



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique Et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère De L'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : biochimie et biologie cellulaire et moléculaire

قسم : الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

*Docking moléculaire et profil ADME(T) de certains composés  
rhodanine contre SARS-COV-2*

---

Présenté par : FEGGAA Linda  
TAYEB Zahra

Le : 13/06/2024

Jury d'évaluation :

**Présidente** : Mme. BOUKHALFA Hayet (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Encadrant** : Mr. KRID Adel (MAA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Examinatrice**: Mme. BOUREGHDA Chaima (MCB-U Constantine 1 Frères Mentouri).

**Année universitaire  
2023 - 2024**

## *Remerciements*

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

Nous tenons tout d'abord, à remercier :

- Notre encadreur Mr. Krid A , maitreassistant en chimie théorique à l'université des Frères Mentouri, qui nous a accompagnés durant toute la période de cette étude avec beaucoup de patience et de savoir-faire. Sa gentillesse, sa disponibilité et ses qualités humaines nous ont été d'une aide précieuse.

- Mme. BOUKHALFA H, pour avoir accepté la charge de présider le jury de ce mémoire.

- Mme. BOUREGHDA C, pour avoir accepté de juger ce travail. Nous sommes honorés de la compter parmi les membres de ce jury.

- À mes amis (es) de la promotion biochimie appliquée

- Nous tenons aussi à remercier tous les enseignants qui nous ont transmis notre savoir actuel tout au long de notre cursus.

## *Dédicace*

Je dédie ce travail :

En premier lieu à mes parents ,Mon cher père, ma chère mère, Je vous adresse mes plus profonds remerciements et ma gratitude pour tout le soutien et les encouragements que vous m'avez apportés tout au long de mon parcours académique. Vous avez été le soutien et la source constants dans lesquels je puise ma force et ma détermination. Grâce à vos précieux conseils et à vos prières sincères, j'ai pu surmonter les défis et réussir.

Je vous remercie du fond du cœur d'être à mes côtés, et sans vos sacrifices continus, je ne serais pas arrivé là où je suis aujourd'hui. Je prie Dieu de me permettre de toujours être à la hauteur de vos attentes, de bénir vos vies et de vous protéger pour nous.

Merci mes frères younes , bilal, ilyèse merci ma sœur moufida et leur petit : Loai , lyan et tout ma famille qui ont toujours cru en moi et en mes capacités à rêver encore plus fort .

Merci à mes proches et à mes amies Rayane, Hadjer, Hadil, Je souhaite beaucoup de succès de réussite et de prospérité

Merci mon professeur d'école primaire, Abd elmalek Debbagh Je n'oublierai jamais sa grâce sur moi. Que Dieu vous garde comme un phare de connaissance et un guide pour les générations, et vous récompense de tout le meilleur en notre nom.

*LINDA*



## *Dédicace:*

À ceux qui ont été le meilleur soutien tout au long de mon parcours.

À ma chère mère, Noura Mellah, qui m'a enseigné la signification de l'amour et du sacrifice, et qui a toujours été ma première source d'inspiration. À mon cher père, Tayeb Aissa, qui n'a jamais hésité à tout donner pour voir mon rêve se réaliser. Je vous remercie du fond du cœur d'être à mes côtés, et sans vos sacrifices continus, je ne serais pas arrivé là où je suis aujourd'hui. Je prie Dieu de me permettre de toujours être à la hauteur de vos attentes, de bénir vos vies et de vous protéger pour nous.

À mes frères et sœurs, Siham, Mohamed, Amira, et Rahma, qui ont toujours été une source de fierté et d'encouragement pour moi. À vous tous, je dédie ce mémoire, en reconnaissance de votre soutien et de votre encouragement constants.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, la gratitude et le respect que je vous ai toujours portés.

Merci à vous.

*ZAHRA*



## Table des matières

Liste des tableaux .....	9
Liste des abréviations : .....	10
<i>Partie I:</i> .....	5
<i>Le SARS-CoV-2</i> .....	6
<b>1- Le SARS-CoV-2</b> .....	7
<b>1-1 Introduction</b> .....	7
<b>1-2 Définition</b> .....	7
<b>1-3 Structure et composition génétique</b> .....	8
<b>1-4 Transmission du virus SARS-CoV-2</b> .....	9
<b>1-5 Mécanisme physiopathologique</b> .....	10
<b>1-6 Les cibles d'inhibition de SARS-CoV-2</b> .....	11
<b>1-7 SARS-Cov-2 et Mpro</b> .....	12
<b>1-8 Définition de Mpro</b> .....	14
<b>1-9 La structure de Main pro</b> .....	14
<b>1-10 Structure de site actif</b> .....	16
<b>1-11 Le mécanisme d'action de Mpro</b> .....	16
<b>1-13 Activité enzymatique de la Mpro</b> : .....	19
<b>1-14 Inhibiteurs</b> .....	20
<b>Chapitre 2</b> : .....	26
<b>Conception in silico des molécules biologiques active</b> .....	26
<b>2- Conception de nouvelles molécules biologiques actives</b> .....	27
<b>2-1 Docking moléculaire</b> .....	27
<b>2-3-1 Le récepteur</b> .....	28
<b>2-3-2 Ligands</b> .....	29
<b>2-3-3 Programmes</b> .....	29
<b>2-4-1 Criblage virtuel structure-based (SBVS)</b> .....	31

2-4-2 Criblage virtuel ligand-based (LBVS).....	31
2-5 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques (profile ADME(T)).....	31
Partie II.....	40
<i>Chapitre 01</i> .....	41
<i>Matériel et Méthodes</i> .....	41
1. Matériel.....	42
1-1 Programmes utilisés lors des simulations et modélisations moléculaires ...	42
- AutoDock Vina .....	42
- Chimera .....	43
- MarvinSketch .....	43
- Avogadro : .....	44
- PyMOL : .....	44
1-2 Banques de données et serveurs utilisés.....	45
- PDB (Protein Data Bank) : .....	45
Rhodanines : .....	46
Raison du choix des rhodanines : .....	46
Structure de rhodanines .....	47
PLIP : .....	48
Swiss ADME : .....	48
2- Méthodes.....	49
Chapitre 02 : .....	55
Résultats et discussion .....	55
1- Boîte de grille (Grid box) .....	56
2- Evaluation de la performance du programme AutoDock Vina : .....	56
3- Docking moléculaire .....	57
4- Analyse des interactions : .....	57
5- Paramètres pharmacocinétiques ADMET : .....	62

<b>5-1 Propriétés physicochimiques.....</b>	<b>62</b>
<b>5-2 Propriétés pharmacocinétiques .....</b>	<b>62</b>
<b>5-3 Toxicité .....</b>	<b>64</b>
<b>Conclusion générale .....</b>	<b>67</b>

## Liste des figures

Figure 1: Structure et composition génétique de SARS COV2 .....	9
Figure 2: Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 .....	11
Figure 3 : Composants du virus SARS-CoV-2 .....	12
Figure 4 : Surimposition des Mpro: SARS-CoV-2 (Vert) et SARS-CoV (Cian) ; R.M.S.D = 0,459 Å. ....	13
Figure 5 : Structure des différents domaines de Mpro. La dyade catalytique ... (Cys145 et His41) de chaque monomère sont affichés en cyan. ....	15
Figure 6 : Différents domaines composant la Mpro. ....	15
Figure 7 : Représentation du site actif de la Mpro avec différentes poches et dyade catalytique. ....	16
Figure 8 : Mécanisme d'action de Mpro. ....	17
Figure 9 : Représentation schématique de la structure du génome du SRAS-CoV 2..	19
Figure 10 : Clivage protéique par la Mpro .....	19
Figure 11: Structure 2D de l'inhibiteur Ensitrelvir et de l'inhibiteur Nirmatrelvir. ...	20
Figure 12 : Illustration du principe sur lequel repose le docking moléculaire. (Complexe Acétylcholinestérase -Donepezil (PDB : 1EVE)). ....	27
Figure 13 : Les deux étapes de docking moléculaire « docking » et « scoring » ....	28
Figure 14 : Pourcentage d'utilisation de programmes de docking. ....	30
Figure 15 : Stratégies de criblage virtuel LBVS et SBVS .....	30
Figure 16 : Schéma représentatif du SBVS .....	31
Figure 17 : Étapes de la pharmacocinétique (ADME) .....	32
Figure 18 : Principe de test AMES .....	35
Figure 19 : L'interface d'accès à l'AutoDock vina dans UCSF chimera. ....	42
Figure 20 : L'interface graphique du logiciel MarvinSketch .....	43
Figure 21 : Interface graphique d'Avogadro .....	44
Figure 22 : Interface du logiciel PyMOL .....	45
Figure 23 : Page d'accueil de la PDB .....	46
Figure 24 : Structure 2D du noyau rhodanine .....	47
Figure 25 : L'interface graphique du site web PLIP .....	48
Figure 26 : Page d'accueil de serveur SwissADME .....	49
Figure 27 : Boîte de grille où se déroule le docking moléculaire dans notre protéine (3W63) .....	56
Figure 28 : Superposition des ligands x-ray et théorique .....	57



## Liste des tableaux

Tableau 1 : Structure 2D des cinq molécules des rhodanines.....	51
Tableau 2 : Energies de liaison ( $\Delta G$ ) de docking en Kcal/mol.....	57
Tableau 3 : Tableau récapitulatif (PLIP) des interactions non covalentes dans tous les cinq complexes Mpro-rhodanine .....	58
Tableau 4: Schéma (PyMol) représentant les différentes Interactions non covalente dans tous les cinq complexes Mpro-rhodanine .....	61
Tableau 5 : Les résultats des paramètres physicochimiques ADMET des cinq molécules de rhodanines .....	62
Tableau 6 : Les résultats des paramètres pharmacocinétiques ADMET des cinq molécules de rhodanines .....	64
Tableau 7: Les résultats de toxicité des cinq molécules de rhodanines .....	65

### Liste des abréviations :

**ADN** : Acide Désoxy ribo Nucléique.

**ARN** :Acide ribo Nucléique.

**HA** : Accepteur d'hydrogène.

**HD** : Donneur d'hydrogène.

**PDB** :Protein Data bank ( banque des donnée protéique ).

**RMSD** :Root Mean square Dérivation .

**Covid 19** : Corona Virus Disease appeared in 2019.

**MERS** : Syndrome Respiratoire du Moyen – Orient .

**SARS** : Syndrome Respiratoire Aigue Sévère.

**COV** : Coronavirus.

**Mpro** :Main protéase.

**PLpro** : Papain-Like Protéase (protéase de type papain-like).

**VIH** : Virus de l'immunodéficience Humaine.

**ADMET** : Absorption Distribution Métabolisme Elimination Toxicité.

**CYP** : Cytochrome P.

**Log P** : Coefficient de partage Eau /Octanol.

**P-GB** : Propriété Générale des Biomolécules.

**Wlogp** : Water logp.

**TPSA** : Topological Polar Surface Area (surface polaire topologique).

# *Introduction générale*

## *Introduction générale*

Les virus à couronnes (plus communément : coronavirus) ont été responsables de trois épidémies au cours des deux dernières décennies. Ces agents pathogènes sont habituellement responsables de symptômes mineurs comme le rhume. Cependant, ils ont le pouvoir de provoquer diverses maladies telles que le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS). En 2003, le virus appelé « SRAS-CoV » a provoqué le syndrome respiratoire aigu sévère en Chine. Aussi, le MERS-CoV a été responsable du syndrome respiratoire du Moyen-Orient en 2012 [1]. C'est en 2019 qu'une nouvelle épidémie mondiale causée par un autre coronavirus, tout en affectant les voies respiratoires : le SARS-CoV-2[2]. Sa propagation extrêmement rapide à l'échelle mondiale a été responsable de plus de 233 millions de cas contaminés avec plus de 4,7 millions de décès (octobre 2021) [3]. Devant une situation sanitaire pareille, l'urgence de développer des médicaments et remèdes efficaces contre ce virus mortel est une nécessité (voir obligation) de la communauté scientifique.

Différentes approches peuvent être utilisées dans le but de découvrir de médicaments antiviraux. Ces approches peuvent se diviser en deux grandes catégories :

1. Celles qui ciblent spécifiquement une activité enzymatique virale, comme les protéases ou les polymérases.
2. Celles qui visent les processus cellulaires sans cibler spécifiquement une enzyme, en cherchant à bloquer le cycle infectieux. [3]

Parmi les cibles pharmacologiques potentielles pour combattre la propagation de l'infection par ce virus, ces protéines virales [4]. Il est à noter que, parmi ces protéines, la protéase principale du virus, 3CLpro (Mpro), se démarque comme une cible thérapeutique particulièrement prometteuse. C'est une enzyme qui joue un rôle fondamental dans la réplication du virus. Son rôle est de cliver les polyprotéines virales en plusieurs protéines fonctionnelles essentielles à la formation de nouveaux virus.

En ciblant spécifiquement cette cible protéique, les chercheurs visent à perturber efficacement la réplication du virus et à bloquer la propagation de l'infection [5].

C'est dans ce contexte que nous nous sommes intéressés à étudier le pouvoir inhibiteur de quelques molécules rhodanines, synthétisées au niveau du Laboratoire de Substances Biologiques Actives au département de chimie à l'université de Constantine 1 envers la cible Mpro du SARS-CoV-2. Cette étude consiste à utiliser des méthodes de chimie computationnelles et de modélisation moléculaire (Chimie Théorique) afin de prédire si les molécules étudiées pourraient présenter un pouvoir inhibiteur d'une part et contribuer au développement de nouveaux édifices moléculaires anti SARS-CoV2 d'autre part. Ces techniques entrent dans la conception de nouvelles molécules biologiques active via les méthodes *in silico* (CADD : Computer Aided Drug Design)

Ce manuscrit se compose de deux parties :

La première consiste en une revue bibliographique subdivisée en deux chapitres :

- Le premier donne un aperçu succinct sur le virus de SARS-CoV-2 ainsi que la main protéase comme cible potentielle contre la COVID-19.
- Le second aborde le Computer Aided Drug Discovery (CADD). Les méthodes *in silico* et leurs impacts sur le domaine de la conception de molécules biologiquement actives.

La seconde est dédiée aux parties simulations *in silico*.

- En premier lieu, nous avons déterminé à l'aide de la technique de simulation moléculaire (docking moléculaire) l'ancrage de quelques dérivés de molécules rhodanines dans la cible Mpro du SARS-CoV-2.
- Une étude (ADMET) des propriétés pharmacocinétiques et toxicité de ces molécules.

## Références

- [1] Bonilla-Aldana, D. K., Quintero-Rada, K., Montoya-Posada, J. P., et al. (2020). *TravelMedicine and InfectiousDisease*, 33, 101566.
- [2] Tu, Y. F., Chien, C. S., Yarmishyn, A. A., et al. (2020). *International Journal of Molecular Sciences*, 21(7), 2657.
- [3] Thomas, M. (2021). étude des mécanismes d'action de nouveaux inhibiteurs de coronavirus humaines. thèse de doctorat, université de Lille.
- [4] Anand, U., Jakhmola, S., Indari, O., Jha, H. C., Chen, Z.-S., Tripathi, V., & Pérez De La Lastra, J. M. (2021). *Frontiers in Immunology*, 12, 658519.
- [5] Cantrelle, F., Boll, E., Brier, L., Moschidi, D., Belouzard, S., Landry, V., et al. (2021). *AngewandteChemie International Edition*, doi:10.1002/anie.202109965.
- [6] Mousavi, S. M., Zarei, M., Hashemi, S. A., Babapoor, A., & Amani, A. M. (2019). A conceptual review of rhodanine: Current applications of antiviral drugs, anticancer and antimicrobial activities. *ArtificialCells, Nanomedicine, andBiotechnology*,47(1),1132-1148.  
<https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1573824>

*Partie I:*  
*Contexte bibliographique*

***Chapitre 01***  
***Le SARS-CoV-2***



# **1- Le SARS-CoV-2**

## **1-1 Introduction**

En 2003, une pneumonie atypique et contagieuse, connue sous le nom de syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS), été responsable d'un déclenchement d'une crise sanitaire mondiale. À la suite d'une enquête scientifique, une nouvelle variante spécifique de coronavirus humain, appelée SARS-CoV, a été identifiée comme l'agent pathogène responsable de cette épidémie. Le cycle relatif à ce SRAS-CoV implique le traitement protéolytique des polyprotéines virales par une protéase principale : la Mpro, (également connue sous le nom de 3CLpro) en raison de son domaine catalytique de type chymotrypsine 3'-proximal, ainsi que par une protéase de type papaine (PLpro). [1]

La maladie dite « COVID-19 » est une maladie infectieuse causée par le virus SRAS-CoV-2. Certaines personnes développent des symptômes graves et nécessitent une attention médicale. Les individus âgés ou ceux souffrant de conditions médicales préexistantes (maladies chroniques) telles que des problèmes cardiaques, le diabète, des maladies respiratoires chroniques ou cancer, ont un risque accru de forme grave de cette maladie. Tout individu, en dépit de son âge, peut contracter la COVID-19 et pourrait être gravement affecté [2].

## **1-2 Définition**

Le SARS-CoV-2, également connu sous le nom de coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère 2, est l'agent responsable de la pandémie apparue en 2019 sous le nom de la COVID-19. Ce virus a été identifié en décembre 2019 à Wuhan, dans la province de Hubei en Chine. Ce virus appartient aux virus à ARN monocaténaire de polarité positive. Il constitue une nouvelle souche de l'espèce SARS-CoV, appartenant au genre des bêta coronavirus, qui comprend également le SARS-CoV-1 et le MERS-CoV [3].

### ***1-3 Structure et composition génétique***

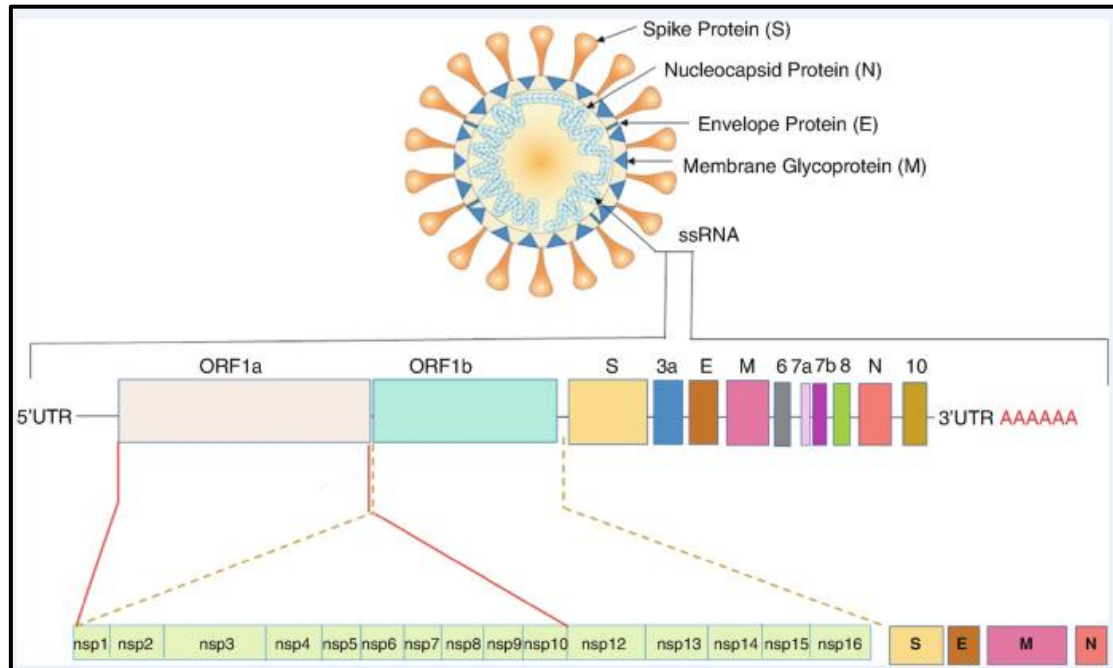
Le génome du SRAS - CoV - 2 mesure environ 29 Kb (kilo bases) divisé en 10 cadres de lecture ouverts (ORF). [4] Chacun de ces ORF (sauf apparemment ORF10) est traduit en 29 protéines différentes. (Figure 1)

ORF1a et ORF1b : Ces deux ORF codent pour les polyprotéines pp1a et pp1ab, qui sont ensuite clivées en 16 protéines non structurales (nsp), impliquées dans la réplication et la transcription du virus.

ORF2, ORF4, ORF5, ORF9a, qui code respectivement pour quatre protéines structurales S, E, M, N ces protéines composent la structure virale elle - même :[5]

- Spike (S) Protéine de surface qui permet au virus de se lier et de fusionner avec la membrane des cellules hôtes.
- Enveloppe (E) Protéine de l'enveloppe qui participe à l'assemblage et à la libération des virions.
- Membrane (M) : Protéine de la membrane qui donne sa forme au virus et joue un rôle dans l'assemblage du virus.
- Nucléocapside (N) : Protéine de la nucléocapside qui encapsule l'ARN viral.

ORF3a, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, et ORF10 code pour plusieurs protéines accessoires qui ne sont pas essentielles pour la réplication du virus, mais peuvent moduler la réponse immunitaire de l'hôte et contribuer à la pathogénicité du virus .



**Figure 1:** Structure et composition génétique de SARS COV2 [6]

### ***1-4 Transmission du virus SARS-CoV-2***

Le SARS-CoV-2 se propage principalement d'une personne à une autre via l'inhalation par les microgouttelettes et les aérosols, ciblant ainsi le système respiratoire supérieur (nez, trachée) et inférieur (bronches, poumons). [7-9] Il peut voyager dans le corps en utilisant les neurones. Une fois qu'il atteint le système nerveux central, cela peut entraîner une perte complète ou partielle de l'odorat (anosmie). [10]

Le risque de transmission du virus est élevé dans un rayon de un à deux mètres autour d'une personne infectée. Cependant, la transmission par des aérosols peut se produire en de grandes distances, surtout dans des espaces confinés ou mal ventilés. En dehors des espaces clos, la transmission du virus est très rare. Une infection par contact, c'est-à-dire par l'intermédiaire des mains, est également possible. [7] Afin de minimiser sa transmission, il est primordial d'être bien informé sur cette maladie ainsi que ses modes de propagation. Distanciation sociale, la porte de masques et le lavage fréquent des mains (eau, savon, solution hydro alcoolique) [1].

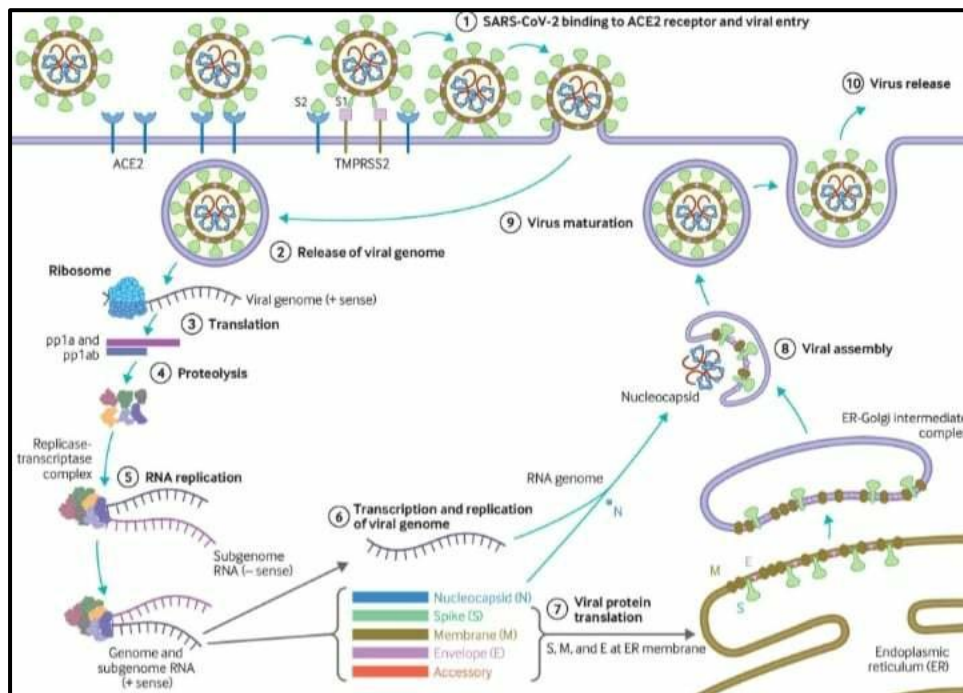
## ***1-5 Mécanisme physiopathologique***

Le SARS-CoV-2, contient environ 29 protéines virales. Il utilise différentes stratégies pour infecter les cellules saines dans l'organisme, soit par fusion directe, soit en étant absorbé par une cellule via l'endocytose. Aussi, il a la capacité de fusionner des cellules infectées avec des cellules non infectées avoisinantes, formant ainsi des "syncytia"; Ce sont de grandes cellules contenant plusieurs cellules productrices de virus. [11]

Le cycle du virus dans les cellules infectées demeure un processus complexe et bien orchestré qui permet et favorise sa multiplication et sa propagation. Dans ce qui suit, nous étalons les différentes étapes détaillées de ce processus (Figure 2) [12] :

1. La liaison de la protéine Spike (S) du virus au récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) de la cellule hôte. Cette liaison est facilitée par une autre enzyme qui est TMPRSS2 (TransMembrane PRotease Serine 2). Cette dernière est présente à la surface de la cellule. Elle clive la protéine Spike (S), facilitant ainsi l'entrée du virus dans les cellules hôtes.
2. Une fois dans la cellule, le virus libère son ARN. Il est constitué d'un brin simple d'ARN à polarité positive. Ceci signifie que le matériel génétique peut être directement traduit en protéines par les ribosomes de la cellule hôte.
3. Ce matériel génétique viral est utilisé par la cellule dans le but de traduire des protéines virales pp1a et pp1ab.
4. Une fois les polyprotéines issues de l'étape précédente, elles sont clivées par des protéases virales telles que la Mpro (3CLpro), générant finalement des protéines fonctionnelles.
5. Formation de complexe de réplication d'ARN messenger. Ce complexe utilise le génome d'ARN positif comme modèle pour synthétiser une copie complémentaire d'ARN négatif. Ensuite, le complexe utilise l'ARN négatif comme modèle pour produire de nouveaux ARN génomique et d'ARN subgénomique.
6. Transcription et réplication de l'ARN génomique suivie par incorporation dans les particules virales néo-synthétisées.

7. Traduction de l'ARN subgénomique en protéines structurales et accessoires nécessaires à l'assemblage de nouveaux virions.
8. Assemblage des particules virales (virions).
9. Maturité des virions nouvellement formés.
10. Libération des virions à l'extérieur de la cellule, prêts à infecter d'autres cellules.



**Figure 2:**Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 [13]

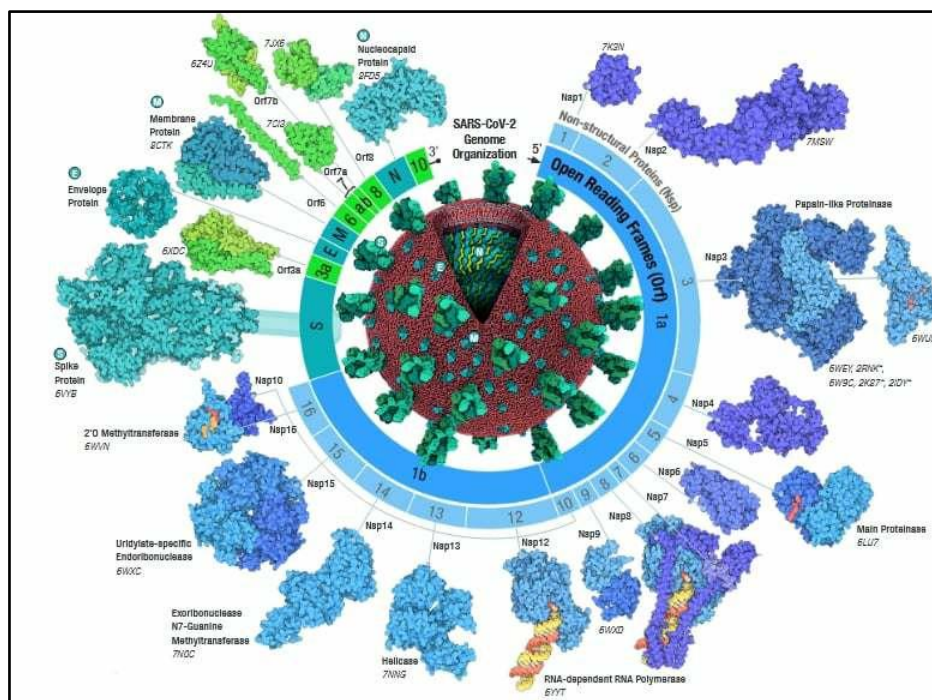
### ***1-6 Les cibles d'inhibition de SARS-CoV-2***

La première démarche dans la recherche, la découverte et le développement des médicaments contre ce virus est d'identifier et de valider les cibles qui jouent un rôle crucial dans la progression de ce virus.

Ces cibles peuvent avoir différents mécanismes. Les protéines impliquées à ces mécanismes sont :

- Les protéines virales : protéine Spike (S), 3CLpro, PLpro, hélicase et ARN polymérase (RdRp))
- Trois protéines humaines (ACE2, TMPRSS2 et furine). Elles jouent un rôle essentiel, soit dans la médiation de l'entrée du virus dans les cellules hôtes d'une part, soit dans le cycle de réplication virale à l'intérieur des cellules hôtes d'autre part.

La figure 3 suivante résume d'une manière détaillée les différentes cibles protéiques contre le SARS-CoV-2. [14][15]



**Figure 3 :** Composants du virus SARS-CoV-2 [16]

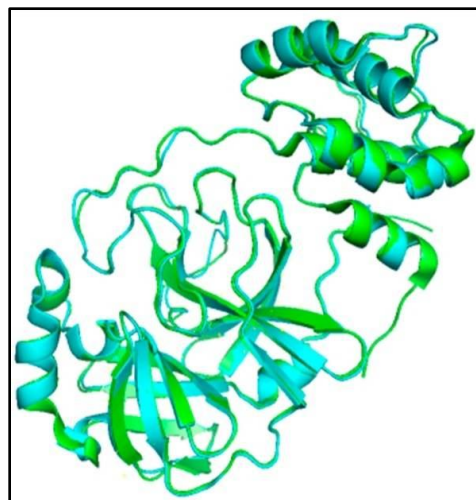
### ***1-7 SARS-Cov-2 et Mpro***

L'inhibition de la protéine Mpro (3CLpro) est choisie comme cible thérapeutique contre la COVID-19 pour divers raisons :

- (1) Elle joue un rôle clé dans la réplication du virus : Elle est responsable de la maturation des protéines virales, ce qui est crucial pour la formation de nouvelles particules virales. Inhiber cette protéase pourrait empêcher la réplication du virus [17].

- (2) Spécificité : Elle est très spécifique aux coronavirus (pas présente chez l'homme). Cela signifie que les inhibiteurs ciblant cette protéase sont moins susceptibles d'interagir avec les cellules humaines, réduisant ainsi les risques de toxicité [18]
- (3) Conservation parmi les Coronavirus : La structure et la fonction de la Mpro sont hautement conservées parmi les coronavirus, y compris le SARS-CoV et le MERS-CoV (Figure 4). Cela signifie que les inhibiteurs développés contre cette cible du SARS-CoV-2 pourraient également être efficaces contre d'autres coronavirus, augmentant ainsi leur utilité thérapeutique [14] [15] [19]
- (4) Développement de plusieurs Recherches et informations approfondies sur cette cible Mpro.

Les chercheurs ont pu déterminer la structure tridimensionnelle par méthode cristallographique (rayon X) de cette enzyme afin de comprendre son mécanisme d'action et son site actif. Cette connaissance détaillée fait de cette enzyme une cible idéale pour la conception d'inhibiteurs efficaces. La capacité des scientifiques à concevoir des inhibiteurs qui se lient au site actif et empêchent l'activité de l'enzyme contribue de manière significative au développement de nouveaux médicaments pour traiter les maladies liées aux coronavirus [18]



**Figure 4** : Surimposition des Mpro: SARS-CoV-2 (Vert) et SARS-CoV (Cian) ;  
R.M.S.D = 0,459 Å. [19]

## ***1-8 Définition de Mpro***

La principale protéase, appelée aussi 3CLpro, appartient à la famille des protéases de type cystéine que l'on trouve chez les coronavirus, qui incluent le virus à l'origine de la maladie COVID-19. Cette 3CLpro est considérée comme la fraction la plus conservée de ces virus, puisqu'elle intervient de manière essentielle dans le processus de leur auto-réplication, dans lequel elle joue un grand rôle dans la destruction des protéines, favorisant davantage la production du virus au sein de la cellule de l'hôte. [20] [21]

## ***1-9 La structure de Main pro***

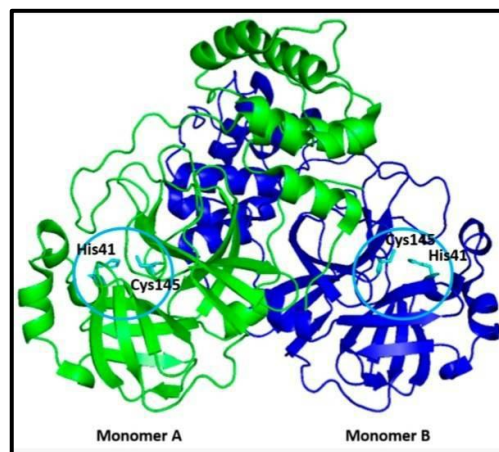
Cette cible appartient au clan PA (famille 30) avec un type catalytique de cystéine, sérine et thréonine mixtes. [8] Il s'agit d'un dimère constitué de deux monomères disposés presque perpendiculairement l'un à l'autre. (Figure 5), et le monomère individuel est enzymatiquement inactif. Chaque monomère contient 306 acides aminés et se présente comme une structures à trois domaines (Figure 6) :

- I. Domaine I (N-terminal): composé d'acides aminés de 8 à 101 sous forme de structure de tonneau bêta antiparallèle avec six feuillets bêta. Ce domaine forme la partie principale du site actif enzymatique qui contient principalement une sérine qui participe à l'activation de l'enzyme et à la liaison avec les composés actifs.
- II. Domaine II (N-terminal) : il présente la même structure de tonneau bêta antiparallèle avec six feuillets bêta, composé des acides aminés de 102 à 184. Ce domaine contribue à stabiliser le complexe actif dans le domaine I et aide à la formation du site actif de l'enzyme.
- III. Domaine III (C-terminal) : contrairement aux deux domaines précédents, ce dernier est caractérisé par un ensemble de cinq hélices alpha antiparallèles. Composé des résidus 201 jusqu'à 303, participe principalement au processus de dimérisation en fusionnant les monomères individuels pour former le dimère, et il est également le principal facteur de stabilisation du dimère.

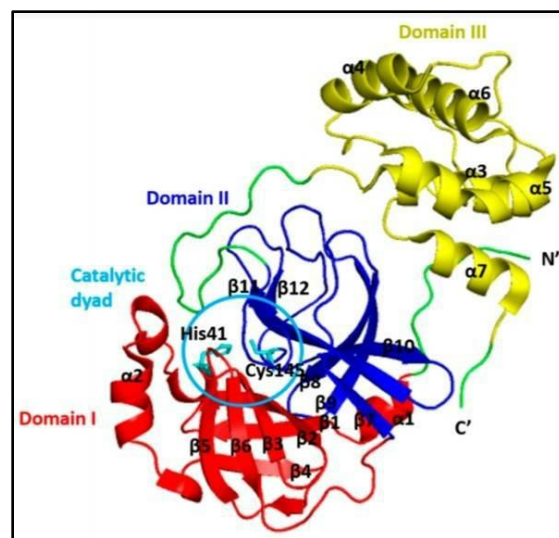


Il est à noter que les acides aminés (N-terminaux) de 1 à 7 forment le doigt N qui joue un rôle important dans la dimérisation et la formation du site actif de cette cible. Il participe aussi à sa stabilité et son orientation vers le processus enzymatique correct. Les acides aminés de 185 à 200 font partie de la boucle reliant les domaines II et III. Ils contribuent à la communication et à la stabilité entre ces deux domaines.

Comme nous l'avons mentionné plus haut, la compréhension de cette structure précise de l'enzyme Mpro est essentielle pour la conception de médicaments ciblant cette enzyme, ce qui pourrait contribuer à contrôler l'activité des coronavirus et à développer des traitements efficaces pour les maladies associées à ces virus. ». [19] [22] [23] [24] [25]



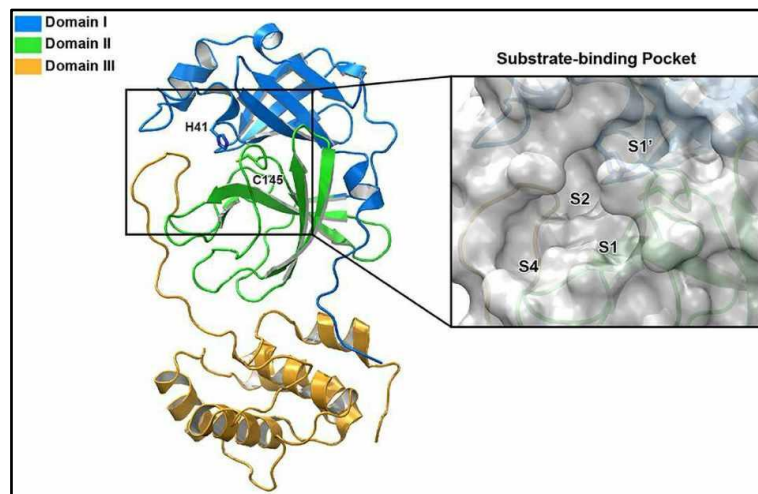
**Figure 5 :** Structure des différents domaines de Mpro. La dyade catalytique (Cys145 et His41) de chaque monomère sont affichés en cyan. [19]



**Figure 6 :** Différents domaine composant la Mpro. [19]

## 1-10 Structure de site actif

La zone du site actif de cette enzyme en question se trouve entre les deux premiers domaines. Elle est entourée de résidus 10-99 (domaines I) et des résidus de 100 à 182 (domaine II). Les sites actifs des Main protéase sont hautement conservés et se composent de quatre sous-sites (poches : S1', S1, S2 et S4). La composante principale du site actif est la dyade catalytique ; Cys145 et His41. Dans la réaction protéolytique catalysée par cette enzyme, la Cys145 est une molécule nucléophile, tandis que le motif imidazole de His41 joue le rôle d'une base chimique (nucléophile). (Figure 7) [21] [23].



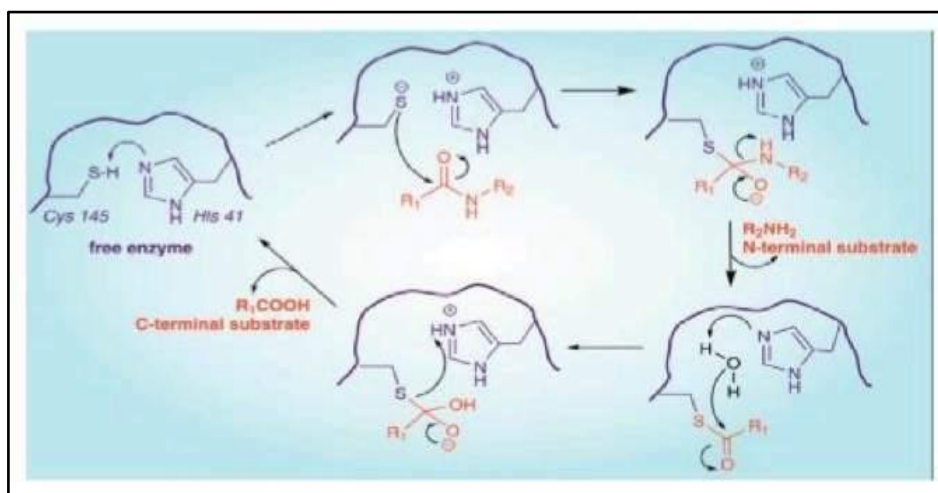
**Figure 7 :** Représentation du site actif de la Mpro avec différentes poches et dyade catalytique. [21]

### *1-11 Le mécanisme d'action de Mpro*

Cette enzyme agit à travers un mécanisme complexe impliquant des réactions chimiques. Comme nous l'avons mentionné, l'élément de base de ce mécanisme est la paire (dyade) catalytique (Cys145 et His41), où le Cystéine possède le groupe Thiol (-SH) qui active l'hydrolyse et le His 41 peuvent offrir des conditions pH (basiques) idéales pour l'activation du groupe Thiol de la cystéine. Ce processus se déroule en quatre étapes clés (Figure 8)

- 1) Déprotonation : Dans cette étape, les protons sont libérés du groupe Thio (-SH) de la Cys145 par His41, formant ainsi l'ion thiol activé. Cela permet à la Cys145 de jouer un rôle actif dans l'hydrolyse du substrat.
- 2) Attaque nucléophile : L'activation de l'ion thiol provoque une attaque nucléophile sur le carbone carbonyle du substrat, ce qui entraîne une addition quadripole.
- 3) Libération du produit : Lors de l'effondrement du thiohémicétal en un thioester, la liaison peptidique est clivée, libérant la partie N-terminale du substrat polyprotéique. De plus, His41 catalytique est régénéré, permettant ainsi la poursuite de la réaction et la formation de nouveaux produits peptidiques.
- 4) Hydrolyse du thioester : Finalement, l'existence d'une molécule d'eau facilite la rupture de la liaison thioester, ce qui permet de libérer la partie C-terminale restante du substrat polyprotéique.

En conclusion. Ces mécanismes chimiques spécifiques favorisent la maturation du virus et lui permettent de poursuivre sa pénétration et sa multiplication à l'intérieur de la cellule hôte.[24][26][27]



**Figure 8 :** Mécanisme d'action de Mpro. [27]

## ***1-12 Le rôle de la Mpro***

Une fois le SARS-CoV-2 pénètre dans une cellule hôte, le ribosome de cette dernière traduit les épitopes « Open Reading Frame 1 :ORF1 ». Ceci entraîne la production des polyprotéines pp1a et pp1ab.

Ces polyprotéines subissent un processus de clivage par deux protéases, qui sont également issues de ces mêmes polyprotéines grâce à un mécanisme d'auto-clivage. Ce processus s'effectue au niveau des liaisons peptidiques, et par conséquent, à la formation de 16 protéines virales actives. La polyprotéine pp1a est scindée en 11 protéines non-structurales, allant de nsp1 (extrémité N-terminale) à nsp11. Par ailleurs, la polyprotéine pp1ab est elle-même segmentée en 15 protéines, incluant les mêmes 10 premières que pp1a plus cinq autres protéines additionnelles, s'étendant de nsp1 à nsp10 et de nsp12 à nsp16.

Il est important de souligner que la protéine nsp11 est exclusivement issue de la polyprotéine pp1a. La protéase principale 3CL pro, également connue sous le nom de nsp5, réalise le clivage de la polyprotéine pp1a en 7 sites spécifiques et de la polyprotéine pp1ab en 11 sites, y compris son propre site de clivage auto-protéolytique. D'autre part, la protéase PLpro (ou nsp3), clive la polyprotéine en trois sites distincts. Les sites de clivage de PLpro sont situés entre les protéines non structurales nsp1 et nsp2, nsp2 et nsp3, ainsi qu'entre nsp3 et nsp4. Les autres sites de clivage sont spécifiquement ciblés par la protéase 3CLpro (Figure 9) [28]

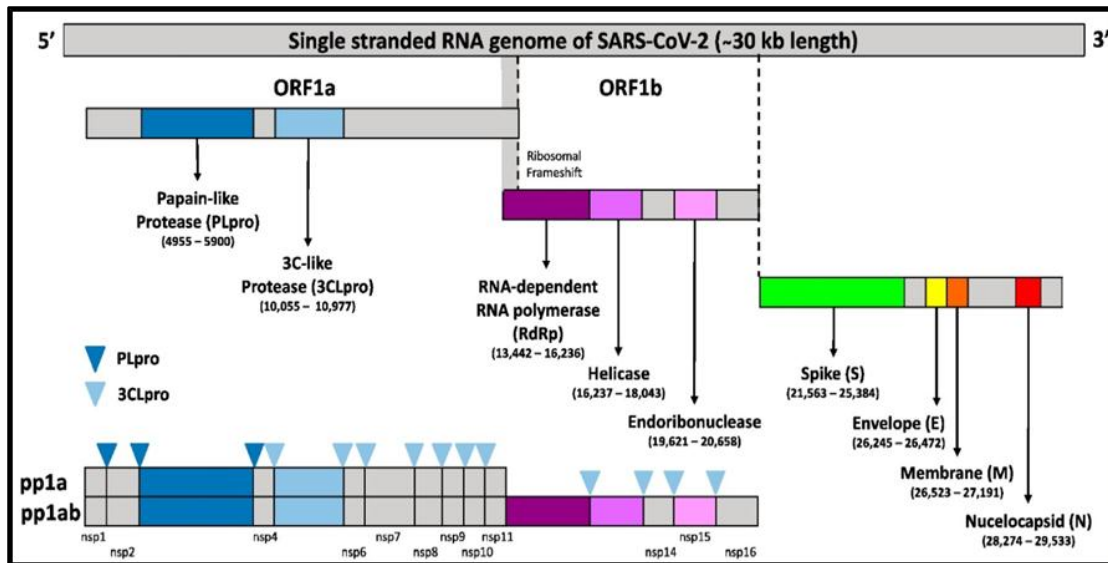


Figure 9 : Représentation schématique de la structure du génome du SRAS-CoV 2. [29]

### 1-13 Activité enzymatique de la Mpro :

Tous les substrats spécifiques de la Mpro possèdent une glutamine en position P1 (acide aminé situé en première position par rapport à la liaison peptidique à cliver se trouve du côté de l'extrémité N-terminale) et un résidu de petite taille (sérine, alanine, asparagine) en position P1' (La première position de l'autre côté de la liaison peptidique qui sera clivée). Cela les rend adaptés au clivage de la liaison peptidique spécifique de cette protéase. Il est essentiel de maintenir ces caractéristiques pour assurer une reconnaissance efficace et une action catalytique optimale (Figure10). [20] [30]

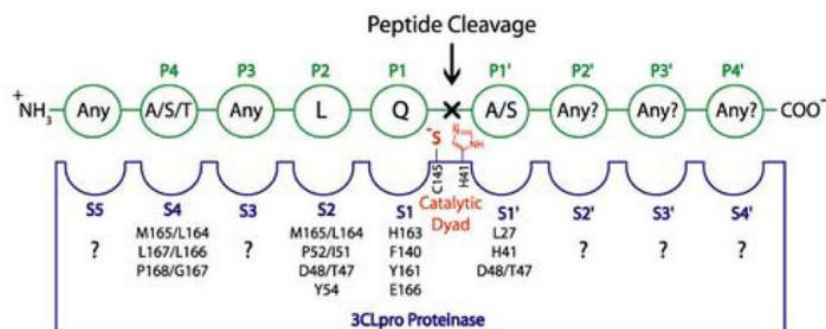


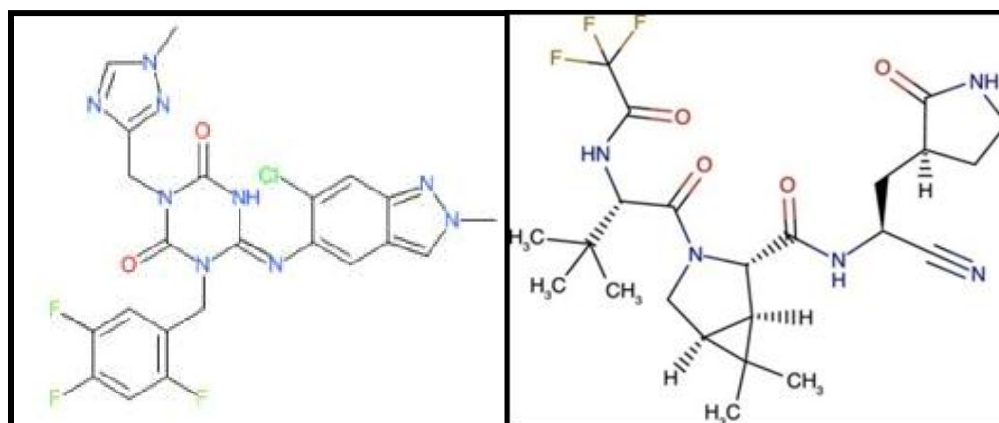
Figure 10 : Clivage protéique par la Mpro [31]

## 1-14 Inhibiteurs

Comme il a été mentionné, la Mpro représente une cible attractive et potentielle par inhibition contre le SARS-CoV-2. Les inhibiteurs de cette protéine peuvent être classés en deux catégories [32] :

- 1) Inhibiteurs non covalents : Ce sont les inhibiteurs qui se lient d'une manière réversible au site actif de la Mpro afin d'empêcher son activité enzymatique. Les peptidomimétiques et les aldéhydes en font partie de cette classe d'inhibiteurs [32].
- 2) Inhibiteurs covalents: Contrairement aux précédents, ces inhibiteurs forment une liaison covalente avec la Mpro au niveau du site actif [33]. De ce fait, ils arrivent à bloquer le fonctionnement de la cible.

Depuis l'apparition de la COVID-19, des efforts considérables ont été déployés à l'échelle mondiale afin de développer des inhibiteurs de cette protéine. Comme exemple, nous citons, l'inhibiteur covalent *Nirmatrelvir* (Figure11) ainsi que ces analogues, *Simnotrelvir* et *Léritrelvir*. Comme inhibiteur non covalent, l'*Ensitrelevir* (Figure 11), a également été approuvé au Japon pour le traitement des patients atteints de cette maladie [34]



**Figure 11:** Structure 2D de l'inhibiteur Ensitrelevir et de l'inhibiteur Nirmatrelvir. [35]  
[36]

## Références

- [1] Chang, G.-G. (S. d.) . Quaternary Structure of the SARS Coronavirus Main Protease. *Molecular Biology of the SARS- Coronavirus*, 115. Consulté 10 avril 2024, à l'adresse <https://doi.org/10.1007/978-3-642-03683-58>
- [2] Coronavirus(d). Consulté 15 avril 2024 à l'adresse <https://www.who.int/fr/activities/preventing-non-communicable-diseases/coronavirus>
- [3] SARS - CoV - 2 (S. d.) WOAHA - World Organisation for Animal Health. Consulté 16 avril 2024 à l'adresse <https://www.woah.org/en/disease/sars-cov-2>
- [4] Incorporated, P. (2021, mars 29). SARS-CoV-2 Open Reading Frames (ORFs). ProSci Incorporated. <https://www.prosci-inc.com/blog/sars-cov-2-orfs/>
- [5] SARS-CoV-2-Structural Genes. (2020, mai 7). InvivoGen. . Consulté 3 juin 2024, à l'adresse <https://www.invivogen.com/sars2-structure-expression-vectors>
- [6] *Biology of SARS-CoV-2 Coronavirus; Origin, Structure, and Variants* / SpringerLink. (s. d.). Consulté 11 juin 2024, à l'adresse [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-15478-2\\_1](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-031-15478-2_1)
- [7] Coronavirus SARS - CoV - 2 Www.infektionsschutz.de (s d). Consulté 11 juin 2024 à l'adresse <https://www.infektionsschutz.de/erregerspezifische-coronavirus-sars-cov-2>
- [8] Zhou, L., Ayele, A. K., Chidambaram, V., & Karakousis, P. C. (2021). *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 496.
- [9] Quchetto, W., Moulin, C., & Roche, P.-G. (2021). *Médecine/Sciences*, 37(11), Article 11.
- [10] Le virus SARS - CoV - 2 est capable de se déplacer à l'intérieur des neurones et d'infecter le cerveau (2023, octobre 25). Institut Pasteur.

<https://www.pasteur.fi/fr/espace-presse/documents> presse virus - sars - cov - 2  
- est - capable - se - deplacer - interieur - neurones - infecter - cerveau

- [11] Rajah, M. M., Bernier, A., Buchrieser, J., & Schwartz, O. (2022). *Journal of Molecular Biology*, 434(6), 167280.
- [12] #180 Que peut-on attendre des antiviraux dans le traitement de la COVID-19, quels sont les mécanismes d'action? (s. d.). Consulté le 26 mai 2024, l'adresse <https://sfpt-fr.org/covid19-foire-aux-questions/1579-180-que-peut-on-attendre-des-antiviraux-dans-le-traitement-de-la-covid-19,-quels-sont-les-m%C3%A9canismes-d%E2%80%99action>
- [13] ResearchGate. Consulté 11 juin 2024, à l'adresse [https://www.researchgate.net/figure/https-wwwresearchgatenet-figure-ResGa-FxFac-post-fig183-339781431Large-IMG\\_fig183\\_339781431](https://www.researchgate.net/figure/https-wwwresearchgatenet-figure-ResGa-FxFac-post-fig183-339781431Large-IMG_fig183_339781431)
- [14] *Viser les cibles les plus recherchées de la COVID-19 | CAS*. (s. d.). Consulté 10 mai 2024 à l'adresse <https://www.cas.org/fr/resource/blog/covid-19-targets>
- [15] Amir, B. M., & Oula, B. Z.-E. (2021). Thèse de magister d'université : Toxicologie. Université Mentouri Constantine 1, Algérie.
- [16] J. H. Lubin et al. (2021) Evolution du protéome du SRAS-CoV-2 en trois dimensions (3D) au cours des 6 premiers mois de la pandémie de COVID-19, Protéines : structure, fonction et bioinformatique. est ce que [je.org/10.1002/prot.26250](https://je.org/10.1002/prot.26250)
- [17] Macchiagodena, M., Pagliai, M., & Procacci, P. (2020). *Chemical Physics Letters*, 750, 137489.
- [18] contact@pragmea.fr. (2021, novembre 10). Médicaments anti-COVID-19 : La protéase 3CLpro comme cible thérapeutique prometteuse. Institut Pasteur de Lille.
- [19] Razali, R., Asis, H., & Budiman, C. (2021). Structure-Function Characteristics of SARS-CoV-2 Proteases and Their Potential Inhibitors from Microbial Sources. *Microorganisms*, 9(12), 2481. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122481>



- [20] Hu, Q., Xiong, Y., Zhu, G.-H., Zhang, Y.-N., Zhang, Y.-W., Huang, P., & Ge, G.-B. (2022). The SARS-CoV-2 main protease (Mpro): Structure, function, and emerging therapies for COVID-19. *MedComm*, 3(3), e151. <https://doi.org/10.1002/mco2.151>
- [21] Zhu, J., Zhang, H., Lin, Q., Lyu, J., Lu, L., Chen, H., Zhang, X., Zhang, Y., & Chen, K. (2022). Progress on SARS-CoV-2 3CLpro Inhibitors: Inspiration from SARS-CoV 3CLpro Peptidomimetics and Small-Molecule Anti-Inflammatory Compounds. *Drug Design, Development and Therapy*, 16, 1067-1082. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S359009>
- [22] Al Adem, K., Ferreira, J. C., Fadl, S., & Rabeh, W. M. (2022). pH profiles of 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) from SARS-CoV-2 elucidate its catalytic mechanism and a histidine residue critical for activity. *The Journal of Biological Chemistry*, 299(2), 102790. <https://doi.org/10.1016/j.jbc.2022.102790>
- [23] Alexpandi, R., De Mesquita, J. F., Pandian, S. K., & Ravi, A. V. (2020). Quinolines-Based SARS-CoV-2 3CLpro and RdRp Inhibitors and Spike-RBD-ACE2 Inhibitor for Drug-Repurposing Against COVID-19: An in silico Analysis. *Frontiers in Microbiology*, 11, 1796. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01796>
- [24] Hameedi, M. A., T. Prates, E., Garvin, M. R., Mathews, I. I., Amos, B. K., Demerdash, O., Bechthold, M., Iyer, M., Rahighi, S., Kneller, D. W., Kovalevsky, A., Irle, S., Vuong, V.-Q., Mitchell, J. C., Labbe, A., Galanie, S., Wakatsuki, S., & Jacobson, D. (2022). Structural and functional characterization of NEMO cleavage by SARS-CoV-2 3CLpro. *Nature Communications*, 13, 5285. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32922-9>
- [25] Tahir Ul Qamar, M., Alqahtani, S. M., Alamri, M. A., & Chen, L.-L. (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19

- drugdiscoveryfrommedicinal plants. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 10(4), 313-319. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2020.03.009>
- [26] Ferreira, J. C., Fadl, S., Villanueva, A. J., &Rabeh, W. M. (2021). CatalyticDyadResidues His41 and Cys145 Impact the Catalytic Activity and OverallConformationalFold of the Main SARS-CoV-2 Protease 3-Chymotrypsin-Like Protease. *Frontiers in Chemistry*, 9. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.692168>
- [27] Safia, R. &Yousra, H. *Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la Main Protease du SARS-CoV-2*. Thèse de master d'université : Bioinformatique. Constantine : Université Mentouri Constantine 1. Algérie .2021.
- [28] Adem, K. A., Ferreira, J. C., Fadl, S., &Rabeh, W. M. (2023). pH profiles of 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro) from SARS-CoV-2 elucidateitscatalytic
- [29] Microorganisms | Free Full-Text | Structure-Function Characteristics of SARS-CoV-2 Proteases and Their Potential Inhibitors from Microbial Sources. (s. d.). Consulté 12 juin 2024, à l'adresse <https://www.mdpi.com/2076-2607/9/12/2481>
- [30] EnjuanesSánchez, L. (2006). *Coronavirus Replication and Reverse Genetics* (p. 72). Physica-Verlag.
- [31] SARS-CoV 3CLpro cleavage sites and the canonical recognition sequence... | Download Scientific Diagram. (s. d.). Consulté 12 juin 2024, à l'adresse [https://www.researchgate.net/figure/SARS-CoV-3CLpro-cleavage-sites-and-the-canonical-recognition-sequence-The-11-recognition\\_fig2\\_51381135](https://www.researchgate.net/figure/SARS-CoV-3CLpro-cleavage-sites-and-the-canonical-recognition-sequence-The-11-recognition_fig2_51381135)
- [32] Development of highlypotent non - covalent inhibitors of SARS - CoV - 2 3CLpro bioRxiv. Conslté 14 mai 2024 à l'adresse <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.08.10.503531v1>
- [33] Conception d'inhibiteurs de la 3 - chymotrypsin - like protease ( 3CLpro ) comme voie de traitement contre la maladie de COVID - 19 Acfas ( a d ) ,

Consulté 19 mai 2024 à l'adresse <https://www.acfas.ca> evenements congres 90 contribution conception - inhibiteurs - 3- chymotrypsin - like - protease - 3clpro - voie

[34] Zhang , L , Xie , X. , Luo , H. , Qian , R. , Yang , Y. , Yu , H. , Huang , J. , Shi , P.-Y. , & Hu , Q. ( 2024 ) . Resistance mechanisms of SARS - CoV - 2 3CLpra to the non - covalent inhibitor WU - 04 . Cell Discovery , 10 ( 1 ) , 1-14 . <https://doi.org/10.1038/s41421-024-00673-0>

[35] Ensitrelvir. (2024). InWikipedia.  
<https://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Ensitrelvir&oldid=1219690280>

[36] *Nirmatrelvir Plus Ritonavir : First Approval | Drugs.* (s. d.). Consulté 12 juin 2024, à l'adresse [https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01692-](https://link.springer.com/article/10.1007/s40265-022-01692-5)

## *Chapitre 2 :*

*Conception in silico des molécules*

*biologiques active*

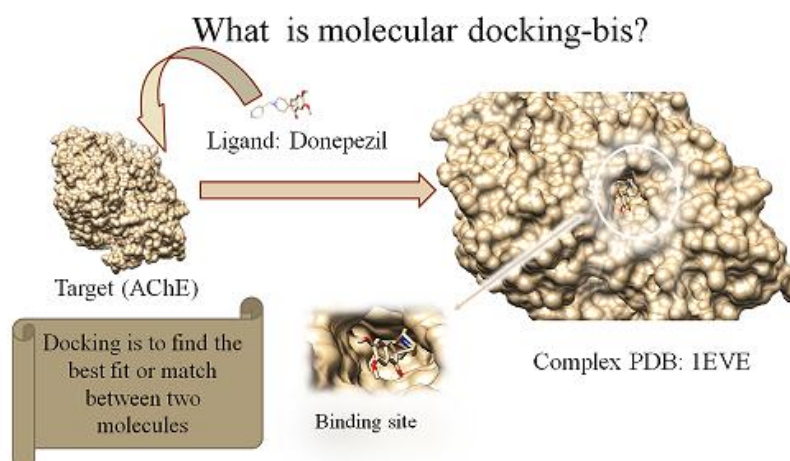
## 2- Conception de nouvelles molécules biologiques actives

La conception de nouvelles molécules biologiquement actives, est un processus assez complexe mais représente un pilier fondamental dans la recherche pharmaceutique et le drug design.

Dans ce qui suit, nous allons présenter un aperçu succinct des différentes techniques de conception de molécules actives.

### 2-1 Docking moléculaire

Le docking (amarrage) moléculaire est une approche *in silico* permet de simuler et de prévoir le comportement d'une molécule, telle qu'un médicament afin de s'arrimer et interagir avec une protéine cible. Cette technique est fondamentale pour la conception de nouveaux médicaments. Elle permet de déterminer la meilleure façon dont un ligand peut se lier à une protéine pour former un complexe stable ; Le docking moléculaire aide à anticiper et prédire les interactions entre molécules et optimiser leur affinité. En somme, il permet de déterminer la configuration idéale des molécules lorsqu'elles s'assemblent pour former un complexe, comme le montre la (Figure 12) [1]

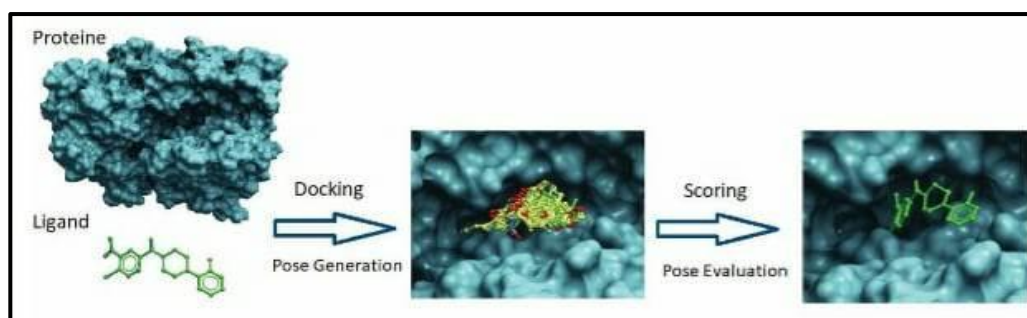


**Figure 12** : Illustration du principe sur lequel repose le docking moléculaire. (Complexe Acétylcholinestérase -Donepezil (PDB : 1EVE)).

## 2-2 Etapes de docking moléculaire

Cette technique de simulation de docking se repose principalement sur deux étapes (piliers) : la recherche conformationnelle et l'évaluation des énergies d'interactions (scoring). (Figure 13)

- **Recherche (algorithme de recherche) conformationnelle** : elle permet au ligand d'explorer différentes conformations et positionnements au sein du site actif du récepteur pour identifier la plus favorable [1].
- **Scoring** : c'est une étape qui évalue l'affinité entre le ligand et la protéine, en attribuant un score afin de sélectionner la meilleure conformation [1].



**Figure 13** : Les deux étapes de docking moléculaire « docking » et « scoring » [3]

## 2-3 Outils du docking moléculaire

### 2-3-1 Le récepteur

Afin d'effectuer une simulation de docking moléculaire, il est nécessaire d'avoir une structure tridimensionnelle (3D) du récepteur protéique (protéines, ADN, ARN, etc.). Ces structures tridimensionnelles sont disponibles au niveau de la banque de données Protein Data Bank (PDB). Cette dernière propose une variété de structures protéiques qui ont été identifiées par diverses techniques telles que la cristallographie aux rayons X, la résonance magnétique nucléaire (RMN) et la microscopie électronique (EM).

Chaque entrée PDB contient diverses informations relatives à la protéine en question (nom du récepteur, Auteur, méthode expérimentale, etc.) On y trouve également des informations sur la structure primaire, les hétéroatomes (ligands, métaux, résidus modifiés, etc.), la structure secondaire, et les coordonnées spatiales atomiques X, Y et Z qui déterminent la position exacte de chaque atome dans une conformation donnée [1].

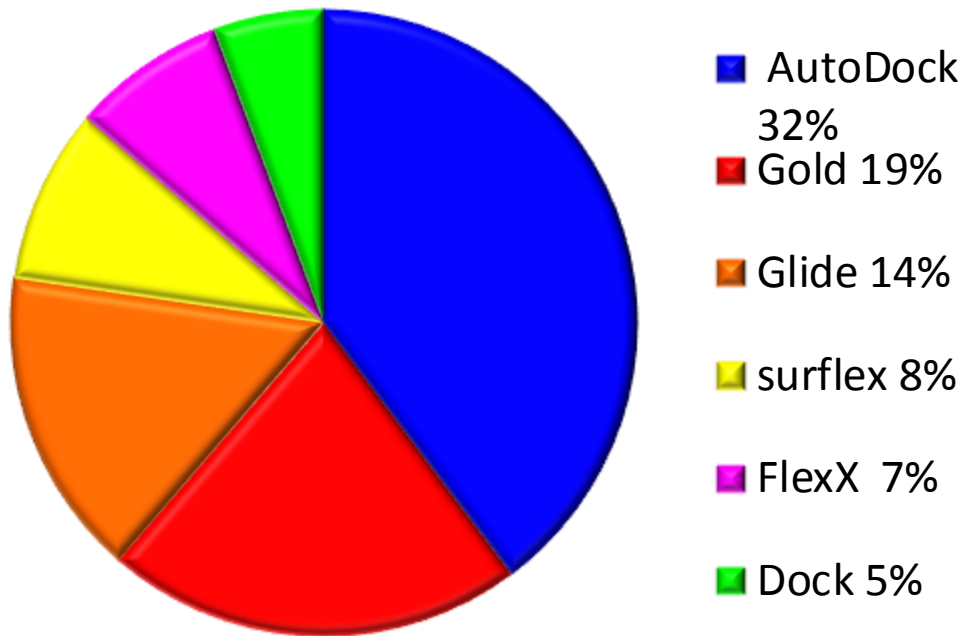
### **2-3-2 Ligands**

Plusieurs méthodes permettent d'obtenir la structure tridimensionnelle d'une molécule (ligand). L'utilisation des ligands provenant de la littérature scientifique. Ces structures peuvent être optimisées et sauvegardées sous différents formats (pdb, mol2, etc.) à l'aide de logiciels de modélisation moléculaire (ChemDraw, Marvin Sketch, Avogadro, etc.).

De même, ces ligands peuvent être générés en consultant les banques de données de ligands (chimiothèques). On retrouve parmi les chimiothèques les plus couramment utilisées ZINC, PubChem, AvailableChemicalDirectory (ACD), MDL Drug Data Report (MDDR) et la base de données du National Cancer Institute (NCI). [2]

### **2-3-3 Programmes**

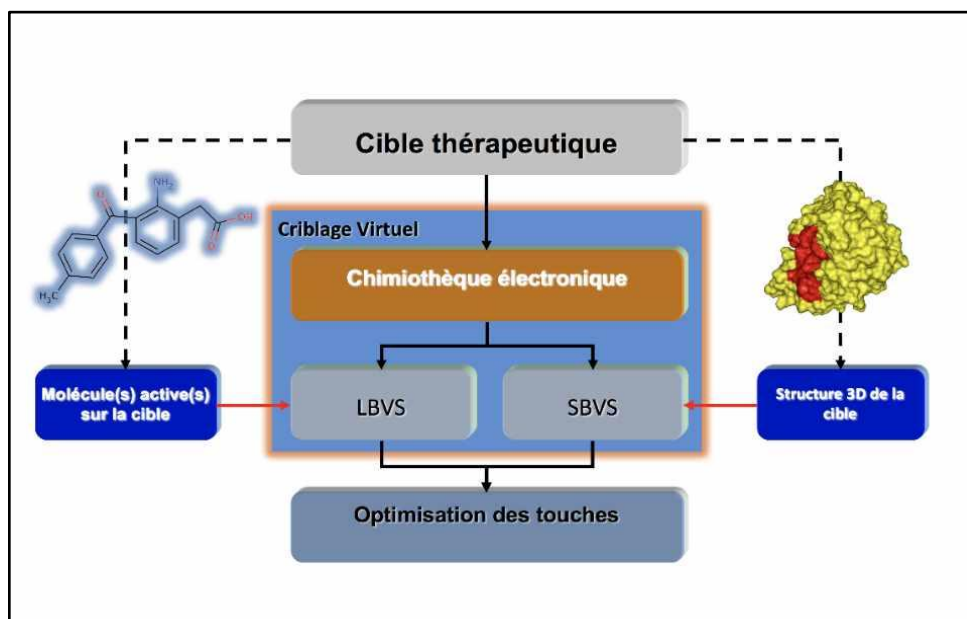
La méthode du docking moléculaire regroupe différentes techniques et algorithmiques qui permettent de prédire *in silico* la conformation (position et orientation relative) la plus favorable d'un ligand au sein de son récepteur. De nos jours, il existe une grande variété de programmes de docking moléculaire. [2] Les plus fréquemment cités sont respectivement AutoDock (32%), Gold (19%), Glide (14%), Surflex (8%), FlexX (7%) ou encore Dock (5%). (Figure 14) [3]



**Figure 14 :** Pourcentage d'utilisation de programmes de docking.

## 2-4 Criblage virtuelle

Le criblage virtuel est une méthode utilisée pour accélérer la découverte des molécules bioactives [4]. Deux grandes stratégies de criblage virtuel sont présentes : Criblage virtuel structure-based (SBVS) et Criblage virtuel ligand-based (LBVS) (Figure 15).



**Figure 15 :** Stratégies de criblage virtuel LBVS et SBVS [22]



### 2-4-1 Criblage virtuel structure-based (SBVS)

Le criblage virtuel basé sur la structure tridimensionnelle de la cible (SBVS) est basé principalement sur la structure de la protéine (site actif). Chaque composé de la chimiothèque est placé dans le site actif de la cible par l'algorithme du docking. Ce docking à haut débit prédit la conformation active et l'orientation relative de chaque molécule par rapport à la cible [5].

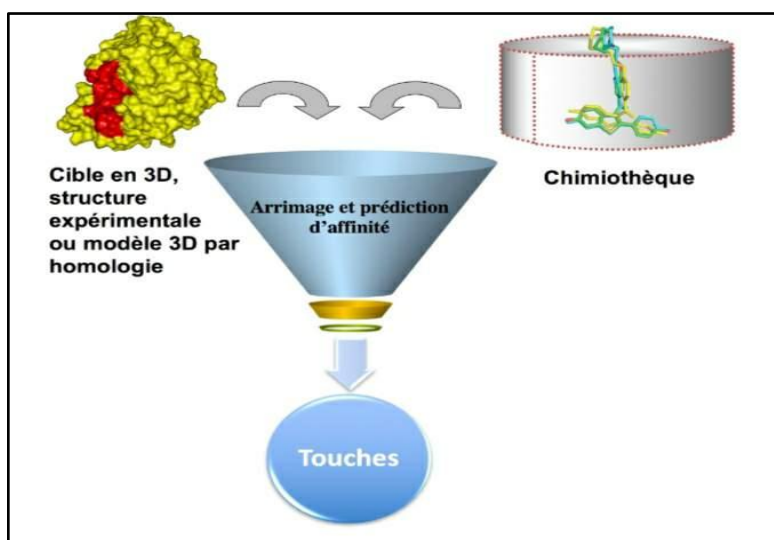


Figure 16 : Schéma représentatif du SBVS [22]

### 2-4-2 Criblage virtuel ligand-based (LBVS)

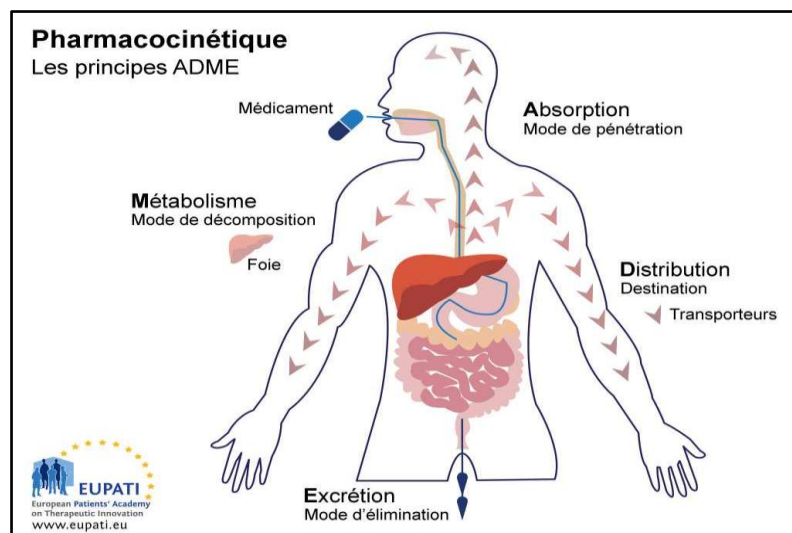
Celui-ci est basé principalement sur les propriétés des ligands. Il implique l'utilisation de propriétés chimiques des petites molécules pour évaluer leur interaction avec la cible. Afin d'effectuer ce criblage, il est nécessaire d'identifier une molécule bioactive connue agissant sur la cible recherchée. Ensuite, les pharmacophore de cette molécule sont extraits. En utilisant des outils informatiques et des chimiothèques, on recherche des molécules par similarité (à la molécule bioactive). Ces molécules candidates sont ensuite évaluées pour leur potentiel d'interaction avec la cible biologique, souvent via des simulations informatiques [6].

### 2-5 Prédiction des propriétés pharmacocinétiques (profil ADME(T))

La pharmacologie est la science qui étudie le comportement de molécules vis à vis du Corps humain. Cette science est composée de deux disciplines :

- La pharmacodynamique et la pharmacocinétique [7]. La pharmacodynamique représente le mode d'action du médicament au sein de l'organisme, cad comment il pourrait interagir avec la ou les cibles concernées.
- La pharmacocinétique quant à elle représente le devenir du médicament. Cad quelles sont les influences de l'organisme sur le médicament. Cette dernière demeure cruciale dans le développement de nouvelles molécules biologiquement actives. Il est primordial de connaître le profil pharmacocinétique de chaque molécule. Pour cela différentes techniques de modélisation et de prédiction sont employer afin de connaître ce profile. [7]

(Figure 17)



**Figure 17** : Etapes de la pharmacocinétique (ADME) [23]

L'absorption implique le déplacement du médicament du lieu d'administration vers la circulation sanguine générale pour exercer ses effets thérapeutiques .[8] Les paramètres qui influent sur cette absorption sont principalement liés aux caractéristiques physico-chimiques de la molécule, notamment sa taille, sa solubilité dans les lipides, son degré d'ionisation, sa formulation, sa composition chimique, son effet pharmacologique, sa dose et sa concentration, le débit sanguin, le site d'absorption et la voie d'administration.[ 9]

La distribution de médicaments dans le corps fait référence à la façon dont les médicaments se déplacent à travers le système circulatoire et atteignent les tissus cibles où il exerce son effet thérapeutique. Ce processus est influencé par divers facteurs tels que la solubilité du médicament, l'affinité du médicament pour les tissus, la liaison aux protéines et le flux sanguin (perfusion). [10]

Le métabolisme des substrats se déroule principalement dans le foie, puis dans les reins, les poumons, la peau et le tractus gastro-intestinal. Ce processus implique des enzymes qui altèrent le substrat au niveau cellulaire [10].

L'élimination d'un substrat du corps se fait de deux manières : soit par l'excrétion du médicament non métabolisé sous sa forme intacte, soit par une biotransformation métabolique suivie d'excrétion. Les reins jouent un rôle principal dans l'excrétion, tandis que le foie est le principal site de biotransformation [11].

La toxicité fait référence au degré de dommage qu'une substance chimique ou un mélange de substances peut causer à un organisme, en fonction de facteurs tels que la dose, la durée et la voie d'exposition [12]

## 2-5-1 Propriétés physico- chimiques

### 2-5-1-1 Règles de Lipinski

Lipinski a établi un ensemble de critères, connus sous le nom de règle des 5, pour évaluer la biodisponibilité orale d'un composé à partir de sa structure 2D. Ces règles relatives aux propriétés physico-chimiques, ont été élaborés après l'examen de 2245 médicaments déjà commercialisés ou en phase avancée de développement:[13]. Ces règles sont :

- Masse moléculaires  $\leq 500$  Da.
- LogP ou coefficient de partage octanol / eau  $\leq 5$ .
- Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène  $\leq 5$ .
- Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogènes  $\leq 10$

### 2-5-1-2 Règles de VEBER

Afin de prédire la biodisponibilité d'une molécule, Veber et al. Ont pu identifier deux autres critères (hors Lipinski) [24] :

- Le nombre des liaisons rotatives  $\leq 10$

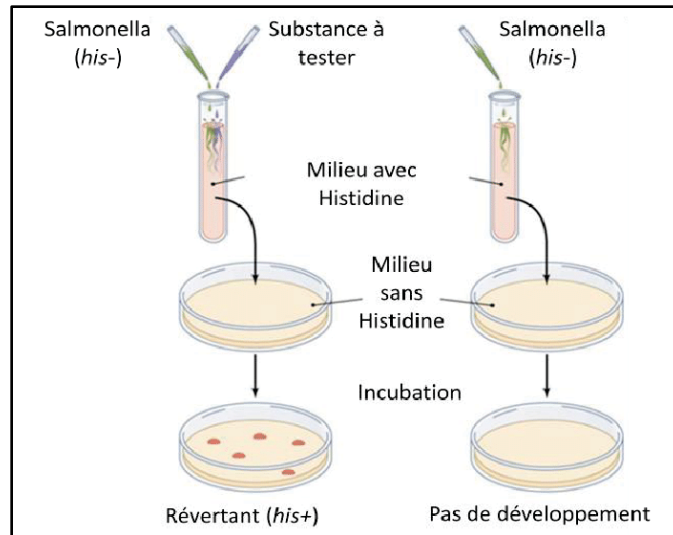
- La surface polaire (TPSA)  $\leq 140 \text{ \AA}^2$

### 2-5-2 Propriétés pharmacocinétiques

1. **Absorption Gastro-Intestinale (GI):** Le test GI est le test de "perméabilité gastro-intestinale" (Gastrointestinal Permeability Test) qui permet de mesurer les propriétés pharmacocinétiques d'un médicament. Ce test aide à évaluer l'absorption du médicament dans les intestins et son effet sur le corps après administration orale. Celui-ci joue un rôle essentiel dans les études précliniques de développement des médicaments, car il apporte des informations essentielles sur la biodisponibilité du médicament ainsi que sur la rapidité et l'efficacité de son absorption dans le système digestif [15]

2. **Barrière hémato-encéphalique (BBB):** La perméabilité de la barrière hémato-cérébrale est étudiée à travers le test BBB (Blood-Brain Barrier). Ce test permet d'évaluer la capacité du médicament à traverser la barrière hémato-encéphalique et à atteindre le cerveau. La barrière hémato-encéphalique est une barrière physiologique qui assure la protection du cerveau contre les substances potentiellement toxiques présentes dans le sang. Ainsi, la capacité d'un médicament à traverser cette barrière est essentielle pour le développement de médicaments qui ciblent le système nerveux central. [16]

3. **Test d'AMES :** Le test d'Ames est un test biologique qui permet de déterminer le potentiel mutagène d'un composé chimique. Il consiste à examiner si une substance chimique est capable de causer des mutations dans l'ADN des cellules, ce qui peut entraîner des effets cancérogènes. Le test est basé sur l'utilisation de souches bactériennes de *Salmonella typhimurium* présentant des mutations dans les gènes responsables de la production d'histamine. Ces bactéries sont auxotrophes pour l'histidine et nécessitent un apport extérieur pour se développer. Lorsqu'une substance mutagène est ajoutée à la culture, elle peut induire une réversion de la souche auxotrophe en une souche prototrophe, capable de se développer sans apport d'histidine. Ce phénomène est appelé mutation réverse et conduit à l'apparition de bactéries mutées. [17]



**Figure 18 :** Principe de test AMES [24]

4. **Inhibition des CYP450 :** Le test de l'inhibition du CYP450 est un test utilisé pour évaluer l'impact d'un médicament spécifique sur les enzymes hépatiques appelées enzymes cytochrome P450 (CYP450). Ces enzymes jouent un rôle vital dans le métabolisme des médicaments, car elles agissent en décomposant les médicaments en molécules plus petites et plus faciles à éliminer.

Il existe plusieurs types d'enzymes CYP450, chacune possédant son propre ensemble de substrats et de fonctions. Voici les 5 les plus importants :

- CYP3A4 : C'est l'enzyme la plus courante dans le foie et elle est responsable du métabolisme d'un large éventail de médicaments.
- CYP2D6: Elle participe au métabolisme de nombreux médicaments psychotropes et de médicaments utilisés pour traiter les maladies cardiaques.
- CYP2C9 : Responsable du métabolisme des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de certains anticoagulants.
- CYP2C19 : Participe au métabolisme des médicaments antiépileptiques et de certains antidépresseurs.
- CYP1A2 : Contribue au métabolisme de médicaments tels que la caféine et certains médicaments utilisés dans le traitement des maladies psychiatriques.

Lorsque le médicament inhibe les enzymes CYP450, il peut perturber le métabolisme normal d'autres médicaments qui sont métabolisés par ces enzymes et accroître leur concentration, ce qui peut entraîner des interactions médicamenteuses indésirables et une toxicité. [18] [19]

5. **Test HERG** : Le test HERG (Human Ether - à - go - go - Related Gene) est une évaluation utilisée pour déterminer si une substance chimique, comme un médicament, peut affecter l'activité des canaux ioniques HERG dans le cœur. Ces canaux ioniques jouent un rôle crucial dans la régulation des battements cardiaques en contrôlant le flux des ions potassium à travers les membranes cellulaires. Une inhibition de ces canaux peut entraîner des arythmies cardiaques potentiellement mortelles.

Le test HERG est donc essentiel dans le développement de nouveaux médicaments pour s'assurer qu'ils n'ont pas d'effets cardiotoxiques avant leur commercialisation. [20]

6. **Test d'hépatotoxicité** : Le test d'hépatotoxicité est une procédure utilisée pour évaluer le potentiel d'une substance ou d'un médicament à causer des dommages au foie. Ce test est crucial dans le développement de médicaments et l'évaluation de leur sécurité avant leur mise sur le marché. Comme le foie joue un rôle central dans le métabolisme des médicaments et des toxines, il est donc important d'identifier et de comprendre les effets secondaires liés au foie de toute nouvelle substance [21].

## Références

- [1] MOKRANI E. H. Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la deptydyl - peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister d'université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université Mentouri Constantine 1. Algérie. 2012.32-33p
- [2] KERBOUA LAOUAR, A. & KERROUCHI, R. Docking moléculaire in silico et propriétés ADMET de certains composants d'huile de graines de *Lepidum Sativum* contre L'Acétylcholinestérase pour le traitement de la maladie d'Alzheimer. Thèse de master d'université : Bioinformatique. Constantine : Université Mentouri Constantine 1. Algérie .2021.
- [3] MOKRANI E. H. Cours Docking Moléculaire. 2022-2023.
- [4] Jonathan, Rangapanaiken. (2020, 04). Covid-19 : 1,5 milliard de molécules passées au criblage virtuel | CNRS Le journal.  
<https://lejournald.cnrs.fr/articles/covid-19-15-milliard-de-molecules-passees-au-criblage-virtuel>
- [5] BRUNO, V. (2020). Concevoir des candidats médicaments sur Internet (2/2) | CultureSciences-Chimie.  
<https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/concevoir-des-candidats-medicaments-sur-0>
- [6] Fella, C., & Nessilia, C. Rôle des méthodes in Silico, in Vitro et in Omic dans l'évaluation de la pharmacovigilance des médicaments. Mémoire de master en Toxicologie Fondamentale et Appliquée .Jijel : Université Muhammad Al-Siddiq ben Yahya Jijel. Algérie, 2022.
- [7] Teorell, T. (1937). Kinetics of distribution of substances administered to the body, II: The intravascular modes of administration. Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie, 57, 226–240.
- [8] Rang, H. P., Dale, M. M., Ritter, J. M., & Flower, R. J. (2007). Rang and Dale's pharmacology (6th ed). Churchill Livingstone.

- [9] Gm, C. (2018). Pharmacology, Part 1: Introduction to Pharmacology and Pharmacodynamics. *Journal of Nuclear Medicine Technology*, 46(2).  
<https://doi.org/10.2967/jnmt.117.199588>
- [10] David E. Golan, et al. (2012). Principles of Pharmacology: The Pathophysiologic Basis of Drug Therapy, 3e | Medical Education | Health Library. <https://meded.lwwhealthlibrary.com/book.aspx?bookid=817>
- [11] Garza, A. Z., Park, S. B., & Kocz, R. (2023). Drug Elimination. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547662/>
- [12] Robin Campbell. (2020). International Online Medical Council (IOMC). International Online Medical Council. <https://www.iomcworld.org/>
- [13] Lipinski C. A. Lombardo F. Dominy B. W. Feeney P. J. Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development setting. *Advanced Drug Delivery Reviews* : 1997 ; 23 ; 3-26 . Doi : 10.106 / S0169-409x ( 00 ) 00129-0
- [14] Veber D. F. Johnson S. R , Cheng H. Y. Smith B. R , Ward K. W. Kopple K. D. Molecular properties that influence the Oral Bioavailability of Drug Candidates . *Journal of medical chemistry* . 2002 : 45 : 2615-2623 . Doi : 10.1021 / jm020017n .
- [15] *Variabilités pharmacocinétiques*. (s. d.), Consulté 05 juin 2024 à l'adresse <https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/les-sources-de-variabilite-de-la-reponse-au-medicament/45-variabilites-pharmacocinetiques3>
- [16] *Barrière hémato-encéphalique*—Wikipédia. (83 apr. J.-C.). Consulté 05 juin 2024 à l'adresse [https://fr.wikipedia.org/wiki/Barri%C3%A8re\\_h%C3%A9mato-enc%C3%A9phalique](https://fr.wikipedia.org/wiki/Barri%C3%A8re_h%C3%A9mato-enc%C3%A9phalique)
- [17] *Le test d'Ames ou Mutatest*. (s. d.), Consulté 06 juin 2024 à l'adresse <https://www.gazettelabo.fr/archives/pratic/1997/20mutatest.htm>
- [18] *Inhibition des cytochromes P450*—Plateforme de chimie biologique intégrative de Strasbourg—PCBIS - UAR 3286—Faculté de pharmacie—Université de Strasbourg. (s. d.). Consulté 06 juin 2024 à l'adresse <https://www.pcbis.fr/departements/adme-tox/stabilite-metabolique>



- [19] *Inhibition du CYP450 comprendre les complexites du metabolisme des medicaments.* (s. d.). FasterCapital. Consulté 07 juin 2024 à l'adresse <https://fastercapital.com/fr/contenu/Inhibition-du-CYP450---comprendre-les-complexites-du-metabolisme-des-medicaments.html>
- [20] Cardiotoxicity | Cyprotex ADME-Tox Solutions. (s. d.). EvotecWebsite (English). Consulté 03 juin 2024, à l'adresse <https://www.evotec.com/en/toxicology/cardiotoxicity>
- [21] Chang, C. Y., & Schiano, T. D. (2007). Review article : Drug hepatotoxicity. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 25(10), 1135 - 1151. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03307.x>
- [22] Concevoir des candidats médicaments sur Internet (2/2) | CultureSciences-Chimie. Consulté 26 mai 2024, <https://culturesciences.chimie.ens.fr/thematiques/chimie-organique/chimie-pharmaceutique/concevoir-des-candidats-medicaments-sur-0>
- [23] Principes clés de pharmacologie—EUPATI Toolbox. . Consulté 12 juin 2024, à l'adresse <https://toolbox.eupati.eu/resources/principes-cles-de-pharmacologie/?lang=fr>
- [24] Déroulement d'un test d'Ames. Copyright © 2006 Pearson Education <https://www.google.com/imgres?q=+TEST+AMES&imgurl=https://www.researchgate.net/publication/285061897/figure/fig3/AS:370628206055427@1465376058343/Deroulement-dun-test-dames-Copyright-C-2006-Pearson-Educatio>

## *Partie II*

# *Chapitre 01*

## *Matériel et Méthodes*

# 1. Matériel

## 1-1 Programmes utilisés lors des simulations et modélisations moléculaires

### - AutoDock Vina

AutoDock Vina est un logiciel open source conçu pour effectuer des opérations de l'amarrage moléculaire. Il est largement utilisé et reconnu dans le domaine de la communication scientifique académique, grâce à sa capacité à accélérer l'exécution des tâches tout en améliorant considérablement la précision des prédictions de mode de liaison. Cela élimine la nécessité de sélectionner manuellement les types d'atomes et de pré-calculer les cartes de grille correspondantes, car AutoDock Vina produit ces grilles internement, adaptées aux types d'atomes requis, et ce de manière quasi-instantanée. Il est possible de télécharger gratuitement AutoDock Vina sur le site suivant. [1] [2]

<http://vina.scripps.edu>

<http://vina.scripps.edu/download.htm>



Figure 19 : L'interface d'accès à l'AutoDock vina dans UCSF chimera.

## - Chimera

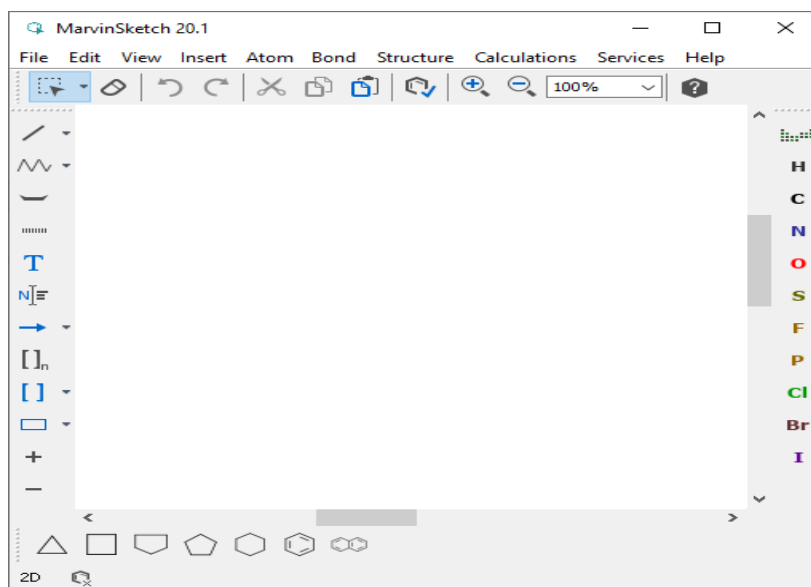
Le logiciel UCSF Chimera est puissant et évolutif, offrant la possibilité de visualiser et d'analyser de manière interactive des structures moléculaires en 3D ainsi que des données qui y sont liées. Il permet de collaborer avec des cartes de densité, des assemblages supramoléculaires et les résultats de docking.

Il est disponible gratuitement pour une utilisation non commerciale : <https://www.cgl.ucsf.edu/chimera/> . [3]

## - MarvinSketch

MarvinSketch est un logiciel qui permet de dessiner des structures moléculaires et des réactions chimiques. Dans le contexte du docking moléculaire, MarvinSketch peut être utilisé pour créer et éditer les structures 3D des molécules avant de les soumettre à ce processus, donc joue un rôle de support dans la préparation des molécules pour le docking [4] (Figure 20)

<https://www.lipidmaps.org/data/marvin/chemaxon/marvin/help/sketch-gui.html>



**Figure 20** : L'interface graphique du logiciel MarvinSketch

## - Avogadro :

Avogadro est un logiciel de chimie moléculaire utilisé pour construire, visualiser et éditer des structures moléculaires en trois dimensions. Il permet aux chercheurs et aux étudiants de modéliser et d'analyser les propriétés des molécules, facilitant ainsi la compréhension de la chimie et des interactions moléculaires [5], (Figure 21).

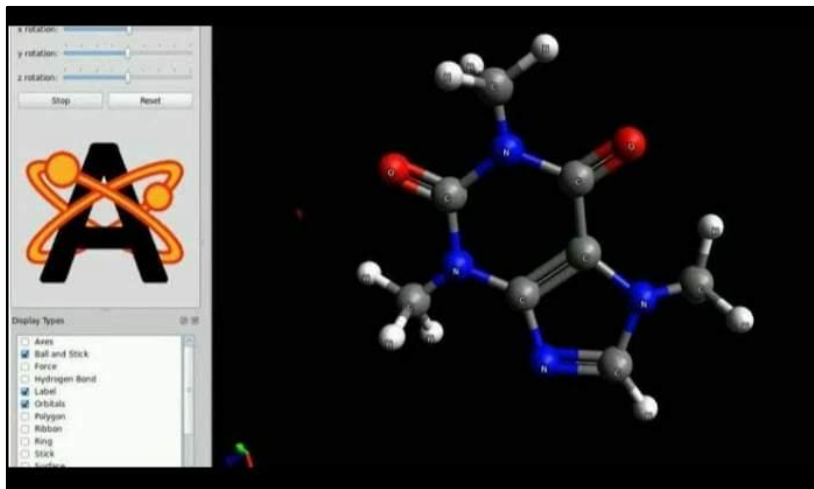


Figure 21 : Interface graphique d'Avogadro [4]

## - PyMOL :

PyMOL (Pleomorphic Analysis Methodology) est un logiciel libre créé par Warren Lyford DeLano principalement utilisé pour la visualisation moléculaire et la modélisation 3D de structures macromoléculaires, telles que les protéines, les acides nucléiques et les complexes moléculaires. Il permet aux chercheurs en biologie structurale de manipuler, analyser et présenter graphiquement des données moléculaires de manière interactive [6] (Figure 22).

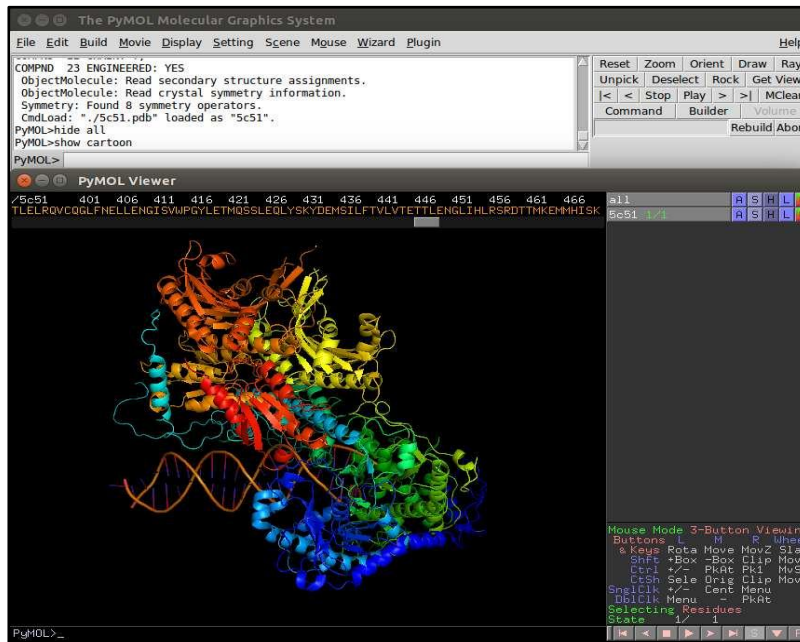
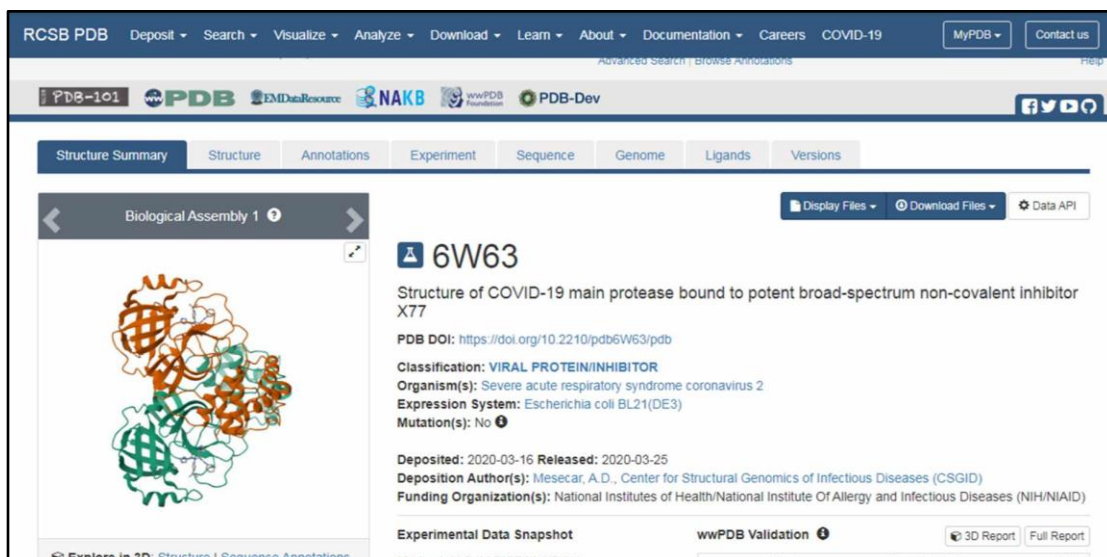


Figure 22 : Interface du logiciel PyMOL

## 1-2 Banques de données et serveurs utilisés

### - PDB (Protein Data Bank) :

La Protein Data Bank (PDB) fournit des données sur les structures tridimensionnelles de protéines et d'autres macromolécules biologiques, ce qui en fait un outil précieux pour la recherche en biologie structurale et le développement de médicaments. La structure 3D de la Main protéase (Mpro) a été obtenue à partir de cette banque [7] (Figure 23).



**Figure 23** : Page d'accueil de la PDB

## Rhodanines :

### Raison du choix des rhodanines :

La réutilisation des médicaments et inhibiteurs est une approche appelée repositionnement thérapeutique (Repurposing Drug), consiste à utiliser des médicaments et inhibiteurs existants et approuvés pour traiter d'autres maladies. Cette stratégie offre des avantages, notamment le gain de temps et des coûts de développement, car ces médicaments et inhibiteurs sont déjà connus et ont été testés pour leur sécurité dans l'organisme humain. Face à cette pandémie, les scientifiques explorent activement cette voie dans le but et l'espoir de trouver des traitements efficaces [8].

Les molécules dites rhodanines, et grâce à leur structure unique, possèdent une activité antivirale et anti-enzymatique prometteuses. En inhibant spécifiquement les enzymes clés nécessaires à la propagation du virus, les rhodanines pourraient offrir une approche thérapeutique efficace pour limiter l'infection virale et atténuer la maladie. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer pleinement leur efficacité et leur sécurité dans le traitement de cette maladie virale. [9]. D'où objet de notre travail



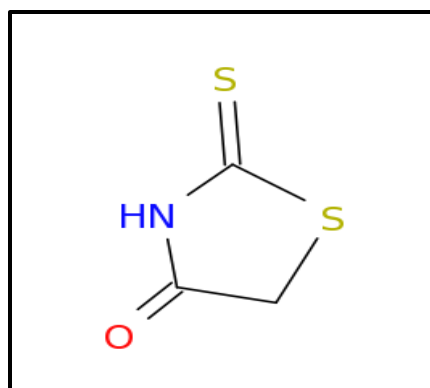
## Structure de rhodanines

La rhodanine, également connue sous le nom de 2-thioxo-4-thiazolidinone, est un composé organique hétérocyclique doté d'un cycle à cinq chaînons. Il se compose d'un cycle thiazolidinone contenant un groupe sulfone et un groupe amine substitués respectivement aux première et troisième positions. Sa formule chimique est  $C_3H_3NOS_2$ . (Figure 24) [10] [11].

Ces composés peuvent se lier au site de liaison du ligand des protéines cibles grâce à différents types d'interactions, notamment via un groupe amine qui facilite les interactions hydrophobes, les liaisons hydrogène et les interactions avec les ions métalliques (chélation de métaux). De plus, la présence de l'atome de soufre exocyclique avec une double liaison dans ces molécules fournit une densité particulièrement élevée de sites d'interaction pour ces interactions polaires et les liaisons hydrogène [11]. Le squelette rhodanine joue un rôle important en photochimie, chimie médicinale, biochimie et dans l'industrie.

Les dérivés des rhodanines possèdent un spectre d'activités biologiques varié : antimicrobiens, antiviraux, antituberculeux, anti-inflammatoires, antidiabétiques et anti-tumoraux [10] [11].

Grâce à la variété potentielle d'activités biologiques liées à la structure de la rhodanine, elle est considérée comme un support avantageux pour la découverte, le développement et la conception efficace des médicaments [10] [11].



**Figure 24** : Structure 2D du noyau rhodanine. [16]

## PLIP :

Le PLIP (profil d'interaction protéine-ligand) est un serveur web qui permet d'analyser et de visualiser les interactions protéine-ligand en 3D. Il permet également de repérer les sites de liaison et de prédire les interactions, ainsi que d'analyser en profondeur les contacts atomiques et les interactions moléculaires qui se produisent. [12]

Il est accessible gratuitement sous licence open-source à l'adresse :

<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>

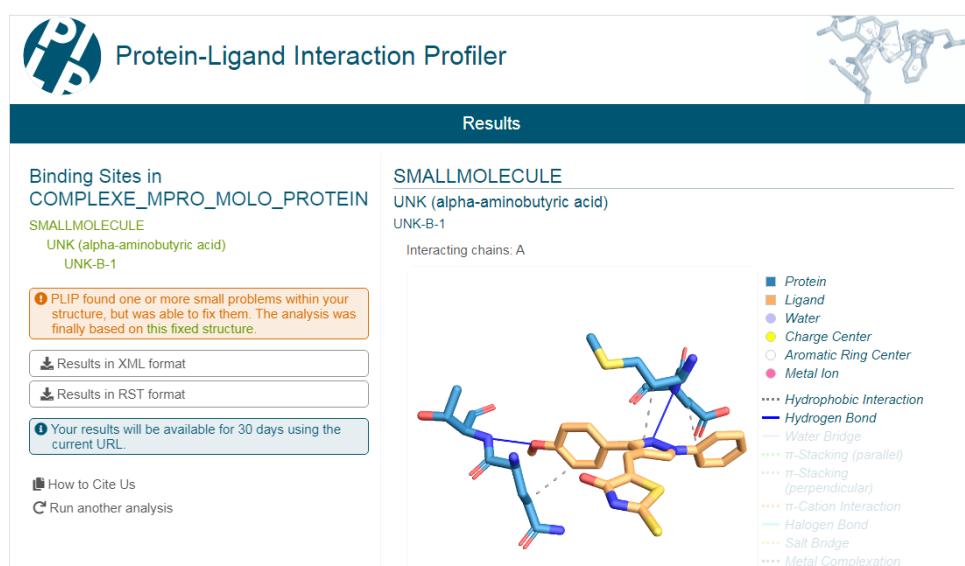


Figure 25 : L'interface graphique du site web PLIP.

## SwissADME :

SwissADME est en effet une plateforme précieuse gérée par l'Institut suisse de bioinformatique. Elle permet d'évaluer la règle de cinq de Lipinski pour la biodisponibilité orale des médicaments, ainsi que de prédire les propriétés pharmacocinétiques et drug-like des candidats-médicaments et des petites molécules. C'est un outil utile pour les scientifiques travaillant dans le domaine de la pharmacologie et de la recherche médicale. [13] (voir Figure 26)

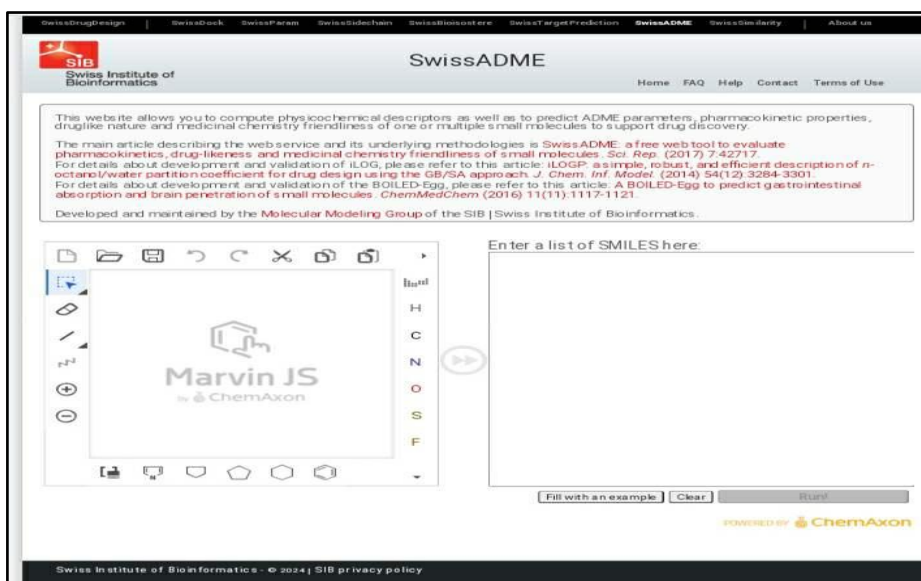


Figure 26 : Page d'accueil de serveur SwissADME

## PKCSM :

PKCSM, développé par l'Université du Queensland, est un serveur web utilisé pour Prédiction des propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques (profil ADMET) des molécules petites en utilisant des signatures basées sur des graphes [14]. <http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsml>.

## 2- Méthodes

### 2-1 Choix et préparation de la cible

La structure tridimensionnelle de la Mpro faisant l'objet de notre étude, a été obtenue via la banque de donnée PDB sous format pdb. Parmi les nombreuses structures proposées par la banque, nous avons choisi le code (6W63), car il s'agit d'une structure correctement définie sans mutation avec une résolution de 2.1 Å.

Avant de procéder au docking moléculaire, le fichier de la protéine doit être préparé en ajoutant les hydrogènes qui manquent et en éliminant les molécules d'eau à l'exception de celles qui se trouvent dans son site actif. Ce dernier a été défini en sélectionnant les acides aminés de la protéine (6W63) entourant son inhibiteur de référence (X 77) à des distances n'excédant pas 6.5 Å. Ainsi le site actif préparé

comprend les acides aminés : CYS145, HIS41, GLY143, SER144, THR26, THR24, LEU27, HIS163, GLU166, PHE140, GLN189, ASN142, MET165, SER144.

Après la détermination du site actif, nous avons supprimé le ligand de départ en ne gardant que l'enzyme seule avec son site actif libre, à l'aide de logiciel chimera.

Le récepteur est ensuite préparé en définissant les charges partielles de ses atomes par l'intermédiaire du sous-programme AutoTors qui attribue des charges de type "Kollman" calculées avec le champ de forces empirique Amber.

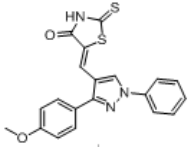
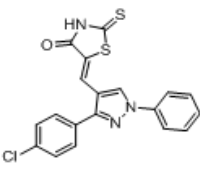
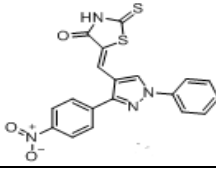
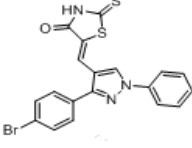
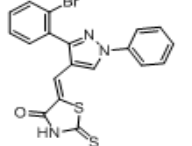
Le fichier de la protéine ainsi préparée est converti par AutoDock au format pdbq qui correspond aux données des charges. Enfin, On intègre dans ce fichier les paramètres de solvation des atomes avant de l'enregistrer dans le format pdbqt (format propre à AutoDock).

## **2-2 Préparations et optimisation des ligands**

Préparation des molécules synthétisées chimiquement : Les molécules ont été dessinées à l'aide de MarvinSketch, puis sauvegardées en format PDB. Après optimisation de la géométrie en mécanique moléculaire avec le logiciel Avogadro, les molécules ont été traitées avec le programme Chimera pour ajouter les charges électroniques nécessaires aux simulations de docking

Parmi ces molécules synthétisées, nous avons choisi 5 comme présentées ci-dessous dans le Tableau 1.

**Tableau 1** : Structure 2D des cinq molécules des rhodanines

Molécule	Structure 2D
<b>O</b>	
<b>P</b>	
<b>Q</b>	
<b>R</b>	
<b>S</b>	

## 2.6 Prédiction des propriétés ADME(T) :

Pour qu'un candidat médicament ou inhibiteur soit efficace, il doit être facilement administrable et capable d'atteindre sa cible en concentration suffisante. Dans les années 1990, les échecs des candidats médicaments en phases cliniques étaient souvent dus à un manque d'efficacité chez l'homme et à des performances pharmacocinétiques inadéquates.

Pour réduire le taux d'échec lié aux propriétés pharmacocinétiques des candidats médicaments ou inhibiteurs, il est devenu essentiel d'appliquer divers filtres afin de s'assurer que les molécules possèdent des caractéristiques compatibles avec une application biologique. Les filtres ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination et Toxicité) sont désormais largement utilisés à cet effet.

Dans notre étude, nous avons utilisé les serveurs pkCSM et SwissADME pour simuler plusieurs critères physicochimiques et pharmacocinétiques de nos inhibiteurs d'intérêt. Ces critères incluent le poids moléculaire, les liaisons rotatives, les donneurs et accepteurs de liaison hydrogène, le Log P, le TPSA (Surface Polaire Accessible), la solubilité dans l'eau, la perméabilité au Caco-2, l'absorption intestinale humaine, ainsi que leur interaction avec le CYP3A4 et le CYP2D6, leur rôle en tant qu'inhibiteurs du CYP450 et de hERG, et les tests de toxicité d'AMES, d'hépatotoxicité et de sensibilisation cutanée....

## Références

- [1] SAYEH MEDDOUR, I. & BENMAGHSOULA, Y. Modélisation moléculaire et docking moléculaire de l'inhibiteur double COX/LOX. Thèse de master d'université : Bioinformatique. Constantine : Université Mentouri Constantine 1. Algérie .2020.
- [2] Tifourak, D. (2019). Etude par Docking Moléculaire de l'inhibition des CYP3A4 par le jus de pamplemousse [Working Paper]. <http://dspace.univguelma.dz/jspui/handle/123456789/4540>
- [3] HAMLIA, L. & ATROUS, CH. In silico molecular docking and admet properties of some quinoline derivatives against covid 19. Thèse de master d'université : bioinformatique. Constantine : Université Mentouri Constantine 1. Algérie .2021.
- [4] <https://www.lipidmaps.org/data/marvin/chemaxon/marvin/help/sketchgui.html>
- [5] Amiens, R. de l'Académie. (2024, février 21). Avogadro. Mathématiques et Sciences physiques. Consulté 27 mai 2024 à l'adresse <http://maths-sciences-lp.ac-amiens.fr/273-construire-et-visualiser-des-molecules-en-3d-avec-avogadro.html>
- [6] PyMOL | pymol.org. (n.d.). Retrieved June 8, 2023, from <https://pymol.org/2/>.
- [7] Protein Data Bank (PDB). Biological macromolecular structures. [En ligne]. [http:// www.rcsb.org/](http://www.rcsb.org/) .
- [8] Delahaye-Duriez, A., Réda, C., & ressens, P. (2019). Identification de cibles thérapeutiques et repositionnement de médicaments par analyses de réseaux géniques. *médecine/sciences*, 35(6-7), 515-518. <https://doi.org/10.1051/medsci/2019108>
- [9] Mousavi, S. M., Zarei, M., Hashemi, S. A., Babapoor, A., & Amani, A.M.(2019). A conceptual review of rhodanine : Current applications of antiviral drugs, anticancer and antimicrobial activities. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology*, 47(1), 1132-1148. <https://doi.org/10.1080/21691401.2019.1573824>

- [10] Szczepański, J., Tuszewska, H., & Trotsko, N. (2022). Anticancer Profile of Rhodanines: Structure–Activity Relationship (SAR) and Molecular Targets-A Review. *Molecules*, 27(12), 3750. <https://doi.org/10.3390/molecules27123750>
- [11] Yin, L. J., Bin Ahmad Kamar, A. K. D., Fung, G. T., Liang, C. T., & Avupati, V. R. (2022). Review of anticancer potentials and structure-activity relationships (SAR) of rhodanine derivatives. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 145, 112406. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112406>
- [12] Salentin S, Schreiber S, Haupt VJ, Adasme MF, Schroeder M. PLIP: fully automated protein-ligand interaction profilé. *Nucleic Acids Res.* 1 juill 2015;43(W1):W443-447.
- [13] Daina, A., Michielin, O., & Zoete, V. (2017). SwissADME: A free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific Reports*, 7, 42717. <https://doi.org/10.1038/srep42717>
- [14] Pires, D. E. V., Blundell, T. L., & Ascher, D. B. (2015). pkCSM: Predicting Small-Molecule Pharmacokinetic and Toxicity Properties Using Graph-Based Signatures. *Journal of Medicinal Chemistry*, 58(9), 4066-4072. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.5b00104>
- [15] Jerdi, M. C., Desmeules, J., & Dayer, P. (2004). La glycoprotéine P: Un transporteur de médicaments à ne pas négliger. *Rev Med Suisse*, 2476, 704–709.
- [16] RHODANINE Structure - C<sub>3</sub>H<sub>3</sub>NOS<sub>2</sub>-Over 100 million chemical compounds | CCDDS.



*Chapitre 02 :*  
*Résultats et discussion*

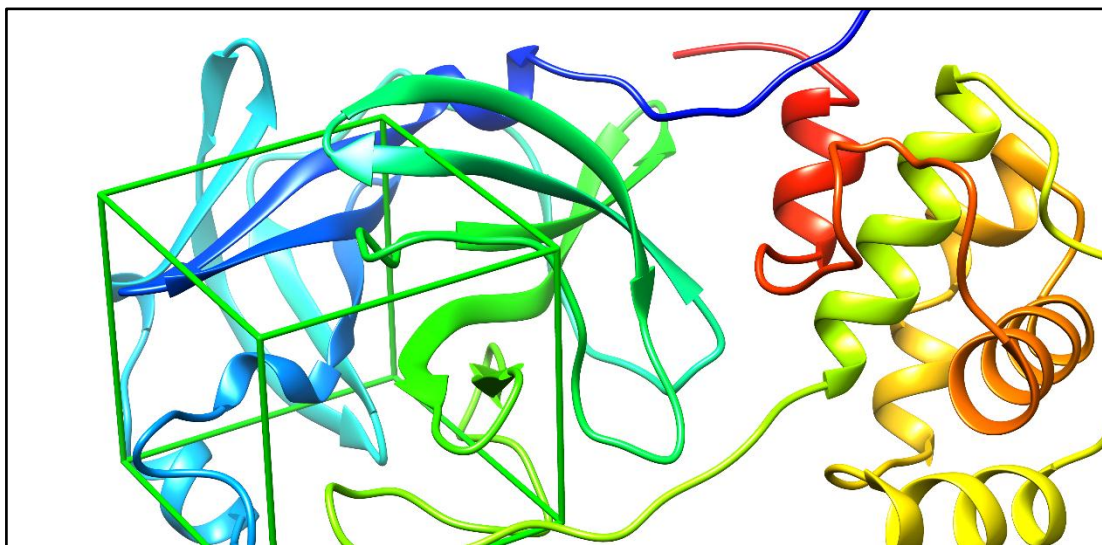
## 1- Boîte de grille (Grid box)

Afin de renforcer la vitesse d'évaluation de l'énergie du système, le récepteur Mpro (6W63) est immergé dans une grille tridimensionnelle (boîte de grille) qui englobe largement le site actif de la protéine étudiée, ce qui permet à ce ligand de se déplacer librement dans ce site.

La position du centre de cette boîte est définie par les coordonnées  $X = -19.8694$ ,  $Y = 18.318$  et  $Z = -27.8882$ , avec des dimensions de  $19.4 \times 18.8 \times 21.7 \text{ \AA}^3$ . La grille est initialement équipée d'un espacement ou d'une maille de  $0.375 \text{ \AA}$  (qui correspond au quart de la longueur d'une simple liaison C-C).

La boîte est alors centrée sur le ligand et ses dimensions sont proportionnelles à la taille de tous les ligands étudiés.

La figure 27 ci-dessous illustre clairement la boîte où se déroule l'amarrage (docking) moléculaire.



**Figure 27 :** Boite de grille où se déroule le docking moléculaire dans notre protéine (3W63)

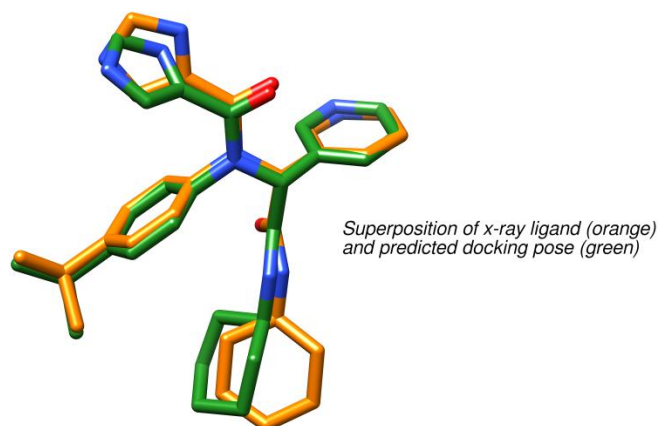
## 2- Evaluation de la performance du programme AutoDock

### Vina :

La technique du redocking ou autrement dit le self-docking permet d'évaluer la fiabilité et la capacité d'un logiciel d'amarrage moléculaire. Le principe de base consiste à repositionner le ligand expérimental (extrait de la structure d'un complexe

protéine-ligand) dans le site de liaison de la même cible en utilisant l'algorithme de docking du code utilisé. Comparer les deux conformations expérimentale vs théorique en calculant la déviation quadratique (RMSD : Root Mean Squar Deviation) entre elles. Si cette grandeur scalaire est inférieure à 2 Å, le code ainsi que le protocole suivit sont bien fiables et peuvent être par la suite utilisés afin de dockert différentes molécules.

La valeur du RMSD obtenue est de 0.88 Å (Figure 28)



**Figure 28** : Superposition des ligands x-ray et théorique

### 3- Docking moléculaire

**Tableau 2** : Energies de liaison ( $\Delta G$ ) de docking en Kcal/mol

Molécule	3S	3q	3o	3r	3p
( $\Delta G$ ) Kcal / mol	-8.3	-7.9	-8.5	-7.8	-8.3

Le tableau 2 présente les différentes énergies de liaisons des cinq molécules qui se manifestent dans un intervalle d'énergie de  $-7.8$  à  $-8.5$  kcal/mol. La molécule 3O présente la meilleur affinité avec une énergie de  $-8.5$  Kcal / mol.

### 4- Analyse des interactions :

Les différentes interactions non covalentes des cinq meilleurs complexes protéine-ligand avec les acides aminés constituant le site actif (site de liaison) sont analysées par le serveur PLIP ainsi que leur visualisation par Pymol sont représentées ci-dessous. Dans un premier lieu, nous avons (Tableau 3)

**Tableau 3** : Tableau récapitulatif (PLIP) des interactions non covalentes dans tous les cinq complexes Mpro-rhodanine

Molécules	Acide aminé	Type d'interaction	Distance Å
O	<i>THR 190</i>	Liaison hydrogène	3.19
	<i>GLU 166</i>	Liaison hydrogène	3.13
		Interaction hydrophobe	3.69
		MET 165	Interaction hydrophobe
	<i>GLN 189</i>	3.56	
P	<i>THR 190</i>	Liaison hydrogène	3.41
	<i>THR 190</i>		3.56
	<i>GLN 192</i>		3.13
	HIS 41	Interaction hydrophobe	3.93
	MET 49		3.41
	MET 165		3.72
	<i>GLU 166</i>		3.78
	<i>GLN 189</i>		3.84
Q	HIS 41	$\pi$ - Stacking	4.14
	MET 49	Interaction hydrophobe	3.84
	ASN 142		3.80
R	HIS 41	$\pi$ - Stacking	4.11
	MET 49	Interaction hydrophobe	3.85
	ASN 142		3.76
	HIS 41	$\pi$ - Stacking	4.20
	<i>GLU 166</i>	Liaison hydrogène	3.21
		Interaction hydrophobe	3.57

S	MET 165	Interaction hydrophobe	3.51
	GLN 189		3.53

### Discussion :

Les rhodanines présentent un profil pharmacocinétique adéquat. Ce qui nous permet de dire qu'elles peuvent être considérées comme LEAD afin d'évaluer expérimentalement des tests in vitro et in vivo. L'interaction de ces molécules avec la protéine "Mpro" du SARS-CoV-2, responsable du clivage des polyprotéines et de la réplication virale, démontre leur potentiel dans la conception de médicaments contre la COVID-19. Les études ont montré que les rhodanines peuvent se fixer sur le site actif de la principale protéase.

L'ensemble des acides aminés dont les résidus sont responsables des interactions avec les molécules de rhodanine étudiées sont :

Le résidu d'acide aminé His 41 est responsable de l'interaction  $\pi$ - $\pi$  staking avec les molécules R, Q et S. Il a été démontré par **Yuto Unoh et al (2022)** [1] que cet acide aminé est responsable de la formation d'interaction de type  $\pi$ - $\pi$  staking avec la molécule S-217622. Cet acide aminé est responsable de l'interaction hydrophobique avec la molécule P. Il a été démontré par **Wenhao Dai et al (2020)** [2] que His 41 serait responsable d'interactions hydrophobiques afin d'optimiser l'orientation de ligands. Il joue un rôle important dans l'inhibition de la Mpro. L'interaction de type staking avec l'His 41 pourrait renforcer la liaison entre les molécules de rhodanines R, Q et S ; et le site catalytique de Mpro.

Le résidu Met 49 a été trouvé en interaction hydrophobique avec les molécules R, et Q. Son homologue Met 165 est responsable de l'interaction hydrophobique avec les molécules S et O.

Ces deux acides aminés Met 49 et Met 165, interagissent avec la molécule P par des interactions hydrophobiques.

Il a été démontré par **Wenhao Dai (2020)** [2] que Met 165 et Met 49 interagissent d'une manière potentielle via des interactions hydrophobiques.

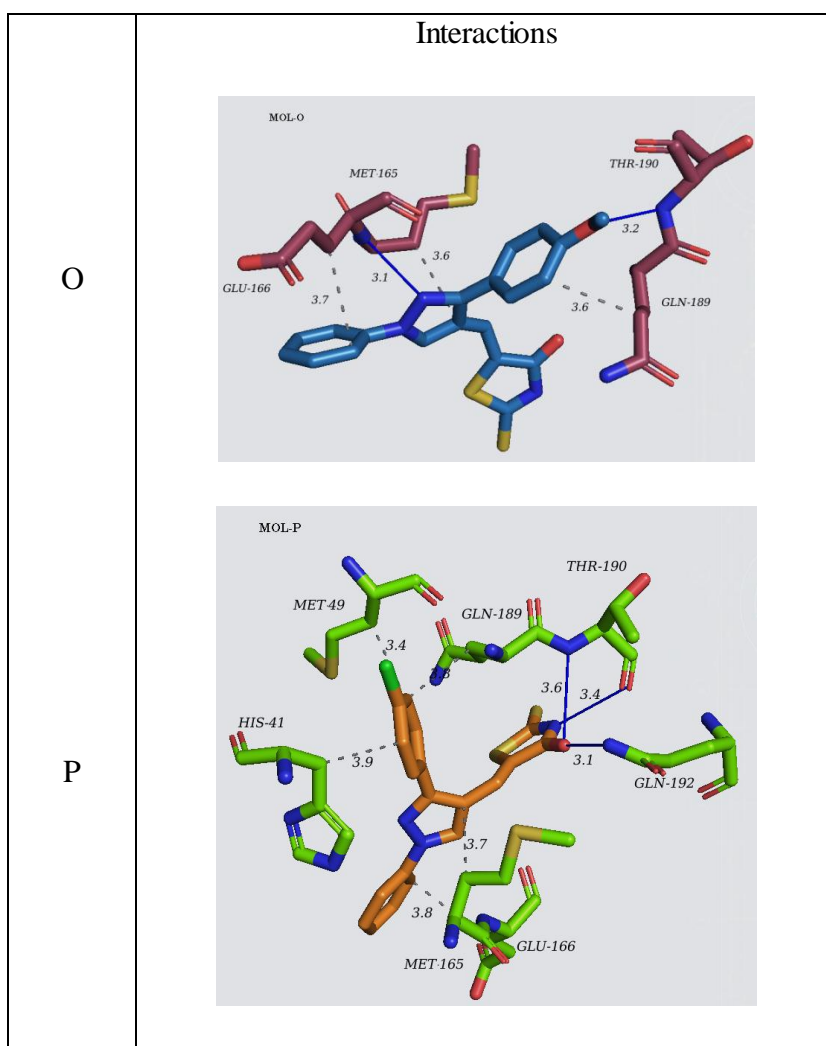
Le résidu Glu 166 interagit par interaction hydrophobique et par liaison hydrogène uniquement avec la molécule O et S, tandis qu'il interagit avec la molécule P par interaction hydrophobique.

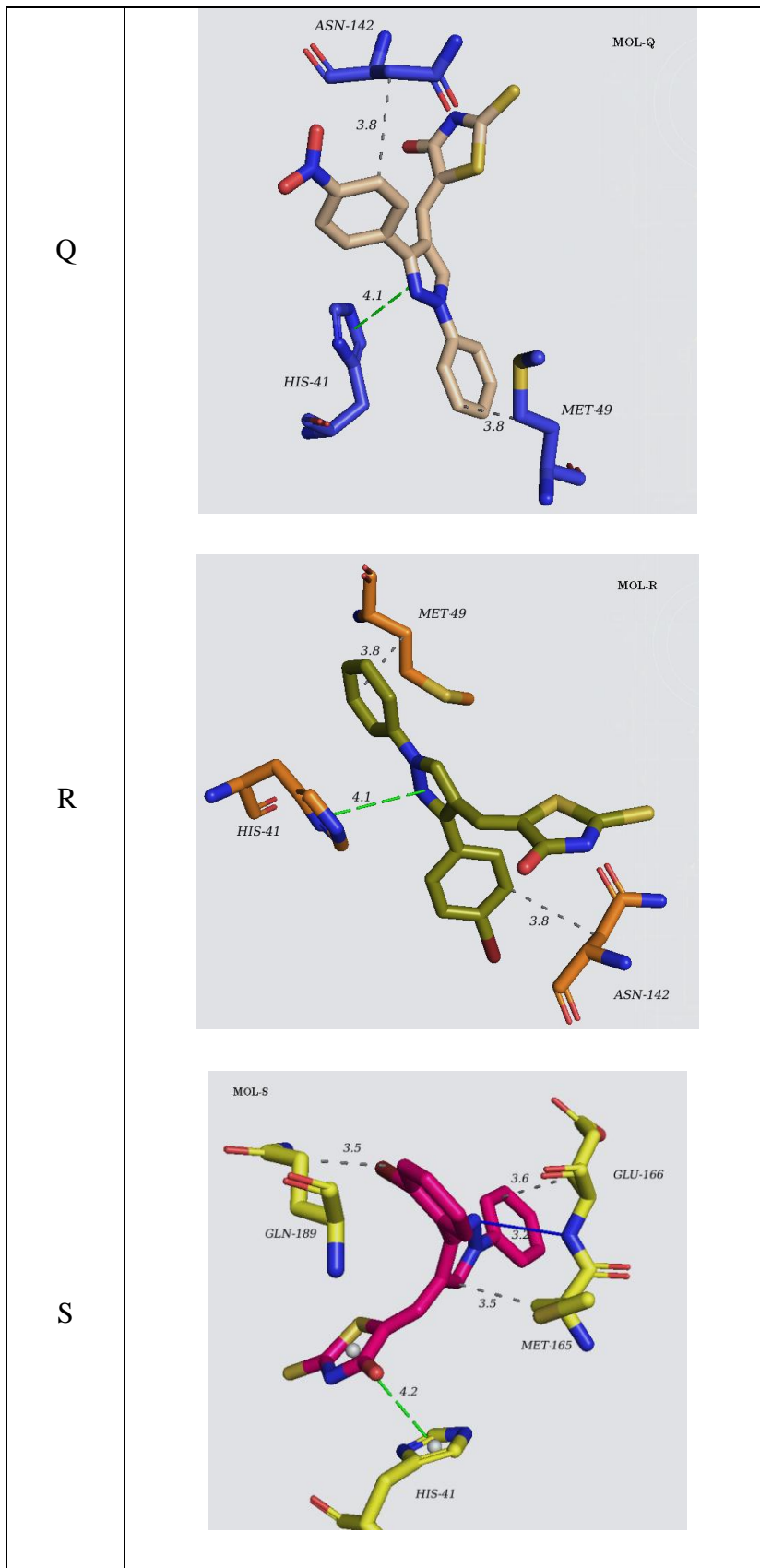
L'acide aminé Gln 189 interagit par interaction hydrophobique avec la molécule O, S et P.

De plus des liaisons hydrogène avec les acides aminées Thr190 et Gln 192 renforcent l'association de molécule P et la cible Mpro. La molécule O Interagit par liaison hydrogène avec l'acide aminé Thr190.

De l'autre côté, les molécules R et Q interagissent par interaction hydrophobique avec l'acide aminé Asn142

Les différentes interactions obtenues sont schématisées sur le tableau 4 suivante :





**Tableau 4:** Schéma (PyMol) représentant les différentes Interactions non covalente dans tous les cinq complexes Mpro-rhodanine

## 5- Paramètres pharmacocinétiques ADMET :

Dans le but d'enrichir notre étude nous avons réalisé une étude prédictive des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle des molécules rhodanines à l'aide des serveurs pkCSM et SwissADME.

### 5-1 Propriétés physicochimiques

Ces résultats montrent que les composés (S, O, R, P) de rhodanine, répondent parfaitement aux règles de Lipinski et de Veber. Ce qui indique qu'ils peuvent être administrés par voie orale sans poser de problèmes. Cependant, le composé (Q) ne respecte pas la règle de Veber à cause de sa valeur de TPSA légèrement supérieure aux normes soit  $140 \text{ \AA}^2$ .

Le tableau (5) montre aussi les bonnes valeurs de LOG P, du poids moléculaire et de la réfractivité molaire de ces molécules rhodanines, donc ces composés sont solubles et peuvent traverser facilement la membrane cellulaire.

**Tableau 5 :** Les résultats des paramètres physicochimiques ADMET des cinq molécules de rhodanines

Molécule	MW (g $\text{mol}^{-1}$ )	HA	HD	Molar Refractivity	TPSA ( $\text{\AA}^2$ )	WlogP
3o	393.48	3	1	115.38	113.54	3.55
3p	397.90	2	1	113.90	104.31	4.19
3q	408.45	4	1	117.71	150.13	3.45
3r	442.35	2	1	116.59	104.31	4.30
3s	442.35	2	1	116.59	104.31	4.30

### 5-2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans l'organisme humain, il existe plusieurs barrières naturelles qui protègent le milieu intérieur de toutes les substances exogènes, citons à titre d'exemple : la barrière buccale, gastrique, intestinale, pulmonaire, hépatique, rénale, hémato-encéphalique et la peau. Si le médicament ou inhibiteur arrive à traverser ces barrières, il peut atteindre sa cible d'action pour exercer son effet biologique.



La molécule doit être absorbée pour se retrouver dans la circulation systémique et être distribuée dans les tissus et les organes. L'absorption de médicaments administrés par voie orale implique un transport transmembranaire au sein des cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal qui s'explique par le paramètre gastro-intestinal « GI », ce paramètre est élevé (à l'exception de la molécule 3q), ce qui signifie que toutes les molécules peuvent être administrées par voie orale.

La faible absorbance de la molécule 3q par le tractus gastro-intestinal pourrait être dû à la présence du groupement nitro en position para (NO<sub>2</sub>).

Après son administration, le médicament doit par conséquent franchir des membranes plasmiques par des processus qualifiés de trans-cellulaires. Le franchissement transmembranaire peut se réaliser par diffusion passive ou faire intervenir des protéines transporteurs membranaires. Ces transporteurs peuvent soit véhiculer un médicament à l'intérieur de la cellule (transport d'influx ou de capture), soit le refouler à l'extérieur de celle-ci (transport d'efflux) dont leur activité est associée à un risque d'interactions médicamenteuses.

La glycoprotéine de perméabilité (P-GP) qui est un transporteur membranaire agit comme une pompe à énergie dépendante et expulse la molécule (drogue) hors de la cellule et donc participe au développement de résistance au traitement. Il a été remarqué que toutes les molécules ne se manifestent pas comme des substrats pour cette glycoprotéine, donc pas influencées par son transport lors de l'absorption, la distribution ou l'élimination de ces molécules.

Concernant la barrière hémato-encéphalique (*Blood Brain Barrier* : BBB), toutes molécules testées ne peuvent pas franchir cette barrière, et donc ne pas provoquer des effets secondaires.

La phase de métabolisation, est régit par la présence des cytochromes (CYP450) qui sont des complexes d'iso enzymes ubiquitaires qui assurent le métabolisme de la plupart des médicaments et des substances chimiques étrangères. Les cinq principales isoformes enzymatiques (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6 et CYP3A4) constituent plus de 75% des CYP et sont impliquées dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés.

Dans ce terme, nos molécules constituent toutes des cibles potentielles pour les cytochromes P450 de type CYP1A2, CYP1A2, CYP2C9 et CYP3A4, mais ne sont pas concernées par l'action du CYP2D6.

En revanche, pour contrebalancer l'effet des interactions inhibitrices ou inductrices des molécules médicamenteuses pour ces enzymes, il est recommandé de modifier la posologie du médicament associé à un inducteur ou à un inhibiteur : soit par augmentation avec un inducteur soit par diminution avec un inhibiteur.

**Tableau 6 :** Les résultats des paramètres pharmacocinétiques ADMET des cinq molécules de rhodanines

Molécule	GI	BBB	P-GP	CYP1A2	CYP2C9	CYP2C9	CYP2D6	CYP3A4
3o	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3p	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3q	Low	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3r	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y
3s	High	N	N	Y	Y	Y	N	Y

### 5-3 Toxicité

L'hépatotoxicité est un effet indésirable pouvant survenir avec beaucoup de médicaments ou le type d'hépatotoxicité diffère d'un médicament à l'autre, et rares sont les médicaments qui n'ont pas rapportés des cas d'hépatite. Nos molécules ont présenté une toxicité hépatique. Ceci est déduit aussi du fait qu'elles sont inhibitrices des CYP déjà discutés.

On a pu prédit un autre type de toxicité qui est la génotoxicité liée aux modifications au niveau génétique, c'est-à-dire le pouvoir des molécules médicamenteuses à générer des mutations. Le test Ames nous confirme l'absence de cette capacité pour les molécules étudiées.

De plus, ces composés ne présentent pas un effet sur les gènes hERG dont l'inhibition pourrait provoquer des fibrillations cardiaques.

En conclusion et selon les résultats obtenus, toutes les molécules proposées pour le filtrage ADMET répondent favorablement à l'ensemble de critères et montrent que ces molécules possèdent des valeurs de paramètres pharmacocinétiques dans la gamme acceptable destinée à l'usage humain, ce qui ouvre la voie à l'optimisation de ces molécules comme candidats médicaments.

**Tableau 7:** Les résultats de toxicité des cinq molécules de rhodanines

Molecule	AMES	HERGI/HERG II	Hepatotoxicity
3o	N	N / Y	Y
3p	N	N / Y	Y
3q	Y	N / Y	Y
3r	N	N / Y	Y
3s	N	N / Y	Y

## Références

- [1] Unoh, Y., Uehara, S., Nakahara, K., Nobori, H., Yamatsu, Y., Yamamoto, S., Maruyama, Y., Taoda, Y., Kasamatsu, K., Suto, T., Kouki, K., Nakahashi, A., Kawashima, S., Sanaki, T., Toba, S., Uemura, K., Mizutare, T., Ando, S., Sasaki, M., ... Tachibana, Y. (2022). Discovery of S-217622, a Noncovalent Oral SARS-CoV-2 3CL Protease Inhibitor Clinical Candidate for Treating COVID-19. *Journal of Medicinal Chemistry*, 65(9), 6499-6512. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.2c00117>
- [2] Dai, W., Zhang, B., Jiang, X.-M., Su, H., Li, J., Zhao, Y., Xie, X., Jin, Z., Peng, J., Liu, F., Li, C., Li, Y., Bai, F., Wang, H., Cheng, X., Cen, X., Hu, S., Yang, X., Wang, J., ... Liu, H. (2020). Structure-based design of antiviral drug candidates targeting the SARS-CoV-2 main protease. *Science (New York, N.Y.)*, 368(6497), 1331-1335. <https://doi.org/10.1126/science.abb4489>

## Conclusion générale

L'objectif primordial de notre travail est de développer et tester *in silico* par le biais du docking moléculaire les dérivés de rhodanine, comme nouveaux inhibiteurs de la main protéase Mpro (3CLpro) ; une cible attractive pour le développement de médicaments antiviraux efficaces contre le SARS-Cov-2.

Au début, nous avons jugé utile d'évaluer la performance du programme de docking moléculaire : AutoDock Vina en testant sa capacité à prédire correctement la position du ligand sur son récepteur. Pour cela, nous avons utilisé le test RMSD (*Root Mean Square Deviation*) pour évaluer la déviation de la géométrie du ligand simulée par AutoDock Vina par rapport à sa conformation de référence, présente dans la PDB (6w63). Ce test a été complété par une analyse visuelle des complexes formés. Avec des valeurs de RMSD de 0,88, parfaitement conformes aux normes, et une superposition quasiment parfaite entre la pose théorique et celle expérimentale. Les résultats de ces tests ont prouvé que le programme AutoDock Vina est suffisamment performant et peut être utilisé pour simuler les interactions d'autres inhibiteurs de l'enzyme 3CLpro.

Dans un second temps, nous avons tenté de tester les dérivés de la rhodanine comme nouveaux inhibiteurs de la Mpro par docking moléculaire. Le docking moléculaire de ces dérivés au niveau du site actif de la Mpro a mis en évidence les composés O, P, Q, R et S comme nouveaux inhibiteurs de cette enzyme, avec des énergies d'interaction respectives de -8.5 Kcal/mol, -8.2 Kcal/mol, -7.9 Kcal/mol, -7.8 Kcal/mol et -8.3 Kcal/mol.

Les interactions non covalentes responsables des stabilités des complexes obtenus, sont de type liaison hydrogène, hydrophobique et  $\pi$ - $\pi$  stacking. Les principaux résidus en interactions avec les molécules rhodanines sont : His41, Met49, Met165, Glu166, Glu189 et Asn142.

Enfin, l'étude des propriétés physicochimiques, pharmacocinétiques et de toxicité montre que ces molécules possèdent des valeurs de paramètres ADMET dans la gamme acceptable destinée à l'usage humain.

En termes de perspectives d'avenir, ce travail pourra être complété et prolongé par une étude expérimentale *in vitro* et/ou *in vivo* afin de valider nos résultats théoriques et vérifier l'efficacité de l'approche *in silico*.

## Summary :

Molecular docking is one of the methods used for modeling molecular interactions. In our work, we utilized a molecular docking program to develop and test in silico rhodanine derivatives as new inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease (Mpro), a therapeutic target involved in antiviral pathologies. The molecular docking of these derivatives at the active site of Mpro revealed that compounds O, P, Q, R, and S are new inhibitors of this enzyme, with interaction energies of -8.5 kJ/mol, -8.2 kJ/mol, -7.9 kJ/mol, -7.8 kJ/mol, and -8.3 kJ/mol, respectively. These compounds demonstrated superior affinity compared to the reference compound, chloroquine. Predictive studies of the physicochemical properties, pharmacokinetics, and potential toxicity of these compounds show that these molecules have ADMET parameter values within the acceptable range for human use.

Keywords:

Docking, in silico, Rhodanine, SARS-Cov-2, Mpro.

## الملخص

يعد الالتحام الجزيئي إحدى طرق نمذجة التفاعلات الجزيئية. استخدمنا في عملنا برنامج الالتحام الجزيئي من ، وهو هدف SARS-COV-2 أجل تطوير واختبار مشتقات سيليكو رودانين كمثبط رئيسي جديد للبروتياز ل- علاجي يشارك في أمراض مكافحة الفيروسات. كشف الالتحام الجزيئي لهذه المشتقات في الموقع النشط ل- هي مثبطات جديدة لهذا الإنزيم، مع طاقات تفاعل تبلغ -8.5 كيلو O و P و Q و R و S أن المركبات Mpro جول/مول، -8.2 كيلو جول/مول، -7.9 كيلو جول. /مول، -7.8 كيلو جول /مول و -8.3 كيلو جول /مول. أظهرت هذه المركبات تقاربًا أكبر من المركب المرجعي، الكلوروكين. أظهرت الدراسة التنبؤية للخصائص في ADMET الفيزيائية والكيميائية والدوائية والسمية المحتملة لهذه المركبات أن هذه الجزيئات لها قيم معلمات النطاق المقبول المخصص للاستخدام البشري.

الكلمات المفتاحية

Mpro SARS-Cov-2 الالتحام الجزيئي في السيليكو رودانين





Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : FEGGAA LINDA  
TAYEB ZAHRA

**Intitulé:**

**Docking moléculaire et profil ADME(T) de certains rhodanine des composés contre SARS-COV-2**

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie Appliquée**

**Résumé :**

Le Docking Moléculaire fait partie des méthodes de modélisation des interactions moléculaires. Dans notre travail, nous avons utilisé le programme de docking moléculaire afin de développer et testé in silico les dérivés de rhodanine comme de nouveaux inhibiteurs de Main Protéase de SARS-COV-2, cible thérapeutique impliquée dans les pathologies. Le docking moléculaire de ces dérivés au site actif de la Mpro a révélé que les composés O, P, Q, R et S sont de nouveaux inhibiteurs de cette enzyme, avec des énergies d'interaction respectives de -8,5 KJ/mol, -8,2 KJ/mol, -7,9 KJ/mol, -7,8 KJ/mol et -8,3 KJ/mol. Ces composés ont démontré une affinité supérieure à celle du composé de référence, la chloroquine. L'étude prédictive des propriétés physico-chimiques, pharmacocinétiques et de toxicité potentielle de ces composés montre que ces molécules possèdent des valeurs de paramètres ADMET dans la gamme acceptable destinée à l'usage humain.

**Mots-clés :** Docking, in silico, Rhodanine, SARS-Cov-2, Mpro

**Présidente du jury :** Mme. BOUKHALFA Hayet (MCB)- UFM Constantine 1.

**Encadrant :** Mr. KRID Adel (MAA) - UFM Constantine 1.

**Examinatrice :** Mme. BOUREGHDA Chaima (MCB) - UFM Constantine 1.