



Proposition de thèse en synthèse organique

Titre du projet de thèse : Sondes moléculaires pour l'étude de la biosynthèse des PIMs

Directrice de thèse : Dr. Estelle Gallienne

E-mail : estelle.gallienne@univ-orleans.fr, tel. : 02 38 49 25 45

Laboratoire d'accueil : ICOA (Institut de Chimie Organique et Analytique), UMR-CNRS 7311, Université d'Orléans, rue de Chartres, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2

Equipe GlycoBio&Chimie, <http://www.icoa.fr/fr/content/glycobiochimie>

Projet :

Ce projet consiste à concevoir et synthétiser des sondes moléculaires pour l'étude de la biosynthèse des PIMs (Phosphatidyl-*myo*-Inositol Mannosides). Ces molécules sont des constituants essentiels de la paroi des mycobactéries, responsables de la tuberculose, l'une des maladies infectieuses les plus mortelles au monde. Son traitement est lourd et nécessite la prise quotidienne de deux à quatre médicaments pendant plusieurs mois. De plus, des phénomènes de résistance à ces traitements sont de plus en plus courants. La recherche de thérapies médicamenteuses alternatives est donc primordiale et ces molécules pourraient à long terme permettre la découverte de nouveaux médicaments pour lutter contre cette maladie.

Dans ce projet de thèse, nous allons nous intéresser à deux enzymes essentielles de la synthèse de la paroi mycobactérienne : PimA et PatA. Des molécules innovantes, conçues comme analogues de substrats ou inhibiteurs de ces enzymes, seront synthétisées au moyen de méthodologies déjà maîtrisées au sein de l'équipe du Dr Gallienne à l'ICOA. L'affinité et l'activité inhibitrice de ces molécules seront ensuite évaluées par le doctorant sur les deux enzymes au sein du Laboratoire de Glycobiologie Structurale du Professeur Marcelo Guerin en Espagne. Des études de biologie structurale seront également menées dans ce laboratoire, afin de mettre en évidence les interactions des molécules avec les enzymes et d'améliorer la compréhension du mécanisme de reconnaissance du substrat. Ces études nous permettront d'affiner la structure des molécules synthétisées. En parallèle, celles-ci seront testées sur le pathogène *M. tuberculosis* à l'Institut Pasteur de Lille, ce qui nous permettra de mettre en évidence de potentiels candidats médicaments.

Financement : ANR MolPropPIMS

Date de début de la thèse : 1^{er} septembre ou octobre 2021

Profil du candidat :

Le candidat doit être un **chimiste titulaire d'un M2 en chimie organique avec de solides connaissances pratiques et théoriques en synthèse organique et un fort intérêt pour l'interface chimie/biologie**. Des connaissances en chimie des sucres serait un plus, mais ne sont pas obligatoires. Merci de fournir : un CV + une lettre de motivation + notes de M1 et M2 (si disponibles) + une lettre de recommandation (encadrant du stage de M1 et/ou M2).

Date limite de candidature : 30 avril 2021



PhD proposal in organic synthesis

PhD project title: Molecular probes for the study of PIMs biosynthesis

PhD supervisors: Dr. Estelle Gallienne

Email: estelle.gallienne@univ-orleans.fr

Tel: 02 38 49 25 45

Host laboratory: ICOA (Institut de Chimie Organique et Analytique), UMR-CNRS 7311, Université d'Orléans, rue de Chartres, BP 6759, 45067 Orléans Cedex 2

GlycoBio&Chemistry Team, <http://www.icoa.fr/en/content/glycobiochemistry>

Project:

This project consists in designing and synthesizing molecular probes for the study of PIMs biosynthesis (Phosphatidyl-*myo*-Inositol Mannosides). These molecules are essential constituents of the cell wall of mycobacteria, responsible for tuberculosis, one of the most deadly infectious diseases in the world. The treatment of tuberculosis is difficult and requires the daily use of two to four drugs for several months. In addition, resistance to these treatments is becoming increasingly common. The search for alternative drug therapies is therefore essential and these molecules could allow in the long term the discovery of new drugs to fight against this disease.

In this thesis project, we will focus on two essential enzymes of the mycobacterial cell wall synthesis: PimA and PatA. Innovative molecules, designed as analogues of substrates or inhibitors of these enzymes, will be synthesized using methodologies already mastered within Dr. Gallienne's team at ICOA. The affinity and inhibitory activity of these molecules will then be evaluated by the PhD student on the two enzymes in the Structural Glycobiology Laboratory of Professor Marcelo Guerin in Spain. Structural biology studies will also be carried out in this laboratory, in order to highlight the interactions of the molecules with the enzymes and to improve the understanding of the substrate recognition mechanism. These studies will allow us to refine the structure of the synthesized molecules. In parallel, these molecules will be tested on the pathogen *M. tuberculosis* at the Pasteur Institute of Lille, which will allow us to identify potential drug candidates.

Funding: ANR MolProPIMS

PhD start date: September or October 1, 2021

Candidate profile:

The candidate must be a **chemist with an M2 or MSc in organic chemistry with strong practical and theoretical knowledge in organic synthesis and a great interest in the chemistry/biology interface.** Experience in glycochemistry would be appreciated, but is not required. Application should include a CV, a motivation letter, M1, M2 or MSc grades (if available) as well as a recommendation letter (M1, M2 or MSc internship supervisor).

Deadline for application: April 30, 2021