

Biosondes infra-rouge luminescentes à base de lanthanide

Olivier Maury - olivier.maury@ens-lyon.fr
Laboratoire de Chimie, ENS Lyon, Lyon, France
<http://perso.ens-lyon.fr/olivier.maury/>

Ce sujet de thèse fait partie d'un projet collaboratif (ANR LANTEN 2021-2024) et s'inscrit dans la lignée des travaux du groupe sur le développement de nouvelles sondes moléculaires luminescentes qui exploitent les remarquables propriétés spectroscopiques des ions lanthanides (raies étroites couvrant le visible et le proche infrarouge, temps de vie longs...).[1] Notre approche repose sur la synthèse de ligands incorporant des systèmes π -conjugués qui permettent une sensibilisation très efficace des états excités des ions lanthanides par des processus mono- ou bi-photoniques.[1] Au cours des dernières années nous avons ainsi décrit des biosondes luminescentes à base d'euprômium, de terbium, de dysprosium, de samarium et d'ytterbium particulièrement brillantes sous excitation mono- et biphotonique pour l'imagerie biologique in cellulo.[2] Nous avons également contribué à développer des systèmes instrumentaux performants et originaux pour effectuer les expériences de microscopie et spectroscopie associées. Ainsi nous avons mis au point un système de microscopie NIR-NIR unique,[2a] une méthode permettant de réaliser des mesures de durée de vie longue (μ s-ms) par microscopie mono- ou biphotonique,[3] et nous sommes en train d'installer un banc de mesure d'optique non linéaire au laboratoire. Cela est possible grâce à un réseau de collaboration important avec respectivement Raphaël Tripier (Brest), Olivier Sénèque (Grenoble) pour la partie chimie et Sophie Brasselet (Marseille), Magali Gary-Bobo (Montpellier) et Alexei Grichine (Grenoble) pour la partie Biologie et biophysique.

Forts de ces résultats scientifiques et instrumentaux, nous souhaitons étendre ces sondes à la gamme spectrale appelée NIR-II s'étendant entre 1000 et 1500 nm qui correspond à la seconde fenêtre de transparence des milieux biologiques et qui ouvre la voie à l'imagerie profonde de tissus biologiques (biopsie) voire l'imagerie in vivo. Pour cela nous allons concevoir de nouvelles antennes conjuguées capable d'être excitée à deux photons dans la gamme 100à-1300 nm et capable de sensibiliser la luminescence du Néodyme et de l'Erbium émettant dans le NIR-II. De telles sondes n'ont jamais été réalisées à ce jour. Les meilleures sondes seront ensuite fonctionnalisées et bioconjuguées sur des peptides pour le ciblage de tumeur cancéreuses.

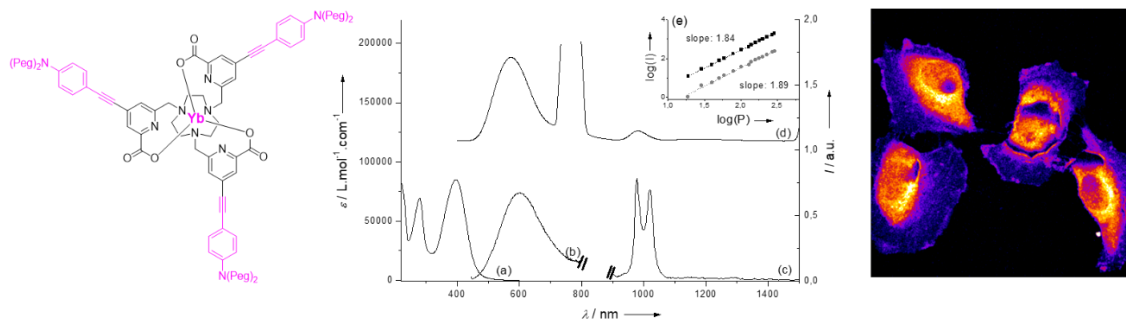


Figure. Exemple de sondes NIR à base d'ytterbium, études spectroscopiques et d'imagerie biologique.[2a]

L'ensemble de ce travail sera réalisé au laboratoire de chimie de l'ENS Lyon et sera scindé en deux parties : d'une part, un travail de synthèse et caractérisation de ligands organiques et, d'autre part, la réalisation d'études spectroscopiques sur les complexes formés avec différentes terres rares (absorption, luminescence, spectroscopie non linéaire, spectroscopie résolue en temps). Les mesures de microscopie seront réalisées en collaborations avec des spécialistes du domaine et impliqueront également l'étudiant en déplacement dans les laboratoires associés. Le (la) candidat(e) devra posséder des compétences en synthèse organique et chimie de coordination ainsi qu'un goût marqué pour les mesures spectroscopiques et le travail collaboratif.

Références :

- [1] a) A. Picot, A. D'Aléo, P.L. Baldeck, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (5), 1532-1533; b) A. D'Aléo, L. Ouahab, C. Andraud, F. Pointillart, O. Maury *Coord. Chem. Rev. (Invited review)* **2012**, *256*, 1604-1620;
[2] a) A. D'Aléo, A. Bourdolle, S. Bulstein, T. Fauquier, A. Grichine, A. Duperray, P. L. Baldeck, C. Andraud, S. Brasselet, O. Maury *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6622-6625; b) A.-T. Bui, A. Grichine, S. Brasselet, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17757-17761; c) A.-T. Bui, A. Roux, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3408-3412, d) N. Hamon, A. Roux-Gossart, M. Beyler, J.-C. Mulatier, C. Nguyen, M. Maynadier, N. Bettache, A. Duperray, A. Grichine, S. Brasselet, M. Gary-Bobo, O. Maury, R. Tripier *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10184-10197.
[3] A. Grichine, A. Haefele, S. Pascal, A. Duperray, R. Michel, C. Andraud, O. Maury *Chem. Science*, **2014**, *5*, 3475-3485.

NIR-lanthanide luminescent bioprobes for in vivo imaging

Olivier Maury - olivier.maury@ens-lyon.fr
Laboratoire de Chimie, ENS Lyon, Lyon, France
<http://perso.ens-lyon.fr/olivier.maury/>

This PhD thesis is part of a collaborative project (ANR LANTEN 2021-2024) and is in line with the group's work on the development of new luminescent molecular probes that exploits the remarkable spectroscopic properties of lanthanide ions (narrow lines covering the visible and near infrared, long lifetimes...).[1] Our approach is based on the synthesis of ligands incorporating π -conjugated systems that allow a very efficient sensitization of excited states of lanthanide ions by one or two-photon processes.[1] In the last decade, we have described luminescent bioprobes based on europium, terbium, dysprosium, samarium and ytterbium for in cellulo biological imaging which are particularly bright under mono- and biphotonic excitation.[2] We have also contributed to the development of efficient and original instrumental systems to perform the associated microscopy and spectroscopy experiments. Thus we have developed a unique NIR-NIR microscopy system,[2a] and an original method to perform long lifetime measurements (μ s-ms) by single or two-photon microscopy.[3] We are actually setting a nonlinear optics measurement set-up in the laboratory.

This multidisciplinary research project is possible thanks to an important collaboration network with Raphaël Tripier (Brest), Olivier Sénèque (Grenoble) for the chemistry part and Sophie Brasselet (Marseille), Magali Gary-Bobo (Montpellier) and Alexei Grichine (Grenoble) for the biology and biophysics part.

Based on these scientific and instrumental results, we wish now to extend these probes to the NIR-II spectral range between 1000 and 1500 nm which corresponds to the second window of transparency of biological media and which opens the way to deep imaging of biological tissues (biopsy) and even in vivo imaging. For this purpose, we plan to design new conjugate antennas suitable for a two photons excitation in the range 1000-1300 nm and able to sensitize the luminescence of Neodymium and Erbium emitting in the NIR-II. Such probes have never been realized to date. The best probes will then be functionalized and bioconjugated onto peptides for cancer tumor targeting.

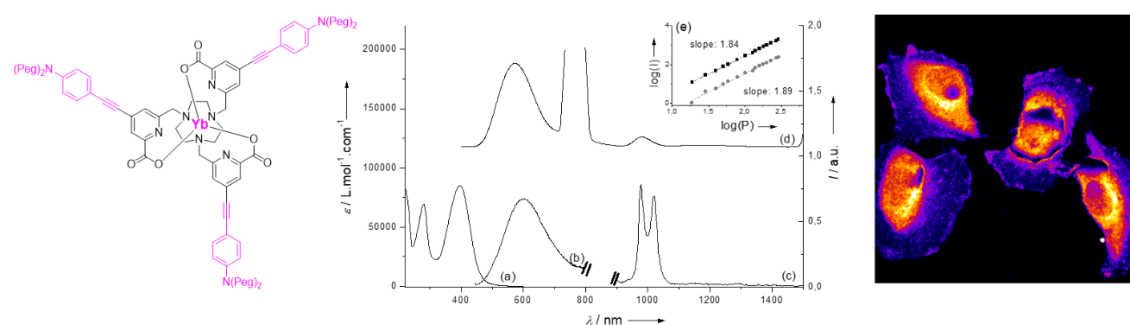


Figure. Example of ytterbium-based NIR probes, spectroscopic and biological imaging studies [2a].

This work will be carried out in the chemistry laboratory of ENS Lyon and will be divided into two parts: on the one hand, the synthesis and characterization of organic ligands and, on the other hand, the realization of spectroscopic studies on the complexes formed with different rare earths (absorption, luminescence, nonlinear spectroscopy, time-resolved spectroscopy). The microscopy measurements will be carried out in collaboration with specialists in the field and will also involve the student in travelling to the associated laboratories. The candidate should have skills in organic synthesis and coordination chemistry as well as a strong interest for spectroscopic measurements and collaborative work.

Références :

- [1] a) A. Picot, A. D'Aléo, P.L. Baldeck, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130* (5), 1532-1533; b) A. D'Aléo, L. Ouahab, C. Andraud, F. Pointillart, O. Maury *Coord. Chem. Rev. (Invited review)* **2012**, *256*, 1604-1620;
[2] a) A. D'Aléo, A. Bourdolle, S. Bulstein, T. Fauquier, A. Grichine, A. Duperray, P. L. Baldeck, C. Andraud, S. Brasselet, O. Maury *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6622–6625; b) A.-T. Bui, A. Grichine, S. Brasselet, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 17757-17761; c) A.-T. Bui, A. Roux, A. Grichine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3408-3412, d) N. Hamon, A. Roux-Gossart, M. Beyler, J.-C. Mulatier, C. Nguyen, M. Maynadier, N. Bettache, A. Duperray, A. Grichine, S. Brasselet, M. Gary-Bobo, O. Maury, R. Tripier *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 10184-10197.
[3] A. Grichine, A. Haefele, S. Pascal, A. Duperray, R. Michel, C. Andraud, O. Maury *Chem. Science*, **2014**, *5*, 3475-3485.