

- **Déclaration d'intérêts de Mme/M. : PASSILLY-DEGRACE Patricia**

- **Activités de conseil, fonctions de gouvernance, rédaction de rapports**

Non

Société(s) :

- **Essais cliniques, autres travaux, communications de promotion**

Non

Société(s) :

- **Intérêts financiers (actions, obligations)**

Non

Société(s) :

- **Liens avec des personnes ayant des intérêts financiers ou impliquées dans la gouvernance**

Non

Société(s) :

- **Réception de dons sur une association dont je suis responsable**

Non

Société(s) :

- **Perception de fonds d'une association dont je suis responsable et qui a reçu un don**

Non

Société(s) :

- **Détention d'un brevet, rédaction d'un ouvrage utilisé par l'industrie**

Non

Société(s) :



GPR120 et la perception orosensorielle des lipides alimentaires

Dr Patricia Passilly-Degrace



*Equipe NUTox
INSERM-Université de Bourgogne-
AgroSup Dijon*



les aliments gras s'avèrent fortement attractifs

Surconsommation aliments hautement palatables riches en graisses



Facteur de risque de surpoids et d'obésité



Les nouveau-nés montrent plus de vigueur à téter un lait riche en lipides qu'un lait à moindre teneur en graisses

Nysenbaum *et al.*, *Early Hum. Dev.* 1982

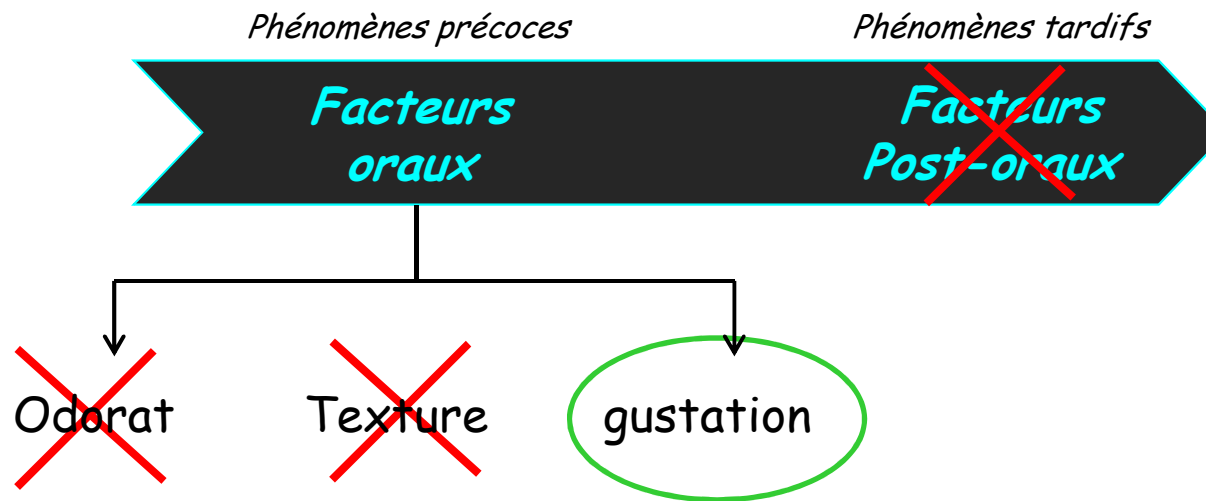


Les rats et les souris ont une préférence spontanée pour lipides

Hamilton, *J. Comp. Physiol. Psychol.* 58 ,(1964) ; Tsuruta *et al.*, *Physiol. Behav.* (1999)

Les AGLC sont les agents déclenchant la préférence spontanée pour les lipides Tsuruta *et al.*, *Physiol. Behav.* (1999)

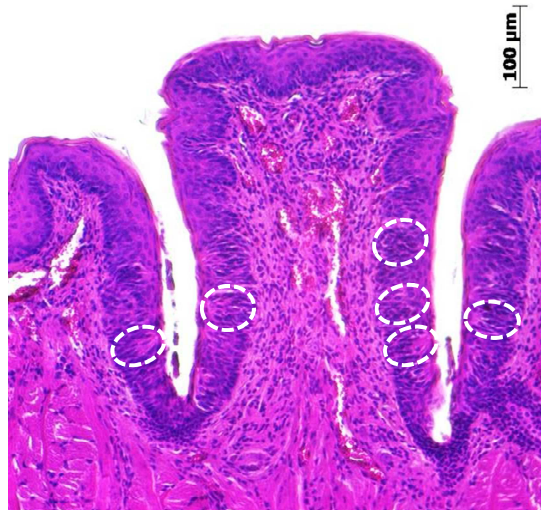
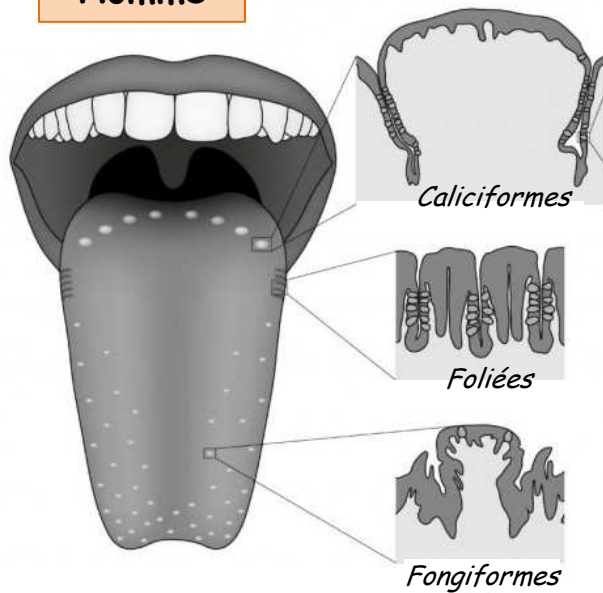
Comment les lipides sont-ils détectés?



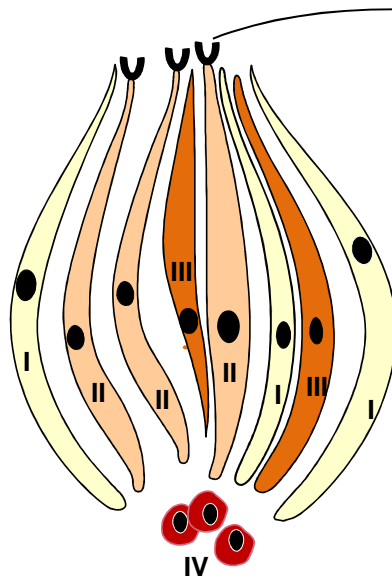
⇒ La préférence pour les lipides comporte une dimension gustative.

Aperçu du système gustatif

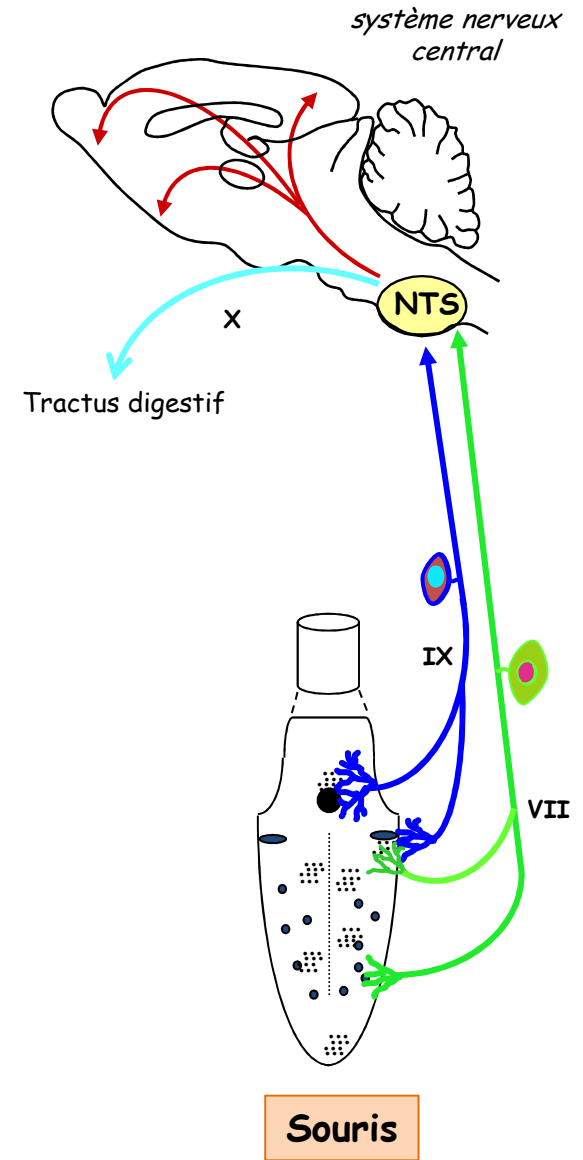
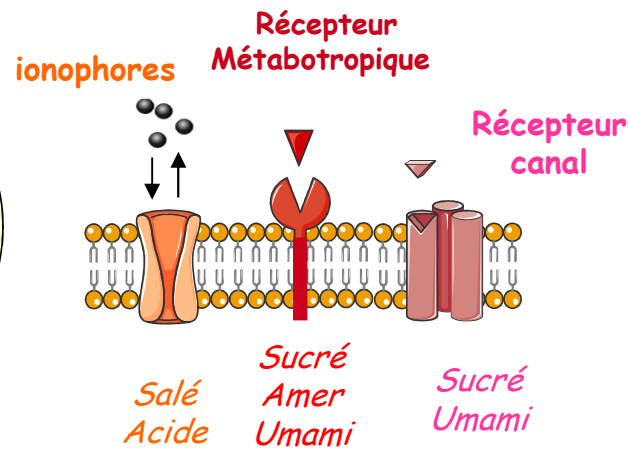
Homme



Papille caliciforme de souris



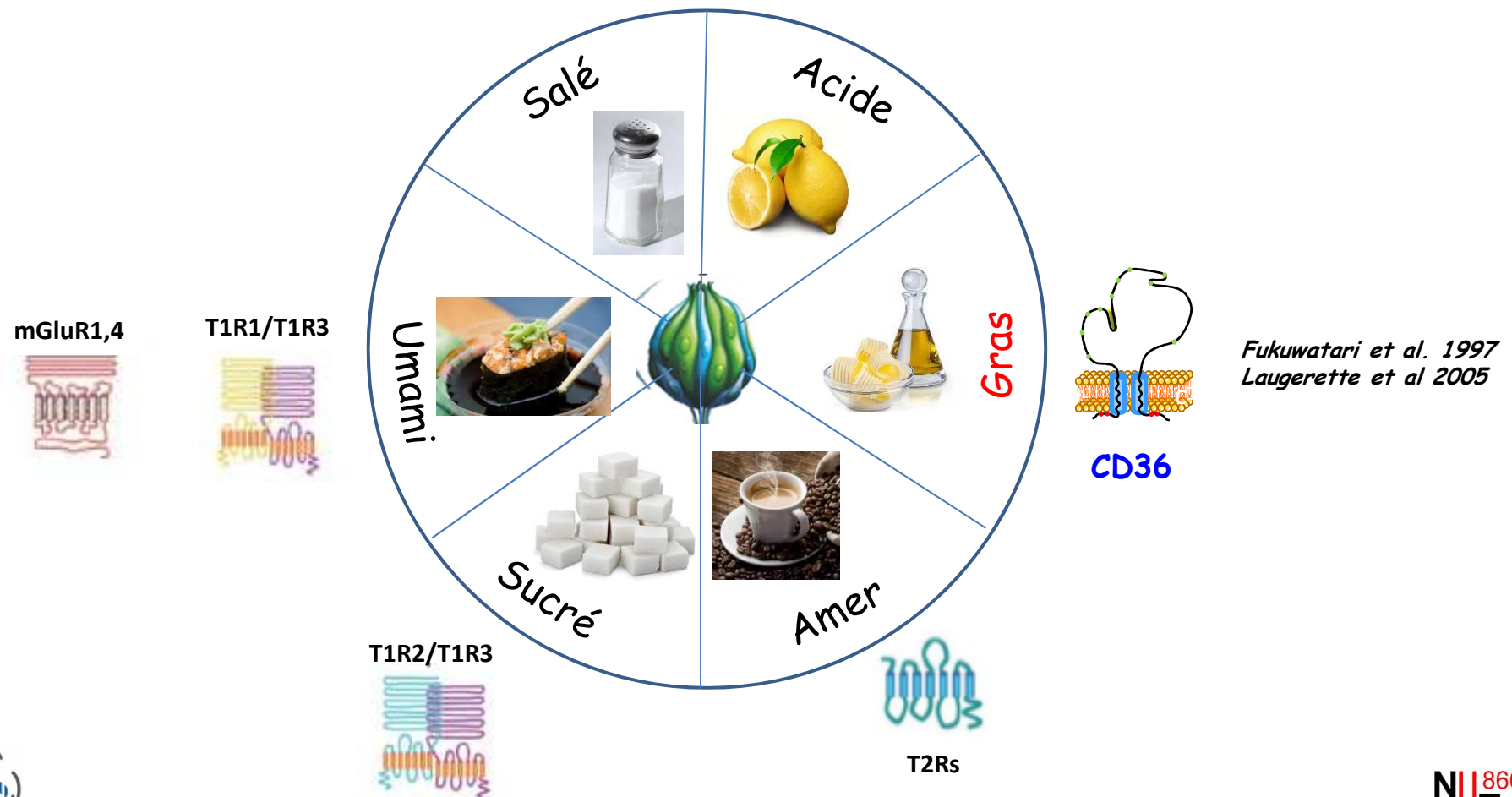
Bourgeon du goût



VII, corde du tympan; IX, nerf glosso-pharyngien, X, nerf vague, NTS, noyau du tractus solitaire

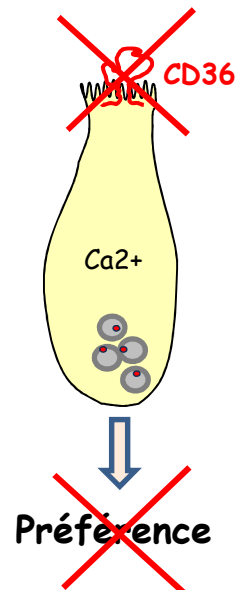
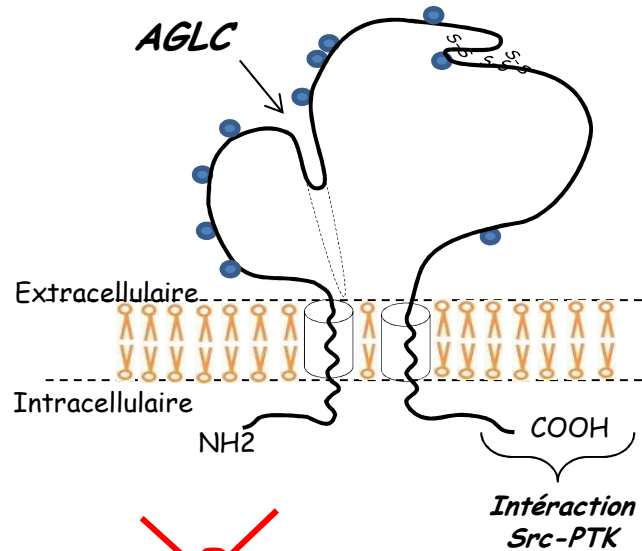
Récepteurs couplés aux protéines G (GPCRs) impliqués dans détection de saveurs

- ◆ Superfamille de GPCRs comprend au moins 800 récepteurs
- ◆ récepteurs à 7 domaines transmembranaires
- ◆ activés par une grande variété de types de ligands

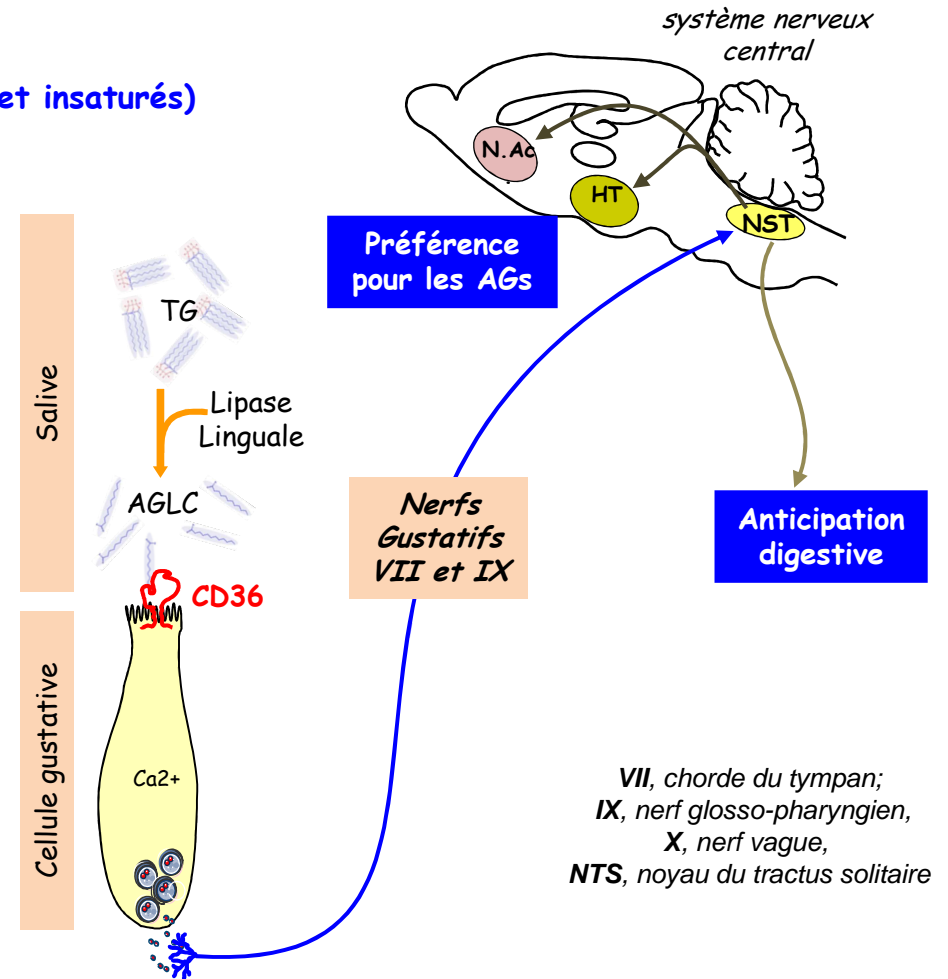


CD36 participe à la détection oro-sensorielle des lipides alimentaires

- ◆ Famille des récepteurs scavenger
- ◆ très grande affinité pour AGLC (nM) (saturés et insaturés)



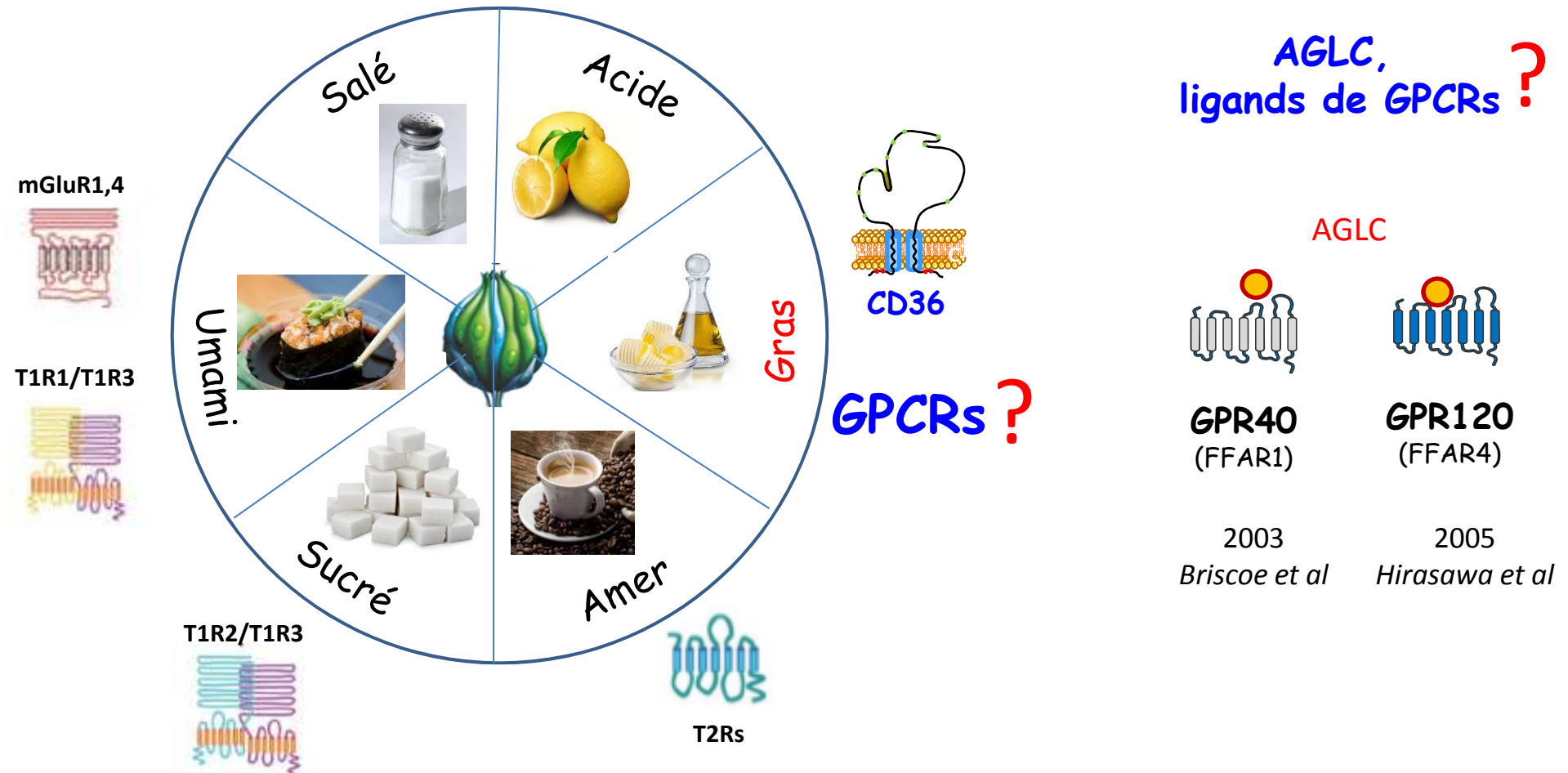
CD36 joue un rôle crucial dans la détection des lipides alimentaires



VII, chorde du tympan;
IX, nerf glosso-pharyngien,
X, nerf vague,
NTS, noyau du tractus solitaire

Laugerette et al. 2005 J Clin Invest
Gaillard et al. 2008 FASEB J
El yassimi et al. J. Biol. Chem. 2008
Sclafani et al, 2007

Existe-t-il des GPCRs impliqués dans la détection des lipides



GPR120 est-il impliqué dans la détection des lipides alimentaires?

Structure de GPR120

AGLC

C14-C18 saturés

C16-C22 mono- et polyinsaturés

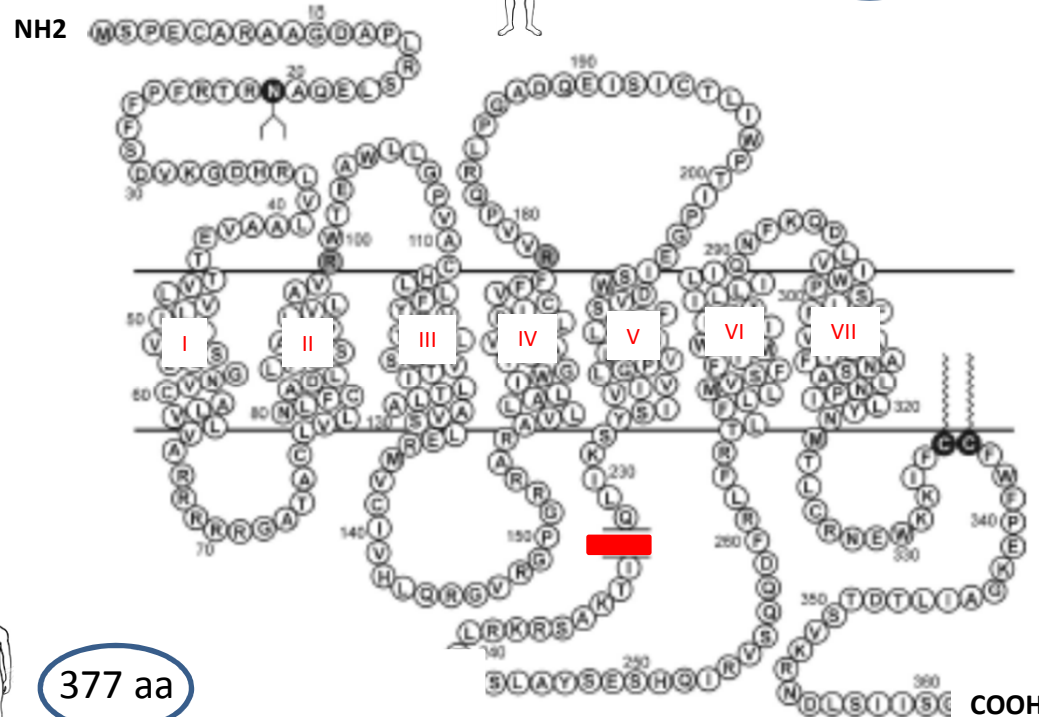
Affinité μM



GPR120S

361 aa

GPR120



Arg99 : Rôle dans liaison avec ligands

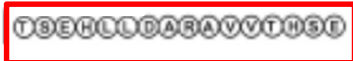
GPR120L



377 aa

231

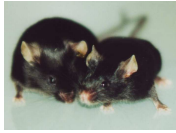
247



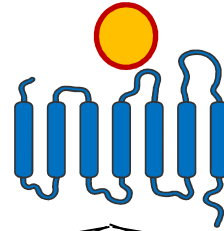
Cascade de signalisation

Miyauchi et al. 2009
 Watson et al 2012
 Zhang & Leung, 2014 (revue)

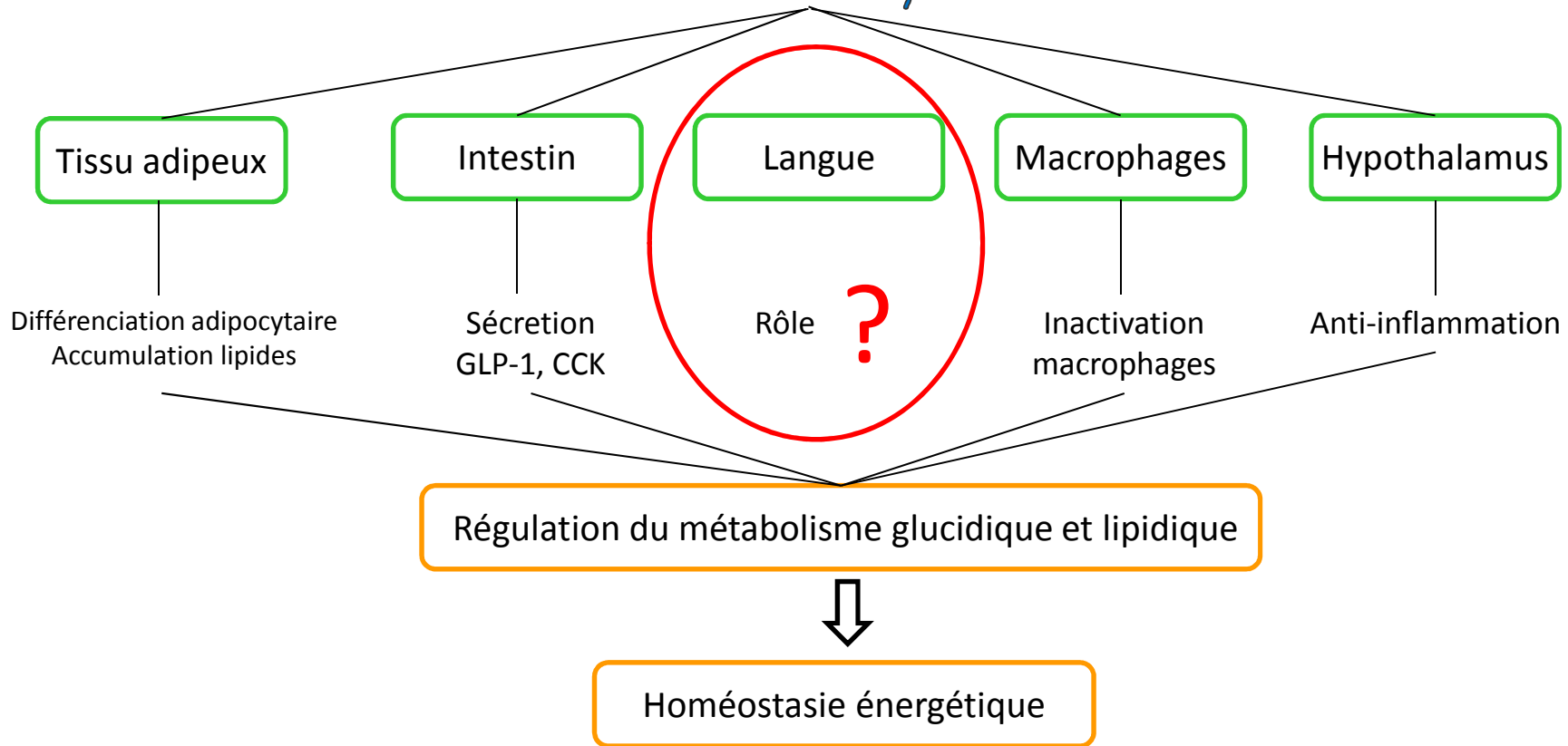
Fonctions physiologiques de GPR120 en relation avec homéostasie énergétique



GPR120



AGLC
C14-C18 saturés
C16-C22 mono- et polyinsaturés
Affinité μm



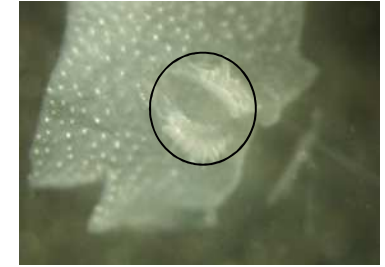
GPR120 est présent dans les cellules gustatives et présente sensiblement le même profil d'expression que celui de CD36



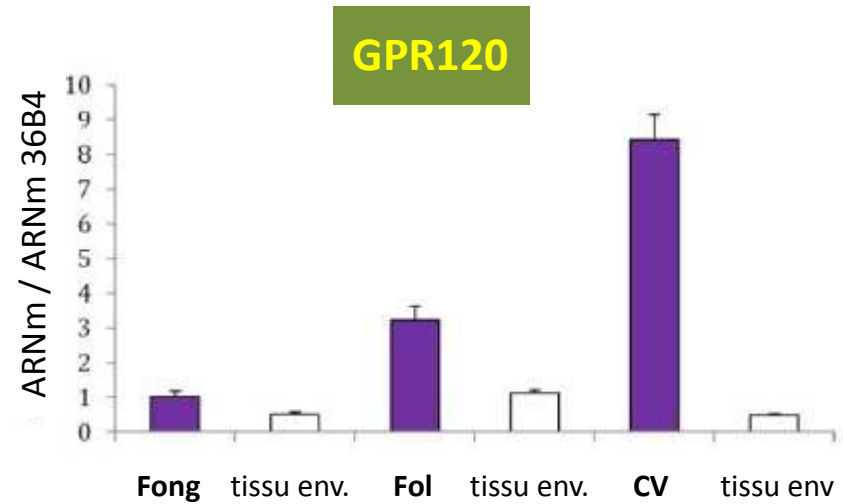
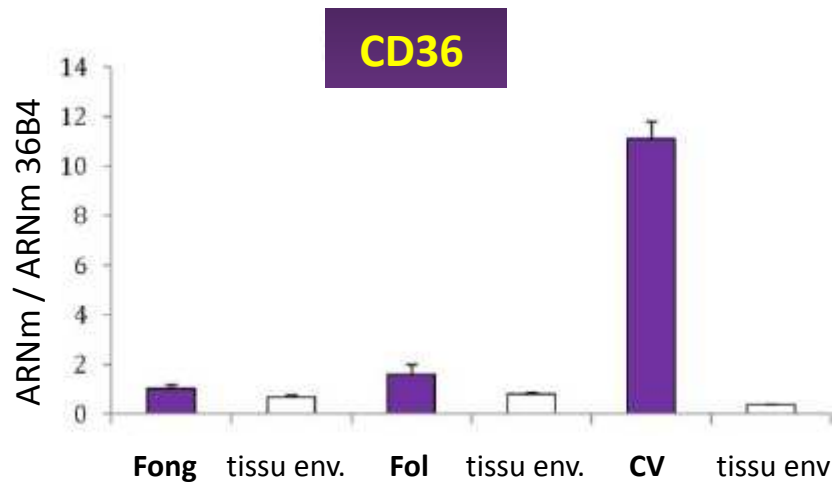
Fongiformes



Foliate



Caliciforme (CV)

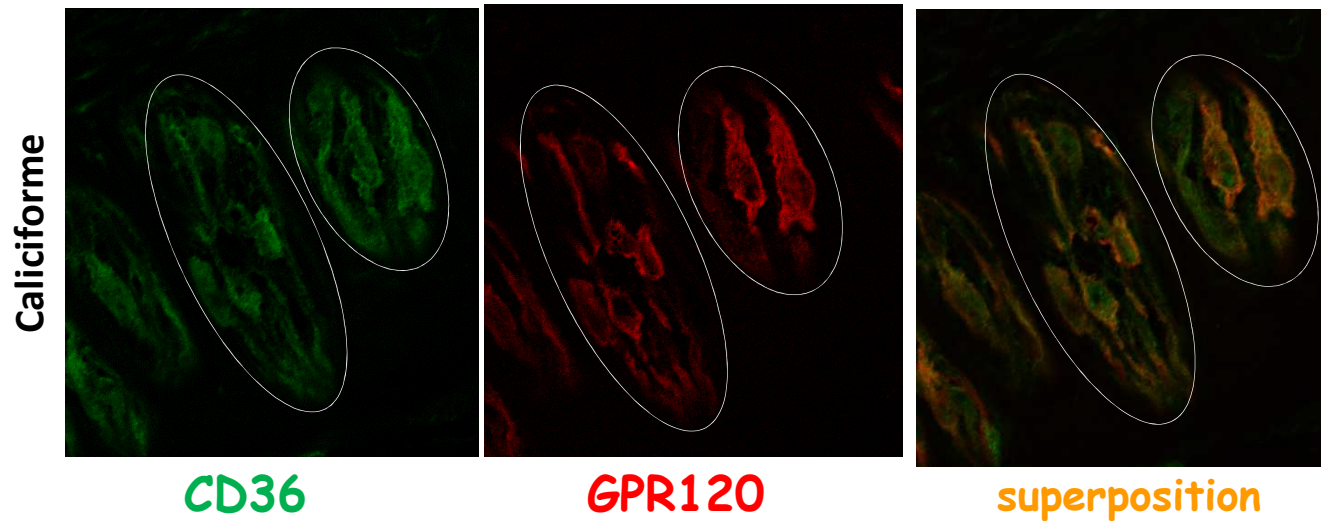


CD36 et GPR120 sont colocalisés dans certaines cellules gustatives



Martin et al. PLOS One 2011

Co-marquage Immunohistochimie
Observations au microscope confocal

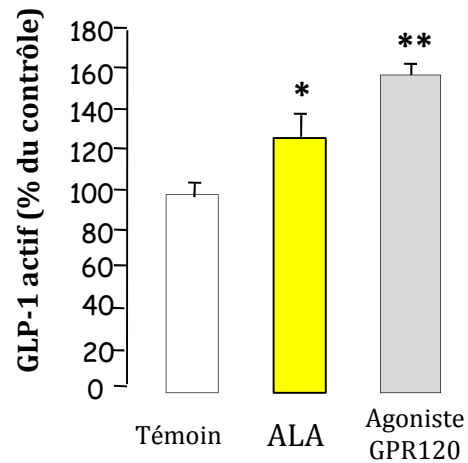


GPR120 → majoritairement présent dans les cellules de type II (cellules réceptrices)
→ Très peu présent dans les cellules de type III (cellules présynaptiques)

Matsumura et al. Neuroscience Letters (2009) ; Montmayeur et al, Flav Frag J 2011

CD36 → présent dans les cellules de type II et de type III des bourgeons du goût
proportions ?

Les AGLC induisent la sécrétion de GLP1 *via* GPR120 dans le bourgeon du goût

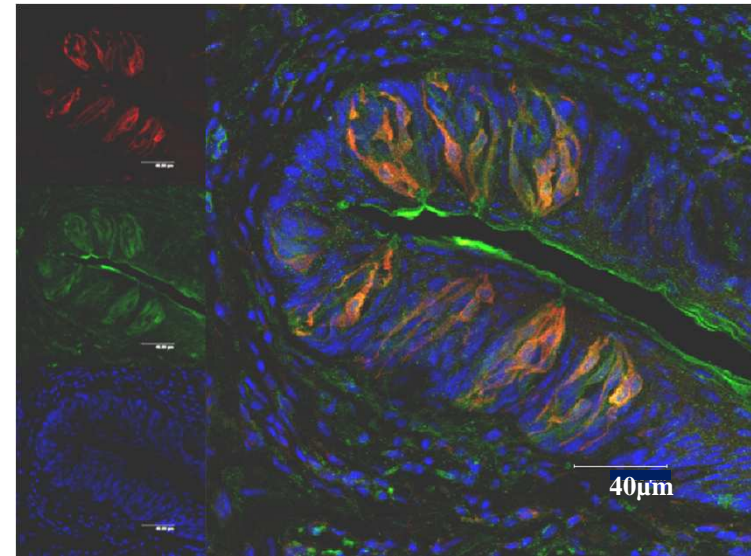


* p < 0,05 ; ** p < 0,01

GPR120

GLP-1

Hoechst



GPR120 et GLP-1 sont presque toujours co-exprimés

L'impact de GLP-1 sur la détection des lipides alimentaires ?

GLP1 ne modifie pas la préférence pour le gras

Lickomètre,
1 biberon
5 min

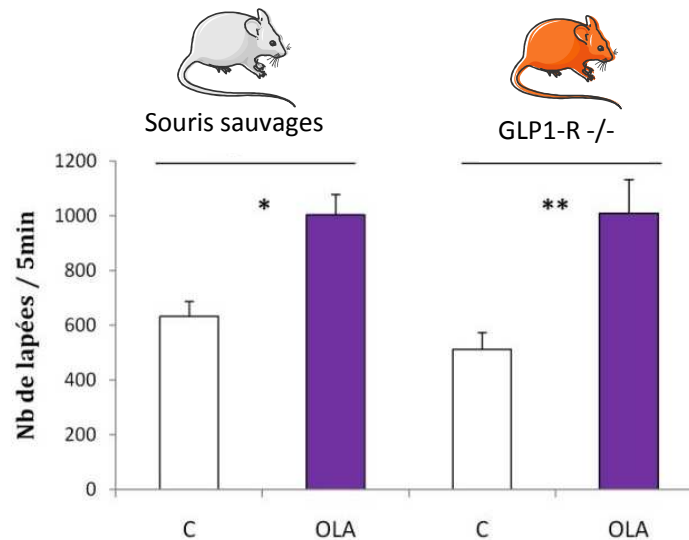


sauvage



GLP-1R^{-/-}

Solution témoin
Solution lipidique (OLA)
de manière successive
et aléatoire

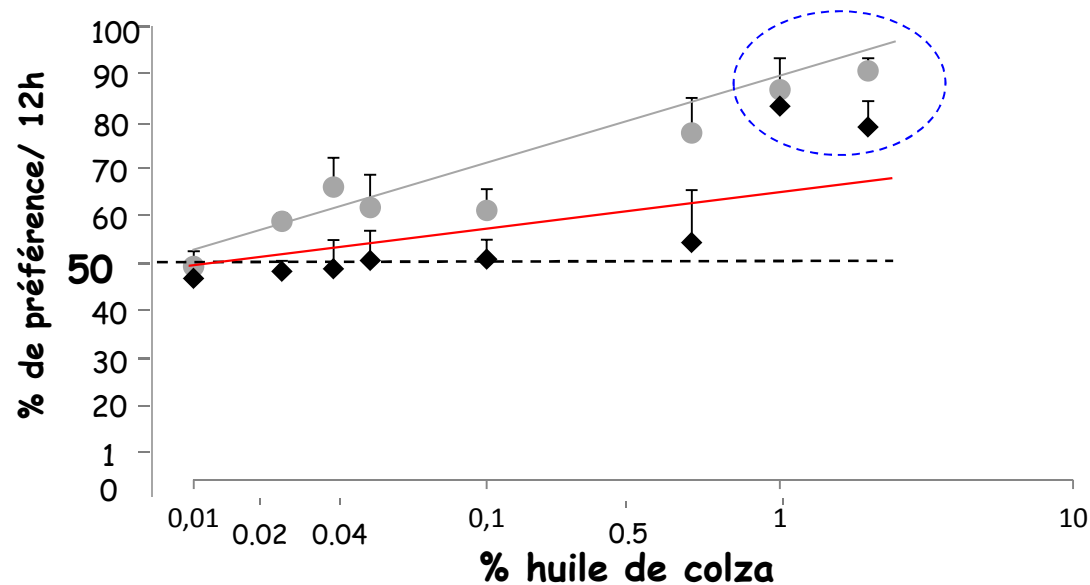
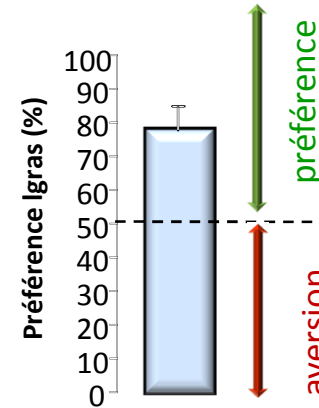
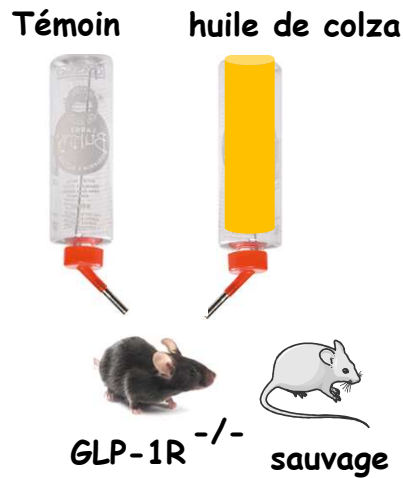


* p < 0,05 ; ** p < 0,01

L'invalidation de GLP-1R
n'affecte pas l'attraction
pour les lipides

GLP1 modifie la sensibilité au gras

Double choix



Martin et al. *J Lipid Res* (2012)

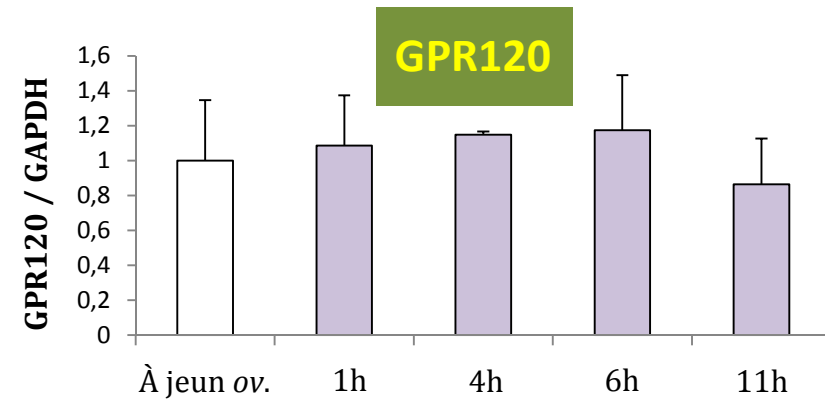
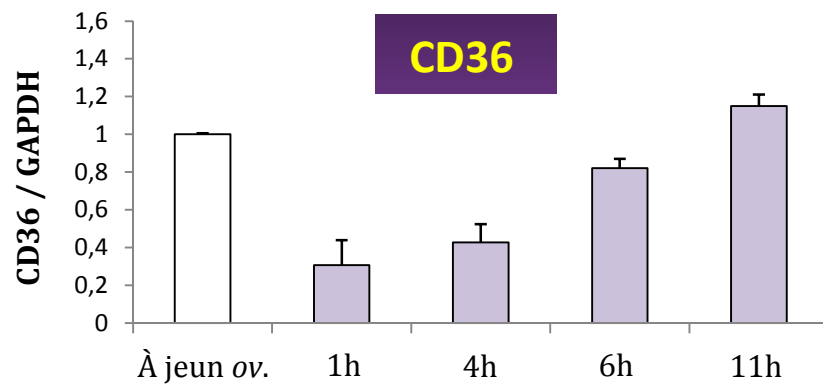
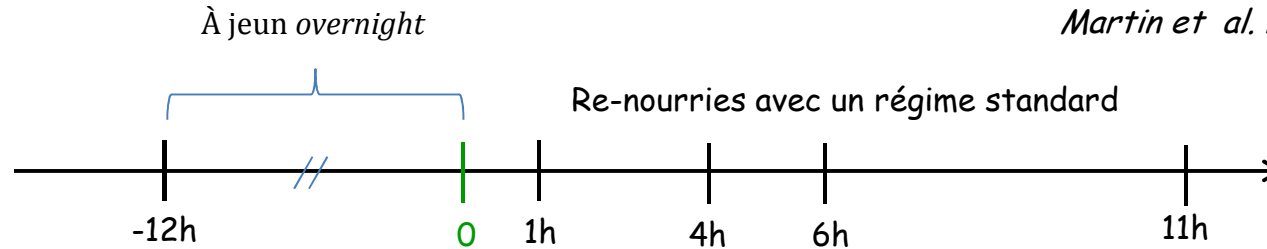
Seuil de sensibilité pour les lipides différent entre les souris sauvages et les souris *Glp1R* ^{-/-}
L'absence de GLP-1 serait à l'origine d'une hyposensibilité pour les lipides

Contrairement à CD36, GPR120 n'est pas régulé par la prise alimentaire dans la papille caliciforme

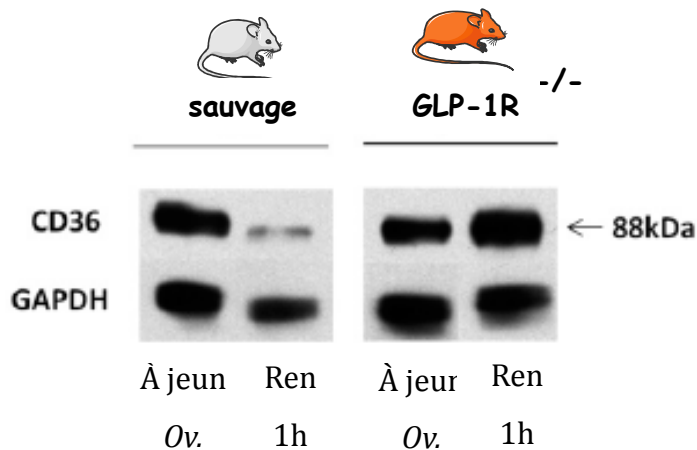
Martin et al. PLOS One 2011



Souris sauvages



Les lipides alimentaires inhibent l'expression de CD36 dans la CVP



Absence de GLP-1R supprime la down-régulation de CD36 par la prise alimentaire

GPR120 joue-t-il un rôle dans la préférence pour les lipides?

Taste Preference for Fatty Acids Is Mediated by GPR40 and GPR120

8376 • The Journal of Neuroscience, June 23, 2010 • 30(25):8376–8382

Cristina Cartoni,^{1*} Keiko Yasumatsu,^{2*} Tadahiro Ohkuri,² Noriatsu Shigemura,² Ryusuke Yoshida,² Nicolas Godinot,¹ Johannes le Coutre,¹ Yuzo Ninomiya,² and Sami Damak¹

¹Nestlé Research Center, Lausanne 1000, Switzerland, and ²Section of Oral Neuroscience, Graduate School of Dental Sciences, Kyushu University, Fukuoka 812-8582, Japan

Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 305: R1490–R1497, 2013.
First published October 23, 2013; doi:10.1152/ajpregu.00440.2013.

GPR40 and GPR120 fatty acid sensors are critical for postoral but not oral mediation of fat preferences in the mouse

Anthony Sclafani,^{1,2} Steven Zukerman,^{1,2} and Karen Ackroff^{1,2}

¹Department of Psychology, Brooklyn College, City University of New York, Brooklyn, New York, and ²Cognition, Brain and Behavior Doctoral Subprogram, Graduate Center, City University of New York, New York

Submitted 20 September 2013; accepted in final form 17 October 2013

The oral lipid sensor GPR120 is not indispensable for the orosensory detection of dietary lipids in the mouse

Déborah Ancel¹, Arnaud Bernard¹, Selvakumar Subramaniam¹, Akira Hirasawa², Gozoh Tsujimoto², Toshihiro Hashimoto³, Patricia Passilly-Degrace¹, Naim-Akhtar Khan¹, Philippe Besnard^{1*}.

¹ NUTox, UMR U866 INSERM/Université de Bourgogne/AgroSup Dijon, F21000 Dijon, France.

² Department of Pharmacogenomics, Kyoto University Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan.

³ Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokushima Bunri University, Japan

J Lipid Research 2014

L'absence de GPR120 n'altère pas l'attraction pour les lipides

Test à double choix



Solution témoin

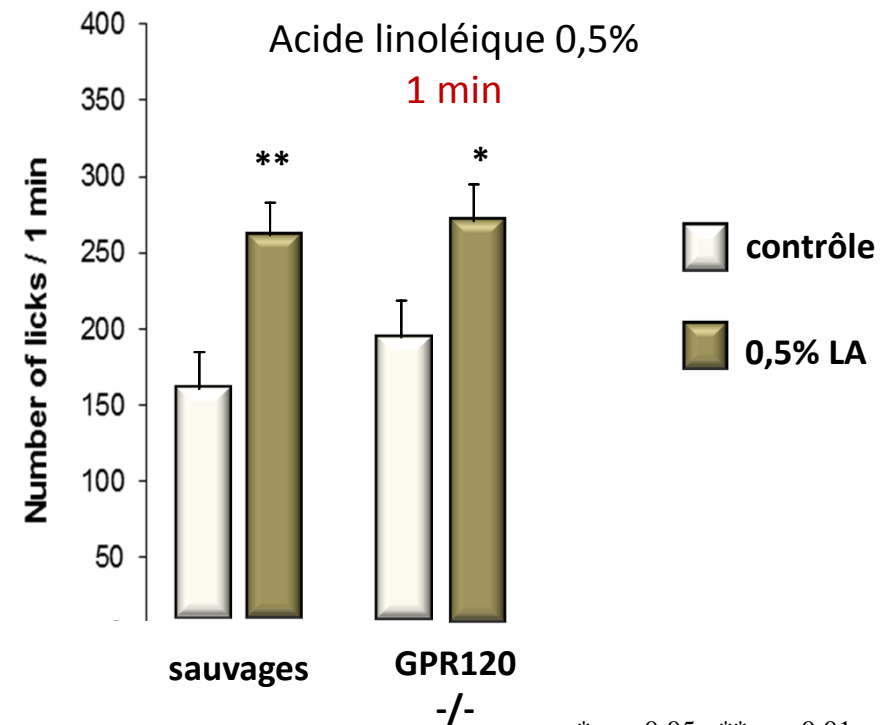
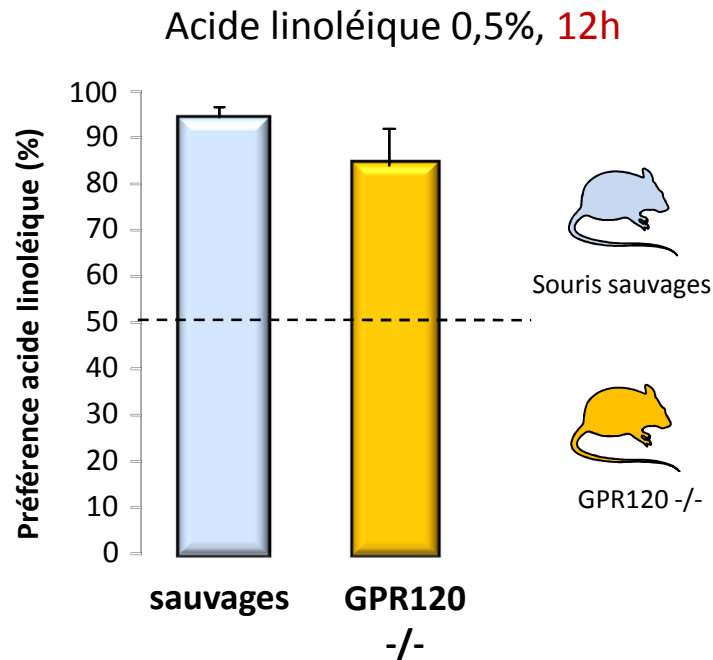
Solution test
(0,5% LA)

Cage conventionnelle

Très court terme



Lickomètre , 1 biberon

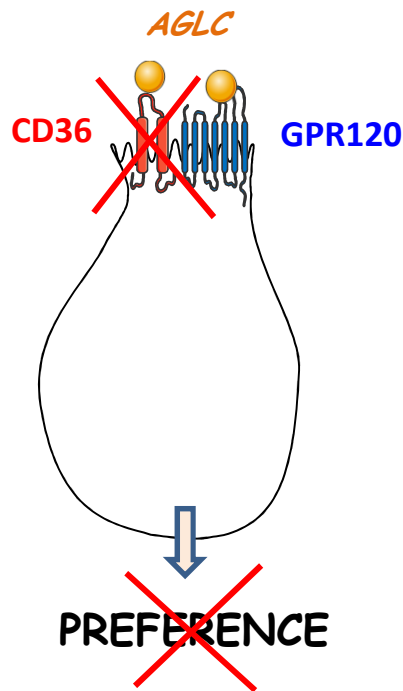


Rôles respectifs de CD36 et GPR120 dans la perception des lipides ?

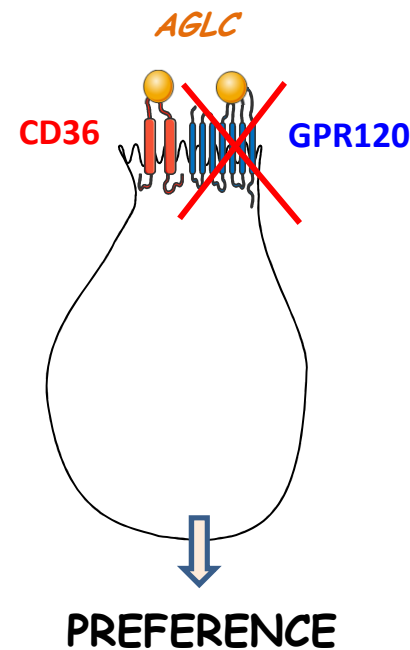
- *Contrairement à CD36, GPR120 n'est pas régulé négativement par les lipides alimentaires dans la CVP chez la souris* Martin et al. *PLoS One* (2011)

- *Les AGLC induisent la sécrétion de GLP1 via GPR120 dans le bourgeon du goût* Martin et al. *J lipid Res* (2012)

- *Chez la souris, le GLP1 sécrété dans les BG ne modifie pas la préférence pour le gras mais modifie la sensibilité au gras* Martin et al. *J lipid Res* (2012)

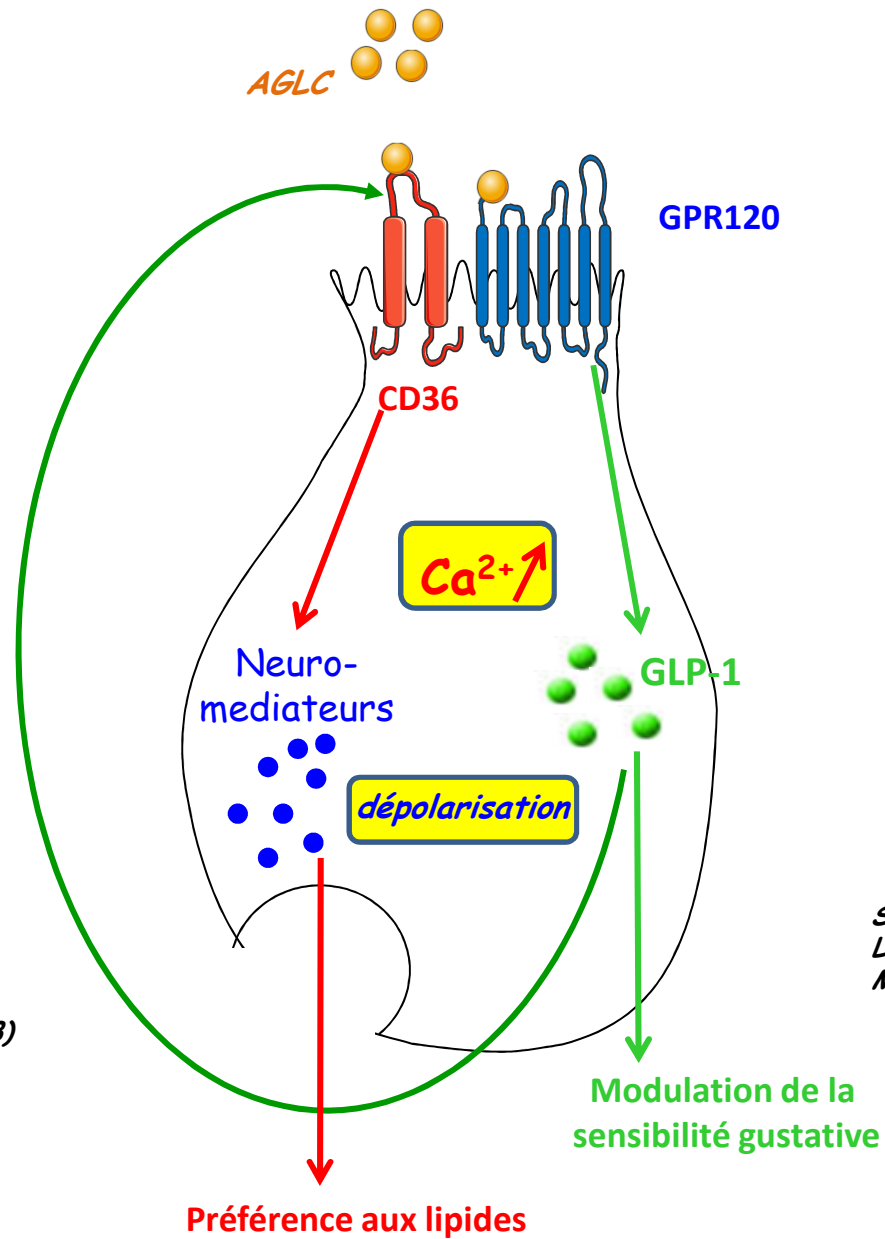


Laugerette et al. 2005 *J Clin Invest*
Sclafani et al, 2007



Sclafani et al, 2013
Ancel et al, *JLR* 2014

Schéma hypothétique d'une coopération entre CD36 et GPR120



El Yassimi et al. *J. Biol. Chem* (2008)
Dramane et al. *JCI* (2012)
Martin et al. *PLOS One* (2011)

Sclafani et al. *Am J Physiol.* (2007)
Liu et al. *J. Neurosci.* (2011)
Martin et al. *J lipid Res* (2012)



Steven M. Sparks
Glaxo-Smith-Kline
USA

Déborah Ancel
Céline Martin
Michael Chevrot
Dany Gaillard
Fabienne Laugerette
Abdelghani El-Yassimi
Souleymane Abdoul-Azize
Gado Dramane
Guillaume Maquart
Jean-Christophe Blanchard
Arnaud Bernard
Jean-François Merlin
Naim Khan
Patricia Passilly-Degrace
Philippe Besnard



Toshihiro Hashimoto
Tokushima Bunri University
Japon

Daniel J. Drucker
University of Toronto
Canada

Dysfunction of lipid sensor GPR120 leads to obesity in both mouse and human

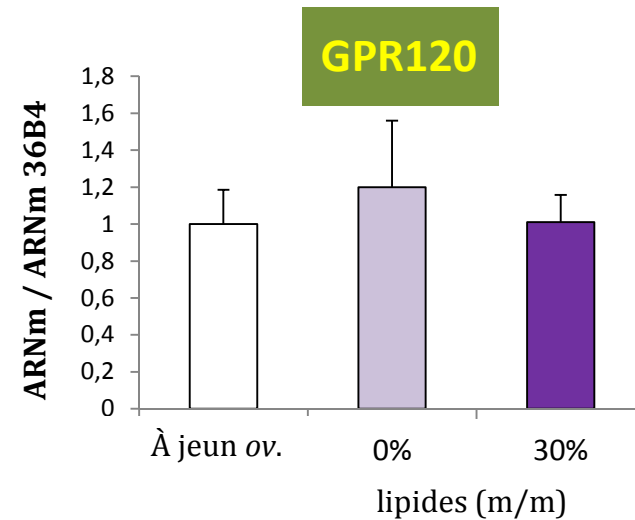
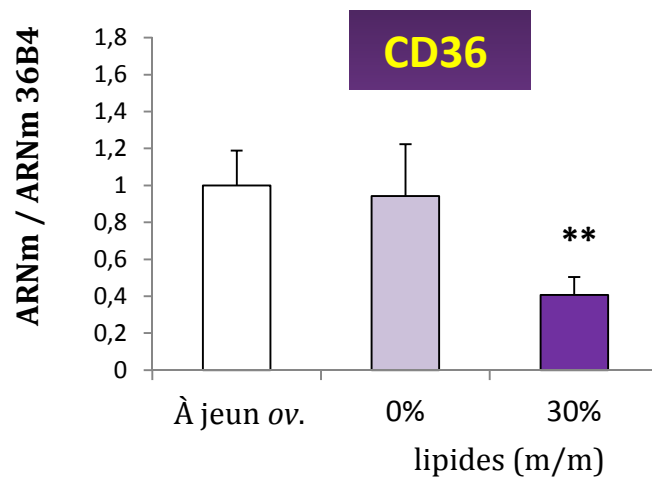
Atsuhiko Ichimura^{1*}, Akira Hirasawa^{1*}, Odile Poulain-Godefroy^{2,3*}, Amélie Bonnefond^{2,3*}, Takafumi Hara¹, Lorc Yengo^{2,3}, Ikuo Kimura¹, Audrey Leloire^{2,3}, Ning Liu¹, Keiko Iida¹, Hélène Choquet^{2,3}, Philippe Besnard⁴, Cécile Lecoœur^{2,3}, Sidonie Vivequin^{2,3}, Kumiko Ayukawa¹, Masato Takeuchi¹, Kentaro Ozawa¹, Maithé Tauber⁵, Claudio Maffei^{6,7}, Anita Morandi^{2,3,6}, Raffaella Buzzetti⁸, Paul Elliott⁹, Anneli Pouta^{10,11}, Marjo-Riitta Jarvelin^{9,10,12}, Antje Körner¹³, Wieland Kiess¹³, Marie Pigeyre^{14,15}, Roberto Caiazzo^{14,16}, Wim Van Hul¹⁷, Luc Van Gaal¹⁸, Fritz Horber¹⁹, Beverley Balkau^{20,21}, Claire Lévy-Marchal²², Konstantinos Rouskas^{2,3,23}, Anastasia Kouvatsi²³, Johannes Hebebrand²⁴, Anke Hinney²⁴, Andre Scherag²⁵, François Pattou^{14,16}, David Meyre^{2,3,26}, Taka-aki Koshimizu²⁷, Isabelle Wolowczuk^{2,3}, Gozoh Tsujimoto¹ & Philippe Froguel^{2,3,28}

Les lipides alimentaires inhibent l'expression de CD36 dans la CVP mais ne modifient pas l'expression de GPR120



Souris sauvages

- Nourries avec un régime standard puis mises à jeun *overnight*
- Nourries *ad libitum* avec un régime alipidique (0% de lipides, m/m)
- Nourries *ad libitum* avec un régime hyperlipidique (30% de lipides, m/m)

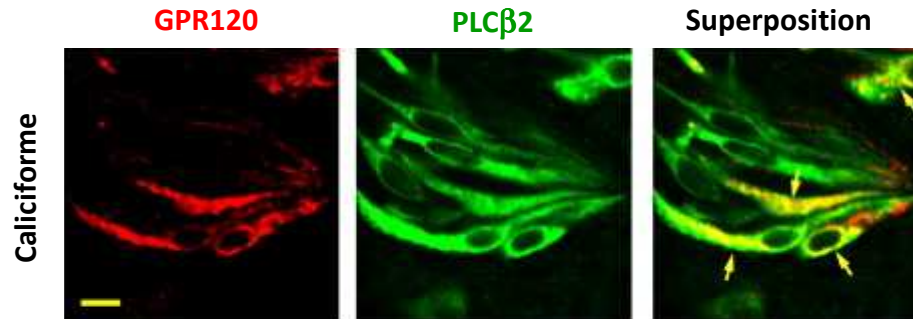


GPR120 est très majoritairement présent dans les cellules de type II des BG



Co-marquage Immunohistochimie

PLC β 2
marqueur cellules
de type II

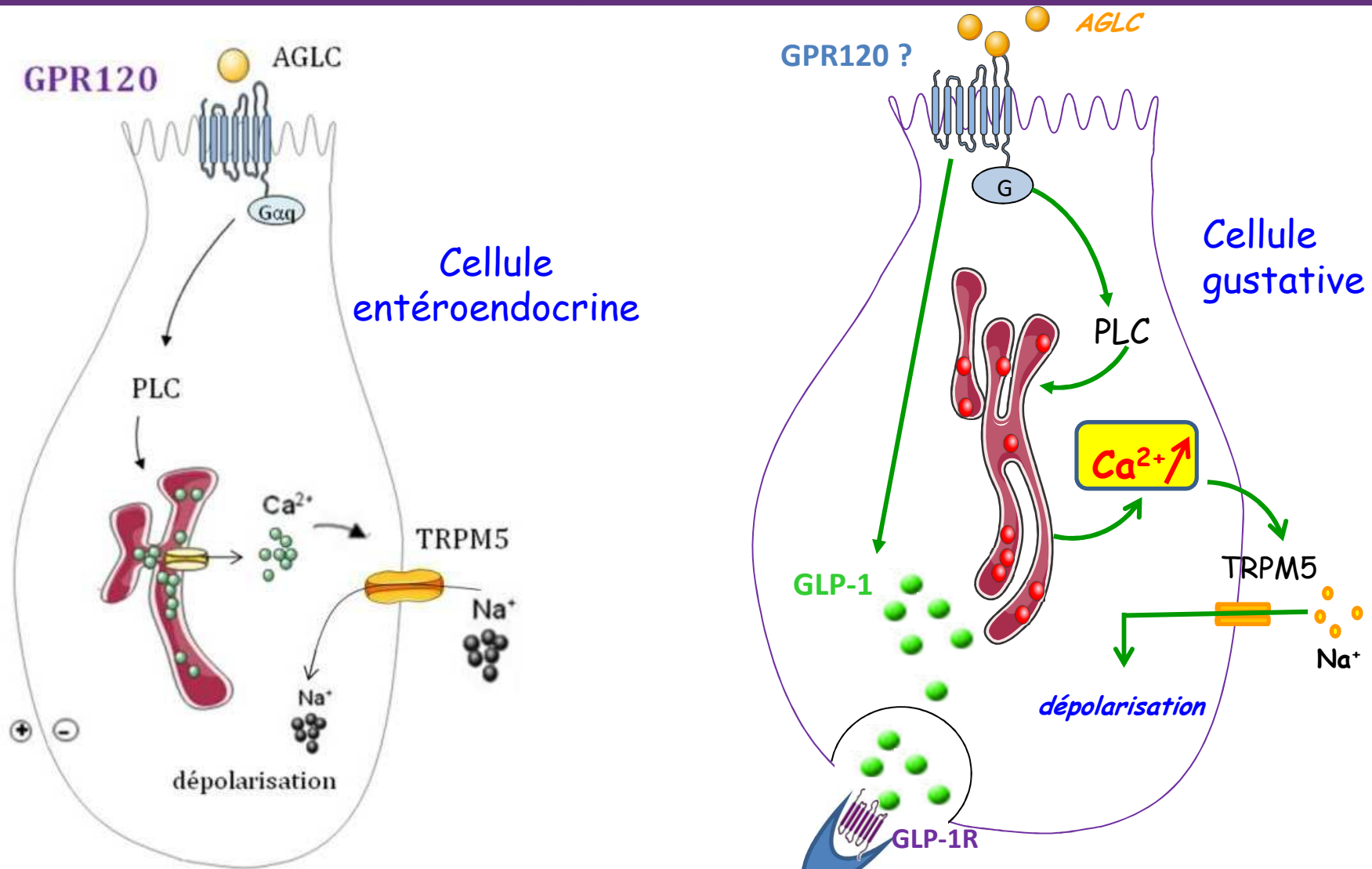


α gustducine
marqueur cellules
de type II



Cascade de signalisation HYPOTHETIQUE induite par l'activation de GPR120 par les AGLC dans la cellule gustative

3

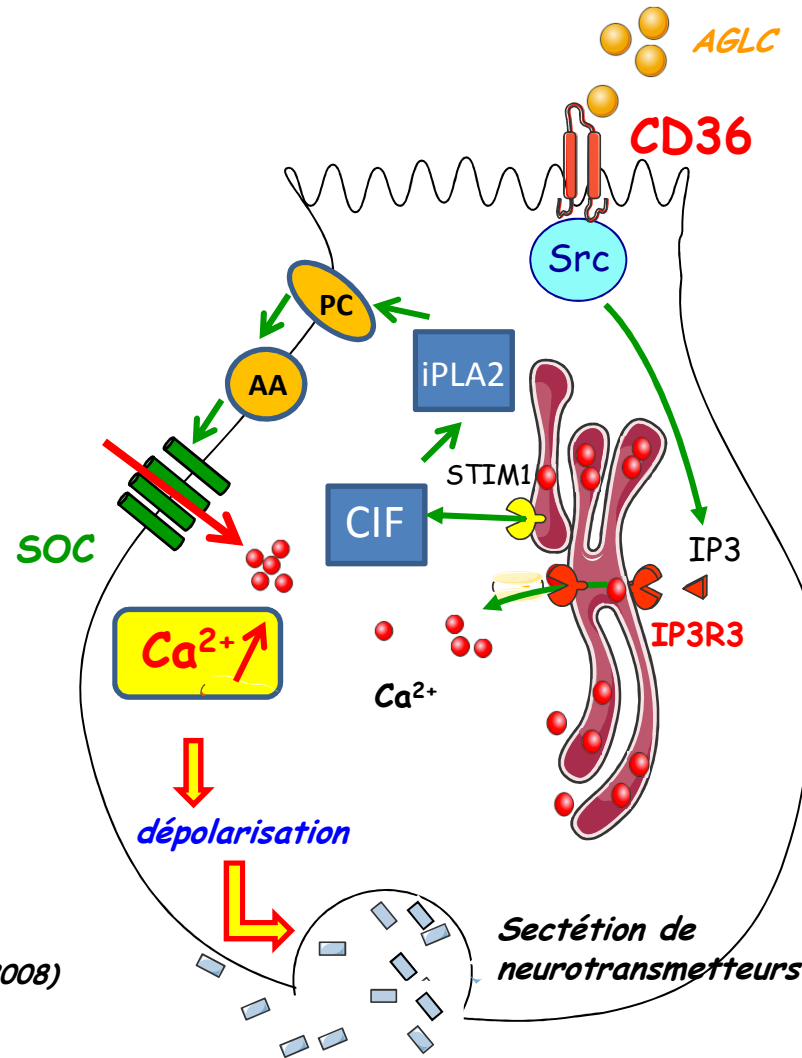


3

Cascade de signalisation cellulaire induite par l'activation de CD36

4

par les AGLC dans la cellule gustative

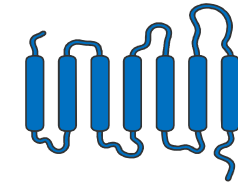


SOC : store-operated Ca^{2+}
STIM1 : stromal interaction molecule1
CIF : Ca^{2+} influx factor
PC : phosphatidylcholine
AA : acide arachidonique

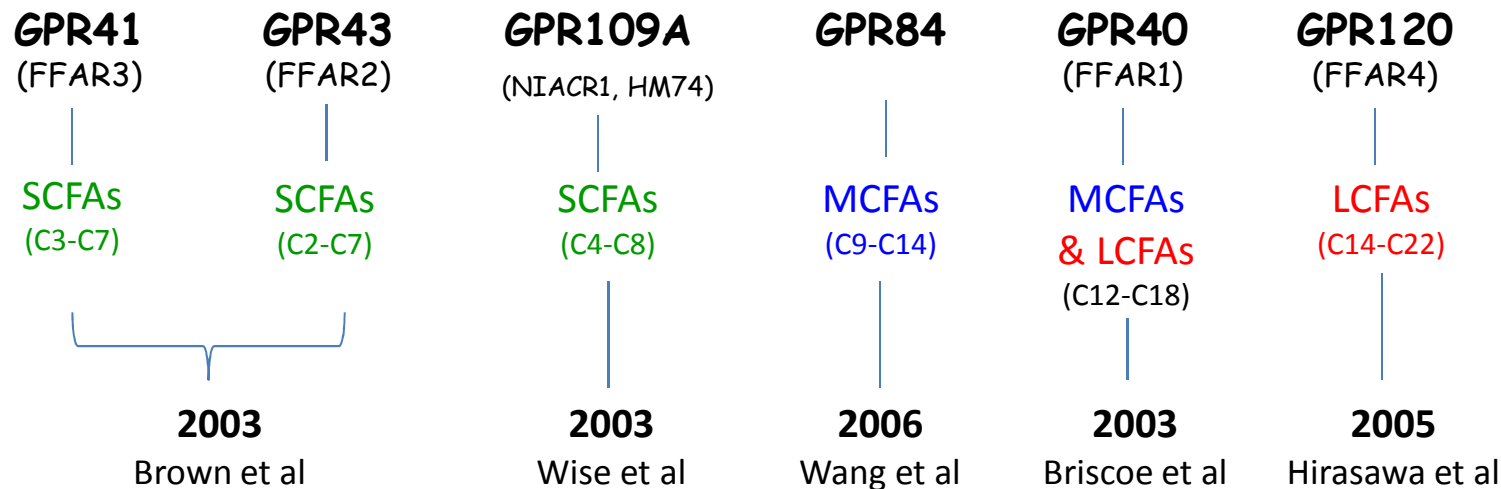
El Yassimi et al. *J. Biol. Chem* (2008)
 Dramane et al. *JCI* (2012)

CD36 Cellule gustative

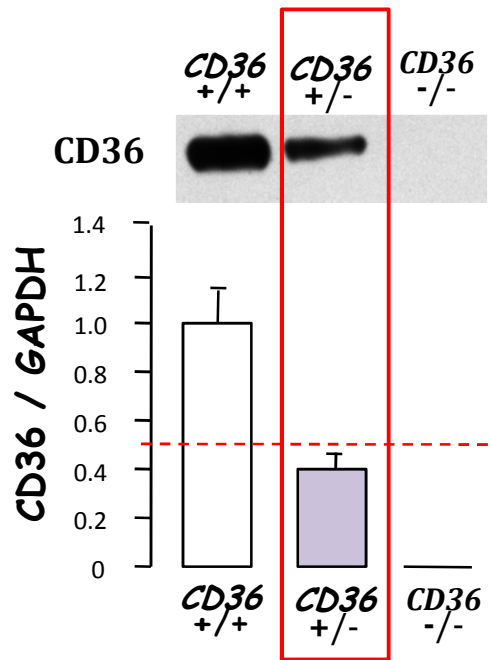
Les FFAs, ligands de certains GPCRs



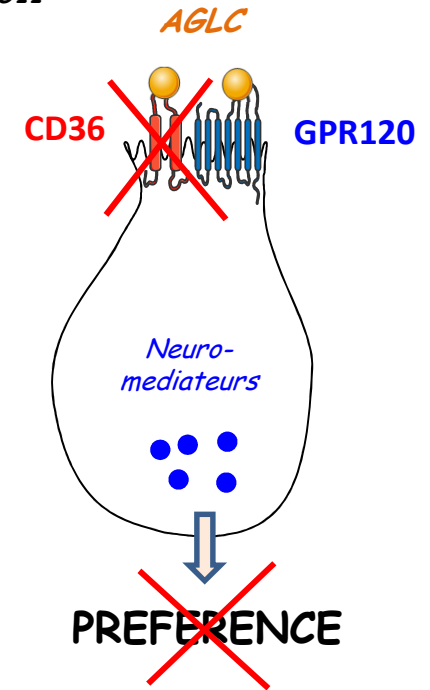
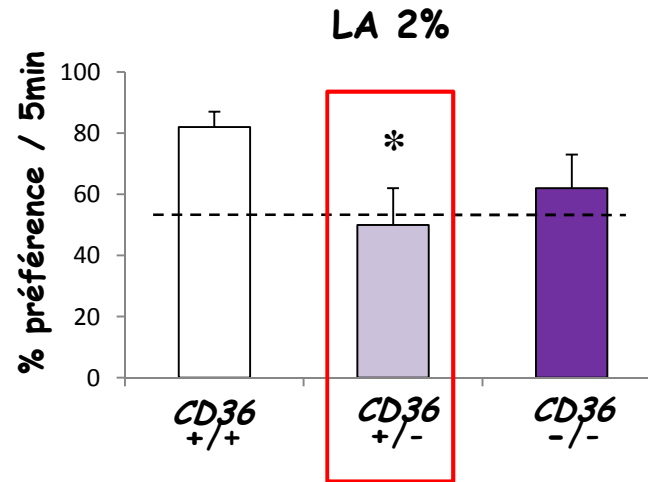
♦ FFAs agissent comme ligands de certains GPCRs d'où nom FFARs



Diminution de CD36 est associée à une diminution de la préférence pour les lipides



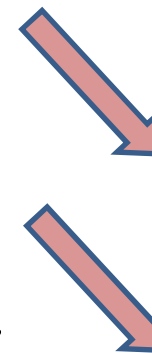
Martin et al. PLOS One 2011



Polymorphisme CD36 (rs1761667)

Pepino et al., J. Lipid Res (2012)

Taux de CD36
Sensibilité à l'acide oléique

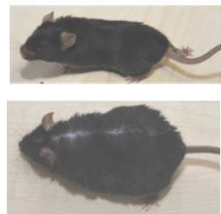


Niveau de CD36 et obésité?



Decreased expression of CD36 in circumvallate taste buds of high-fat diet induced obese rats

Xiao-Juan Zhang^a, Li-Hong Zhou^a, Xiang Ban^b, Dian-Xin Liu^a, Wei Jiang^a, Xiao-Min Liu^{a,*}

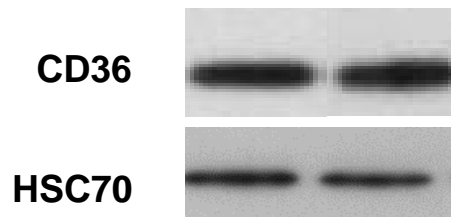


4 semaines de régime standard

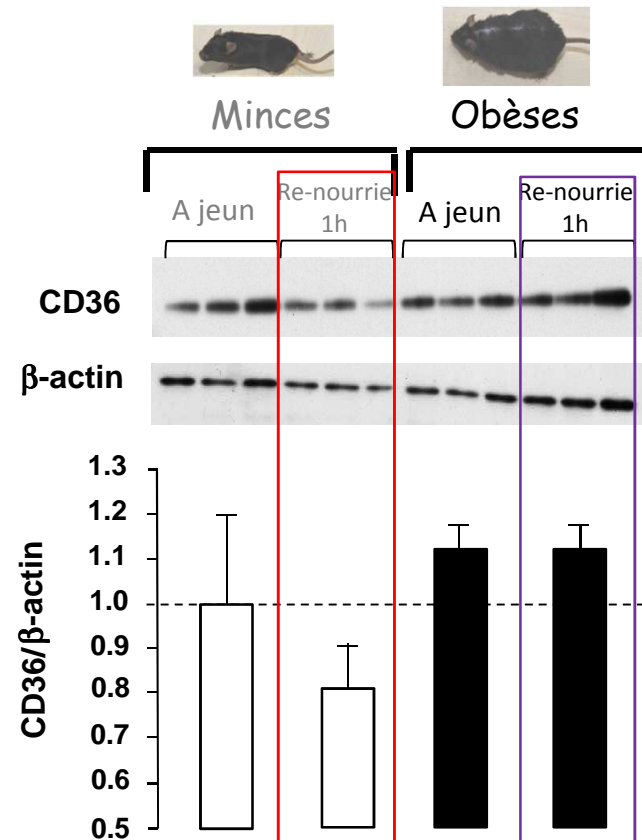
4 semaines de régime obésogène



minces obèses



Chevrot et al. soumis



Un régime obésogène module la sensibilité oro-sensorielle

Seuil de perception des AGLC

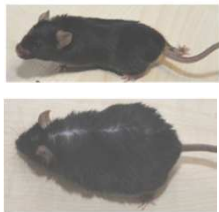
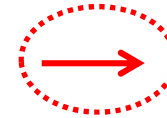
Stewart & Keast *Int. J. Obes.* 2011



Restriction lipidique



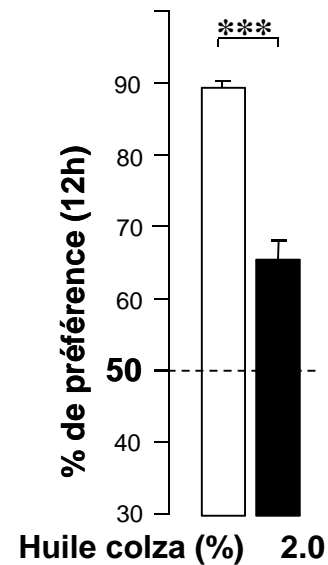
Régime chronique hyperlipidique



4 semaines de régime standard



4 semaines de régime obésogène



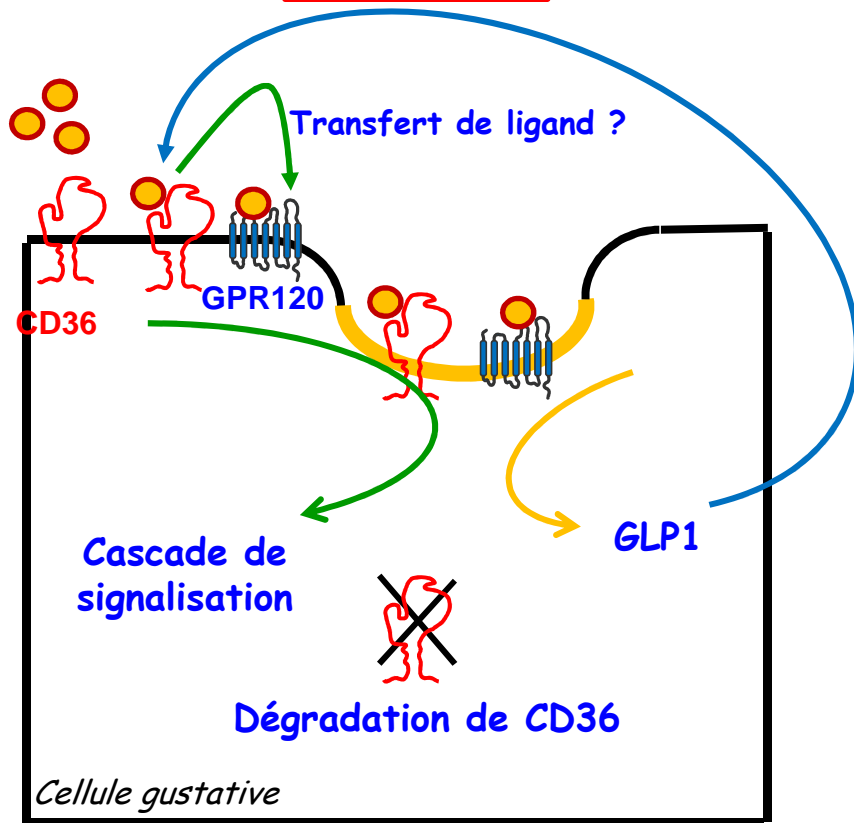
Obésité induite par régime obésogène



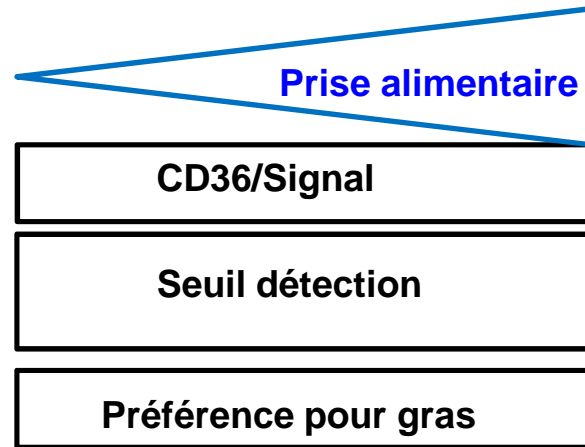
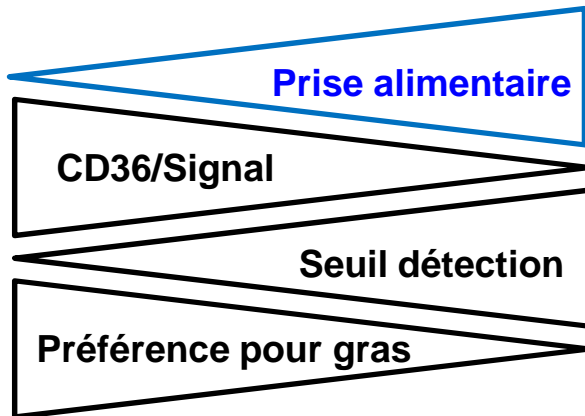
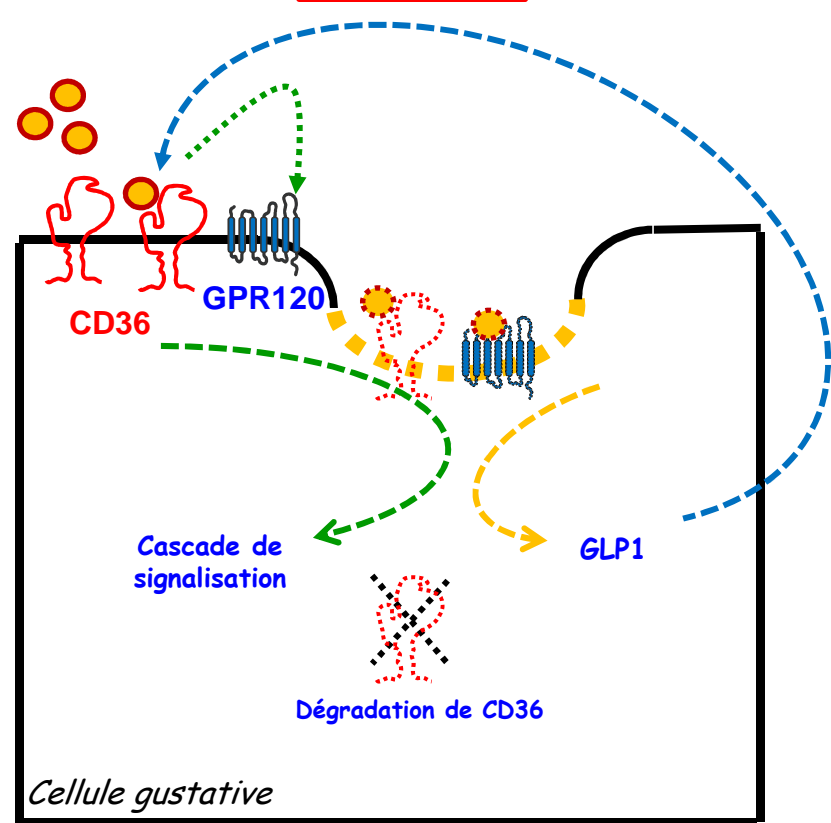
Préférence pour les lipides



MINCES

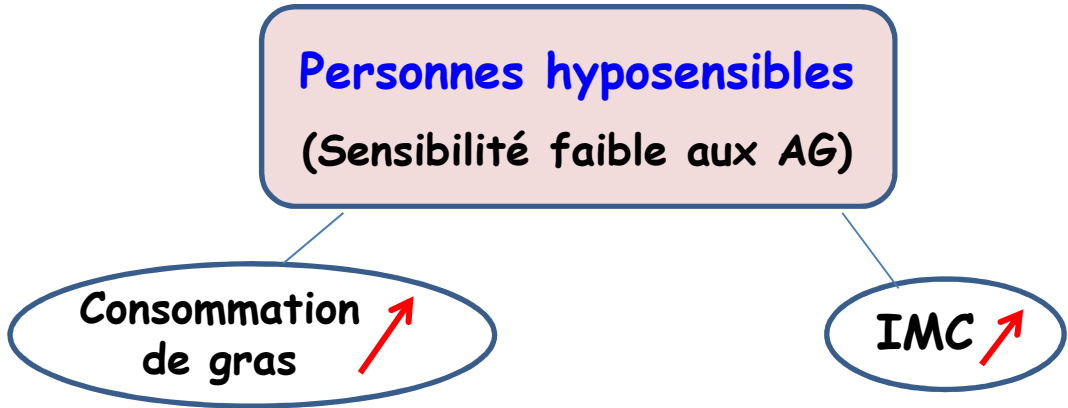


Obèses



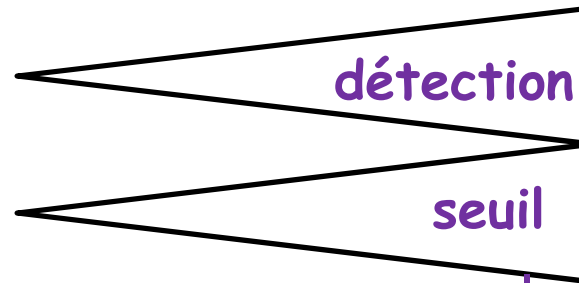
Il existe un lien entre sensibilité au gras et consommation de lipides

Stewart et al. Br. J. Nut 2010



Stewart et al. Clin. Nutr. 2011
Stewart et al. Am. J. Clin. Nutr. 2011

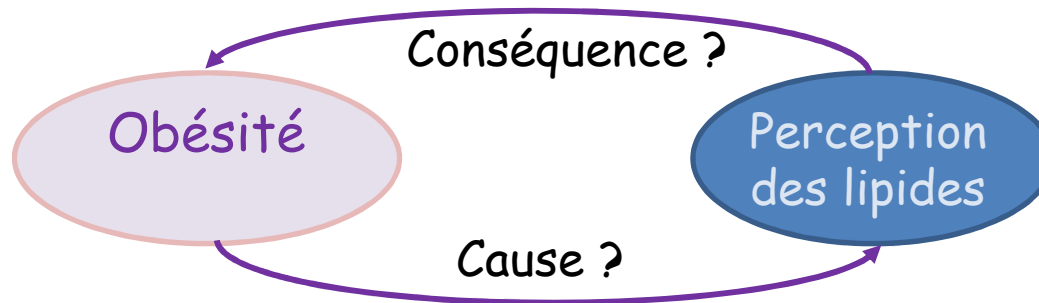
hypersensible



hyposensible



Consommation élevée de lipides

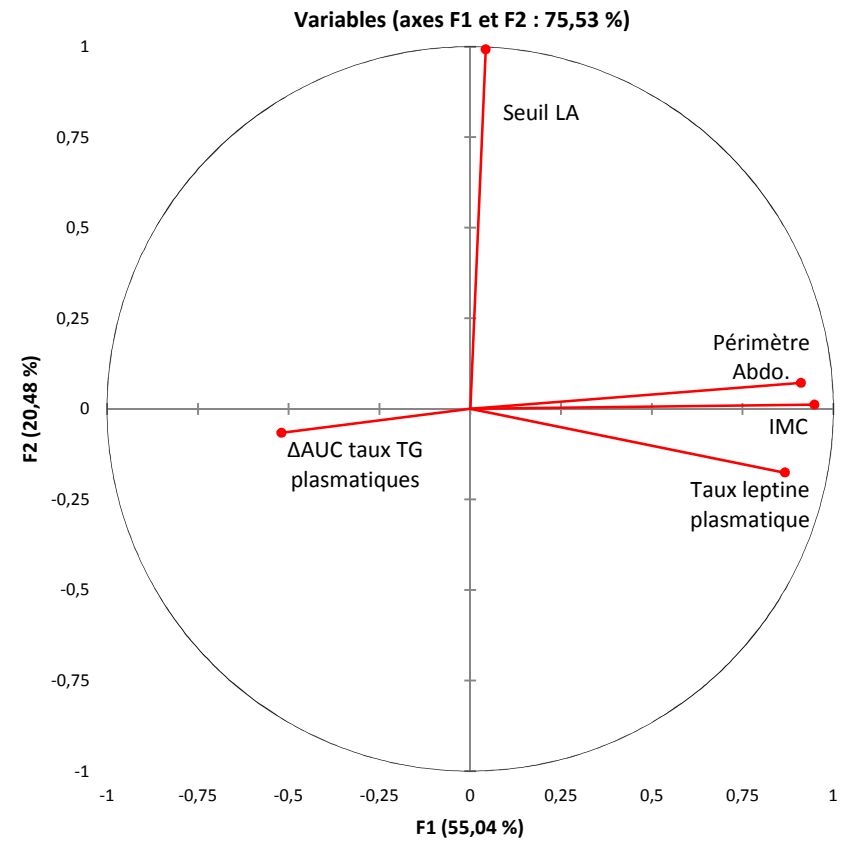
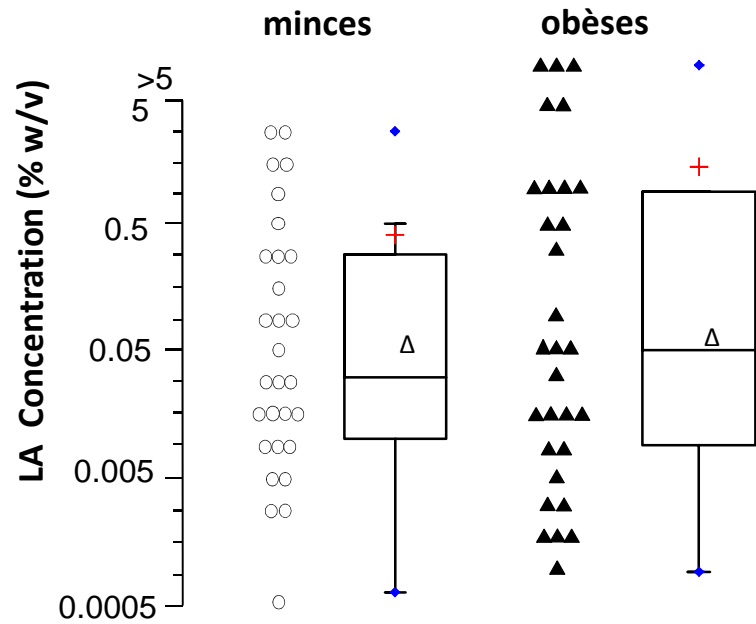
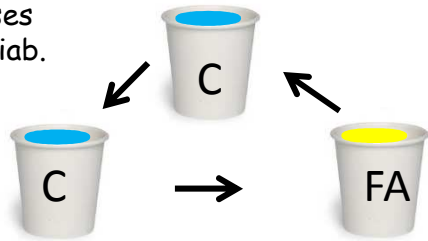




n = 31
minces



n = 29
obèses
non diab.



Variants génétiques CD36 et obésité?

Single-nucleotide Polymorphism of CD36 Locus and Obesity in European Adolescents

Szilvia Bokor¹, Vanessa Legry¹, Aline Meirhaeghe¹, Jonatan R. Ruiz^{2,3}, Beatrice Mauro⁴, Kurt Widhalm⁵, Yannis Manios⁶, Philippe Amouyel¹, Luis A. Moreno⁷, Dènes Molnàr⁸ and Jean Dallongeville¹ on behalf of the HELENA Study group

Obesity (2010) 18, 1398-1403

Lack of Association of CD36 SNPs With Early Onset Obesity: A Meta-Analysis in 9,973 European Subjects

Hélène Choquet¹, Yann Labrune¹, Franck De Graeve¹, Anke Hinney², Johannes Hebebrand², André Scherag³, Cécile Lecoeur¹, Maithé Tauber⁴, Beverley Balkau^{5,6}, Paul Elliot⁷, Marjo-Riita Jarvelin^{7,8}, Andrew J. Walley⁹, Philippe Besnard¹⁰, Philippe Froguel^{1,9} and David Meyre¹

Obesity (2011) 19, 833-839

4 polymorphismes associés à des mesures d'obésité