

Titre du stage : Single electrochemical impacts of electroactive bacteria onto a polarized ultramicroelectrode surface

Laboratoire d'accueil : CEISAM

Responsable du stage :

Nom : Estelle Lebègue

Tél. : 02.76.64.51.82

E-mail : estelle.lebegue@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Based on the first study of single electrochemical impacts of electroactive bacteria onto a polarized ultramicroelectrode surface, with the Gram-negative *Shewanella oneidensis* [1], the internship deals with the extension of this technique to other strains and also imaging the bacteria collision. The analysis of single cells by electrochemistry is an ambitious and very sensitive strategy but that requires to be improved for being selective in the bacteria detection. The post-characterization by atomic force microscopy of the ultramicroelectrode surface partially covered by single bacterial cells is an attractive way (Figure) [2], which must be optimized in order to couple with the electrochemical measurements for being able to collect data in real time with an imaging control. The main characterization techniques used during the internship will be UV-Vis spectroscopy for measuring the optical density (OD) of the bacterial culture and chronoamperometry (electrochemical technique) for the bacteria analysis. The use of ultramicroelectrodes and the bacteria growth will be learnt at the beginning of the internship, which will be fully supported by a regional project (e-NANO BIO) and partially managed by a post-doctoral researcher working on this project. The applicant should be rigorous in the experiments and data treatment, and show a real motivation for an internship in nanobioelectrochemistry.



Figure. Single electrochemical impacts of *Shewanella oneidensis* onto an ultramicroelectrode polarized at the oxidation potential of the ferrocyanide redox probe in solution and post-characterization of the bacteria adsorption onto the electrode surface by atomic force microscopy [2].

[1] Lebègue, E.; Costa, N. L.; Louro, R. O.; Barrière, F. J. *Electrochem. Soc.* **2020**, 167 (10), 105501. <https://doi.org/10.1149/1945-7111/ab9e39>

[2] Smida, H.; Lefèvre, F.-X.; Thobie-Gautier, C.; Boujtita, M.; Paquete, C. M.; Lebègue, E. *ChemElectroChem* **SUBMITTED**

Titre du stage : Detection of bacterial toxins by redox liposome single impact electrochemistry

Laboratoire d'accueil : CEISAM

Responsable du stage :

Nom : Estelle Lebègue

Tél. : 02.76.64.51.82

E-mail : estelle.lebegue@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Based on the first proof of concept using single liposome impact electrochemistry for virulence factors detection (Figure), with the Rhamnolipid toxin sensing [1], the internship deals with the optimization of this technique with another toxin: δ -hemolysin. The detection of these virulence factors produced by pathogenic bacteria at very low concentration is crucial for improving the diagnosis and treatment of nosocomial infections. The single impacts-electrochemistry of redox DMPC phospholipid liposomes with a high concentration of aqueous redox probe encapsulated inside their cavity is an efficient and promising technique to reach a high sensitivity (low limit of detection) because of the robustness of the DMPC lipid bilayer [2]. The main characterization techniques used during the internship will be dynamic light scattering (DLS) for the liposomes size distribution and chronoamperometry (electrochemical technique) for the toxins sensing. The use of ultramicroelectrodes and the preparation of redox liposomes will be learnt at the beginning of the internship, which will be fully supported by an ANR project (ELIPOX) and partially managed by a PhD student working on this project. The applicant should be rigorous in the experiments and data treatment, and show a real motivation for an internship in nanobioelectrochemistry.

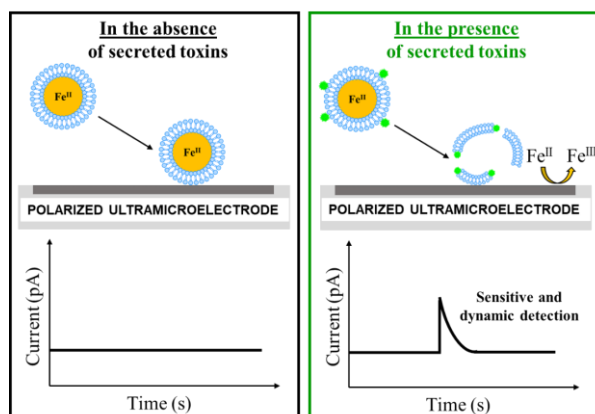


Figure. Principle of the bacterial toxin detection by redox liposome single impact electrochemistry.

[1] Luy, J.; Ameline, D.; Thobie-Gautier, C.; Boujtita, M.; Lebègue, E. *Angewandte Chemie International Edition* **2022**, 61 (6), e202111416. <https://doi.org/10.1002/anie.202111416>

[2] Lebègue, E.; Barrière, F.; Bard, A. J. *Analytical Chemistry* **2020**, 92 (3), 2401–2408. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.9b02809>.

Proposition de Stage

Titre du stage : Synthèse de fluorotélomères carboxylates pour leur analyse environnementale

Laboratoire d'accueil : CEISAM / Plateforme CHEM-Symbiose
(Collaboration Yann Aminot - IFREMER Nantes)

Responsable du stage :

Nom : Arnaud TESSIER

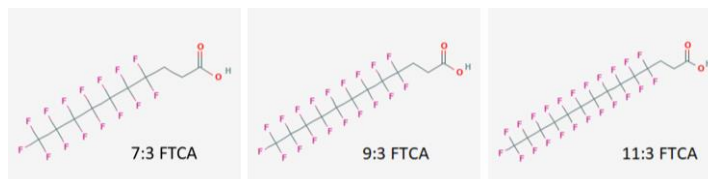
Tél. : 02 76 64 50 21

E-mail : arnaud.tessier@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Plus de 400 millions de tonnes et 100 000 substances chimiques sont produites ou importées en UE pour des usages variés (industriels, phytosanitaires, domestiques...). Leur rejet dans l'environnement a causé une contamination généralisée des écosystèmes, et le suivi exhaustif d'une telle diversité de substances constitue un défi analytique de taille. Des analyses d'échantillons biologiques marins, conduites à l'Ifremer, ont indiqué la présence abondante, persistante et bioaccumulable de composés, suspectés d'appartenir à la famille des fluorotélomères carboxylates (FTCA). Si ces observations sont en accord avec des études récentes par analyse qualitative non-ciblée,¹ l'absence de standards de référence en limite leur étude.

Le développement de méthodes quantitatives nécessite l'utilisation de standards de référence afin de confirmer l'identité des substances identifiées (*e.g.* par spectrométrie de masse), et d'étalonner les instruments. Malheureusement, seul un nombre restreint de ces composés per- et polyfluoroalkylés (PFAS) est disponible.



Ce stage a pour objectif de mettre au point une méthode de synthèse de ces nouveaux fluorotélomères carboxylates, récemment identifiés comme nouvelle famille de polluants de nos écosystèmes. Après validation d'une voie de synthèse adéquate, celle-ci sera appliquée en marquage isotopique afin d'obtenir des standards de référence, qui seront utilisés pour l'analyse chimique environnementale. Ce sujet de stage est développé en collaboration avec l'Unité Contamination Chimique des Ecosystèmes Marins de l'Ifremer (Nantes).

(1) *ACS ES&T* **2020**, 54, 7, 4046–4058.

Titre du stage : *Ab initio* calculations of fluorescence quantum yields of bimanes

Laboratoire d'accueil : CEISAM

Responsables du stage :

Nom : Pr. Denis Jacquemin & Dr. Morgane Vacher

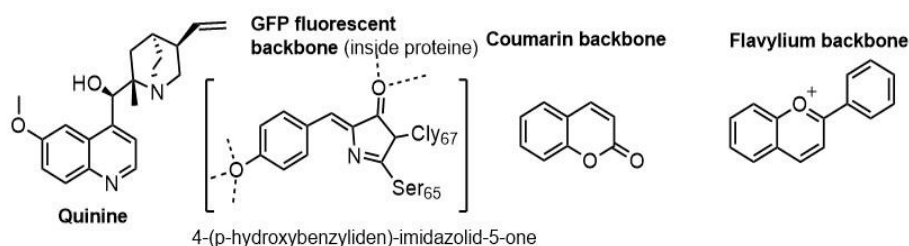
Tél. : 02 51 12 55 64

E-mail : Denis.Jacquemin@univ-nantes.fr & Morgane.Vacher@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

General framework

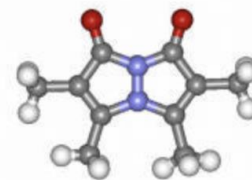
The first observation of the fluorescence phenomenon was achieved in the 16th century in infusion of *Pterocarpus indicus*. The fluorescence was next observed in other natural extracts such as quinine and fluorite (traces of Eu²⁺ in CaF₂ lattice) in the early 19th century, and G. Stokes described the physical phenomenon. Fluorescent molecules could be found in many living organisms of various functional significance; it is hypothesized it may serve as signalling and communication functions, lure, camouflage, and probably as UV protection (conversion of deleterious UV to harmless visible light). Nevertheless, most fluorescent dyes (see examples below of typical cores) used to date originates from *classical petroleum chemistry*. This stems from historical reasons, and also from the fact that most natural organic fluorophores are poorly emissive, *i.e.*, they have low to very low quantum yield, ϕ_f , preventing their use in industrial applications.



An alternative is provided by bimanes (see on the right) that can be used for many bio and industrial applications, due to their very large ϕ_f and bio-compatibility. This internship will be centered on the *ab initio* modelling of derivatives of bimanes.

Workplan

The goal will be to simulate the properties of substituted bimanés using two families of computational approaches. First, the intern will use static approaches, that can be applied on almost any compounds. The current state-of-the-art will be applied, that is, the intern will use the Fermi Golden rule so as to recover estimates of the radiative and non-radiative rates (k_r and k_{nr}) from *ab initio* calculations of the vibronic couplings, and hence estimate the emission quantum yield ($\phi_f = k_r / (k_r + k_{nr})$). This will be done for instance in the thermally-correlated vibrational function (TCVF) formalism. Second, one will go for a more refined approach, that is he/she will explicitly simulate the relaxation of a molecule after photon-absorption from an electronic excited state back to the ground-state. These dynamics simulations do not require precise a priori knowledge of the relaxation mechanism, meaning that all accessible relaxation pathways are explored. The molecular wavepacket is represented by a swarm of classical trajectories. Non-radiative relaxations are included by approximately taking into account non-adiabatic couplings between electronic states. If a significant number of trajectories are used, one can statistically estimate the emission QY (ϕ_f).



Key objectives

The key objectives will be to

1. Determine the structure and nature of the emissive (excited-structure) states of variously decorated bimanés.
2. Analyze the radiative pathway by various theoretical models and compare the results to experiment.
3. Simulate the non-radiative pathways.

Expertise

The group has expertise in both techniques and used them for several other series, so the intern will be guided in the use of the necessary techniques.

Methods

During the internship, the student will use *ab initio* methods based on density functional theory (DFT) and surface hopping, implemented in programs available in the team. Prior expertise in the field is not necessary, this internship being oriented towards modeling aspects (use).

Collaborations

The group collaborates with Dr. Gilles Ulrich (Strasbourg,) who will synthesize the systems. This work takes place in the framework of the recently accepted joint BiBiFlu ANR.

Proposition de Stage

Titre du stage : Synthèse de nouveaux outils de bioconjugaison pour le développement de radiopharmaceutiques

Laboratoire d'accueil : Equipe d'Oncologie Nucléaire, CRCI2NA INSERM U1307, Nantes

Responsable du stage :

Nom : Clémence Maingueneau/François Guérard

Tél. : 0228080295

E-mail : clemence.maignueneau@univ-nantes.fr /
<mailto:francois.guerard@univ-nantes.fr>

Description du stage proposé :**Laboratoire**

L'équipe de recherche en oncologie nucléaire (CRCI2NA INSERM U1307, Nantes), développe des biomolécules radiomarquées pour l'imagerie et la thérapie des cancers. Le groupe de chimie propose les nouvelles stratégies de synthèse permettant de fixer les radionucléides sur des vecteurs tels que les anticorps ciblant les cellules tumorales. Les méthodes conventionnelles consistent à produire des composés bifonctionnels possédant une fonction réactive vis à vis de groupements chimiques naturellement présents sur les anticorps (ex: amines, thiols) et un site de radiomarquage.

Le radionucléide utilisé est l'astate-211, identifié comme extrêmement prometteur pour la thérapie ciblée des cancers (1). Le laboratoire de chimie a déjà développé différentes approches pour l'introduction de ce radionucléide comme les sels et les ylures d'iodonium (2,3) ou les acides arylboroniques (4) et également des réactions de chimie click pour faciliter la conjugaison aux biomolécules (5). Le procédé global de production d'anticorps radiomarqués reste néanmoins perfectible en termes de rendement et de simplicité de mise en œuvre.

Description

Le stage consistera à synthétiser de nouvelles molécules bifonctionnelles aromatiques comportant d'une part un groupement permettant l'introduction du radionucléide (l'astate-211), et d'autre part une fonction de bioconjugaison pour le couplage au vecteur (Figure 1 avec la fonction squaramide comme l'une des fonctions de bioconjugaison envisagée). L'objectif final est de comparer l'efficacité de conjugaison des molécules synthétisées sur des biomolécules (peptides, anticorps...) par rapport aux méthodes actuelles.

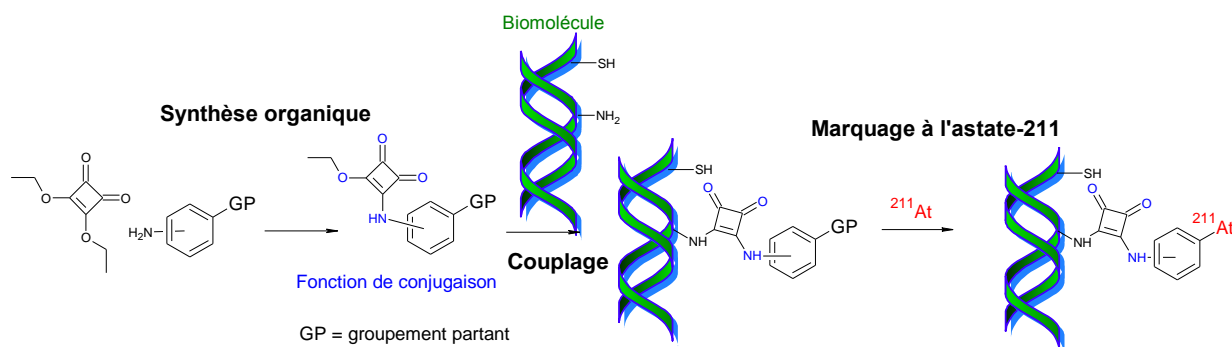


Figure 1 : Suggestion de précurseur bifonctionnel permettant d'une part le couplage à une biomolécule et d'autre part le radiomarquage avec l'astate-211

Bien que le travail consiste avant tout à de la synthèse organique, en fonction de l'avancement du projet, l'étudiant pourra être amené à tester le radiomarquage de ses composés dans notre laboratoire de synthèse radioactive ainsi que le couplage aux anticorps.

Profil Recherche

Nous recherchons un(e) candidat(e) de Master 2 spécialisé(e) en chimie organique. Il (elle) devra avoir une expérience pratique en techniques de synthèse organique et de purification (notamment par chromatographie), et avoir de bonnes connaissances dans les principales méthodes de caractérisation (RMN 1H, RMN 13C, masse ...). Des capacités dans la rédaction de rapports scientifiques seront également nécessaires. Les notions de radiochimie et de bioconjugaison ne sont pas exigées.

Références :

- (1) Guérard, F.; Maingueneau, C.; Liu, L.; Eychenne, R.; Gestin, J.-F.; Montavon, G.; Galland, N. Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54 (16), 3264–3275.
<https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00327>.
- (2) Guérard, F.; Navarro, L.; Lee, Y.-S.; Roumesy, A.; Alliot, C.; Chérel, M.; Brechbiel, M. W.; Gestin, J.-F. Bifunctional Aryliodonium Salts for Highly Efficient Radioiodination and Astatination of Antibodies. *Bioorg Med Chem* **2017**, 25 (21), 5975–5980.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.022>.
- (3) Maingueneau, C.; Berdal, M.; Eychenne, R.; Gaschet, J.; Chérel, M.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. 211At and 125I-Labeling of (Hetero)Aryliodonium Ylides: Astatine Wins Again. *Chemistry* **2021**, 28 (11). <https://doi.org/10.1002/chem.202104169>.
- (4) Berdal, M.; Gouard, S.; Eychenne, R.; Marionneau-Lambot, S.; Croyal, M.; Faivre-Chauvet, A.; Chérel, M.; Gaschet, J.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. Investigation on the Reactivity of Nucleophilic Radiohalogens with Arylboronic Acids in Water: Access to an Efficient Single-Step Method for the Radioiodination and Astatination of Antibodies. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 1458–1468.
<https://doi.org/10.1039/D0SC05191H>.
- (5) Navarro, L.; Berdal, M.; Chérel, M.; Pecorari, F.; Gestin, J.-F.; Guérard, F. Prosthetic Groups for Radioiodination and Astatination of Peptides and Proteins: A Comparative Study of Five Potential Bioorthogonal Labeling Strategies. *Bioorg. Med. Chem.* **2019**, 27 (1), 167–174.
<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2018.11.034>.

<https://crci2na.univ-nantes.fr/en/research/team-2>

Proposition de Stage

Titre du stage : Synthèse d'analogues nucléosidiques à visée antivirale

Laboratoire d'accueil : CEISAM / Equipe Symbiose

Responsable du stage :

Nom : Arnaud TESSIER

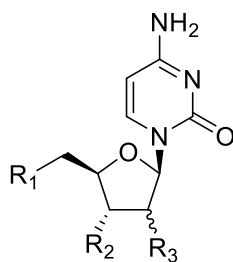
Tél. : 02 76 64 50 21

E-mail : arnaud.tessier@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Contrairement aux infections bactériennes, l'arsenal thérapeutique pour le traitement d'infections virales est assez limité car peu d'antiviraux spécifiques sont disponibles. En effet, la diversité des réplifications des virus à ADN ou à ARN impose le développement de médicaments spécifiques à chaque infection virale. Ces recherches sur les traitements antiviraux ont également été ralenties par le fort développement de vaccins, et l'industrie pharmaceutique a longtemps considéré le marché des antiviraux comme peu attractif. Cependant, c'est l'émergence récente d'infections virales persistantes et mortelles comme le sida et l'hépatite C qui ont relancé les recherches et permis de nombreux développements de nouvelles molécules et de nouveaux concepts en thérapie antivirale.

Développé dans le cadre du programme GAVO (<https://lejournal.cnrs.fr/articles/les-chimistes-du-projet-gavo-sattaquent-aux-virus>), ce projet de stage consiste à synthétiser de nouveaux analogues nucléosidiques. La chimie hétérocyclique, la chimie des sucres et la synthèse asymétrique seront traitées au cours de ce stage. L'élaboration de ces nouvelles molécules impliquera leur caractérisation par les méthodes spectroscopiques usuelles (RMN, masse, IR).



Exemple d'analogues nucléosidiques

- 1) **Synthesis of novel C-nucleoside analogues bearing an anomeric cyano and a 1,2,3-triazole nucleobase as potential antiviral agents** Sierocki P. ; Gaillard, K. ; Arellano Reyes, R.A. ; Donnart, C. ; Lambert, E. ; Grosse, S. ; Arzel, L. ; Tessier, A. ; Guillemont, J. ; Mathé-Allainmat, M. ; Lebreton, J. *Org. Biomol. Chem.* **2022**, 20, 2715-2728. DOI : [10.1039/D1OB02451E](https://doi.org/10.1039/D1OB02451E)

Proposition de Stage

Titre du stage : Synthèse d'inhibiteurs d'enzymes O-GlcNAse pour le traitement de situation de chocs

Laboratoire d'accueil : CEISAM / Equipe Symbiose
(Collaboration Prof. Benjamin Lauzier – Institut du Thorax - Nantes)

Responsable du stage :

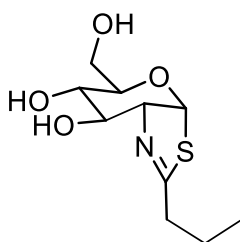
Nom : Arnaud TESSIER

Tél. : 02 76 64 50 21

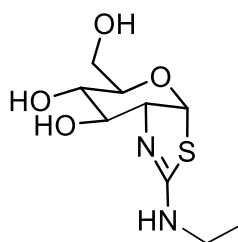
E-mail : arnaud.tessier@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Les situations de choc (qu'elles soient hémorragique ou septique) partagent des mécanismes physiopathologiques communs (mise en place de processus inflammatoires, défaillances cardiovasculaires, hypoperfusion des organes périphériques...) qui nécessitent une prise en charge rapide et adaptée. Alors que les traitements disponibles sont très limités et visent principalement les symptômes, nous avons développé en collaboration avec B. Lauzier (Institut du Thorax - Nantes) une approche visant à stimuler la O-GlcNAcylation (OGA) dans le choc hémorragique ou dans le choc septique (ANR Astrid – projet HEROISM). Pour le développement d'une approche thérapeutique, notre objectif s'intéresse à l'inhibition de l'OGA par la synthèse de nouveaux candidats médicaments grâce à l'optimisation chimique d'inhibiteurs d'OGA et à l'élaboration de prodrogues dirigées afin de limiter les effets off target des inhibiteurs et d'étudier leur pharmacocinétique.



Série NButGT



Série ThiametG

Le programme de ce stage sera dédié à la synthèse organique de molécules inhibitrices de l'enzyme d'intérêt, ainsi qu'à l'évaluation d'une approche prodrogue grâce à l'utilisation d'un système de « gâchettes enzymatiques ». La caractérisation de ces composés fera appel aux analyses par spectroscopie RMN, Infra-Rouge et Masse. L'inhibition enzymatique et l'évaluation biologique de ces nouvelles prodrogues seront traitées en collaboration avec nos partenaires biologistes.

- 1) **Beneficial Effects of O-GlcNAc Stimulation in a Young Rat Model of Sepsis: Beyond Modulation of Gene Expression**
Dupas, T. ; Riviere, M.; Lebreton, J.; Tessier, A.; Rozec, B.; Lauzier, B. *et al. Int. J. Mol. Sci.* **2022**, 23, 6430.
- 2) **An O-GlcNAcyloomic Approach Reveals ACLY as a Potential Target in Sepsis in the Young Rat** Denis, M. ; Tessier, A.; Lauzier, B. *et al. Int. J. Mol. Sci.* **2021**, 22, 9236.

Proposition de Stage

Titre du stage : Synthèse de colorants fonctionnalisés pour la production photochimique d'eau oxygénée

Laboratoire d'accueil : IMF

Responsable du stage :

Nom : Pellegrin

Tél. : 02 76 64 51 74

E-mail : yann.pellegrin@univ-nantes.fr

Description du stage proposé :

Il devient de plus en plus difficile d'approvisionner les communautés en eau potable, et pourtant les besoins devraient augmenter de 40 % d'ici 2035. Pouvoir traiter les eaux usées est essentiel du point de vue de la santé et des écosystèmes. Les méthodes actuelles sont efficaces, mais de nouveaux polluants plus difficiles à détecter et à éliminer apparaissent (par exemple, les antibiotiques et les perturbateurs endocriniens) et de nouvelles méthodes de traitement durables doivent être développées. L'accent est mis sur la production efficace et à faible coût d'espèces réactives de l'oxygène (*Reactive Oxygen Species*, ROS) pour dégrader ces nouveaux polluants. **L'objectif du stage est la synthèse de nouveaux colorants organiques capables de produire du H_2O_2** (ROS et produit chimique précieux) par simple irradiation solaire. Différentes molécules seront synthétisées et fonctionnalisées (exemples figure 1). Dans le cadre de ce stage, les molécules cibles seront des colorants portant une ou plusieurs fonctions alkoxysilanes. Le rôle de ce dernier est d'immobiliser les colorants sur des substrats de silice afin de concevoir un photocatalyseur hétérogène capable de photoproduire H_2O_2 . Le défi de ces synthèses réside dans la difficulté d'introduire cette fonction alkoxysilane à une position stratégique sur les colorants. L'étudiant.e devra donc réaliser un important travail de synthèse organique afin de concevoir des colorants qui seront ensuite caractérisés par différentes techniques spectroscopiques. Ensuite, l'étudiant.e aura l'occasion de tester en laboratoire l'efficacité des molécules qu'il aura synthétisées.

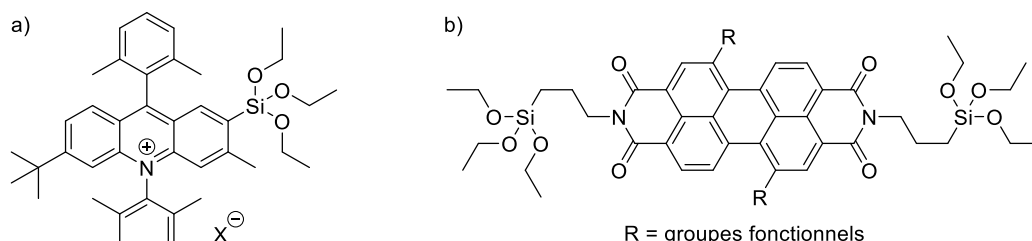


Figure 1. Exemples de colorants : a) acridinium et b) perylenediimide

NB : financement pour une thèse disponible, en fin de stage de master.