

Chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt

**Biomatériaux de demain :
polymères biomimétiques et biohybrides**

Sébastien Lecommandoux

**Polymères biomimétiques :
concept général, design et applications**

le 27 janvier 2025

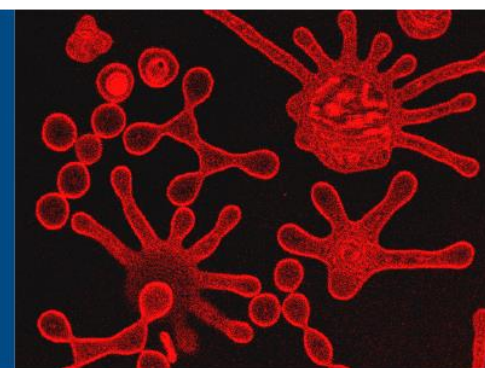


FONDATION
BETTENCOURT
SCHUELLER



Biomatériaux de demain : polymères biomimétiques et biohybrides

16 janv > 31 mars 2025



Leçon inaugurale

Jeudi 16 janvier 2025

Amphithéâtre Marguerite de Navarre – 18h

Biomatériaux de demain :
polymères biomimétiques et biohybrides

Cours & séminaire

27 janv > 31 mars 2025

Amphithéâtre Maurice Halbwachs – Les cours auront lieu les lundis
de 10h à 11h. Ils seront suivis par le séminaire de 11h à 12h.

Lundi 27 janvier 2025

COURS :

Polymères biomimétiques :
concept général, design et applications
SÉMINAIRE : Laurent Billon (IPREM, UPPA)

Lundi 3 février 2025

COURS :

Polymère biohybrides :
comment tirer le meilleur du vivant et du synthétique ?
SÉMINAIRE :
Colin Bonduelle (LCPO, Univ. Bordeaux) - *From Proteins
to Polymer Synthesis*
Hua Lu (Peking Univ., Chine) - *Robust Synthesis and Biomedical
Applications of Polypeptides*

Lundi 10 février 2025

COURS :

Les polymères à base d'acides aminés :
de l'origine de la vie aux médicaments modernes
SÉMINAIRE :
Fouzia Boulmedais (ICS, Univ. Strasbourg) - Nanorevêtements de
polysaccharides et protéines aux propriétés bioactives pour les
biomatériaux
Elisabeth Garanger (LCPO, Univ. Bordeaux) - Polymères inspirés de
l'élastine: stratégies de synthèse et applications biomédicales

Lundi 17 février 2025

COURS :

**Nanotechnologies biohybrides macromoléculaires
et thérapie cancer/immunothérapie**

SÉMINAIRE :

Simona Mura (IQPS, Univ. Paris Saclay) - Particules circulantes
comme vecteurs thérapeutiques biomimétiques

Lundi 24 février 2025

COURS :

**Des polymersomes aux cellules artificielles : mimer la
complexité du vivant pour le comprendre et le soigner**

SÉMINAIRE :

Nicolas Martin (CRPP, Univ. Bordeaux) - Coacervats : des
gouttelettes dynamiques pour assembler des cellules artificielles
Léa-Lætitia Pontani (LJP, Sorbonne Univ.) - *Biomimetic emulsions
as a tool to study tissue architecture and mechanics*

Lundi 3 mars 2025

COURS :

**Assemblages multi-composants et multi-échelles
dynamiques : du fondamental à l'application**

SÉMINAIRE :

Christophe Tribet (PASTEUR, ENS-PSL) - Stabiliser, replier, cibler
des protéines hors de leur contexte naturel : quelques applications
d'assemblages entre protéines solubles ou membranaires et des
copolymères synthétiques

Lundi 17 mars 2025

COURS :

**Quelle médecine pour demain et après-demain en cancer
et neurosciences ?**

SÉMINAIRE :

Clémentine Bosch-Bouju (Bordeaux Neurocampus) - Les polymères
biomimétiques comme alliés des neurosciences dans le développe-
ment des neurotechnologies
Isabel Marey-Semper (DOXANANO) - Repousser les limites de la
chimiothérapie conventionnelle grâce à la chimiothérapie activée à
distance à l'aide de polymersomes bioinspirés

Lundi 31 mars 2025

COURS :

**Biomimétisme, biodégradabilité et (bio)recyclabilité des
polymères : enjeux et opportunités**

SÉMINAIRE :

Christophe Chassenieux (IMMM, Le Mans Univ.) - Les protéines
comme nouvelles sources de matériaux
Daniel Taton (CLPO, Univ. Bordeaux) - Stratégies de déconstruction
chimique de plastiques récalcitrants

Image : Vésicules polymères (polymersomes) en train de se diviser sous l'action d'une différence
de pression osmotique observées en microscopie de fluorescence.
Crédit: LCPO - Emmanuel Ibarboure et Anouk Martin

Définitions

Biomimétisme (Larousse):

Démarche d'innovation durable qui consiste à transférer et à adapter à l'espèce humaine les solutions déjà élaborées par la nature (faune, flore, etc.).

Bio-inspiration (Ceebios):

Approche créative basée sur l'observation des systèmes biologiques.

Matériaux Bio-hybrides (moi):

Matériaux composites composés d'une partie provenant d'un organisme vivant et d'une partie non vivante

Bionique (Wikipedia):

La bionique est la science qui recherche, chez les plantes et les animaux, des modèles en vue de réalisations techniques. Elle se base sur l'étude des systèmes biologiques (biomécanique en particulier) pour développer (par biomimétisme éventuellement) des systèmes non biologiques susceptibles d'avoir des applications technologiques.

Quelques exemples emblématiques

Le Shinkansen inspiré du martin-pêcheur



Quelques exemples emblématiques

Des adhésifs inspirés du gecko

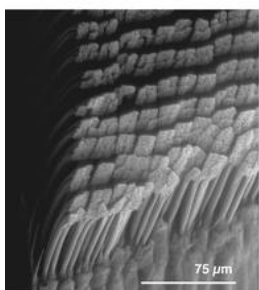
A Macro



B Meso

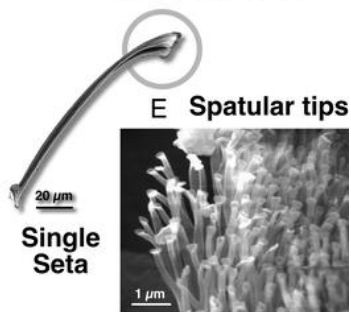


C Micro

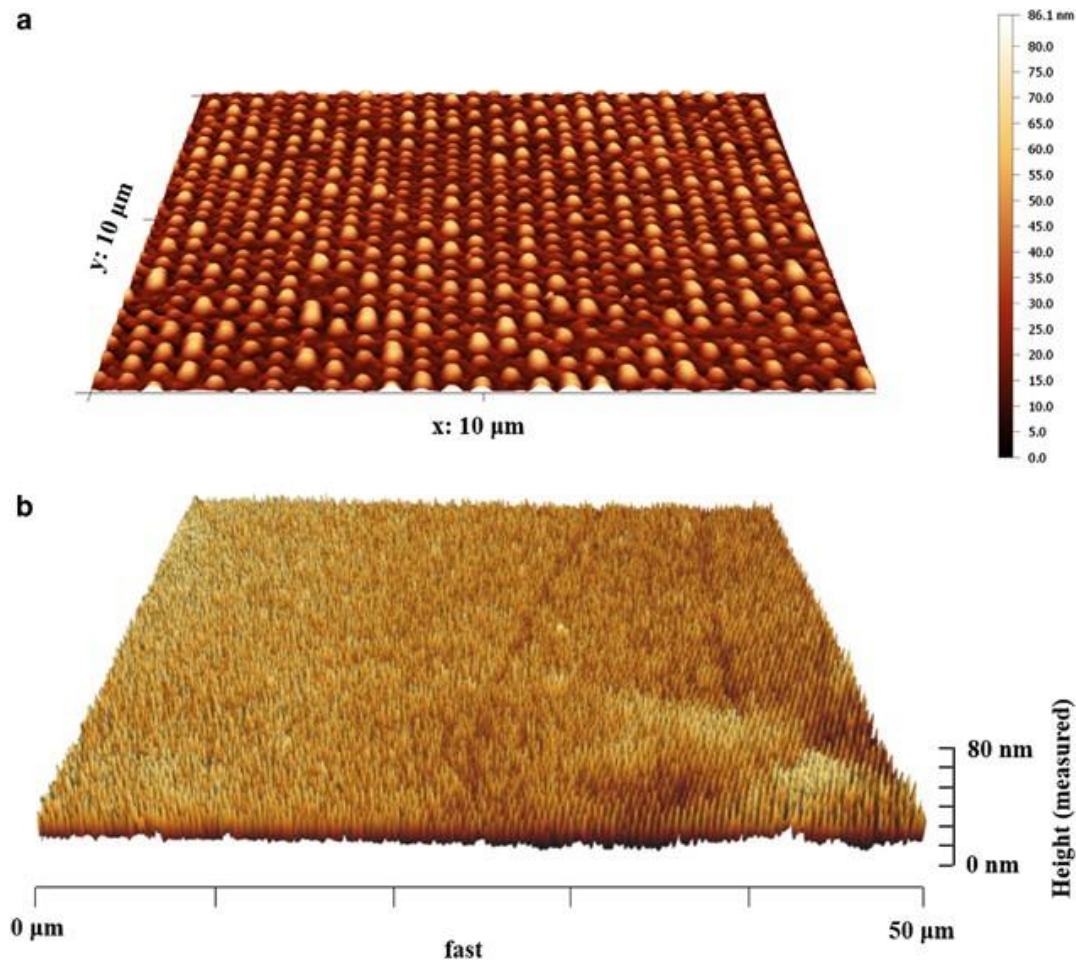


Setal array

D Nanostructures



E Spatular tips



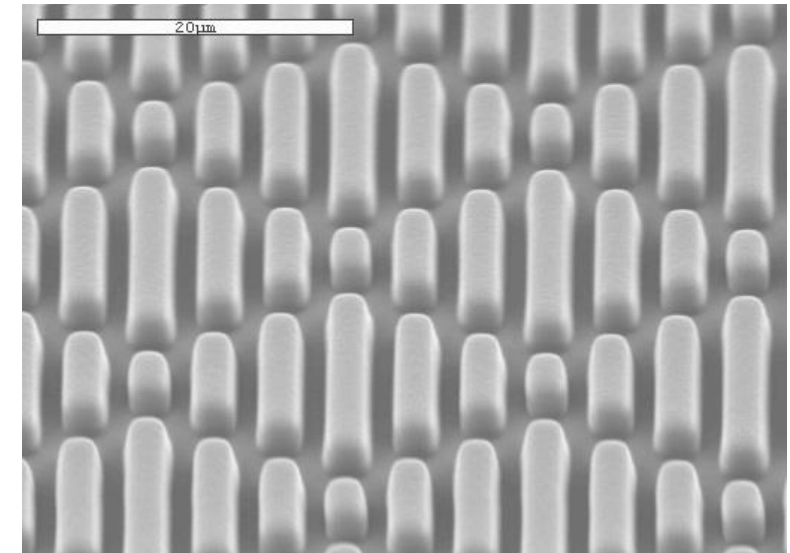
Gecko-inspired chitosan adhesive for tissue repair

Quelques exemples emblématiques

Peau de requin anti-bactérienne



 **Sharklet®**



Film anti-bactérien
Sonde urinaire de Foley
Tube endotrachéal

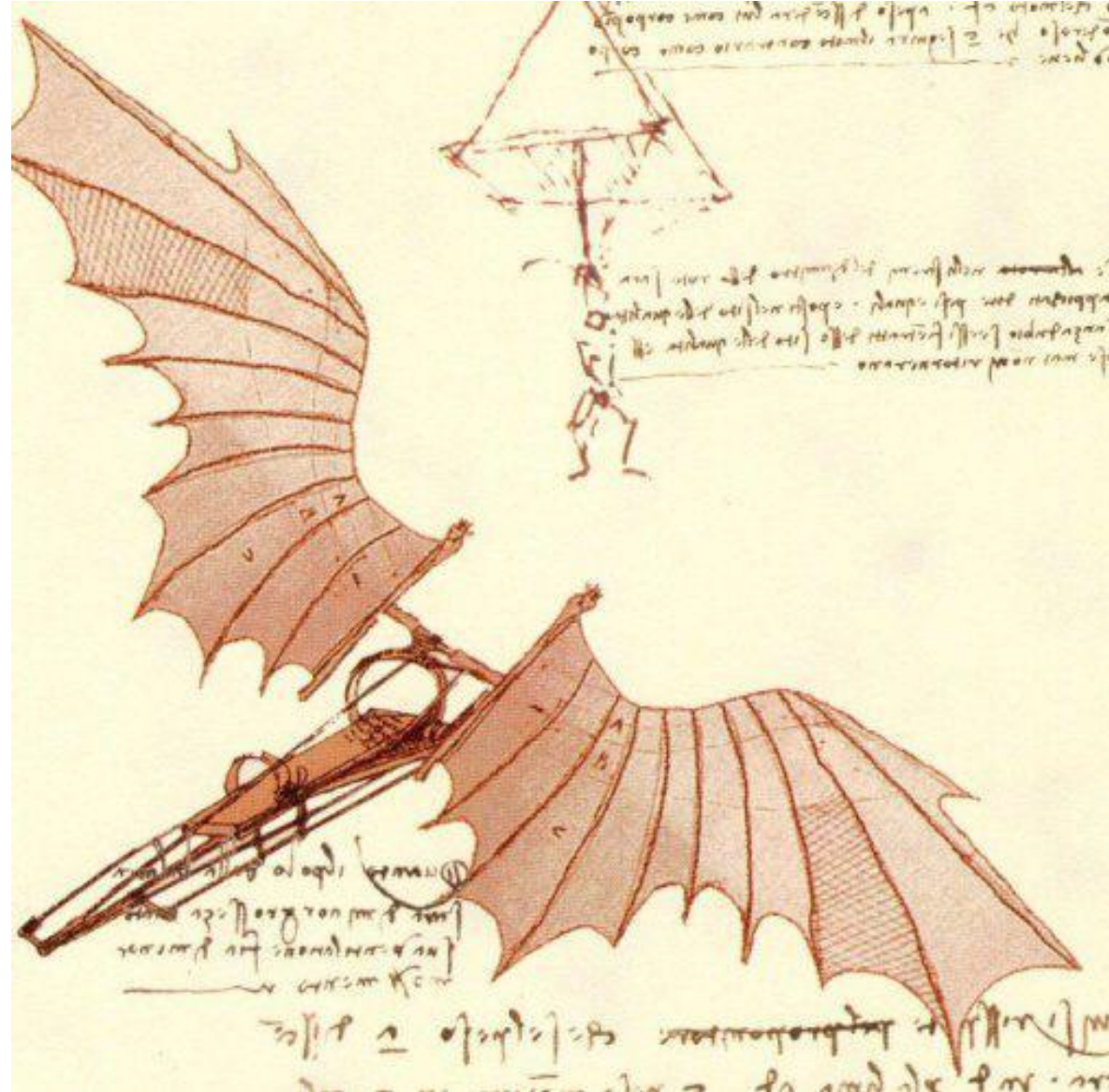


COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Un des fondateurs du biomimétisme



Leonard de Vinci
1452-1519



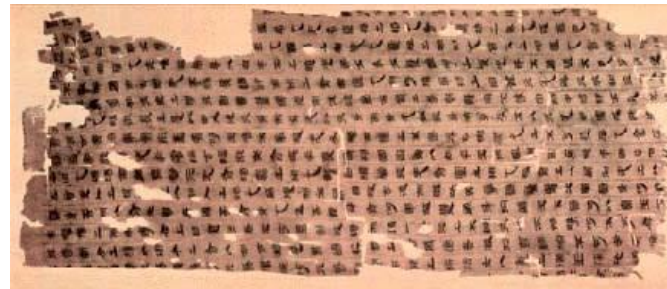
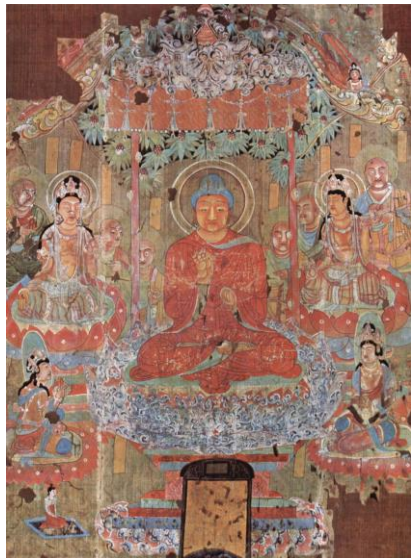


Le biomimétisme dans le domaine des polymères

L'Homme utilise les polymères depuis des millénaires !



Les anciens Méso-Américains fabriquaient du caoutchouc au moins 1600 ans avant notre ère.



L'histoire de la soie débute en Chine entre 3000 et 2000 ans av. J.-C. (le plus vieux fragment découvert datant de 2570 av. J.-C.)

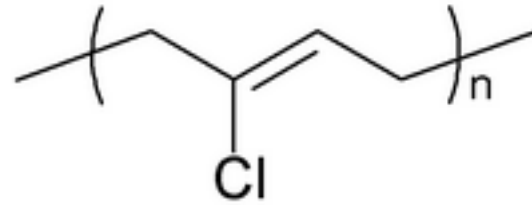


Les premiers polymères synthétiques

Le Néoprène (Duprène), premier caoutchouc synthétique produit par Du Pont de Nemours en 1931



DUPONT

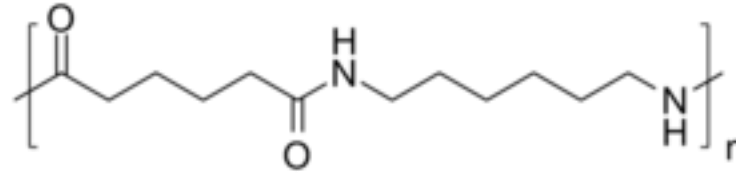


Poly(chloroprène)



Les premiers polymères synthétiques

Le Nylon, une invention de 1935 par Wallace Carothers



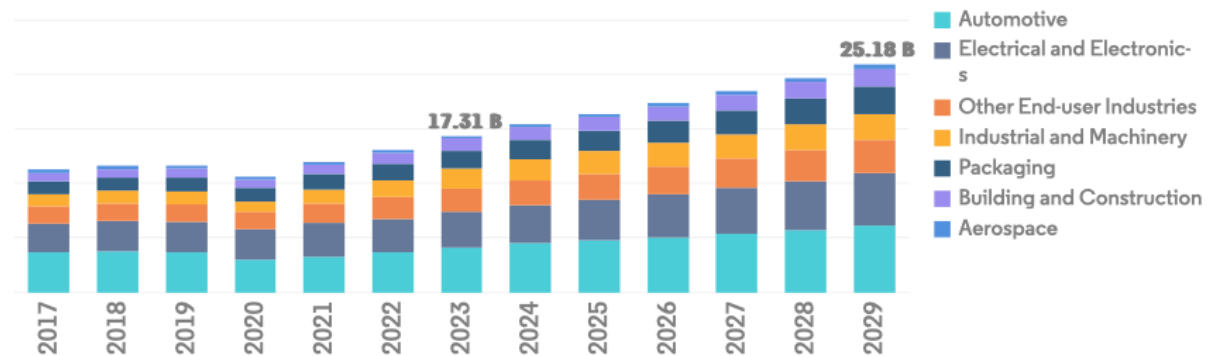
Nylon 6,6



◀ DUPONT ▶



Value of Polyamide (PA) Consumed by end user industry, USD, Global, 2017 - 2029

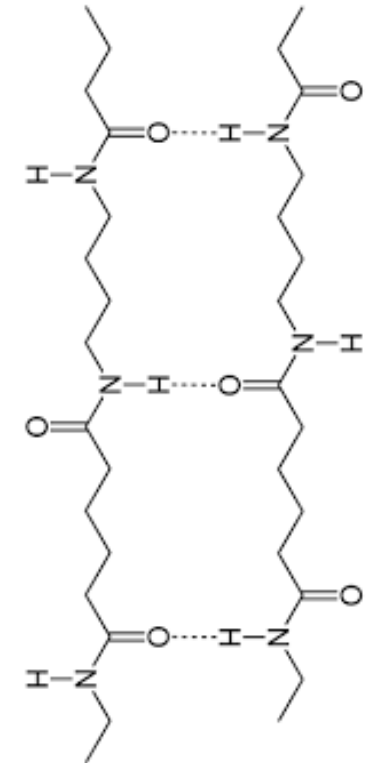
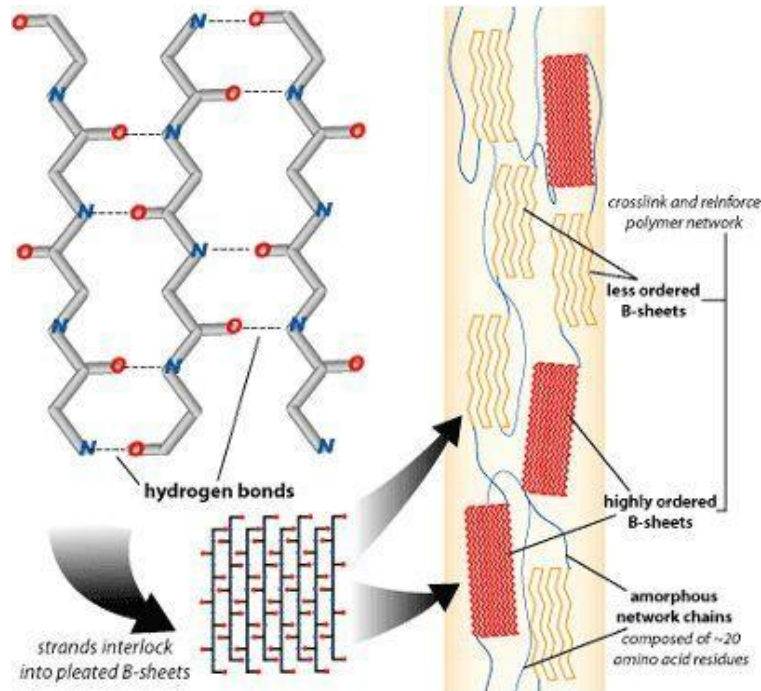


Source: Mordor Intelligence



L'Homme utilise les polymères depuis des millénaires !

Les polyamides synthétiques ne sont que des mimes simplifiés du modèle naturel (la soie)



Liaison-H dans Nylon 6,6



Le biomimétisme « moderne », au moins pour moi!

« *Le biomimétisme consiste à observer une feuille et à essayer de trouver comment fabriquer une meilleure cellule solaire. »*



Physics Nobel Price 1965

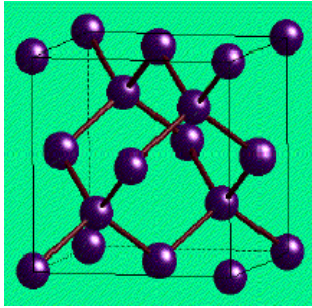
*La célèbre phrase de Richard Feynman
“what I cannot create, I do not understand”
« ce que je ne peux pas créer, je ne le comprends pas ».*

S. Hawking, *The Universe in a Nutshell*, Bantam Books, New York, 2001.



Janine Benyus, 1997; asknature.org

Comment le vivant crée des matériaux fonctionnels?



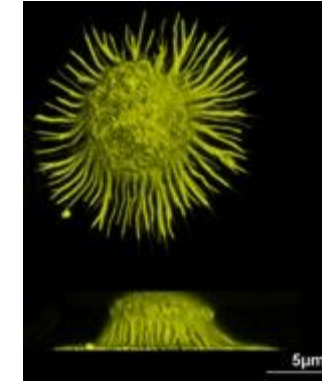
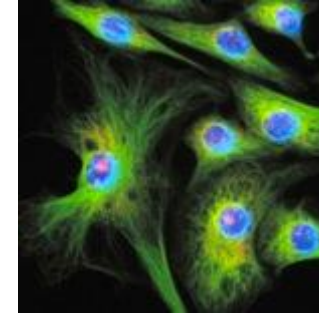
Diamond

Le réseau diamant
avec un seul
type d'atome



- dureté du **diamant** : grande cohésion et énergie de liaison entre atomes de carbone très élevée : $E(\text{C-C})_{\text{diamant}} = 360 \text{ kJ / mol.}$
- structure **cubique face centrées**, où chaque carbone de la maille se trouve entourée de quatre atomes de carbone selon un tétraèdre.

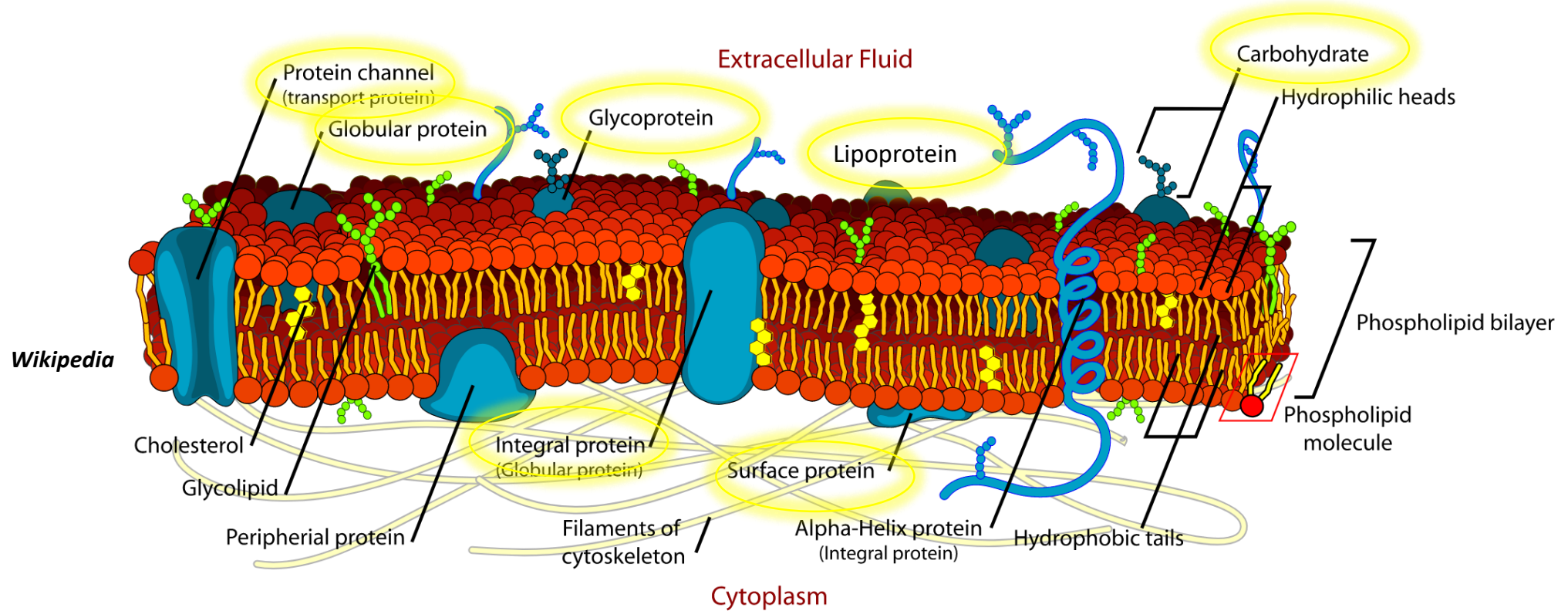
- malgré son coût élevé, **matériau peu intelligent**
- **1 échelle d'organisation** (celle de l'atome) → le même jusqu'à l'échelle macroscopique



- **cellule vivante** : système complexe et rôle important
- **diverses échelles d'organisation**
- phénomènes d'**auto-association** et de **reconnaissance** des « briques élémentaires »
- **système très intelligent** avec un rôle prédéterminé

**Auto-assemblages hiérarchisés multi-composants, multi-échelles
+ Dynamique, faible énergie, réversible, recyclage...**

La structure d'une membrane cellulaire



60% de lipides + 40% de polymères



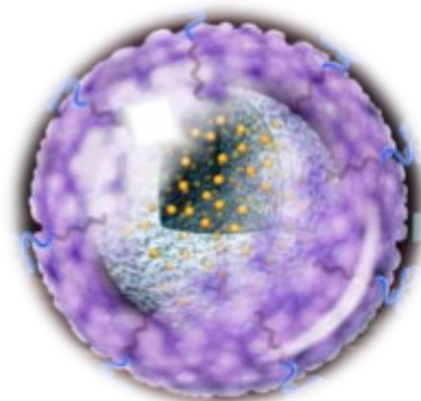
Biomimétisme d'éléments individuels à des "systèmes" *Quelques exemples*

➡ Des polymères biomimétiques (protéines, glycoprotéines, glycolipides) aux nanoparticules et émulsions bioactives

➡ Échafaudage biomimétique pour la bio-impression et la médecine régénérative

➡ Mimes de cellules

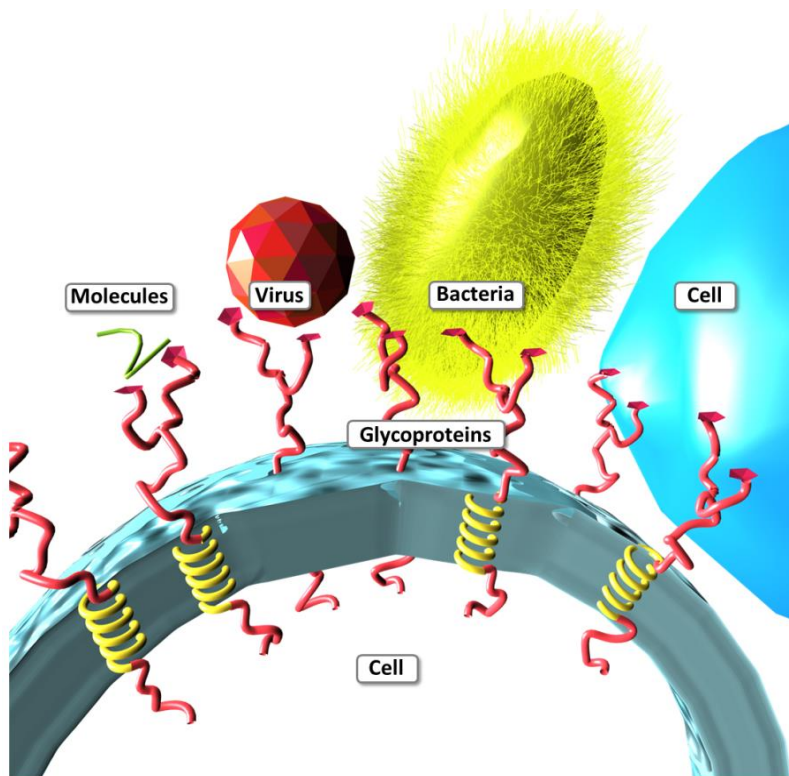
Des glycoprotéines biomimétiques aux nanoparticules « auto-ciblantes » pour la délivrance de médicaments



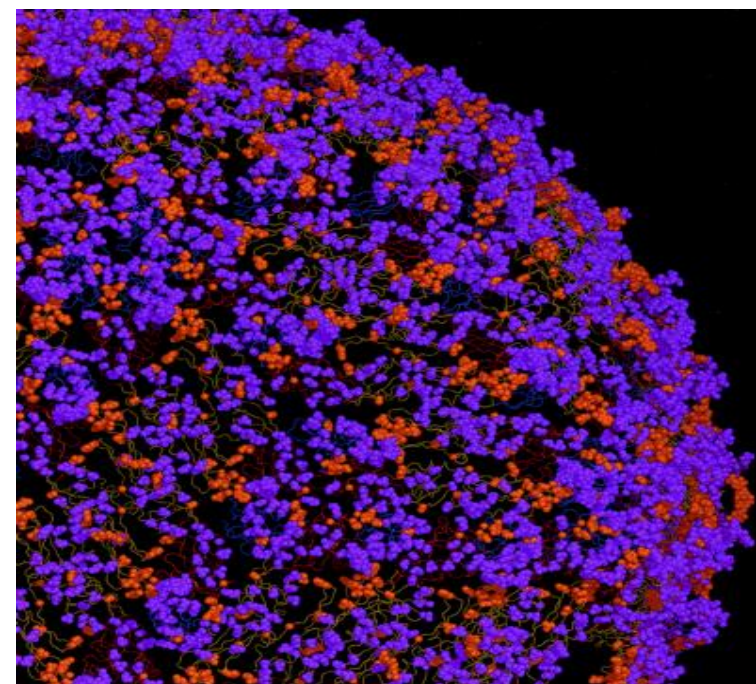
≈ 100 nm

Nanomedicine

Importance des glycoprotéines dans le monde du vivant



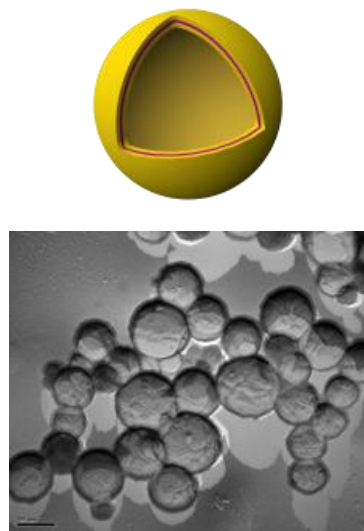
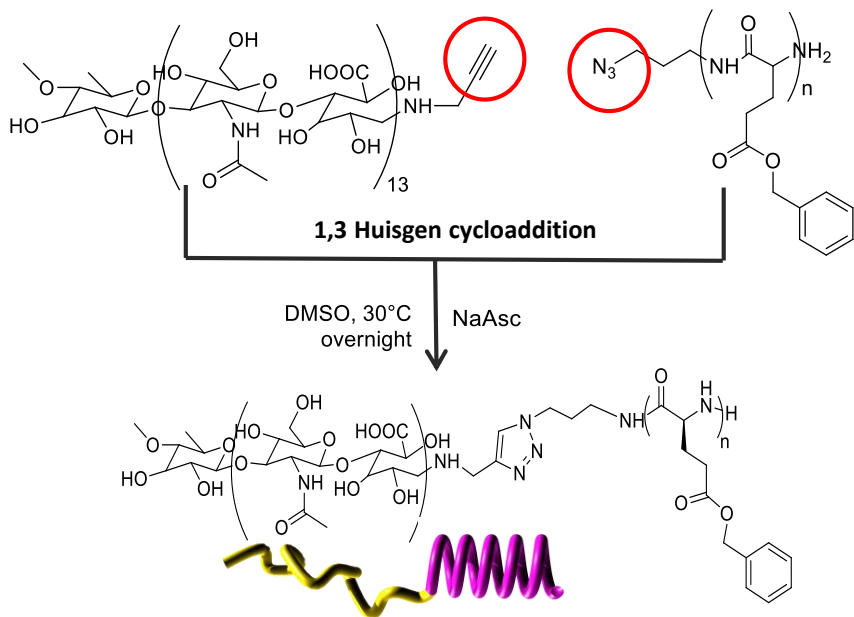
*Rôle majeur des glycanes en biologie
(signalisation, ciblage, motilité...)*



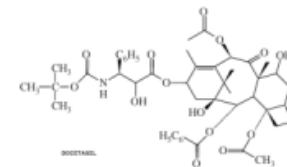
*3D-representation of glycoproteins at the
surface of dengue virus*



Polymersomes « auto-ciblants » - interactions multivalentes



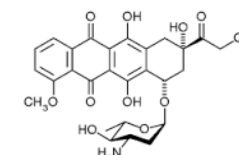
Docetaxel loading



$R_H=130nm$
loading=11wt%



Doxorubicin loading



$R_H=200nm$
loading=12wt%

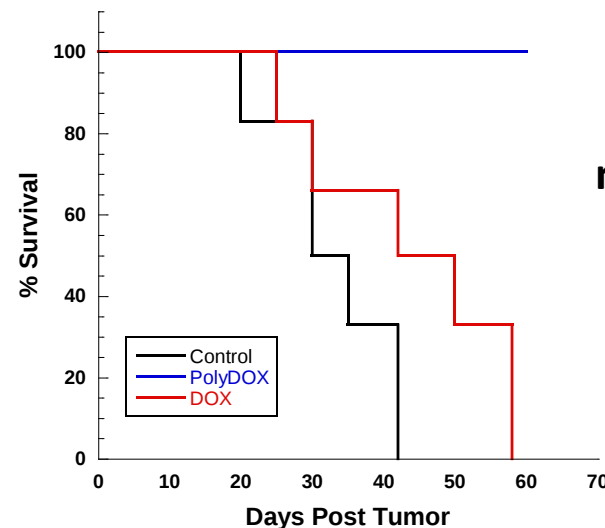
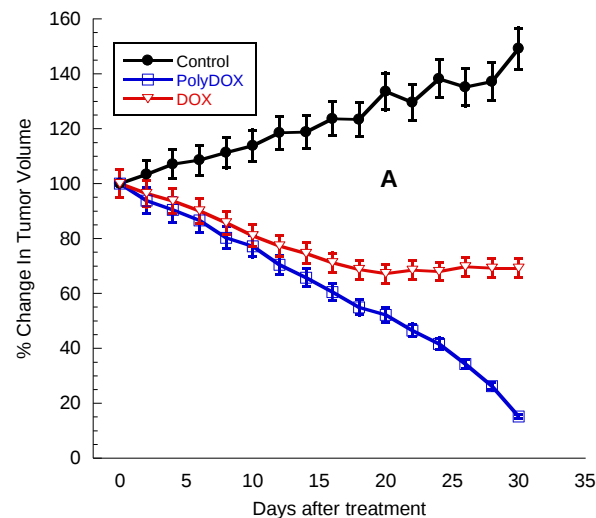


Nanoparticules bien définies à haute capacité d'encapsulation

Angew. Chem. 48, 2572 (2009)

Biomacromolecules 10, 2802 (2009)

Patent FR 2009/001263; WO 2010/049611 A1



Amélioration de l'efficacité des médicaments et diminution de la toxicité systémique

Biomaterials 31, 3882 (2010)

Nanomedicine NBM 4, 921-932 (2016)

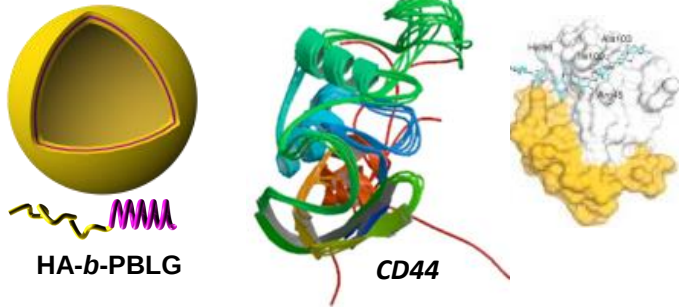
J. Control. Release 275, 117-128 (2018)



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Propriétés de ciblage des polymersomes HYA-b-PBLG (cancer du poumon)

*Interaction spécifique de l'acide
hyaluronique avec les glycoprotéines CD44*

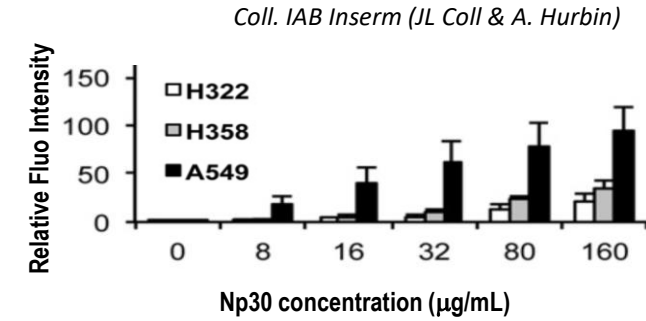
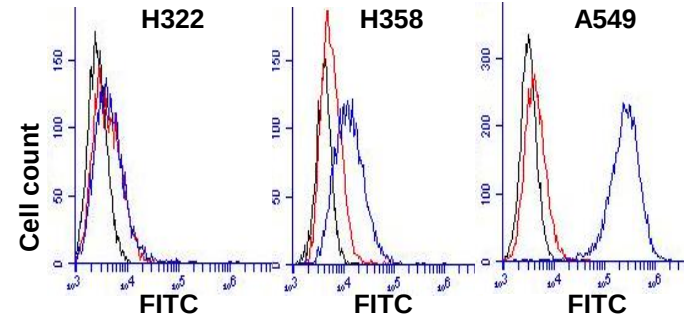


<http://www.ndm.ox.ac.uk/principal-investigators/researcher/david-jackson>

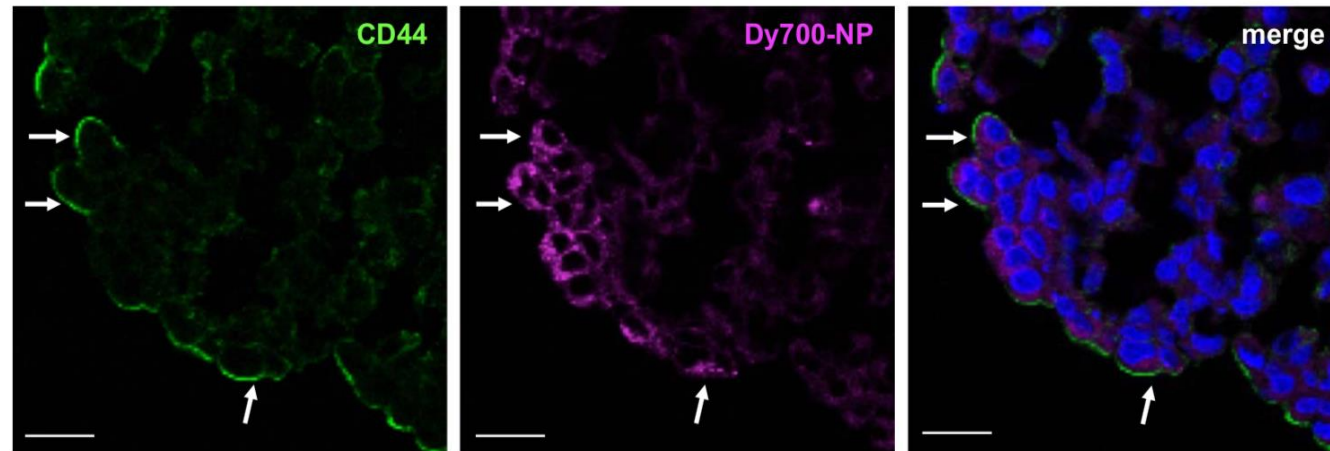
Biomacromolecules 10, 2802-2808 (2009)



Concept de polymersomes « auto-ciblants »



A549 spheroids



Internalisation sélective grâce à l'interaction CD44/HA

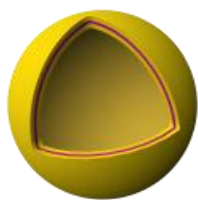
Nanomedicine NBM 4, 921-932 (2016)



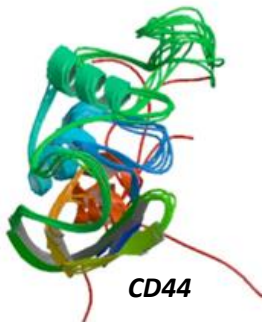
COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Propriétés de ciblage des polymersomes HYA-b-PBLG (cancer du poumon)

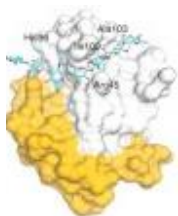
*Interaction spécifique de l'acide
hyaluronique avec les glycoprotéines CD44*



HA-b-PBLG

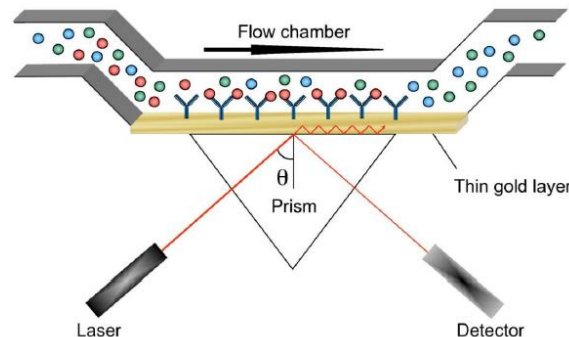


CD44



<http://www.ndm.ox.ac.uk/principal-investigators/researcher/david-jackson>

Biomacromolecules 10, 2802-2808 (2009)



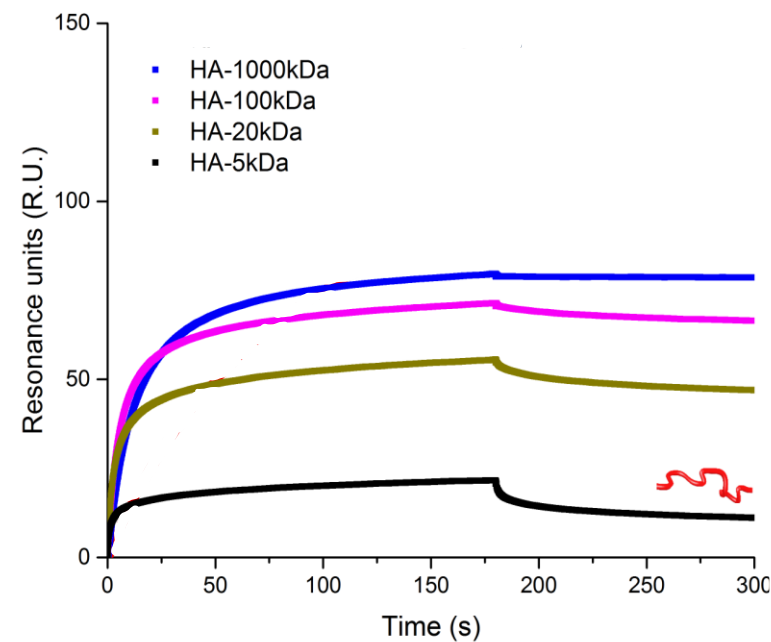
Analyse cinétique basée sur la SPR de l'interaction
de CD44 avec différentes tailles d'HA

de Dan Peer and coll. *Journal of Controlled
Release* 156 (2011) 231–23



Lucas Duan

L'ORÉAL



H. Duan et al. Sci. Rep. 8, 14730 (2018)

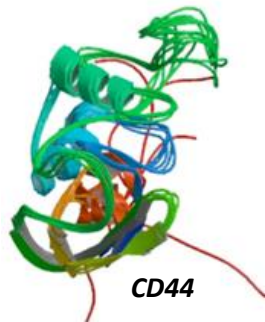
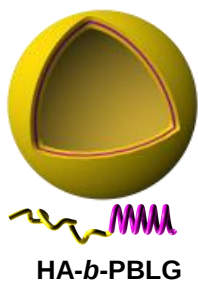
H. Duan et al. Angewandte Chemie 59 (32), 13591-13596 (2020)



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Propriétés de ciblage des polymersomes HYA-b-PBLG (cancer du poumon)

Interaction spécifique de l'acide hyaluronique avec les glycoprotéines CD44



<http://www.ndm.ox.ac.uk/principal-investigators/researcher/david-jackson>

Biomacromolecules 10, 2802-2808 (2009)

Laminarin & dectin-1

Sci. Rep. 8, 14730 (2018)

Galactose & Galectin-1

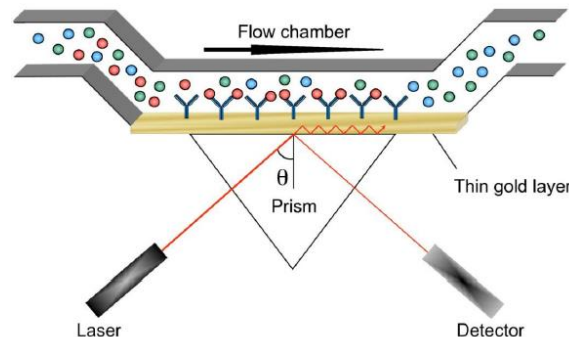
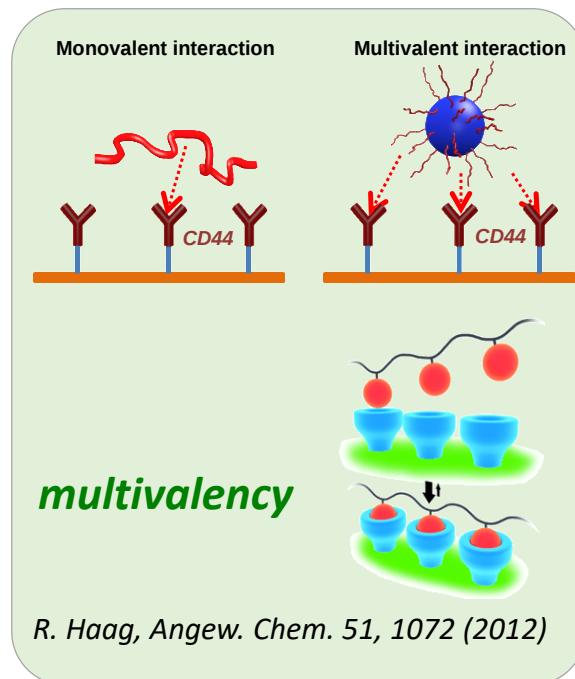
Chem. Commun. 52, 11251 (2016)

Hyaluronidase inhibition

Angew. Chem. 59, 13591 (2020)

Lectin binding and sorting

Biomacromolecules 22, 76 (2021)



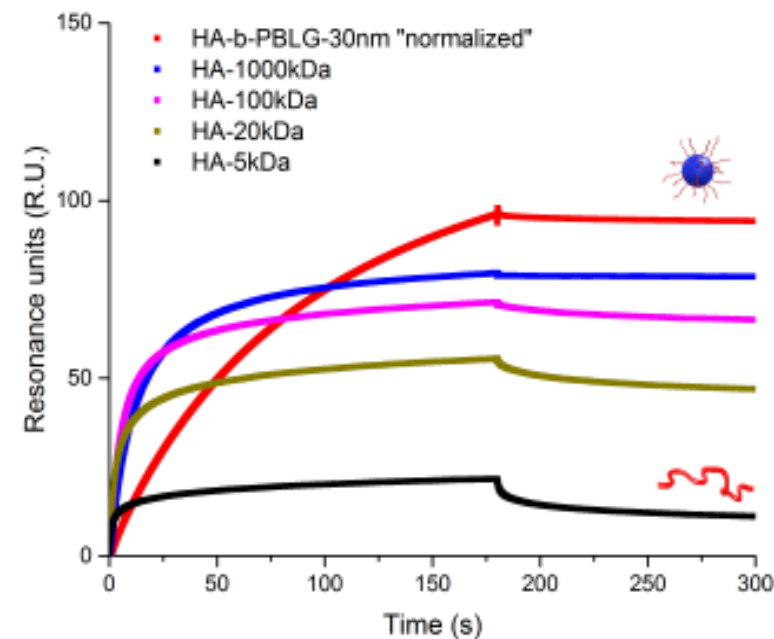
Analyse cinétique basée sur la SPR de l'interaction
de CD44 avec différentes tailles d'HA

de Dan Peer and coll. *Journal of Controlled
Release* 156 (2011) 231–23



Lucas Duan

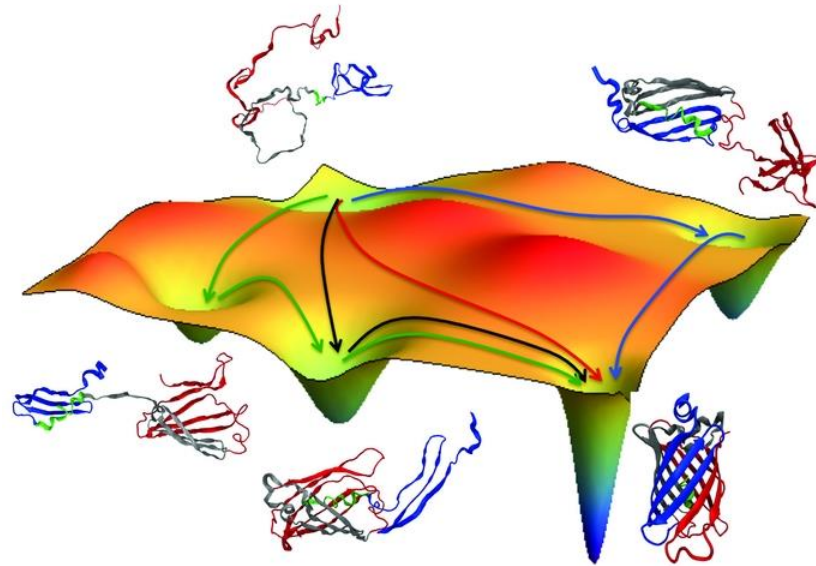
L'ORÉAL

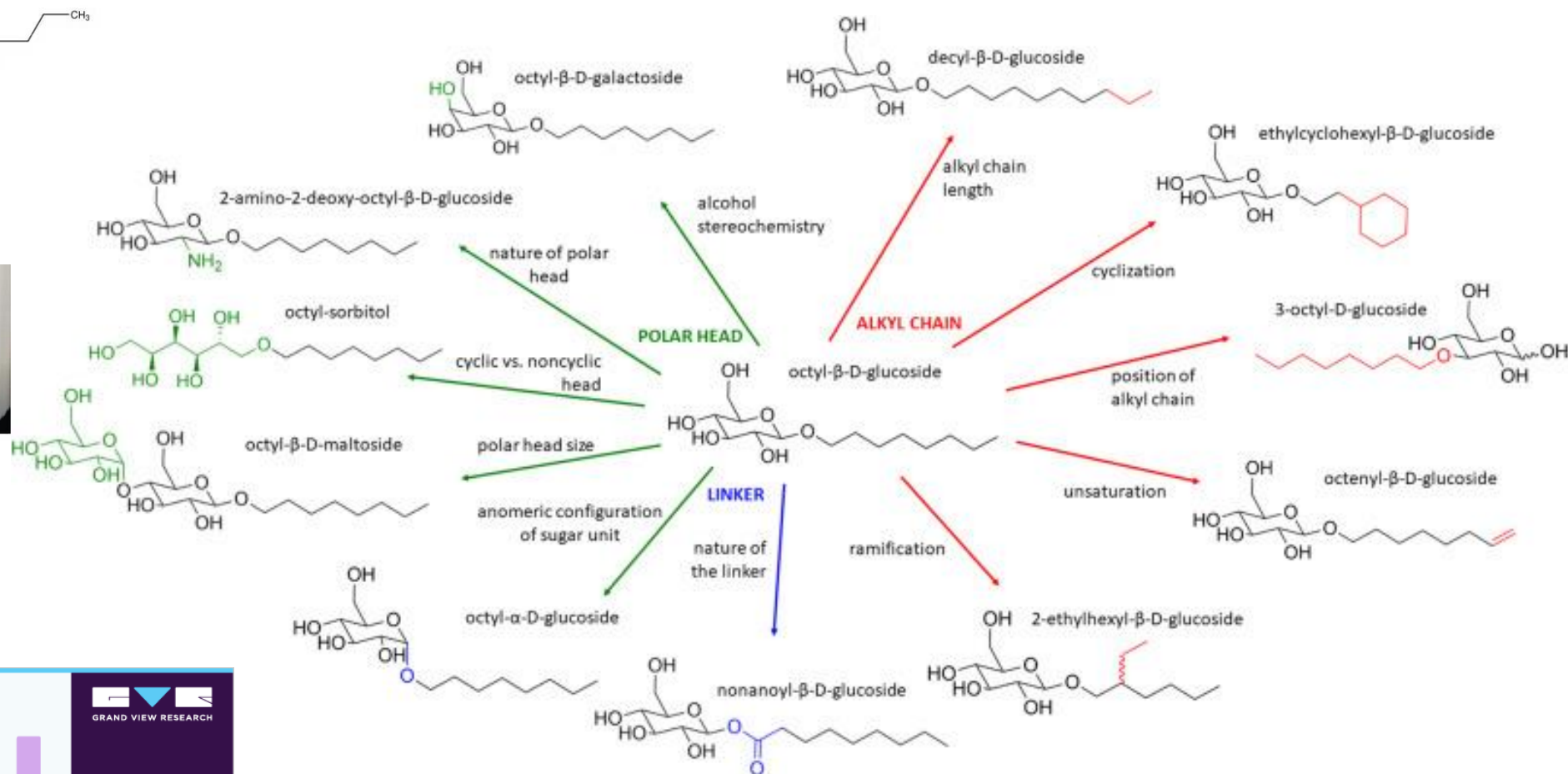
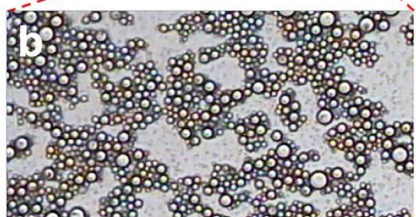
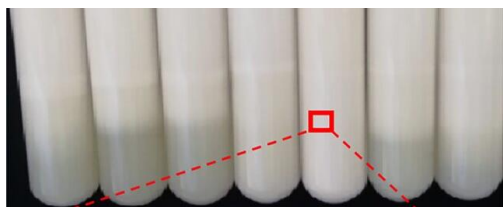
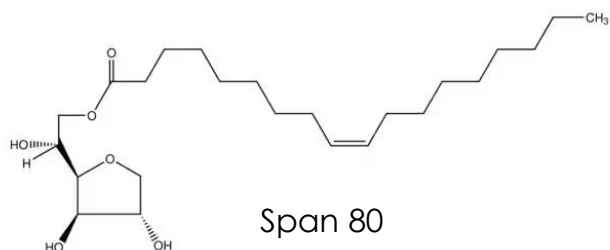


H. Duan et al. Sci. Rep. 8, 14730 (2018)

H. Duan et al. Angewandte Chemie 59 (32), 13591-13596 (2020)

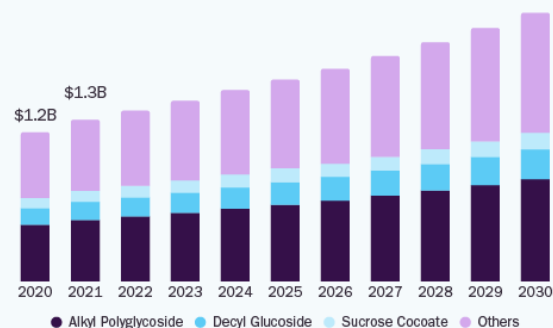
Vers des émulsions intelligentes : Agents de surface biomimétiques/bioactifs





U.S. Sugar-based Surfactants Market

size, by type, 2020 - 2030 (USD Billion)



GRAND VIEW RESEARCH

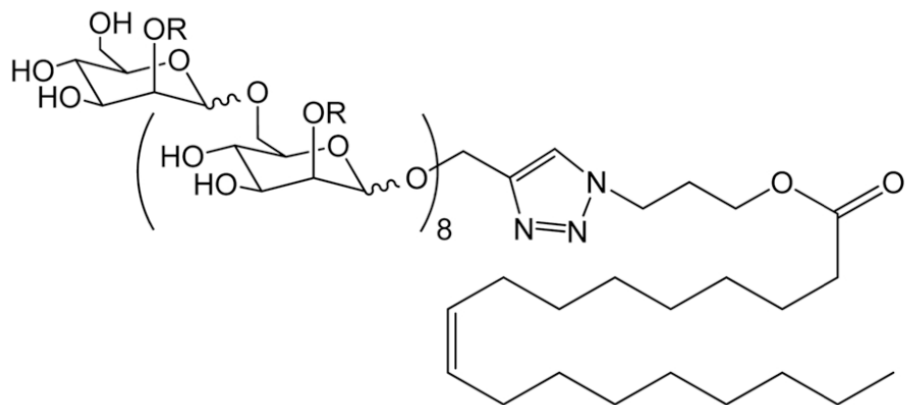
6.0%

U.S. Market CAGR,
2022 - 2030

Source:
www.grandviewresearch.com

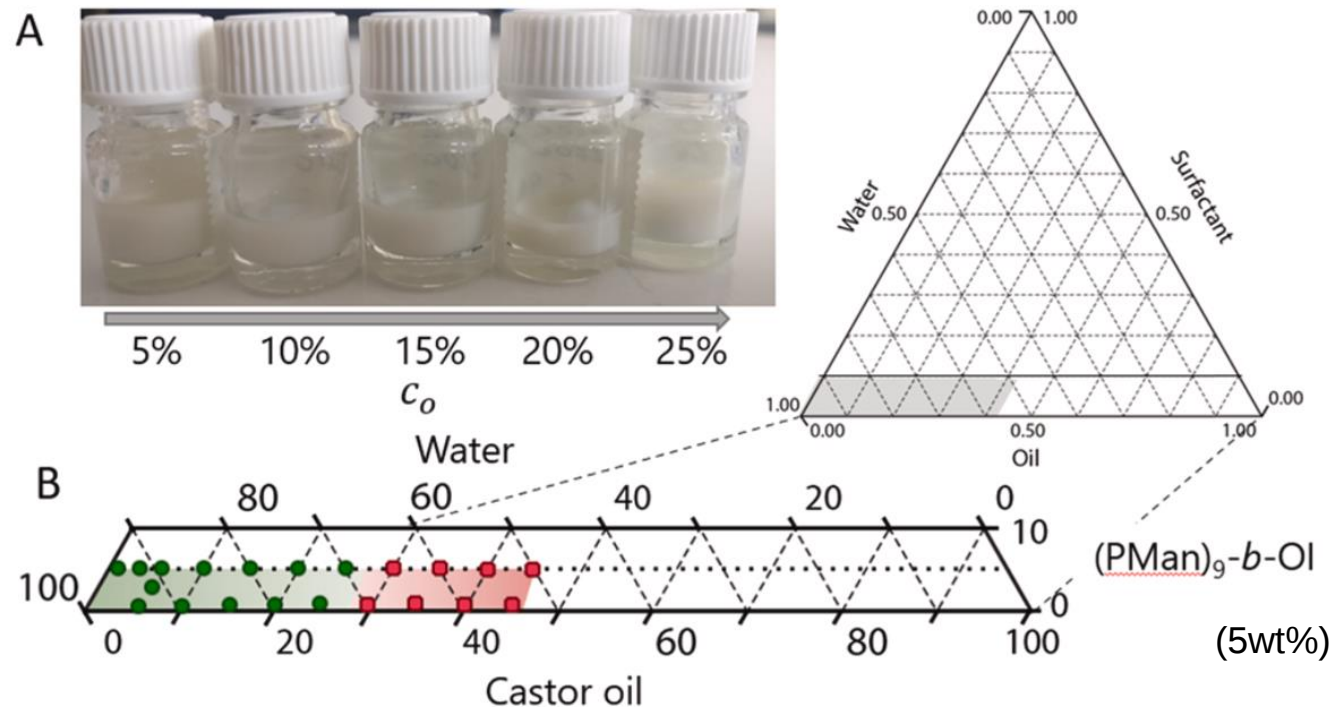
Advances in Colloid and Interface Science 270, 87-100 (2019)

Surfactants biomimétiques et bioactifs à base de polysaccharides



Oligo-mannose-b-acide oléique

(PMan)₉-b-OI



5/15/8 5/20/7 5/25/7

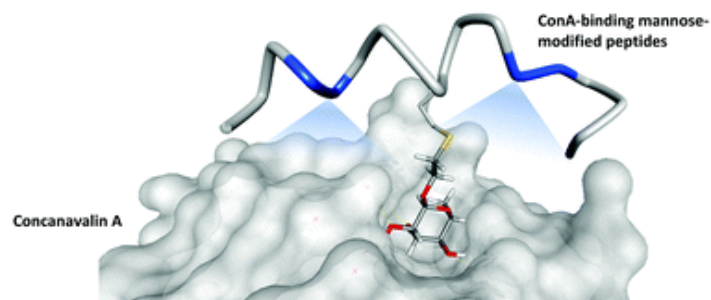
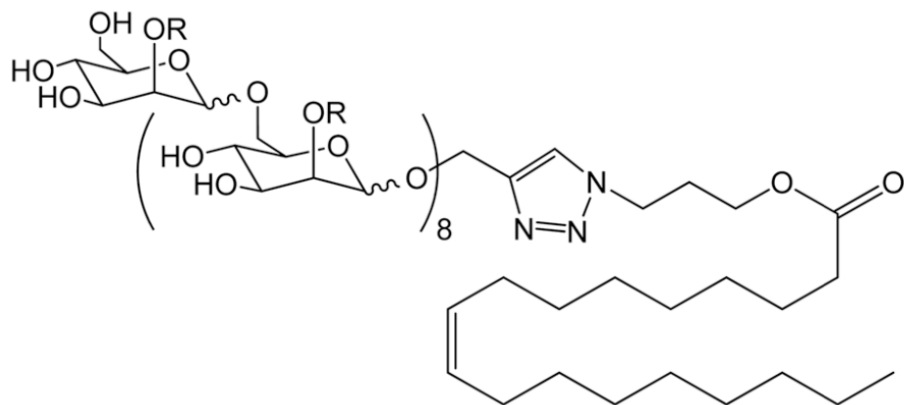


5/15/8 5/20/7 5/25/7

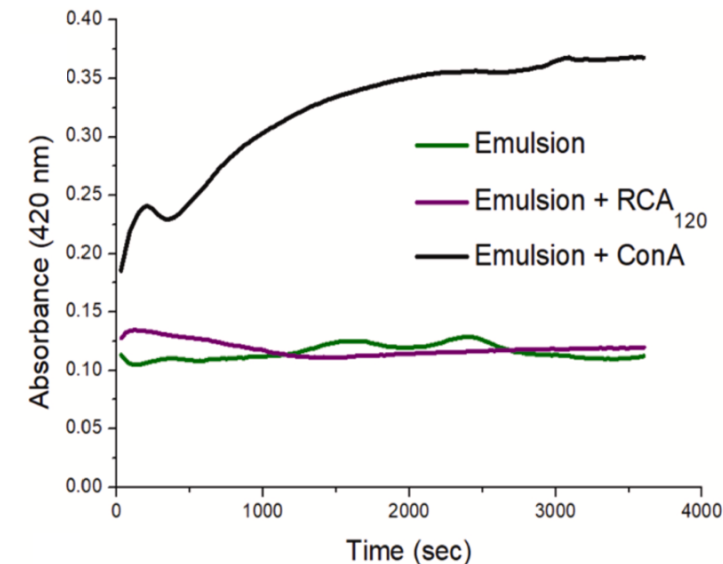


5/15/8 5/20/7 5/25/7

Average droplet size distribution of sunflower (●), soybean (●), and olive oil (●) (PMan)₉-b-OI/oil/PBS nanoemulsions at 37 °C with a c_s 5 wt%.

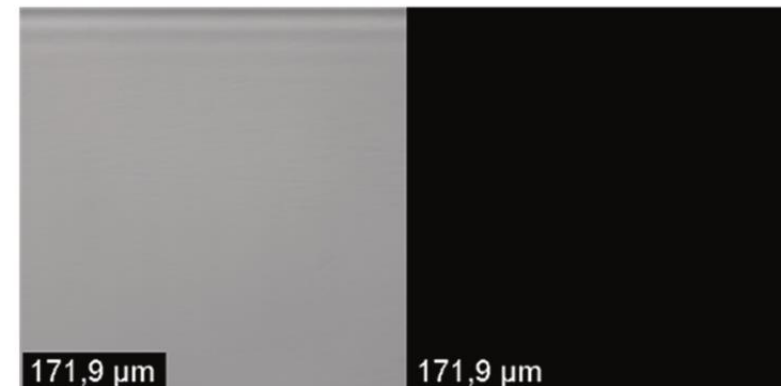
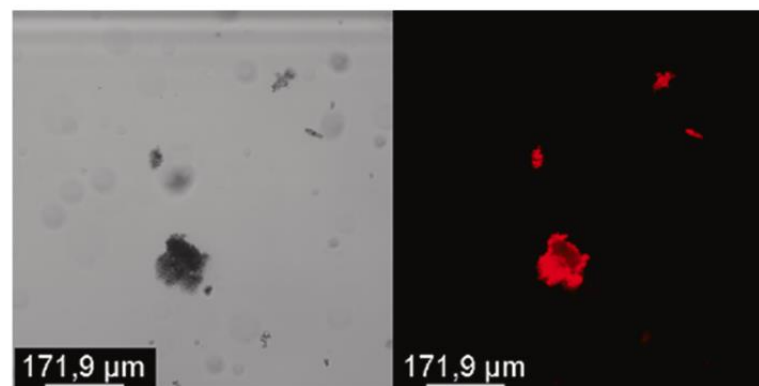


Mol. BioSyst., 2017, **13**, 2222-2225



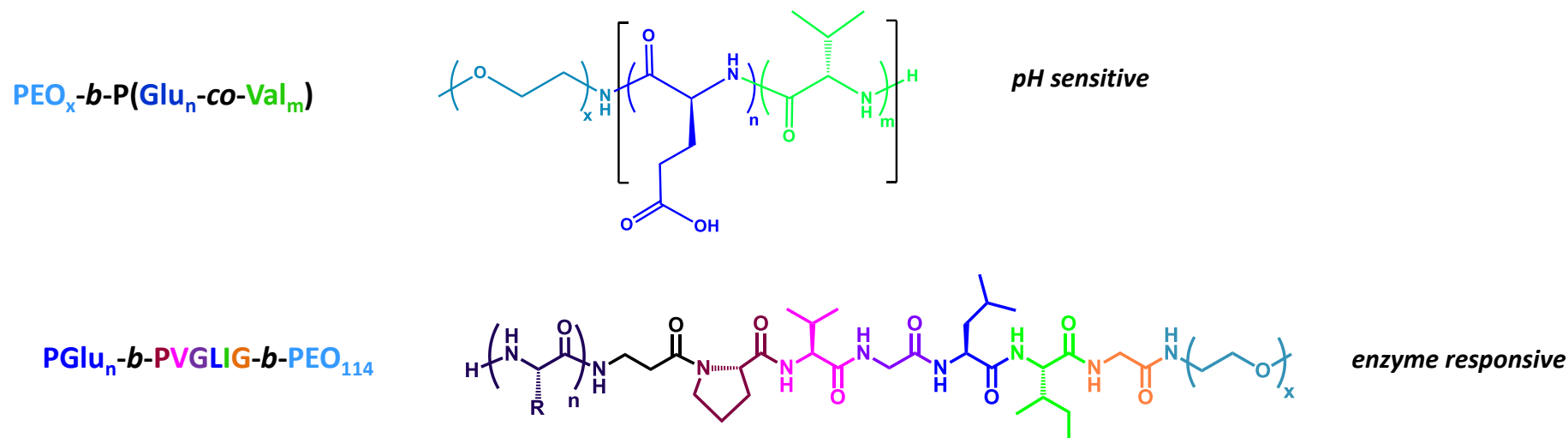
Oligo-mannose-b-acide oléique

(PMan)₉-b-OI



Emulsions stables et pouvant cibler un récepteur biologique

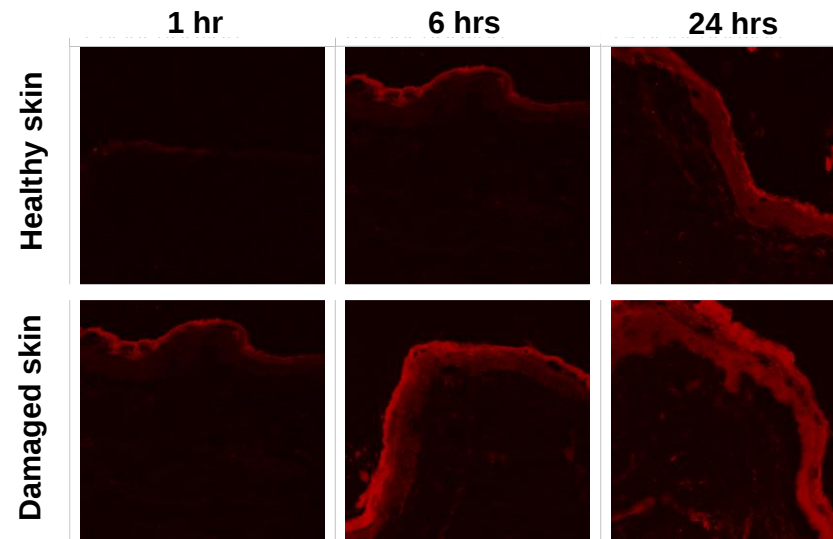
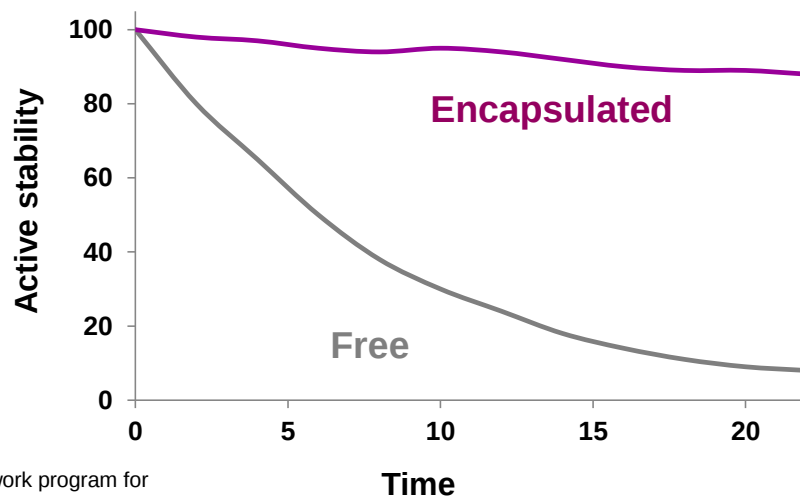
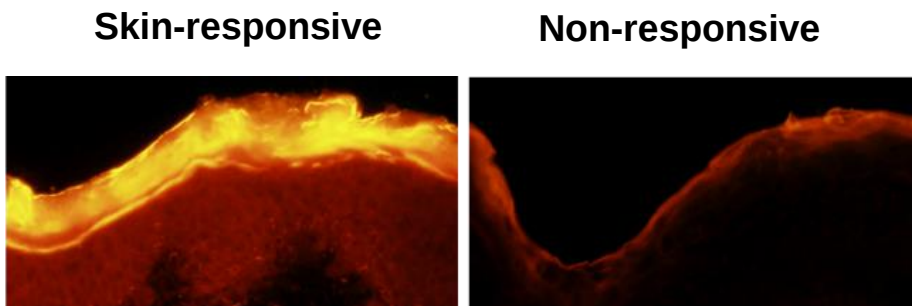
Conception de stabilisateurs d'émulsion à base de polypeptides avec des tensioactifs « intelligents »



Validation par INCI (International Nomenclature Cosmetics Ingredients)

PeptiSurf

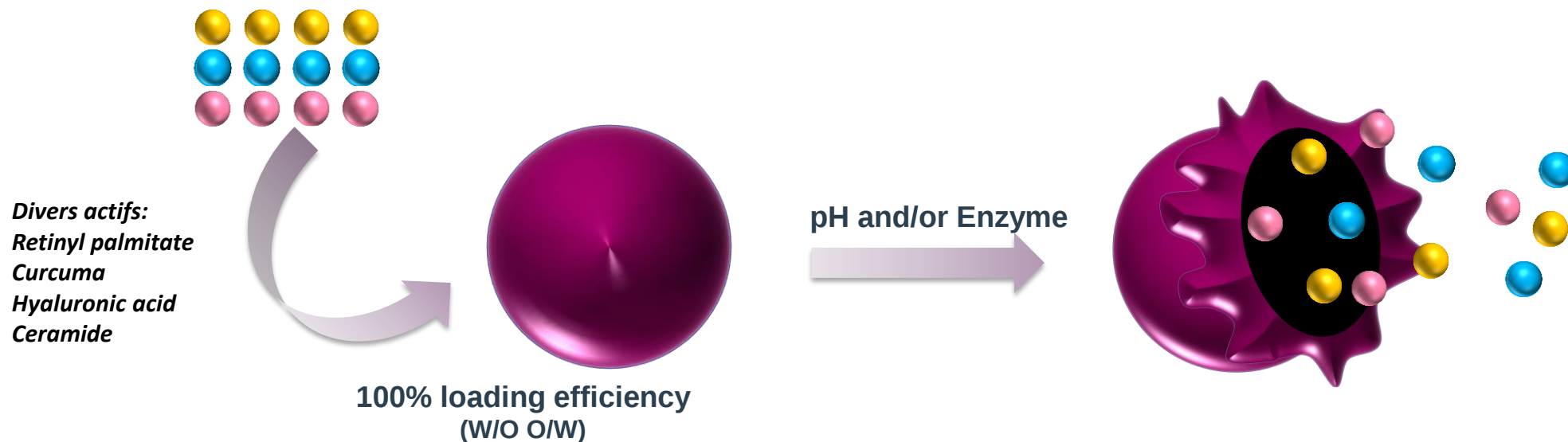
Surfactants « intelligents » biomimétiques à base de polypeptides



- ✓ Protection efficace des ingrédients
- ✓ Localisation précise de la substance active
- ✓ Délivrance plus rapide de la substance active

PeptiCaps is funded by EU framework program for research and innovation Horizon 2020 under grant agreement **686141**

Surfactants « intelligents » biomimétiques à base de polypeptides



Émulsions et capsules stables avec propriétés de libération à la demande (sensibles à la peau)

EMISSARY
Smart to Skin

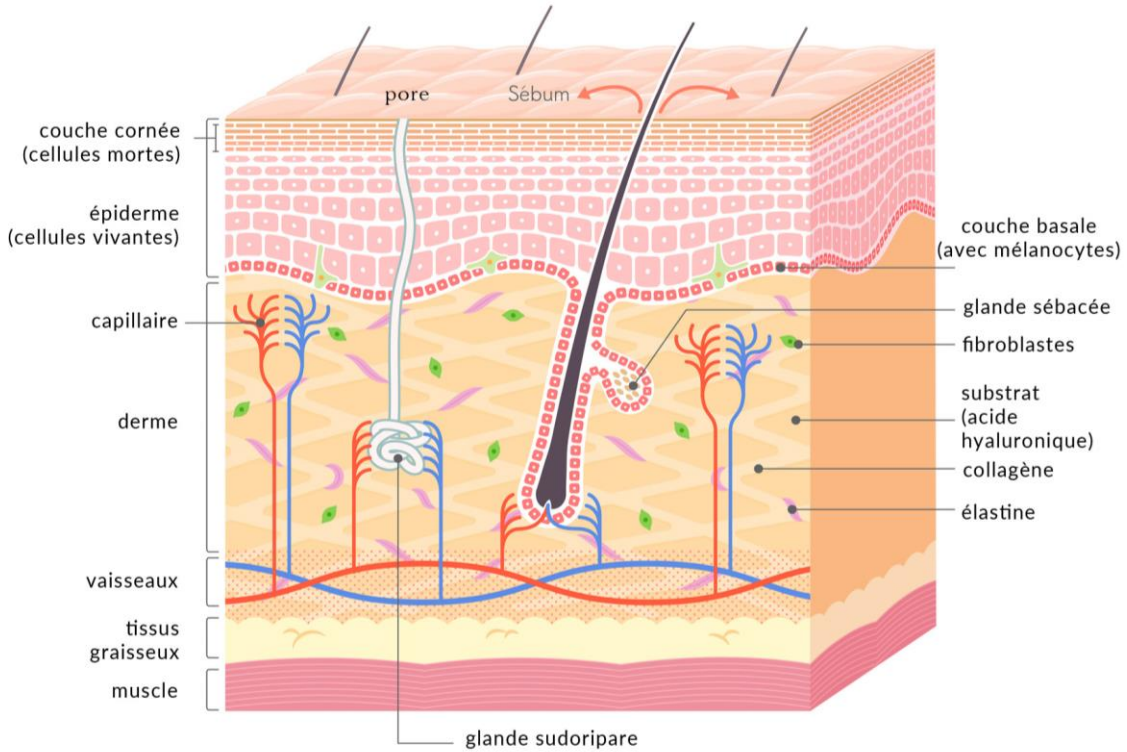
PeptiCaps is funded by EU framework program for research and innovation Horizon 2020 under grant agreement **686141**



Échafaudages protéiques biomimétiques pour la bio-impression et l'ingénierie tissulaire

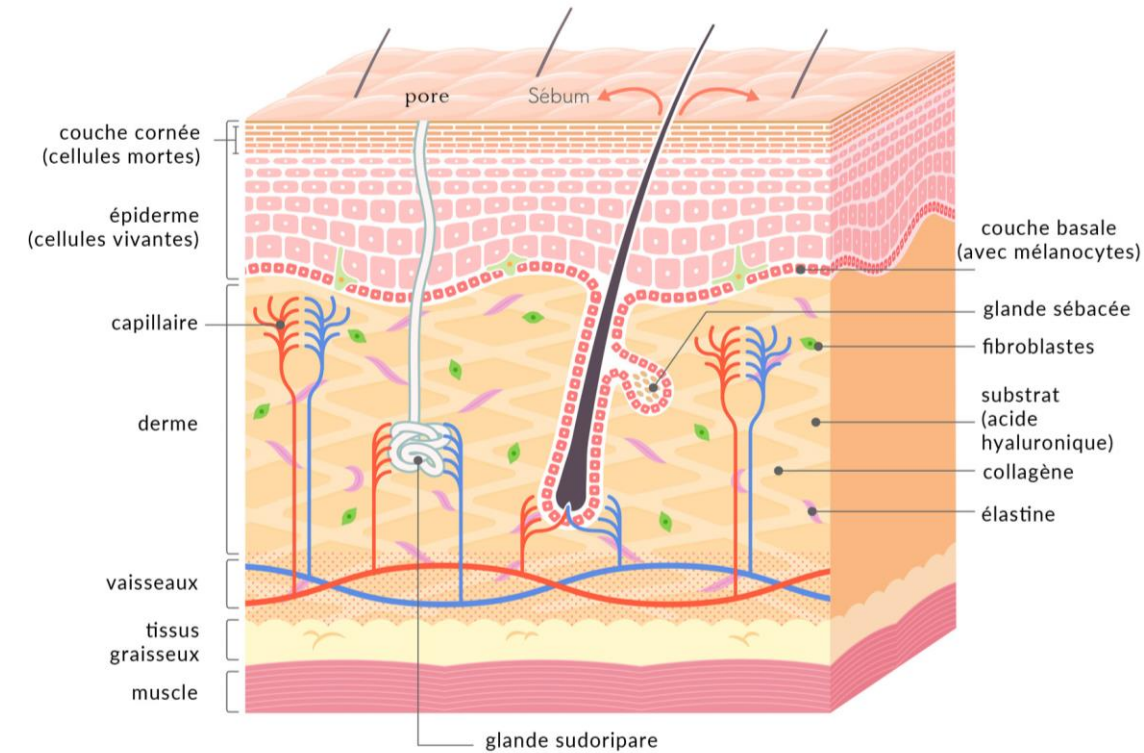


Les polypeptides mimant l'élastine (ELP) comme biomatériaux



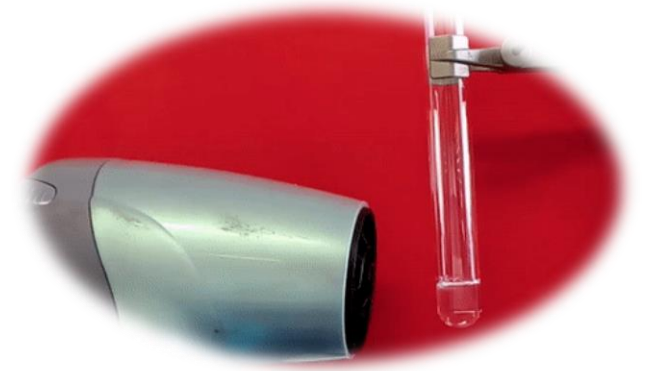
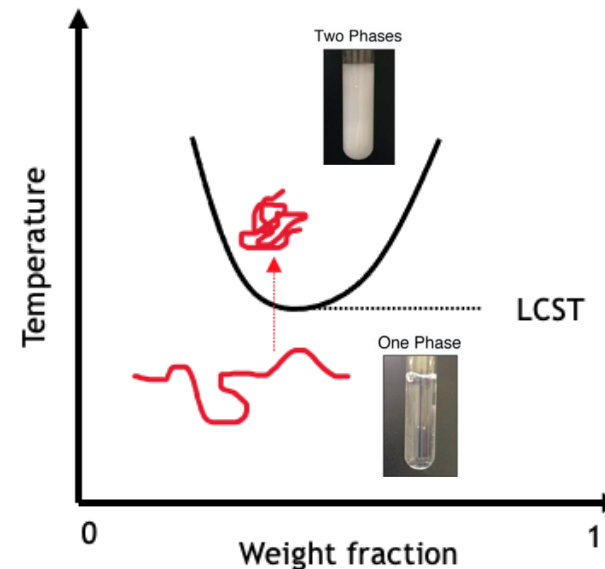
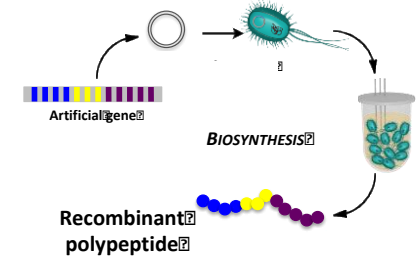
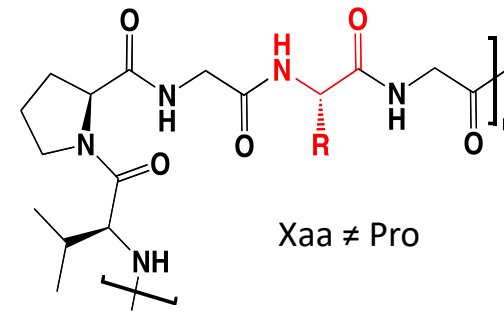


Les polypeptides mimant l'élastine (ELP) comme biomatériaux



Température de point de trouble (T_{cp})
Lower Critical Solution Temperature (LCST)

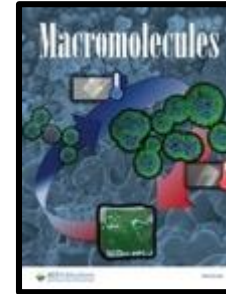
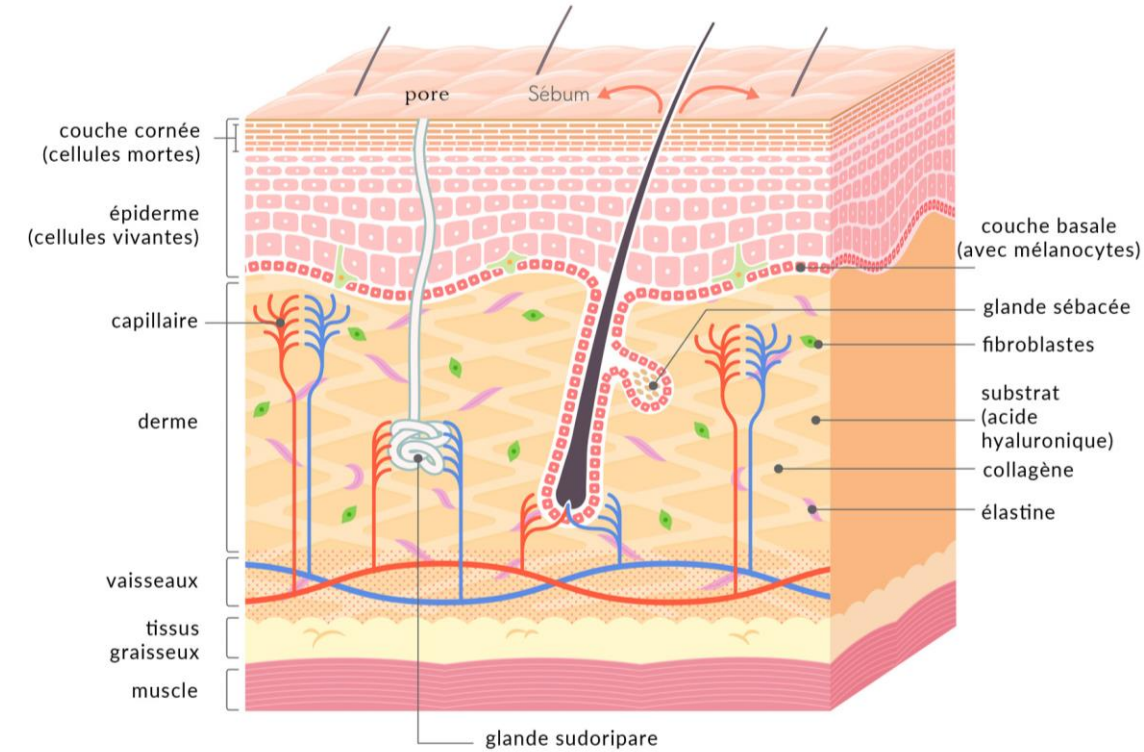
Recombinant Elastin-like polypeptides (ELPs)





COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

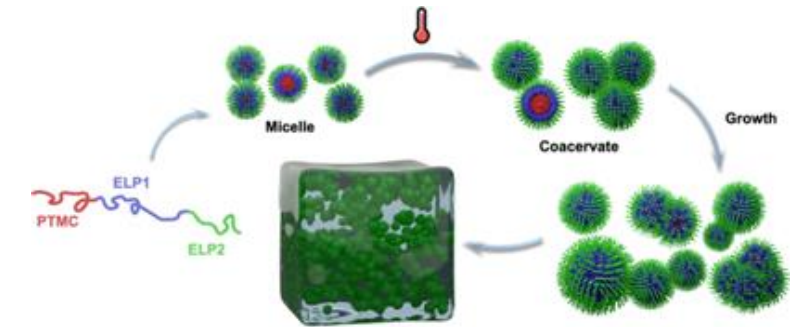
Les polypeptides mimant l'élastine (ELP) comme biomatériaux



Gels auto-assemblés pour la bio-impression

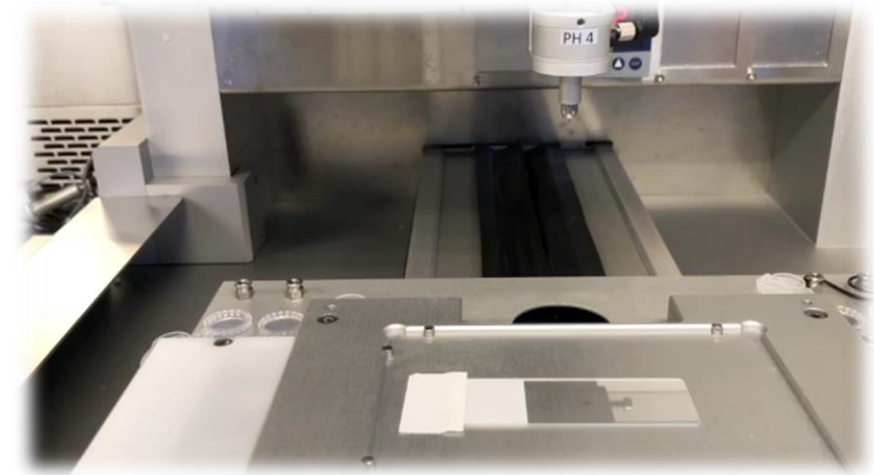
M. Dai et al. *Macromolecules* 54, 327 (2021)

M. Dai et al. *Biomacromolecules* 22, 4956 (2021)

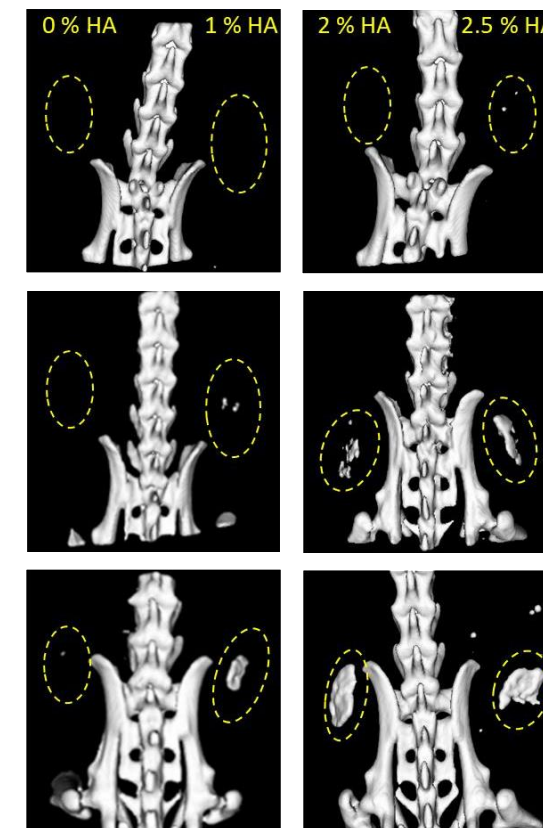
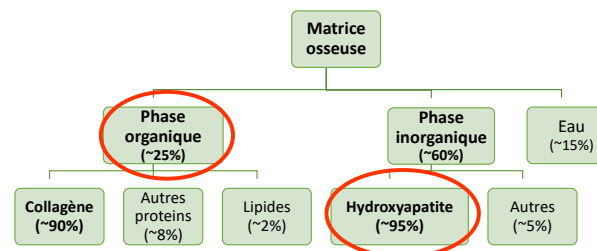
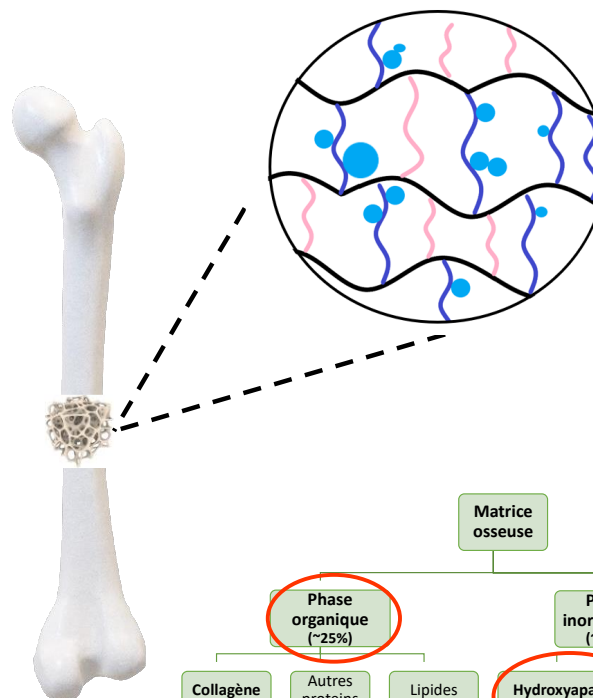
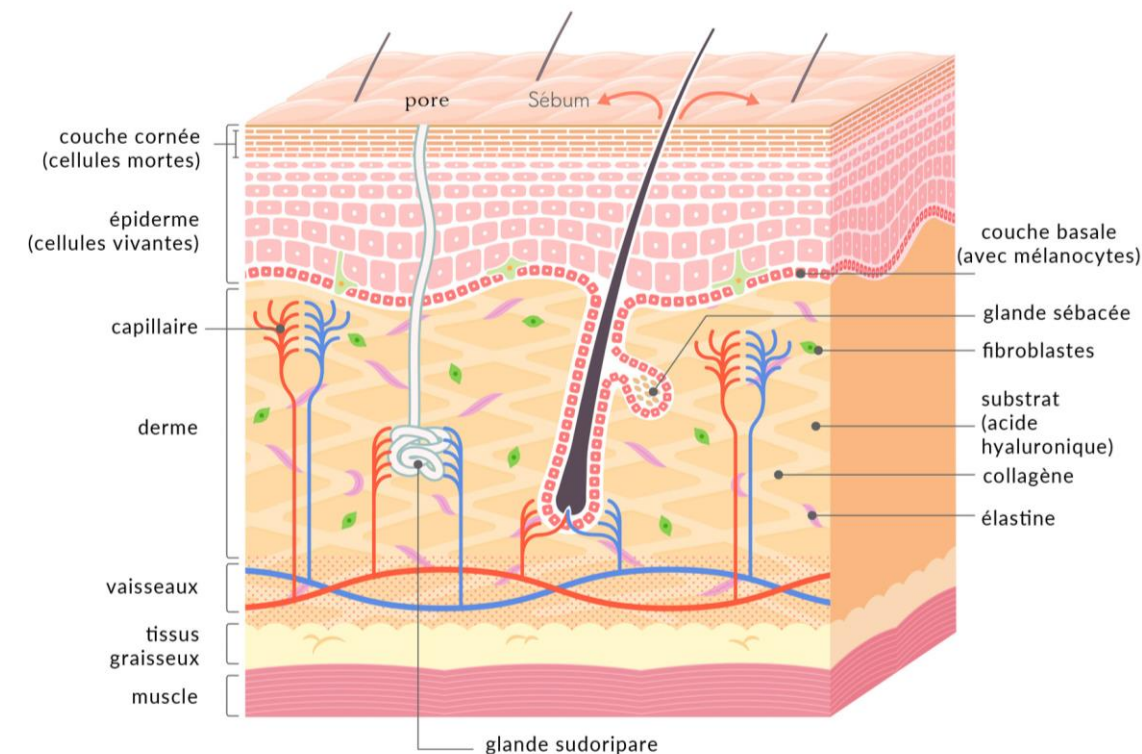


Michele Dai

L'ORÉAL
PARIS



Les polypeptides mimant l'élastine (ELP) comme biomatériaux



Régénération osseuse + vascularisation & innervation après
implantation sous-cutanée chez la souris



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

Peut-on mimer une cellule?

Les cellules, des réacteurs chimiques extraordinaires

Réplication et division

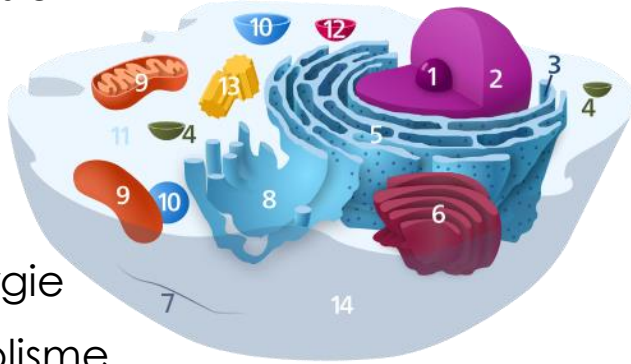
Barrière et transport

Migration et motilité

Production d'énergie

Métabolisme

Signalisation



Les cellules, des réacteurs chimiques extraordinaires

Capacité unique à effectuer des réactions (bio)chimiques « sur demande » contrôlées dans le temps et l'espace

Réplication et division

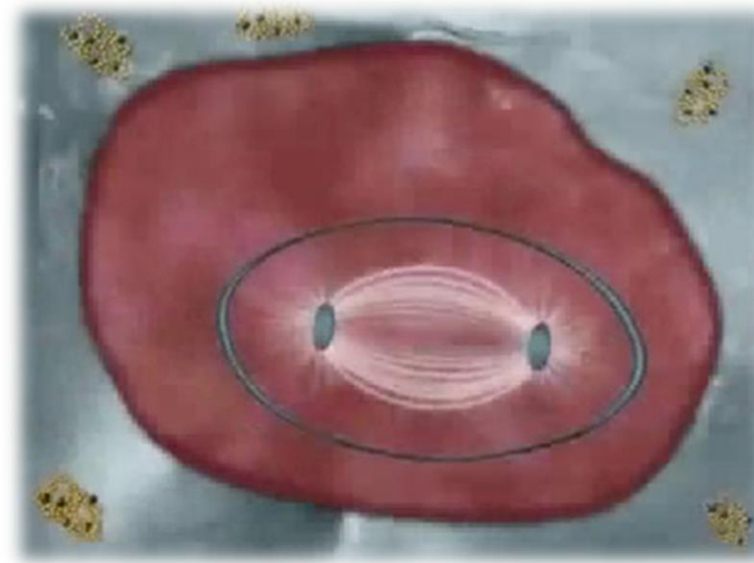
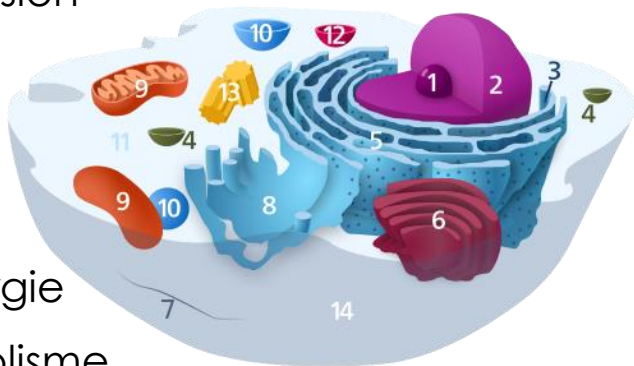
Barrière et transport

Migration et motilité

Production d'énergie

Métabolisme

Signalisation



Key challenges towards functional artificial cells design:

Compartmentalization

Membrane asymmetry

Control of reactant mixing (time, space, concentration)

Diffusion of species (reactants, products, in/out)

Intra/extra cell communication

Motility, chemotaxy

Polymer-based Artificial cells:

Complex structure: Nallani, Chern, Tomczak, Meier, Müller, Voit, Weitz, De Smedt, Kataoka, van Hest, Sun, Liu, Du, Hu, Lecommandoux,...

Nano-reactors: Meier, Pallivan, van Hest, Lecommandoux, Cornelissen, Nolte, Rowan, Nallani, Palivan, Le Duc, Vogel, Caruso, Weitz, Akiyoshi, Kataoka...

Peut-on concevoir des systèmes dynamiques, multi-échelles, multi-composants et multi-compartiments en tant que mimes de cellules ?

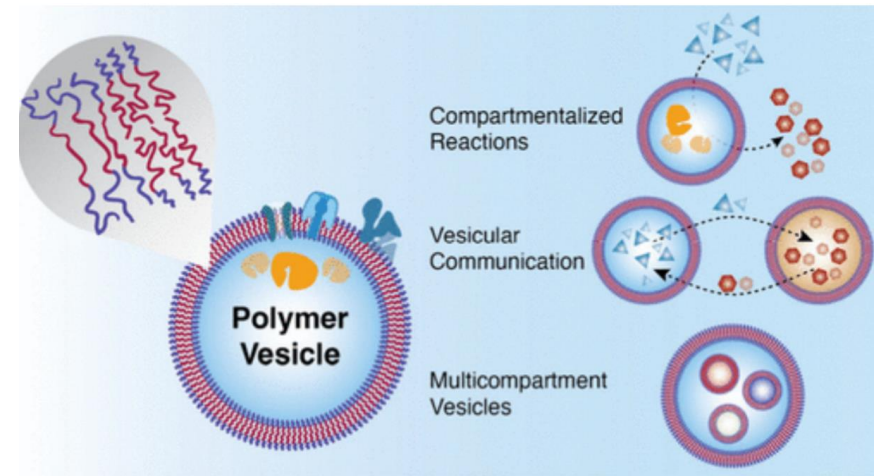
PERSPECTIVE | August 28, 2024

Advancing Artificial Cells with Functional Compartmentalized Polymeric Systems - In Honor of Wolfgang Meier

Cornelia G. Palivan*, Lukas Heuberger, Jens Gaitzsch, Brigitte Voit, Dietmar Appelhans, Barbara Borges Fernandes, Giuseppe Battaglia, Jianzhong Du, Loai Abdelmohsen, Jan C. M. van Hest, Jinming Hu, Shiyong Liu, Zhiyuan Zhong, Huanli Sun, Angela Mutschler, and Sebastien Lecommandoux*

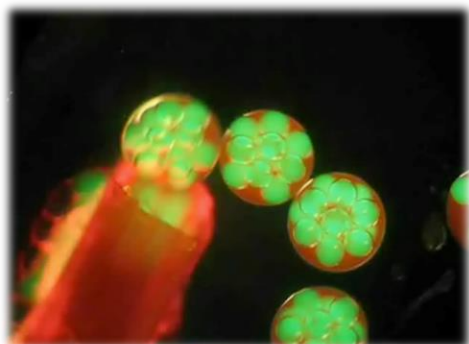
Biomacromolecules

Cite this: *Biomacromolecules* 2024, 25, 9, 5454–5467



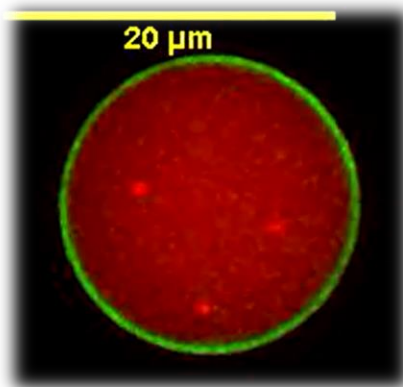


Vers un auto-assemblage « bottom-up » pour la construction de cellules et d'organelles artificielles



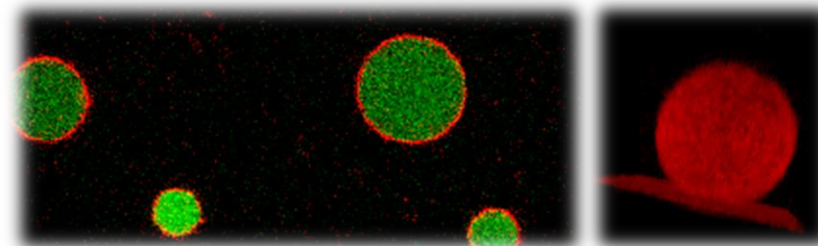
Microfluidic production

Langmuir 27, 9034–9042 (2011)
Angew. Chem. 132, 11121 (2020)



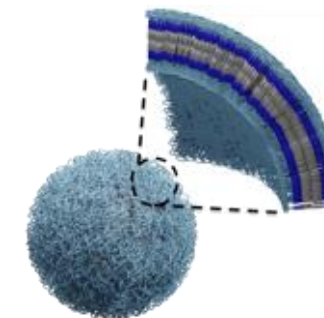
Compartmentalization

Langmuir 27, 9034 (2011)
Langmuir 28, 2035 (2012)
Angew. Chem. 51, 1173 (2012)
Chem. Soc. Rev. 42, 512 (2013)
Biomacromolecules 25, 4087 (2024)



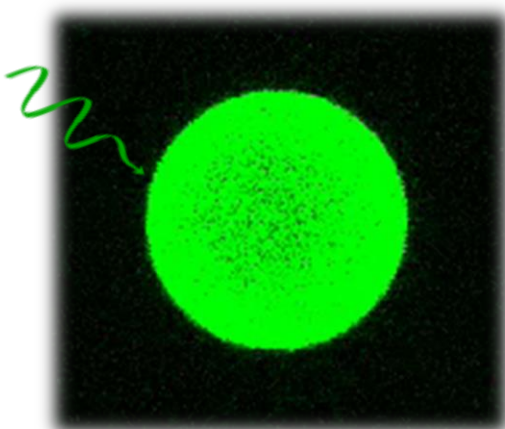
Asymmetric lipid/polymer vesicles

Adv. Science 5, 1700453 (2018)



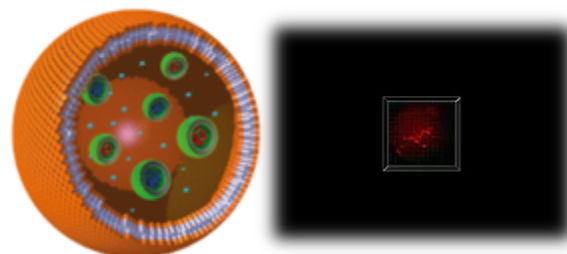
Lipo-proteinosomes

Angew. Chem. 133, 15163 (2021)



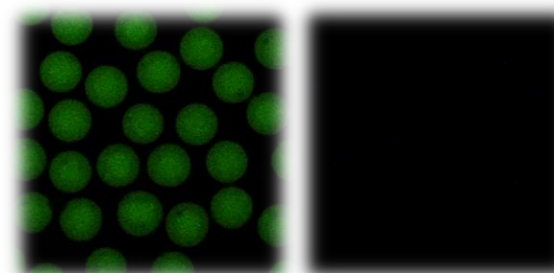
Vesicle rupture

Angew. Chem. 56, 1677-1677 (2017)
Langmuir 35, 8398-8403 (2019)



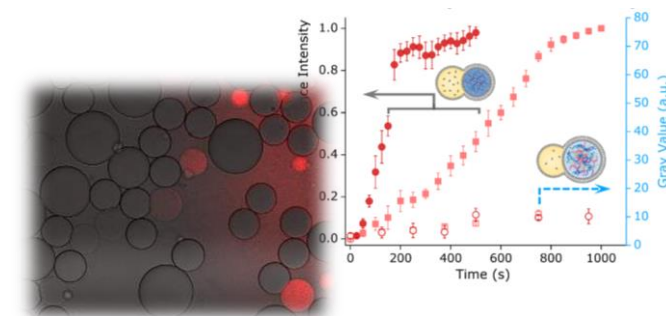
Cascade bioreactions in artificial cells

Angew. Chem. 53, 146 (2014)



Dynamic spatial confinement of IDPs

Angew. Chem. 132, 11121 (2020)
Adv. Science 2102508 (2021)



Biocatalytic reaction in biomimetic cell coacervates

Advanced Materials, e202300511 (2023)

Lecommandoux and coll. Chem. Soc. Rev. 42, 512 (2013);
Biomacromolecules 25, 5454-5467 (2024)

Biomimétisme et bio-inspiration représentent une source d'inspiration et de pensée

Mimes « simples » : structure, architecture, forme, activité

Mimes « complexes » : multi-composants, multi-échelle, dynamique

Chimie bio-inspirée (médicaments analogues de la quinine; Bernard Meunier)

Systèmes biomimétiques/bio-inspirés (inter/pluridisciplinarité)

Au-delà, systèmes bio-hybrides et bioniques (futur)



MERCI



COLLÈGE
DE FRANCE
— 1530 —



Lab retreat, May 2024