



HAL
open science

Odorant molecules and human olfactory receptor

Guenhaël Sanz, Thierry Thomas-Danguin, El Hassan Hamdani, Claire Le Poupon, Loïc Briand, Elisabeth Guichard, Anne Tromelin

► **To cite this version:**

Guenhaël Sanz, Thierry Thomas-Danguin, El Hassan Hamdani, Claire Le Poupon, Loïc Briand, et al.. Odorant molecules and human olfactory receptor. *Parfums Cosmétiques Actualités*, 2009, 205 (1), pp.1-5. hal-02655865

HAL Id: hal-02655865

<https://hal.inrae.fr/hal-02655865v1>

Submitted on 29 May 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

PARFUMERIE - PERFUMERY

Olfaction - Olfaction

Molécules odorantes

GUENHAËL SANZ^[1], THIERRY THOMAS-DANGUIN^[2], EL HASSAN HAMDANI^[3], CLAIRE LE POUPON^[1], LOÏC BRIAND^[2], ELISABETH GUICHARD^[2] ET ANNE TROMELIN^[2]

● *Lorsqu'une molécule interagit avec le système sensoriel olfactif, celui-ci procède à l'encodage des caractéristiques. Le traitement de cette information donne naissance à une construction cérébrale : « l'odeur ».*

LA PERCEPTION de milliers de molécules odorantes par quelques centaines de récepteurs olfactifs (ROs) humains résulte d'un codage combinatoire : un RO peut reconnaître plusieurs molécules odorantes et une molécule odorante peut être détectée par différents ROs.

En outre, les odorants peuvent être des agonistes (activateurs) ou des antagonistes (inhibiteurs) en fonction des ROs. Ceci complexifie encore le codage des odeurs et peut être à l'origine des interactions entre odeurs (ex : masquage, synergie, Ishii et al. 2008) observées lorsque les odorants sont en mélange, ce qui constitue le cas le plus fréquent dans la « vie quotidienne ». Ainsi, il est souvent difficile de prédire l'odeur perçue d'une molécule odorante à partir de sa seule structure.

Cependant, la détection des odorants par les ROs constitue le point de départ de la construction cérébrale qui aboutit à la perception consciente de ce que l'on nomme « odeur ».

De ce fait, il est possible de poser l'hypothèse d'un lien entre la structure des molécules odorantes, leur niveau d'interaction avec les ROs et la qualité de l'odeur qu'elles génèrent. Notre étude avait pour but de tester cette hypothèse.

Objet de l'étude

Si l'odeur est une perception issue d'une construction cérébrale, l'odorant est une molécule chimique volatile qui est entraînée par le flux d'air de la respiration vers les fosses nasales. À ce niveau la molécule interagit avec le système sensoriel olfactif qui va procéder à un encodage des caractéristiques, notamment chimiques et structurales, de cet odorant [Pernollet et al. 2006]. Par la suite, le traitement de l'information olfactive va donner naissance à la construction cérébrale que l'on nomme « odeur » [Holley 1999]. Ainsi, le premier maillon de la chaîne aboutissant à la perception des odeurs est l'interaction des molécules odorantes avec les ROs. Parmi les 380 ROs humains putatifs, seuls sept [Wetzel et al. 1999, Spehr et al. 2003, Matarazzo et al. 2005, Sanz et al. 2005, Jacquier et al. 2006, Saito et al. 2006, Keller et al. 2007] possèdent des ligands odorant connus car les méthodes d'étude des couples odorant-RO sont difficiles à mettre en œuvre.

[1] Institut National de la Recherche Agronomique, UMR 1197 Neurobiologie de l'Olfaction et de la Prise Alimentaire, F-78352 Jouy-en-Josas, France.

[2] Institut National de la Recherche Agronomique, UMR 1129 Flaveur, Vision et Comportement du consommateur, F-21000 Dijon, France.

[3] The Biotechnology Center of Oslo, University of Oslo, Norway.

Odorant molecules and human olfactory receptor

When a molecule interacts with the olfactory sensorial system, it carries out the encoding of the characteristics. The treatment and processing of this data gives rise to a cerebral construction: The "odor".

THE PERCEPTION on thousands of odorant molecules by a few hundred human olfactory receptors (ORs) results in a combined coding: one OR can recognize several odorant molecules and one odorant molecule can be detected by different ORs. Moreover, the odorants can be agonist (activators) or antagonist (inhibitors) as a function of the ORs. This makes the coding of the odors even more complex and can be the cause of interactions between odors (examples: masking, synergy, Ishii et al. 2008) observed when the odorants are in a mix, which constitutes the most frequent case in "daily life". In this way, it is often difficult to predict the perceived odor of an odorant molecule from its structure alone.

However, the detection of the odorants by the ORs constitutes the starting point of the cerebral construction that results in the conscious perception of what we call "odor".

Because of this, it is possible to make the hypothesis of a link between the structure of the odorant molecules, their level of interaction with the ORs and the quality of the odor that they generate. The purpose of our study was to test this hypothesis.

Object of the study

If the odor is a perception resulting from a cerebral construction, the odorant is a volatile chemical molecule which is carried along by the flow of air of respiration to the nasal fossae. At this level,

et récepteur olfactif humain

Parmi eux, nous avons identifié des ligands odorants (agonistes et antagonistes) du RO humain appelé OR1G1 [Sanz et al. 2005]. Pour la présente étude, nous avons cherché à savoir si les ligands de ce récepteur avaient une structure et une qualité odorante commune.

La recherche de relations directes entre la structure des odorants et leurs qualités odorantes fait l'objet de travaux depuis près de vingt ans [Frater 1998, Kraft 2000], et a concerné plus particulièrement les odeurs de musc et de bois de santal [Chastrette et al. 1990, Chastrette et al. 1994, Buchbauer et al. 2004].

Des études de modélisation moléculaire 3D-QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) ont été proposées pour tenter d'élucider l'interaction odorant-récepteur mais ont concerné seulement des ensembles de molécules portant une même note odorante [Yoshii and Hirono 1996, Bajgrowicz et al. 2003].

Si récemment certains auteurs ont corrélé la réponse aux odorants des neurones sensoriels olfactifs (qui expriment les ROs) de la drosophile avec leur structure [Schmucker et al. 2007], d'autres n'ont pas réussi à montrer que des molécules ayant des motifs moléculaires communs évoquent la même odeur [Laing et al. 2003].

Dans ce contexte et pour répondre à notre question, nous avons réalisé une étude de modélisation 3D-QSAR à partir des ligands (activateurs ou inhibiteurs) connus du récepteur OR1G1 [Sanz et al. 2005]. Nous avons ensuite utilisé les modèles obtenus pour prédire de nouveaux ligands odorants de ce récepteur, lesquels ont été validés expérimentalement.

Enfin, nous avons réalisé une étude statistique afin d'établir un lien entre l'activité des odorants sur le récepteur OR1G1, leur modélisation moléculaire par l'approche 3D-QSAR et leur description odorante chez l'être humain.

Résultats

• Relations structure-activité des ligands du récepteur OR1G1

Par une approche 3D-QSAR utilisant le logiciel Catalyst (Accelrys Inc.), nous avons modélisé la conformation tridimensionnelle adoptée par les ligands odorants du récepteur OR1G1

À cet effet, nous avons exploité les données d'activité de 95 molécules odorantes testées sur le récepteur OR1G1 [Sanz et al. 2005].

En considérant la totalité des molécules, il fut impossible d'obtenir un modèle commun valable.

Nous avons alors utilisé une procédure originale permettant d'identifier plusieurs groupes de ligands à partir de l'ensemble initial des molécules [Tromelin and Guichard 2003].

Nous avons ainsi pu mettre en évidence l'existence de deux groupes de ligands (A36 et Z27) pour chacun desquels un modèle ●●●

the molecule interacts with the olfactory sensorial system which is going to carry out an encoding of the notably chemical and structural characteristics of this odorant [Pernollet et al. 2006]. Subsequently, the processing of the olfactory data is going to give rise to the cerebral construction that we call "odor" [Holley 1999]. In this way, the first link of the chain resulting in the perception of the odors is the interaction of the odorant molecules with the ORs. Among the 380 putative human ORs, only 7 [Wetzel et al. 1999, Spehr et al. 2003, Matarazzo et al. 2005, Sanz et al. 2005, Jacquier et al. 2006, Saito et al. 2006, Keller et al. 2007] have known odorant ligands because the study methods of the OR-odorant couples are difficult to implement. Among them, we have identified the odorant ligands (agonist and antagonist) of the human OR called OR1G1 [Sanz et al. 2005].

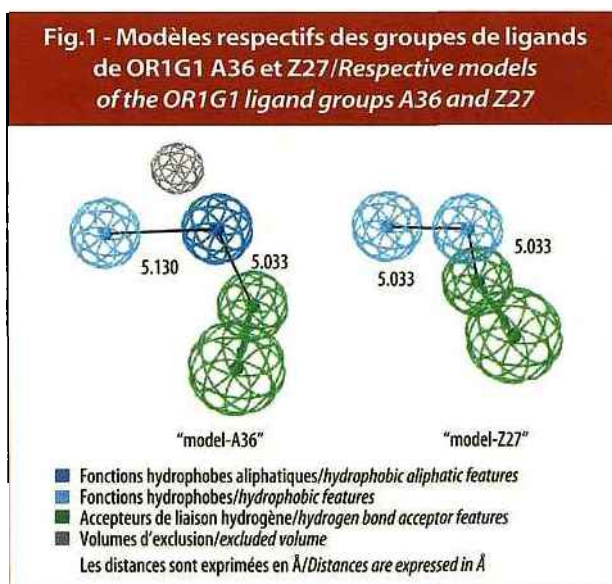
For the present study, we have tried to find out if the ligands of this receptor had a common structure and odorant quality. The search for direct relationships between the structure of the odorants and their odorant qualities has been the object of work for nearly 20 years [Frater 1998, Kraft 2000], and has more particularly concerned the odors of musk and sandalwood (Chastrette et al. 1990, Chastrette et al. 1994, Buchbauer et al. 2004). 3D-QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) molecular modelisation studies have been proposed to try to elucidate the odorant-receptor interaction but have only concerned the groups of molecules with a same odorant note [Yoshii and Hirono 1996, Bajgrowicz et al. 2003]. If, recently, certain authors have correlated the response to the olfactory sensorial neurons (which express the ORs) of the drosophil with their structure [Schmucker et al. 2007], others have not succeeded in showing that the molecules having common molecular patterns evoke the same odor [Laing et al. 2003]. In this context and to answer our question, we performed a 3D-QSAR modelisation study from the known ligands (activators or inhibitors) of the OR1G1 receptor [Sanz et al. 2005]. We then used the obtained

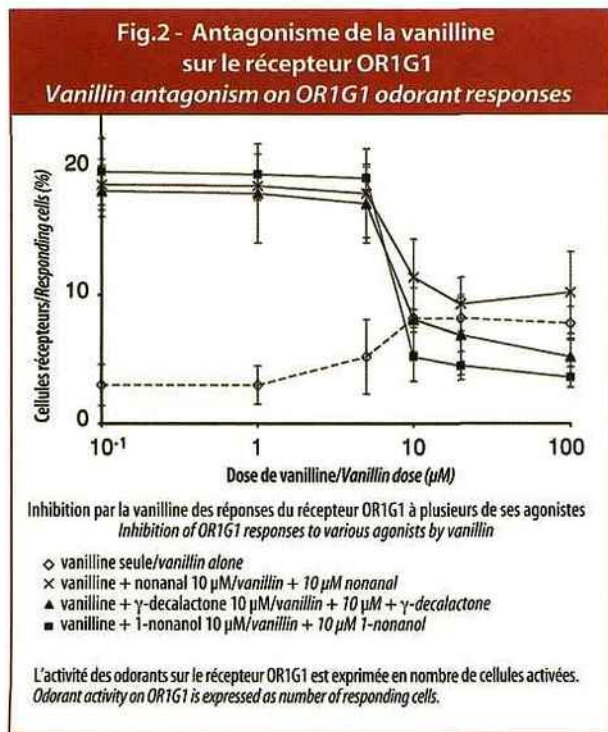
models to predict new odorant ligands of this receptor, which were experimentally validated. Finally, we made a statistical study with the objective of establishing a link between the activity of the odorants on the OR1G1 receptor, their molecular modelisation by the 3D-QSAR approach and their odorant description for human beings.

Results

• Structure-activity relationships of the ligands of the OR1G1 receptor

By means of a 3D-QSAR approach, using the Catalyst (Accelrys Inc.) software, we modeled the three-dimensional conformation adopted ●●●





●●● de structure a été établi. Les modèles obtenus pour chaque groupe de ligands sont présentés sur la figure 1.

Les deux modèles ont en commun des caractéristiques chimiques (zones hydrophobes et atomes accepteurs de liaison hydrogène), mais différent néanmoins par leur géométrie.

La plupart des molécules du groupe A peuvent de ce fait être modélisées par le modèle Z, mais les molécules du groupe Z ne peuvent être modélisées par le modèle A.

Étant donné qu'un modèle de ligand issu d'une approche 3D-QSAR est relié à un mode d'interaction avec le récepteur, il en découle que le récepteur OR1G1 semble présenter deux modes d'interaction avec les odorants.

Les deux modèles obtenus ont ensuite permis de prédire de nouveaux agonistes pour le récepteur OR1G1. Ceux-ci ont tous été validés expérimentalement par l'expression fonctionnelle du récepteur OR1G1 dans les cellules humaines HEK293 (Human Embryo Kidney) et la mesure du signal d'interaction odorant-récepteur par imagerie calcique [Sanz et al. 2008].

Le tableau montre la bonne corrélation entre les valeurs d'activité estimées et les valeurs d'activité expérimentales.

En outre, connaissant plusieurs antagonistes du récepteur OR1G1, nous avons aussi pu prédire l'activité antagoniste de la vanilline, laquelle a aussi été confirmée expérimentalement comme le montre la figure 2.

●●● by the odorant ligands of the OR1G1 receptor.

For this purpose, we exploited the activity data of 95 odorant molecules tested on the OR1G1 receptor [Sanz et al. 2005]. In considering the totality of the molecules, it was possible to obtain a valid common model. We then used an original procedure to identify several groups of ligands from the initial totality of the molecules [Tromelin and Guichard 2003]. In this way we were able to show the existence of two groups of ligands (A36 and Z27), for each of which a structure model was established. The models obtained for each group of ligands are shown in Figure 1. The two models have chemical characteristics in common (hydrophobic zones and acceptor atoms of hydrogen connection), but differ, however, by their geometry. The majority of the molecules of group A can, in this way, be modeled by model Z, but the molecules of group Z can not be modeled by model A. Seeing that a ligand model resulting from a 3D-QSAR approach is linked to a mode of interaction with the receptor, it follows that the OR1G1 receptor seems to present two modes of interaction with the odorants.

The two obtained models then made it possible to predict new agonists for the OR1G1 receptor. These were all experimentally validated by the functional expression of the OR1G1 receptor in the human cells HEK293 (Human Embryo Kidney) and the measurement of the odorant-receptor interaction signal by calcic imagery [Sanz et al. 2008].

The table shows the good correlation between the estimated values and experimental activity values.

Furthermore, with the knowledge of several antagonists of the OR1G1 receptor, we were thus able to predict the antagonist activity of vanillin, which was also confirmed experimentally as is shown in Figure 2.

• The odorant quality of the ligands of the OR1G1 receptor

In the aim of revealing the link between the level of interaction of an odorant with respect to the OR1G1 receptor and the odorant perception that it generates for human beings, we performed an analysis of correspondence between the activity of the ligands on this olfactory receptor

and the description of their odor. The map resulting from the analysis is shown in Figure 3. On this map, the proximity of two items reflects their degree of correspondence. It can therefore be noted that the most active agonists which are grouped together in the "strong" category have a common odorant quality described by "rose" and "waxy" notes. This result thus supports the hypothesis of a correspondence between the degree of activation of an OR by an odorant and the odorant quality perceived at the end of the cerebral integration. Furthermore, in order to evaluate the statistical weight of this correspondence between the agonist power of the odorants on the OR1G1 receptor and the "rose" and "waxy" notes, we made a series of ANOVA (analysis of variance) between 13 descriptors used ●●●

Valeurs des activités* estimées et expérimentales des nouveaux composés testés sur OR1G1
Estimated and experimental activity values of new tested compounds on OR1G1*

Composés Compounds	Estimated activity values by Hypothesis model-A	Estimated activity values by Hypothesis model-Z	Experimental activity values	Compound Type
Tridecanal	6.5	<u>5.9</u>	2.3	AZ
9-Decen-1-ol	5.2	<u>5.1</u>	3.6	AZ
3-Methyl-1-pentanol	370	<u>5.3</u>	4.4	Z
2-Methylundecanal	<u>6.9</u>	5	7.3	AZ
4-Phenyl-butan-1-ol	530	10	7.5	Z
trans-2,trans-4-nonadienal	<u>9.3</u>	14	10.9	AZ
3-Methylthio-1-hexanol	<u>8.2</u>	5.4	14.8	AZ
5-Hydroxy-4-octanone	83	<u>8.4</u>	25.6	AZ
cis-4-Hexen-1-ol	540	<u>22</u>	43.4	Z
n-Butanal	640	<u>92</u>	113.3	Z (inactive)

* Activity = $\frac{100 - \%cells}{\%cells}$

Les activités ont été estimées par les différents modèles. Les valeurs soulignées représentent les mieux estimées en fonction du modèle utilisé.
Activities were estimated using the different models. Underlined values are the best estimated according to the model used.

●●● • **La qualité odorante des ligands du récepteur OR1G1**

Dans le but de révéler un lien entre le niveau d'interaction d'un odorant vis-à-vis du récepteur OR1G1 et la perception odorante qu'il génère chez l'être humain, nous avons réalisé une analyse de correspondance entre l'activité des ligands sur ce récepteur olfactif et la description de leur odeur.

La carte issue de l'analyse est représentée sur la figure 3. Sur cette carte, la proximité de deux items reflète leur degré de correspondance. On peut donc remarquer que les agonistes les plus actifs qui sont regroupés dans la catégorie « strong » ont une qualité odorante commune décrite par les notes « rose » et « waxy ».

Ce résultat soutient donc l'hypothèse d'une correspondance entre le degré d'activation d'un RO par un odorant et la qualité odorante perçue à l'issue de l'intégration cérébrale.

De plus, afin d'évaluer le poids statistique de cette correspondance entre le pouvoir agoniste des odorants sur le récepteur OR1G1 et les notes « rose » et « waxy », nous avons réalisé une série d'Anova (analyse de la variance) entre treize descripteurs utilisés pour décrire les odorants et leur activité sur le récepteur OR1G1. Ces analyses confirment que seuls deux descripteurs « rose » (p = 0,006) et « waxy » (p = 0,09) sont significativement liés à l'activité. En d'autres termes, les odorants qui montrent une activité élevée vis-à-vis du récepteur OR1G1 ont une probabilité significative de générer une odeur de type « rose » ou « waxy ».

Par ailleurs, nos travaux démontrent que 75 % des agonistes les plus forts du récepteur OR1G1 sont des composés pouvant être modélisés à la fois par les modèles A et Z (composés que nous qualifions de type AZ) et que 83 % des agonistes forts de type AZ portent les notes « rose », « waxy » ou « fatty ». Il apparaît donc que les meilleurs agonistes du récepteur OR1G1 sont en majorité de type AZ et ont une odeur de type « rose », « waxy » ou « fatty ». Cette observation a pu être confirmée par une analyse statistique (two-sided Fisher's exact test) des descriptions olfactives des ligands de type AZ versus les ligands autres (A ou Z exclusivement).

Discussion-Conclusion

L'ensemble des résultats de cette étude permet donc de soutenir l'hypothèse selon laquelle il est possible d'établir un lien entre la structure tridimensionnelle des molécules odorante, leur niveau d'activation d'un RO donné et la qualité de l'odeur qu'ils génèrent

Nos travaux démontrent en outre pour la première fois par une approche 3D-QSAR que les ligands odorant d'un RO peuvent se répartir dans deux groupes distincts en fonction de la conformation qu'ils adoptent en interaction avec le récepteur. Cela suggère que le récepteur peut lier les odorants de deux manières.

De plus, nous avons mis en évidence que les agonistes qui présentent la meilleure activité vis-à-vis du récepteur OR1G1 ont à la fois une structure et une qualité odorante communes.

Ce résultat majeur suggère que le récepteur OR1G1 participe au codage de la qualité odorante en question (« rose », « waxy » ou « fatty »). Il est admis que le codage des odeurs implique l'interaction d'une molécule odorante avec un groupe spécifique de ROs. Toutefois, nos travaux nous amènent à formuler l'hypothèse suivante : si une molécule odorante ●●●

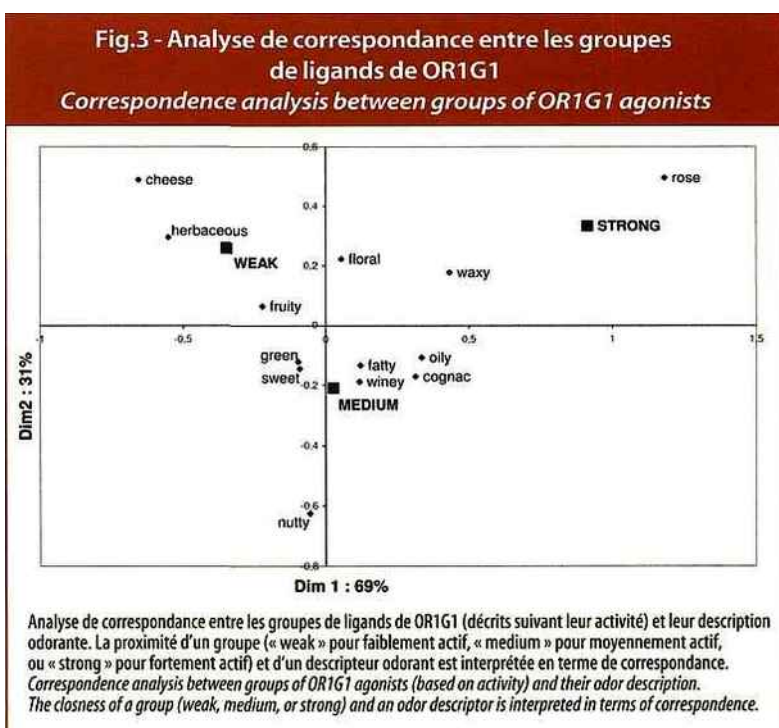
●●● to describe the odorants and their activity on the OR1G1 receptor. These analyses confirm that only two descriptors, "rose" (p = 0.006) and "waxy" (p = 0.09), are significantly linked to the activity. In other words, the odorants that show a high activity with respect to the OR1G1 receptor have a significant probability of generating a "rose" or "waxy" type odor.

Furthermore, our work demonstrates that 75% of the strongest agonists of the OR1G1 receptor are compounds which can be modeled by both A and Z models (compounds that we will qualify as type AZ) and that 83% of AZ-type strong agonists have "rose", "waxy" or "fatty" notes. It thus appears that the best agonists of the OR1G1 receptor are in a majority of type AZ and have a "rose", "waxy" or "fatty" type odor. This observation was able to be confirmed by a statistical analysis (two-sided Fisher's exact test) of the olfactory descriptions of the AZ-type ligands vs. the other ligands (exclusively A or Z).

Discussion-Conclusion

All of the results of this study thus make it possible to support the hypothesis according to which it is possible to establish a link between the three-dimensional structure of the odorant molecules, their level of activation of a given OR and the quality of the odor that they generate.

Our work demonstrates, moreover, for the first time by a 3D-QSAR approach, that the odorant ligands of an OR can be divided into two distinct groups as a function of the conformation that they adopt in interaction with the receptor. This suggests that the receptor can link the odorants in two ways. Furthermore, we have shown that the agonists which have the best activity with respect to the OR1G1 receptor have at the same time a common structure and odorant quality. This major result suggests that the OR1G1 receptor participates in the coding of the odorant quality in question ("rose", "waxy" or "fatty"). It's accepted that the coding of odors implies the interaction of an odorant molecule with a specific ●●●



●●● active très fortement un RO, le poids de ce dernier dans l'encodage de sa qualité odorante est élevé. C'est donc ce RO qui serait majoritairement responsable de l'odeur perçue *in fine*.

On peut ainsi supposer que parmi un groupe spécifique de ROs activés par une molécule odorante, si certains sont activés fortement, ils pourraient déterminer la note olfactive perçue majoritairement. Les autres récepteurs activés apporteraient quant à eux de la spécificité et l'unicité de chaque odeur.

Cependant des travaux supplémentaires sont nécessaires pour compléter ce modèle du codage des odeurs, en étendant ce type d'étude à d'autres récepteurs olfactifs et en identifiant les autres récepteurs olfactifs activés par les agonistes forts du récepteur OR1G1.

Ces travaux ont été réalisés avec le soutien de la [Cosmetic Valley](#).
This work was carried out with the support of the [Cosmetic Valley](#).

●●● group of ORs. However, our work has led us to formulate the following hypothesis: if an odorant molecule very strongly activates an OR, the weight of the OR in the encoding of its odorant quality is high. It is therefore this OR that would be predominantly responsible for the odor ultimately perceived.

We can thus suppose that among a specific group of ORs activated by an odorant molecule, if certain ORs are strongly activated, they could determine the predominantly perceived olfactory note. The other activated receptors contribute the specificity and uniqueness of each odor.

However, supplementary work is necessary to complete this model of the coding of odors, in expanding this type of study to other olfactory receptors and in identifying the other olfactory receptors activated by the strong agonists of the OR1G1 receptor.

Remerciements/Acknowledgements

Les résultats, figures et tableaux sont issus de l'article/*The results, figures and tables are taken from the article:*

Guenhaél Sanz, Thierry Thomas-Danguin, El Hassan Hamdani, Claire Le Poupon, Loïc Briand, Jean-Claude Pernellet, Elisabeth Guichard, and Anne Tromelin, « *Relationships Between Molecular Structure and Perceived Odor Quality of Ligands for a Human Olfactory Receptor, Chemical Senses Advance Access* », published on July 5, 2008, *Chem. Senses* 2008 33: 639-653; doi:10.1093/chemse/bjn032

BIBLIOGRAPHIE

- Bajgrowicz JA, Berg-Schultz K, Brunner G 2003. Substituted hepta-1,6-dien-3-ones with green/fruity odours green/galbanum olfactophore model. *Bioorg. Med. Chem.* 11: 2931-2946.
- Buchbauer G, Stappen I, Pretterklieber C, Wolschann A 2004. Structure-activity relationships of sandalwood odorants: synthesis and odor of tricyclo beta-santalol. *Eur. J. Med. Chem.* 39: 1039-1046.
- Chastrette M, Zakarya D, Pierre C 1990. Relations structure-odeur de bois de santal: recherche d'un modèle d'interaction fondé sur le concept d'hypermotif santalophore. *Eur. J. Med. Chem.* 25: 433-440.
- Chastrette M, Zakarya D, Peyraud J 1994. Structure-musk odor relationships for tetralins and indans using neural networks (on the contribution of descriptors to the classification). *Eur. J. Med. Chem.* 29: 343-348.
- Frater G, Bajgrowicz JA, Kraft P 1998. *Fragrance Chemistry, Tetrahedron* 54: 7633-7703.
- Jacquier V, Pick H, Vogel H 2006. Characterization of an extended receptive ligand repertoire of the human olfactory receptor OR17-40 comprising structurally related compounds. *J Neurochem* 97: 537-544.
- Holley, A (1999) *Elode de l'odorat*. Editions Odile Jacob, Paris, France.
- Ishii A, Roudnitsky J, Beno N, Bensafi M, Hummel T, Rouby C and Thomas-Danguin T 2008. Synergy and Masking in Odor Mixtures: An Electrophysiological Study of Orthonasal vs. Retronasal Perception. *Chem Senses* 33: 553-561.
- Keller A, Zhuang HY, Chi QY, Vossahl LB, Matsunami H 2007. Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature* 449: 468-466.
- Kraft P, Bajgrowicz JA, Denis C, Frater G 2000. Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants. *Angew Chem, Int.ed. Engl.* 39: 2981-3010.
- Laing DG, Legha PK, Jinks AL, Hutchinson I 2003. Relationship between molecular structure, concentration and odor qualities of oxygenated aliphatic molecules. *Chem Senses* 28: 57-69.
- Matarazzo V, Clot-Faybessé O, Marcet B, Guiraudie-Capraz G, Atanasova B, Devauchelle G, Cerutti M, Etievant P, Ronin C 2005. Functional characterization of two human olfactory receptors expressed in the baculovirus Sf9 insect cell system. *Chem Senses* 30: 195-207.
- Pernellet JC, Sanz G and Briand L 2006. Les récepteurs des molécules odorantes et le codage olfactif. *Comptes Rendus Biologies* 329: 679-690.
- Saito H, Kubota M, Roberts RW, Chi QY, Matsunami H 2004. RTP family members induce functional expression of mammalian odorant receptors. *Cell* 119: 679-691.
- Sanz G, Schlegel C, Pernellet JC, Briand L 2005. Comparison of odorant specificity of two human olfactory receptors from different phylogenetic classes and evidence for antagonism. *Chem Senses* 30: 69-80.
- Schmuker M, de Bruyne M, Hahnel M, Schneider G 2007. Predicting olfactory receptor neuron responses from odorant structure. *Chem. Cent. J.* 1: 11.
- Sanz G, Thomas-Danguin T, Hamdani EH, Le Poupon C, Briand L, Pernellet JC, Guichard E, Tromelin A 2008. Relationships Between Molecular Structure and Perceived Odor Quality of Ligands for a Human Olfactory Receptor. *Chem Senses* 2008 33: 639-653
- Spehr M, Gisselmann G, Poplawski A, Riffell JA, Wetzel CH, Zimmer RK, Hatt H 2003. Identification of a testicular odorant receptor mediating human sperm chemotaxis. *Science* 299: 2054-2058.
- Tromelin A, Guichard E 2003. Use of Catalyst in a 3D-QSAR study of the interactions between flavor compounds and b-lactoglobulin. *J Agric Food Chem* 51: 1977-1983.
- Yoshii F, Hirono S 1996. Construction of a quantitative three-dimensional model for odor quality using comparative molecular field analysis (CoMFA). *Chem Senses* 21: 201-210.