



INSTITUT DE FRANCE  
**Académie des sciences**

---

*Séance solennelle de l'Académie des sciences / 17 juin 2008*  
*Réception sous la coupole de l'Institut de France des Membres élus en 2007*

**Biologie moléculaire de la perception olfactive :  
gènes, circuits neuronaux, comportements instinctifs**  
**Catherine Dulac**

Essayer de comprendre les mécanismes et les principes fondamentaux de la perception sensorielle est un des buts majeurs des neurosciences. Pour pouvoir survivre et se reproduire, les êtres vivants doivent constamment évaluer leur environnement. Il leur faut distinguer des sources de nourriture propres à leur espèce, identifier dangers et prédateurs, reconnaître un partenaire, leur progénie et plus généralement, l'identité des membres de leur espèce. Comment s'effectue cette reconnaissance ? Le cerveau animal ne possède aucune sensibilité propre, et ainsi, la connaissance des caractéristiques physiques et chimiques de l'environnement, la présence de sons, d'odeurs, la température externe, ne peut se faire qu'à travers de filtres très particuliers que sont les organes sensoriels : les yeux, les oreilles, la bouche, le nez, la peau. Ces organes contiennent des cellules sensorielles très spécialisées, par exemple les photorécepteurs dans l'œil, ou les cellules du goût sur la langue qui détectent et transmettent l'information sensorielle sous la forme de signaux électriques. Ces signaux se propagent le long de circuits neuronaux spécifiques du cerveau, où ils vont être évalués, triés afin de diriger la réponse émotionnelle et comportementale de l'animal.

La perception sensorielle implique trois étapes fondamentales, qui sont à la base des recherches de mon laboratoire. Tout d'abord la détection : les organes sensoriels sont des filtres qui choisissent et donc modifient l'information à transmettre : un papillon volant sous cette coupole détecterait les ultraviolets les infrarouges, et plusieurs tonalités de bleu et de violet, ce qui créerait une image très différente de celle transmise par les yeux humains qui n'ont pas les mêmes pigments visuels. Pour comprendre les réactions d'un organisme à son entourage, il est donc essentiel de connaître les caractéristiques des filtres sensoriels, et des distorsions qu'ils génèrent. Pour cela, la connaissance des propriétés moléculaires et fonctionnelles des récepteurs sensoriels périphériques est essentielle.

L'information choisie par les récepteurs sensoriels se transmet ensuite sous forme de signaux électriques à travers différentes régions du cerveau. Les signaux électriques sont le vrai langage du cerveau, ce qui implique une traduction, un code électrique qui peut ensuite se

transmettre le long de circuits spécifiques du cerveau. La recherche de ce code neuronal, et des circuits associés qui vont déterminer la réaction émotionnelle et motrice de l'individu, et donc sa perception et son comportement, constitue la deuxième facette de nos travaux.

Enfin, ces organes sensoriels, ces circuits neuronaux doivent se connecter les uns aux autres de façon étroitement régulée lors de la formation du cerveau, afin que tous les individus d'une même espèce voient et entendent de la même façon. Les mécanismes de développement qui régissent l'identité et la connexion des circuits de comportement sont le troisième aspect de nos recherches.

Comment donc suivre le cheminement de l'information sensorielle, depuis l'excitation de quelques cellules en périphérie de l'organisme, jusqu'au cœur des centres de décision et de comportement du cerveau ? Il y a deux clefs essentielles à cette recherche. La première tient à la technologie employée, essentiellement moléculaire et génétique, la deuxième au système expérimental que nous avons choisi : la reconnaissance olfactive chez les rongeurs.

Comme vous le savez, l'avènement de la biologie moléculaire a révolutionné la biologie et la médecine, et c'est une révolution qui dure : les travaux pionniers sur les phages et les microorganismes ont établi les bases, et les outils expérimentaux nécessaires à l'étude de systèmes complexes tels que le cerveau. De plus, l'odorat offre un modèle expérimental particulièrement accessible aux outils génétiques parce que son fonctionnement repose sur l'expression de familles de gènes : les gènes qui codent pour les récepteurs aux odeurs. Cette approche moléculaire des systèmes sensoriels nous a permis de commencer à disséquer les processus neuronaux de détection et de codage dans le cerveau, et ouvre enfin une fenêtre sur le contrôle du comportement animal.

Contrairement aux êtres humains qui sont fondamentalement visuels, les rongeurs dépendent presque exclusivement de la reconnaissance olfactive pour la perception de leur entourage. Un type de signal olfactif particulièrement fascinant est celui transmis par les phéromones. Les phéromones sont des composés chimiques encore mal connus qui servent à la communication au sein des espèces animales, et déclenchent et modulent les comportements maternels, reproducteurs, territoriaux, et agressifs propres à chaque espèce.

Les travaux de mon laboratoire ont pu démontrer l'existence de deux familles de gènes d'environ 150 gènes chacune exprimée dans un organe olfactif très particulier, l'organe voméronasal, qui est spécialisé dans la reconnaissance des phéromones. Ces récepteurs sont étonnants parce qu'ils sont entièrement différents des récepteurs aux odeurs. Donc ce sont les filtres dont je vous ai parlé il y a quelques minutes, ceux qui vont permettre à une souris de reconnaître ses consœurs souris, et un poisson de reconnaître ses congénères poissons. Je ne peux pas rentrer dans les détails du fonctionnement de ces récepteurs au niveau moléculaire, mais il apparaît bien plus complexe que prévu, et en particulier, met en jeu des interactions inattendues avec d'autres composés moléculaires.

De même nous nous efforçons d'identifier les circuits neuronaux qui transmettent et codent l'information reçue. Là aussi, nos surprises ont été grandes : grâce à une mutation délétère du gène codant pour TRPC2, un canal ionique essentiel à l'activité sensorielle de l'organe

voméronasal, que nous avons découvert dans mon laboratoire, nous avons pu mettre au silence complet le circuit neuronal de la détection des phéromones chez la souris.

Le comportement des animaux dépourvus d'organe voméronasal mutant nous a beaucoup surpris et beaucoup appris : les mâles ne se battent plus, les femelles ne s'occupent plus de leurs petits, mais surtout, chaque animal se comporte plus ou moins comme un individu du sexe opposé : un mâle comme une femelle, et une femelle comme un mâle. Ceci est aussi observé lorsque l'ablation de l'organe voméronasal est effectuée chez l'adulte, ce qui exclut un défaut de développement. L'implication de ce résultat est majeure parce qu'il indique que le cerveau des mâles et des femelles est beaucoup plus semblable que ce qui avait été suggéré jusqu'à présent. Nos résultats suggèrent en effet que le cerveau de chaque animal contient non seulement les circuits neuronaux de son sexe, mais aussi ceux du sexe opposé. C'est un mécanisme propre à chaque espèce, olfactif chez les rongeurs, qui active le répertoire de comportement propre au sexe de l'individu, et réprime les comportements du sexe opposé. Cette découverte indique que les circuits du sexe opposé subsistent à l'état latent pendant la vie entière de l'individu, sans avoir jamais à s'exprimer, ce qui est très surprenant.

Ces circuits cachés du cerveau sont fascinants, et feront l'objet de nos recherches à venir, de même que l'investigation approfondie des mécanismes de développement de ces écheveaux complexes que sont les connexions des circuits de comportement. Nous avons donc encore bien à apprendre des modes de fonctionnement et de développement du cerveau animal.