

Offre de thèse en chimie organique et médicinale :  
**Synthèse et optimisation de nouveaux agents antibiofilms à visée  
thérapeutique**

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

**Financement :** Bourse école doctorale

**Salaire :** mensuel brut 2135 euros

**Durée du contrat :** 36 mois, du 01 octobre 2025 au 30 septembre 2028

**Lieu de travail :** LGC, Université de Toulouse

Date limite de candidature : 15/09/2025

**Mots-clés :**

Synthèse organique, inhibiteurs, biofilms, synthèse médiée par protéine (PTS), *P. aeruginosa*, mécanisme d'action, interaction cible-ligand.

**Projet :**

Ce projet de thèse vise à identifier et produire des agents anti-infectieux ciblant les mécanismes de formation des biofilms bactériens, notamment grâce à un bioprocédé innovant. Les biofilms sont des structures multicellulaires, caractéristiques de pathogènes tels que *Pseudomonas aeruginosa* et *Staphylococcus aureus*, qui leur confèrent une tolérance accrue aux antibiotiques et sont à l'origine d'infections chroniques et souvent mortelles, en particulier chez les patients atteints de mucoviscidose.

Notre équipe a récemment identifié une série d'inhibiteurs actifs contre les biofilms à *P. aeruginosa*<sup>1</sup>. Plusieurs molécules-hits ont été sélectionnée en vue de leur optimisation chimique. Parallèlement, nous développons des modèles *in vitro* de biofilm simples et mixtes *P. aeruginosa*<sup>2</sup> pour l'étude des interactions entre les deux pathogènes et l'évaluation de nouveaux inhibiteurs.

Le premier objectif de la thèse sera de poursuivre l'**optimisation structurale des composés identifiés**, avec pour objectif d'améliorer leur activité antibiofilm et leurs propriétés physico-chimique. Pour cela, des méthodes par **chimie click** et **synthèse assistée par micro-ondes** seront utilisées.

La seconde partie du projet reposera sur l'utilisation de la **synthèse médiée par protéine** (*Protein-Templated Synthesis*, PTS), un bioprocédé innovant permettant à une cible protéique de guider la formation de ses propres ligands à partir de fragments moléculaires.

Cette stratégie sera appliquée à la protéine PqsR, régulateur clé du système de Quorum Sensing de *P. aeruginosa* impliqué dans la formation du biofilm, et produite dans le cadre du projet ANR TARGET-QS. Des bibliothèques de fragments compatibles (azotures, alcynes, thiols, etc.) seront conçues et synthétisées. Les criblages seront réalisés en conditions physiologiques, et les réactions suivies par LC-MS. Tous les ligands obtenus seront ensuite caractérisés (RMN 1D/2D, MS) et évalués pour leur **activité antibiofilm sur *P. aeruginosa*** dans les modèles *in vitro* du laboratoire.

Ce travail a pour ambition de proposer une approche intégrée et transférable pour l'identification de nouvelles classes de composés antibiofilm ciblant des protéines jusqu'alors peu explorées. Il

contribuera également à démontrer la faisabilité de l'intégration de la PTS dans des plateformes de découverte de médicaments guidées par la cible.

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

#### 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, envoyer les documents suivants dans un PDF unique à Dr Fatima El Garah ([fatima.elgarah@univ-tlse3.fr](mailto:fatima.elgarah@univ-tlse3.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 le laboratoire : [www.lgc.cnrs.fr](http://www.lgc.cnrs.fr).

#### Références:

- 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.