Document generated on 08/04/2025 12:17 p.m.

M/S : médecine sciences

CD36, un sérieux jalon sur la piste du goût du gras
CD36, a serious stake on track of the taste of fat

Fabienne Laugerette, Patricia Passilly-Degrace, Bruno Patris, Isabelle Niot, Jean-Pierre Montmayeur and Philippe Besnard

Volume 22, Number 4, avril 2006

URI: https://id.erudit.org/iderudit/012804ar

See table of contents

Publisher(s)

SRMS: Société de la revue médecine/sciences
Éditions EDK

ISSN

0767-0974 (print)
1958-5381 (digital)

Explore this journal

Cite this document

Laugerette, F., Passilly-Degrace, P., Patris, B., Niot, I., Montmayeur, J.-P. & Besnard, P. (2006). CD36, un sérieux jalon sur la piste du goût du gras. *M/S : médecine sciences*, *22*(4), 357–359.

Tous droits réservés © M/S : médecine sciences, 2006

This document is protected by copyright law. Use of the services of Érudit (including reproduction) is subject to its terms and conditions, which can be viewed online.

https://apropos.erudit.org/en/users/policy-on-use/

This article is disseminated and preserved by Érudit.

Érudit is a non-profit inter-university consortium of the Université de Montréal, Université Laval, and the Université du Québec à Montréal. Its mission is to promote and disseminate research.

https://www.erudit.org/en/

attachés à l'explication de la diminution initiale de la concentration de lactate (ou *initial dip*) observée tant chez l'animal [8] que chez l'homme [9], diminution paradoxale qui avait été interprétée par certains auteurs comme allant à l'encontre de l'hypothèse de l'ANLS [9]. L'étude systématique du modèle montre que l'*initial dip* du lactate ne peut être expliqué ni par l'augmentation des échanges à travers la barrière hémato-encéphalique due à l'élévation du flux sanguin local, ni par des modifications du pH, ni par la diffusion extracellulaire du lactate. Ainsi, par une sorte de raisonnement par l'absurde, nous avons pu montrer qu'il était très probable que l'*initial dip* du lactate soit dû à une consommation précoce de lactate par certaines cellules. De plus, la modélisation des propriétés des isoformes des transporteurs membranaires du lactate (*monocarboxylate transporters*, MCT) montre que les neurones sont de meilleurs candidats que les astrocytes pour une consommation de lactate induite par l'activation *(Figure 1)*. Par conséquent, au lieu d'exclure l'hypothèse de l'ANLS, l'*initial dip* du lactate constitue un argument majeur en faveur d'une consommation de lactate par les neurones dès le début d'une stimulation.

Nous avons enfin élaboré un modèle analogue pour le glucose, ce qui nous a permis d'estimer que la contribution de l'ANLS à l'apport supplémentaire de pyruvate aux mitochondries neuronales lors d'une stimulation est d'environ 30 % à 60 %. Ce pourcentage pourrait se révéler plus important, compte tenu des données récentes *in vitro* montrant notamment une inhibition du transport du glucose dans les neurones lors d'une activation [10] : la confirmation *in vivo* de ces données renforcerait l'importance de la contribution de l'ANLS au métabolisme énergétique neuronal.

Ainsi, il apparaît très probable que le lactate soit un substrat énergétique majeur pour les neurones dans des conditions physiologiques. Cette remise en cause du schéma classique peut contribuer à une meilleure compréhension de diverses maladies cérébrales dans lesquelles l'altération du métabolisme énergétique est un aspect essentiel, par exemple les gliomes intracérébraux, les maladies neurodégénératives ou les accidents vasculaires cérébraux ischémiques. En particulier, les nouvelles données sur le métabolisme énergétique doivent être prises en compte dans l'interprétation des données fournies par les différentes méthodes d'imagerie fonctionnelle cérébrale. ◊

Is the lactate a major energy substrate for the neurons?

RÉFÉRENCES

1. Siesjö BK. *Brain energy metabolism*. New York : Wiley, 1978.
2. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986 ; 83 : 1140-4.
3. Prichard J, Rothman D, Novotny E, *et al*. Lactate rise detected by ^{1}H NMR in human visual cortex during physiologic stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 5829-31.
4. Pellerin L, Magistretti PJ. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis : a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994 ; 91 : 10625-9.
5. Dienel GA, Cruz NF. Nutrition during brain activation : does cell-to-cell lactate shuttling contribute significantly to sweet and sour food for thought ? *Neurochem Int* 2004 ; 45 : 321-51.
6. Aubert A, Costalat R. Interaction between astrocytes and neurons studied using a mathematical model of compartmentalized energy metabolism. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005 ; 25 : 1476-90.
7. Aubert A, Costalat R, Magistretti PJ, Pellerin L. Brain lactate kinetics : modeling evidence for neuronal lactate uptake upon activation. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 16448-53.
8. Hu Y, Wilson GS. A temporary local energy pool coupled to neuronal activity : fluctuations of extracellular lactate levels in rat brain monitored with rapid-response enzyme-based sensor. *J Neurochem* 1997 ; 69 : 1484-90.
9. Mangia S, Garreffa G, Bianciardi M, *et al*. The aerobic brain : lactate decrease at the onset of neural activity. *Neuroscience* 2003 ; 118 : 7-10.
10. Porras OH, Loaiza A, Barros LF. Glutamate mediates acute glucose transport inhibition in hippocampal neurons. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 9669-73.

NOUVELLE

CD36, un sérieux jalon sur la piste du goût du gras

Fabienne Laugerette, Patricia Passilly-Degrace, Bruno Patris, Isabelle Niot, Jean-Pierre Montmayeur, Philippe Besnard

> Dans le régime occidental, les lipides alimentaires représentent près de 40 % des apports caloriques journaliers, alors que les recommandations nutritionnelles sont 10 % plus faibles. Cet apport excessif participe à l'augmentation de la prévalence de l'obésité et des pathologies associées (atteintes vasculaires, diabète de type II, hypertension). Des études déjà anciennes indiquent que les sujets obèses ont une préférence accrue pour les aliments riches en graisses comparativement aux personnes minces [1, 2]. Ces travaux suggèrent qu'une perception inappropriée des lipides alimentaires pourrait contribuer à la mise en

F. Laugerette, P. Passilly-Degrace, I. Niot, P. Besnard : Physiologie de la Nutrition, École Nationale de Biologie Appliquée à la Nutrition et à l'Alimentation (ENSBANA) et Centre Européen des Sciences du Goût (CESG), UMR5170CNRS/1214 Inra/Université de Bourgogne, 1, Esplanade Erasme, 21000 Dijon, France.
pbesnard@u-bourgogne.fr
B. Patris : Éthologie et Psychobiologie sensorielle.
F. Laugerette, J.P. Montmayeur : Chimioréception. UMR 5170 CNRS/1214 Inra/Université de Bourgogne, 1, Esplanade Erasme, 21000 Dijon, France.

place d'une surcharge pondérale dans l'espèce humaine.

L'origine de cette préférence pour les corps gras est encore mal connue. Jusqu'à une période récente, on pensait que seules la texture et l'odeur des lipides étaient responsables de leur perception sensorielle. Cette vision restrictive a été battue en brèche par une série d'études comportementales réalisées chez le rat et la souris par l'équipe de Tohru Fushiki de l'Université de Kyoto (Japon). Utilisant le test du double choix, ces chercheurs ont pu établir que ces animaux ont une préférence innée pour les solutions enrichies en lipides par rapport à des solutions qui en sont dépourvues. Le fait que cette attirance spontanée soit indépendante de la texture, de la perception olfactive et des régulations métaboliques post-ingestives [3, 4] suggère l'existence d'un système oro-sensoriel dédié à la reconnaissance des lipides alimentaires.

En théorie, la perception orale des lipides requiert la présence d'un ensemble de molécules permettant : (1) une hydrolyse partielle des triglycérides constitutifs des graisses ; (2) la solubilisation des acides gras à longue chaîne (AGLC) ainsi libérés dans la salive ; et (3) leur détection au niveau de cellules neuro-sensorielles des bourgeons du goût. Chez le rat et la souris, l'ensemble de ces conditions semble rempli. En effet, les glandes de von Ebner sécrètent la lipase linguale dont le rôle dans la détection orale des lipides alimentaires est important puisque son inhibition pharmacologique s'accompagne d'une chute de la préférence pour la boisson enrichie en triglycérides dans le test de double choix [5]. Localisées à la base des papilles gustatives caliciformes, ces glandes délivrent la lipase à proximité immédiate des bourgeons du goût. Cette disposition anatomique est particulièrement adéquate pour une libération et une détection efficace d'AGLC. Ces glandes produisent également une lipocaline, la VEGP (*von Ebner's gland protein*), dont les propriétés de liaison permettent la solubilisation et le transport des AGLC dans la salive. Au niveau des bourgeons du goût, la détection des AGLC requiert la présence d'un récepteur spécifique. La protéine CD36, également appelé *fatty acid transporter* (FAT), présente les caractéristiques requises pour une telle fonction. En effet, cette protéine membranaire, qui possède une poche extracellulaire pouvant fixer avec une forte affinité jusqu'à 3 AGLC [6], a été identifiée au niveau de la papille caliciforme chez le rat [7] et chez la souris [8]. Dans cette dernière espèce, nos travaux montrent que le CD36 a un positionnement idéal pour exercer une fonction de lipidorécepteur, puisqu'il est spécifiquement trouvé au niveau de la partie apicale de certaines cellules neurosensorielles des bourgeons du goût [8].

Afin d'explorer cette hypothèse, des tests de double choix ont été entrepris chez des souris dont le gène codant pour le CD36 a été invalidé [9]. Ces animaux ont une attirance pour les solutions sucrées et une aversion pour les solutions amères équivalentes aux souris de type sauvage. En revanche, elles ne sont plus capables de faire la différence entre une solution enrichie en AGLC et une solution aqueuse. Cette absence de discrimination est toujours constatée avec des teneurs extrêmement élevées en AGLC (10 % d'acide linoléique). En l'absence de CD36, le système gustatif semble donc fonctionner normalement sauf pour la détection des AGLC.

Il est connu que la présence de glucides au niveau lingual est suffisante pour déclencher une hyperinsulinémie transitoire. Aussi pouvait-on penser que la détection orale de lipides par le CD36 pouvait également s'accompagner de changements sécrétoires précoces facilitant la digestion des graisses. Pour conforter cette hypothèse, un dépôt oral d'AGLC a été réalisé chez des animaux porteurs d'une ligature œsophagienne (pour éviter toute ingestion) et d'un cathétérisme du canal pancréatobiliaire. Comme escompté, on observe une augmentation du flux pancréatobiliaire et du contenu en protéines du suc pancréatique 5 minutes après le dépôt oral chez les souris de type sauvage. En revanche, ces changements n'existent plus chez les souris dépourvues de CD36, ni chez des rats si l'AGLC

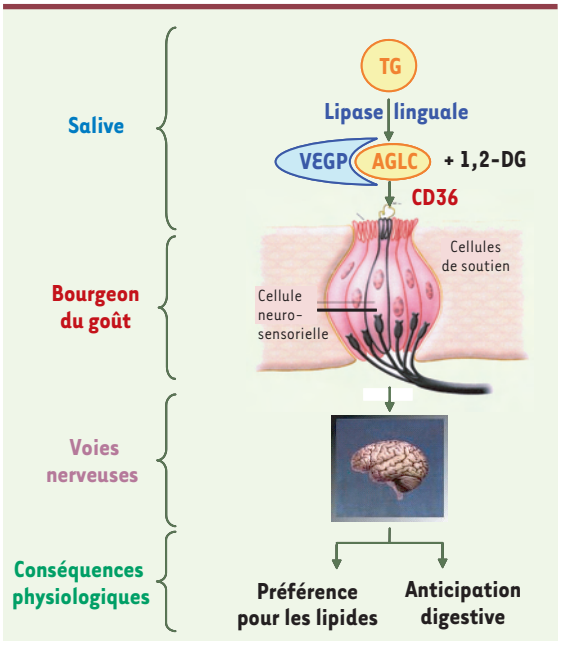

Figure 1. ***Modélisation de la détection oro-sensorielle des lipides alimentaires chez le rat et la souris.*** L'hydrolyse de triglycérides (TG) par la lipase linguale libère des acides gras à longue chaîne (AGLC) dans la salive, près des bourgeons du goût, où ils peuvent être solubilisés par la VEGP (*von Ebner's gland protein*) et/ou captés par le récepteur CD36 situé à la surface de certaines cellules neurosensorielles. L'interaction AGLC/CD36 affecte le comportement alimentaire et les sécrétions digestives. On ignore actuellement la cascade de signalisation mise en route au niveau des bourgeons du goût et les voies nerveuses impliquées. 1,2-DG : 1,2- diglycérides. Le schéma du bourgeon du goût a été reproduit avec l'aimable autorisation du Dr N.A. Abumrad (*Washington University St Louis Missouri, USA*)

est déposé sur le palais où le CD36 est naturellement absent des papilles gustatives [8].

Nos résultats démontrent donc que le CD36 lingual se comporte comme un lipidorécepteur participant à la couverture des besoins énergétiques de l'organisme en sélectionnant et en favorisant l'absorption des nutriments lipidiques *(Figure 1)*. Cette fonction inédite est probablement avantageuse pour l'animal quand la nourriture est rare. En revanche, elle pourrait participer à la mise en place d'une surcharge pondérale en cas de pléthore alimentaire permanente. On ignore actuellement si une fonction similaire existe chez l'homme. L'identification de marqueurs pertinents et non invasifs devrait permettre de répondre à cette question dans un proche avenir. ◊

CD36, a serious stake on track of the taste of fat

REMERCIEMENTS

Ce travail a reçu le soutien du programme de recherche en Nutrition Humaine (PRNH) Inra/Inserm (PB.) et du Conseil Régional de Bourgogne (P.B.)

RÉFÉRENCES

1. Drewnowski A, Brunzell JD, Sande K, *et al.* Sweet tooth reconsidered : taste responsiveness in human obesity. *Physiol Behav* 1985 ; 35 : 617-22
2. Mela DH, Sachetti DA. Sensory preferences for fats : relationships with diet and body composition. *Am J Clin Nutr* 1991 ; 53 : 908-15
3. Takeda M, Imaizumi M, Fushiki T. Preference for vegetable oils in the two-bottle choice test in mice. *Life Sci* 2001 ; 69 : 847-54.
4. Fukawatari T, Shibata K, Iguchi K, *et al.* Role of gustation in the recognition of oleate and triolein in anosmic rats. *Physiol Behav* 2003 ; 78 : 579-83.
5. Kawai T, Fushiki T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. *Am J Physiol* 2003 ; 285 : R447-R54
6. Baillie AG, Coburn CT, Abumrad NA. Reversible binding of long-chain fatty acids to purified FAT, the adipose CD36 homolog. *J Membr Biol* 1996 ; 153 : 75-81.
7. Fukuwatari, Kawada T, Tsuruta M, *et al.* Expression of the putative membrane fatty acid transporter (FAT) in taste buds of the circumvallate papillae in rats. *FEBS Lett* 1997 ; 414 : 461-4.
8. Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, *et al.* CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions. *J Clin Invest* 2005 ; 115 : 3277-84.
9. Febbraio M, Abumrad NA, Hajjar DP, *et al.* A null mutation in murine CD36 reveals an important role in fatty acid and lipoprotein metabolism. *J Biol Chem* 1999 : 274 : 19055-62.

NOUVELLE

Activité neuronale avant synaptogenèse : canaux Na^+, signal Ca^{2+} et sécrétion glutamatergique

Ou « Comment jouer la pièce quand des acteurs célèbres manquent à la scène ? »

Mireille Albrieux, Jean-Claude Platel, Alain Dupuis, Jacques Brocard, Marc Savasta, Michel Villaz

Laboratoire Dynamique des Réseaux Neuronaux, Inserm U704, Université Joseph Fourier, 2280, rue de la Piscine, 38041 Grenoble, France.
mireille.albrieux@ujf-grenoble.fr

> La neurogenèse est un processus développemental complexe aboutissant à la formation du système nerveux en impliquant prolifération, migration et différenciation cellulaire. Sa coordination et sa reproductibilité sont dépendantes de certains acteurs clés, notamment les canaux ioniques membranaires qui se mettent en place progressivement au cours du développement et ce, bien avant la formation des synapses. L'excitabilité neuronale qui en découle joue un rôle crucial dans la transmission de l'information et le développement du système nerveux. Les neurotransmetteurs - tels que le glutamate et le GABA, mais également la taurine et la glycine [1] - sont présents très tôt au cours du développement et régulent la prolifération des progéniteurs neuronaux [2, 3] ainsi que la migration neuronale [4]. Chez l'adulte, l'activité neuronale est sous-tendue par l'émission de potentiels d'action suivis de la libération de neurotransmetteurs au niveau de la synapse, déclenchant l'émission de potentiels post-synaptiques. Le terme « activité » regroupe l'activité électrique (changements de potentiel membranaire dus à l'ouverture de canaux ioniques membranaires) et l'activité calcique (variations de concentration du Ca^{2+} libre intracellulaire). Cette activité est dite spontanée lorsqu'elle n'est pas induite par un stimulus sensoriel ou moteur, mais qu'elle intervient de façon autonome [5].

Chez la souris, les premières étapes de la neurogenèse du cortex cérébral ont lieu entre le onzième et le treizième jour embryonnaire (E11-E13) et donnent naissance à un groupe de neurones pionniers qui forme la préplaque (PP), au-dessus de la zone ventriculaire (VZ) proliférante. Alors que les cellules ne possèdent pas encore de connexions synaptiques, nous avons observé une activité calcique spon-