

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) Les glycosides naturels inhibiteurs du goût sucré

1) Renseignements administratifs sur la direction de thèse¹ (1 page maximum) :

Directeur de thèse HDR :

Nom : MITAINE-OFFER

Prénom : ANNE-CLAIRE

Section CNU : 86

Grade : Professeur

HDR : Date de soutenance...01/07/2003..... Discipline : Pharmacognosie

l'HDR devra être soutenue, ou sa soutenance autorisée, au moment du dépôt du présent projet.

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Laboratoire de Pharmacognosie, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon cedex, anne-claire.offer@u-bourgogne.fr, 03-80-39-34-74

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), Université de Bourgogne-Europe, Institut Agro, CNRS, INRAE, UMR CSGA, Directeur Dr Loïc Briand

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : WOUAMBA Njonte

Prénom : Steven Collins

Section CNU : 32

Grade : Maître de Conférences

HDR : non ☒ ; oui ☐ Date de soutenance..... Discipline :

.....

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : Laboratoire de Pharmacognosie, UFR des Sciences de Santé, 7 Bd Jeanne d'Arc, BP 87900, 21079 Dijon cedex, steven-collins.wouamba@u-bourgogne.fr,

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), Université de Bourgogne-Europe, Institut Agro, CNRS, INRAE, UMR CSGA, Directeur Dr Loïc Briand

2) Descriptif du projet de thèse (devra inclure les rubriques suivantes) :

- nom et label de l'unité de recherche (ainsi que l'équipe interne s'il y a lieu) :

Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), Université de Bourgogne-Europe, Institut Agro, CNRS, INRAE, UMR CSGA, Équipe SuPeR Sucres-Perception et Récepteurs

¹ ATTENTION : selon l'article 16 de l'arrêté du 25 mai 2016, le total d'encadrants ne peut pas dépasser 2, sauf si l'un des encadrants appartient au monde socio-économique, qui peut venir en sus, ou en cas de co-tutelle; Le décompte des co-encadrements se fera au prorata du nombre d'encadrants : 1 pour 1 encadrant, ½ pour deux encadrants.

- localisation :

Laboratoire de Pharmacognosie, UFR des Sciences de Santé, Dijon

- nom du directeur de thèse et du co-directeur s'il y a lieu :

Directeur : Anne-Claire MITAINE-OFFER

Co-directeur : Steven Collins WOUAMBA NJONTE

- adresse courriel du contact scientifique :

anne-claire.offer@u-bourgogne.fr

steven-collins.wouamba@u-bourgogne.fr

- titre du projet :

Les glycosides naturels inhibiteurs du goût sucré

- description du projet (2 pages maximum) :

Les produits naturels modulateurs du goût sucré représentent un enjeu économique et thérapeutique important. En effet, les plantes peuvent fournir des molécules glycosylées, c'est à dire contenant des groupements osidiques, au pouvoir sucrant bien plus élevé que le saccharose. Par exemple, le goût sucré de la feuille de *Stevia rebaudiana* du Paraguay est dû à la présence de deux molécules glycosylées de nature terpénique appelées stévioside et rébaudioside A, utilisées comme édulcorants. De même, la racine de réglisse (*Glycyrrhiza glabra*) sert à préparer de l'extrait sec pour aromatisation, titré en glycyrrhizine (ou acide glycyrrhizique). Cette molécule appartient à la classe phytochimique des saponines (ou saponosides), qui sont des dérivés terpéniques glycosylés. Ces molécules interagissent avec le récepteur TAS1R2/TAS1R3 au goût sucré, situé au niveau de la cavité orale dans les bourgeons du goût de l'épithélium lingual. Il est également présent dans d'autres organes comme le pancréas, le cœur, le cerveau, la vessie, les reins, etc... Il interviendrait dans de nombreux mécanismes de régulation comme le contrôle de l'absorption du glucose au niveau intestinal. Ce récepteur peut détecter de nombreuses molécules de structures variées, mais il est inhibé par certaines comme l'acide gymnémique et la ziziphine, qui sont des glycosides terpéniques. L'acide gymnémique est en fait un mélange de plusieurs glycosides de structures très proches, extrait des feuilles de *Gymnema sylvestre*, une plante très utilisée en Chine et en Inde pour traiter le diabète. En France, cette plante est actuellement utilisée comme complément alimentaire pour diminuer les envies d'aliments sucrés et pour maintenir une glycémie normale. Le potentiel thérapeutique de ces inhibiteurs du récepteur au goût sucré peut être mis à profit dans la recherche de traitement contre l'obésité ou de certaines maladies métaboliques comme le diabète.

Le rôle des saponines dans l'inhibition du récepteur TAS1R2/TAS1R3 nous a conduit à rechercher de nouveaux glycosides afin de les tester. Ce type de produits naturels représentent la principale thématique de recherche du laboratoire de Pharmacognosie de l'équipe SuPeR du CSGA. Cette équipe étudie les récepteurs gustatifs et olfactifs, et les mécanismes moléculaires impliqués dans ces perceptions, ainsi que les molécules sucrées ou modificatrices du goût. Les saponines constituent un vaste groupe de structures complexes, fréquentes chez les plantes. La formation de mousse lors de leur dissolution dans l'eau est bien connue et leur nom dérive du latin *sapo, saponis* (savon). Leur caractère amphiphile leur confère la capacité de se combiner au cholestérol des membranes cellulaires et de former des pores, à l'origine de propriétés biologiques et/ou toxiques potentielles. Ces hétérosides possèdent des structures variées en raison du grand nombre d'aglycones présents dans les plantes, de la multitude de combinaison des sucres dans les chaînes oligosaccharidiques liées, et de la diversité des acylations. Leur isolement, purification et analyse structurale sont très complexes et nécessitent un équipement et un savoir-faire spécifique et innovant. Pour la

sélection des plantes à étudier, nous nous basons sur les études chimiotaxonomiques sur des espèces horticoles, hybrides et cultivars, au sein d'un même genre botanique. Nous privilégions également les études phytochimiques d'espèces utilisées en médecine traditionnelle dans les pays étrangers. Une fois isolés, ces glycosides sont testés au CSGA au sein de l'équipe SuPeR.

Lors de nos précédentes études, nous avons isolé et testé des molécules de structures proches de l'acide gymnémique, afin de tester leur pouvoir inhibiteur. Malheureusement, il s'avère que certaines de ces saponines sont toxiques ce qui rend les tests sur TAS1R2/TAS1R3 difficiles. Une étude de relation structure/activité poussée pourrait permettre de déterminer quel ou quels motifs structuraux sont liés à la toxicité ou à l'activité.

Ce projet de contrat doctoral est donc consacré à la recherche de nouveaux glycosides afin d'identifier des d'inhibiteurs du goût qui pourront être utilisés comme agent pharmacologique pour étudier le rôle extra-oral (intestin, pancréas, ...) de ces récepteurs. Deux points stratégiques seront développés dans le cadre des nouvelles recherches :

- la confirmation des groupements structuraux responsables de la cytotoxicité,
- la détermination des groupements responsables de l'inhibition du récepteur TAS1R2/TAS1R3.

Le doctorant devra extraire des saponines, à partir de plantes sélectionnées par chimiotaxonomie et ethnopharmacologie, puis les purifier, et établir leur structure, afin de les tester sur des récepteurs gustatifs, pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires mis en jeu. Pour tester l'activité des molécules isolées, des tests cellulaires d'expression fonctionnelle du récepteur TAS1R2/TAS1R3 au goût sucré (RCPG) seront utilisés.

- Financement du projet – partie Recherche (montants acquis, type de contrat) :

Projet Région BFC CSGA, Récurrent équipe SuPeR, Projets industriels

- connaissances et compétences requises :

- * Connaissances en techniques d'extraction, en utilisant des appareils à micro-ondes et à ultra-sons.
- * Connaissances en techniques chromatographiques d'isolement et de purification : Chromatographie liquide préparative sous vide (VLC), sous moyenne pression (MPLC, flash), HPLC préparative. Utilisation de différents supports : silice normale et en phase inverse, Sephadex, ...
- * Compétences en analyse structurale : RMN mono et bidimensionnelle à 600 MHz, et de spectrométrie de masse (ESI).
- * Compétences en biochimie.

Résumé en français et anglais (limité chacun à 1800 caractères)

Les glycosides naturels sont des métabolites secondaires isolés de plantes d'origine variée. Certaines saponines sont connues pour leur pouvoir sucrant comme la glycyrrhizine extraite des racines de réglisse. Ces molécules se fixent sur un récepteur au goût sucré bien spécifique TAS1R2/TAS1R3 situé dans la cavité orale. Ce récepteur est également présent dans d'autres organes et son rôle est encore peu connu. De plus, certains glycosydes triterpéniques ont montré un pouvoir inhibiteur du récepteur TAS1R2/TAS1R3, comme l'acide gymnémique et la ziziphine. Le potentiel thérapeutique de ces inhibiteurs du récepteur au goût sucré peut être mis à profit dans la recherche de traitement contre l'obésité ou de certaines maladies métaboliques comme le diabète. Les saponines possèdent des structures variées en raison du grand nombre d'aglycones présents dans les plantes, de la multitude de combinaison des sucres dans les chaînes oligosaccharidiques liées, et de la diversité des acylations. Leur isolement, purification et analyse structurale sont très complexes et nécessitent un

équipement et des protocoles spécifiques et innovants. Dans ce projet, de nouvelles saponines naturelles seront identifiées, afin d'établir des relations structure/activité pour proposer de nouvelles molécules inhibitrices du goût sucré. Ces inhibiteurs seront utilisés comme agent pharmacologique pour étudier le rôle extra-oral du récepteur TAS1R2/TAS1R3.

Natural glycosides are secondary metabolites isolated from various plants. Some saponins are well known for their sweetness like glycyrrhizine, extracted from the roots of Licorice. These molecules can interact with a sweet taste receptor TAS1R2/TAS1R3 of the oral cavity. This unique sweet-sensing receptor has also been described in various extra-oral tissues, and its function is not yet resolved. Moreover, some saponins as gymnemic acids and zizphin, have shown a potent antisweet activity, which could provide a new therapeutic target for certain metabolic disorders and diseases like obesity and diabetes. Saponins possess various structures, related to the nature of their aglycones, the complexity of their oligosaccharidic chains and the multiple acylations. Their isolation, purification and structural analysis are based upon specific and innovative protocols and materials. In this project, we propose to find new natural saponins to establish structure/activity relationships, to find new antisweet molecules. These sweetness inhibitors will be used as a pharmacological agent to study the extra-oral function of the TAS1R2/TAS1R3 receptor.

Préciser le domaine de compétence dans la liste ci-dessous :

2 choix possibles maximum –(les intitulés sont ceux d'ABG),

Ex : vous ne pouvez pas sélectionner uniquement informatique lorsqu'il est indiqué informatique, électronique :

- **X** Biochimie
- **X** Chimie

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Glycosides naturels ; Phytochimie ; Chromatographie ; Modulation goût ; TAS1R2/TAS1R3