

# Usaimena, zentzumen ahaztu hori

*Josu Lopez-Gazpio\*, Esmeralda Millán*

Kimika Aplikatua Saila. Kimika Zientzien Fakultatea.  
Euskal Herriko Unibertsitatea (UPV/EHU)

\*josu.lopez@ehu.es

Jasoa: 2013-05-24

Onartua: 2013-07-01

**Laburpena:** Usaimen zentzumena uste duguna baino garrantzitsuagoa da gizakiontzat. Artikulu honetan usainen pertzeptioari eta usaimen zentzumenari buruzko oinarriko zenbait kontzeptu aztertuko dira. Molekula baten usaina bere ezaugarri fisikokimikoek finkatzen dute, adibidez, lurrunkortasunak, egitura kimikoak, egonkortasunak, eta abarrekoek. Ezaugarri horien arabera, molekulek usaimen-epitelioko kimiohartzaileekin duten elkarrekintza desberdina da. Usain-molekularen eta hartzailearen arteko elkarrekintza hainbat etapa dituen prozesuaren lehen pausoa da, zeina usainaren haute-mate kontzientearekin amaitzen den. Gainera, Egitura/Usain Erlazioak azaltzen dituzten bi teoria nagusiak azalduko dira laburki.

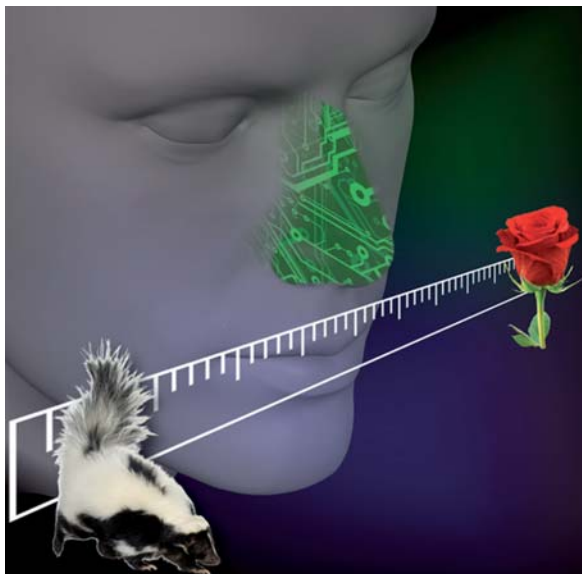
**Hitz gakoak:** Usaimena, molekula usaintsuak, usaimen-teoriak.

**Abstract:** The sense of smell is more important in humans than we suspect. In this paper some basic concepts of the olfactory perception and the sense of smell will be presented. The odor of a molecule is determined by some of its physicochemical properties, such as volatility, chemical structure, stability, etc. Depending on those characteristics, molecules interact in different ways with the chemoreceptors located in the olfactory epithelium. The odorant-receptor interaction is the first step of a cascade process which ends with the conscious perception of smell. Besides, the two main theories concerning the Structure-Odor Relationships will be briefly explained.

**Keywords:** Olfaction, odorous molecules, olfactory theories.

## 1. SARRERA

Usainek ahalmena daukate giza portaerak gidatzeko eta aldatzeko. Usain gozoak erlaxatu eta kiratsak berriz, ezinegona eragiten digu. Ez da harritzekoa; izan ere, dastamena eta usaimena gure zentzumen primitiboenak dira eta eginkizun garrantzitsua izan zuten giza espeziearen historian —espezieak lehen pausoak eman zituenean, bereziki—. Bi zentzumen horiek dira, hain zuzen ere, bizidunok inguruneari buruzko informazio kimikoa jasatzeko ditugun



**1. irudia.** Usaimen mekanismoa zentzumen konplexua da. Irudia: G. Brodsky eta N. Sobel (The Weizmann Institute), Wikimedia Commons.

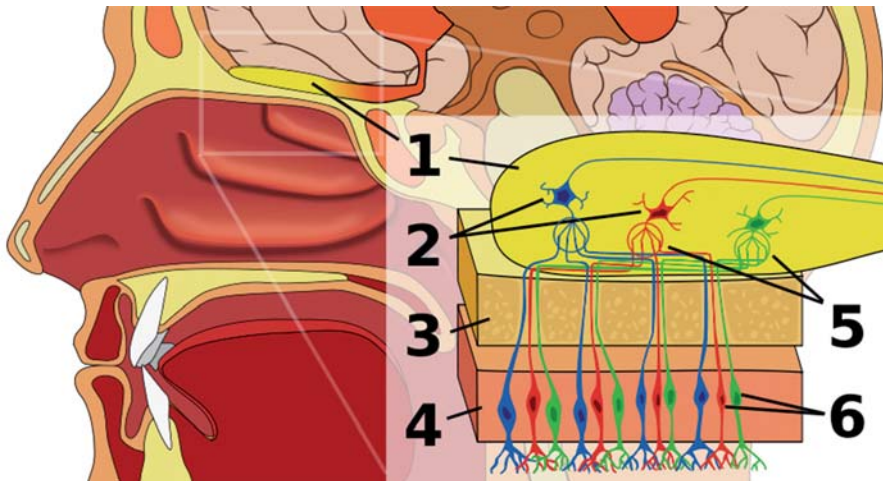
baliabideak. Egia da egungo gizakiontzat usaimenak ez duela hil ala biziko garrantzia eta, ondorioz, usaintzeko gaitasunaren zati handi bat galdu dugula. Hala ere, usaimenak uste ditugunak baino funtzio garrantzitsuagoak ditu eta, oharkabean bada ere, gure jokabideari eragin diezaioke (1. irudia).

## 2. USAINTEKO MEKANISMO KIMIKOA

Bizidunok milaka urtez eboluzionatu ondoren, mekanismo konplexuak garatu ditugu inguratzen gaituen sistemari buruzko informazioa jasotzeko: bost zentzumenak. Horietatik bi —usaimena eta dastamena— zentzumen kimikoak dira, datu kimikoak jasotzen dituztelako. Ingurunean dauden molekulek organismoan ditugun hartzaileak —kimiohartzaileak— aktibatzen dituzte, eta integratuta dauzkagun mekanismoen bidez kanpo estimulu kimikoak informazio ulergarri bihurtzen dira. Organismo primitiboek ere badituzte informazio kimikoa jasotzeko mekanismo arkaikoak eta, ziur asko, zentzumen horiek dira azkarren garatu zirenak. Zalantzarik gabe, inguruneari buruz eta ingurunean gertatzen diren aldaketei buruz informazioa jasotzeko mekanismo eraginkorrak dituen espezieak, bizirik irauteko aukera gehiago ditu tresna hori ez dutenek baino. Ondorioz, Naturak —hauespén naturala eta eboluzioa

medio—, mekanismo kimiohartzaileak garatu, egokitu eta findu ditu: usaimena da mekanismo horietako bat [1].

Espezie gehienek zentzumen kimikoak dituzte informazio-iturri nagusi gisa. Arau orokor horren salbuespen bakarra dira zenbait hegazti eta primate —gizakia kasu—, zentzumen nagusi gisa ikusmena dutenak. Hasi-eran esan dugun bezala, jakina da gizakion kasuan, eboluzionatu ahala usaintzeko gaitasun handia galdu dugula, zehazki esateko, uste da usaimenaren bi herenak galdu ditugula [2]. Usainen erregistroa oso zabala da, are gehiago gizakia 10.000 usain desberdin identifikatzeko gai dela kontuan hartzen badugu. Funtzio hori eraginkortasunez egin behar duenez, usaimen-sistemaren konplexutasuna immunitate-sistemaren konplexutasunaren parekoa dela ikusi da [3].



**2. irudia.** Giza usaimenaren sistema: 1) Usaimen-erraboila, 2) zelula mitralak, 3) hezurra, 4) usaimen-epitelioa, 5) glomeruluak eta 6) neurona usain-hartzaileak. Irudia: I. Icke, Wikimedia Commons.

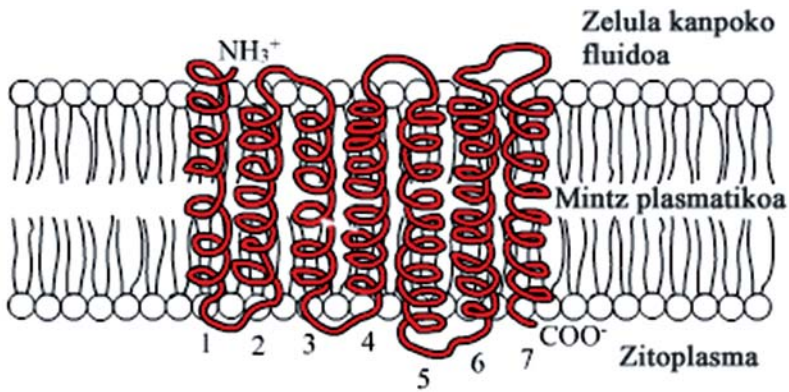
Beste alde batetik, usaimen mekanismoa ulertzeko jakin-min handia dago, horrek usainak neurtzeko emango digun gaitasuna dela-eta. Molekula batek duen usainaren izaera eta intentsitatea hainbat propietate fisikokimikoren ondorioa da: lurrunkortasuna, egitura kimikoa, egonkortasuna, gainazal-atxikidura, eta abar. Ezaugarri multzo hori zehatz kuantifikatzea benetan konplexua da. Gainera, normalean, hainbat osagai dituen nahaste baten usaina ez da banakako osagaien batuketa aritmetikoa. Horren ondorioz, oso zaila da —kasu askotan ezinezkoa— usainen sailkapena egitea. Normalean usainak beste usainekiko duten antzekotasunaren arabera sailkatzea da dugun aukera bakarra. Konplexutasun horien azalpena usaimenaren ezauga-

rrietan bilatu behar da, hain zuzen ere usaimen mekanismoaren eta usain-seinaleen neuroprozesamenduaren bide bihurrietan. Usaimenaren fisiologia eta biokimika ulertzen badugu, hainbat konposatuk —koloniek, perfumeeek, eta abarrek— gizakiongan duten eragina ulertu ahal izango dugu.

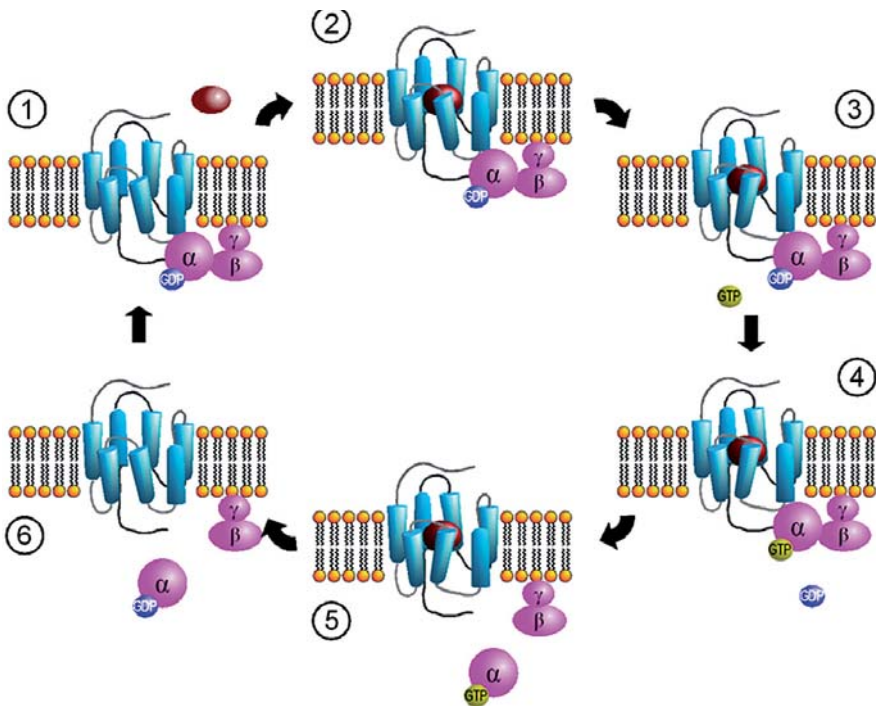
Zer gertatzen ote da aireak barreiatutako molekulak gure sudurrera iristen direnean (2. irudia)? Airean arnasten dugunean molekula kopuru izugarria iristen zaigu sudur hobietara, eta, arnasten dugun bakoitzean, usaintzen ditugu. Molekula horien usaina atzemateko prozesuaren lehen urratsean, parte hartzen dute usaimen-epitelioak sudur hobietan jariatzen duen muki-mintzak eta epitelio azpiko geruzak, ehun konektiboz osatuak. Gizakion kasuan, usaimen-epitelioak 10 cm<sup>2</sup>-ko azalera du —txakurrek, esaterako, 35-169 cm<sup>2</sup>-ko azalera epitelioa dute, arrazaren arabera— eta 100-200 µm-ko lodiera [4]. Muki-mintzak, berriz, 35 µm-ko lodiera du eta 1-6 cm/min fluxuan mugitzen da. Usaimen-epitelioa milaka zelulaz osatuta dago, eta zelula horien funtzioa neurona usain-hartzaileak eta haien zat euskarri izango diren zelulak sortzea da. Neurona hartzaileek zilioz osatutako konkorrak osatzen dituzte eta usain-molekulek puntu horietara iritsi behar dute, hain zuzen ere. Molekulen garraioan ezinbesteko egitekoa dute OBP (Odor Binding Protein) deritzen proteina lotzaileak, nahiz eta OBPe funtzioa oraingoz guztiz ulertzen ez den. OBP proteinak 15-20 kDa inguruko tamaina dute eta muki-mintzean daude, 1-2 mM kontzentrazioan [5]. Dirudienez, proteina horien funtzioa molekula lurrunkorrak zilioetara eramatea da, bertan dauden neuronon proteina-hartzaileekin kontaktuan jar daitezten. Ugaztunen kasuan OBP proteinen eta usain-molekulen arteko elkarrekintzari buruzko azterketa sakonagoa bibliografian aurki daiteke [6].

Proteina usain-hartzaileak (Olfactory Receptor, OR) neurotransmisoreekin harremanetan dauden hartzaileen multzoko proteinak dira. OR proteinak proteina talde handi eta garrantzitsu batekoak dira: G-Proteinei Akoplatutako Proteina Hartzaile deritzenak, hain zuzen ere (G-Protein-Coupled Receptor, GPCR). Proteina horien garrantziaz jabetzeko, jakin behar dugu izaki eukariotikoen genomaren % 30a GPCR proteinen kodifikazioarekin harremanetan dagoela eta, are gehiago, usaimen-zentzumenaren parte diren OR proteinek genoma eukariotikoaren % 4a osatzen dutela [7]. Gizakiok 347 OR desberdin ditugu [1,8], ugaztun gehienek dituztenak baino gutxiago —1.000 inguru—. GPCR motako proteina horiek neurona-hartzaileen zelulamintzean daude eta usain-molekulak antzematen dituzte. Funtzio hori betetzeko zazpi azpiunitatez osatutako egitura kimikoa dute (3. irudia).

Molekula horien eta GPCR proteinen arteko elkarrekintzak G-proteinak aktibatzen dituzte eta, aldi berean, azken horiek adenilato ziklasa entzima (Adenylate Cyclase, AC) aktibatzen dute. Gizakion kasuan, G-proteinak heterotrimerikoak dira, alegia, hiru azpiunitatez osatuta daude ( $\alpha$ ,  $\beta$  eta  $\gamma$ ). GPCR hartzailearen azpiunitateek konformazioa aldatzen dute eta horrek G-proteinaren  $\alpha$  azpiunitatea disoziatzen du beste bi azpiunitateetatik (4. irudia).

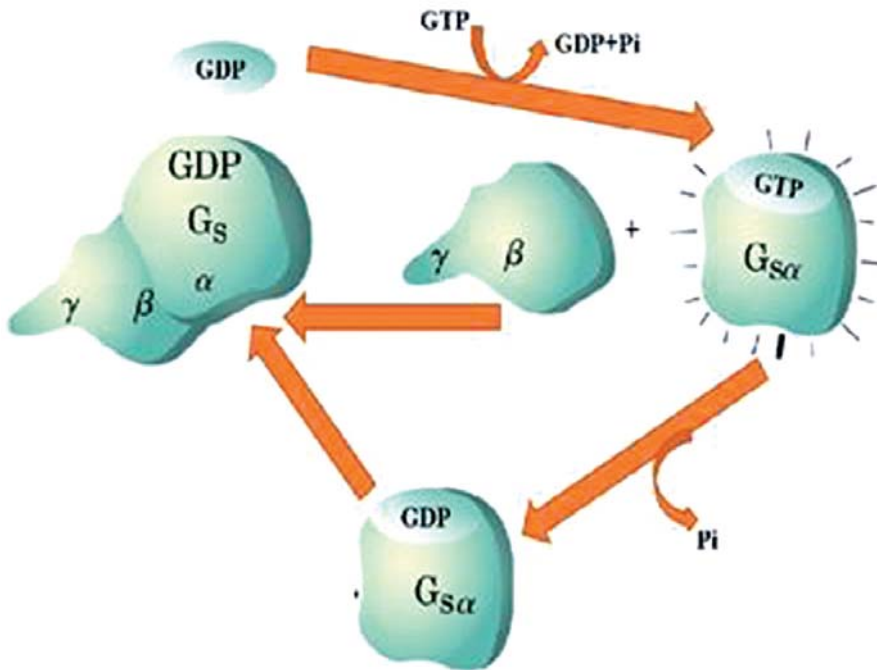


**3. irudia.** GPCR proteina osatzen duten zazpi azpiunitateak. Irudia: domeinu publikoan.



**4. irudia.** G-proteinen aktibazio mekanismoaren zikloa. Mintzean dagoen GPCR hartzailearen zazpi azpiunitateak ikusten dira, eta GTP/GDP molekulek duten funtzioa. Aktibazioaren amaieran (5)  $\alpha$  azpiunitate aktibatua askatzen da. AC entzima aktibatu ondoren, azpiunitate hori egoera desaktibatura itzultzen da (6) eta zikloa beriz has daiteke. Irudia: S. Jähnichen, Wikimedia Commons.

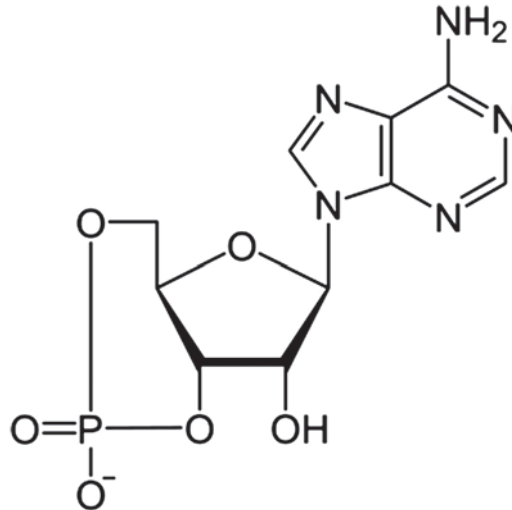
G-proteinaren aktibazio mekanismoan GTP (Guanosin Trifosfatoa) eta GDP (Guanosin Difosfatoa) molekulek ere parte hartzen dute. Hain zuzen ere, G-proteinaren  $\alpha$  azpiunitatea da AC entzima aktibatzen duena. Jakina, G-proteina heterotrimerikoen aktibazio mekanismoak ñabar-dura asko ditu (5. irudia) eta honen helburuetatik at dago horiek guztiak azaltzea artikulu: hori egin nahi duenak bibliografia espezifikora jo dezake [9-11].



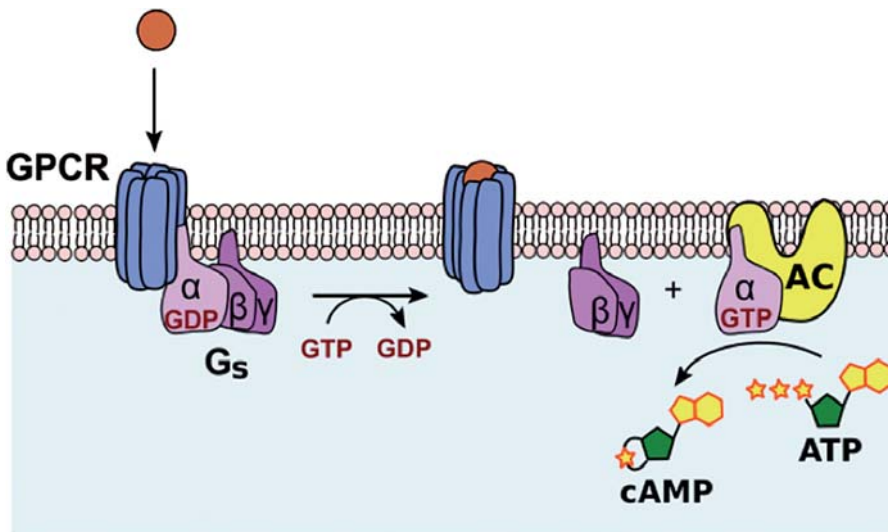
**5. irudia.** G-proteina heterotrimerikoen aktibazio zikloa eta mekanismoan  $GTP \leftrightarrow GDP + \text{Pez-org.}$  Erreakzioak duen funtzioa. I pausoan aktibatutako G-proteina ikus daiteke (4. Irudiko 5. pausoarekin bat eginez). Irudia: domeinu publikoan.

G-proteinak aktibatu ondoren, adenilato ziklasak adenosin monofosfato ziklikoa (Cyclic Adenosine Monophosphate, cAMP) sintetizatzen du (6. irudia), horretarako adenosin trifosfatoa erabiliz (Adenosine Triphosphate, ATP). cAMP bigarren mailako mezularia da eta, hortaz, parte hartzen du zelula barneko seinale-transdukzioan (7. irudia).



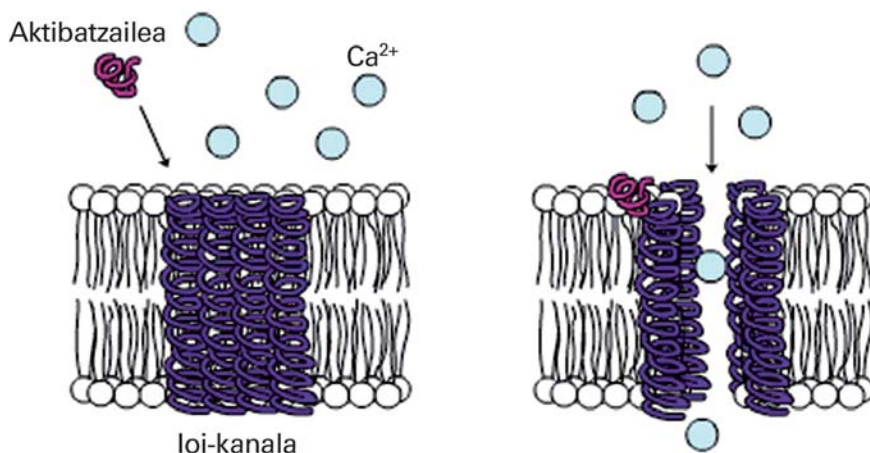


**6. irudia.** Adenosin monofosfato ziklikoaren egitura kimikoa. Irudia: domeinu publikoan.



**7. irudia.** Adenilato ziklasaren (AC) aktibazioa eta G-proteinaren funtzioa. Usain-molekulak aktibatutako GPCR hartzailea ere ikusten da zelula-mintzean. Irudia: T. Nakane, Wikimedia Commons.

cAMPren menpeko mekanismo horren ondorioz, zelula-mintzean dauden ioi-kanal deritzen proteinek (8. irudia) aldaketa konformazionalak jasaten dituzte. Ioi-kanal horiek mintzaren alde batetik bestera dagoen ioi-fluxua kontrolatzen dute —nagusiki,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  eta  $\text{Cl}^-$  ioiak—, eta cAMPren eraginez gradiente elektrokimikoa sortzen dute —20 mV ingurukoa—. Azkenik, seinale elektrokimiko hori neurona-hartzaileen axoietatik usaimen-errabilera (2. irudia) transmititzen da [3,12].



**8. irudia.** Ioi-kanalen funtzionamendu mekanismoa. Ioiak zelula-mintza zeharkatzen dutenean sortzen da gradiente elektrokimikoa, seinale moduan transmititzen dena. Irudia: domeinu publikoan.

Puntu honetara iritsita, labur dezagun usaimen mekanismoa lau pausotan:

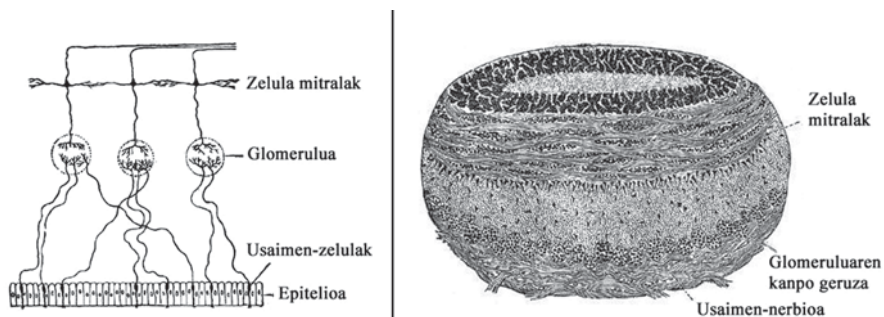
- I. Usain-molekulen garraioa GPCR hartzaileetara (OR hartzaileak): difusioz eta garraio aktiboz OBP proteinei esker.
- II. Molekula horien eta OR hartzaileen arteko elkarrekintza.
- III. Elkarrekintza horren ondorioz seinale elektrokimikoa sortzea, G-proteinei, adenilato ziklasari eta ioi-kanalei esker, besteak beste.
- IV. Sortutako seinalearen interpretazioa.

Orain arte lehen hiru pausoez aritu gara, baina, agian garrantzitsuena den azken pausoa aztertu behar dugu, alegia, usain-molekulak sortutako seinale elektrokimikoa nola aldatzen den guk ulertzeko moduko informazioa.



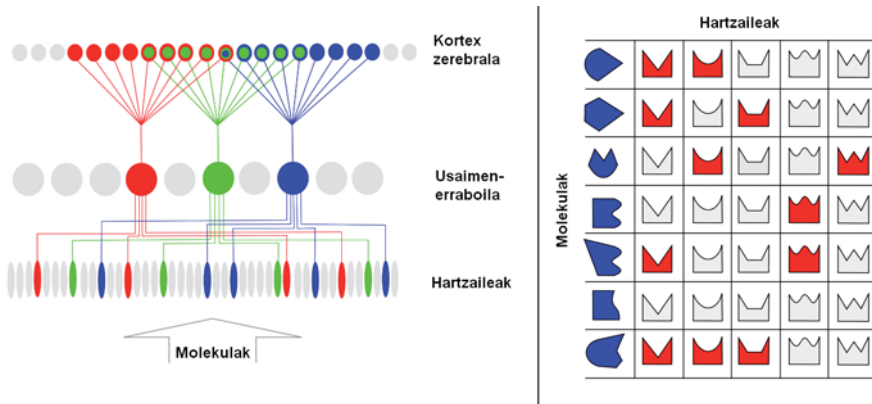
### 3. INFORMAZIO ELEKTROKIMIKOAREN INTERPRETAZIOA

Usaimen-erraboilean glomerulu deritzen egitura esferikoak daude (9. irudia) eta, horietara iristen dira neurona-hartzaileetan sortzen diren seinale elektrokimikoak. Glomerulu kopurua oso aldakorra da espezie bate-tik bestera: gizakion kasuan, 2000 inguru ditugula uste da [13]. Glomerulu-tara hainbat hartzailetan jasotako seinaleak iristen dira —milaka seinale glomerulu bakoitzeko— eta, bertan, aktibitate patroi bat bezala prozesatzen dira. Hartara, usain bakoitza seinale-multzo baten modura jaso daiteke eta seinale hori zelula mitraletara bidaltzen da. Azkenik, informazio kimikoa talamora eta hipotalamora iristen da. Garunaren zati horiek emozioak, sentimenduak eta senak kontrolatzen dituzte, eta hori gutxi balitz, memoriaren edukiak eta hormonak askatzeko prozesuak ere kontrolatzen dituzte. Azkenik tratatutako informazioa garun-kortexera bidaltzen da eta, orduan, kontziente bihurtzen da. Gainera, aipatutako prozesu horretaz gain, usain-molekulen % 60ak sudur hobiak estaltzen dituen nerbio trigeminoa ere aktibatzen da. Hori ere molekulak duen usainaren beste informazio-iturri bat da.



**9. irudia.** Zelula-hartzaileak, glomeruluak eta zelula mitralak (ezkerrean). Glomerulu baten sekzioa (eskuinean). Irudia: Gray's Anatomy, domeinu publikoan.

Usaimenaren mekanismoa azaldu ondoren, argiago ikus dezakegu zer-gatik esaten den usainak izaera konbinatorioa duela, alegia, molekula baten usaina ez dela hartzaile bakarrarekin duen elkarrekintzaren araberakoa. Kortexera iritsi den seinale patroi bat da usaina, hainbat hartzailetan izandako elkarrekintzaren informazioa duena. Milioika zelula hartzaile ditugu sudur hobietan eta, hartzaile-mota bakoitzak usain-molekula askorekin elkarrekintza izan dezakeen bezala, usain-molekula bakoitzak hartzaile asko aktiba ditzake (10. irudia).



**10. irudia.** Usainen hartze mekanismoa (ezkerrean) eta usain-molekula/neurona-hartzaile elkarrekintzaren eskema sinplifikatua (eskuinean). Irudia: domeinu publikoan.

Molekula bakoitzak ahalmena dauka hartzaile multzo bat aktibatzeko, eta gainera, intentsitate desberdineko elkarrekintza gerta daiteke: horrek guztiak sortzen du molekularen usain kontzientea. Metafora eder baten bidez azalduz, molekula batek hartzaileekin duen elkarrekintza pianoaren teklak jotzarekin alderatuko bagenu, molekula horrek sortzen duen usain kontzientea sinfonia baten parekoa litzateke.

Jakina, usaimenaren antolaketa azaltzea ez da lan erraza izan. L. Buck eta R. Axel izan ziren mekanismo hori azaltzeko aurrerapauso handienetakoak eman zituzten ikerlariak eta, hori gutxi balitz, OR proteinak aurkitu zituzten [14]. Arrazoi horiek direla eta, 2004an Medikuntza eta Fisiologiako Nobel Saria jaso zuten [15].

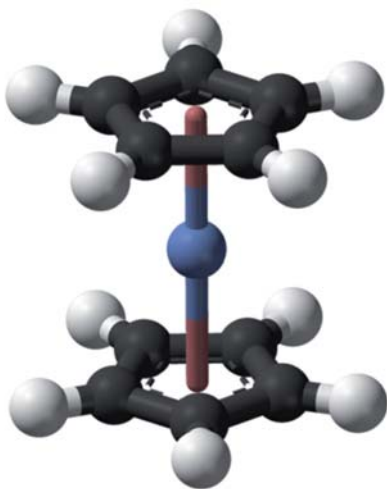
#### 4. MOLEKULAK ETA USAINAK

Azaldu dugunaren ondoren, OR proteinetan erantzuna sortzeko ahalmena duen edozein molekula usain-molekula dela esan dezakegu. Arnasten den airean ppm (milioikobeste, parts per million) edo ppb (bilioikobeste, parts per billion) kontzentrazioan dauden molekulak antzeman daitezke, nahiz eta usain daitekeen kontzentrazio muga hori molekularen, banakoaren eta espeziearen menpekoa den.

Beste alde batetik, oso zaila da —ezinezkoa, agian— molekula baten usaina zein izango den jakitea edo auresatea. Pentsa dezagun, esaterako, sintetizatu berri den konposatu baten usaina auresateko ahalmenak izango lukeen interes zientifikoan eta ekonomikoan. Molekula baten egitura kimi-

koa eta sortzen duen usaina azaltzeko Egitura/Usain Erlazioak (Structure-Odor Relationship, SOR) erabiltzen dira. Zenbait teoria proposatu badira ere, egun bi SOR teoria gailendu dira: Formaren teoria [16-19] eta molekula-bibrazioen teoria [20-22].

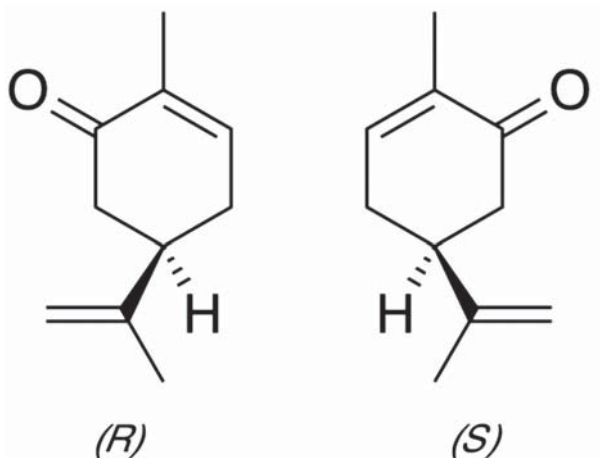
**Formaren teoria** molekulak duen itxuran oinarritzen da, alegia, H. E. Fischerrek proposatutako «giltza eta sarraila» erako mekanismoan [23], entzimen eta substratuen arteko elkarrekintza gertatzen den antzeko eran. Teoria horren arabera, molekulek badituzte odotopo edo osmoforo deritzen taldeak —giltzak— eta talde horiek ahalmena dute hartzaileak —sarrailak— aktibatzeko. Horiek nagusiki elkarrekintza elektrostatikokoan oinarritutakoak dira eta, hortaz, molekula baten usainaren intentsitatea elkarrekintza horien sendotasunaren arabekoak izango dira.



**11. irudia.** Metalozenoen egitura: Ferrozenoaren kasuan erdialdeko atomoa burdina da eta, nikelozenoaren kasuan nikela. Irudia: domeinu publikoan.

Odotopoen teoria biologian askotan gertatzen den mekanismoan oinarritzen den arren, huts egiten du zenbait kasutan, adibidez, metalozenoen usaina azaltzerakoan. Ferrozenoa  $-\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2-$  eta nikelozenoa  $-\text{Ni}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2-$  egitura kimiko bereko molekulak dira (11. irudia), baina, beraien usaina desberdina da. Bi molekula horien arteko desberdintasunak bibrazio-espektroan agertzen direnez, horien usaina desberdina izatea molekula-bibrazioen teoriaren bidez azal daiteke.

**Molekula-bibrazioen teoriaren** arabera, sudurra eta usaimen mekanismoa bibrazio-espektroskopia batekin aldera daiteke, hau da, molekulen bibrazio-espektroak finkatzen du beraien usaina. Konposatuak dituen bibrazio-frekuentzien konbinazioa hatz-marka baten modukoa da eta, horrek bere usaina deskribatzen du. Molekula-bibrazioen teoriak ere huts egiten du zenbait molekularen usaina azaltzerakoan. Esaterako, enantiomeroek —elkarren arten ispilu-irudiak diren molekulek— bibrazio-espektro berdina izaten dute, baina, kasu batzuetan usain edo usain-intentsitate desberdinak dituzte (12. irudia). Usainaren hartzaileak enantiomeroak bereizteko ahalmena izan dezaketenez, formaren teoriaren bidez ondo uler daiteke enantiomeroen usaina desberdina izatea.



**12. irudia.** R-Karbona eta S-Karbona enantiomeroak dira eta usain desberdinak dituzte, menda usaina eta kumino usaina, hurrenez hurren. Irudia: domeinu publikoan.

## 5. ETORKIZUNeko ERRONKAK

Molekulen usainen iragarpenari dagokionez, zientzia-komunitateari gogorragoa egiten zaio molekula-bibrazioaren teoria onartzea, zailagoa izan delako azaltzen diren hipotesiak frogatzea. Jakin-mina duen irakurle orok, bibliografian aurki dezake teoria baten eta bestearen aldeko eta aurkako argudio gehiagoren azterketa sakonagoa [8,24,25]. Dena den, agian bi teoria horiek osagarriak izan daitezke usain-molekulen eta OR hartzaileen arteko elkarrekintza konplexuak ulertzerakoan. Azken urteetan beste zenbait teoria ere proposatu dira, esaterako, 2012an argitaratu berri da usainaren me-

kanismoari buruzko berrikuspen sakona [26]. Bertan usaimena ikuspuntu elektrokimikotik aztertzen da, eta teoria elektrokimikoaren oinarriak kontuan hartuz. formaren teoriak nahiz molekula-bibrazioen teoriak dituzten hutsuneak azal daitezkeela proposatzen da. Teoria berri hori etorkizuneko erronka interesgarria izan daiteke usaimenaren —eta dastamenaren— ulertuntzan [27,28].

Izan ere, formaren teoriak nahiz molekula-bibrazioen teoriak atomo talde jakin batek usain batekin duen erlazio estatistikoa ematen du, alegia, talde berri bat sintetizatzen denean izango duen usainaren iragarpena probabilitate huts bezala adierazten du. Eredu estatistikoak lagungarriak diren arren, egun ezin da aurrean zein izango den laborategian sintetizatuko dugun molekula berriaren usaina. Egun, eta etorkizunari begira, interes handiko ikerketak egiten ari dira, esaterako, usain-molekula berrien sintesian [29], molekulen usaina azaltzeko ereduak proposamenean [30,31] edo gizakion usaimen mekanismoa imitatuko duten sudur elektronikoen garapenean [32,33].

Zientziaren etorkizuneko erronka garrantzitsua da, beraz, usainaren mekanismoaren ñabardura guztiak ulertzea eta, informazio hori eskuragarri dugunean, molekula berrien usaina aurrean ahal izatea. Horrela usain-molekula berriak arrazoizko eran ulertu, diseinatu eta sintetizatu ahal izango dira.

## 6. BIBLIOGRAFIA

- [1] SELL, C. 2006. «Chemoreception». In SELL, C. (Ed.). *The Chemistry of Fragrances*. The Royal Society of Chemistry, Cambridge.
- [2] GILAD, Y., MAN, O., PÄÄBO, S. eta LANCET, D. 2003. «Human Specific Loss of Olfactory Receptor Genes». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **100**, 3324-3327.
- [3] HATT, H. 2005. «Molecular and Cellular Basis of Human Olfaction». In KRAFT, P., SWIFT, K.A.D. (Ed.). *Perspectives in Flavor and Fragrance Research*, Wiley-VCH, Weinheim.
- [4] ISSEL-TARVER, L. eta RINE, J. 1997. «The Evolution of Mammalian Olfactory Receptor Genes». *Genetics*, **145**, 185-195.
- [5] WHITE, S.A., BRIAND, L., SCOTT, D.J. eta BORYSIK, A.J. 2009. «Structure of Rat Odorant-Binding Protein OBP1 at 1.6 Å Resolution». *Acta Crystallographica*, **65**, 403-410.
- [6] BORYSIK, A.J., BRIAND, L., TAYLOR, A.J. eta SCOTT, D.J. 2010. «Rapid Odorant Release in Mammalian Odour Binding Proteins Facilitates their Temporal Coupling to Odorant Signals». *Journal of Molecular Biology*, **404**, 372-380.
- [7] FIRESTEIN, S. 2001. «How the Olfactory System Makes Sense of Scents». *Nature*, **413**, 211-218.

- [8] KRAFT, P. 2005. «“Brain Aided” Musk Design». In KRAFT, P., SWIFT, K.A.D. (Ed.). *Perspectives in Flavor and Fragrance Research*, Wiley-VCH, Weinheim.
- [9] EBRAHIMI, F.A. eta CHESS, A. 1998. «Olfactory G Proteins: Simple and Complex Signal Transduction». *Current Biology*, **8**, R431-R433.
- [10] BREER, H. 2003. «Olfactory Receptors: Molecular Basis for Recognition and Discrimination of Odors». *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, **377**, 427-433.
- [11] KATO, A. eta TOUHARA, K. 2009. «Mammalian Olfactory Receptors: Pharmacology, G Protein Coupling and Desensitization». *Cellular and Molecular Life Sciences*, **66**, 3743-3753.
- [12] RAMING, K., KRIEGER, J., BOEKHOFF, I., KUBICK, S., BAUMSTARK, C. eta BREER, H. 1993. «Cloning and Expression of Odorant Receptors». *Nature*, **361**, 353-356.
- [13] ZOU, D.-J., CHESLER, A. eta FIRESTEIN, S. 2009. «How the Olfactory Bulb Got its Glomeruli: A just so Story?». *Nature Reviews Neuroscience*, **10**, 611-618.
- [14] BUCK, A. eta AXEL, R. 1991. «A Novel Multigene Family may Encode Odorant Receptors: A Molecular Basis for Odor Recognition». *Cell*, **65**, 175-187.
- [15] THE NOBEL FOUNDATION. 2013. Informazio osagarria: [www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/2004/](http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2004/)
- [16] AMOORE, J.E. 1970. *Molecular Basis of Odor*. Thomas, C.C., Springfield, Illinois.
- [17] MORI, K. eta SHEPHERD, G.M. 1994. «Emerging Principles of Molecular Signal Processing by Mitral/Tufted Cells in the Olfactory Bulb». *Seminars in Cell Biology*, **5**, 65-74.
- [18] KRAFT, P., BAJGROWICZ, J.A., DENIS, C. eta FRÁTER, G. 2000. «Odds and Trends: Recent Developments in the Chemistry of Odorants». *Angewandte Chemie International Edition*, **39**, 2980-3010.
- [19] ROSSITER, K.J. 1996. «Structure-Odor Relationships». *Chemical Reviews*, **96**, 3201-3240.
- [20] DYSON, G.M. 1938. *The Scientific Basis of Odor*. Chemistry & Industry, London.
- [21] WRIGHT, R.H. *The Sense of Smell*. CRCpress, Boca Raton, Florida.
- [22] TURIN, L. 1996. «A Spectroscopic Mechanism for Primary Olfactory Reception». *Chemical Senses*, **21**, 773-791.
- [23] LICHTENTHALER, F.W. 1995. «100 Years “Schlüssel-Schloss-Prinzip”»: What Made Emil Fischer Use this Analogy?». *Angewandte Chemie International Edition*, **33**, 2364-2374.
- [24] TURIN, L. eta YOSHII, F. 2003. «Structure-Odor Relationships: A Modern Perspective». In DOTY, R.L. (Ed.). *Handbook of Olfaction and Gustation*, Marcel Dekker, New York.
- [25] TURIN, L. 2005. «Rational Odorant Design». In ROWE, D.J. (Ed.). *Chemistry and Technology of Flavors and Fragrances*, Blackwell Publishing Ltd., Oxford.



- [26] KOVACIC, P. 2012. «Mechanism of smell: Electrochemistry, Receptors and Cell Signaling». *Journal of Electrostatics*, **70**, 1-6.
- [27] HADDAD, R., LAPID, H., HAREL, D. eta SOBEL, N. 2008. «Measuring smells». *Current Opinions in Neurobiology*, **18**, 438-444.
- [28] KOVACIC, P. eta SOMANATHAN, R. 2012. «Mechanism of Taste: Electrochemistry, Receptors and Signal Transduction». *Journal of Electrostatics*, **70**, 7-14.
- [29] HERRMANN, A. eta BIRKBECK, A.A. 2010. «Challenges in the Synthesis of Natural and Non-Natural Volatiles». In HERRMANN, A. (Ed.). *The Chemistry and Biology of Volatiles*, John Wiley & Sons Ltd., Chichester, UK.
- [30] LUPARIA, M., LEGNANI, L., PORTA, A., ZANONI, G., TOMA, L. eta VIDARI G. 2009. «Enantioselective Synthesis and Olfactory Evaluation of Bicyclic  $\alpha$ - and  $\gamma$ -Ionone Derivatives: The 3D Arrangement of Key Molecular Features Relevant to the Violet Odor of Ionones». *The Journal of Organic Chemistry*, **74**, 7100-7110.
- [31] TEIXEIRA, M.A., RODRÍGUEZ, O., eta RODRIGUES, A.E. 2010. «The Perception of Fragrance Mixtures: A Comparison of Odor Intensity Models». *American Institute of Chemical Engineers Journal*, **56**, 1090-1106.
- [32] LEE, S.H., KWON, O.S., SONG, H.S., PARK, S.J., SUNG, J.H., JANG, J. eta PARK, T.H. 2012. «Mimicking the Human Smell Sensing Mechanism with an Artificial Nose Platform». *Biomaterials*, **33**, 1722-1729.
- [33] SMYTH, H. eta COZZOLINO, D. 2012. «Instrumental Methods (Spectroscopy, Electronic Nose, and Tongue) as Tools to Predict Taste and Aroma in Beverages: Advantages and Limitations». *Chemical Reviews*, **113**, 1429-1440.