

Luminescence de lanthanides par effet d'antenne à deux photons: Vers l'imagerie fonctionnelle.

Dr. Olivier Maury

Laboratoire de Chimie, Ecole Normale Supérieure de Lyon, UMR CNRS 5182, 46 allée d'Italie, 69364 Lyon cedex 07, olivier.maury@ens-lyon.fr, tel : 04 72 72 83 99.

Les lanthanides sont largement utilisés pour leurs propriétés de luminescence en milieu biologique. Les complexes d'Europium, de Néodyme ou d'Ytterbium sont particulièrement bien adaptés, car ils présentent une émission centrée dans le rouge ou le proche infra-rouge (NIR -600-1200 nm), domaine de transparence des milieux biologiques. Malheureusement, l'excitation a généralement lieu via un effet d'antenne par absorption d'un photon dans l'ultra-violet ou le visible et ces longueurs d'onde sont fortement absorbées par le milieu. Une façon élégante de contourner cet obstacle est d'initier la luminescence du métal non plus par absorption d'un photon dans l'UV mais par absorption simultanée de deux photons d'énergie moitié donc situés dans l'infra-rouge. Il sera ainsi possible d'aller sonder le milieu plus profondément et de plus, comme ce type d'excitation biphotonique est confocale, cela permet d'avoir accès à une imagerie tridimensionnelle, résolue dans l'espace.

Des travaux récents développés dans notre laboratoire ont montré qu'il était possible d'initier la luminescence de l'euporium et du terbium par effet d'antenne à deux-photon¹ et de réaliser de l'imagerie cellulaire par microscopie biphotonique sur ces complexes de lanthanides. Nos travaux ont d'abord porté sur l'euporium² puis ont été étendu à l'ytterbium³ émettant dans le proche infra-rouge. Ce dernier cas a permis de réaliser une imagerie tridimensionnelle unique en configuration NIR-NIR particulièrement adaptée à l'imagerie de tissus épais vers l'imagerie in vivo. De plus récemment nous avons développé une nouvelle famille de ligand à base de macrocycles qui confèrent une stabilité très importante à nos complexes dans l'eau ou le milieu biologique.⁴

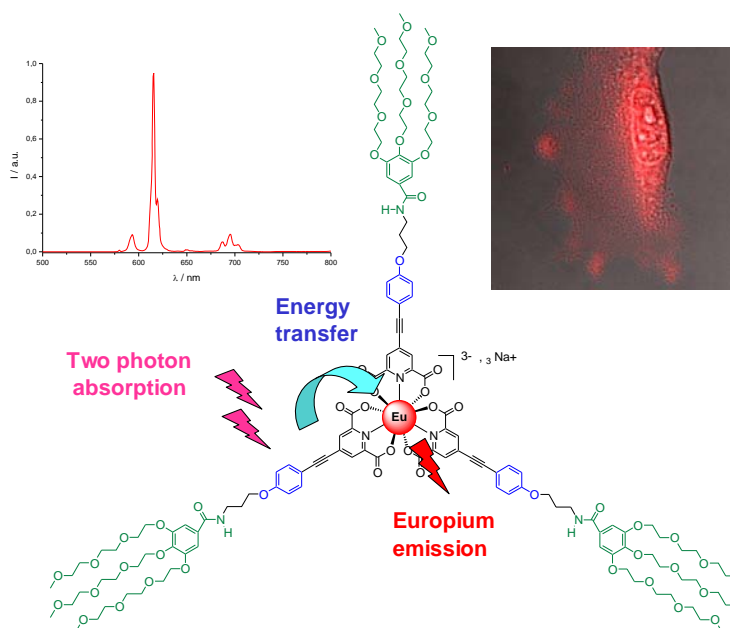
¹ A. D'Aléo, G. Pompidor, B. Elena, J. Vicat, P.L. Baldeck, L. Toupet, R. Kahn, C. Andraud, O. Maury *ChemPhysChem.*, **2007**, 8, 2125-2132.

² A. Picot, A. D'Aléo, P.L. Baldeck, A. Grishine, A. Duperray, C. Andraud, O. Maury *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130 (5), 1532-1533; A. Picot, A. D'Aléo, P.L. Baldeck, C. Andraud, O. Maury *Inorg. Chem.*, **2008**, 47, 10269-10279.

³ A. D'Aléo, A. Bourdolle, S. Bulstein, T. Fauquier, A. Grichine, A. Duperray, P. L. Baldeck, C. Andraud, S. Brasselet, O. Maury *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6622 –6625.

⁴ A. Bourdolle, M. Allali, J.-C. Mulatier, B. Le Guennic, J. Zwier, P. L. Baldeck, J.-C.G. Bünzli, C. Andraud, L. Lamarque, O. Maury *Inorg. Chem.* **2011**, 50, 4987-4999 ; A. Bourdolle, S.J. Butler, C. Andraud, M. Delbianco, L. Lamarque, O. Maury, B.M. McMahon, R. Pal, H. Puschmann, D. Parker, M. Soulier, J.M. Walton, J.M. Zwier *Chem. Commun.* **2013** accepted

Le projet de cette thèse consiste dans un premier temps à étendre la gamme de sondes aux complexes du Tb(vert), Dy (Jaune) et du Sm (Orange) afin de disposer d'une palette de longueurs d'onde d'émission bien distinctes et réaliser des expériences de **multiplexing**, c'est-à-dire d'imager un même objet en quatre/cinq couleurs et être capable de réaliser une **déconvolution spectrale et temporelle** de l'image.



Complexe d'euporium synthétisé, inset à gauche: spectre de luminescence dans l'eau, à droite image de cellule par microscopie biphotonique (irradiation à 700 nm).

Fort de cette expérience, nous porterons nos recherches vers **l'imagerie biphotonique fonctionnelle**, c'est-à-dire capable de sonder une fonction ou une propriété du milieu biologique. Nous souhaitons développer ce projet en quatre axes alliant chacun un aspect synthétique et un aspect spectroscopique voire instrumental :

- 1) Sondes biphotoniques à base de lanthanide sensibles à la présence d'un élément chimique comme les ions Na^+ , Ca^{2+} ou Mg^{2+} impliqués dans de nombreux processus biologique.
- 2) Sonde biphotonique de la viscosité du milieu biologique en se basant sur des antennes possédant un TICT (twist intramolecular Charge Transfer).
- 3) Sonde biphotonique de la chiralité en tirant profit de la très forte luminescence polarisée circulairement de complexes de lanthanides chiraux.

- 4) Vers le FRET à deux photons afin de transférer la luminescence à durée de vie longue des lanthanides initiée par excitation biphotonique vers des accepteurs organiques. La généralisation à deux photon de cette méthode bien connue en irradiation linéaire permettra imager des événements biologiques en 3D (imagerie biphotonique dynamique)

Il s'agit donc d'un projet pluridisciplinaire associant une forte partie de synthèse organique et chimie de coordination, des études spectroscopiques avancées et un travail important en collaboration avec des groupes de physique/spectroscopie (Dr. S. Brasselet Marseille, Dr. P. Baldeck, Grenoble, Dr. G. Muller, San José USA) et de biologie (Dr. Duperray Grenoble).