

PROPOSITION DE PROJET DOCTORAL

RENTRÉE OCTOBRE 2022

RENSEIGNEMENTS ET RÉSUMÉ DU PROJET

Titre du projet : Matériaux bifonctionnels à base de virus de plantes
Mots clés : Fluorescence, plasmon, bioimagerie, photothermie
Thématique (entourée celle qui correspond au projet de thèse) : <i>Nanochimie et matériaux, Spectroscopie, Modélisation, Electrochimie, Chimie analytique, Physicochimie appliquée aux systèmes biologiques.</i>
Unité : Laboratoire Interfaces, Traitements, Organisation et Dynamique des Systèmes (ITODYS) UMR 7086, Université de Paris

Directeur de thèse (titulaire de l'HDR à la date d'envoi du projet) : Thanh HA DUONG	
Email : thanh.haduong@u-paris.fr	Téléphone : 01 57 27 72 39
Taux d'encadrement* en % : 100%	
Bilan des encadrements, codirections et directions de thèse, sur les 5 dernières années(**) :	
<ul style="list-style-type: none"> - <u>Ha Anh NGUYEN</u> (2016-2019). <i>Synthesis and characterization of nano-bio-hybrid materials based on Turnip yellow mosaic virus</i>. (encadrement à 100%), soutenue le 5 décembre 2019. Bourse d'excellence de l'ambassade de France au Vietnam. - <u>Sendos DARWISH</u> (depuis janvier 2019). <i>Magnetic nanomaterials engineering: from synthesis to nanotechnological applications</i>. Bourse du Liban. (encadrement à 100%) 	
3 publications du directeur de thèse en rapport avec le sujet proposé	Expertise in nano-bio-hybrid materials Nguyen HA, Jupin I, Decorse P, Lau-Truong S, Ammar S, Ha-Duong NT. Assembly of gold nanoparticles using turnip yellow mosaic virus as an in-solution SERS sensor. RSC Advances , 2019 ; 9 ; 32296.
	Expertise in protein-protein interactions and biochemistry Han THL, Camadro JM, Barbault F, Santos R, El Hage Chahine JM, Ha-Duong NT. <i>In Vitro Interaction between Yeast Frataxin and Superoxide Dismutases: Influence of mitochondrial metals</i> . Biochem Biophys Acta . 2019;1863(5):883.
	Expertise in physico-chemistry Vu TH, Serradji N, Seydou M, Brémond E, <u>Ha-Duong NT*</u> . <i>Electronic Spectroscopic Characterization of the Formation of Iron(III) Metal Complexes: the 8-HydroxyQuinoline as Ligand Case Study</i> . J Inorg Biochem. , 2020, 203, 110864.

Equipe encadrante	Nom du co-directeur(trice)*** (titulaire de l'HDR à la date d'envoi du projet) : Nom(s) du ou des Co-encadrant(e)s éventuel(e)s (titulaire ou non de l'HDR):
Collaboration nationale ou internationale	<ul style="list-style-type: none"> - C. Brugidou & E. Hébrard, laboratoire « Plant Health Institute de Montpellier» (PHIM) à l'Institut de Recherche pour le Développement (IRD). - D. Alloyeau, laboratoire MPQ, Université de Paris - L. Boubekour-Lecaque, ITODYS, Université de Paris - T. Moravec, Laboratory of Virology, Université de Prague (Tchéquie) - PN. Pham, Institut of Material Science AVAST

* *Le nombre maximum de doctorants par directeur de thèse : 3 doctorants maximum dirigés simultanément par le même HDR (encadrement à 100%). Une codirection (avec un HDR) dans le cadre ou non d'une cotutelle compte pour 50% pour chaque co-directeur. Les doctorants en 3a ou 4a devant soutenir d'ici le 31 décembre 2021 ne sont pas à prendre en compte dans le calcul.*

** *Deux doctorants maximum inscrits en première année dans la même année universitaire par HDR (en flux)*

*** *Un co-directeur peut être dans la même équipe que le directeur(trice) de thèse, dans ce cas la demande devra être formulée à l'école doctorale avant la première inscription en doctorat (en accord avec le RI de l'ED)*

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

Les virus de plantes sont composés d'un matériel génétique protégé par une capsid de protéines auto-assemblées. Dans ce projet de thèse, cette capsid sera utilisée comme échafaudage pour fabriquer des matériaux nano-bio-hybrides bifonctionnels. Nous envisageons d'encapsuler des molécules fluorescentes après une étude physico-chimique de la stabilité de la capsid et du relargage de l'ARN. En parallèle, une fonctionnalisation de la surface externe de cette capsid permettra d'obtenir des nanostructures plasmoniques symétriques et anisotropes à la surface du virus. Enfin, nous obtiendrons des matériaux bifonctionnels, avec des fluorophores séparés des objets plasmoniques par une couche protéique, afin d'exalter par le plasmon les propriétés de fluorescence des objets encapsulés. Ces matériaux seront utilisés en imagerie biomédicale, capteurs ou en photothermie.

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.

En science et ingénierie des nanomatériaux, les virus de plantes sont souvent envisagés comme échafaudages tridimensionnels pour fabriquer par biomimétisme, des nanostructures fonctionnelles complexes présentant des propriétés physico-chimiques remarquables à fort potentiel applicatif : nanomédecine, catalyse, conversion d'énergie, etc. [1]. Par nature, les virus de plantes ne sont pas pathogènes pour l'homme et sont faciles à produire et à mettre en œuvre. Les capsides de virus résultants de l'auto-assemblage de sous-unités protéiques ont une forme, une taille et une symétrie imposées. La modification génétique ou chimique des protéines de la capsid permet de réaliser une chimie originale à leur surface externe (croissance cristalline orientée, assemblage de nanoparticules...) [2]. De plus, la structure de ces capsides peut être modulée selon les conditions physico-chimiques. Dans certaines conditions, ces mêmes virus peuvent relarguer leur matériel génétique laissant la capsid protéique vide. De

nombreux objets (nanoparticules NPs, fluorophores...) peuvent alors être encapsulés. Cette **double fonctionnalisation, externe et interne**, de la capsid des virus de plantes est une boîte à outil extraordinaire en ingénierie de nano-architectures permettant la synthèse à façon d'une grande variété de **matériaux bifonctionnels**, dont les propriétés découlent directement de la nature chimique de ces nano-objets (métal, oxyde, chalcogénure, ...) mais aussi de leur organisation spatiale (clustérisation, anisotropie de forme, taille, ...).

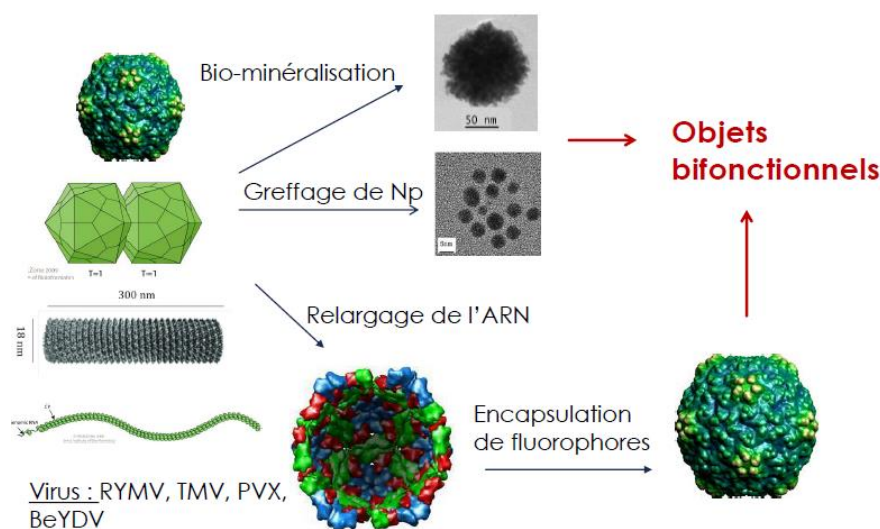
Dans ce projet nous envisageons de fabriquer des objets hybrides solubles et stables dans l'eau pour l'imagerie biomédicale, avec des fluorophores encapsulés dans la capsid qui émettent dans le proche infra-rouge et dont la fluorescence sera exaltée par les nanostructures anisotropes greffées à la surface du virus [3]. La thèse se déroulera au sein du département D2 « nano-objets : chimie, physique et applications ».

Profil et compétences recherchées : Physico-chimie, sciences de matériaux. Un intérêt pour la biochimie sera apprécié.

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

La thèse se déroulera en plusieurs étapes (figure ci-dessous). Les deux premières pourront être réalisées en parallèle.

- 1) Etudes physico-chimiques du relargage de l'ARN et encapsulation de molécules fluorescentes. Cette étude est indispensable pour déterminer les paramètres physico-chimiques pour relarguer l'ARN et obtenir des capsides vides et stables. Cette partie se fera en collaboration avec l'IRD, spécialiste des phytovirus et qui pourra également sélectionner les meilleurs mutants pour la double fonctionnalisation.
- 2) Fonctionnalisation de la surface externe de la capsid soit par biominéralisation, soit par greffage de NPs préformées. Etude des mécanismes de minéralisation pour permettre de contrôler cette croissance et obtenir des nanostructures anisotropes.
- 3) Synthèse et caractérisation des matériaux bifonctionnels. Applications en fluorescence exaltée par le plasmon pour la bio-imagerie, SERS (spectroscopie Raman exaltée de surface) ou photothermie.



1. (a) Capek I. **Adv Colloid Interface Sci.** 2015, 222, 119-134. (b) Culver JN, Brown AD, Zang F, Gnerlich M, Gerasopoulos K, Ghodssi R. **Virology** 2015, 479-480, 200-212. (c) Li F, Wang Q. **Small** 2014, 10, 230-245. (d) Liu Z, Qiao J, Niu Z, Wang Q. **Chem Soc Rev** 2012, 41, 6178-6194.

2. Schoonen L, van Hest JC. **Nanoscale** 2014, 6(13), 7124-41.
3. (a) Li JF, Li CY, Aroca RF, [Chem Soc Rev](#), 2017, 46, 3962 (b) Cui Q, He F, Li L, Möhwald H, [Adv Coll Inter Sc.](#) 2014, 207, 164.
4. (a) Thèse de Ha Anh NGUYEN. 2019. Synthesis and characterization of nano-bio-hybrid materials based on Turnip yellow mosaic virus. (b) Nguyen et al. RSC Advances, 2019 ; 9 ; 32296

Discuter l'équilibre entre la prise de risque et la faisabilité du projet.

Récemment, nous avons pu greffer des nanoparticules d'Or à la surface du virus Turnip yellow mosaic virus (TYMV) et montrer que les objets obtenus pouvaient servir de substrat SERS en solution. Nous avons pu relarguer l'ARN de sa capsid et encapsuler à sa place des molécules fluorescentes [4]. Nous avons également fonctionnaliser la surface externe d'un autre virus (Rice yellow mottle virus, RYMV) par des nanoparticules magnétiques et relarguer son ARN. Ces études sur ces virus nous ont permis d'acquérir un savoir-faire sur l'utilisation des virus de plantes et la fonctionnalisation de leurs surfaces internes et externes.

Les deux premières étapes présentent peu de risque compte tenu des expertises acquises lors des deux dernières thèses. Les discussions avec les collègues virologues seront essentielles pour définir avec eux les capsides susceptibles de donner les meilleurs matériaux nano-bio-hybrides. Le laboratoire ITODYS est équipé de nombreux instruments à la pointe qui permettent la caractérisation de ces objets (SAXS, MEB, XPS, spectrophotométrie d'absorption et d'émission...)

L'élaboration des matériaux bifonctionnels combinant fluorescence et plasmonique avec un facteur d'exaltation élevé de la fluorescence dans le proche infra-rouge sera plus délicate. Néanmoins, le projet ne se limite pas à sa visée biologique à long-terme mais comporte des applications alternatives comme substrats SERS, capteur par fluorescence, agent thérapeutique par photothermie par exemple. Ceci assure au projet et au doctorant de multiples possibilités de valorisation.

Fiche de renseignements à retourner en format Word ou pdf au directeur d'unité qui la fera parvenir, accompagnée du formulaire de justification du classement de l'unité de recherche, le 11 mars 2022 dernier délai au secrétariat de l'ED : secretariat-ed388@upmc.fr

(Les dossiers incomplets à cette date seront refusés)