

Perception gustative des lipides alimentaires : paradigme et paradoxes

Dany GAILLARD
Patricia PASSILLY-DEGRACE
Philippe BESNARD

Physiologie de la nutrition,
UMR INSERM U 866,
Ecole nationale supérieure de biologie appliquée
à la nutrition et à l'alimentation (ENSBANA),
Université de Bourgogne,
1 Esplanade Erasme, 21000 Dijon
<pbsnard@u-bourgogne.fr>

Abstract : *Origin of spontaneous fat preference in mammals remains elusive. It is clearly a multimodal system resulting from the integration of orosensory and post-ingestive signals. For a long time, dietary lipids were thought to be only sensed in the oral cavity through their textural and olfactory cues. Recent data strongly suggest that the sense of taste also plays a significant role in the preference for lipid-rich foods and in lipid-mediated induction of cephalic phase of the digestion in rodents and in humans. Molecular and physiological mechanisms of this new paradigm become known. Some of these data were not fully expected and might be considered, as first sight, as paradoxical. The « fatty taste » paradigm and paradoxes are analyzed in this minireview.*

Key words : dietary lipid perception, gustation, CD36, obesity

Introduction

En quelques années, l'obésité est devenue une véritable épidémie mondiale. En raison des coûts humains et sociaux qui en découlent, ce phénomène constitue un réel défi en termes de santé publique. En effet, l'obésité est associée à diverses pathologies graves comme le diabète de type 2, l'athérosclérose, l'hypertension et le cancer. Hormis l'influence des gènes et de la sédentarité, qui jouent un rôle étiologique incontestable, l'obésité dépend fortement des comportements alimentaires. Tous les spécialistes s'accordent sur un point : dans les pays industrialisés, la prise énergétique a progressé au cours des cinquante dernières années mais dans des proportions moindres que ce que l'on pouvait supposer. C'est surtout la qualité de la ration qui a été profondément modifiée, notamment en faveur de la consommation des graisses animales. L'origine de cette surconsommation est en partie liée au plaisir que procurent les aliments riches en lipides.

Abréviations

AGLC : acides gras à longue chaîne
AGPI : acides gras polyinsaturés
[Ca²⁺]_i : concentration intracellulaire de calcium ionisé
CT : corde du tympan
CTX : section de la corde du tympan
GL : nerf glossopharyngien
GLX : section du nerf glossopharyngien
NTS : noyau du tractus solitaire
TG : triglycérides

La composition chimique des aliments joue indéniablement un rôle important dans le choix alimentaire chez le mammifère. Elle est perçue grâce à l'intégration d'informations précoces d'origines olfactives, somesthésiques (texture, température, douleur) et gustatives déclenchées dès la mise en bouche de l'aliment et de signaux neuro-endocrines et métaboliques plus tardifs, car d'origine post-ingestive. L'ensemble de ces informations convergent vers des zones spécifiques du système nerveux central pour y être intégrées suscitant ainsi des réponses comportementales stéréotypées (préférence ou aversion alimentaire). En bref, quand il en a l'opportunité, le mammifère choisit préférentiellement ses aliments en fonction de leurs caractéristiques physico-chimiques et nutritionnelles (palatabilité, digestibilité, composition en nutriments, efficacité métabolique, absence de toxiques). La perception des graisses n'échappe pas à cette complexité. C'est sans doute pourquoi, on a longtemps pensé que seules la texture et l'odeur des lipides étaient responsables de leur effet attractif. Des données récentes suggèrent que la gustation est également impliquée dans la préférence spontanée pour les lipides alimentaires. Ce nouveau concept, présenté dans un numéro précédent d'OCL [1], suscite actuellement de nombreux travaux tant chez le rongeur de laboratoire que chez l'Homme. Comme tout nouveau paradigme, certains des résultats obtenus peuvent, de prime abord, paraître inattendus. Paradigme et paradoxes de la perception gustative des lipides alimentaires sont l'objet de cette mini-revue.

Le « goût du gras » : le paradigme

Le concept du goût est très variable selon le public concerné. Dans le langage commun, la gustation est une sensation globale induite par la libération lors de la mastication de diverses molécules alimentaires agissant sur de multiples capteurs orosensoriels (gustatifs, olfactifs, mécanorécepteurs, thermorécepteurs, nocicepteurs). Pour le spécialiste, la gustation se réduit aux effets physiologiques induits par l'interaction entre une molécule alimentaire et une structure de reconnaissance spécifique localisée au niveau des papilles gustatives, l'information sensorielle résultante étant transmise au cerveau par l'intermédiaire des nerfs gustatifs. En accord avec cette définition, quatre modalités gustatives de base (le sucré, le salé, l'amer et l'acide) ont été initialement décrites, auxquelles est venu s'ajouter récemment l'umami (qui signifie *savoureux* en japonais), goût induit par certains acides aminés comme le glutamate [2]. Les travaux actuels laissent à penser qu'il existerait une sixième modalité gustative dévolue à la perception de certains lipides, les acides gras à longue chaîne (AGLC).

Les rongeurs « goûtent » les AGLC

Quand des rats ou des souris ont le choix entre différents aliments, ils consomment de préférence ceux qui contiennent des lipides. Bien que les graisses alimentaires soient très majoritairement composées de triglycérides (TG), ce sont les AGLC (nombre de carbones > 16) qui

sont responsables de cette attirance spontanée [3, 4]. La capacité à percevoir de façon sélective les AGLC a été récemment confirmée en utilisant la méthode de l'aversion gustative conditionnée qui consiste à rendre un animal aversif vis-à-vis d'une molécule donnée en associant sa consommation avec un malaise digestif provoqué par voie chimique. Non seulement on peut facilement rendre des rats [5] ou des souris [6] aversifs vis-à-vis d'un AGLC comme l'acide linoléique, mais encore son seuil de perception est extrêmement faible puisqu'il est de l'ordre du micromolaire [5].

La première étape de la perception gustative requiert l'interaction entre une molécule sapide et une protéine de reconnaissance localisée à l'apex des cellules chimioréceptrices des bourgeons du goût. Ces protéines sont soit des ionophores dont la fonction est contrôlée par les ions Na^+ ou H^+ pour le salé ou l'acide, soit des récepteurs métabotropiques dont l'activation entraîne la production d'un second messager intracellulaire (perception du sucré, de l'amer et de l'umami) ou enfin des récepteurs canaux dont la liaison avec un ligand spécifique contrôle le flux transmembranaire d'un ion [7]. Théoriquement, la perception gustative des lipides alimentaires devrait donc être générée par l'interaction d'un AGLC avec une structure spécifique localisée au niveau des bourgeons du goût. Il a été récemment montré que la protéine plurifonctionnelle CD36 présente les caractéristiques structurales et fonctionnelles requises pour exercer cette fonction. En effet dans l'épithélium lingual, le CD36 est principalement localisé au niveau de la partie apicale de certaines cellules chimio-sensorielles bordant le pore gustatif [8]. De plus, sa large poche hydrophobe extracellulaire [9] peut lier des AGLC avec une très haute affinité [10]. Enfin, son extrémité C-terminale intracellulaire peut s'associer avec des Src kinases [11] constituant ainsi un ensemble fonctionnel semblable aux récepteurs métabotropiques gustatifs.

Quel que soit le mode de détection d'une molécule sapide, il aboutit au final à une variation de la concentration intracellulaire de calcium ionisé ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) [7]. Pour explorer si le CD36 assume cette fonction, des cellules CD36-positives ont été purifiées par immunomagnétisme à partir de papilles caliciformes de souris [6]. Utilisant ce modèle, nous avons pu montrer que les AGLC saturés ou non induisent de façon sélective, rapide et importante une élévation du $[\text{Ca}^{2+}]_i$ dans les cellules gustatives CD36-positives. Cet effet est strictement dépendant de cette protéine puisqu'il n'est pas reproduit dans les cellules gustatives CD36-négatives. De plus, l'inhibition pharmacologique du site de liaison du CD36 par le sulfo-N-succinimidyl oleate ester [12] supprime totalement la réponse calcique induite par les

AGLC [6]. En bref, les AGLC sont bien capables d'activer des cellules réceptrices gustatives via le CD36 (figure 1-1 et 1-2).

Cette variation de la $[\text{Ca}^{2+}]_i$ est la deuxième étape importante de la perception gustative puisqu'elle est à l'origine de l'activation des voies nerveuses afférentes : la corde du tympan (CT) et le nerf glossopharyngien (GL). La dénervation sélective de ces nerfs gustatifs a été utilisée pour déterminer leur implication dans le transfert d'un signal lipidique vers le cerveau. Chez le rat, la section bilatérale de la corde du tympan (CTX) fait perdre aux animaux leur appétit spécifique pour les solutions enrichies en lipides [13, 14]. Chez la souris, l'absence totale de nerfs gustatifs fonctionnels (animaux CTX+GLX) provoque une perte de la reconnaissance pour la boisson contenant de l'acide linoléique lors des tests à double choix [6]. En cohérence avec ce dernier résultat, on constate une perte de l'aversion vis-à-vis de l'acide linoléique chez les animaux préalablement conditionnés pour éviter cet AGLC [6]. L'ensemble de ces résultats démontre le rôle joué par les nerfs gustatifs dans la perception des lipides alimentaires chez le rat et la souris (figure 1-3).

Les fibres gustatives périphériques rejoignent au niveau bulbaire le noyau du tractus solitaire (NTS) qui constitue le premier relais nerveux de la chaîne sensorielle gustative. À ce titre, il était légitime de se demander si la perception orale des lipides pouvait affecter l'activité du NTS. Ce paramètre peut être étudié en regardant l'expression du facteur de transcription Fos. En effet, cette protéine, qui est le produit du gène c-fos, est un marqueur précoce de l'activité neuronale [15]. Comme espéré, nous avons pu constater qu'un dépôt oral d'acide linoléique est suffisant pour entraîner une forte activation des parties gustatives rostrales et caudales du NTS, correspondant aux zones innervées par les nerfs gustatifs [6]. Bien que des axones de la branche mandibulaire du nerf trigéminal, qui innerve la langue antérieure, se projettent dans le NTS dans les zones innervées par les nerfs gustatifs [16], une stimulation du NTS d'ordre mécanique ou textural reste improbable. En effet, dans ces expériences, un dépôt d'eau ou de gomme de xanthane, utilisé pour mimer la texture des lipides, n'a aucun effet stimulant sur l'activité neuronale au niveau du NTS [6]. Il est notable que l'activation du NTS par le dépôt lingual d'acide linoléique est strictement

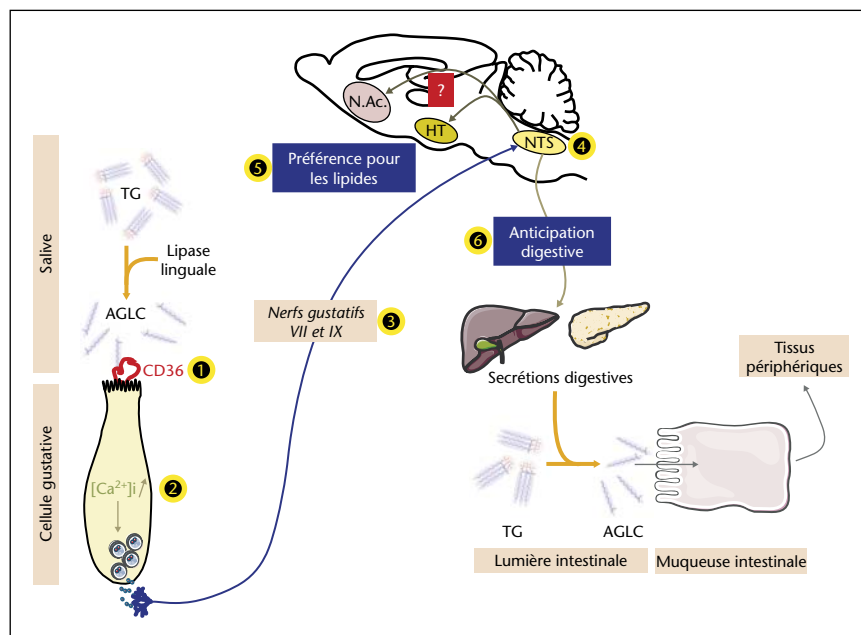


Figure 1. Perception gustative des lipides alimentaires. Chez la souris, la protéine CD36 se présente comme le récepteur aux lipides impliqué dans la détection des acides gras à longue chaîne (AGLC) issus de l'hydrolyse des triglycérides (TG) alimentaires par la lipase linguale. La reconnaissance des AGLC par le CD36 (1) induit une augmentation de la concentration intracellulaire en calcium ($[\text{Ca}^{2+}]_i$) (2), phénomène connu pour déclencher la sécrétion de neurotransmetteurs au pôle basolatéral des cellules gustatives. L'information est ensuite transmise par les nerfs gustatifs (corde du tympan, nerf VII et glossopharyngien, nerf IX) (3) au cerveau, puis transite par les zones gustatives du noyau du tractus solitaire (NTS) (4). Les projections efférentes centrales vers des zones impliquées dans le comportement alimentaire (hypothalamus, HT ; noyau accumbens, N.Ac.) et périphériques vers le tractus digestif peuvent expliquer respectivement la préférence vis-à-vis des lipides (5) et la phase céphalique de la digestion observée chez des souris soumises à un dépôt lingual de lipides (6).

dépendante de la présence du CD36 lingual. En effet, elle n'est plus reproduite chez des animaux dont le gène codant pour CD36 est invalidé [6]. Ainsi, l'information déclenchée par l'interaction CD36-acide linoléique au niveau lingual transite par le NTS (figure 1-4).

Il est connu que les afférences centrales et périphériques du NTS affectent respectivement l'activité de centres nerveux connus pour être impliqués dans le comportement alimentaire (hypothalamus, noyau accumbens) (figure 1-5) et les sécrétions digestives (figure 1-6). Ces caractéristiques fonctionnelles peuvent expliquer pourquoi on observe chez les souris CD36^{-/-} une perte de la préférence spontanée pour les lipides [8, 17] et une absence de la phase céphalique de la digestion induite chez les souris CD36^{+/+} par le dépôt oral d'AGLC [8]. L'ensemble de ces résultats inédits démontrent donc qu'il existe chez la souris et probablement chez le rat une perception de type gustatif des lipides alimentaires.

Il existe aussi une perception orosensorielle des AGLC chez l'Homme

L'Homme comme les rongeurs semble être spontanément attiré par les lipides. Par exemple, Le nouveau-né montre plus de vigueur à téter un lait supplémenté en lipides qu'un lait à moindre teneur en graisses [18]. Bien que les études humaines soient encore peu nombreuses, les données psychophysiques récentes de Richard Mattes et de ses collaborateurs du département Aliments et Nutrition de l'université de Purdue aux Etats-Unis suggèrent qu'il existe également une dimension gustative dans la perception orosensorielles des lipides chez l'Homme. En effet, des sujets adultes en bonne santé sont capables de percevoir de façon spécifique des AGLC et ceci quel que soit leur degré de saturation. Le protocole utilisé minimisant les influences olfactives et somatosensorielles (texture, piquant), cette perception a été imputée à la gustation [19]. Il est intéressant de noter que le seuil de détection des AGLC dans cette expérience est très bas (0,028 % m/v, en moyenne) comparé à celui des TG constitutifs des huiles (5,6 et 17,3 % m/v, en moyenne chez les sujets respectivement jeunes et âgés) [20]. Par conséquent, les AGLC pourraient être également les molécules responsables d'une perception gustative des lipides alimentaires chez l'Homme. Les bases moléculaires de ce phénomène ne sont pas encore élucidées. On ignore notamment si les cellules sensorielles des bourgeons du goût sont pourvues du CD36 chez l'Homme.

Comme chez le rongeur, l'exposition orale avec des lipides s'accompagne d'effets physiologiques notables et ceci indépendamment de toute ingestion. Chez des volontaires sains, la présence de lipides en bouche est suffisante

pour affecter la triglycéridémie post-prandiale. En effet, suite à une prise de lipides encapsulés (pour éviter tout contact oral), on constate une augmentation plus soutenue de la triglycéridémie chez les sujets ayant reçu un repas fictif (car non ingéré) contenant des corps gras que chez les témoins recevant le même repas dépourvu de tout lipide [21]. Ce changement est indépendant de la texture de la matrice alimentaire utilisée [22] et de toute perception olfactive [23]. Il a donc été suggéré que la présence de lipides dans l'aliment proposé est perçue par la voie gustative [24]. Le mécanisme physiologique à l'origine de ces changements est actuellement inconnu.

Il a été également rapporté que l'ajout de lipides dans un aliment test mastiqué lors de repas fictif induit une augmentation de la concentration plasmatique d'une hormone, le peptide pancréatique, plus importante que celle trouvée avec l'aliment alipidique témoin [25]. Cet effet endocriné est rapide puisqu'il est maximal 4 min après la stimulation orale. Comme chez les rongeurs [8, 26], la présence de lipides en bouche est suffisante pour affecter la fonction pancréatique. De plus amples explorations devraient permettre dans un avenir proche de comprendre les mécanismes intrinsèques à ce système de perception.

Le « goût du gras » : les paradoxes

En bref, chez l'Homme comme chez le rongeur les graisses alimentaires peuvent aussi être perçues par la voie gustative. Si l'ensemble de ces travaux constitue une avancée indéniable dans les domaines de la biologie des lipides, de la gustation et de la nutrition, ils suscitent néanmoins plusieurs questions. Par exemple, il peut paraître au premier abord inattendu, pour ne pas dire paradoxal, que les AGLC plutôt que les TG, majoritaires dans les graisses alimentaires, soient détectés par les cellules gustatives. On peut également se demander quelle est la signification de la plurifonctionnalité du CD36.

Peut-on se passer de la lipase linguale ?

La lipase linguale, dont l'expression est particulièrement élevée chez les rongeurs, semble jouer un rôle prépondérant dans la perception des lipides alimentaires. En effet, son inhibition pharmacologique s'accompagne d'une chute spectaculaire de la préférence pour les lipides [27]. On comprend mieux pourquoi l'huile de paraffine, qui n'est pas digestible, n'est pas attractive par rapport à une huile végétale. Il faut souligner que chez le rat et la souris, les glandes de von Ebner, qui produisent la lipase linguale, sont localisées à la base des papilles gustatives caliciformes et foliées avec lesquelles elles communiquent directement

par l'intermédiaire d'un canal excréteur. La lipase est ainsi délivrée dans l'environnement immédiat des bourgeons du goût et donc du CD36. Cette disposition anatomique est particulièrement adéquate pour une détection efficace d'AGLC libérés à partir des graisses alimentaires. Cette hydrolyse enzymatique est d'autant plus importante que la quantité de lipides dans le régime alimentaire de ces rongeurs est classiquement bas (3 % m/m dans le régime standard de laboratoire).

Chez l'Homme, la situation est fort différente puisqu'il existe une controverse sur la présence d'une lipase linguale active [28, 29]. Cependant, certains auteurs suggèrent que l'hydrolyse des TG par la lipase linguale n'est pas une étape indispensable puisque les aliments riches en lipides, largement consommés dans le régime occidental, peuvent contenir jusqu'à 0,5 % (m/m) d'acides gras libres [24]. En effet, cette quantité est largement supérieure au seuil de détection des AGLC chez l'Homme [19].

Les fonctions multiples du CD36 sont-elles compatibles avec le rôle de lipido-récepteur lingual ?

Le CD36 est une protéine exprimée par de nombreux tissus où elle exerce de multiples fonctions. En effet, le CD36 facilite le transfert des AGLC dans le cardiomyocyte ou l'adipocyte, le captage des LDL oxydés par le macrophage, module l'agrégation plaquettaire grâce à son affinité pour la thrombospondine et le collagène, facilite la phagocytose par les macrophages de cellules apoptotiques et augmente la cyto-adhérence d'hématies modifiées car infectées par le *Plasmodium falciparum*, parasite responsable de la malaria. Nos résultats indiquent que le CD36 peut exercer également le rôle de lipido-récepteur de type gustatif au niveau lingual [6, 8]. Cette dernière fonction peut paraître paradoxale compte tenu de l'expression tissulaire et des affinités de liaison étroites caractérisant les récepteurs métabotropiques gustatifs comme les T1R et T2R impliqués dans la perception du sucré, de l'umami et de l'amer [2]. Malgré cette plurifonctionnalité au niveau de l'organisme, le CD36 semble exercer des fonctions spécifiques au niveau d'un type cellulaire donné. Cette spécialisation cellulaire est probablement la résultante d'une part de la complexité inhabituelle du gène codant pour le CD36 et d'autre part des multiples modifications post-traductionnelles que subit sa protéine. Plusieurs promoteurs alternatifs régulés de façon indépendante ont été identifiés chez l'Homme, la souris et le rat [9, 30]. Leur expression est tissu-spécifique, de telle sorte que les promoteurs actifs du CD36 sont, par exemple, différents dans le foie et l'intestin. Cette caractéristique explique pourquoi la régulation de

l'expression du gène du CD36 par les agonistes des *peroxisome proliferator-activated receptors* (PPARs) est différente dans ces tissus. Les modifications post-traductionnelles multiples qui peuvent affecter le CD36 (glycosylation, phosphorylation, acylation, palmitoylation) participent également à la spécialisation fonctionnelle tissulaire de cette protéine. En effet, la partie extracellulaire du CD36 possède différents sites de liaison distincts et fortement glycosylés correspondant à des ligands spécifiques [9]. Une glycosylation variable du CD36 en fonction des tissus [31] peut donc privilégier la sélection d'un ligand donné par la cellule déclenchant ainsi un effet physiologique spécifique. En bref, le CD36 semble capable d'exercer une fonction spécifique dans une cellule donnée comme, par exemple, la chimioréception des lipides alimentaires par les cellules gustatives. L'identification récente d'une protéine homologue au CD36 responsable de la détection olfactive d'une phéromone de nature lipidique chez la drosophile [32] suggère que la fonction chimioréceptrice du CD36 proposée par nos travaux chez la souris pourrait être également partagée par d'autres espèces.

Conclusion

Le choix de consommer un aliment plutôt qu'un autre dépend à la fois du plaisir qu'il procure et du bien-être ressenti après sa consommation. C'est ainsi qu'une souris préférera, dans un premier temps, une source d'AGLC non digestibles car estérifiés avec du sorbitol à une solution témoin non lipidique, puis cessera rapidement la consommation de ces lipides non nutritifs [33]. La préférence pour les aliments lipidiques résulte donc de l'intégration d'informations orosensorielles précoces (texture, olfaction et gustation) et post-ingestives plus tardives. On peut penser que ce comportement stéréotypé peut conduire à une obésité quand les lipides consommés satisfont à la fois des besoins hédoniques et métaboliques. On constate en effet que des souris deviennent obèses quand on leur propose systématiquement de l'huile de maïs comme supplément optionnel à leur régime alimentaire habituel [34]. Cette préférence s'inscrivant dans la durée, on peut se demander s'il existe une addiction aux lipides chez le rongeur. Le fait que des souris consomment volontairement de l'huile au cours de tests de récompense classiquement utilisés pour évaluer les comportements addictifs supporte cette hypothèse [35]. En revanche, aucune addiction n'est constatée quand l'huile est délivrée directement dans l'estomac 60 min avant le conditionnement [35]. Il semble donc que ce soient les informations d'origine orosen-

sorielle qui jouent un rôle prépondérant dans la consommation volontaire de lipides. On ignore actuellement quelle est la contribution de la gustation et du CD36 lingual dans ce comportement alimentaire conduisant à l'obésité. Les approches expérimentales rapportées dans cette mini-revue devraient permettre de répondre à cette interrogation dans un proche avenir. Chez l'Homme, il a été rapporté que les personnes obèses ont une préférence accrue pour les aliments riches en lipides par rapport aux personnes minces [36]. Cette étude suggère qu'une différence de sensibilité dans la perception des graisses alimentaires pourrait être associée à l'apparition du surpoids et de l'obésité. L'étude approfondie des mécanismes régissant ce phénomène pourrait ainsi permettre de dégager de nouvelles approches thérapeutiques de lutte contre l'obésité.

RÉFÉRENCES

1. GAILLARD D, PASSILLY-DEGRACE P, LAUGERETTE F, BESNARD P. Sur la piste du « goût du gras ». *OCL* 2006 ; 13 : 309-14.
2. SUGITA M. Taste perception and coding in the periphery. *Cell Mol Life Sci* 2006 ; 63 : 2000-15.
3. TSURUTA M, KAWADA T, FUKUWATARI T, FUSHIKI T. The orosensory recognition of long-chain fatty acids in rats. *Physiol Behav* 1999 ; 66 : 285-8.
4. FUKUWATARI 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. MCCORMACK DN, CLYBURN VL, PITTMAN DW. Detection of free fatty acids following a conditioned taste aversion in rats. *Physiol Behav* 2006 ; 87 : 582-94.
6. GAILLARD D, LAUGERETTE F, DARCEL N, ET AL. The gustatory pathway is involved in CD36-mediated orosensory perception of long-chain fatty acids in the mouse. *FASEB J* 200822 (May) In press.
7. GILBERTSON TA, BOUGHTER JR. JD. Taste transduction : appetizing times in gustation. *Neuroreport* 2003 ; 14 : 905-11.
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 : 3177-84.
9. RAC ME, SAFRANOW K, PONCYLJUSZ W. molecular basis of human CD36 gene mutations. *Mol Med* 2007 ; 13 : 288-96.
10. 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.

11. HUANG MM, BOLEN JB, BARNWELL JW, SHATTIL SJ, BRUGGE JS. Membrane glycoprotein IV (CD36) is physically associated with the Fyn, Lyn, and Yes protein-tyrosine kinases in human platelets. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 7844-8.
12. HARMON CM, LUCE P, BETH AH, ABUMRAD NA. Labeling of adipocyte membranes by sulfo-N-succinimidyl derivatives of long-chain fatty acids : inhibition of fatty acid transport. *J Membr Biol* 1991 ; 121 : 261-8.
13. STRATFORD JM, CURTIS KS, CONTRERAS RJ. Chorda tympani nerve transection alters linoleic acid taste discrimination by male and female rats. *Physiol Behav* 2006 ; 89 : 311-9.
14. PITTMAN D, CRAWLEY ME, CORBIN CH, SMITH KR. Chorda tympani nerve transection impairs the gustatory detection of free fatty acids in male and female rats. *Brain Res* 2007 ; 1151 : 74-83.
15. HARRER MI, TRAVERS SP. Topographic organization of Fos-like immunoreactivity in the rostral nucleus of the solitary tract evoked by gustatory stimulation with sucrose and quinine. *Brain Res* 1996 ; 711 : 125-37.
16. HAMILTON RB, NORGREN R. Central projections of gustatory nerves in the rat. *J Comp Neurol* 1984 ; 222 : 560-77.
17. SCLAFANI A, ACKROFF K, ABUMRAD NA. CD36 gene deletion reduces fat preference and intake but not post-oral fat conditioning in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007 ; 293 : R1823-R1832.
18. NYSENBAUM AN, SMART JL. Sucking behaviour and milk intake of neonates in relation to milk fat content. *Early Hum Dev* 1982 ; 6 : 205-13.
19. CHALE-RUSH A, BURGESS JR, MATTES RD. Evidence for human orosensory (taste?) sensitivity to free fatty acids. *Chem Senses* 2007 ; 32 : 423-31.
20. SCHIFFMAN SS, GRAHAM BG, SATTELY-MILLER EA, WARWICK ZS. Orosensory perception of dietary fat. *Cur Dir Psychol Sc* 1998 : 137-43.
21. MATTES RD. Oral fat exposure alters postprandial lipid metabolism in humans. *Am J Clin Nutr* 1996 ; 63 : 911-7.
22. MATTES RD. Oral exposure to butter, but not fat replacers elevates postprandial triacylglycerol concentration in humans. *J Nutr* 2001 ; 131 : 1491-6.
23. MATTES RD. The taste of fat elevates postprandial triacylglycerol. *Physiol Behav* 2001 ; 74 : 343-8.
24. MATTES RD. Fat taste and lipid metabolism in humans. *Physiol Behav* 2005 ; 86 : 691-7.
25. CRYSTAL SR, TEFF KL. Tasting fat cephalic phase hormonal responses and food intake in restrained and unrestrained eaters. *Physiol Behav* 2006 ; 89 : 213-20.

26. HIRAOKA T, FUKUWATARI T, IMAIZUMI M, FUSHIKI T. Effects of oral stimulation with fats on the cephalic phase of pancreatic enzyme secretion in esophagostomized rats. *Physiol Behav* 2003 ; 79 : 713-7.
27. KAWAI T, FUSHIKI T. Importance of lipolysis in oral cavity for orosensory detection of fat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 285 : R447-54.
28. MOREAU H, LAUGIER R, GARGOURI Y, FERRATO F, VERGER R. Human preduodenal lipase is entirely of gastric fundic origin. *Gastroenterology* 1988 ; 95 : 1221-6.
29. HAMOSH M. Lingual and gastric lipases. *Nutrition* 1990 ; 6 : 421-8.
30. SATO O, TAKANASHI N, MOTOJIMA K. Third promoter and differential regulation of mouse and human fatty acid translocase/CD36 genes. *Mol Cell Biochem* 2007 ; 299 : 37-43.
31. GREENWALT DE, LIPSKY RH, OCKENHOUSE CF, IKEDA H, TANDON NN, JAMIESON GA. Membrane glycoprotein CD36 a review of its roles in adherence, signal transduction, and transfusion medicine. *Blood* 1992 ; 80 : 1105-15.
32. BENTON R, VANNICE KS, VOSSHALL LB. An essential role for a CD36-related receptor in pheromone detection in *Drosophila*. *Nature* 2007 ; 450 : 289-93.
33. SUZUKI A, YAMANE T, IMAIZUMI M, FUSHIKI T. Integration of orosensory and postingestive stimuli for the control of excessive fat intake in mice. *Nutrition* 2003 ; 19 : 36-40.
34. TAKEDA M, IMAIZUMI M, SAWANO S, MANABE Y, FUSHIKI T. Long-term optional ingestion of corn oil induces excessive caloric intake and obesity in mice. *Nutrition* 2001 ; 17 : 117-20.
35. IMAIZUMI M, TAKEDA M, FUSHIKI T. Effects of oil intake in the conditioned place preference test in mice. *Brain Res* 2000 ; 870 : 150-6.
36. DREWNOWSKI A, BRUNZELL JD, SANDE K, IVERIUS PH, GREENWOOD MR. Sweet tooth reconsidered taste responsiveness in human obesity. *Physiol Behav* 1985 ; 35 : 617-22.