

HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES HDR

NANTES UNIVERSITE

Spécialité : Biologie - Biochimie

Par

« **Emilie CAMBERLEIN** »

Expansion du code génétique appliquée à la Glycobiologie

Ajout de nouvelles réactivités dans des protéines pour la reconnaissance, la modification et la conjugaison des glycanes

Travaux présentés et soutenus à Nantes, le 30 mars 2026

Unité de recherche : Unité en Sciences Biologiques et Biotechnologies - US2B UMR CNRS 6286

Rapporteurs avant soutenance :

Franck FIESCHI	Professeur des Universités, Université Grenoble Alpes
Maud LARREGOLA	Maitresse de conférences des Universités, CY Cergy Paris Université
Coraline RIGOUIN	Maitresse de conférences des Universités, Université de Strasbourg

Composition du Jury :

Président :	Prénom Nom	Fonction et établissement d'exercice (6) (<i>à préciser après la soutenance</i>)
Examineurs :	Justine DUMAY	Professeure des Université, Nantes Université
	Cyrille GRANDJEAN	Directeur de Recherches, CNRS
	Gilles TRUAN	Directeur de Recherches, CNRS

Titre : Expansion du code génétique appliquée à la Glycobiologie

Mots clés : Glycobiologie, Acides aminés non naturels, Enzymes, Lectines, Glycoconjugués

Résumé : La technologie d'incorporation d'acides aminés non naturels (NAAs) par expansion du code génétique permet d'enrichir la réactivité de protéines d'intérêt. Nous l'avons appliquée à trois aspects de la Glycobiologie.

Dans un premier projet, nous avons cherché à exploiter la capacité des fonctions hydroxyles des sucres à former d'autres types de liaisons plus fortes afin d'augmenter l'affinité de lectines. Des gains d'affinité étaient ainsi espérés pour des interactions NAA/ligand qui reposent sur la formation d'une liaison covalente soit de type imine ou sels d'iminium entre un NAA de type aldéhyde et une fonction amine du ligand, soit de type hémiacétal (voire acétale) entre un NAA de type aldéhyde et un ligand possédant une fonction alcool (ou diol).

La taille du sucre, la protéine porteuse choisie, la position et la chimie de conjugaison utilisée ainsi que la formulation semblent être des paramètres déterminants dans l'efficacité d'un vaccin glycoconjugué. L'expansion du code génétique permet de positionner des fonctions orthogonales d'ancrage au sein des protéines porteuses et peut également être combinée à d'autres stratégies de conjugaison ciblées ou aléatoires. Nous exploitons différentes stratégies de conjugaison afin de développer plusieurs modèles de glycoconjugués à visée vaccinale ciblant *Streptococcus pneumoniae*.

Dans un troisième projet nous tentons de produire des C-hexofuranosides (effets anti-parasitiques et immuno-modulateurs démontrés) par une réaction d'aldolisation sur des intermédiaires réactionnels de glycosides hydrolases de type furanosyl-enzymes grâce à la modification d'enzymes par un NAA jouant le rôle d'organocatalyseur.

Title : Genetic code expansion applied to Glycobiology

Keywords : Glycobiology, Non-natural Amino Acids, Enzymes, Lectines, Glycoconjugates

Abstract : Non-natural amino acid incorporation by genetic code expansion allows enriching the reactivity of proteins of interest. We apply it to three different aspects of Glycobiology.

In a first project, we sought to exploit the ability of hydroxyl functions to form other types of stronger bonds in order to increase lectins affinity. Gains of affinity were thus expected for NAA/ligand interactions based on either the formation of a covalent bond of the imine or iminium salt type between a NAA carrying an aldehyde function and an amine function of the ligand or of the hemiacetal (or acetal) type between an NAA carrying an aldehyde function and a ligand with an hydroxyl (or a diol) function.

The size of the glycan, the carrier protein chosen, the position and the chemistry of the conjugation used as well as the formulation all appear to be key parameters in the efficiency of a glycoconjugate vaccine. We use genetic code expansion for the development of glycoconjugates for vaccine applications targeting *Streptococcus pneumoniae* as it allows positioning orthogonal anchoring functions within carrier proteins and can also be combined with other conjugation strategies.

In a third project we are aiming at producing C-hexofuranosides (proven anti-parasitic effects and immunomodulators) by an aldolisation reaction on reaction intermediates of a glycoside hydrolase thanks to its modification by a NAA playing the role of an organocatalyst.