

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République algérienne démocratique et populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et scientifique

Recherche

جامعة قاصدي مرباح - ورقلة

Université Kasdi Merbah-Ouargla

كلية الرياضيات وعلوم المادة

Faculté de Mathématiques et Sciences Matériel

قسم الكيمياء

Département de chimie

Une note remise pour l'obtention d'un master académique

**Domaine** : sciences des matériaux

**Spécialisation** : Chimie des produits naturels

**Préparé par** :

Bentria Noussiba -Houchi chaima

**Sous titre**:

**Évaluation du pouvoir inhibiteur des substances végétales vis-à-vis le virus de COVID 19 par Docking moléculaire : une revue systématique**

Discussion publique et approbation le:2021/06/20

Devant le comité composé de:

	<b>I'Université</b>	<b>Degré scientifique</b>	<b>Le professeur</b>
<b>Président</b>	Université Kasdi Merbah de Ouargla	Pr. Conférencier A	Zerouki Hayat
<b>Discuter</b>	Université Kasdi Merbah de Ouargla	Pr. Conférencier A	Deradji HadeF
<b>Surveillant</b>	Université Kasdi Merbah de Ouargla	Pr. Conférencier A	Balfar Muhammad Lakhdar
<b>Superviseur adjoint</b>	Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou	Professeur assistant des CHU en spécialité pharmacie Pharmacologie	Beriala Hadjer Nour El-Imane

**Année académique : 2020/2021**



## REMERCIEMENTS

Louange à Dieu qui a enseigné par la plume, a enseigné à l'homme ce qu'il ne savait pas, et bénédiction et paix sur un enseignant.

Les humains, et toute sa famille et ses compagnons.

Tout d'abord, j'adresse mes plus sincères remerciements, ma gratitude et ma gratitude à ceux qui ne peuvent pas le faire

Ma langue est incapable de trouver les expressions appropriées pour Le remercier, Celui qui a corrigé mes pas et illuminé mon chemin, mon Donneur.

Vie, à mon Seigneur, le Seigneur de Gloire, Sa Majesté.

J'adresse mes sincères remerciements à M. Belfar Mohamed Lakhdar pour ses conseils et ses conseils pour accomplir ce travail.

Je tiens également à remercier le professeur assistant Riyala Hajar, qui a fourni

Les capacités dont nous avons besoin dans cette recherche.

J'adresse également mes sincères remerciements à tous les membres de la famille universitaire pour les conseils qu'ils m'ont donnés

Et de l'aide, comme je n'oublie pas tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin.



## DEDICACES

Louange à Dieu, beaucoup de bien et de bienheureux, dans lequel mon père, qui est avec lui, sa générosité et sa réussite, nous avons atteint ce rang, je dédie le fruit de mes efforts tout au long de ma carrière académique à:

Qui prend ton nom avec fierté

Qui vous a manqué depuis l'enfance

Qui tremble mon cœur à tes ténèbres

Quiconque m'a confié à Dieu, je vous donne cette recherche

"Mon cher père," que Dieu ait pitié de vous

À la fontaine de patience, d'optimisme et d'espoir, mon lien et ma force, et ma naissance après Allah et Son Messager

"Chère mère bien-aimée"

À mon âme soeur et à mon lien .. À ceux qui m'ont influencé

Au propriétaire d'intentions sincères et d'un bon cœur, mon ami "dhya eddine"

Au propriétaire de positions nobles ..... À qui j'attendais mon succès avec des regards d'espoir

Ma deuxième maman est "nymphe"

À ceux qui m'ont accompagné et qui ont été mon soutien, et vous m'avez montré ce qu'il y a de plus doux dans la vie que

«mes frères» et toute ma famille

A ceux que Dieu a fait mes frères en Dieu «mes amis et connaissances», et à ceux que j'aimais de Dieu.

À tous ceux qui se tenaient à côté de moi et m'ont aidé avec tout ce qu'ils possédaient, à bien des égards

Je n'oublierai pas mes professeurs qui ont joué le plus grand rôle en me soutenant et en me fournissant des informations précieuses

Étudiant: Houchi -chaima





## **DEDICACES**

**A qui le Seigneur Tout-Puissant a placé le Paradis sous ses  
pieds et l'a vénéré dans son cher livre, ma mère bien-aimée  
À Khaled Al-Zikr, décédé il y a un mois, et il était le meilleur  
frère, le meilleur soutien et le meilleur assistant de mon frère  
bien-aimé**

**À ceux qui ont travaillé, élevé et lutté, et ont été le meilleur  
exemple du chef de famille, et il n'a jamais fait de compromis  
en fournissant les moyens du bonheur, mon cher père.**

**A ceux sur qui je comptais dans chaque petite et grande chose,  
et ils étaient mon aide et mon soutien, mes chers frères**

**A tous mes amis et connaissances, je les aime et les respecte  
Je te dédie ce travail...**

**Bentria Noussiba**

## **Résumé**

### **Introduction:**

Les polyphénols ont des propriétés bénéfiques multiformes, leurs effets antiviraux peuvent être utilisés et leur efficacité testée en raison de leur capacité à inhiber certaines protéines virales, mais il n'existe pas d'étude systématique de ces composés.

### **But:**

Cette étude vise à identifier et à discuter de ce qui a été publié dans des études précédentes, concernant l'examen des composés polyphénoliques et leur activité inhibitrice potentielle contre le virus Corona par le biais de l'amarrage moléculaire et de la simulation, ainsi que les facteurs affectant cela..

### **Méthodes et outils :**

En recherchant dans les moteurs de recherche science directe, Google scholar, pubmed , science direct nous avons pu trouver des études pertinentes, qui comprenaient 11 articles après passage au crible et tri selon les critères d'inclusion et Les exclusions comprenaient le sujet de l'étude, le type de référence, la langue et la disponibilité de l'ensemble du texte. La phase de recherche a été suspendue. Date 01 mai 2021.

### **Consequences:**

Grâce à notre étude systématique, un certain nombre de facteurs affectant les protéines virales structurelles et non structurelles ont été examinés et discutés, ainsi que l'étendue de l'amarrage des matériaux polyphénoliques par fusion moléculaire et simulation, où nous sommes familiarisés avec les facteurs affectant l'activité du coronavirus. , qui est l'étude des composés polyphénoliques par fusion moléculaire , ainsi que les conditions expérimentales, où la méthode de conception expérimentale utilisée était la plus efficace pour découvrir cet effet. Dans le même contexte, les méthodes d'amarrage moléculaire et de dynamique moléculaire ont donné à la simulation un meilleur résultat que les anciennes méthodes basées sur des expériences cliniques et in vivo..

### **Conclusion :**

Cette étude est la première du genre concernant l'examen systématique des polyphénols et de leur activité anti-coronavirus par le biais de l'amarrage moléculaire, de la simulation et des facteurs qui affectent les protéines virales structurelles et non structurelles pour souligner l'importance de la conception de médicaments d'une manière moderne pour éviter les coûts élevés pour les essais cliniques.

### **Les mots clés:**

Simulations de dynamique moléculaire, coronavirus, docking moléculaire, polyphénols, activité antivirale, les facteurs influant sur une étude systématique.

## ملخص

### مقدمة:

تتمتع البوليفينول بخصائص مفيدة متعددة الأوجه ، ويمكن استخدامها المضادة للفيروسات واختبار فعاليتها نظراً لقدرتها على تثبيط بعض البروتينات الفيروسية ، ولكن لا توجد دراسة منهجية لهذه المركبات.

### هدف:

تهدف هذه الدراسة إلى تحديد ومناقشة ما تم نشره في الدراسات السابقة بشأن فحص مركبات البوليفينول ونشاطها التثبيطي المحتمل ضد فيروس كورونا من خلال الالتحام الجزيئي والمحاكاة ، وكذلك العوامل المؤثرة في ذلك.

### الأساليب والأدوات:

من خلال البحث في محركات البحث المباشر ، الباحث في **google scholar, pubmed, science direct** ، المنشور ، تمكنا من العثور على الدراسات ذات الصلة ، والتي تضمنت 11 مقالة بعد الفرز والفرز وفقاً لمعايير التضمين ، وتضمنت الاستثناءات موضوع الدراسة ونوع المرجع واللغة وتوافر كل النص. تم تعليق مرحلة البحث. تاريخ 01 مايو 2021.

### نتائج:

من خلال دراستنا المنهجية ، تم فحص ومناقشة عدد من العوامل التي تؤثر على البروتينات الفيروسية الهيكلية وغير الهيكلية ، وكذلك مدى الالتحام للمواد البوليفينولية عن طريق الاندماج الجزيئي والمحاكاة ، حيث أصبحنا على دراية بها. العوامل التي تؤثر على نشاط فيروس الكورونا. ، وهي دراسة المركبات البوليفينولية عن طريق الاندماج الجزيئي ، وكذلك الظروف التجريبية ، حيث كان أسلوب التصميم التجريبي المستخدم أكثر فاعلية في اكتشاف هذا التأثير. في نفس السياق ، أعطت طرق الالتحام الجزيئي وديناميكيات الجزيئات المحاكاة نتيجة أفضل من الطرق القديمة القائمة على التجارب السريرية والحيوية.

### استنتاج:

هذه الدراسة هي الأولى من نوعها لفحص مادة البوليفينول بشكل منهجي ونشاطها المضاد للفيروس التاجي من خلال الالتحام الجزيئي والمحاكاة والعوامل التي تؤثر على البروتينات الفيروسية الهيكلية وغير الهيكلية لتسليط الضوء على أهمية تصميم الأدوية بطريقة حديثة لتجنب ارتفاع التكاليف للتجارب السريرية.

### الكلمات الدالة:

محاكاة الديناميات الجزيئية ، فيروس كورونا ، الالتحام الجزيئي ، البوليفينول ، النشاط المضاد للفيروسات ، العوامل المؤثرة في دراسة منهجية.

## Summary

### **Introduction:**

Polyphenols have multifaceted beneficial properties, their antiviral effects can be used and their efficacy tested due to their ability to inhibit certain viral proteins, but there is no systematic study of these compounds.

### **Goal**

This study aims to identify and discuss what has been published in previous studies, regarding the examination of polyphenolic compounds and their potential inhibitory activity against Corona virus through molecular docking and simulation, as well as factors affecting this..

### **Methods and tools:**

By searching the direct search engines, **Google scholar, pubmed, sience direct** we were able to find relevant studies, which included 11 articles after screening and sorting according to inclusion criteria and Exclusions included study subject, type reference, language and availability of all text. The research phase has been suspended. Date 01 May 2021.

### **Consequences:**

Through our systematic study, a number of factors affecting structural and non-structural viral proteins were examined and discussed, as well as the extent of docking of polyphenolic materials by molecular fusion and simulation, where we became familiar with them. Factors affecting the activity of the coronavirus. , which is the study of polyphenolic compounds by molecular fusion, as well as the experimental conditions, where the experimental design method used was most effective in discovering this effect. In the same context, molecular docking and molecular dynamics methods gave the simulation a better result than the old methods based on clinical and in vivo experiments.

### **Conclusion:**

This study is the first of its kind to systematically examine polyphenols and their anti-coronavirus activity through molecular docking, simulation, and factors that affect structural and non-structural viral proteins to highlight the importance of designing drugs in a modern way to avoid high costs for clinical trials.

### **Keywords:**

Molecular dynamics simulations, coronavirus, molecular docking, polyphenols, antiviral activity, factors influencing a systematic study.

## Liste des Tableaux

<b>Tableau 1:</b> Liste des coronavirus pathogènes importants.[16] .....	7
<b>Tableau 2 :</b> Quelques algorithmes d'échantillonnage discutés dans cet article. [17] .....	14
<b>Tableau 3:</b> Exemples de certains des logiciels docking les plus populaires actuellement disponibles. Pour une liste complète, voir [20].....	15
<b>Tableau 4:</b> Quelques méthodes de base pour inclure la flexibilité des récepteurs. [17].....	19
<b>Tableau 5:</b> Exemples de logiciels MD pouvant être utilisés pour effectuer une simulation d'amarrage dynamique. [20] .....	29
<b>Tableau 6:</b> Classification et sources des polyphénols alimentaires. [24] .....	32
<b>Tableau 7:</b> Interaction des composés naturels avec les protéines SARS-cov-2. Les composés naturels avec une énergie de liaison supérieure à -6 Kcal/mol conviennent comme sites actifs pour les protéines du SRAS-cov-2. [23].....	42
<b>Tableau 8:</b> Tableau des critères d'exclusion et d'inclusion.....	52
<b>Tableau 9:</b> Répartition des études par nombre d'auteurs .....	59
<b>Tableau 10:</b> Distribution par continent/pays de publication.....	60
<b>Tableau 11 :</b> Catégories de polyphénols étudiées dans les articles.....	62
<b>Tableau 12:</b> Répartition des 11 articles selon les méthodes approuvées .....	63
<b>Tableau 13:</b> Répartition des articles 11 selon l'effet des résultats des facteurs étudiés.....	65
<b>Tableau14 :</b> Affinité de liaison de la protéine ACE2 et du fragment de protéine de pointe en tant que ligand et de différents composés naturels en tant que modulateurs.[37] .....	70



## Liste des Figures

<b>Figure 1:</b> Diagramme montrant la structure du virus [14] .....	6
<b>Figure 2:</b> Illustration du cycle de réplication du virus [14] .....	9
<b>Figure 3:</b> Représentation schématique des approches MD non biaisées de l'amarrage dynamique. L'état le plus peuplé doit, en principe, correspondre au minimum énergétique. [20] .....	25
<b>Figure 4 :</b> Principales classes de polyphénols. Les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non flavonoïdes qui contiennent un groupe diversifié de composés avec un acide phénolique. [25].....	31
<b>Figure 5:</b> Formules structurales générales des acides phénoliques. [26] .....	34
<b>Figure 6:</b> La structure de base et les classes de flavonoïdes (19) .....	34
<b>Figure 7 :</b> Chemical structures of some phenolic compounds commonly found in fruits and coffee. [26]	35
<b>Figure 8:</b> Les mécanismes d'action putatifs par lesquels ces composés naturels exercent leur activité potentielle contre le SARS-cov-2. [27].....	40
<b>Figure 9 :</b> Organigramme montrant les étapes de sélection des références pertinentes pour l'étude systématique. ....	55
<b>Figure 10:</b> Répartition des onze articles par année de publication .....	60
<b>Figure 11:</b> Répartition des 11 articles par pays de publication .....	61
<b>Figure 12:</b> Répartition des dix articles selon les mots-clés suppléments. ....	62
<b>Figure 13 :</b> Répartition des onze articles selon la méthode adoptée pour étudier l'effet du facteur. ....	65
<b>Figure 14:</b> Répartition des articles 11 par qualité de référence .....	66
<b>Figure 15:</b> Répartition des articles 11 selon les limites de l'étude .....	66

## Liste des Abreviations

- ICTV: Comité international de taxonomie des virus
- SRAS-cov:Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère
- MERS-cov:coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient
- Hcov-OC43:Human coronavirus
- SARS-cov-2: coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère
- 2019-ncov: le nouveau coronavirus 2019
- ARN:acideribosomenucléaire
- Mpro:main protease
- 3clpro: papain-like protease
- Ppro:
- FDA:
- NIH: National Institutes of Health
- PDL:Pudilan Xiaoyan Oral Liquid
- VIH:virus immunitéhumanité
- AND: acide désoxyribonucléique
- S: protéine Spike
- HA: l'hémagglutinine de la grippe
- VHC: de l'hépatite C
- EBV:l'herpès simplex
- DENV:virus de la dengue
- CHIKV:virus Chikungunya
- DEV: virus de l'entérite du canard
- Rdrp:RNA-dependent RNA polymerase
- IBV: virus de la bronchite infectieuse
- GTC:catéchines du thé vert
- EGCG:gallate d'épigallocatechine
- E: enveloppe
- M: membrane
- N: nucléocapside
- ACE2:enzyme de conversion de l'angiotensine 2
- RE:réticulum endoplasmique
- TMPRSS2:transmembrane protease serine 2

- RBD: receptor-binding domain
- MD:molecular dynamic simulations
- Ka:constante d'équilibre (ou d'association)
- Ko:constante de dissociation
- Kd: constante de dissociation réciproque
- $\Delta g^\circ$ : l'énergie libre standard
- Kb: constante de Boltzmann
- $C^\circ$ : concentration standard
- ZPL, ZP et ZL:intégrales configurationnelles du complexe lié
- Zi: l'intégrale configurationnelle
- U (xi) et W (xi): l'énergie potentielle et l'énergie sans solvation
- LMMC: Local Move Monte Carlo
- LIE: l'énergie d'interaction linéaire
- FEP:perturbation d'énergie libre
- TI:l'intégration thermodynamique
- MM-PB / GB SA:la méthode de recalage de la mécanique moléculaire-Poisson-Boltzmann et de la mécanique moléculaire-surface généralisée du bornage
- FBDD: La conception de médicaments basée sur les fragments
- VS:Curriculum Vitae
- MCSS:la recherche simultanée à copies multiples
- Mdmix:Moléculaire dynamique mixte
- SILCS:Ligand Competitive Saturation
- CV:variables collectives
- MSM:e cadre du modèle d'état de Markov
- Sumd: dynamique moléculaire supervisée
- BD: dynamique brownienne
- DTQ: dithymoquinone
- TQ: thymoquinone
- THQ: la thymohydroquinone
- GNPS: Global Natural Product Social Networking
- $V'$ : volume de référence
- $V_0$ : volume standard
- Tr:temps caractéristique(temps caractéristique)
- PD: domaine de la protéase



# Tables des Matières

Remerciements .....	II
Dedicaces .....	III
Résumé.....	V
Liste des Tableaux.....	VIII
Liste des Figures .....	IX
Liste des Abreviations.....	X
Tables des Matieres .....	XII
Introduction .....	1

## La partie théorique

### Chapiter 01: Coronavirus(COVID-19)

1. Définition.....	5
2. COVID-19 genome, PROTEIN protein structure .....	5
2.1. Division des genres de virus .....	7
3. Composants de virus .....	7
4. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et Mécanisme d'entrée.....	8
5. Mécanisme d'entrée de virus.....	8
6. Médicaments réutilisés pour Covid-19 et leur mécanisme d'action .....	9
7. Virus Corona en Algérie.....	10
7.1. Situation épidémiologique.....	10
7.2. Mesures préventives au niveau national : .....	10
7.3. Alertes .....	10
7.4. Recherche et suivi des contacts.....	10
7.5. Laboratoire.....	11
7.6. Prise en charge des cas .....	11
7.7. Communication.....	11
7.8. Partenariat .....	11

### Chapitre 02 : Docking et Simulation Moléculaire

1. Définition.....	13
2. Théorie de docking .....	13
2.1. Algorithmes d'échantillonnage .....	13
2.2. Fonctions de notation .....	14

3. Méthodologies d'amarrage.....	16
3.2. Ligand flexible et amarrage rigide du récepteur .....	17
3.3. Ligand flexible et amarrage flexible du récepteur.....	18
4. Docking moléculaire dynamique .....	21
4.1. Définition .....	21
5. Observables dérivés de MD pour la découverte de médicaments .....	22
6. Combinaison de la dynamique moléculaire avec docking de ligand et le criblage virtuel	23
7. Estimation d'observables accessibles par expérience .....	23
8. MD couplé à des méthodes d'échantillonnage améliorées pour étudier liaison du ligand .	26
8.1. Défis actuels et orientation future .....	26

### Chapitre 03: Les polyphénols

1. Définition les Polyphénol .....	31
2. Classification des polyphénols.....	31
2.1. Acides phénoliques .....	34
2.2. Flavonoïde .....	34
2.3. Épingle d'acier .....	35
2.4. Tanins .....	35
2.5. Diféruloylméthane .....	35
3. Les polyphénols comme antiviraux .....	36
3.1 Polyphénols inhibant la fusion/entrée du SARS-cov-2.....	37
3.1.1 Polyphénols se liant à la protéine S .....	37
3.1.2 Polyphénols ciblant L'ACE2.....	39
4 Les Polyphenols Naturels et leurs Propriétés Antivirales Spécifiques au SRAS COVID-2 : Approche in Silico .....	40
5 Les polyphénols perturbent la réplication du SARS-cov-2.....	44
5.1 Polyphénols inhibant les protéases virales du SRAS-cov-2 .....	44
5.2 Polyphénols inhibant le SARS-cov-2 RdRp .....	45
5.3 Polyphénols supprimant la réponse inflammatoire de l'hôte .....	46
6 Exploration systématique des polyphénols comme agents antiviraux .....	47

### Partie pratique

#### Chapitre 01 : Méthodologie

1 Introduction et Problématique .....	50
2 Question de recherche .....	51

3 Objectifs.....	51
4 Critères d'inclusion et d'exclusion .....	52
5 Recherche des études pertinentes.....	52
6 Sélection d'études pertinentes.....	54
7 Extraction de données .....	56
8 Evaluation de la qualité des études.....	56
9 synthèse qualitative des données .....	56

## Chapitre 02 : Les résultats

1 Description statistique univariée.....	59
1.1 Nombre de chercheurs .....	59
1.2 Année de naissance .....	59
1.3 Continent/Pays de publication.....	60
1.4 Langue de publication .....	61
1.5 Mots clés .....	61
2 Les composés polyphénoliques étudiés.....	62
2.1 Méthodes approuvées .....	63
2.2 Facteurs étudiés .....	64
2.3 L'influence.....	64
2.4 Programme approuvé.....	65
2.5 Évaluation de la qualité de référence.....	66
2.6 Limites de l'étude.....	66

## Chapitre 03 : Résultats de la discussion

1Discuter des résultats .....	68
Conclusion générale .....	77
ANNEXE .....	82
References.....	79



---

---

# **Introduction générale**

---

---

### Introduction

Il y a actuellement une pandémie mondiale en cours d'un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus (Coronavirus), qui appartient à la famille des Coronavirinae qui est divisée en quatre genres : alphacoronavirus, bêtacoronavirus, gammacoronavirus et deltacoronavirus. La maladie MERS-cov affecte un large éventail d'oiseaux et de mammifères et a été trouvée chez l'homme depuis 1960. À ce jour, sept virus humains ont été identifiés, y compris alpha-cov hcovs-NL63, hcovs-229E, bêta covs et hcovs-OC43 . , qui montre hcov - HKU1, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-cov) et un nouveau virus ont été introduits pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. Il a été officiellement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov-2) par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). [1]

Les symptômes de la maladie comprennent principalement de la fièvre, de la toux, des maux de gorge, un écoulement nasal, des difficultés respiratoires et des maladies du système respiratoire, digestif et nerveux central. En raison de la pandémie, la plupart des pays ont dû adopter un système de fermeture sanitaire, de distanciation sociale et de quarantaine. [2,3,4]

Au 26 février 2021, le virus SARS-cov-2 avait infecté environ 112,20 millions de personnes et tué 2,49 millions de personnes dans le monde. Bien que le taux de létalité chez les patients atteints du SRAS-cov-2 soit inférieur (~ 2,15 %) à celui de leurs parents précédents, le SRAS-cov (~ 9,5 %) et le MERS-cov (~ 34,4 %), le SARS-cov-2 en est la cause. D'infection a des taux de morbidité et de mortalité élevés dans le monde. Les modèles d'infection comprennent les gouttelettes et le contact, et la transmission par aérosol est actuellement à l'étude. Le virus peut être décrit comme un ARN monocaténaire recouvert de lipides, une protéine S rigide, une protéine membranaire M, une protéine N (nucléo-copide) et une protéine d'enveloppe E [1.4.5.6]

Il n'existe actuellement aucun médicament très efficace pour prévenir et traiter les nouveaux coronavirus. Le traitement clinique du COVID-19 en médecine occidentale (moderne) est principalement basé sur l'expérience du traitement antérieur du SRAS, du VIH, du MERS et d'autres virus, en utilisant des médicaments antiviraux et anti-inflammatoires, le contrôle des infections, des antipyrétiques et de l'oxygène inhalé.

Les polyphénols naturels d'origine végétale sont bien connus dans la prévention d'un large éventail de maladies, y compris les maladies virales, par exemple l'artémisinine et le trioxyde d'arsenic. Les plantes se composent d'un grand groupe de métabolites secondaires (par exemple, les flavonoïdes) appartenant aux polyphénols qui présentent une grande diversité structurale et

comprennent un groupe de composés (par exemple, les flavones, les flavanols, les flavanones et les isoflavones) qui sont impliqués dans un large éventail de activités biologiques. , y compris effet antibronzant, antituberculeux, antimicrobien, anticancérigène et antioxydant. Alors que la recherche se poursuit, les flavonoïdes ont récemment été identifiés comme des agents antiviraux prometteurs contre plusieurs virus, notamment le virus de la grippe (H1N1), le virus Ebola (Fanunza et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov)).[29,6.9[ [

Les simulations d'amarrage moléculaire et la dynamique moléculaire sont largement utilisées en synthèse pour prédire les modèles de liaison, les ligands et la stabilité de différents systèmes de liaison protéine-protéine. Les interactions protéine-protéine sont essentielles pour la plupart des fonctions organiques. Les protéines peuvent former des complexes transitoires ou permanents hautement spécifiques allant de paires binaires à des groupes multimoléculaires, comprenant souvent d'autres biomolécules. Les approches informatiques dans des conditions urgentes offrent une excellente occasion de tester l'hypothèse de l'effet pharmacologique potentiel des composés naturels. [10.11.34[



---

# **La partie théorique**

---

---

# **Chapitre 01:**

## **Coronavirus(COVID-19)**

---

## 1. Définition

Les coronavirus appartiennent à la famille des Coronaviridae, qui à son tour se compose de deux sous-familles Torovirinae et Coronavirinae. Le Comité international de taxonomie des virus (ICTV) classe la sous-famille des Coronavirinae en quatre genres principaux : alpha, bêta, gamma et delta. Le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov) et le coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-cov) ainsi que d'autres coronavirus humains comme Human coronavirus et hcov-OC43, appartiennent au classe de bêta-coronavirus on pense qu'ils infectent uniquement les mammifères

Plusieurs épidémies sont apparues par le passé à cause de ces coronavirus. Le SRAS-cov a évolué vers 2000-2004 dans le Guangdong, en Chine, et les chauves-souris étaient les hôtes intermédiaires. Ensuite, le MERS-cov est apparu en Arabie saoudite en 2012 et des dromadaires infectés étaient responsables d'infecter directement ou indirectement les humains.

En décembre 2019, le coronavirus qui a apparemment émergé du marché des fruits de mer du Hunan à Wuhan, en Chine et a rapidement infecté plus de 50 personnes, a été nommé pour la première fois le nouveau coronavirus 2019 (2019-ncov). Il a ensuite été suggéré qu'il s'agissait d'un nouveau bêta-coronavirus du sous-genre Sarbecovirus, et a été nommé coronavirus-2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-cov-2) par ICTV en été une séquence de simés à 79.5 % au SARS-cov. Le SRAS-cov-2 s'est propagé à un rythme beaucoup plus élevé que les précédentes épidémies de coronavirus en raison de son nombre de reproduction de base plus élevé[13]

## 2. COVID-19 genome, PROTEIN protein structure

SARS-cov-2 is the seventh identified coronavirus (cov) capable of infecting humans . As in the case of other covs, SARS-cov-2 is pleomorphic or spherical with a particle size of 150–160 nm, containing positive single-stranded RNA, nucleoprotein, capsid, matrix, and S-protein (Fig. 2). More precisely, the characteristic viral proteins comprise envelope protein (E), nucleocapsid proteins (N), membrane glycoproteins (M), and spike glycoprotein (S). Separately from other covs, SARS-cov-2 displays an additional glycoprotein that has acetyl esterase and hemagglutination properties

As per the typical genome organization of the -covs, SARS-cov-2 exhibits the 5' untranslated region (UTR), S gene, E gene, M gene, N gene, 3' UTR, and other open reading frames (orfs). Recently, on the basis of various computational tools, ORF 1a and 1b of SARS-cov-2 are fitted with ~2/3 of the whole genome and code for 16 nonstructural proteins (nsp1-16) . The

-1 frameshift located between ORF1a and ORF1b regions imparts to the formation of pp1a and pp1ab polypeptides, which are further processed by viral-encoded proteases into 16 nsp. A section within the nsp2 and the nsp3, with no homology with other covs, may provide COVID-19 with the potency of infectiousness. The spike glycoprotein S is composed of two subunits S1 and S2, which mediate binding of COVID-19 (driven by S1) to its receptor and host cell membrane fusion (driven by S2) allowing virus entry. Host cell proteins contribute to viral S protein cleavage at the S1/S2 site [transmembrane protease serine 2 (TMPRSS2)] and cell attachment (ACE2 for angiotensin-converting enzyme 2), thereby leading to the merging of the viral capsid and cellular membrane. If presently the spike protein S is considered as the outermost component, which determines the host specificity and infectivity of the virion, the N protein is instrumental for the capsid development and the full viral structure. Additionally, the N terminal domain of the N protein binds to the viral (+) sense RNA, thus resulting in the cov ribonucleoprotein complex, which is essential for the virus replication. With regard to the other proteins, the E moiety serves for the viral assembly and comprises ion channel actions, and the M protein also participates in the assembly of new virus particles. To initiate its life cycle and proficiently replicate for the production of progeny viruses, several processes (i.e., attachment, entry, induction of replicase proteins, replication, transcription, assembly, and discharge of mature viral particles) have to take place[14].

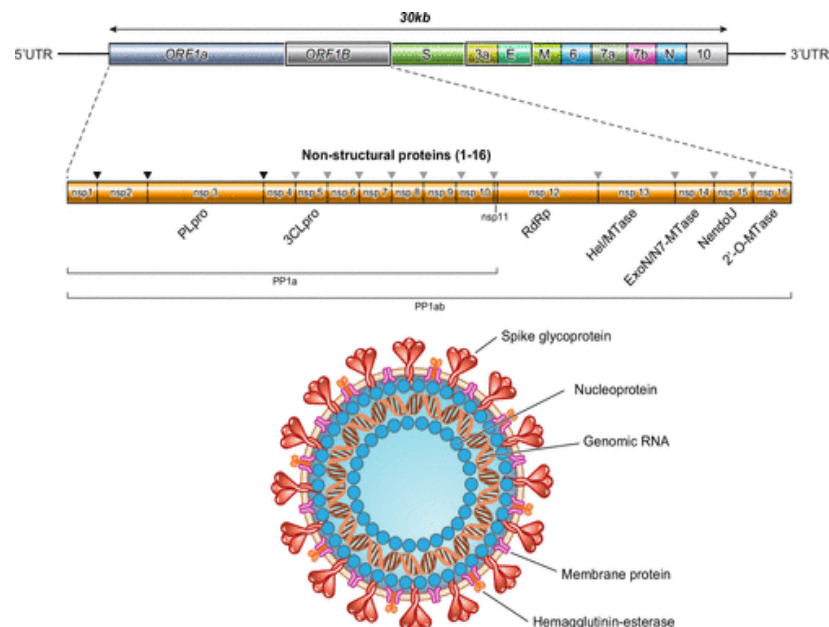


Figure 1:Diagramme montrant la structure du virus [14]

**2.1. Division des genres de virus**

Sont des virus connus avec un génome à ARN simple brin de sens positif d'environ 26 à 32 kilobases, qui est le plus grand génome pour un virus à ARN [1]. Le terme « coronavirus » fait référence à l'apparition de virions cov lorsqu'ils sont observés en microscopie électronique, dans lesquels les projections de pointes de la membrane virale donnent l'apparence d'une couronne [15]

**3. Composants de virus**

Sont des virus connus avec un génome à ARN simple brin de sens positif d'environ 26 à 32 kilobases, qui est le plus grand génome pour un virus à ARN [1]. Le terme « coronavirus » fait référence à l'apparition de virions cov lorsqu'ils sont observés en microscopie électronique, dans lesquels les projections de pointes de la membrane virale donnent l'apparence d'une couronne [15]. Tous les cov partagent des similitudes en termes d'organisation et d'expression génomique avec 16 protéines non structurales et au moins 4 protéines structurales (pic : S ; enveloppe : E ; membrane : M ; nucléocapside : protéine N).

Les courons sont divisés en quatre genres : alphacov, betacov, gammacov et deltacov. Les cov peuvent infecter différents hôtes et avoir un tropisme tissulaire différent : généralement, les alphacov et les bêtacov infectent les mammifères tandis que les gammacov et les deltacov les autres aux tresson infectent [16], (Tableau 1).

**Tableau 1:**Liste des coronavirus pathogènes importants.[16]

Hôte	Genre	Virus	Hôte	Genre	Virus	Hôte	Genre	Virus
Humain	Alpha	Cov-229E humain Cov-NL63 humain		Bêta	Cov-HKU1 humain Cov-OC43 humain SRAS-cov MERS-cov			
Cochon	Alpha	PRCV/ISU-1 TGEV/PUR46-MAD PEDV/ZJU-G1-2013 Seacov-CH/GD-01						
Chien	Alpha	Canine cov/TU336/F/2008						
Chameau	Alpha	Isolat d'alphacoronavirus de chameau Chameau/Riyad						
Chat	Alpha	Virus de la péritonite infectieuse féline						
Vache	Bêta	Cov/ENT bovin						
Cheval	Bêta	Cov équin/OBIHIRO12-1						
Souris	Bêta	MHV-A59						
Poulet	Gamma	IBV						
Baleine	Gamma	Béluga cov/SW1						
Bulbul	Delta	Bulbul coronavirus HKU11						

#### **4. Enzyme de conversion de l'angiotensine 2 et Mécanisme d'entrée**

Les récepteurs ACE2 fonctionnent comme une porte pour le SARS-cov-2. Cette protéine transmembranaire se trouve à la surface cellulaire de divers tissus (p. Ex., muqueuse nasale, parenchyme pulmonaire, tractus gastro-intestinal et rénal, endothélium vasculaire, tissus lymphoïdes, système reproducteur et peaux ré sé neurones) à plusieurs organes, ce qui explique les problèmes respiratoires (pneumonie conduisant à un syndrome de détresse respiratoire aiguë) et les troubles cardiaques, rénaux etifs.

La protéine de pointe S du SRAS-cov-2 présente une forte affinité de liaison pour l'ace2, probablement en raison du motif à quatre résidus de 482 à 485 dans la crête ACE2 humaine. Après endocytose et fusion membranaire, l'arn viral est transcrit par les ribosomes de la cellule hôte dans le RE pour produire des protéines produites virales, permettant l'assemblage de virus complet et la décharge de la cellule. On sait qu'une régulation à la baisse de l'ace2 survient après une infection virale et peut entraîner des effets de l'angiotensine II, tels que l'hypertension, une inflammation et la thrombose. Les patients présentant des variantes structurelles des récepteurs ACE2 ont une protection renforcée étant donné la faible affinité de liaison de la protéine S[14]

#### **5. Mécanisme d'entrée de virus**

Surface sur les cellules hôtes, puis le virus entre dans la voie endosomale suivie de la fusion des membranes virales et lysosomales. La protéine de pointe du sras-cov-2 possède un domaine n-terminal s1, un domaine de liaison au récepteur (rbd) qui reconnaît et se lie à l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ace2). L'activation protéolytique des protéines de pointe du sras-cov-2 est médiée par la protéase de surface cellulaire tmprss2, un processus crucial pour la fusion membranaire et l'entrée virale. Des études récentes ont montré que l'entrée virale dépend de la composante de la pointe de la tête qui reconnaît le récepteur ace2. De plus, des analyses structurelles et énergétiques ont montré que les contacts à haute fréquence entre l'ace2 et la protéine de pointe du sras-cov-2 conduisent à une stabilité conformationnelle locale et qu'un coût énergétique élevé était nécessaire pour la collision virus-cellule à un stade précoce facilitant l'entrée dans la cellule ,[19]



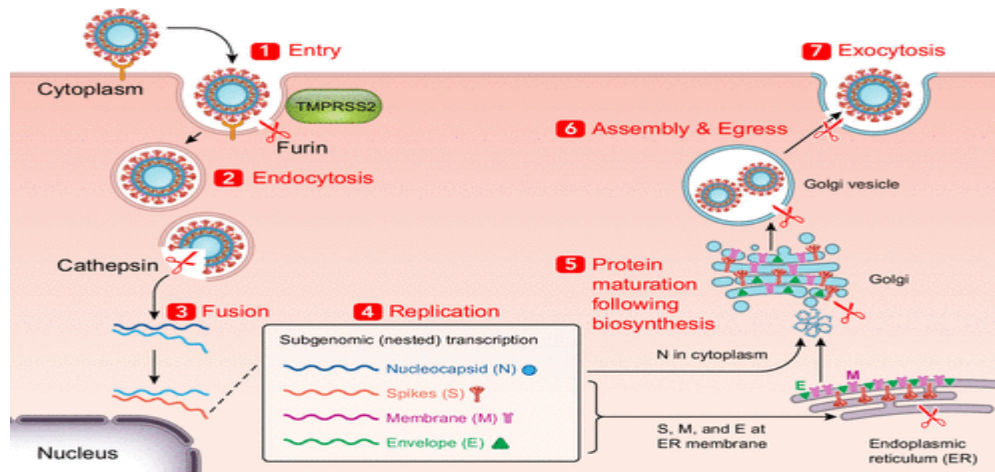


Figure 2: Illustration du cycle de réplication du virus [14]

## 6. Médicaments réutilisés pour Covid-19 et leur mécanisme d'action

La réorientation des médicaments est également connue sous le nom de repositionnement de médicaments, qui permet d'identifier de nouvelles utilisations de médicaments expérimentaux ou approuvés différentes de leur utilisation initiale. La réorientation des médicaments s'est avérée plus avantageuse que le développement d'un médicament entièrement nouveau pour n'importe quelle maladie en raison des coûts énormes, de la recherche fastidieuse et des processus d'approbation liés à la découverte de médicaments. Les IPP entre les protéines virales et humaines ainsi que les protéases virales peuvent être criblés par rapport à diverses bases de données chimico-informatiques. L'amarrage et la simulation moléculaires, ainsi que la recherche bibliographique, peuvent aider à trouver divers médicaments approuvés ou candidats pouvant cibler les interactions virales du SRAS-cov-2 avec les protéines de l'hôte humain. Divers médicaments candidats réutilisables ciblant ces protéines hôtes contribuent à interférer avec la réplication du SRAS-cov-2 et la progression de la maladie après l'infection. En outre, il serait plus difficile pour le virus (population) de développer des mutations de résistance contre les antiviraux s'il existe un large répertoire de médicaments antiviraux. En dehors de ces modèles *in silico*, des modèles *in vitro* comme diverses lignées cellulaires pulmonaires et rénales peuvent également être utilisés pour étudier l'action des médicaments, les schémas posologiques des médicaments. Certains médicaments réutilisables peuvent également être dépistés chez les patients Covid-19 en les complétant par d'autres médicaments antiviraux approuvés [13].

## **7. Virus Corona en Algérie**

### **7.1. Situation épidémiologique**

Contexte Le 1er cas, un ressortissant italien, a été notifié le 25 février 2020 dans une base de vie à Hassi Messaoud dans la wilaya de Ouargla. A partir du 02 mars 2020 un nouveau foyer a été détecté dans la wilaya de Blida suite à une alerte lancée par la France après la confirmation au COVID-19 de deux citoyens Algériens résidant en France ayant séjourné en Algérie. Depuis l'épidémie s'est étendue à l'ensemble du territoire national avec une nette prédominance dans les wilayas du nord[28].

### **7.2. Mesures préventives au niveau national :**

- Mesure de confinement partiel à domicile.
- Interdiction de la circulation routière, y compris des véhicules particuliers, de et vers Ces mêmes wilayas (Ne sont pas concernés par cette mesure, le transport des personnels et le transport des marchandises).
- La mesure de suspension de l'activité de transport urbain des personnes public et privé durant les week-ends
- Le maintien de la prérogative donnée aux walis de prendre, après accord des autorités compétentes, toutes les mesures qu'exige la situation sanitaire de chaque wilaya, notamment l'instauration, la modification ou la modulation des horaires, de la mesure de confinement à domicile partiel ou total ciblé d'une ou de plusieurs communes, localités ou quartiers connaissant des foyers de contamination.
- Le maintien de la prérogative donnée aux walis d'accorder, en cas de nécessité ou pour les situations exceptionnelles, des autorisations de circuler[28].

### **7.3. Alertes**

Le numéro vert 3030 destiné à l'information, à la réponse aux préoccupations des citoyens ainsi qu'à la gestion des alertes COVID-19 reste fonctionnel[28].

### **7.4. Recherche et suivi des contacts**

La cellule de surveillance mise en place pour la riposte COVID-19 travaille sur une nouvelle plateforme électronique pour un suivi efficace des contacts sur le terrain. dans le cadre du renforcement des enquêtes épidémiologiques pour assurer un meilleur

Suivi des sujets contacts d'un cas de Covid-19 confirmé ou probable, la Direction Générale de Prévention et de la Promotion de la santé a émis la Note N°26 du 27 juillet 2020 relative aux mesures de confinement à domicile[28].

### **7.5. Laboratoire**

Trente (30) laboratoires disposent actuellement de capacités de confirmation diagnostique de COVID-19 en Algérie. En moyenne 2500 tests PCR sont réalisés par jour dans les 30 laboratoires sous la supervision de l'Institut Pasteur.

Dans le cadre du renforcement du réseau de dépistage du coronavirus, la DGSSRH a émis une instruction N°21 du 23 juillet 2020 dans laquelle il est notifié aux DSP et aux directeurs d'établissements de santé la décision que les laboratoires d'analyse de biologie médicale des secteurs publics et privés sont habilités à effectuer les analyses de dépistage du coronavirus » COVID-19 », s'ils répondent au cahier des charges de l'ipa.

Dans le cadre de l'amélioration du circuit d'information par lequel les établissements de santé reçoivent les résultats des prélèvements acheminés aux différents laboratoires publics et privés et pour réduire les délais de transmission des résultats, la Direction générale de la prévention et de la Promotion de la Santé a émis la Note N° 28 du 26 juillet 2020 relative à la transmission des résultats TR-PCR par les laboratoires habilités à travers le système électronique mis en place. Logistique L'OMS a réceptionné 16 000 kits de prélèvement qui sont en voie d'être remis à l'ipa[28].

### **7.6. Prise en charge des cas**

La prise en charge des cas se fait dans les structures hospitalières identifiées par le Ministère de la Santé. Depuis le 13 juillet 2020, des instructions ont été données pour dédier 60% des lits d'hôpitaux à la prise en charge des malades COVID [28].

### **7.7. Communication**

L'OMS Algérie a apporté son appui au Ministère de la Santé dans le développement de messages de sensibilisation adaptés à la dynamique actuelle de l'épidémie. Deux spots tv et radiophonique sur le déconfinement et la distanciation sociale ont été réalisés et sont en cours de diffusion sur les réseaux sociaux.

### **7.8. Partenariat**

L'OMS, continue d'assurer le leadership au niveau de la task force COVID-19 du système des Nations unies (SNU). Face à la recrudescence des cas de contamination dans le pays, la task force COVID-19 appuyée par l'équipe de gestion de crise "Crisis Management Team" (CMT) du SNU procède à la révision du plan de contingence SNU en réponse à la pandémie. Parallèlement la task force accompagne le personnel des Nations unies pour toutes les préoccupations de santé liées au Covid-19 .[28].

---

# **Chapitre 02 : Docking et Simulation Moléculaire**

---

## 1. Définition

Docking moléculaire est l'étude de la façon dont deux ou plusieurs structures moléculaires (par exemple, un médicament et une enzyme ou une protéine) s'emboîtent. Dans une définition simple, l'amarrage est une technique de modélisation moléculaire qui est utilisée pour prédire comment une protéine (enzyme) interagit avec de petites molécules (ligands).

Docking moléculaire est un outil clé en biologie moléculaire structurale et en conception de médicaments assistée par ordinateur. Le but de l'amarrage ligand-protéine est de prédire le (s) mode (s) de liaison prédominant (s) d'un ligand avec une protéine de structure tridimensionnelle connue. Les méthodes d'amarrage réussies recherchent efficacement les espaces de grande dimension et utilisent une fonction de notation qui classe correctement les amarrages candidats. L'ancrage peut être utilisé pour effectuer un criblage virtuel sur de grandes bibliothèques de composés, classer les résultats et proposer des hypothèses structurelles sur la façon dont les ligands inhibent la cible, ce qui est inestimable dans l'optimisation des leads. La mise en place des structures d'entrée pour l'amarrage est tout aussi importante que l'amarrage lui-même, et l'analyse des résultats des méthodes de recherche stochastique peut parfois être floue. [17,18]

## 2. Théorie de docking

Essentiellement, le but de l'ancrage moléculaire est de donner une prédiction de la structure du complexe ligand-récepteur à l'aide de méthodes de calcul. L'arrimage peut être réalisé en deux étapes interdépendantes: d'abord en échantillonnant les conformations du ligand dans le site actif de la protéine; puis classer ces conformations via une fonction de notation. Idéalement, les algorithmes d'échantillonnage devraient être capables de reproduire le mode de liaison expérimental et la fonction de notation devrait également le classer le plus élevé parmi toutes les conformations générées. À partir de ces deux perspectives, nous donnons un bref aperçu de la théorie de base de l'amarrage. [13]

### 2.1. Algorithmes d'échantillonnage

Avec six degrés de liberté de translation et de rotation ainsi que les degrés de liberté de conformation à la fois du ligand et de la protéine, il existe un grand nombre de modes de liaison possibles entre deux molécules. Malheureusement, il serait trop coûteux de générer par calcul toutes les conformations possibles. Divers algorithmes d'échantillonnage ont été développés et largement utilisés dans les logiciels d'amarrage moléculaire (tableau 1). [16]

**Tableau 2** : Quelques algorithmes d'échantillonnage discutés dans cet article. [17]

Algorithmes	Caractéristique
Algorithmes de correspondance	Basé sur la géométrie, adapté au VS et à la base de données Enrichissement pour sa grande vitesse
Construction incrémentale	Fragment-base et à l'amarrage progressivement
MSSC	Méthodes basées sur les fragments pour la conception de novo
LUDI	Méthodes basées sur les fragments pour la conception de novo
Monte Carlo	Recherche stochastique
Algorithmes génétiques	Recherche stochastique
Dynamique moléculaire	Pour plus de raffinement après l'amarrage

## 2.2. Fonctions de notation

Le but de la fonction de notation est de délimiter les poses correctes des poses incorrectes, ou des liants de composés inactifs dans un temps de calcul raisonnable. Cependant, les fonctions de notation impliquent l'estimation, plutôt que le calcul de l'affinité de liaison entre la protéine et le ligand et à travers ces fonctions, en adoptant diverses hypothèses et simplifications. Les fonctions de notation peuvent être divisées en fonctions de notation basées sur le champ de force, empiriques et basées sur les connaissances. Le tableau 2 montre quelques exemples de formules de fonction de notation appartenant respectivement à ces trois classes de fonctions de notation. [17]

## 2.3. Avantages et limites de l'amarrage moléculaire statique

L'amarrage moléculaire est une approche informatique bien établie concernant la SBDD. Il vise à prédire la géométrie 3D des complexes liés protéine-ligand. Kuntz et ses collègues ont rapporté les premières tentatives d'amarrage moléculaire au début des années 1980. Depuis, la méthodologie n'a cessé d'évoluer. Contrairement aux exercices d'association de corps rigides des premières implémentations, une flexibilité totale pour le ligand est aujourd'hui autorisée. Plus récemment, les chercheurs ont également commencé à incorporer une flexibilité partielle pour le récepteur. Une autre caractéristique clé est l'exploitation de fonctions délibérément développées qui classent les solutions d'amarrage moléculaire en fonction de leur propension à la liaison, imitant ainsi les estimateurs de l'énergie libre de liaison. Un algorithme d'amarrage typique est commodément divisé en deux étapes distinctes, la phase de pose et la phase de notation. Chaque



phase cible un problème spécifique. Le (tableau 3) fournit une courte liste des logiciels d'amarrage actuellement disponibles.[20]

**Tableau 3:** Exemples de certains des logiciels docking les plus populaires actuellement disponibles. Pour une liste complète, voir [20].

Logiciel	Algorithme de recherché	Fonction de notation native	Licence
Autodock	Stochastique	Basé sur le champ de force	Gratuit pour le monde universitaire
DOCK	Systématique	Basé sur le champ de force	Gratuit pour le monde universitaire
Flexx	Systématique	Empirique	Payé
Glide	Systématique	Empirique	Payé
GOLD	Stochastique	Basé sur le champ de force	Payé
ICM	Stochastique	Basé sur le champ de force	Payé
MOE	Stochastique	Basé sur le champ de force	Payé

- **Pose**

Pendant la phase de pose, un algorithme de recherche, qui peut être soit stochastique soit systématique (voir tableau 3), génère un ensemble de configurations du ligand au site de liaison du récepteur. Ceux-ci comprennent à la fois les degrés de liberté roto-translationnels et internes (généralement conformationnels) du ligand. Pour des raisons pratiques, principalement en raison de ressources de calcul limitées, les premières implémentations d'amarrage traitaient généralement d'une seule conformation rigide de la cible. Cependant, il est déconseillé de négliger la flexibilité de la cible dans l'amarrage ou VS. En effet, les protéines sont intrinsèquement dynamiques et, le plus souvent, il y a une adaptation mutuelle lors de la liaison afin de maximiser les contacts favorables.

Cette image de la reliure correspond au modèle d'ajustement induit populaire proposé par Koshland en 1958. Selon une interprétation plus récente de la liaison, les protéines existent naturellement dans un ensemble conformationnel. Lors de la liaison, une telle conformation est «sélectionnée» thermodynamiquement, ce qui entraîne un changement de population par rapport à l'équilibre sous la forme apo (modèle de sélection conformationnelle ou de déplacement de population). Une meilleure compréhension des mécanismes de reconnaissance protéine-ligand a

conduit à une introduction progressive des degrés de liberté du récepteur dans les procédures d'arrimage standard. En principe, les degrés de liberté du récepteur et du ligand doivent être échantillonnés simultanément, mais la complexité de calcul du problème empêche une telle approche naïve. Au lieu de cela, les stratégies pragmatiques reflètent les mécanismes de reconnaissance mentionnés précédemment. Elles peuvent être classées en tant que méthodes à structure unique ou méthodes d'ensemble. Dans les méthodes à structure unique, la poche de liaison est perturbée par des changements locaux à la volée, imitant le modèle d'ajustement induit. Dans les méthodes d'ensemble, un ensemble de conformations précédemment générées (théoriquement ou expérimentalement) est exploité dans un exercice d'amarrage en série dans l'esprit du modèle de déplacement de population. Les méthodes d'ensemble, en particulier, gagnent en popularité pour SBDD (voir ci-dessous). Malgré cela, les informations fournies par de multiples conformations de protéines ne sont pas toujours simples à gérer, et elles doivent être correctement traitées pour être efficacement exploitées. De plus, toutes ces stratégies offrent des solutions très élaborées et parfois très complexes à un problème qui pourrait être naturellement traité avec des simulations MD.[20].

### **3. Méthodologies d'amarrage**

#### **3.1.Ligand rigide et amarrage rigide du récepteur**

Lorsque le ligand et le récepteur sont tous deux traités comme des corps rigides, l'espace de recherche est très limité, ne considérant que trois degrés de liberté en translation et trois degrés de rotation. Dans ce cas, la flexibilité du ligand pourrait être abordée en utilisant un ensemble pré-calculé de conformations de ligand, ou en permettant un degré de chevauchement atome-atome entre la protéine et le ligand. Les premières versions de DOCK, FLOG et certains programmes d'amarrage protéine-protéine, tels que FTDOCK, ont adopté une telle méthode qui a maintenu le ligand et le récepteur rigides pendant le processus d'amarrage. [17]

DOCK est la première procédure automatisée pour ancrer une molécule dans un site récepteur et est continuellement développé. Il caractérise le ligand et le récepteur comme des ensembles de sphères qui pourraient être superposées au moyen d'une procédure de détection de clique. Des algorithmes d'appariement géométrique et chimique sont utilisés, et les complexes ligand-récepteur peuvent être évalués en tenant compte de l'ajustement stérique, de la complémentarité chimique ou de la similitude pharmacophore. Dans ses versions améliorées, une méthode de construction incrémentale et une recherche exhaustive sont ajoutées pour tenir compte de la flexibilité du ligand. La recherche exhaustive génère de manière aléatoire un nombre défini par l'utilisateur de conformères en tant que multiple du nombre de liaisons rotatives dans le ligand.

En ce qui concerne la notation, la dernière version DOCK 6.4 a inclus à la fois une notation de champ de force dérivée d'amber avec solvant implicite et une notation de solvation GB / SA, PB / SA. [17]

FLOG génère des conformations de ligands sur la base de la géométrie des distances et utilise un algorithme de recherche de cliques pour calculer les ensembles de distances. Jusqu'à 25 conformations explicites du ligand pourraient être utilisées pour s'ancrer pour une certaine flexibilité. FLOG permet aux utilisateurs de définir des points essentiels qui doivent être associés à un atome de ligand. Cette approche est utile si une interaction importante est déjà connue avant l'amarrage. Les conformations sont notées avec une fonction tenant compte de van der Waals, de l'électrostatique, de la liaison hydrogène et des interactions hydrophobes. [17]

### 3.2. Ligand flexible et amarrage rigide du récepteur

Pour les systèmes dont le comportement suit le paradigme de l'ajustement induit, il est d'une importance vitale de considérer les flexibilités du ligand et du récepteur car dans ce cas le ligand et le récepteur changent leurs conformations pour former un ajustement parfait d'énergie minimale complexe. Cependant, le coût est très élevé lorsque le récepteur est également flexible. Ainsi, l'approche courante, également un compromis entre la précision et le temps de calcul, consiste à traiter le ligand comme flexible tandis que le récepteur est maintenu rigide pendant l'amarrage. Presque tous les programmes d'accueil ont adopté cette méthodologie, comme autodock, flexx. [17]

Autodock 3.0 incorpore des méthodes d'algorithme de recuit simulé de Monte Carlo, évolutionnaire, génétique et lamarckien pour modéliser la flexibilité du ligand tout en gardant le récepteur rigide. La fonction de notation est basée sur le champ de force AMBER, y compris les termes de van der Waals, la liaison hydrogène, les interactions électrostatiques, l'entropie conformationnelle et les termes de désolvation. Chaque terme est pondéré à l'aide d'un facteur d'échelle empirique obtenu à partir de données expérimentales. Autodock 4.0 est capable de modéliser la flexibilité du récepteur en permettant aux chaînes latérales de se déplacer. De plus, l'interaction de l'amarrage protéine-protéine pourrait être évaluée dans cette version d'autodock. Autodock Vina a récemment été publié en tant que dernière version pour l'amarrage moléculaire et le criblage virtuel. En réaménageant les 190 complexes récepteur-ligand qui avaient été utilisés comme ensemble d'entraînement pour l'autodock 4, autodock Vina a simultanément montré une amélioration exponentielle d'environ deux ordres de grandeur de la vitesse et une précision nettement meilleure de la prédiction du mode de liaison. [17]

Flexx utilise un algorithme de construction incrémentielle pour échantillonner les conformations de ligands. Le fragment de base est d'abord ancré dans le site actif en faisant correspondre les paires de liaisons hydrogène et les interactions métalliques et cycliques aromatiques entre le ligand et la protéine. Ensuite, les composants restants sont constitués par incréments conformément à un ensemble d'angles de torsion rotatifs prédéfinis pour tenir compte de la flexibilité du ligand. La fonction de notation flexx est basée sur les travaux de Böhm. Sa version actuelle comprend des termes d'interactions électrostatiques, de liaisons hydrogène directionnelles, d'entropie rotationnelle et d'interactions aromatiques et lipophiles. Les interactions entre groupes fonctionnels sont également prises en compte par l'attribution du type et de la géométrie des groupes. [17]

### 3.3. Ligand flexible et amarrage flexible du récepteur

La mobilité intrinsèque des protéines s'est avérée être étroitement liée au comportement de liaison du ligand et elle a été revue par Teague. L'intégration de la flexibilité du récepteur est un défi de taille dans le domaine de l'amarrage. Idéalement, l'utilisation de simulations MD pourrait modéliser tous les degrés de liberté dans le complexe ligand-récepteur. Mais MD a le problème de l'échantillonnage inadéquat que nous avons mentionné plus tôt. Un autre obstacle est son coût de calcul élevé, qui empêche cette méthode d'être utilisée dans le criblage de grandes bases de données chimiques. [17]

En plus de l'ajustement induit historique, plusieurs modèles théoriques, la sélection de conformères et l'induction conformationnelle, ont été proposés pour illustrer le processus de liaison ligand-protéine flexible. Selon la définition donnée par Teague, la sélection de conformères fait référence à un processus lorsqu'un ligand se lie sélectivement à une conformation favorable à partir d'un certain nombre de conformations protéiques; l'induction conformationnelle décrit un processus dans lequel le ligand convertit la protéine en une conformation qu'il n'adopterait pas spontanément dans son état non lié. Dans certains cas, cette conversion conformationnelle peut être assimilée à un repliement partiel de la protéine. [17]

Diverses méthodes sont actuellement disponibles pour mettre en œuvre la flexibilité du récepteur (tableau 3). Le plus simple est ce qu'on appelle le «soft docking», diminue le terme d'énergie de répulsion de van der Waals dans la fonction de notation pour permettre un degré de chevauchement atome-atome entre le récepteur et le ligand. Par exemple, le potentiel LJ 8-4 dans GOLD et le potentiel lisse dans autodock 3.0 appartiennent à cette classe. Cette méthode peut ne pas inclure une flexibilité adéquate. Néanmoins, il présente l'avantage d'une efficacité de calcul

car les coordonnées du récepteur sont fixées, simplement en ajustant les paramètres de van der Waals. [17]

**Tableau 4:** Quelques méthodes de base pour inclure la flexibilité des récepteurs. [17].

Méthode	Description	Avantage	Désavantage	Programme
<b>Potentiel doux</b>	Changer vdw pour permettre le chevauchement  Entre les atomes de récepteur et de ligand	Efficacité informatique.  Facile à mettre en œuvre et à utiliser  Combiné avec d'autres méthodes.	Flexibilité inadéquate.  Décrivez la flexibilité dans un implicite,  Manière grossière et non quantitative.	GOLD autodock
<b>Bibliothèque Rotamer</b>	Rechercher dans la bibliothèque de chaînes latérales pour obtenir  Conformations possible	Efficacité de calcul relative.  Évitez les barrières de minimisation.	Forte dépendance à la base de données  Utilisé.  Pas de flexibilité de la colonne vertébrale.	ICM
<b>Chaîne latérale du récepteur</b>  <b>La flexibilité</b>	Échantillonner à la fois la chaîne latérale et le ligand  Conformations à la fois  En utilisant GA	Efficacité de calcul relative.  Modélisez l'effet produit par le ligand  Sur les résidus du site de liaison.	Seules les chaînes latérales sélectionnées sont  Impliqué.  Pas de flexibilité de la colonne vertébrale.	Autodock 4
<b>Ensemble de protéines</b>  <b>Conformations</b>	Amarrage du ligand à une série de  Structures réceptrices qui représentent  Différents états conformationnels.	Inclure complet et explicite  La flexibilité	Coût de calcul coûteux.  Limité par les conformations protéiques  Utilisé dans l'échantillonnage.	DOCK flexe

L'utilisation de bibliothèques de rotamères est une autre approche pour modéliser la flexibilité des récepteurs. Les bibliothèques Rotamer comprennent un ensemble de conformations de chaînes latérales qui sont généralement déterminées à partir d'une analyse statistique de données expérimentales structurales. L'avantage de l'utilisation des rotamères est la vitesse relative d'échantillonnage et le fait d'éviter les barrières de minimisation. ICM (Internal Coordinates Mechanics) est un programme utilisant des bibliothèques de rotamères avec la méthodologie des probabilités biaisées, couplée à la recherche Monte Carlo de la conformation du ligand. [17]

**Autodock 4:**

Adopte une méthode d'échantillonnage simultané pour gérer la flexibilité de la chaîne latérale. Plusieurs chaînes latérales du récepteur peuvent être sélectionnées par les utilisateurs et échantillonnées simultanément avec un ligand en utilisant les mêmes méthodes. D'autres parties du récepteur sont traitées de manière rigide avec une carte énergétique de grille pendant l'échantillonnage. La carte énergétique de grille introduite par Goodford est utilisée pour stocker les informations énergétiques du récepteur et simplifier le calcul de l'énergie d'interaction entre le ligand et le récepteur.

Encore une autre façon de traiter la flexibilité des protéines consiste à utiliser un ensemble de conformations protéiques, ce qui correspond à la théorie de la sélection des conformères. Un ligand est ancré séparément dans un ensemble de conformations de protéines rigides plutôt que dans une seule, et les résultats sont fusionnés en fonction de la méthode choisie. Cette méthode a été mise en œuvre à l'origine dans DOCK, qui génère une grille d'énergie potentielle moyenne de l'ensemble et est étendue dans de nombreux programmes de différentes manières. Par exemple, flexe recueille plusieurs structures cristallines d'une certaine protéine, fusionnant les parties similaires tout en marquant les zones différentes comme des alternatives différentes. Au cours de la construction incrémentale d'un ligand, des conformations de protéines discrètes sont échantillonnées de manière combinatoire. La structure protéique ayant le score le plus élevé est sélectionnée sur la base d'une comparaison entre le ligand et chaque alternative. [17]

La méthode hybride est une autre stratégie pratique pour modéliser la flexibilité des récepteurs. Un exemple est Glide, un programme très populaire dans le domaine de l'amarrage. Glide conçoit une série de filtres hiérarchiques pour rechercher les poses et orientations possibles du ligand dans le site de liaison du récepteur. La flexibilité du ligand est gérée par une recherche exhaustive de l'espace d'angle de torsion du ligand. Les conformations initiales du ligand sont sélectionnées en fonction des énergies de torsion et ancrées dans des sites de liaison aux récepteurs avec des potentiels faibles. Ensuite, une exploration des rotamères est utilisée pour modéliser davantage la flexibilité des récepteurs. L'IFREDA utilise une méthode hybride qui combine un potentiel doux et de multiples conformations de récepteurs, tenant compte de la flexibilité des récepteurs. D'autres programmes, comme QXP et Affinity, effectuent une recherche Monte Carlo des conformations de ligands suivie d'une étape de minimisation. Pendant la minimisation, les parties définies par l'utilisateur de la protéine sont autorisées à se déplacer afin d'éviter les conflits d'atomes entre le ligand et le récepteur. SLID est conçu pour incorporer la flexibilité avec la capacité d'éliminer les conflits par rotation dirigée, à liaison simple, soit du ligand, soit des chaînes



latérales de la protéine. Une approche d'optimisation basée sur la théorie du champ moyen est appliquée pour modéliser les complémentarités d'ajustement induit entre le ligand et la protéine.

Les procédés mentionnés ci-dessus incluent soit seulement la flexibilité de la chaîne latérale, soit la flexibilité totale du récepteur. Nous savons que les boucles formant des sites actifs jouent un rôle important dans la liaison du ligand. Dans certains cas, la boucle peut subir un changement de conformation dramatique alors que dans d'autres parties du récepteur, il y a peu de changement lors de la liaison du ligand. Dans cette situation, les méthodes de flexibilité de la chaîne latérale ne parviennent pas à échantillonner la conformation correcte des protéines et une flexibilité totale semble être un gaspillage de calcul. La figure 1 montre des structures cristallines superposées de triosephosphate isomérase à titre d'exemple. Le site actif de la triosephosphate isomérase a une boucle de 11 résidus qui se déplace de 7 Å lors de la liaison du ligand. Cependant, le reste de l'enzyme n'a aucun mouvement par rapport à leurs structures apo et holo. Plusieurs familles d'enzymes impliquent également un réarrangement de la boucle au sein du site actif responsable de la liaison du ligand, comme la bromodomaine, une famille étendue liée à la liaison de l'acétyl-lysine, ou la dihydrofolate réductase, responsable du maintien des pools cellulaires de tétrahydrofolate, ainsi que d'autres types des kinases. Dans la section suivante, nous présentons la méthode d'échantillonnage en boucle Local Move Monte Carlo (LMMC), une nouvelle approche qui se concentre sur l'échantillonnage de la conformation des ligands dans les sites actifs contenant des boucles. [20]

#### 4. Docking moléculaire dynamique

##### 4.1. Définition

Les approches décrites impliquent des simulations MD soit directement (comme dans la cartographie des solvants), soit indirectement (affinement et / ou re-scoring). Les simulations d'amarrage dynamique se distinguent de ces approches par la possibilité de caractériser le processus de liaison protéine-ligand à un niveau entièrement dynamique. D'un point de vue informatique, l'amarrage dynamique exploite pleinement les avancées des stratégies d'échantillonnage et une puissance de calcul sans précédent. Cependant, par analogie avec les méthodes d'ancrage statiques, il existe deux niveaux conceptuels de complexité. Le premier est lié à la capacité à générer des modes de liaison, qui dépend fortement de la stratégie d'échantillonnage utilisée («biaisée» ou «sans biais»). Le deuxième niveau concerne l'évaluation de la fiabilité des «poses» identifiées. Ceci peut être réalisé en estimant l'énergie libre de liaison ou en s'appuyant sur des arguments statistiques. [20]

### 5. Observables dérivés de MD pour la découverte de médicaments

De nombreux observables peuvent être obtenus à partir des analyses MD. Les principes de la mécanique statistique permettent de calculer des estimations quantitatives d'observables thermodynamiques importantes à partir de trajectoires MD. Celles-ci incluent l'énergie interne, la pression et la capacité thermique. (11, 12) Cependant, la quantité thermodynamique clé dans la découverte de médicaments est l'énergie libre de liaison protéine-ligand. L'association non covalente entre une protéine P et un ligand L en solution, pour former le complexe PL,



Est décrit par la constante d'équilibre (ou d'association)  $K_a$  :

$$K_a = \frac{[PL]}{[P][L]} = \frac{1}{K_d} \quad (2)$$

La constante d'association, ou sa constante de dissociation réciproque,  $K_d$ , est liée à l'énergie libre standard de liaison comme suit :

$$\Delta G_b^\circ = -k_b T \ln(K_a C^\circ) = k_b T \ln(k_d C^\circ) \quad (3)$$

Où  $k_b$  est la constante de Boltzmann et  $C^\circ$  est la norme de concentration. Le calcul des différences d'énergie libre n'est pas une tâche insignifiante. Avec d'autres quantités liées à l'entropie, l'énergie libre est l'observable thermodynamique dont l'estimation souffre le plus des limitations d'échantillonnage et des approximations sous-jacentes. Du point de vue de la mécanique statistique, l'équation (3) se traduit par :

$$G_b^\circ = -k_b T \ln \left( \frac{Z_{PL}}{Z_P Z_L} C^\circ \right) \quad (4)$$

Où  $Z_{PL}$ ,  $Z_P$  et  $Z_L$  sont les configurationnelles intégrales du complexe lié, de la protéine et du ligand, respectivement. Pour chaque  $i$ -ème espèce, l'intégrale configurationnelle

$$Z_i = e^{-\int (U(x_i) + W(x_i)) / k_b T dx_i} \quad (5)$$

Où  $U(x_i)$  et  $W(x_i)$  sont l'énergie potentielle et l'énergie sans solvation du  $i$ -ème composant dans la configuration  $x$ . Il est clair que, pour évaluer l'intégrale configurationnelle, une description correcte de l'environnement du solvant et un échantillonnage exhaustif sont nécessaires. En d'autres termes, les effets de (dé) solvation et les changements d'entropie lors de la liaison doivent être pris en compte pour obtenir des estimations d'énergie libre. Ces aspects de la liaison protéine-ligand, cependant, doivent parvenir à des procédures de calcul qui sont généralement exclus par les calculs d'amarrage moléculaire. Les fonctions de notation (tableau 3) tentent de résoudre ce problème, soit en introduisant plusieurs approximations (principalement dans le traitement au solvant et en négligeant les contributions entropiques, les fonctions de

notation basées sur le champ de force) ou en adoptant des descriptions phénoménologiques pratiques (fonctions de notation empiriques et fondées sur les connaissances). ). Nous notons que les fonctions de notation doivent non seulement identifier le mode de liaison le plus approprié parmi toutes les poses générées par l'algorithme de pose, mais, dans une campagne VS, elles doivent également discerner les liants des non-liants (problème de classement). Il est aujourd'hui largement admis que les méthodes d'amarrage peuvent identifier le mode de liaison expérimental, du moins lorsque la flexibilité des protéines ne joue pas un rôle pertinent. Cependant, le problème de classement reste une question ouverte. Encore une fois, un cadre d'amarrage dynamique garantirait la base théorique appropriée requise pour obtenir des estimations énergétiques énergétiques. [20] [42].

## 6. Combinaison de la dynamique moléculaire avec docking de ligand et le criblage virtuel

L'amarrage de ligand a été utilisé avec succès pour la découverte de médicaments ces dernières années. Il tente de prédire la structure tridimensionnelle et l'énergie libre de liaison du complexe formé par un récepteur, généralement une protéine, et un petit ligand. Lorsqu'il est appliqué de manière itérative à une bibliothèque de petites molécules, chaque membre de la bibliothèque est ancré dans le récepteur, se voit attribuer une énergie de liaison prédite et est classé en conséquence. Cette approche informatique est appelée « criblage virtuel basé sur la structure ». Les composés les mieux classés sont ensuite priorisés pour d'autres études *in silico* ou des tests expérimentaux.

Malgré son utilisation répandue et réussie, l'amarrage souffre d'un inconvénient principal : la capacité à gérer la flexibilité intrinsèque des protéines dans l'amarrage est soit absente, soit limitée. Cet inconvénient a considérablement limité l'applicabilité prospective de cette technique. Pour résoudre ce problème, les chercheurs ont mis en œuvre plusieurs stratégies, notamment l'amarrage logiciel, les bibliothèques rotamères et l'optimisation locale des chaînes latérales. Cependant, ces heuristiques relativement simples ne permettent pas de réarrangements étendus de la structure de la protéine, y compris des changements conformationnels significatifs au niveau du squelette.[42]

## 7. Estimation d'observables accessibles par expérience

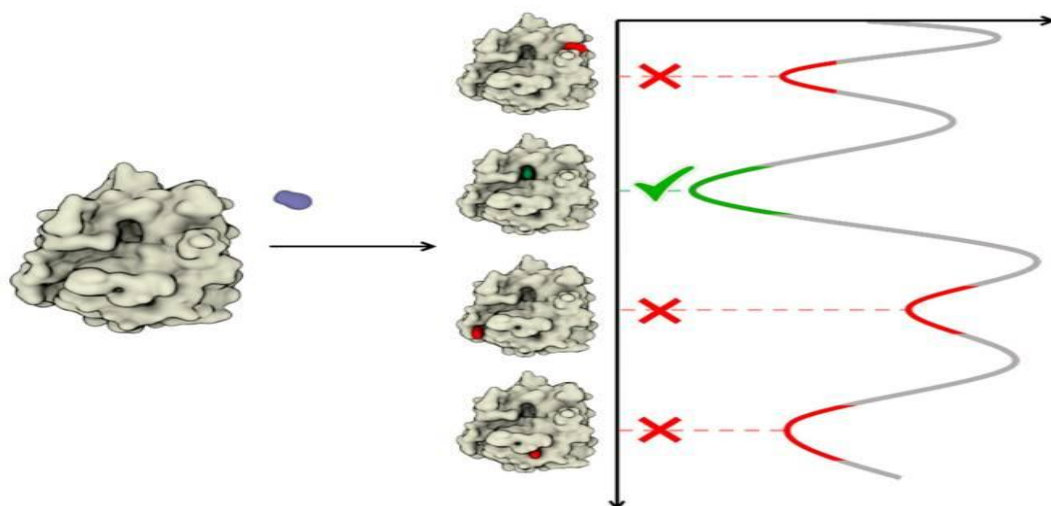
Comme avec l'amarrage moléculaire statique, l'échantillonnage du mode de liaison expérimentale est nécessaire mais pas suffisant pour l'exploitation de l'amarrage dynamique dans la découverte de médicaments prospectifs. En effet, des stratégies appropriées sont nécessaires pour discriminer les modes de liaison stables et les « faux positifs » (modes de liaison différents du mode expérimental). Le concept de faux positif est plus complexe que dans l'amarrage

conventionnel. Ici, il comprend à la fois des modes de liaison «erronés», dus à des inexactitudes dans la fonction d'énergie potentielle et / ou des limitations d'échantillonnage, et de véritables états métastables identifiés le long de la voie de reconnaissance, qui peuvent être nécessaires pour atteindre l'état lié final. De toute évidence, ce dernier ajoute de la valeur à l'amarrage dynamique et doit être distingué de la première situation. Il s'ensuit qu'une prédiction précise de l'énergie libre de liaison et de la cinétique est d'une importance cruciale pour évaluer quel mode de liaison doit être pris en compte pour les études prédictives. [20]

En exploitant des méthodes d'échantillonnage améliorées, les approches MD biaisées de l'amarrage dynamique sont naturellement dotées de leurs propres estimateurs d'énergie libre. Nous ne discuterons pas ici des avantages et des inconvénients de chaque approche car les détails pertinents peuvent être trouvés ailleurs. En ce qui concerne l'amarrage dynamique non biaisé, le moyen le plus simple d'évaluer la différence d'énergie libre associée à tout processus est d'évaluer le rapport de probabilité ( $\rho$ ) entre les états initial et final. Dans le contexte de l'ancrage dynamique, où deux entités moléculaires séparées se lient pour former un seul complexe, un terme de correction doit être ajouté, conduisant à:

$$\Delta G_b^\circ = -k_B \ln(\rho_{\text{bound/unbound}}) - k_B \ln(V/V_0) \quad (6)$$

Le deuxième terme sur le côté droit de l'équation (6) rend compte du fait que le volume de référence ( $V'$ ) dans les simulations est différent du volume expérimental (volume standard,  $V_0$  c'est-à-dire 1661 Å<sup>3</sup>). Il assure une comparaison directe entre les énergies libres de calcul et expérimentales (énergie libre standard de liaison). Une stratégie équivalente est suivie lorsque la cartographie des solvants est utilisée pour fournir des estimations quantitatives. Néanmoins, l'évaluation de l'énergie libre en tant que rapport de probabilité est extrêmement difficile car de nombreuses transitions sont nécessaires pour obtenir une confiance statistique appropriée. Ceci est encore plus problématique dans le contexte de l'amarrage dynamique par force brute, où il est déjà difficile d'observer un seul événement d'amarrage. En tant que solution de contournement pratique, plutôt qu'une comparaison énergétique de modes de liaison distincts, l'amarrage dynamique non biaisé repose souvent sur l'analyse statistique des trajectoires obtenues. Ainsi, le mode de liaison le plus peuplé est raisonnablement supposé être le mode énergétiquement préféré parmi l'ensemble des états stables identifiés (voir la figure 3 et le tableau 4). Une exception remarquable vient du framework HTMD développé par De Fabritiis et ses collaborateurs. Ici, en exploitant le MSM et l'échantillonnage adaptatif, la pose de liaison est en effet identifiée en faisant converger l'énergie libre de liaison évaluée par l'équation (6).



**Figure 3:** Représentation schématique des approches MD non biaisées de l'amarrage dynamique. L'état le plus peuplé doit, en principe, correspondre au minimum énergétique. [20]

Un autre avantage évident de l'amarrage dynamique par rapport aux approches conventionnelles est la possibilité de caractériser les étapes mécanistes de l'ensemble du processus de liaison protéine-ligand. Ceci, en principe, permet la divulgation d'états métastables potentiels ou même de poches allostériques. Il est très pertinent pour la découverte de médicaments. De plus, à condition qu'un échantillonnage adéquat soit réalisé, les observables cinétiques telles que l'association et la constante de dissociation ( $k_{on}$  et  $k_{off}$ , respectivement) peuvent également être déterminées (principalement en s'appuyant sur des approches MSM). C'est un aspect crucial de l'amarrage dynamique non biaisé car il étend la puissance prédictive des méthodes de calcul appliquées à SBDD. Notamment, l'estimation des constantes cinétiques est au centre des approches les plus sophistiquées développées jusqu'à présent. En particulier, du point de vue de la découverte de médicaments, la prédiction précise du  $k_{off}$  peut être aussi importante que l'estimation de l'énergie libre de liaison. En effet, la dissociation des complexes protéine-ligand, qui suit une décroissance exponentielle avec le temps caractéristique  $\tau = 1 / k_{off}$  (temps de séjour), est un meilleur indicateur de l'efficacité du médicament *in vivo* que la constante d'équilibre. Par conséquent, l'optimisation du temps de séjour via une conception rationnelle est une avancée décisive pour la découverte de médicaments par ordinateur. Il n'en est pas moins vrai que le calcul du temps de séjour par des approches impartiales reste un problème de taille. Cela est dû aux longues échelles de temps impliquées dans la dissociation des complexes protéine-ligand, qui peuvent durer de quelques millisecondes à quelques minutes (ou plus). La puissance de calcul croissante atténuera certainement cet aspect. De plus, plusieurs solutions de contournement ont été proposées pour accélérer les calculs. Celles-ci reposent principalement sur des méthodes d'échantillonnage améliorées et ont été récemment examinées ailleurs. [20]

## 8. MD couplé à des méthodes d'échantillonnage améliorées pour étudier liaison du ligand.

Alors que la MD impartiale est une méthode directe mais coûteuse pour simuler les processus de liaison aux médicaments, les méthodes d'échantillonnage optimisées pour la MD sont souvent combinées pour accélérer ce processus et récupérer des données thermodynamiques et cinétiques utiles. En effet, des méthodes d'échantillonnage améliorées (principalement MD et métadynamique dirigée) ont été utilisées dans les premières simulations d'événements de liaison aux médicaments, le ligand entrant et/ou sortant de la poche de liaison. Les chercheurs peuvent désormais classer les composés en fonction de l'énergie libre de liaison relative, calculé à l'aide d'un schéma Échantillonnage amélioré. Parmi les techniques d'échantillonnage améliorées développées ces dernières années, nous nous concentrons ici sur la FEP, l'échantillonnage parapluie, le guidage MD et la métadynamique. Ces méthodes ont largement répondu à la communauté de la découverte de médicaments, avec un potentiel avéré pour influencer la conception de médicaments basée sur la structure. D'autres méthodes actuelles seront discutées dans le dernier paragraphe. MD couplé à des méthodes d'échantillonnage améliorées pour étudier la liaison du ligand .

Alors que la MD impartiale est une méthode directe mais coûteuse pour simuler les processus de liaison aux médicaments, les méthodes d'échantillonnage optimisées pour la MD sont souvent combinées pour accélérer ce processus et récupérer des données thermodynamiques et cinétiques utiles. En effet, des méthodes d'échantillonnage améliorées (principalement MD et métadynamique dirigée) ont été utilisées dans les premières simulations d'événements de liaison aux médicaments, le ligand entrant et/ou sortant de la poche de liaison. Les chercheurs peuvent désormais classer les composés en fonction de l'énergie libre de liaison relative, calculé à l'aide d'un schéma Échantillonnage amélioré. Parmi les techniques d'échantillonnage améliorées développées ces dernières années, nous nous concentrons ici sur la FEP, l'échantillonnage parapluie, le guidage MD et la métadynamique. Ces méthodes ont largement répondu à la communauté de la découverte de médicaments, avec un potentiel avéré pour influencer la conception de médicaments basée sur la structure. D'autres méthodes actuelles seront discutées dans le dernier paragraphe.[42]

### 8.1. Défis actuels et orientation future

Malgré les avantages évidents fournis par l'amarrage dynamique par rapport aux descriptions simplifiées et statiques, la méthodologie n'est pas exempte de défis et de limitations indirectes. D'abord et avant tout, l'amarrage dynamique est un concept plutôt nouveau dans la conception de médicaments, et plus de validation est certainement nécessaire pour mieux discerner



les avantages et les inconvénients relatifs entre les différentes variantes et approches. En effet, à notre connaissance, la seule validation prospective a été fournie par Dror et ses collègues dans le cadre de la force brute MD pour étudier la liaison du ligand au récepteur muscarinique de l'acétylcholine M2. Il est prévisible que, dès que des architectures de calcul plus puissantes seront disponibles, d'autres études de validation seront effectuées sur des cas de test diversifiés. [20MD couplé à des méthodes d'échantillonnage améliorées pour étudier la liaison du ligand .

Alors que la MD impartiale est une méthode directe mais coûteuse pour simuler les processus de liaison aux médicaments, les méthodes d'échantillonnage optimisées pour la MD sont souvent combinées pour accélérer ce processus et récupérer des données thermodynamiques et cinétiques utiles. En effet, des méthodes d'échantillonnage améliorées (principalement MD et métadynamique dirigée) ont été utilisées dans les premières simulations d'événements de liaison aux médicaments, le ligand entrant et/ou sortant de la poche de liaison. Les chercheurs peuvent désormais classer les composés en fonction de l'énergie libre de liaison relative, calculé à l'aide d'un schéma Échantillonnage amélioré. Parmi les techniques d'échantillonnage améliorées développées ces dernières années, nous nous concentrons ici sur la FEP, l'échantillonnage parapluie, le guidage MD et la métadynamique. Ces méthodes ont largement répondu à la communauté de la découverte de médicaments, avec un potentiel avéré pour influencer la conception de médicaments basée sur la structure. D'autres méthodes actuelles seront discutées dans le dernier paragraphe.]

Comme déjà mentionné, le temps de calcul nécessaire pour réaliser des simulations d'amarrage dynamique reste probablement le plus grand défi de la méthodologie. Cet aspect est particulièrement pertinent pour l'industrie, où la rapidité est une exigence obligatoire pour tout programme de conception de médicaments. Il explique également la raison pour laquelle un certain nombre de méthodes ont été développées pour réduire autant que possible le temps nécessaire pour observer un événement de liaison de ligand ou pour estimer les observables pertinents avec une précision donnée. Dans ce contexte, les approches de MD biaisé, qui peuvent être considérées dans une certaine mesure comme «démodées», sont toujours attrayantes car elles fournissent un moyen moins coûteux de calculer l'amarrage dynamique. Encore une fois, des validations prospectives appropriées seront utiles pour déterminer si et dans quelle mesure il vaut la peine de remplacer l'ancrage moléculaire statique par une description entièrement dynamique. [20]

Une autre difficulté souvent négligée est liée à la génération d'énormes quantités de données. Jusqu'à présent, l'amarrage dynamique a été principalement utilisé pour étudier un nombre limité de complexes protéine-ligand. Cependant, dans le contexte d'un changement de

paradigme, l'amarrage dynamique devrait remplacer l'amarrage et VS. Par conséquent, l'espace disque nécessaire pour stocker un grand nombre de trajectoires deviendra très certainement un défi technologique aussi sérieux que la puissance de calcul nécessaire pour générer les données. D'un point de vue différent, l'amarrage dynamique traite intrinsèquement du Big Data, et plusieurs approches d'apprentissage automatique sont déjà disponibles pour utiliser de manière optimale les trajectoires (par exemple, l'échantillonnage adaptatif). [20]

Enfin, nous souhaitons mentionner que, jusqu'à présent, une intégration complète de l'amarrage dynamique dans des packages professionnels et conviviaux fait encore défaut. En principe, l'amarrage dynamique par force brute peut être effectué avec n'importe quel logiciel équipé d'un moteur MD, alors que des modifications internes des codes d'origine et / ou des plugins externes sont nécessaires par des approches discontinues. En ce qui concerne l'amarrage dynamique biaisé, la plupart des logiciels MD largement utilisés de nos jours sont livrés avec leur propre support MD biaisé. En outre, le logiciel PLUMED a joué un rôle majeur en fournissant le plugin le plus flexible à l'échantillonnage amélioré et, par conséquent, à l'amarrage dynamique biaisé. Ces aspects sont résumés dans le tableau 5 et révèlent une autre différence entre l'amarrage moléculaire dynamique et statique. En effet, alors que plusieurs logiciels pour l'amarrage moléculaire statique sont disponibles depuis le début (tableau 5), une situation différente est décrite pour l'amarrage dynamique. Dans ce cas, plusieurs programmes (et leurs combinaisons) peuvent être exploités, mais aucune plateforme dédiée n'est actuellement signalée. Cela implique également que des utilisateurs expérimentés de MD sont nécessaires pour effectuer et / ou analyser l'amarrage dynamique. De ce point de vue, les interfaces logicielles biki Life Sciences, HTMD et SEEKR apportent une contribution substantielle à des protocoles entièrement automatisés et conviviaux. Il est probable que ces logiciels et d'autres conduiront à terme au changement de paradigme de la mécanique moléculaire à la mécanique statistique déclenché par l'amarrage dynamique. [20]

**Tableau 5:** Exemples de logiciels MD pouvant être utilisés pour effectuer une simulation d'amarrage dynamique. [20]

Logiciel	Prise en charge du GPU	Prise en charge biaisée de MD	Patch PLUMED 2.3 disponible	Licence
Moteurs MD				
ACEMD	X	X	X 1	Version gratuite série (Academia)
AMBER	X	X	X	Payé
CHARMM	X	X		Version série gratuite
Desmond	X	X		Gratuit pour le monde universitaire
DL-POLY	X	X	X 1	Gratuit pour le monde universitaire
GROMACS	X	X	X	Libérer
LAMMPS	X	X	X	Libérer
NAMD	X	X	X	Libérer
ORAC		X		Libérer
Tinker	X			Libérer
Interfaces logicielles				
Biki Life Sciences	-	-	-	Payé
HTMD	-	-	-	Gratuit Version de base (Academia)
SEEKR	-	-	-	Libérer

---

# **Chapitre 03: Les polyphénols**

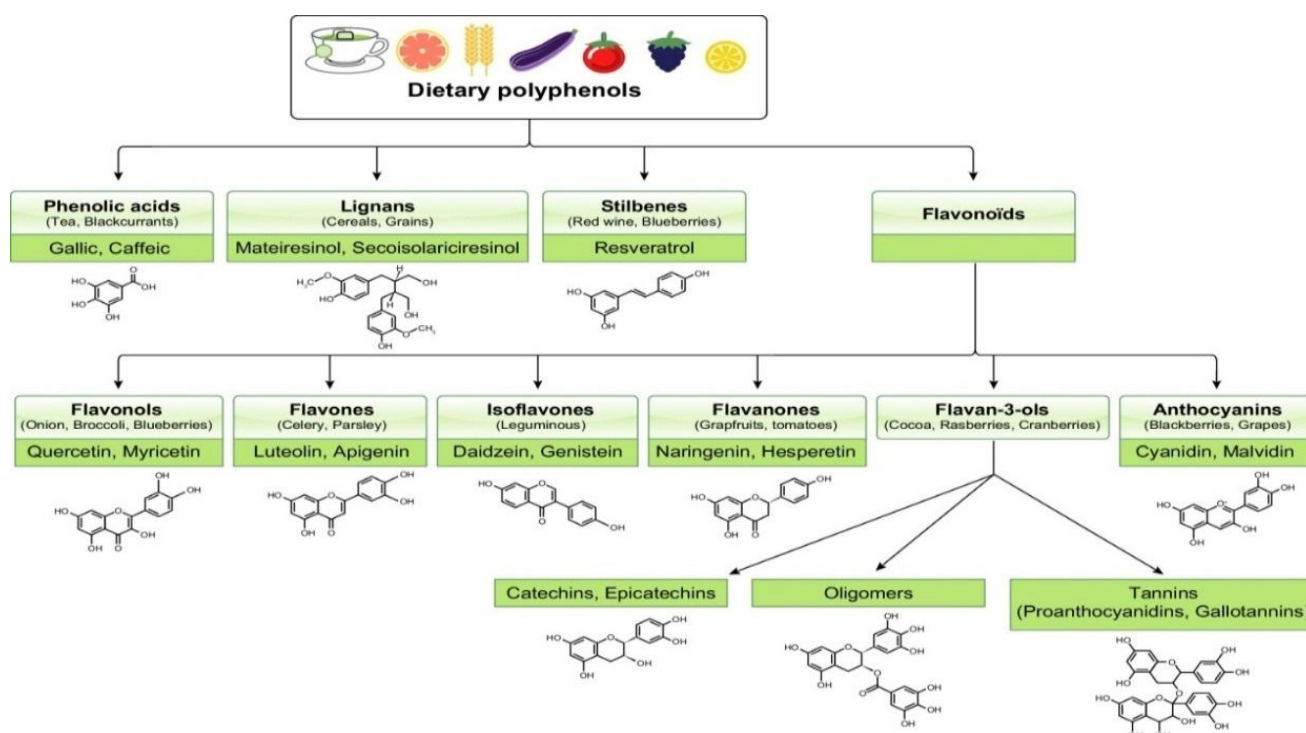
---

### 1. Définition les Polyphénol

Les polyphénols se trouvent dans les aliments et les boissons d'origine végétale, en particulier les pommes, les baies, les agrumes, les pêches, le brocoli, le cacao, le thé, le café et bien d'autres. Il existe des preuves épidémiologiques significatives qu'une alimentation riche en fruits, légumes, cacao et boissons riches en polyphénols. Ces composés ont une large gamme de structures complexes. Sont des métabolites végétaux secondaires dérivés des légumes et des fruits. La principale caractéristique de la structure des polyphénols est la présence de groupes hydroxyle attachés aux cycles benzéniques. Le monomère principal des polyphénols est le cycle phénolique et est généralement classé en acides phénoliques et alcools phénoliques. Selon la force du cycle phénolique, les polyphénols peuvent être classés en plusieurs classes, mais les principales classes de polyphénols sont les acides phénoliques, les flavonoïdes, les stipléines et les alcools phénoliques. [21,22,23]

### 2. Classification des polyphénols

Les polyphénols alimentaires sont les antioxydants les plus abondants dans l'alimentation humaine. Avec plus de 8 000 variantes structurelles, ce sont des métabolites secondaires des plantes et désignent de nombreuses substances à cycle(s) aromatique(s) portant une ou plusieurs fractions hydroxyle. Ils sont subdivisés en groupes (Figure 1) par le nombre de cycles phénoliques et des éléments de structure qui relient ces cycles : (1) Les acides phénoliques avec les sous-classes dérivées des acides hydroxybenzoïques tels que l'acide gallique et de l'acide hydroxycinnamique, contenant du caféique, acide férulique et coumarique; (2) la grande sous-classe des flavonoïdes, qui comprend les flavonols, les flavones, les isoflavones, les flavanones, les anthocyanidines et les flavanols ; (3) les stilbènes ; et (4) les lignanes et les lignines polymères. [24]



**Figure4** :Principales classes de polyphénols. Les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non flavonoïdes qui contiennent un groupe diversifié de composés avec un acide phénolique. [25]

et boissons courants. Les acides phénoliques représentent environ un tiers de l'apport total et les

flavonoïdes représentent les deux tiers restants. Les flavonoïdes les plus abondants dans l'alimentation sont les flavanols (antioxydants plus proanthocyanidines), les anthocyanes et leurs produits d'oxydation. Les principales sources alimentaires de polyphénols sont les fruits, les boissons (jus de fruits, vin, thé, café, chocolat, bière), et dans une moindre mesure les légumes, les légumineuses sèches et les céréales. La plupart des polyphénols alimentaires et leurs sources dans notre alimentation sont présentés dans le tableau 6. [24]

**Tableau 6:** Classification et sources des polyphénols alimentaires. [24]

Classe et sous-classe	Polyphénol alimentaire	Aliments ou boissons
Flavonoïdes		
Anthocyanidines	Cyanidine 3-galactoside Cyanidine 3-glucoside Cyanidine 3-arabinoside Cyanidine 3-xyloside Malvidine Delphinidine Pélagonidine	Fruits : mûres, cassis, myrtilles, raisin noir, baies de sureau, fraises, cerises, prunes, canneberges, jus de grenade, framboise Autres : vin rouge
Anthoxanthines		
Flavonols	Cyanidine 3-galactoside Cyanidine 3-glucoside Cyanidine 3-arabinoside Cyanidine 3-xyloside Malvidine Delphinidine Pélagonidine	Fruits : mûres, cassis, myrtilles, raisin noir, baies de sureau, fraises, cerises, prunes, canneberges, jus de grenade, framboise Autres : vin rouge
Flavanones	Naringénine ériodictyol hespérétine	Agrumes et jus : citron, jus de citron, jus de citron vert, orange, jus d'orange, pamplemousse, jus de mandarine Épices et herbes aromatiques : menthe poivrée
Flavones	Apigénine Lutéoline	Fruits : céleri, olives Légumes : piments forts, cœurs de céleri, persil frais Épices et herbes aromatiques : origan, romarin, persil sec, thym
Flavanols (Flavan-3-ols)	(+)-Catéchine (-)-Epicatechine (-)-Epicatechine 3-	Fruits : pommes, abricots, raisins, pêches, nectarines, poires, prunes, raisins secs, framboises, cerises, mûres, myrtilles,

Isoflavones (Flavanes)  Glycoside flavonoïde	gallate Morin (-)-Epigallocatechine (-)-Epigallocatechine-3-gallate (+)-Galocatechine Procyanidines Prodelphinidines	canneberges Autres : vin rouge, thé (vert, noir), chocolat (noir, lait), vin blanc, cacao
	Génistéine Daidzein équol	Fruits : pépins/peau de raisin Autres : soja, noix de soja, farine de soja/pain, tofu, miso, lait de soja, yaourt au tofu, fromage de soja/sauce/hot dog
	Rutine Hespéridine Naringine	Fruits : citron, orange, jus d'orange, pamplemousse, jus de mandarine
Acides phénoliques	Acides hydroxycinnamiques	Acide caféique Acide chlorogénique Acide férulique Acide néochlorogénique Acide P-coumarique Acide sinapique Acides caftariques
Acides hydroxybenzoïques	Acide ellagique Acide gallique Corilagine	Fruits : fraise, jus de raisin framboise (noir/vert), graine de longane, jus de grenade
Trihydroxy-stilbènes	Resvératrol Trans-resvératrol	Fruits : raisins, cacahuètes, Autres : vin rouge
Tanins	Polymers catéchine polymères épicatechine ellagitanins proanthocyanidines Casuarictin Sanguin H6 acides tanniques	Fruits : pépins/peau de raisin (foncé/clair), jus de pomme, fraises, longane, framboises, grenade, noix, raisin muscadine, raisin muscadine, pêche, mûre (jus/confitures/gelées), olive, prune, Légumes : pois chiche, pois à œil noir, lentilles, Céréales : haricot, Autres : vin rouge, vin blanc, cacao, chocolat, vin rouge vieilli en fût de chêne, thé, cidre, thé, café, fruits immature
Diféruoylméthane	Curcumine	Remède à base de plantes, curcuma épice diététique



## 2.1. Acides phénoliques

Une classe majeure au sein des composés phénoliques sont les acides hydroxycinnamiques, qui sont largement distribués dans le règne végétal. Le principal acide hydroxycinnamique est l'acide caféique, qui est présent dans les aliments principalement sous forme d'ester avec l'acide quinique appelé acide chlorogénique (acide 5-caféoylquinique). L'acide chlorogénique et l'acide caféique sont des antioxydants in vitro qui peuvent inhiber la formation de composés N-nitroso mutagènes et cancérigènes pour avoir un effet inhibiteur sur la réaction de N-nitrosation in vitro. [24]

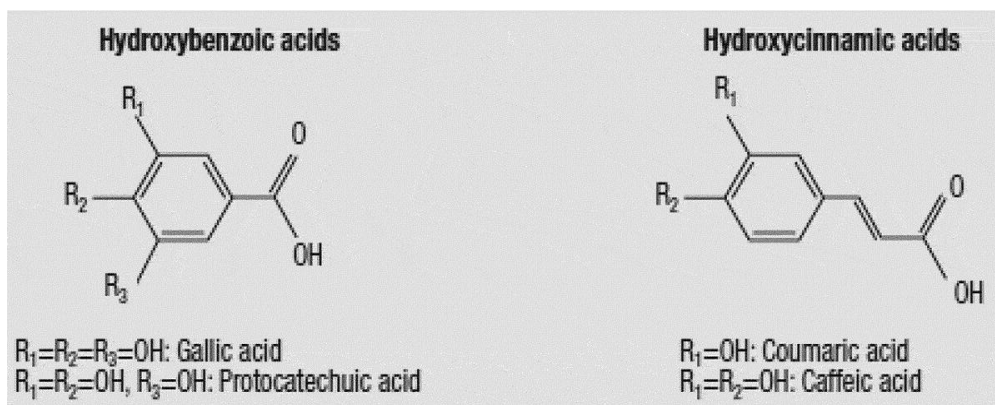


Figure 5: Formules structurales générales des acides phénoliques. [26]

## 2.2. Flavonoïde

Les flavonoïdes sont les polyphénols les plus abondants dans l'alimentation humaine et sont principalement divisés en : (a) les anthocyanes, le dérivé glycosylé des anthocyanes, que l'on trouve dans les fleurs et les fruits colorés ; (b) Les anthoxanthines, un groupe de composés incolores divisés en plusieurs classes, y compris les flavones, les flavanes, les flavonols, les flavanols, les isoflavones et les glycosides. Les flavonols sont représentés principalement par la myricétine, la fisétine, la quercétine et le kaempférol. [24]

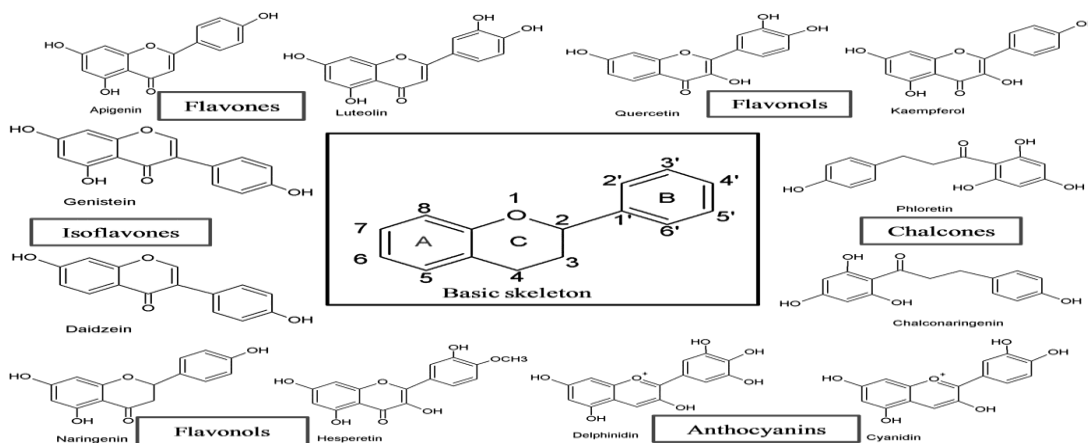


Figure 6: La structure de base et les classes de flavonoïdes (19)

### 2.3. Épingle d'acier

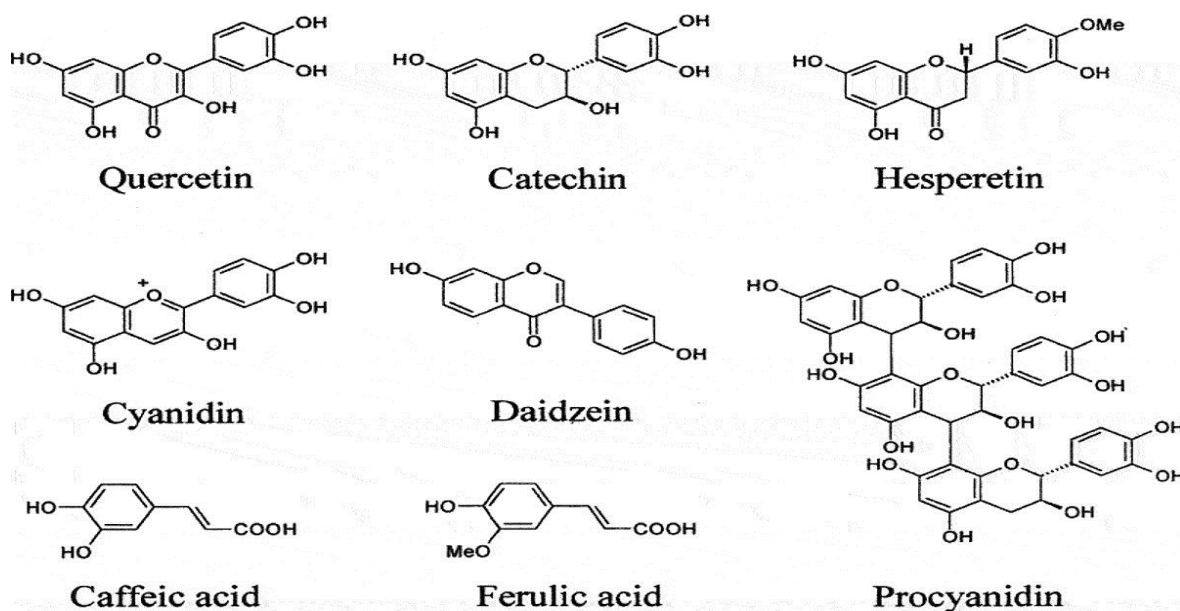
Les stilbènes se distinguent structurellement par la présence d'un noyau 1,2-diphényléthylène avec une substitution hydroxyle sur les cycles aromatiques, et ils existent sous forme de monomères ou d'oligomères. Le composé le plus célèbre est le trans-resvératrol, qui possède un squelette trihydroxystilbène. [24]

### 2.4. Tanins

Les tanins sont un groupe de polyphénols solubles dans l'eau avec des poids moléculaires allant de 500 à 3000 qui sont divisés en tanins condensés et hydrolysables, que l'on trouve couramment avec les alcalis, les polysaccharides et les protéines, en particulier ces derniers. Sur la base des propriétés structurelles, il existe deux groupes, les galutannins et les ellagitanins de tanins hydrosolubles. [24]

### 2.5. Diféruoylméthane

Les diféruoylméthanes sont un petit groupe de composés phénoliques avec deux cycles aromatiques remplacés par des hydroxyles, liés à une chaîne aliphatique contenant des groupes carbonyles. Il existe également d'autres polyphénols tels que l'aérosol hydroxy, qui est un polyphénol simple présent dans les fruits d'olive et l'huile d'olive.[24]



**Figure7** : Chemical structures of some phenolic compounds commonly found in fruits and coffee. [26]

### 3. Les polyphénols comme antiviraux

L'épidémie mondiale de COVID-19 avec ses taux de mortalité élevés a incité plusieurs laboratoires du monde entier à rechercher des agents antiviraux. À ce jour, aucun traitement spécifique pour l'infection par le SRAS-Cov-2 n'a été confirmé, mais plusieurs composés sont en cours d'essai. Les polyphénols sont un groupe de composés naturels avec des résultats prometteurs. Récemment, il a été rapporté que la photothérapie avec des polyphénols constitue une approche puissante pour l'outil de prévention et de thérapie de la nouvelle maladie à coronavirus 2019 .

Les théaflavines sont des polyphénols antioxydants présents en grande quantité dans le thé noir. Ils inhibent l'infection par le virus de l'hépatite C (VHC) de manière dose-dépendante à un stade précoce de l'infection. L'action des théaflavines est due à leur effet direct sur le virus et à l'inhibition de sa propagation. Dans les coronavirus, l'arn polymérase dépendante de l'arn (rdrp) est une enzyme importante qui catalyse la réplication de l'arn à partir de matrices d'arn. Par conséquent, rdrp est considéré comme une cible thérapeutique potentielle pour le SRAS-cov-2. Un rapport récent utilisant deux méthodes d'amarrage moléculaire a montré que les théaflavines inhibaient l'activité rdrp en bloquant le site actif du SARS-cov-2. Cependant, les effets in vivo de rdrp nécessitent des recherches supplémentaires.

IV est un virus à ARN qui provoque de graves complications respiratoires, en particulier chez les enfants et les personnes âgées. Le thé Adlay inhibe la réplication des virus grippaux A et B à la fois pendant les périodes d'adsorption et de réplication.

Le virus de la bronchite infectieuse (IBV) est un coronavirus pathogène du poulet. Il a été rapporté que les extraits de *Sambucus nigra* inhibent l'ibv à un stade précoce au cours de la réplication. Plusieurs éléments de preuve montrent que la glycyrrhizine, la substance chimique active des extraits de *Glycyrrhiza radix*, est efficace pour inhiber la réplication du SRAS-cov et de l'ibv.

Les catéchines du thé vert (GTC), en particulier le gallate d'épigallocatechine (EGCG), sont des molécules bioactives multifonctionnelles ayant plusieurs actions biologiques, notamment des effets anti-inflammatoires, antioxydants, antibactériens et antiviraux. Les catéchines du thé sont prometteuses en tant qu'intervention pour la prévention clinique de l'infection grippale. Récemment, les GTC ont montré des effets inhibiteurs contre les virus à ADN, y compris l'hépatite, l'herpès simplex EBV et l'adénovirus. Les polyphénols du thé vert inhibent également les virus à ARN, notamment le VIH, le VHC, l'iv, le virus Zika, les virus de la dengue (DENV) et le virus Chikungunya (CHIKV). Les GTC inhibent non seulement les virus humains mais aussi les virus du bétail et les virus des poissons.

L'épigallocatechine gallate (EGCG) est le polyphénol le plus actif du thé vert. Son effet majeur est l'inhibition de l'infectiosité de l'iv par agglutination de virions, qui empêchent le virus d'être absorbé à la surface cellulaire . L'EGCG inhibe également l'acidification des endosomes et des lysosomes et inhibe ainsi la croissance des virus grippaux A et B dans les cellules rénales canines Madin-Darby (Imanishi et al., 2002). Une étude d'amarrage moléculaire a montré que les catéchines peuvent se lier différemment à la neuraminidase et peuvent surmonter les mutations virales connues liées à la résistance aux médicaments. L'EGCG a eu des effets inhibiteurs sur les synthèses de neuraminidase virale et d'arn génomique viral, indiquant que son activité antivirale est due au groupe 3-galloyle de la molécule de catéchine. Dans un essai clinique randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des adultes en bonne santé, la consommation d'extrait de thé vert a augmenté l'immunité systémique en améliorant la fonction des cellules T , a empêché l'infection des voies supérieures par IV et a réduit les symptômes du rhume et de la grippe. Une étude intéressante a rapporté que QR-425, un composé naturel d'extrait de thé vert, avait une activité antivirale significative et fournissait une prophylaxie contre le virus de la grippe A H3N2 à des concentrations qui n'étaient pas associées à des effets toxiques cellulaires significatifs. Les masques imprégnés de QR-435 ont été efficaces pour bloquer le passage du virus de la grippe A H3N2.

Une récente étude in vitro a rapporté que le resvératrol, un polyphénol naturel présent dans les raisins et les myrtilles, avait une puissante activité antivirale contre le MERS-cov. Le resvératrol a également eu un effet inhibiteur dose-dépendant sur la réplication du virus de l'entérite du canard (DEV). Parce que COVID-19 est associé à l'inflammation et à l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires, qui sont responsables du dysfonctionnement de plusieurs organes, une étude a proposé une combinaison d'indométacine et de resvératrol pour inhiber la réplication virale et bloquer la réponse inflammatoire avant le début de la tempête de cytokines.

[23]

### **3.1 Polyphénols inhibant la fusion/entrée du SARS-cov-2**

#### **3.1.1 Polyphénols se liant à la protéine S**

La protéine S est une grande glycoprotéine membranaire qui appartient à un groupe de glycoprotéines de fusion virales de classe I qui comprend également la glycoprotéine 160 du VIH (Env), l'hémagglutinine de la grippe (HA) et la glycoprotéine du virus Ebola. La sous-unité amino périphérique (S1) peut se lier indépendamment aux récepteurs cellulaires tandis que l'extrémité carboxy (S2) est intégrée dans l'enveloppe virale et est nécessaire pour médier la fusion des membranes virales et cellulaires. Dans les coronavirus, la protéine S est la seule protéine

membranaire virale responsable de l'entrée dans les cellules. Il définit le tropisme viral par sa spécificité de récepteur et son activité de fusion membranaire lors de l'entrée du virus dans les cellules. Les médicaments ciblant la protéine de pointe du SRAS-cov-2 empêchent la fusion membranaire médiée par les pointes et empêchent l'entrée du virus dans les cellules hôtes. Ces agents thérapeutiques comprennent les vaccins, les anticorps, les petits ARN interférents, les peptides et les petites molécules non peptidiques telles que les polyphénols.

La lutéoline et la quercétine ont inhibé l'infection par le SRAS-cov en empêchant l'entrée du virus dans les cellules Vero E6 avec des valeurs EC50 de 10 M et 83 M, respectivement. Dans la même étude, la lutéoline s'est avérée se lier avec une grande affinité à la protéine S du SRAS-cov, suggérant un mécanisme d'action antiviral impliquant une interférence avec la fonction de la protéine S. Une approche de découverte basée sur la littérature a révélé que l'émodine, un polyphénol de type anthraquinone présent dans les racines de rhubarbe (*Rheum officinale*) interférait avec l'interaction protéine S-ACE2 dans un essai de compétition sans cellule avec une CI50 de 200 M. La même étude a également révélé que l'émodine réduisait l'infection des cellules Vero E6 exprimant ACE2 par un rétrovirus pseudo-typé de protéine S. Bien que le mécanisme d'action ne soit pas encore clair, ces résultats suggèrent une compétition au niveau du domaine de liaison au récepteur de la protéine S (RBD). À la suite des résultats d'une analyse du réseau d'interactome hôte-virus de divers virus, dont le SRAS-cov, l'émodine est devenue l'un des 16 agents les plus réutilisables pour COVID-19 avec les effets indésirables les moins attendus et la spécificité de cible la plus élevée.

Des études d'amarrage moléculaire et de simulation dynamique prédisent que les polyphénols de plantes telles que les espèces *Citrus* et *Curcuma* ont un effet inhibiteur potentiel sur l'infection par le SRAS-cov-2 en interagissant avec la protéine S RBD. Une étude a montré des interactions plus fortes des polyphénols de *Curcuma* spp. (curcumine et dérivés) et *Citrus* spp. (tangéretine, hespérétine, hespéridine) à la protéine S (PDB : 6LXT) que le nafamostat, l'antiviral de référence. Il a été prédit que l'hespéridine cible l'interface de liaison entre la protéine S et l'ace2 en se positionnant sur la fosse moyenne peu profonde de la surface de la protéine S RBD. La naringénine, présente dans une variété d'herbes et de fruits, avait une énergie de liaison plus forte avec la glycoprotéine de pointe (PDB : 6VSB) que le remdesivir, un antiviral temporairement approuvé par la FDA dans le traitement du COVID-19. Le gallate d'épigallocatechine, abondant dans le thé, ainsi que l'herbacétine de *Rhodiola* spp. (racine dorée) et d'autres flavonoïdes ont également fortement interagi avec la protéine S RBD (PDB : 6VXX) *in silico*. [27]

### 3.1.2 Polyphénols ciblant L'ACE2

L'ACE2 est une métallocarboxypeptidase transmembranaire de type I présente dans de nombreux tissus tels que les poumons, le cœur, les vaisseaux sanguins, les reins, le foie et les cellules épithéliales. L'ACE2 est une enzyme essentielle dans le système physiologique rénine-angiotensine, car elle hydrolyse l'angiotensine II vasoconstrictrice pour générer de l'angiotensine vasodilatatrice (1-7). Étant le point d'entrée du SARS-cov-2 dans les cellules hôtes, l'ace2 a attiré l'attention en tant que cible potentielle de médicament. Le criblage des ligands de l'ace2 avec une affinité de liaison suffisamment forte pour inhiber l'entrée du virus a dévoilé les polyphénols comme des candidats prometteurs. Une étude d'amarrage moléculaire utilisant un modèle informatique de la protéine de pointe du SRAS-cov-2 interagissant avec le récepteur ACE2 humain a révélé que l'eriodictyol, une flavanone trouvée dans la yerba santa (*Eriodictyon californicum*) avait l'une des plus grandes affinités de liaison pour la partie du récepteur ACE2 humain de l'interface parmi 77 candidats. Une autre étude informatique a montré que les flavonoïdes curcumine et catéchine établissent des liaisons hydrogène, des liaisons carbone-hydrogène et des interactions  $\pi$ - $\sigma$  avec l'ace2, entraînant des affinités de liaison de -7,8 kcal/mol et -8,9 kcal/mol respectivement. Bien que les expériences *in silico* prédisent des résultats prometteurs, davantage d'études *in vitro* et *in vivo* sont nécessaires pour évaluer si les polyphénols se liant à l'ace2 ont un impact sur l'entrée virale.

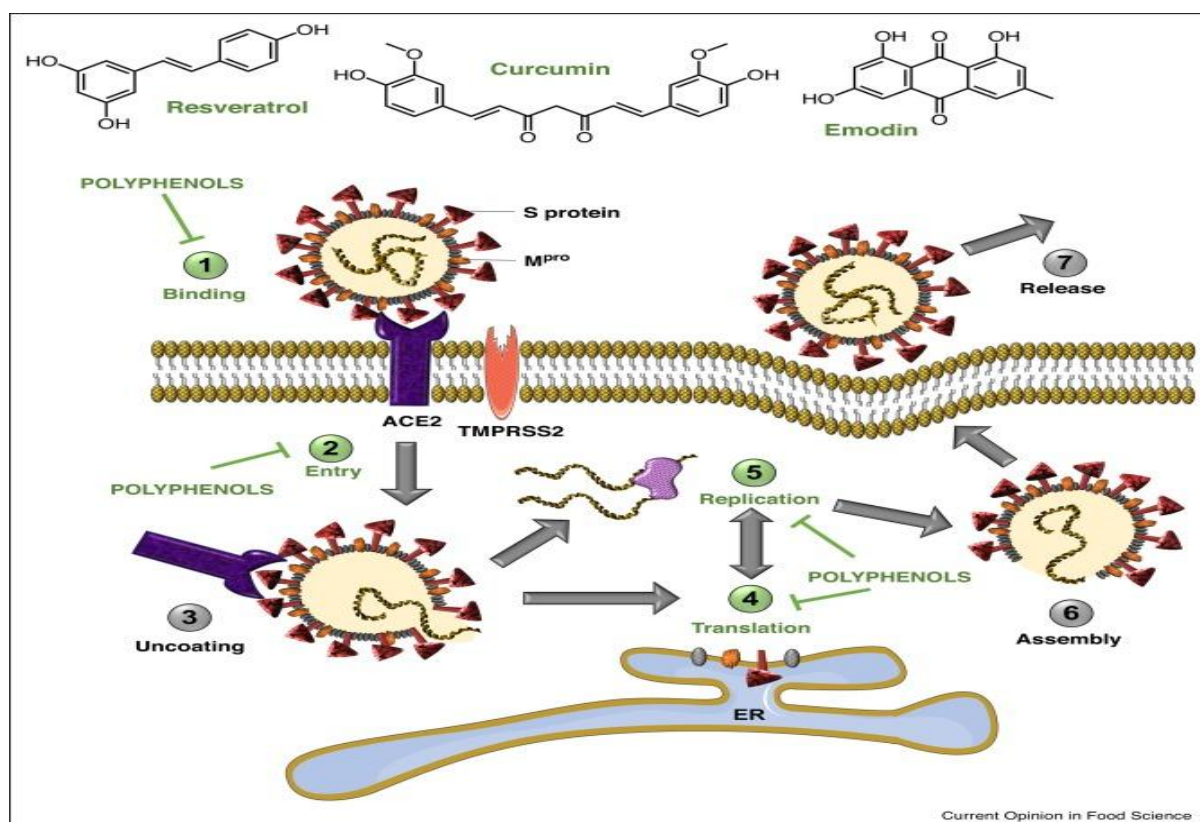
De plus en plus de preuves suggèrent que le contrôle de l'expression de l'ace2 pourrait aider à moduler les symptômes du COVID-19. En fait, il a été découvert que l'infection par le SRAS-cov régule négativement le récepteur ACE2. De plus, les souris avec ACE2 inactivé ou assommé ont développé des lésions pulmonaires aiguës plus graves après une infection par le SRAS-cov que les souris de type sauvage et ces symptômes ont été inversés après l'administration d'ace2 recombinante. De même, des tests cellulaires ont montré que l'entrée et l'infection virales du SRAS-cov et du SRAS-cov-2 étaient bloquées par des formes solubles d'ace2, indiquant que l'ace2 recombinant pourrait agir comme un récepteur leurre pour la protéine S. L'ACE2 humaine recombinante soluble APN01 développée par la société de biotechnologie autrichienne Apeiron Biologics fait actuellement l'objet d'essais cliniques de phase II pour le traitement du COVID-19.

Il a été récemment suggéré que l'apport alimentaire de resvératrol, un polyphénol trouvé à des concentrations élevées dans la peau des raisins rouges (*Vitis vinifera*) pourrait moduler la gravité de la maladie du SRAS-cov-2 en régulant l'expression et la fonction de l'ace2. Les rongeurs nourris avec un régime riche en graisses complété par du resvératrol ont montré une expression ACE2 régulée à la hausse et des niveaux de protéines ACE2 accrus par rapport aux rongeurs nourris avec un régime riche en graisses seul. Plusieurs publications ont également rapporté que



la curcumine ciblait le système rénine-angiotensine en régulant les niveaux d'angiotensine II chez la souris. Ces résultats suggèrent un potentiel pour les polyphénols de moduler la gravité des symptômes du COVID-19 par le biais de la modulation de l'abondance de l'ace2.

Par conséquent, les polyphénols pourraient (i) réduire l'infection virale par le SRAS-cov-2 en se liant au récepteur ACE2, empêchant l'entrée virale, et (ii) moduler la gravité des lésions pulmonaires associées au COVID-19 en régulant l'expression de l'ace2. Cependant, il est important de noter que, étant donné le rôle central de l'ace2 dans les processus physiopathologiques, le ciblage de l'enzyme doit encore être soigneusement évalué pour garantir que le rapport bénéfice-risque est favorable. [27]



**Figure 8:** Les mécanismes d'action putatifs par lesquels ces composés naturels exercent leur activité potentielle contre le SARS-cov-2. [27]

#### 4 Les Polyphenols Naturels et leurs Propriétés Antivirales Spécifiques au SRAS COVID-2 : Approche in Silico

Des études récentes ont appliqué des méthodes spécifiques, notamment l'amarrage combiné, le calcul des propriétés ADMET, la dynamique moléculaire et les approches MM-PBSA, pour tester le potentiel thérapeutique de différents constituants végétaux contre COVID-19. Il a été observé que la plupart des molécules reconnues comme inhibiteurs potentiels du coronavirus comprenaient une structure en anneau fusionné conjugué, la majorité étant classée comme



polyphénols. Les résultats obtenus pour divers polyphénols et leurs effets antiviraux, notamment sur le SRAS COVID-2, sont prometteurs, mais ils doivent être traités avec prudence car la plupart des observations reposaient sur une approche *in silico* utilisant la bioinformatique. La plupart des études ont utilisé plusieurs outils bioinformatiques pour identifier des composés naturels puissants qui peuvent cibler avec précision la protéase virale ou la protéine de pointe impliquée dans la pathogenèse de COVID-19.

La thymoquinone, une quinone végétale pharmacologiquement active trouvée dans les graines de *Nigella sativa*, a montré un grand potentiel de liaison à l'interface SARS-cov-2-ACE2 et pourrait être appliquée comme inhibiteur possible pour perturber les interactions virus-hôte. De plus, *N. Sativa* avait des actions antivirales, antioxydantes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, bronchodilatatrices, antihistaminiques et antitussives contre les causes et les symptômes de COVID-19. Des études récentes ont montré les effets des composés phytochimiques dérivés de plusieurs plantes importantes contre le SRAS-cov et ont conclu que *N. Sativa* avait l'activité anti-SARS-cov la plus puissante. Une étude de simulation moléculaire utilisant la structure chimique de la thymoquinone et la protéase du SRAS-cov-2 a révélé que la thymoquinone pouvait avoir une activité inhibitrice contre la protéase du SARS-cov-2. Dans les expérimentations animales, la thymoquinone a montré une activité thérapeutique élevée contre les lésions rénales et hépatiques aiguës induites par la septicémie, qui sont observées chez certains patients atteints de pneumonie COVID-19. Les constituants puissants des graines noires sont la dithymoquinone (DTQ), la thymoquinone (TQ), le thymol, la thymohydroquinone (THQ), le p-cymène, le 4-terpinéol et le t-anéthole. Ces composés s'arriment à l'interface protéine S-récepteur ACE2. Le DTQ avait une affinité élevée de -8,6 kcal/mol pour la cible sélectionnée, contre -7,2 kcal/mol pour la chloroquine. Les autres composants avaient des scores d'amarrage inférieurs à celui du composé de référence. Une autre étude a montré que la thymoquinone pouvait avoir une activité inhibitrice contre la protéase SARS-cov-2.

Une étude récente a rapporté les effets antiviraux des polyphénols de *Curcuma sp.*, *Citrus sp.*, *Alpinia galanga* et *Caesalpinia sappan* comme anti-SARS-cov-2 en utilisant la modélisation moléculaire avec trois récepteurs cibles, la protéase SARS-cov-2, le récepteur de la glycoprotéine de pointe -le domaine de liaison (RBD) et le domaine de la protéase (PD)-ACE2, qui seraient impliqués dans l'infection virale (Utomo & Meiyanto, 2020). Les résultats ont montré que *Citrus sp.* avait le potentiel le plus élevé en tant qu'inhibiteur du développement du SRAS-cov-2, suivi par *A. Galanga*, *C. Sappan* et *Curcuma sp.*, qui peuvent être consommés dans la vie quotidienne comme prophylaxie pour COVID-19. L'hespéridine, un composé de *Citrus sp.*, a une forte affinité pour les trois récepteurs, indiquant son utilisation possible pour le traitement de COVID-19. Un

autre article récent a examiné d'autres effets potentiels de Curcuma sp., tels que l'inhibition de l'entrée du virus dans les cellules et l'encapsulation du virus et de la protéase virale, ainsi que la modulation de diverses voies de signalisation cellulaire.

Une étude récente utilisant des modèles informatiques a examiné 65 produits chimiques bioactifs trouvés dans les théiers et testé leur efficacité en les liant à la principale protéase (Mpro) que le SRAS-cov-2 utilise pour se développer à l'intérieur des cellules humaines. L'étude a rapporté que les polyphénols efficaces du thé, tels que la théaflavine-3-O-gallate, l'oolonghomobisflavan-A et la théasinensine-D, formaient des liaisons stables avec la protéine virale et avaient le potentiel d'arrêter la prolifération virale.

De même, une autre étude récente a analysé l'effet de la rutine, en utilisant des méthodes in silico pour montrer la dynamique des interactions de la rutine avec le Mpro du SARS-cov-2. Les auteurs suggèrent que la molécule de rutine hydrophile peut se lier au site actif Mpro et inhiber ses fonctions biologiques. Les modes d'action des flavonoïdes et des non-flavonoïdes naturels ont été comparés à celui de l'hydroxychloroquine utilisée pour traiter les patients atteints de COVID-19. Comme la rutine s'arrime contre le site actif de la protéase SARS-cov-2 (PDB : 6Y84), ce composé a une forte interaction via une liaison hydrogène avec certains acides aminés, comme indiqué dans le tableau 2, en plus des interactions secondaires, comme indiqué par interactions du p-soufre avec CYS145 et p-alkyle. La rutine et l'hespéridène ont obtenu les scores d'amarrage les plus élevés, respectivement -9,55 et -9,02 kcal/mol, parmi d'autres composés naturels. [26]

**Tableau 7:** Interaction des composés naturels avec les protéines SARS-cov-2. Les composés naturels avec une énergie de liaison supérieure à -6 Kcal/mol conviennent comme sites actifs pour les protéines du SRAS-cov-2. [23]

Composé	Protéine	Interaction	Récepteur	Rmsd nm	S
Oolonghomobisflavane	SARS-cov-2 Mpro (ID PDB : 6Y2F)	Liaison hydrogène CH Deux pi-alkyl pi-pi en forme de T Van der Waal (vdw)	Thr25, Asn142, His163, Glu166, Arg188 et His164. Gly143 Met165, His41 His41 Phe140, Leu141, His172, Ser144, Thr24, Cys145, Leu27, Met49, Asp187, Gln189, Gln192, Val186, Thr190, Pro168 et Leu167	0,43	-61,3

Théasinensin-D		H-bond Pi-alkyle CH Pi-sigma Pi-soufre Van der waal	Gln166, His163, Gly143, Gln189, His164, Ser144, Cys145, Thr45, Cys44 Met165, Met49 His41, Asn142 Son41 Cys145 Gln192, Leu167, Arg188, Leu27, Thr26, Ser46	0,36	-52,0
Théaflavine-3-O-gallate		H-bond Alkyle et pi-alkyle Vdw	Glu166, Asn142, Phe140, His163, Thr26, His41, Arg188, Met165 Cys145, His41, Met165 Pro168, Val186, Asp187, Gln192, Thr190, Gln189, Met49, Val42, Thr25, Lue27, Gly143, Ser144, His172 et Leu141,	0,51	-44,7
Rutine	Protéase SARS-cov-2 (PDB : 6Y84),	Liaison hydrogène P-Soufre p-alkyle	HIS41, LEU141, ASN142, GLU166, THR190 et GLN192 CYS145 Pro 168		- 9.55
Hespéridine		H-bond Amide-p P-alkyle	THR24, THR25, THR45, HIS4, SER46, CYS145 THR45, MET49 et CYS145		-9,02
Curcumine		H-bond P-Soufre P-sigma	GLY143 et GLN192, CYS145 et PRO168,		-8,15
Déméthoxycurcumine		H-bond P-sigma P-alkyle.	CYS44 et PRO168 PRO168 MET49		-7.78
EGC		H-bond	THR26, HIS41 et ASN142,		-7,30
Quercétine	HSV-1 (PDB : 2KI5) HSV-2(pdb :, 1AT3)	H-collage Hydrophobe Interactions hydrophobes H-bond	(Glu225), (Glu83), (Arg163), (Arg176), (Gln125 Met121, Met128, Trp88, Tyr132, Ile97, Tyr172, Met231, Tyr101, Ile100 et Pro173 Tyr172 (Leu55), (Val70) Ala193, Ala196, Leu55, Pro54, Val70, Leu71, Ala72, Val73, Pro51, Pro50 et Leu49 THR25, GLY143 et GLU166		-9,61 -6,94 -8,26
Naringénine	Protéase (APB : 6LU7, Récepteurs de la glycoprotéine de pointe (6LXT, 6VW1)				12,44 -7,40 -7,69

(E,E)- $\alpha$ -farnésène	SRAS-cov Nsp15/ nendou(pdb:6y 84)				-25,7
(E)- $\beta$ -farnésène					-25,1
(E,E)-farnésol		Van der Waals	Ser329 et Glu327		-25
(E)-nérolidol		H-bond	Asn75 et Lys71		-24,3
DTQ	Protéine S : récepteur ACE2	H-bond Interaction hydrophobe	LYS31, GLN493, TYR489, lys31, phe490, lys452		-8,6

## 5 Les polyphénols perturbent la réplication du SARS-cov-2

### 5.1 Polyphénols inhibant les protéases virales du SRAS-cov-2

Des inhibiteurs de protéase ont été développés pour arrêter la propagation de virus qui causent des maladies telles que le VIH-SIDA, le MERS et le SRAS . Ainsi, les médicaments inhibant les protéases virales sont également suggérés comme étant les bons candidats pour entraver le cycle de vie du SRAS-cov-2. La réplication des coronavirus nécessite un traitement protéolytique correct des polyprotéines répliques par des protéases virales conduisant à la libération de protéines non structurales et structurales. Les polyprotéines du SRAS-cov-2 sont traitées par une protéase principale, 3clpro (également connue sous le nom de Mpro), et par des protéases de type papaine, plpro. Ces protéases sont impliquées dans la réplication et la transcription du SARS-cov-2, en particulier 3clpro, qui joue un rôle vital dans le traitement des polyprotéines et la maturation du virus. Par conséquent, 3clpro est l'une des cibles médicamenteuses les mieux caractérisées du SRAS-cov-2, et des études ont montré que le développement d'agents antiviraux ciblant 3clpro pourrait fournir une première ligne de défense efficace contre les infections à coronavirus. Les composés naturels inhibiteurs des protéases du SRAS-cov comprennent les diarylheptanoïdes, les terpénoïdes, les amides cinnamiques, les flavonoïdes et les coumarines.

L'inhibition de la 3clpro a été montrée *in silico* et *in vitro* avec l'épigallocatechine gallate (IC<sub>50</sub> = 73 M), le gallate de gallocatéchine (IC<sub>50</sub> = 47 M) et la quercétine (IC<sub>50</sub> = 73 M). L'analyse de la relation structure-activité de sept polyphénols a révélé que les flavonoïdes et les isoflavonoïdes dépourvus de groupe OH en position 5' du cycle B diminuaient l'activité inhibitrice de la 3clpro. Le criblage par amarrage moléculaire de 33 molécules comprenant des produits naturels, des antiviraux, des antifongiques et des agents antiprotozoaires a révélé que la rutine (un flavonoïde d'agrumes) pouvait se lier au site actif du SARS-cov-2 3clpro (PDB : 6Y84) avec la plus haute affinité parmi les molécules criblées. D'autres flavonoïdes d'agrumes tels que la tangérétine et la naringénine et les polyphénols de Curcuma spp. ont également été signalés comme se liant fortement au domaine de liaison au substrat SARS-cov-2 3clpro, tout en interagissant avec la protéine S et l'ace2 *in silico*, prédisant un potentiel antiviral plus fort de ces polyphénols par rapport au lopinavir et au nafamostat.

Plusieurs polyphénols se sont également avérés avoir un effet synergique sur 3clpro et plpro. Dans les tests acellulaires et cellulaires, les chalcones isolées d'*Angelica keiskei* présentaient une inhibition compétitive de la protéase à sérine 3clpro du SRAS-cov, tandis qu'une inhibition non compétitive a été observée avec la protéase à cystéine plpro du SRAS-cov. Les flavonoïdes alimentaires tels que le kaempférol et l'isoliquiritigénine, ainsi que les polyphénols de *Broussonetia papyrifera* ont également inhibé de manière synergique la 3clpro et la plpro *in vitro*. [27]

## 5.2 Polyphénols inhibant le SARS-cov-2 RdRp

Le SARS-cov-2 rdp est une cible clé dans le développement de thérapies contre le COVID-19. L'un des antiviraux temporairement approuvés par la FDA pour le traitement du COVID-19, le remdesivir est un analogue de l'adénosine et agit comme un faux substrat pour rdp. Le remdesivir met fin à la synthèse d'arn une fois qu'il est incorporé dans l'arn viral en position I, inhibant avec succès rdp.

L'inhibition potentielle du SARS-cov-2 rdp par les polyphénols a émergé de preuves que le resvératrol inhibait de manière significative la réplication du MERS-cov *in vitro* par l'inhibition de l'expression de l'arn et de l'expression des protéines de la nucléocapside. De telles preuves suggèrent que le resvératrol peut également être efficace contre l'infection par le SRAS-cov-2. Cependant, le resvératrol a une biodisponibilité limitée; ainsi, des formulations de nanoparticules et une administration intranasale ont été proposées pour améliorer son efficacité dans le traitement du COVID-19. Le fénotérol, un agoniste polyphénolique des récepteurs β<sub>2</sub>-adrénergiques, ainsi que la flavone naturelle, la baicaline de *Scutellaria baicalensis* et plusieurs xanthones de *Swerti*

apseudochinensis ont été identifiés comme des inhibiteurs potentiels du SARS-cov-2 rdrp par des méthodes informatiques . Une autre étude in silico a récemment rapporté que le gallate d'épigallocatechine, la myricétine, la quercétagétine et d'autres polyphénols présentaient une affinité de liaison élevée envers le rdrp du SRAS-cov et du SARS-cov-2.[27]

### 5.3 Polyphénols supprimant la réponse inflammatoire de l'hôte

La réponse de l'hôte au SRAS-cov-2 va d'une insuffisance respiratoire minimale à sévère avec défaillance de plusieurs organes. Chez certains patients, le SRAS-cov-2 induit des réponses immunitaires excessives et non efficaces de l'hôte, appelées tempête de cytokines, qui sont associées à une pathologie pulmonaire grave, entraînant la mort. La tempête de cytokines est caractérisée par une augmentation des concentrations plasmatiques d'interleukines, du facteur de stimulation des colonies de granulocytes, de la protéine 10 inducible par l'interféron- $\gamma$ , de la protéine chimiotactique des monocytes 1, de la protéine inflammatoire des macrophages 1 $\alpha$  et du facteur de nécrose tumorale  $\alpha$ . Les effets de la tempête de cytokines ont été attribués à la cytokine IL-6 et à l'activation virale de l'inflammasome NLRP3, qui provoque une augmentation de la production de cytokines inflammatoires. Bien que plusieurs inhibiteurs de l'il-6 (par exemple le sarilumab, le siltuximab et le tocilizumab) soient à divers stades des tests cliniques COVID-19, en l'absence de données cliniques suffisantes, les National Institutes of Health (NIH) ne soutiennent pas actuellement une recommandation pour ou contre l'utilisation d'inhibiteurs de l'il-6 pour le traitement du COVID-19.

Le développement de régulateurs efficaces de la réponse immunitaire inhiberait le syndrome hyperinflammatoire induit par les cytokines pour la gestion du COVID-19. En tant que telle, l'indométacine a été proposée comme complément à la thérapie antivirale COVID-19, car elle combine des propriétés anti-inflammatoires et une activité antivirale contre le SRAS-cov-2. De même, les polyphénols, dont les propriétés immunomodulatrices sont bien documentées, pourraient avoir un effet bénéfique contre la tempête de cytokines induite par le SARS-cov-2. Une liste non exhaustive de polyphénols qui ont réduit les cytokines pro-inflammatoires in vitro et in vivo comprend la curcumine, le resvératrol, l'épigallocatechine gallate, l'émodine, la naringénine, l'apigénine et le kaempférol. Dans nos propres recherches, le traitement oral de souris nourries à haute teneur en graisses avec le flavonoïde de houblon xanthohumol a réduit les taux plasmatiques d'il-6 d'environ 80 % par rapport aux souris témoins. [27]

## 6 Exploration systématique des polyphénols comme agents antiviraux

Notre examen du démontre que les polyphénols ont été étudiés pour leur potentiel contre les virus du SRAS-cov dans des études de modélisation moléculaire, des études d'interaction polyphénol-protéine sans cellule et dans des études d'infection virale à base de cellules. Des preuves convaincantes suggèrent que les polyphénols tels que le gallate d'épigallocatechine, le resvératrol et la curcumine sont des candidats de choix pour les études précliniques et cliniques. Attention, les approches *in silico* et *in vitro* utilisées pour le criblage ne valident pas l'efficacité des polyphénols testés contre la maladie virale humaine. Une modulation potentielle de la gravité du COVID-19 par les polyphénols régulant l'ace2 *in vivo* a été suggérée [30,64] mais il existe très peu d'études examinant l'effet antiviral des polyphénols contre le SRAS-cov-2 *in vivo*. Exempelpudilan Xiaoyan Oral Liquid (PDL), un médicament traditionnel chinois contenant quatre herbes et plus de 180 ingrédients, a présenté une puissante activité anti-SRAS-cov-2 chez des souris hACE2 infectées. Il a également été rapporté qu'une formule nébulisée de quercétine et de N-acétylcystéine soulageait considérablement les symptômes respiratoires du SRAS-cov-2 chez un patient traité avec de l'hydroxychloroquine et des antibiotiques. Cela confirme l'importance d'autres études cliniques pour évaluer le potentiel des nutraceutiques à base de polyphénols comme traitement adjuvant ou principal pour COVID-19.

Les approches de criblage à haut débit peuvent accélérer la découverte *in vitro* de candidats principaux, la limitation étant la disponibilité de bibliothèques de polyphénols. Le criblage d'extraits de plantes riches en polyphénols est une approche alternative largement utilisée, mais il présente l'inconvénient que les extraits contiennent une multitude de produits naturels avec des problèmes inhérents de ne pas être en mesure d'identifier facilement les principes actifs et le potentiel d'antagonisme pharmacologique. Ces problèmes peuvent être surmontés en combinant le fractionnement classique guidé par des essais biologiques avec des approches d'apprentissage automatique pour révéler l'identité des produits naturels bioactifs dans les extraits sans avoir besoin de purification jusqu'à l'homogénéité. À notre avis, cette dernière approche combinée est prometteuse pour accélérer la découverte car de nombreux tests antiviraux *in vitro* peuvent être effectués sans manipuler de virus vivants et parce que l'identification des polyphénols (et d'autres produits naturels) est devenue plus facile au cours des dernières années grâce aux progrès des plantes. La métabolomique et les bases de données de produits naturels en constante évolution telles que Phenol-Explorer, knapsack et la base de données Global Natural Product Social Networking (GNPS) . [27]



---

# Partie pratique

---

---

# **Chapitre 01 : Méthodologie**

---

## MATERIEL ET METHODES

### 1 Introduction et Problématique

Il y a actuellement une pandémie mondiale en cours d'un nouveau virus appartenant à la famille des coronavirus (Coronavirus), qui appartient à la famille des Coronavirinae qui est divisée en quatre genres : alphacoronavirus, bêtacoronavirus, gammacoronavirus et deltacoronavirus. La maladie MERS-cov affecte un large éventail d'oiseaux et de mammifères et a été trouvée chez l'homme depuis 1960. À ce jour, sept virus humains ont été identifiés, y compris alpha-cov hcovs-NL63, hcovs-229E, bêta covs et hcovs-OC43 . , qui montre hcov - HKU1, le syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov), le syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS-cov) et un nouveau virus ont été introduits pour la première fois en décembre 2019 à Wuhan, en Chine. Il a été officiellement nommé coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov-2) par le Comité international de taxonomie des virus (ICTV). [1]

Les symptômes de la maladie comprennent principalement de la fièvre, de la toux, des maux de gorge, un écoulement nasal, des difficultés respiratoires et des maladies du système respiratoire, digestif et nerveux central. En raison de la pandémie, la plupart des pays ont dû adopter un système de fermeture sanitaire, de distanciation sociale et de quarantaine. [2,3,4]

Au 26 février 2021, le virus SARS-cov-2 avait infecté environ 112,20 millions de personnes et tué 2,49 millions de personnes dans le monde. Bien que le taux de létalité chez les patients atteints du SRAS-cov-2 soit inférieur (~ 2,15 %) à celui de leurs parents précédents, le SRAS-cov (~ 9,5 %) et le MERS-cov (~ 34,4 %), le SARS-cov-2 en est la cause. D'infection a des taux de morbidité et de mortalité élevés dans le monde. Les modèles d'infection comprennent les gouttelettes et le contact, et la transmission par aérosol est actuellement à l'étude. Le virus peut être décrit comme un ARN monocaténaire recouvert de lipides, une protéine S rigide, une protéine membranaire M, une protéine N (nucléo-copide) et une protéine d'enveloppe E [1.4.5.6]

Il n'existe actuellement aucun médicament très efficace pour prévenir et traiter les nouveaux coronavirus. Le traitement clinique du COVID-19 en médecine occidentale (moderne) est principalement basé sur l'expérience du traitement antérieur du SRAS, du VIH, du MERS et d'autres virus, en utilisant des médicaments antiviraux et anti-inflammatoires, le contrôle des infections, des antipyrétiques et de l'oxygène inhalé.

Les polyphénols naturels d'origine végétale sont bien connus dans la prévention d'un large éventail de maladies, y compris les maladies virales, par exemple l'artémisinine et le trioxyde d'arsenic. Les plantes se composent d'un grand groupe de métabolites secondaires (par exemple,

les flavonoïdes) appartenant aux polyphénols qui présentent une grande diversité structurale et comprennent un groupe de composés (par exemple, les flavones, les flavanols, les flavanones et les isoflavones) qui sont impliqués dans un large éventail de activités biologiques. , y compris effet antibronzant, antituberculeux, antimicrobien, anticancérigène et antioxydant. Alors que la recherche se poursuit, les flavonoïdes ont récemment été identifiés comme des agents antiviraux prometteurs contre plusieurs virus, notamment le virus de la grippe (H1N1), le virus Ebola (Fanunza et le coronavirus du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-cov).[29,6.9[ [

Les simulations d'amarrage moléculaire et la dynamique moléculaire sont largement utilisées en synthèse pour prédire les modèles de liaison, les ligands et la stabilité de différents systèmes de liaison protéine-protéine. Les interactions protéine-protéine sont essentielles pour la plupart des fonctions organiques. Les protéines peuvent former des complexes transitoires ou permanents hautement spécifiques allant de paires binaires à des groupes multimoléculaires, comprenant souvent d'autres biomolécules. Les approches informatiques dans des conditions urgentes offrent une excellente occasion de tester l'hypothèse de l'effet pharmacologique potentiel des composés naturels. [10.11.34[

## **2 Question de recherche**

D'après les méthodes de simulations étudiées, quelles substances d'origine végétale pourraient inhiber le virus Covid19?

## **3 Objectifs**

- Objectif principal :

Déterminer les substances d'origine végétale qui inhibent le virus Covid 19 selon des modèles de simulation

- Objectifs secondaires :
  - Identifiez les cibles du virus de Covid 19 étudiées par les modèles de simulation
  - Donner une classification des substances d'origine végétale inhibitrices du virus de Covid-19
  - Déterminer les modèles de simulation étudiés dans ce contexte

#### 4 Critères d'inclusion et d'exclusion

**Tableau 8:** Tableau des critères d'exclusion et d'inclusion

	Sujet de la référence	Type d'étude	Type de référence	La langue	Le texte total
<b>Critères d'inclusion</b>	Identifier et étudier les substances végétales qui inhibent le virus Covid-19, selon le programme de simulation	Etude expérimentale	Articles de recherche	Arabe Français Anglais	Texte intégral disponibles
<b>Critère d'exclusion</b>	Toutes les études qui n'utilisent pas de matériaux à base de plantes pour inhiber le virus Covid-19, selon le programme de simulation	Étude clinique Une étude non expérimentale	Thèse Livres Mémoires	Le reste des autres langues	Texte intégral n'est pas disponible

#### 5 Recherche des études pertinentes

Au cours de cette étape, nous avons identifié les mots-clés liés à notre sujet en cherchant dans la base de données Mesh du moteur de recherche Pubmed. Par la suite les mots clés ont été traduit en français pour les utiliser dans d'autres moteurs de recherches

Anglais	Français
<ul style="list-style-type: none"> <li>- SARS-cov-2 Virus ;Virus, COVID-19; 2019-ncov; COVID-19 Viruses;2019 Novel Coronaviruses</li> <li>- Docking Simulation, Molecular ; Docking Simulation,Molecular ; In Silico ; In Silico ; Computerized Models ; Computer Models ; Chinese</li> <li>- Drugs, Plant ; Plant Extracts, Chinese ; Plant Extract ; Herbal Drugs, Chinese ;</li> <li>- Agents, Antiviral ; Drugs, Antiviral; plant extracts;plant extracts.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Virus SRAS-cov-2; Virus, COVID-19; 2019-ncov; Virus COVID-19;2019 nouveaux coronavirus;</li> <li>- Simulation; amarrage, moléculaire; Simulation; amarrage, moléculaire; In Silico; In Silico; Modèles informatisés; Modèle; ordinateurs;</li> <li>- Médicaments chinois, plantes; Extraits de plantes chinoises; Extrait de plante; Médicaments à base de plantes, chinois;</li> <li>- Agents, antiviraux; Médicaments, antiviraux.</li> </ul>

Ces mots-clés ont été utilisés avec des opérateurs booléens(AND, OR, ET, OU)pour créer les équations de recherche mentionnées dans l'annexe A a fin de les appliquer dans les moteurs de recherche suivants: Pubmed, Sciencedirecte et Google scholar.

Annexe A : les équations de recherches utilisées et résultats obtenus

Moteurs de recherche	Équations de recherche	Résultats
Pubmed	((SARS-cov-2 Virus) OR (2019 Novel Coronaviruses)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OR (Molecular Docking Analyses)) AND ((Chinese Drugs, Plant) OR (Plant Extracts, Chinese) OR (Herbal Drugs, Chinese)) AND ((Agents, Antiviral) OR (Drugs, Antiviral)).	258
	(COVID-19 Viruses OR 2019-ncov) AND (Docking Simulation) OR (Computerized Model) OR (Silicos, In ) AND (Plant Extracts, Chinese) OR ( Plant Extract) AND ( Agents, Antiviral) OR (Drugs, Antiviral).	258
	"sars-cov-2"[mesh Terms] OR "covid-19"[mesh Terms] OR covid [Text Word] "plant extracts"[mesh Terms] OR plant extracts [Text Word] "computer simulation" [mesh Terms] OR simulation [Text Word]	108
Sciens direct	((SARS-cov-2 Virus) OR (2019 Novel Coronaviruses)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OR (Molecular Docking Analyses)) AND ((Chinese Drugs, Plant) OR (Plant Extracts, Chinese) OR (Herbal Drugs, Chinese )) AND ((Agents, Antiviral) OR (Drugs, Antiviral	50
	COVID-19 Viruses AND In Silico AND Plant Extract OR Herbal Drugs, Chinese AND Agents, Antiviral OR Drugs, Antiviral	65
	(COVID-19 Viruses) OR (2019-ncov) AND (Computerized Model)OR( In Silico) OR ( Computer Models) AND ( Plant Extract)OR( Herbal Drugs, Chinese) AND ( Agents, Antiviral OR Dru	273
	((SARS-cov-2 Virus) OR (2019 Novel Coronaviruses)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OR (Molecular Docking Analyses)) AND ((Chinese Drugs, Plant) OR (Plant Extracts, Chinese) OR (Herbal Drugs, Chinese)) AND ((Agents, Antiviral) OR (Drugs, Antiviral))	30
Google scholar	(("SARS-cov-2 Virus") OR ("2019 Novel Coronaviruses") OR (Coronavirus 2, SARS))AND((Docking Simulation, Molecular)OR(Docking, Molecular ) OR (Molecular Docking Analyses)) AND ((Chinese Drugs, Plant) OR (Plant Extracts, Chinese)OR(Herbal Drugs, Chinese )) AND ((Agents, Antiviral)	527
	(("SARS-cov-2 Virus") OU ("2019 Novel Coronaviruses") OU (Coronavirus 2, SRAS)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OU (Docking, Molecular) OU (Molecular Docking Analyzes)) ET ( (Médicaments chinois, plantes) OU (Extraits de plantes, chinois) OU (Médicaments à base de plantes, chinois)) ET ((Agents, antiviraux).	410
	("COVID-19 Viruses" OR "2019-ncov") AND ( Docking Simulation)OR ("Computerized Model ")OR("Silicos, In" )AND(Plant Extracts, Chinese) OR ( Plant Extract )AND( Agents, Antiviral) OR(Drugs, Antiviral).	

	("Virus COVID-19" OU "2019-ncov") AND (Simulation d'amarrage) OU ("Modèle informatisé") OU ("Silicos, In") AND (Extraits de plantes, chinois) OU (Extrait de plante) ET (Agents, Antiviral) OU (Médicaments, Antiviral).	
	COVID-19 Viruses AND In Silico AND ( Plant Extract OR Herbal Drugs, Chinese )AND "Agents, Antiviral "OR "Drugs, Antiviral  Virus COVID-19 ET In Silico ET (extrait de plante OU médicaments à base de plantes, chinois) ET "Agents, antiviraux" OU "médicaments, antiviraux	16
	"sars-cov-2" OR "covid-19" OR covid "plant extracts"[ OR plant extracts "computer simulation" OR simulation	261

## 6 Selection d'études pertinentes

Nous avons inclus des études publiées contenant des substances à base de plantes qui inhibent le COVID-19 et identifient les cibles COVID-19 étudiées selon des modèles de simulation pour évaluer la structure 3D de la protéine cible.

Afin de sélectionner les études pertinentes, nous avons supprimé les références fréquentes par le logiciel de gestion des références Zotero selon les critères d'inclusion et d'exclusion:

-Tri par titre : à l'exclusion des éléments qui ne sont manifestement pas pertinents pour le sujet de l'étude et des revues systématiques.

-Tri par résumé : par suppression (études cliniques, étude de cas clinique, étude toxicologique, réutilisation de médicaments chimiques, revue systématique).

-Tri par article : en excluant les articles qui ne visent pas spécifiquement l'objet de cette étude systématique et les références à d'autres (dissertations, participation à des forums...) Articles dont le texte intégral n'était pas disponible ou rédigé dans une langue autre que l'anglais, le français et l'arabe au total, 1270 études non redondantes ont été trouvées après l'examen initial des références. Après examen du titre et du résumé, un total de 150 références a été sélectionné pour approfondir le contenu de l'article. Au total, 96 références répondant aux critères d'inclusion et d'inclusion ont été incluses.

Les articles qui ont été acceptés après sélection étaient comme indiqué dans les articles restants selon la classification choisie pour le groupe de composés polyphénoliques naturels que nous avons assigné à l'étude. Après sélection, ils ont été approuvés en tant que groupe d'étude pour cette étude systématique comme indiqué dans le chiffre suivant :



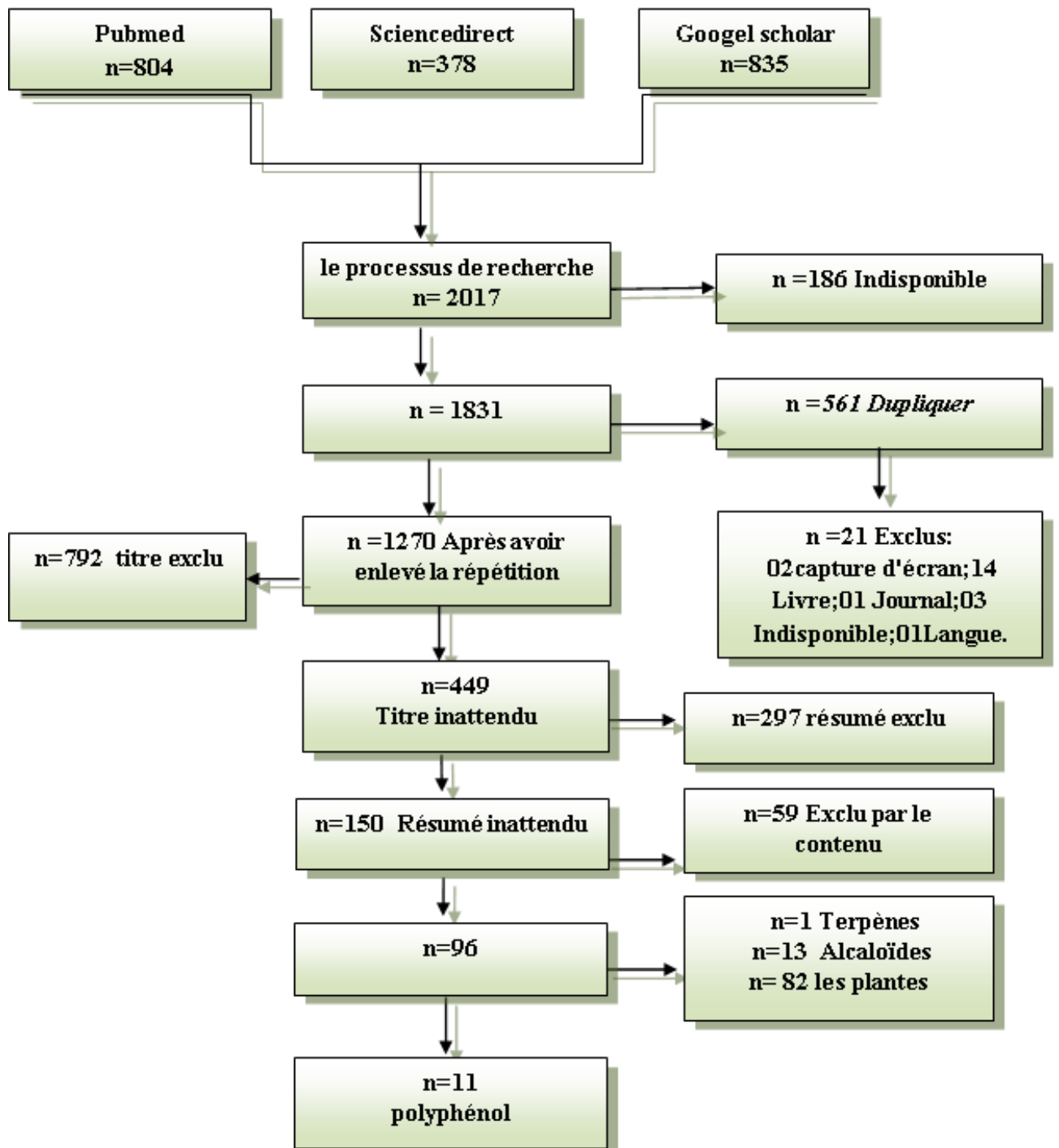


Figure 9 : Organigramme montrant les étapes de sélection des références pertinentes pour l'étude systématique.

## **7 Extraction de données**

Les onze références obtenues après le processus de sélection et incluses dans l'étude méthodologique ont été lues et des informations ont été extraites en rapport avec les objectifs de la recherche, qui sont:

- Informations permettant de décrire les études : titre de l'article, auteur, année de publication, pays de publication, langue, mots-clés
- Informations permettant d'évaluer la qualité des études : évaluation de la qualité de l'étude.
- Des informations qui permettent la synthèse, l'analyse et la discussion des résultats : l'objectif de l'étude, la plante étudiée, les caractéristiques, les résultats, l'intervention ou le facteur étudié, l'effet recherché à travers l'intervention, l'approche adoptée pour étudier le effet du facteur, les limitations.

Ces informations sont enregistrées dans une première table de lecture puis encodées sous une autre forme sous forme de table d'extraction, comme indiqué en annexe (1) à l'aide du programme EXCEL

## **8 Evaluation de la qualité des études**

Une grille d'évaluation a été créée, qui est un tableau de 20 questions pour évaluer la qualité des études incluses. La réponse "oui" correspond à 1 point, tandis que "non" correspond à un point de 0, donc la qualité a été évaluée à partir de 1 à 20 points.

Il est classé en 4 catégories comme suit:

Mauvaises études : 0-5

Études de niveau intermédiaire : 6-10

Niveau d'études correct : 11-15

Études solides : 16-20

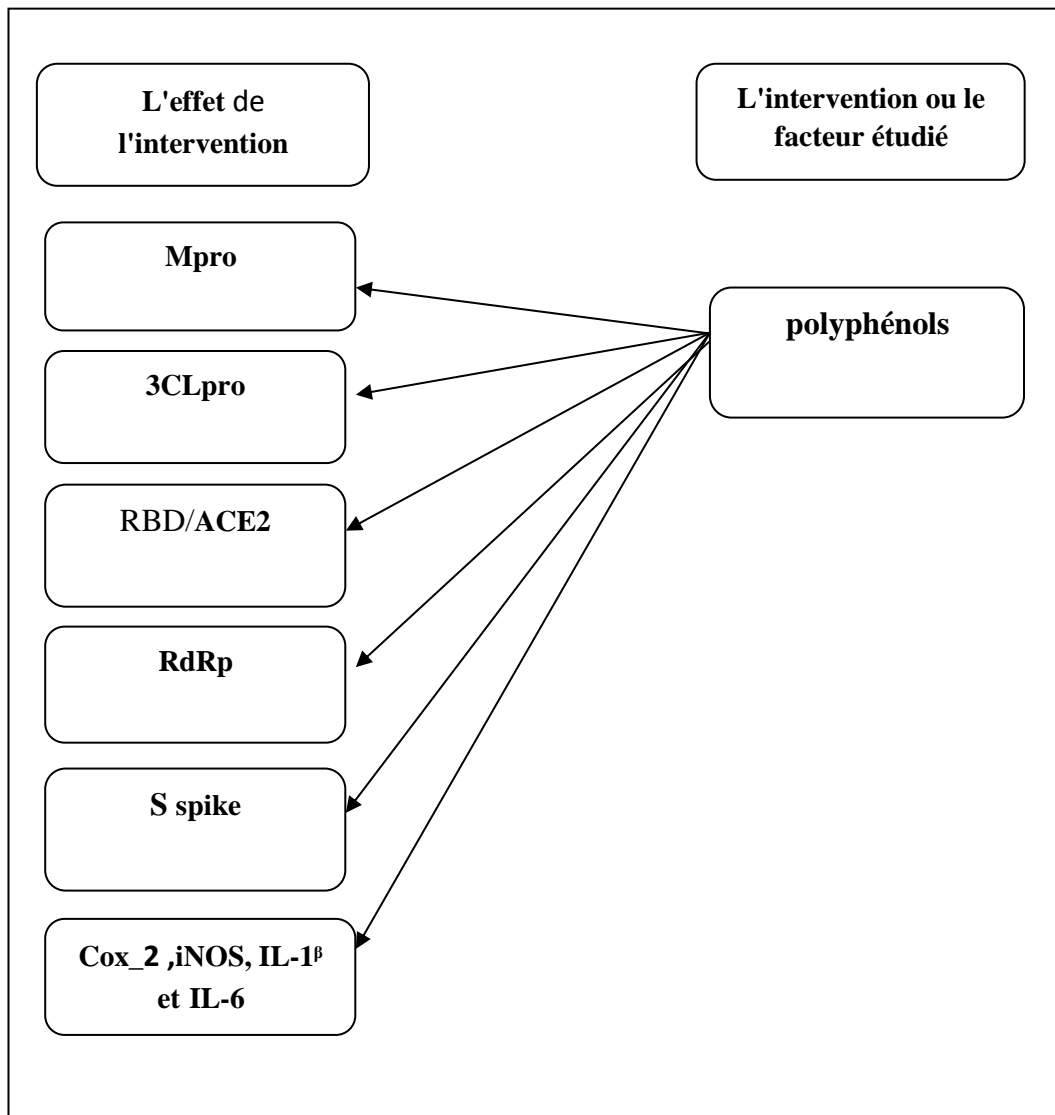
Annexe 2 : Le réseau d'évaluation de la qualité des études incluses dans la revue systématique

## **9 synthèse qualitative des données**

Sur la base des données extraites des (11) articles inclus dans l'étude, un cadre de revue systématique a été créé qui comprend un ensemble de variables qui ont été divisées en deux sujets, dont l'un représente les facteurs étudiés et l'autre représente les effets résultants.

A propos de ces facteurs afin de déterminer et développer les relations entre les deux variables évoquées lors du rapport de résultats, Figure (14) Cette étude s'est appuyée sur une

méthodologie qualitative à travers une description statistique univariée puis bivariée. Le programme d'édition de tableaux Excel a été utilisé pour créer des tableaux et des données.



---

# **Chapitre 02 : Les résultats**

---

## Résultat

### 1 Description statistique univariée

Cette étude a été menée sur 11 articles de recherche, tous publiés dans la langue de fin 2019 à 2021, sur les continents d'Asie, d'Amérique et d'Amérique du sud.

#### 1.1 Nombre de chercheurs

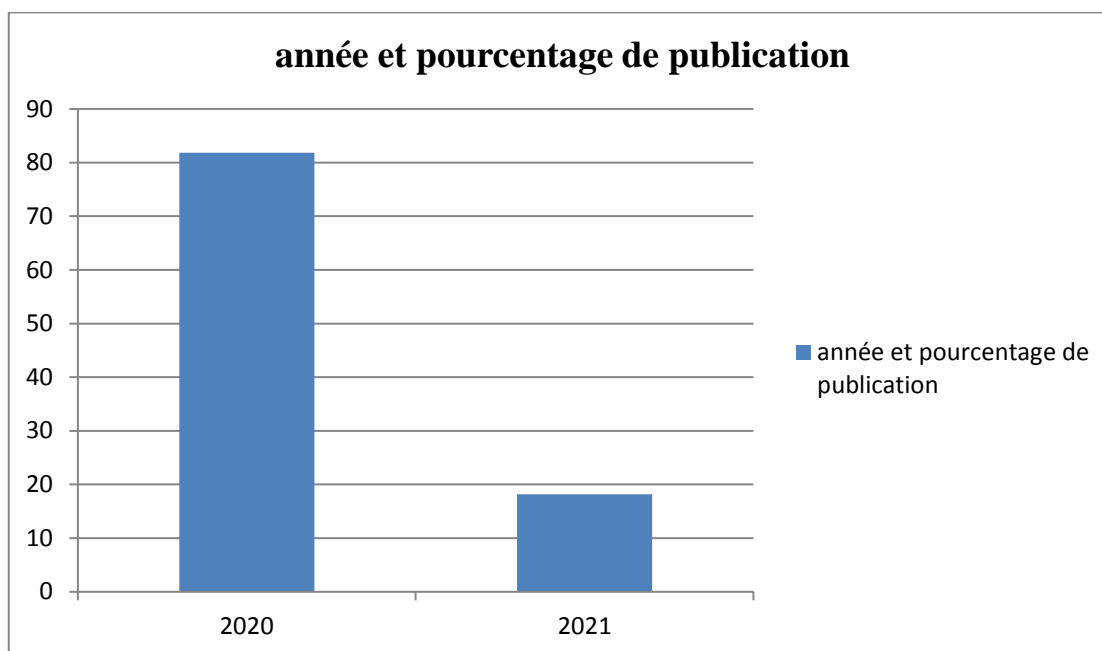
Les dix articles ont été publiés par 46 chercheurs, et le nombre de chercheurs variait de deux à huit par article, tandis que le nombre moyen de chercheurs participant à la publication d'articles représentait environ quatre chercheurs (c'est-à-dire cinq articles dans lesquels le nombre de rédacteurs contenait plus de quatre et six articles, il y avait moins de quatre livres)

**Tableau 9:**Répartition des études par nombre d'auteurs

Nombre d'auteurs	Nombre d'études	Nombre d'auteurs	Nombre d'études
[39]Réf		3	
[38]Réf		4	
[37]Réf		3	
[36]Réf		4	
[35]Réf		8	
[34]Réf		6	
[33]Réf		3	
[32]Réf		7	
[31]Réf		2	
[30]Réf		5	
[29]Réf		4	

#### 1.2 Année de naissance

11 articles ont été publiés sur la période 2020-2021 (Figure 04). Il a été noté que la plupart des articles (deux sur 11) ont été publiés en 2021, (alors que 9 restants) en 2020.



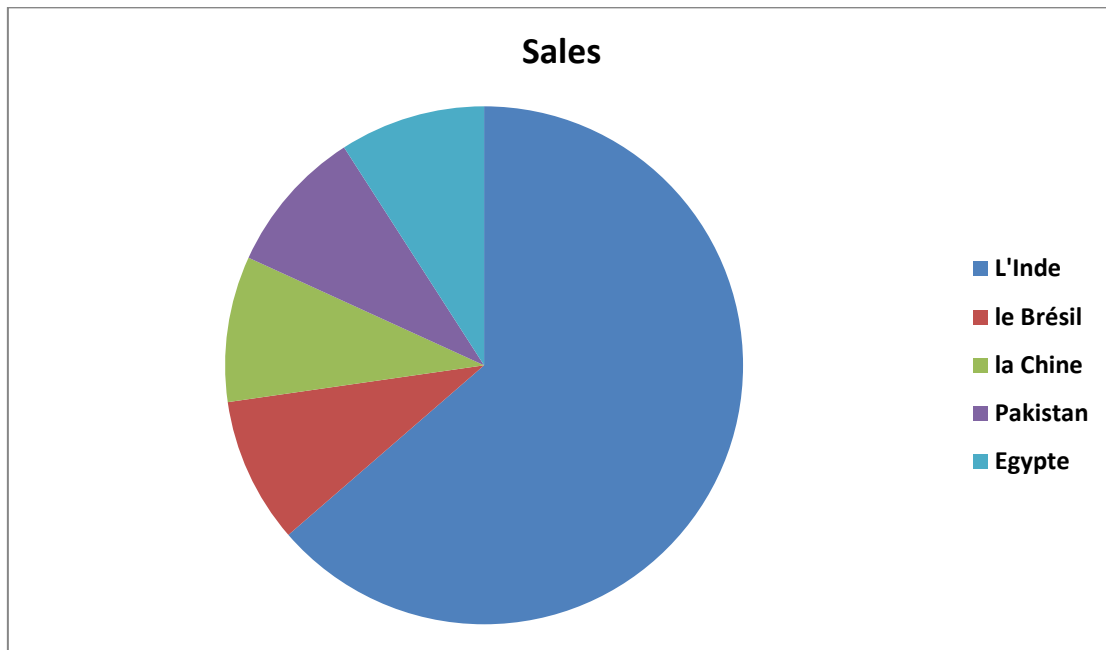
**Figure 10:** Répartition des onze articles par année de publication

### 1.3 Continent/Pays de publication

Les articles ont été distribués 1 par pays de publication (Fig. 10) par nationalités et les titres du livre dans chaque article, et dans le cas où les nationalités du livre sont différentes, un rang est attribué en fonction de la nationalité du premier rédacteur de l'article où l'on note que l'Inde se classe au premier rang, et que le Brésil, l'Égypte, le Pakistan et la Chine se classent au même rang après eux 11.

**Tableau 10:** Distribution par continent/pays de publication

Pays de publication	Nombre d'études	Pays de publication	Nombre d'études
L'Inde	7		
Le Brésil	1		
La Chine	1		
Pakistan	1		
Egypte	1		
Le total	11		



**Figure 11:** Répartition des 11 articles par pays de publication

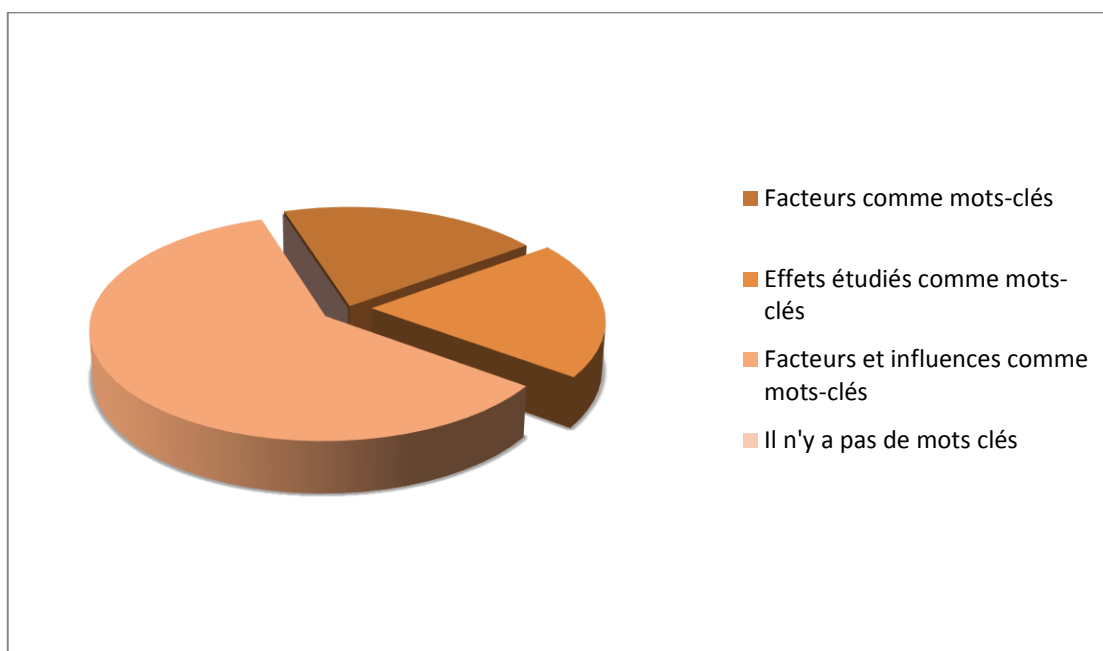
#### 1.4 Langue de publication

Les articles en français et en anglais ont été recherchés et approuvés comme critères de sélection, tandis que les onze articles inclus dans cette étude systématique ont été publiés en anglais.

#### 1.5 Mots clés

Les mots-clés sont les mots-clés liés au sujet de l'étude qui décrivent le contenu de chaque article publié (Fig12.).A travers les onze études, on constate que le nombre de mots-clés dans chaque article varie de cinq à 12 mots, considérant que le contrôleur dans ce journal de publication, dans s'il est important de savoir si chacun des facteurs et/ou effets étudiés ont été adoptés comme mots-clés, il a été constaté que 2 articles mentionnaient les effets étudiés comme mots-clés, et 2 articles comme facteur comme mots-clés , ainsi que 6 articles dans lesquels la combinaison du facteur étudié comme mots-clés ; Un article n'a pas de mots clés





**Figure 12:** Répartition des dix articles selon les mots-clés supplémentaires.

**Annexe01 :** Le Réseau d'évaluation de la qualité des études incluses dans l'examen est une méthodologie

## 2 Les composés polyphénoliques étudiés

Pour l'étude des composés polyphénoliques, la classe du composé, la plante qui en est extraite, sa composition chimique et les composés ayant une activité contre le Covid-19 doivent être pris en compte.

Pour les classes de polyphénols étudiées dans les 11 articles étudiés, leurs résultats sont consignés dans le tableau.

**Tableau 11 :** Catégories de polyphénols étudiées dans les articles

Le composé étudié	N° d'articles étudiés
Flavonoïdes	10
Acides phénoliques	00
Stilbénoloïdes	01
Lignanes	00
Total	11

Alors que les composés étudiés appartiennent presque tous à la classe des flavonoïdes, où 01 composé de catéchine et d'épicatéchine, 01 sur les tanins, 02 sur la narinine, 03 sur

l'hespéridine, 01 sur la lutéoline, 01 sur l'orientine et 01 sur la quercétine ont été étudiés. Étude sur un composé de la classe des stilbénoides (Resveratrol).

Alors que la plante dont le composé a été extrait était mentionnée dans 05 articles et que dans 06 articles la plante utilisée n'était pas mentionnée.

Alors qu'il y avait 07 articles qui mentionnaient le type de composé avec sa composition chimique qui donnait le meilleur résultat pour inhiber le virus, et 04 articles ne mentionnaient que la catégorie qui donnait le meilleur résultat anti-coronavirus.

## 2.1 Méthodes approuvées

Dans toute étude expérimentale, il est nécessaire de s'appuyer sur certaines méthodes qui correspondent aux objectifs de l'étude, dans ce travail, il a été constaté que les 11 articles comprenaient deux méthodes d'amarrage moléculaire / simulation dynamique d'amarrage, alors qu'il existe des articles qui n'en incluaient qu'un seul. Des deux méthodes pour étudier l'activité contre le Covid 19 et l'inhibition d'une des protéines du virus Coronaire.

Les études ont utilisé des méthodes d'amarrage et ont utilisé plusieurs programmes modernes et anciens, alors qu'il y avait 03 articles utilisant Autodock Vina, 02 articles utilisant Swissdock, et il y avait 01 études dans chacun de (MOE (Moe-09), LC-MS, CDOCKER DS V 2018, GRP78 SBD, cluspro27, flexx).

Il a été utilisé dans la simulation MD Il y avait 1 articles utilisés (Gromo Gromacs, Swissdock, OPLS\_2005, Desmond, Amber18).

**Tableau 12:** Répartition des 11 articles selon les méthodes approuvées

Méthodes approuvées	N° d'études
Docking moléculaire	05
DM simulation	01
Docking moléculaire/ DM simulation	05

Alors que l'énergie de liaison dans le complexe a été étudiée, il y avait 2 articles MM-GBSA et 1 (RMSD, RMSF) articles (RMSD, RMSF), MM-PBSA 1 article ont été calculés Il y a 6 articles la force de la liaison hydrogène a été calculée, et 1 article, la force de liaison de RBD / ACE2 a été calculée.

## 2.2 Facteurs étudiés

Les 11 articles comprenaient une étude de 87 facteurs étudiés des polyphénols, et ils peuvent être divisés en 3 catégories

**La classe des flavonoïdes** : Elle se compose de quatre types de flavonoïdes

- Flavan\_3\_Wol : tanins, catéchine, épicatechine
- Flavanone : naringénine et hespéritine
- Flavon : Lutéoline
- Flavonols : quercétine et myricène

**Classe Stilbenoid** : resvératrol

**Classe des acides phénoliques** : gallique et caféique

Facteurs externes : classe, type, plante,

Facteurs internes: composition chimique, site de liaison, forme 3D

La moitié des articles traitait de l'effet de l'inhibition des polyphénols sur les protéines virales, avec 4 articles sur M pro et 2 articles sur ACE2.

2 articles sur RdRp, 3 articles sur S spike ; 2 articles sur 3clpro

Facteurs étudiés	N° d'articles
Classe	09
Plante	03
Type	06

**Tableau 13** : Répartition des articles 11 selon les facteurs étudiés

## 2.3 L'influence

A travers les 11 articles, on constate que le nombre d'effets résultant des facteurs précédemment étudiés variait entre 01 et 03 effets par article.

L'activité antivirale a été mentionnée dans la plupart des articles

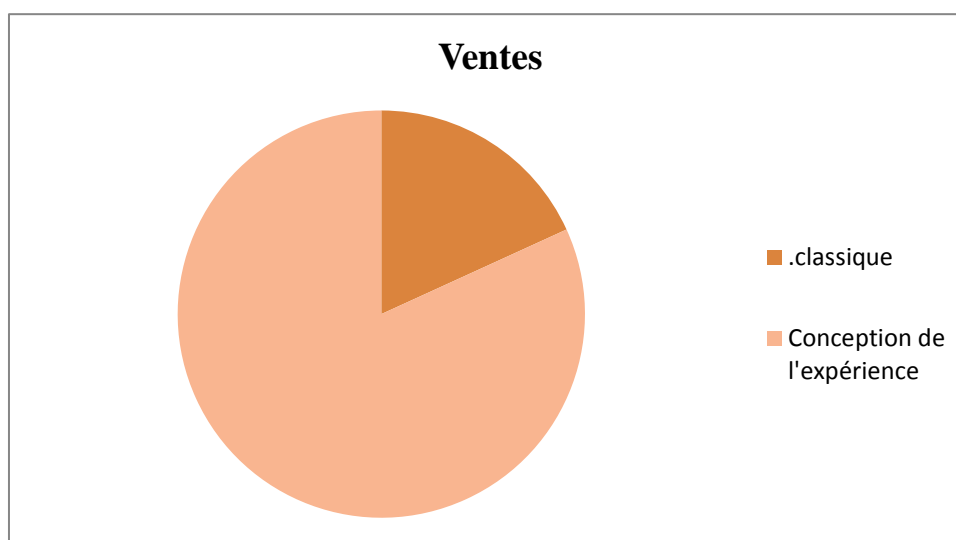
Activité anti-inflammatoire alors qu'elle était abordée dans un article (01)

**Tableau 13:** Répartition des articles 11 selon l'effet des résultats des facteurs étudiés

L'effet des facteurs étudiés	N° d'articles
Mpro	04
3clpro	02
ACE2	02
Cytokines pro	01
Rdrp	01
S Spike	03

## 2.4 Programme approuvé

A travers l'étude empirique, il est important de suivre une approche soucieuse de l'expérience de tous les phénomènes, comme le plan d'expériences, qui dépend du plus petit nombre possible d'expériences, et l'approche classique, qui repose sur l'étude du changement de un facteur après l'autre pour déterminer la relation entre les effets et le facteur ainsi que les résultats. Dans les 11 articles, les chercheurs se sont appuyés sur 02 articles de programme classique et 09 essais de conception expérimentale.

**Figure13 :** Répartition des onze articles selon la méthode adoptée pour étudier l'effet du facteur.

## 2.5 Évaluation de la qualité de référence

En répondant aux 20 questions liées aux articles étudiés, la qualité de ces références a été évaluée, où (Figure 16) la répartition de 02 articles dont la qualité a été évaluée correctement, et 06 articles dont la qualité a été évaluée avec une moyenne, tandis que 03 articles dont la qualité a été notée forte.

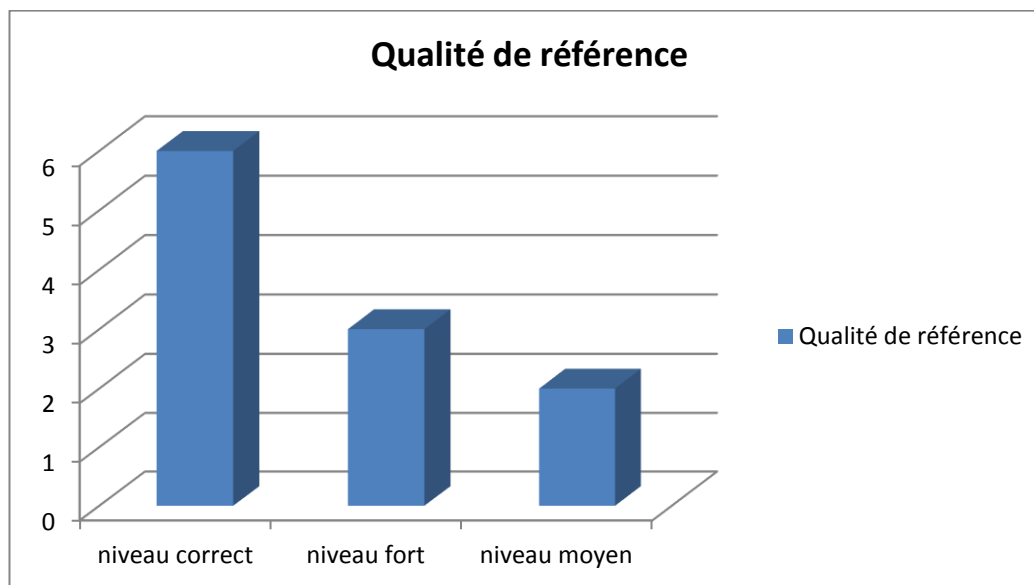


Figure 14: Répartition des articles 11 par qualité de référence

## 2.6 Limites de l'étude

Les limites de l'étude concernent les points qui ont conduit le chercheur à reconformer ou augmenter ou améliorer la faiblesse et les limites qui affectent l'expérience, sur la base des articles 11 étudiés. Les études ont été réparties selon les limites de l'étude (Fig. 17), parmi eux 06 Expérimental, 02a des limites liées à la méthodologie de l'étude, et 03 études qui n'ont pas de limites d'étude.

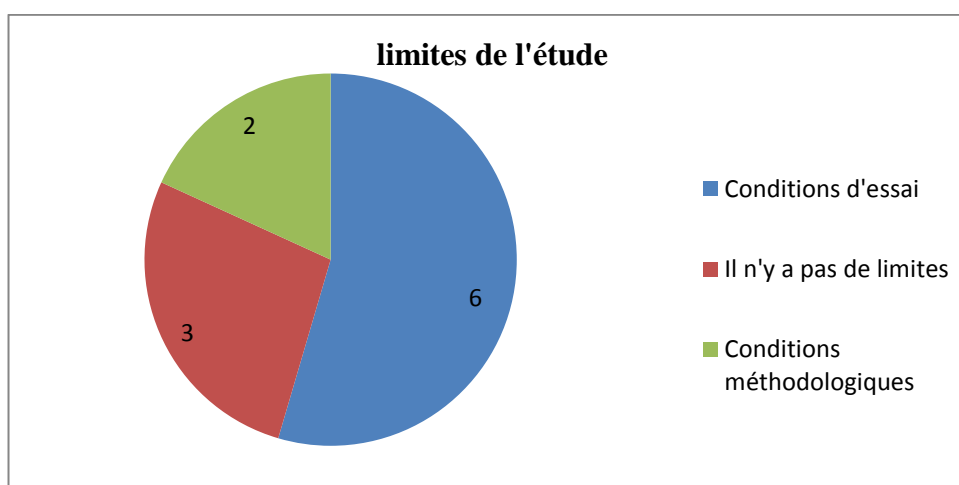


Figure 15: Répartition des articles 11 selon les limites de l'étude

---

# **Chapitre 03 : Résultats de la discussion**

---

### 1 Discuter des résultats

À travers cette étude systématique, nous avons tenté d'identifier et de discuter de ce qui avait été précédemment publié sur les inhibiteurs du SRAS-Covid\_2 à partir de composés végétaux naturels appartenant à la famille des polyphénols au moyen de programmes de simulation et de fusion moléculaire.

L'étude comprenait onze articles de recherche basés sur l'expérience, tous publiés en anglais depuis le début de l'épidémie (SRAS-Covid\_2) fin décembre 2019 à 2021. Grâce à elle, il a été noté que l'utilisation de polyphénols présents dans certains composés et aliments végétaux naturels a un effet antiviral (Covid\_19) en appliquant des programmes d'ancrage moléculaire et d'amarrage par rapport à l'utilisation de méthodes anciennes telles que la médecine moderne, la réutilisation de médicaments manufacturés et le recours à la prévention. Mesures et autres.

Les résultats montrent que les catéchines/polyphénols présents dans le thé vert ont une forte propriété anti-COVID\_19, car cinq polyphénols [EGC, GC, C, EC et CG] qui n'interagissent pas avec His41 et Cys145 de la dyade catalytique de Mpro, ont une énergie de liaison qui augmente d'environ -7,0 kcal/mol. Les trois autres polyphénols [EGCG, ECG et GCG] interagissent avec l'un ou les deux de ces résidus. La liaison de ces trois polyphénols varie de -7,6 à 9,0 kcal/mol avec la plus faible affinité pour le GCG et la plus forte affinité pour l'egcg qui ont été adoptées pour l'anti-épidémie. L'énergie libre de liaison a été estimée à l'aide de la méthode MM-GBSA révélant également que le complexe Mpro-GCG (-53,54 kcal/mol) est relativement plus stable que Mpro-ECG (-48,92 kcal/mol) et Mpro-EGCG (-43,56 kcal/mol). [29]

Alors que certaines plantes médicinales riches en tanins hydrosolubles, en particulier la pédonculagine, le tercatain et la castaline, peuvent théoriquement être utilisées pour traiter les épidémies de COVID-19. L'activité de relation structurelle de 19 tanins hydrolysables en tant que composants antiviraux potentiels a été étudiée et les trois premiers résultats étaient susceptibles d'inhiber la principale protéase du SRAS-cov-2 et donc la transcription du virus. La pédonculagine est le meilleur tanin hydrolysable, car il peut se lier à 12 Of les résidus d'acides aminés du SARS-cov-2-3clpro et les forces de liaison 5 H. Il est important de noter que la pédonculagine a interagi directement avec His41 et Cys145 par le biais des forces de liaison H, montrant sa capacité à interagir avec le résidu de dyade catalytique de 3clpro. De même, la castaline et la tercataine sont directement liées aux réseaux de His41 et Cys145 via des interactions arène-aryne et des forces de liaison H. [30]

Les flavonoïdes d'agrumes ont montré leur efficacité contre le SRAS-cov-2 en étudiant les types de flavonoïdes d'agrumes qui ciblent Mpro du SRAS-cov-2. Il a été constaté que la taxifoline est le meilleur composé médicamenteux parmi tous les flavonoïdes sélectionnés parmi les espèces



## Chapitre 03:

---

d'agrumes sans toxicité. , car il se lie à la protéine cible avec une meilleure affinité de liaison. Flavonoïdes cristallins relativement courants tels que l'inhibiteur 3WL qui forment des liaisons H avec deux résidus catalytiques importants du SARS-cov-2 Mpro après l'amarrage moléculaire et restent stables jusqu'à la fin du MD simulation pour 30 ns, ont une valeur IC50 de 9,63  $\mu\text{m}$  [34]. Alors que les flavonoïdes dans trois types d'agrumes utilisant la technologie LC-MS (pummelo, mandarine et orange douce) ont fait l'objet d'une attention particulière pour étudier leurs effets contre le coronavirus (Covid\_19), les teneurs en naringen et en naringénine étaient les plus élevées dans le pummel, tandis que la mandarine et l'orange douce avaient les teneurs les plus élevées en hespéridine et en hespéridine. Par rapport au pummel, la naringénine peut inhiber l'expression des cytokines pro-inflammatoires induites par le LPS (COX-2, inos, IL-1 $\beta$  et IL-6) in vitro. Il peut également restreindre la cytokine par l'inhibition de l'expression de HMGB1 dans un modèle de lésion d'ischémie/reperfusion myocardique. (Prévention des tempêtes cellulaires de COVID-19), c'est-à-dire qu'en raison de la fusion moléculaire, la naringine et l'hespéridine ont une affinité plus forte pour l'ace2. [32]

Un groupe de composés phytochimiques (avo-noïdes menthe poivrée) contre le domaine de liaison au récepteur Spike du virus SARS-cov-2 qui interagit avec les récepteurs humains ACE2. l'approche est basée sur l'allié informatique de petites molécules de protéines complexes (RBD/ACE2) utilisant la Structure 3D du site actif avec SWISSDOCK II a été constaté que la Lutéoline 7-O-néohespéridoside est un flavonoïde de menthe avec une affinité plus élevée vis-à-vis du complexe RBD/ACE2 (environ -9,18 kcal/mol), par rapport à la Sakuranetine qui est la plus faible (environ -6,38 Kcal/mol, ce qui entraîne plusieurs interactions) (principalement des liaisons hydrogène.) Les résidus d'acides aminés RBD/ACE2 cibles pour cette classe de composés phytochimiques étaient ARG375, ASN15 et GLU19 de ACE2 et ARG668 de RBD, en raison de leur plus grande fréquence. [31]

La rutine et la nicotiflorine sont des flavonoïdes glycosides présents dans un grand nombre de plantes médicinales et sont souvent consommées sous forme de tisane et sont d'une grande importance en raison de leurs activités antioxydantes, anti-inflammatoires et antivirales et de leurs métabolites humains. La rutine et la nicotiflorine, sont déglycosylées avant d'être absorbées dans le cycle. Le sang est alors principalement conjugué au glucuronate et au sulfate, ce sont les principales formes dans le plasma. La quercétine et le sulfate de kaempférol et les glucuronides, se sont révélés être des inhibiteurs prometteurs du SRAS-cov-2 3clpro et rdrp. Les glucuronoïdes flavonoïdes ont également été décrits comme agents antiviraux, y compris la quercétine-3-ou-glucuronide, décrits ici comme un inhibiteur potentiel de 3clpro. De plus, des travaux antérieurs ont indiqué les activités anti-VIH et anti-HSV efficaces du sulfate de flavonoïde. Ces résultats

## Chapitre 03:

indiquent que la rutine et la nicotiflorine et leurs métabolites humains putatifs peuvent jouer un rôle clé en tant qu'inhibiteurs du SARS-cov-2 3clpro et rdrp. Ces dérivés, attendus dans le plasma, sont en effet les composés les plus susceptibles de cibler ces protéines virales, par administration orale de glycosides flavonoïdes. Cependant, au moins pour la routine, l'administration intraveineuse ou intranasale peut être une alternative pour une biodisponibilité rapide, sans risque de détérioration gastro-intestinale. [35]

La structure de liaison du fragment de protéine SARS-cov2 avec la protéine de récepteur ACE2 est une cible thérapeutique pour la thérapie SARS-cov2 et est étudiée à l'aide de composés phytochimiques indiens tels que l'hespéridine, l'émodine, l'antraquinone, la rhéine et la chrysin par une étude d'amarrage moléculaire. Parmi eux, l'hespéridine se lie à l'asn 63, ALA71 et LYS 74 de l'hélice H2 et SER 44 de l'hélice H1 de la protéine du récepteur ACE2 humain de manière non compétitive en présence du fragment de protéine de pointe du SRAS cov2. De même, des acides aminés liés à l'émodine tels que ALA 71, ASP67 et LYS 74 sont présents sur l'hélice H2 de la molécule ACE2. L'antraquinone phytochimique réagit avec la fraction protéique de pointe et le rin n'a pas d'acides aminés interagissant avec le récepteur ACE 2. Par conséquent, les deux ne sont pas considérés comme des agents thérapeutiques dans le traitement du COVID, mais lorsque la chrysin se lie à la molécule cible, les acides aminés réactifs (THR 129, ILE) 126 et THR 125), sont situés sur l'hélice H5 de la protéine réceptrice ACE2. L'insertion de fragments de protéines de pointe avec 26 inserts PDB, ayant au moins 30% d'identité de séquence ou des valeurs  $E < 0,001$ , a été réalisée dans pdbsum20 (résultats non montrés ici). Parmi les trois acides aminés interagissant des fragments de protéine de pointe, GLN 403 et ASP 416 sont bien conservés parmi toutes les séquences. Mais LYS 451 est conservé parmi les protéines SARS-cov2 élevées et diffère de l'arg dans les protéines SARS-cov2 élevées. Bien que l'arginine soit un acide aminé polaire chargé positivement, il peut être remplacé par un autre acide aminé chargé positivement, la lysine. Mais le passage de l'arginine à la lysine n'est pas toujours neutre. [33] [37].

**Tableau14** : Affinité de liaison de la protéine ACE2 et du fragment de protéine de pointe en tant que ligand et de différents composés naturels en tant que modulateurs.[37]

N°	Complexe	Nom du composé	D'amarrage	Afnity	Énergie totale vdw	Énergie électrostatique
1	S_ACE2	Hesperidin	-8,639	63.528	-27.816	-12.045
2	S_ACE2	Chrysin	-8,009	10.130	-19.542	-12.273
3	S_ACE2	Emodin	-7,186	5.956	-120391	-11.282
4	S_ACE2	Antraquinone	-7,322	21.402	-11.574	-10.041
5	S_ACE2	Rhein	-6,954	17.775	-12.177	-17.482

## Chapitre 03:

---

L'interaction intermoléculaire entre les biflavonoïdes et Mpro a été réalisée à l'aide du logiciel Maestro. Forte corrélation (-27,0441 kcal/mol) conjugaison versus concentration à l'Amentoflavone. Il crée cinq liaisons hydrogène et une liaison hydrogène aromatique avec le domaine catalytique Mpro. Les amentoflavones ont fait tourner le rayon Thr26 en formant deux liaisons hydrogène à des distances de 1,86 et 1,99. De plus, Asn142, His163 et Glu166 ont co-formé des liaisons hydrogène avec l'Amentoflavone à des distances de liaison de 2,08 , 1,82 et 2,23. Glu166 établit également une liaison hydrogène aromatique avec l'Amentoflavone à une distance de 2,59 . Agathisflavone dans une lumière se liant à Mpro. La forme cristalline de Mpro est représentée sous la forme d'une bande, réagissant avec les acides aminés indiqués dans le modèle de tube et de liaison attaché au projet représenté sous la forme d'un modèle de boule et de bâton. Le deuxième composé principal Agathisflavone réagit avec Mpro par forme en formant des liaisons hydrogène ainsi que des liaisons hydrogène aromatiques. Le résidu polaire Phe140 forme des liaisons hydrogène et des liaisons hydrogène aromatiques avec Agathisflavone avec des distances de liaison de 2,00 et 1,98, respectivement. Les trois liaisons hydrogène sont vues par les résidus Gly143, His164 et Gln192 et l'acide aminé Leu141 forme une autre liaison hydrogène aromatique avec Agathisflavone à une distance de 2,51 /mol, respectivement. Ce schéma de liaison démontre que les résidus Thr26 sont étroitement liés à la Robustaflavone en formant de fortes liaisons hydrogène. De plus, les résidus Asn142, His163 et Ser144 forment des liaisons hydrogène et une liaison hydrogène aromatique avec Mpro. L'interaction entre Rhusflavanone et Mpro est montrée. La rhusflavanone réagit avec Mpro en formant cinq liaisons hydrogène et trois liaisons hydrogène aromatiques. Cette liaison est principalement due aux résidus d'acides aminés tels que Asn142, Gly143, Glu166, Gln189 et Thr190 situés dans la lumière de liaison Mpro. [38]

Il a été observé que le principal composé Hinokiflavone se lie au SARS-cov-2-Mpro avec une énergie d'amarrage de -0,3386. Deux types de liaisons (liaison hydrogène et liaison hydrogène aromatique) sont formées par Thr24 avec Hinokiflavone. De plus, des résidus tels que Gly143, Glu166, Gln189 et Gln192 stabilisent le complexe Hinokiflavone-SARS-cov-2 en formant des liaisons hydrogène ainsi que la liaison hydrogène aromatique du complexe Hinokiflavone. [38]

Le complexe Succedaneaflavanone-Mpro a montré une énergie d'amarrage de 19,4708 kcal/mol. Il forme également les quatre liaisons hydrogène et les trois liaisons hydrogène aromatiques avec Mpro. Les résidus Thr26, Phe140, Gly143 et Ser144 sont impliqués dans la liaison hydrogène à des distances de liaison de 2,20 Å, 1,79 Å, 1,38 Å et 2,19 Å, respectivement. De plus, ce composé est stabilisé par des liaisons hydrogène aromatiques entre les résidus Thr24, Asn142, Glu166 et le complexe Succedaneaflavanone. À partir de cette analyse d'amarrage, nous pouvons interpréter que ces biflavonoïdes ont une affinité de liaison envers le SARS-cov2-Mpro

## Chapitre 03:

---

et Thr26, Asn142, Gly143, Ser144 et Glu166 sont les acides aminés cruciaux dans Mpro pour la liaison des composés biflavonoïdes. [38]

Génération d'un nouveau pic SARS-cov-2 et alignement de séquence avec la structure de l'exodomaine SARS-cov-2 ; un modèle 3D potentiel de la protéine pic SARS-cov-2 est généré sur la base de l'alignement avec des structures protéiques connues par Phyre2 (moteur homologue/Phyre2 l'analogue de la protéine V 2.0). Cette méthode peut générer des modèles protéiques précis d'environ 70 % de similarité de domaine avec une structure connue dans laquelle le noyau protéique présente un écart rms de 2 à 4 par rapport à l'original. Des techniques de détection d'homologie à distance telles que l'appariement de profil et l'appariement de modèle de Markov caché (HMM) sont utilisées pour détecter et aligner les séquences de protéines. Cette technique efficace est capable de générer des modèles fiables de protéines même si elles présentent une grande divergence au cours du temps évolutif. La séquence du motif de pointe du SARS-cov-2 nouvellement généré est proche de la structure de la bande externe du SARS-cov-2 (état ouvert) (PDB : 6VYB) avec une identité de séquence de 81 %. L'écart quadratique moyen (RMSD) entre les deux structures est de 2,513 Å. Le score de modélisation typique ou score TM est de 0,75, indiquant une similitude significative entre les structures SARS-cov-2 modélisées et le modèle d'élévation SARS-cov-2 nouvellement établi. [36]

Identification des résidus pour la liaison du domaine de liaison au substrat (SBD) de GRP78 au nouveau motif d'élévation du SARS-cov-2.

Le logiciel HADDOCK est utilisé pour effectuer l'amarrage du modèle de pointe GRP78-SARS-cov-2. (score HADDOCK) de -110,8 +/- 9,2 et le meilleur RMSD des structures agrégées à basse énergie pour les différents groupes. La valeur RMSD pour la structure d'énergie la plus basse est de 0,5 +/- 0,3. À partir des expériences d'amarrage, il a été démontré qu'il était possible d'adapter le GRP78 SBD au modèle de pointe car il présente une affinité de liaison (prédite par PRODIGY) de -12,9 kcal/mol. Les tableaux 20 et 21 représentent les interactions du modèle de pointe avec le domaine de liaison substrat-GRP78 de vingt-six liaisons hydrogène (via GLU 427, SER 432, THR 433, TYR 466, TRP 476, ASN 479, TYR 484, THR 486, GLY 488 et TYR 491) et huit réactions hydrophobes (via TYR 436, TYR 442, PRO 470, TYR 475, TRP 476 et TYR 484). La longueur moyenne de la liaison hydrogène pour l'expérience d'amarrage du modèle de pointe est de  $3,14 \pm 0,33$  Å. Diverses analyses structurales sont effectuées en relation avec le meilleur modèle HADDOCK. Ainsi, pour les valeurs complexes les mieux établies de l'énergie de Van der Waals est de -71,5 +/- 9,2, l'énergie électrostatique est de -90,0 +/- 14,2,

## Chapitre 03:

---

l'énergie de dé-dissolution est de -24,5 +/- 2,0, l'énergie de violation de contrainte est 31,7 +/- 29,0. [36]

Liaison de l'orientine dans la région de liaison au GRP78 du pic SARS-cov-2 et la région de liaison du modèle de pic SARS-cov-2 du GRP78

L'orientine flavonoïde hydrosoluble est un C-glycoside avec le nom IUPAC de 2-(3,4-dihydroxyphényl)-5,7-dihydroxy-8-[(2S,3R,4R,5S,6R)-3, 4 ,5-Trihydroxy-6-(hydroxyméthyl)oxan-2-yl]chromène-4-one [21]. Après avoir identifié les résidus responsables de l'interaction entre le modèle de pointe SARS-cov-2 et GRP78, il est intéressant de voir si l'orientine peut se lier dans le domaine du modèle de pointe SARS-cov-2 où GRP78 SBD peut également se lier. D'autre part, l'affinité de liaison orientale pour SBD ou le domaine de liaison au substrat de GRP78 est également évaluée par amarrage moléculaire. Comme ce domaine de liaison au substrat est essentiel pour la liaison du motif SARS-cov-2 avec GRP78, la liaison de l'orient dans la même région peut entraîner le blocage du pic SARS-cov-2 et de l'interaction GRP78 SBD. Après avoir construit les structures protéiques à l'aide du serveur Web phyre2, les structures d'amarrage sont complétées à l'aide des outils autodock en ajoutant des charges d'hydrogène et de Gasteiger pour une optimisation globale et traitées ultérieurement pour réduire l'énergie. Une fois l'amarrage avec un modèle 3D du vecteur terminé, tous les modes d'amarrage sont classés en fonction de leurs valeurs d'affinité, RMSD. Parmi toutes ces conformations, la mieux positionnée est le motif de liaison pour la protéine modèle de l'Orientine et du SARS-cov-2, ainsi que pour l'orientine et le GRP78 SBD. Le meilleur modèle de liaison a l'affinité de liaison la plus élevée ainsi que de faibles valeurs RMSD. [36]

Pour élucider le potentiel d'inhibition et l'efficacité des composés à base de stilbène contre le nouveau complexe protéine S du coronavirus : récepteur ACE2, des études d'amarrage moléculaire ont été réalisées à l'aide d'Autodock/vina. Tous les composés, y compris la chloroquine, ont montré une bonne liaison au complexe protéique. Les conformations liées les mieux classées de tous les composés formaient un bloc à l'interface protéine S:ACE2, indiquant que tous les composés étudiés présentaient un mode de liaison similaire contre la protéine. Asn33, His34, Glu37, Asp38, Lys353, Ala387, Gln388, Pro389, Phe390, Arg393, Lys403, Tyr453, Tyr495, Gly496, Phe497, Ser494 et Tyr505 se sont avérés être les principaux résidus en interaction, y compris les résidus signalés comme cruciaux pour la liaison. De la protéine virale S avec son hôte humain le récepteur ACE2. Presque toutes les petites molécules sélectionnées, ainsi que la chloroquine (témoin positif), analysées ont montré de nombreuses interactions hydrophobes et quelques interactions hydrophiles avec des résidus d'interface majeurs. L'analyse

## Chapitre 03:

---

des complexes ancrés a révélé que tous les composés se lient étroitement à la poche du complexe protéine S:ACE2 par de fortes interactions de liaisons hydrogène multiples. Lys353, Gly496, Lys403, ASN33 et Pro389 ont été impliqués dans des interactions ioniques avec les atomes électro-négatifs des composés. Sur la base de leur affinité de liaison, le picéatannol et le resvératrol ont été sélectionnés comme composés hautement cotés. Les complexes des composés ci-dessus ont été extraits pour une analyse supplémentaire en utilisant ligplot+ et VMD. Pour le complexe d'interface resvératrol, deux liaisons hydrogène ont été observées avec deux résidus majeurs, Lys 353 de la protéine de pointe virale (3,34 ) et Gly 496 du récepteur ACE2 (2,80 ). La liaison H impliquant Lys 353 est si importante pour la stabilité de la conformation de l'ancre qu'elle a été rapportée comme le résidu le plus important hautement sélectif envers le domaine de liaison au récepteur (RBD). Le picéatannol réagit via sept liaisons H, une réaction ionique en plus de dix réactions hydrophobes. Dans le cas du nombre de resvératrol d'intégration électrostatique, des liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes avec des groupes électro-négatifs et carbonyles ont été observées, faisant de ces composés une cible idéale pour une optimisation ultérieure à l'aide de simulations MD. Les voies recrutées ont été analysées à l'aide des applications de simulation gratuites RMSD, RMSF et MM-PBSA. Pour chaque complexe protéique ligand sélectionné, la stabilité des atomes du complexe, employée par RMSD et RMSF, a été calculée. La valeur RMSD pour le complexe protéique du resvératrol était inférieure à celle de l'autre composé. L'équilibre est atteint après 1, largeur et longueur moyennes 1,78 (5). Diverses parties ont été modifiées en raison d'une modification de la liaison dans le site actif. Le RMSF moyen des atomes du squelette pour chaque système a été calculé. La valeur moyenne estimée du RMSF pour la protéine resvératrol était de 1,19 Å. [39]

L'énergie de liaison totale dans le cas de la méthode MM-GBSA est plus faible pour le composé, soit 23,8889 kcal/mol par rapport au MM-PBSA qui est de -20,2657 kcal/mol. La contribution de l'énergie de la phase gazeuse à l'énergie nette totale du système est remarquablement élevée dans les deux techniques contrairement à l'énergie de fusion nette du système qui révèle la stabilité complexe principalement due à la meilleure modulation de l'accepteur par rapport au lieu . L'énergie nette en phase gazeuse des deux méthodes (MMGBSA et MMPBSA) était la même, c'est-à-dire -32,4924 kcal/mol. Pour cette énergie, le rôle éloquent de van der Waals (-30,5754 kcal/mol dans le MM-GBSA et le MM-PBSA) a été trouvé. Il a été constaté que le rôle de l'énergie électrostatique dans la corrélation est faible (1,9170 kcal/mol). L'énergie de solubilité totale du MM-GBSA est de 8,6035 kcal/mol, ce qui est inférieur à celui du MM-PBSA (12,2267 kcal/mol). De plus, l'énergie de liaison nette des deux méthodes a été hydrolysée en acides aminés spécifiques, en particulier ceux liés à l'inhibiteur.

## Chapitre 03:

---

La présente étude a examiné par ordinateur quatre composés naturels à base de stilbène pour prédire leur potentiel en tant qu'inhibiteur du complexe formé entre la protéine de pointe (S1) du nouveau coronavirus et l'enzyme humaine de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2). Nous avons testé informatiquement la capacité des stilbénoides à se lier au récepteur S-protéine:interface ACE2, ce qui à son tour perturbe probablement la reconnaissance de l'hôte et la voie d'infection du SRAS-cov-2. Les résultats de l'amarrage moléculaire ont montré une bonne affinité de liaison pour tous les composés, mais le picéatannol et le resvératrol avec la plus haute affinité pour le composé S1:ACE2 ont été analysés plus avant. Des études de simulation de dynamique moléculaire et des calculs d'énergie libre ont révélé que le resvératrol est plus stable sous des orientations extrêmes liées au complexe récepteur protéique. Par conséquent, le resvératrol peut agir comme un inhibiteur du récepteur ACE2 et empêcher la formation du complexe S1:ACE2 et l'entrée du virus dans les cellules hôtes [39].

A travers cette recherche, il nous a été difficile de faire face à ce grand nombre de références et le manque de beaucoup d'entre elles gratuites, en plus du temps limité pour étudier le sujet et les changements qui y sont venus avec les conditions de santé et le manque du mouvement nous a fait abandonner de nombreuses autres références telles que des thèses et des livres, mais nous avons utilisé trois moteurs de recherche de références dans le domaine de la Phytochimie, ce qui a contribué à la connaissance du plus grand nombre de références disponibles, et l'utilisation du programme de gestion des références était un autre force.



---

# **Conclusion générale**

---

### Conclusion générale

Cette étude est considérée comme la première du genre en ce qui concerne l'Évaluation du pouvoir stimulé des substances végétales vis-à-vis le virus de COVID 19 par docking moléculaire : une revue systématique, car elle vise à identifier et à discuter de ce qui a été précédemment publié concernant les facteurs affectant l'activité des composés COVID-19. La plante polyphénolique, en terme d'activité antivirale, utilisant des méthodes modernes, moins coûteuses et plus précises que les méthodes traditionnelles, à savoir l'amarrage moléculaire, et tout cela après recherche dans trois moteurs de recherche (Google Scholar , Pbméd, scince Direct) en fonction des chaînes de recherche appropriées, les références ont été triées en fonction des critères d'exclusion, d'inclusion et d'exclusion spécifiés dans la méthodologie. Cette étude a comporté 11 articles, desquels ont été extraites des informations relatives aux objectifs de l'étude, ainsi que son évaluation de la qualité. Elle a adopté une approche qualitative dans la synthèse des données qui comprend une revue et une discussion des articles 11.

Grâce à notre étude systématique, nous avons appris à connaître les facteurs qui affectent l'activité du coronavirus, qui était l'étude des composés polyphénoliques à l'aide docking moléculaire, ainsi que des conditions expérimentales, où l'approche de conception expérimentale utilisée était la plus efficace pour connaître cet effet Dans le même contexte, les méthodes suivies docking moléculaire et dynamique moléculaire ont donné La simulation est le meilleur résultat des anciennes méthodes qui dépendent d'essais cliniques et d'expérimentations sur le corps vivant.

Cette étude systématique a contribué à faire la lumière sur les facteurs qui influenceraient l'activité antivirale du SRAS-Covid \_2 pour divers composés végétaux qui dépendent des polyphénols en utilisant docking moléculaire, une tentative d'aborder la nature de cet effet, de manière négative et positive. Et en réduisant le fardeau de cette épidémie, ainsi qu'économiquement, le choix de la méthode docking moléculaire permet de donner de meilleurs résultats que les autres méthodes. Cela contribue à obtenir de bons inhibiteurs du coronavirus.

À travers nos recherches, nous recommandons d'intensifier les études, en particulier au niveau national, sur les facteurs internes et externes qui affectent l'activité anti-coronavirus des composés polyphénoliques, ainsi que d'étudier les programmes informatiques qui dépendent de la conception et de la réutilisation des médicaments.

---

---

# References

---

---

---

## References

1. Bchetnia, M., Girard, C., Duchaine, C., & Laprise, C. (2020). The outbreak of the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-cov-2): A review of the current global status. *Journal of infection and public health*.
2. Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., & Chowdhuri, S. (2020). Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS cov-2) main protease (Mpro) inhibitors—an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
3. Yesudhas, D., Srivastava, A., & Gromiha, M. M. (2020). COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. *Infection*, 1-15.
4. Mahmud, S., Uddin, M. A. R., Paul, G. K., Shimu, M. S. S., Islam, S., Rahman, E., ... & Saleh, M. A. (2021). Virtual screening and molecular dynamics simulation study of plant-derived compounds to identify potential inhibitors of main protease from SARS-cov-2. *Briefings in bioinformatics*, 22(2), 1402-1414.
5. Kumar, A., Singh, R., Kaur, J., Pandey, S., Sharma, V., Thakur, L., ... & Kumar, N. (2021). Wuhan to World: The COVID-19 Pandemic. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 11, 242.
6. Wang, X., Xie, P., Sun, G., Deng, Z., Zhao, M., Bao, S., & Zhou, Y. (2020). A systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of western medicine routine treatment combined with Chinese herbal medicine in the treatment of COVID-19. *Medicine*, 99(32).
7. Aanouz, I., Belhassan, A., El-Khatibi, K., Lakhliifi, T., El-Ldrissi, M., & Bouachrine, M. (2020). Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-cov-2 main protease: Computational investigations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-9.
8. Yonesi, M., & Rezazadeh, A. (2020). Plants as a prospective source of natural anti-viral compounds and oral vaccines against COVID-19 coronavirus.
9. Wang, Z., & Yang, L. (2021). Chinese herbal medicine: Fighting SARS-cov-2 infection on all fronts. *Journal of Ethnopharmacology*, 113869.
10. Rosell, M., & Fernández-Recio, J. (2020). Docking approaches for modeling multi-molecular assemblies. *Current Opinion in Structural Biology*, 64, 59-65.
11. Naqvi, A. A., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, M. (2018). Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 18(20), 1755-1768.
12. Mohamed, K., Yazdanpanah, N., Saghadzadeh, A., & Rezaei, N. (2021). Computational drug discovery and repurposing for the treatment of COVID-19: a systematic review. *Bioorganic chemistry*, 106, 104490.
13. De, P., Chakraborty, I., Karna, B., & Mazumder, N. (2021). Brief review on repurposed drugs and vaccines for possible treatment of COVID-19. *European Journal of Pharmacology*, 173977.
14. Levy, E., Delvin, E., Marcil, V., & Spahis, S. (2020). Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(4), E689-E708.
15. Abouelela, M. E., Assaf, H. K., Abdelhamid, R. A., Elkhyat, E. S., Sayed, A. M., Oszako, T., ... & Abdelkader, M. S. A. (2021). Identification of Potential SARS-cov-2 Main Protease and

- Spike Protein Inhibitors from the Genus Aloe: An In Silico Study for Drug Development. *Molecules*, 26(6), 1767.
16. Gioia, D., Bertazzo, M., Recanatini, M., Masetti, M., & Cavalli, A. (2017). Dynamic docking: A paradigm shift in computational drug discovery. *Molecules*, 22(11), 2029.
  17. Mohammadi, N., & Shaghghi, N. (2020). Inhibitory effect of eight secondary metabolites from conventional medicinal plants on COVID\_19 virus protease by molecular docking analysis. *Preprint*, 10.
  18. Roy, K., Kar, S., & Das, R. N. (2015). *Understanding the basics of QSAR for applications in pharmaceutical sciences and risk assessment*. Academic press.
  19. Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.
  20. Williamson, G. (2017). The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition bulletin*, 42(3), 226-235.
  21. Han, X., Shen, T., & Lou, H. (2007). Dietary polyphenols and their biological significance. *International Journal of Molecular Sciences*, 8(9), 950-988.
  22. Abbas, M., Saeed, F., Anjum, F. M., Afzaal, M., Tufail, T., Bashir, M. S., ... & Suleria, H. A. R. (2017). Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 20(8), 1689-1699.
  23. El-Missiry, M. A., Fekri, A., Kesar, L. A., & Othman, A. I. (2020). Polyphenols are potential nutritional adjuvants for targeting COVID-19. *Phytotherapy Research*.
  24. Paraiso, I. L., Revel, J. S., & Stevens, J. F. (2020). Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Current Opinion in Food Science*.
  25. Levy, E., Delvin, E., Marcil, V., & Spahis, S. (2020). Can phytotherapy with polyphenols serve as a powerful approach for the prevention and therapy tool of novel coronavirus disease 2019 (COVID-19)?. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 319(4), E689-E708.
  26. Paraiso, I. L., Revel, J. S., & Stevens, J. F. (2020). Potential use of polyphenols in the battle against COVID-19. *Current Opinion in Food Science*.
  27. file:///C:/Users/scc2013/Zotero/storage/TNX8JQHE/Sitrep%20128\_27072020.pdf
  28. Ghosh, R., Chakraborty, A., Biswas, A., & Chowdhuri, S. (2020). Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS cov-2) main protease (Mpro) inhibitors—an in silico
  29. Khalifa, I., Zhu, W., Mohammed, H. H. H., Dutta, K., & Li, C. (2020). Tannins inhibit SARS-cov-2 through binding with catalytic dyad residues of 3clpro: An in silico approach with 19 structural different hydrolysable tannins. *Journal of food biochemistry*, 44(10), e13432.
  30. Júnior, M. L. P., & Júnior, L. A. R. (2021). Evaluation of Peppermint Leaf Flavonoids as SARS-cov-2 Spike Receptor-Binding Domain Attachment Inhibitors to the Human ACE2 Receptor: A Molecular Docking Study. *Arxiv preprint arxiv:2102.12651*.
  31. Lokhande, K., Nawani, N., K. Venkateswara, S., & Pawar, S. (2020). Biflavonoids from *Rhus succedanea* as probable natural inhibitors against SARS-cov-2: a molecular docking and molecular dynamics approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-13.
  32. Cheng, L., Zheng, W., Li, M., Huang, J., Bao, S., Xu, Q., & Ma, Z. (2020). Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2.
  33. Basu, A., Sarkar, A., & Maulik, U. (2020). Computational approach for the design of potential spike protein binding natural compounds in SARS-cov2.

34. Gogoi, N., Chowdhury, P., Goswami, A. K., Das, A., Chetia, D., & Gogoi, B. (2020). Computational guided identification of a citrus flavonoid as potential inhibitor of SARS-cov-2 main protease. *Molecular diversity*, 1-15.
35. Da Silva, F. M. A., da Silva, K. P. A., de Oliveira, L. P. M., Costa, E. V., Koolen, H. H., Pinheiro, M. L. B., ... & de Souza, A. D. L. (2020). Flavonoid glycosides and their putative human metabolites as potential inhibitors of the SARS-cov-2 main protease (Mpro) and RNA-dependent RNA polymerase (rdrp). *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 115.
36. Bhowmik, A., Biswas, S., Hajra, S., & Saha, P. (2021). In silico validation of potent phytochemical orientin as inhibitor of SARS-cov-2 spike and host cell receptor GRP78 binding. *Heliyon*, 7(1), e05923.
37. Basu, A., Sarkar, A., & Maulik, U. (2020). Molecular docking study of potential phytochemicals and their effects on the complex of SARS-cov2 spike protein and human ACE2. *Scientific reports*, 10(1), 1-15.
38. Wahedi, H. M., Ahmad, S., & Abbasi, S. W. (2020). Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1-10.
39. Durrant, J. D., & mcammon, J. A. (2011). Molecular dynamics simulations and drug discovery. *BMC biology*, 9(1), 1-9.

---

# ANNEXE

---



**Annex 01:**Le réseau d'évaluation de la qualité des études incluses dans la revue systématique

La poste	
	Titre de l'article
	Auteur
	Date de publication
Evaluation	
	Evaluation
	Date

Questions sur la qualité de l'étude	Numéro de question	La réponse	
		Oui	No
01	? La question de recherche est-elle clairement un sujet		
02	?Les objectifs de l'étude étaient-ils clairs		
03	? Les méthodes utilisées répondent-elles à la question de recherche		
04	? L'intervention ciblée a-t-elle été décrite de manière adéquate		
05	La réponse ou l'effet (ou les résultats) de l'intervention est-il bien défini		
06	? Les méthodes utilisées sont-elles clairement expliquées		
07	Les informations fournies sont-elles suffisantes pour reproduire les résultats		
08	? Avez-vous utilisé des critères de mesure objectifs et impartiaux		
09	? Tous les outils de mesure utilisés sont-ils valides et fiables		
10	? Y a-t-il une répétition des mesures		
11	Les mesures exactes, par exemple si elles doivent être de confiance ou Ecart types ou écarts entre secteurs		
12	? Les analyses statistiques prévues sont-elles adaptées		
13	?Y a-t-il une répétition de l'expérience		
14	?Y a-t-il une discussion sur les biais d'étude		
15	? Les méthodes sont-elles mises en œuvre comme prévu		
16	? Les résultats atteignent-ils les objectifs de l'étude		
17	? Les auteurs définissent-ils les limites de l'étude		
18	La cohérence des résultats avec les résultats d'autres études est-elle discutée		
19	Les résultats de l'étude sont-ils en accord avec les principales conclusions		
20	?Y a-t-il un potentiel de conflit d'intérêts		

**Annexe 02 :** Affiche les résultats de recherche répertoriés sur les sites des moteurs de recherche(pubmed, sciencedirecte, Google Scholar)

Moteurs de recherche	Equations de recherche	Résultats
Pubmed	((SARS-cov-2 Virus)OR(2019 Novel Coronaviruses))AND((Docking Simulation, Molecular)OR(Molecular Docking Analyses))AND((Chinese Drugs, Plant)OR(Plant Extracts, Chinese)OR(Herbal Drugs, Chinese))AND((Agents, Antiviral)OR(Drugs, Antiviral).	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherché 19,976 results ,lors de la sélection: Free full text. Meta-Analysis. Systematic Review. Langue Anglaise 282 results</li> </ul>
	(COVID-19 Viruses OR 2019-ncov)AND( Docking Simulation)OR( Computerized Model )OR(Silicos, In )AND(Plant Extracts, Chinese)OR( Plant Extract )AND( Agents, Antiviral) OR(Drugs, Antiviral).	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recherché 32,823 results ,lors de la sélection : Free full text. Meta-Analysis. Systematic Review. Langue Anglaise258 results</li> </ul>
	"sars-cov-2"[mesh Terms] OR "covid-19"[mesh Terms] OR covid[Text Word] "plant extracts"[mesh Terms] OR plant extracts[Text Word] "computer simulation"[mesh Terms] OR simulation[Text Word]	<p>Pour le processus de recherche dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher96,733 results,lors de la sélection : Free full text. Meta-Analysis. Systematic Review. Langue Anglaise30 results</li> </ul>
Sciennes direct	((SARS-cov-2 Virus)OR(2019 Novel Coronaviruses))AND((Docking Simulation, Molecular)OR (Molecular Docking Analyses))AND((Chinese Drugs, Plant)OR(Plant Extracts, Chinese)OR(Herbal Drugs, Chinese ))AND((Agents, Antiviral)OR(Drugs, Antiviral	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher249 résultat etaprès avoir sélectionné ;Pharmacologie, toxicologie et science pharmaceutique, Années 2019-2021,Réviser les articles,50 résultat</li> </ul>
	COVID-19 Viruses AND In Silico AND Plant Extract OR Herbal Drugs, Chinese AND Agents, Antiviral OR Drugs, Antiviral	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Recherche110,267 etaprès avoir sélectionné ;Pharmacologie, toxicologie et science pharmaceutique, Années 2019-2021,Articles de revue, pharmacologie et thérapeutique, pharmacologie biochimique, Réviser les articles ,65 résultat</li> </ol>

	<p>( COVID-19 Viruses)OR( 2019-ncov)AND(Computerized Model)OR( In Silico)OR ( Computer Models)AND ( Plant Extract)OR( Herbal Drugs, Chinese) AND( Agents, Antiviral OR Dru</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat Recherché198,647 .etaprès avoir sélectionné ;Pharmacologie, toxicologie et science pharmaceutique,Années 2019-2021,European Journal of Medicinal Chemistry, Pharmacological Research, Pharmacology and Therapeutics, Réviser les articles,Biochemical Pharmacognosy</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ingénieur chimiste,</li> <li>2. Phytomédecine,</li> <li>3. Opinion actuelle en génie chimique, 273 résultat</li> </ol>
	<p>((SARS-cov-2 Virus)OR(2019 Novel Coronaviruses))AND((Docking Simulation, Molecular)OR (Molecular Docking Analyses))AND((Chinese Drugs, Plant)OR(Plant Extracts, Chinese)OR(Herbal Drugs, Chinese ))AND((Agents, Antiviral)OR(Drugs, Antiviral))</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. . Rechercher303 results Etaprès avoir sélectionné ;Pharmacologie, toxicologie et science pharmaceutique,Années 2019-2021,Réviser les articles,Réviser les articles,30 results</li> </ol>
<p>Google scholar</p>	<p>((("SARS-cov-2 Virus")OR("2019 Novel Coronaviruses") OR (Coronavirus 2, SARS)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OR (Docking, Molecular )OR(Molecular Docking Analyses))AND ((Chinese Drugs, Plant)OR(Plant Extracts, Chinese)OR(Herbal Drugs, Chinese )) AND ((Agents, Antiviral</p> <p>((("SARS-cov-2 Virus") OU ("2019 Novel Coronaviruses") OU (Coronavirus 2, SRAS)) AND ((Docking Simulation, Molecular) OU (Docking, Molecular) OU (Molecular Docking Analyzes)) ET ( (Médicaments chinois, plantes) OU (Extraits de plantes, chinois) OU (Médicaments à base de plantes, chinois)) ET ((Agents, antiviraux).</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher 527 Avec sélectionner, <u>Toutes les langues</u> ,Date2019-2021</li> </ul>
	<p>("COVID-19 Viruses" OR "2019-ncov")AND( Docking Simulation)OR ("Computerized Model ")OR("Silicos, In" )AND(Plant Extracts, Chinese)OR( Plant Extract )AND( Agents, Antiviral) OR(Drugs, Antiviral).</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•Rechercher410avec sélectionner, <u>Toutes les langues</u>.,Date2019-2021</li> </ul>

	<p>("Virus COVID-19" OU "2019-ncov") AND (Simulation d'amarrage) OU ("Modèle informatisé") OU ("Silicos, In") AND (Extraits de plantes, chinois) OU (Extrait de plante) ET (Agents, Antiviral) OU (Médicaments, Antiviral).</p>	
	<p>COVID-19 Viruses AND In Silico AND ( Plant Extract OR Herbal Drugs, Chinese )AND "Agents, Antiviral "OR "Drugs, Antiviral</p> <p>Virus COVID-19 ET In Silico ET (extrait de plante OU médicaments à base de plantes, chinois) ET "Agents, antiviraux" OU "médicaments, antiviraux</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher 16 avec sélectionner, Toutes les langues, Date 2019-2021</li> </ul>
	<p>"sars-cov-2" OR "covid-19" OR covid "plant extracts"[ OR plant extracts "computer simulation" OR simulation</p>	<p>Pour le processus de recherche Dans l'ensemble, c'était le résultat</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rechercher 261 avec sélectionner, <u>Toutes les langues</u>, Date 2019-2021</li> </ul>