

RENTRÉE 2020

RENSEIGNEMENTS ET RÉSUMÉ DU PROJET

Unité (intitulé - code) : ITODYS UMR 7086

Titre du projet (2 lignes max.) : Interactions de Carbon dots avec leur(s)cible(s) biologique(s) : apport de la physicochimie dans la compréhension de ce phénomène.

Mots clés (4 maxi.) : Carbon dots, reconnaissance, interaction.

Discipline : *Nanochimie et matériaux*

Directeur de thèse (HDR obligatoire, préciser la fonction) : Mme Nawal SERRADJI

Equipe encadrante et intégration du projet dans le cadre de collaborations

Nawal Serradji (MCF HDR, directrice de thèse) et *Guillaume Anquetin* (MCF ITODYS, co-encadrant) assureront l'encadrement de cette thèse en terme de synthèse organique, de synthèse des nanoparticules et de fonctionnalisation, ainsi que de la caractérisation des nano-objets et de l'étude leur interaction avec le récepteur cellulaire visé. Ils s'appuieront sur l'expertise et l'ensemble des techniques disponibles au laboratoire ITODYS, notamment au sein de l'équipe « Ingénierie des Molécules et des Matériaux » (« I2M », *Souad Ammar, Fayna Mammeri, Thanh Ha Duong*), spécialistes des nanomatériaux. Les nano-objets obtenus seront, par ailleurs, valorisés en partenariat avec les collègues biologistes *Patrick Plésiat* (CNR Résistance aux Antibiotiques, Besançon), *Åsa Gylfe* (Umeå, Suède) et *Daniele Castagnolo* (King's College, Grande Bretagne).

Résumé du projet (10 lignes max, ce résumé servira à la mise en ligne) :

Les Carbon dots présentent de nombreux avantages (taille, luminescence, biocompatibilité et fonctionnalisation) et sont utilisés dans plusieurs domaines, notamment en biologie (détection, imagerie, délivrance médicamenteuse). Toutefois, la caractérisation de la structure fine de ces édifices nanoparticulaires et les mécanismes sous-jacents de reconnaissance de ces objets par leur(s) cible(s) biologique(s) sont peu décrits. Nous aborderons ces phénomènes d'interactions du point de vue physicochimique pour les caractériser et proposerons de nouvelles nanoparticules valorisables dans le domaine médical. L'équipe d'accueil « Ingénierie des Molécules et Matériaux » de l'ITODYS possède, à la fois, l'expertise nécessaire à la synthèse, la manipulation et la caractérisation de ces nanomatériaux et à la synthèse de molécules à potentialité pharmaceutique. Elle dispose aussi d'un large réseau de collaborateurs permettant de mener à bien cette recherche interdisciplinaire.

DESCRIPTION DÉTAILLÉE (2 PAGES MAXIMUM AU TOTAL)

Placer le sujet de thèse dans un contexte scientifique général. Préciser le positionnement du laboratoire dans ce contexte.

La littérature décrit l'obtention de nanoparticules (NP) luminescentes, appelées Carbon dots (C-dots), après carbonisation de matière première organique [1]. Leurs propriétés optiques exceptionnelles [1] et leur non-toxicité [2] ont rapidement propulsé ces C-dots au premier plan des nanobiotechnologies. Ils sont aujourd'hui proposés, entre autre, comme outils diagnostiques [3-5] ou thérapeutiques [6].

Préparés à partir de molécules biologiquement actives, ces C-dots semblent présenter des activités similaires à celles des composés organiques dont ils sont issus [7-9] ; leurs mécanismes d'action ne sont cependant pas totalement élucidés.

A l'appui des techniques disponibles au laboratoire, le sujet proposé tentera d'apporter un éclairage sur le mode d'interaction de ces nano-objets avec une cible cellulaire, utilisée sous la forme d'une macromolécule-modèle. Pour cela une approche expérimentale, alliant synthèse et fonctionnalisation des objets, caractérisation fine et valorisation en biologie, sera mise en place afin de mieux comprendre les paramètres influençant cette reconnaissance C-dots/cible.

Le porteur de projet a une expertise dans le développement de molécules à forte potentialité biologique [10] et ses collaborations (inter)nationales (P. Plésiat, Besançon ; Å. Gylfe, Umeå, Suède ; D. Castagnolo, King's College, Angleterre), dans la problématique des antibactériens, permettront une valorisation des C-dots fonctionnels obtenus, dans un contexte national de lutte contre le phénomène de résistance bactérienne aux antibiotiques (<https://www.enseignementsup-recherche.gouv.fr/cid148360/coup-d-envoi-du-programme-prioritaire-de-recherche-sur-l-antibioresistance.html>).

Le laboratoire ITODYS promeut la recherche fondamentale et appliquée dans le domaine des nano(bio)technologies, grâce à une expertise pointue et transverse en synthèses organique et inorganique, en chimie colloïdale, en science des matériaux et en chimie des surfaces. Ce projet tente de répondre à une importante problématique sociétale (antibiorésistance) et s'inscrit parfaitement dans les thématiques prioritaires du laboratoire.

Description des différents objectifs et de la stratégie envisagée pour les atteindre.

Ce travail comportera deux volets.

Le premier tentera d'apporter des réponses au mode de fonctionnement des C-dots par l'utilisation de NP carbonées modèles, obtenues par décomposition thermique d'acide folique, en conditions hydrothermales [7]. En effet, ils sont décrits comme étant reconnus, au même titre que l'acide folique lui-même, par son récepteur cellulaire. Ce dernier étant transmembranaire, une fraction soluble et commerciale sera utilisée pour apprécier et quantifier l'affinité du récepteur de l'acide folique pour les C-dots ainsi produits. Nous modulerons certains paramètres de synthèse (temps de chauffage, concentration de l'acide folique, température de réaction etc...), nous fonctionnaliserons ces C-dots par des molécules biologiquement actives et caractériserons l'interaction de ces nouveaux objets avec le récepteur afin d'éclairer le processus de délivrance médicamenteuse utilisant cette voie biologique [11-12], et nous les appliquerons à un cas concret, la bactérie *Chlamydia trachomatis*. Les résultats obtenus à partir de C-dots de référence, préparés par décomposition micro-onde d'acide citrique en présence d'urée [13], permettront de vérifier la sélectivité de ces objets pour leur cible. Ces interactions seront quantifiées par les techniques disponibles au laboratoire dédiées aux études des interactions molécule/protéine ou particules/protéine, *i.e.* la spectrophotométrie UV-visible, la spectroscopie de fluorescence et la calorimétrie isothermale à titration (ITC). Le rôle, dans cette reconnaissance, de la nature physicochimique de l'ensemble des C-dots produits (cœurs graphitiques [14], de type nitrure de carbone [15] ou polymériques tels que des polyamides) sera également évalué, ainsi que celui de

leurs états de surface (adsorbats résiduels de synthèse ou acide folique chimiquement greffé) par (i) microscopie électronique en transmission à haute résolution et ses techniques associées, telles que STM-HADF et EELS (collab. *Nicolas Menguy*, Sorbonne Université) ; (ii) spectroscopies de surface disponibles au laboratoire : spectroscopie de photoélectron X (XPS) et spectroscopie Infrarouge en réflectance totale atténuée (IR-ATR). Des techniques d'analyse en solution comme la granulométrie laser et la mesure du potentiel Zeta de surface ou la diffusion des rayons X aux bas angles (SAXS) seront aussi utilisées pour complètement appréhender la nature de la surface des C-dots préparés.

Dans une deuxième partie, nous synthétiserons des C-dots, à partir de molécules à activité antibactérienne déjà obtenues au laboratoire [10]. A l'instar de ce qui a été récemment proposé pour un antibiotique, la Gentamycine [16], ces C-dots pourraient présenter de meilleures activités antibactériennes que les molécules de départ. En partenariat avec les collègues biologistes précédemment cités, l'objectif, ici, sera d'étudier l'influence de paramètres, modifiés lors de la synthèse des objets, sur leur activité antibactérienne, toujours en comparaison des C-dots de référence, éventuellement post-fonctionnalisés par ces molécules. Nous tenterons de comprendre si ces objets maintiennent ou améliorent l'activité biologique sur les types de cibles biologiques (bactéries) disponibles. Nous nous attacherons à discriminer le rôle de la nature du cœur des C-dots et celui de leur état de surface dans ce processus biologique.

Références :

[1] Sciortino A. *et al. Carbon*, **2018**, 4, 67. [2] Havrdova M. *et al. Carbon*, **2016**, 99, 238. [3] Wu Y. *et al. Anal. Chem.* **2015**, 87, 8510. [4] Yang S.T. *et al. J. Phys. Chem. C. Nanomater. Interfaces*, **2009**, 113, 18110. [5] Luo P.G. *et al. J. Mater. Chem. B*, **2013**, 1, 2116. [6] Dong X. *et al. Theranostics*, **2020**, 10, 671. [7] Bhunia S.K. *et al. BioChemBio*, **2016**, 17, 614. [8] Po-Jung L.I. *et al. Sensors & Actuators B, Chemical*, **2016**, 228, 465. [9] Benchaala I. *et al. Int. J. Pharm.*, **2014**, 466, 258. [10] Vu T.H. *et al. Bioorg. Chem.* **2019**, 83, 180. [11] Xu J. *et al. Eur J Pharm Sci.* **2016**, 83, 132. [12] Lee S.J. *et al. Nanoscale Res Lett.* **2015**, 10, 43. [13] Aliyeva H. *et al. Mater. Lett.*, **2019**, 250, 119. [14] Yuan F. *et al., Nature Comm.* **2018**, 9, 2249. [15] Messina F. *et al., J. Mater. Chem. C* **2016**, 4, 2598. [16] Li P. *et al. Chem Commun (Camb).* **2020**, 56(15), 2316.

Profil du (de la) candidat (e) : interface (physico)chimie/biologie/nanomatériaux.

Financement : bourse doctorale de l'ED388.

Contact : N. Serradji – serradji@u-paris.fr

Date limite de candidature : 20 Mai 2020