe
Hexanoate d'allyle C ₉ H ₁₆ O ₂	CCCCCC(=O)OCC=C	1S/ C9H16O2 /c1-3-5-6-7-9(10)11-8-4-2/h4H,2-3,5-8H2,1H3	156.222	2	2	9	Aliphatique substitué	Van Der Waals Hydrophobe

3. L'analyse visuelle des interactions

Les résultats de l'amarrage ont été analysés à l'aide du logiciel Discovery Studio afin d'évaluer l'interaction entre les ligands étudiés et le récepteur olfactif 4RUN. Les interactions capables de stimuler une protéine (récepteur olfactif) se composent de trois types d'interactions observées pour les dix molécules odorantes obtenant les meilleurs scores, à savoir : liaisons Hydrogène, interaction stériques (Van Der Waals) et liaisons hydrophobes.

Alors dans cette étude nous évaluerons les différents types d'interactions protéine-ligand (Tableau 5), ainsi que l'analyse visuelle des molécules suivantes : Anthracène, D-Limonène, P-Cymène, Cis jasmane, Cinamaldéhyde, Méthyleugénol, Vanillylacétone, Cinnamate De Méthyle, Gamma Undécalactone et 2-Undécanone.

Le tableau 5, résume les résultats du docking moléculaire et analyse visuelle, des dix molécules ayant les meilleurs scores, en termes d'énergie.

Tableau 6 : Résultats de docking moléculaire et analyse visuelle des dix meilleurs scores.

Molécules	RMSD/Ub	RMSD/Lb	Résidus	Distances	ΔG binding (kcal/mol)	Type d'interaction
Anthracène C ₁₄ H ₁₀	2.125	0.77	MET66		-10.7	Van Der Waals
			VAL114	5.34		Hydrophobe
			ALA49	5.18		
			PHE51	5.14		
			LEU86	4.95		
			VAL39	4.89		
			VAL37	4.46		
			PHE97	3.99		
D-Limonène C ₁₀ H ₁₆	2.882	1.045	MET66		-7.7	Hydrophobe
			VAL114	5.44		
			ALA49	4.95		
			PHE51	4.38		
			VAL37	4.21		
			PHE97	4.11		
P-Cymène C ₁₀ H ₁₄	1.837	1.176	MET66	5.76	-7.6	Hydrophobe
			LEU86	5.49		
			ALA49	4.41		
			ILE10	4.97		
			VAL114	4.91		

			VAL37 TRP14 PHE97	4.46 4.45 3.77		
Cis-jasmone C₁₁H₁₆O	2.909	2.108	VAL114 VAL16 VAL37 TRP14 PHE51	5.32 5.32 4.28 3.86 3.66	-7.4	Hydrophobe
Cinamaldéhyde C₉H₈O	2.047	2.421	VAL37 PHE97 ALA49	3.87 3.84 5.07	-7.4	Hydrophobe
Méthyleugénol C₁₁H₁₄O₂	2.762	1.22	ALA49 PHE51 VAL37 ILE64 LEU86 VAL114 PHE97 TRP14	4.97 4.64 4.61 4.22 3.94 3.81 3.78	-7.2	Van Der Waals Hydrophobe
Vanillyacétone C₁₁H₁₄O₃	2.364	1.722	ALA19 VAL37 VAL16 TRP14 PHE97	5.32 4.37 3.99 3.90 3.76	-7.1	Hydrophobe
Cinnamate De Méthyle C₁₀H₁₀O₂	2.749	1.795	PHE97 VAL37 ALA49	3.84 3.48 4.99	-7	Hydrophobe
Gamma-Undécalacton C₁₁H₂₀O₂	2.17	1.645	MET66 VAL16 PH97 VAL37 VAL39 TRP14 VAL114	5.16 5.16 5.04 4.68 4.23 3.83	-6.8	Van Der Waals Hydrophobe
2-Undécanone C₁₁H₂₂O	1.763	1.345	ASN122 VAL114 VAL37 PHE97 PHE51	2.94 3.99 4.02 3.96 3.91	-6.5	Hydrogène Hydrophobe

3.1. Interaction de complexe 4RUN-Anthracène :

Le docking moléculaire d'Anthracène dans le site actif de 4RUN donné une énergie d'interaction égale -10.7 Kcal/mol. On observe les interactions Van Der Waals sont présentes avec résidu MET66 et une autre interaction Hydrophobe avec les restes.

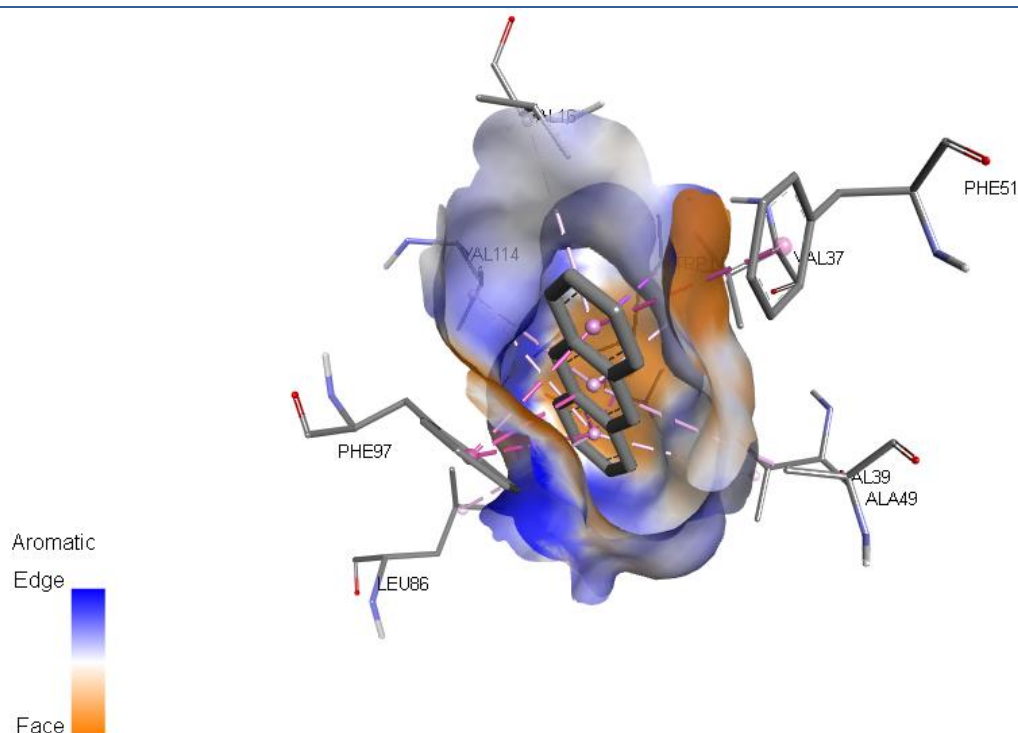


Figure 23: l'interface de logiciel Discovery studio représenter l'interaction de complexe (4RUN-Anthracène).

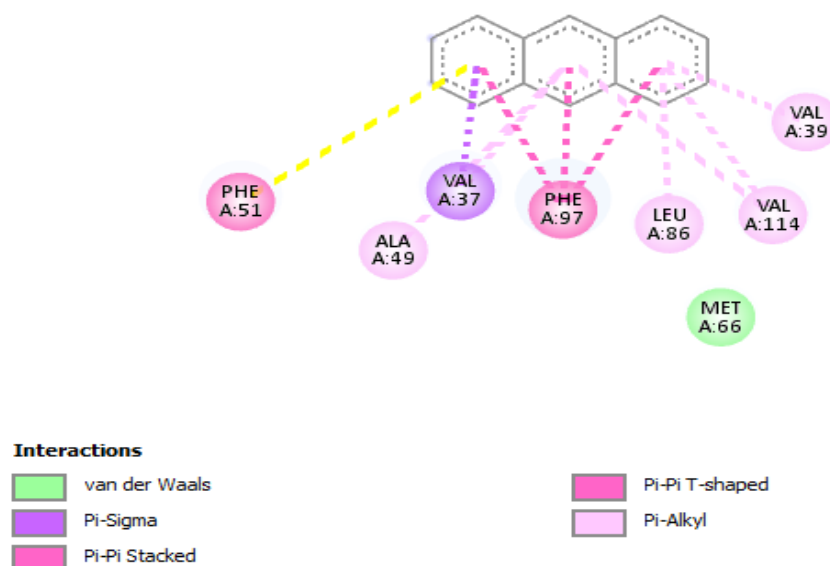


Figure 24 : Les interactions entre la molécule Anthracène et le récepteur 4RUN.

3.2. Interaction de complexe 4RUN- D-Limonène :

L'amarrage moléculaire du D-limonène dans le site actif de 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions hydrophobes avec tous les résidus.

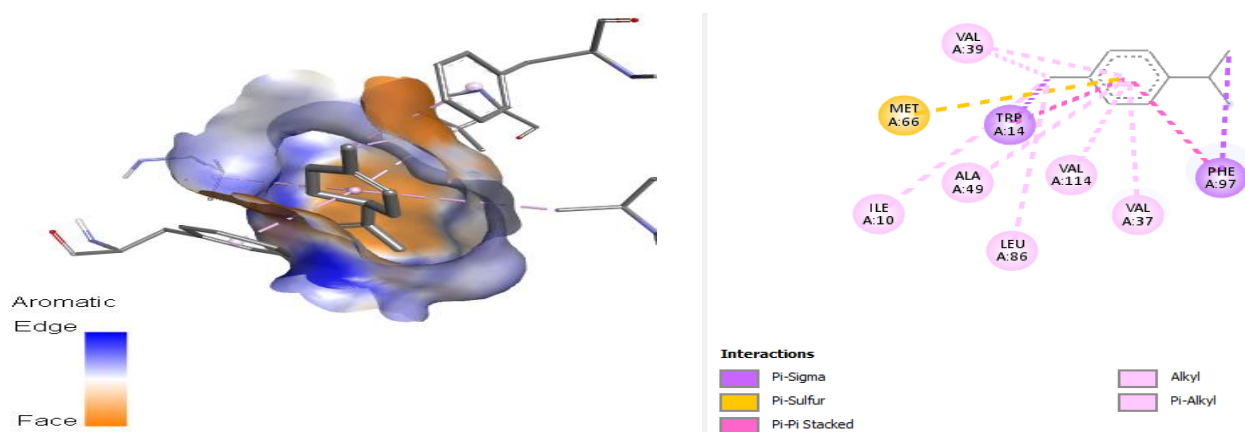


Figure 25 : Les interactions entre la molécule D-Limonène et le récepteur 4RUN.

3.3. Interaction de complexe 4RUN-P-Cymène

Le docking de P-Cymène dans le site actif de protéine 4RUN donné une énergie d'interaction égale -7.6 Kcal/mol. De plus, on observe interaction hydrophobes avec tous les résidus.

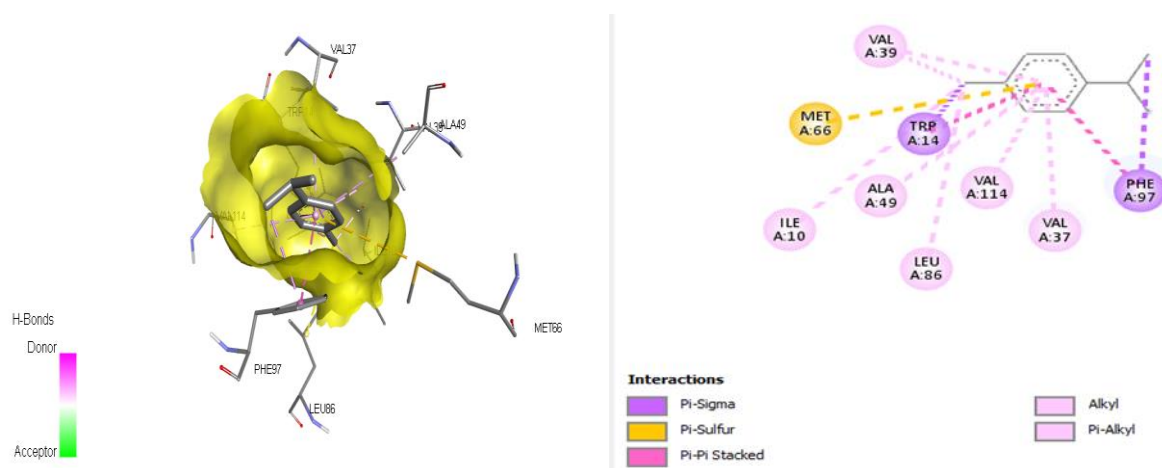


Figure 26 : Les interactions entre la molécule P-Cymène et le récepteur 4RUN.

3.4. Interaction de complexe 4RUN-Cis-jasmone

L'amarrage moléculaire du Cis-jasmone dans le site actif 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7.4 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

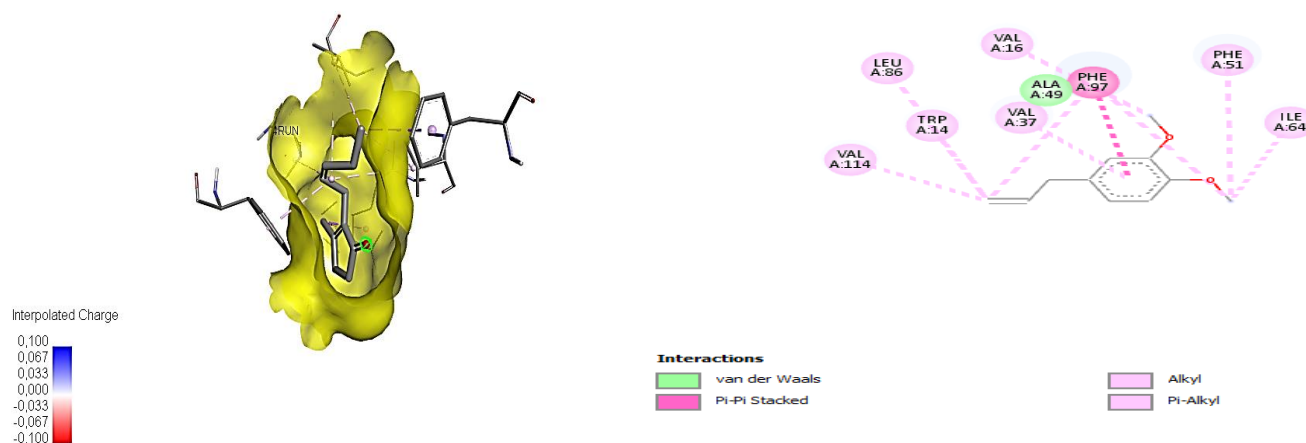


Figure 27 : Les interactions entre la molécule Cis-jasmone et le récepteur 4RUN.

3.5. Interaction de complexe 4RUN-Cinamaldéhyde

L'amarrage moléculaire du Cinamaldéhyde dans le site actif 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7.4 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

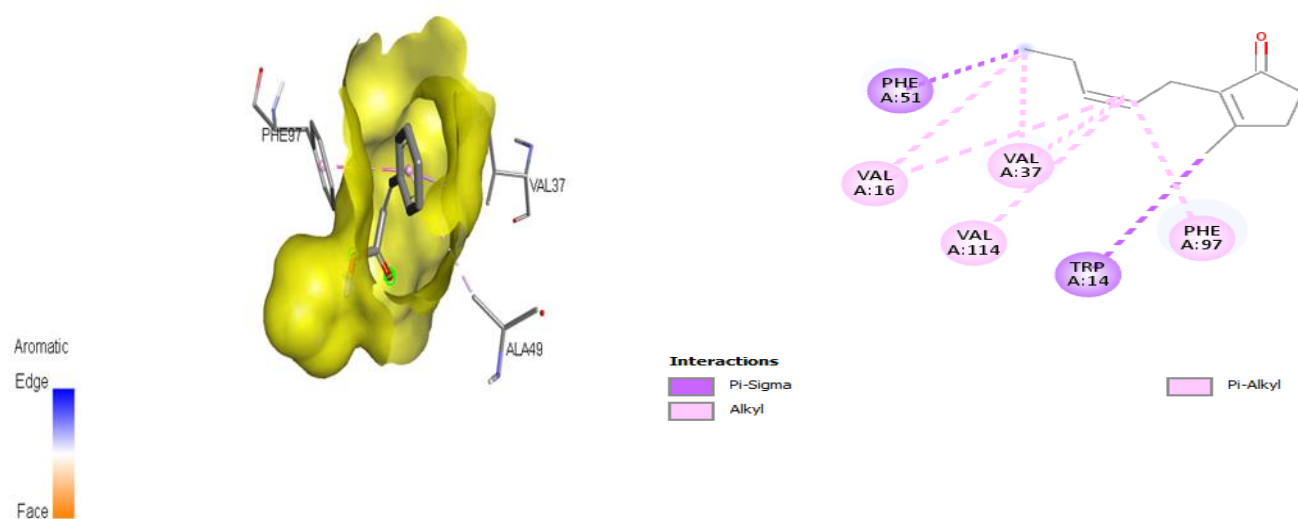


Figure 28 : Les interactions entre la molécule Cinamaldéhyde et le récepteur 4RUN.

3.6. Interaction de complexe 4RUN-Méthyleugénol

Le docking moléculaire de Méthyleugénol dans le site actif de 4RUN donnée une énergie d'interaction égale -7.2 Kcal/mol. De plus, on observe les interactions Van Der Waals sont présentes avec les résidus ALA49 et autre interaction Hydrophobe avec le restes.

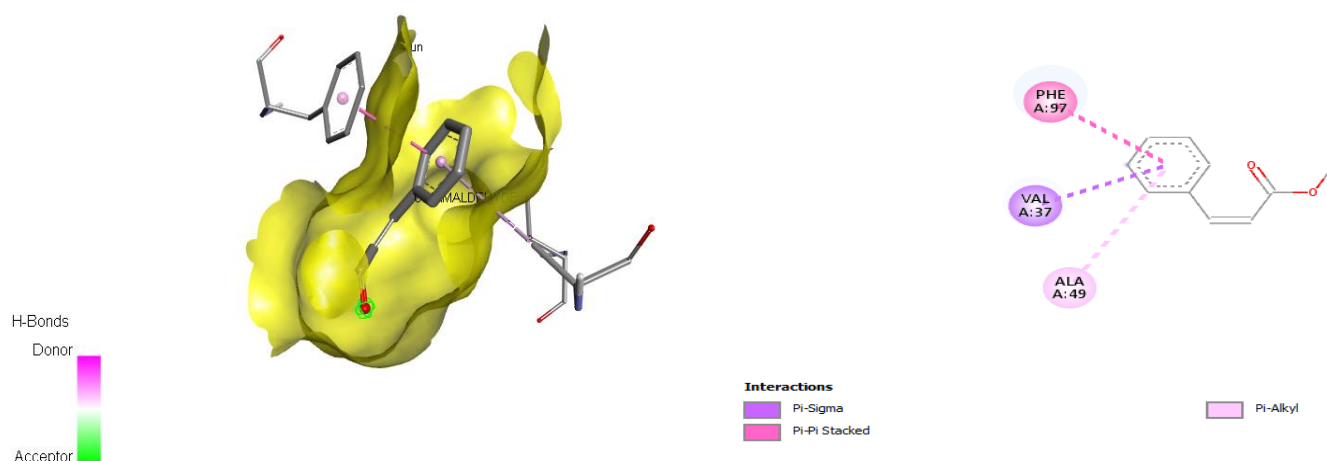


Figure 29 : Les interactions entre la molécule Méthyleugénol et le récepteur 4RUN.

3.7. Interaction de complexe 4RUN-Vanillyacétone

L'amarrage moléculaire du Vanillyacétone dans le site actif 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7.1 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

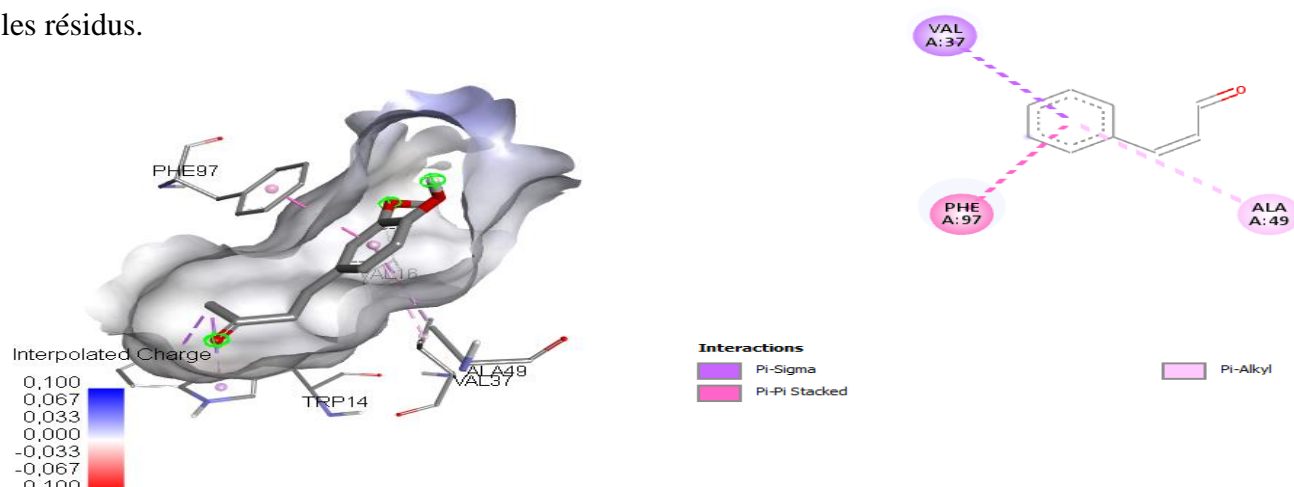


Figure 30 : Les interactions entre la molécule Vanillyacétone et le récepteur 4RUN.

3.8. Interaction de complexe 4RUN-Cinnamate de Méthyle

L'amarrage moléculaire du Cinnamate de Méthyle dans le site actif 4RUN a entraîné une énergie d'interaction de -7 Kcal/mol. De plus, on observe des interactions des hydrophobes avec tous les résidus.

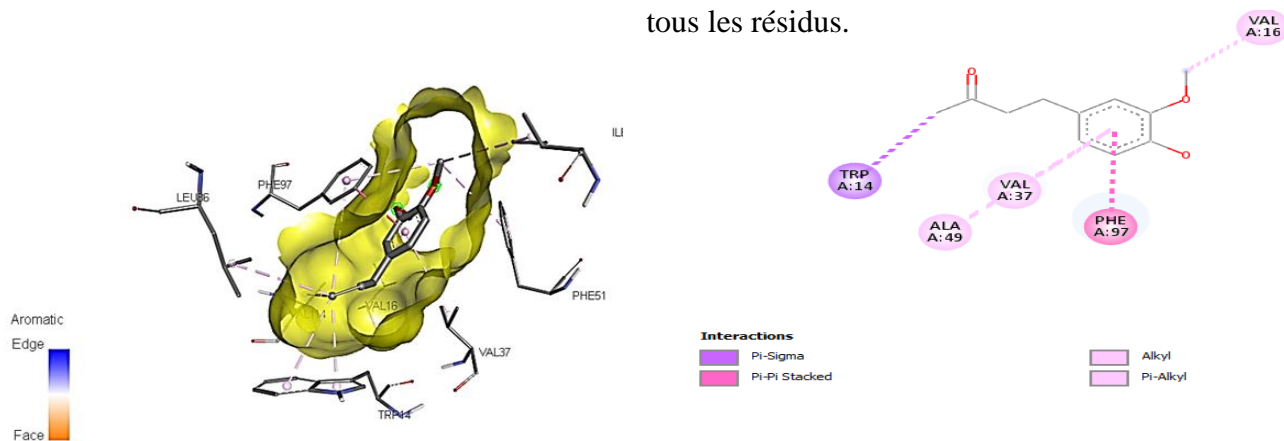


Figure 31 : Les interactions entre la molécule Cinnamate de Méthyle et le récepteur 4RUN.

3.9. Interaction de complexe 4RUN-Gamma-Undécalacton

Le docking moléculaire de Gamma-undécalacton dans le site actif de 4RUN donnée une énergie d'interaction égale -6.8 Kcal/mol. De plus, on observe les interactions Van Der Waals sont présentes avec les résidus MET66 et autre interaction Hydrophobe avec le restes.

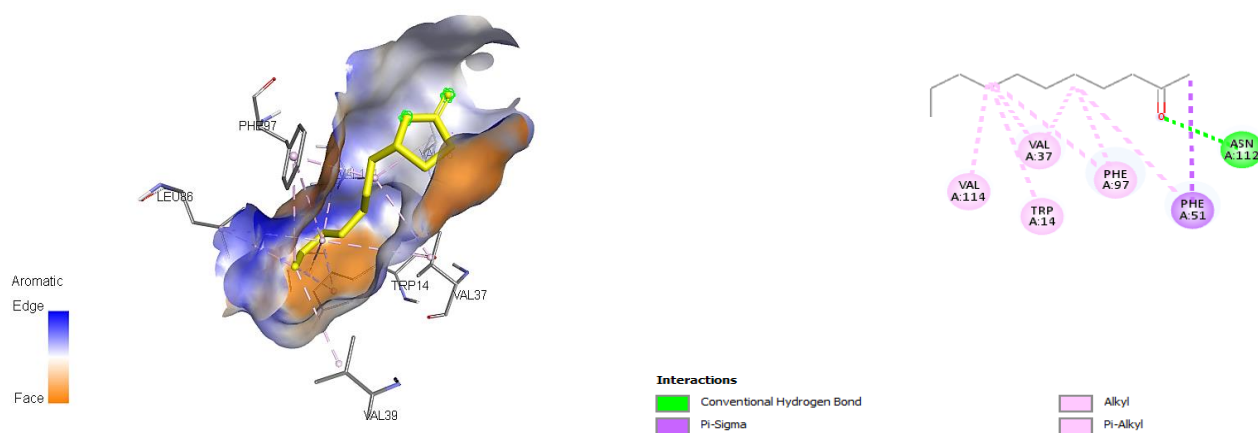


Figure 32 : Les interactions entre la molécule Gamma-Undécalacton de Méthyle et le récepteur 4RUN.

3.10. Interaction de complexe 4RUN-2-Undécanone

Le docking moléculaire de 2-Undécanone dans le site actif de 4RUN donnée une énergie d'interaction égale -6.5 Kcal/mol. De plus, on observe les interactions Hydrogéniques ont formées avec le résidu Asn112 et autre interaction Hydrophobe avec le restes.

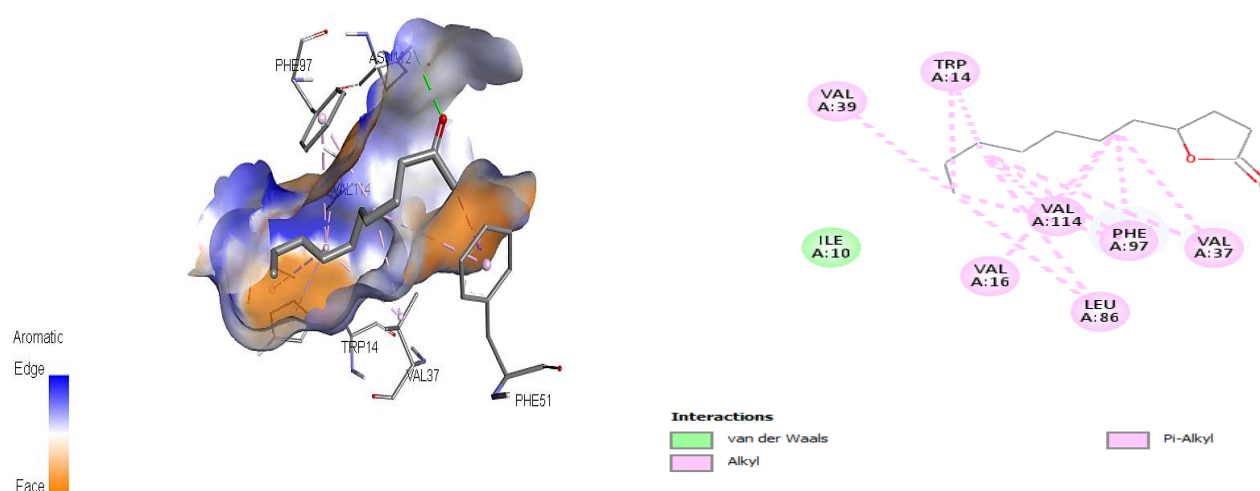
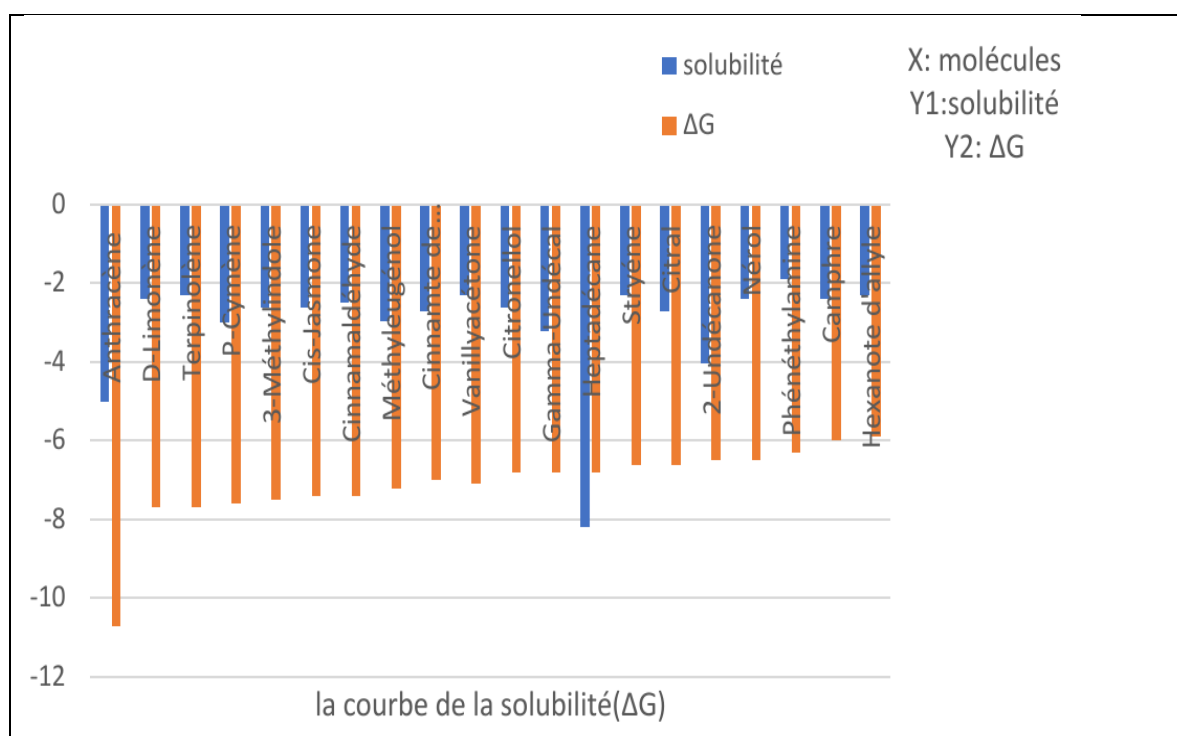
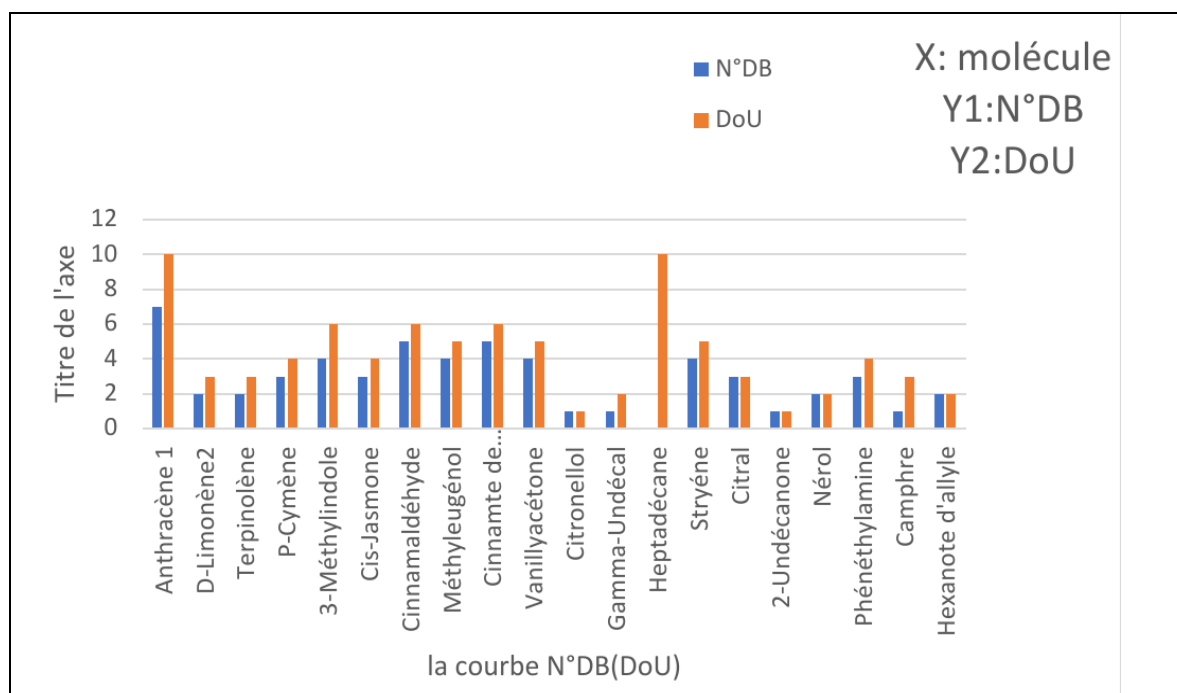
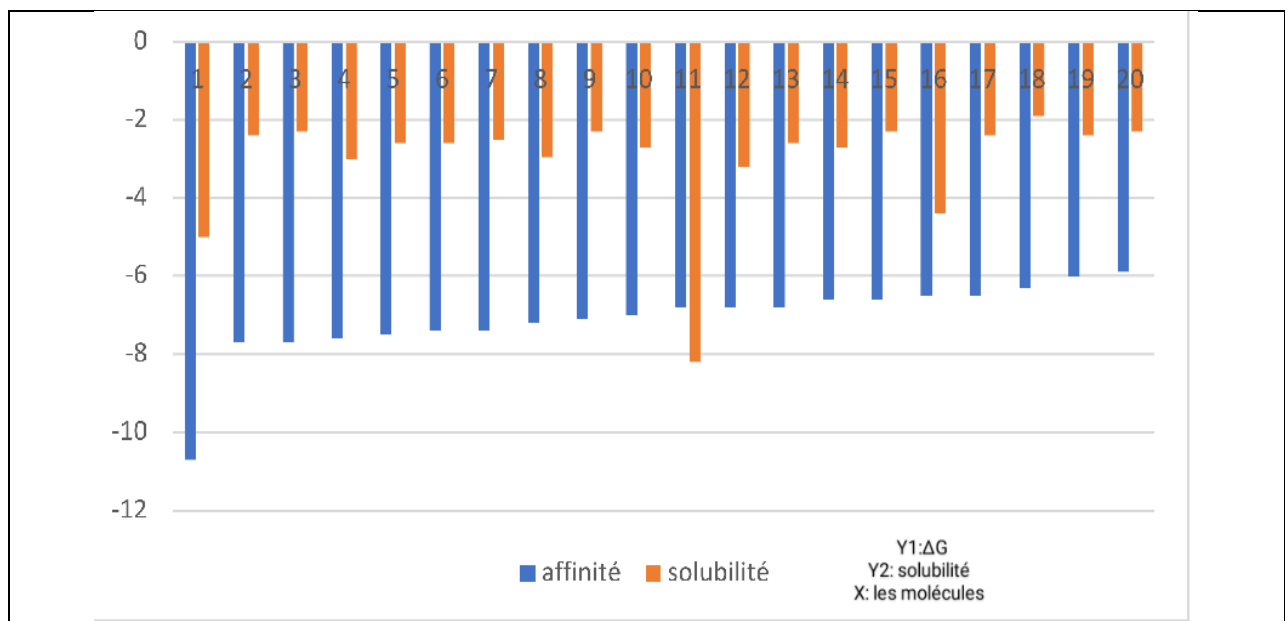
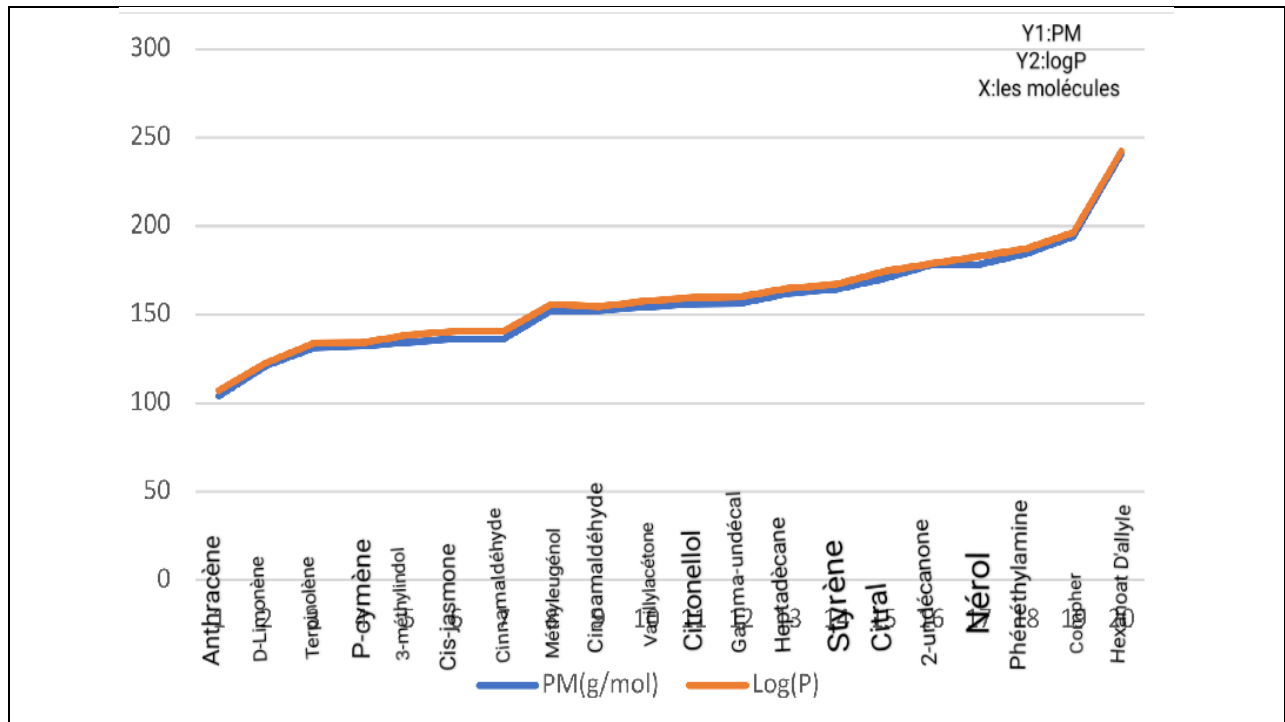


Figure 33 : Les interactions entre la molécule 2- Undécalactone et le récepteur 4RUN.

4. Les résultats des molécules odorantes sous forme des Histogramme





5. Discussion des résultats

Selon les tableaux (tableau 3) et tableau 5 (voir annexe), nos résultats indiquent que Mm, densité, la solubilité, énergie de molécule, point d'ébullition, point de fusion, LogP et Vp sont les variables des molécules odorantes les plus importantes, en corrélation direct avec les énergies de liaison de l'odorant ($\Delta G_{\text{binding}}$) vis-à-vis l'hoBP.

Bien que de nombreux odorants présentant des doubles liaisons et des motifs insaturés, ces caractéristiques s'avèrent moins constantes dans la série en ce qui concerne leur impact sur le mode de liaison et l'énergie.

La masse moléculaire, densité et logP se reflètent dans le nombre d'atomes hydrophobes qui interagissent avec le hOBP, contribuant ainsi à la somme des forces dans l'algorithme d'amarrage, en particulier dans les interactions de Van der Waals.

La masse moléculaire se reflète dans le point d'ébullition, point de fusion et Vp, plus la masse moléculaire n'est grande, plus point d'ébullition, point de fusion, solubilité et Vp est grand.

Les molécules odorantes qui ont à la même affinité comme D-Limonène et Terpinolène celles-ci sont dues au fait d'avoir le même poids moléculaire, le nombre de double liaison, nombre de carbone, la densité, la solubilité, logP, DoU, groupement fonctionnel (Alcène) et RMDS mais ils ont odeur différent.

De même et par comparaison, des molécules Cis-jasmone et Cinnamaldéhyde qui présentent les mêmes valeurs d'affinité -7.4 et la même type de liaison hydrophobe et même solubilité mais ayant des structures chimiques, poids moléculaire, le nombre de double liaison, nombre de carbone, la densité, point d'ébullition, point de fusion et Vp complètement différent.

Par comparaison, des molécules Hexanoate d'allyle et Gamma undécalactone qui présentent les mêmes odeurs (Fruité) mais poids moléculaire, le nombre de double liaison, nombre de carbone, la densité, la solubilité, logP, DoU, groupement fonctionnel et RMDS sont complètement différent.

Par comparaison, N° de double liaison avec DoU lorsque le DoU est augmenté le N°DB aussi est augmenté.

Par comparaison PM avec LogP lorsque PM est augmenté la LogP est diminuée.

Par comparaison entre ΔG et Vp lorsque ΔG est augmenté la pression de vapeur est diminuée.

Les trois comparaisons sont semblables avec les études de l'article *The structural properties of odorants Modulate Their Association to Human Odorant Binding Protein*.

Par comparaison entre la solubilité avec ΔG lorsque la solubilité est augment le ΔG est augment donc la solubilité joué un rôle dans la capacité à interagir avec les récepteurs olfactifs. Sauf la molécule Héptadécane lorsque la solubilité augment le ΔG diminué par ce qu'elle possède la chaine aliphatique, dans les chaines aliphatiques la solubilité est élevée.

La présence de certains groupes fonctionnels confère aux molécules qui les portent une odeur spécifique. Le cas du groupe S-H est bien connu cet égard : les thiols ont une odeur facilement reconnaissable comme Allyl mercaptan donnée odeur de Oignon. En fait, presque toutes les substances volatiles sont odorantes.

Après l'analyse visuelle des interactions, nous avons constaté la formation de plusieurs types d'interactions entre le site actif de la protéine 4RUN et les différents types de ligands à savoir : des liaisons hydrogène, liaison de Vander waals et des liaisons hydrophobes, tous dépendent des propriétés structurales des odorants et ceux des résidus constituant le site actif de la protéine.

Conclusion et perspectives

Les travaux présentés dans ce manuscrit sont orientés vers la contribution à une compréhension du phénomène de la perception olfactive et à la recherche d'une corrélation structure-odeur, entre l'hOBP et les molécules odorantes, au moyen de simulations bio-informatiques. La première porte sur la modélisation par Virtual Screening de plusieurs quelques structures d'odorants; la deuxième consiste en une étude des interactions entre cette gamme de molécules odorantes, et la protéine impliquée dans la perception olfactive le 4RUN. En Utilisant une approche d'Amarrage moléculaire *in silico*, où nous avons choisi le logiciel d'amarrage PyRx ; avant cela, nous avons testé les performances de ce dernier utilisé dans Cette étude, en testant la RMSD (root-mean-square dérivation) sur 100 molécules odorants, 63 % ont présenté un RMSD nettement inférieure à 2 Å à molécules odorants Ce qui montre la fiabilité de nos travaux de docking.

On peut résumer que la molécule odorante contienne odeurs qui varie d'une molécule à l'autre en fonction des propriétés physico-chimique et propriétés structurales.

Les molécules odorantes avec très bon scores sont généralement de petit taille, ce que ne permet intégrer facilement à travers les récepteurs olfactif 4RUN par contre les molécules odorantes étaient celles qui amarraient la protéine de manière très perceptible ont fortement activé et réagit avec la protéine transporteur d'odeur 4RUN.

Les molécules odorantes possédés les Hétéroatome ces molécules se fixant à l'entrée d'un site actif sans être suffisamment volumineuses pour provoquer le changement de conformation nécessaire à la transduction du signal, pouvant avoir un rôle activateur sur un récepteur 4RUN.

En se basant sur nos résultats, on peut conclure que MW, logP et Vp et la présence de l'hétéroatome et l'odeur sont les variables physicochimiques des molécules odorantes les plus importantes, directement corrélées aux énergies de liaison de l'odorant ($\Delta G_{\text{binding}}$) vers hOBP. Le volume moléculaire influe considérablement sur l'affinité du docking, il est directement proportionnel à l'affinité.

Pour qu'une substance possède des propriétés odorantes, il faut qu'elle ait un poids moléculaire modéré, une polarité faible, une certaine solubilité, une pression de vapeur et point d'ébullition et point de fusion et un caractère lipophile élevés. En revanche, il n'est pas nécessaire qu'elle possède des groupes fonctionnels particuliers.

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 non connaît de nombreux cas pour lesquels de petites modifications structurales peuvent entraîner de perceptions olfactives totalement différentes. Inversement, des structures très différentes peuvent présenter des odeurs similaires.

Dans Ce travail, nous avons pu comprendre la relation entre le profil odorant et son lien avec la protéine hOBP, ce qui peut aider à l'application technologique dans le domaine

environnemental et en parfumerie et même au développement de capteurs qui imitent la fonction de cette protéine.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

Ahmad S, Singh S, Srivastava MR, Shukla S, Rai S, Shamsi AS. Molecular Docking Simplified: Literature Review. 2021;4(4):9.

Bushdid, C., de March, C.A., Topin, J., Do, M., Matsunami, H., Golebiowski, J., 2019. Mammalian class I odorant receptors exhibit a conserved vestibular-binding pocket. *Cell. Mol. Life Sci.* 76, 995–1004. <https://doi.org/10.1007/s00018-018-2996-4>

Bushdid, C., Magnasco, M.O., Vosshall, L.B., Keller, A., 2014. Humans can discriminate more than 1 trillion olfactory stimuli. *Science* 343, 1370–1372. <https://doi.org/10.1126/science.1249168>

Chamanza, R., Wright, J.A., 2015. A Review of the Comparative Anatomy, Histology, Physiology and Pathology of the Nasal Cavity of Rats, Mice, Dogs and Non-human Primates.

Chikhi, A., & Bensegueni, A. (2018). Comparative study of the efficiency of three proteinligand docking programs. *Journal of Proteomics and Bioinformatics*, 1, 161-165.

Chastrette, Trends in structure–odour relationships, *SAR QSAR Environ. Res.* 6 (1997) 215-254.

Enrico Riboni., Myriam Robert. (2010), Traitement des odeurs par ozonisation dans les stations d'épuration des eaux usées

Relevance to Inhalation Toxicology and Human Health Risk Assessment. *Journal of Comparative Pathology* 153, 287–314. <https://doi.org/10.1016/j.jcpa.2015.08.009>

Crespo, C., Liberia, T., Blasco-Ibáñez, J.M., Nacher, J., Varea, E., 2019. Cranial Pair I: The Olfactory Nerve: THE OLFACTORY NERVE. *Anat. Rec.* 302, 405–427. <https://doi.org/10.1002/ar.23816>

Cleland, T.A., Linster, C., 2019. Central olfactory structures, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 79–96. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00006-X>

D'Aniello, B., Semin, G.R., Scandurra, A., Pinelli, C., 2017. The Vomeronasal Organ: A Neglected Organ. *Front. Neuroanat.* 11, 70. <https://doi.org/10.3389/fnana.2017.00070>

Fjældstad, A., 2018. Testing olfactory function and mapping the structural olfactory networks in the brain. *Dan Med J* 65, B5428.

Fleischer, J., Breer, H., Strotmann, J., 2019. Mammalian olfactory receptors. *Front Cell Neurosci* 3, 9. <https://doi.org/10.3389/neuro.03.009.2019>

Feinstein, P., Mombaerts, P., 2004. A Contextual Model for Axonal Sorting into Glomeruli in the Mouse Olfactory System. *Cell* 117, 817–831. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2004.05.011>

Galizia, C.G., Lledo, P.-M., 2015. Olfaction, in: Galizia, C.G., Lledo, P.-M. (Eds.), *Neurosciences - From Molecule to Behavior: A University Textbook*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, pp. 253–284.

Genva, M., Kenne Kemene, T., Deleu, M., Lins, L., Fauconnier, M.-L., 2019a. Is It Possible to Predict the Odor of a Molecule on the Basis of its Structure? *IJMS* 20, 3018. <https://doi.org/10.3390/ijms20123018>

Glezer, I., Malnic, B., 2019. Olfactory receptor function, in: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, pp. 67–78. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00005-8>

Haridi Abir, N. R. (2019). Etude in silico de l'inhibition de la cyclooxygénase-2.

Hellier, J.L. (Ed.), 2017. The five senses and beyond: the encyclopedia of perception. Greenwood, an imprint of ABC-CLIO, LLC, Santa Barbara, California.

Huart, C., Rombaux, P., Hummel, T., 2016. Plasticity of the Human Olfactory System: The Olfactory Bulb. *Molecules* 18, 11586–11600.

Hasegawa-Ishii, S., Imamura, F., Nagayama, S., Murata, M., Shimada, A., 2020. Differential Effects of Nasal Inflammation and Odor Deprivation on Layer-Specific Degeneration of the Mouse Olfactory Bulb. *eNeuro* 7, ENEURO.0403-19.2020. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0403-19.2020>

Hauser, N., Kraft, P., Carreira, E.M., 2020. The Serendipitous Discovery of a Rose Odorant. *Chimia* 74, 247.

Heinbockel, T., Straiker, A., 2021. Cannabinoids Regulate Sensory Processing in Early Olfactory and Visual Neural Circuits. *Front. Neural Circuits* 15, 662349. <https://doi.org/10.3389/fncir.2021.662349>

Ikegami, K., de March, C.A., Nagai, M.H., Ghosh, S., Do, M., Sharma, R., Bruguera, E.S., Lu, Y.E., Fukutani, Y., Vaidehi, N., Yohda, M., Matsunami, H., 2020. Structural instability and divergence from conserved residues underlie intracellular retention of mammalian odorant receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 117, 2957–2967. <https://doi.org/10.1073/pnas.1915520117>

G.M. Dyson, The scientific basis of odour, *Chem. Ind.* 57 (1938) 647–651.

Kurian, S.M., Naressi, R.G., Manoel, D., Barwich, A.-S., Malnic, B., Saraiva, L.R., 2021. Odor coding in the mammalian olfactory epithelium. *Cell Tissue Res* 383, 445–456. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03327-1>

Kermen, F., Midroit, M., Kuczewski, N., Forest, J., Thévenet, M., Sacquet, J., Benetollo, C., Richard, M., Didier, A., Mandairon, N., 2016. Topographical representation of odor hedonics in the olfactory bulb. *Nat Neurosci* 19, 876–878.

Kim S, Chen J, Cheng T, Gindulyte A, He J, He S, et al. PubChem 2019 update: improved access to chemical data. *Nucleic Acids Res.* 8 janv 2019;47(D1):D1102-9.

K.J. Rossiter, Structure odour relationships, *Chem. Rev.* 96 (1996) 3201–3240.

Lodovichi, C., 2021. Topographic organization in the olfactory bulb. *Cell Tissue Res* 383, 457–472. <https://doi.org/10.1007/s00441-020-03348-w>

L. Turin, A spectroscopic mechanism for primary olfactory reception, *Chem. Senses* 21(1996) 773–791.

L. Buck, R. Axel, A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for odour recognition, *Cell* 65 (1991) 175–187.

Mori, I., 2013. Olfaction, in: Brenner's Encyclopedia of Genetics. Elsevier, pp. 161–163. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.01088-3>.

Mori, K., Sakano, H., 2016. How is the olfactory map formed and interpreted in the mammalian brain? *Annu Rev Neurosci* 34, 467–499.

Moncrieff, *The Chemistry of Perfumery Materials*, United Trade Press, London, 1949.

M. Chastrette, Trends in structure–odour relationships, *SAR QSAR Environ. Res.* 6 (1997).

Morrison, G.L., Fontaine, C.J., Harley, C.W., Yuan, Q., 2013. A role for the anterior piriform cortex in early odor preference learning: evidence for multiple olfactory learning structures in the rat pup. *Journal of Neurophysiology* 110, 141–152. <https://doi.org/10.1152/jn.00072.2013>

Nagayama, S., Homma, R., Imamura, F., 2015. Neuronal organization of olfactory bulb circuits. *Front Neural Circuits* 8, 98. <https://doi.org/10.3389/fncir.2014.00098>

Oh, P., Monge, P., 2016. Network Theory and Models, in: Jensen, K.B., Rothenbuhler, E.W., Pooley, J.D., Craig, R.T. (Eds.), *The International Encyclopedia of Communication Theory and Philosophy*. Wiley, pp. 1–15. <https://doi.org/10.1002/9781118766804.wbiect246>

Oh, S.J., 2021a. Implications of the simple chemical structure of the odorant molecules interacting with the olfactory receptor 1A1. *Genomics Inform* 19, e18. <https://doi.org/10.5808/gi.21033>

Oh, S.J., 2021b. Computational evaluation of interactions between olfactory receptor OR2W1 and its ligands. *Genomics Inform* 19, e9. <https://doi.org/10.5808/gi.21026>

Pelosi, P., Knoll, W., 2022. Odorant-binding proteins of mammals. *Biological Reviews* 97, 20–44. <https://doi.org/10.1111/brv.12787>

Robert-Hazotte, A., Faure, P., Ménétrier, F., Folia, M., Schwartz, M., Le Quéré, J.-L., Neiers, F., Thomas-Danguin, T., Heydel, J.-M., 2022. Nasal Odorant Competitive Metabolism Is Involved in the Human Olfactory Process. *J. Agric. Food Chem.* [acs.jafc.2c02720](https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02720).

<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.2c02720>

Sharma, A., Saha, B.K., Kumar, R., Varadwaj, P.K., 2022. OlfactionBase: a repository to explore odors, odorants, olfactory receptors and odorant–receptor interactions. *Nucleic Acids Research* 50, D678–D686. <https://doi.org/10.1093/nar/gkab763>

Sharma, A., Kumar, R., Aier, I., Semwal, R., Tyagi, P., Varadwaj, P., 2019. Sense of Smell: Structural, Functional, Mechanistic Advancements and Challenges in Human Olfactory Research. *CN* 17, 891–911. <https://doi.org/10.2174/1570159X17666181206095626>

Startek, J.B., Voets, T., Talavera, K., 2019. To flourish or perish: evolutionary TRiPs into the sensory biology of plant-herbivore interactions. *Pflugers Arch - Eur J Physiol* 471, 213–236. <https://doi.org/10.1007/s00424-018-2205-1>

Salazar, I., Sanchez-Quinteiro, P., Barrios, A.W., López Amado, M., Vega, J.A., 2019. Anatomy of the olfactory mucosa, in: *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier, pp. 47–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63855-7.00004-6>.

Trott O., Olson A.J. (2010). AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. *J. Comput. Chem.* 31, 455–461.






















Torres PHM, Sodero ACR, Jofily P, Silva-Jr FP. Key Topics in Molecular Docking for Drug Design. *Int J Mol Sci.* 15 sept 2019;20(18):4574.

Thomas-Danguin, T., Sinding, C., Romagny, S., El Mountassir, F., Atanasova, B., Le Berre, E., Le Bon, A.-M., Coureaud, G., 2015. The perception of odor objects in everyday life: a review on the processing of odor mixtures. *Front. Psychol.* 5.

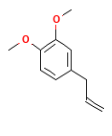
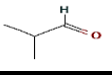
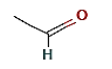
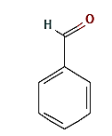
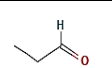
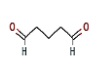
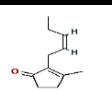
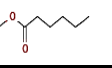
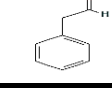
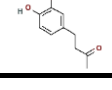
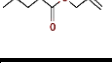
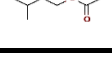
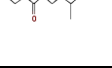
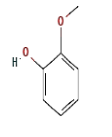
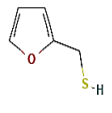
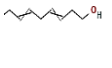
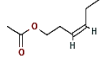
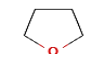
Wessels, Q., Hoogland, P.V.J.M., Vorster, W., 2015. Anatomical evidence for an endocrine activity of the vomeronasal organ in humans: Anatomical Evidence for an Endocrine Activity of the VNO. *Clin. Anat.* 27, 856–860.

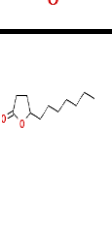
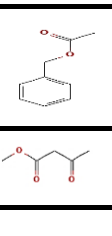
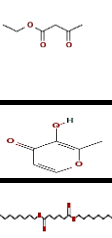
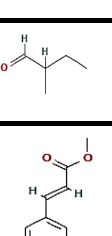
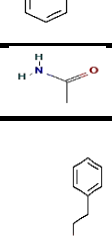
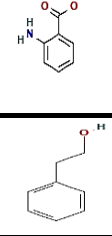
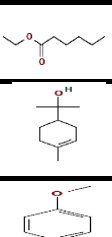
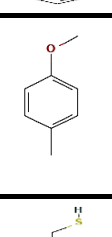
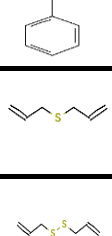

Zeppilli, S., Ackels, T., Attey, R., Klimpert, N., Ritola, K.D., Boeing, S., Crombach, A., Schaefer, A.T., Fleischmann, A., 2021. Molecular characterization of projection neuron subtypes in the mouse olfactory bulb. *eLife* 10, e65445. <https://doi.org/10.7554/eLife.65445>.



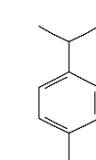












ANNEXES

Molécule et Formule	Structure	Sourires.	Poids moléculaire (g/mol)	ALog p	Densité	Point d'ébullition	point de fusion	indice de réfraction	Pression de Vapeur	Log P	La solubilité.	Groupe fonctionnels
D-Limonène C ₁₀ H ₁₆		CC1=CCC(C1)C=C(C)C	136.23	3.502	0,8402	177,6	-142,4	1,4743	1à 10	4,57	-2,4	Alcène
DI-Menthol C ₁₀ H ₂₀ O		CC1CCC(C(C1)O)C(C)C	156.26	0.9131	0,904	421à760	100	1,4674	1	3,2	-2,2	Hydroxy, alcool, alcool secondaire
Carvone C ₁₀ H ₁₄ O		CC1=CCC(C1=O)C=C(C)C	150.218	2.501	0,9645	230-231	25,2	1,5003	0,16	2,71	-2,0	Carbonyle, cétone, alcène
Isobutyl-amine C ₄ H ₁₁ N		CC(C)CN	73.1368	0.544	0,739	154	-121	1,39	100	0,73	-0,4	Amine, amine primaire, alkylamine.
Octane C ₈ H ₁₈		CCCCCCCC	114.229	4.021	0,703	258,1	-70,2	1,3944	10	5,18	-3,1	/
Methyl anthranilate C ₈ H ₉ NO ₂		COC(=O)C1=CC=CC=C1N	151.163	0.938	1,1682	493	75à 77	1,521	0,02	1,88	-1,5	Amine, amine primaire, amine aromatique I
Cinnamaldéhyde de C ₉ H ₈ O		C1=CC=C(C=C1)C=CC=O	132.058	1.949	1,048	253	-7,5	1,618	2,89	1,9	-2,5	Carbonylé, Aldéhyde, Alcène
2-acétylthiazole C ₅ H ₅ NOS		CC(=O)C1=NC=CS1	127.164	0.432	1,225	89 à 91	64,5	1,543	0,173	0,37	-1,3	Céton, C.carbonylé
2-heptanone C ₇ H ₁₄ O		CCCCCC(=O)C	114.185	1.93	0,82	149-150	-35	1,408	2,14	1,98	-1,9	Cétone, Composé carbonylé
Allyl mercaptan C ₃ H ₆ S		C=CSC	74.1447	1.23	0,898	67-68	175-176	1,476	7	1,51	0,31	Thiol, Alcène
2-méthoxy-4-méthylphénol C ₈ H ₁₀ O ₂		CC1=CC(=C(C=C1)O)OC	138.164	2.057	1,089	221	5,5	1,534	0,39	1,925	-1,5	Ether, Phénol
Cis-3-Hexéнал C ₆ H ₁₀ O		CCC=CCC=O	98.143	1.408	0,967-0,973	20	-61	1,427-1,436	1,039	1	-1,5	Alcène, Aldéhyde
5-hydroxyméthyl furfural C ₆ H ₆ O ₃		C1=C(OC(=C1)C=O)CO	126.11	0.458	1,2062	115	31,5	1,5627	0,00528	-5,59	-0,8	Composé carbonyle, aromatique et hydroxy, alcool
Hexanal C ₆ H ₁₂ O		CCCCCC=O	100.15	1.853	0,83	262	-58	1,4039	11,3	1,78	-1,6	C. Carbonylé, Aldéhyde
Thymol C ₁₀ H ₁₄ O		CC1=CC(=C(C=C1)C(C)C)O	150.218	3.268	0,9699	232,5	51,5	0,9699	0,0022	3,3	-2,5	Aromatique et hydroxy, phénol
Camphre C ₁₀ H ₁₆ O		CC1(C2CCC1(C=C2)C)C	152.233	2.075	0,99	399	345	1,5462	0,2	2,38	-2,4	Cétone et Carbonyle
Acide isovalérique C ₅ H ₁₀ O ₂		CC(C)CC(=O)O	102.132	1.17	0,931	176,5	-29,3	1,4033	0,44	1,16	-0,7	Acide Carboxylique
Butyrate D'éthyle C ₆ H ₁₂ O ₂		CCCC(=O)OCC	116.158	1.492	0,879	120	-135	1,3898	12,8	1,7	-1,05	Ester d'acide carboxylique
3-Méthylindole C ₉ H ₉ N		CC1=CNC2=CC=CC=C12	131.174	2.609	1,003	265	95	1,606	0,0055	2,6	-2,6	Composé aromatique et hétérocyclique
Oxirane C ₂ H ₄ O		C1CO1	44.0526	-0.1	0,8222	51,3	-111,7	1,3597	1095	0,3	0,56	Ether, Composé hétérocyclique
Nérol C ₁₀ H ₁₈ O		CC(=CCCC(=CCO)C)C	154.249	2.934	0,8756	225	<-15	1,4746	0,03	3,47	-2,4	Alcool, Alcène
Anisol C ₇ H ₈ O		COC1=CC=CC=C1	108.138	1.819	0,9956	155,5	-37,3	1,51791	3,54	2,11	-1,4	Ether, Composé aromatique
1-Octanol C ₈ H ₁₈ O		CCCCCCCCO	130.228	2.795	0,829	194,7	-14,7	1,418	0,07	3	-2,5	Alcool, hydroxy

Géraniol C ₁₀ H ₁₈ O		CC(=CCCC(=CCO)C)C	154.249	2.934	0,8894	230	-15	1,409-1,476	0,03	3,56	-2.4	Alcool, Alcène Hydroxy
Citronellol C ₁₀ H ₂₀ O		CC(CCC=C(C)C)CCO	156.265	3.049	0,855	108-109	-20	1,4559	0,02	3,91	-2.6	Alcool, Alcène, Hydroxy
Salicylate de Méthyle C ₈ H ₈ O ₃		COC(=O)C1=CC=CC=C1O	152.147	1.443	1,184	220-224	-8,6	1,536	0,03	2,5	-1.3	Phénol, Ester,
1-octén-3-ol C ₈ H ₁₆ O		CCCCC(C=C)O	128.212	2.528	0,835	84	175	1,431-1,442	1	2,114	-2.2	Alcool, Alcène, Hydroxy
Acide-3-Mercaptopropionique C ₃ H ₆ O ₂ S		C(CS)C(=O)O	106.144	0.342	1,218	110	16,8	1,49	0,04	0,43	0.58	Thiol, Alkylthiol, dérivé d'acide carboxylique
Acide Heptanoïque C ₇ H ₁₄ O ₂		CCCCC(=O)O	130.185	2.287	0,9181	222,2	-7,17	1,421	0,01	2,42	-1.8	Acide carboxylique
6-Méthyl-5-Heptène-2-one C ₈ H ₁₄ O		CC(=CCCC(=O)C)C	126.196	1.933	0,8546	173	-67	1,4445	0,75	2,321	-1.9	Cétone, Alcène, composé Carbonylé
Heptadécane C ₁₇ H ₃₆		CCCCCCCCCCCCCCCCC	240.468	8.126	0,778	303	21,97	1,4369	0,000228	1,5	-8.2	/
4-Heptanone C ₇ H ₁₄ O		CCCC(=O)CC	114.185	2.142	0,81	144	-33	1,4069	5,2	2,04	-1.7	Composé carbonylé et cétone
Acétone C ₃ H ₆ O		CC(=O)C	58.0791	-0.1	0,7845	56,08	-94,9	1,356	231	0,24	-0.1	Composé carbonylé, Cétone
Phénylacétonitrile C ₈ H ₇ N		C1=CC=C(C=C1)CC#N	117.148	1.74	1,0214	233,5	-23,8	1,52105	0,08	1,56	-2.1	Carbonitrile, composé Aromatique
Vanillylacétone C ₁₁ H ₁₄ O ₃		CC(=O)CC1=CC(=C(C=C1)O)OC	194.227	1.79	1,138	187	40,5	1,544	0,0467	2,02	-2.3	Cétone, phénol, Ether
5-Méthylfurfural C ₆ H ₆ O ₂		CC1=CC=C(O1)C=O	110.111	1.13	1,098-1,108	89	171	1,525-1,532	0,644	0,67	-1.3	Aldéhyde, composé Aromatique et Carbonylé
Isothiocyanate D'allyle C ₄ H ₅ NS		C=CCN=C=S	99.1542	1.6	1,0126	152	-80	1,5306	3,7	2,11	-1.9	Alcène, isothiocyanate
2-Acétyle-1-Pyrroline C ₆ H ₉ NO		CC(=O)C1=NC=CC1	111.142	0.2	1,1	182	760	1,452	0,8	1,67	-1.1	Cétone, Lmine, Carbonylé
Isovalérate D'allyle C ₈ H ₁₄ O ₂		CC(C)CC(=O)OCC=C	142.196	2.1	0,882	89-90	-99	1,413	13	2,462	-1.7	Alcène, Ester D'acide carboxylique
2,5-Diméthylpyrazine C ₆ H ₈ N ₂		CC1=CN=C(C=N1)C	108.141	0.09	0,982-1	154	15	1,497-1,503	1,5	0,63	-1.2	Composé Aromatique et Hétérocyclique
Tétrahydrofurane C ₄ H ₈ O		C1CCOC1	72.1057	0.5	0,888	65	-108,44	1,405	114	0,46	-0.3	Ether, Ether Dialkylique
Hexanoate d'allyle C ₉ H ₁₆ O ₂		CCCCC(=O)OCC=C	156.222	2.6	0,884-0,890	185	1,422	1,422-1,426	0,67	3,2	-2.3	Ester d'acide Carboxylique, Alcène
Diméthylamine C ₂ H ₇ N		CNC	45.0837	-0.2	0,671	7,3	-135	1,35	1520	-0,38	0.36	Amine
Méthylglyoxal C ₃ H ₄ O ₂		CC(=O)C=O	72.0627	-0.3	1,06	162	25	1,4002	26,7	0,36	-0.23	Cétone, Aldéhyde
Phénylamine C ₈ H ₁₁ N		C1=CC=C(C=C1)CCN	121.18	1.2	0,964	197,5	-60	1,526	0,29	1,41	-1.9	Amine
Sulfure de Diméthyle C ₂ H ₆ S		SCC	62.134	0.7	0,85	99	-144	1,4438	502	0,84	-0.3	Thio éther
Triméthylamine C ₃ H ₉ N		CN(C)C	59.1103	0.3	0,6709	2,87	-117,08	1,3631	1610	0,16	0.6	Amine
Citrate de Triéthyle C ₁₂ H ₂₀ O ₇		CCOC(=O)C(C(C(=O)O)CC)(C(=O)O)CCO	276.283	0.4	1,1369	294	-55	1439-1441	0,00189	0,26	-1.3	Alcool, Hydroxy

Méthyleugéno 1 C ₁₁ H ₁₄ O ₂		COC1=C(C=C(C=C1)C=C)OC	178.228	2.8	1,032	254,7	-4	1,534	0,01	0,4	-2,96	Alcène, Ether, composé aromatique
Isobutyraldéhyde de C ₄ H ₈ O		CC(C)C=O	72.1057	0.9	0,7938	64	-65,9	1,373	173	0,74	-0,5	Aldéhyde, Composé Carbonylé
Acétaldéhyde C ₂ H ₄ O		CC=O	44.0526	-0.1	0,7834	20,8	-123,4	1,300-1,290	400	-0,34	0,16	Aldéhyde, composé carbonylé
Benzaldéhyde C ₇ H ₆ O		C1=CC=C(C=C1)C=O	106.122	1.5	1,05	178,7	-57,12	1,544	0,12	1,48	-1,5	Aldéhyde, composé aromatique
Propionaldéhyde de C ₃ H ₆ O		CCC=O	58.0791	0.4	0,8657	48	-80	1,300-1,290	317	0,59	-0,2	Aldéhyde, composé Carbonylé
Glutaraldéhyde e C ₅ H ₈ O ₂		C(CC=O)C=O	100.116	0.1	0,72	187-189	-14	1,433	0,6	-0,22	-0,7	Aldéhyde, composé carbonylé
Cis-Jasmone C ₁₁ H ₁₆ O		CCC=CCC1=C(CCC1=O)C	164.244	3.1	0,934-0,950	134-135	203-205	1,4974	1,91	2,9	-2,6	Cétone, Alcène, Composé Carbonylé
Hexanoate de Méthyle C ₇ H ₁₄ O ₂		CCCCCC(=O)OC	130.185	2.5	0,880-0,889	148-150	-71	1,402-1,409	3,72	1,96	-1,7	Dérivé D'acide Carboxylique
Phénylacétaldéhyde C ₈ H ₈ O		C1=CC=C(C=C1)CC=O	120.149	1.5	1,023-1,045	195	33,5	1,324-1,345	0,39	1,78	-1,9	Aldéhyde, Composé Aromatique
Vanillylacéton e C ₁₁ H ₁₄ O ₃		CC(=O)CC1=CC=C(C=C1)OC	194.227	1.7	1,138-1,139	187-188	40,5	1,544	0,046	2,02	-2,3	Cétone, Phénol, Ether, composé Aromatique
Valérate D'allyle C ₈ H ₁₄ O ₂		CCCCC(=O)OCC=C	142.196	2.2	0,879-0,884	89-90	-99	1,413	13	2,4	-1,9	Alcène, Dérivé D'acide Carboxylique
Acétate D'isoamyle C ₇ H ₁₄ O ₂		CC(C)CCOC(=O)C	130.185	1.6	0,876	142	-78,5	1,400-1,404	5,6	2,25	-1,4	Dérivé D'acide Carboxylique
Butyrate D'isoamyle C ₉ H ₁₈ O ₂		CCCC(=O)OCCC(C)C	158.238	2.7	0,901-0,906	179	-73,2	1,407-1,414	1,1	3,25	-2,72	Ester D'acide carboxylique
Gaïacol C ₇ H ₈ O ₂		COC1=CC=CC=C1O	124.137	1.5	1,076	399-403	82,4	1,340-1,345	0,1	1,32	-1,0	Ether, Phénol, Hydroxy, composé aromatique
Furfuryl Mercaptan C ₅ H ₆ OS		C1=COC(=C1)CS	114.166	1.3	1,125	263	113	1,527-1,542	3,98	1,727	-0,3	Thiol, Alkylthiol, Composé Aromatique
3,6-Nonadien-1-ol C ₉ H ₁₆ O		CCC=CCC=CCCO	140.223	2.3	0,863-0,871	70	63	1,462-1,469	0,034	2,688	-2,7	Alcool, Alcène, Composé Hydroxy
Acétate De Cis-3-Hexényle C ₈ H ₁₄ O ₂		CCC=CCCOC(=O)C	142.196	1.8	0,896-0,901	75	91	1,425-1,429	2,14	2,7	-2,1	Alcène, Dérivé D'acide Carboxylique
Tétrahydrofurane C ₄ H ₈ O		C1CCOC1	72.1057	0.5	0,8833	65	-108,44	1,405	162	0,46	-0,3	Ether, Composé hétérocyclique

C ₄ H ₈ O												e
Gamma-Undecalactone C ₁₁ H ₂₀ O ₂		CCCCCCC C1CCC(=O) O1	184.275	3.4	0,942- 0,945	286	1,448- 1,453	1,449	0,003	2,961	-3.2	Lactone, Dérivé D'acide carboxylique
Acétate De Benzyle C ₉ H ₁₀ O ₂		CC(=O)OC C1=CC=CC =C1	150.174	1.6	1,05	213	-51	1,500- 1,504	0,17	1,96	-2.0	Composé Aromatique, Dérivé D'acide Carboxylique
Acétoacétate De Méthyle C ₅ H ₈ O ₃		CC(=O)CC(=O)OC	116.115	-0.06	1,0762	171,7	-80	1,4184	0,892	-0,69	-0.5	Cétone, Carbonylé
Acétoacétate D'éthyle C ₆ H ₁₀ O ₃		CCOC(=O) CC(=O)C	130.142	0.28	1,028	180,8	-45	1,418- 1,421	0,78	0,25	-0.8	Composé Carbonylé, Cétone
Maltol C ₆ H ₆ O ₃		CC1=C(C(= O)C=CO1)O	126.11	-0.2	1,348	93	161,5	1,485	0,000507	0,09	-0.62	Phénol, Oxo, Hydroxy, Carbonyle
Adipate de dioctyle C ₂₂ H ₄₂ O ₄		CCCCCCC COCCCCC(=O)OCCCC	370,566	7,31	0,924	396	9,5	1,444- 1,450	8,5E-07	0,52	-7,62	Dérivé D'acide Carboxylique
2- Méthylbutyral déhyde C ₅ H ₁₀ O		CCC(C)C= O	86.1323	1.4	0,799- 0,804	90	91	1,388- 1,393	47,4	0,04	-0.96	Aldéhyde, composé carbonylé
Cinnamate De Méthyle C ₁₀ H ₁₀ O ₂		COC(=O)C= CC1=CC=C C=C1	162.185	2.1	1,09	225	33,5	1,577	0,04	2,62	-2.7	Alcène, Composé Aromatique, Dérivé D'acide Carboxylique
Acétamide C ₂ H ₅ NO		CC(=O)N	59.06	-0.8	1,159	222	81	1,4274	0,04	-1,26	0.18	Dérivé D'acide Carboxylique
Anthranilate De Phénéthyle C ₁₅ H ₁₅ NO ₂		C1=CC=C(C=C1)CCO C(=O)C2=C C=CC=C2N	241.285	2.8	1,14	258	42	1,528	0,119	2,466	-3.9	Amine, Dérivé D'acide Carboxylique, Composé Aromatique
2- Phényléthanol C ₈ H ₁₀ O		C1=CC=C(C=C1)CCO	122.164	1.5	1,02	218,2	-27	1,529- 1,535	0,08	1,36	-1.6	Composé Hydroxy, Alcool, composé Aromatique
Hexanoate De Méthyle C ₇ H ₁₄ O ₂		CCCCC(= O)OC	130.185	2.05	0,88	148	-71	1,402- 1,409	3,72	2,38	-1.7	Dérivé D'acide Carboxylique
Alpha- Terpinol C ₁₀ H ₁₈ O		CC1=CCC(CC1)C(C)(C)O	154.249	2.4	0,935	218	35-40	1,4831	0,04	2,98	-2.3	Alcène, Composé Hydroxy, Alcool
Anisol C ₇ H ₈ O		COC1=CC= CC=C1	108.138	1.8	0,9956	153	-37,5	1,515	0,472	2,11	-1.44	Ether, Composé Aromatique
4- Méthylanisole C ₈ H ₁₀ O		CC1=CC=C (C=C1)OC	122.164	2.2	0,969	175,5	-32	1,510- 1,513	1,14	2,66	-1.9	Composé Aromatique, Ether
Benzylmercap tan C ₇ H ₈ S		C1=CC=C(C=C1)CS	124.203	2.1	4,28	194	-30	1,5751	0,47	1,04	-1.08	Thiol, Alkylthiol, Composé Aromatique
Sulfure De Diallyle C ₆ H ₁₀ S		C=CCSCC= C	114.209	2.0	0,997- 0,999	139	-85	1,4877	9,22	2,61	-2.1	Thioéther, Alcène
Disulfure De Diallyle C ₆ H ₁₀ S ₂		C=CCSSCC =C	146.274	2.6	0,998- 1,015	138	-70	1,54	1		-2.5	Disulfure, Dérivé L'acide Sulfonique, Alcène

Alpha-Pinène C ₁₀ H ₁₆		CC1=CCC2 CC1C2(C)C	136.234	2.8	0,858	156	-62,5	1,462- 1,468	4,75	4,83	-2.4	Alcène
Citral C ₁₀ H ₁₆ O		CC(=CCCC(=CC=O)C)C	152.233	3.1	0,891- 0,897	229	<-10	1,486- 1,490	0,09	3,45	-2.7	Aldéhyde, Alcène
P-Cymène C ₁₀ H ₁₄		CC1=CC=C (C=C1)C(C) C	134.22	3.5	0,8573	177,1	-68,9	1,404- 1,401	1,5	4,1	-3	Composé Aromatique
Styrène C ₈ H ₈		C=CC1=CC =CC=C1	104.149	2.3	1,04	145,3	-24	1,544	6,4	2,95	-2.3	Alcène, Composé Aromatique
Acide Décanoïque C ₁₀ H ₂₀ O ₂		CCCCCCC CCC(=O)O	172.265	3.6	0,89	268,7	31,9	1,456	0,000366	4,09	-3.6	Acide Carboxylique
2- Undécanone C ₁₁ H ₂₂ O		CCCCCCC CCC(=O)C	170.292	3.7	0,822	231,5	15	1,4291	0,04	4,09	-4.04	Cétone, Composé Carbonylé
1-Décanol C ₁₀ H ₂₂ O		CCCCCCC CCCCO	158.281	3.7	0,8297	229	7	1,435- 1,439	0,00851	4,57	-3.6	Composé Hydroxy, Alcool
Décanal C ₁₀ H ₂₀ O		CCCCCCC CCC=O	156.265	3.6	0,83	212	-3,9	1,4287	0,1	4,09	-3.8	Aldéhyde, Composé Carbonylé
Muscon C ₁₆ H ₃₀ O		CC1CCCC CCCCCCC CC(=O)C1	238.409	5.6	0,9921	320	8,6	1,4802	0,05	8,11	-6	Cétone, Composé Carbonylé
Anthracène C ₁₄ H ₁₀		C1=CC=C2 C=C3C=CC =CC3=CC2 =C1	178.229	3.6	1,25	341,3	216	1,5948	2,67E-06	4,5	-5	Composé Aromatique
Terpinolène C ₁₀ H ₁₆		CC1=CCC(=C(C)C)CC 1	136.234	3.6	0,8632	187	<25	1,474- 1,484	0,74	4,47	-2.3	Alcène
Eucalyptol C ₁₀ H ₁₈ O		CC1(C2CC C(O1)(CC2) C)C	154.249	2.1	0,921	176,4	34,7	1,4586	1,9	2,74	-2.6	Ether, Composé Hétérocycliqu e
Acétate De Calcium C ₆ H ₆ CaO ₄		CC(=O)(O-),CC(=O)[O-].[Ca+2]	158.166	-3.3	1,5	117,1	160	1,55	0,9	-1,38	-0.7	Dérivé D'acide Carboxylique
Chloral Hydraté C ₂ H ₃ Cl ₃ O ₂		C(C(Cl)(Cl) Cl)(O)O	165.403	0.8	1,9081	207,5	57	1,51	15	0,99	-1.7	Hydrate de Carbonylé
Dichloromé- thane C ₂ H ₂ Cl ₂		C(Cl)Cl	84.9326	1	1,322	39,75	-95	1,4244	435	1,25	-0.6	Chlorure D'alkyle

E (Kcal/M)	Type d'odeur.	ΔG Binding (Kal/mol)	RMDS/Ub	RMDS/Lb
2.38	D'agrumes.	-7,7	2,882	1,045
16.57	Menthe poivrée	-5,9	3,099	1,603
3.45	Carvi	-6,1	16,1,6	14,368
0.06	Poisson	-3,5	3,313	2,482
6.67	Essence	-5,6	1,606	1,29
15.44	Raisin et fleur d'oranger	-6,4	17,629	16,55
20.78	Cannelle et épicée	-7,4	2,047	2,421
23.52	Noisette, Noix	-4,4	1,898	2,146
4.33	Fruitée	-5,4	2,025	1,524
-0.06	Oignon	-3,1	2,73	2,198
18.17	Poivre noir	-5,8	4,172	1,985
0.6	Feuil de tomate	-5,2	1,296	1,785
24.5	Fleurs de camomille	-4,7	2,143	1,558
0.79	Fruité et d'herbe	-6,7	1,947	1,124
14.6	Thym	-7,3	2,053	1,471
29.7	parfumée	-6	2,427	1,492
1.82	Fromage rance	-3,6	2,21	1,556
2.23	Ananas	-4,7	4,551	1,418
38.3	Fécal	-7,5	1,951	1,35
22.7	Ether	-2	2,207	2,03
6.84	Rose douce	-6,5	2,033	1,722
14.2	Aromatique	-5,3	3,393	1,482
0.77	Rose, orange	-5,4	1,909	1,489

6.84	Rose douce	-6,7	2,431	1,625
6.94	Rose	-6,8	2,142	1,472
15.07	Gaulthérie	-6,2	2,802	2,124
1.81	Champigno n	-5,5	4,76	1,904
1.46	Semblable à celle du sulfure	-3,5	12,34	11,912
7.93	Odeur désagréable et rance	-5,4	2,025	1,501
0.41	Agrumes	-6	2,142	1,543
3.62	carburant	-6,8	2,68	0,959
1.28	Agréable	-5,4	1,647	2,069
1.09	Fruitée	-3,1	2,01	1,807
13.91	Aromatique	-6,4	4,48	3,111
19.56	Gingembre	-7,1	2,364	1,722
24.29	Brassé	-4,9	2,801	1,569
2.66	Moutarde	-3,5	4,319	2,499
12.16	Pain chaud	-4,8	2,25	1,835
2.14	Fruits trop mûrs	-5,6	5,482	1,917
14.6	Cacao	-4,8	0,788	0,797
12.1	Fruitée	-3,4	2,461	1,324
4.67	Fruitée	-5,9	1,983	1,271
0.49	Ammoniac	-2,2	1,906	0,038
2.13	âcre	-3,1	2,488	2,427
13.5	Poisson	-6,3	2,496	1,726
0.07	Chou	-1,9	1,893	1,873
0.75	Piquante	-2,3	2,068	0,085
6.4	Fruité	-5,4	3,776	1,97

14.3	Epicé	-7,2	2,762	1,22
1.76	âcre	-3,7	2,099	2,152
1.09	Fruitée	-2,6	2,397	2,132
14.2	Huile d'amande	-5,9	1,956	1,519
0.99	âcre	-3,4	3,26	3,203
2.05	âcre	-4,3	1,673	1,171
14.2	Florale	-7,4	3,909	2,108
8.04	Fruitée	-5,1	2,091	1,657
16.3	Miel	-6,4	3,601	2,224
19.5	Gingembre	-7,1	2,364	1,722
1.3	Fruitée	-5,6	5,482	1,917
1.47	Fruitée	-5,3	2,896	1,82
2.53	Fruitée	-5,8	3,515	2,21
23.1	Aromatique	-5,8	1,079	2,27
22.1	Café	-3,7	15,262	14,56
1.7	Tomate	-6,2	5,561	2,773
2.8	Herber	-5,5	1,985	1,208
12.1	Fruitée	-3,4	2,461	1,324

24	Fruitée	-6,8	2,17	1,645
15.2	Poire	-6,8	5,747	3,21
3.11	Agréable	-4,4	3,47	1,33
3.47	Fruitée	-4,7	3,47	2,279
5.33	Caramel	-5,1	16,465	14,962
12,13	Aromatique	-5,2	15,545	14,258
1.62	Fruitée	-4,3	2,023	1,309
21.6	Cannelle	-7	2,749	1,795
1.32	Souris	-3	2,475	2,385
28.3	Rose	-8,5	31,775	30,139
13.7	Rose	-4,9	4,681	3,338
8.04	Fruitée	-5,1	2,091	1,657
0.85	Floral	-7,3	1,614	2,429
14.2	Anisée	-5,3	3,393	1,452
14.03	Florale	-6,2	2,41	1,591
12.8	Repoussant e	-5,7	3,381	2,561
0.7	D'ail	-4,6	4,304	1,482
1.43	D'ail	-4,4	2,291	1,689

38.2	Pin	-5,8	14,689	13,245
3.4	Citron	-6,6	1,942	1,283
13.2	Agrumes	-7,6	1,837	1,176
12.8	Florale	-6,6	2,395	1,088
7.87	Rance	-6,2	2,099	1,259
2.38	Forte Odeur	-6,5	1,763	1,345
3.55	Florale	-6	2,636	1,279
7.1	D'agrumes	-6	2,354	1,372
13.1	Musc animal	-5,7	1,354	4,321
32.4	Aromatique	-10,7	2,125	1,77
1.1	Pin	-7,7	2,076	1,205
13.9	Camphre	-6,1	3,049	1,07
1.2	Acide acétique	-1,3	6,329	6,329
0.77	Aromatique	-4,5	3,09	3,015
0	Chloroform e	-2,6	2,418	0,905