

l'une ou l'autre de ces deux formes de la protéine (nous avons déterminé quel type les cellules exprimaient en séquencant leurs gènes). Afin d'activer les récepteurs, nous avons exposé les cellules à un composé, le phénylthiocarbamide, souvent utilisé pour les tests gustatifs du récepteur T2R38. Et nous avons constaté que contrairement aux cellules des patients non goûteurs, celles des super-goûteurs produisaient du monoxyde d'azote en quantité.

Cette découverte allait elle aussi dans le sens d'un lien entre goût et immunité. Le monoxyde d'azote combat les bactéries de deux façons lorsque celles-ci atteignent les voies respiratoires. Il stimule les cellules de ces voies pour accroître la fréquence de battement des cils ou il tue directement les bactéries. Les molécules de monoxyde d'azote formant un gaz, elles ont la capacité de se répandre rapidement en dehors des cellules qui tapissent les voies respiratoires et d'atteindre le mucus, puis les bactéries. Une fois à l'intérieur, elles endommagent membranes, enzymes et ADN. En général, nos sinus produisent de grandes quantités de monoxyde d'azote qui se propagent *via* les voies respiratoires, ce qui contribue à éviter les infections.

Ces deux modes d'activité antibactérienne nous ont amenés à penser que certaines versions du récepteur T2R38 altéreraient peut-être la sensibilité des personnes aux infections respiratoires aiguës. Et en effet, au laboratoire, nous avons découvert que le monoxyde d'azote produit par les cellules nasales de super-goûteurs au cours de l'activation du récepteur T2R38 accélérerait les battements ciliaires et tuait davantage de bactéries que les cellules nasales issues d'individus non goûteurs.

Nous avons aussi constaté que les molécules bactériennes AHL (ces molécules qui activent les cellules chimiosensorielles nasales chez la souris) activent directement les récepteurs humains T2R38. Les cellules nasales de super-goûteurs détectent l'AHL par l'intermédiaire des récepteurs T2R38 et produisent du monoxyde d'azote, contrairement aux cellules des non-goûteurs. Ces propriétés font des cellules des super-goûteurs de meilleures tueuses de bactéries productrices d'AHL que ne le sont celles des non-goûteurs. À partir de ces

Les cellules nasales des super-goûteurs éliminent mieux certaines bactéries que celles des non-goûteurs

Sinusite chronique : plusieurs facteurs ?

La piste des récepteurs de l'amertume n'est pas la seule envisagée pour expliquer cette pathologie. Certaines hypothèses favorisent un facteur environnemental – la colonisation du nez par un champignon ou une bactérie, une inflammation chronique due à une modification des microbes qui peuplent la cavité nasale. D'autres (dont celle des récepteurs gustatifs) penchent pour un défaut de la première ligne de défense du système immunitaire, la barrière immunitaire innée. Il est probable que les deux facteurs contribuent. *

observations, nous avons conclu que les cellules épithéliales des voies respiratoires utilisent le récepteur d'amertume T2R38 pour détecter une activité bactérienne et activer les défenses immunitaires.

Depuis la découverte du récepteur T2R38 dans les cils des cellules épithéliales nasales humaines, notre compréhension du rôle des récepteurs gustatifs du nez s'est encore améliorée. Des récepteurs similaires à ceux détectés chez la souris sont aussi présents sur des cellules chimiosensorielles solitaires du nez humain. Ces cellules sont dites solitaires, car bien que dispersées dans toute la cavité nasale, elles ne représentent qu'environ 1 % des cellules de la région. Elles portent à la fois des récepteurs de l'amertume T2R et du goût sucré, T1R2/T1R3. Nous avons observé que lorsque les récepteurs T2R de ces cellules sont stimulés, elles envoient un signal aux cellules environnantes, les incitant à libérer, dans le mucus des voies respiratoires, des protéines antimicrobiennes nommées défensines. Ces molécules ont la capacité de tuer de nombreuses bactéries pathogènes, y compris *Pseudomonas aeruginosa* et le staphylocoque doré résistant à la pénicilline.

Une première arme immédiate

Quant aux récepteurs du goût sucré, ils stoppent l'activité des récepteurs de l'amertume lorsqu'ils sont stimulés, ce qui empêche les cellules de libérer trop de défensines. D'autres équipes avaient déjà repéré des récepteurs du goût sucré dans d'autres régions de l'organisme. Dans le pancréas, notamment, ces récepteurs détectent le sucre dans le sang et activent la production d'insuline, laquelle régule la concentration sanguine de glucose. Notre travail sur les cellules nasales, cependant, a mis en évidence le rôle conjoint et opposé des récepteurs de l'amertume et du sucré au sein d'une même cellule.

Ces expériences suggèrent que les récepteurs du goût constituent un système d'alerte précoce de la défense immunitaire dans les voies respiratoires. Ils diffèrent

Les multiples rôles du récepteur du sucré

Les récepteurs de l'amertume ne sont pas les seuls agents du goût dont le rôle se révèle bien plus vaste que la perception d'une saveur. Depuis quelques années, les découvertes dans ce sens s'accumulent concernant le récepteur du sucré.

La perception du goût sucré est réalisée en bouche grâce à un récepteur qui signale la présence de nutriments riches en énergie. Ce récepteur unique, identifié au début des années 2000, est composé de l'association de deux sous-unités appelées T1R2 et T1R3. Il détecte les composés sucrés, tels les sucres naturels (saccharose, fructose, glucose), les édulcorants de synthèse (saccharine, aspartame, cyclamate, sucralose) ou naturels (extraits de la stévia, du fruit du moine) et certaines rares protéines au goût sucré très intense (brazzéine, thaumatococine, monelline).

De façon inattendue, après sa découverte dans les bourgeons du goût, le récepteur T1R2/T1R3 a été mis en évidence dans de nombreux tissus et organes, en dehors de la bouche – notamment l'intestin, le pancréas, la vessie, mais aussi le cerveau, les tissus adipeux, le cœur, l'épithélium respiratoire nasal et les reins. Le récepteur est même présent dans certains globules blancs (les lymphocytes B).

Bien que son rôle physiologique reste à établir dans de nombreux tissus, diverses études ont déjà révélé une grande variété de fonctions. Au sein du pancréas et des tissus du tractus gastro-intestinal, le récepteur du goût sucré est impliqué dans la détection du

glucose, la régulation de l'expression d'un transporteur de glucose, la cinétique de libération de l'insuline et le maintien de l'équilibre (l'homéostasie) glucidique. Dans la vessie, le récepteur T1R2/T1R3 contribuerait aux contractions de cet organe lors de la miction. On observe aussi que des souris génétiquement privées du récepteur T1R2/T1R3 ont des adipocytes plus petits – ces cellules qui stockent l'énergie sous forme de graisse. Cela suggère que le récepteur interviendrait dans la régulation du stockage de l'énergie. Le récepteur du goût sucré dans le cerveau, enfin, semble impliqué dans la détection du glucose ; il permet probablement d'adapter au mieux le cerveau en cas de d'irrigation sanguine insuffisante.

Toutes ces découvertes ouvrent de nouvelles perspectives, notamment pour utiliser le récepteur du goût sucré comme cible thérapeutique dans le traitement de l'obésité et du diabète de type 2. Dans de nombreux cas, le rôle physiologique du récepteur au goût sucré reste à démontrer. Cependant, la stimulation excessive du

LE FRUIT DU MOINE, issu d'une plante grimpante du sud de la Chine nommée *Siraitia grosvenorii*. L'impact de cet édulcorant naturel sur le fonctionnement du récepteur du sucré reste à déterminer.

récepteur par les édulcorants, qu'ils soient naturels ou non, est soupçonnée d'être à l'origine d'un dérèglement de notre contrôle métabolique pouvant conduire à l'obésité ou au diabète de type 2.

D'autres interrogations concernent la fertilité masculine. Récemment, la sous-unité T1R3 (en l'absence de T1R2) a été observée dans les organes reproducteurs mâles et les spermatozoïdes humains. Chez la souris, une étude a montré que lorsqu'on inhibe la sous-unité T1R3 à l'aide d'une molécule, les souris mâles deviennent stériles et subissent des changements pathologiques de leurs organes reproducteurs. Or certains herbicides largement utilisés en agriculture sont connus pour se comporter comme des inhibiteurs du récepteur humain du goût sucré. Les herbicides perturberaient-ils la fertilité masculine par ce biais ?

Les récepteurs du goût ont probablement encore beaucoup à nous révéler.

– **Loïc Briand**

Directeur de recherche Inra au Centre des sciences du goût et de l'alimentation, à Dijon

des protéines de détection précoce les mieux connues, les récepteurs de type Toll ou TLR. Ces protéines activent elles aussi une réponse immunitaire lorsqu'elles sont stimulées par certaines molécules bactériennes, comme cela semble être le cas avec les récepteurs T2R. Mais avec une différence de taille : certaines réponses des TLR – par exemple l'activation de la production d'anticorps destinés à marquer les envahisseurs en vue de leur destruction – sont beaucoup plus lentes et s'étalent sur des heures, voire des jours entiers. En revanche, les récepteurs T2R38 et leurs cousins détecteurs d'amertume déclenchent des réponses en quelques minutes, voire quelques secondes. Ces récepteurs du goût seraient en quelque sorte une première arme, déjà chargée et prête à tirer, du système immunitaire : ils joueraient un rôle primordial au tout début de l'infection en déclenchant une réaction immédiate. D'autres récepteurs immunitaires prendraient le relais en cas d'infection prolongée, rassemblant les troupes lorsque la première réponse n'a pas été suffisante.

Des personnes vulnérables

Le fait que les variants génétiques des récepteurs de l'amertume soient si nombreux rend leur rôle dans l'immunité encore plus intrigant. La plupart des 25 récepteurs présentent des variations génétiques qui augmentent ou diminuent leurs capacités. Les personnes qui en sont dotées sont ainsi plus ou moins sensibles aux substances amères. Si la réaction à l'amertume est bien l'une des composantes de la réponse



© Thanon_P/Shutterstock.com