Contrat doctoral – ED Galilée

Titre du sujet : Interaction entre nanoparticules et bicouches lipidiques modèles / membranes cellulaires

- Unité de recherche : LVTS
- Discipline : Physique, nanosciences et ingénierie appliquée à la biologie
- Direction de thèse : Giulia Fadda, Raphaël Marchand, Raphaël Lévy
- Contact : giulia.fadda@univ-paris13.fr, raphael.marchand@univ-paris13.fr, raphael.levy@univ-paris13.fr
- Domaine de recherche : Nanomédecine
- Mots clés : interactions nanoparticules – membranes biologiques, bicouches lipidiques modèles, internalisation de nanoparticules, mesures d'impédances électriques, microscopie de fluorescence

---

Contexte scientifique :

L'utilisation de nanomatériaux pour des applications médicales, telles que la vectorisation de molécules pharmaceutiques, le diagnostic, ou comme agent de contraste pour l'imagerie médicale, est un domaine très actif dans la recherche académique et industrielle [1]. Par ailleurs, l'utilisation industrielle de nanomatériaux dans divers secteurs d'activité et leur dissémination dans l'environnement pose aussi des questions de toxicologie humaine et environnementale [2]. La cellule biologique, brique élémentaire de tout organisme vivant, est entourée par la membrane plasmique, qui joue le rôle de barrière et régule les échanges de matière, d'énergie et d'information. La manière dont les nanoparticules (NP) interagissent et traversent éventuellement cette membrane est cruciale, tant pour l'efficacité de l'utilisation médicales des NP que pour les questions de toxicologie [3].

Objectifs :

L'objectif de ces travaux de thèse est d'étudier l'influence de différents paramètres tels que la nature, la taille, la forme, la fonctionnalisation de surface des nanoparticules sur leurs interactions avec des membranes biologiques. Pour cela, deux systèmes expérimentaux complémentaires seront utilisés : les bicouches lipidiques modèles, et les cultures cellulaires en suspension ou adhérentes. Les bicouches lipidiques modèles (bicouches suspendues, bicouches supportées/ancrées, vésicules unilamellaires) permettrons de détecter et quantifier l'interaction avec des méthodes électriques (mesures d'impédance électrique), optiques (microscopie de fluorescence, méthodes de spectroscopie), et par diffusion de rayons X aux petits angles ou refléctivité de neutrons, tout en contrôlant la composition de la bicouche lipidique [4,5]. Les mesures sur culture cellulaire permettront d'étudier les interactions entre nanoparticules et cellules vivantes, et d'en étudier la réponse biologique, notamment en termes de perméabilisation membranaire (e. g. hémolyse de globules rouges, pénétration d'une sonde fluorescente non perméante type iodure de propidium) [6]. Cette double approche permettra d'obtenir une compréhension multi-échelles, de l'échelle nanométrique à l'échelle cellulaire, et de distinguer les phénomènes passifs, liés à la nature physico-chimique des nanoparticules et des membranes, des phénomènes actifs.

Ce projet, à l'interface entre physique, chimie, et biologie, permettra à un(e) candidat(e) curieux.se et motivé(e) de bénéficier d'une formation interdisciplinaire au sein de l'équipe 4 du LVTS, spécialisée dans la synthèse et la caractérisation de nanomatériaux pour des applications médicales. Le/la

candidat(e) bénéficiera de l'expertise au sein de l'équipe sur la caractérisation électrique de l'interaction entre nanoparticules et bicouches lipidiques modèles, la microscopie, les méthodes spectroscopiques (absorption, UV-Vis, infrarouge) et la diffusion des rayons X aux petits angles. Par ailleurs, une collaboration en cours avec Barbara Lonetti et Laure Gibot (laboratoire Softmat, université de Toulouse), permettra au candidat(e) de bénéficier de leur expertise sur les interactions entre nanoparticules polymères et vésicules unilamellaires et la caractérisation de la réponse biologique de ces interactions [6-8].

Références :

[1] C. Zhang *et al*., "Progress, challenges, and future of nanomedicine," *Nano Today*, vol. 35, p. 101008, **2020**.

[2] E. A. Kumah *et al*., "Human and environmental impacts of nanoparticles: a scoping review of the current literature," *BMC Public Health*, vol. 23, p. 1059, **2023**.

[3] R. Lévy, & Y. Erden, "The long life of unicorns," *Precision Nanomedicine,* Vol. 3, pp. 677–684, **2020**.

[4] E. Rascol *et al*., "The relevance of membrane models to understand nanoparticles–cell membrane interactions," *Nanoscale*, vol. 8, no. 9, pp. 4780–4798, **2016**.

[5] G. Fadda, *et al*. "Peptide Pores in Lipid Bilayers: Voltage Facilitation Pleads for a Revised Model". *Physical Review Letters*, Vol. 111, 2, p. 028102, **2013**.

[6] X. Zheng *et al*., "Terahertz Spectroscopy Sheds Light on Real-Time Exchange Kinetics Occurring through Plasma Membrane during Photodynamic Therapy Treatment", *Advanced Science*, vol. 10, p. 2300589, **2023**.

[7] L. Gibot *et al*., "Role of Polymer Micelles in the Delivery of Photodynamic Therapy Agent to Liposomes and Cells", *Cancers*, Vol. 12, 2, p. 384, **2020**.

[8] R. Brival *et al*., "Encapsulation of photosensitizer worsen cell responses after photodynamic therapy protocol and polymer micelles act as biomodulators on their own", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 663, p. 124589, **2024**.