

TITRE DU PROJET (limité chacun à 255 caractères) Effet de l'expérience alimentaire sur les fonctions gustatives des senseurs linguaux du glucose chez la souris.

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

Directeur de thèse HDR :

Nom : Leloup

Prénom : Corinne

Section CNU : 69

Grade : *professeure des universités UBE*

HDR : Date de soutenance 26/11/2007 Discipline : Neurosciences

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

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : 9^E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon ;

Corinne.Amiot@ube.fr ; 03 80 68 16 65

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

Co-directeur de thèse éventuel :

Nom : Chometton

Prénom : Sandrine

Section CNU : équivalent neurosciences 69

Grade : *Chaire de Professeur Junior INRAE*

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

Coordonnées (adresse, courriel, téléphone) : 9^E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon ;

sandrine.chometton@inrae.fr ; 03 80 69 32 55

Unité d'appartenance (intitulé, label, n°, directeur) : UMR Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), UBE, Institut Agro, CNRS, INRAE (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)

UMR Centre des Sciences du Goût et de l'Alimentation (CSGA), UBE, Institut Agro, CNRS, INRAE ; équipe Sucres – Perception et Récepteurs (SuPeR) <https://csga.fr/home-fr/equipes/equipe-super>

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

9^E boulevard Jeanne d'Arc, 21000 Dijon (bâtiment CSG) et 17 rue Sully, 21000 Dijon (Bâtiment Le Magnen B2 INRAE).

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

Directrice de thèse : Pr Corinne Leloup (HDR)

Co-directrice : Dr Sandrine Chometton

- adresse courriel du contact scientifique

Contact scientifique : sandrine.chometton@inrae.fr

- titre du projet

Effet de l'expérience alimentaire sur les fonctions gustatives des senseurs linguaux du glucose chez la souris

- description du projet (2 pages maximum)

Dans nos sociétés modernes, la nourriture et les boissons contenant des sucres ajoutés sont très présents dans notre alimentation, amenant à une consommation excessive de calories induisant des maladies métaboliques telles que l'obésité ou le diabète. Pour contrer ce phénomène mais garder la saveur sucrée très appréciée des consommateurs, une alternative est apparue : le remplacement des sucres ajoutés par des édulcorants non nutritifs (ENN), qui induisent une perception sucrée en apportant peu ou pas de calorie. Cependant, l'impact des ENN sur la santé est encore mal compris et sujet à controverse dans la littérature. La grande question « est-ce que la consommation d'ENN produit un goût sucré sans induire de troubles métaboliques ? » reste donc encore sans réponse claire.

Le système gustatif est l'un des premiers systèmes en contact avec les aliments et est donc essentiel à la reconnaissance des sources de nutriments dans l'environnement. Il a trois fonctions : 1) la détection des saveurs, 2) le rejet ou l'acceptation d'un aliment, 3) la mise en place de réponses céphaliques réflexes spécifiques et nécessaires pour préparer l'organisme à l'arrivée des nutriments. L'ingestion du sucre simple glucose, source d'énergie essentielle au bon fonctionnement de l'organisme, induit notamment une perception sucrée, une motivation à initier le comportement alimentaire, et la mise en place de la phase céphalique de sécrétion d'insuline (PCSI) correspondant à une légère augmentation d'insuline dans le sang avant que les taux de glucose sanguin n'augmentent. Il a été montré qu'une perturbation dans la mise en place de cette PCSI induit une intolérance au glucose.

Chez les mammifères, tous les composés sucrés (sucres, ENN, ...) sont perçus dans le système gustatif par le récepteur formé des sous-unités protéiques TAS1R2 et TAS1R3. Mais pour le glucose spécifiquement, il semblerait qu'il existe d'autres voies impliquées dans les fonctions gustatives. En effet, chez des souris ayant une délétion génétique globale du gène *Tas1r2* et/ou *Tas1r3*, des réponses résiduelles au niveau comportemental et au niveau des nerfs gustatifs ont été observées lors de stimulation avec des solutions contenant du glucose. Dans l'organisme, de nombreux systèmes de détection du glucose et de régulation de son métabolisme existent, qui mettent en jeu des transporteurs, des enzymes ou encore des hormones spécifiques. Ces « senseurs » du glucose ont été retrouvés dans le système gustatif, dans lequel ils jouent un rôle dans l'intégration de la perception gustative sucrée du glucose avec le comportement alimentaire et la régulation métabolique.

Les ENN se fixent sur le récepteur sucré TAS1R2/TAS1R3, et la régulation métabolique du glucose via le système gustatif est dépendante des senseurs linguaux du glucose. Il ne semble donc pas que les ENN puissent avoir un impact métabolique via une action dans le système gustatif. Cependant, l'intestin, une région de l'organisme qui contient un grand nombre de senseurs du glucose, contient également les sous-unités TAS1R2/TAS1R3. Il a été

montré que la consommation de sucralose (un ENN) induit une modification d'expression de senseurs de l'intestin indirectement via une action locale sur le récepteur TAS1R2/TAS1R3.

Les objectifs de ce projet de thèse sont donc d'étudier chez la souris :

- 1 : l'impact d'une consommation chronique d'ENN sur ces senseurs linguaux du glucose,
- 2 : les effets sur les réponses comportementales en lien avec la perception gustative et le contrôle métabolique.

Pour cela, des tests comportementaux d'accès bref à différentes solutions seront réalisés chez des souris préalablement exposées à des ENN ou des souris contrôles, pour analyser l'impact d'une consommation chronique d'ENN sur la perception gustative. Des tests de tolérance au glucose seront également effectués pour étudier l'impact sur la régulation du métabolisme du glucose. Les tissus seront prélevés pour analyser les variations d'expression de différents gènes d'intérêt spécifiquement dans l'épithélium gustatif par des techniques de biologie moléculaire. Dans un second temps, une modulation d'expression des senseurs du glucose d'intérêt sera effectuée dans le système gustatif pour 1) mimer et 2) contrecarrer les effets de l'exposition chronique au ENN. Les tests d'accès bref à différentes solutions et de tolérance au glucose seront réitérés pour étudier si une réversion phénotypique est possible. Ces expériences permettront de distinguer les dérèglements produits par les ENN sur le système lingual indépendamment des dérèglements ayant lieu ailleurs dans l'organisme (au niveau intestinal par exemple).

Le remplacement des sucres ajoutés par les ENN est-il une solution nutritionnelle saine et durable pour contrer la prévalence des maladies métaboliques dans le monde ? Ce projet de thèse va permettre d'ajouter des éléments scientifiques à la base de données existante sur l'impact de la consommation d'ENN sur la santé métabolique, dans le but d'éclairer les décisions en matière de politique publique sur leur utilisation, mais aussi en matière de nutrition.

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

La co-directrice Dr Sandrine Chometton a obtenu une ANR Jeunes Chercheurs Jeunes Chercheuses (JCJC) lors de l'AAPG 2025 (2025-2029), qui permettra de financer les travaux de cette thèse. Un montant de 50 000 € est dédié à la réalisation des expériences décrites dans ce projet. D'autres financements seront soumis régulièrement tout au long du projet.

- connaissances et compétences requises

Le ou la candidat(e) doit être capable de travailler de manière autonome mais également en équipe. Il ou elle doit être motivé(e), organisé(e) et curieux(se). Un anglais écrit et oral de niveau B2 minimum est demandé. Une expérience dans la manipulation de rongeurs et dans l'expérimentation animale est un plus.

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

Dans notre société moderne, la nourriture riche en sucres ajoutés est présente partout et facilement accessible. L'attrait pour cette nourriture fait qu'elle est souvent consommée en absence de besoin énergétique, contribuant à l'émergence dans le monde de l'obésité et du diabète. Pour contrer ce phénomène, les sucres ajoutés sont remplacés par des édulcorants non nutritifs (ENN), qui produisent une perception sucrée sans apporter de calorie. Cependant, les effets de la consommation régulière des ENN sur la santé humaine ne sont pas bien compris. Déterminer si les ENN produisent un goût sucré sans induire de complication métabolique, même sans apporter de calorie, est l'une des problématiques les plus controversées. Chez les mammifères, la perception du goût sucré est médiée par le récepteur TAS1R2/TAS1R3, qui lie notamment les sucres simples et les ENN. Toutefois, des réponses comportementales et nerveuses résiduelles sont observées pour le glucose chez les humains

et les rongeurs en absence de TAS1R2/TAS1R3. De plus, une élévation rapide d'insuline, indépendante du signal TAS1R3 mais qui nécessite des nerfs gustatifs intacts, est détectée suite à une administration orale de glucose. Récemment, des senseurs spécifiques du glucose ont été localisés dans le système gustatif, qui ont un rôle dans l'intégration du signal sucré avec le contrôle de la prise alimentaire et les réponses métaboliques. Cependant, l'impact de la consommation régulière des ENN sur les voies du goût sucré mettant en jeu ces senseurs n'est pas connu. Ce projet de thèse analysera chez la souris les effets de la consommation régulière d'ENN sur l'expression de ces senseurs linguaux du glucose, et l'impact sur les réponses comportementales associées à la perception sucrée et au contrôle métabolique.

In our modern society, palatable sugar-enriched foods and drinks are ubiquitous and easily accessible. This diet is very appealing and is consumed even when there is no metabolic need. But the overconsumption of sugar-enriched foods and drinks is one of the major determinants of the increasing rates of metabolic disorders worldwide. To counteract this phenomenon, the added sugars are replaced by low-calorie sweeteners (LCS) that provide a sweet sensation without adding calories to the diet. However, the effects of regular LCS consumption on human health is not well understood. Precisely, whether LCS consumption produces a sweet taste without inducing a metabolic impairment, even without bringing any calories, is one of the most controversial concerns. In the mammalian gustatory system, the principal sensor for simple sugars, LCS and some D-amino acids is the heterodimeric G-protein coupled receptor TAS1R2/TAS1R3. But residual behavioral and nerve responses for glucose-containing sugars in the absence of TAS1R2/TAS1R3 have been observed in humans and rodents. Moreover, a rapid elevation of insulin release is detected after an oral administration of glucose, that requires intact taste nerves but is independent from TAS1R3 signaling. Recently, it has been shown that molecular sensors specifically for glucose-containing sugars are located in the taste system and are important for integrating sweet taste in the oral cavity with food intake and metabolic control. However, the impact of regular LCS intake on sweet taste pathways involving these glucose sensors is not known. This thesis project will decipher in mice the effect of a regular LCS consumption on lingual glucose sensor expression, and the impact on taste-related behavioral responses and glucose metabolism regulation.

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 :

- **Biologie**
- **Psychologie, neurosciences**

Indiquez quelques mots clés concernant votre sujet) :

Système gustatif, senseurs du glucose, métabolisme, glucose, édulcorants
Taste system, glucose sensors, metabolism, glucose, low-calorie sweeteners