

Offre de thèse en chimie organique et médicinale :  
**Développement de nouveaux agents anti-biofilms pour le traitement des infections liées à la mucoviscidose : conception, synthèse et validation du mécanisme d'action**

**Intitulé du poste : Doctorant (H/F) en chimie organique et médicinale**

**Financement : ANR**

**Salaire : mensuel brut 2135 euros**

**Durée du contrat : 36 mois : 01 janvier 2024 – 31 décembre 2026**

**Lieu de travail : LGC, IPBS, CNRS, Université Paul Sabatier Toulouse 3, campus de Rangueil**

**Mots-clés :**

Synthèse organique, inhibiteurs, biofilms, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, Quorum Sensing, mécanisme d'action, interaction cible-ligand, mucoviscidose.

**Projet :**

Le projet de thèse vise à développer de nouveaux inhibiteurs efficaces contre les biofilms bactériens résistants, composés des pathogènes *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, qui causent des infections persistantes, souvent mortelles chez les patients atteints de mucoviscidose. L'approche vise à inhiber le Quorum Sensing (QS), système de communication cellulaire entre bactéries, comme cible moléculaire originale. L'inhibition du QS empêche la formation des biofilms et maintient les bactéries sensibles aux antibiotiques, sans cibler directement leur survie. Nous avons récemment développé une série d'inhibiteurs du QS capables d'empêcher la formation de biofilms à *P. aeruginosa*, sans effet cytotoxique sur cellules pulmonaires [1]. De cette première série, nous avons sélectionné des molécules-hits en vue de leur optimisation chimique. Parallèlement, nous avons développé un modèle de biofilm mixte *P. aeruginosa/S. aureus* pour l'étude des interactions entre les deux pathogènes et l'évaluation de nouveaux inhibiteurs [2].

Le projet prévoit l'optimisation QSAR des hits identifiés, la synthèse assistée par micro-ondes et la caractérisation de nouveaux composés et adduits grâce aux techniques maîtrisées dans l'équipe d'accueil (RMN <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, 1D et 2D, MS). D'autre part, l'élucidation du mécanisme d'action des molécules les plus actives permettra l'identification de(s) protéine(s) cibles chez *P. aeruginosa* et *S. aureus*. La purification des protéines et la caractérisation des interactions molécules/cibles seront réalisées en collaboration avec la plateforme PICT de l'IPBS.

Le/La doctorant-e sera intégré-e dans une équipe multidisciplinaire. Il/Elle travaillera sous la direction de Dr F. El Garah au LGC (site faculté de pharmacie) et Dr H. Marrakchi (IPBS).

**Profil :**

Le/la candidat-e doit avoir un M2 en chimie organique et démontrer un intérêt particulier pour la recherche à l'interface entre la chimie et la biologie. Une expérience de stage M2 en synthèse organique multi-étapes, purification et caractérisation structurale est nécessaire. Des compétences en modélisation moléculaire et/ou en synthèse peptidique seront un réel avantage pour ce projet.

Un bon niveau en anglais, écrit et parlé, est également demandé.

**Informations :**

Pour candidater, il faut envoyer les documents suivants dans un PDF unique à Dr Fatima El Garah ([fatima.elgarah@univ-tlse3.fr](mailto:fatima.elgarah@univ-tlse3.fr)) et Dr Hedia Marrakchi ([hedia.marrakchi@ipbs.fr](mailto:hedia.marrakchi@ipbs.fr)) :

- (1) Lettre de motivation démontrant l'intérêt pour le projet
- (2) CV incluant la formation complète, les stages et les coordonnées de deux références
- (3) Une lettre de recommandation du responsable de stage de M2.

Pour plus d'informations sur les laboratoires : [www.lgc.cnrs.fr](http://www.lgc.cnrs.fr) et [www.ipbs.fr](http://www.ipbs.fr).

PhD in organic and medicinal chemistry:  
**Development of new antibiofilm agents for CF-related infections:  
Design, synthesis, and validation of their mechanism of action**

**Job Title: Doctoral Candidate (M/F) in Organic and Medicinal Chemistry**

**Funding:** ANR (French National Research Agency)

**Salary:** Monthly gross salary of 2135 euros

**Contract Duration:** 36 months: January 1, 2024 – December 31, 2026

**Place of Work:** LGC, IPBS, CNRS, Paul Sabatier University Toulouse 3, Rangueil Campus

**Key-words:**

Organic synthesis, inhibitors, biofilms, *P. aeruginosa*, *S. aureus*, Quorum Sensing, mechanism of action, target validation, cystic fibrosis.

**Project:**

The thesis project aims to develop novel and effective inhibitors against resistant bacterial biofilms composed of the pathogens *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*, which cause persistent and often fatal infections in cystic fibrosis patients. The approach targets Quorum Sensing (QS), a bacterial cell-to-cell communication system, as an original molecular target. Inhibiting Quorum Sensing prevents biofilm formation and keeps the bacteria sensitive to antibiotics without directly targeting their survival. We have recently developed a series of QS inhibitors capable of preventing biofilm formation in *P. aeruginosa*, with no cytotoxic effects on lung cells [1]. From this initial series, we have selected hit molecules for chemical optimization. In parallel, we have developed a mixed biofilm model of *P. aeruginosa*/*S. aureus* to study interactions between the two pathogens and evaluate new inhibitors [2].

The project entails optimizing QSAR for the identified hits, microwave-assisted synthesis, and characterizing new compounds and adducts using techniques within the host team's expertise (NMR 1H, 13C, 1D, and 2D, MS). Additionally, elucidating the mechanism of action of the most active molecules will lead to the identification of target proteins in *P. aeruginosa* and *S. aureus*. The purification of proteins and the characterization of molecule/target interactions will be conducted in collaboration with the PICT platform at IPBS.

The doctoral candidate will be part of a multidisciplinary team and will work under the guidance of Dr. F. El Garah at LGC (Faculty of Pharmacy site) and Dr. H. Marrakchi at IPBS.

**Profile:**

The candidate must hold a Master's degree (M2) in organic chemistry and demonstrate a specific interest in research at the intersection of chemistry and biology. A prior M2 internship experience in multi-step organic synthesis, purification, and structural characterization is essential. Proficiency in molecular modeling and/or peptide synthesis would be a significant advantage for this project. A good level of both written and spoken English is also required.

**Information:**

To apply, send the following documents in a single pdf to Dr. Fatima El Garah (fatima.elgarah@univ-tlse3.fr) and Dr. Hedia Marrakchi (hedia.marrakchi@ipbs.fr):

- (1) A motivation letter demonstrating your interest in the project
- (2) CV including your complete education, internships, and 2 references
- (3) A letter of recommendation from your M2 internship supervisor

For more information about the laboratories, visit [www.lgc.cnrs.fr](http://www.lgc.cnrs.fr) and [www.ipbs.fr](http://www.ipbs.fr).

**References:**

- 1.Trognon, J., *et al.*, Investigation of Direct and Retro Chromone-2-Carboxamides Based Analogs of *Pseudomonas aeruginosa* Quorum Sensing Signal as New Anti-Biofilm Agents. *Pharmaceuticals*, **2022**. 15(4).
- 2.Trognon, J., *et al.*, NaCl-induced modulation of species distribution in a mixed *P. aeruginosa* / *S. aureus* / *B. cepacia* biofilm. *Biofilm*, **2023**. 6: p. 100153.