

哺乳类两大嗅觉系统功能的研究进展

任宝军 邵发道*

(陕西师范大学生命科学院 西安 710062)

摘要 :近年来对于嗅觉系统的研究已成为动物学研究的热点之一,本文通过对以往关于哺乳类两大嗅觉系统功能的研究进行总结和回顾,对目前犁鼻器系统(VOE-AOB)和主嗅觉系统(MOE-MOB)功能结论上的争议做了初步探讨。通过概括和总结,发现目前对两大嗅觉系统功能还存在争议,其原因可能有以下几点:以前的研究方法上可能有不完善之处,不同的研究采用的物种不同,结论上的争议也许与不同物种间存在种间差异有关,动物的社会经验对研究结论可能也有一定影响。希望通过本文能进一步促进今后此方面的研究。

关键词 :犁鼻器系统 VOS;主嗅觉系统 MOS;功能

中图分类号 :Q955 文献标识码 :A 文章编号 :0250-3263(2005)06-129-08

Advancements in the Research on the Function of Two Olfactory Systems in Mammals

REN Bao-Jun TAI Fa-Dao

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

Abstract Recently, more and more zoologists concentrated their research on olfactory system. Although the great progress has been made in studies of mammalia olfactory neural-pathway and the functions of the olfactory communication in animal behavior, the different functions of vomeronasal system (VOE-AOB) and main olfaction system (MOE-MOB) have been disputed so far. Previous reports about functions of the vomeronasal system and main olfactory system were reviewed in this article. The disputes on the functions of vomeronasal system and main olfactory system may be related to the methods of previous research, the different species used in previous research, and social experience of animals.

Key words :Vomeronasal system (VOS); Main olfactory system (MOS); Functions

哺乳类作为最高等的动物类群具有极为发达的两个嗅觉系统,即犁鼻器系统(VOE-AOB)和主嗅觉系统(MOE-MOB)。对于哺乳类嗅觉通讯的研究兴起于20世纪的60~70年代,研究比较多的是啮齿类的嗅觉通讯^[1]。研究发现嗅觉系统在哺乳类动物种间识别、个体及群体辨别、性别辨识、领域标记、配偶选择、诱导交配行为、攻击行为、双亲行为等其他行为中起着十分重要的作用^[1~4]。随着2004年诺贝尔奖获得者理查德·阿克塞尔(Richard Axel)和琳达·巴克(Linda Buck)对嗅觉受体基因的发现及人们

对嗅觉神经投射的进一步阐明,加上不同学科研究方法的渗透与交叉,这方面的研究已取得较快发展。但相对于哺乳类嗅觉神经通路、嗅觉通讯在动物行为中的作用、嗅觉基因克隆这些方面的研究进展,以及目前对于两大系统分别在以上行为中行使何种功能还存在较大争

基金项目 国家自然科学基金(No.30200026);

* 通讯作者, E-mail: taifadao@snnu.edu.cn;

第一作者介绍 任宝军,男,硕士研究生,研究方向:行为生理学。

收稿日期:2005-02-02,修回日期:2005-09-16

议 对于造成争议的原因目前还不清楚。本文通过对近年来该领域的研究进行归纳总结,提出了该领域研究目前存在的问题,对产生争议的原因作了初步分析以进一步揭示两大嗅觉系统的功能,为深入研究哺乳类的行为生理学提供理论依据。

1 从神经投射探讨两大系统的功能

大多数哺乳动物的嗅觉系统由犁鼻器系统 (VOE-AOB) 和主嗅觉系统 (MOE-MOB) 组成^[5]。

犁鼻器系统由犁鼻器发出的神经投射到副嗅球,副嗅球发出神经轴突投射到达杏仁内侧核、内侧视前区、终纹床核、下丘脑腹内侧核等高级神经中枢。

主嗅球系统的嗅粘膜发出神经纤维到达主嗅球 (MOB),主嗅球神经发出投射到达杏仁前外侧核、杏仁皮质内嗅皮质等高级神经中枢。从神经投射 (图 1) 可看出主嗅觉系统和犁鼻器系统都有神经元投射经过杏仁后核,杏仁后核最终投射到下丘脑^[6]。

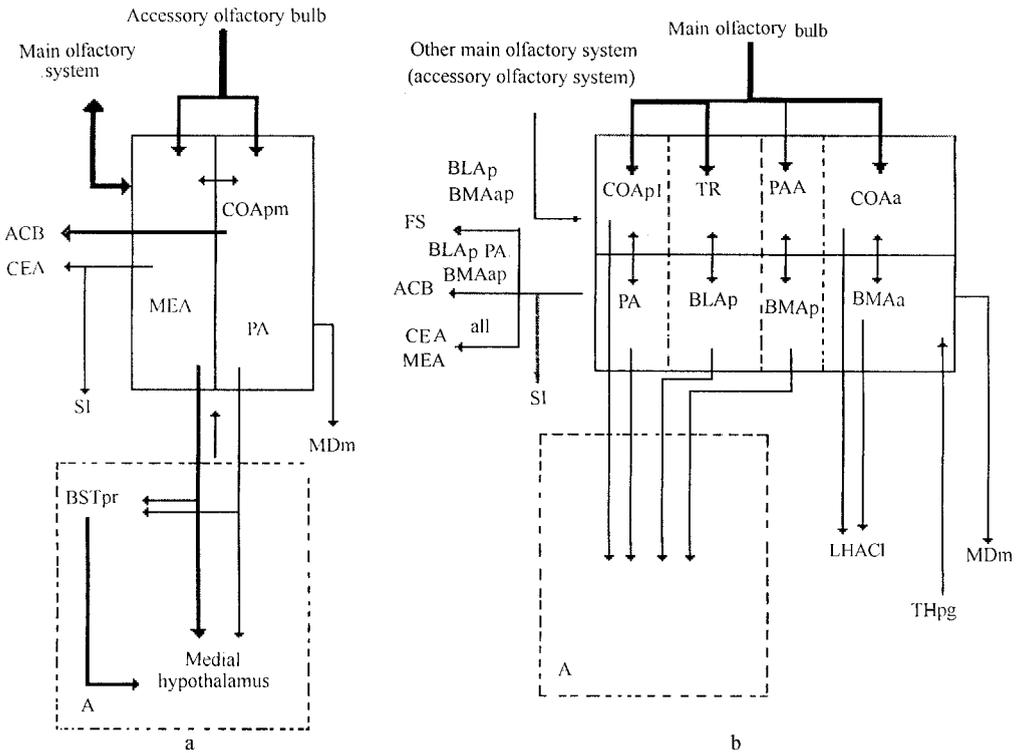


图 1 犁鼻器和主嗅觉系统

a. 犁鼻器系统; b. 主嗅觉系统

以上关于犁鼻器系统和主嗅觉系统神经元投射通路示意图均引自文献 [6]。图 1 中 A 所指相同。Accessory olfactory bulb 副嗅球; accessory olfactory system 犁鼻器系统; ACB 伏核; BSTpr 终纹底核后部; BLAp 杏仁基外侧核后部; BMAap 杏仁基内侧核后部; BMAa 杏仁基内侧和前部; CEA 杏仁中央核; COApm 杏仁中央后核; COApl 杏仁皮质; COAa 杏仁皮质前核; FS, fundus of the striatum 纹状体底部; PA 杏仁后核; PAA 杏仁梨状区; MEA 杏仁后核; MDm 丘脑内侧背核; Medial hypothalamus 内侧下丘脑; Main olfactory bulb 主嗅球; LHACI 外侧下丘脑尾部; SI 无名质; THpg 丘脑膝状核; TR 丘脑网状核。

除了解剖学的证据外, Licht 和 Meredith^[7] 用电刺激仓鼠 hamster 主嗅觉系统或犁鼻器系统发现都可以引起杏仁皮质后内侧核 the posteromedial cortical nucleus (PMC) 神经元的活动。解剖学和电生理实验说明主嗅觉系统和犁

鼻器系统至少在神经投射到杏仁核以前是两个独立的系统,但是到达杏仁核后犁鼻器和嗅粘膜的神经传入发生了会聚。目前已知杏仁核发出神经投射到达下丘脑 (medial hypothalamus)^[8],而下丘脑与动物的繁殖行为和性行为有关,化学

信号也许是通过作用于大脑内神经核团,后者作用于垂体性腺轴调节动物内分泌活动从而影响动物的行为。由于神经通路在杏仁核的会聚,而目前对于从杏仁核开始两大系统相互间有无作用还不是很清楚。也许从杏仁核开始神经通路上的会聚可能是造成在两大系统功能认识上存在争议的一个原因。

2 用切除感受器的方法探讨两大系统的功能

对于犁鼻器和嗅粘膜功能的研究最经典、最直接的研究方法是直接破坏犁鼻器或者嗅粘膜后观察动物行为上的变化。研究发现:雌性灰色短尾负鼠(*Monodelphis domestica*)单独饲养时不进入动情期,但将其饲养于4~6 d前雄性呆过的笼内时,很快进入动情期^[8,9]。利用手术方法切除雌性犁鼻器以后,即使将其放入雄性呆过的笼内也不会诱导其进入动情期^[10],说明犁鼻器在信息素诱导雌性发情过程中起重要作用。对于草原田鼠(*Microtus ochrogaster*)的研究发现,切除雌性犁鼻器后,让其接触异性的化学信号物质,与正常对照组相比,实验组的子宫和卵巢的重量明显要轻^[11]。在不考虑性经验时,切除犁鼻器的雌性草原田鼠与对照组相比脊柱弯曲行为和性行为明显减少^[12]。

同时也有实验发现某些动物在切除犁鼻器后几乎不影响它们的社会行为,而嗅粘膜在其社会行为中却有着十分重要的作用。用ZnSO₄破坏叙利亚仓鼠(*Mesocricetus auratus*)的嗅粘膜后,其气味标记行为的频率明显减少。与此相对,切除犁鼻器后,标记行为频率则无明显变化^[13]。Poran等人^[14]在研究灰色短尾负鼠时发现,雄性负鼠嗅闻陌生个体的时间明显要长于嗅闻熟悉鼠的时间。切断犁鼻神经的负鼠对于陌生鼠和熟悉鼠的嗅闻时间与正常对照组没有差别。这说明负鼠对于其他个体的探究行为可能是通过主要嗅觉系统来完成的,而不是犁鼻器系统^[15],主要嗅觉系统在负鼠的社会探究行为中起着重要作用。

去除感受器虽然比较直观,然而其准确性

不是很高,干细胞研究发现哺乳动物嗅觉系统神经元具有再生能力,动物手术完成后在恢复期是否有嗅觉神经元已经再生并恢复功能^[16,17]以及手术的彻底性,目前仍有争议。有研究表明,即使在灵长类中,犁鼻器在不同的种类也是有差异的^[18],如灵长类中的懒猴(*Nycticebus tardigradus*)和阔鼻类的白喉卷尾猴(*Cebus capucinus*)有发达的犁鼻器,而狭鼻类的猕猴(*Macaca mulatta*)犁鼻器已经退化或消失^[19,20],因此研究时必须考虑不同物种的种间差异。这种种间差异是否与动物的进化地位或者生境相关,目前尚未见报道。

3 应用免疫组化方法研究两大系统的功能

根据不同研究者的观点按照两大嗅觉系统感受物质的分类不同有以下几个观点。

3.1 两大嗅觉系统对社会性与非社会性化学信号物质的感知

FOS蛋白是原癌基因*c-fos*翻译后的表达产物,在外周刺激某一功能区系的神经元后,可通过检测FOS蛋白的表达来将其各级神经元依次显示出来。研究发现将雌性幼龄小鼠(*Mus musculus*)暴露于雄性个体的底物(即饲养笼内的垫料)时,副嗅球中FOS阳性颗粒表达与空白对照组相比增加,让雌性幼龄小鼠接受薄荷油刺激时,主嗅觉系统FOS阳性颗粒表达与空白对照组相比增加^[21]。因此有些人认为犁鼻器主要感受的是与社会行为有关的化学信号物质,嗅粘膜感受的是与非社会行为有关的化学信号物质。关于犁鼻器系统和主要嗅觉系统对于化学信号物质的感觉传导机制研究已有一些进展,研究发现犁鼻器系统的信号转导机制与主要嗅觉系统化学信号转导机制可能是不相同的,犁鼻器系统信号传导依赖于磷酸激酶C和TRP2(transient receptor potential channel 2)阳离子通道的活性^[22,23]。Leypold和Stowers等人2002年曾报道敲除TRP2基因的雄性小鼠对同种的雌雄个体都表现性行为,而对于雄性个体的攻击行为减少^[24,25]。由于TRP2只分布于犁鼻器上,因此以上实验也在一定程

度上说明犁鼻器对于雄性个体的性别识别具有十分重要的作用,犁鼻器主要感受的是与社会行为有关的化学信号物质。

然而有些实验得出的结论却与此相反:雪貂 (*Mustela putorius furo*) 不论雌雄当将其暴露于雌性底物时,主嗅球中有显著的 FOS 阳性颗粒表达,但是副嗅球中的 FOS 阳性颗粒表达与对照组相比却没有变化^[26]。雪貂的双亲气味可诱导幼体主嗅球中 FOS 阳性颗粒的表达。而副嗅球中则没有^[27]。叙利亚仓鼠性交时雌性的阴道分泌物可刺激雄性杏仁内侧核、终纹底核、中视前区的 FOS 阳性颗粒表达。手术切除叙利亚仓鼠的犁鼻器后,上述脑区的 FOS 阳性颗粒表达与对照组相比无变化,但是 $ZnSO_4$ 破坏嗅粘膜后这些脑区核团的 FOS 阳性颗粒表达显著减少^[28]。这说明嗅粘膜在接受阴道分泌的信息素中起着更为重要作用。这些实验说明主嗅觉系统感受的是与社会行为有关的化学信号分子,而犁鼻器系统感受的是与非社会行为有关的化学信号分子。也有可能是这些区域是两大系统共同作用部位^[11],这一结论有待进一步的研究。

与以上两种观点不同的是 Newman 等人对叙利亚仓鼠配对行为诱导产生的即早基因表达进行总结后得出结论:犁鼻器和嗅粘膜对于维持雄性性行为都有重要作用^[29]。Fiber 和 Swann^[30]发现让雄鼠接受雌鼠阴道分泌物的刺激 1 h,雄鼠主嗅球和副嗅球都有 FOS 阳性颗粒表达,证明主嗅觉系统和犁鼻器系统都接受了这一刺激并引起神经元活动。更为有趣的是切除没有性经验雄鼠犁鼻器,雄鼠性行为出现明显缺陷^[31],但是对于有性经验的雄鼠,要影响其交配行为则必须同时阻断犁鼻器和嗅粘膜的输出即同时破坏犁鼻器和嗅粘膜,相关脑区 FOS 颗粒表达也证明了这一点^[32]。在此实验中性经验对于切除犁鼻器的雄性仓鼠维持其性行为有重要作用,这可能与动物在青春期时,学习辨别性成熟程度的经验有关^[4]。也许嗅粘膜和犁鼻器都可感知诱导性行为的化学信号物质,只是犁鼻器系统比主嗅觉系统起更为重要

的作用,犁鼻器系统和主要嗅觉系统在杏仁核水平上的会聚^[7,33],可能在补偿破坏犁鼻器后的性行为缺陷中起重要作用。也有可能是动物在进行性活动时最初主要是通过犁鼻器系统来获知异性信息,从而完成性行为,而在这一过程中嗅粘膜处于次要地位,但是其他信息素则可通过嗅粘膜感知,这些信息最终被大脑高级中枢整合形成记忆,整合后的信息与嗅粘膜感知的信息耦联起来,形成一种特定反应模式即经典的巴普洛夫条件反射,当然对这一假设需要进一步的研究加以证实。已经有研究发现,动物在交配以后对熟悉个体形成记忆,它的形成依赖于去甲肾上腺素能神经元的作用^[34]。而且有研究表明,在记忆的形成过程中突触也表现出一定的可塑性:配对的雌性相对于未配对的雌性,记忆形成的过程中在副嗅球的僧帽细胞层中僧帽细胞与颗粒细胞之间突触的密度明显增加^[35]。有研究指出啮齿类母性行为是外部刺激同内部状态两者共同作用的结果。母性行为一旦建立,就可以被广泛的信息指令诱导,这种诱导母性反应的特殊信号在物种之间非常的多样化^[36]。这一观点也许对于理解有性经验和没有性经验时两大系统的功能有一定的帮助。

3.2 两大嗅觉系统对挥发性和非挥发性化学信号物质的感知

有一种观点认为,犁鼻器主要感受非挥发性的化学信号物质,嗅粘膜主要感受挥发性物质^[37,38]。犁鼻器和嗅粘膜解剖学上的特征也倾向于支持这一说法。雌雄雪貂在接受薄荷油刺激之后,主嗅球中 FOS 阳性颗粒表达增多,而副嗅球中则没有^[26]。这一结论说明挥发性物质引起的行为反应可能是通过主要嗅觉系统介导的^[39]。

动物的尿液中含有挥发性的和非挥发性的化学信号物质,目前对动物感受挥发性和非挥发性信号物质的研究主要集中在尿液中的主要尿蛋白和与一些挥发性小分子物质上。主要尿蛋白可结合脂溶性的配体(小分子挥发性物质)^[40]。范登堡效应(Vandenbergh effect)可由主要尿蛋白引起^[41],而有研究表明切除小鼠犁鼻

器可消除 Vandenberg effect^[42]。从以上两个实验可以得出:主要尿蛋白是通过犁鼻器感受从而引起 Vandenberg effect 的,犁鼻器感受的是非挥发性化学物质。

有实验已经发现主要尿蛋白可引起小鼠 *c-fos* mRNA 的表达^[43],从尿液中提取的分子物质,如 2,3-dehydro-exobrevicomin 只能诱导犁鼻器神经元细胞产生超极化反应^[44]。它单独并不能诱导副嗅球中 *c-fos* mRNA 的表达,但是 2,3-dehydro-exobrevicomin 和主要尿蛋白结合在一起却可以极其显著地诱导副嗅球中 FOS 阳性颗粒表达^[43]。Takafumi Yamaguchi 等人^[45]用透析的方法分离大鼠(Wistar Rat)尿液,用所得分离成分刺激大鼠,通过免疫组化方法也发现了与以上观点类似的结论。从以上实验可以看出,犁鼻器不仅可以感知挥发性的小分子物质,而且还可以与大分子物质结合。

以上观点中的争议可能除了与种间差异有关外,与实验本身方法上的差异也有关。免疫组织化学方法虽然可以用来研究中枢的神经元活动,但是由于神经通路在杏仁核的会聚,而目前对于从杏仁核开始两大系统相互间有无作用目前不是很清楚,简单地从两大系统的低级中枢神经元活动来判断是哪个系统在起作用也许并不利于解决此问题,因此有必要对动物的两大嗅觉系统的解剖学结构、神经传导通路作进一步探讨。通过刺激不同嗅觉感受系统在皮层诱发电位的代表区的差异也许将有助于阐明两大系统的功能。同时研究过程中必须将动物的社会经验考虑在内。目前对于挥发性的和非挥发性的信号物质是如何被接受,及它们在化学信号转导中到底有何作用还不清楚,对此问题的研究将有利于两大系统功能的研究。

4 应用分子生物学方法研究两大系统功能

随着分子生物学的发展,从分子角度来探讨犁鼻器和嗅粘膜的功能已成为可能。2003 年 Trinh 和 Storm^[46]曾报道某些挥发性分子可以刺激野生型小鼠犁鼻器和嗅粘膜上的嗅觉电

位,敲除小鼠基因 type-3 adenylyl cyclase (AC3) 后,使其嗅粘膜的感知能力完全丧失,这种 (AC-/-) 型突变小鼠仍然能够感受这些挥发性物质,从而在 VNO 上产生反应,这一结论说明除了嗅粘膜,犁鼻器也可以感受挥发性化学信号物质。

目前编码嗅粘膜中感受化学信号物质的受体基因已被分离出。这些受体基因大约有 1 000 多个^[47,48]。每一个都编码一个具有 7 个跨膜结构域的蛋白^[49~51]。不同的受体基因极少在同一神经元内同时表达^[52,53],这说明不同的神经细胞可能接受的是不同的化学信号分子。犁鼻器嗅觉受体 (V1R) 基因最初从大鼠犁鼻器中被分离出来^[54]。第二个犁鼻器嗅觉受体 (V2R) 基因家族也很快被发现,目前发现的犁鼻器受体基因大约在 250~300 个,它们分别属于 V1R 和 V2R, V1R 和 V2R 之间及它们同嗅粘膜受体基因之间没有相关性^[55~57],基因之间无相关性从分子角度说明犁鼻器和嗅粘膜可能具有不同的功能。犁鼻器受体蛋白有 7 个跨膜结构域,且与 G 蛋白耦联。目前已知 V1R 包括 137 个有功能的受体^[58],有 V1R 表达的神经元位于犁鼻器粘膜前部,与 G_{α_2} 耦联^[54]。这些受体可以分为 12 个不同的家族,同一家族内的相似程度超过 40%,家族之间的相似性只有 15%~40%^[59]。这有可能使 V1R 可与多种配体结合,从而可接受多种化学信号分子。

V2R 受体大约由 100 个受体组成,这些受体在犁鼻器粘膜的基部,与 G_{α_0} 耦联,通过树突到达犁鼻器粘膜^[55]。V2R 的结构明显与 V1R 不同^[60],它有一个较大的细胞外氨基端结构域,而这一区域有较高的序列差异性,有可能是信息素配体耦联的位点^[55]。从分子组成的角度来看,研究表明犁鼻器和嗅粘膜的受体结构是完全不同的,这为研究它们在功能上的差异提供了一定结构基础,这种差异性说明在犁鼻器中能感知的化学信号物质在嗅粘膜中也许不能被感知。

虽然分子生物学方法研究发现犁鼻器和嗅粘膜上的受体之间没有相关性,且犁鼻器和嗅

粘膜的受体结构完全不同,从分子学角度说明两大系统之间具有一定差异性,提示两大系统在功能上可能是有差别的,因此对于两者不同功能的研究是非常有必要的。然而由于嗅觉系统是一个信息感受系统,在研究其功能尤其是它所感知的化学物质所包含的信息时,必须通过研究信息接受者感知信息在大脑内解码并产生的行为和生理反应,才可以认识两大嗅觉系统在动物行为及生理中的功能。因此单一的分子学方法并不能完全说明问题,必须将分子生物学、行为学、神经生物学、内分泌学等学科的理论和研究方法结合起来研究这一问题。

对于哺乳动物两大嗅觉系统的功能仍需做进一步研究和探讨。在今后研究两大系统功能中应考虑以下几个方面的因素:

第一,两大嗅觉系统在不同的动物中其功能可能会存在种间差异。不同物种的犁鼻系统可能保留了一些原始的功能,如感知与动物繁殖行为、性行为相关的化学信号物质,而与其他行为相关的化学信号物质则通过主嗅觉系统感知,因此有必要按照行为来区分不同动物犁鼻系统和主嗅觉系统的功能。

第二,在研究两大嗅觉系统功能时必须把动物的社会经验考虑进来。

第三,过去对于两大系统功能研究的方法也有不完善之处,必须对研究方法进行改进。将分子生物学、行为学、神经生物学、内分泌学等学科的理论和研究方法结合起来研究这一问题,必将促进对两大嗅觉系统功能的认识。

参 考 文 献

- [1] Diego Restrepo, Julie Arellano, Anthony M Oliva, *et al.* Emerging views on the distinct but related roles of the main and accessory olfactory systems in responsiveness to chemosensory signals in mice. *Hormones and Behavior*, 2004, **46**: 247 ~ 256.
- [2] Halpern M, Alino Marty nez-Marcos. Structure and function of the vomeronasal system: an update. *Progress in Neurobiology*, 2003 **70**: 245 ~ 318.
- [3] Johnston R E. Chemical communication in Golden Hamsters: from behavior to molecules and neural mechanisms. In: Dewsbury D A ed. *Contemporary Issues in Comparative Psychology*. New York: Sinauer Press, 1990, 381 ~ 409.
- [4] Johnston R E. Memory for individual scent in hamsters (*Mesocricetus auratus*) as assessed by habituation methods. *Comp Psychol*, 1993, **107**: 201 ~ 207.
- [5] Kruczek M. Female Bank Vole (*Clethrionomys glareolus*) recognition: preference for the stud male. *Behavioural Processes*, 1998 **43**: 229 ~ 237.
- [6] Larry W Swanson, Gorica D Petrovich. What is the amygdala? *Trends Neurosci*, 1998 **21**: 323 ~ 331.
- [7] Licht G, Meredith M. Convergence of main and accessory olfactory paths onto single neurons in hamster. *Exp Brain Res*, 1987, **69**: 7 ~ 18.
- [8] Fadem B H. Activation of estrus by pheromones in a marsupial: stimulus control and endocrine factors. *Biol Reprod*, 1987 **36**: 328 ~ 332.
- [9] Fadem B H. The effects of pheromonal stimuli on estrus and peripheral plasma estradiol in female Gray Short-tailed Opossums (*Monodelphis domestica*). *Biol Reprod*, 1989 **41**: 213 ~ 217.
- [10] Jackson L M, Harder J D. Vomeronasal organ removal blocks pheromonal induction of estrus in Gray Short-tailed Opossums (*Monodelphis domestica*). *Biol Reprod*, 1996 **54**: 506 ~ 512.
- [11] Tubbiola M L, Wysocki C J. FOS immunoreactivity after exposure to conspecific or heterospecific urine: where are chemosensory cues sorted? *Physiol Behav*, 1997 **62**: 867 ~ 870.
- [12] Wysocki C J, Lepri J J. Consequences of removing the vomeronasal organ. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 1991 **39**: 661 ~ 669.
- [13] Johnston R E, Mueller U G. Olfactory but not vomeronasal mediation of scent marking by male olden hamsters. *Physiol Behav*, 1990, **48**(5): 701 ~ 706.
- [14] Poran N S, Tripoli R, Halpern M. Nuzzling in the Gray Short-tailed Opossum. II. Familiarity and individual recognition. *Physiol Behav*, 1993, **53**: 969 ~ 973.
- [15] Shapiro L S, Roland R M, Li C S, *et al.* Vomeronasal system involvement in response to conspecific odors in adult male Opossums, *Monodelphis domestica*. *Behav Brain Res*, 1996, **77**: 101 ~ 113.
- [16] Ichikawa M. Axonal growth of newly formed vomeronasal receptor neurons after nerve transection. *Anat Embryol (Berl)*, 1999 **200**(4): 413 ~ 417.
- [17] Vincent Michela, Zohreh Monniera, Vesna Cvetkovich, *et al.* Organotypic culture of neuroepithelium attached to olfactory bulb from adult mouse as a tool to study neuronal regeneration after ZnSO₄ neuroepithelial trauma. *Neuroscience Letters*, 1999, **271**: 195 ~ 198.

- [18] Kjell B Doving , Didier Trotier . Structure and function of the vomeronasal organ . The *Journal of Experimental Biology* , 1998 **201** : 2 913 ~ 2 925 .
- [19] Jordan J . The vomeronasal organ (of Jacobson) in primates . *Folia Morph* ,1972 **31** :418 ~ 431 .
- [20] Stark D . The development of the chondrocranium in primates . In : Luckett W P , Szalay F S eds . *Phylogeny of the Primates* . New York , London : Plenum Press ,1975 ,127 ~ 155 .
- [21] Schellinck H M , Smyth C , Brown R , et al . Odor induced sexual maturation and expression of *c-fos* in the olfactory system of juvenile female mice . *Dev Brain Res* , 1993 **74** : 138 ~ 141 .
- [22] Holy T E , Dulac C , Meister M . Responses of vomeronasal neurons to natural stimuli . *Science* 2000 **289** :1 569 ~ 1 572 .
- [23] Liman E R , Corey D P , Dulac C . TRP2 : a candidate transduction channel for mammalian pheromone sensory signaling . *Proc Natl Acad Sci USA* ,1999 **96** :5 791 ~ 5 796 .
- [24] Leybold B G , Yu C R , Leinders-Zufall T , et al . Altered sexual and social behaviors in *trp2* mutant mice . *Proc Natl Acad Sci USA* ,2002 **99** :6 375 ~ 6 381 .
- [25] Stowers L , Holy T E , Meister M , et al . Loss of sex discrimination and male-male aggression in mice deficient for TRP2 . *Science* ,2002 **295** :1 493 ~ 1 500 .
- [26] Kelliher K R , Chang Y M , Wersinger S R , et al . Sex difference and testosterone modulation of pheromone-induced neuronal FOS in the ferret 's main olfactory bulb and hypothalamus . *Biol Reprod* ,1998 **59** :1 454 ~ 1 463 .
- [27] Chang Y M , Kelliher K R , Baum M J . Maternal odours induce FOS in the main but not the accessory olfactory bulbs of neonatal male and female ferrets . *J Neuroendocrinol* , 2001 , **13** :551 ~ 560 .
- [28] Swann J , Rahaman F , Bijak T , et al . The main olfactory system mediates pheromone-induced FOS expression in the extended amygdala and preoptic area of the male Syrian Hamster . *Neuroscience* ,2001 **105** (3) :695 ~ 706 .
- [29] Newman S W , Parfitt D B , Kollack-Walker S . Mating-induced *c-fos* expression patterns complement and supplement observations after lesions in the male Syrian Hamster brain . *Ann N Y Acad Sci* ,1997 **807** :239 ~ 259 .
- [30] Fiber J M , Wann J M . Testosterone differentially influences sex-specific pheromone-stimulated FOS expression in limbic regions of Syrian Hamsters . *Horm Behav* , 1996 , **30** :455 ~ 473 .
- [31] Powers B J , Winians S S . Vomeronasal organ :critical role in mediating sexual behavior of the male hamster . *Science* , 1975 **187** :961 ~ 963 .
- [32] Fewell G D , Meredith M . Experience facilitates vomeronasal and olfactory influence on FOS expression in medial preoptic area during pheromone exposure or mating in male hamsters . *Brain Research* 2002 **941** :91 ~ 106 .
- [33] Krettek J E , Price J L . A description of the amygdaloid complex in the rat and cat with observations on intra-amygdaloid axonal connections . *J Comp Neurol* , 1978 , **178** : 255 ~ 280 .
- [34] Keverne E B , de la Riva C . Pheromones in mice : reciprocal interaction between the nose and brain . *Nature* , 1982 **296** : 148 ~ 150 .
- [35] Matsuoka M , Kaba H , Mori Y , et al . Synaptic plasticity in olfactory memory formation in female mice . *Neruro Report* , 1997 **8** :2 501 ~ 2 504 .
- [36] Del Cerro M , Cruz R . Role of vomeronasal input in maternal Behavior . *Psychoneuroendocrinology* , 1998 , **23** (8) : 905 ~ 926 .
- [37] Smith J C . Senses and communication . *Symp Zool Soc Lond* , 1981 **47** :367 ~ 393 .
- [38] Wysoki C J ,Wellington J L , Beauchamp G K . Access of urinary nonvolatiles to the mammalian vomeronasal organ . *Science* ,1980 **207** :781 ~ 783 .
- [39] Hart B L , Leedy M G . Analysis of the catnip reaction : mediation by olfactory system , not vomeronasal organ . *Behav Neural Biol* ,1985 **44** (1) :38 ~ 46 .
- [40] Peele P , Salazar I , Mimmack M , et al . Low molecular weight constituents of male mouse urine mediate the pregnancy block effect and convey information about the identity of the mating male . *Eur J Neurosci* ,2003 **18** :622 ~ 628 .
- [41] Mucignat-Caretta C , Caretta A , Cavaggoni A . Acceleration of puberty onset in female mice by male urinary proteins . *Journal of Physiology* , 1995 , **486** :517 ~ 522 .
- [42] Kaneko N , Debski E A , Wilson M C , et al . Puberty acceleration in mice . II . Evidence that the vomeronasal organ is a receptor for the primer pheromone in male mouse urine . *Biol Reprod* ,1980 **22** (4) :873 ~ 878 .
- [43] Guo J Zhou A , Moss R L . Urine and urine-derived compounds induce *c-fos* mRNA expression in accessory olfactory bulb . *Neuroreport* , 1997 **8** (7) :1 679 ~ 1 683 .
- [44] Moss R L , Flynn R E , Shen W M , et al . Urine-derived compound evokes membrane response in mouse vomeronasal receptor neurons . *J Neurophysiol* ,1997 **77** :2 856 ~ 2 862 .
- [45] Takafumi Y , Kouhei I , Makoto K . Increase in FOS-immunoreactivity after exposure to a combination of two male urinary components in the accessory olfactory bulb of the female rat . *Brain Research* 2000 **876** :211 ~ 214 .
- [46] Trinh K , Storm D R . Vomeronasal organ detects odorants in absence of signaling through main olfactory epithelium . *Nat*

- Neurosci* ,2003 **18** (5) 519 ~ 525.
- [47] Zhang X , Rodriguez I , Mombaerts P , *et al.* Odorant and vomeronasal receptor genes in two mouse genome assemblies. *Genomics* 2004 **83** (5) 802 ~ 811.
- [48] Zhang X , Firestein S. The olfactory receptor gene superfamily of the mouse. *Nat Neurosci* , 2002 , **5** :124 ~ 133.
- [49] Buck L , Axel R. A novel multigene family may encode odorant receptors : a molecular basis for odor recognition. *Cell* ,1991 **65** :175 ~ 187.
- [50] Parmentier M , Libert F , Schurmans S , *et al.* Expression of members of the putative olfactory receptor gene family in mammalian germ cells. *Nature* ,1992 **355** :453 ~ 455.
- [51] Ben Arie N , Lancet D , Taylor C , *et al.* Olfactory receptor gene cluster on human chromosome . *Hum Mol Genet* ,1994 , **3** (2) 229 ~ 235.
- [52] Rawson N E , Eberwine J , Dotson R , *et al.* Expression of mRNAs encoding for two different olfactory receptors in a subset of olfactory receptor neurons. *J Neurochem* ,2000 **75** : 185 ~ 195.
- [53] Serizawa S , Ishii T , Nakatani H , *et al.* Mutually exclusive expression of odorant receptor transgenes. *Nat Neurosci* 2000 , **3** : 687 ~ 693.
- [54] Dulac C , Axel R. A novel family of genes encoding putative pheromone receptors in mammals. *Cell* ,1995 , **83** :195 ~ 206.
- [55] Herrada G , Dulac C. A novel family of putative pheromone receptors in mammals with a topographically organized and sexually dimorphic distribution. *Cell* ,1997 **90** :763 ~ 773.
- [56] Matsunami H , Buck L B. A multigene family encoding a diverse array of putative pheromone receptors in mammals. *Cell* ,1997 **90** :775 ~ 784.
- [57] Ryba N J , Tirindelli R. A new multigene family of putative pheromone receptors. *Neuron* ,1997 **19** :371 ~ 379.
- [58] Adler E , Hoon M A , Mueller K L , *et al.* A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000 , **100** :693 ~ 702.
- [59] Rodriguez I , Del Punta K , Rothman A , *et al.* Multiple new and isolated families within the mouse superfamily of V1r vomeronasal receptors. *Nat Neurosci* 2002 **5** :134 ~ 140.
- [60] Matsunami H , Amrein H. Taste and pheromone perception in mammals and flies. *Genome Biol* 2003 **4** :218 ~ 220.