

哺乳动物主要嗅觉系统和犁鼻系统 信息识别的编码模式

王建礼 邰发道* 安书成

(陕西师范大学生命科学院, 西安, 710062)

摘要: 哺乳动物具有两套嗅觉系统, 即主要嗅觉系统和犁鼻系统。前者对环境中的大多数挥发性化学物质进行识别, 后者对同种个体释放的信息素进行识别。本文从嗅觉感受器、嗅球、嗅球以上脑区三个水平综述了这两种嗅觉系统对化学信息识别的编码模式。犁鼻器用较窄的调谐识别信息素成分, 不同于嗅上皮用分类性合并受体的方式识别气味; 副嗅球以接受相同受体输入的肾丝球所在区域为单位整合信息, 而主嗅球通过对肾丝球模块的特异性合并编码信息; 在犁鼻系统, 信息素的信号更多地作用于下丘脑区域, 引起特定的行为和神经内分泌反应。而在主要嗅觉系统, 嗅皮层可能采用时间模式编码神经元群, 对气味的最终感受与脑的不同区域有关。犁鼻系统较主要嗅觉系统的编码简单, 可能与其执行的功能较少有关。

关键词: 哺乳动物; 主要嗅觉系统; 犁鼻系统; 信息素; 编码; 受体

中图分类号: Q954.53

文献标识码: A

文章编号: 1000 - 1050 (2004) 04 - 0339 - 07

Coding Patterns of the Main Olfactory System and the Vomeronasal System for Information Recognition in Mammals

WANG Jianli TAI Fadao AN Shucheng

(College of Life Science, Shaanxi Normal University, Xi'an, 710062)

Abstract: Mammals have two distinct, well-developed olfactory systems: the main olfactory system (MOS) and the vomeronasal system (VS). The former is specialized for the discrimination of volatile chemical. The latter is used to recognize pheromones. In this review, we unraveled coding patterns of two olfactory systems for information recognition at three levels: olfactory receptor, olfactory bulb and higher brain region beyond the olfactory bulb. The vomeronasal organ use narrow tuning range to recognize pheromones components, differing significantly from coding scheme used by the olfactory epithelium in which odors are recognized through distributed combinations of different receptors. Information is integrated by domains of glomeruli that receive the same receptors inputs in the accessory olfactory bulb differ from specific combinations of glomeruli modules in the main olfactory bulb. Pheromones signals exert their effects on hypothalamic areas through which pheromones elicit specific behavior and neuroendocrine effects in VS; In contrast, the olfactory cortex likely use temporal pattern to encode neuron populations, and perception of odor is related to different region of brain in MOS. In conclusion, the coding of olfactory information is likely to be far simpler in VS than in MOS due to VS fulfilling fewer functions.

Key words: Mammals; Main olfactory system; Vomeronasal system; Pheromones; Coding; Receptor

化学信号深刻地影响着动物的行为, 并对动物的生存有重要意义。哺乳动物用两套嗅觉系统对化学信号进行探测, 即嗅上皮、主嗅球及其中枢投射形成的主要嗅觉系统和犁鼻器、副嗅球及其中枢投射形成的犁鼻系统。前者能够对环境中的大多数挥

发性化学物质进行识别, 并与不同的行为表现相联系: 如寻找食物、反捕和标记领域等; 后者主要处理社会和繁殖信息, 识别同种动物释放的信息素 (Pheromones)。信息素是动物通过尿、粪便或特化的皮肤腺释放到体外的一种或几种化学物质的混合

基金项目: 国家自然科学基金资助项目 (30200026)

作者简介: 王建礼 (1976 -), 男, 硕士, 主要从事动物行为学和解剖生理学研究。

收稿日期: 2003 - 06 - 18; 修回日期: 2004 - 04 - 21;

*通讯作者: E-mail: taifadao@snnu.edu.cn

物,是种内个体的通讯信号,它可以分为两大类:能够引起接受者产生较快的行为反应,如性行为、双亲行为和攻击行为的称为信号信息素(Signalling pheromones),而引起接收者产生生理、内分泌变化的成为引物信息素(Primer pheromones)^[1,2]。哺乳动物对化学信号的识别及由此产生的一些定型行为,为研究学习记忆的神经机制提供了良好的模型。国际上已从行为、生理、细胞、分子、基因等开展了嗅觉识别的研究,而国内在这方面的的工作较少。编码是信息从一种形式转换成另一种形式的原则。本文从嗅觉编码的角度综述了两种嗅觉系统在三个水平上对气味分子的识别,试图进一步阐明两大系统的内在差异。

1 感受器水平的编码

1.1 嗅上皮

嗅上皮位于鼻腔的后部隐窝处,是哺乳动物的嗅觉感受器。嗅上皮感觉神经元纤毛膜表面有感受气味分子的受体。嗅觉受体(Olfactory receptors, ORs)基因家族,是动物基因组中最大的一个,具有1 000个基因,占基因总数的1%^[3]。受体种类丰富多样,属于7个螺旋跨膜G蛋白耦联受体超家族。尽管其氨基酸组成的基本序列很有特点,但它们在排列上富于变化,可以识别结构上多种多样的气味分子^[4]。尤其在受体的跨膜区,一个氨基酸的变化就会改变受体结合气味分子的特异性^[5],因此有一种观点认为气味分子的结合位点在受体的跨膜区^[6]。小鼠(*Mus musculus*)大约有500万个嗅觉感觉神经元^[7],通过单细胞RT-PCR技术证实每个神经元仅表达1 000个不同受体基因中的一个^[8],即“一个神经元、一种受体”。根据嗅觉感觉神经元表达气味受体的模式,将其分为4群,嗅上皮相应地从背部到腹部分为4个区。各种气味受体的结构与其表达的区域相关,氨基酸序列具有高度同源性的受体趋向定位于同一个区,使气味编码在感受器水平具有了空间模式^[7,9]。气味的感受可能依赖嗅觉感觉神经元的空间活动模式。

自然界中的气味物质是由许多分子以一定比例形成的混合物,一种气味往往包括几种甚至几十种结构的气味分子。这些气味分子可能在形状、疏水性、长度、体积和功能团等许多方面不同,属于复杂、多维的刺激源。其中分子的长度和功能团是嗅觉感觉神经元表征的主要特征^[10,11]。每种受体识别

一定结构范围的分子,即受体对不同的气味分子有不同的敏感性谱。不同受体的敏感性谱不同,有的较窄,有的较宽。嗅上皮用分类性合并受体的编码方式来确定和分辨气味。分子结构类同的气味可被不同的,但敏感性谱重叠的受体组识别;结构相关的受体能识别亲合力和特异性重叠的气味组。不同的气味可被受体的不同合并方式识别^[5,12]。如果一种气味由3种受体编码,那么1 000种受体则可编码 10^9 种气味。所以,通过合并受体极大地提高了编码气味的能力。气味分子结构或浓度的轻微变化都会影响到受体合并和肾丝球的空间活动模式。有研究表明,一个感觉神经元甚至能够辨别碳链长度只相差一个碳原子的的气味分子,即使有相同的碳链长度,但只要有一个功能团不同也能被辨别。阈值最低的神经元先被激活,阈值高的则需更高的气味浓度激活合并的编码程序^[13~16]。因此,气味识别的分子基础由受体的敏感性谱决定。

大多数气味分子与嗅觉受体结合后激活嗅觉G蛋白(G_{olf}),使腺苷酸环化酶III型(Type III adenylyl cyclase, ACIII)活化,引起cAMP上调,打开环核苷酸门控通道(Cyclic nucleotide-gated channel, OCNG_I), Na^+ 、 Ca^+ 内流,膜去极化^[17],产生感受器电位,将化学信号转换为电信号,通过嗅神经传至主嗅球。

1.2 犁鼻器

犁鼻器位于鼻隔基部,包围于软骨囊中,是一对被鼻隔分开的管状结构。每边都有一个新月形的腔。哺乳动物的犁鼻器开口于鼻腔腹沟,动物通过犁鼻器血管的收缩和扩张可将水溶性的信息素吸进犁鼻器腔内^[18]。

犁鼻器有两个相对较小的受体基因家族(Vomerinal receptors, VRs),即 $V_1\text{Rs}$ 和 $V_2\text{Rs}$,这些基因表达的信息素受体总数超过240个,它们也属于7个螺旋跨膜的G蛋白耦联受体超家族。但与嗅觉感觉神经元受体没有同源性。 $V_1\text{Rs}$ 与 $V_2\text{Rs}$ 的区别不仅在于耦联的G蛋白不同,而且细胞外氨基末端的长度也不同^[9,19]。两种不同基因家族的受体与不同的配体结合, $V_2\text{Rs}$ 倾向与非挥发性蛋白结合。犁鼻感觉神经元选择性地表达两个受体基因家族,位于犁鼻黏膜顶部的神经元群表达 $V_1\text{Rs}$,位于犁鼻黏膜基部的神经元群表达 $V_2\text{Rs}$ ^[8,20]。每个犁鼻感觉神经元只表达一种受体,每种受体选择

性的接受特异的信息素。电生理学记录表明，犁鼻感觉神经元能感受到 $10^{-10} \sim 10^{-11}$ M 分子，并且一种信息素激活唯一、不重叠的犁鼻感觉神经元群，比嗅感觉神经元具有更强的敏感性和选择性^[21]。嗅感觉神经元能够在 2 s 内通过改变敏感性来适应持续的刺激，而犁鼻感觉神经元 100 s 内对持续的刺激缺乏适应性^[22]。这种低适应性可能有助于犁鼻系统较长时间地维持对低浓度分子敏感，通过时间总和放大信号的传入。嗅感觉神经元对气味刺激的调谐较宽，受体激活的程度随浓度而增加。但犁鼻感觉神经元的激活独立于信息素的浓度，在一定的浓度范围内，编码相同的刺激强度^[23]。因此，信息素虽然是混合物，但犁鼻感觉神经元用较窄的调谐识别信息素成分，不通过合并受体的方式来编码。

单个神经元不能辨别动物的性别，但不同敏感性的一群神经元却对刺激动物的性别具有表征性反应。一些神经元对雌鼠的尿有强烈的选择性，另一些神经元却对雄鼠的尿有强烈的选择性^[24]。去除犁鼻器后，雄性金色中仓鼠 (*Mesocricetus auratus*) 对一些信息素的分辨能力消失，但雌性却不受影响^[25]。不同性别的小鼠对相同的个体信息素反应不同^[26]。虽然犁鼻器结构及其中央投射具有性二型^[27,28]，但不能将动物对信息素反应的性二型简单地归因于中枢对信息的处理不同。因为有研究表明，雌性褐家鼠 (*Rattus norvegicus*) 与雄性的有一个 V_2R_5 的表达区域不同^[8]。可能犁鼻器个别受体表达的性二型也是动物对信息素表现出性二型反应的一个原因。犁鼻系统的信号转导不同于主要嗅觉系统：信息素与犁鼻感觉神经元上受体结合后，激活 G 蛋白，活化磷脂酶 C (Phospholipase C, PLC)，使 IP_3 上调，打开瞬时性感受器电位 (Transient receptor potential, TRP₂) 阳离子通道和环核苷酸门控通道 (OCNG₂)， Ca^{2+} 内流，引发感受器电位，通过犁鼻神经将信号传向副嗅球^[17]。

2 嗅球水平的编码

2.1 主嗅球

嗅感觉神经元向主嗅球投射时遵循两个基本原则^[7,9]。(1) 区对区投射原则 (Zone-to-Zone Projection)：与嗅上皮相应，主嗅球也分为 4 个区域。嗅上皮某一个区域的感觉神经元接受的嗅觉信息传送到主嗅球的相应区域。(2) 肾丝球汇聚原则

(Glomerular convergence)：嗅感觉神经元的轴突穿过筛板进入嗅球后，终末与嗅球内僧帽细胞 (Mitral cell) 和丛状细胞 (Tufted cell) (M-T 细胞) 的主树突构成兴奋性轴-树突触。这些轴-树型突触结构称为肾丝球 (Glomerulus)。表达某种受体的嗅感觉神经元轴突汇聚于特定的肾丝球上。在啮齿动物中嗅感觉神经元与肾丝球中 M-T 细胞的汇聚比例达 1 000 : 1。每个肾丝球可以看作是一种气味受体类型的多个感觉神经元轴突的汇聚中心。汇聚的意义在于整合弱信号，增强肾丝球对低浓度气味的敏感性，确保信息的探测；抵消无关的输入，减少“噪音”，通过突触后总和，增强信噪比率，提高信息的表征；多个嗅感觉神经元的汇聚不会因一些神经元的退化而破坏与肾丝球的连接，从而保证气味的感知^[23,29]。

表达相同气味受体的感觉神经元轴突汇聚于主嗅球的 1~3 个肾丝球内，它们对称地分布于嗅球中两个固定区域，即内侧面和外侧面^[23,30]。但一个肾丝球也可能接受多种受体的混合输入。所以每个肾丝球是一种或几种气味受体的信息整合单元。一个肾丝球及其联系的感觉神经元、M-T 细胞 (20~50 个) 称为一个肾丝球模块。中间神经元球周细胞 (Periglomerular cell) 和颗粒细胞 (Granule cell) 的树突分别与肾丝球模块内 M-T 细胞的主树突及二级树突构成树-树交互性突触。球周细胞调节同一肾丝球模块内 M-T 细胞群的相互作用，颗粒细胞调节肾丝球模块间 M-T 细胞的相互作用。僧帽-颗粒细胞突触属于 Gu 能兴奋型突触，颗粒-僧帽细胞突触属于 GABA 能抑制型突触，通过树-树交互性突触，构成局部神经元回路，既可以对一个肾丝球模块内的僧帽细胞形成反馈抑制 (自抑制)，又可以对邻近肾丝球模块的僧帽细胞构成侧抑制，从而控制僧帽细胞的输出^[31]。

来自于 1 000 个不同受体的信息被主嗅球内 1 800~2 000 个肾丝球模块处理。不同类型的气味信号进入不同的肾丝球后，传至僧帽细胞和丛状细胞。由于每个僧帽细胞和丛状细胞的一个主树突投射至一个肾丝球，所以僧帽细胞和丛状细胞所具有的特异性，反映了所支配的肾丝球的特异性^[32]。支配相同肾丝球的两个僧帽细胞，对相同气味刺激的反应是相似的；由于侧抑制，支配邻近的不同肾丝球的两个僧帽细胞对相同气味的反应是相反的：

如果一个兴奋,另一个则抑制;反之亦然。这种结果增强了肾丝球间活动强弱的对比,提高了僧帽细胞与丛状细胞对气味分子特征调谐的特异性^[33,34]。由此可见,在主嗅球,某种气味的性质通过激活肾丝球模块的特异性合并而编码。一种气味引起一种方式的模块合并,具有共同结构特征的气味分子激活相同的肾丝球模块^[15,35]。故通过肾丝球模块特异的神经活动有可能推测气味分子特征,反之,从气味分子结构可以推测嗅球的神经反应。

肾丝球模块对受体输入的信息合并和整合时如何同步化地传向嗅皮层呢?对兔子的研究表明:气味分子会引起不同肾丝球模块的丛状细胞和僧帽细胞发生 30~80 Hz 同步振荡峰电位释放^[36]。M-T 细胞与颗粒细胞的相互作用是形成振荡局部场电位的原因。同一肾丝球模块内僧帽细胞引发的相关峰电位依赖于其主树突的电耦联,特异的同步化信号是一个由树突的 AMPA 自受体调节的耦联去极化^[37]。当两个邻近的肾丝球模块同时接受到输入时,各肾丝球模块输出的时间模式可通过侧抑制来调整。故颗粒细胞与 M-T 细胞树-树交互性突触的力度决定了峰电位同步化的程度。属于不同肾丝球的两个僧帽细胞的轴突汇聚于嗅皮层同一个神经元上,同步化的峰电位通过两个突触输入的总和增加靶神经元的反应。该神经元的活动代表了两个肾丝球模块合并的活动,或不同气味信号的合并^[38]。嗅皮层通过将气味特征的完整集中,传至不同脑区形成感觉。短暂的同步化为嗅皮层整合不同受体信号提供了基础。M-T 细胞通过树-树交互性突触形成的自抑制和侧抑制在主嗅球的信息处理中起了中心作用。故而气味识别的一部分应在树-树交互突触上。

2.2 副嗅球

犁鼻感觉神经元的轴突汇合在一起形成犁鼻神经,进入主嗅球后上方的副嗅球,在向副嗅球投射时也符合“区对区投射原则”及“肾丝球汇聚原则”。犁鼻黏膜顶部表达 V_1Rs 的神经元群,投射到副嗅球的前部,犁鼻黏膜基部表达 V_2Rs 神经元群,投射到副嗅球的后部^[8,20]。犁鼻感觉神经元的轴突与副嗅球 M-T 细胞的树突形成的肾丝球比主嗅球的肾丝球小。在主嗅球中僧帽细胞的二级树突呈辐射性投射,形成广泛的网络。树突多次分支且延伸至相当长的距离,在兔子中可达 850 μm ^[39]。而副

嗅球的主树突较短,其二级树突数量少而短,大多数与颗粒细胞形成的交互性突触位于或靠近主树突^[40]。

犁鼻系统利用较小的受体基因家族却能编码同种个体识别。一个很重要的原因是同种个体间信息素的共同点多于不同点。因此要识别个体信息素,这些不同点在副嗅球空间和时间的活动模式必须被放大,这种放大主要通过增加空间上相互作用的复杂性来实现。与嗅感觉神经元的投射模式不同,表达相同受体基因的犁鼻感觉神经元轴突投射到副嗅球 15~30 个肾丝球,这些肾丝球丛集于肾丝球层的特定区域,一个特定的区域可能代表一个功能单元^[41]。气味性质由肾丝球所在区域编码,这不同于主嗅球用肾丝球模块的特异性合并编码信息。在主嗅球,僧帽细胞只投射一个主树突至肾丝球,收集来自于一个肾丝球的信息^[42],在副嗅球,僧帽细胞主树突分支投射至几个肾丝球,使僧帽细胞汇聚了较多的肾丝球信息^[43]。这无疑极大地增加了僧帽细胞信息的整合方式,使信息素信号在副嗅球水平最大地实现特异性放大。虽然 VRs 种类较少,但通过神经元活动的不同模式却能识别不同的信息素组成^[18],对携带不同个体特征的信息素形成反应。副嗅球神经元对动物“性”和“品系”(与基因有关)的识别反应具有选择性,可极大地整合“性”和基因组成的合并。同种个体的信息素可以传递有关“性”和基因组成方面的信息,并通过副嗅球神经元反应的特异性形成对同种个体的“信息素档案”^[44]。配偶鼠的信息素不会引起雌鼠的妊娠中断,是由于信息素信号增加了雌鼠副嗅球僧帽细胞的自抑制,信息不能到达下丘脑神经内分泌结构。在此,传出神经元在信号不同时被激活,已经熟悉的信号门控于副嗅球水平,所以,副嗅球是信息素记忆的一个重要位点。有研究表明,与交配雄鼠同品系的陌生雄鼠对雌鼠的妊娠中断率显著低于不同品系的雄鼠,说明不同品系的鼠基因背景不同,表达的信息素组成和激活的雌鼠僧帽细胞群虽有一定重叠,但不同,使编码发生差异。

与雄性小鼠的信息素相比,来自雌性小鼠的信息素偏向性地激活雄性小鼠副嗅球前部的神经元^[45]。具有信息素样作用的挥发性物质 Brevicomine 和 Thiazole,激活副嗅球后部外侧边缘和内侧边缘的僧帽细胞群^[46]。而电生理记录也表明,表达

V₁Rs 受体的神经元活动在副嗅球前部引起弱的振荡场电位。表达 V₂Rs 神经元的活动在副嗅球后部引起不同的振荡场电位^[44]。可能副嗅球前部与后部的神经活动表征不同的信息素信号，而且对信号的处理机制不同。

3 嗅球以上水平的编码

3.1 主嗅球以上水平的编码

僧帽细胞和丛状细胞的轴突在主嗅球后部汇聚形成侧嗅束进入前脑嗅皮层，另一部分直接进入丘脑、下丘脑、眶内皮层，再入眶前皮层、海马。对刺激具有相似敏感性的皮层神经元彼此相近，在嗅皮层区接受某种受体输入的位点在不同的动物相似或对等，大多数在脑的两个半球呈对称分布。来自一种受体的输入可进入多个嗅皮层区和一个区域的几个位点。不同受体的输入进入部分重叠的神经元丛或被合并于单个的皮层神经元。不同嗅皮层区的信息传递到不同的脑区，具有不同功能的多个脑区可能接受来自相同受体的输入^[47]。大多数嗅皮层区的信息被中继到额前皮层和下丘脑外侧部。前部和后部的犁状皮层形态不同，功能上可能也不同，其信号传递到不同额前皮层区。只有嗅结节核中继于下丘脑双生核。在嗅皮层发现有振荡电位，嗅皮层可能通过时间模式对同步化的神经元集群进行编码。气味学习在于皮层内神经元突触功能的增强，气味刺激反复激活突触，增强的突触使神经元群相互作用，达到同步化，诱发冲动产生。当来自嗅球振荡电位的振幅、相位与贮存于皮层内突触的一种气味记忆相匹配时，皮层通过对振荡模式的共振来识别这种气味^[48]。因此，嗅皮层不仅是气味的感受部位，还可能是气味记忆的贮存部位。

嗅皮层与新皮层间的联系有利于气味的有意识识别和更高级任务的获得。额前皮层位于气味识别和反应系统中的顶部，起最终执行功能。眶前皮层直接接受来自犁状皮层的信息，与额前皮层的其它部分、杏仁核、海马旁区相互联系。因此，眶前皮层神经元的放电模式反映了特异性嗅觉刺激信息的汇聚。眶前皮层与基底外侧杏仁核的联系对动机和情绪的信息编码是关键的。在大鼠嗅觉辨别学习中，基底外侧杏仁核编码有关动机的信息，眶前皮层利用这个信息以及其它脑区的联系整合信息，选择和采取适当的行为策略^[49,50]。所以，哺乳动物具有学习和主动适应的能力。

3.2 副嗅球以上水平的编码

副嗅球的中枢投射不同于主嗅球，僧帽细胞的轴突投射于皮层下结构，通过内侧杏仁核，形成到下丘脑的兴奋性通路。包括终纹床核、中视前区、下丘脑前部、下丘脑腹内侧核、弓状核。主嗅球与副嗅球的纤维都投射到杏仁核，但它们终止于杏仁核的不同区域。主嗅球投射到皮质前核和皮质后外侧核，组成嗅觉杏仁核，副嗅球投射到杏仁内侧核与皮质后内侧核，组成犁鼻杏仁核。尽管嗅觉杏仁核纤维可直接或间接到终纹床核、犁鼻杏仁核，但副嗅球投射到终纹床核、犁鼻杏仁核的纤维与嗅觉杏仁核无交互联系^[51,52]。因此犁鼻系统不直接进入更高级的信息处理区。对信息素的非意识识别导致了固有的行为和内分泌反应。

动物对引物信息素的反应涉及神经内分泌活动，Lee - Boot 效应、Vandenbergh 效应、Bruce 效应和 Whitten 效应都与雌鼠下丘脑 - 垂体控制的激素释放有关^[53-56]。Bruce 效应正是由于陌生雄鼠的信息素通过犁鼻器、副嗅球，将信号传至受孕雌鼠的下丘脑 - 腺垂体环路，抑制了催乳素的释放，使孕激素水平下降，胚泡不能着床，导致雌鼠的妊娠中断。对人类气味的研究发现，女子腋部的气味能影响接受者黄体生成素的水平和月经周期^[57]。由信息素引起的神经内分泌反应，存在着一个犁鼻器 - 下丘脑 - 垂体 - 性腺轴，信息素信号经副嗅球整合后，启动下丘脑神经内分泌核团，引起生殖、内分泌的改变。但副嗅球传入的信息是如何选择性地作用于下丘脑不同的内分泌核团尚不清楚。

4 结语

嗅觉识别是从外周到中枢的整合过程。一种气味识别是脑对许多感觉神经元活动模式的翻译。感觉神经元对气味的敏感性由其表达的气味受体决定。信息在传递中汇聚、辐散、合并、整合，都是对受体信号的再组织过程。所以从外周到中枢的编码中，受体对气味刺激的识别成为信息编码的分子基础。嗅觉编码强调的是群体识别而非片段分析^[29]，而神经反应的同步化是群体神经元编码的必要条件，通过同步化，神经元群时间和空间活动的准确模式形成了对不同化学信号的识别和辨别^[58]。所以通过记录神经元群体峰电位，将有助于研究神经编码。由外周到中枢的编码可以看出，主要嗅觉系统与犁鼻系统的编码有很大的差异。与主要嗅觉系统相比，VRs 基因组较小，而且表达模

式简单；信息素信号在副嗅球水平已得到最大程度的整合，不需要进入皮层结构整合信息。而主要嗅觉系统，除了感受器和传导线路外，信息进入脑区的部位对气味性质的识别有重要作用。因此，犁鼻系统信息的编码较主要嗅觉系统简单^[59]。这种差异可能与犁鼻系统执行的功能相对简单有关，因为一个动物解决的嗅觉任务不同，编码会极大的不同。但也有实验显示，一些信息素可以被嗅黏膜感觉到，一些气味物质却能被犁鼻器感觉到，二者对化学信号存在交叉敏感性^[60,61]。说明两种嗅觉系统尽管功能上有差异，但界限又不是非常严格，二者更可能作为一种功能上互补的结构而存在。

嗅觉识别编码的研究在取得很大进展的同时，又有许多问题不清楚，主要集中于以下几个方面：信息素的分子本质是什么；人类能否识别信息素，是如何识别的；ORs 和 VRs 的表达是如何被调节的；不同的信息素分子是如何激活杏仁核与下丘脑神经元，引起内分泌作用的；感受器的信号在脑中如何被译码，从而产生气味感受和适应行为等，这些问题的解答将有助于建立从嗅觉信号的接收到行为输出的完整模型。

参考文献：

- [1] Karlson P, L ücher M. Pheromones: a new term for a class of biologically active substances [J]. *Nature*, 1959, **183**: 55 - 56.
- [2] Izard M K. Pheromones and reproduction in domestic animals [A]. In: Vandenbergh J G ed. Pheromones and Reproduction in Mammals [C]. New York: Academic Press, 1983. 253 - 285.
- [3] Buck L, Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors: a molecular basis for recognition [J]. *Cell*, 1991, **65**: 175 - 187.
- [4] Mombaerts P. Molecular biology of odorant receptors in vertebrates [J]. *Annu Rev Neurosci*, 1999, **22**: 487 - 509.
- [5] Mainic B, Hiroo J, Sato T. Combinatorial receptor codes for odors [J]. *Cell*, 1999, **96**: 713 - 722.
- [6] Singer M S, Shepherd G M. Molecular modeling of ligand - receptor interaction in the OR5 olfactory receptor [J]. *Neuroreport*, 1994, **5**: 1 297 - 1 230.
- [7] Ressler KJ, Sullivan SL, Buck L B. A zonal organization of odorant receptor gene expression in the olfactory epithelium [J]. *Cell*, 1993, **72**: 597 - 609.
- [8] Herrada G, Dulac C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution [J]. *Cell*, 1997, **90**: 763 - 773.
- [9] Sullivan SL, Adamson M C, Ressler KJ. The chromosomal distribution of mouse odorant receptor genes [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93**: 884 - 888.
- [10] Beets M. The molecular parameters of olfactory response [J]. *Pharm Rev*, 1970, **22**: 1 - 34.
- [11] Leon M, Brett J A. Olfactory coding in the mammalian olfactory bulb [J]. *Brain research reviews*, 2003, **42**: 23 - 32.
- [12] Duchamp-Viret P, Chaput M A, Duchamp A. Odor response properties of rat olfactory receptor neurons [J]. *Science*, 1999, **284**: 2 171 - 2 174.
- [13] Johnson B A, Leon M. Modular representations of odorants in the glomerular layer of the rat olfactory bulb and the effects of stimulus concentration [J]. *J Comp Neurol*, 2000, **422** (4): 496 - 509.
- [14] Touhara K. Odor discrimination by Gprotein-coupled olfactory receptors [J]. *Microsc Res Tech*, 2002, **58** (3): 135 - 141.
- [15] Johnson B A, Leon M. Odorant molecular length: one aspect of the olfactory code [J]. *J Comp Neurol*, 2000, **426** (2): 330 - 338.
- [16] Johnson B A, Ho S L, Xu Z, Yihan J S, Yip S, Hingco E F, Leon M. Functional mapping of the rat olfactory bulb using diverse odorant reveals modular responses to functional groups and hydrocarbon structural features [J]. *J Comp Neurol*, 2002; **449** (2): 180 - 194.
- [17] Berghard A, Buck L B, Liman E R. Evidence for distinct signaling mechanisms in two mammalian olfactory sense organs [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, **93** (6): 2 365 - 2 369.
- [18] Eric B K. The vomeronasal organ [J]. *Science*, 1999, **286**: 716 - 720.
- [19] Peter M. Seven-transmembrane proteins as odorant and chemosensory receptors [J]. *Science*, 1999, **286**: 707 - 711.
- [20] Bargmann C I. Olfactory receptors, vomeronasal receptors and the organization of olfactory information [J]. *Cell*, 1997, **90**: 585 - 587.
- [21] Zufall T L, Lane A P, Puche A C, Mat W, Novotny M V, Shipley M T, Zufall F. Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons [J]. *Nature*, 2000, **405**: 793 - 796.
- [22] Pantages E, Dulac C. A novel family of candidate pheromone receptors in mammals [J]. *Neuron*, 2000, **28** (3): 835 - 845.
- [23] Buck L B. The molecular architecture of odor and pheromone sensing in mammals [J]. *Cell*, 2000, **100**: 611 - 618.
- [24] Holy T E, Dulac C, Meister M. Responses of vomeronasal neurons to natural stimuli [J]. *Science*, 2000, **289**: 1 569 - 1 572.
- [25] Johnston R E, Peng M. The vomeronasal organ is involved in discrimination of individual odors by males not by females in golden hamsters [J]. *Physiol Behav*, 2000, **70** (5): 537 - 549.
- [26] Halem H A, Baum M J, Chervy J A. Sex difference and steroid modulation of pheromone induced immediate early genes in the two zones of the mouse accessory olfactory system [J]. *J Neurosci*, 2001, **21** (7): 2 474 - 2 480.
- [27] Eric B K. Pheromones, vomeronasal function, and gender-specific behavior [J]. *Cell*, 2002, **108**: 725 - 738.
- [28] Halem H A, Cherry J A, Baum M J. Vomeronasal neuroepithelium and forebrain Fos response to male pheromones in male and female mice [J]. *Neurobiol*, 1999, **39** (2): 249 - 63.

- [29] Laurent C. A systems perspective on early olfactory coding [J]. *Science*, 1999, **286**: 723 - 728.
- [30] Ressler K J, Sullivan S L, Buck L B. Information coding in the olfactory system: evidence for a stereotyped and highly organized epithope map in the olfactory bulb [J]. *Cell*, 1994, **79**: 1245 - 1255.
- [31] Mari K, Yoshihara Y. Molecular recognition and olfactory processing in the mammalian olfactory system [J]. *Prog Neurobiol*, 1995, **45**: 585 - 619.
- [32] Katoh K, Koshimoto H, Tain A, Mori K. Coding of odor molecules by mitral tufted cells in rabbit olfactory bulb. Aromatic compounds [J]. *Neurophysiol*, 1993, **70**: 2161 - 2175.
- [33] Buonviso N, Chaput M. Response similarity to odors in olfactory bulb output cells: electrophysiological study using simultaneous single-unit recordings [J]. *J Neurophysiol*, 1990, **63**: 447 - 454.
- [34] Holley A. Recent advances in mechanisms of odor perception [J]. *Wat Sci Tech*, 1999, **40** (6): 79 - 84.
- [35] Vickers N J, Christensen T A, Hildebrand J G. Combinatorial odor discrimination in distinct combinations of uniquely identifiable glomeruli [J]. *Comp Neurol*, 1998, **400** (1): 35 - 56.
- [36] Kashiwadani H, Sasaki Y F, Uchida N, Mori K. Synchronized oscillatory discharge of mitral/tufted cells with different molecular receptive ranges in the rabbit olfactory bulb [J]. *The American Physiological Society*, 1999, **99**: 1786 - 1792.
- [37] Schoppa N E, Westbrook G L. AMPA autoreceptors drive correlated spiking in olfactory bulb glomeruli [J]. *NAT Neurosci*, 2002, **5** (11): 1194 - 1202.
- [38] Lei H, Christensen T A, Hildebrand J G. Local inhibition modulates odor-evoked synchronization of glomerulus-specific output neurons [J]. *Nat Neurosci*, 2002, **5** (6): 505 - 506.
- [39] Mori K, Kishi K, Ojima H. Distribution of dendrites of mitral, displaced mitral, tufted and granule cells in the rabbit olfactory bulb [J]. *J Comp Neurol*, 1983, **219**: 339 - 355.
- [40] Mori K. Membrane and synaptic properties of identified neurons in the olfactory bulb [J]. *Progr Neurobiol*, 1987, **29**: 275 - 320.
- [41] Dulac C. Sensory coding of pheromone signals in mammals [J]. *Current Opinion in Neurobiology*, 2000, **10**: 511 - 518.
- [42] Shepherd G M. Principles of specificity and redundancy underlying the organization of the olfactory system [J]. *Microsc Res Tech*, 1993, **24**: 106 - 112.
- [43] Mori K. Membrane and synaptic properties of identified neurons in the olfactory bulb [J]. *Prog Neurobiol*, 1987, **29**: 275 - 320.
- [44] Luo M, Fee M S, Kats L C. Encoding pheromonal signals in the accessory olfactory bulb of behaving mice [J]. *Science*, 2003, **299**: 1196 - 1201.
- [45] Dudley C A, Moss R L. Activation of an anatomically distinct subpopulation of accessory bulb neurons by chemosensory stimulation. *Neuroscience*, 1999, **91** (4): 1549 - 1556.
- [46] Brennan P A, Schellinck H M, Keverne E B. Patterns of expression of the immediate-early gene *egr-1* in the accessory of female mice exposed to pheromonal constituents of male urine [J]. *Neuroscience*, 1999, **90** (4): 1463 - 1470.
- [47] Zou Z, Horowitz L F, Montmayeur J P, Scott S, Buck L B. Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex [J]. *Nature*, 2001, **414**: 173 - 178.
- [48] Li Z P, John H. Odor recognition and segmentation by coupled olfactory bulb and cortical networks [J]. *Neurocomputing*, 1999, (26 - 27): 789 - 794.
- [49] Schoenbaum G, Chiba A A, Gallagher M. Encoding in orbitofrontal cortex and basolateral amygdala during olfactory discrimination learning [J]. *J Neurosci*, 1999, **19** (5): 1876 - 1884.
- [50] Ramus S J, Eichendbaum H. Neural correlates of olfactory recognition memory in the rat orbitofrontal cortex [J]. *J neurosci*, 2000, **20** (21): 8199 - 8208.
- [51] Kevetter G A, Winans S S. Connections of the corticomedial amygdala in the golden hamster. Efferents of the "vomeronasal amygdala" [J]. *J Comp Neurol*, 1981, **197**: 80 - 97.
- [52] Kevetter G A, Winans S S. Connections of the corticomedial amygdala in the golden hamster. Efferents of the "olfactory amygdala" [J]. *J Comp Neurol*, 1981, **197**: 99 - 111.
- [53] Vander L S, Boot L M. Spontaneous pseudopregnancy in mice [J]. *Acta Physiol Pharmacol Neerl*, 1955, **4**: 442 - 443.
- [54] Vandenberg J G. Male odor accelerates female sexual maturation in mice [J]. *Endocrinology*, 1969, **84**: 658 - 660.
- [55] Bruce H. An exteroceptive block to pregnancy in the mouse [J]. *Nature*, 1959, **184**: 105.
- [56] Whitten W. Modification of the oestrous cycle of the mouse by external stimuli associated with the male [J]. *J Endocrinol*, 1956, **13**: 399 - 404.
- [57] Sterk K, McClintock M K. Regulation of ovulation by human pheromones [J]. *Nature*, 1998, **392**: 177 - 179.
- [58] Vickers N J, Christensen T A, Baker T C, Hildebrand J G. Odor-plume dynamics influence the brain's olfactory code [J]. *Nature*, 2001, **410**: 466 - 470.
- [59] Dulac C. Molecular biology of pheromone perception in mammals [J]. *Cell and Developmental Biology*, 1997, **8**: 197 - 205.
- [60] Dorries K M, Aadkins - Regan E, Halpern B P. Sensitivity and behavioral responses to the pheromone androstenone are not mediated by the vomeronasal organ in domestic pigs [J]. *Brain Behav Evol*, 1997, **49**: 53 - 62.
- [61] Sam M, Vora S, Malnic B, Ma W D, Nowotny M V, Buck L B. Odorants may arouse instinctive behaviors [J]. *Nature*, 2001, **412**: 142.