



Proposition de thèse en synthèse organique

Titre du projet de thèse : Conception et synthèse d'inhibiteurs de l'acyltransférase PatA

Directrices de thèse : Dr. Estelle Gallienne et Pr. Caroline West

Co-encadrants de thèse : Dr. Julien Caillé et Dr. Clément De Saint Jores

Coordonnées : estelle.gallienne@univ-orleans.fr, 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, France

Equipe GlycoBio&Chimie (Dr. Gallienne, Dr. Caillé), <https://www.icoa.fr/fr/glycobiochimie/>

Equipe SAAB (Pr. West, Dr. De Saint Jores), <https://www.icoa.fr/fr/strategies-analytiques-affinites-et-bioactifs/>

Projet :

Ce projet consiste à concevoir et synthétiser des inhibiteurs de l'acyltransférase PatA impliquée dans la biosynthèse des PIMs (Phosphatidyl-*myo*-Inositol Mannosides). Ces molécules sont des constituants essentiels de la paroi des mycobactéries, responsables de la tuberculose, qui constitue toujours un problème de santé publique majeur avec plusieurs millions de cas par an, dont de nombreux cas de tuberculose multirésistante, qui représentent une menace mondiale importante. Il est donc crucial de trouver de nouvelles solutions thérapeutiques pour lutter contre cette maladie. PatA, qui est une enzyme essentielle à la survie et à la multiplication de *Mycobacterium tuberculosis*, est donc une cible thérapeutique potentielle prometteuse.

Précédemment dans l'équipe, une première série de molécules, analogues de PIM₁ (1 seule unité de mannose) a été développée. Certaines ont montré des valeurs de CMI (concentration minimale inhibitrice) modestes sur *Mycobacterium tuberculosis*. L'objectif de ce projet de thèse est de concevoir et synthétiser des molécules analogues de PIM₂ (2 unités de mannose), qui est un meilleur substrat de l'enzyme. Pour cela, des études de modélisation moléculaire seront réalisées au cours du doctorat, pour orienter les synthèses vers les structures les plus à même d'être reconnues par l'enzyme. Les molécules seront synthétisées au moyen de méthodologies de synthèse déjà maîtrisées au sein de l'équipe du Dr Gallienne à l'ICOA. En parallèle, l'intérêt de l'utilisation du CO₂ supercritique sera étudié pour certaines étapes de synthèse, ainsi que pour l'analyse et la purification des molécules. Enfin, l'activité inhibitrice de ces molécules sur l'enzyme, ainsi que sur la mycobactérie, sera évaluée en partenariat avec nos collaborateurs biologistes. Le doctorant se consacrera en particulier à la synthèse des molécules ciblées et au développement des méthodologies de synthèse en milieu CO₂ supercritique.

Financement : Contrat doctoral de l'Université d'Orléans

Date de début de la thèse : 1^{er} octobre 2026

Profil du candidat :

Le(la) candidat(e) doit être **rigoureux(se), organisé(e), titulaire d'un M2 en chimie organique avec de solides connaissances pratiques et théoriques en synthèse organique et un fort intérêt pour la pluridisciplinarité et le développement de nouvelles méthodologies**. Des connaissances en chimie des sucres serait un plus, mais ne sont pas obligatoires. Merci de fournir un CV, une lettre de motivation, les notes de M1 et M2 (si disponibles) et une lettre de recommandation (encadrant du stage de M1 et/ou M2).

Date limite de candidature : 30 avril 2026



PhD proposal in organic synthesis

PhD project title: Design and synthesis of PatA acyltransferase inhibitors

PhD supervisors: Dr. Estelle Gallienne and Pr. Caroline West

PhD co-supervisors: Dr. Julien Caillé and Dr. Clément De Saint Jores

Contact: estelle.gallienne@univ-orleans.fr, +33 (0)2 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, France

GlycoBio&Chemistry Team (Dr. Gallienne, Dr. Caillé), <https://www.icoa.fr/fr/glycobiochimie/>

SAAB Team (Pr. West, Dr. De Saint Jores), <https://www.icoa.fr/fr/strategies-analytiques-affinites-et-bioactifs/>

Project:

This project involves designing and synthesizing inhibitors of the PatA acyltransferase, which is involved in the biosynthesis of PIMs (Phosphatidyl-myo-Inositol Mannosides). These molecules are essential components of the cell wall of mycobacteria, which cause tuberculosis, a disease that remains a major public health problem with several million cases annually, including many cases of multidrug-resistant tuberculosis, which pose a significant global threat. It is therefore crucial to identify new therapeutic solutions to treat this disease. PatA, which is an enzyme essential for the survival and replication of *Mycobacterium tuberculosis*, is thus a promising potential therapeutic target.

Previously, the team developed a first series of molecules, analogs of PIM₁ (containing a single mannose unit). Some of these molecules exhibited modest MIC (minimum inhibitory concentration) values against *Mycobacterium tuberculosis*. The objective of this thesis project is to design and synthesize analogs of PIM₂ (2 mannose units), which is a better substrate for the enzyme. To this end, molecular modeling studies will be conducted during the PhD to guide the syntheses toward structures most likely to be recognized by the enzyme. The molecules will be synthesized using synthetic methodologies already mastered by Dr. Gallienne's team at ICOA. At the same time, we will investigate the potential of using supercritical CO₂ for certain synthesis steps, as well as for the analysis and purification of molecules. Finally, the inhibitory activity of these molecules against the enzyme and the mycobacteria will be evaluated in collaboration with our biologist partners. The PhD student will focus in particular on the synthesis of target molecules and the development of synthetic methodologies in a supercritical CO₂ environment.

Funding: Doctoral fellowship from the University of Orléans

PhD start date: October 1st, 2026

Candidate profile:

The candidate must be **rigorous, organized, with an M2 or MSc in organic chemistry with strong practical and theoretical knowledge in organic synthesis and a strong interest in interdisciplinary approaches and the development of new methodologies**. 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, 2026