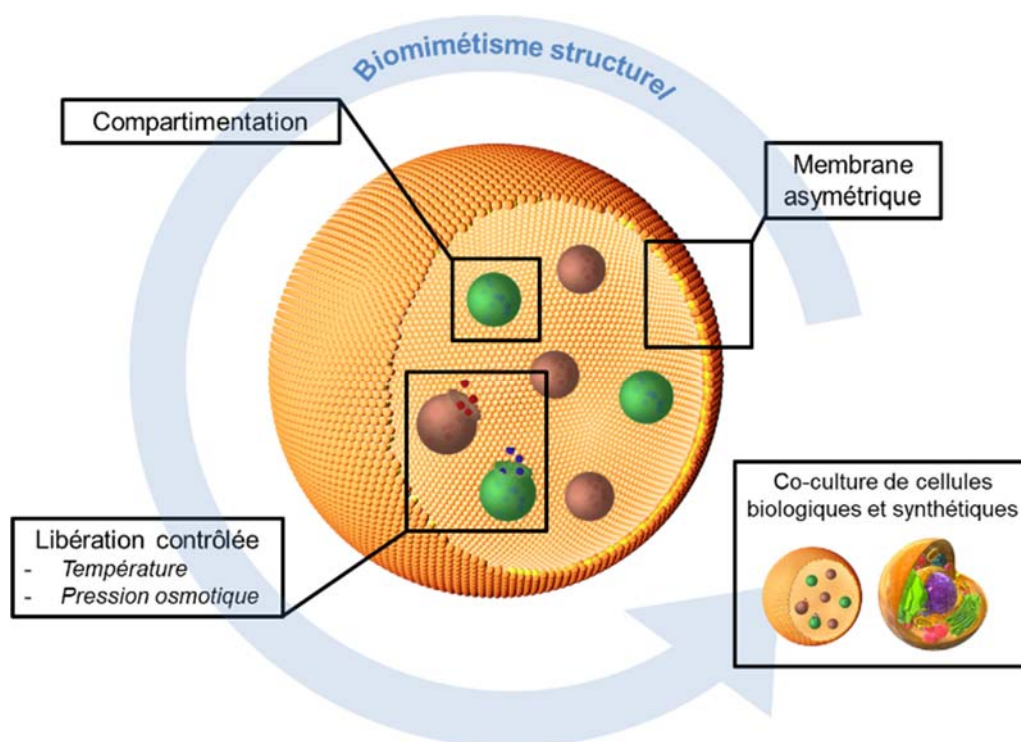


Ariane Peyret, Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO)

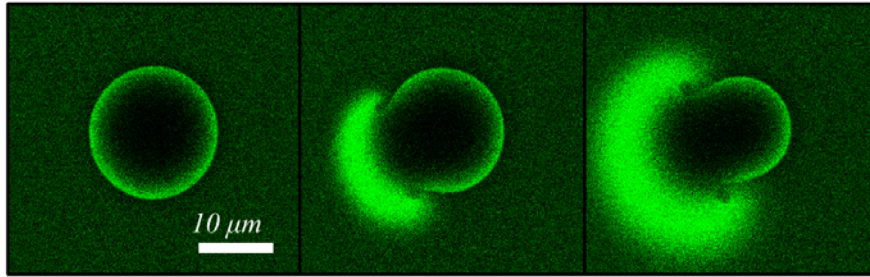


Ce projet de thèse s'inscrit dans le contexte de travaux de recherche sur le biomimétisme cellulaire. La volonté de recréer artificiellement des mimes de cellules à base de matériaux synthétiques fait l'objet de nombreuses études depuis déjà plusieurs dizaines d'années. Les premières vésicules synthétiques qui ont été formées en laboratoire par des approches bottom-up sont les liposomes, obtenus par auto-assemblage de lipides dont les avantages en termes de biocompatibilité, d'encapsulation et délivrance d'actifs thérapeutiques, ou encore d'utilisation comme bioréacteurs ne sont plus à démontrer. Des systèmes plus complexes ont été progressivement développés en s'inspirant de ces modèles, notamment des structures compartimentées permettant l'encapsulation de plusieurs molécules et la possibilité de réaliser des réactions chimiques ou enzymatiques en cascade, en milieu confiné. Ces systèmes innovants ont été inspirés par la structure compartimentée des cellules eucaryotes, dont les compartiments internes permettent de séparer, de protéger et de fournir des environnements différents aux espèces encapsulées, tout en les gardant proches au sein du

cytoplasme. L'expansion de ces structures biomimétiques synthétiques a permis de voir naître des systèmes extrêmement complexes mimant non seulement la compartimentalisation mais également une partie de la fonction cellulaire, à savoir certaines réactions métaboliques sous forme de réactions confinées en cascade dans des bioréacteurs artificiels à base principalement de lipides et/ou de polymères.

Les travaux de cette thèse s'inscrivent dans ce contexte de biomimétisme cellulaire, à l'interface de la science des polymères et des biomatériaux. Dans ce contexte, nous avons utilisé les concepts les plus avancés dans les domaines de l'auto-assemblage des copolymères à blocs, des procédés de formulation, de la photochimie ou de la biophysique des membranes et des interfaces afin d'élaborer des systèmes innovants.

L'objectif principal qui a motivé ces trois années de recherche était de repousser les limites du mimétisme en développant des systèmes compartimentés dont les sous-compartiments répondraient à des stimuli externes pour libérer indépendamment des espèces encapsulées. Il s'agissait donc de proposer une structure compartimentée innovante et « intelligente » et de démontrer la libération contrôlée d'espèces *via* différents « *triggers* » externes. Nous en avons choisi deux : la différence de température et la variation de pression osmotique. Ce second stimulus étant particulièrement original, simple et généralisable, le comportement de vésicules polymères géantes soumises à des chocs hypotoniques et hypertoniques a ainsi été étudié en détails. En particulier, une technique de rupture contrôlée de haute précision sous irradiation a été développée (Figure 1). Celle-ci pourrait être utilisée dans la fabrication de micro-réacteurs avec la possibilité d'initier des réactions chimiques ou enzymatiques en cascade de manière contrôlée.



*Figure 1 : Rupture contrôlée d'un polymersome sous irradiation.*

Par ailleurs, les membranes cellulaires biologiques sont caractérisées par une répartition asymétrique des lipides et autres composants qui la constituent. Cette asymétrie caractérise différents états de la cellule, en différenciant par exemple un état apoptotique d'un développement normal. De nombreux travaux de recherche sont axés sur le développement de membranes asymétriques synthétiques mimant les membranes naturelles dans le but de faciliter la compréhension de phénomènes biophysiques fondamentaux étroitement liés à cette structuration asymétrique particulière. Dans le cadre de cette thèse, des travaux ont été réalisés sur le développement et l'étude d'une membrane synthétique asymétrique polymère-lipide, permettant de se rapprocher des caractéristiques d'une membrane cellulaire en termes de propriétés de perméabilité et de mobilité. Ces systèmes simples et robustes ouvrent des perspectives en tant que modèle de compréhension.

Enfin, la dernière partie de la thèse a été consacrée à la mise en place d'un projet en collaboration avec l'équipe du Dr. P. Nassoy (LP2N UMR 5298) portant sur l'étude de l'interaction entre des mimes synthétiques de cellules (polymersomes) et des cellules biologiques. Cette équipe a développé un système qui s'appuie sur une technique de micro-fluidique pour former des capsules d'alginate biocompatibles dans lesquelles il est possible d'encapsuler et de faire croître différents types cellulaires de manière tridimensionnelle (3D). L'objectif était de cultiver des cellules biologiques en milieu 3D en présence de polymersomes (cellules artificielles) et d'étudier le comportement de cellules saines ou tumorales sous l'action de molécules environnantes nocives ou thérapeutiques libérées de manière contrôlée par les polymersomes. Les premiers travaux expérimentaux ont été

axés sur l'optimisation du protocole d'encapsulation des cellules dans les capsules d'alginate pour permettre la co-encapsulation avec les polymersomes et leur co-culture. Ces premiers résultats ont montré d'une part la non-toxicité et la stabilité des polymersomes sur de longues durées, permettant d'envisager avec optimisme la suite de ce projet.

Pour résumer, les travaux de cette thèse ont apporté différentes avancées significatives dans le domaine du biomimétisme cellulaire *via* l'auto-assemblage contrôlé de systèmes copolymères qui ont été publiées (*Angewandte Chemie, Langmuir et Advanced Science*). Une structure compartimentée innovante à base de polymères et de lipides a été développée pour permettre des co-encapsulations d'espèces au sein d'un même système, ainsi que leur libération successive contrôlée par des variations de température ou de pression osmotique. Un nouveau modèle de membrane biomimétique asymétrique a aussi été élaboré et des tests sont en cours pour étudier le comportement de cellules biologiques co-cultivées avec des cellules synthétiques en milieu 3D. Ces travaux forment le fondement pour de nouvelles perspectives à l'interface des domaines de la thérapie cellulaire et de la biologie synthétique. Les systèmes développés représentent des modèles de compréhension fondamentale de systèmes biologiques complexes.

#### **Publications issues de ce travail:**

- Preparation and Properties of Asymmetric Synthetic Membranes based on Lipid and Polymer Self-Assembly.  
**A. Peyret**, H. Zhao, S. Lecommandoux. *Langmuir*, 2018, 34, 3376–3385
- Asymmetric Lipid-Polymer Giant Vesicles as Biological Membrane Mimics.  
**A. Peyret**, E. Ibarboure, S. Lecommandoux. *Advanced Science*, 2018, 5, 1700453
- Liposomes in Polymersomes (LiPs): multi-compartment system with temperature-triggered release.  
**A. Peyret**, E. Ibarboure, N. Pippa, S. Lecommandoux. *Langmuir*, 2017, 33, 7079-7085
- Polymersome Popping by Light-Induced Osmotic Shock under Temporal, Spatial, and Spectral Control.

**A. Peyret**, E. Tron, L. Beauté, R. Rust, O. Sandre, N. McClenaghan, S. Lecommandoux.  
*Angewandte Chemie International Edition*, 2017, 56, 1566-1570

### **Remerciements :**

Ariane Peyret a réalisé sa thèse dans le cadre d'un financement par une bourse du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche à l'Ecole Doctorale des Sciences Chimiques de l'Université de Bordeaux, sous la direction du Professeur Sébastien Lecommandoux au Laboratoire de Chimie des Polymères Organiques (LCPO, UMR CNRS 5629, Bordeaux INP).

De nombreux collaborateurs ont rendu ce travail possible, en particulier N. McClenaghan (Institut des Sciences Moléculaires, ISM UMR 5255) et P. Nassoy (Laboratoire Photonique Numérique et Nanosciences, LP2N UMR 5298). L'ensemble de l'équipe « Polymer Self-Assembly and Life Science » du LCPO est remerciée pour son soutien et les nombreux échanges et discussions. Le groupe « Synthetic Biology In Bordeaux » SB2 est aussi remercié.