

SENSAÇÕES QUÍMICAS.

Introdução

Suponha que você tenha o poder divino de criar uma nova espécie de animal, mas poderá equipá-lo com apenas um sistema sensorial. Que sentido você daria? Seu primeiro impulso pode ser escolher a visão ou a audição por causa de sua importância para os seres humanos. Mas um animal com apenas um sistema sensorial não será muito parecido com os humanos, não é? Para ter alguma chance de sobrevivência, será pequeno, lento e provavelmente unicelular. Que sentido será mais útil para um animal assim?

A maioria dos teóricos acredita que o primeiro sistema sensorial dos primeiros animais foi uma sensibilidade química (G. H. Parker, 1922). Um senso químico permite que um animal pequeno encontre comida, evite certos tipos de perigo e até localize companheiros. Agora imagine que você tem que escolher um dos seus sentidos para perder. Qual deles será? A maioria de nós não escolheria perder a visão, a audição ou o toque. Perder a sensibilidade à dor pode ser perigoso. Você pode optar por sacrificar seu cheiro ou sabor. Curioso, não é? Se um animal sobreviverá com apenas um sentido, ele quase terá que ser químico, e, no entanto, para os seres humanos, com muitos outros sentidos bem desenvolvidos, os sentidos químicos parecem dispensáveis. Talvez subestimemos sua importância.

1. Codificação Química

Suponha que você gere uma padaria e precise enviar mensagens ao seu fornecedor na rua. Suponha que você possa se comunicar apenas tocando três sinos grandes no telhado da sua padaria. Você teria que elaborar um código.

Uma possibilidade seria rotular os três sinos: O sino agudo significa: "Preciso de farinha". O sino de tom médio significa "Preciso de açúcar" e o sino de tom baixo pede ovos. Quanto mais você precisa de algo, mais rápido toca a campainha. Vamos chamar esse sistema de código de linha rotulado porque cada sino tem um único rótulo imutável. Obviamente, você pode usá-lo apenas para farinha, açúcar ou ovos.

Outra possibilidade seria configurar um código que depende de um relacionamento entre os sinos. Tocar os sinos alto e médio igualmente significa que você precisa de farinha. Os sinos médio e baixo juntos pedem açúcar. Os sinos alto e baixo juntos pedem ovos. Tocar todos os três juntos significa que você precisa de extrato de baunilha. Tocar na maior parte do sino alto, enquanto toca os outros dois sinos, significa que você precisa de avelãs. E assim por diante. Chamamos isso de código de padrão entre linhas porque o significado depende do padrão entre os sinos.

Um sistema sensorial poderia teoricamente usar qualquer um dos tipos de codificação. Em um sistema que se baseia no princípio da linha marcada, cada receptor responderia a uma gama limitada de estímulos, e o significado dependeria inteiramente de quais neurônios estão ativos. Em um sistema que

se baseia no princípio do padrão através das fibras, cada receptor responde a uma gama mais ampla de estímulos, e uma resposta dada por um determinado axônio significa pouco, exceto em comparação com o que outros axônios estão fazendo (R. P. Erickson, 1982).

Na percepção de cores, encontramos um bom exemplo de um código de padrão entre fibras. Por exemplo, a percepção do verde requer uma resposta mais forte pelos cones de comprimento de onda médio do que pelos cones de comprimento de onda longo e curto. Na percepção do tom auditivo, um determinado receptor pode responder melhor a um determinado tom de alta frequência, mas também responde em fase com vários tons de baixa frequência (assim como todos os outros receptores). Cada receptor também responde ao ruído branco (estático) e a várias misturas de tons. Da mesma forma, cada estímulo de paladar e olfato excita vários tipos de neurônios, e o significado de uma resposta específica de um neurônio depende do contexto das respostas de outros neurônios. Em resumo, todas ou quase todas as percepções dependem do padrão em uma matriz de axônios.

2. Paladar

Gosto refere-se à estimulação das papilas gustativas, os receptores na língua. Quando falamos sobre o sabor dos alimentos, geralmente queremos dizer sabor, que é uma combinação de sabor e cheiro. Enquanto outros sentidos permanecem separados por todo o córtex, os axônios do paladar e do olfato convergem para muitas das mesmas células em uma área chamada córtex endopiriforme (W. Fu, Sugai, Yoshimura e Onoda, 2004). Essa convergência permite que o paladar e o olfato combinem suas influências na seleção de alimentos.

2.1. Receptores de Paladar

Os receptores para o paladar não são verdadeiros neurônios, mas células da pele modificadas. Como os neurônios, os receptores gustativos têm membranas excitáveis e liberam neurotransmissores para estimular os neurônios vizinhos, que por sua vez transmitem informações ao cérebro. Como as células da pele, no entanto, os receptores do paladar são retirados e substituídos gradualmente, cada um com duração de 10 a 14 dias (Kinnamon, 1987).

Os receptores do paladar dos mamíferos encontram-se nas papilas gustativas localizadas nas papilas na superfície da língua (Figura 1). Uma papila dada pode conter até 10 ou mais papilas gustativas (Arvidson & Friberg, 1980), e cada papada gustativa contém cerca de 50 células receptoras. Em humanos adultos, as papilas gustativas estão localizadas principalmente ao longo da borda externa da língua.

Você pode demonstrar esse princípio da seguinte maneira: Mergulhe um cotonete em água com açúcar, água salgada ou vinagre. Em seguida, toque-o levemente no centro da sua língua, não muito longe na parte de trás. Se você acertar a posição, experimentará pouco ou nenhum gosto. Em seguida, tente novamente na ponta da língua e observe o sabor mais forte.

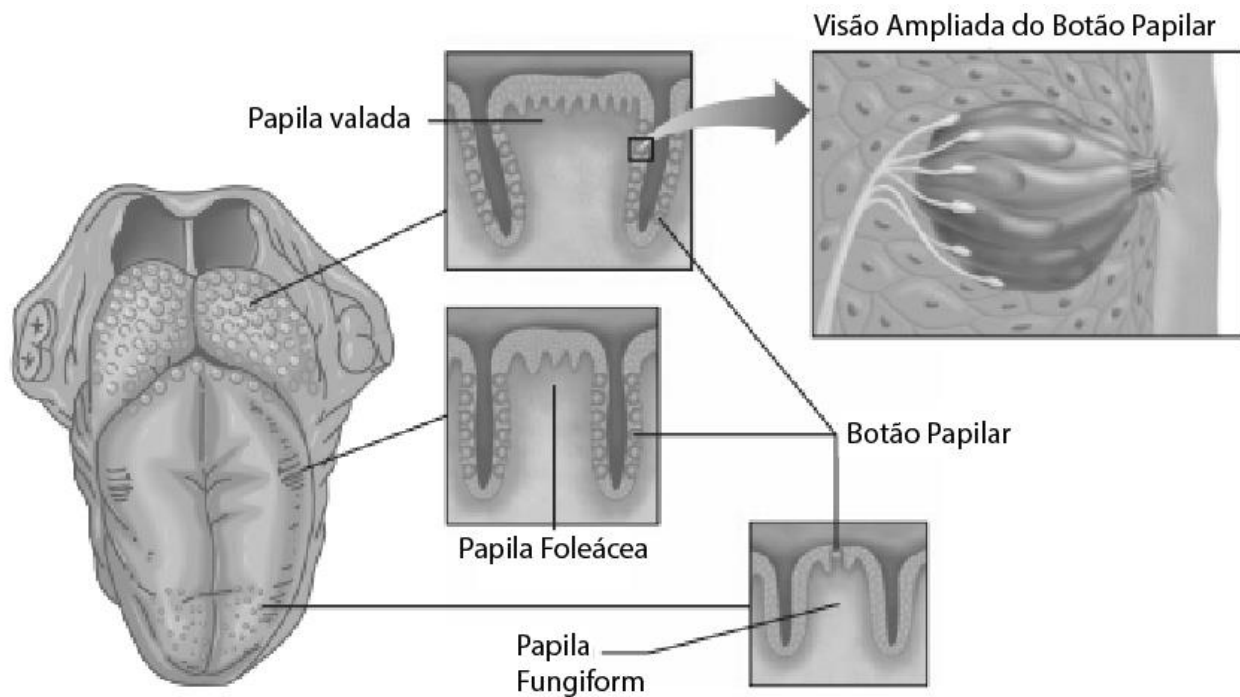


Figura 1. Os órgãos do paladar. A ponta, as costas e os lados da língua são cobertos com papilas gustativas. As papilas gustativas estão localizadas nas papilas.

Agora mude um pouco o procedimento. Lave a boca com água e prepare um cotonete como antes. Toque a parte embebida em uma extremidade da sua língua e, em seguida, afague-a lentamente até o centro da sua língua. Parece que você está movendo o sabor para o centro da sua língua. De fato, você está sentindo apenas uma sensação de toque no centro da sua língua. Você atribui o gosto que teve ao lado da língua a qualquer outro ponto que acaricie (Bartoshuk, 1991).

2.2. Quantidade de receptores

Tradicionalmente, as pessoas na sociedade ocidental descrevem doce, azedo, salgado e amargo como o gosto "primário". No entanto, alguns gostos desafiam a categorização em termos desses quatro rótulos (Schiffman & Erickson, 1980; Schiffman, McElroy e Erickson, 1980). Como podemos determinar quantos tipos de sabor temos?

Evidência comportamental adicional para tipos separados de receptores gustativos vem de estudos do seguinte tipo: Mergulhe a língua por 15 segundos em uma solução azeda, como suco de limão sem açúcar. Em seguida, tente provar outra solução azeda, como vinagre diluído. Você descobrirá que a segunda solução tem um gosto menos azedo do que o normal. Dependendo das concentrações de suco de limão e vinagre, a segunda solução pode não ter um sabor azedo. Esse fenômeno, chamado adaptação, reflete a fadiga dos receptores sensíveis aos gostos azedos. Agora tente provar algo salgado, doce ou amargo. Essas substâncias têm o mesmo sabor de sempre. Em resumo, você experimenta pouca adaptação cruzada - resposta reduzida a um gosto após a exposição a outro (McBurney & Bartoshuk, 1973). Evidentemente, os receptores azedos são diferentes dos outros receptores gustativos.

Da mesma forma, você pode mostrar que os receptores de sal são diferentes dos outros e assim por diante.

Embora se saiba há muito tempo que as pessoas têm pelo menos quatro tipos de receptores gustativos, vários tipos de evidências sugerem um quinto também, que é o glutamato, como no glutamato monossódico (MSG). De fato, os pesquisadores localizaram um receptor de paladar de glutamato, que se assemelha aos receptores do cérebro para glutamato como um neurotransmissor (Chaudhari, Landin & Roper, 2000). Lembre-se da ideia de que a evolução é "econômica": depois que algo evolui para um propósito, ele pode ser modificado para outros fins. O sabor do glutamato se assemelha ao do caldo de galinha sem sal. O idioma inglês não tinha uma palavra para esse gosto, então os pesquisadores de língua inglesa adotaram a palavra japonesa umami. Os pesquisadores também relataram um receptor de gordura no paladar de camundongos e ratos, embora seja incerto se os seres humanos têm um receptor semelhante (Laugerette, Gaillard, PassillyDegrace, Niot e Besnard, 2007).

Além do fato de que diferentes substâncias químicas excitam diferentes receptores, elas produzem ritmos diferentes de potenciais de ação. Por exemplo, os dois registros a seguir têm o mesmo número total de potenciais de ação na mesma quantidade de tempo, mas com padrões temporais diferentes:



Os pesquisadores notaram que produtos químicos doces, salgados e amargos produziam diferentes padrões de atividade na área sensível da medula. Eles registraram o padrão enquanto os ratos bebiam quinino (uma substância amarga) e mais tarde usaram um eletrodo para gerar os mesmos padrões enquanto os ratos bebiam água. Os ratos então evitaram a água, como se tivesse um gosto ruim (Di Lorenzo, Hallock & Kennedy, 2003). Evidentemente, o código para representar um sabor inclui o ritmo da atividade e não apenas quais células são mais ativas ou sua frequência média de atividade.

2.3. Mecanismos dos receptores de Paladar

O receptor de salinidade é simples. Lembre-se de que um neurônio produz um potencial de ação quando os íons sódio atravessam sua membrana. Um receptor de salinidade, que detecta a presença de sódio, simplesmente permite que os íons de sódio na língua atravessem sua membrana.

Produtos químicos que impedem o sódio de atravessar a membrana enfraquecem os sabores salgados (DeSimone, Heck, Mierson e DeSimone, 1984; Schiffman, Lockhead e Maes, 1983). Os receptores ácidos detectam a presença de ácidos (Huang et al., 2006).

Os receptores de doçura, amargura e umami se assemelham quimicamente (He et al., 2004). Depois que uma molécula se liga a um desses receptores, ativa uma proteína G que libera um segundo mensageiro dentro da célula, como nas sinapses metabotrópicas (Lindemann, 1996). Embora cada

receptor detecte apenas um tipo de sabor, vários receptores alimentam o próximo conjunto de células no sistema de sabor. Portanto, além dos receptores, cada neurônio responde a dois ou mais tipos de gosto, e o gosto depende de um padrão de respostas através das fibras, não de um sistema de linhas marcadas puras (RP Erickson, DiLorenzo, & Woodbury, 1994; Tomchik, Berg, Kim, Chaudhari e Roper, 2007).

O sabor amargo tem sido um quebra-cabeça porque as substâncias amargas incluem uma longa lista de produtos químicos diferentes. Seu único fator comum é que eles são até certo ponto tóxicos. Que receptor poderia identificar um conjunto tão diverso de produtos químicos? A resposta é que não temos um receptor amargo, mas uma família de 25 ou mais (Adler et al., 2000; Behrens, Foerster, Staehler, Raguse & Meyerhof, 2007; Matsunami, Montmayeur, & Buck, 2000).

Uma consequência de ter tantos receptores amargos é que detectamos uma grande variedade de produtos químicos perigosos. A outra é que, como cada tipo de receptor amargo está presente em pequenos números, não podemos detectar concentrações muito baixas de substâncias amargas.

2.4. Codificação Cerebral do Paladar

As informações dos receptores nos dois terços anteriores da língua são transportadas para o cérebro ao longo do cordão timpânico, um ramo do sétimo nervo craniano (nervo facial). As informações de sabor da língua posterior e da garganta viajam ao longo dos ramos dos nonos e décimos nervos cranianos. O que você acha que aconteceria se alguém anestesiasse seu chorda tympani? Você não sentiria mais nada na parte anterior da língua, mas provavelmente não perceberia porque ainda sentiria o gosto na parte posterior. No entanto, a probabilidade é de cerca de 40% de que você experimentaria “fantasmas” de gosto, análogo à experiência de membros fantasmas (Yanagisawa, Bartoshuk, Catalanotto, Karrer e Kveton, 1998). Ou seja, você pode experimentar o sabor mesmo quando não havia nada na sua língua. Evidentemente, as entradas das partes anterior e posterior da sua língua interagem de maneiras complexas.

Os nervos gustativos projetam-se no núcleo do trato solitário (NTS), uma estrutura na medula (Travers, Pfaffmann & Norgren, 1986). A partir do NTS, as informações se ramificam, atingindo a ponte, o hipotálamo lateral, a amígdala, o tálamo ventral-posterior e duas áreas do córtex cerebral (Pritchard, Hamilton, Morse e Norgren, 1986; Yamamoto, 1984). Uma dessas áreas, o córtex somatossensorial, responde aos aspectos de toque da estimulação da língua. A outra área, conhecida como ínsula, é o córtex gustativo primário.

Curiosamente, cada hemisfério do córtex recebe informações principalmente do lado ipsilateral da língua (Aglioti, Tassinari, Corballis e Berlucchi, 2000; Pritchard, Macaluso e Eslinger, 1999). Por outro lado, cada hemisfério recebe informações contralaterais principalmente para visão, audição e toque. Algumas das principais conexões são ilustradas na Figura 3. Dentro do córtex cerebral, as células que respondem principalmente a um tipo de gosto são misturadas com as células que respondem principalmente a outros tipos (Accolla, Bathellier, Petersen e Carleton, 2007).

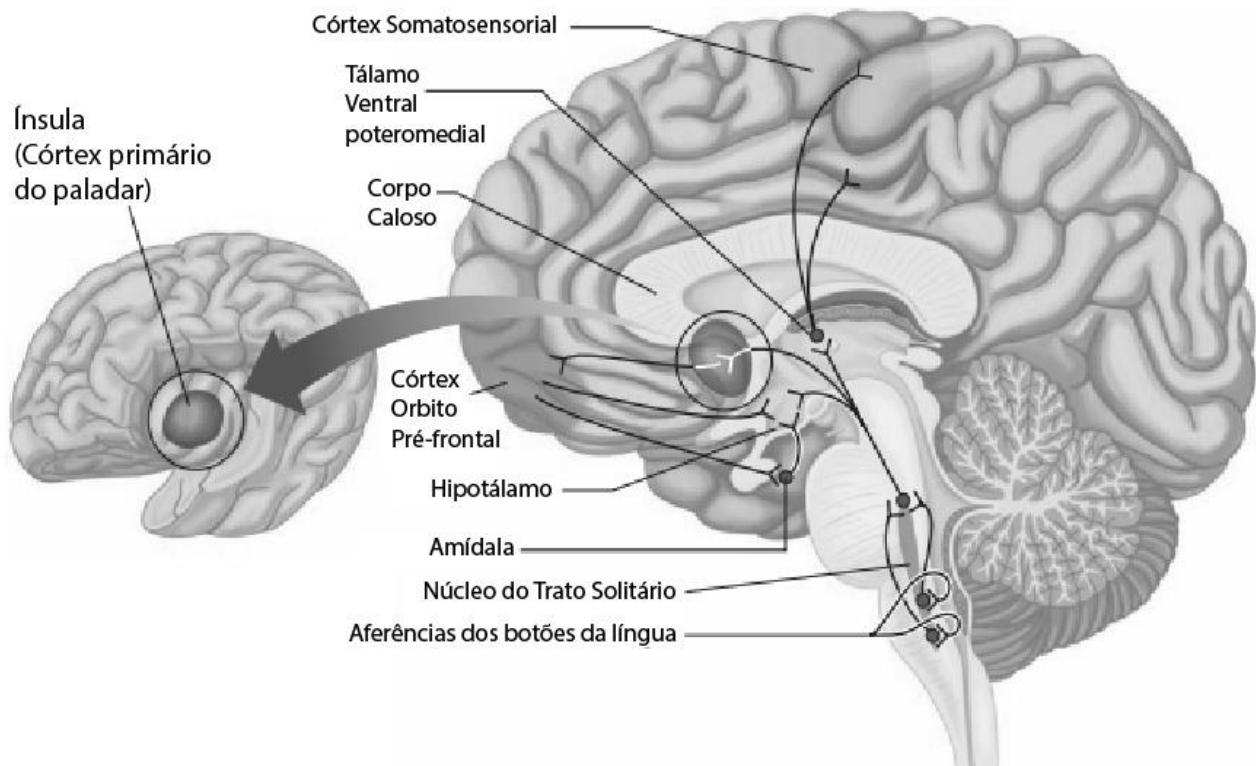


Figura 2. Principais rotas de impulsos relacionados ao sentido do paladar no cérebro humano. O tálamo e o córtex cerebral recebem impulsos dos lados esquerdo e direito da língua. (Adaptação baseada em Rolls, 1995).

2.5. Diferenças Individuais no Paladar

Você pode ter um instrutor de biologia que pediu que você provasse feniltiocarbamida (PTC) e depois levasse amostras para casa para que seus parentes experimentassem. Algumas pessoas a experimentam como amarga, e outras dificilmente a experimentam. A maior parte da variação é controlada por um gene dominante, o que fornece um exemplo interessante para um laboratório de genética (Kim et al., 2003). (O seu instrutor mencionou que o PTC é levemente tóxico?). Os pesquisadores coletaram dados extensos sobre a porcentagem de não invasores em diferentes populações, como mostra a Figura 3 (Guo & Reed, 2001). A figura não mostra nenhuma relação óbvia entre provar PTC e culinária. Por exemplo, os não invasores são comuns na Índia, onde a comida é apimentada, e na Grã-Bretanha, onde é relativamente branda.

Na década de 1990, os pesquisadores descobriram que pessoas que são insensíveis ao PTC também são menos sensíveis do que a média a outros gostos. As pessoas no extremo oposto, conhecidas como supertasters, têm a mais alta sensibilidade a todos os gostos e sensações na boca (Drewnowski, Henderson, Shore e Barratt-Fornell, 1998). Supertasters tendem a evitar alimentos saborosos ou condimentados. No entanto, cultura e familiaridade exercem efeitos maiores nas preferências alimentares das pessoas. Conseqüentemente, mesmo depois de pensar em quanto você gosta ou não de alimentos com sabor forte, não é possível identificar-se com confiança como supertaster, provador ou não.



Figura 3. Porcentagem de não invasores em várias populações humanas. A maioria das porcentagens é baseada em grandes amostras, incluindo mais de 31.000 no Japão e 35.000 na Índia. (Baseado em Guo & Reed, 2001).

As variações na sensibilidade do paladar estão relacionadas ao número de papilas fungiformes próximas à ponta da língua. Supertasters têm o máximo, e os não-provadores têm o mínimo. Essa diferença anatômica depende principalmente da genética, mas também de hormônios e outras influências. A sensibilidade do paladar das mulheres aumenta e diminui com seus ciclos hormonais mensais e atinge seu máximo durante o início da gravidez, quando os níveis de estradiol são muito altos (Prutkin et al., 2000). Essa tendência é provavelmente adaptativa: durante a gravidez, a mulher precisa ter mais cuidado do que o habitual para evitar alimentos nocivos. Se você deseja se classificar como provador, não provador ou supertestador, siga as instruções abaixo:

“Equipamento: furador de 0,65cm, pequeno pedaço de papel de cera, cotonete, corante alimentar azul, lanterna e lupa. Faça um furo de 0,65cm com um furador padrão em um pedaço de papel de cera. Mergulhe o cotonete em corante alimentar azul. Coloque o papel de cera na ponta da sua língua, logo à direita do centro. Esfregue o cotonete no orifício do papel de cera para tingir uma pequena parte da língua. Com a lanterna e a lupa, peça a alguém que conte o número de círculos cor de rosa e sem manchas na área azul. Eles são suas papilas fungiformes. Compare seus resultados com as seguintes médias: Supertasters: 25 papilas, Provadores: 17 papilas, Não-provadores: 10 papilas”.

3. Olfato

O olfato, o sentido do odor, é a resposta aos produtos químicos que entram em contato com as membranas dentro do nariz. Para a maioria dos mamíferos, o olfato é fundamental para encontrar alimentos e parceiros e evitar perigos. Por exemplo, ratos e camundongos mostram uma evitação imediata e iletrada do cheiro de gatos, raposas e outros predadores. Os ratos que não possuem certos receptores olfativos não conseguem evitar, como ilustrado na Figura 4.

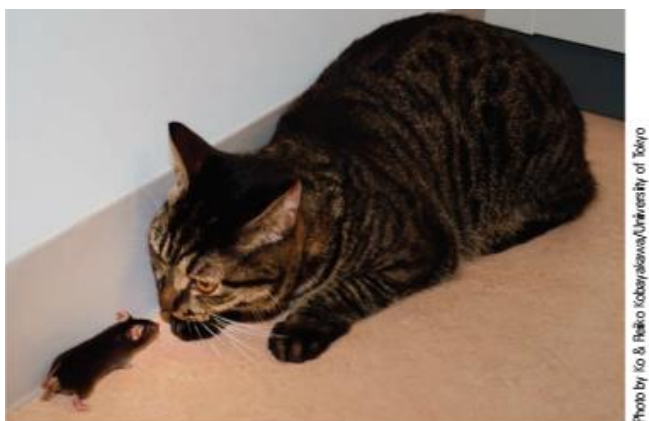


Figura 4. O resultado da perda de um tipo de receptores olfativos. Ratos normais evitam o cheiro de gatos, raposas e outros predadores. Este gato acabara de terminar uma grande refeição. (Kobayakawa et al., 2007).

Considere também a toupeira de nariz estrelado e a musaranho de água, duas espécies que se alimentam no fundo de lagoas e riachos de vermes, crustáceos e outros invertebrados comestíveis. Podemos supor que o olfato seria inútil sob a água. Afinal, esses animais precisam prender a respiração. No entanto, eles exalam pequenas bolhas de ar no chão e depois as inalam novamente. Ao fazer isso, eles podem seguir uma trilha subaquática o suficiente para rastrear suas presas (Catania, 2006). Ficamos maravilhados com feitos como esse ou com a capacidade de um cão de caça de encontrar alguém seguindo uma trilha olfativa através de uma floresta, e assumimos que nunca poderíamos fazer algo assim.

Podemos estar nos subestimando. Obviamente, não podemos seguir uma trilha olfativa em pé, com o nariz bem acima do solo. Mas o que você pode fazer se cair de joelhos e colocar o nariz no chão? Os pesquisadores vendaram os olhos vendados 32 jovens, os fizeram usar luvas e depois pediram que tentassem seguir uma trilha de perfume através de um campo. O perfume era óleo de chocolate. (Eu acho que eles também podem usar algo que as pessoas se importam.) A maioria dos participantes conseguiu e melhorou seu desempenho com a prática. A Figura 5 mostra um exemplo (Porter et al., 2007). Portanto, nosso olfato pode ser surpreendentemente útil, se dermos uma chance justa.



Figura 5. Uma pessoa seguindo uma trilha de aromas (seta). A maioria das pessoas seguiu com sucesso uma trilha com apenas o nariz para guiá-las. (Adaptado de *Nature Neuroscience*, 10, 27–29, “Mecanismos de rastreamento de aromas em humanos”, J. Porter et al., 2007.).

O olfato é certamente importante para a seleção de alimentos. Também desempenha um papel sutil no comportamento social. Quando as pessoas recebem vários odores humanos e são solicitadas a identificar aqueles que gostariam ou não em um parceiro romântico em potencial, elas tendem a preferir cheiros ligeiramente semelhantes ao seu próprio cheiro, mas não muito semelhantes (Jacob,

McClintock, Zelano e Ober, 2002 ; Pause et al., 2006). Evitar alguém que cheira muito como você reduz a chance de acasalar com um parente próximo.

3.1. Receptores Olfativos

Os neurônios responsáveis pelo olfato são as células olfativas, que revestem o epitélio olfativo na parte traseira das passagens aéreas nasais (Figura 6). Nos mamíferos, cada célula olfativa possui cílios (dendritos semelhantes a fios) que se estendem do corpo celular para a superfície mucosa da passagem nasal. Os receptores olfativos estão localizados nos cílios.

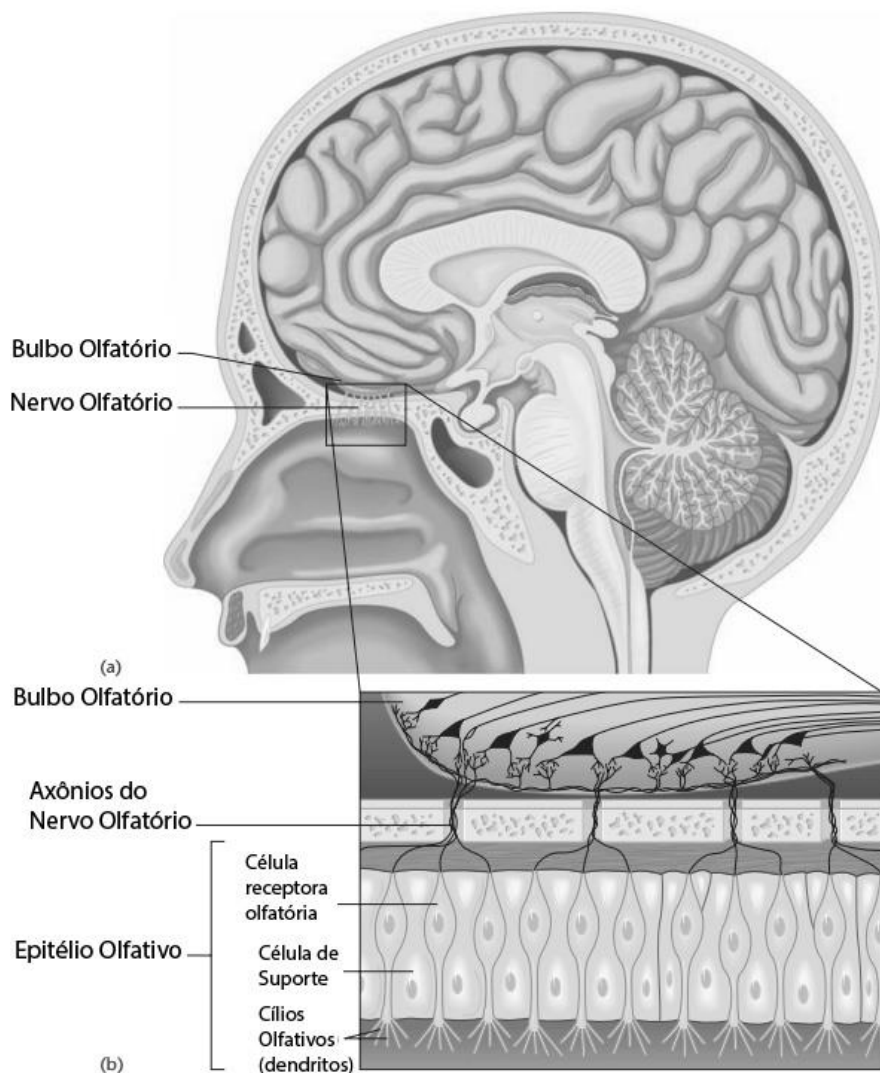


Figura 6. Receptores olfativos. (a) Localização dos receptores na cavidade nasal. (b) Close-up de células olfativas. (Adaptado de Linda et al., 1991).

Quantos tipos de receptores olfativos temos? Os pesquisadores responderam à pergunta análoga à visão de cores nos anos 1800, mas demoraram muito mais para o olfato. Linda Buck e Richard Axel (1991) identificaram uma família de proteínas nos receptores olfativos, como mostra a Figura 7. Como os receptores metabotópicos de neurotransmissores, cada uma dessas proteínas atravessa a membrana

celular sete vezes e responde a um produto químico fora da célula (aqui uma molécula odorante em vez de um neurotransmissor), provocando alterações em uma proteína G dentro da célula. A proteína G, em seguida, provoca atividades químicas que levam a um potencial de ação.

A melhor estimativa é que os seres humanos tenham várias centenas de proteínas receptoras olfativas, enquanto ratos e camundongos têm cerca de mil tipos (X. Zhang & Firestein, 2002). Correspondentemente, os ratos podem distinguir entre os odores que parecem os mesmos para os seres humanos (Rubin & Katz, 2001).

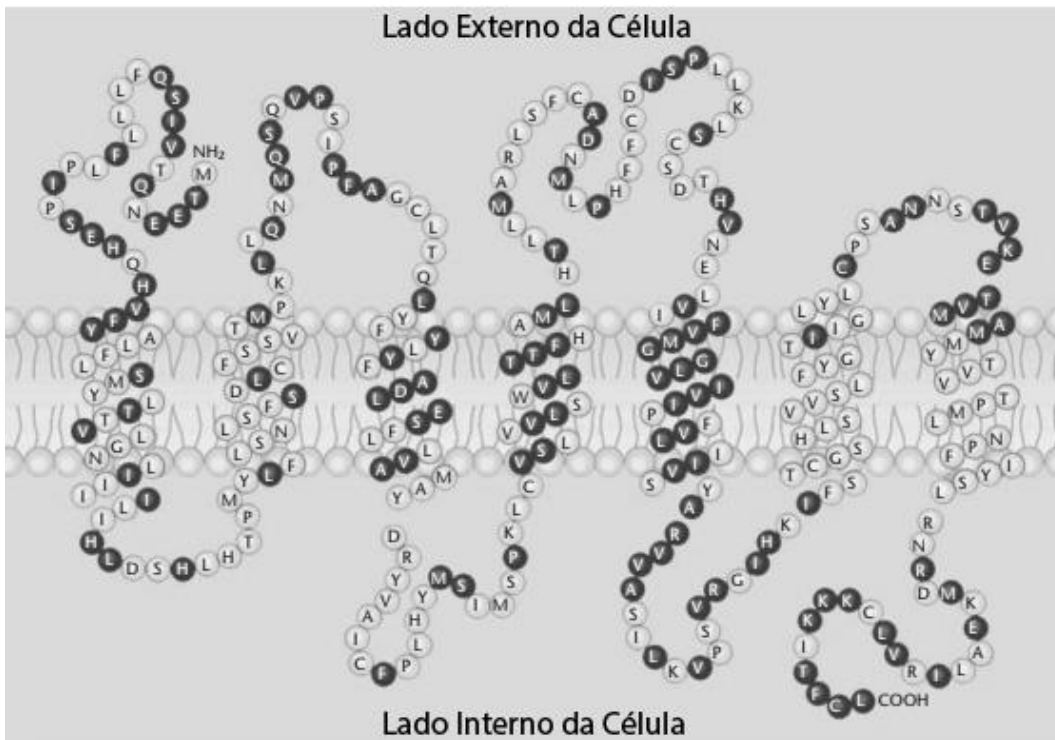


Figura 6. Uma das proteínas receptoras olfativas. Cada proteína atravessa a membrana sete vezes; cada um responde a uma substância química fora da célula e desencadeia a atividade de uma proteína G dentro da célula. A proteína mostrada é de uma família; diferentes receptores olfativos contêm proteínas diferentes, cada uma com uma estrutura ligeiramente diferente. Cada um dos pequenos círculos neste diagrama representa um aminoácido da proteína. Os círculos brancos representam aminoácidos que são iguais na maioria das proteínas receptoras olfativas; os círculos roxos representam aminoácidos que variam de uma proteína para outra. (Adaptado em Buck e Axel, 1991).

Embora cada produto químico excite vários tipos de receptores, o receptor mais fortemente excitado inibe a atividade de outros em um processo análogo à inibição lateral (Oka, Omura, Kataoka e Touhara, 2004). O resultado final é que um determinado produto químico produz uma resposta principal em um ou dois tipos de receptores e respostas mais fracas em alguns outros.

3.2. Implicações para a Codificação da Informação

Como temos apenas três tipos de cones e cinco tipos de receptores gustativos, os pesquisadores ficaram surpresos ao encontrar centenas de tipos de receptores olfativos. Essa diversidade torna possível uma estreita especialização de funções. Para ilustrar, como temos apenas três tipos de cones, cada cone

contribui para quase todas as percepções de cores. Na olfação, temos receptores que respondem a poucos estímulos. A resposta de um receptor olfativo pode significar: "Sinto o cheiro de um ácido graxo com uma cadeia linear de três a cinco átomos de carbono". A resposta de outro receptor pode significar: "Sinto o cheiro de um ácido graxo ou de um aldeído com uma cadeia linear de cinco a sete átomos de carbono" (Araneda, Kini & Firestein, 2000; Imamura, Mataga & Mori, 1992; Mori, Mataga & Imamura, 1992). A atividade combinada desses dois receptores identifica um produto químico com precisão. A pergunta pode ter lhe ocorrido: "Por que a evolução se deu ao trabalho de projetar tantos tipos de receptores olfativos?"

Afinal, a visão de cores se dá bem com apenas três tipos de cones. A principal razão é que a energia da luz pode ser organizada ao longo de uma única dimensão - comprimento de onda. O olfato processa uma enorme variedade de produtos químicos transportados pelo ar que não variam ao longo de um único continuum. Um motivo secundário tem a ver com localização. Na olfação, o espaço não é problema; organizamos nossos receptores olfativos em toda a superfície das passagens nasais. Na visão, no entanto, o cérebro precisa determinar com precisão onde se origina um estímulo na retina. Centenas de tipos diferentes de receptores de comprimento de onda não puderam ser compactados em cada ponto da retina.

3.3. Mensagens para o Cérebro

Os pesquisadores consideraram o olfato um sistema lento, mas estudos posteriores descobriram que os ratos podem responder a um odor a menos de 200 ms de sua apresentação, comparável ao tempo de reação de outros sentidos (Abraham et al., 2004). No entanto, o olfato está sujeito a uma adaptação mais rápida do que a visão ou a audição (Kurahashi, Lowe, & Gold, 1994). Para demonstrar a adaptação, pegue uma garrafa de um produto químico odorífero, como extrato de limão, e determine a que distância você pode segurar a garrafa e ainda cheirá-la. Em seguida, segure-o no nariz e inspire profunda e repetidamente. Agora teste novamente: de que distância você pode sentir o cheiro? Quando um receptor olfativo é estimulado, seu axônio carrega um impulso para o bulbo olfativo. Dentro do bulbo olfativo, substâncias químicas com cheiro semelhante excitam áreas vizinhas e substâncias químicas com cheiro diferente excitam áreas mais separadas (Uchida, Takahashi, Tanifuji e Mori, 2000).

O bulbo olfativo envia axônios para a área olfativa do córtex cerebral, onde os padrões de resposta são mais complexos, mas razoavelmente consistentes de uma pessoa para outra (Zou, Horowitz, Montmayeru, Snapper e Buck, 2001). Embora um único produto químico ative uma população limitada de células, objetos que ocorrem naturalmente, como alimentos, ativam uma população maior e mais dispersa de células (Lin, Shea & Katz, 2006; Rennaker, Chen, Ruyle, Sloan & Wilson, 2007). Muitas células dão sua maior resposta a um tipo específico de alimento, como frutas ou melões (Yoshida & Mori, 2007). A experiência repetida com um tipo específico de cheiro aumenta a capacidade do cérebro de distinguir entre cheiros semelhantes (Li, Luxenberg, Parrish e Gottfried, 2006). O mesmo princípio vale para outros sentidos. Por exemplo, gradualmente nos tornamos mais hábeis em distinguir entre rostos semelhantes aos que vemos com mais frequência. Músicos tornam-se mais hábeis em distinguir pequenas diferenças em sons familiares.

Os receptores olfativos são vulneráveis a danos porque estão expostos ao ar. Ao contrário dos seus receptores para visão e audição, que permanecem com você por toda a vida, um receptor olfativo tem um tempo médio de sobrevivência de pouco mais de um mês. Nesse ponto, uma célula-tronco amadurece em uma nova célula olfativa no mesmo local da primeira e expressa a mesma proteína receptora (Nef, 1998). Seu axônio precisa encontrar o caminho correto no bulbo olfativo. Cada axônio do neurônio olfativo contém cópias de sua proteína receptora olfativa, que ele usa como um cartão de identificação para encontrar seu parceiro correto (Barnea et al., 2004; Strotmann, Levai, Fleischer, Schwarzenbacher, & Breer, 2004). No entanto, se toda a superfície olfativa for danificada ao mesmo tempo por uma explosão de vapores tóxicos, de modo que o sistema precise substituir todos os receptores ao mesmo tempo, muitos deles não conseguirão fazer as conexões corretas e a experiência olfativa não se recuperará completamente (Iwema, Fang, Kurtz, Youngentob e Schwob, 2004).

3.4. Diferenças Individuais

Na olfação, como em quase tudo, as pessoas diferem. Em média, as mulheres detectam odores mais rapidamente do que os homens, e as respostas cerebrais aos odores são mais fortes nas mulheres do que nos homens. Essas diferenças ocorrem em todas as idades e em todas as culturas que foram testadas (Doty, Applebaum, Zusho, & Settle, 1985; Yousem et al., 1999). As mulheres também parecem prestar mais atenção aos cheiros. Pesquisas descobriram que as mulheres são mais propensas que os homens a se importarem com o cheiro de um possível parceiro romântico (Herz & Inzlicht, 2002).

Além disso, se as pessoas repetidamente prestam atenção a algum odor fraco, as mulheres adultas jovens tornam-se cada vez mais sensíveis a ele, até que possam detectá-lo em concentrações um décimo milésimo do que podiam no início (Dalton, Doolittle & Breslin, 2002). Homens, meninas antes da puberdade e mulheres após a menopausa não mostram esse efeito, portanto, aparentemente, depende dos hormônios femininos. Só podemos especular sobre por que desenvolvemos uma conexão entre hormônios femininos e sensibilização ao odor. Sabemos menos sobre as variações genéticas na olfação, com esta exceção: as pessoas com a forma mais comum do receptor olfativo OR7D4 descrevem a androstenona química como cheirando a suor ou a urina. Aqueles com a forma menos comum do receptor descrevem o mesmo produto químico que as flores doces ou semelhantes (Keller, Zhuang, Chi, Vosshall e Matsunami, 2007).

Finalmente, considere este estudo surpreendente: através das maravilhas da bioengenharia, os pesquisadores podem examinar os efeitos da exclusão de qualquer gene em particular. Um gene controla um canal através do qual a maioria do potássio passa nas membranas de certos neurônios do bulbo olfativo. Você deve lembrar que o potássio deixa um neurônio após um potencial de ação, restaurando assim o potencial de repouso. Sem nenhuma hipótese em particular, os pesquisadores testaram o que aconteceria se eles excluíssem esse canal de potássio em ratos.

Normalmente, a exclusão de qualquer gene leva a déficits, e a exclusão de um gene importante geralmente é fatal. Imagine o espanto dos pesquisadores quando descobriram que os ratos sem esse canal de potássio tinham um olfato muito melhorado. Na verdade, você poderia dizer que eles têm uma superpotência: eles detectam cheiros fracos, menos de um milésimo do mínimo que outros ratos detectam. Seu bulbo olfativo tem uma anatomia incomum, com grupos de neurônios mais numerosos,

porém menores (Fadool et al., 2004). Exatamente como a exclusão de um gene levou a esse resultado permanece incerta e, presumivelmente, os camundongos são deficientes de alguma outra maneira, ou a evolução teria excluído esse gene há muito tempo. Ainda assim, é um exemplo notável de como um único gene pode fazer uma enorme diferença.

4. Feromônios

Um sentido adicional é importante para a maioria dos mamíferos, embora menos para os seres humanos. O órgão vomeronasal (VNO) é um conjunto de receptores localizados próximos, mas separados, dos receptores olfativos. Ao contrário do sistema olfativo, que identifica um número enorme de produtos químicos, os receptores do VNO são especializados para responder apenas aos feromônios, que são produtos químicos liberados por um animal que afetam o comportamento de outros membros da mesma espécie, especialmente sexualmente. Por exemplo, se você já teve uma cadela que não foi castrada, sempre que ela estava em seu período fértil (estro), mesmo que você a mantivesse dentro de casa, seu quintal atraía todos os machos do bairro que estavam livres para passear.

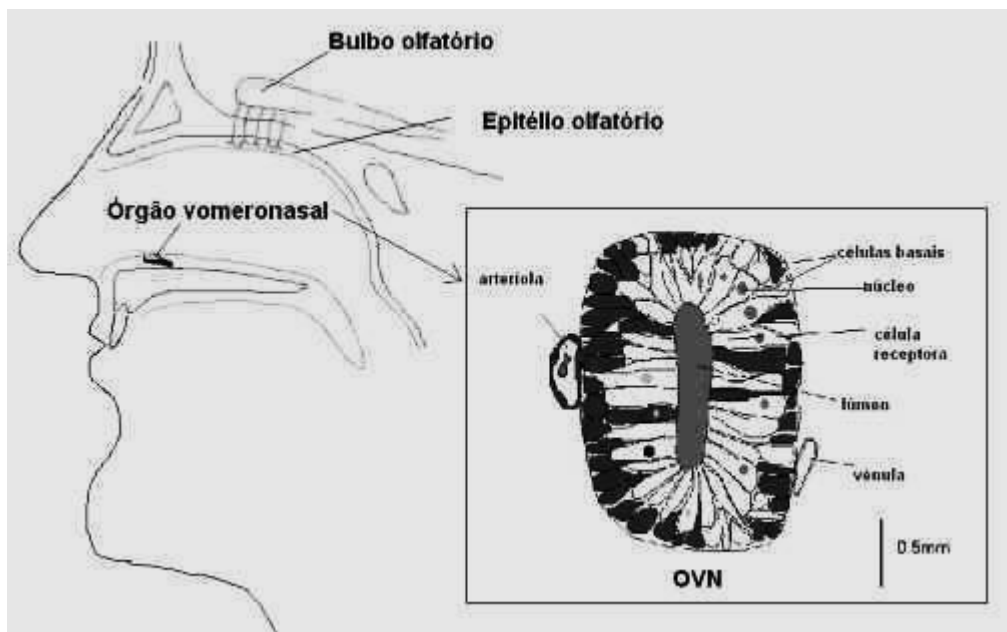


Figura 6. Representação esquemática do septo nasal, mostrando os parâmetros para determinar a posição do "órgão vômero nasal".

Cada receptor VNO responde a apenas um feromônio, como o cheiro de um rato macho ou fêmea. Responde ao produto químico preferido em concentrações tão baixas quanto uma parte em cem bilhões, mas dificilmente responde a outros produtos químicos (Leinders-Zufall et al., 2000). Além disso, o receptor não se adapta a um estímulo repetido. Você já esteve em uma sala que parecia mal cheirosa no começo, mas não alguns minutos depois? Seus receptores olfativos respondem a um novo odor, mas não a um odor contínuo. Os receptores VNO, no entanto, continuam respondendo com a mesma força, mesmo após estímulos prolongados (Holy, Dulac, & Meister, 2000).

Em humanos adultos, o VNO é minúsculo e não possui receptores (Keverne, 1999; Monti-Bloch, Jennings-White, Dolberg e Berliner, 1994). É vestigial - isto é, uma sobra do nosso passado evolutivo. No entanto, parte da mucosa olfativa humana contém receptores que se assemelham aos receptores de feromônios de outras espécies (Liberles & Buck, 2006; Rodriguez, Greer, Mok e Mombaerts, 2000).

Os efeitos comportamentais dos feromônios aparentemente ocorrem inconscientemente. Ou seja, as pessoas respondem comportamentalmente a certas substâncias químicas na pele humana, mesmo que as descrevam como inodoras. A exposição a esses produtos químicos - especialmente produtos químicos do sexo oposto - altera a temperatura da pele e outras respostas autonômicas (Monti-Bloch, Jennings-White e Berliner, 1998) e aumenta a atividade no hipotálamo (Savic, Berglund, Gulyas e Roland, 2001) O cheiro do suor masculino faz com que as mulheres aumentem sua liberação de cortisol (Wyart et al., 2007). O cortisol é um hormônio do estresse, portanto, a implicação é que as mulheres não ficam completamente encantadas com o cheiro de um homem suado.

O efeito mais bem documentado de um feromônio humano está relacionado ao tempo dos ciclos menstruais das mulheres. As mulheres que passam muito tempo juntas descobrem que seus ciclos menstruais ficam mais sincronizados, menos tomam pílulas anticoncepcionais (McClintock, 1971; Weller, Weller, Koresh-Kamin e Ben-Shoshan, 1999; Weller, Weller e Roizman, 1999). Para testar se os feromônios são responsáveis pela sincronização, os pesquisadores expuseram jovens voluntárias às secreções nas axilas de uma doadora. Em dois estudos, a maioria das mulheres expostas às secreções tornou-se sincronizada com o ciclo menstrual do doador (Preti, Cutler, Garcia, Huggins e Lawley, 1986; Russell, Switz e Thompson, 1980).

Outro estudo tratou do fenômeno de que uma mulher em um relacionamento íntimo com um homem tende a ter períodos menstruais mais regulares do que as mulheres que não têm um relacionamento íntimo. De acordo com uma hipótese, os feromônios do homem promovem essa regularidade. No estudo, mulheres jovens que não eram sexualmente ativas eram expostas diariamente às secreções nas axilas de um homem. (Fazer com que as mulheres se voluntariam para este estudo não foi fácil). Gradualmente, ao longo de 14 semanas, a maioria dos períodos menstruais dessas mulheres se tornou mais regular do que antes (Cutler et al., 1986). Em resumo, as secreções do corpo humano provavelmente agem como feromônios, embora os efeitos sejam mais sutis do que na maioria dos outros mamíferos.

Questões de Estudo

1. De que serve um axônio olfativo ter cópias da proteína receptora olfativa da célula?
2. Embora a língua tenha receptores para gostos amargos, os pesquisadores não encontraram neurônios no próprio cérebro que respondem mais fortemente ao amargo do que a outros gostos. Explique, então, como é possível o cérebro detectar gostos amargos.
3. Se alguém injetou em sua língua um produto químico que bloqueia a liberação de segundos mensageiros, como isso afetaria suas experiências de paladar?

Referências

- Abraham, N. M., Spors, H., Carleton, A., Margrie, T. W., Kuner, T., & Schaefer, A. T. (2004). Maintaining accuracy at the expense of speed: Stimulus similarity defines odor discrimination time in mice. *Neuron*, 44, 865–876.
- Accolla, A., Bathellier, B., Petersen, C. C. H., & Carleton, A. (2007). Differential spatial representation of taste modalities in the rat gustatory cortex. *Journal of Neuroscience*, 27, 1396–1404.
- Adler, E., Hoon, M. A., Mueller, K. L., Chandrashekar, J., Ryba, N. J. P., & Zuker, C. S. (2000). A novel family of mammalian taste receptors. *Cell*, 100, 693–702.
- Aglioti, S., Tassinari, G., Corballis, M. C., & Berlucchi, G. (2000). Incomplete gustatory localization as shown by analysis of taste discrimination after callosotomy. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 12, 238–245.
- Araneda, R. C., Kini, A. D., & Firestein, S. (2000). The molecular receptive range of an odorant receptor. *Nature Neuroscience*, 3, 1248–1255.
- Arvidson, K., & Friberg, U. (1980). Human taste: Response and taste bud number in fungiform papillae. *Science*, 209, 807–808.
- Barnea, G., O'Donnell, S., Mancina, F., Sun, X., Nemes, A., Mendelsohn, M., et al. (2004). Odorant receptors on axon termini in the brain. *Science*, 304, 1468.
- Bartoshuk, L. M. (1991). Taste, smell, and pleasure. In R. C. Bolles (Ed.), *The hedonics of taste* (pp. 15–28). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Behrens, M., Foerster, S., Staehler, F., Raguse, J.-D., & Meyerhof, W. (2007). Gustatory expression pattern of the human TAS2R bitter receptor gene family reveals a heterogenous population of bitter responsive taste receptor cells. *Journal of Neuroscience*, 27, 12630–12640.

- Buck, L., & Axel, R. (1991). A novel multigene family may encode odorant receptors: A molecular basis for odor recognition. *Cell*, 65, 175–187.
- Catania, K. C. (2006). Underwater “sniffing” by semi-aquatic mammals. *Nature*, 444, 1024–1025.
- Chaudhari, N., Landin, A. M., & Roper, S. D. (2000). A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. *Nature Neuroscience*, 3, 113–119.
- Cutler, W. B., Preti, G., Krieger, A., Huggins, G. R., Garcia, C. R., & Lawley, H. J. (1986). Human axillary secretions influence women’s menstrual cycles: The role of donor extract from men. *Hormones and Behavior*, 20, 463–473.
- Dalton, P., Doolittle, N., & Breslin, P. A. (2002). Gender-specific induction of enhanced sensitivity to odors. *Nature Neuroscience*, 5, 199–200.
- DeSimone, J. A., Heck, G. L., & Bartoshuk, L. M. (1980). Surface active taste modifiers: A comparison of the physical and psycho-physical properties of gymnemic acid and sodium lauryl sulfate. *Chemical Senses*, 5, 317–330.
- DeSimone, J. A., Heck, G. L., Mierson, S., & DeSimone, S. K. (1984). The active ion transport properties of canine lingual epithelia in vitro. *Journal of General Physiology*, 83, 633–656.
- Di Lorenzo, P. M., Hallock, R. M., & Kennedy, D. P. (2003). Temporal coding of sensation: Mimicking taste quality with electrical stimulation of the brain. *Behavioral Neuroscience*, 117, 1423–1433.
- Doty, R. L., Applebaum, S., Zusho, H., & Settle, R. G. (1985). Sex differences in odor identification ability: A cross-cultural analysis. *Neuropsychologia*, 23, 667–672.
- Drewnowski, A., Henderson, S. A., Shore, A. B., & Barratt-Fornell, A. (1998). Sensory responses to 6-n-propylthiouracil (PROP) or sucrose solutions and food preferences in young women. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 797–801.
- Erickson, R. P. (1982). The across-fiber pattern theory: An organizing principle for molar neural function. *Contributions to Sensory Physiology*, 6, 79–110.
- Fadool, D. A., Tucker, K., Perkins, R., Fasciani, G., Thompson, R. N., Parsons, A. D., et al. (2004). Kv1.3 channel gene-targeted deletion produces “super-smeller mice” with altered glomeruli, interacting scaffolding proteins, and biophysics. *Neuron*, 41, 389–404.
- Fu, W., Sugai, T., Yoshimura, H., & Onoda, N. (2004). Convergence of olfactory and gustatory connections onto the endopiriform nucleus in the rat. *Neuroscience*, 126, 1033–1041.
- Guo, S.-W., & Reed, D. R. (2001). The genetics of phenylthiocarbamide perception. *Annals of Human Biology*, 28, 111–142.
- He, W., Yasumatsu, K., Varadarajan, V., Yamada, A., Lem, J., Ninomiya, Y., et al. (2004). Umami taste receptors are mediated by α -transducin and α -gustducin. *Journal of Neuroscience*, 24, 7674–7680.

- Herz, R. S., & Inzlicht, M. (2002). Sex differences in response to physical and social factors involved in human mate selection: The importance of smell for women. *Evolution and Human Behavior*, 23, 359–364.
- Holy, T. E., Dulac, C., & Meister, M. (2000). Responses of vomeronasal neurons to natural stimuli. *Science*, 289, 1569–1572.
- Huang, A. L., Chen, X., Hoon, M. A., Chandrashekar, J., Guo, W., Tränker, D., et al. (2006). The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature*, 442, 934–938.
- Imamura, K., Mataga, N., & Mori, K. (1992). Coding of odor molecules by mitral/tufted cells in rabbit olfactory bulb: I. Aliphatic compounds. *Journal of Neurophysiology*, 68, 1986–2002.
- Iwema, C. L., Fang, H., Kurtz, D. B., Youngentob, S. L., & Schwob, J. E. (2004). Odorant receptor expression patterns are restored in lesionrecovered rat olfactory epithelium. *Journal of Neuroscience*, 24, 356–369.
- Jacob, S., McClintock, M. K., Zelano, B., & Ober, C. (2002). Paternally inherited HLA alleles are associated with women's choice of male odor. *Nature Genetics*, 30, 175–179.
- Keller, A., Zhuang, H., Chi, Q., Vosshall, L. B., & Matsunami, H. (2007). Genetic variation in a human odorant receptor alters odour perception. *Nature*, 449, 468–472.
- Keverne, E. B. (1999). The vomeronasal organ. *Science*, 286, 716–720.
- Kim, U., Jorgenson, E., Coon, H., Leppert, M., Risch, N., & Drayna, D. (2003). Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide. *Science*, 299, 1221–1225.
- Kinnamon, J. C. (1987). Organization and innervation of taste buds. In T. E. Finger & W. L. Silver (Eds.), *Neurobiology of taste and smell* (pp. 277–297). New York: Wiley.
- Kurahashi, T., Lowe, G., & Gold, G. H. (1994). Suppression of odorant responses by odorants in olfactory receptor cells. *Science*, 265, 118–120.
- Laugierette, F., Gaillard, D., Passilly-Degrace, P., Niot, I., & Besnard, P. (2007). Do we taste fat? *Biochimie*, 89, 265–269.
- Leinders-Zufall, T., Lane, A. P., Puche, A. C., Ma, W., Novotny, M. V., Shipley, M. T., et al. (2000). Ultrasensitive pheromone detection by mammalian vomeronasal neurons. *Nature*, 405, 792–796.
- Li, W., Luxenberg, E., Parrish, T., & Gottfried, J. A. (2006). Learning to smell the roses: Experiencedependent neural plasticity in human piriform and orbitofrontal cortices. *Neuron*, 52, 1097–1108.
- Liberles, S. D., & Buck, L. B. (2006). A second class of chemosensory receptors in the olfactory epithelium. *Nature*, 442, 645–650.

- Lin, D. Y., Shea, S. D., & Katz, L. C. (2006). Representation of natural stimuli in the rodent main olfactory bulb. *Neuron*, 50, 937–949.
- Lindemann, B. (1996). Taste reception. *Physiological Reviews*, 76, 719–766.
- Matsunami, H., Montmayeur, J.-P., & Buck, L. B. (2000). A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature*, 404, 601–604.
- McBurney, D. H., & Bartoshuk, L. M. (1973). Interactions between stimuli with different taste qualities. *Physiology & Behavior*, 10, 1101–1106.
- McClintock, M. K. (1971). Menstrual synchrony and suppression. *Nature*, 229, 244–245.
- Monti-Bloch, L., Jennings-White, C., & Berliner, D. L. (1998). The human vomeronasal system: A review. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 855, 373–389.
- Mori, K., Mataga, N., & Imamura, K. (1992). Differential specificities of single mitral cells in rabbit olfactory bulb for a homologous series of fatty acid odor molecules. *Journal of Neurophysiology*, 67, 786–789.
- Nef, P. (1998). How we smell: The molecular and cellular bases of olfaction. *News in Physiological Sciences*, 13, 1–5.
- Oka, Y., Omura, M., Kataoka, H., & Touhara, K. (2004). Olfactory receptor antagonism between odorants. *The EMBO Journal*, 23, 120–126.
- Parker, G. H. (1922). *Smell, taste, and allied senses in the vertebrates*. Philadelphia: Lippincott.
- Pause, B. M., Krauel, K., Schrader, C., Sojka, B., Westphal, E., Müller-Ruchholtz, W., et al. (2006). The human brain is a detector of chemosensorily transmitted HLA-class 1-similarity in same- and opposite-sex relations. *Proceedings of the Royal Society, B*, 273, 471–478.
- Porter, J., Craven, B., Khan, R. M., Chang, S.-J., Kang, I., Judkewicz, B., et al. (2007). Mechanisms of scent-tracking in humans. *Nature Neuroscience*, 10, 27–29.
- Preti, G., Cutler, W. B., Garcia, C. R., Huggins, G. R., & Lawley, H. J. (1986). Human axillary secretions influence women's menstrual cycles: The role of donor extract of females. *Hormones and Behavior*, 20, 474–482.
- Pritchard, T. C., Hamilton, R. B., Morse, J. R., & Norgren, R. (1986). Projections of thalamic gustatory and lingual areas in the monkey, *Macaca fascicularis*. *Journal of Comparative Neurology*, 244, 213–228. (7)
- Pritchard, T. C., Macaluso, D. A., & Eslinger, P. J. (1999). Taste perception in patients with insular cortex lesions. *Behavioral Neuroscience*, 113, 663–671.
- Prutkin, J., Duffy, V. B., Etter, L., Fast, K., Gardner, E., Lucchina, L. A., et al. (2000). Genetic variation and inferences about perceived taste intensity in mice and men. *Physiology & Behavior*, 69, 161–173.

- Rennaker, R. L., Chen, C.-F. F., Ruyle, A. M., Sloan, A. M., & Wilson, D. A. (2007). Spatial and temporal distribution of odorant-evoked activity in the piriform cortex. *Journal of Neuroscience*, 27, 1534–1542.
- Rodriguez, I., Greer, C. A., Mok, M. Y., & Mombaerts, P. A. (2000). A putative pheromone receptor gene expressed in human olfactory mucosa. *Nature Genetics*, 26, 18–19.
- Rubin, B. D., & Katz, L. C. (2001). Spatial coding of enantiomers in the rat olfactory bulb. *Nature Neuroscience*, 4, 355–356.
- Russell, A. J., Munro, J. C., Jones, P. B., Hemsley, D. R., & Murray, R. M. (1997). Schizophrenia and the myth of intellectual decline. *American Journal of Psychiatry*, 154, 635–639.
- Savic, I., Berglund, H., Gulyas, B., & Roland, P. (2001). Smelling of odorous sex hormonelike compounds causes sex-differentiated hypothalamic activations in humans. *Neuron*, 31, 661–668.
- Schiffman, S. S. (1983). Taste and smell in disease. *New England Journal of Medicine*, 308, 1275–1279, 1337–1343.
- Schiffman, S. S., & Erickson, R. P. (1971). A psychophysical model for gustatory quality. *Physiology & Behavior*, 7, 617–633.
- Schiffman, S. S., & Erickson, R. P. (1980). The issue of primary tastes versus a taste continuum. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 4, 109–117.
- Schiffman, S. S., Lockhead, E., & Maes, F. W. (1983). Amiloride reduces the taste intensity of Naand Lisalts and sweeteners. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 80, 6136–6140.
- Schiffman, S. S., McElroy, A. E., & Erickson, R. P. (1980). The range of taste quality of sodium salts. *Physiology & Behavior*, 24, 217–224.
- Strotmann, J., Levai, O., Fleischer, J., Schwarzenbacher, K., & Breer, H. (2004). Olfactory receptor proteins in axonal processes of chemosensory neurons. *Journal of Neuroscience*, 24, 7754–7761.
- Tomchik, S. M., Berg, S., Kim, J. W., Chaudhari, N., & Roper, S. D. (2007). Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds. *Journal of Neuroscience*, 27, 10840–10848.
- Travers, S. P., Pfaffmann, C., & Norgren, R. (1986). Convergence of lingual and palatal gustatory neural activity in the nucleus of the solitary tract. *Brain Research*, 365, 305–320.
- Uchida, N., Takahashi, Y. K., Tanifuji, M., & Mori, K., (2000). Odor maps in the mammalian olfactory bulb: Domain organization and odorant structural features. *Nature Neuroscience*, 3, 1035–1043.
- Weller, L., Weller, A., Koresh-Kamin, H., & BenShoshan, R. (1999). Menstrual synchrony in a sample of working women. *Psychoneuroendocrinology*, 24, 449–459.
- Weller, L., Weller, A., & Roizman, S. (1999). Human menstrual synchrony in families and among close friends: Examining the importance of mutual exposure. *Journal of Comparative Psychology*, 113, 261–268.

- Wyart, C., Webster, W. W., Chen, J. H., Wilson, S. R., McClary, A., Khan, R. M., et al. (2007). Smelling a single component of male sweat alters levels of cortisol in women. *Journal of Neuroscience*, 27, 1261–1265.
- Yamamoto, T. (1984). Taste responses of cortical neurons. *Progress in Neurobiology*, 23, 273–315.
- Yanagisawa, K., Bartoshuk, L. M., Catalanotto, F. A., Karrer, T. A., & Kveton, J. F. (1998). Anesthesia of the chorda tympani nerve and taste phantoms. *Physiology & Behavior*, 63, 329–335.
- Yoshida, J., & Mori, K. (2007). Odorant category profile selectivity of olfactory cortex neurons. *Journal of Neuroscience*, 27, 9105–9114.
- Zhang, X., & Firestein, S. (2002). The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nature Neuroscience*, 5, 124–133.
- Zou, Z., Horowitz, L. F., Montmayeur, J.-P., Snapper, S., & Buck, L. B. (2001). Genetic tracing reveals a stereotyped sensory map in the olfactory cortex. *Nature*, 414, 173–179.