

Hydrogel supramoléculaire à base de peptides autoassemblés – Résolution de structure à l'échelle quasi-atomique par cryomicroscopie électronique

DIRECTEURS DE THESE : MARC SCHMUTZ ET LOÏC JIERRY (HDR)

INSTITUT CHARLES SADRON (UPR22 – CNRS), 23 RUE DU LOESS 67034 STRASBOURG

[HTTPS://WWW.ICS-CNRS.UNISTRA.FR/](https://www.ics-cnrs.unistra.fr/)

TEL : 03 88 41 41 47 ; E-MAIL : SCHMUTZM@UNISTRA.FR LJERRY@UNISTRA.FR

L'auto-assemblage de peptides induit par une action enzymatique permet de contrôler dans l'espace et dans le temps la formation d'un réseau nanofibrillaire pouvant soutenir la formation d'un hydrogel, dit supramoléculaire.[1] Ces matériaux suscitent actuellement un engouement croissant à cause de leur utilisation dans divers domaines comme la cristallisation des protéines, la catalyse enzymatique et supramoléculaire, la délivrance de substances bioactives, l'ingénierie tissulaire et les biomatériaux.[2] Les propriétés de ces matériaux reposent en grande partie sur la capacité d'interaction des nanofibres de peptides avec leur environnement : polymères, nanoparticules, protéines, métaux, etc. D'un point de vue fondamental, la compréhension des mécanismes qui régissent la formation de ces édifices autoassemblés ainsi que l'établissement des relations entre la structure de ces matériaux et leurs propriétés restent un challenge scientifique. Et pour cause, la structure à l'échelle quasi-atomique de ces nanofibres de peptide est difficilement accessible ce qui limite considérablement leur étude.

Très récemment, notre groupe a montré qu'en utilisant la reconstruction par cryomicroscopie électronique 3D, il est possible de résoudre la nanostructure d'une fibre d'un tripeptide autoassemblé (Figure 1).[3] Nous avons ainsi mis en évidence une organisation en triple hélice présentant de larges sillons extérieurs et une cohésion interne grâce à une organisation des groupements aromatiques sous la forme d'une « tirette ». Ces travaux préliminaires démontrent que nous sommes capables d'avoir accès à des nouvelles informations structurales pour mieux comprendre le comportement de ces hydrogels.

Le sujet de thèse ici proposé s'inscrit dans la lignée de ces investigations et vise à l'élucidation du mécanisme d'assemblage de nanofibres catalytiques. Pour ce faire, la synthèse de plusieurs peptides analogues, l'évaluation de leurs propriétés catalytiques et la résolution de leurs structures seront réalisées. Par son caractère pluridisciplinaire, ce sujet s'adresse à des candidats disposant de connaissances en chimie et en physico-chimie, ainsi qu'une appétence particulière pour l'utilisation d'outils numériques.

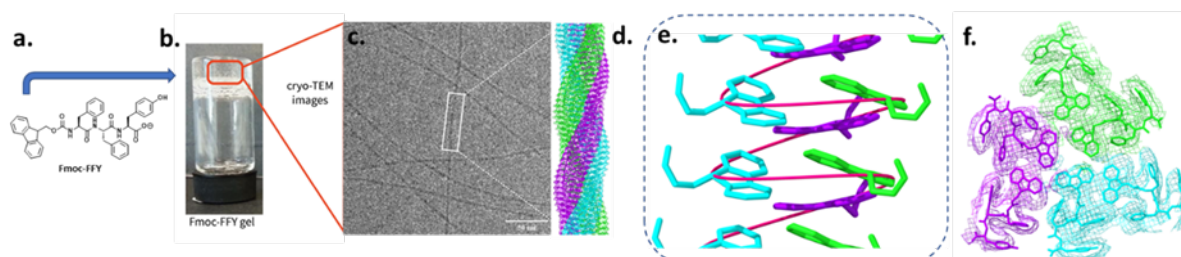


Figure 1. (a) Structure d'un tripeptide de séquence Fmoc-FFY dont l'autoassemblage dans l'eau (b) conduit à la formation d'un gel. Ce matériau est composé de nanofibres observées par cryo-EM (c). Ces nanofibres résultent de l'auto-assemblage du peptide Fmoc-FFY sous la forme d'une fibrille composée de trois fibres (d) dont l'organisation des groupements Fmoc au centre de l'édifice s'organisent en une « tirette » (e). (f) La superposition de la carte de densité électronique avec le modèle moléculaire permet de distinguer que chaque fibre comporte deux tripeptides.[3]

[1] C. Vigier Carrière et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1448-1456; C. Muller et al., *Adv. Coll. Interf. Sci.* **2022**, 304, 102660.

[2] M. C. Manas-Torres et al. *Isr. J. Chem.* **2022**, 62, e202200018.

[3] A. Bigo-Simon et al. *ACS Nano* **2024**, 18, 30448–30462.

Supramolecular hydrogel based on self-assembled peptides - Structure resolution at near-atomic scale by cryo-electron microscopy

SUPERVISORS : MARC SCHMUTZ AND LOÏC JIERRY (HDR)

INSTITUT CHARLES SADRON (UPR22 – CNRS), 23 RUE DU LOESS 67034 STRASBOURG

HTTPS://WWW.ICS-CNRS.UNISTRA.FR/

PHONE : 03 88 41 41 47 ; E-MAIL : SCHMUTZM@UNISTRA.FR LJERRY@UNISTRA.FR

The self-assembly of peptides induced by enzymatic action allows the formation of a nanofibrillar network in space and time, which can support the formation of a so-called supramolecular hydrogel.[1] These materials are currently attracting growing interest due to their use in various fields such as protein crystallisation, enzymatic and supramolecular catalysis, the delivery of bioactive substances, tissue engineering and biomaterials.[2] The properties of these materials are mainly based on the ability of peptide nanofibres to interact with their environment: polymers, nanoparticles, proteins, metals, etc. From a fundamental point of view, understanding the mechanisms that govern the formation of these self-assembled structures and establishing the relationships between the structure of these materials and their properties remain a scientific challenge. And for a good reason: the near-atomic scale structure of these peptide nanofibres is difficult to access, which considerably limits their study. In 2024, our group showed that by using 3D cryo-electron microscopy reconstruction approach, it is possible to resolve the nanostructure of a self-assembled tripeptide fibre (Figure 1).[3] We have thus highlighted a triple helix organisation with wide external grooves and internal cohesion ensured by 'zipper-like' organisation of the aromatic groups. This preliminary work shows that we are able to access new structural information to better understand the behaviour of this kind of supramolecular hydrogels.

The PhD project proposed herein is in line with these investigations and aims to elucidate the mechanism of assembly of catalytic nanofibres. To do this, the synthesis of several heptapeptide analogues, the evaluation of their catalytic properties and the resolution of their structures will be carried out. Due to its multidisciplinary nature, this subject is aimed at candidates with knowledge of chemistry and physical chemistry, as well as a particular interest in using digital tools.

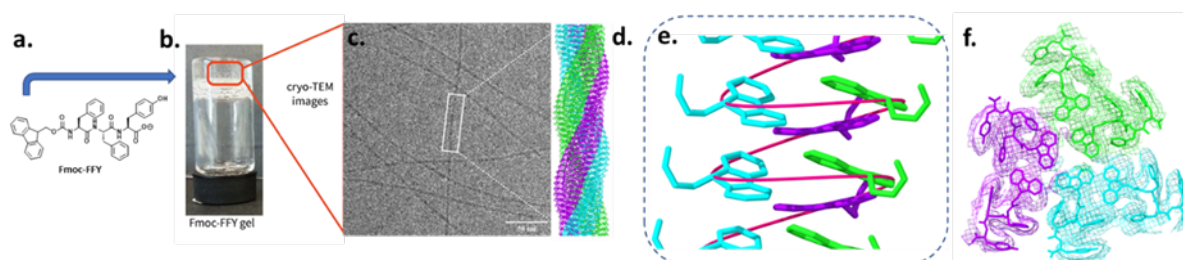


Figure 1. (a) Fmoc-FFY chemical structure and its resulting (b) supramolecular hydrogel. (c) The self-assembled nanofibers of Fmoc-FFY observed by cryo-TEM can be resolved through 3D cryo-EM reconstruction approaches revealing a (d) triple helix organized through a (e) Fmoc-Fmoc-Fmoc zipper motif in the core of the Fmoc-FFY nanofiber. (f) Six peptides (three asymmetric units constituted by two Fmoc-FFY) by propeller turn fit in the resolved electronic map density.[3]

- [1] C. Vigier Carrière et al., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, 57, 1448-1456; C. Muller et al., *Adv. Coll. Interf. Sci.* **2022**, 304, 102660.
- [2] M. C. Manas-Torres et al. *Isr. J. Chem.* **2022**, 62, e202200018.
- [3] A. Bigo-Simon et al. *ACS Nano* **2024**, 18, 30448–30462.