



Offre de Thèse

Conception rationnelle de mimes d'enzymes à partir de foldamères γ -peptidiques

Laboratoire et contacts :

Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM-UMR 5247 , Montpellier, France)

Equipe Acides Aminés, Hétérocycles, Peptides et Protéines

Dr. Ludovic Maillard – ludovic.maillard@umontpellier.fr

Dr. Baptiste Legrand – baptiste.legrand@umontpellier.fr

Contexte du projet

Fr : Les enzymes sont capables de catalyser efficacement des réactions biochimiques très complexes dans des conditions de réaction douces. Leurs sites actifs possèdent des structures particulièrement bien définies avec un positionnement très précis de quelques chaînes latérales clés indispensables à leur activité catalytique. Les groupements fonctionnels opèrent en synergie, notamment pour assurer la fixation du substrat et la stabilisation de l'état de transition. Cet équilibre subtil entre la structure de l'enzyme et sa dynamique intrinsèque, l'apparition de conformations transitoires est une caractéristique clé de la catalyse enzymatique. Néanmoins, le champ d'action des enzymes se limitent à l'arsenal des réactions apparues au cours de l'évolution conformément à leur nature. De plus, leur activité est optimale en milieu biologique mais est fortement compromise en milieu organique.

Dans ce contexte, les chimistes ont longtemps essayé de concevoir de petits systèmes artificiels mimant les enzymes, capable de catalyser une large gamme de réactions dans des conditions variées. Parmi les pistes envisageables, des oligomères synthétiques, appelés foldamères, capables d'adopter des structures stables et prédictibles pouvant mimer les structures secondaires des protéines pourraient apporter des solutions innovantes approcher la complexité enzymatique.

Dans ce projet, nous proposons de concevoir et d'évaluer l'efficacité de catalyseurs bio-inspirés basés sur des architectures γ -peptidiques. Nous avons montré précédemment que des foldamères composés d'acides aminés γ appelés ATC, adoptaient des structures secondaires en ruban ou en hélice. Cette dernière a notamment été utilisée avec succès comme plateformes catalytiques pour des applications en catalyse énamine/iminium. L'enjeu sera d'évoluer vers des architectures tertiaires et auto-assemblées pour réaliser une catalyse multifonctionnelle. Un aspect clé sera de mettre en évidence la relation entre la dynamique conformation tridimensionnelle de ces enzymes artificielles et leur capacité catalytique et d'induction asymétrique.

Eng: Enzymes are proteins able to effectively catalyze highly complex biochemical reactions in mild reaction conditions. The enzyme active sites emerge in restricted places among the enzyme structures where the constrained folded topology ensures a precise three-dimensional positioning of several key lateral side-chains. They work together in cooperation for ligand-binding and/or transition-state (TS) stabilization. More than a static picture, the enzymatic function is intimately correlated to enzyme motions not only localized to the active site. This subtle equilibrium between the enzyme well-defined structure and their intrinsic dynamics, the arisen of conformational substates are key characteristics of enzyme catalysis. Nevertheless, the enzyme proficiencies are limited to the arsenal of reactions that have emerged during natural



evolution in compliance with their intrinsic nature. In addition, their activity is optimal in biological environment but is highly compromise in organic media.

In this context, chemists have long tried to build small artificial systems imitating the enzymes, operating for a broad range of reactions in various conditions. Interestingly, synthetic short oligomers, so-called foldamers, able to adopt stable and predictable well-defined structures reminiscent of the protein secondary structures, meet many of the required benchmarks to provide solutions. In this project, we propose to design and assess bio-inspired catalysts based on self-organized γ -peptide architectures. We previously showed that foldamers incorporating the ATC γ -building block can adopt ribbon and helix secondary structures. The 9-helix was used as catalytic platforms for enamine transformations. The challenge will be to move toward tertiary and self-assemble architectures to achieve multi-functionalized catalysis. A key aspect will be to highlight the relationship between the three-dimensional conformation and plasticity of artificial enzymes and the catalytic activity/asymmetric induction.

Références :

- 1- B. Legrand et al. Catalytic Foldamers: When the Structure Guides the Function, *Catalysts* 2020, 10(6), 70
- 2- Z. Girvin et al. Foldamer Catalysis, *J. Am. Chem. Soc.* 2020, 142, 41, 17211–17223
- 3- J. Aguesseau-Kondrotas et al. Prospect of Thiazole-based γ -Peptide Foldamers in Enamine Catalysis: Exploration of the Nitro-Michael Addition, *Chem. Eur. J.* 2019, 7396-7401

Profil du/de la candidat(e) :

Le(la) candidat(e) détenteur(trice) d'un diplôme de master ou équivalent (ingénieur) devra démontrer de solides compétences en synthèse organique et en catalyse ou enzymologie. Une maîtrise de la synthèse peptidique et/ou des outils d'analyse structurale sera considérée comme un atout.

The candidate with a master degree or equivalent (engineer) should demonstrate strong skills in organic synthesis and catalysis or enzymology. Mastery of peptide synthesis and/or structural analysis tools will be considered an asset.

Financement : Allocation doctorale Université de Montpellier

Candidature ouverte jusqu'au 13 juin – modalités accessibles sur le site <https://edscb.umontpellier.fr/>