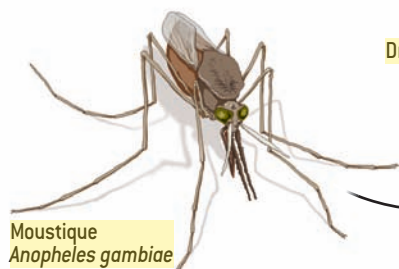


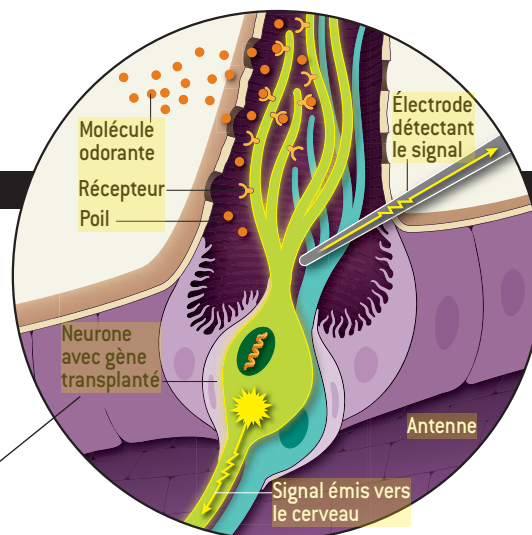
LE PRINCIPE DE L'EXPÉRIENCE

Des chercheurs ont identifié des récepteurs olfactifs du moustique *Anopheles gambiae* qui réagissent fortement aux odeurs humaines. Leur méthode : tester un grand nombre d'odeurs, une à une, sur chaque récepteur du moustique... chez une drosophile mutante.

① Un gène de récepteur olfactif du moustique est transplanté dans un neurone olfactif mutant de la mouche qui n'exprime aucun récepteur olfactif.



Drosophile



② Le gène conduit le neurone à produire un type de récepteur sur lequel ne se fixent que les molécules odorantes ayant la forme adéquate. Les molécules odorantes traversent les pores du poil et atteignent le neurone. Si ces molécules se lient au récepteur produit par le neurone, ce dernier envoie un signal au cerveau, indiquant la présence de l'odeur. Une électrode détecte le signal. Ce protocole est exécuté sur chaque récepteur à tester.

Tommy Moerman

atteignent les neurones olfactifs. À leur surface, elles se lient à des récepteurs olfactifs, molécules qui les reconnaissent spécifiquement. Lorsque des molécules odorantes se lient à leurs récepteurs, un signal électrique est émis par le neurone et atteint le cerveau de l'insecte, qui perçoit l'odeur.

Comment un insecte distingue-t-il avec précision les innombrables substances odorantes contenues dans l'environnement ? Pour le savoir, avec nombre d'autres biologistes, nous avons recherché pendant des années les gènes associés aux récepteurs olfactifs chez les insectes. Les premiers résultats ont été obtenus en 1999. Des membres de notre équipe, à l'Université Yale, et d'autres chercheurs ont découvert les premiers gènes codant des récepteurs olfactifs. Petit à petit, nous en avons repéré 60 chez la drosophile. Connaissant la séquence de leur ADN, nous allions pouvoir comprendre le fonctionnement des récepteurs, en étudiant la capacité olfactive des mouches en fonction de l'expression des gènes codant des récepteurs.

Simultanément, nous avons aussi découvert que la génétique du système olfactif est similaire chez la drosophile et chez le moustique. Étudier la mouche nous aiderait donc à comprendre l'odorat du moustique. L'arrivée fortuite, dans notre laboratoire, d'un mutant de *Drosophila melanogaster* accéléra nos recherches. Cette lignée mutante provenait d'un professeur de l'Université de Brandeis. En novembre 2001, l'un d'entre nous (John Carlson) avait organisé dans cette université un colloque sur *Or22a*, le premier gène de récep-

teur olfactif de la drosophile que nous avions découvert. Au terme d'un exposé, le professeur avait annoncé qu'il possédait une souche mutante de *Drosophila melanogaster* dépourvue du gène *Or22a* et avait offert sa collaboration, que nous nous étions empressés d'accepter.

Chaque odeur active une combinaison de récepteurs

Notre objectif principal consistait à déterminer quels récepteurs de drosophile répondaient à quelles molécules odorantes. Un neurone olfactif porte des milliers de récepteurs olfactifs, tous identiques. Chaque poil olfactif contient plusieurs neurones, chacun portant donc un type de récepteur particulier. Chaque type de récepteur ne reconnaît qu'un petit sous-ensemble de molécules odorantes. Les drosophiles mutantes étant dépourvues d'un gène de récepteur olfactif particulier (*Or22a*), nous avons supposé qu'un de leurs neurones olfactifs, qui aurait dû porter ce récepteur, n'exprimait aucun récepteur à cause de la mutation : les drosophiles mutantes présentaient-elles une sorte de neurone « vide » ?

C'était bien le cas : un des neurones de leurs antennes ne répondait à aucune odeur. À l'aide de techniques de génie génétique, nous avons introduit, chez des mouches mutantes, un gène de récepteur de drosophile dans ce neurone, qui s'est mis à produire ce type de récepteur. En utilisant cette méthode avec chaque récepteur dont nous

connaissions le gène, nous avons déterminé les substances odorantes qui l'activaient : en insérant un gène codant un récepteur olfactif particulier dans un neurone vide, puis en exposant ce neurone à un ensemble de composés odorants, nous avons défini les molécules qui déclenchent un signal électrique dans chacun des récepteurs présents chez la mouche.

C'est le travail qu'a accompli Elissa Hallel, alors doctorante à Yale, au cours des trois années suivantes. Elle a ainsi découvert que chaque récepteur répond à un sous-ensemble restreint de molécules odorantes et que chaque molécule odorante active une combinaison particulière de récepteurs. Des résultats similaires ont été observés avec le système olfactif des mammifères. Ainsi, de la drosophile à l'homme, les animaux détectent les odeurs de façon similaire : différentes odeurs activent diverses combinaisons de récepteurs. Cette stratégie leur permet de distinguer un grand nombre d'odeurs présentes dans la nature sans pour autant que chaque récepteur soit dédié à chacune d'elles.

Après avoir caractérisé les gènes des récepteurs olfactifs chez la drosophile, nous sommes revenus au moustique porteur du paludisme : le neurone vide de la drosophile, qui nous avait permis d'analyser les propriétés de ses récepteurs olfactifs, pourrait-il nous servir aussi à caractériser les récepteurs du moustique ? En recherchant chez *Anopheles gambiae* des séquences d'ADN similaires à celles des gènes des récepteurs de la mouche, nous avons identifié, en collaboration avec Laurence Zwie-

bel, de l'Université Vanderbilt, dans le Tennessee, Hugh Robertson, de l'Université de l'Illinois à Urbana-Champaign, et leurs collègues, une famille de 79 gènes susceptibles de coder des récepteurs olfactifs. Transplanter un de ces gènes dans un neurone vide de drosophile devait en théorie produire un récepteur olfactif de moustique chez la mouche. Mais l'expérience pouvait aussi échouer : les deux espèces d'insectes sont séparées par 250 millions d'années d'évolution et le gène de moustique ne fonctionnerait peut-être pas dans un neurone de drosophile.

Des récepteurs liés à peu d'odeurs

Notre dispositif expérimental est relié à un haut-parleur. Si un neurone olfactif est stimulé, une électrode le détecte et l'enceinte produit une série de petits claquements. Nous avons testé une série de substances odorantes sur le premier neurone vide de drosophile dans lequel avait été introduit un gène de moustique. Le haut-parleur resta silencieux jusqu'à ce que le neurone soit mis en présence d'un composé nommé 4-méthylphénol. Or le 4-méthylphénol, qui dégage une odeur de chaussette sale, est un composant de la sueur humaine. Notre dispositif avait détecté une affinité récepteur-odeur ! En d'autres termes, nous avons découvert un moyen de décrypter quelles substances odorantes suscitent une réponse chez quels récepteurs du moustique.

Munis de ces résultats encourageants, nous avons étudié la littérature disponible sur les odeurs humaines et sélectionné 110 composés – dont beaucoup issus de la sueur – pour les tester. Nous avons choisi des composés de structures moléculaires variées pour que l'échantillonnage soit le plus vaste possible. Puis nous avons introduit un par un les 79 gènes de récepteurs possibles de l'*Anopheles gambiae* dans des neurones vides. Cinquante de ces gènes se sont révélés fonctionnels dans notre dispositif expérimental. Nous avons alors entrepris de tester les 110 composés odorants sur ces 50 récepteurs, créant plus de 5 500 combinaisons récepteur-substance odorante.

À partir de ces données, nous avons identifié plusieurs récepteurs qui réagissaient fortement à un unique composé ou à un tout petit nombre de molécules. Ces récepteurs à spectre restreint nous intéressaient tout particulièrement : nous avons fait l'hypothèse que pour détecter un

LES AUTEURS



John CARLSON est professeur de biologie moléculaire, cellulaire et du développement à l'Université Yale. Allison CAREY, docteur en neurosciences de l'Université Yale, effectue un postdoctorat à l'Institut Pasteur, à Paris.

✓ BIBLIOGRAPHIE

A. F. Carey *et al.*, *Odorant Reception in the Malaria Mosquito *Anopheles gambiae**, *Nature*, vol. 464, pp. 66-71, 2010.

J.-M. Hougard, *Les moustiquaires imprégnées*, *Pour la Science*, n° 366, pp. 48-52, 2008.

Cl. Panosian Dunavan, *La lutte contre le paludisme*, *Pour la Science*, n° 343, pp. 42-48, 2006.

W. van der Goes van Naters et J. R. Carlson, *Insects as chemosensors of humans and crops*, *Nature*, vol. 444, pp. 302-307, 2006.

L. J. Zwiebel et W. Takken, *Olfactory regulation of mosquito-host interactions*, *Insect Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 34, n° 7, pp. 645-652, 2004.

✓ SUR LE WEB

Page de l'Organisation mondiale de la santé sur le paludisme : www.who.int/malaria/fr/

Photographies en microscopie électronique à balayage du système olfactif du moustique *Anopheles gambiae* : ScientificAmerican.com/jul2011/carlson

composé spécifique avec acuité – une substance signalant la proximité d'une source de sang, par exemple –, un moustique utilisait peut-être un récepteur dédié à la perception de ce composé. De fait, nous avons découvert que la plupart de ces récepteurs à spectre étroit répondent à des composants de la sueur humaine. Par exemple, le premier récepteur de moustique testé par E. Hallem dans le neurone vide – le récepteur qui a répondu de façon si intense au 4-méthylphénol – est de ce type. Sur les 110 composés odorants, seuls quelques autres excitent à ce point ce récepteur. Un autre récepteur a réagi très fortement et spécifiquement à l'1-octen-3-ol (octénol), que l'on retrouve à la fois dans l'odeur humaine et dans l'odeur animale. Il attire plusieurs espèces de moustiques, dont le *Culex pipiens*, répandu dans les jardins aux États-Unis et porteur du virus du Nil occidental. Certains pièges à moustiques utilisés par les particuliers dans les jardins diffusent cette substance.

Neutraliser le moustique en l'embrouillant

Ces résultats pourraient accélérer le développement de pièges et de produits anti-moustiques plus efficaces. Une méthode classique pour tester le pouvoir attractif de substances chimiques consiste à placer ces substances dans des pièges *in situ* et voir si elles attirent les moustiques. Toutefois, ce processus est lent et ne permet de tester qu'un nombre limité de composés chimiques. Les expériences classiques en laboratoire ont aussi leurs inconvénients. Souvent, elles consistent à enduire d'un composé le bras de volontaires, avant de l'insérer dans une boîte transparente contenant des dizaines de moustiques ; les substances qui repoussent les moustiques dans ce système sont alors envisagées comme produits antimoustiques.

Notre approche permet de tester un nombre de composés chimiques beaucoup plus important, ce qui augmente la probabilité de découvrir de nouvelles méthodes pour piéger ou éloigner les moustiques – qui plus est, sans avoir recours à des sujets humains. L. Zwiebel, par exemple, utilise des récepteurs olfactifs d'*Anopheles gambiae* exprimés dans des cellules cultivées en laboratoire. Des robots exposent ces cellules à des milliers de composés en