



**Laboratoire CiTCoM - Cibles Thérapeutiques et  
Conception de Médicaments**

CNRS UMR 8038

Faculté de pharmacie

4, avenue de l'Observatoire

75270 Paris cedex 06

**Ph.D. offer**

We are looking for candidates to apply to the graduate student selection of the doctoral school MTCI (Médicament, Toxicologie, Chimie, Imageries) taking place in May (dossier) and June (interview).

The contract will start in October 2021 and will finish in September 2024, funded by the French government. The research will be done in our laboratory in the center of Paris.

We are looking for a candidate with a background in (bio)physics, theoretical chemistry, or bioinformatics, with a strong school record (high grades and ranking), and with some mobility (either a candidate not from France, or a France student who spent some time abroad).

The candidate will have to first be selected by our team to be supported to his/her application to the doctoral school where he/she'll have to present his/her background and the proposed project.

If interested, please send your CV, school records (courses and grades of the past two years), motivation letter and one recommendation letter of a former project advisor to [samuela.pasquali@parisdescartes.fr](mailto:samuella.pasquali@parisdescartes.fr), before April 30th 2021.

Information on the doctoral school application process can be found here:

<https://ecolesdoctorales.parisdescartes.fr/ed436/Actualites/Concours-des-Contrats-Doctoraux-2021>

Samuela Pasquali

Physics Professor,

Paris University, Pharmacy and biological sciences department

<https://www.citcom.cnrs.fr/192-2/mecanismes-moleculaires-de-la-traduction-de-larn-viral/name/samuella-pasquali/>

## Exploration of regulatory RNA molecules of SARS-CoV-2 and development of a strategy for in silico drug desing

The importance of the study of RNA molecules has been brought under the spotlight by the recent pandemic, with the SARS-CoV-2 having an RNA-based genome and a replication mechanism controlled by non-coding (nc) RNA. The ncRNAs of these genomes are often more conserved because they perform fundamental functions related to the ability of the genome to be translated, making them interesting targets for drug design. However, the flexible and dynamic nature of RNAs, where multiple structures can be adopted by the same sequence, represents one of the main challenges associated with targeting them with small molecules. Recent examples of hybrid experimental/computational docking studies highlight the importance of including the dynamic ensemble as a starting point for a virtual screening to identify small ligands [1]. In this context, even when experimentally resolved 3D structures are available, modeling tools are needed to complete our understanding of the possible alternative configurations, how they can interconvert, and how the landscape is affected by external factors [2]. Computational modeling using dedicated force-fields can provide a coherent view of the molecule, which can follow this dynamical behavior and include the effect of the environment [3,4].

In this Ph.D. project we propose to develop a strategy for drug design specific for RNA molecules ad to use modeling to study regulatory RNAs of SARS-CoV-2 that have been identified as interesting possible drug targets [5].

We have already shown that using path-sampling simulations it is possible to preform a wide exploration of RNA molecules energy landscapes and understand the plurality of structures accessible to a given sequence [6]. We will use this method to explore also SARS-CoV-2 RNA molecules to understand what are their dominant structures, metastable states, and transition states. This will allow us to understand the key structural elements that can become targets for drug design.

We will develop methods to identify pockets where bonding with a small ligand is more likely, as well as docking tools that will keep into account the plurality of RNA structures.

1. LR Ganser et al., Nature Struc. Mol. Bio. 25, 425–434 (2018) [doi.org/10.1038/s41594-018-0062-4](https://doi.org/10.1038/s41594-018-0062-4);
2. P Stadlbauer et al, JCTC 12, 6077 (2016) [doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00667](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00667);
3. JA Joseph et al. Chem. Commun., 53, 6974–6988 (2017) [doi.org/10.1039/C7CC02413D](https://doi.org/10.1039/C7CC02413D);
4. T Cragolini et al, J. Chem. Phys., 147, 152715 (2017) [doi.org/10.1063/1.4997377](https://doi.org/10.1063/1.4997377);
5. N.C. Huston et al, Molecular Cell (2021) 81:584-598.e5. [doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.041](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.041)
6. K Röder et al, NAR 48:373-389 (2020) [doi.org/10.1093/nar/gkz1071](https://doi.org/10.1093/nar/gkz1071);

## Exploration de structures des molécules d'ARN régulatrices du SARS-CoV-2 et élaboration d'une stratégie pour la conception in silico de médicaments

L'importance de l'étude des molécules d'ARN a été mise en lumière par la récente pandémie, le SARS-CoV-2 ayant un génome à base d'ARN et un mécanisme de réplication contrôlé par l'ARN non codant. Les ARN non codants de génomes viraux sont souvent plus conservés que les protéines, car ils remplissent des fonctions fondamentales liées à la capacité du génome à être traduit, ce qui en fait des cibles intéressantes pour la conception de médicaments. Cependant, la nature flexible et dynamique des ARN, où plusieurs structures peuvent être adoptées par la même séquence, représente l'un des principaux défis associés à leur ciblage avec de petites molécules. Des exemples récents d'études d'amarrage hybrides expérimentales/informatiques soulignent l'importance d'inclure l'ensemble dynamique comme point de départ d'un criblage virtuel pour identifier les petits ligands [1]. Dans ce contexte, même lorsque des structures 3D résolues expérimentalement sont disponibles, des outils de modélisation sont nécessaires pour compléter notre compréhension des configurations alternatives possibles [2]. La modélisation informatique utilisant des champs de force dédiés peut fournir une vue cohérente de la molécule, qui peut suivre ce comportement dynamique et inclure l'effet de l'environnement [3,4].

Dans ce projet de thèse nous proposons d'élaborer des stratégies du "drug-design" spécifiques aux ARN et d'étudier par modélisation des molécules d'ARN non-codant du SARS-CoV-2 qui ont été détecté comme particulièrement intéressantes en tant que cibles thérapeutiques [5].

Grâce à des méthodes de simulation d'exploration de chemins ("path-sampling") nous avons montré qu'il est possible d'explorer de façon large l'espace conformationnel des molécules d'ARN et donc de pouvoir comprendre la pluralité d'état qui sont propres à une séquence [6]. Nous allons utiliser ce méthode pour les molécules du SARS-Cov-2 afin de comprendre leur structures dominantes, état métastables, et état de transition. Cela nous permettra de comprendre les éléments clé pour la stabilité des structures régulatrices et donnera des pistes sur les régions à cibler avec des médicaments. Nous allons développer des méthodes pour détecter les poches des ARN où la liaison avec un médicament est la plus probable ainsi que des outils d'amarrage spécifiques qui prennent en compte la pluralité structurale caractéristique de ces molécules.

7. LR Ganser et al., *Nature Struc. Mol. Bio.* 25, 425–434 (2018) [doi.org/10.1038/s41594-018-0062-4](https://doi.org/10.1038/s41594-018-0062-4);
8. P Stadlbauer et al, *JCTC* 12, 6077 (2016) [doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00667](https://doi.org/10.1021/acs.jctc.6b00667);
9. JA Joseph et al. *Chem. Commun.*, 53, 6974–6988 (2017) [doi.org/10.1039/C7CC02413D](https://doi.org/10.1039/C7CC02413D);
10. T Cragolini et al, *J. Chem. Phys.*, 147, 152715 (2017) [doi.org/10.1063/1.4997377](https://doi.org/10.1063/1.4997377);
11. N.C. Huston et al, *Molecular Cell* (2021) 81:584-598.e5. [doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.041](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2020.12.041)
12. K Röder et al, *NAR* 48:373-389 (2020) [doi.org/10.1093/nar/gkz1071](https://doi.org/10.1093/nar/gkz1071);