

(H/F) chercheur-e en post-doctorat : Conception et synthèse d'inhibiteurs du Quorum Sensing comme stratégie de lutte contre les biofilms bactériens

Mots-clés :

Synthèse organique, synthèse multi-étapes, composés hétérocycliques, inhibiteurs, biofilms, SAR, docking

Contexte :

L'utilisation massive d'antibiotiques durant les dernières décennies a entraîné l'émergence de phénomènes de tolérance et de résistance bactériennes, limitant l'efficacité des traitements antimicrobiens et des procédés de désinfection. L'augmentation du nombre de bactéries résistantes aux antibiotiques de première ligne est plus qu'inquiétante et est devenue un point de préoccupation au niveau mondial. De nouvelles approches thérapeutiques sont donc aujourd'hui nécessaires pour compléter l'arsenal *classique* de lutte contre les bactéries résistantes.

Partout où il y a une surface, biotique ou abiotique, les bactéries s'organisent en biofilms. Elles adhèrent entre-elles et à la surface, en formant une matrice de substances polymériques extracellulaires (EPS), qui les protège des traitements antibiotiques ou biocides.

Chez de nombreuses bactéries pathogènes, dont *P. aeruginosa*, la formation du biofilm est régulée par le Quorum Sensing (QS), un système de communication intercellulaire qui leur permet de synchroniser leurs actions en fonction de la densité cellulaire. Pour cela, elles produisent et détectent des molécules signales qui régulent l'expression de certains gènes, directement liés à la virulence et à la formation de biofilm. A ce jour, tous les mécanismes mis en jeu entre les différents systèmes de QS n'ont pas encore été élucidés.

Les travaux de l'équipe *Ingénierie des biofilms*, localisée à la faculté de Pharmacie de Toulouse, ont pour objectif de développer des molécules capables de cibler le QS pour inhiber la formation des biofilms de bactéries pathogènes. Le stage post-doctoral s'inscrit dans le projet INHIBiofilms, financé par la Région Occitanie, dont l'une des applications vise à améliorer l'efficacité des traitements antibiotiques actuellement utilisés, notamment pour traiter les infections liées à la mucoviscidose. Les résultats préliminaires sont très prometteurs et ont permis l'identification de molécules actives sur biofilms mono- et multi-espèces.

Missions :

Le/la candidat-e contribuera au renforcement de l'équipe de chimistes. Sur la base des premiers travaux, l'objectif du stage post-doctoral est de synthétiser des séries de composés hétérocycliques analogues des molécules du QS, possédant une diversité structurale permettant d'établir les relations structure-activité nécessaires au dépôt d'un brevet.

Il(Elle) aura donc en charge la synthèse et la caractérisation de séries chimiques innovantes, et l'interprétation des relations structure-activité.

Il(elle) travaillera en collaboration avec les physico-chimistes et des microbiologistes de l'équipe.

Le/la chercheur-e sera chargé(e) de :

- Concevoir des composés hétérocycliques, analogues des molécules naturelles du Quorum Sensing
- Synthétiser les composés visés, notamment par des voies de synthèse assistées par micro-ondes

- Caractériser les composés synthétisés par les techniques d'analyse chimique classiques (RMN ^1H , ^{13}C , 1D et 2D, MS)
- Rédiger les protocoles, et traiter les données, conformément aux procédures qualité mise en place au laboratoire
- Travailler en relation avec les microbiologistes de l'équipe
- Interpréter des résultats biologiques et ADME disponibles afin d'établir les relations structure-activité
- Rédiger et préparer les publications et communications
- Assurer la veille bibliographique
- Gérer les stocks de produits chimiques liés au projet
- Superviser les stagiaires.
- Participer aux tâches communes, à la vie et à l'organisation générale du laboratoire

Profil :

Le/la candidat-e doit avoir un doctorat en chimie organique et moins de 4 ans d'expériences post-doctorales. Le(la) candidat(e) devra démontrer un intérêt particulier pour la recherche à l'interface entre la chimie et la biologie. Des compétences fortes en synthèse organique multi-étapes, purification et caractérisation structurales sont nécessaires. Des compétences en modélisation moléculaire seront un réel avantage pour ce projet.

Le/La chercheur-e devra travailler en autonomie et s'intégrer dans une équipe multidisciplinaire. Il/Elle travaillera sous la responsabilité de DR F. El Garah, et directement avec les doctorants et post-doctorants de l'équipe. Un très bon niveau en anglais, écrit et parlé, est également demandé.

Le laboratoire :

Le Laboratoire de Génie Chimique de Toulouse est une unité mixte de recherche entre Toulouse INP, l'Université Paul Sabatier et le CNRS (UMR 5503). Regroupant 160 permanents et plus d'une centaine de doctorants, il est un acteur incontournable du Génie des Procédés au niveau régional, national et international. Les travaux du département BioSyM portent plus particulièrement sur les bioprocédés, et mettent en œuvre des approches allant de l'échelle microscopique, sur la connaissance du microorganisme et de son comportement, jusqu'à l'échelle macroscopique, avec la mise en œuvre des microorganismes dans différents bioprocédés. Les applications sont variées et concernent les domaines de la santé, de l'alimentation, de l'énergie et de l'environnement.

Pour plus d'informations sur le laboratoire : www.lgc.cnrs.fr

Informations :

Début de contrat : idéalement 1er mars 2021

Durée du contrat : 12 mois

Employeur : Université Paul Sabatier Toulouse 3

Lieu d'affectation : Université Paul Sabatier / Laboratoire de Génie Chimique / Campus Rangueil

Salaire : à partir de 2652€ brut / mois selon l'expérience.

Date limite de candidature : 15/01/2021

Pour candidater, merci d'envoyer les documents suivants dans un PDF unique à Dr Fatima El Garah (fatima.elgarah@univ-tlse3.fr) :

- (1) Lettre de motivation démontrant l'intérêt et la pertinence par rapport au projet scientifique
- (2) CV incluant une liste complète de publications et communications
- (3) Au moins une lettre de recommandation d'un responsable précédant

Post-Doctoral position in organic and medicinal chemistry

Key-words:

Organic synthesis, multi-stages synthesis, heterocyclic compounds, inhibitors, biofilms, SAR, docking

Context:

The massive use of antibiotics over the past decades has led to the emergence of bacterial tolerance and resistance limiting the effectiveness of treatments and disinfection procedures. This increase of bacteria resistant to first-line antibiotics has become a serious global concern. New therapeutic approaches are urgently needed to complete the classic arsenal to fight resistant bacteria.

Wherever there is a surface, biotic or abiotic, and sufficient nutrients, bacteria organize themselves into biofilms. They adhere to each other and to the surface, forming a matrix of extracellular polymeric substances (EPS), which protects bacterial cells from antibiotic or biocidal treatments.

In many pathogenic bacteria, including *P. aeruginosa*, biofilm formation is regulated by Quorum Sensing (QS), an intercellular communication system that allows them to synchronize their actions, according to their cell density. To do so, they produce and detect signal molecules which regulate the expression of several genes, directly linked to virulence and to biofilm formation. To date, all mechanisms involved between the different QS systems have not been elucidated.

The Biofilm Engineering team, located at the Faculty of Pharmacy of Toulouse, aims to develop molecules capable of targeting QS to inhibit the formation of biofilms by pathogenic bacteria. More specifically, the post-doctoral internship is part of the INHIBiofilms project, funded by the Occitanie Region, one of the applications of which aims to improve the effectiveness of the antibiotic treatments currently used, in particular to treat infections linked to cystic fibrosis. The preliminary results are very promising and have enabled the identification of molecules active on single and multi-species biofilms.

Missions:

The post-doctoral fellow will contribute to reinforce the chemistry research team. The objective of the internship is to synthesize series of heterocyclic compounds, possessing a structural diversity allowing to establish the structure-activity relationships necessary for the filing of a patent.

He/She will be in charge of the synthesis of innovative chemical series and their full characterization.

He/She will work in collaboration with the physico-chemists and microbiologists of the team.

The researcher will be in charge of the:

- Design of heterocyclic compounds as analogues of the natural Quorum Sensing molecules
- Synthesis of the target compounds, in particular by microwave-assisted synthesis routes
- Their full characterization by conventional chemical analysis techniques (^1H , ^{13}C , 1D and 2D NMR, MS)
- Protocols writing and data processing, in accordance with the quality guidelines used in LGC
- Interpretation of available biological and ADME results to establish structure-activity relationships
- Writing and preparation of publications and communications
- Bibliographic survey
- Stock management of the chemicals related to the project
- Supervision of trainees.
- Participate in common tasks, life and general organization of the laboratory

Profile:

Profile required: Ph.D. in organic chemistry.

+ Up to 4 years of experience in organic and medicinal chemistry.

The selected candidate will demonstrate a strong background in organic synthesis, purification techniques and structural elucidation. A background in molecular docking will be an advantage for the project.

In addition, the candidate should have good communication skills and report writing, especially in English.

Salary: from 2652 to 3550€ (before taxes) / according to experience

To candidate, send the following documents, attached in a single pdf file, to Dr Fatima El Garah (fatima.elgarah@univ-tlse3.fr) :

- (1) Cover letter demonstrating the adequacy to the scientific project
- (2) CV with a full list of publications and communications
- (3) at least one recommendation letter from a previous supervisor

Deadline for application is December 15th 2020.

For more information on LGC: www.lgc.cnrs.fr