

GALLICA BIOLOGICA ACTA

publiés sous la direction de P. Gavaudan
*Directeur du Service de Biologie
des Services Chimiques de l'Etat*

VOL. 1 FASC. 2 JUIN 1948

S O M M A I R E

Articles originaux.

- S. Bazin** : Etude de la pénétration de diverses substances chimiques dans le système vacuolaire de « Chara » p. 107
- P. Gavaudan et H. Poussel** : Remarques sur les théories de la cancérisation chimique p. 111
- H. Poussel** : Sur les mécanismes des actions toxiques de l'hexachlorocyclohexane γ p. 114
- P. Gavaudan, H. Vogel et G. Debraux** : Etudes des propriétés rhizogènes de la β lactone de l'acide β isopropylmalonique p. 120
- G. Brebion et P. Gavaudan** : Etude de la photosynthèse des plantes aériennes par la méthode de Warburg p. 124
- G. Debraux** : Recherches sur les feuilles isolées en survie. p. 131
- G. Debraux et P. Gavaudan** : Recherches sur la prophylaxie du mildiou de la vigne par les composés organiques p. 138
- P. Gavaudan, G. Brebion, H. Poussel et M. P. Schutzenberger** : Etude pharmacodynamique des chimiorécepteurs de l'olfaction; (1) Principes et méthodes d'une étude thermodynamique de l'olfaction p. 147
- P. Gavaudan, H. Poussel et M. P. Schützenberger** : Etude pharmacodynamique des chimiorécepteurs de l'olfaction; (2) L'étude thermodynamique des séries homologues et les théories de l'olfaction p. 167
- N. Koboziëff et N. A. Pomriaskinsky-Koboziëff** : Possibilité de sélection sur l'anomalie de l'oreille externe chez la souris. p. 184
- M. Schutzenberger** : Remarques sur les relations aléatoires d'ordre p. 187

Revue générale.

- P. Gavaudan** : Echanges de matériaux figurés entre noyau et cytoplasme..... p. 205
-

LIBRAIRIE LE FRANÇOIS
91, Boulevard Saint-Germain - PARIS

**Étude pharmacodynamique des
chimiorécepteurs de l'olfaction.**

(II) *L'étude thermodynamique des séries homologues
et les théories de l'olfaction*

par P. GAVAUDAN, H. POUSSEL et M. P. SCHÜTZENBERGER.

On étudie dans ce travail les variations du seuil sensoriel dans les séries homologues en essayant de tirer les conséquences que comportent ces constatations vis-à-vis des théories de l'olfaction. Le problème de l'olfaction est considéré comme un problème pharmacodynamique ordinaire.

Nous examinerons dans ce travail les premiers résultats que nous avons obtenus dans nos recherches sur l'olfaction en appliquant la notion d'activité thermodynamique à l'expression des seuils selon les principes et les méthodes décrites dans le précédent travail (*).

Nous avons choisi les séries homologues comme premier objet d'étude parce que les variations des propriétés physiques et physiologiques sont également bien connues dans les composés de cette catégorie. On peut ainsi espérer mettre plus facilement en évidence, si elles existent, des relations entre les propriétés physiques des molécules et les conditions du déclenchement de la sensation odorante. Comme les odeurs des divers termes des séries sont assez différentes et que le problème du seuil doit être plus ou moins lié à celui de la qualité sensorielle, dans ce dernier domaine également la

(*) Voir : ce journal p. 147 et bibliographie n° (34).

connaissance de la variation des propriétés physiques pourra être utile.

Les variations du pouvoir odorant dans les séries homologues ont déjà retenu l'attention de divers auteurs et certains d'entre eux ont tenté de trouver l'explication de ce fait.

PASSY (1) avait signalé une oscillation du pouvoir odorant dans la série des acides gras. BACKMAN (18) a insisté sur la variation du pouvoir odorant dans la série des alcools. Les alcools méthylique et éthylique sont bien solubles dans l'eau, mais peu dans les lipoïdes, inversement, l'alcool cétylique, soluble dans les lipoïdes, est pratiquement insoluble dans l'eau et est inodore. Les termes intermédiaires, tels que l'alcool butylique, ont des odeurs puissantes et sont solubles à la fois dans l'eau et les lipoïdes. D'après BACKMAN la solubilité dans l'eau et les lipoïdes sont toutes deux nécessaires au conditionnement du pouvoir odorant. Notons que le terme de solubilité dans les lipoïdes est assez vague, car la solubilité des alcools présente de grandes différences selon le type de lipoïdes. Si l'alcool méthylique est très peu soluble dans l'huile d'olive, il est au contraire miscible en toutes proportions à l'alcool oléique (solvant choisi par MEYER et HEMMI (4) dans leurs travaux sur la théorie lipoïdique de la narcose). Mais il est fort possible que la remarque de BACKMAN soit exacte et présente un intérêt. On peut en effet concevoir une spécificité des lipoïdes solvants dans lesquels les différents alcools n'auraient qu'une solubilité limitée. Des considérations analogues peuvent s'appliquer aux acides gras. Une variation s'observe également dans la série des carbures saturés où l'odeur apparaît vers le 4^e ou 5^e terme, devient très puissante au 8^e terme (odeur de pétrole) et s'atténue pour les paraffines supérieures.

Mais nous n'anticiperons pas sur les explications possibles des variations du pouvoir odorant dans les séries homologues.

Nous avons étudié 3 alcools normaux et nous avons trouvé les seuils suivants (exprimés en activités thermodynamiques) :

C ₁	1.000×10^{-6}
C ₄	6×10^{-6}
C ₆	30×10^{-6}

Comme on le voit, l'activité thermodynamique seuil diminue considérablement de l'alcool méthylique à l'alcool bu-

tylique puis augmente légèrement (environ 5 à 10 fois plus forte) pour l'alcool octylique.

Nous rapprocherons tout d'abord nos résultats de ceux obtenus par PASSY (1) dans la série des alcools. Mais malheureusement notre comparaison ne peut porter que sur la portion de la série homologue qui va de C_1 à C_5 , car PASSY n'a pas étudié l'alcool octylique normal primaire. Néanmoins cette simple confrontation est déjà intéressante car elle révèle une concordance des résultats. Nous avons transcrit ici les résultats de PASSY en calculant les activités thermodynamiques d'après les concentrations en poids par litre d'air indiquées par l'auteur et la tension de vapeur des différents alcools.

	C en gr/L	M C en M. gr./L	p	p_0	$a = \frac{p}{p_0}$	
méthyl	0,001	32	0,00003	0,54	95	0,005
éthyl	0,00025	46	0,0000054	0,09	44	0,002
propyl	0,000010	60	0,00000016	0,002	14	0,00014
butyl	0,000001	74	0,000000013	0,0002	4,4	0,000045
amyl	0,000001	88	0,000000011	0,0002	2,8	0,00007

Bien que la valeur de l'activité seuil de l'alcool butylique soit 10 fois plus élevée que celle que nous avons admise, on constate que les valeurs seuils d'activité calculables d'après les résultats de PASSY varient dans le même sens que dans nos propres essais. Dans les deux séries d'expérience l'activité thermodynamique diminue considérablement du terme C_1 au terme C_4 . D'après les résultats de PASSY cette diminution doit cesser en passant du terme C_5 au terme C_6 . Ce point sera d'ailleurs vérifié plus tard par nous.

PASSY (2), nous l'avons déjà dit, avait noté la forme oscillante de la courbe du pouvoir odorant dans la série des acides gras ; mais les résultats de cet auteur ont été exprimés en concentrations en poids par litre d'air. Il nous a paru intéressant de calculer les activités thermodynamiques correspondantes. Nous n'avons pas trouvé dans les tables de constantes la tension de vapeur de l'acide décylrique à 20°. Mais la tension de vapeur des acides gras varie pour les premiers termes d'un

$$\text{facteur environ égal à : } \frac{P_{on}}{P_{on+1}} = 3$$

selon une règle analogue à la règle de TRAUBE.

Supposant qu'il en était de même pour les acides à nombre d'atomes de carbone plus élevé, nous avons extrapolé la valeur de la tension de vapeur de l'acide décylique, en admettant pour nous mettre à l'abri d'une erreur par excès dans l'évaluation de la constante, qu'à partir du terme en C_4 le quotient de la tension de vapeur d'un terme par celle du suivant est seulement égal à 2, ce qui est un minimum.

	M	P_0	Concentration pour 1.000	p	P/ P_0
formique	46	33	0,000025	0,0099	0,0003
acétique	60	11,7	0,000005	0,00152	0,00012
butyrique	88	0,75	0,000000004	0,000000208	$0,27 \times 10^{-7}$
décylique	172	0,01	0,00000005	0,000005	0,0005

Comme dans le cas des alcools l'activité thermodynamique diminue du terme en C_1 au terme en C_4 puis remonte puisqu'elle se trouve, vers le terme en C_{10} , du même ordre de grandeur que pour le terme en C_1 .

On doit faire deux remarques relatives aux valeurs d'activité thermodynamique seuils déclenchant la sensation olfactive :

1° Ces valeurs peuvent être très basses : dans le cas de l'alcool butylique l'activité narcotique est d'environ 50.000 fois plus forte que l'activité seuil déclenchant la sensation olfactive (0,038 contre 0,000006) ;

2° Alors que les valeurs sont constantes dans la narcose et dans l'excitation sapide (activités calculées pour les alcools d'après les valeurs de RENQVIST (3) (pour l'excitation sapide) elles varient considérablement dans l'excitation olfactive.

On peut donc penser que les mécanismes mis en jeu dans la narcose d'une part, et dans l'excitation olfactive, d'autre part, sont assez différents. Il est évident dès l'abord qu'il n'existe pas dans le cas de l'olfaction de règles simples analogues à la règle de TRAUBE, à celle de MEYER et HEMMI (4) ou à celle de la constance de l'activité (FERGUSON (5), GAUVAUDAN, DODE et POUÛSEL (6), et permettant de prévoir le seuil d'excitation et encore moins la qualité sensorielle. Mais des valeurs d'activités thermodynamiques seuils de l'ordre de 10^{-2} pour l'excitation sapide et de 6×10^{-3} , pour l'excitation olfactive, pour si différentes qu'elles soient, doivent-elles nous entraîner

à conclure qu'il faut faire une distinction radicale entre les forces physiques qui sont à l'origine des deux types d'excitation ?

En particulier, ces résultats doivent-ils entraîner nécessairement l'adoption d'une des théories vibratoires ? Ces théories, d'ailleurs en général très imprécises, visent à établir une relation entre les vibrations intramoléculaires des substances odorantes et la qualité sensorielle ; elles font également état de la présence de pigment dans la tache olfactive. Dès 1874 TYNDALL (7) observait que les matières odorantes absorbent l'infra-rouge. Depuis cette époque de nombreux auteurs ont tenté de relier le pouvoir odorant des substances à l'adsorption de diverses radiations. HEYNINX (8) a tenté d'établir une relation entre l'odeur et l'absorption dans l'ultra-violet, et à côté de considérations assez bizarres (il rapporte, par exemple, les propriétés antiseptiques du camphre et des terpènes aux « vibrations propres moléculaires ultra-violettes » de ces composés), il exprime toutefois nettement l'idée que l'olfaction est en relation avec la structure électronique (1919).

La théorie vibratoire de l'olfaction a reçu son expression la plus moderne et la plus scientifique dans le travail de DYSON (9) qui a tenté d'établir une correspondance entre les types d'odeur, par exemple imines, aldéhydes-cétones, acétyléniques, mercaptans, etc., et le spectre RAMAN des molécules correspondantes. La fréquence des vibrations moléculaires provoquerait la sensation olfactive comme certaines longueurs d'onde caractérisent certaines sensations colorées.

En résumé, il existerait des récepteurs cellulaires sensibles à des vibrations intra-moléculaires d'une certaine fréquence. En supposant que cette relation entre spectre RAMAN et odeur soit strictement valable et qu'il n'y ait pas des exceptions et des chevauchements (probables) entre spectres et types d'odeur, il reste à l'interpréter. Il n'est pas certain que des phénomènes pharmacodynamiques ou physiologiques puissent être provoqués directement par des vibrations internes de la molécule. Jusqu'à présent les actions pharmacodynamiques ou physiologiques connues sont dues soit à la réactivité chimique de certaines fonctions de la molécule active, soit à la molécule dans son ensemble, dont les propriétés physiques viennent modifier le milieu thermodynamique du solvant.

Des phénomènes de mésomérie sont également possibles

dans l'adsorption par les substrats biologiques. Il faudrait rechercher s'il existe des relations entre méso-mérie, pouvoir odorant et spectre RAMAN.

La théorie vibratoire de l'olfaction ne paraît pas encore très claire et il est nécessaire d'arriver à définir si les molécules agissent sur les récepteurs par leurs vibrations elles-mêmes ou si le déclenchement de la sensation est dû à d'autres propriétés physico-chimiques corrélatives de ces vibrations intramoléculaires. La première tâche des partisans d'une théorie vibratoire pure devra être de montrer comment les récepteurs cellulaires sont influencés par les vibrations intramoléculaires. Dans le cas d'une démonstration positive la pharmacodynamie se trouverait à un tournant important.

Mais les théories vibratoires sont encore très incertaines et ne nous fournissent pas pour le moment d'hypothèses de travail très nettes. Au contraire, il semble qu'il soit encore possible de rechercher une explication du mécanisme de l'olfaction dans le cadre des phénomènes physico-chimiques qui sont habituellement invoqués en pharmacodynamie et en physiologie.

Il est évident que dans la série homologue des alcools toute molécule, du terme en C_7 au terme en C_{15} , par exemple, (pourvu que l'on soit avant le terme où se manifeste le « cut off » d'activité biologique) exerce la même action physiologique, narcose ou déclenchement d'une excitation sapide, quelle que soit sa longueur pourvu que l'on se trouve dans des conditions de concentration correspondant à la règle d'activité thermodynamique. Il suffit qu'un certain nombre de molécules, considéré comme pratiquement constant soit présent dans le récepteur cellulaire pour que le phénomène pharmacodynamique prenne naissance. Pratiquement il n'existe aucune spécificité d'action. On peut considérer que la sensation d'amertume déclenchée au niveau des papilles circumvallées ou la narcose du tétard sont réalisées par n'importe quelle molécule de la série homologue. Il s'agit d'un mode d'excitation ou de narcose indifférentes (14). L'excitation dépend seulement de la présence d'un nombre déterminé de molécules quelconques dans un certain solvant cellulaire. Ce sont des propriétés des molécules en somme banales et communes, relatives à la dissolution ou à l'adsorption dans un solvant ou sur une surface cellulaires, qui sont ici en cause.

Il n'en n'est pas de même dans l'olfaction où nous voyons non seulement la valeur des seuils d'excitation varier considérablement mais également la nature de l'excitation se modifier d'un terme à l'autre. Un phénomène de spécificité physiologique n'existant pas précédemment est introduit ici : l'odeur des alcools inférieurs est peu marquée et très différente de l'odeur de pomme bien caractéristique de l'alcool butylique, laquelle est également très différente de l'odeur florale de l'alcool octylique. On doit supposer, ou bien que les mêmes récepteurs ne sont pas influencés de la même façon ou bien que des récepteurs différents ou des combinaisons différentes de récepteurs sont excités. La longueur de la chaîne est un facteur qui influe à la fois sur la valeur du seuil thermodynamique et sur la qualité de la sensation. ZWAARDEMAKER avait remarqué il y a déjà longtemps que dans les séries homologues « c'est l'allongement de la chaîne qui détermine les transitions » (15 p. 242). D'après le même savant on constate une transition au 5^e terme, quand l'odeur alcoolique prend un caractère fétide et au 7^e terme, quand cette odeur devient aromatique. Il est évident que l'indication des « transitions » présente un caractère un peu arbitraire et personnel. On pourrait également faire remarquer que l'odeur des alcools ne devient vraiment caractéristique qu'au 3^e terme. Mais il est incontestable que l'odeur prend une nuance fétide au 5^e terme, aromatique au 7^e puis un caractère « aigrelet » (odeur de savon) au 12^e terme.

ZWAARDEMAKER donnait le tableau suivant de la répartition des poids des groupements atomiques dans les molécules des alcools de la série homologue :

1		1							31
2		15							31
3		15		14					31
4		15	14			14			31
5		15	14		14		14		31
6		15	14	14		14		14	31
7		15	14	14	14	14	14	14	31
8		15	14	14	14	14	14	14	31

Ce simple tableau ne peut évidemment, comme le disait ZWAARDEMAKER lui-même, nous faire pénétrer jusqu'au fond

de la compréhension du mécanisme de la stimulation, mais il met en évidence le déplacement du centre de gravité de la molécule et les modifications de sa symétrie. On voit que dans la série, pour la première fois le centre de gravité (par rapport aux poids des groupements atomiques) se trouve entre deux atomes de carbone avec l'alcool propylique. C'est précisément à ce terme que se manifeste, à notre avis, la première transition dans la série des alcools. L'alcool méthylique et éthylique purs n'ont pratiquement pas d'odeur caractéristique, l'alcool propylique, au contraire, possède une odeur caractéristique. Le centre de gravité se déplace par la suite dans la série en occupant alternativement pour les termes pairs et impairs une position située au niveau d'un atome de carbone ou entre deux atomes de carbone.

Ces considérations très simples montrent que les molécules des termes successifs d'une série homologue ne se ressemblent pas entièrement ; il n'y a entre elles qu'une homologie générale : elles appartiennent à la même famille, mais il ne faut pas oublier que chaque type possède ses particularités. Les particularités moléculaires sont particulièrement bien dévoilées par les valeurs des points de fusion des cristaux. La fusion est due à l'augmentation d'agitation thermique des molécules qui conduit à la rupture du réseau cristallin. Le point de fusion dépend des forces intermoléculaires, de la densité de l'entassement des groupes atomiques ou des atomes, enfin du réseau cristallin. Tous ces facteurs sont interdépendants, c'est ce qui explique que les particularités structurales des molécules influent beaucoup sur le point de fusion des cristaux. Dans beaucoup de séries homologues, les acides gras, par exemple, on observe des points singuliers dans la courbe exprimant la valeur du point de fusion en fonction du nombre d'atomes de carbone.

Les acides gras montrent un point de fusion minimum pour le terme en C_8 . De plus, la variation du point de fusion à partir du terme en C_8 présente une allure oscillante et la courbe représentative est une ligne brisée, le terme pair ayant un point de fusion plus élevé que le terme impair suivant. En outre, si l'on calcule la valeur de la variation du point de fusion des termes successifs on voit qu'elle n'est pas constante. L'addition d'un atome de carbone n'a pas toujours le même effet : lorsqu'on passe d'un terme pair à un terme

impair l'incrément du point de fusion diminue régulièrement, surtout à partir du passage de C_7 en C_8 . Il n'en n'est pas de même lorsqu'on passe d'un terme impair à un terme pair. L'incrément varie d'une façon irrégulière et oscillante. L'addition d'un atome de carbone n'a pas du tout le même effet sur le point de fusion s'il s'agit du passage de l'acide formique à l'acide acétique ou du passage de l'acide en C_8 à l'acide en C_9 . L'oscillation de la valeur du point de fusion en fonction de la parité ou de l'imparité a été attribuée au fait que les chaînes hydrocarbonées ont dans les cristaux des formes en zig-zag, ce qui a été confirmé par les études aux rayons X ; les termes les plus symétriques ont un incrément positif, les moins symétriques un incrément négatif. Les points singuliers dans les courbes des points de fusion, par exemple le minimum des acides gras en C_8 ont été expliqués par un arrangement de la chaîne en spirale ou en hélice.

Comme on le voit, la forme et la symétrie des molécules homologues peuvent être différentes dans les cristaux. Il est possible que certaines de ces particularités soient conservées dans les solutions où elles sont plus difficiles à déceler, par suite de l'agitation des molécules du solvant et du corps dissous. Bien que concernant l'état solide de la matière, l'oscillation des points de fusion n'est peut-être pas absolument sans lien avec l'oscillation d'activité biologique. On sait, en effet, que la chaleur et la température de fusion interviennent dans une relation théorique (CLAPEYRON) permettant de calculer la solubilité idéale des substances. On pourrait donc s'attendre *a priori* à l'existence d'une certaine relation entre les deux types d'oscillations biologique et physique. Il est évident que les deux types d'oscillations ne peuvent être parallèles, l'oscillation biologique dépendant des conditions spatiales nouvelles intervenant en milieu liquide aux interfaces, de la nature du solvant, de l'affinité du solvant et du corps dissous, etc...

Nous admettrons donc que la forme et la symétrie des molécules varient dans les séries homologues et que ces variations sont décelées par celles de certaines de leurs constantes physiques ou des incréments de ces dernières.

L'idéal serait de pouvoir établir une relation entre les variations de certaines propriétés physiques et la sensation odorante, mais le nombre des facteurs physiques qui interviennent et l'incertitude même de certaines de ces données

physiques concernant la forme des molécules dans les solutions et les couches paucimoléculaires ne permettent pas encore de réaliser une telle analyse. Aux transitions de ZWAARDEMAKER dans les séries homologues il faudra dès que possible substituer la notion plus précise de modifications de la forme et de la symétrie moléculaires et partir de l'idée que ces deux facteurs peuvent conditionner la valeur de l'activité thermodynamique seuil et la qualité sensorielle.

La forme, la symétrie des molécules, la présence de certains groupes (COOH ou OH par exemple), détermineraient les quantités de molécules dissoutes ou adsorbées par les solvants spécifiques des cellules réceptrices ; ces molécules pourraient dans certains cas former des complexes (pour une certaine longueur de chaîne), au sens de SCHULMAN (17) et RIDEAL.

D'autre part, la forme et la symétrie des molécules interviennent également pour déterminer les mouvements de rotation et de translation de ces dernières ; or il est possible que la vitesse de pénétration des molécules joue un rôle dans le mécanisme de l'excitation. On peut concevoir que la rotation et le passage de certaines molécules dans les couches limitantes puissent provoquer des perturbations ioniques ou électriques spécifiques. RENQVIST (3) dans sa théorie du goût avait admis que la vitesse de passage des molécules constituait l'excitant sapide. Une pareille hypothèse n'est évidemment pas interdite dans le cas des chimiorécepteurs de l'olfaction, puisque l'on ignore à l'heure actuelle si le déclenchement de la sensation est dû au fait de l'arrivée même des molécules sur des récepteurs spécifiques ou à la libération d'un médiateur chimique.

En résumé, nous constatons d'une part l'existence de variations considérables de l'activité thermodynamique seuil et de la qualité sensorielle dans les séries homologues et d'autre part nous rapportons ces variations à des oscillations de propriétés physiques. Il faut noter que l'existence d'activités pharmacodynamiques d'intensité oscillante dans les séries homologues est un fait assez fréquent.

J. H. SCHULMAN et RIDEAL ont rapporté le maximum d'activité des séries homologues au passage de la formation de complexes à des phénomènes de dispersion dans les couches minces. C'est ainsi qu'ils expliquent l'optimum d'activité oes-

trogène des p-p' dihydroxystilbène, lorsque les deux groupes alkyls substituants sont des radicaux éthyl. L'activité biologique optima s'observe pour le composé donnant lieu à l'adsorption la plus considérable sur une interface protéique, l'activité diminuant immédiatement pour les composés qui exercent une action dispersante sur les molécules de l'interface protéique. L'activité hémolytique optima dans une série homologe coïncide avec le maximum d'action dispersante sur les molécules de cholesterol ou de protéine d'une interface.

L'optimum de pouvoir antiseptique de divers alkyls phénols, crésols et resorcinols (voir ING) (19), est observé pour un certain terme des séries. Des phénomènes d'oscillation de l'activité biologique ont été aussi signalés dans le cas des heteroauxines : d'après GRACE (20) dans les séries des acides α naphthalène acétique et β indole-acétique les composés à nombre pair d'atomes de carbone dans la chaîne latérale ont une plus grande activité que ceux à nombre pair (test racine). THIMANN et BONNER (21) ont signalé une oscillation analogue pour les acides indolacétique, propionique, butyrique avec un test différent (*Avena*).

VELDSTRA (10) a observé que l'action turgescente des acides gras sur le coacervat d'oléate et la courbure dans le test *Pisum* présentent un maximum C_{11} . La courbe est asymptotique aux abscisses vers le terme en C_6 et après un minimum très bas en C_{15} remonte légèrement en C_{18} .

D'après DILLS et MENUSAN (27) le pouvoir insecticide des acides gras pour *Aphis rumicis* présente un maximum d'activité pour le terme en C_{10} .

HURST (23) a observé sur les larves de *Phormia terraevovae* que la toxicité des alcools purs augmentait de C_1 en C_5 puis diminuait ; en C_6 la toxicité est redevenue à peu près égale à ce qu'elle était en C_1 . Il faut noter que les oscillations de toxicité (à l'exception de HURST) que nous avons relatées ont été exprimées par tous les auteurs en fonction de la concentration de substance active ; il faudrait donc reprendre ces résultats et examiner ce que donnerait leur traduction en activité thermodynamique. Nous avons pu facilement réaliser cette transformation dans le cas des résultats obtenus par HURST, car cet auteur a fait agir des corps purs en y immergeant les larves. L'auteur a donc toujours réalisé ses essais à une activité thermodynamique égale à l'unité (le corps pur

ayant par définition une activité égale à un). La position du maximum d'activité toxique en C_5 paraît donc bien avoir dans ce cas une signification absolue. L'allure de la courbe de HURST concernant les essais d'intoxication par injection dans la cavité générale est très différente. C'est une courbe exponentielle qui obéit simplement à la règle de TRAUBE. Ainsi que l'a fait remarquer HURST la toxicité est déterminée dans les expériences par immersion par un facteur limitant qui est le transport à travers la couche de chitine réglé par une spécificité des couches de passage et par la forme des molécules. C'est ainsi qu'à une même activité la toxicité résultante peut être très différente avec divers alcools. Nous voyons apparaître ici, dans un phénomène de toxicité assez banal, qui est en définitive une simple narcose, un facteur intermédiaire de perméabilité qui peut créer dans l'intoxication des conditions de spécificité.

Nous avons cité tous ces exemples pour indiquer que la variation du seuil d'activité thermodynamique provoquant une sensation olfactive *quelconque* dans une série homologue n'est pas un phénomène isolé. Il est possible qu'il existe une relation entre cette variation et les variations de diverses actions pharmacodynamiques, c'est-à-dire qu'elle soit explicable par des considérations analogues à celles développées par SCHULMAN et RIDEAL (op. cit.). Mais il est possible aussi que la variation soit due à d'autres causes.

De façon générale, il n'est pas impossible de concevoir l'existence d'une théorie de l'olfaction (substances liposolubles du type des narcotiques indifférents) basée sur l'influence perturbatrice exercée sur des couches limitantes par la présence de molécules dont les formes, la symétrie, l'arrangement des groupes polaires et apolaires sont adaptés à la nature des récepteurs. Les propriétés physiques mises en jeu dans un tel mécanisme d'action seraient relatives aux molécules considérées comme un tout et non à certaines de leurs parties ou à des vibrations de ces parties. Il est bien entendu impossible d'écarter complètement « a priori » la possibilité de théorie basées sur une adsorption spécifique avec phénomène de mésomérie. La limite entre l'excitation déclenchée par la formation de complexes et celle provoquée par des phénomènes de mésomérie sera d'ailleurs peut-être difficile à trancher dans certains cas. On ne peut non plus refuser complètement d'ac-

corder une part d'attention à des théories du type de celle de DYSON dont nous avons déjà parlé plus haut. Il est évident que les vibrations intramoléculaires sont étroitement liées à la structure, à la forme et à la symétrie des molécules. Enfin on n'oubliera pas qu'il peut exister *une pluralité de mécanismes déclenchant l'excitation olfactive*. Il est possible que des substances comme H₂S, les amines, l'oxyde de cacodyle, les halogènes, etc., agissent par des mécanismes chimiques.

Nous avons voulu simplement montrer qu'il est encore possible de rechercher une explication au mécanisme de l'excitation des chimiorécepteurs de l'olfaction en ayant recours aux méthodes classiques de la pharmacodynamie.

Nous avons étudié ici le problème de l'olfaction comme un problème de pharmacodynamie cellulaire en essayant de calquer cette étude sur celle que nous avons précédemment effectuée sur le déclenchement de la sensation sapide. Cette méthode est une des voies par lesquelles le problème de l'olfaction peut être abordé. Il est évident qu'il en existe d'autres. Ainsi l'on pourra étudier avec beaucoup d'intérêt et de fruit, comme l'on fait divers auteurs, dont LE MAGNEN (24), soit l'influence de la vitesse du courant odorant [voir ELSBERG] (25), soit la fatigue des récepteurs par combinaisons de substances odorantes [voir : ZWAARDEMAKER (15)]. Nous n'insisterons pas ici sur l'importance des conclusions que l'on pourra tirer de ces recherches et qui sont relatives aux variations du seuil sensoriel avec la vitesse du courant gazeux et à la discrimination des divers types de récepteurs.

On accordera aussi une très grande importance aux recherches sur les anosmies spécifiques. MONCRIEFF (26) (p. 43), a souligné que les anosmies partielles étaient probablement très communes ; une des plus connues est celle de l'acide cyanhydrique. Ainsi les recherches de GULLOT (27) offrent un grand intérêt. D'après cet auteur, à chaque type d'anosmie correspondrait un type de perception indépendant, c'est-à-dire une odeur fondamentale. Par exemple, la seule odeur de musc intéresserait au moins 3 fondamentales, ce qui conduit l'auteur à supposer l'existence chez l'homme de plusieurs centaines de fondamentales.

Il est certain que la confrontation de tous les résultats sur l'influence de la vitesse, sur la fatigue par les diverses odeurs, sur la détermination des fondamentales par la méthode des

anosmies, avec les données de l'étude thermodynamique des seuils ne manquera pas de faire progresser la question.

Il faut noter que l'introduction de la notion d'activité thermodynamique dans l'étude de tous les problèmes relatifs au mécanisme de l'olfaction paraît souhaitable toutes les fois que l'on se préoccupe de donner un sens physique précis à la détermination des seuils de sensation. Les recherches de GUILLOT (27) posent en particulier un problème intéressant : les muses des trois catégories, nitrés, macrocycliques et stéroïdes sont de constitutions chimiques très différentes. Il serait important de connaître à quelle activité thermodynamique ils agissent.

Il est certes possible du point de vue pratique de continuer à avoir recours aux anciennes méthodes olfactométriques, parfois très simples, qui sont utilisées par les spécialistes de la parfumerie dont l'expérience et les observations sont d'un si grand secours, mais il est indispensable de donner une signification physique précise aux conditions expérimentales du déclenchement de la sensation olfactive. La notion d'activité thermodynamique le permet. Le problème de la sensation olfactive est un problème pharmacodynamique et doit être résolu selon des règles générales auxquelles n'ont échappé ni la narcoïse ni la sensation sapide.

Considérations sur l'importance des études sur le mécanisme de l'olfaction en biologie cellulaire

Nous terminerons la seconde partie de ce travail par quelques considérations générales qui, bien qu'en marge d'une étude sur l'olfaction ne manquent pas d'intérêt.

Nous nous sommes efforcés de considérer le problème de l'olfaction comme un problème ordinaire de pharmacodynamie cellulaire. Ce faisant, nous avons été conduits à trouver certaines analogies entre des problèmes communs au déclenchement des sensations odorantes et à la production de diverses actions toxiques ou pharmacodynamiques : nous ne reviendrons pas sur la question de l'existence fréquente d'un optimum d'activité biologique pour une certaine longueur de la chaîne carbonée.

Le fait le plus intéressant dans le déclenchement de la sensation olfactive est la spécificité. Cette spécificité est une

véritable électivité pharmacodynamique qui ressemble à celle que l'on rencontre dans les actions des hormones sexuelles, des hormones de croissance des végétaux, des stéroïdes agissant sur le cœur, des cancérigènes. Le déclenchement de la sensation olfactive paraît comme dû à une série d'actions pharmacodynamiques parfois très spécifiques et localisées. Il ne semble pas que leur mécanisme doive être profondément différent de celui des diverses actions envisagées et nous pensons avec VELDSTRA (10) que dans ces différents cas le champ extérieur de la molécule joue un grand rôle.

Nous pensons que l'hypothèse de travail des « ergones » groupant les heteroauxines, les hormones sexuelles, les glucosides cardiaques, les substances odorantes, dans un groupe de substances agissant par l'adhésion avec le substrat mérite une étude très attentive. Il est possible que dans le cas de l'odorat, malgré l'homogénéité apparente du matériel cellulaire, uniquement constitué de cellules nerveuses, la question soit très complexe et que chaque odeur pose un problème pharmacodynamique spécial. Cette complexité même doit être riche d'enseignements.

Il apparaît d'ailleurs déjà qu'il existe certaines relations entre l'excitation des chimiorécepteurs par les hormones sexuelles et les propriétés sexualisantes de ces substances.

SANO (28), a indiqué que le musc naturel provoquait une action de croissance par badigeonnage de la crête du chapon.

PRELOG, RUZICKA, MEISTER et WIELAND (29) ont noté chez certains androsténols une variation concomitante des pouvoirs odorants et hormonaux. Ces faits sont extrêmement intéressants. On peut être en effet tenté de rechercher à la base de certains phénomènes relatifs à l'action sexualisante des hormones des phénomènes d'excitation plus ou moins comparables à ceux dont les chimiorécepteurs de l'olfaction sont le siège.

Il serait évidemment important de reconnaître sur quel type de cellule, nerveuse ou non, s'exerce une telle excitation.

D'autre part, ELSBERG (30) et LE MAGNEN (31) ont mis en évidence l'existence de variations de sensibilité olfactive liées au sexe et sans nul doute au cycle hormonal. Il est possible que les hormones sexuelles interviennent donc pour modifier la sensibilité des chimiorécepteurs de l'olfaction ou la conductibilité des étages nerveux supérieurs responsables de la sen-

sation olfactive. Il a été montré par SELYE (32) que les hormones sexuelles possédaient des propriétés narcotiques. Ce fait est peut-être en relation avec les phénomènes observés par les auteurs précédents ; nous savons en effet que les narcotiques peuvent selon les doses exciter ou déprimer parfois très électivement les fonctions de certaines cellules nerveuses.

Il existe donc des relations étroites et peut-être physiologiquement importantes entre des phénomènes en apparence aussi disparates que la sensation olfactive et les actions hormonales. On entrevoit là un champ de travail immense et l'on comprend la nécessité qu'il y a de traiter l'olfaction comme un problème général de pharmacodynamie cellulaire.

*Laboratoire de pharmacodynamie du Ministère de
la Santé Publique au Centre d'Etudes du Bouchet.
Mai 1948.*

BIBLIOGRAPHIE

- (1) J. PASSY : C. R. de l'Ac. des Sc. : les propriétés odorantes des alcools de la série grasse, *114*, 1892, 1141.
- (2) J. PASSY : Forme périodique du pouvoir odorant dans la série grasse, C. R. de l'Ac. des Sc., *116*, 1893, 1007.
- (3) Y. RENQVIST : Ueber den Geschmack, Skand Arch. f. Physiol., *38-39*, 1919, 97-201.
- (4) K. H. MEYER et H. HEMMI : Beiträge zur Theorie der Narkose, III, Bioch. Zeit., *277*, 1935, 39-71.
- (5) J. FERGUSON : The use of chemical potentials as indices of toxicity. Proc. Roy. Soc. ser. B., *127*, 1939, 387-404.
- (6) P. GAUVAUDAN, M. DODE et H. POUSSEL : La toxicologie générale et la notion d'activité thermodynamique, Mémor. des Serv. Chim. de l'Etat, *31*, 1944, 384-423.
- (7) TYNDALL : absorption de la chaleur rayonnante par les odeurs, traduction française abbé MOIGNO, 1874.
- (8) A. HEYNINX : Essai d'olfactique physiologique, Thèse Médecine Univ. libre Bruxelles, 1919, 289 p.
- (9) DYSON : Chemistry and Industry, *57*, 1938, 647-651.
DYSON : Perf. Essent. Oil Rec., *28*, 1937, 13.
- (10) H. VELDSTRA : Actualités biochimiques, *10* ; Aspects actuels de l'Enzymologie ; considérations sur l'interaction des ergones et de leurs substrats : 97-115.
- (11) J. LE MAGNEN : Analyse d'odeurs complexes et homologues par la fatigue. C. R. de l'Ac. des Sc., *226*, 1948, 753.

- (12) A. PULLMANN : *Ann. de Chimie*, 2, 1947, 5.
- (13) R. DAUDEL, *C. R. de la Soc. de Biol.*, 142, 1948, 5.
- (14) P. GAVAUDAN, H. POUSSEL et M. P. SCHUTZENBERGER : Le mécanisme physico-chimique de l'excitation sapide et la notion d'excitant indifférent. *C. R. de l'Ac. des Sc.* 226, 1948, 751-752.
- (15) H. ZWAARDEMAKER : *L'odorat*, Paris, 1925, 302 p.
- (16) H. FREUNDLICH : *Kapillarchemie*, t. I, Leipzig, 1930.
- (17) J. H. SCHULMAN : Some physical chemical properties of biologically active molécules : *Trans. Farad. Soc.* 39, 1943, 412-417.
- (18) BACKMAN : *Physiol. abstracts*, 2, 1917, 479.
Id. : *Journ. Physiol. Pathol. Gener.* 17, 1917, 1-4.
- (19) H. R. ING : Chemical constitution and pharmacological action, *Trans. Farad. Soc.* 39, 1943, 372-380.
- (20) N. H. GRACE : *Journ. of Canad. Res.*, 17, 1939, 247, 373.
- (21) K. V. THIMANN et J. BONNER : *Physiol. rev.* 18, 1938, 545.
- (22) DILLS et MENUSAN : *Contr. Boyce Thomson Inst.*, 7, 1935, 63-82.
- (23) H. HURST : Principles of insecticidal action as guide to drug reactivity-phase distribution relationships, *Trans. Farad. Soc.* 39, 1943, 390-411.
- (24) J. LE MAGNEN : *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 225, 1947, 1378.
- (24) A. ELSBERG, E. D. BREWER et I. LEVY : The relative importance of volume and pressure of the impulse for the sensation of Smell and the olfactory process.
Bull. of the Neurol. Instit. New-York, 4, 1935, 264-269.
- (26) R. W. MONCRIEFF : *The chemical senses*, London, 1944, 424 p.
- (27) M. GUILLOT : Anosmies partielles et odeurs fondamentales. *C. R. de l'Ac. des Sc.*, 226, 1948, 1307.
- (28) SANO : *Journ. Pharm. Soc. Japan.*, 56, 913-914 et *Chemical abstracts*, 32, 1938, 8519.
- (29) V. PRELOG, L. RUZICKA, P. MEISTER et P. WIELAND, *Helv. chim. Acta*, 28, 1945, 618.
- (30) ELSBERG : *Arch. neurol. psychiatr.*, Chicago, 37, 1937, 223-236.
- (31) J. LE MAGNEN : *C. R. de l'Ac. des Sc.* 226, 1948, 694.
- (32) H. SELYE : The pharmacology of steroid hormones and their derivatives, *Rev. Can. de biol.*, I, N° 1, 1942, 577-632.
- (33) G. EHRENSVARD : Ueber die primarvorgänge bei Chemozeptoren-beeinflussung, *Acta physiol. Scand.* 3, suppl. IX, 1942, 148 p.
- (34) P. GAVAUDAN, H. POUSSEL, G. BREBION, M. P. SCHÜTZENBERGER : l'Etude des conditions thermodynamiques de l'excitation olfactives et les théories de l'olfaction : *C. R. Ac. Sc. Paris*, 226, 1948, p. 1395.
- (35) A.F.H. WARD : *Trans. Farad. Soc.*, 42, 1946, 399.

Appendice

Au moment de l'impression de ce travail nous avons pris connaissance d'un mémoire de G. EHRENSVARD (33). Cet auteur a étudié le problème de l'excitation des chimiorécepteurs de l'olfaction. EHRENSVARD s'est livré à une étude théorique détaillée et très intéressante du rôle joué par la structure et la forme des molécules. Il a accordé une grande importance à l'adsorption des molécules odorantes au niveau d'une surface limite entre deux phases et a réalisé une étude de ce phénomène au moyen de modèles physiques. Ces modèles sont constitués par des « chaînes » de liquides non miscibles de densités différentes. On mesure la différence de potentiel qui prend naissance lorsque l'on crée une dissymétrie au niveau d'une des interfaces d'une telle chaîne en ajoutant des substances organiques variées dans une des phases non aqueuses. Les phases aqueuses sont constituées par des solutions de KCl et les phases « lipoïdiques » sont constituées par des substances telles que la salicylaldéhyde, le nitrobenzène ou l'alcool benzylique. EHRENSVARD ajoute à une des phases lipoïdiques des quantités déterminées d'alcools de la série homologue (alcools normaux primaires) et trace les courbes des différences de potentiel (en mV) en fonction des quantités d'alcool (en vol %). Les courbes des alcools en C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₈, C₁₀, C₁₁, C₁₂, se disposent dans un domaine commun assez réduit ; au contraire les courbes des alcools en C₇ et C₉ s'écartent beaucoup de ce domaine.

Le même résultat apparaît si l'on porte en abscisses le nombre d'atomes de carbone et en ordonnées la valeur des différences de potentiel pour une même concentration (4 %) des différents alcools. EHRENSVARD a également étudié par la même méthode les alcools secondaires. L'allure de la courbe de la valeur des potentiels en fonction du nombre d'atomes de carbone pour une même concentration en alcool est dans ce cas plus simple et il est curieux de noter le déplacement du maximum pour les termes en C₅ et C₆. D'après EHRENSVARD

ces phénomènes d'action spécifique pour un certain nombre d'atomes de carbone sont dus à la disposition spatiale des chaînes carbonées.

EHRENSVARD a rapproché les oscillations qu'il a observées de l'oscillation des seuils olfactifs remarquée par divers auteurs. Il est tout à fait intéressant de noter non seulement l'existence d'une activité maxima pour un certain nombre de maillons carbonés (C_7 et C_9) dans le phénomène d'EHRENSVARD mais même d'une oscillation pair - impair (tout au moins pour les systèmes salicyladéhyde-alcools n-primaires). EHRENSVARD attribue le déclenchement de l'excitation olfactive à une modification de potentiel prenant naissance au niveau d'une interface appartenant aux récepteurs.

Selon cet auteur le phénomène d'oscillation du pouvoir odorant dans les séries homologues ne possède pas de correspondant parmi les phénomènes physiques, à l'exception des modifications alternantes qu'il a observées avec des modèles électriques (1).

Les remarques qui suivent ne sont nullement destinées à diminuer l'importance des remarquables phénomènes observés par EHRENSVARD, mais il faut observer qu'il n'est pas exact de dire que l'oscillation des seuils odorant est un phénomène biologique qui n'a pas son correspondant dans le domaine des phénomènes physiques. L'oscillation des points de fusion est un phénomène qui n'est pas sans analogie avec l'oscillation des potentiels observés par EHRENSVARD. On a vu que nous sommes parvenus à partir de cette simple constatation à des conclusions voisines de celles d'EHRENSVARD puisque nous admettons que c'est à des oscillations de propriétés physiques actuellement plus ou moins bien connues, que sont dues les oscillations du seuil et la qualité sensorielle. Ces propriétés physiques particulières de chaque type de molécule de la série homologue, que nous connaissons d'ailleurs très mal, sont évidemment liées à la structure et à la forme des molécules et ce sont elles qui sont responsables du déclenchement des mécanismes d'excitation olfactive et des

(1) Das Auftreten von Alternationserscheinungen und sprunghaften Intensitäts Schwankungen in homologen Reihen gewisser Riechstoffe ist z.B. ein Vorgang für den kein physikalisch chemisches Analogon gegeben werden kann, mit Ausnahme von entsprechenden Phänomenon in gewissen Grenzflächensystemen (*Loc. cit.*, p. 133).

variations de potentiel observées par EHRENSVARD.. On pourrait tenter de rechercher s'il existe dans les propriétés physiques des corps en solution quelque chose qui rappelle l'oscillation du seuil olfactif.

Il se peut que l'on puisse obtenir quelques indications analogues à celles que donne l'étude des variations de points de fusions en considérant les variations de certaines constantes, telles que la constante capillaire et le coefficient d'activité.

On constate que les incréments de ces constantes présentent des fluctuations en fonction du nombre d'atomes de carbone, mais il est difficile de connaître la part imputable aux erreurs d'expérience et c'est aux physiciens qu'il appartient de nous renseigner à ce sujet qui est essentiel pour le biologiste. En effet, la théorie de la règle de TRAUBE pour les solutions capillairement actives ne nous fournit que des renseignements trop sommaires sur les paramètres décrivant la configuration stérique des molécules. La théorie (WARD) (35) ne fournit d'indications que sur la dimension principale du volume enveloppant des molécules dont les formes sont supposées varier simplement du cylindre au sphéroïde en fonction du nombre des atomes de carbone. Dépassant cette discrimination sommaire de formes, les dispositifs olfactifs semblent permettre une reconnaissance plus fine de l'architecture moléculaire (parité et imparité ainsi que nombres critiques d'atomes de carbone, etc.).

Quelles que soient les possibilités actuelles de l'étude physique d'une éventuelle variation des constantes auxquelles il a été fait allusion et des causes profondes du phénomène d'EHRENSVARD, il n'en demeure pas moins exact que le principe d'une relation entre l'oscillation du seuil biologique et une oscillation des propriétés physiques doit être exact.

Remarquons en terminant que pratiquement la règle biologique de TRAUBE n'obéit elle-même, qu'en *moyenne* au coefficient 3. Des expérimentateurs aussi consciencieux que FÜHNER et WARBURG ont respectivement trouvé des quotients methyl/ethyl = 1,8 et heptyl/octyl = 3,4 dans l'inhibition du développement de l'œuf d'oursin d'une part, des quotients methyl/ethyl = 1,5 et ethyl/propyl = 7,8, dans l'inhibition de la réaction de BLACKMANN chez *Chlorella*. Des irrégularités de ce type ont été constatées et soulignées par divers auteurs

dans leurs critiques de la théorie capillaire de la narcose. La cause de ces irrégularités mériterait d'être étudiée. On suppose naturellement que les auteurs ont toujours utilisé des alcools rigoureusement purs.