

Offre de thèse : 2024-2027

1. Informations administratives :

Nom du directeur de thèse (HDR) responsable de la thèse : NEHME Reine

Co-encadrante (non-HDR) : CLAUDE Bérengère

Institut de Chimie Organique et Analytique (ICOA) - UMR 7311 - Université d'Orléans (France)

Stratégies Analytiques, Affinités et Bioactifs (SAAB)

Emails : reine.nehme@univ-orleans.fr ; berengere.claude@univ-orleans.fr

2. Titre de la thèse : De la microfluidique aux microgouttelettes constitutives de microréacteurs pour des applications diverses allant de la santé à l'environnement

3. Mots-clés : Microfluidique, Microgouttelettes, Flow-focusing, Matrice extra-cellulaire, Polymères à empreintes moléculaires (MIP), Enzymes

4. Problématique de recherche : La microfluidique sera le cœur de la thèse qui portera sur des développements visant à produire des émulsions simples (O/W) et doubles (W/O/W) pour répondre aux attentes de deux axes de recherche du laboratoire : la synthèse de polymères à empreintes moléculaires (MIP) pour des applications dans le domaine de l'environnement et les essais enzymatiques miniaturisés pour des applications dans le domaine de la santé ou de la cosmétique.

Le premier axe s'appuie sur une solide compétence dans la synthèse de MIPs développée dans le cadre de projets collaboratifs. La thèse permettra de renforcer ce savoir-faire en utilisant les outils microfluidiques pour la production de particules de MIP, sphériques et homogènes en taille, *via* la formation de microgouttelettes précurseurs de MIPs au sein d'un système de type flow-focusing (FF), générateur d'émulsions.

Le même dispositif (microfluidique-FF) sera mis à profit dans le cadre de travaux en cours sur les essais enzymatiques miniaturisés dans les milieux encombrés. L'objectif sera d'obtenir, *via* la production de doubles émulsions (W/O/W), des microréacteurs permettant de reconstituer un milieu proche de la matrice extra-cellulaire (MEC). On s'attend à ce que le confinement créé au sein d'un microréacteur accélère les réactions, en particulier le vieillissement de la MEC de la peau, afin de rendre l'étude faisable à l'échelle du temps d'une expérience en laboratoire. Ceci permettra d'obtenir des informations sur la biodisponibilité d'un actif, naturel ou de synthèse, ainsi que sur l'affinité et la cinétique de l'interaction cible:ligand dans des conditions les plus proches possibles de celles retrouvées *in vivo*.

L'évaluation de l'efficacité du système microfluidique à répondre aux défis du projet passera par : 1) la caractérisation physico-chimique des MIPs par microscopies optiques et électronique (BET), ATG, spectrométries RAMAN et XPS, granulométrie laser, BET; 2) l'analyse d'échantillons issus d'extractions sur MIP par des outils séparatifs tels que l'UHPLC-DAD/ELSD-MS ; 3) le suivi des cinétiques enzymatiques et des interactions cible :ligand au sein de milieux mimant la MEC par CE-UV/HRMS et thermophorèse à micro-échelle (MST).

5. Environnement de travail à disposition du / de la doctorant(e) : Le projet nécessitera l'utilisation d'équipements diversifiés en chimie analytique et en caractérisation des matériaux disponibles à l'ICOA et sur le campus CNRS d'Orléans.

6. Début de la thèse : 1^{er} octobre 2024

7. Formation et compétences recherchées : Diplôme de Master 2 ou équivalent en chimie analytique/biotechnologie/chimie moléculaire ou d'un diplôme d'ingénieur en chimie. Un socle solide de connaissances fondamentales dans ces domaines est requis. La priorité sera donnée aux candidats ayant une expérience en microfluidique et/ou en synthèse de MIP et/ou en techniques séparatives appliquées à des études enzymatiques.

Les capacités de communication à l'écrit comme à l'oral (en anglais et en français), l'autonomie, le goût pour le travail expérimental et l'interprétation des résultats sont des critères indispensables pour le choix du ou de la candidat(e).

Vous êtes intéressé ? Envoyez votre dossier (CV, LdM, bulletins de notes M1 & M2, lettre(s) de recommandation des maîtres de stage et/ou du responsable de M2) à reine.nehme@univ-orleans.fr et berengere.claude@univ-orleans.fr **Date limite : 15 avril 2024**

Thesis offer: 2024-2027

1. Administrative information:

Name of the thesis director (HDR) in charge of the thesis: NEHME Reine
Co-supervisor (non-HDR): CLAUDE Bérengère
Institute of Organic and Analytical Chemistry (ICOA) - UMR 7311 - University of Orléans (France),
Strategies Analytical, Affinities and Bioactives (SAAB)
Emails: reine.nehme@univ-orleans.fr; berengere.claude@univ-orleans.fr

2. **Title of the thesis:** From microfluidics to microdroplets constituting microreactors for various applications ranging from healthcare to the environment

3. **Keywords:** Microfluidics, microdroplets, Flow-focusing, Extracellular matrix, Molecularly imprinted polymers (MIP), Enzymes

4. **Mission:** Microfluidics will be central in this thesis project, focusing on developments aimed at producing single (O/W) and double (W/O/W) emulsions to meet the expectations of two research axes developed in the laboratory: the synthesis of molecularly imprinted polymers (MIP) for applications in the environmental field and miniaturized enzymatic assays for applications in health or cosmetics.

The first axis builds on solid expertise in MIP synthesis developed through collaborative projects. We aim to enhance this know-how by employing microfluidic tools for the production of spherical and uniformly sized MIP particles via the generation of precursor microdroplets within a flow-focusing (FF) system for emulsion formation. The same microfluidic-FF setup will be used in our work on miniaturized enzymatic assays in crowded environments. The objective will be to obtain microreactors via the production of double emulsions (W/O/W), enabling the reconstitution of a milieu similar to the extracellular matrix (ECM). The confinement created within a microreactor is expected to accelerate reactions, particularly the aging of the ECM of the skin to make the study feasible within the timeframe of a laboratory experiment. This will provide information on the bioavailability of a active compound - natural or synthetic - as well as the affinity and kinetics of the target:ligand interaction under conditions as close as possible to those in vivo.

The evaluation of the effectiveness of the microfluidic system in addressing the challenges of this project will involve: 1) the physicochemical characterization of the MIP by optical and electron microscopies (BET), ATG, RAMAN and XPS spectrometry, laser particle size analysis, BET; 2) the analysis of samples from MIP extractions using separation tools such as UHPLC-DAD/ELSD-MS; 3) monitoring enzymatic kinetics and target:ligand interactions within media mimicking ECM by CE-UV/HRMS and microscale thermophoresis (MST).

5. **Work environment and tools available to the PhD student:** The project will require the use of various equipment in analytical chemistry and material characterization available at ICOA and on the CNRS Orléans campus.

6. **Start of the thesis:** 1st October 2024

7. **Sought training and skills:** Candidates must hold a Master's degree (or equivalent) in analytical chemistry/biotechnology/molecular chemistry or an engineering degree in chemistry. A solid foundation of fundamental knowledge in these fields is required. Priority will be given to candidates with experience in microfluidics and/or in MIP synthesis and/or separative techniques applied to enzymatic studies.

Strong written and oral communication skills (in English and French), autonomy, a penchant for experimental work, and the ability to interpret results are essential criteria for selecting the candidate.

You are interested ? Send your candidate file (Curriculum Vitae, Cover letter, M1 & M2 report cards, letter(s) recommendation letter from the internship supervisors and/or the head of M2) to reine.nehme@univ-orleans.fr and berengere.claude@univ-orleans.fr. **Deadline:** 15th April 2024