

## Développement et application d'une nouvelle génération de tensio-actifs pour l'ingénierie de la surface interne de gouttelettes d'eau-dans-l'huile

Les sciences biologiques ont connu une véritable accélération au cours de la dernière décennie grâce à l'extrême miniaturisation des volumes réactionnels et au haut degré de parallélisation rendus possible par l'utilisation des technologies microfluidiques. Parmi les plus performantes figure la microfluidique en gouttelettes qui consiste à individualiser des molécules ou des cellules dans des gouttelettes d'eau-dans-l'huile de quelques picolitres stabilisées par un surfactant se plaçant à l'interface eau/huile. La possibilité de modifier le contenu des gouttelettes permet également la réalisation de chaînes de réactions comme cela est fait en routine par l'équipe de Michael RYCKELYNCK (Architecture et Réactivité de l'ARN, IBMC, Strasbourg).<sup>1-3</sup> De plus, la forte homogénéité de taille de gouttelettes permet d'entreprendre des analyses hautement quantitatives à raison de plusieurs millions de compartiments en parallèle par expérience, et à un coût modique. Néanmoins, le plein potentiel de cette technologie reste encore à exploiter. En effet, une des limitations fortes de cette technologie est la tendance des molécules hydrophobes à être rapidement échangées entre les gouttelettes, un phénomène médié par des micelles de surfactant capables de circuler entre les gouttelettes et exacerbé par l'importante surface d'échange des gouttelettes et qui représente un verrou important, par exemple, pour le développement de plateformes de criblage de molécules thérapeutiques. Néanmoins, cette limitation pourrait être contournée en utilisant des surfactants conçus pour présenter une faible capacité à quitter la surface des gouttelettes. D'autre part, l'importante surface d'échange peut également représenter une option intéressante pour la mise au point de systèmes de capture spécifique de molécules au moyen de surfactants fonctionnalisés tels que ceux développés par l'équipe d'Alain Wagner (Conception et Application de molécules Bioactives, Faculté de Pharmacie, Illkirch).<sup>4</sup>

Ce projet de thèse bénéficie d'un financement du CNRS dans le cadre du programme 80 | PRIME et il propose de synthétiser, valider et exploiter une nouvelle génération de surfactants permettant de répondre aux deux problématiques introduites précédemment au travers de l'ingénierie de la surface interne des gouttelettes. Se situant à l'interface entre la chimie de synthèse, la biologie et la microfluidique, ce travail de thèse sera codirigé par Michael RYCKELYNCK et Alain WAGNER et conduira le/la doctorant(e) à synthétiser une nouvelle génération de surfactant fonctionnalisés qui seront modifiables après formation des gouttelettes. De plus, une fois les molécules purifiées, leur capacités stabilisatrice et leur biocompatibilité seront validées avec différents systèmes biologique (réactions de biologie moléculaire ou cellules vivante). Enfin, ces nouvelles molécules seront exploitées pour la mise au point de nouvelles approches de criblage de chimiothèques modèles ou de population de cellules pour leur capacité à sécréter une molécule cible en utilisant une technologie récemment développée par les deux équipes. Le/la candidat(e) devra posséder une expérience préalable avérée en chimie de synthèse, posséder des connaissances en biologie et avoir un fort attrait pour les projets pluridisciplinaires en interface ainsi que les développements technologiques.

- 1 Autour, A. *et al.* Fluorogenic RNA Mango aptamers for imaging small non-coding RNAs in mammalian cells. *Nature communications* **9**, 656, doi:10.1038/s41467-018-02993-8 (2018).
- 2 Bouhedda, F. *et al.* A dimerization-based fluorogenic dye-aptamer module for RNA imaging in live cells. *Nature chemical biology* **16**, 69-76, doi:10.1038/s41589-019-0381-8 (2020).
- 3 Ryckelynck, M. *et al.* Using droplet-based microfluidics to improve the catalytic properties of RNA under multiple-turnover conditions. *RNA* **21**, 458-469, doi:10.1261/rna.048033.114 (2015).
- 4 Ursuegui, S., Mosser, M. & Wagner, A. Copper-free click chemistry for microdroplet's W/O interface engineering. *Rsc Adv* **6**, 94942-94948, doi:10.1039/c6ra20385j (2016).

### Contacts:

Prof. Michael RYCKELYNCK

[m.ryckelynck@unistra.fr](mailto:m.ryckelynck@unistra.fr)

<https://ibmc.cnrs.fr/laboratoire/arn/equipes/biologie-digitale-de-larn/>

Dr. Alain WAGNER

[alwag@unistra.fr](mailto:alwag@unistra.fr)

<http://www.biofunctional.eu/>