

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

immunitaire face aux invasions bactériennes, ces mêmes variations génétiques devraient se traduire par des différences dans la façon dont les gens combattent les infections. Un récepteur de l'amertume qui produit une forte réponse protégerait mieux contre les infections qu'un récepteur déclenchant une faible réponse, lequel accroîtrait la susceptibilité aux maladies infectieuses.

Nous avons commencé à tester cette hypothèse sur des personnes et nos premiers résultats suggèrent qu'elle est correcte. Les millions de patients atteints de rhinosinusite chronique constituent une population tout indiquée pour ce test, d'autant plus que ce groupe a besoin d'aide. Lorsqu'elles répondent à un questionnaire sur leur qualité de vie, les personnes souffrant de rhinosinusite obtiennent des scores bien plus mauvais que les patients atteints de plusieurs maladies pulmonaires ou cardiaques. De plus, elles ont tendance à développer de graves infections pulmonaires ou d'autres pathologies des voies respiratoires telles que l'asthme.

Nous avons examiné des cultures microbiennes produites à partir de prélèvements effectués sur des personnes atteintes de sinusite chronique. Ces cultures ont révélé que si les super-goûteurs ne sont pas immunisés contre les rhinosinusites, ils souffrent beaucoup moins que les non-goûteurs d'infections nasales dues à des bactéries à Gram négatif. Cela paraît logique, car celles-ci produisent des AHL, ces molécules qui, en activant les récepteurs, conduisent les cellules à libérer du monoxyde d'azote, létal pour les microbes. En revanche, contre des bactéries ne produisant pas ces molécules, ce mécanisme de défense ne peut fonctionner.

D'autres essais cliniques sont aussi en faveur d'un rôle des récepteurs T2R38 dans la sensibilité aux sinusites. Deux études menées dans notre groupe montrent que les personnes dotées de deux copies du variant super-goûteur du gène codant T2R38 sont moins susceptibles de contracter de graves rhinosinusites que les patients ayant deux copies du variant non-goûteur, ou même que ceux portant une copie de chaque variant. Une étude de l'otorhinolaryngologiste Martin Desrosiers, du Centre hospitalier de l'université de Montréal, et de ses collègues a par ailleurs vérifié que le variant non-goûteur est plus souvent détecté chez les patients atteints d'une rhinosinusite chronique que chez les personnes en bonne

santé. Ces chercheurs ont de plus montré que la gravité de la rhinosinusite est associée à des variants de deux autres types de récepteurs T2R, nommés T2R14 et T2R49.

Dans les organes autres que le nez, les liens entre récepteurs du goût et immunité commencent à apparaître. En 2014, une étude a montré qu'en présence de bactéries *Escherichia coli* pathogènes, les cellules chimiosensorielles des voies urinaires stimulent la prostate *via* des récepteurs T2R, ce qui libère l'urine. S'agirait-il d'un mécanisme d'expulsion des bactéries? Une autre étude récente a montré que les globules blancs – des acteurs clés du système immunitaire – détectent aussi les molécules AHL des bactéries du genre *Pseudomonas* à l'aide de récepteurs T2R38.

La piste du chou de Bruxelles

À présent, nous examinons si des composés chimiques qui activent les récepteurs T2R fonctionneraient comme médicaments contre la rhinosinusite en déclenchant une réponse immunitaire plus forte susceptible d'éliminer les bactéries. Ainsi, les nombreux composés amers présents dans la nourriture pourraient avoir des fonctions thérapeutiques. Citons les humulones et les lupulones – des acides présents dans la bière à base de houblon –, les isothiocyanates des légumes verts tels que les choux de Bruxelles, et les substances amères des agrumes, telle la limonine. Une étude a notamment montré que l'absinthine, le principe amer de l'absinthe, stimule les récepteurs T2R des cellules chimiosensorielles solitaires. Au laboratoire, nous travaillons sur plusieurs mélanges qui pourraient avoir une action thérapeutique. De nouveaux traitements à base de composés amers permettront peut-être un jour de combattre les infections sans recourir aux antibiotiques.

Le goût ou l'analyse génétique des récepteurs T2R pourraient aussi être utilisés pour prédire la sensibilité aux infections. Les variations naturelles au sein de ces récepteurs gustatifs aideraient à répondre à l'éternelle question : pourquoi certaines personnes sont-elles sujettes aux infections respiratoires tandis que d'autres semblent ne jamais tomber malades? Élucider le problème grâce aux récepteurs de l'amertume serait une victoire particulièrement... savoureuse. ■

■ BIBLIOGRAPHIE

R. J. Lee et N. A. Cohen, **Taste receptors in innate immunity**, *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 72(2), pp. 217-236, 2015.

R. J. Lee et al., **Bitter and sweet taste receptors regulate human upper respiratory innate immunity**, *Journal of Clinical Investigation*, vol. 124(3), pp. 1393-1405, 2014.

N. D. Adappa et al., **The bitter taste receptor T2R38 is an independent risk factor for chronic rhinosinusitis requiring sinus surgery**, *International Forum of Allergy & Rhinology*, vol. 4(1), pp. 3-7, 2014.

S. C. Kinnamon, **Taste receptor signaling – From tongues to lungs**, *Acta Physiologica*, vol. 204(2), pp. 158-168, 2012.