

# Aux origines du frisson : comment le menthol trompe nos sens et laisse entrer la sensation de frais dans notre cerveau

Soline Roy

Une équipe américaine a compris par quel mécanisme précis le signal du « froid » entrait dans notre système nerveux.

Un vent frais qui provoque un frisson ; l'eau d'une fontaine où l'on hésite à plonger les doigts ; un carrelage sur lesquels nos pieds nus redoutent de se poser ; mais aussi, cette fraîcheur en bouche lorsqu'on croque un bonbon au menthol... On sait qui est à la manœuvre lorsqu'une sensation de froid, ou plutôt de frais, chemine jusqu'à notre système nerveux : une protéine située dans les neurones sensoriels (dont les terminaisons sont nichées dans notre peau et nos muqueuses). Nom de code : « TRPM8 ». Elle laisse passer des ions qui permettent au neurone de détecter le froid et d'envoyer le signal au système nerveux central. Mais comment ouvre-t-elle la porte ? L'un des découvreurs de cette protéine, David Julius (université de Californie à San Francisco), récompensé au prix Nobel de physiologie et médecine en 2021, vient de publier une étude décortiquant la façon dont elle modifie sa structure pour laisser « entrer » la sensation de frais. Des travaux pionniers, qui pourraient aboutir à la

création de médicaments contre l'hypersensibilité au froid.

D'abord, il faut comprendre ce qu'est TRPM8. Cette protéine est comme une porte (on parle de « canal ionique ») qui s'ouvre lorsque la température descend sous 25 °C ou en présence de menthol. Elle laisse passer les ions qui transformeront le signal thermique ou chimique perçu à la surface de la peau, en signal électrique dans notre système nerveux. D'autres protéines de ce type sont vraisemblablement sensibles à des températures plus basses, mais elles sont moins bien caractérisées. « Il y a des candidates, indique le neurobiologiste Patrick Delmas, directeur de Recherche CNRS au Centre de recherche en cardiovasculaire et nutrition (Aix Marseille Université-Inserm-Inrae). Lorsque l'on soumet au froid des neurones sensoriels dans lesquels on a éliminé le gène TRPM8, on voit bien une mobilisation du calcium intercellulaire. Il se passe donc quelque chose. Reste à définir quoi. En attendant, TRPM8 est la seule protéine sensible au froid véritablement définie comme telle. »

Mais si ce « thermomètre » est connu depuis belle lurette, on ignorait jusqu'à

présent comment il fonctionnait. Comment TRPM8 change-t-elle de forme pour créer le signal du froid ? Quelles sont les parties de la protéine (on parle de « domaine protéique ») impliquées ? Plusieurs équipes ont tenté de résoudre le mystère en l'observant au microscope électronique à différentes « étapes » de refroidissement. Une technique qui « capture des états figés, ouverts ou fermés, mais pas comment on passe de l'un à l'autre », explique Patrick Delmas.

## Recours à la spectrométrie de masse

« Tout comme regarder la photo d'un cheval ne permet pas de savoir à quelle vitesse il court, la microscopie électronique à elle seule ne peut pas nous dire comment la molécule bouge ni ce qui motive ces mouvements », illustre dans un communiqué Xiaoxuan Lin, coauteur principal de l'étude parue fin mars dans la revue *Nature*. L'équipe a donc eu recours à une seconde technique, la spectrométrie de masse par échange hydrogène/deutérium, qui consiste à observer « en direct » comment une protéine plongée dans un solvant

échange différents protons avec celui-ci. On peut alors en déduire « quel domaine bouge selon quel stimulus », résume Patrick Delmas.

Les chercheurs montrent que le froid déclenche le mouvement de l'un des « bras » de la protéine TRPM8. Une molécule lipidique se glisse alors dans le canal pour le bloquer en position ouverte, et ainsi maintenir le signal de froid. Là se cache peut-être une part de ce qui vous rend plus frileux que votre voisin : « Le gène qui exprime la protéine est le même pour tout le monde, explique Patrick Delmas. Ce qui change, c'est l'environnement moléculaire au sein des thermorécepteurs. Votre canal va être plus ou moins sensible, plus ou moins modulé, et va réagir de façon différente. » En comparant la protéine humaine à son équivalent chez les oiseaux, sensibles au menthol mais moins au froid, les auteurs montrent par ailleurs que la partie de la protéine chargée d'ouvrir la porte n'est pas la même selon le stimulus. « Ce n'est pas le même domaine, mais la finalité est la même : il s'agit d'ouvrir le canal. Tous les chemins mènent à Rome ! », sourit Patrick Delmas.

L'exploit technique réalisé par les chercheurs est, en théorie, applicable à n'importe quelle protéine pour peu qu'elle soit située dans une membrane, permettant de l'observer en mouvement. L'équipe cherche ainsi désormais à comprendre comment fonctionne TRPV1, une autre protéine responsable de la sensation de chaleur associée à la consommation de piment. Mais l'équipe de David Julius espère aussi, par ces travaux, contribuer à la mise au point de médicament contre des pathologies d'hypersensibilité au froid, dans lesquelles une simple fraîcheur peut entraîner la sensation mordante liée à un froid intense. C'est le cas avec certaines chimiothérapies anticancer, ou dans la polyarthrite rhumatoïde. « Il faudrait développer des bloqueurs spécifiques de TRPM8, mais c'est difficile », note Patrick Delmas. La protéine appartient en effet à une vaste famille comptant une quarantaine de membres, qui se ressemblent tous beaucoup. « Il sera probablement plus facile de développer des molécules qui ciblent les domaines de TRPM8 spécifiquement sensibles au froid, et qui ne sont pas présents dans les autres canaux ioniques. » ■