

PhD PROPOSAL: LDH- Bio-Interfaces (*French version below*)

Hosting laboratory : Laboratory of Physical Chemistry and Microbiology for Materials and the Environment (LCPME), 405 rue de Vandoeuvre, F-54600 Villers-lès-Nancy, France.

Hosting team : Chemistry and Spectrochemistry of Interfaces (CSI)

PhD Director and Co-Director : Christian Ruby and Sofiane El-Kirat-Chatel

Contact : christian.ruby@univ-lorraine.fr or sofiane.el-kiat-chatel@univ-lorraine

Topic : Antimicrobial effect of copper and zinc based layered double hydroxides (LDH): A study of the mechanisms of interaction between LDH and various microorganisms

Layered double hydroxides (LDH) are solid compounds constituted by the stacking of hydroxide sheets containing divalent (M^{II}) and trivalent (M^{III}) metallic cations separated by an interlayer of anions and water molecules. Due to the versatility of LDH in terms of both the chemical and morphological characteristics, a growing interest arises recently for studying functional materials combining the LDH properties to those of macromolecules inducing biological effects [1]. In particular, these kind materials were used to obtain antimicrobial effect by intercalating either antibiotic molecules [2] or antimicrobial agents, *e.g.* peptides or lysozyme [3], in the LDH structure. Moreover, other studies showed that Zn containing LDH induced antimicrobial and antifungal effects without intercalating biocide agents in the interlayer [4]. Despite the fact that several hypotheses were proposed to explain these effects (parietal damages and/or denaturation of given proteins due to the dissolution of OH^- or Zn^{2+} species), the mechanism of interaction between the LDH and the microorganism's walls are still not understood. We propose to develop an original set-up in order to better understand the activity of Zn and Cu based LDH on 3 types of model microorganisms: *Micrococcus luteus* (Gram+ bacteria), *Escherichia coli* (Gram- bacteria) et *Candida lusitanae* (yeast) (Fig. 1a). A first part of the study will be devoted to the synthesis and characterization of the LDH. The microorganism-LDH interactions will be studied at different spatial and temporal scales by coupling atomic force microscopy (AFM imaging and force spectroscopy modes), vibrational (IR and Raman), Mössbauer and photoelectrons spectroscopies with classical microbiology techniques (biological culture and fluorescence) (Fig. 1b). By this way the physicochemical properties of the LDH (chemical composition, crystal size and solubility) will be correlated to their functionality and the mechanisms leading to the antimicrobial effect will be determined.

The topic of this research works in in direct relation with the two main thematic of the LCPME laboratory. This work will also reinforce the link between the two research axes of the CSI team, *i.e.* "Physico-chemistry of Biointerfaces" and "Oxides and Lamellar Hydroxydes".

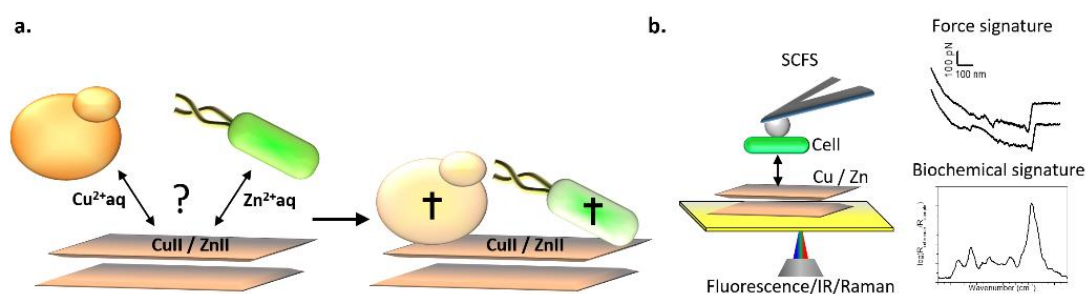


Figure 1 : (a). LDH/microorganism interaction leading to antimicrobial effect. (b) Multiscale approach to decipher the mechanisms governing the antimicrobial activity.

Job profile: Physical chemist/material scientists with a particular interest for biology and interface analysis.

PhD grant already obtained by the LCPME laboratory.

References :

- [1] C. Forano, F. Bruna, C. Mousty, V. Prevot, Interactions between biological cells and layered double hydroxides: towards functional materials, *Chem. Rec.* 2018, 18, 1-18.
- [2] Y. Wang, D. Zhang, Synthesis, characterization, and controlled release antibacterial behavior of antibiotic intercalated Mg–Al layered double hydroxide, *Mater. Res. Bull.* 2012, 47, 3185-3194.
- [3] D. Wang, Y.-Y. Chang, H.-Z. Zhao, Preparation and antibacterial activity of lysozyme and layered double hydroxide nanocomposites, *Water Res.* 2013, 47, 6712-6718.
- [4] S.A. Abdel Moaty, A.A. Farghali, Rehab Khaled, Preparation, characterization and antimicrobial applications of Zn-Fe LDH against MRSA, *Mater. Sci. Eng. C* 2016, 68, 184-193.

SUJET DE THESE : HDL Bio-Interfaces

Laboratoire d'accueil : Laboratoire de Chimie Physique et Microbiologie pour les Matériaux et l'Environnement (LCPME), 405 rue de Vandoeuvre, F-54600 Villers-lès-Nancy, France.

Equipe d'accueil : Chimie et Spectrochimie des Interfaces (CSI)

Directeur et Codirecteur de thèse : Christian Ruby et Sofiane El-Kirat-Chatel

Contact : christian.ruby@univ-lorraine.fr or sofiane.el-kiat-chatel@univ-lorraine

Sujet : *Etude des mécanismes régissant l'effet antimicrobien d'hydroxydes doubles lamellaires à base de cuivre et de zinc.*

Les hydroxydes doubles lamellaires (HDL) sont des composés solides constitués par un ensemble de feuillets d'hydroxydes contenant des cations métalliques divalents (M^{II}) et trivalents (M^{III}) entre lesquels s'insèrent des anions et des molécules d'eau. En raison de la versatilité des HDL aussi bien du point de vue de leur composition chimique que de leur morphologie, un intérêt croissant s'est porté sur le développement de matériaux fonctionnels visant à combiner les propriétés des HDL à celles de macromolécules ayant un effet biologique [1]. Ces matériaux ont notamment été envisagés pour obtenir un effet antimicrobien en intercalant dans l'espace interfoliaire des HDL soit des molécules antibiotiques [2], soit des agents antimicrobiens, *e.g.* peptides ou lysozyme [3]. Par ailleurs, d'autres travaux ont montré que certains HDL à base de zinc présentaient des effets antimicrobiens et antifongiques notables sans particulièrement incorporer d'agent biocide [4]. Bien que plusieurs hypothèses aient été émises pour comprendre ces effets (dommages créés au niveau des parois microbiennes et/ou la dénaturation de certaines protéines par la dissolution d'espèces OH^- ou Zn^{2+}), les mécanismes mis en jeu restent encore largement incompris. Par exemple, les interactions des HDL avec les parois microbiennes sont notamment très peu étudiées. Ainsi, nous proposons de mettre en œuvre une démarche expérimentale originale dont l'objectif sera de mieux comprendre l'activité de deux familles d'HDL à base de cuivre et de zinc ($M^{II} = Zn^{II}$ ou Cu^{II} et $M^{III} = Fe^{III}$ ou Al^{III}) sur trois microorganismes modèles : *Micrococcus luteus* (bactérie Gram+), *Escherichia coli* (bactérie Gram-) et *Candida lusitanae* (levure) (Fig. 1a). Pour cela, une première partie du travail portera sur la synthèse et la caractérisation des HDL. L'interaction HDL-microbes sera analysée à plusieurs échelles spatio-temporelles grâce au couplage de techniques de microscopie à force atomique (AFM ; en mode imagerie et spectroscopie de force), de spectroscopies de vibration (IR et Raman), Mössbauer, de photoélectrons X (XPS) et de microbiologie classique (culture et fluorescence) (Fig. 1b). Cette approche permettra de corréler les propriétés physico-chimiques des HDL (nature/taille/solubilité) avec leur(s) fonctionnalité(s). De plus, l'analyse des interactions prenant place aux (bio)interfaces permettra de mieux comprendre les mécanismes moléculaires régissant l'activité antimicrobienne.

Ce travail s'inscrit pleinement au sein du projet de recherche du LCPME, notamment au sein des deux thématiques du laboratoire. Il visera également à renforcer le lien entre les deux axes de recherche "Physicochimie des Bio-interfaces" et "Oxydes et Hydroxydes lamellaires" développés au sein de l'équipe Chimie et Spectrochimie des Interfaces.

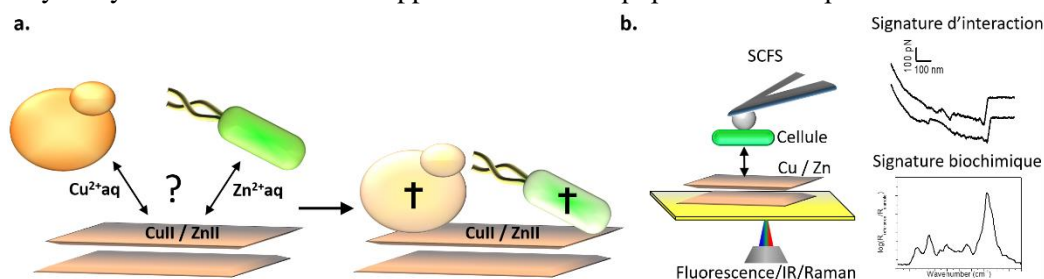


Figure 1 : (a). Interaction HDL/microorganisme conduisant à l'élimination des cellules. (b) Approche multi-échelle pour la compréhension des mécanismes gouvernant l'activité antimicrobienne.

Profil recherché : Physico-chimiste des matériaux avec un intérêt particulier pour la biologie et les analyses aux interfaces.

Financement de la thèse déjà acquis.

Références :

- [1] C. Forano, F. Bruna, C. Mousty, V. Prevot, Interactions between biological cells and layered double hydroxides: towards functional materials, *Chem. Rec.* 2018, 18, 1-18.
- [2] Y. Wang, D. Zhang, Synthesis, characterization, and controlled release antibacterial behavior of antibiotic intercalated Mg-Al layered double hydroxide, *Mater. Res. Bull.* 2012, 47, 3185-3194.
- [3] D. Wang, Y.-Y. Chang, H.-Z. Zhao, Preparation and antibacterial activity of lysozyme and layered double hydroxide nanocomposites, *Water Res.* 2013, 47, 6712-6718.
- [4] S.A. Abdel Moaty, A.A. Farghali, Rehab Khaled, Preparation, characterization and antimicrobial applications of Zn-Fe LDH against MRSA, *Mater. Sci. Eng. C* 2016, 68, 184-193.