

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان

Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN

كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون

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 : ZIRAR Zinedine Walid

En vue de l'obtention du Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques

Option : Biochimie

## Thème

---

# Screening moléculaire de quelques inhibiteurs du SARS-COV-2

---

Soutenu le 30/06/2025, devant le jury composé de :

|   |                         |                       |
|---|-------------------------|-----------------------|
| <b>Président</b> : Mr Rahmoun Mohammed Nadjib   | Professeur              | Université de Tlemcen |
| <b>Encadrante</b> : Mme Sari-Belkherroubi Lamia | Professeur              | Université de Tlemcen |
| <b>Examinatrice</b> : Mme Benmansour Meriem     | Maître de conférences A | Université de Tlemcen |

Année Universitaire : 2024/2025

## **Remerciements**

Je tiens tout d'abord à exprimer ma profonde gratitude envers Allah le Tout-Puissant, qui m'a accordé la force, la patience et l'opportunité d'achever ce travail dans les meilleures conditions.

J'adresse mes remerciements les plus sincères à mon encadrante, Professeur Mme Sari-Belkherroubi Lamia enseignante-chercheuse au département de Biologie de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers, Université de Tlemcen pour son accompagnement précieux, ses conseils avisés et sa disponibilité constante. Sa rigueur scientifique, sa bienveillance et son engagement ont été essentiels à la réalisation de ce mémoire.

J'exprime également ma profonde reconnaissance aux membres du jury :

Professeur Mr Rahmoun Mohammed Nadjib pour l'honneur qu'il me fait en présidant ce jury et pour l'intérêt qu'il a bien voulu porter à mon travail.

Docteure Mme Benmansour-Benguella Meriem Maître de conférences A au département de biologie, pour avoir accepté d'évaluer ce mémoire et pour ses remarques pertinentes.

Je remercie également l'ensemble des enseignants du département de biologie, pour la qualité de leur enseignement, leur accompagnement tout au long de ma formation, ainsi que leur dévouement.

Enfin, je tiens à remercier chaleureusement toutes les personnes qui, de près ou de loin, m'ont soutenu, encouragé ou accompagné durant l'élaboration de ce travail. À toutes et à tous, merci du fond du cœur.

## Dédicace

Avec tous mes sentiments de respect, avec l'expérience de ma reconnaissance, je dédie ma remise de diplôme et ma joie.

A mon paradis, à la prunelle de mes yeux, à la source de ma joie et mon bonheur, ma lune et le fil d'espoir qui allumer mon chemin, ma moitié  
maman

A celui qui m'a fait un homme, ma source de vie, d'amour et d'affection,  
à mon support qui était toujours à mes côtés pour me soutenir et  
m'encourager, à mon prince papa.

A mon frère Djawed pour L'amour qu'il me réserve

A mon adorable petit frère Mohamed qui sait toujours comment  
procurer la joie et le bonheur pour toute la famille.

À mon demi-frère, Docteur Yassine, qui m'a conseillé, encouragé et  
soutenu continuellement tout au long de mes études.

À mes oncles, leurs épouses, mes tantes, mes cousins, mes cousines, et  
toute ma famille.

À ma grand-mère qui m'a toujours soutenu et a prié pour moi. Que Dieu  
la garde pour moi

À tous ce qui participe à mon réussite et a tous qui m'aiment.

**ZIRAR Zinedine Walid**

## Résumé

Apparu pour la première fois en Chine fin 2019, le SARS-CoV-2 est un coronavirus responsable d'une pandémie mondiale aux conséquences sanitaires majeures. Ce virus à ARN positif utilise plusieurs protéines clés pour infecter les cellules humaines et se répliquer, notamment les protéases Mpro et PLpro, qui sont devenues des cibles privilégiées pour le développement de thérapies antivirales. Ce travail porte sur le screening moléculaire de treize inhibiteurs potentiels ciblant les protéases Mpro et PLpro du SARS-CoV-2. Pour cela nous avons réalisé un docking moléculaire à l'aide des logiciels Pyrx et AutoDock Vina sous Chimera, suivis d'une analyse des propriétés pharmacologiques par Swiss ADME, et ADMETlab3.0.

Les résultats obtenus mettent en évidence que le ligand TGG est le composé qui affiche la meilleure affinité de liaison avec Mpro ( $\Delta G = -9,2$  kcal/mol) et PLpro ( $\Delta G = -10,3$  kcal/mol), accompagné de nombreuses interactions avec des résidus catalytiques majeurs. Toutefois, son profil pharmacocinétique doit être amélioré en raison d'une forte polarité et d'une faible lipophilie. Les ligands Bofutrelvir avec  $\Delta G = -7,9$  kcal/mol pour Mpro et de  $-9,7$  kcal/mol pour la PLpro, ou le F3077-0136 avec un  $\Delta G = -7,6$  kcal/mol pour la Mpro et de  $-8,6$  kcal/mol pour la PLpro, offrent également un potentiel inhibiteur intéressant du SARS-CoV-2.

**Mots clés :** SARS-CoV-2, Mpro, PLpro, inhibiteur, Docking moléculaire.

## Abstract

First identified in China in late 2019, SARS-CoV-2 is a coronavirus responsible for a global pandemic with major health consequences. This positive-sense RNA virus uses several key proteins to infect human cells and replicate, notably the proteases Mpro and PLpro, which have become prime targets for the development of antiviral therapies. This study focuses on the molecular screening of thirteen potential inhibitors targeting the Mpro and PLpro proteases of SARS-CoV-2. Molecular docking was performed using Pyrx and AutoDock Vina within the Chimera software, followed by pharmacological property analysis via SwissADME and ADMETlab 3.0.

The results show that the TGG compound exhibits the highest binding affinity with Mpro ( $\Delta G = -9.2$  kcal/mol) and PLpro ( $\Delta G = -10.3$  kcal/mol), forming numerous interactions with key catalytic residues. However, its pharmacokinetic profile needs improvement due to high polarity and low lipophilicity. Other promising inhibitors include Bofutrelvir ( $\Delta G = -7.9$  kcal/mol for Mpro and  $-9.7$  kcal/mol for PLpro) and F3077-0136 ( $\Delta G = -7.6$  kcal/mol for Mpro and  $-8.6$  kcal/mol for PLpro), which also demonstrate significant inhibitory potential against SARS-CoV-2.

**Keywords :** SARS-CoV-2, Mpro, PLpro, inhibitor, Molecular Docking.

## الملخص

في أواخر عام 2019 و لأول مرة في الصين ظهر فيروس كورونا SAR-COV-2 المسؤول عن جائحة عالمية ذات عواقب صحية خطيرة.

يستخدم هذا الفيروس ذو ARN Positif عدة بروتينات لاقتحام الخلية البشرية و التكاثر فيها و من بين هذه البروتينات لدينا Mpro و Plpro و اللذان أصبحا أهدافا رئيسية لتطوير العلاجات ضد هذا الفيروس.

تهدف هذه الدراسة الى إجراء إختبار إفتراضي جزيئي Docking على ثلاثة عشرة مثبط محتمل ضد البروتينات الفيروسية

Mpro و PLpro بمساعدة عدة برامج خاصة مثل Chemira و Autodock vina و PyRx و برامج أخرى أستعملت لتحديد الخصائص الدوائية مثل SwissADME و ADMETlab

أظهرت النتائج أن المركب TGG يملك أكبر قوة إرتباط مع البروتينات الفيروسية ( $\Delta G = -9,2 \text{ kcal/mol}$  مع Mpro و  $\Delta G = -10,3 \text{ kcal/mol}$  مع PLpro) بتشكيل عدة روابط تفاعلية مع بقايا الأحماض الأمينية الخاصة بالمواقع الفعالة للبروتينات المدروسة ، و مع ذلك خصائصه الدوائية تحتاج الى تحسين. بالإضافة الى ذلك أظهر المركبين Bofutrelvir و

F3077-0136 قوة إرتباط مثبطة مهمة مع Mpro و PLpro

**الكلمات المفتاحية :** Docking, SARS-CoV-2, مثبط ، Mpro . PLpro

## Liste des tableaux

|  |    |
|--|----|
| <b>Tableau 1</b> : Les données PDB des enzymes cibles. ....  | 19 |
| <b>Tableau 2</b> : Références bibliographiques des ligands sélectionnés dans l'étude .....           | 21 |
| <b>Tableau 3</b> : La structure 3D des inhibiteurs (PubChem) .....                                   | 21 |
| <b>Tableau 4</b> : La boîte GRID BOX des protéines .....   | 24 |
| <b>Tableau 5</b> : Docking moléculaire avec Mpro .....   | 28 |
| <b>Tableau 6</b> : Docking moléculaire avec PLpro .....  | 29 |
| <b>Tableau 7</b> : Analyse des interactions Mpro-ligand .....  | 43 |
| <b>Tableau 8</b> : Analyse des interactions PLpro–ligand.....  | 59 |
| <b>Tableau 9</b> : Résidus d'acides aminés récurrents dans les interactions, avec leur position..... | 64 |
| <b>Tableau 10</b> : Profil des ligands obtenus par le serveur swissADME .....                        | 67 |
| <b>Tableau 11</b> : Profil des ligands obtenus par le serveur ADMETlab .....                         | 67 |

## Liste des figures

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 1</b> : Origine animale des coronavirus humains (Cui & al., 2019).....   | 2  |
| <b>Figure 2</b> : Représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2 (Birgand & al., 2022)..... | 3  |
| <b>Figure 3</b> : La classification des coronavirus (Ashour & al., 2020) .....   | 4  |
| <b>Figure 4</b> : structure de SARS Cov2 (Santos & al., 2020) .....  | 5  |
| <b>Figure 5</b> : Organisation génomique du SARS-Cov2 (Rashid & al., 2022) .....   | 6  |
| <b>Figure 6</b> : Mécanisme d'entrée virale du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (Meirinhos & al., 2022).....                | 7  |
| <b>Figure 7</b> : Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte. (Arya & al., 2021) .....                         | 9  |
| <b>Figure 8</b> : structure de la chloroquine et l'Hydroxychloroquine (Saghir & al., 2021). .....                          | 10 |
| <b>Figure 9</b> : structure de Remdesivir (Bekheit & al., 2023) .....  | 10 |
| <b>Figure 10</b> : Structure 3D des protéines cibles Mpro (ID :7Z0P) et PLpro (ID :9CYC) .....                             | 19 |
| <b>Figure 11</b> : Structure 3D des récepteurs préparée par Chimera .....  | 20 |
| <b>Figure 12</b> : Représentation des interactions entre TGG et la protéine Mpro .....                                     | 30 |
| <b>Figure 13</b> : Représentation des interactions entre le Nirmatrelvir et la protéine Mpro .....                         | 31 |
| <b>Figure 14</b> : Représentation des interactions entre Bofutrelvir et la protéine Mpro.....                              | 32 |
| <b>Figure 15</b> : Représentation des interactions entre Quercétine et la protéine Mpro .....                              | 33 |
| <b>Figure 16</b> : Représentation des interactions entre la Drupacine et la protéine Mpro .....                            | 34 |
| <b>Figure 17</b> : Représentation des interactions entre F3077-0136 et la protéine Mpro .....                              | 35 |
| <b>Figure 18</b> : Représentation des interactions entre X77 et la protéine Mpro .....                                     | 36 |
| <b>Figure 19</b> : Représentation des interactions entre F2883-0639 et la protéine Mpro .....                              | 37 |
| <b>Figure 20</b> : Représentation des interactions entre Vernodalol et la protéine Mpro .....                              | 38 |

|   |    |
|---|----|
| <b>Figure 21</b> : Représentation des interactions entre Vernolepin et la protéine Mpro .....   | 39 |
| <b>Figure 22</b> : Représentation des interactions entre Ebsulfur et la protéine Mpro.....  | 40 |
| <b>Figure 23</b> : Représentation des interactions entre le Hydroxychloroquine et la protéine Mpro .....                              | 41 |
| <b>Figure 24</b> : Représentation des interactions entre scopoletin et la protéine Mpro .....   | 42 |
| <b>Figure 25</b> : Représentation des interactions entre TGG et la protéine PLpro.....  | 46 |
| <b>Figure 26</b> : Représentation des interactions entre Bofutrelvir et la protéine PLpro.....  | 47 |
| <b>Figure 27</b> : Représentation des interactions entre X77 et la protéine PLpro .....   | 48 |
| <b>Figure 28</b> : Représentation des interactions entre Quecétine et la protéine PLpro. ....   | 49 |
| <b>Figure 29</b> : Représentation des interactions entre Nirmatrelvir et la protéine PLpro .....                                      | 50 |
| <b>Figure 30</b> : Représentation des interactions entre F3077-0136 et la protéine PLpro .....  | 51 |
| <b>Figure 31</b> : Représentation des interactions entre Drupacine et la protéine PLpro.....  | 52 |
| <b>Figure 32</b> : Représentation des interactions entre F2883-0639 et la protéine PLpro .....  | 53 |
| <b>Figure 33</b> : Représentation des interactions entre Ebsulfur et la protéine PLpro .....  | 54 |
| <b>Figure 34</b> : Représentation des interactions entre Hydroxychloroquine et la protéine PLpro.                                     | 55 |
| <b>Figure 35</b> : Représentation des interactions entre Vernolepin et la protéine PLpro .....  | 56 |
| <b>Figure 36</b> : Représentation des interactions entre Vernodalol et la protéine PLpro .....  | 57 |
| <b>Figure 37</b> : Représentation des interactions entre Scopoletin et la protéine PLpro. ....  | 58 |
| <b>Figure 38</b> : Radar de biodisponibilité d'Scopoletin (A), F2883-0639 (B), F3077-0136 (C),<br>Quecétine (D) et Ebsulfur (E) ..... | 68 |
| <b>Figure 39</b> : Radar de biodisponibilité d'hydroxychloroquine (F), Vernodalol (G), Vernolepin<br>.....                            | 69 |
| <b>Figure 40</b> : Diagramme radar des propriétés prédictives de X77 (A) et Nirmatrelvir (B)<br>obetnu via ADMETlab 3.....            | 70 |

|  |    |
|--|----|
| <b>Figure 41</b> : Diagramme radar des propriétés prédictives de Bofutrelvir (C) et TGG (D) obtenus via ADMETlab 3. .... | 71 |
|--|----|

## Liste des Abréviations

**2D** : deux dimensions

**3CL<sup>pro</sup>** : 3C-like protease

**3D** : trois dimensions

### A

**ACE2** : Angiotensin-Converting Enzyme 2

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité

**Å** : ångström

**ARN** : Acide Ribonucléique

### B

**BBB** : Blood-Brain Barrier

### C

**CCSB** : Center for Cancer Systems Biology

### E

**E** : Envelope protein

**ERGIC** : Endoplasmic Reticulum-Golgi Intermediate Compartment

**ESOL** : Estimated SOLubility

### F

**FDA** : Food and Drug Administration

**FP** : le peptide de fusion

### H

**HR1** : Heptad Repeat 1

**HR2** : Heptad Repeat 2

### K

**kDa** : kilodalton

**kcal** : kilocalorie

## **M**

**M** : Membrane protein

**MERS** : Middle East Respiratory Syndrome

**Mpro** : Main protease

## **N**

**NIH** : National Institutes of Health

**N** : Nucleocapsid protein

**Nsp** : Non-structural protein

## **O**

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ORF1ab** : Open Reading Frame 1ab

## **P**

**PDB** : Protein Data Bank

**pKa** : potentiel d'acidité

**PLpro** : Papain-like protease

**pp1a** : polyprotéine 1a

**pp1ab** : polyprotéine 1ab

## **R**

**RBD** : Receptor Binding Domain

**RDF** : Resource Description Framework

**RdRp** : RNA-dependent RNA polymerase

**RE** : Réticulum Endoplasmique

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire

**RTC** : Replication-Transcription Complex

## **S**

**SARS-CoV-2** : Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2

**sgmRNAs** : subgenomic messenger RNAs

**S** : Spike protein

**SRAS** : Syndrome Respiratoire Aigu Sévère

## **T**

**TMPRSS2** : Transmembrane Protease, Serine 2

**TPSA** : Topological Polar Surface Area

## **U**

**UCSF** : University of California, San Francisco

# Sommaire

|  |           |
|--|-----------|
| Synthèse bibliographique.....  | 1         |
| <b>Matériel et méthodes</b> .....  | <b>14</b> |
| <b>1. Matériel</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>1.1. Les logiciels</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>1.1.1. UCSF Chimera X</b> .....   | <b>15</b> |
| <b>1.1.2. AutoDock Vina</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>1.1.3. Dock Prep</b> .....  | <b>15</b> |
| <b>1.1.4. PyRx, Virtual Screening Tool</b> .....                           | <b>16</b> |
| <b>1.1.5. BIOVIA Discovery Studio Visualizer</b> .....                     | <b>16</b> |
| <b>1.1.6. SwissADME</b> .....  | <b>16</b> |
| <b>1.1.7. ADMETlab</b> .....   | <b>17</b> |
| <b>1.2. Banques de données</b> .....                                       | <b>17</b> |
| <b>1.2.1. Protein Data Bank (PDB)</b> .....                                | <b>17</b> |
| <b>1.2.2. PubChem</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>2. Méthode</b> .....  | <b>18</b> |
| <b>2.1. Préparation des protéines cibles</b> .....                         | <b>18</b> |
| <b>2.2. Choix et Préparation des ligands</b> .....                         | <b>20</b> |
| <b>2.3. Docking moléculaire</b> .....                                      | <b>24</b> |
| <b>2.4. Analyse et visualisation sur Discovery studio Visualiser</b> ..... | <b>25</b> |
| <b>2.5. Propriétés pharmacologiques</b> .....                              | <b>25</b> |
| <b>Résultats et discussion</b> .....                                       | <b>26</b> |
| <b>1. Docking Moléculaire</b> .....  | <b>27</b> |

|             |  |           |
|-------------|--|-----------|
| <b>2.</b>   | <b>Interactions moléculaires.....</b>                        | <b>29</b> |
| <b>2.1.</b> | <b>Interactions moléculaires avec la protéine Mpro .....</b> | <b>29</b> |
| 2.1.1.      | Interactions Mpro- TGG.....                                  | 29        |
| 2.1.2.      | Interactions Mpro-Nirmatrelvir .....                         | 30        |
| 2.1.3.      | Interactions Mpro-Bofutrelvir .....                          | 31        |
| 2.1.4.      | Interactions Mpro-Quercétine .....                           | 32        |
| 2.1.5.      | Interactions Mpro-Drupacine .....                            | 33        |
| 2.1.6.      | Interactions Mpro- F3077-0136 .....                          | 34        |
| 2.1.7.      | Interactions Mpro- X77.....                                  | 35        |
| 2.1.8.      | Interactions Mpro- F2883-0639 .....                          | 36        |
| 2.1.9.      | Interactions Mpro- Vernodalol.....                           | 37        |
| 2.1.10.     | Interactions Mpro- Vernolepin .....                          | 38        |
| 2.1.11.     | Interactions Mpro-Ebsulfur .....                             | 39        |
| 2.1.12.     | Interactions Mpro-Hydroxychloroquine .....                   | 40        |
| 2.1.13.     | Interactions Mpro- Scopoletin.....                           | 41        |
| <b>2.2.</b> | <b>Interactions moléculaires avec PLpro .....</b>            | <b>45</b> |
| 2.2.1.      | Interactions PLpro-TGG .....                                 | 45        |
| 2.2.2.      | Interactions PLpro-Bofutrelvir.....                          | 46        |
| 2.2.3.      | Interactions PLpro-X77 .....                                 | 47        |
| 2.2.4.      | Interactions PLpro-Quercétine.....                           | 48        |
| 2.2.5.      | Interactions PLpro-Nirmatrelvir.....                         | 49        |
| 2.2.6.      | Interactions PLpro- F3077-0136.....                          | 50        |
| 2.2.7.      | Interactions PLpro-Drupacine.....                            | 51        |

|                |  |           |
|----------------|--|-----------|
| <b>2.2.8.</b>  | <b>Interactions PLpro- F2883-0639</b> .....  | <b>52</b> |
| <b>2.2.9.</b>  | <b>Interactions PLpro-Ebsulfur</b> .....   | <b>53</b> |
| <b>2.2.10.</b> | <b>Interactions PLpro-Hydroxychloroquine</b> .....   | <b>54</b> |
| <b>2.2.11.</b> | <b>Interactions PLpro-Vernolepin</b> .....   | <b>55</b> |
| <b>2.2.12.</b> | <b>Interactions PLpro-Vernodalol</b> .....   | <b>56</b> |
| <b>2.2.13.</b> | <b>Interactions PLpro-scopoletin</b> .....   | <b>57</b> |
| <b>2.3.</b>    | <b>Analyse des résidus d'acides aminés impliqués dans la fixation des ligands aux sites catalytiques</b> ..... | <b>62</b> |
| <b>3.</b>      | <b>Évaluation des propriétés pharmacologiques des ligands</b> .....  | <b>66</b> |
| <b>4.</b>      | <b>Discussion</b> .....  | <b>71</b> |
|                | <b>Conclusion</b> .....  | <b>74</b> |
|                | <b>Références bibliographique</b> .....  | <b>77</b> |

# Synthèse bibliographique

Fin 2019, un nouveau coronavirus a été identifié à Wuhan, en Chine, après l'apparition de cas de pneumonie inhabituelle. Il s'agit du SARS-CoV-2, responsable de la maladie désormais connue sous le nom de COVID-19. Sa propagation rapide, favorisée par la mobilité humaine, a conduit l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à déclarer une pandémie mondiale le 11 mars 2020 (OMS, 2024),(Kaux, J., & al, 2020)

Ce virus s'inscrit dans une série d'émergences liées à la même famille virale, déjà impliquée dans le SRAS (syndrome respiratoire aigu sévère) en 2003 et le MERS (coronavirus du syndrome respiratoire du moyen orient) en 2012, deux syndromes respiratoires graves ayant démontré le potentiel épidémique et zoonotique des coronavirus. (Mourez, & al.2019). À l'inverse des souches antérieures plus bénignes, le SARS-CoV-2 cible les cellules des voies respiratoires, notamment les pneumocytes et les cellules bronchiques, ce qui explique la gravité de certaines formes cliniques . (V'kovski, & al, 2021)

Son origine zoonotique est fortement probable (figure 01), des analyses phylogénétiques suggèrent qu'il provient de chauves-souris du genre *Rhinolophus* et aurait été transmis à l'homme via un hôte intermédiaire, possiblement sur les marchés d'animaux vivants en Chine (Sallard & al., 2020 ; Brugères & al., 2021).

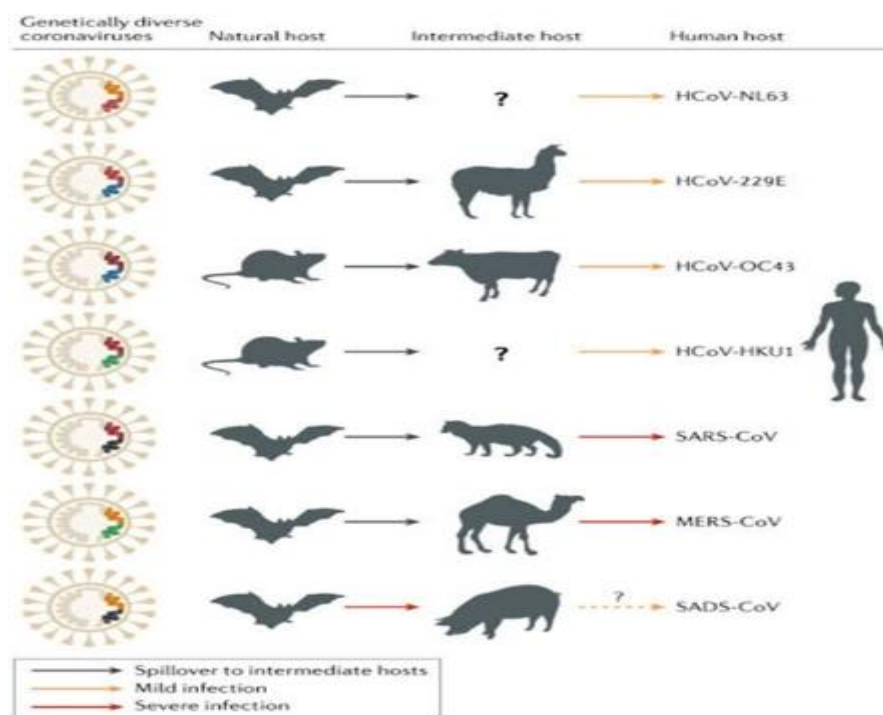
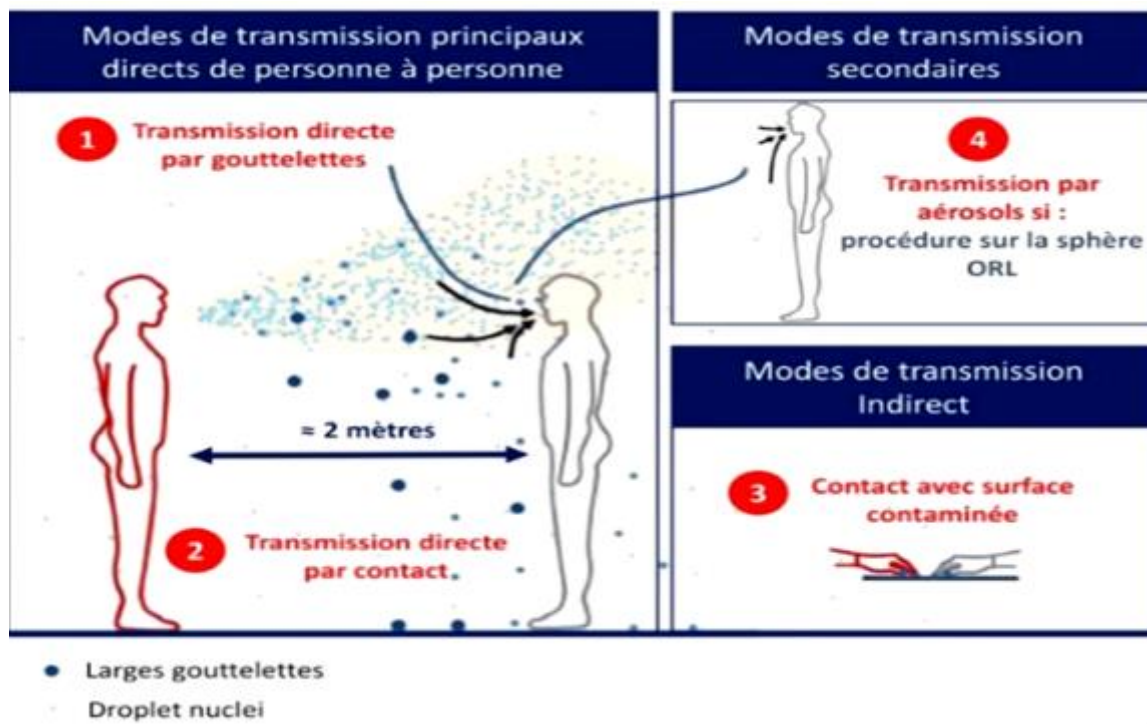


Figure 1 : Origine animale des coronavirus humains (Cui & al., 2019)

En Algérie, la pandémie a débuté le 25 février 2020 avec un premier cas détecté chez un ressortissant italien. Le virus s'est ensuite répandu à travers le pays, particulièrement dans les wilayas du nord, avec plus de 117 000 cas confirmés et 3 096 décès enregistrés au 1er avril 2021 (Tenni & *al.*, 2022). À l'échelle mondiale, l'Organisation mondiale de la santé recensait environ 768 millions de cas et 6,9 millions de décès au 2 juillet 2023.

La transmission du SARS-CoV-2 s'effectue principalement par gouttelettes respiratoires, aérosols, et contacts directs ou indirects (figure02). Le virus peut survivre plusieurs heures sur la peau et jusqu'à trois jours sur des surfaces inertes comme le plastique ou l'acier (Bonny & *al.*, 2020 ; Birgand & *al.*, 2022). Cette capacité de transmission a été aggravée par l'émergence de variants plus virulents, comme le Delta, qui ont nécessité l'adaptation des stratégies sanitaires (Araf & *al.*, 2022 ; Fisman & *al.*, 2021).



**Figure 2 :** Représentation schématique des différents modes de transmission du SARS-CoV-2 (Birgand & *al.*, 2022)

Les coronavirus ont été initialement identifiés comme des agents pathogènes responsables d'infections respiratoires chez l'homme ainsi que chez divers animaux. En raison de leurs caractéristiques morphologiques, notamment une enveloppe virale portant des projections en forme de couronne, et de leurs propriétés génomiques. Ces virus ont été classés dans la famille des Coronaviridae (figure 3), la plus vaste de l'ordre des Nidovirales, un groupe de virus à ARN monocaténaire de polarité positive (Cui & *al.*, 2019 ; Ashour & *al.*, 2020).

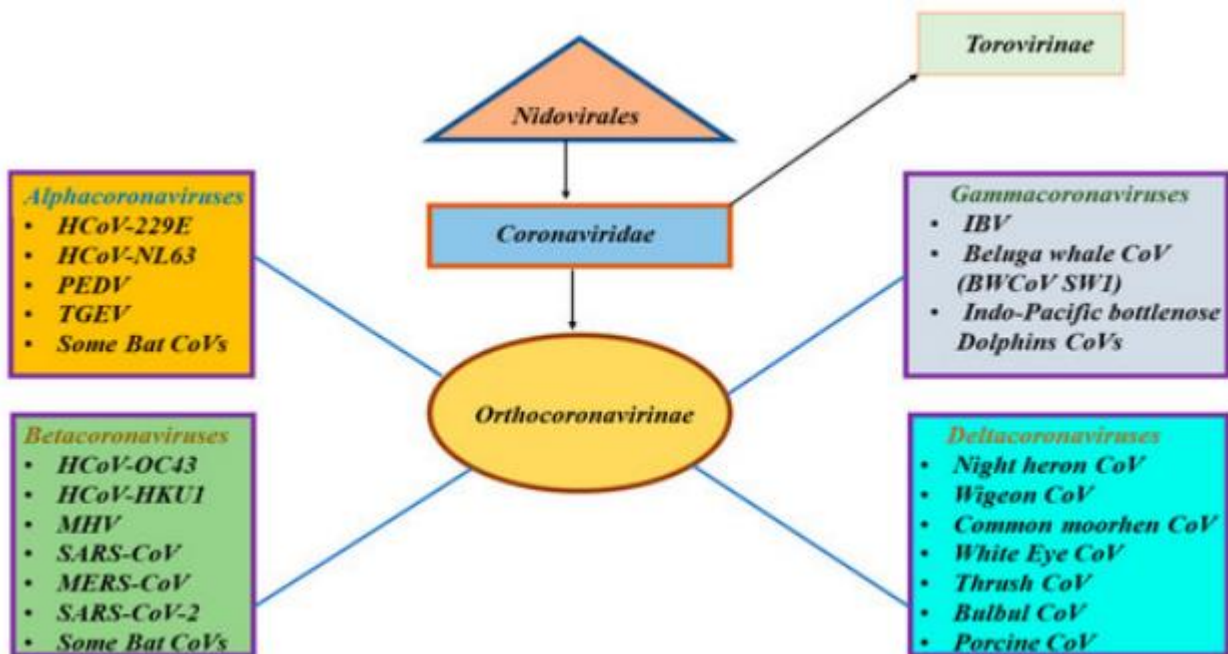
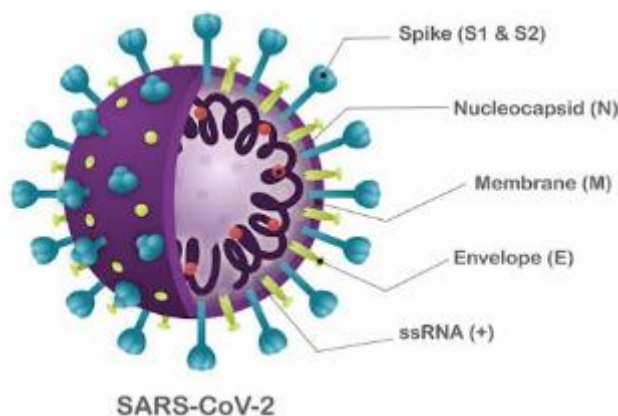


Figure 3 : La classification des coronavirus (Ashour & *al.*, 2020)

Le SARS Cov2 (figure 4) est un virus enveloppé de forme généralement sphérique, dont le diamètre varie entre 80 et 200 nanomètres (Lefeuvre & *al.*, 2020). La structure virale est principalement composée des protéines structurales spike (S), de membrane (M), d'enveloppe (E) et de nucléocapside (N). Les protéines S, M et E sont insérées dans l'enveloppe virale, une bicouche lipidique dérivée de la membrane de la cellule hôte, tandis que la protéine N interagit avec l'ARN viral au sein du noyau du virion (Santos *et al.*, 2020).



**Figure 4** : Structure de SARS Cov2 (Santos & al., 2020)

La protéine Spike du SARS-CoV-2 est une protéine membranaire de type I qui s'assemble en trimère (Zhang & al., 2021). Elle est composée de 1273 acides aminés, est structurellement divisée en deux sous-unités fonctionnelles : la sous-unité S1, située à l'extrémité N-terminale, est responsable de la liaison au récepteur cellulaire, tandis que la sous-unité S2, située à l'extrémité C-terminale, assure la fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cellulaire (Wrapp & al., 2020). La sous-unité S1 de la protéine Spike, s'étendant de l'acide aminé 14 à 685, comprend un domaine N-terminal (résidus 14 à 305) ainsi qu'un domaine de liaison au récepteur (RBD) localisé entre les résidus 319 et 541. Ce RBD est structuré en deux sous-domaines : un sous-domaine central impliqué dans l'assemblage trimérique de la protéine S, et un sous-domaine externe directement engagé dans l'interaction avec le récepteur de la cellule hôte. La sous-unité S2, quant à elle, contient plusieurs éléments fonctionnels essentiels à la fusion membranaire, notamment le peptide de fusion (FP), les hélices répétées heptapeptidiques 1 et 2 (HR1 et HR2), ainsi que le domaine transmembranaire. Suite à la liaison de la sous-unité S1 au récepteur cellulaire, un remaniement conformationnel de la sous-unité S2 est induit. Les régions HR1 et HR2 interagissent alors pour former un faisceau à six hélices, rapprochant les membranes virale et cellulaire et facilitant ainsi leur fusion (Xia & al., 2020).

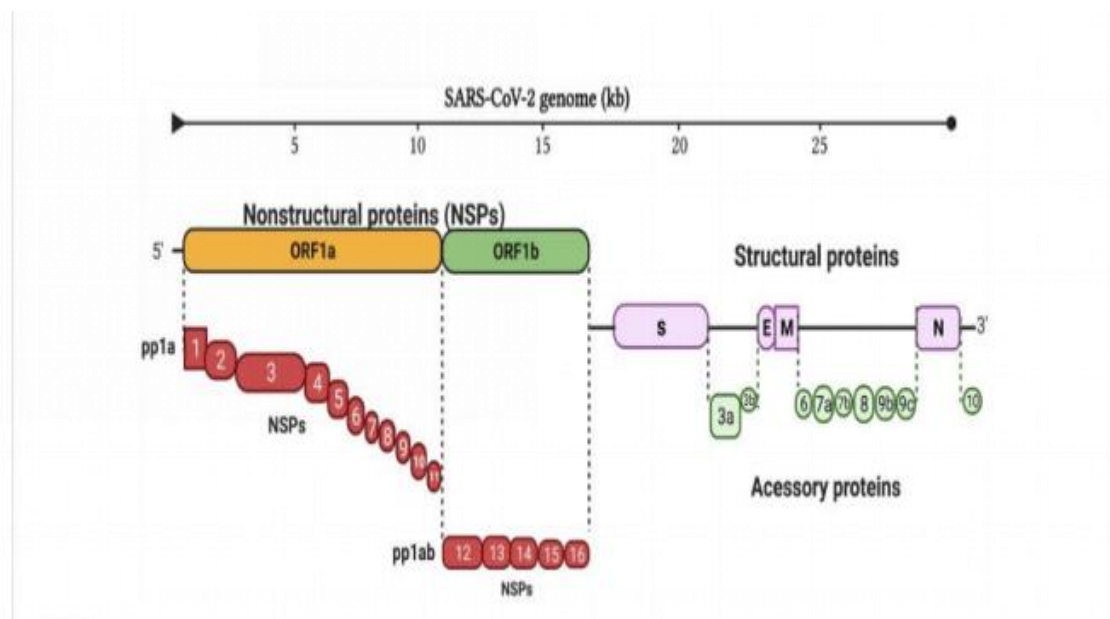
La protéine de membrane (M) constitue la principale protéine structurale du coronavirus et joue un rôle fondamental dans la détermination de la morphologie de l'enveloppe virale (Zhang & al., 2022). Elle interagit avec l'ensemble des autres protéines structurales majeures du coronavirus. Les interactions homotypiques entre les protéines M représentent le moteur

principal de la biogenèse de l'enveloppe virale, bien qu'elles ne soient pas, à elles seules, suffisantes pour assurer l'assemblage complet du virion (Schoeman & *al.*, 2019).

La protéine E est la plus petite des principales protéines structurales. Bien qu'elle soit fortement exprimée dans la cellule infectée durant le cycle de réplication, seule une quantité limitée de la protéine E est incorporée dans l'enveloppe du virion. L'absence de la protéine E dans les coronavirus recombinants entraîne une réduction marquée des titres viraux, perturbe la maturation des particules virales ou conduit à la production de virions non infectieux, soulignant ainsi son rôle indispensable dans les étapes de production et de maturation du virus (Agarwal & *al.*, 2024).

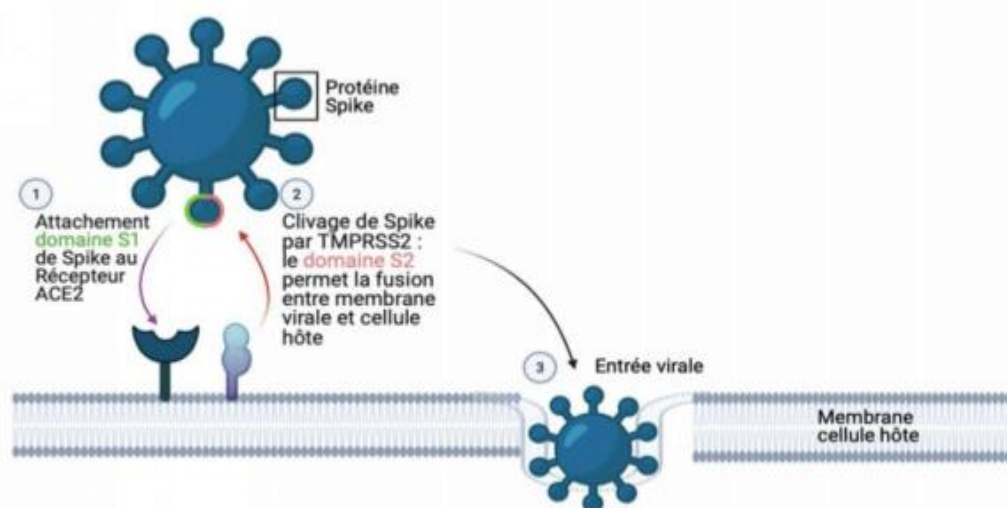
La protéine de nucléocapside (N), constituant structural majeur du virion, participe activement à la réplication du génome viral, à l'assemblage des particules virales et à la modulation de la réponse immunitaire, ce qui en fait un élément clé du cycle de vie du SARS-Cov2 (Peng & *al.*, 2020).

Le génome de SARS-CoV-2 (figure 05) possède une structure en coiffe 5' et une queue poly-A en 3' (Rashid & *al.*, 2022). Il contient environ 30 000 nucléotides, organisés en gènes spécifiques qui codent pour 16 protéines non structurales (Nsp1 à Nsp16) assurant les fonctions de réplication, de transcription et de régulation du cycle viral, 4 protéines structurales (S, E, M et N) et neuf protéines accessoires impliquées notamment dans la modulation de la réponse immunitaire de l'hôte (Peng & *al.*, 2020) (Kaler & *al.*, 2023).



**Figure 5 :** Organisation génomique du SARS-Cov2 (Rashid & *al.*, 2022)

Le cycle de vie du SARS-CoV-2 fait intervenir de multiples protéases, tant cellulaires que virales, qui orchestrent des étapes clés allant de l'entrée dans la cellule hôte à la production de nouvelles particules virales. Ce processus débute par l'interaction spécifique entre la sous-unité S1 de la protéine spike et le récepteur ACE2 (angiotensin-convertant enzyme 2) exprimé à la surface de nombreuses cellules humaines, notamment celles des voies respiratoires. La sous-unité S2, quant à elle, est responsable de la fusion des membranes virale et cellulaire. Pour que cette fusion ait lieu, la protéine Spike doit subir un clivage protéolytique, principalement réalisé par la sérine-protéase transmembranaire TMPRSS2 (Transmembrane Serine Protease 2), également exprimée par les cellules hôtes. Ce clivage permet d'activer la protéine Spike en induisant un changement de conformation, passant d'un état fermé à un état ouvert, rendant la fusion membranaire possible (figure 06) (Meirinhos & *al.*, 2022 ; Bonny & *al.*, 2020).



**Figure 6 :** Mécanisme d'entrée virale du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte (Meirinhos & *al.*, 2022)

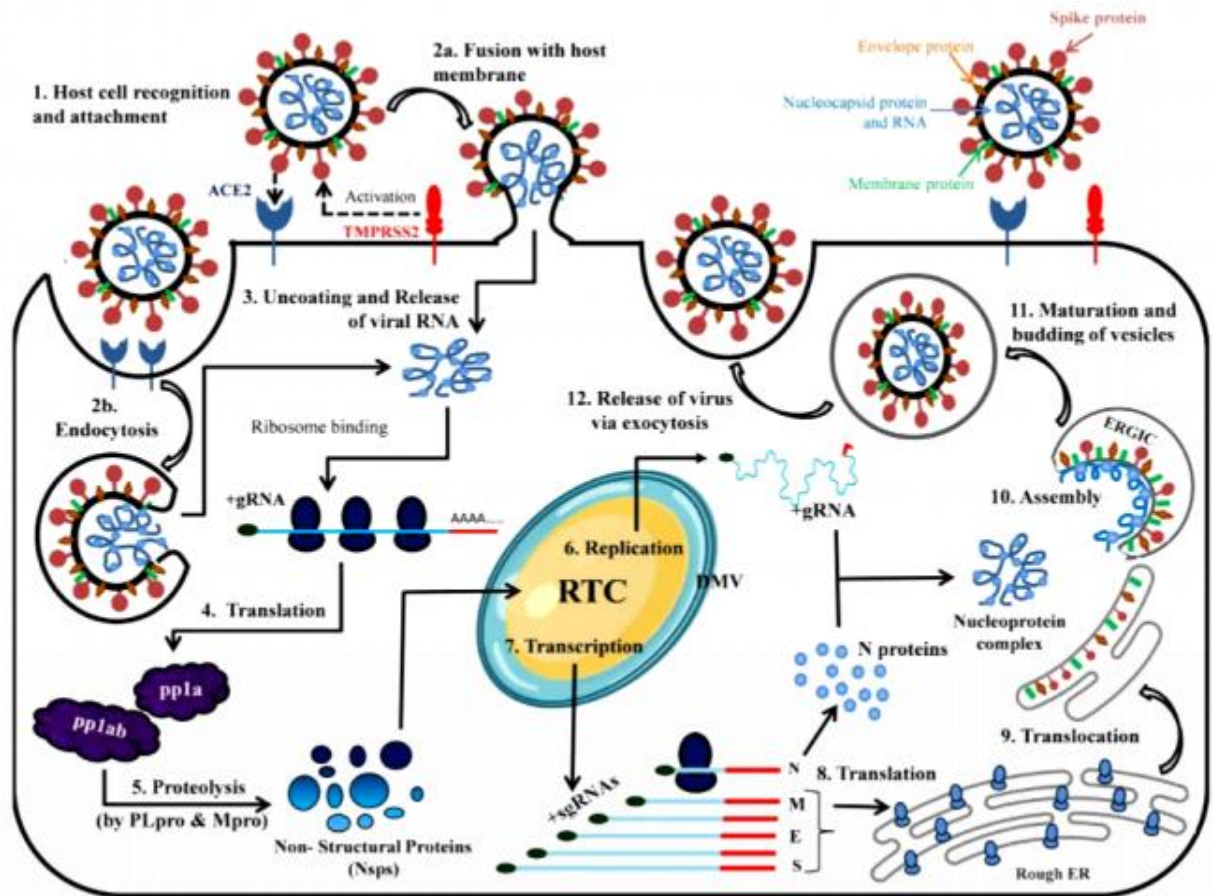
Une fois que le SARS-CoV-2 a pénétré dans la cellule hôte, son ARN génomique à simple brin positif (+ARN) est rapidement décapsidé puis relâché dans le cytoplasme.

Immédiatement après, cet ARN sert de matrice pour la traduction de deux grandes polyprotéines, pp1a et pp1ab, par les ribosomes de la cellule hôte. Ces polyprotéines sont ensuite clivées de manière précise par deux protéases virales : la protéase de type papaine (PLpro) et la protéase principale Mpro ou 3CLpro, donnant naissance à une série de protéines non structurales, dont les Nsps 12 à 16 qui jouent un rôle clé en fournissant les fonctions enzymatiques nécessaires à la réplication du génome viral et à la transcription des ARN messagers sous-génomiques, au sein du complexe de réplication-transcription (RTC). L'ARN

viral positif est tout d'abord copié en brin complémentaire négatif, qui sert ensuite soit de matrice pour la synthèse de nouveaux génomes viraux, soit pour la transcription de divers ARN messagers sous-génomiques (sgmRNAs). Ces derniers codent pour les quatre protéines structurales majeures (S, M, E et N), ainsi que pour plusieurs protéines accessoires (Arya & *al.*, 2021).

Les protéines structurales S, M et E sont insérées dans les membranes du réticulum endoplasmique (RE), puis acheminées via le compartiment intermédiaire réticulum endoplasmique–Golgi (ERGIC). C'est au sein de ce compartiment qu'elles interagissent avec les copies nouvellement synthétisées du génome viral encapsidées par la protéine N, induisant le bourgeonnement des virions dans la lumière des vésicules de sécrétion (V'kovski & *al.* 2021).

Enfin, ces vésicules fusionnent avec la membrane plasmique de la cellule hôte, libérant les virions matures dans l'espace extracellulaire par un processus d'exocytose (figure 07). Ces nouvelles particules virales sont alors capables d'infecter d'autres cellules, favorisant la propagation de l'infection (Arya & *al.* 2021)



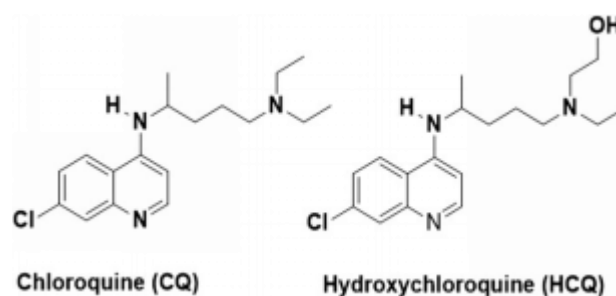
**Figure 7 :** Le cycle infectieux du SARS-CoV-2 dans la cellule hôte. (Arya & al., 2021)

Divers inhibiteurs d'origine synthétique ou naturelle ont été étudiés pour contrer le SARS-CoV-2, en ciblant des étapes clés de son cycle viral : l'entrée cellulaire (protéine Spike, enzyme de conversion de l'angiotensine-2 « ACE2 » et la sérine-protéase transmembranaire « TMPRSS2 »), la réplication de l'ARN (RdRp) et le clivage des polyprotéines (Mpro et PLpro).

➤ **Les inhibiteurs de la protéine Spike et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine-2**

L'hydroxychloroquine (figure 08) (un antipaludique) perturbe l'entrée du SARS-CoV-2 dans les cellules hôtes, présente une forte affinité pour les gangliosides et les acides sialiques présents à la surface des cellules, que le virus utilise pour se fixer via sa protéine S. Cette interaction perturbe la liaison du virus au récepteur ACE2 (Saghir & al., 2021).

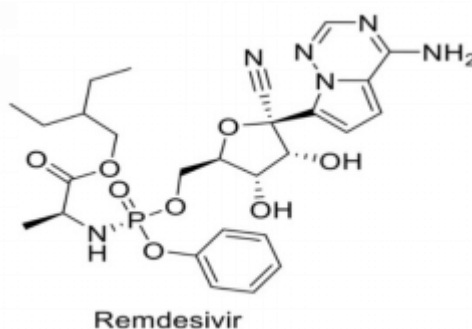
Une autre étude a révélé que la nattokinase, une enzyme issue de *Bacillus subtilis var natto*, possède la capacité de dégrader la protéine Spike du SARS-CoV-2, ce qui entraîne une perturbation du mécanisme clé de l'entrée virale (Tanikawa & al., 2022).



**Figure 8 :** structure de la chloroquine et l'Hydroxychloroquine (Saghir & *al.*, 2021).

### ➤ Les inhibiteurs de l'ARN Polymérase dépendante (RdRp)

La polymérase ARN-dépendante (RdRp) est une enzyme clé impliquée dans la réplication du génome viral. En raison de son rôle central dans le cycle de vie du SARS-CoV-2, elle constitue une cible thérapeutique prometteuse pour le traitement de l'infection. Le Remdésivir (figure 09), initialement conçu contre le virus Ebola, est un inhibiteur de la polymérase RdRp autorisé pour traiter la COVID-19. Converti en un métabolite actif dans l'organisme, il bloque la réplication virale en interrompant l'élongation de l'ARN. Son large spectre antiviral couvre plusieurs virus à ARN, dont les coronavirus, ce qui a motivé sa réutilisation rapide contre le SARS-CoV-2 (Bekheit & *al.*, 2023).



**Figure 9 :** structure de Remdesivir (Bekheit & *al.*, 2023)

La quercétine, un flavonoïde d'origine naturelle, présente une forte similarité structurale avec le Remdésivir et agit comme inhibiteur potentiel de la RdRp. Des analyses de modélisation moléculaire et de dynamique moléculaire ont montré qu'elle se lie de façon stable au site actif de l'enzyme, reproduisant des interactions clés observées avec le Remdésivir (Metwaly & *al.*, 2024).

De même, la cordycépine, un métabolite issu des champignons *Cordyceps*, a montré un fort potentiel inhibiteur de la RdRp virale (Bibi & al., 2022).

### ➤ **Les inhibiteurs de la protéine transmembranaire de serine-2 (TMPRSS-2)**

TMPRSS2 joue un rôle essentiel dans l'entrée et la réplication du SARS-CoV-2 dans les cellules humaines. Son expression augmente la gravité de l'infection, comme le montre le modèle murin double transgénique (ACE2 + TMPRSS2), qui présente des symptômes sévères de la COVID-19. Son inhibition constitue ainsi une stratégie thérapeutique pertinente, car elle cible un facteur de l'hôte, limitant le risque de résistance lié aux mutations virales (Jeong & al., 2024).

Des études ont montré que l'inhibition de TMPRSS2 par des molécules comme le Nafamostat permet de réduire significativement la charge virale, les symptômes cliniques et la mortalité, soulignant le potentiel thérapeutique de cette approche, indépendamment des variants du virus (Jeong & al., 2024). Parmi les inhibiteurs testés, le Camostat, inhibiteur cliniquement connu, a été l'un des premiers candidats évalués (Hoffmann & al., 2020). Le Bromhexine, un médicament mucolytique bien toléré et peu coûteux, a également été identifié comme inhibiteur de TMPRSS2. Sa capacité à atteindre des concentrations élevées dans les poumons en fait un candidat prometteur pour la prévention ou le traitement de la COVID-19 (Maggio & al., 2020).

Plus récemment, l'inhibiteur N-0385 a émergé comme un puissant bloqueur de TMPRSS2, démontrant une activité antivirale à l'échelle nanomolaire contre de multiples sous-variants d'Omicron. Ce composé est 10 à 20 fois plus efficace que le Camostat, et présente une synergie marquée avec les antiviraux directs approuvés comme le Remdesivir et le Nirmatrelvir, ce qui renforce son potentiel dans une approche combinée (Pérez-Vargas & al., 2024).

### ➤ **Les inhibiteurs de la Protéase principale (Mpro ou 3CLpro)**

La protéase principale du SARS-CoV-2 Mpro, également appelée 3-chymotrypsine-like protéase ou non-structural protein 5 (NSP5), constitue l'une des deux enzymes protéolytiques essentielles au clivage de la polyprotéine réplique pp1ab, traduite à partir de l'ORF1ab du génome viral. L'importance fonctionnelle de la Mpro dans la réplication virale, associée à l'absence d'homologues proches chez l'humain, notamment en ce qui concerne les sites de clivage, en ont fait une cible thérapeutique de choix pour le développement d'inhibiteurs antiviraux spécifiques contre le SARS-CoV-2 (Jin & al., 2020).

Les inhibiteurs de la Mpro se divisent en deux groupes principaux. Les composés peptidiques, qui sont dérivés de substrats naturels de la protéase. Ils forment généralement une

liaison covalente avec le résidu catalytique Cys145, ce qui leur confère une activité antivirale élevée (Agost-Beltrán & *al.*, 2022).

D'autre part, les inhibiteurs non peptidiques, tels que l'Ebselen qui interagit avec la Mpro via des liaisons covalentes ou non covalentes. Leur petite taille et leur diversité chimique en font des candidats intéressants pour l'optimisation de médicaments (Agost-Beltrán & *al.*, 2022).

Un exemple prometteur dans cette catégorie est le composé 4896–4038, identifié par des études *in silico*, qui présente une forte affinité de liaison, une stabilité structurale du complexe enzyme-inhibiteur, une absorption intestinale favorable et un bon profil de sécurité, bien qu'une validation expérimentale soit encore nécessaire (Sharma & *al.*, 2025).

Le Nirmatrelvir, molécule active du médicament Paxlovid, s'est imposé comme l'un des inhibiteurs les plus puissants de la Mpro surpassant notamment le Selinexor et le Bofutrelvir. Il présente une forte affinité avec le site actif de l'enzyme, interagissant efficacement avec Cys145, et se distingue par une grande stabilité structurale et une énergie libre de liaison très favorable (Wang & *al.*, 2024).

Des dérivés structuraux du 13b ( $\alpha$ -ketoamide peptidomimétique) un autre inhibiteur peptidomimétique, ont été développés. Parmi eux, les analogues 6d et 12d montrent une activité inhibitrice accrue (jusqu'à 9,5 fois supérieure), associée à une bonne activité antivirale et une stabilité métabolique satisfaisante. Ces travaux illustrent l'efficacité des approches basées sur la modification ciblée de la structure (Akula & *al.*, 2025).

Des stratégies innovantes ont été explorées pour élargir le répertoire des inhibiteurs de Mpro. Par exemple, des dérivés siliconés du Nirmatrelvir ont été conçus. Bien que légèrement moins puissants, ils conservent une activité antivirale notable, et permettent une inhibition covalente, réversible ou irréversible selon leur structure. L'introduction de l'élément silicium dans ces composés ouvre des perspectives inédites pour le développement de nouveaux antiviraux (Laczi & *al.*, 2025).

De nouveaux inhibiteurs basés sur des structures dihydro-uracilées ont également été proposés. Ces composés montrent une efficacité antivirale élevée, une bonne biodistribution, y compris au niveau du système nerveux central, et une capacité à cibler certains variants résistants du virus, ce qui renforce leur potentiel thérapeutique (Detomasi & *al.*, 2025).

Par ailleurs, l'utilisation de produits naturels issus de la phytothérapie a révélé des résultats encourageants. Des extraits du fruit *Chebulae Fructus* (*Terminalia chebula*) ont montré une activité antivirale dirigée à la fois contre les protéases Mpro et PLpro. Deux molécules, PGG (1,2,3,4,6-penta-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose) et TGG (1,2,3,6-tetra-O-galloyl- $\beta$ -D-glucose) se sont

distinguées par leur efficacité *in vitro*, y compris contre le variant Omicron, ainsi que par leur bonne affinité de liaison et leur stabilité moléculaire (Wang & *al.*, 2024).

### ➤ **Les inhibiteurs de la protéase de type papaine (PL-pro)**

L'étude de (Calleja & *al.*, 2022) montre que l'inhibition de la protéase PLpro par de petites molécules réduit de manière significative les charges virales dans les modèles d'infection par le SARS-CoV-2, suggérant que PLpro est une cible de choix pour les antiviraux de nouvelle génération.

Une approche par modélisation *in silico* utilisant une bibliothèque restreinte de 64 molécules repositionnables a permis de sélectionner le Sitagliptin et le Daclatasvir comme inhibiteurs potentiels de PLpro, validés par des tests cellulaires et biochimiques, renforçant ainsi la diversité des composés exploitables pour cibler cette protéase virale (Narayanan & *al.*, 2022). Plusieurs stratégies de criblage ont conduit également à l'identification de divers inhibiteurs prometteurs de la protéase virale PLpro. Parmi lesquels le Cétalpyridinium, le Raloxifène, l'Olmutinib, qui démontrent une activité antivirale prometteuse et ouvrant des pistes pour le repositionnement thérapeutique contre le SARS-CoV-2 (Puhl & *al.*, 2023 ; Bagdonas & *al.*, 2023).

Une autre étude a mis en évidence de nouveaux composés bis (benzylidène) cyclohexanones avec une activité antivirale significative *in vitro* contre le SARS-CoV-2, ciblant principalement la protéase virale PLpro. Cependant, les données suggèrent que leur mécanisme d'action antiviral n'est probablement pas directement associé à l'inhibition de cette protéase (Nemčovičová & *al.*, 2024).

La protéase de type papaine (PLpro), essentielle à la réplication virale et à l'évasion du système immunitaire, devient une cible thérapeutique intéressante mais complexe. Elle est très conservée entre les variants, rendant son inhibition potentiellement universelle (Tan & *al.*, 2024).

Depuis l'identification des protéines virales impliquées dans la physiopathologie du SARS-COV-2, différentes études ont évalué le potentiel inhibiteur d'un grand nombre de molécules, chacune proposant un inhibiteur prometteur. C'est pourquoi partant de toutes ces données, nous avons entrepris cette étude qui consiste à comparer les interactions entre les principaux inhibiteurs des protéases virales Mpro et PLpro proposés par des travaux antérieurs, par des approches de criblage moléculaire, afin d'évaluer l'activité inhibitrice la plus intéressante parmi toutes ces molécules.

# **Matériel et méthodes**

## **1. Matériel**

Dans notre étude, nous avons utilisé un micro-ordinateur doté d'une mémoire vive (RAM) de 4 Go, équipé d'un processeur Intel Celeron N4000 et fonctionnant sous le système d'exploitation Windows 10 Édition 64 bits, sur lequel les logiciels nécessaires ont été installés pour réaliser les différentes simulations et analyses.

### **1.1. Les logiciels**

#### **1.1.1. UCSF Chimera X**

UCSF ChimeraX est un logiciel avancé de modélisation moléculaire qui permet de construire, analyser et affiner des modèles atomiques, notamment à partir de données de microscopie électronique à haute résolution. Il intègre des outils modernes comme l'intelligence artificielle, l'ajustement basé sur la vraisemblance et l'analyse structurale par résidu, facilitant ainsi l'étude des mutations, des modifications post-traductionnelles et des interactions moléculaires (Meng & *al.*, 2023).

ChimeraX est disponible gratuitement pour un usage non commercial à l'adresse suivante : <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimerax>

#### **1.1.2. AutoDock Vina**

AutoDock Vina est un moteur de docking open-source parmi les plus rapides et les plus utilisés. Il repose sur une fonction de scoring simple combinée à une recherche conformationnelle par optimisation de gradient. Développé initialement par Oleg Trott au Molecular Graphics Lab, il est aujourd'hui maintenu par le Forli Lab à The Scripps Research Institute. L'interface de Vina est conçue pour être accessible sans nécessiter de compétences avancées en mathématiques ou en réglages algorithmiques complexes. L'utilisateur n'a qu'à fournir les structures moléculaires et définir la zone de recherche (CCSB-Scripps, 2024).

#### **1.1.3. Dock Prep**

Dock Prep est un outil intégré dans UCSF Chimera permettant de préparer efficacement les structures protéiques pour le Docking moléculaire. Il regroupe plusieurs étapes essentielles telles que la suppression des molécules d'eau et des ions non complexés, la réparation des chaînes latérales incomplètes, l'ajout d'hydrogènes, l'attribution de charges partielles, ainsi que

la standardisation de certains résidus non conventionnels. L'utilisateur peut également choisir différentes bibliothèques de rotamères pour reconstruire les chaînes manquantes. Bien que Dock Prep n'élimine pas automatiquement les ligands ou sous-unités supplémentaires, il propose une interface conviviale pour configurer ces préparations. Enfin, il permet l'exportation du modèle modifié au format Mol2 pour une utilisation ultérieure (UCSF Resource for Biocomputing, 2022)

#### **1.1.4. PyRx, Virtual Screening Tool**

PyRx est un logiciel de criblage virtuel largement reconnu dans le domaine de la découverte de médicaments assistée par ordinateur. Il permet de tester des bibliothèques de composés contre des cibles biologiques potentielles, en facilitant l'ensemble du processus, de la préparation des données à l'analyse des résultats. Grâce à son assistant de docking intuitif et son interface conviviale, PyRx rend le criblage virtuel accessible aux chercheurs, quel que soit leur système d'exploitation. Il intègre également des fonctionnalités de type tableur chimique ainsi qu'un moteur de visualisation performant, indispensables pour les approches de conception basées sur la structure (Dallakyan, 2023).

Il est accessible gratuitement via : <https://pyrx.sourceforge.io>

#### **1.1.5. BIOVIA Discovery Studio Visualizer**

BIOVIA Discovery Studio est un logiciel performant dédié à la visualisation et à l'analyse des résultats issus du docking moléculaire. Il met à disposition plusieurs outils permettant d'estimer l'énergie libre de liaison, l'affinité entre le ligand et sa cible, ainsi que d'autres paramètres structuraux pertinents. Son interface intuitive offre la possibilité de personnaliser aisément les représentations graphiques et les animations, facilitant ainsi la production de figures scientifiques de haute qualité, prêtes pour la communication ou la publication (Baroroh & al., 2023).

Il est accessible gratuitement via : <https://www.3ds.com/products/biovia/discovery-studio/visualization>

#### **1.1.6. SwissADME**

SwissADME est un outil web gratuit qui facilite la découverte de médicaments en permettant une évaluation rapide et fiable des propriétés physico-chimiques,

pharmacocinétiques et de la "drug-likeness" de molécules testées. En utilisant des modèles de prédiction accessibles et rapides, SwissADME aide à sélectionner les composés les plus prometteurs pour le développement de traitements anticancéreux, antituberculeux et antimicrobiens, optimisant ainsi le processus de conception de nouveaux médicaments par des méthodes *in silico* (Bakchi *et al.*, 2022).

Il est accessible gratuitement via : <http://www.swissadme.ch/>

### **1.1.7. ADMETlab**

ADMETlab est une plateforme en ligne intégrée, développée pour la prédiction rapide, précise et complète des propriétés ADMET (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité) de composés chimiques. Elle utilise des modèles de machine learning basés sur de larges bases de données expérimentales pour évaluer le profil pharmacocinétique et toxicologique des molécules proposées comme médicaments à partir de leur structure moléculaire. Elle permet ainsi d'anticiper les comportements *in vivo* des ligands et de rationaliser la sélection de molécules prometteuses en phase précoce de développement (Xiong & *al.*, 2021).

Il est accessible gratuitement via : <https://admetmesh.scbdd.com/service/evaluation/index/>

## **1.2. Banques de données**

### **1.2.1. Protein Data Bank (PDB)**

La Protein Data Bank (PDB), créée en 1971, est une base de données en libre accès qui centralise plus de 230000 structures tridimensionnelles validées de macromolécules biologiques, issues de techniques avancées telles que la cristallographie, la RMN et la cryo-microscopie. Elle constitue une ressource fondamentale pour la recherche en biologie structurale, ayant notamment permis des avancées majeures en prédiction de structures protéiques (Berman & Burley, 2025).

Par ailleurs, l'accès libre aux données atomiques de la PDB a été déterminant dans la découverte et le développement des nouveaux médicaments anticancéreux ciblant des protéines approuvées par la FDA (Food and Drug Administration) entre 2019 et 2023. Plus de 80 % de ces traitements ont été conçus grâce à des approches guidées par la structure, illustrant ainsi le

rôle clé de la PDB dans l'innovation thérapeutique et la recherche pharmaceutique, tout en maintenant un coût de conservation relativement faible (**Burley *et al.*, 2024**).

Protein Data Bank peut être consultée via le lien : <https://www.rcsb.org/>

### 1.2.2. PubChem

PubChem une vaste base de données chimique publique du NIH (National Institutes of Health), a intégré plus de 130 nouvelles sources, totalisant plus de 119 millions de composés et 295 millions activités biologiques. De nouvelles interfaces facilitent l'accès à la littérature et aux brevets, regroupant les références et mettant en lumière les relations entre composés, gènes et maladies. PubChem RDF permet désormais d'explorer ces relations via le web sémantique. L'accès aux données relatives aux substances complexes a également été facilité grâce à la mise en place de plateformes web spécialisées (**Kim *et al.*, 2025**).

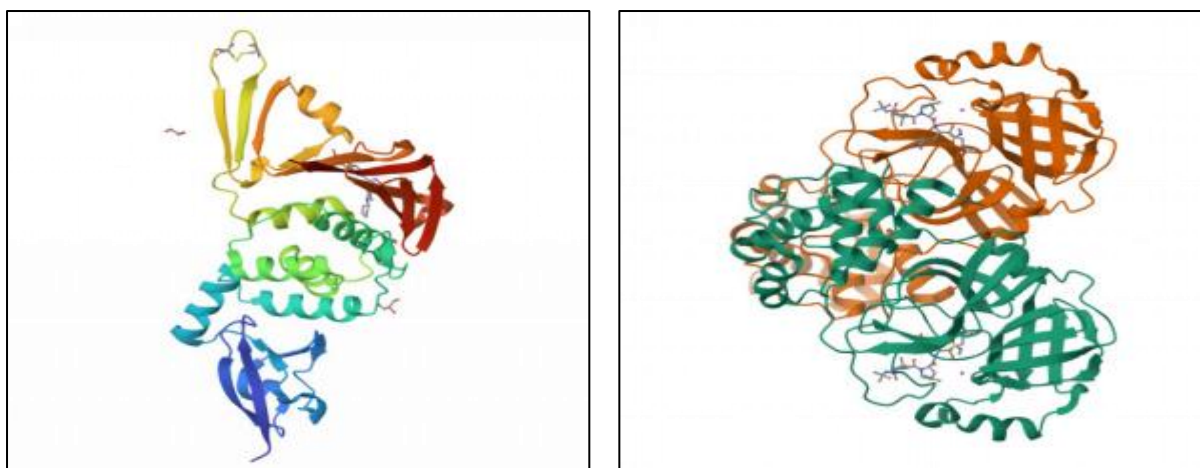
PubChem peut être consultée via le lien : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>

## 2. Méthode

### 2.1.Préparation des protéines cibles

Dans le but d'évaluer l'affinité de divers ligands vis-à-vis des protéases virales du SARS-CoV-2, deux cibles enzymatiques ont été sélectionnées pour cette étude : la protéase principale (Mpro) et la protéase papain-like (PLpro). Les structures tridimensionnelles de ces enzymes ont été préparées à l'aide du logiciel UCSF Chimera, en appliquant les protocoles standardisés pour la préparation des cibles dans les simulations de Docking moléculaire.

Les structures cristallographiques (figure 10) des deux protéases cibles dans cette étude ont été extraites de la base de données Protein Data Bank (PDB), respectivement sous les codes d'accès 7Z0P pour la Mpro (Main protease) et 9CYC pour la PLpro (Papain-like protease). Ces structures ont été sélectionnées en raison de leur haute résolution, de la présence de ligands co-cristallisés facilitant l'identification précise du site actif, ainsi que de leur utilisation fréquente dans les études de modélisation moléculaire. Les fichiers PDB correspondants ont été importés dans le logiciel UCSF Chimera pour la préparation des récepteurs.



**Figure 10 :** Structure 3D des protéines cibles Mpro (ID :7Z0P) et PLpro (ID :9CYC)

La Mpro est une protéase de 34,14 kDa, composée d'une seule chaîne polypeptidique, et sa structure a été déterminée par diffraction des rayons X avec une résolution de 2,52 Å. En comparaison, la PLpro est plus volumineuse, avec un poids moléculaire de 73,08 kDa, et possède plusieurs chaînes polypeptidiques, ce qui peut introduire une complexité supplémentaire dans l'analyse des interactions ligand-récepteur. Sa structure cristallographique a été résolue avec une meilleure précision, à une résolution de 2,01 Å. (Tableau 01)

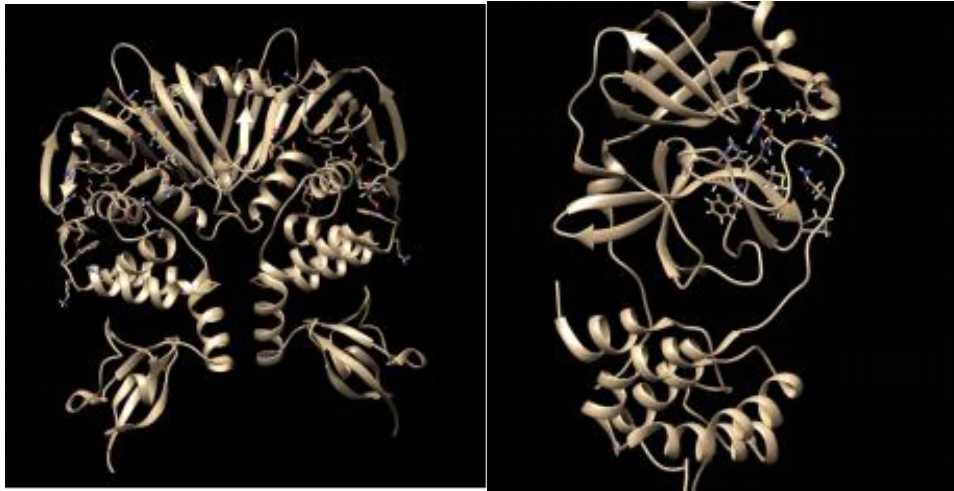
**Tableau 1 :** Les données PDB des enzymes cibles.

| Enzyme       | ID PDB | Le poids total (KDa) | Résolution (Å) | Méthode           |
|--------------|--------|----------------------|----------------|-------------------|
| <b>Mpro</b>  | 7Z0P   | 34.14                | 2.52 Å         | X-Ray diffraction |
| <b>PLpro</b> | 9CYC   | 73.08                | 2.01 Å         | X-ray diffraction |

Les structures cristallographiques initiales des récepteurs présentent des éléments non essentiels à l'analyse du site actif qui doivent être supprimés afin d'éviter toute interférence avec les simulations de Docking moléculaire. Pour cela nous avons procédé comme suit :

- Identifier les ligands co-cristallisés sur la structure de Mpro (7Z0P) et de PLpro (9CYC) afin de localiser le site actif de la protéine cible, ensuite les retirer.
- Supprimer les molécules d'eau, pouvant perturber l'orientation ou l'ancrage des ligands testés au sein du site actif.

- Ajouter les atomes d'hydrogènes qui sont indispensables à la modélisation précise des interactions intermoléculaires.
- Attribuer des charges partielles à la protéine.
- Les structures des protéines préparées (Figure 11) sont sauvegardées au format pdb.



**Figure 11** : Structure 3D des récepteurs préparée par Chimera

## **2.2.Choix et Préparation des ligands**

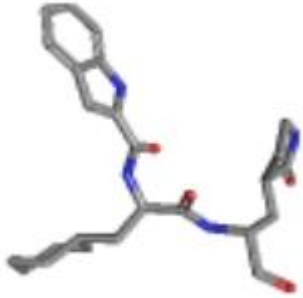
L'objectif de ce travail est de faire une étude comparative entre différents inhibiteurs potentiels du SARS-Cov2 proposés par des études antérieures. C'est pourquoi nous avons sélectionné treize molécules, provenant des données de la littérature scientifique (Tableau 02).

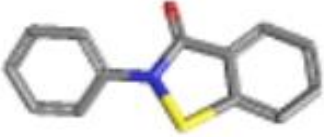
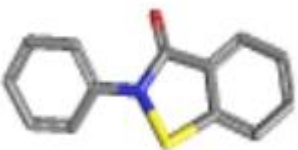
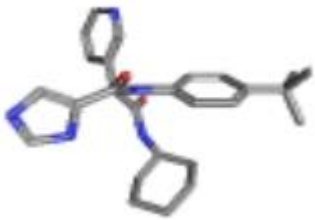
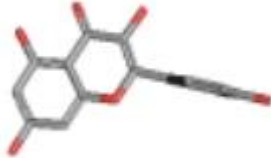
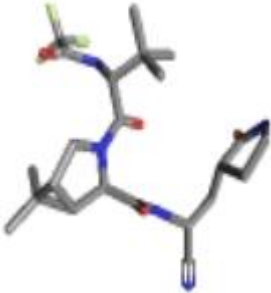
**Tableau 2 :** Références bibliographiques des ligands sélectionnés dans l'étude.


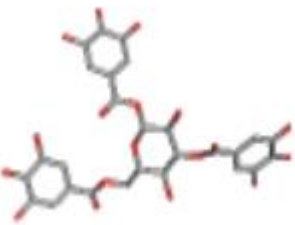
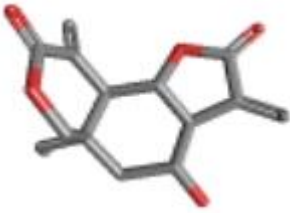
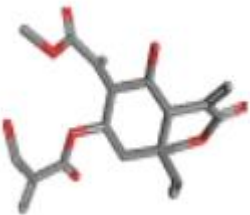
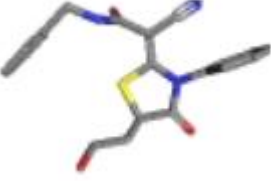
| Ligands            | Références                |
|--------------------|---------------------------|
| Bofutrelvir        | Wang W et coll, 2025      |
| Ebsulfur           | Sinsulpsiri et coll, 2025 |
| Scopoletin         | Bano et coll, 2025        |
| X77                | Sharma et coll, 2025      |
| Quercétine         | Bano et coll, 2025        |
| Nirmatrelvir       | Wang et coll, 2024        |
| Drupacine          | Chen Yang et coll, 2024   |
| TGG                | Wang et coll, 2024        |
| Vernolepin         | Saquib et coll, 2024      |
| Vernodalol         | Saquib et coll, 2024      |
| F3077-0136         | Wu et coll, 2023          |
| F 2883-0639        | Wu et coll, 2023          |
| Hydroxychloroquine | Shaik et coll, 2022       |

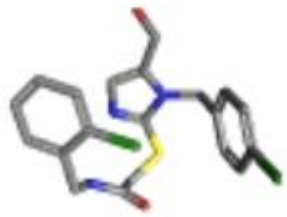

Les structures tridimensionnelles des ligands sélectionnés (tableau 03) ont été téléchargées à partir de la base de données PubChem format SDF

**Tableau 3 :** La structure 3D des inhibiteurs sélectionnés (PubChem)

| Ligand      | Code CID  | Structure 3D  |
|-------------|-----------|---|
| Bofutrelvir | 145343771 |  |

|  |           |   |
|--|-----------|---|
| Ebsulfur   | 164981    |    |
| Scopoletin   | 5280460   |    |
| <p>X77</p> <p>(N-(4-tert-butylphenyl)-N-[(1R)-2-(cyclohexylamino)-2-oxo-1-(pyridin-3-yl)ethyl]-1H-imidazole-4-carboxamide)</p> | 145998279 |   |
| Quercétine   | 5280343   |  |
| Nirmatrelvir   | 155903259 |  |

|  |          |   |
|--|----------|---|
| Drupacine  | 21586622 |    |
| TGG<br>(1,3,6-tri-O-galloyl-beta-D-glucose)  | 452707   |    |
| Vernolepin   | 442322   |   |
| Vernodalol   | 442318   |  |
| F3077-0136<br>( <i>(2Z)</i> -N-benzyl-2-cyano-2-[5-(2-hydroxyethyl)-4-oxo-3-phenyl-1,3-thiazolidin-2-ylidene] acetamide) | 6079195  |  |

|  |          |   |
|--|----------|---|
| F 2883-0639<br><br>(N-(2-chlorobenzyl)-2-((1-(4-chlorobenzyl)-5-(hydroxymethyl)-1H-imidazol-2-yl)thio)acetamide) | 18589656 |  |
| Hydroxychloroquine   | 3652     |  |

### 2.3.Docking moléculaire

Le criblage moléculaire des ligands a été réalisé à l'aide du logiciel PyRx, en ciblant les protéases virales Mpro (7Z0P) et PLpro (9CYC) du SARS-CoV-2.

Les protéines cibles préalablement préparés avec le logiciel Chimera pour optimiser leur géométrie et charges, ont été importés dans PyRx.

Après importation, une boîte de Docking (Grid box) a été définie autour du site actif de chaque protéine, les dimensions de la boîte ont été ajustées de manière à englober entièrement la cavité catalytique des enzymes ciblées. Les dimensions spécifiques de chaque boîte sont résumées sur le tableau 04.

**Tableau 4 :** La boite Grid box des protéines

| Récepteurs   | Center |    |    | Dimensions (Angstrom) |    |    |
|--------------|--------|----|----|-----------------------|----|----|
|              | X      | Y  | Z  | X                     | Y  | Z  |
| Mpro (7Z0P)  | -17    | -8 | -4 | 30                    | 37 | 25 |
| PLpro (9CYC) | -15    | -3 | 47 | 48                    | 71 | 40 |

L'étape suivante a consisté à exécuter le docking par la fonction "Run Vina", qui permet l'exploration automatique des modes de liaison possibles pour chaque ligand au sein du site actif.

À l'issue du calcul, les résultats ont été analysés dans l'onglet "Analyze Results", fournissant les valeurs d'énergie de liaison (binding affinity) exprimées en kcal/mol. Ces valeurs permettent de comparer quantitativement la stabilité des complexes ligand-protéine.

#### **2.4. Analyse et visualisation sur Discovery studio Visualiser**

Les résultats de l'amarrage moléculaire ont été utilisés pour analyser les interactions entre le ligand et la protéine cible. Pour étudier les acides aminés impliqués dans le site de liaison du ligand, les liaisons hydrogène et d'autres interactions ont été visualisées grâce au logiciel Discovery Studio Visualizer. Ceci permet de montrer si les conformations des ligands simulés par AutoDock sont correctement orientées dans le site actif de la protéine cible.

Les types d'interactions ont été identifiés et classifiés, notamment les liaisons hydrogène, les interactions hydrophobes, les liaisons  $\pi$ - $\pi$  empilées, ainsi que les interactions électrostatiques. Cette analyse permet de mieux comprendre les mécanismes d'ancrage des ligands et de confirmer la pertinence des scores obtenus par Docking, en mettant en évidence les résidus clés impliqués dans la stabilisation des complexes formés.

#### **2.5. Propriétés pharmacologiques**

En complément de l'analyse structurale, une analyse des propriétés pharmacocinétiques a été réalisée à l'aide des plateformes SwissADME et ADMETlab 3.0.

Dans un premier temps, des diagrammes radar ont été générés pour visualiser rapidement les principaux paramètres liés à la biodisponibilité et à l'absorption des ligands. Ensuite, une extraction détaillée des données numériques telles que la lipophilie (XLOGP3), la solubilité (Log S ESOL), la surface polaire topologique (TPSA), le nombre de liaisons rotatives, l'absorption gastro-intestinale, la perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB) et le respect des règles de Lipinski et coll (2001) a permis la constitution de tableaux comparatifs. Ces derniers facilitent l'évaluation précise et structurée du potentiel pharmacologique des composés étudiés.

Ces données ont permis de compléter l'analyse structurale par une estimation du profil pharmacocinétique in silico de chaque ligand, facilitant ainsi l'identification des candidats les plus prometteurs.

# **Résultats et discussion**

Dans ce présent travail nous avons analysé les interactions moléculaires entre les protéines cibles, Mpro et PLpro du SARS-CoV-2, et des inhibiteurs potentiels proposés par différentes études publiées préalablement, via un docking moléculaire par PyRx puis par Autodock Vina sous Chimera. Ensuite, une analyse visuelle des composés étudiés est réalisée à l'aide de Discovery suivi de l'étude de leurs propriétés pharmacocinétiques.

### 1. Docking Moléculaire

Les résultats du docking moléculaire réalisé avec la protéase principale « Mpro » du SARS-Cov2 regroupés sur le tableau 05, montrent des affinités de liaison variables selon les ligands testés. Le composé TGG affiche la plus forte affinité avec une énergie de liaison  $\Delta G$  de -9,2 kcal/mol, suivi de près par le Nirmatrelvir ( $\Delta G = -9,1$  kcal/mol), utilisé ici comme ligand de référence en raison de son efficacité clinique avérée contre Mpro.

Les autres composés à savoir le Bofutrelvir ( $\Delta G = -7,9$  kcal/mol), la Quercétine ( $\Delta G = -7,7$  kcal/mol), la Drupacine et le F3077-0136 (tous deux avec un  $\Delta G = -7,6$  kcal/mol) présentent également des interactions stables, suggérant un potentiel inhibiteur intéressant.

Les ligands X77 ( $\Delta G = -7,3$  kcal/mol), F2883-0639 ( $\Delta G = -7,2$  kcal/mol) et Vernodalol ( $\Delta G = -7,1$  kcal/mol) présentent des affinités modérées, tandis que les valeurs d'énergie de liaison plus élevées observées pour Vernolepin ( $\Delta G = -6,6$  kcal/mol), Ebsulfur ( $\Delta G = -6,5$  kcal/mol), l'Hydroxychloroquine ( $\Delta G = -6,3$  kcal/mol) et la Scopoletin ( $\Delta G = -5,5$  kcal/mol) indiquent une interaction moins favorable avec Mpro.

**Tableau 5 : Docking moléculaire avec Mpro**

| Ligands            | $\Delta G$ (kcal/mol) |
|--------------------|-----------------------|
| TGG                | -9.2                  |
| Nirmatrelvir       | -9.1                  |
| Bofutrelvir        | -7.9                  |
| Quercétine         | -7.7                  |
| Drupacine          | -7.6                  |
| F3077-0136         | -7.6                  |
| X77                | -7.3                  |
| F2883-0639         | -7.2                  |
| Vernodalol         | -7.1                  |
| Vernolepin         | -6.6                  |
| Ebsulfur           | -6.5                  |
| Hydroxychloroquine | -6.3                  |
| Scopoletin         | -5.5                  |

Les résultats du Docking moléculaire réalisés avec la protéase papain-like « PLpro » du SARS-Cov2 regroupés sur le tableau 06, indiquent une affinité de liaison variable entre les ligands testés. Le composé TGG se démarque nettement avec le plus faible  $\Delta G = -10,3$  kcal/mol, ce qui reflète une interaction très favorable avec le site actif de la PLpro. Il est suivi par le Bofutrelvir ( $\Delta G = -9,7$  kcal/mol) et le composé X77 ( $\Delta G = -9,1$  kcal/mol), tous deux présentant également une forte affinité.

La Quercétine ( $\Delta G = -8,9$  kcal/mol), le Nirmatrelvir et le F3077-0136 (tous deux avec  $\Delta G = -8,6$  kcal/mol) affichent également des interactions stables, suggérant un potentiel inhibiteur significatif.

Les autres ligands à savoir la Drupacine ( $\Delta G = -8,4$  kcal/mol) et F2883-0639 ( $\Delta G = -8,0$  kcal/mol) conservent des affinités modérées. En revanche, les composés Ebsulfur ( $\Delta G = -7,8$  kcal/mol), Hydroxychloroquine ( $\Delta G = -7,6$  kcal/mol), Vernolepin, Vernodalol et Scopoletin

(tous les trois avec un  $\Delta G = -7,4$  kcal/mol) présentent des énergies de liaison plus élevées, ce qui reflète une interaction moins favorable avec la PLpro.

**Tableau 6 : Docking moléculaire avec PLpro**

| Ligands            | $\Delta G$ (kcal/mol) |
|--------------------|-----------------------|
| TGG                | -10.3                 |
| Bofutrelvir        | -9.7                  |
| X77                | -9.1                  |
| Quercétine         | -8.9                  |
| Nirmatrelvir       | -8.6                  |
| F3077-0136         | -8.6                  |
| Drupacine          | -8.4                  |
| F2883-0639         | -8.0                  |
| Ebsulfur           | -7.8                  |
| Hydroxychloroquine | -7.6                  |
| Vernolepin         | -7.4                  |
| Vernodalol         | -7.4                  |
| Scopoletin         | -7.4                  |

## 2. Interactions moléculaires

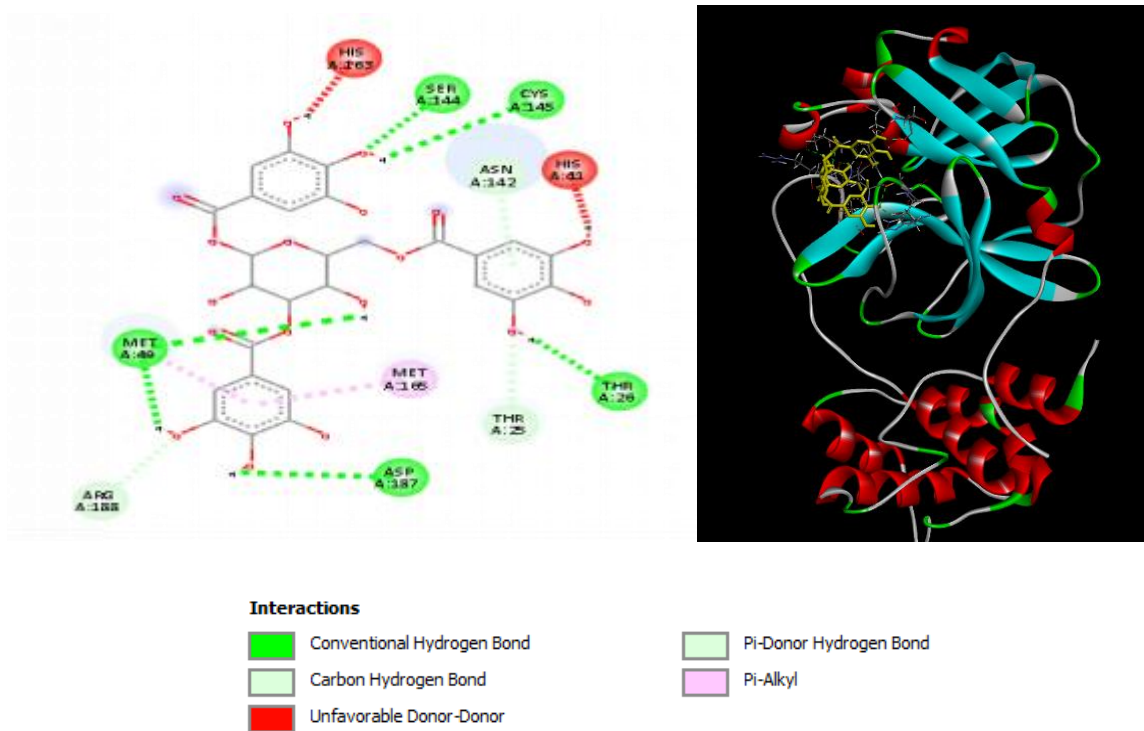
### 2.1. Interactions moléculaires avec la protéine Mpro

#### 2.1.1. Interactions Mpro- TGG

Le ligand TGG présente la meilleure affinité avec Mpro, avec une énergie de liaison  $\Delta G$  de -9.2 kcal/mol, il présente un profil d'interaction riche et varié, il établit des liaisons avec 9 résidus d'acides aminés (figure 12) :

- 5 liaisons hydrogène impliquant Met A :40, Ser A :144, Cys A :145, Thr A :20 et Asp A :187
- 2 liaisons carbones hydrogène avec les résidus Thr A : 25 et Arg A : 188 et une liaison Pi-donor hydrogène avec le résidu Asn A :142.
- 1 interaction Pi-Alkyl avec la Met A :165.

Le complexe 3D confirme cette stabilisation, avec un ligand occupant en largeur toute la poche catalytique, traduisant un potentiel d'inhibition élevé.

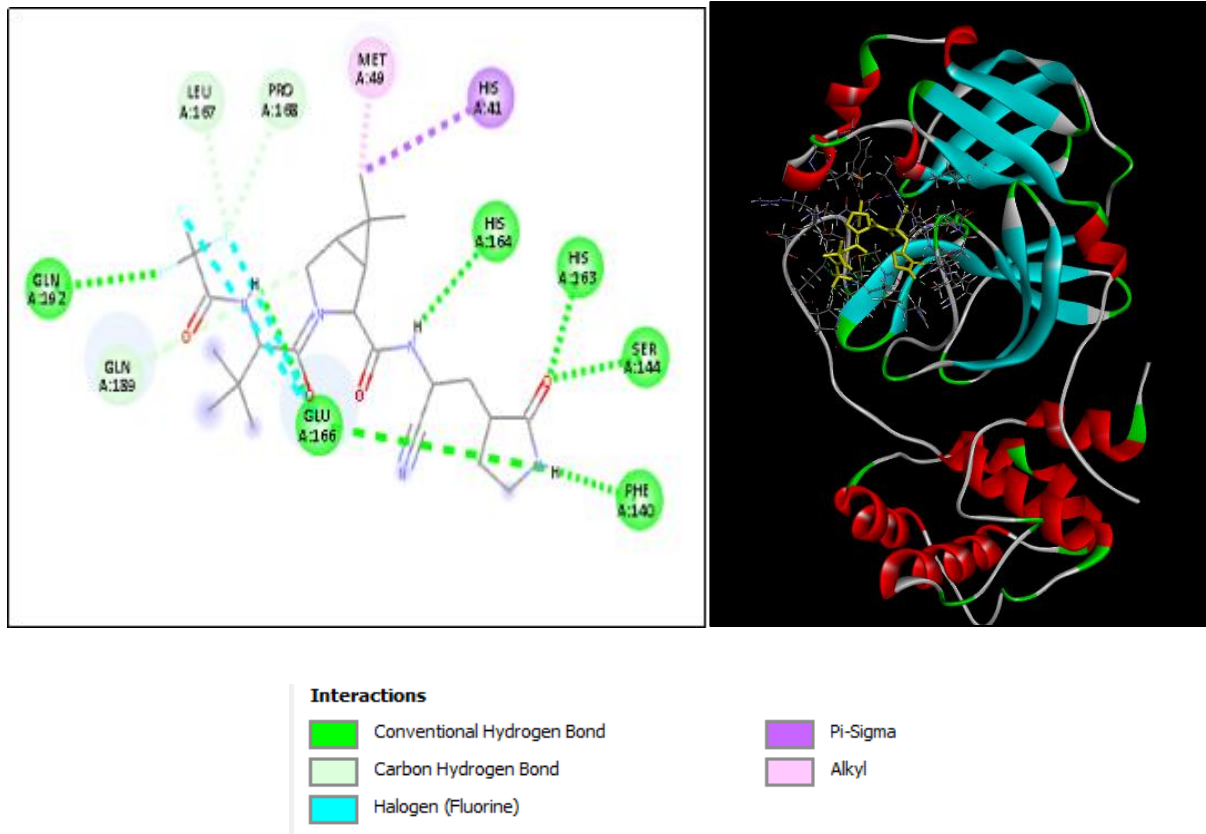


**Figure 12 :** Représentation des interactions entre TGG et la protéine Mpro

### 2.1.2. Interactions Mpro-Nirmatrelvir

Le Nirmatrelvir présente un score de liaison de -9.1 Kcal/mol cela montre que ce composé est stable dans le site actif de la protéine Mpro à travers 12 résidus d'acides aminés (figure 13).

- 6 liaisons hydrogène avec His A :164, His A :163, Ser A :144, Phe A :140, Glu A :166 et Gln A :192.
- 3 liaisons carbones hydrogène avec les résidus Leu A :167, Pro A :168 et Gln A :189
- 1 interaction alkyl avec Met A :49 et une liaison Pi-Sigma avec His A :41,
- Une liaison électrostatique de type Halogene avec Glu A :166, formant un réseau complexe assurant un excellent ancrage structural.



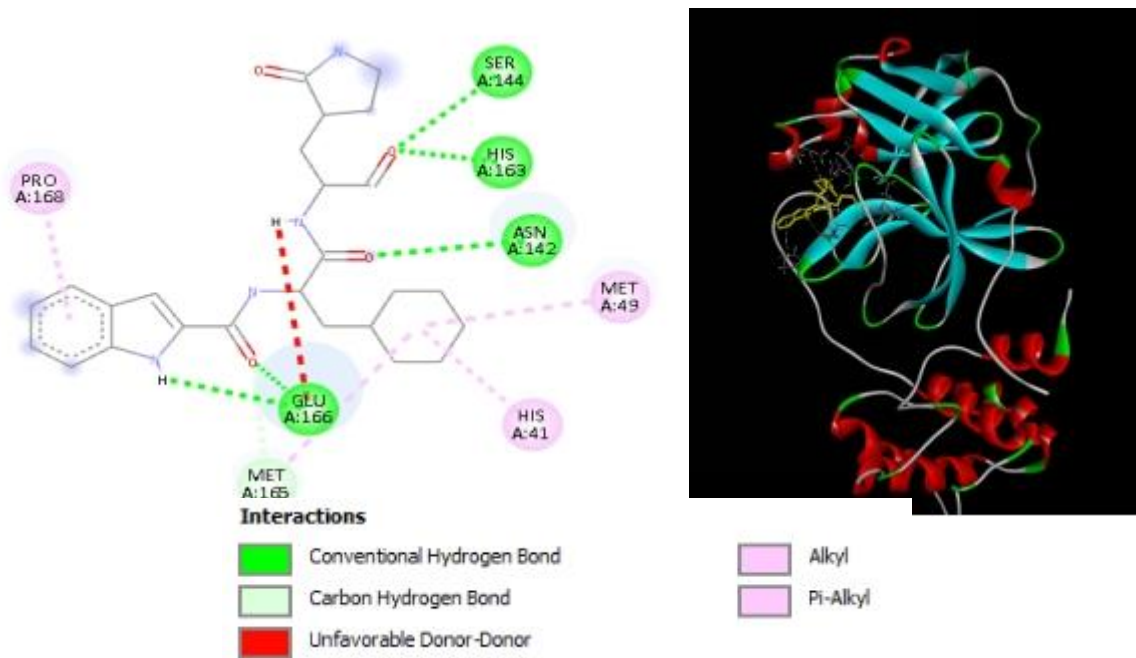
**Figure 13 :** Représentation des interactions entre le Nirmatrelvir et la protéine Mpro

### 2.1.3. Interactions Mpro-Bofutrelvir

Le bofutrelvir affiche un score de liaison de -7.9 kcal/mol, il établit des liaisons de type (figure14) :

- hydrogène significatives avec les acides aminés Ser A :144, His A :163, Asn A :142, et Glu A :166
- Carbone hydrogène avec la Met A :165
- Type Alkyl et Pi-Alkyl avec Pro A :168, His A :41, Met A :49

En 3D, le ligand adopte une conformation qui couvre efficacement plusieurs sous-sites catalytiques, renforçant son potentiel inhibiteur.

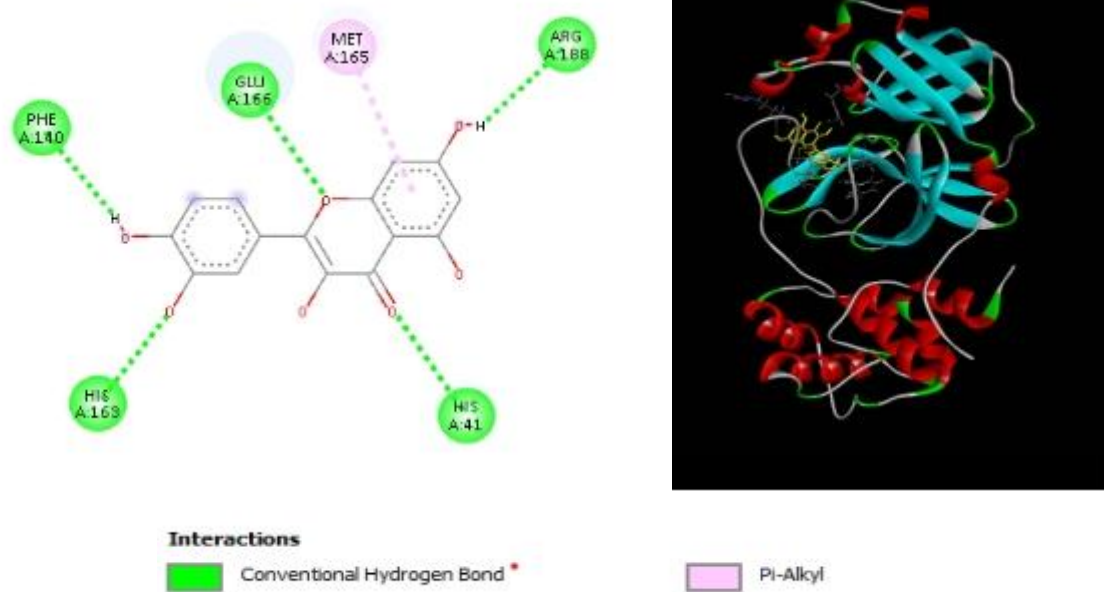


**Figure 14 :** Représentation des interactions entre Bofutrelvir et la protéine Mpro

#### 2.1.4. Interactions Mpro-Quercétine

La quercétine se lie à Mpro avec un score de liaison de -7.7 kcal/mol, l'analyse visuelle en 3D (figure 15) montre une insertion profonde dans le site actif, avec une orientation perpendiculaire au plan de l'enzyme. On observe des liaisons :

- Hydrogène avec les résidus Glu A :166, Phe A :140, His A :163, Arg A :188 et His A :41
- Et Pi-Alkyl avec le Met A :165.



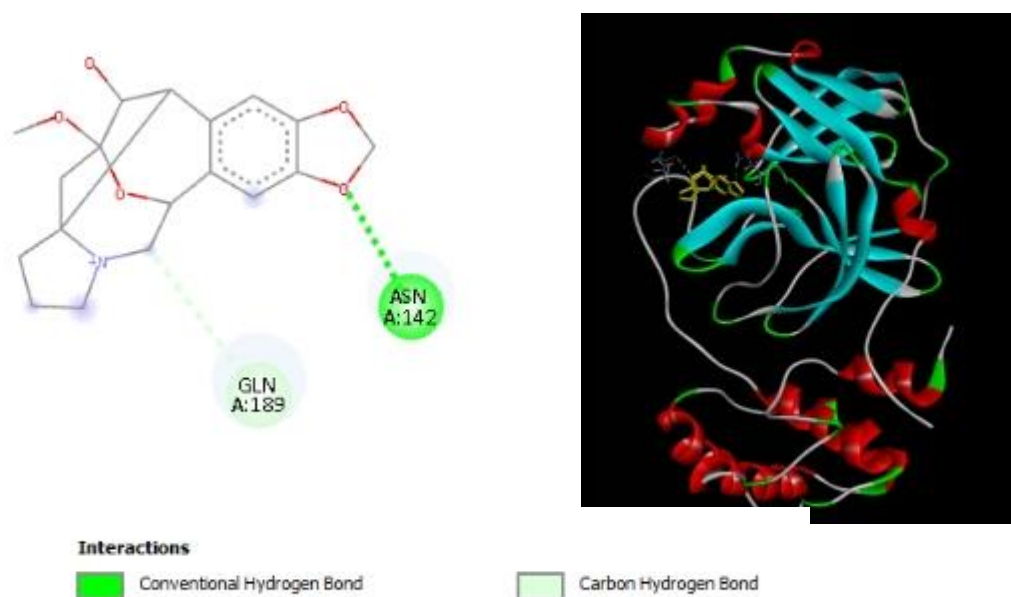
**Figure 15 :** Représentation des interactions entre Quercétine et la protéine Mpro

### 2.1.5. Interactions Mpro-Drupacine

Le ligand drupacine montre une interaction correcte avec Mpro, avec un score de  $\Delta G = -7.6$  kcal/mol. Il établit (figure 16) :

- Une liaison hydrogène avec Asn A :142
- Une liaison carbone hydrogène avec Gln A :189.

En 3D, elle se positionne en bordure du site actif, maintenant une orientation plane et rigide. Cette fixation reste stable, bien qu'un peu périphérique, suggérant une interaction modérée mais ciblée



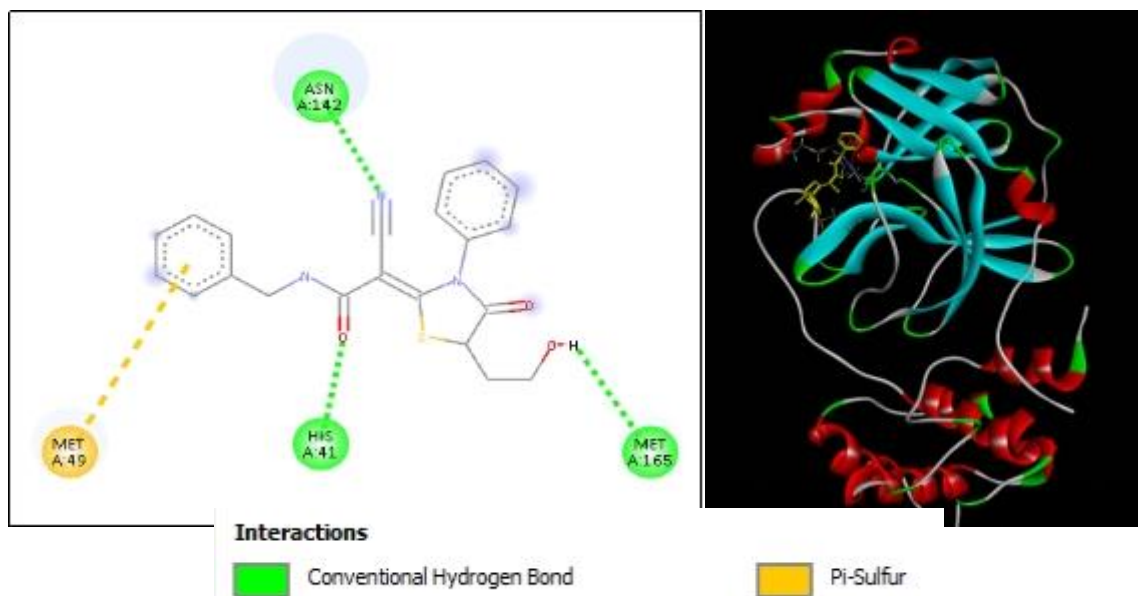
**Figure 16 :** Représentation des interactions entre la Drupacine et la protéine Mpro

#### 2.1.6. Interactions Mpro- F3077-0136

Le composé F3077-0136 présente également une affinité  $\Delta G$  de -7.6 kcal/mol, comparable à celle de la drupacine. Il établit (figure 17) :

- Des liaisons hydrogène avec Asn A :142, His A :41 et Met A :165,
- Une liaison Pi-Sulfur avec Met A :49.

La visualisation en 3D montre que la molécule se loge correctement dans la cavité de Mpro, optimisant les points de contact tout en conservant une orientation plane et stabilisée.

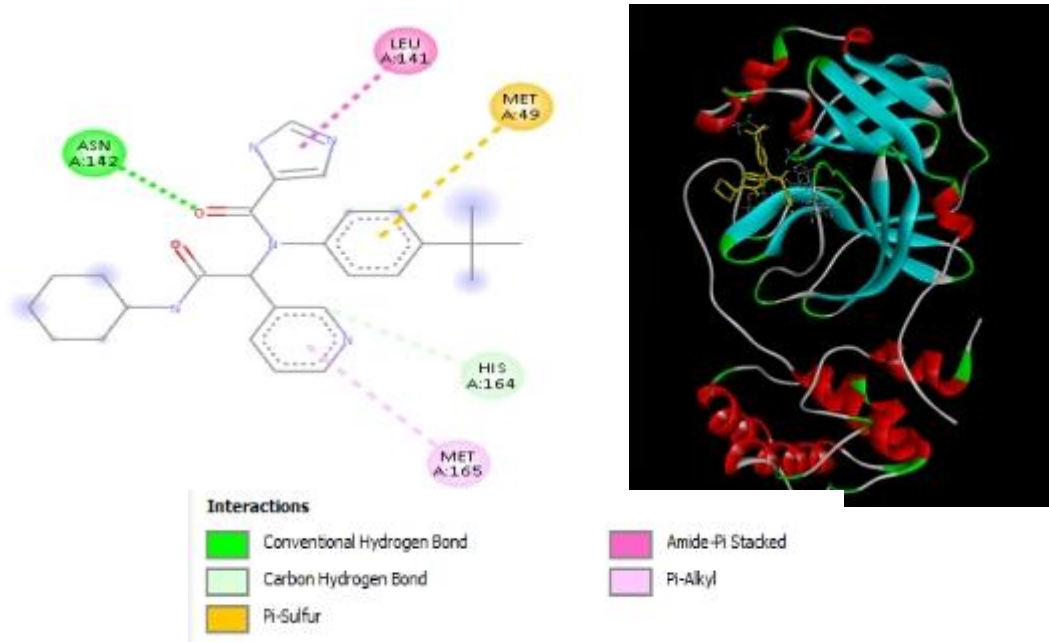


**Figure 17** : Représentation des interactions entre F3077-0136 et la protéine Mpro

### 2.1.7. Interactions Mpro- X77

Avec un score de liaison de -7.3, la visualisation en 3D (figure 18) montre que la conformation du ligand X77 s'accorde parfaitement à la géométrie de la poche active, s'insérant profondément tout en maximisant les interactions clés. Il forme des liaisons de type :

- Hydrogène avec Asn A :142
- Carbone hydrogène avec His A :164
- Pi-Sulfur avec Met A : 49
- Pi-Alkyl avec Met A :165
- Amide Pi-Stacked avec Leu A :141



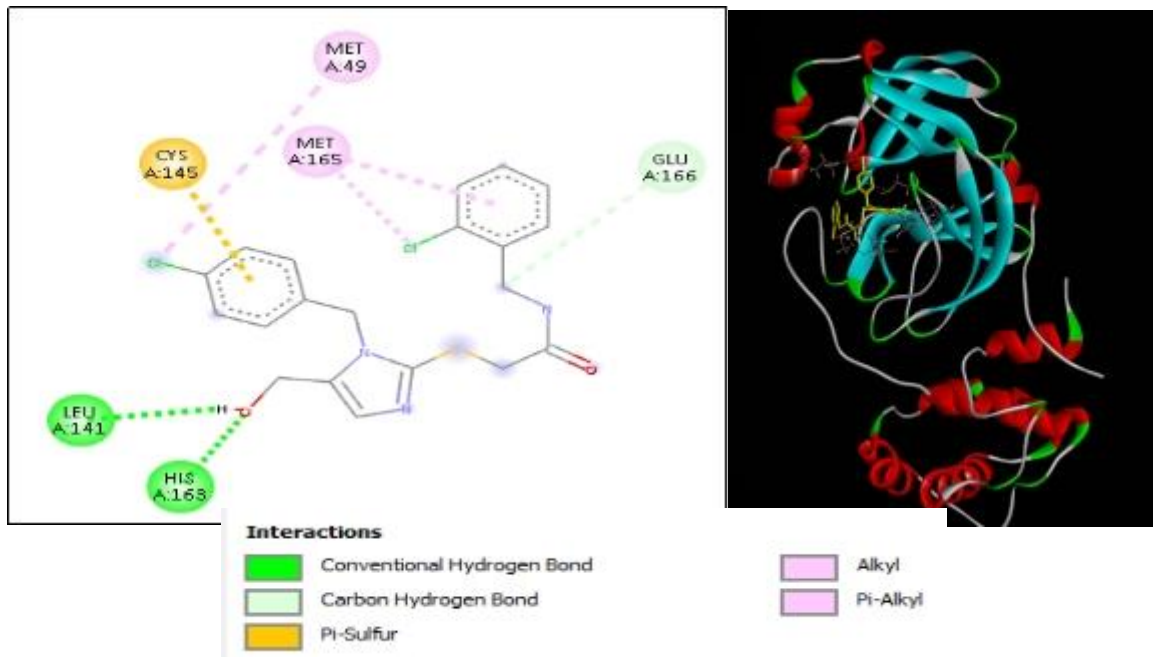
**Figure 18 :** Représentation des interactions entre X77 et la protéine Mpro

### 2.1.8. Interactions Mpro- F2883-0639

Le composé F2883-0639 montre une affinité légèrement inférieure, avec une énergie  $\Delta G$  de -7.2 kcal/mol. Il interagit avec (figure 19):

- Leu A :141, His A ;163, par des liaisons hydrogènes
- Glu A :166 par une liaison carbone hydrogène
- Met A :49 et Met A :165 par des interactions Alkyl et Pi-Alkyl
- Cys A :145 par une liaison Pi-sulfure

La visualisation 3D montre une bonne répartition dans la poche enzymatique, avec une orientation qui maximise les interactions stabilisantes.



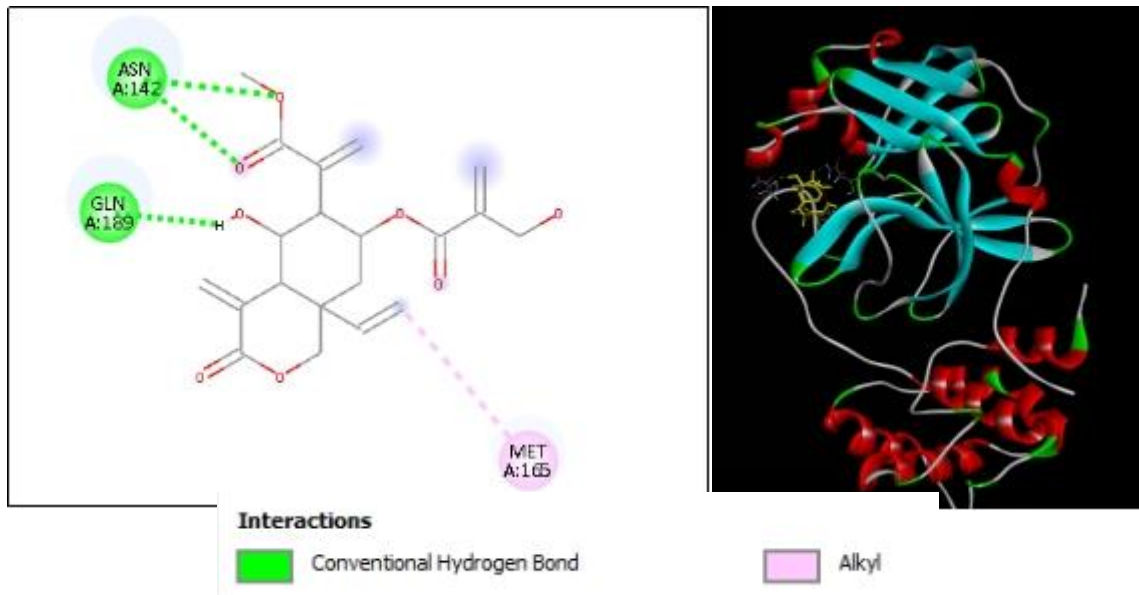
**Figure 19** : Représentation des interactions entre F2883-0639 et la protéine Mpro

### 2.1.9. Interactions Mpro- Vernodalol

Le vernodalol présente une interaction de celle du composé F2883-0639 avec un  $\Delta G$  de -7.1 kcal/mol. Il forme des liaisons (figure 20) :

- Hydrogène avec Asn A :142, Gln A :189
- Et de type Alkyl avec Met A :165

La visualisation 3D confirme un positionnement bien orienté dans la poche catalytique, couvrant une zone clé pour l'activité enzymatique de la Mpro.



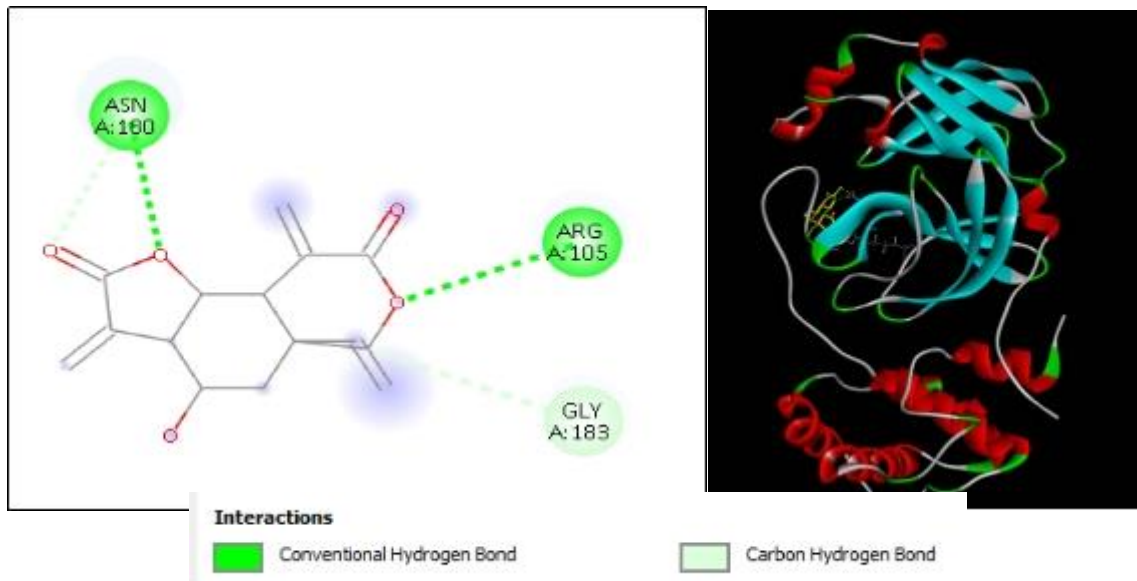
**Figure 20** : Représentation des interactions entre Vernodalol et la protéine Mpro

### 2.1.10. Interactions Mpro- Vernolepin

Le ligand vernolepin affiche un score de liaison  $\Delta G = -6.6$  kcal/mol, traduisant une interaction plus faible par rapport ligands précédemment décrits. Il interagit principalement (figure 21) avec :

- Asn A :180, Arg A :105 *via* des liaisons hydrogène.
- Gly A :183 *via* une liaison carbone hydrogène

Ces interactions sont plus périphériques que centrales, ce qui se reflète en 3D par une position légèrement excentrée du ligand par rapport au cœur catalytique. Cela pourrait influencer défavorablement son efficacité inhibitrice.



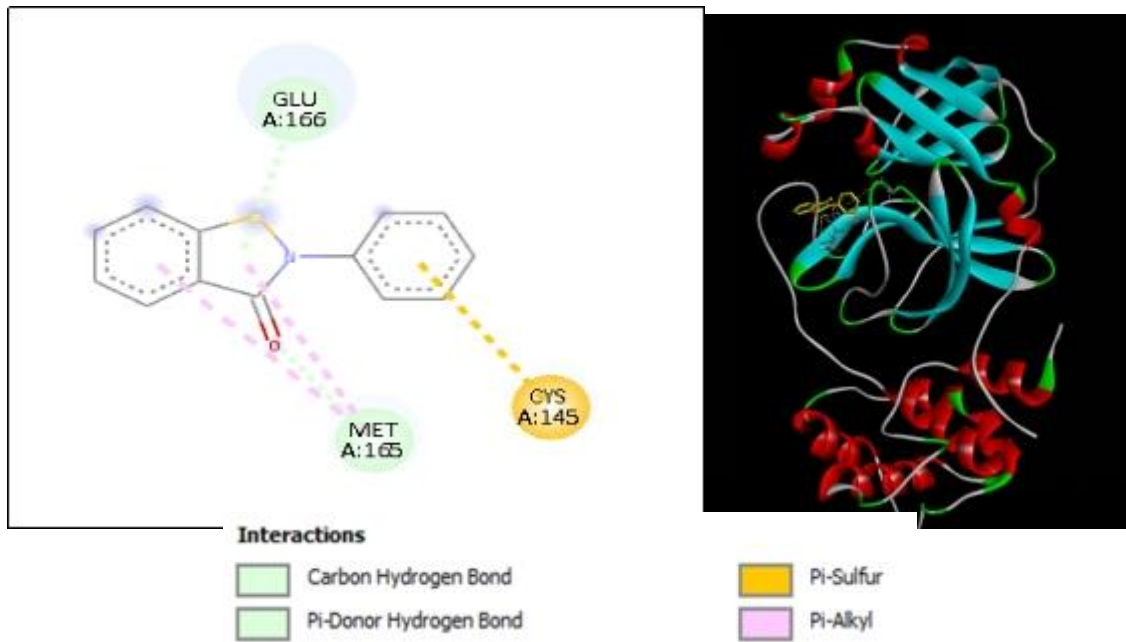
**Figure 21** : Représentation des interactions entre Vernolepin et la protéine Mpro

### 2.1.11. Interactions Mpro-Ebsulfur

Le composé Ebsulfur présente une énergie de liaison  $\Delta G$  de **-6.5 kcal/mol**, suggérant une affinité modérée à faible. Il établit (figure 22) :

- Des liaisons carbones hydrogènes et Pi-Donor avec les résidus Glu A :166 et Met A :165.
- Une liaison Pi-sulfure avec Cys A :145
- D'autres interactions hydrophobes soutiennent la stabilité du complexe avec MetA :165.

En visualisation 3D, Ebsulfur adopte une orientation parallèle à la poche catalytique, formant des ponts moléculaires clés avec les acides aminés essentiels.



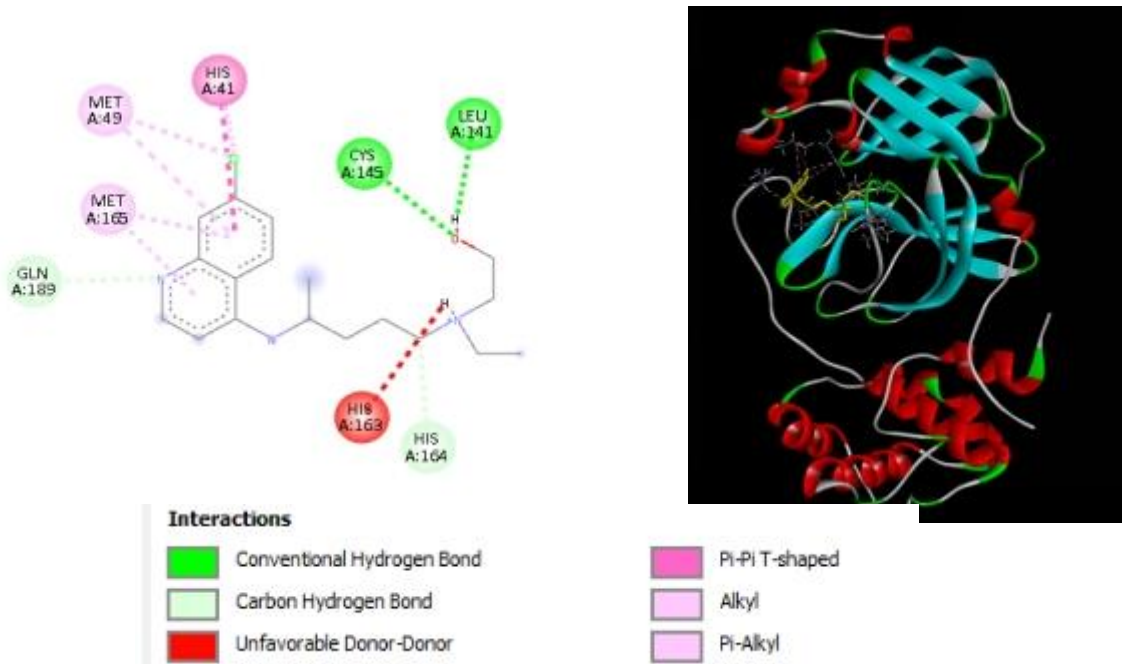
**Figure 22 :** Représentation des interactions entre Ebsulfur et la protéine Mpro

### 2.1.12. Interactions Mpro-Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine montre une affinité plus faible que les ligands décrits précédemment avec un score de liaison de -6.3 kcal/mol. Cette molécule forme (figure 23) :

- Des liaisons hydrogène avec Cys A :145 et Leu A :141
- Des liaisons carbone hydrogène avec Gln A :189 et His A :164
- Plusieurs interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus Met A :49 et Met A :165
- Une liaison PiPi T-shaped avec His A :41

Sur le plan 3D, la molécule adopte une posture allongée, relativement en surface de la poche catalytique. Son interaction est plus faible et moins stable que les autres.



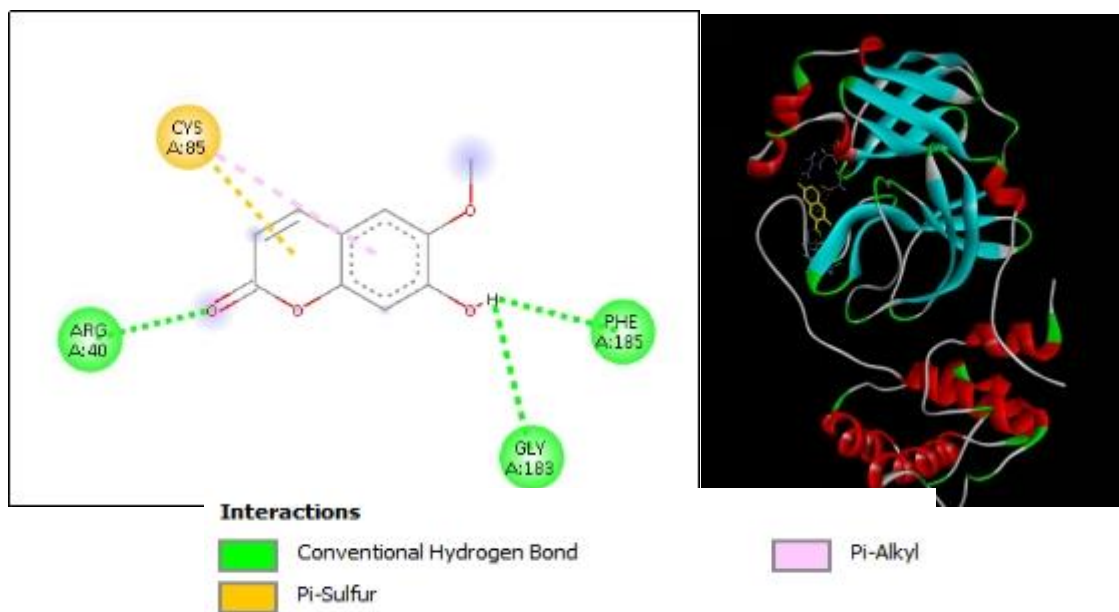
**Figure 23 :** Représentation des interactions entre le Hydroxychloroquine et la protéine Mpro

### 2.1.13. Interactions Mpro- Scopoletin

Le scopoletin se révèle être le moins intéressant comme ligand, avec une énergie de liaison  $\Delta G$  de -5.5 kcal/mol, indiquant une interaction très faible avec Mpro. Il forme des liaisons (figure 24) :

- Hydrogène avec Arg A :40, Gly A :183 et Phe A :185
- Pi-sulfur avec Cys A :85.
- Pi-Alkyl avec Cys A :85

La visualisation 3D indique que le ligand reste relativement en surface de la poche catalytique, ce qui pourrait limiter son action inhibitrice malgré un bon ancrage initial.



**Figure 24 :** Représentation des interactions entre scopoletin et la protéine Mpro

L'analyse des interactions entre les différents ligands et la protéase Mpro est regroupée dans le tableau 07, mettant en évidence une grande variété de types de liaisons formées au sein du site actif enzymatique. La majorité des ligands établissent des liaisons hydrogène, qui représentent le mode d'interaction principal et jouent un rôle essentiel dans la stabilisation des complexes ligand-protéine. En complément, plusieurs composés forment des interactions hydrophobes telles que les liaisons de type alkyl ou  $\pi$ -alkyl, qui renforcent l'ancrage moléculaire par des interactions de van der Waals. D'autres ligands se distinguent par des interactions plus spécifiques comme les liaisons  $\pi$ -soufre,  $\pi$ - $\pi$  empilées, ou encore des liaisons électrostatiques, suggérant une fixation plus forte ou plus ciblée dans certaines configurations. À l'inverse, la présence de quelques liaisons défavorables de type Donor-Donor pourrait affaiblir la stabilité du complexe pour certains ligands. Cette diversité d'interactions reflète des profils d'ancrage différenciés entre les composés : ceux qui cumulent plusieurs types de liaisons semblent présenter un potentiel inhibiteur plus élevé grâce à une occupation plus efficace et polyvalente du site actif de Mpro.

Tableau 7 : Analyse des interactions Mpro-ligand

| Ligand       | Type d'interaction                               | Acides aminés  |
|--------------|--|--|
| TGG          | Liaisons hydrogène                               | Met A :49<br>Asp A :187<br>Thr A :26<br>Cys A :145<br>Ser A :144                 |
|              | Liaisons carbone hydrogene et Pi-donor hydrogene | Arg A :188<br>Thr A :25<br>Asn A :142  |
|              | Unfavorable Donor-Donor                          | His A :163<br>His A :41  |
|              | Interactions Pi-Alkyl                            | Met A :40<br>Met A :165  |
| Nirmatrelvir | Liaisons hydrogène                               | His A :164<br>His A :163<br>Ser A :144<br>Phe A :140<br>Glu A :166<br>Gln A :192 |
|              | Liaisons carbone hydrogene                       | Gln A :189<br>Leu A :167<br>Pro A :168   |
|              | Interactions alkyl                               | Met A :49  |
|              | Pi-sigma   | His A :41  |
|              | Liaisons électrostatique                         | Glu A :166   |
| Bofutrelvir  | Liaisons hydrogène                               | Ser A :144<br>His A :163<br>Asn A :142<br>Glu A :166                             |
|              | Liaison carbone hydrogene                        | Met A :165   |

|            |  |   |
|------------|--|---|
|            | Interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl | Met A :49<br>His A :41<br>Pro A :168                              |
|            | Unfavorable Donor-Donor                            | Glu A :166  |
| Quercétine | Liaisons hydrogène                                 | Glu A :166<br>Phe A :140<br>His A :163<br>His A :41<br>Arg A :188 |
|            | Liaison Pi-alkyl                                   | Met A :165  |
| Drupacine  | Liaisons hydrogène                                 | Asn A :142  |
|            | Liaison carbone hydrogene                          | Gln A :189  |
| F3077-0136 | Liaisons hydrogène                                 | Asn A :142<br>Met A :165<br>His A :41                             |
|            | Pi-Sulfur  | Cys A :145  |
| X77        | Liaisons hydrogène                                 | Asn A :142  |
|            | Liaison carbone hydrogene                          | His A :146  |
|            | Liaison Pi-Alkyl                                   | Met A :165  |
|            | Liaison Amide Pi-Stacked                           | Leu A :141  |
|            | Pi-Sulfur  | Met A :49   |
| F2883-0639 | Liaisons hydrogène                                 | Leu A :141<br>His A :163  |
|            | Liaison carbone hydrogene                          | Glu A :166  |
|            | Interactions Alkyl et Pi-Alkyl                     | Met A :49<br>Met A :165   |
|            | Pi-Sulfur  | Cys A :145  |
| Vernodalol | Liaisons hydrogène                                 | Asn A :142<br>Gln A : 189   |
|            | Interactions de type alkyl                         | Met A : 165   |
| Vernolepin | Liaisons hydrogène                                 | Asn A :180  |

|                    |  |                                       |
|--------------------|--|---------------------------------------|
|                    |  | Arg A :105                            |
|                    | Liaison carbone hydrogene                          | Glu A :183                            |
| Ebsulfur           | Liaisons hydrogène                                 | Glu A :166<br>Met A :165              |
|                    | Interactions hydrophobes                           | Met A :165                            |
|                    | Pi-Sulfur  | Cys A :145                            |
| Hydroxychloroquine | Liaisons hydrogène                                 | Leu A :141<br>Cys A :145              |
|                    | Liaisons carbone hydrogenes                        | His A :164<br>Gln A :189              |
|                    | Interactions hydrophobes de type alkyl et Pi-alkyl | Met A :49<br>Met A :165               |
|                    | Unfavorable Donor-Donor                            | His A :163                            |
|                    | Liaison PiPi T-shaped                              | His A :41                             |
| Scopoletin         | Liaisons hydrogène                                 | Arg A :40<br>Phe A :185<br>Glu A :183 |
|                    | Liaison Pi-sulfur                                  | Cys A :85                             |
|                    | Interaction Pi-alkyl                               | Cys A :85                             |

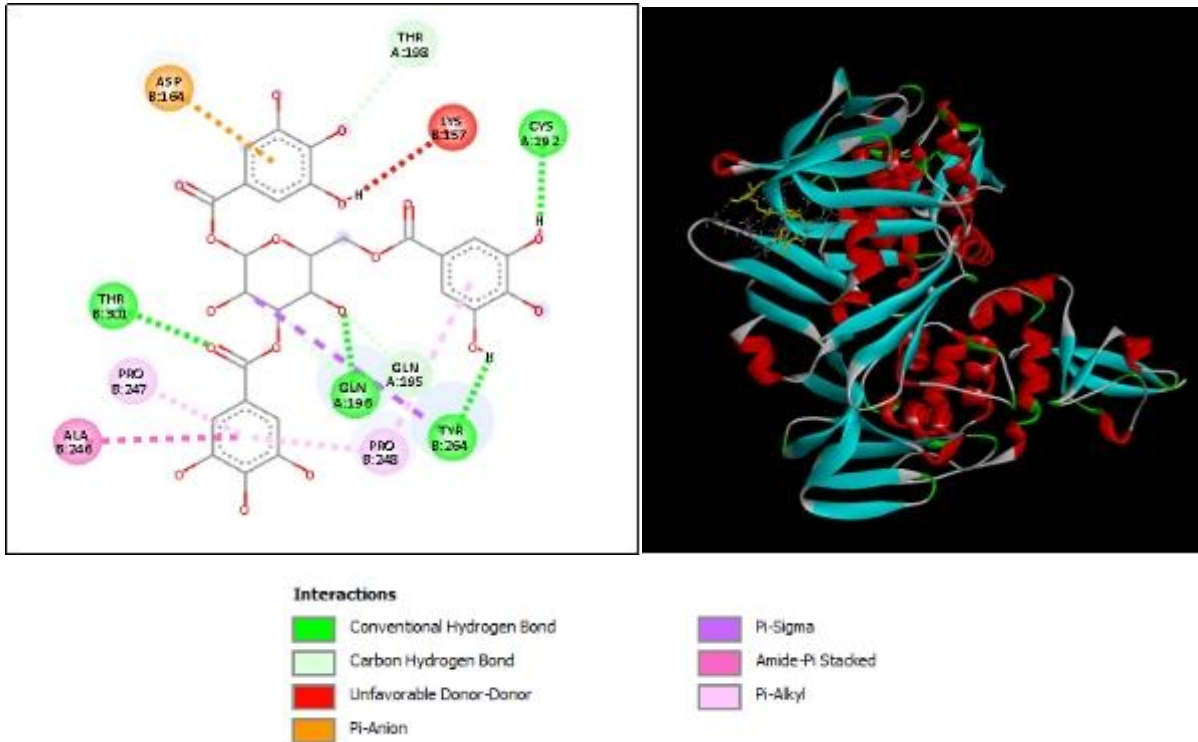
## 2.2. Interactions moléculaires avec PLpro

### 2.2.1. Interactions PLpro-TGG

Le ligand TGG présente la meilleure affinité avec la protéine PLpro, avec une énergie de liaison  $\Delta G$  de -10.3 kcal/mol. La visualisation de la structure 3D (figure 25) confirme la stabilisation du complexe, le ligand s'étendant largement à travers la poche catalytique, par l'intermédiaire des liaisons :

- Hydrogène avec Cys A :192, Tyr B :264, Gln A :196 et Thr B :301
- Carbones hydrogènes avec Gln A :195 et Thr A :198
- Pi-Anion avec Asp B :164
- Pi-Sigma avec Tyr B :264
- PI-Alkyl avec les résidus Pro B :247 et Pro B :248

- Amide-Pi-Stacked avec Ala B :246

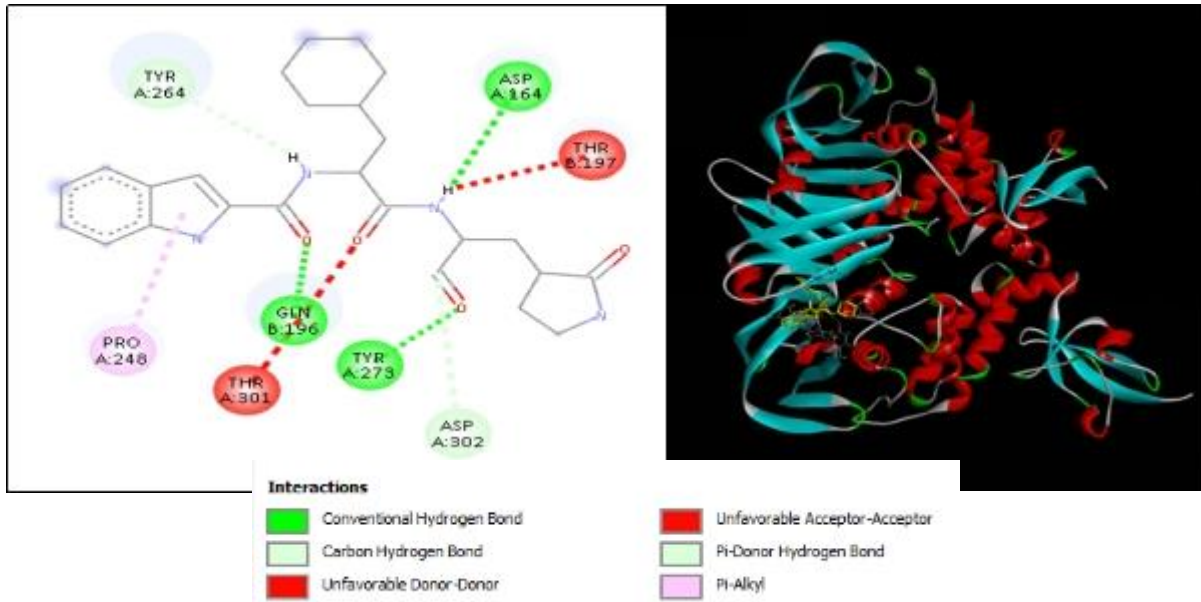


**Figure 25** : Représentation des interactions entre TGG et la protéine PLpro

### 2.2.2. Interactions PLpro-Bofutrelvir

Le ligand Bofutrelvir affiche une forte affinité avec la protéine PLpro, avec un score  $\Delta G$  de -9.7 kcal/mol. La visualisation de la structure en 3D (figure 26) montre que le ligand est bien intégré dans la poche, confirmant une forte affinité. Bofutrelvir établit de nombreuses liaisons:

- Hydrogène avec les résidus Asp A :164, Gln B :196 et Tyr A :273
- Carbone hydrogène et Pi-Donor hydrogène avec Asp A :302 et Tyr A :264
- Une interaction hydrophobe de type Pi-Alkyl avec Pro A :248

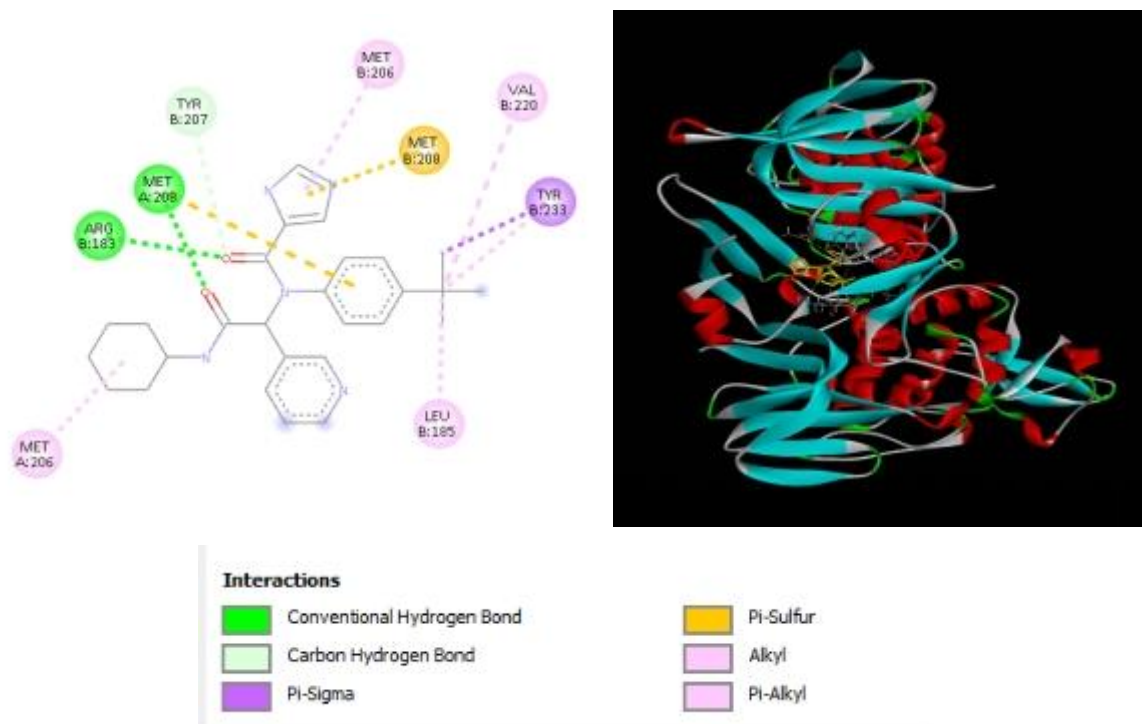


**Figure 26 :** Représentation des interactions entre Bofutrelvir et la protéine PLpro

### 2.2.3. Interactions PLpro-X77

Le ligand X77 montre une bonne interaction avec la protéine PLpro, avec une énergie  $\Delta G$  de -9.1 kcal/mol. En conformation 3D (figure 27), le ligand X77 s'adapte étroitement à la géométrie de la poche active, s'y insérant en profondeur tout en optimisant les interactions moléculaires essentielles. Il forme des liaisons :

- Hydrogènes avec Met A :208 et Arg B :183
- Carbone hydrogène avec Tyr B :207
- Hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus : Met B :206, Val B:220, Leu B:185, Tyr B:233 et Met A:206
- Pi-Sigma avec Tyr B :233
- Pi-Sulfur Met B :208.

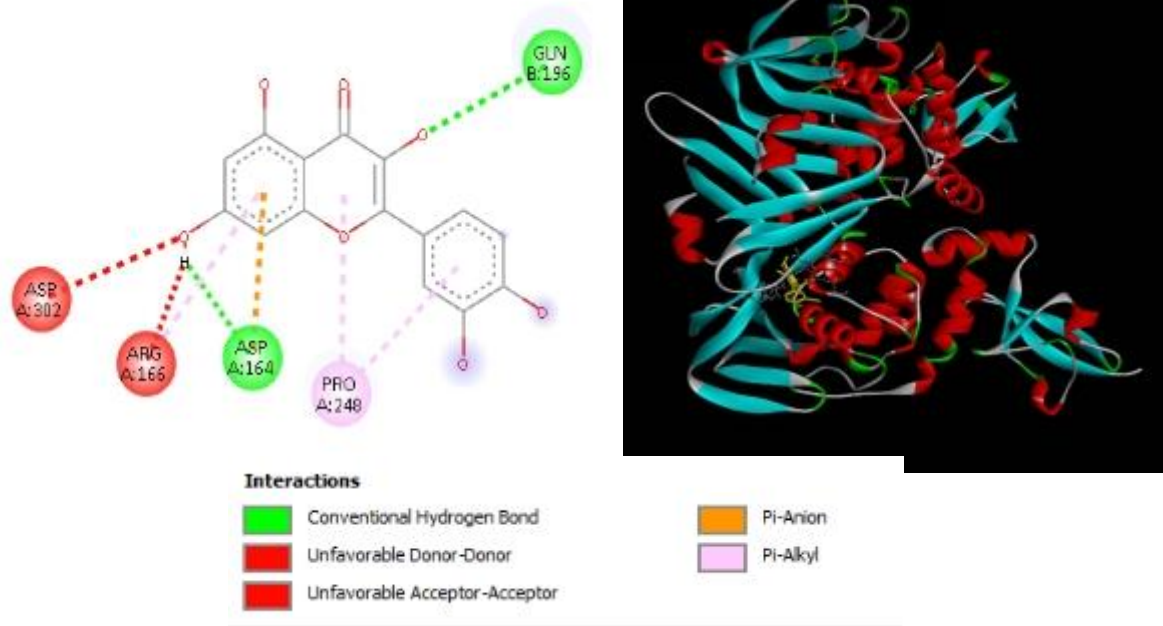


**Figure 27 :** Représentation des interactions entre X77 et la protéine PLpro

#### 2.2.4. Interactions PLpro-Quercétine

La quercétine se lie à la protéine PLpro avec un score de liaison de -8.9 kcal/mol. Sa structure rigide facilite l'engagement avec plusieurs résidus polaires et aromatiques. Ce ligand montre des interactions multiples avec (figure 28) :

- Asp A :164 et Gln B :196 par des liaisons hydrogènes
- PRO A :248 et Arg A :166 par des interactions de type Pi-Alkyl
- Asp A :164 par liaison électrostatique de type Pi-Anion



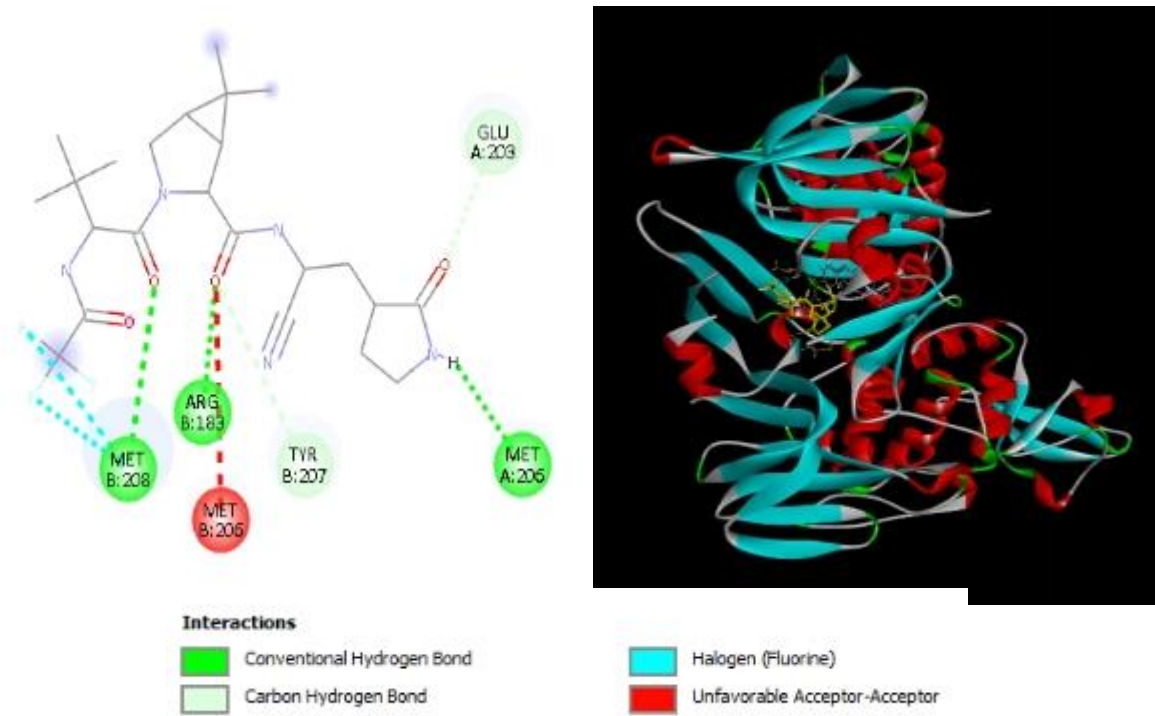
**Figure 28 :** Représentation des interactions entre Quercétine et la protéine PLpro.

### 2.2.5. Interactions PLpro-Nirmatrelvir

Le ligand Nirmatrelvir présente un score de liaison égale -8.6 kcal/mol cela montre que ce composé est stable dans le site actif à travers 8 résidus d'acides aminés (figure 29) :

- Des liaisons hydrogène avec Met B :208, MetA :206 et Arg B :183.
- Des liaisons carbones hydrogènes avec Glu A :203 et Tyr B : 207
- Des liaisons électrostatiques de type Halogen avec Met B :208

Le complexe formé semble bien ancré au centre actif, confirmant une bonne affinité structurale.

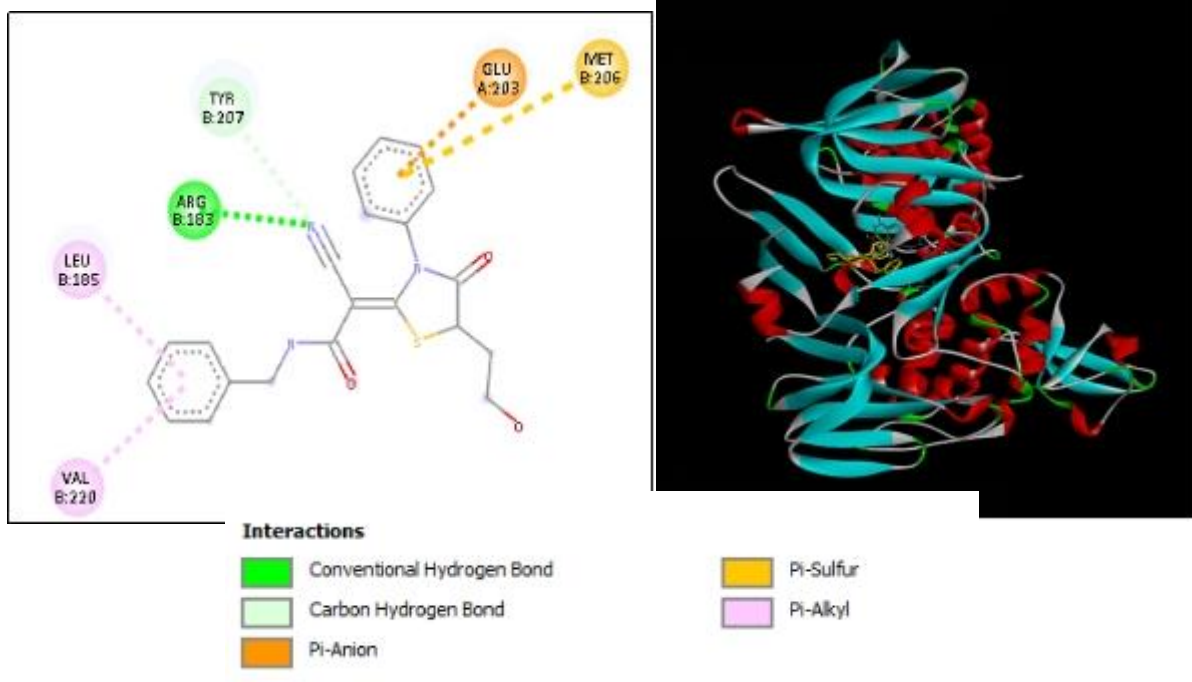


**Figure 29** : Représentation des interactions entre Nirmatrelvir et la protéine PLpro

### 2.2.6. Interactions PLpro- F3077-0136

Le composé F3077-0136 présente un score de liaison égale -8.6 kcal/mol, similaire à celui du nirmatrelvir. La représentation en 3D (figure 30) montre que le ligand est bien orienté dans le site actif et établit des liaisons :

- Hydrogène avec Arg B :183.
- Carbone hydrogène avec Tyr B :207
- Pi-Sulfur avec Met B :206
- Une interaction électrostatique de type Pi-Anion avec Glu A : 203
- Pi-Alkyl avec les résidus Leu B :185 et ValB :220 renforcent la stabilité.

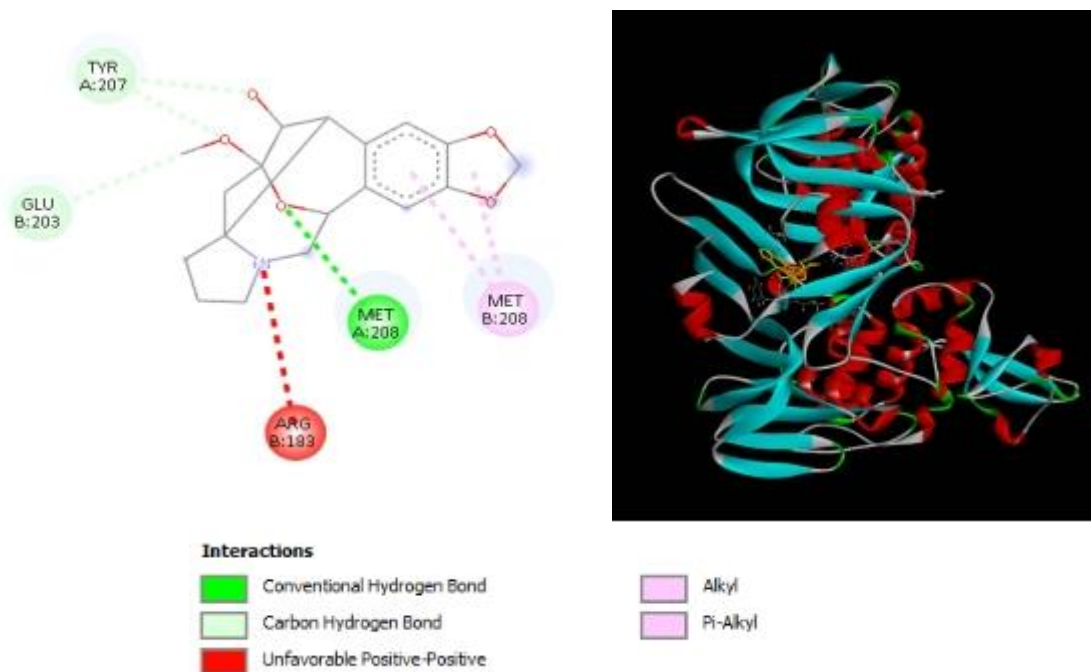


**Figure 30 :** Représentation des interactions entre F3077-0136 et la protéine PLpro

### 2.2.7. Interactions PLpro-Drupacine

Le ligand drupacine interagit avec une énergie  $\Delta G$  de -8.4 kcal/mol. Sa position au sein du site actif (figure 31) suggère un bon potentiel d'inhibition. Il forme :

- Une liaison hydrogène avec Met A:208
- Des liaisons carbonées hydrogènes avec Tyr A:207 et GluB:203.
- Des contacts hydrophobes supplémentaires de type Alkyl et Pi-Alkyl sont établis avec Met B:208.

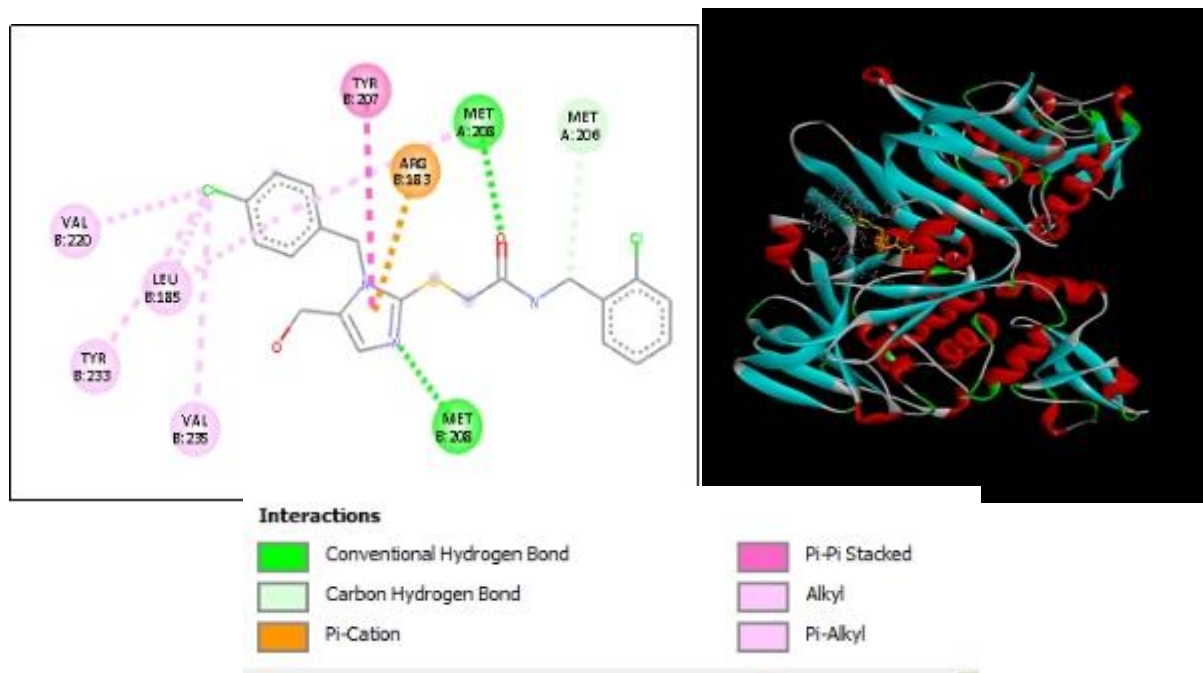


**Figure 31** : Représentation des interactions entre Drupacine et la protéine PLpro

### 2.2.8. Interactions PLpro- F2883-0639

Le composé F2883-0639 montre une affinité modérée ( $\Delta G = -8.0$  kcal/mol) en comparaison avec les ligands décrits plus haut. Ce ligand montre une insertion profonde dans la cavité catalytique à travers des liaisons (figure 32) :

- Hydrogène avec Met A:208 et Met B:208
- Carbone hydrogène avec Met A:206
- Hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus Val B:220, Leu B:185, Tyr B:233 Met A:208 et Val B:235.
- Pi-Stacked avec Tyr B:207
- Électrostatique de type Pi-Cation avec Arg B:183

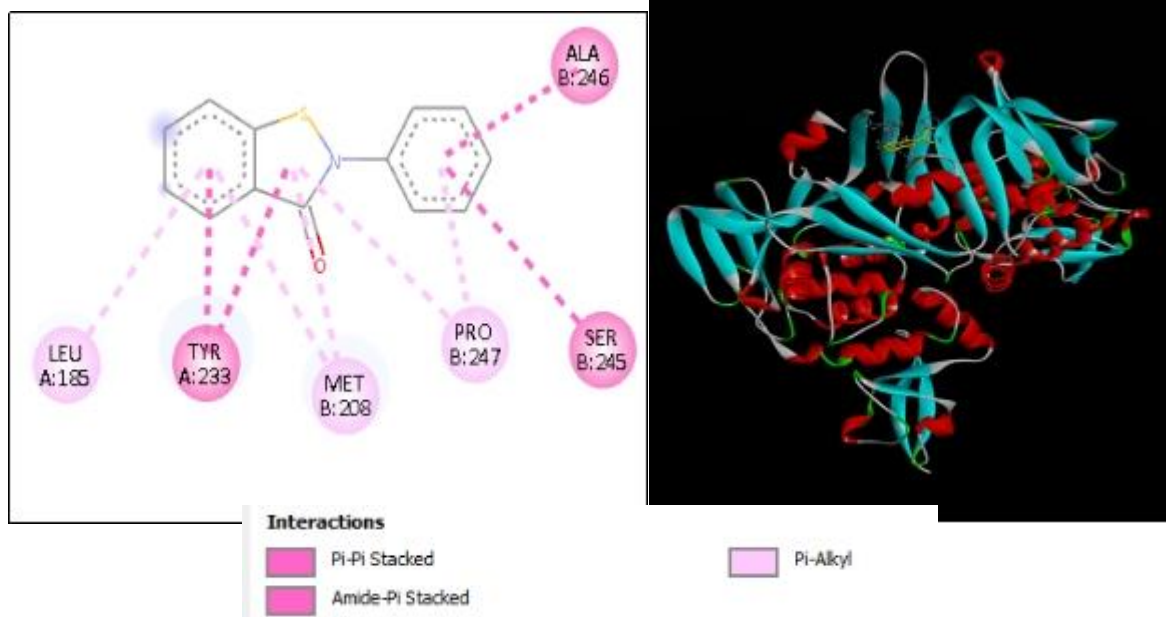


**Figure 32 :** Représentation des interactions entre F2883-0639 et la protéine PLpro

### 2.2.9. Interactions PLpro-Ebsulfur

Le ligand Ebsulfur présente un score de liaison de -7.8 kcal/mol. En visualisation 3D (figure 33), Ebsulfur est bien inséré dans le site actif de la PLpro, avec plusieurs liaisons hydrophobes de type :

- Pi-Alkyl avec Leu A:185, Met B:208 et Pro B:247
- Pi-Pi Stacked et Amide-Pi Stacked avec les résidus Ala B:246, Ser B:245 et Tyr A:233

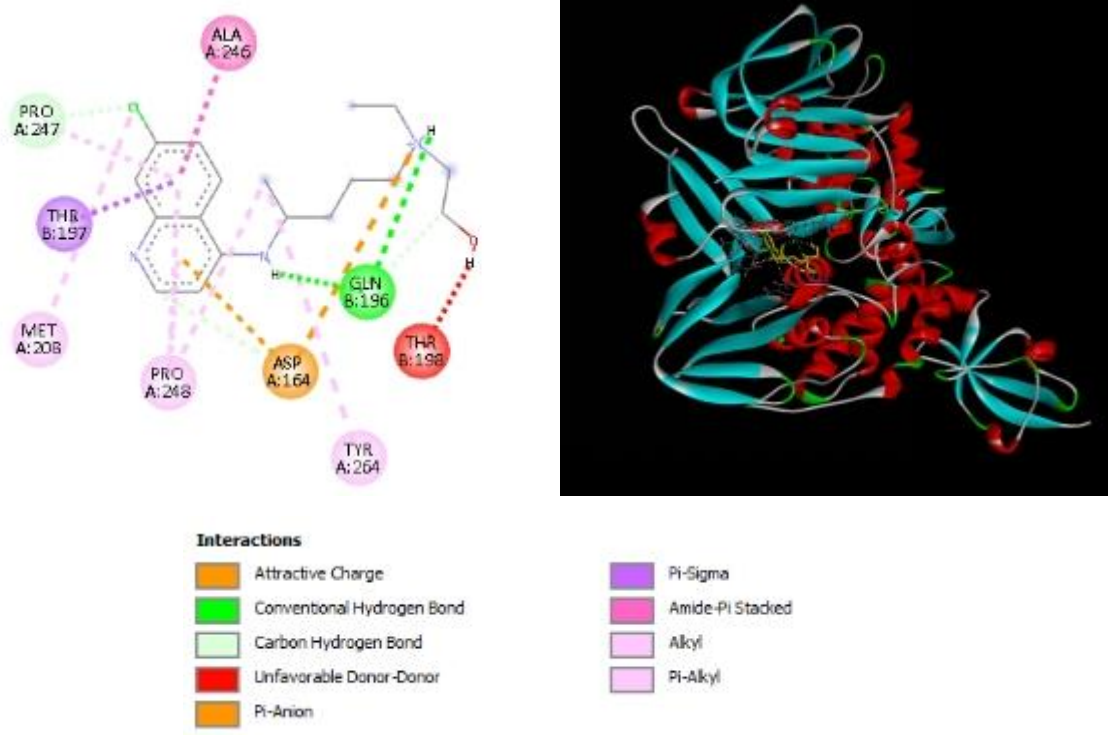


**Figure 33** : Représentation des interactions entre Ebsulfur et la protéine PLpro

### 2.2.10. Interactions PLpro-Hydroxychloroquine

L'hydroxychloroquine présente une affinité plus faible, avec un  $\Delta G$  de -7.6 kcal/mol. En visualisation 3D, ce ligand est bien positionné dans la poche active, montrant un ancrage correct au site à travers un grand nombre d'interactions qui sont (figure 34) :

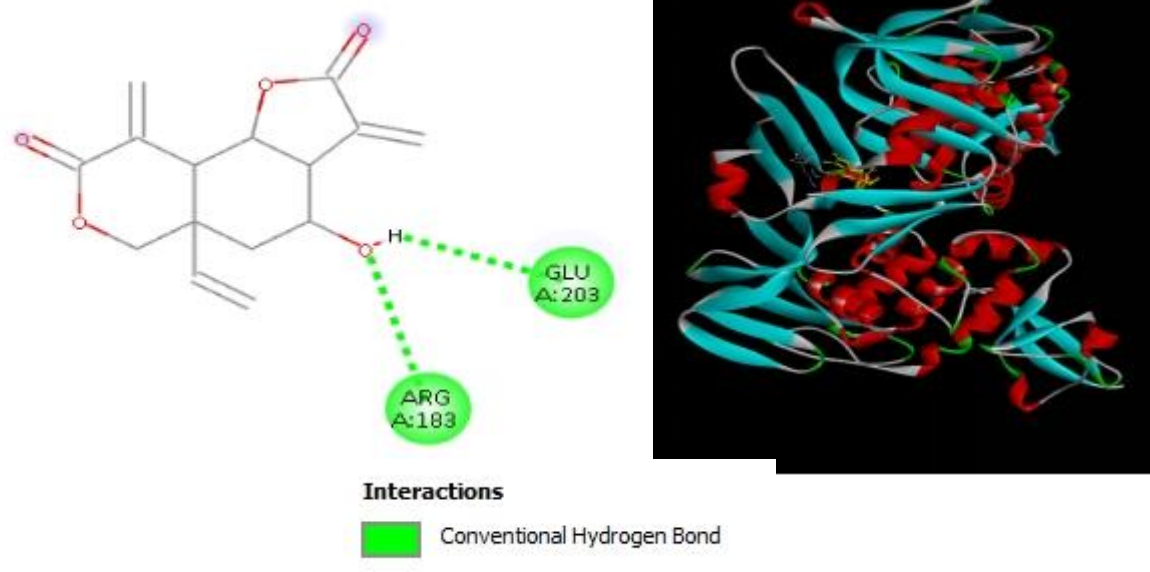
- Des liaisons hydrogène avec Gln B:196
- Des liaisons carbonées hydrogènes avec Gln B:196, Asp A:164 et Pro A:247
- Des interactions Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus Tyr A:264, Pro A:248, Met B:208 et Pro A:247
- Des liaisons électrostatique de type attractive charge et Pi-Anion avec le résidu Asp A:164
- Liaison Pi-Sigma avec Thr B:197
- Liaison Amide Pi-Stacked avec Ala A:246



**Figure 34 :** Représentation des interactions entre Hydroxychloroquine et la protéine PLpro

### 2.2.11. Interactions PLpro-Vernolepin

Le composé vernolepin affiche une énergie de liaison  $\Delta G$  de -7.4 kcal/mol. Le ligand adopte une conformation plane, bien positionnée au cœur du site catalytique (figure 35). Les interactions observées suggèrent une complémentarité géométrique modeste à travers des liaisons hydrogène avec Glu A:203 et Arg A:183.

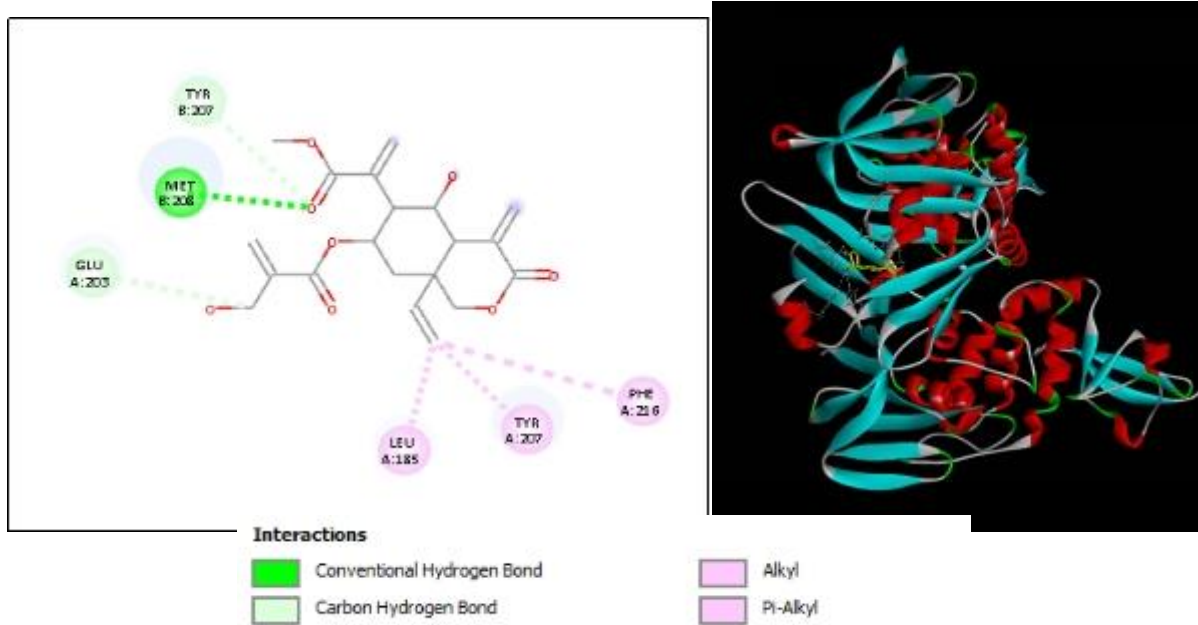


**Figure 35** : Représentation des interactions entre Vernolepin et la protéine PLpro

### 2.2.12. Interactions PLpro-Vernodalol

Le ligand vernodalol présente un score de liaison identique à celui du vernolepin ( $\Delta G = -7.4$  kcal/mol). L'agencement spatial du vernodalol indique une orientation favorable dans la poche enzymatique avec des liaisons (figure 36) :

- Hydrogène avec Met B:206,
- Carbones hydrogènes avec Tyr B:207 et Glu A:203,
- De type Alkyl et Pi-Alkyl avec les résidus Phe A:216, Tyr A:207 et Leu A:185

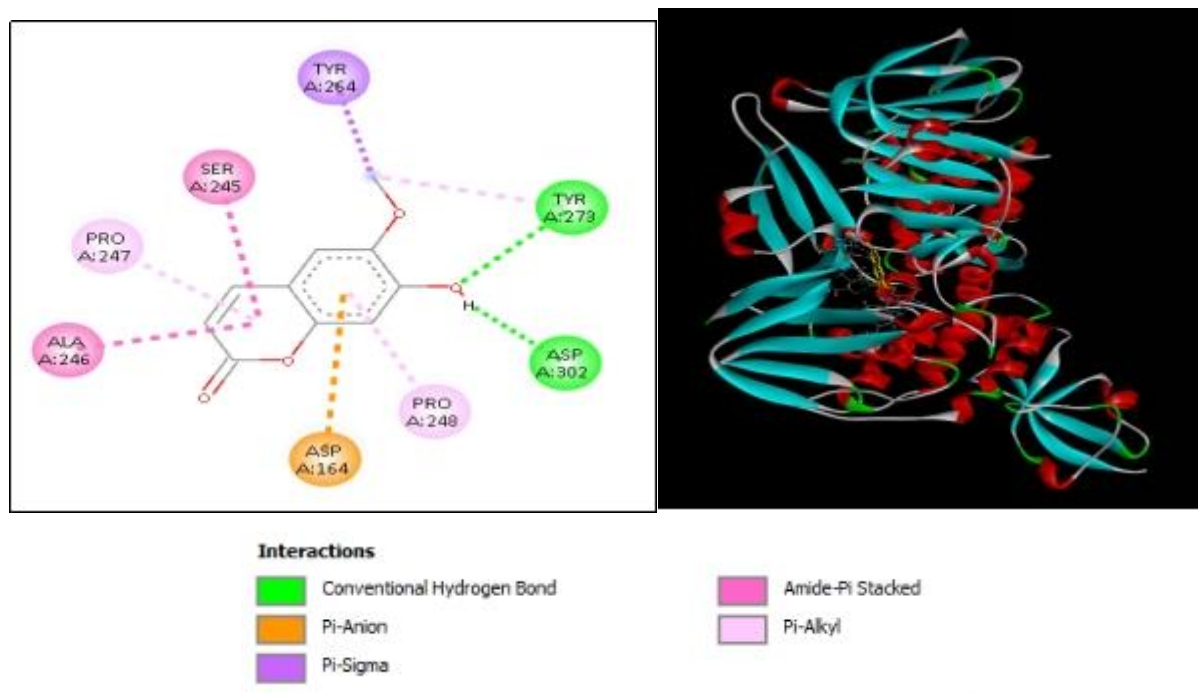


**Figure 36** : Représentation des interactions entre Vernodalol et la protéine PLpro

### 2.2.13. Interactions PLpro-scopoletin

Le scopoletin présente un score de liaison identique à celui du vernolepin et du vernodalol ( $\Delta G = -7.4$  kcal/mol) traduisant une interaction modérée. En visualisation 3D le ligand s'insère de façon relativement stable mais moins enfouie que les autres inhibiteurs avec un plus faible  $\Delta G$ . Il interagit avec plusieurs résidus d'acides aminés à travers (figure 37) :

- Des liaisons hydrogène avec Tyr A:273 et Asp A:302 .
- Des interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl avec Pro A:247 et Pro A:248 .
- Des interaction Pi-Sigma avec Tyr A:264 .
- Des liaisons Amide Pi-Syacked avec Ser A:245 et Ala A:246 .
- Et une liaison électrostatique de type Pi-Anion avec le résidu Asp A:164 .



**Figure 37** : Représentation des interactions entre Scopoletin et la protéine PLpro.

L'analyse des interactions entre les différents ligands et la protéase PLpro est regroupée dans le tableau 08, mettant en évidence une grande diversité d'interactions au sein du site actif de l'enzyme. La majorité des ligands forment des liaisons hydrogène, qui assurent un ancrage polaire essentiel et contribuent à la stabilisation du complexe ligand-protéine. Ces interactions sont souvent complétées par des liaisons carbone-hydrogène et des interactions hydrophobes, notamment de type alkyl et  $\pi$ -alkyl, qui renforcent l'affinité des ligands pour la cavité enzymatique par des forces de van der Waals. Plusieurs composés présentent également des interactions  $\pi$ -empilées ( $\pi$ - $\pi$  stacked,  $\pi$ -sigma, amide- $\pi$ ), apportant une stabilisation complémentaire *via* des interactions aromatiques spécifiques. Certaines molécules interagissent également par des liaisons électrostatiques, suggérant une implication possible des charges locales dans l'ancrage moléculaire. Toutefois, des interactions défavorables, telles que les contacts Donor-Donor ou Acceptor-Acceptor, ont été observées pour quelques ligands, ce qui pourrait limiter leur efficacité inhibitrice. La richesse et la complexité des profils d'interaction varient considérablement selon les ligands, et ceux présentant une combinaison d'interactions polaires, hydrophobes et aromatiques apparaissent comme les plus prometteurs pour une inhibition efficace de PLpro.

Tableau 8 : Analyse des interactions PLpro–ligand

| Ligand      | Type d'interaction                                 | Acides aminés                                    |
|-------------|--|--|
| TGG         | Liaisons hydrogène                                 | Tyr B:264<br>Gln A:196<br>Thr B:301<br>Cys A:192 |
|             | Liaisons carbone hydrogène                         | Gln A:195<br>Thr A:198                           |
|             | Interactions Pi-Alkyl                              | Pro B:248<br>Pro B:247                           |
|             | Interaction Amide Pi-Stacked                       | Ala B:246  |
|             | Unfavorable Donor-Donor                            | Lys B:157  |
|             | Interaction Pi-Sigma                               | Tyr B:264  |
|             | Liaison Pi-Anion                                   | Asp B:164  |
| Bofutrelvir | Liaisons hydrogène                                 | AspA:164<br>Gln B:196<br>Tyr A:273               |
|             | Liaison carbone hydrogène                          | Tyr A:264<br>Asp A:302                           |
|             | Unfavorable (Donor-Donor/Acceptor-Acceptor)        | ThrB:197<br>ThrA:301                             |
|             | Interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl          | ProA:248   |
| X77         | Liaisons hydrogène                                 | MetA:208<br>ArgB:183                             |
|             | Liaison carbone hydrogène                          | TyrB:207   |
|             | Interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl | MetB:206<br>ValB:220<br>TyrB:233                 |

|              |  |                                     |
|--------------|--|-------------------------------------|
|              |  | LeuB:165<br>MetA:206                |
|              | Liaison Pi-Sigma                                   | TyrB:233                            |
|              | Pi-Sulfur  | MetB:208                            |
| Quecétine    | Liaisons hydrogène                                 | GlnB:196<br>AspA:164                |
|              | Interactions Pi-Alkyl                              | Pro A:248<br>ARG A ;166             |
|              | Unfavorable (Donor-Donor/Acceptor-Acceptor)        | ArgA:166<br>AspA:302                |
|              | Interactions électrostatique                       | AspA:164                            |
| Nirmatrelvir | Liaisons hydrogène                                 | Met B:208<br>Arg B:183<br>Met A:206 |
|              | Unfavorable Acceptor-Acceptor                      | Met B:206                           |
|              | Liaisons carbones ne hydrogène                     | Tyr B:207<br>Glu A:203              |
|              | Interactions électrostatique                       | Met B:208                           |
| F3077-0136   | Liaisons hydrogène                                 | Arg B:183                           |
|              | Liaisons carbone hydrogène                         | Tyr B:207                           |
|              | Interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl          | Leu B:185<br>Val B:220              |
|              | Interactions électrostatique                       | MetB:206                            |
|              | Pi-Sulfur  | Glu A:206                           |
| Drupacine    | Liaisons hydrogène                                 | Met A:208                           |
|              | Liaisons carbones hydrogène                        | Tyr A:207<br>Glu B:203              |
|              | Unfavorable Positive-Positive                      | Arg A:183                           |
|              | Interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl | Met B:208                           |

|  |   |   |
|--|---|---|
| F2883-0639                                   | Liaisons hydrogène                                | Met A:208<br>Met B:208  |
|  | Liaisons carbone hydrogène                        | Met A:206   |
|  | Interactions hydrophobes de type Alkylet Pi-Alkyl | Val B:220<br>Leu B:185<br>Tyr B:233<br>Val B:235<br>Met A:208 |
|  | Liaison Pi-Stacked                                | Tyr B:207   |
|  | Interactions électrostatique                      | Arg B:183   |
|  | Ebsulfur  | interactions Pi-Alkyl   |
| Interactio Pi-Pi Stacked et Amide Pi-Stacked |   | AlaA:246<br>SerB:245<br>Tyr A:233                             |
| Hydroxychloroquine                           | Liaisons hydrogène                                | Gln B:196   |
|  | Interactions Alkyl et Pi-Alkyl                    | Met A:208<br>Pro A:248<br>Tyr A:264<br>Pro A:247              |
|  | Liaisons carbone hydrogène                        | Gln B:196<br>Asp A:164<br>Pro A:247                           |
|  | Unfavorable Donor-Donor                           | Thr B:198   |
|  | Liaison Pi-Sigma                                  | Thr B:197   |
|  | Liaison Amide Pi-Syacked                          | Ala A:246   |
|  | Interactions électrostatique                      | Asp A:164   |
|  | Vernolepin  | Liaisons hydrogène  |
| Vernodalol                                   |   | Liaisons hydrogène  |

|            |  |                                     |
|------------|--|-------------------------------------|
|            | Liaisons carbone hydrogène                         | Tyr B:207<br>Glu A:203              |
|            | Interactions hydrophobes de type Alkyl et Pi-Alkyl | Phe A:216<br>Tyr A:207<br>Leu A:185 |
| Scopoletin | Liaisons hydrogène                                 | Tyr A:273<br>Asp A:302              |
|            | Interactions hydrophobes de type Pi-Alkyl          | Pro A:247<br>Pro A:248              |
|            | Amide Pi-Syacked                                   | Ser A:245<br>Ala A:246              |
|            | Interaction Pi-Sigma                               | Tyr A:264                           |
|            | Interactions électrostatique                       | Asp A:164                           |

### 2.3. Analyse des résidus d'acides aminés impliqués dans la fixation des ligands aux sites catalytiques

L'analyse des résidus d'acides aminés impliqués dans les interactions protéine-ligand (tableau 09) révèle plusieurs résidus fréquemment sollicités au sein des sites actifs de Mpro et PLpro. Au niveau de la protéine Mpro, le résidu Glu A :166 ressort comme un point d'ancrage majeur, impliqué dans des interactions hydrogène, carbone hydrogène et électrostatiques avec plus de cinq ligands (Quercétine, Nirmatrelvir, F2883-0639, Bofutrelvir et Ebsulfur), Ce résidu est déjà connu (Esler et al., 2025) pour sa position stratégique à l'entrée du site catalytique, contribuant à la stabilisation des ligands dans la poche active.

De même, nous remarquons que les résidus His A:163 et Asn A:142 participent à la reconnaissance spécifique des inhibiteurs par des liaisons hydrogène ou de type carbone hydrogène, renforçant l'importance de la région centrale de la poche catalytique.

Les résidus Cys A :145 et His A :41 du site catalytique de Mpro, est également ciblé dans plusieurs complexes via des interactions hydrogène et  $\pi$ -soufre, ce qui souligne sa pertinence fonctionnelle dans le mécanisme d'inhibition.

Ces données confirment que la majorité des ligands ayant l'affinité la plus importante avec la protéine Mpro (Nirmatrelvir, Bofutrelvir et Quercétine) interagissent directement ou indirectement avec ces résidus clés pour inhiber son activité enzymatique.

Concernant la protéine PLpro, nous remarquons que les résidus Asp A/B :164, GlnA/B :196 et Tyr A/B :207 sont particulièrement récurrents. Leur implication dans des liaisons hydrogène, carbone hydrogène et interactions hydrophobes souligne la diversité interactionnelle de PLpro.

Nous remarquons également que le résidu Arg A/B :183, partagé par les deux enzymes est impliqué dans des interactions hydrogène et électrostatiques avec plus de 4 ligands, ce qui suggère une importance structurale commune aux les deux protéines dans la reconnaissance des ligands.

De même, les résidus Met A :165 (Mpro) et Met B :208 (PLpro), ainsi que Met A :49, Met A :206, Pro A/B :248, Leu A/B :141, Leu A :165, Leu :A 185 et Pro A :168, jouent un rôle essentiel dans la stabilisation des complexes ligand–protéine par des interactions hydrophobes, souvent de type alkyl ou  $\pi$ -alkyl, favorisant une insertion optimale des ligands dans la cavité enzymatique, en plus des liaisons hydrogènes.

En somme, les résidus les plus fréquemment ciblés sont : Glu A :166, His A :163, Cys A :145, His A :41, Asn A :142 pour la protéine Mpro, et Asp A/B :164, Gln B :196, Tyr A/B :207, Arg A/B :183 pour la protéine PLpro. Ces acides aminés définissent un profil interactionnel optimal pour chaque protéase. Ces résultats permettent de proposer une stratégie de design rationnel de ligands, fondée sur l'ancrage de pharmacophores capables d'exploiter ces interactions clés pour une inhibition sélective et efficace.

**Tableau 9** : Résidus d'acides aminés récurrents dans les interactions, avec leur position

| <b>Résidu (Chaîne : Position)</b> | <b>Protéine</b> | <b>Types d'interactions observées</b>              | <b>Les ligands concernés</b>   |
|-----------------------------------|-----------------|--|--|
| Glu A:166                         | Mpro            | Hydrogène,<br>carbone hydrogène<br>électrostatique | Quercétine,<br>Nirmatrelvir,<br>F2883-0639,<br>Bofutrelvir<br>et Ebsulfur  |
| His A:163                         | Mpro            | Hydrogène  | Bofutrelvir,<br>F2883-0639,<br>Nirmatrelvir,<br>Hydroxychloroquine et<br>Quercétine  |
| Met A:165 / MetB:208              | Mpro / PLpro    | Hydrophobe, $\pi$ -soufre                          | TGG,<br>Bofutrelvir,<br>Quercétine,<br>X77, F3077-0136,<br>F2883-0639,<br>Vernodalol,<br>Ebsulfur et<br>Hydroxychloroquine |
| His A:41                          | Mpro            | Hydrogène, Hydrophobe                              | TGG,<br>Nirmatrelvir,<br>Quercétine,<br>F3077-0136 et<br>Hydroxychloroquine  |
| Gln A/B:189 / Gln B:196           | Mpro / PLpro    | Hydrogène  | Nirmatrelvir,<br>Drupacine,<br>Hydroxychloroquine,<br>Vernodalol,  |

|                         |              |   |  |
|-------------------------|--------------|---|--|
|                         |              |   | Bofutrelvir et Quercétine.   |
| Asn A:142               | Mpro         | Hydrogène, carbone hydrogène            | TGG, Bofutrelvir, Drupacine, F3077-0136, X77 et Vernodalol   |
| Cys A:145               | Mpro         | $\pi$ -soufre, hydrogène                | Hydroxychloroquine, TGG, F3077-0136, F2883-0639 et Ebsulfur  |
| Asp A/B:164             | PLpro        | Hydrogène, électrostatique              | TGG, Bofutrelvir, Quercétine, Hydroxychloroquine, Scopoletin   |
| Tyr A/B:207 / Tyr A:264 | PLpro        | Hydrogène, carbone hydrogène hydrophobe | Bofutrelvir, X77, Nirmatrelvir, F3077-0136, Drupacine, F2883-0639, Hydroxychloroquine, Scopoletin, Et Vernodalol |
| Arg A/B:183 / Arg A:188 | Mpro / PLpro | Hydrogène, électrostatique              | TGG, Quercétine X77, Nirmatrelvir, F3077-0136 Drupacine,   |

|                         |              |            |  |
|-------------------------|--------------|------------|--|
|                         |              |            | F2883-0639,<br>Vernolepin.   |
| Met A:49 / Met A:206    | Mpro / PLpro | Hydrophobe | Nirmatrelvir,<br>Bofutrelvir,<br>X77,<br>F2883-0639,<br>Hydroxychloroquine               |
| Pro A/B:248 / Pro A:168 | Mpro / PLpro | Hydrophobe | Nirmatrelvir,<br>TGG,<br>Bofutrelvir, Quercétine,<br>Hydroxychloroquine<br>et Scopoletin |
| Leu A/B:141 / 185 / 165 | Mpro / PLpro | Hydrophobe | X77, F2883-0639,<br>Hydroxychloroquine,<br>F30770136,<br>Ebsulfur<br>et Vernodalol       |

### 3. Évaluation des propriétés pharmacologiques des ligands

Pour être utilisé en tant que médicament, une molécule doit posséder une activité élevée envers la cible, en plus des propriétés ADMET compatibles avec une application biologique. De ce fait, nous avons évalué les propriétés pharmacocinétique (ADME) des treize ligands étudiés par le serveur SwissADME et ADMETLab en vue de déterminer le potentiel pharmacologique de chacun d'eux selon la règle des cinq de Lipinski. Le radar de biodisponibilité permet d'avoir une idée précoce sur le « drug-likeness » des structures étudiées en prenant en compte six propriétés physicochimiques respectivement qui sont :

- Lipophile :  $-0.7 < XLOGP3 < +5$
- Polarité :  $20 \text{ \AA} < TPSA < 130 \text{ \AA}$
- Insolubilité :  $-6 < \text{Log S} < 0$
- Instauration :  $0.25 < \text{Fraction Csp3} < 1$
- Flexibilité :  $0 < \text{nombre de liaisons rotatoires} < 9$

● Absorption Gastro-intestinal

Cette schématisation de « drug-likeness » entoure une zone colorée représentative du profil physico-chimique optimal et précise graphiquement les propriétés qui se placent en dehors de cette zone.

Les résultats de ces critères pharmacocinétiques sont regroupés sur les tableaux 10 et 11.

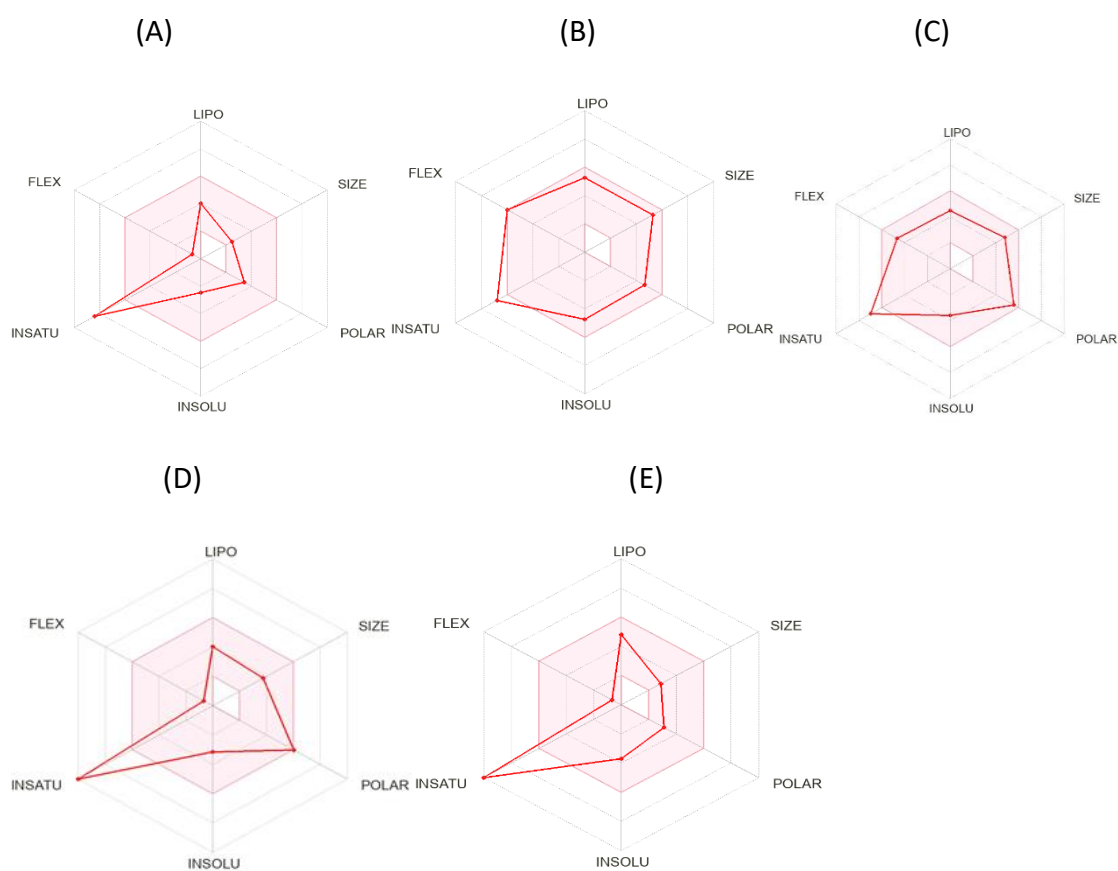
**Tableau 10** : Profil des ligands obtenus par le serveur swissADME

| Ligand              | Lipophilie (XLOGP3) | Flexibilité (rotatable bonds) | Polarité (Å) | Insolubilité LogS (ESOL) | Absorption Gastro-intestinale | Instauration (Fraction Csp3) |
|---------------------|---------------------|-------------------------------|--------------|--------------------------|-------------------------------|------------------------------|
| Quercétine          | 1.54                | 1                             | 131.36       | -3.16                    | Haut                          | 0.00                         |
| Hydroxy-chloroquine | 3.58                | 9                             | 48.39        | -3.91                    | Haut                          | 0.5                          |
| Drupacine           | 0.78                | 1                             | 60.39        | -2.52                    | Haut                          | 0.67                         |
| Vernolepin          | 0.31                | 1                             | 72.83        | -1.62                    | Haut                          | 0.47                         |
| Vernodalol          | 1.17                | 8                             | 119.36       | -2.48                    | Haut                          | 0.45                         |
| Scopoletin          | 1.53                | 1                             | 59.67        | -2.49                    | Haut                          | 0.10                         |
| F3077-0136          | 2.35                | 7                             | 118.73       | -3.62                    | Haut                          | 0.19                         |
| F2883-0639          | 3.70                | 9                             | 92.45        | -4.73                    | Haut                          | 0.2                          |
| Ebsulfur            | 2.91                | 1                             | 50.24        | -3.71                    | Haut                          | 0.00                         |

**Tableau 11** : Profil des ligands obtenus par le serveur ADMETlab

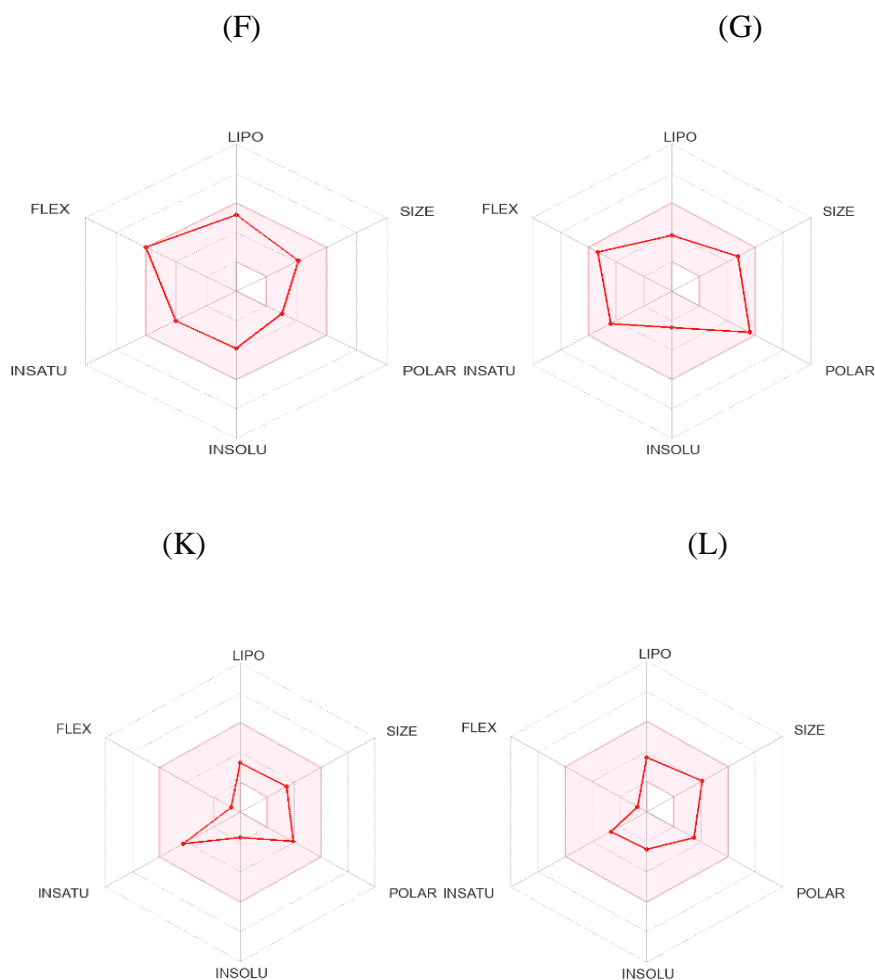
| Ligand       | Lipophilie Log P | Flexibilité | Polarité (Å) | Insolubilité LogS | Absorption Gastro-intestinale |
|--------------|------------------|-------------|--------------|-------------------|-------------------------------|
| Bofutrelvir  | 2.89             | 0.44        | 120.16       | -4.04             | Haut                          |
| X77          | 3.81             | 0.36        | 90.98        | -4.72             | Haut                          |
| TGG          | 0.36             | 0.37        | 310.66       | -2.17             | Haut                          |
| Nirmatrelvir | 1.49             | 0.64        | 131.4        | -2.77             | Haut                          |

L'analyse des radars SwissADME du premier groupe de ligands Ebsulfur, Scopoletin, Quercétine, F2883-0639 et F3077-0136 (figure 38) montre que ces composés respectent globalement les règles de Lipinski, notamment en ce qui concerne la taille, la lipophilie (log P) et la polarité (TPSA). Toutefois, malgré cette conformité, leur biodisponibilité orale semble compromise, en grande partie à cause d'un faible taux d'instauration observé.



**Figure 38** : Radar de biodisponibilité d'Scopoletin (A), F2883-0639 (B), F3077-0136 (C), Quercétine (D) et Ebsulfur (E)

Le second groupe de ligands (figure 39) hydroxychloroquine, Vernodalol, Vernolepin et Drupacine présente des profils pharmacocinétiques beaucoup plus favorables. Leurs radars SwissADME indiquent une maîtrise optimale des paramètres clés tels que la lipophilie, la polarité, la flexibilité et la taille moléculaire.



**Figure 39 :** Radar de biodisponibilité d'hydroxychloroquine (F), Vernodalol (G), Vernolepin (K) et Drupacine (L)

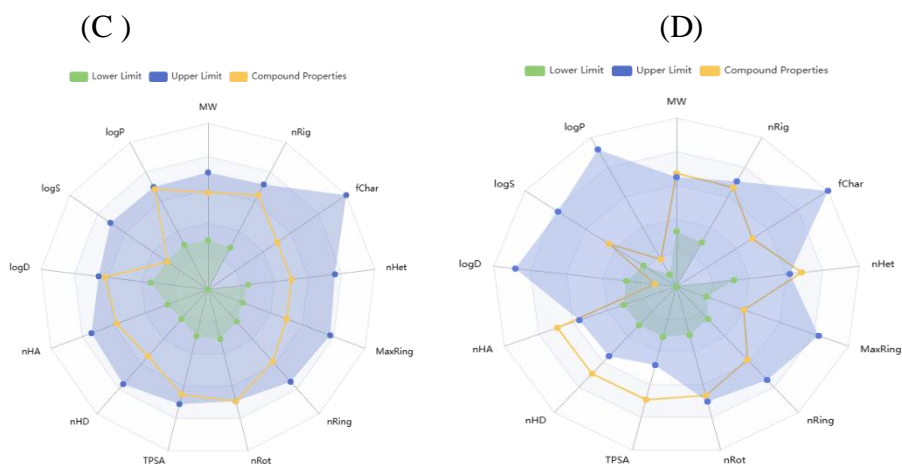
Le Nirmatrelvir et le X77 se démarquent par un radar compact et centralisé, traduisant une maîtrise équilibrée des paramètres clés : log P, solubilité (log S), surface polaire (TPSA), flexibilité et poids moléculaire (figure 40) Ce profil optimal soutient une excellente biodisponibilité orale et une distribution efficace, en accord avec les résultats observés cliniquement pour Nirmatrelvir, et positionne X77 comme un candidat antiviral très prometteur



**Figure 40 :** Diagramme radar des propriétés prédictives de X77 (A) et Nirmatrelvir (B) obtenu via ADMETlab 3

Bofutrelvir présente un profil physicochimique globalement équilibré (figure 41 C) avec des paramètres tels que le log P, le TPSA et le pKa situés dans des plages favorables, bien qu'une légère déviation soit notée sur certains axes, pouvant affecter sa perméabilité ou solubilité.

En revanche, TGG (figure 41 D) affiche un radar plus déséquilibré, avec une solubilité et une polarité en dehors des valeurs idéales, ce qui suggère une biodisponibilité orale plus faible. Ces deux composés, bien qu'exploitables, gagneraient à être optimisés pour améliorer leur absorption systémique.



**Figure 41 :** Diagramme radar des propriétés prédictives de Bofutrelvir (C) et TGG (D) obtenu via ADMETlab 3.

#### 4. Discussion

L'ensemble des résultats obtenus par Docking moléculaire, analyses structurales et évaluation ADME met en évidence plusieurs ligands aux profils prometteurs comme inhibiteurs potentiels des protéases Mpro et PLpro du SARS-CoV-2. Parmi les treize composés testés, TGG se distingue par une excellente affinité pour les deux enzymes ( $\Delta G = -9,2$  kcal/mol pour Mpro et  $-10,3$  kcal/mol pour PLpro). Ces valeurs traduisent une interaction hautement favorable, confirmée par des visualisations 2D/3D montrant une occupation large et profonde de la poche catalytique, avec des liaisons hydrogène impliquant Cys A :145, Asp A :187, Met A :165 et Arg A :188 chez Mpro, et Tyr B :264, Gln B :196, Cys A :192 et Thr A :301 chez PLpro, ainsi que plusieurs interactions  $\pi$  et hydrophobes renforçant la stabilité du complexe.

Cependant, malgré ses performances structurales remarquables, TGG montre des limitations pharmacocinétiques : une faible lipophilie ( $\log P < 0,5$ ) et une polarité excessive ( $TPSA > 300 \text{ \AA}^2$ ), accompagnées d'une solubilité limitée. Ces paramètres suggèrent une biodisponibilité orale réduite, nécessitant une optimisation structurale pour améliorer ses propriétés d'absorption.

En comparaison, Nirmatrelvir, affiche une très bonne affinité pour Mpro ( $\Delta G = -9,1$  kcal/mol) et une interaction stable avec PLpro ( $\Delta G = -8,6$  kcal/mol), en plus d'un profil pharmacocinétique très favorable. Ses radars SwissADME montrent une maîtrise équilibrée des paramètres clés (logP, TPSA, solubilité, flexibilité), et ses interactions structurales incluent de multiples liaisons hydrogène avec Glu A :166, His A :163, Cys A :145, et des liaisons hydrophobes et électrostatiques dans les deux protéines, consolidant sa stabilité dans les poches catalytiques.

D'autres ligands comme le Bofutrelvir, F3077-0136, X77 ou la Quercétine présentent également des scores d'affinité compétitifs ( $\Delta G$  entre  $-7,6$  et  $-9,7$  kcal/mol) et des interactions riches dans les régions actives, incluant des résidus clés comme Asn A : 142, Met A :49, Met A :165 (Mpro) ou Asp164, Tyr A :207, Gln B :196 (PLpro). Leur performance pharmacocinétique reste variable. Bofutrelvir montre un bon équilibre général, tandis que X77, bien que très lipophile (logP = 3,81), souffre d'une solubilité modérée. F3077-0136 et Quercétine, malgré un bon ancrage structural, présentent une perméabilité ou biodisponibilité plus faible, souvent liées à leur rigidité ou à une polarité élevée.

À l'opposé, l'Hydroxy-chloroquine, Scopoletin ou Ebsulfur présentent des affinités faibles ( $\Delta G > -7,5$  kcal/mol), un nombre réduit d'interactions spécifiques et un ancrage périphérique au site catalytique, traduisant un potentiel inhibiteur limité. De plus, leurs radars SwissADME révèlent une faible insaturation et une solubilité réduite, expliquant leur biodisponibilité compromise malgré le respect global des règles de Lipinski.

L'analyse croisée des résidus impliqués confirme la pertinence de certains acides aminés comme Glu A :166, His A :163, Cys A :145 et Met A :165 chez Mpro, ainsi que Asp A/B :164, Tyr A/B :207, Gln B :196 et Arg A/B :183 chez PLpro. Ces résidus sont engagés dans des interactions hydrogène, hydrophobes ou électrostatiques dans plus de cinq complexes ligand-protéine, et constituent des cibles privilégiées pour un design rationnel d'inhibiteurs. Notamment, les résidus Met A :165/Met B :208, Pro A/B :248, Leu A/B :141/Leu A/B :185, et Met A :49 renforcent l'ancrage par des interactions hydrophobes, favorisant la stabilité conformationnelle.

Ainsi, en combinant les données d'affinité, d'interactions structurales et d'ADME, le TGG reste le meilleur inhibiteur potentiel en termes d'affinité pure, bien qu'un travail d'optimisation soit nécessaire pour en améliorer la biodisponibilité. Nirmatrelvir, quant à lui, conserve une excellente balance entre efficacité, stabilité et pharmacocinétique, confirmant son statut validé.

Enfin, des composés comme X77, Bofutrelvir, ou F3077-0136 constituent des alternatives crédibles à explorer pour des approches thérapeutiques ou des modifications chimiques ciblées.

# Conclusion

L'émergence du SARS-CoV-2, agent responsable de la pandémie de COVID-19, a mis en évidence la nécessité urgente de développer des stratégies thérapeutiques ciblées. Parmi les cibles moléculaires les plus étudiées figurent les protéases virales Mpro et PLpro, essentielles à la réplication et à la maturation du virus. Ce travail s'inscrit dans cette dynamique, en explorant de nouveaux inhibiteurs potentiels capables d'interférer avec ces enzymes clés, contribuant ainsi à l'effort de recherche mondial pour le développement d'antiviraux efficaces.

L'étude menée a permis d'évaluer, via des simulations de docking moléculaire assistées par Chimera et Discovery Studio, le potentiel inhibiteur de treize composés proposés par plusieurs études, vis-à-vis des protéases Mpro et PLpro. Les analyses ont mis en évidence des affinités de liaison variées ( $\Delta G$  de -6,7 à -10,3 kcal/mol), des ancrages précis dans les poches actives, et des interactions récurrentes avec des résidus catalytiques essentiels, tels que GLU A :166, CYS A :145 et MET A :165 pour Mpro, ou ASP A/B :164, GLN B :196 et TYR264 pour PLpro.

Le ligand TGG s'est distingué comme le composé affichant la meilleure affinité de liaison pour les deux cibles enzymatiques ( $\Delta G = -9,2$  kcal/mol avec Mpro et -10,3 kcal/mol avec PLpro). Il établit de nombreuses interactions spécifiques notamment hydrogène,  $\pi$ -sulfur et hydrophobes, avec les acides aminés clés des sites actifs, traduisant un excellent ancrage.

Toutefois, son profil pharmacocinétique défavorable (TPSA élevé, faible logP et mauvaise perméabilité gastro-intestinale) limite sa biodisponibilité orale, soulignant la nécessité d'une optimisation structurale. En parallèle, le Nirmatrelvir, molécule de référence, a confirmé sa pertinence thérapeutique en affichant une excellente affinité ( $\Delta G = -9,1$  kcal/mol avec Mpro et -8,6 kcal/mol avec PLpro), un positionnement stable, ainsi qu'un profil ADME favorable (bonne absorption, logP modéré, TPSA adéquat, respect des règles de Lipinski).

Des composés comme le Bofutrelvir, X77, F3077-0136, et la Quercétine ont également montré des interactions spécifiques intéressantes avec les résidus catalytiques, et des scores d'affinité compétitifs (entre -7,6 et -9,7 kcal/mol). Néanmoins, leurs propriétés pharmacocinétiques restent variables et nécessitent des validations expérimentales complémentaires.

En revanche, des molécules comme l'Ebsulfur, Hydroxychloroquine ou le Scopoletin ont présenté des affinités plus modestes et une interaction limitée avec les sites actifs, les positionnant comme inhibiteurs moins prometteurs dans ce contexte.

En conclusion, cette étude illustre la complémentarité des approches *in silico* pour la présélection de candidats antiviraux, en intégrant des critères structurels, énergétiques et

pharmacocinétiques. Elle souligne que l'identification de nouveaux inhibiteurs efficaces du SARS-CoV-2 nécessite de combiner à la fois une forte affinité de liaison, un bon ancrage au niveau des sites catalytiques, et un profil ADME optimisé, conditions essentielles à l'aboutissement de molécules thérapeutiques viables. Comme perspectives de recherche, il serait intéressant de confirmer ces résultats théoriques par des études expérimentales *in vitro* et *in vivo*.

# Références bibliographique

- Agarwal, A., & Steed, A. L. (2024). Advances in Understanding the Envelope Protein in Coronavirus Infection. *J. Immunological. Sci*, 8, 1-7.
- Agost-Beltrán, L., de la Hoz-Rodríguez, S., Bou-Iserte, L., Rodríguez, S., Fernández-de-la-Pradilla, A., & González, F. V. (2022). Advances in the development of SARS-CoV-2 Mpro inhibitors. *Molecules*, 27(8), 2523.
- Akula, R. K., El Kilani, H., Metzen, A., Röske, J., Zhang, K., Göhl, M., . . . Cooper, M. S. (2025). Structure-Based Optimization of Pyridone  $\alpha$ -Ketoamides as Inhibitors of the SARS-CoV-2 Main Protease. *Journal of Medicinal Chemistry*.
- Araf, Y., Akter, F., Tang, Y. d., Fatemi, R., Parvez, M. S. A., Zheng, C., & Hossain, M. G. (2022). Omicron variant of SARS-CoV-2: genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. *Journal of medical virology*, 94(5), 1825-1832.
- Arya, R., Kumari, S., Pandey, B., Mistry, H., Bihani, S. C., Das, A., . . . Kumar, M. (2021). Structural insights into SARS-CoV-2 proteins. *Journal of molecular biology*, 433(2), 166725.
- Ashour, H. M., Elkhatib, W. F., Rahman, M. M., & Elshabrawy, H. A. (2020). Insights into the recent 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) in light of past human coronavirus outbreaks. *Pathogens*, 9(3), 186.
- Bagdonas, M., Čerepenkaitė, K., Mickevičiūtė, A., Kananavičiūtė, R., Grybaitė, B., Anusevičius, K., . . . Mickevičius, V. (2023). Screening, synthesis and biochemical characterization of SARS-CoV-2 protease inhibitors. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(17), 13491.
- Bakchi, B., Krishna, A. D., Sreecharan, E., Ganesh, V. B. J., Niharika, M., Maharshi, S., . . . Shaik, A. B. (2022). An overview on applications of SwissADME web tool in the design and development of anticancer, antitubercular and antimicrobial agents: a medicinal chemist's perspective. *Journal of Molecular Structure*, 1259, 132712.

- Baroroh, U., Biotek, M., Muscifa, Z. S., Destiarani, W., Rohmatullah, F. G., & Yusuf, M. (2023). Molecular interaction analysis and visualization of protein-ligand docking using Biovia Discovery Studio Visualizer. *Indonesian Journal of Computational Biology (IJCB)*, 2(1), 22-30.
- Bekheit, M. S., Panda, S. S., & Girgis, A. S. (2023). Potential RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibitors as prospective drug candidates for SARS-CoV-2. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 252, 115292.
- Berman, H. M., & Burley, S. K. (2025). Protein Data Bank (PDB): Fifty-three years young and having a transformative impact on science and society. *Quarterly reviews of biophysics*, 58, e9.
- Bibi, S., Hasan, M. M., Wang, Y.-B., Papadakos, S. P., & Yu, H. (2022). Cordycepin as a promising inhibitor of SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp). *Current Medicinal Chemistry*, 29(1), 152-162.
- Birgand, G., Kerneis, S., & Lucet, J.-C. (2022). Modes de transmission du SARS-CoV-2: Que sait-on actuellement? *Médecine et Maladies Infectieuses Formation*, 1(1), 2-12.
- Bonny, V., Maillard, A., Mousseaux, C., Plaçais, L., & Richier, Q. (2020). COVID-19: physiopathologie d'une maladie à plusieurs visages. *La Revue de médecine interne*, 41(6), 375-389.
- Brugères, J., Leroy, É. M., Rosolen, S. G., Angot, J.-L., & Buisson, Y. (2021). De l'origine encore incertaine de la Covid-19 au risque d'un réservoir animal du SARS-Cov2 ou de ses variants dans le futur: une revue. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France*, 174(1), 117-136.
- Burley, S. K., Wu-Wu, A., Dutta, S., Ganesan, S., & Zheng, S. X. (2024). Impact of structural biology and the protein data bank on us fda new drug approvals of low molecular weight antineoplastic agents 2019–2023. *Oncogene*, 43(29), 2229-2243.
- Calleja, D. J., Lessene, G., & Komander, D. (2022). Inhibitors of sars-cov-2 plpro. *Frontiers in chemistry*, 10, 876212.

- CCSB-Scripps. (2024). AutoDock Vina. *GitHub*. Retrieved from <https://github.com/ccsb-scripps/AutoDock-Vina>
- Cui, a., (Jie, Li, F., & Shi, Z.-L. (2019). Origin and evolution of pathogenic coronaviruses. *Nature reviews microbiology*, 17(3), 181-192.
- Dallakyan, S. (2023). PyRx: Virtual Screening Tool. Retrieved from <https://pyrx.sourceforge.io>
- Detomasi, T. C., Degotte, G., Huang, S., Suryawanshi, R. K., Diallo, A., Lizzadro, L., . . . Richards, A. L. (2025). Structure-based discovery of highly bioavailable, covalent, broad-spectrum coronavirus MPro inhibitors with potent in vivo efficacy. *Science advances*, 11(17), eadt7836.
- Esler, M. A., Shi, K., Rollie, J. A., Delgado, R., Vishwakarma, J., Dabrowska, A., . . . Aihara, H. (2025). Structural basis for varying drug resistance of SARS-CoV-2 Mpro E166 variants. *mBio*, e02624-02624.
- Fisman, D. N., & Tuite, A. R. (2021). Evaluation of the relative virulence of novel SARS-CoV-2 variants: a retrospective cohort study in Ontario, Canada. *Cmaj*, 193(42), E1619-E1625.
- Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., . . . Nitsche, A. (2020). SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *cell*, 181(2), 271-280. e278.
- Jeong, G. U., Hwang, I., Lee, W., Choi, J. H., Yoon, G. Y., Kim, H. S., . . . Kim, S.-J. (2024). Generation of a lethal mouse model expressing human ACE2 and TMPRSS2 for SARS-CoV-2 infection and pathogenesis. *Experimental & Molecular Medicine*, 56(5), 1221-1229.
- Jin, Z., Du, X., Xu, Y., Deng, Y., Liu, M., Zhao, Y., . . . Peng, C. (2020). Structure of Mpro from SARS-CoV-2 and discovery of its inhibitors. *Nature*, 582(7811), 289-293.

- Kaler, J., Hussain, A., Patel, K., Hernandez, T., & Ray, S. (2023). Respiratory syncytial virus: a comprehensive review of transmission, pathophysiology, and manifestation. *Cureus*, *15*(3).
- Kaux, J., & Francaux, M. (2020). Physical activity during the Covid-19 pandemic. *Science & Sports*, *35*(3), 117-118.
- Laczi, D., Huamán, S. S., Andrews-Clark, T., Laidlaw, S. M., Salah, E., Dumjahn, L., . . . Carroll, M. W. (2025). Silaprolin-bearing nirmatrelvir derivatives are potent inhibitors of the SARS-CoV-2 main protease highlighting the value of silicon-derivatives in structure-activity-relationship studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, *291*, 117603.
- Lefevre, C., Przyrowski, É., & Apaire-Marchais, V. (2020). Aspects virologiques et diagnostic du coronavirus Sars-CoV-2. *Actualités pharmaceutiques*, *59*(599), 18-23.
- Maggio, R., & Corsini, G. U. (2020). Repurposing the mucolytic cough suppressant and TMPRSS2 protease inhibitor bromhexine for the prevention and management of SARS-CoV-2 infection. *Pharmacological research*, *157*, 104837.
- Meng, E. C., Goddard, T. D., Pettersen, E. F., Couch, G. S., Pearson, Z. J., Morris, J. H., & Ferrin, T. E. (2023). UCSF ChimeraX: Tools for structure building and analysis. *Protein Science*, *32*(11), e4792.
- Metwaly, A. M., El-Fakharany, E. M., Alsouk, A. A., Ibrahim, I. M., Elkaeed, E. B., & Eissa, I. H. (2024). Integrated study of Quercetin as a potent SARS-CoV-2 RdRp inhibitor: Binding interactions, MD simulations, and In vitro assays. *PLoS One*, *19*(12), e0312866.
- Mourez, T., Burrel, S., Boutolleau, D., & Pillet, S. (2019). *Traité de virologie médicale: Société française de microbiologie*.
- Narayanan, A., Narwal, M., Majowicz, S. A., Varricchio, C., Toner, S. A., Ballatore, C., . . . Jose, J. (2022). Identification of SARS-CoV-2 inhibitors targeting Mpro and PLpro using in-cell-protease assay. *Communications Biology*, *5*(1), 169.

- Nemčovičová, I., Lopušná, K., Štibrániová, I., Benedetti, F., Berti, F., Felluga, F., . . . Pažitná, L. (2024). Identification and evaluation of antiviral activity of novel compounds targeting SARS-CoV-2 virus by enzymatic and antiviral assays, and computational analysis. *Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry*, 39(1), 2301772.
- OMS, W. H. O. (2024). Five years since the first cases of ‘viral pneumonia’ reported in Wuhan, Chin. Retrieved from <https://www.who.int/news/item/30-12-2024-five-years-since-the-first-cases-of-viral-pneumonia-reported-in-wuhan-china>
- Peng, Y., Du, N., Lei, Y., Dorje, S., Qi, J., Luo, T., . . . Song, H. (2020). Structures of the SARS-CoV-2 nucleocapsid and their perspectives for drug design. *The EMBO journal*, 39(20), e105938.
- Pérez-Vargas, J., Lemieux, G., Thompson, C. A., Désilets, A., Ennis, S., Gao, G., . . . Nabi, I. R. (2024). Nanomolar anti-SARS-CoV-2 Omicron activity of the host-directed TMPRSS2 inhibitor N-0385 and synergistic action with direct-acting antivirals. *Antiviral research*, 225, 105869.
- Puhl, A. C., Godoy, A. S., Noske, G. D., Nakamura, A. M., Gawriljuk, V. O., Fernandes, R. S., . . . Ekins, S. (2023). Discovery of PLpro and mpro inhibitors for SARS-CoV-2. *ACS omega*, 8(25), 22603-22612.
- Rashid, F., Xie, Z., Suleman, M., Shah, A., Khan, S., & Luo, S. (2022). Roles and functions of SARS-CoV-2 proteins in host immune evasion. *Frontiers in immunology*, 13, 940756.
- Saghir, S. A., AlGabri, N. A., Alagawany, M. M., Attia, Y. A., Alyileili, S. R., Elnesr, S. S., . . . Alwajeih, A. S. (2021). Chloroquine and hydroxychloroquine for the prevention and treatment of COVID-19: A fiction, hope or hype? An updated review. *Therapeutics and clinical risk management*, 371-387.
- Sallard, E., Halloy, J., Casane, D., van Helden, J., & Decroly, É. (2020). Retrouver les origines du SARS-CoV-2 dans les phylogénies de coronavirus. *médecine/sciences*, 36(8-9), 783-796.

- Santos, I. d. A., Grosche, V. R., Bergamini, F. R. G., Sabino-Silva, R., & Jardim, A. C. G. (2020). Antivirals against coronaviruses: candidate drugs for SARS-CoV-2 treatment? *Frontiers in microbiology*, *11*, 1818.
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virology journal*, *16*, 1-22.
- Sharma, G., Kumar, N., Sharma, C. S., Alqahtani, T., Tiruneh, Y. K., Sultana, S., . . . Nobre Oliveira, J. I. (2025). Identification of promising SARS-CoV-2 main protease inhibitor through molecular docking, dynamics simulation, and ADMET analysis. *Scientific Reports*, *15*(1), 2830.
- Tan, B., Zhang, X., Ansari, A., Jadhav, P., Tan, H., Li, K., . . . Ruiz, F. X. (2024). Design of a SARS-CoV-2 papain-like protease inhibitor with antiviral efficacy in a mouse model. *Science*, *383*(6690), 1434-1440.
- Tanikawa, T., Kiba, Y., Yu, J., Hsu, K., Chen, S., Ishii, A., . . . Kitamura, M. (2022). Effet dégradant de la nattokinase sur la protéine de pointe du SARS-CoV-2.
- Tenni, A., Midoun, N., Boumansour, N., Ali, A. D., Zemmour, L., Chaalal, M., . . . Henni, R. M. (2022). Article original Profil épidémiologique et clinique des cas de Covid-19 à l'établissement hospitalo-universitaire d'Oran (Algérie) 2020.
- UCSF Resource for Biocomputing, V., and Informatics. (2022). Dock Prep – ChimeraX User Guide. Retrieved from <https://www.rbvi.ucsf.edu/chimerax/docs/user/tools/dockprep.html>
- V'kovski, P., Kratzel, A., Steiner, S., Stalder, H., & Thiel, V. (2021). Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nature reviews microbiology*, *19*(3), 155-170.
- Wang, Y., Zhou, Y., & Khan, F. I. (2024). Molecular Insights into Structural Dynamics and Binding Interactions of Selected Inhibitors Targeting SARS-CoV-2 Main Protease. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(24), 13482.

- Wrapp, D., Wang, N., Corbett, K. S., Goldsmith, J. A., Hsieh, C.-L., Abiona, O., . . . McLellan, J. S. (2020). Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science*, 367(6483), 1260-1263.
- Xia, S., Zhu, Y., Liu, M., Lan, Q., Xu, W., Wu, Y., . . . Jiang, S. (2020). Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cellular & molecular immunology*, 17(7), 765-767.
- Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., . . . Lu, A. (2021). ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, 49(W1), W5-W14.
- Zhang, J., Xiao, T., Cai, Y., & Chen, B. (2021). Structure of SARS-CoV-2 spike protein. *Current opinion in virology*, 50, 173-182.
- Zhang, Z., Nomura, N., Muramoto, Y., Ekimoto, T., Uemura, T., Liu, K., . . . Ikeguchi, M. (2022). Structure of SARS-CoV-2 membrane protein essential for virus assembly. *Nature communications*, 13(1), 4399.