



NÉOLECTINES, VERS DES NOUVEAUX OUTILS POUR LE CIBLAGE SÉLECTIF

NEOLECTINS, TOWARDS NEW TOOLS FOR SELECTIVE TARGETING

Etablissement **Université d'Orléans**

École doctorale **Santé, Sciences Biologiques et Chimie du Vivant - SSBCV**

Spécialité **Sciences de la Vie et de la Santé**

Unité de recherche **ICOA - Institut de Chimie Organique et Analytique**

Encadrement de la thèse Richard DANIELLOU

Co-Directeur Pierre LAFITE

Financement du 01-10-2021 au 30-09-2024 *origine* **Ministère ESR Employeur Université d'Orléans**

Financement d'un Etablissement d'enseignement supérieur

Bourse financée à 100% par l'Université d'Orléans

Début de la thèse le **1 octobre 2021**

Date limite de candidature **12 avril 2021**

Mots clés - Keywords

Néolectines, Enzymes des sucres, Biochimie, Ciblage, Spécificité

Neolectins, Czymes, Biochemistry, Targeting, Specificity

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Profil:

- Master 2/ingénieur en biochimie, avec une expérience en glycochimie et/ou biocatalyse.
- forte motivation à la fois pour la synthèse organique et la production de protéines natives et recombinantes.

Compétences:

- bonnes connaissances en biologie moléculaire et ingénierie des protéines, des notions en glycochimie seraient souhaitables.
- maîtrise des techniques de caractérisation des molécules organiques.

Profile:

- MSc in biochemistry, with experience in glycochemistry and / or biocatalysis
- strong motivation both for organic synthesis and the production of native and recombinant proteins.

Skills:

- good knowledge of molecular biology and protein engineering, notions in glycochemistry would be desirable.
- techniques for characterizing organic molecules.

Description de la problématique de recherche - Project description

Les glycoconjugués sont des molécules impliquées dans de nombreux phénomènes biologiques, et plus particulièrement dans la communication cellulaire et la reconnaissance moléculaire grâce à leurs parties saccharidiques. Dans la nature, ces phénomènes sont principalement médiés par des protéines spécifiques de reconnaissance des sucres appelées lectines. Ces interactions protéines/oses sont généralement faibles et peu spécifiques. Pour pallier à ce défaut des lectines, nous nous proposons dans cette thèse de concevoir des lectines à façon à partir d'enzymes des sucres. Ces néolectines devront permettre un ciblage efficace et donc la détection spécifique de micro-organismes pathogènes.

Glycoconjugates are molecules involved in many biological phenomena, and more particularly in cellular communication and molecular recognition thanks to their saccharide parts. In nature, these phenomena are mainly mediated by specific sugar recognition proteins called lectins. These protein / ose interactions are generally weak and not very specific. To overcome this deficiency in lectins, we propose in this thesis to design custom lectins from sugar enzymes. These neolectins should allow efficient targeting and therefore specific detection of pathogenic microorganisms.

Thématique / Domaine / Contexte

Biochimie des sucres.
Interactions lectines/sucres.

Interface chimie/biologie.

Les glycoconjugués sont des molécules impliquées dans de nombreux phénomènes biologiques, et plus particulièrement dans la communication cellulaire et la reconnaissance moléculaire grâce à leurs parties saccharidiques (<https://doi.org/10.1093/glycob/cww086>). De par leurs grandes diversités structurales, un nombre extraordinaire de combinaisons peut être obtenu en reliant plusieurs monosaccharides. Ce nombre peut augmenter encore plus si l'on considère leur habilité naturelle à cycliser sous deux formes : la forme pyranose, qui est thermodynamiquement favorisée, et la forme furanose. Alors que les pentoses se retrouvent indifféremment sous les deux formes (voir par exemples le ribofuranose dans les acides nucléiques et le xylopyranose dans les polysaccharides des plantes), les hexoses sont exclusivement présents sous la forme pyranose dans les composants des cellules mammifères. Quoiqu'il en soit, des découvertes récentes ont démontré la présence d'hexofuranosides dans certains oligo- et polysaccharides extraits de micro-organismes variés. Plusieurs de ces micro-organismes sont pathogènes (*Mycobacterium*, *Trypanosoma*, *Leishmania*, *Aspergillus*, etc...) mais le rôle précis de ces glycoconjugués contenant des structures hexofuranosidiques n'a pas été encore élucidé (<https://doi.org/10.1016/j.carres.2008.02.010>). En conséquence, il est légitime de s'interroger sur le gain de ces micro-organismes lors de la biosynthèse de ces hexofuranoses, moins stable que leur structure pyranose correspondante. De plus, il est remarquable que les organismes eucaryotes soient complètement dénoués de cette capacité biologique. Finalement, comme les hexofuranoses sont absents chez les mammifères, ils constituent des cibles intéressantes à la fois pour le développement de nouveaux médicaments mais aussi comme sondes en vue d'améliorer notre connaissance relative à (1) leurs rôles biologiques et physico-chimiques, et (2) leurs mécanismes biosynthétiques et cataboliques. La «génomique» et la «protéomique» font que nos connaissances actuelles des structures de base et des fonctions des protéines ont atteint un niveau élevé de maturité. Hormis leur rôle dans le métabolisme énergétique, les oligosaccharides ont reçu moins d'attention. Pourtant, il est maintenant bien établi que la présence d'unités glycosidiques dans les structures naturelles et leurs analogues ont un effet dramatique sur leurs propriétés physiques, chimiques et biologiques. En particulier, les glycoprotéines et glycolipides constituent aussi d'importants médiateurs dans les événements de communication entre cellules qui déterminent la virulence microbienne, l'inflammation, les réponses immunitaires, etc... Ces interactions sont généralement médiées par des protéines de reconnaissance des sucres appelées lectines. Ces protéines, de par leur spécificité pour les structures localisées en surface des cellules, peuvent servir de sondes moléculaires dans les techniques d'imagerie pour cibler spécifiquement certaines cellules. De telles lectines permettraient de cibler spécifiquement les structures contenant ces sucres rares, et ainsi augmenter son potentiel de service de diagnostic de ces maladies.

Dans le cadre d'un projet régional APR IR Néoelect, nous avons été capable de cloner, surexprimer et caractériser une enzyme hydrolytique spécifique du galactofuranose et possédant les meilleures caractéristiques connues à ce jour en termes de reconnaissance (KM) et de réactivité (kcat). Cette enzyme est 100 % spécifique pour le galactofuranose et ne reconnaît ni l'arabinofuranose ni aucun de la 20aine des sucres pyranoses testés (<https://doi.org/10.1016/j.carres.2019.05.011>). A la suite de ces travaux, nous avons donc utilisé cette excellente activité enzymatique et muté cette enzyme pour supprimer son activité hydrolytique et ne conserver que ses propriétés de reconnaissance pour en faire une lectine synthétique spécifique du galactofuranose appelée néoelectine.

Dans le cadre de ce travail de thèse, nous souhaitons maintenant étendre ces activités en i) améliorant la capacité de ciblage de cette première néoelectine par des méthodes de mutagenèse aléatoire ou des relations de structure-activité, ii) combinant ces néoelectines sur des supports physiques pour faire de la multiprésentation de protéines, et iii) augmenter la spécificité pour certains micro-organismes pathogènes en développant de nouvelles néoelectines pour d'autres sucres.

Précisions sur l'encadrement - Details on the thesis supervision

La thèse sera encadrée par le Prof. Daniellou et le Dr. Lafite.

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche

Le projet de thèse se situe idéalement à l'interface de la chimie et la biologie. La formation dans ces 2 domaines disciplinaires sera assurée par les co-directeurs de thèse.

Objectifs de valorisation des travaux de recherche du doctorant : diffusion, publication et confidentialité, droit à la propriété intellectuelle,...

Les résultats seront publiés dans des journaux internationaux, et éventuellement sous forme de brevets.

Ouverture Internationale

Les résultats du projet seront diffusés lors de congrès nationaux et internationaux.

Références bibliographiques

Bretagne, D. ; Pâris, A. ; de Vaumas, R. ; Lafite, P. ; Daniellou, R.

Crystal structure of Dictyoglomus thermophilum β -d-xylosidase DtXyl unravels the structural determinants for efficient notoginsenoside R1 hydrolysis

Biochimie 2021, 181, 34-41.

Kurdziel, M. ; Kopeć, M. ; Pâris, A. ; Lewiński, K. ; Lafite, P. ; Daniellou, R.

Thioglycoligation of aromatic thiols using a natural glucuronide donor

Org. Biomol. Chem. 2020, 18, 5582-5585.

Lafite, P. ; Marroun, S. ; Coadou, G. ; Montaut, S. ; Marques, S. ; Schuler, M. ; Rollin, P. ; Tatibouët, A. ; Daniellou, R. ; Oulyadi, H.

S-glycosyltransferase UGT74B1 can glycosylate both S- and O-acceptors: mechanistic insights through substrate specificity

Molecular Catalysis 2019, 479, 110631.

Ati, J. ; Colas, C. ; Lafite, P. ; Sweeney, R. P. ; Zheng, R. B. ; Lowary, T. L. ; Daniellou, R.

The LPG1x family from Leishmania major is constituted of rare eukaryotic galactofuranosyltransferases with unprecedented catalytic properties

Sci. Rep. 2018, 8, 17566.

Guillot, L. ; Richet, N. ; Lafite, P. ; Daniellou, R.

Is the acid/base catalytic residue mutation in β -D-mannosidase DtMan from Dictyoglomus thermophilum sufficient enough to provide thioglycoligase activity?

Biochimie 2017, 137, 190-196.

Complément sur le sujet

<http://www.icoa.fr/daniellou> (<http://www.icoa.fr/daniellou>)

Dernière mise à jour le 5 février 2021