

Le bon goût des récepteurs

Les cinq fonctions sensorielles (vision, audition, toucher, olfaction et goût) ont pour rôle de fournir aux animaux une représentation aussi fidèle que possible de leur environnement.

La plupart des mammifères ont à leur disposition trois systèmes distincts leur permettant de détecter des composés chimiques et de transformer trois types de stimulation en information sensorielle: (1) l'olfaction ou la détection des odeurs met en jeu des récepteurs exprimés au niveau de l'épithélium olfactif situé dans la partie postérieure de la cavité nasale. Ces récepteurs présentent une très grande diversité de manière à capter et à analyser le vaste spectre des molécules odorantes volatiles [1]; (2) la détection de phéromones est réalisée par au moins deux familles de récepteurs situées au niveau de l'organe voméronasal (VNO ou organe de Jacobson) localisé dans une structure cartilagineuse du plancher de la fosse nasale (septum nasal). Les phéromones ne produisent pas de signal odorant conscient, mais sont capables, à l'intérieur de la même espèce, de provoquer des changements comportementaux et physiologiques (reconnaissance entre individus, choix du partenaire sexuel, etc.) [2]; (3) enfin, le goût met en jeu des récepteurs situés principalement sur différentes zones de la langue, mais aussi du palais et de l'épiglotte.

A l'exception des récepteurs pour l'acide et le salé, les trois grandes familles de récepteurs impliquées dans la détection de ces trois types de molécules chimiques appartiennent à la superfamille des récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G (RCPG) mais n'ont que très peu d'homologie entre elles (pour revue voir [3]).

Ce que nous appelons communément le goût correspond en fait à un abus de langage englobant olfaction et goût proprement dit. En effet, le goût correspond à quatre saveurs principales, sucré, salé, acide et amer (*m/s* 1995, n° 9, p. 1339), auxquelles s'ajoute une cinquième, l'umami ou glutamate de sodium, substance très employée dans la cuisine asiatique. Hormis ces saveurs, notre perception du « goût » n'est en fait que la détection olfactive de substances odorantes vaporisées dans les cavités buccale puis nasale lors de la mastication des aliments.

La perception des saveurs est une source d'informations concernant la qualité des aliments goûtés. Par exemple, le sucré, attractif, est associé aux aliments caloriques (hydrates de carbone) tandis que l'amer, répulsif, est associé à de nombreuses substances toxiques et poisons.

Les récepteurs gustatifs sont exprimés dans des papilles gustatives de différentes formes (caliciformes, foliées et fongiformes) réparties principalement dans différentes zones de la langue (*figure 1*). Chaque papille contient des bourgeons gustatifs contenant chacun de 50 à 100 cellules gustatives où sont exprimés les récepteurs.

En 1999, à partir du criblage soustractif et différentiel de banques d'ADNc construites à partir de cellules uniques, l'équipe de C. Zuker et N. Ryba avait isolé deux nouveaux RCPG [4], T1R1 et T1R2, exprimés dans différents groupes de cellules gustatives et responsables de la détection du sucré et de l'amer. Partant de l'hypothèse que deux récepteurs ne pouvaient pas rendre compte de la perception de toutes les substances sucrées ou amères, cette équipe a utilisé les données de la génomique et des tests fonctionnels pour identifier

chez l'homme et la souris un nouveau groupe de récepteurs (T2R) dédié à la détection de l'amer [5, 6]. Parallèlement, l'équipe de L. Buck a identifié le même type de récepteur (TRB) en utilisant les mêmes approches de la génomique [7] (*m/s* 1999, n° 8-9, p. 1032).

Des études de liaison chez l'homme avaient montré qu'un locus sur le chromosome 5p15 était associé à une réponse à une substance amère, le 6-n-propyl-2-thiouracile (PROP) [8]. Grâce au séquençage massif du génome humain, une recherche dans les bases de données a permis d'identifier un RCPG (T2R-1) localisé en 5p15.2. En utilisant cette séquence pour sonder à nouveau les bases de données, Adler *et al.* [5] ont pu identifier 19 autres séquences dont 7 pseudogènes. Cette nouvelle famille, appelée T2R, est codée par des gènes sans intron dans la partie codante et qui ont une faible analogie avec la famille VIR de récepteurs aux phéromones. Comme pour les récepteurs olfactifs, ces gènes T2R sont organisés en groupes et répartis sur les chromosomes 5p15, 7q31 et 12p13. Par extrapolation, les auteurs estiment à 80 à 120 le nombre de séquences T2R dans le génome humain, dont environ 40 à 80 sont fonctionnelles.

La même organisation est observée chez la souris dans des sites synténiques sur les chromosomes 15 et 6. En particulier, des analyses génétiques indiquent que l'extrémité distale du chromosome 6 murin (synténique au chromosome 12p humain) contient un groupe de gènes impliqués dans la détection de l'amer, comme par exemple le locus *Cyx* pour la cycloheximide. A l'aide de sondes T2R, humaines, le criblage d'une banque de BAC (*bacterial artificial chromosome*) murins a permis

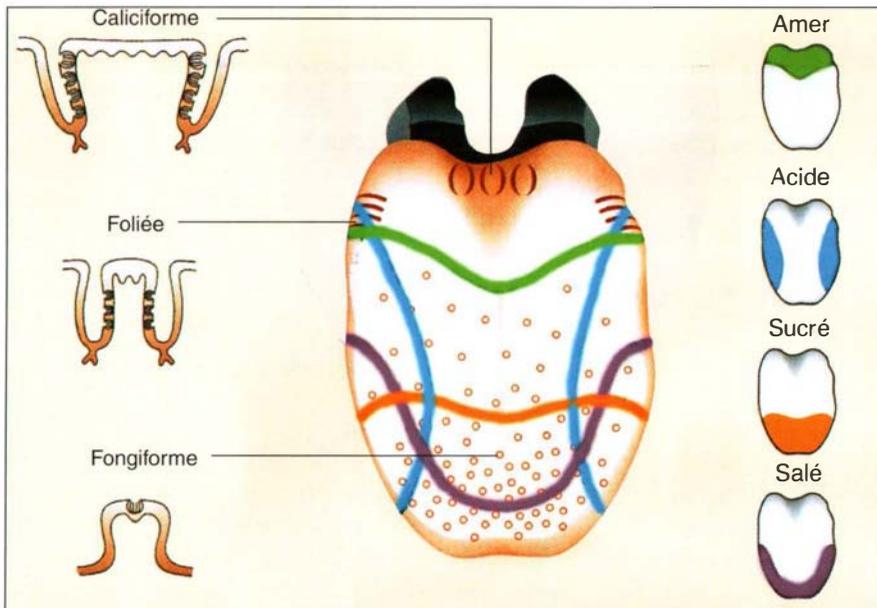


Figure 1. **Anatomie fonctionnelle de la langue chez l'homme.** Ce schéma souligne les préférences régionales pour les saveurs sucrée, acide, amère et salée. Les différentes régions correspondent à la détection préférentielle des quatre saveurs, avec toutefois des zones de recouvrement. Cette spécificité topographique est cependant remise en cause par l'étude de l'expression des récepteurs à l'amer T2R [6, 7]. Les trois types de papilles sont représentés en agrandi. Les bourgeons gustatifs ne sont représentés que sur une seule face de chaque papille. (D'après [5].)

d'identifier une trentaine de gènes T2R, dont 25 sont localisés à l'extrémité distale du chromosome 6. L'hybridation *in situ* de sondes T2R murines montre que ces gènes sont sélectivement exprimés dans les cellules gustatives des papilles caliciformes et foliées, et plus rarement (~10 %) dans les papilles fongiformes. De plus, les récepteurs T1R et T2R ne sont pas exprimés dans les mêmes cellules. Une des plus remarquables observations est que toutes les cellules donnant un signal positif avec de multiples sondes T2R semblent exprimer un grand nombre voire tous les T2R. Cette observation est à relier au fait que les mammifères peuvent détecter la saveur amère d'un large spectre de substances sans toutefois pouvoir les distinguer individuellement. Par ailleurs, des expériences d'hybridation *in situ* différentielle montrent que les T2R sont exprimés exclusive-

ment dans des cellules exprimant la gustducine, une protéine G α supposée impliquée dans la transduction des signaux « sucré et amer », sans pour cela que toutes les cellules exprimant la gustducine expriment également des T2R, ce qui suggère l'existence d'autres types de récepteurs. En dehors de l'analyse génétique et du profil d'expression des T2R, Chandrashekar *et al.* [6] apportent la preuve définitive que les T2R sont bien des récepteurs gustatifs impliqués dans la transduction du signal « amer » en utilisant un système d'expression hétérologue. Les auteurs ont construit des chimères d'expression permettant l'adressage membranaire de différents gènes T2R humains et murins, cotransfectés ensuite avec la protéine G α 15 dans la lignée cellulaire HEK-293. L'activation des récepteurs par une série de substances amères et sucrées est ensuite appréciée par la mesure

du calcium intracellulaire. Parmi les constructions testées, hT2R-4 (humain) et son orthologue murin mT2R-8 (70 % d'identité protéique), répondent de façon similaire à deux substances amères, le PROP et le denatonium. De plus, parmi les 25 gènes du chromosome 6 murin associés à la détection de substances amères, mT2R-5 répond spécifiquement à une stimulation par la cycloheximide mais pas par d'autres substances amères. Les auteurs ont déterminé la liaison génétique du gène mT2R-5 avec le locus *Cyx* puis séquencé ce gène dans différentes souches de souris capables ou incapables de détecter la cycloheximide : les souches capables portent toutes le même allèle mT2R-5 tandis que les souches déficientes présentent des mutations incluant des substitutions d'acides aminés non conservatives. Ces résultats démontrent que mT2R-5 est un récepteur de la cycloheximide et suggèrent fortement que le gène codant ce récepteur correspond au locus *Cyx*. Enfin, les auteurs démontrent que la cycloheximide induit le couplage spécifique de mT2R-5 à la gustducine et pas avec d'autres protéines G.

En conclusion, ces travaux (clonage, expression tissulaire, fonction et analyse génétique) démontrent l'existence d'une nouvelle famille de récepteurs gustatifs à sept domaines transmembranaires et couplés aux protéines G, les T2R, spécifiquement impliqués dans la détection des substances amères et mettant en jeu la gustducine comme protéine G. Une même cellule gustative exprime pratiquement tous les T2R, ce qui suggère que ces récepteurs fonctionnent suivant les mêmes modalités, et que même des substances très différentes seront perçues comme ayant la même saveur amère répulsive, situation très différente de celle des récepteurs olfactifs. Enfin, les T2R sont exprimés dans tous les bourgeons gustatifs des papilles caliciformes et foliées ainsi que dans les bourgeons du palais, remettant ainsi en cause la distribution topographique communément admise des récepteurs correspondant aux quatre à cinq saveurs dans des zones spécifiques de la langue.

S'il devient maintenant possible de créer des antagonistes de ces récepteurs, on peut rêver d'un monde sans amertume !

1. Lledo PM, Vincent JD. Odeurs. *Med Sci* 1999; 11 : 1211-8.
2. Dulac C. Biologie moléculaire et perception des phéromones chez les mammifères. *Med Sci* 1997; 13: 201-7.
3. Dulac C. The physiology of taste, vintage 2000. *Cell* 2000; 100: 607-10.
4. Hoon MA, Adler E, Lindemeier J, Battey JF, Ryba NJ, Zuker CS. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific GPCRs with distinct topographic selectivity. *Cell* 1999; 96: 541-51.
5. Adler E, Hoon M, Mueller K, Chandrashekar J, Ryba N, Zuker C. A novel family of mammalian taste receptors. *Cell* 2000; 100: 693-702.
6. Chandrashekar J, Mueller K, Hoon M, *et al.* T2Rs function as bitter taste receptors. *Cell* 2000; 100: 703-11.
7. Matsunami H, Montmayeur J-P, Buck L. A family of candidate taste receptors in human and mouse. *Nature* 2000; 404: 601-4.
8. Reed DR, Nanthakumar E, North M, Bell C, Bartoshuk LM, Price RA. Localization of a gene for bitter-taste perception to human chromosome 5p15. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 1478-80.

Dominique Giorgi
Sylvie Rouquier

Cnrs UPR 1142, Groupe gènes et olfaction, Institut de génétique humaine (IGH), 141, rue de la Cardonille, 34396 Montpellier Cedex 5, France.

Société Française d'Immunologie

Le douzième cours annuel *Immunologie : actualités 2000* Centre de congrès des Pensières, Annecy

Organisation du cours : immersion totale du vendredi après-midi au mardi midi. Les conférenciers assistent à l'intégralité du cours.

Public : enseignants d'immunologie, jeunes scientifiques, chercheurs et ingénieurs.

Programme : xénogreffes, auto-immunité, peptides antimicrobiens, évolution du système immunitaire, complément, dynamique lymphocytaire, réaction allergique.

Le congrès annuel *Maison de l'UNESCO*

29 novembre au 1^{er} décembre 2000

Le programme couvre les domaines suivants : bases moléculaires de la reconnaissance immunitaire, développement du système immunitaire, activation et fonctions effectrices, immunologie médicale, vaccins et immunothérapie. Des points d'actualité et des conférences de prestige seront également présentés. Enfin, le congrès est suivi d'une journée technologique le samedi 2 décembre 2000 sur le thème : techniques d'évaluation de l'apoptose.

Renseignements

La SFI est un organisme formateur
agréé n° 11.75.28.994.75

Vous pouvez donc faire prendre en charge
ces cours et congrès par votre organisme.

SFI, 28, rue du Dr-Roux
75724 Paris Cedex 15,
Tél. : 01 45 68 81 64 ou 01 45 66 85 97
Fax : 01 45 67 46 98