



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAID TLEMEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de biologie

**Mémoire
Présenté par**

*Mr ZERHOUNI Abdellah
Melle ZIADI Achouak*

*En vue de l'obtention du diplôme de
Master en Biologie*

Filière : Sciences biologiques

Option : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé du thème

**Prédiction in silico des inhibiteurs potentiels de la
principale protéase de sars-cov 2 par des
analogues du lopinavir**

Soutenue le 29 juin 2022, devant le jury composé de :

Présidente	Medjati-Dennouni Nouria	Professeur	Université de Tlemcen
Examineur	Cherrak Med Sabri	Maître de conférences A	Université de Tlemcen
Promotrice	DALI-SAHI Majda	Professeur	Université de Tlemcen

Année Universitaire : 2021-2022

Prédiction in silico des inhibiteurs potentiels de la principale protéase de sars-cov 2 par des analogues du lopinavir

Résumé

Introduction : Le virus Sars-CoV-2 est un virus qui appartient à la famille des coronavirus qui peuvent infecter l'homme et causer des symptômes plus ou moins graves. Plusieurs stratégies ont été utilisées pour lutter contre cette épidémie y compris d'inhiber la principale protéase de sars-cov-2 la 3CLpro par les analogues de médicaments antirétrovirale dont lopinavir.

Matériel et méthode : Dans cette étude in silico, la protéase 3CL pro a été extraite de la base de données PDB, traitée et visualisée par discovery. Les analogues de lopinavir ont été filtrés selon le score de tanimoto à partir de la base de données PubChem et visualisée sur Discovery. L'amarrage moléculaire a été fait par autodock vina et donné les meilleurs résultats pour chaque analogue étudié.

Résultats : les résultats indiquent que l'analogue 10 présente une meilleure affinité pour la 3CLpro de -8.6 kcal/mol, et un RMSD de 4.844, il a la possibilité de former 9 interactions avec le récepteur dont 5 liaisons alkyl et une liaison hydrogène, ce qui le rend mieux que lopinavir en termes d'affinité et d'efficacité.

Conclusion : La présente étude a permis de mieux comprendre la relation activité structure du lopinavir et de ces analogues. Un nouvel analogue structural a été identifié comme candidat potentiel ayant une meilleure affinité pour les sars cov2. Ces résultats représentent surtout un premier pas vers un futur agent thérapeutique

Les mots clés : sars-cov2 ; 3CL pro ; analogue ; lopinavir ; l'amarrage moléculaire

Abstract

Introduction: The Sars-CoV-2 virus is a virus that belongs to the family of coronaviruses that can infect humans and cause more or less serious symptoms. Several strategies have been used to fight this epidemic, including inhibiting the main protease of sars-cov-2, 3CLpro, by analogs of antiretroviral drugs, including lopinavir.

Material and method: In this in silico study, the protease 3CL pro was extracted from the bass of given PDB, processed and visualized by discovery. Lopinavir analogs were filtered according to the tanimoto score from the PubChem data base and visualized on Discovery. Molecular docking was done by autoduck vina and gave the best results for each analog studied.

Results: the results indicate that analog 10 has a better affinity for 3CLpro of -8.6 kcal/mol, and an RMSD of 4.844, it has the possibility of forming 9 interactions with the receptor including 5 alkyl bonds and one hydrogen bond, which makes it better than lopinavir in terms of affinity and efficacy.

Conclusion: This study has provided a better understanding of the structure-activity relationship of lopinavir and these analogues. A new structural analog has been identified as a potential candidate with better affinity for sars cov2. Above all, these results represent a first step towards a future therapeutic agent

Keywords: sars-cov2; 3CL pro; similar ; lopinavir; molecular docking

ملخص :

مقدمة: فيروس Sars-CoV-2 هو فيروس ينتمي إلى عائلة الفيروسات التاجية التي يمكن أن تصيب البشر وتسبب أعراضًا أكثر أو أقل خطورة. تم استخدام العديد من الاستراتيجيات لمكافحة هذا الوباء ، بما في ذلك تثبيط البروتياز الرئيسي لـ سارس 2 3CLpro ، عن طريق نظائر الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية ، بما في ذلك لوبينافير lopinavir.

المادة والطريقة: في هذه الدراسة بالسيليكو ، تم استخلاص البروتياز CL pro3 من القاعدة PDB ، ومعالجته وتصوره عن طريق الاكتشاف Discovery. تم ترشيح نظائر لوبينافير Lopinavir وفقًا لدرجة تانيمونتو tanimoto من قاعدة بيانات PubChem وتم تصورها على الاكتشاف Discovery. تم إجراء الالتحام الجزيئي بواسطة autodock vina وأعطى أفضل النتائج لكل تناظرية تمت دراستها.

النتائج: تشير النتائج إلى أن التناظرية 10 لها تقارب أفضل لـ CLpro3 من -8.6 كيلو كالوري / مول ، و RMSD 4.844 ، لديها إمكانية تكوين 9 تفاعلات مع المستقبل بما في ذلك 5 روابط ألكيل ورابطة هيدروجينية واحدة ، مما يجعلها أفضل من لوبينافير من حيث التقارب والفعالية.

الخلاصة: قدمت هذه الدراسة فهمًا أفضل للعلاقة بين التركيب والنشاط للوبينافير lopinavir وهذه النظائر. تم تحديد نظير هيكل جديد كمرشح محتمل مع تقارب أفضل لسارس 2. قبل كل شيء ، تمثل هذه النتائج خطوة أولى نحو عامل علاجي في المستقبل

الكلمات الرئيسية: سارس 2؛ CLpro3. مماثل ؛ لوبينافير. الالتحام الجزيئي

1. Introduction :

Le virus Sars-CoV-2 est responsable de la pandémie Covid-19. C'est un virus qui appartient à la famille des coronavirus qui peuvent infecter l'homme et causer des symptômes plus ou moins graves.

Après avoir été baptisé dans un premier temps "nCoV-2019" ("n" pour "nouveau" et "CoV" pour "coronavirus"), le coronavirus responsable de la pandémie Covid-19 a été appelé SARS-CoV-2 le 11 février 2020 par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV).

C'est un virus enveloppé dont le génome est constitué d'ARN simple brin à polarité positive d'une longueur d'environ 30 kb. Ce génome est divisé en gènes pour les protéines structurales et en gènes pour les protéines non structurales. Les gènes des protéines structurelles codent pour la protéine de pointe (abrégé en S), la protéine péricapside (abrégé en E, de l'enveloppe), la protéine membranaire (abrégé en M) et la protéine de nucléocapside (abrégé en N). Comme son nom l'indique, les protéines structurelles se combinent pour former la structure du SRAS-CoV-2.

Les gènes des protéines non structurales, quant à eux, codent pour des protéines, telles que la protéase similaire à la 3 - chymotrypsine, la protéase similaire à la papaine ou l'ARN polymérase dépendante de l'ARN, dont les fonctions sont de réguler et de diriger les processus de réplication et assemblage de virus. Les protéines non structurelles (en abrégé « nsp ») du SRAS-CoV-2 sont au total de 16. Ils dérivent de deux grandes protéines, appelées polyprotéine 1a (pp1a) et polyprotéine 1ab (pp1ab), qui sont à leur tour codées par des gènes viraux appelés respectivement réplicase 1a et réplicase 1ab. Le processus de formation des protéines non structurales à partir des deux polyprotéines voit l'implication de deux enzymes virales spécifiques, appelées protéases et produites précocement par le virus ; ces protéases se chargent de " couper " les polyprotéines issues de l'ARN m polycistronique en des points précis, de manière à donner naissance aux protéines uniques non structurales.

La fonction principale des protéines non structurelles du SARS-CoV-2 est de gérer la transcription et la réplication de l'ARN viral. Cependant, il convient de noter que ces protéines sont également impliquées dans la pathogenèse virale.

Deux protéines non structurelles fondamentales pour le SARS-CoV-2 sont : Les protéases qui interviennent pour la maturation des protéines nécessaires à la transcription et à la réplication de l'ARN viral. Ces protéases sont connues sous le nom de protéases de type 3-chymotrypsine (en abrégé 3CLpro) et de protéases de type papaine (en abrégé PL pro). Considérant que les protéines qu'elles engendrent servent alors à propager l'infection chez l'hôte, les protéases en question représentent une cible pharmacologique intéressante.

La situation incontrôlée, l'infection massive et la mortalité élevée ainsi que le manque de mesures thérapeutiques efficaces sont des problèmes émergents liés au COVID-19 dans le monde. Plusieurs stratégies ont été employées pour lutter contre la COVID-19 en utilisant les antiviraux à large spectre existants, y compris les médicaments anti-VIH tels que le lopinavir.

Le lopinavir est un antirétroviral de la classe des inhibiteurs de protéase, tel que la protéase du VIH-1, aussi qu'un inhibiteur du CYTOCHROME P – 450 CYP3A .Il a une activité inhibitrice in vitro contre la protéase principale du SRAS-CoV.(Horby et al., 2020) et par conséquent, pourrait servir de cible homologue, car la précédente protéase principale du SARS-CoV présente une similitude de 96,1 % avec la principale protéase de sars-cov 2.(Hasan et al., 2021).

Malgré les incertitudes sur son efficacité, le lopinavir a été utilisé pour le traitement des formes sévères du COVID-19. (Horby et al. 2020)

Dans cette étude, nous nous proposons de trouver des inhibiteurs potentiels de la principale protéase de sars cov 2(M pro) par des analogues du lopinavir.

2. matériel et méthodes :

Préparation du récepteur

Le récepteur a été importé à partir de la base de données PDB (Proteine Data Bank) ayant le code **6yyf**. Il s'agit du 3CL pro (M pro) du syndrome respiratoire aigue sévère de coronavirus 2, une protéine cristallographique (protéine de liaison peptide) extraire de la base de données du RCSB (<https://www.rcsb.org/pdb>) Sélectionné pour les études de modélisation. (Günther et al., 2021)

Les Données expérimentales instantanées du récepteur **6yyf** sont **présentées au tableau 1**

Tableau 01 : les Données expérimentales instantanées du récepteur **6yyf**

Date de création	2020-05-20
Résolution	1.60 Å
R-Value Free	0.208
R-Value Work	0.187
R-Value Observed :	0.188
Méthode	X-RAY DIFFRACTION

La protéine (6YVF) a été visualisée sur discovery. (Discovery Studio 2.5 (CDOCKER Dock, Dassault Systemes BIOVIA, États-Unis). Discovery Studio facilite l'examen des propriétés des grandes et des petites molécules. Les groupes de ligands co-cristallisés (AZD6482) ont été séparés. Les molécules d'eau et les hétéroatomes ont été éliminés. La cible (récepteur) a été enregistrée sous format PDB.

6YVF a été importé sur AutoDock (version Autodock 1.5.6)

Les atomes d'hydrogène polaires et les charges de kolman ont été ajoutés. Enfin le récepteur a été enregistré sous format pdbqt.

Préparation des ligands

Les structures 3D des ligands ont été téléchargées à partir de la base de donnée PubChem : (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). La méthode de similarité 2 dites des empreintes digitales moléculaires a été utilisée. Les types d'empreintes moléculaires les plus courants sont les clés structurelles, qui codent les informations structurelles d'une molécule dans une chaîne PubChem utilise sa propre empreinte digitale appelée empreintes [digitales de sous-graphes PubChem](#) .

Leur similarité est quantifiée sous la forme d'un score dit de similarité ou d'un coefficient de similarité. En conjonction avec les empreintes digitales du sous-graphe PubChem, la méthode de similarité PubChem 2-D utilise le coefficient de Tanimoto.

La recherche de similarité 2D renvoie les molécules dont les scores de similarité avec la molécule de requête sont supérieurs ou égaux à une valeur seuil Tanimoto donnée. Dans notre cas la valeur de référence était (**Similarité>1,000**)

Le ligand de référence été le lopinavir. Après avoir ajusté le filtre sur les propriétés physico chimique de lopinavir. Au total, 10 ligands ont été récupérés

Les propriétés physico chimique de lopinavir sont présentées dans tableau 2

Tableau 2 : les propriétés physico chimique de lopinavir

Property Name	Property Value	Reference
Molecular Weight	628.8	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2021.05.07)
XLogP3-AA	5.9	Computed by XLogP3 3.0 (PubChem release 2021.05.07)
Hydrogen Bond Donor Count	4	Computed by Cactvs 3.4.8.18 (PubChem release 2021.05.07)
Hydrogen Bond Acceptor Count	5	Computed by Cactvs 3.4.8.18 (PubChem release 2021.05.07)
Rotatable Bond Count	15	Computed by Cactvs 3.4.8.18 (PubChem release 2021.05.07)
Exact Mass	628.36247064	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2021.05.07)
Monoisotopic Mass	628.36247064	Computed by PubChem 2.1 (PubChem release 2021.05.07)
Topological Polar Surface Area	120 Å ²	Computed by Cactvs 3.4.8.18 (PubChem release 2021.05.07)
Heavy Atom Count	46	Computed by PubChem
Formal Charge	0	Computed by PubChem
Complexity	940	Computed by Cactvs 3.4.8.18 (PubChem release 2021.05.07)
Isotope Atom Count	0	Computed by PubChem
Defined Atom Stereocenter Count	4	Computed by PubChem
Undefined Atom Stereocenter Count	0	Computed by PubChem
Defined Bond Stereocenter Count	0	Computed by PubChem
Undefined Bond Stereocenter Count	0	Computed by PubChem
Covalently-Bonded Unit Count	1	Computed by PubChem
Compound Is Canonicalized	Yes	Computed by PubChem (release 2021.05.07)

Les 10 premiers analogues ont été retenus (voir tableau 03)

Tableau 03 : les codes CID pubchem des ligands interprété

Ligands	Pubchem CID	Formule generale	IUPAC name	Poids moléculaire	H bond donneur	H bond acceptor	Xlog P
lopinavir	92727	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analoge 1	124349221	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2R, 4R, 5R)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogue 2	156613705	C ₃₈ H ₅₀ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2S,4S,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-4-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)pentanamide	642.8	4	5	6.3
Analogue 3	124349223	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2S,4R,5R)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogue 4	129168894	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2S,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogue 5	133109001	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	N-[(2R, 4R, 5R)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-	628.8	4	5	5.9

			yl)butanamide				
Analogu e 6	86574 898	C ₃₇ H ₄₈ N 4O ₅	N-[(2S,4S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogu e 7	45357 371	C ₃₇ H ₄₈ N 4O ₅	(2R)-N-[(2S,4R,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogu e 8	76968 402	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	(2S)-N-[(2R,4R,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9
Analogu e 9	13167 4245	C ₃₇ H ₄₈ N 4O ₅	2,3,4,4,4-pentadeuterio-N-[(4S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)-3-(trideuteriomethyl)butanamide	636.8	4	5	5.9
Analogu e 10	15500 2926	C ₃₇ H ₄₈ N ₄ O ₅	N-[(2S,4R,5S)-5-[[2-(2,6-dimethylphenoxy)acetyl]amino]-4-hydroxy-1,6-diphenylhexan-2-yl]-3-methyl-2-(2-oxo-1,3-diazinan-1-yl)butanamide	628.8	4	5	5.9

Les différentes structures de chaque ligand influencent également son interaction avec le récepteur 3CLpro (PDB ID : 6yvf) (figure1)

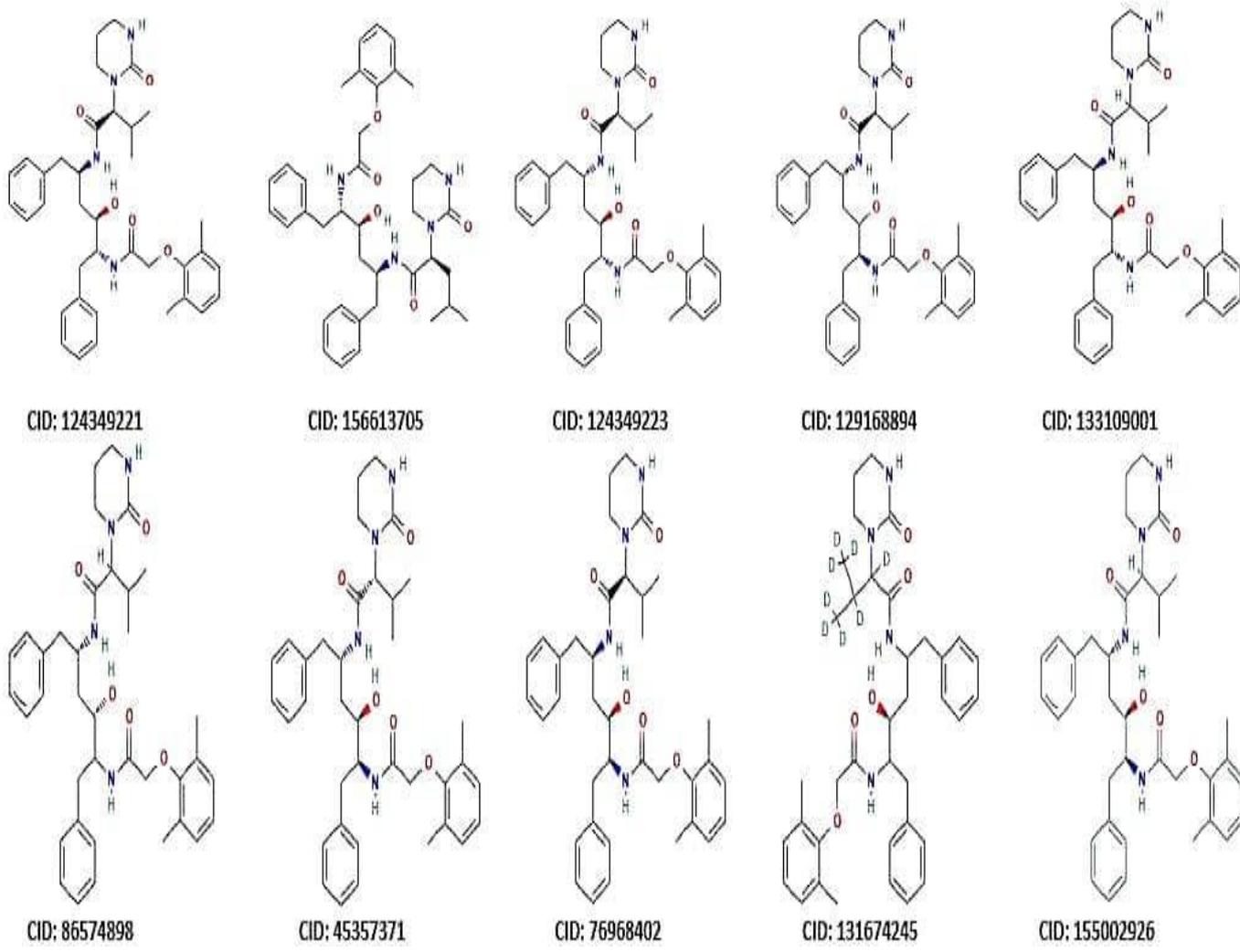


Figure01 : structure de 10 analogues de lopinavir avec leurs pubchem CID

3. Résultats

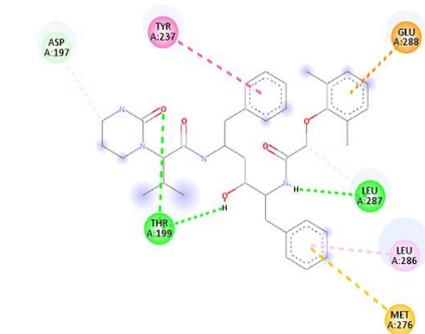
Tableau 04 : les meilleures poses d'interactions récepteur- ligand avec leurs meilleures affinités et RMSD

Ligand Formule générale	Meilleure pose	Affinité de la meilleure pose	RMSD de la meilleure pose	Affinité min de la série	Affinité max de la série	Coordonnées de la Grid Box					
						Centre x	Centre y	Centre z	Size x	Size y	Size z
C37H4 8N4O5	Pose 2	-7.1	6.388	-7.2	-6.7	8.057	0.00	-1.776	66	74	72
C38H5 0N4O5	Pose 2	-7.8	8.838	-8.0	-7.4	10.26	0.0	0.0	66	74	72
C37H4 8N4O5	Pose 3	-6.1	5.555	-6.1	-5.9	9.337	0.0	0.0	80	80	80
C37H4 8N4O5	Pose 4	-6.8	7.869	-7.4	-6.3	8.703	0.0	4.536	72	78	82
C37H4 8N4O5	Pose 3	-7.2	5.735	-7.7	-6.8	9.898	1.192	0.0	82	84	70
C37H4 8N4O5	Pose 9	-7.3	7.998	-7.9	-7.3	8.677	-0.112	1.928	62	60	96
C37H4 8N4O5	Pose 3	-8.2	11.190	-8.6	-7.8	11.34 8	0.601	4.719	78	82	92
C37H4 8N4O5	Pose 3	-8.2	6.486	-8.7	-7.7	7.26	-0.319	0.142	74	92	78
C37H4 8N4O5	Pose 2	-9.0	7.061	-9.1	-8.3	9.791	0.00	0.00	88	80	84
C37H4 8N4O5	Pose 3	-8.6	4.844	-9.0	-7.7	11.28 7	0.601	4.719	82	82	92

Tableau 05 : nombre et type d'interactions récepteur-ligand

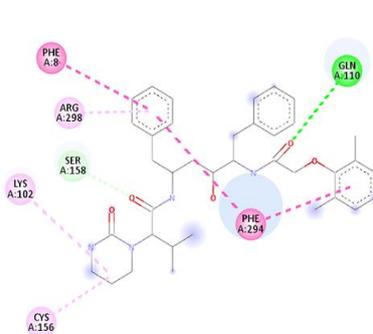
Ligand Formule générale	Nom bre de conta cts	Acides aminés du récepteur (incriminés dans l'interaction)	Liaisons Alkyls	Liaisons hydrogenes	Liaisons de Van der valls
C₃₇H₄₈N₄O₅	8	PHE A : 8 ARG A :298 GLN A:110 SER A:158 LYS A:102 CYS A:156 PHE A : 294	3	2	0
C₃₈H₅₀N₄O₅	9	TYR A :237 ASP A :197 THR A :199 LEU A : 287 LEU A : 286 MET A : 276 GLU A : 288	1	5	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	7	ASN A : 238 LEU A : 286 LEU A : 287 MET A : 276	6	1	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	6	MET A:286 LEU A:276 LYS A:137 ASP A:197 THR A:199 LEU A:287	2	2	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	7	LYS A :137 GLU A :290 THR A:199 MET A:276 LEU A:287 TYR A:239	2	4	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	5	ALA A:285 SER A :284 PHE A :291 LYS A :137	1	2	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	7	LEU A :286 ALA A :285 LYS A :5 ARG A :4 GLU A : 288	2	4	0
C₃₇H₄₈N₄O₅	9	SER A:158 VAL A:104 ARG A:298 PHE A:8 PHE A:294 GLN A:110	2	4	0

$C_{37}H_{48}N_4O_5$	6	PHE A :8 ARG A :298 PHE A :294 VAL A :104 GLN A :110 ILE A :249	3	1	0
$C_{37}H_{48}N_4O_5$	9	SER A :158 PHE A :8 PHE A :294 VAL A :104 ARG A :298 VAL A :202 ILE A :249 LYS A :102	5	1	0



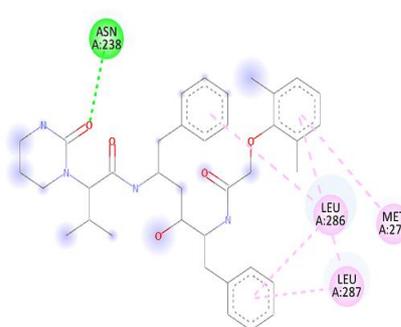
Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Anion
 Pi-Sulfur
 Pi-Pi T-shaped
 Pi-Alkyl

Analogue 01



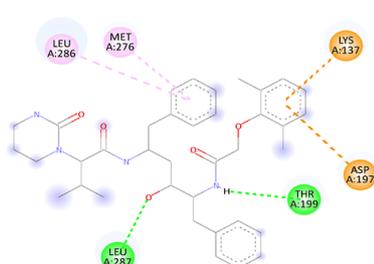
Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Pi Stacked
 Pi-Pi T-shaped
 Alkyl
 Pi-Alkyl

analogue 02



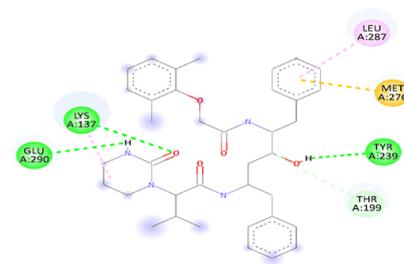
Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Pi-Alkyl

analogue 03



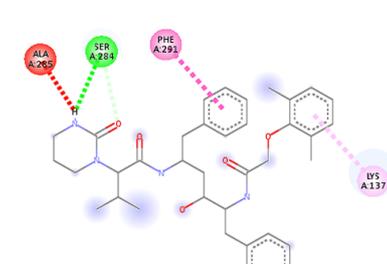
Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Cation
 Pi-Alkyl

Analogue 04



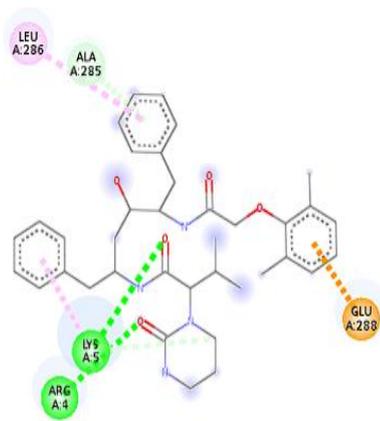
Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Pi-Sulfur
 Alkyl
 Pi-Alkyl

analogue 05

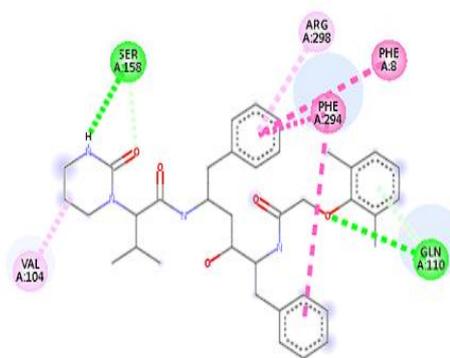


Interactions
 Conventional Hydrogen Bond
 Carbon Hydrogen Bond
 Unfavorable Donor-Donor
 Pi-Pi T-shaped
 Pi-Alkyl

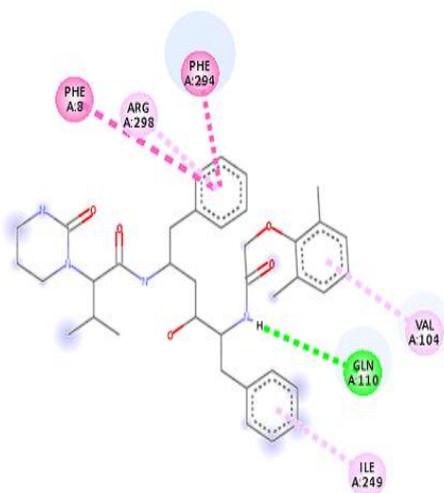
analogue 06



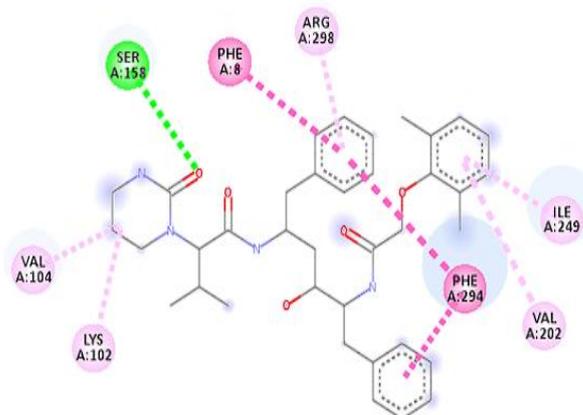
Analogue 07



analogue 08



Analogue 09



analogue 10

Figure02 : les photos des meilleurs poses avec les types d'interactions visualisés et télécharger par Discovery

4. discussion :

Le développement rapide de médicaments efficaces pour le traitement de la COVID-19 est une tâche difficile car le processus de développement de médicaments conventionnels prend beaucoup de temps et coûte des milliards. (Mohammad et al., 2020)

Des méthodes *in silico* ont été utilisées pour étudier l'efficacité de certains médicaments qui peuvent inhiber la réplication virale en empêchant la synthèse de son ARN et ou l'inhibition de son ARN polymérase dépendante de l'ARN (RdRp). Leur innocuité a été évaluée via la prédiction ADMET. (Adegbola et al., 2021)

Le repositionnement des médicaments est une approche réussie dans ce domaine, qui identifie de nouvelles opportunités thérapeutiques pour les médicaments existants tout en raccourcissant le temps entre la découverte et le développement. (Hasan et al., 2021)

Certaines approches thérapeutiques anti-COVID-19 actuellement prescrites comprennent une combinaison de nombreuses molécules, dont le lopinavir. (Banerjee et al., 2021)

Le lopinavir est considéré parmi les meilleurs inhibiteurs qui ont la meilleure affinité moléculaire avec la protéase principale de SARS-CoV-2. (Kumar et al., 2020)

Le processus de la conception de médicaments à base d'analogues offre une efficacité et une sécurité accrues des agents thérapeutiques, grâce à des améliorations itératives (Wermuth, 2006)

Les analogues de notre série ont été sélectionnés par le filtre NCBI qui offre une multitude de choix de ligands basée sur la méthode de similarité avec le score de Tanimoto. Cette méthode a été utilisée pour estimer la similarité de structures dans de nombreux travaux, notamment dans les méthodes de criblage virtuel basées sur les ligands. (Maia E et al.)

La règle de Lipinski permet d'évaluer les propriétés chimiques et physiques qui peuvent en faire d'une molécule un traitement oral efficace. (Lipinski et al. 2001)

Dans notre série, aucun analogue ne respecte totalement les critères de cette règle. Ils ont un poids moléculaire supérieur à 500 daltons et un coefficient de partage octanol-eau ($\log P$) de 5,9. Cependant ; ils respectent les autres critères représentés dans les liaisons hydrogène donneurs (le nombre total d'azote - hydrogène et oxygène -hydrogène obligations) égale ou inférieure à 5 et les liaisons hydrogènes accepteurs (tous les atomes d'azote ou d'oxygène) qui ne dépassent pas 10 (Lipinski et al., 2001) , mais cette situation ne signifie pas qu'ils sont inefficaces. Car même le ligand de référence (lopinavir) ne remplit pas toutes les conditions de la règle alors qu'il a été suggéré dans le protocole de traitement (Raphael & Shanmugan, 2020)

L'amarrage moléculaire est une méthode largement utilisée dans la découverte de médicaments par des études *in silico* qui permet d'identifier de nouveaux composés à activité thérapeutique et de prédire les interactions ligand / cible au niveau moléculaire. (Pinzi & Rastelli, 2019)

La meilleure pose de chaque série a été choisie en fonction de son affinité et du RMSD (root-mean-square deviation). L'RMSD est un paramètre essentiel dans la comparaison de différentes conformations d'un même ligand. Les logiciels d'amarrage génèrent les différentes poses et évaluent leur qualité par des calculs RMSD. (Meli & Biggin, 2020).

Les résultats obtenus indiquent que l'analogue 10 : **C₃₇H₄₈N₄O₅ (Pubchem CID : 155002926)** respecte le plus les critères de la règle de Lipinski. La pose 03 de ce ligand avait la meilleure affinité (-8.6) avec un meilleur RMSD (4.844). L'affinité minimale de la série de cet analogue était estimée à (-

9.0) .la structure 2D a montré qu'il a la possibilité de former 9 liaisons avec la 3 CL pro la protéase principale de sars cov 2 ayant le code **6yvf** dont 5 liaisons alkyl avec **ARG 298 ; VAL 104 ; LYS 102 ; ILE 249 ; VAL 202** et une liaison hydrogène avec **SER 158**.

Le ligand retenu avait une plus grande affinité pour la 3 CL pro,(-**8,6 kcal/mol**) que le ligand de référence (lopinavir) dans de récents travaux (-**5.4kcal/mol**) (Gupta et al., 2021) ; (-**6.63kcal/mol**) (Sk et al., 2021) , (**6.94kcal/mol**) (Rajagopal et al., 2021); (-**7.9kcal/mol**) (Reiner et al., 2020)et (-**7.3kcal/mol**) (Ghosh et al., 2021)

Dans l'étude de Ghosh et al, le lopinavir avait une affinité de -7.3 kcal/mol et un RMSD de 0.371. Le lopinavir formait une seule liaison hydrogène avec le **CYS145** à une distance de 2.3 Å, et d' autres liaisons non covalentes avec divers résidus d'acides aminés (**tels que Thr26, His41, Met49, Phe140, Glu166, Leu167, etc.**)(Ghosh et al., 2021)

5. Conclusion :

La présente étude a permis de mieux comprendre la relation activité structure du lopinavir et de ces analogues. Un nouvel analogue structural a été identifié comme candidat potentiel ayant une meilleure affinité pour les sars cov2. Ces résultats représentent surtout un premier pas vers un futur agent thérapeutique

Référence :

- Adegbola, P. I., Fadahunsi, O. S., Adegbola, A. E., & Semire, B. (2021). In silico studies of Potency and safety assessment of selected trial drugs for the treatment of COVID-19. *In Silico Pharmacology*, 9(1), 1–12. <https://doi.org/10.1007/s40203-021-00105-x>
- Banerjee, R., Perera, L., & Tillekeratne, L. M. V. (2021). Potential SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Drug Discovery Today*, 26(3), 804–816. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2020.12.005>
- Chilamakuri, R., & Agarwal, S. (2021). Covid-19: Characteristics and therapeutics. *Cells*, 10(2), 1–29. <https://doi.org/10.3390/cells10020206>
- Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., & Chowdhuri, S. (2021). Identification of alkaloids from *Justicia adhatoda* as potent SARS CoV-2 main protease inhibitors: An in silico perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1229, 129489. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2020.129489>
- Günther, S., Reinke, P. Y. A., Fernández-García, Y., Lieske, J., Lane, T. J., Ginn, H. M., Koua, F. H. M., Ehrt, C., Ewert, W., Oberthuer, D., Yefanov, O., Meier, S., Lorenzen, K., Krichel, B., Kopicki, J. D., Gelisio, L., Brehm, W., Dunkel, I., Seychell, B., ... Meents, A. (2021). X-ray screening identifies active site and allosteric inhibitors of SARS-CoV-2 main protease. *Science*, 372(6542), 642–646. <https://doi.org/10.1126/science.abf7945>
- Gupta, S., Singh, A. K., Kushwaha, P. P., Prajapati, K. S., Shuaib, M., Senapati, S., & Kumar, S. (2021). Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(12), 4334–4345. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1776157>
- Hasan, M., Parvez, M. S. A., Azim, K. F., Imran, M. A. S., Raihan, T., Gulshan, A., Muhit, S., Akhand, R. N., Ahmed, S. S. U., & Uddin, M. B. (2021). Main protease inhibitors and drug surface hotspots for the treatment of COVID-19: A drug repurposing and molecular docking approach. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 140, 111742. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111742>
- Horby, P. W., Mafham, M., Bell, J. L., Linsell, L., Staplin, N., Emberson, J., Palfreeman, A., Raw, J., Elmahi, E., Prudon, B., Green, C., Carley, S., Chadwick, D., Davies, M., Wise, M. P., Baillie, J. K., Chappell, L. C., Faust, S. N., Jaki, T., ... Landray, M. J. (2020). Lopinavir–ritonavir in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 396(10259), 1345–1352. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32013-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32013-4)
- Kumar, Y., Singh, H., & Patel, C. N. (2020). In silico prediction of potential inhibitors for the main protease of SARS-CoV-2 using molecular docking and dynamics simulation based drug-repurposing. *Journal of Infection and Public Health*, 13(9), 1210–1223. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2020.06.016>
- Lipinski, C. A., Lombardo, F., Dominy, B. W., & Feeney, P. J. (2012). Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(SUPPL.), 4–17. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.09.019>
- Meli, R., & Biggin, P. C. (2020). Spyrmsd: Symmetry-corrected RMSD calculations in Python. *Journal of Cheminformatics*, 12(1), 1–7. <https://doi.org/10.1186/s13321-020-00455-2>
- Mohammad, T., Shamsi, A., Anwar, S., Umair, M., & Hussain, A. (2020). *Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the*

company ' s public news and information . January.

- Pinzi, L., & Rastelli, G. (2019). Molecular docking: Shifting paradigms in drug discovery. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(18). <https://doi.org/10.3390/ijms20184331>
- Rajagopal, K., Varakumar, P., Aparna, B., Byran, G., & Jupudi, S. (2021). Identification of some novel oxazine substituted 9-anilinoacridines as SARS-CoV-2 inhibitors for COVID-19 by molecular docking, free energy calculation and molecular dynamics studies. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(15), 5551–5562. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1798285>
- Raphael, V. P., & Shanmughan, S. K. (2020). *Computational Evaluation of the Inhibition Efficacies of HIV Antivirals on SARS-CoV-2 (COVID-19) Protease and Identification of 3D Pharmacophore and Hit Compounds*. 2020(August).
- Reiner, Ž., Hatamipour, M., Banach, M., Pirro, M., Al-Rasadi, K., Jamialahmadi, T., Radenkovic, D., Montecucco, F., & Sahebkar, A. (2020). Statins and the Covid-19 main protease: In silico evidence on direct interaction. *Archives of Medical Science*, 16(2), 490–496. <https://doi.org/10.5114/aoms.2020.94655>
- Sk, M. F., Roy, R., Jonniya, N. A., Poddar, S., & Kar, P. (2021). Elucidating biophysical basis of binding of inhibitors to SARS-CoV-2 main protease by using molecular dynamics simulations and free energy calculations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 39(10), 3649–3661. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1768149>
- Wermuth, C. G. (2006). Similarity in drugs: reflections on analogue design. *Drug Discovery Today*, 11(7–8), 348–354. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2006.02.006>
- (Maia E. Bragina , 1, Antoine Daina , Marta AS Perez , Olivier Michielin , et Vincent Zoete Int J Mol Sci. janv. 2022 ; 23(2): 811)