

# Etude computationnelle de l'inhibition de la protéase virale principale M<sup>pro</sup> du SARS-CoV-2 par docking moléculaire

Auteurs: **LOUDAIFIA. Manel**; NEGHRA. A.; AITKAKI. S ; LAYACHI. F ; BOUHAFS. M ; SEBOUI. H  
Email: maneloudaifiaail.com

## INTRODUCTION

Parmi les stratégies récemment exploitées dans la recherche de nouveaux médicaments antiviraux contre le SARS-CoV-2, l'inhibition de la protéase principale M<sup>pro</sup>, une des deux cystéine-protéases virales impliquées dans la réplication du virus (1).

Les méthodes computationnelles ont été largement utilisées pour la sélection des candidats médicaments contre le SARS-CoV-2 avant de procéder aux essais expérimentaux. Au cœur de ces méthodes, on trouve le criblage virtuel basé sur le docking moléculaire, ce dernier permet de prédire l'orientation d'une molécule au sein du site actif d'une cible donnée.

Pratiquement, le docking moléculaire combine l'utilisation d'un algorithme de recherche permettant de générer des modes de liaison putatifs du ligand dans le site actif, ou 'pose', et une fonction de score employée pour classer les différentes poses selon un score prédit d'affinité.

## Objectifs

L'objectif de ce travail est de sélectionner un algorithme de recherche et une fonction de score pour un éventuel criblage virtuel basé sur le docking à fin d'identifier des molécules inhibitrices de la protéase virale principale M<sup>pro</sup> du SARS-CoV-2, candidats médicaments pour le traitement de la Covid-19.

## 03 DISCUSSION

→ En comparant les résultats du redocking obtenus avec les trois logiciels, on remarque la supériorité d'Autodock vina pour reprendre la pose co-cristallisée (meilleurs RMSDs). Cependant ce logiciel ne montre pas toutes les interactions ligands-protéine trouvées dans les structures cristallines.

→ Le docking avec MVD permet de reproduire presque la totalité des interactions ligands – protéines avec des valeurs de RMSD excellentes.

→ La comparaison des valeurs de scores obtenues avec les différents logiciels on remarque que le complexe le plus stable est 6W79-X77 (ceci a été confirmé avec les trois logiciels).

→ Le cross-docking a été réalisé avec les ligands des trois PDBs choisis (5R82, 6W79 et 5RGI) à savoir, RZS, X77 et U0P, ainsi que des ligands extraits à partir d'autres PDBs (5RGK, 5RGJ, 7AXM), à savoir U0V, U0S et 93J qui ne montrent aucune interaction dans les structures cristallines. Autodock vina est le seul qui a confirmé ceci.

→ Le cross-docking a aussi impliqué deux molécules anti HIV, Lopinavir, Ritonavir dont l'activité contre la COVID-19 est en cours d'investigation (2). Ces molécules forment de nombreuses liaisons hydrogènes avec les structures 6W79 et 5RGI contribuant à la stabilité des complexes, ceci est compatible avec les valeurs de scores obtenus pour chaque complexe.

## 05 CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Le cross-docking effectué avec huit ligands sur trois PDBs avec trois logiciels (MVD, Autodock4 et Autodock vina) montre la supériorité du MVD dans la reproduction des poses cristallines avec des scores reflétant l'affinité des ligands pour leurs cibles.

Le logarithme utilisé par MVD au cours de cet étude est Moldock-Optomiser. Le scoring a été réalisé par MolDockScore.

En perspective, un criblage virtuel, basé sur le docking, à la recherche d'un ou plusieurs inhibiteurs de la M<sup>pro</sup> sera réalisé avec MVD sur la PDB 6W79..

### Références:

(1) T. Pillaiyar, S. Meenakshisundaram, M. Manickam, Recent discovery and development of inhibitors targeting coronaviruses. Drug Discov. Today 25, 668–688 (2020).

(2) T. P. Sheahan, A. C. Sims, S. R. Leist, A. Schäfer, J. Won, A. J. Brown, S. A. Montgomery, A. Hogg, D. Babusis, M. O. Clarke, J. E. Spahn, L. Bauer, S. Sellers, D. Porter, J. Y. Feng, T. Cihlar, R. Jordan, M. R. Denison, R. S. Baric, Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat. Commun. 11, 222 (2020).

## 01 MATÉRIEL ET MÉTHODE

### Matériels utilisés :

- Ordinateur portable microprocesseur i5

### Logiciels utilisés:

- Swiss PDB Viewer 4.10
- Molgro Virtual Docker .6.0 (MVD)
- Autodock Vina et Perl
- Autodock 4 et Autogrid 4
- MG tools 1.5.6
- LigPrep de Maestro 11.1 (schrodinger)

### Sites web utilisés :

- Protein data bank (PDB) <https://www.rcsb.org>
- Molprobit <http://molprobit.biochem.duke.edu>
- Protein Plus Server (PPS) <https://proteins.plus>

## Téléchargement des PDBs

Analyse des interactions

A partir de la PDB

48 → 3  
PDBs → PDBs

Elimination des PDBs comportant L.C  
Elimination des PDBs sans interactions  
Recherche bibliographique

Correction des PDBs  
Avec Swiss PDB Viewer puis Molprobit

## Extraction des ligands

A partir des PDBs

Optimisation géométrique des ligands

Avec LigPrep

## Docking & Analyse

Avec MVD, Autodock 4 et Autodock Vina

## 02 RÉSULTATS

Tableau I: Résultats obtenus lors du redocking

		5R82-RZS	6W79-X77	5RGI-U0P
MVD	RMSD <sup>(1)</sup>	1.59	1.15	0.9
	Score <sup>(3)</sup>	-64.72	-150.88	-107.73
	L H <sup>(2)</sup>	Gln189	Gly143, Cys145, Ser144	Gly143, Cys145, Ser144, Leu141
Autodock 4	RMSD <sup>(1)</sup>	7.98	0.70	1.34
	Score <sup>(3)</sup>	-5.34	-9.45	-5.78
	L H <sup>(2)</sup>	/	Gly143, Glu166, His163	Gly143, His163
Autodock vina	RMSD <sup>(1)</sup>	0.37	1.002	1.49
	Score <sup>(3)</sup>	-4.2	-8.6	-5.8
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166	/	Cys145

<sup>(1)</sup> RMSD : Root Mean Square Deviation, <sup>(2)</sup> Liaisons Hydrogène entre ligand et protéine, <sup>(3)</sup> Affinité

Tableau II: Résultats du docking obtenus par MVD

		5R82	6W79	5RGI
RZS	Score <sup>(3)</sup>	-64.72	-73.08	-81.93
	L H <sup>(2)</sup>	Gln189	Glu166, Gly143, Ser144, Cys145, Phe140, His172	Glu166, Gly143, Ser144, Cys145, Phe140, His172
	Score <sup>(3)</sup>	-132.74	-150.83	-165.22
X77	L H <sup>(2)</sup>	Glu166, Gln189	Gly143, Cys145	Glu166, Leu141
	Score <sup>(3)</sup>	-86.48	-96.43	-107.73
	L H <sup>(2)</sup>	His41, Gly143, Ser144, Cys145	His41, Met49	Gly143, Ser144, Cys145, Leu141
U0P	Score <sup>(3)</sup>	-81.29	-93.94	-100.41
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166, Ser144	/	Gly143, Ser144, Cys145
	Score <sup>(3)</sup>	-5.27	-5.03	-5.49
U0V	L H <sup>(2)</sup>	/	Glu166	Gly143, Cys145
	Score <sup>(3)</sup>	-8.46	-8.59	-7.33
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166	Leu141, His163, Ser144, Glu166	Thr25, Phe140, Ser144, Cys145
Lopinavir	Score <sup>(3)</sup>	-175.28	-186.28	-190.02
	L H <sup>(2)</sup>	Gln189, Cys145	Cys145, Glu166	Gly143, Ser144, Asn142
	Score <sup>(3)</sup>	-145.1	-206,65	-215.44
Ritonavir	L H <sup>(2)</sup>	Asn119, Thr25, Gln189	Thr25, Cys145	Cys145, His41, Glu166, Asn142

<sup>(2)</sup> Liaisons Hydrogène entre ligand et protéine, <sup>(3)</sup> Affinité pour la cible, \* En gras les ligands de référence

Tableau IV: Résultats du docking obtenus par Autodock vina

		5R82	6W79	5RGI
RZS	Score <sup>(3)</sup>	-4.2	-4.5	-4.6
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166	/	Cys145
X77	Score <sup>(3)</sup>	-7.9	-8.6	-7.3
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166	Glu166, His163	/
U0P	Score <sup>(3)</sup>	-4.9	-5	-5.8
	L H <sup>(2)</sup>	/	/	Gly143, Cys145
U0V	Score <sup>(3)</sup>	-5.8	-6.5	-6.4
	L H <sup>(2)</sup>	/	Glu166	/
U0S	Score <sup>(3)</sup>	-4.6	-5	-5.4
	L H <sup>(2)</sup>	Gly143	/	/
93J	Score <sup>(3)</sup>	-7.2	-7.1	-7
	L H <sup>(2)</sup>	/	Gly143	/
Lopinavir	Score <sup>(3)</sup>	-6.4	-8	-6.9
	L H <sup>(2)</sup>	Gly143, Asn119	Gly143	Thr26
Ritonavir	Score <sup>(3)</sup>	-6	-6.8	-6.3
	L H <sup>(2)</sup>	Gly143, His163	Glu166, Gly143,	Glu166, Cys145

<sup>(1)</sup> RMSD : Root Mean Square Deviation, <sup>(2)</sup> Liaisons Hydrogène entre ligand et protéine, <sup>(3)</sup> Affinité pour la cible, \* En gras les ligands de référence

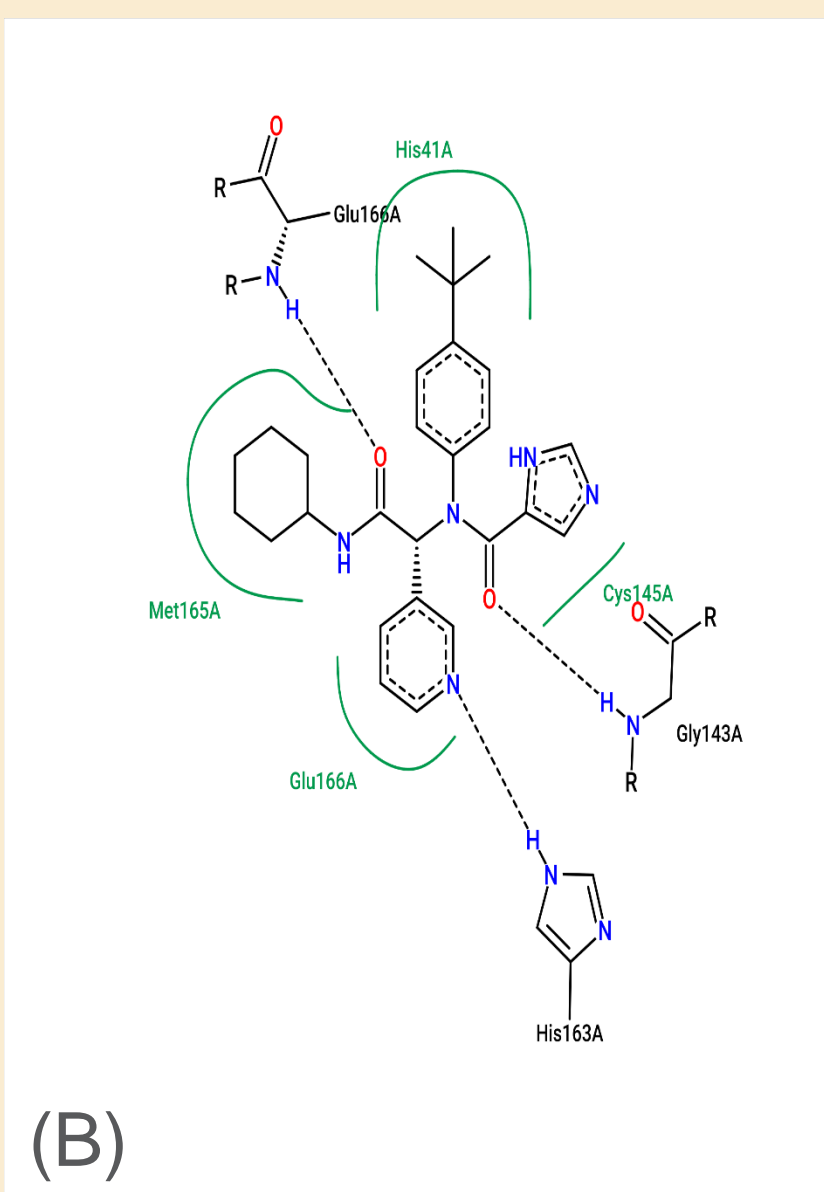
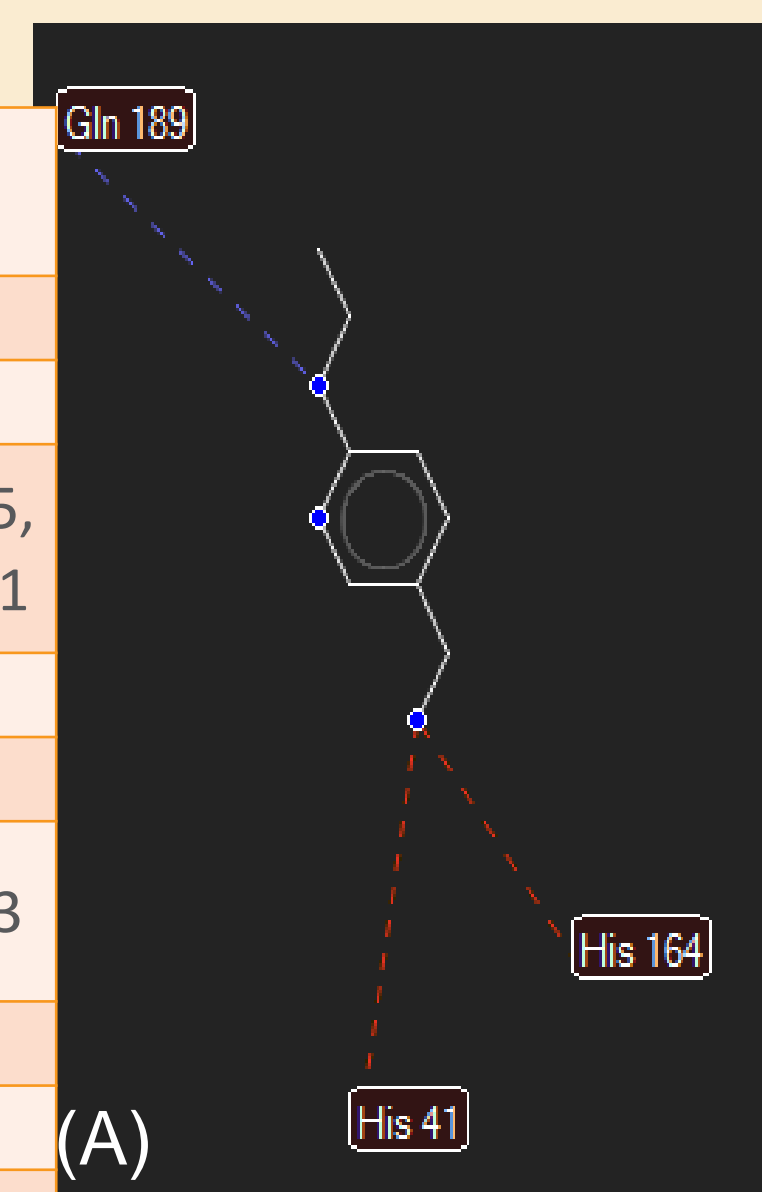


Figure 1: Les interactions ligand – protéine. (A) RZS - 5R82 obtenues avec MVD. (B) X77 - 6W79 obtenues avec Autodock4 et visualisées avec PPS

Tableau III: Résultats du docking obtenus par Autodock4

		5R82	6W79	5RGI
RZS	Score <sup>(3)</sup>	-5.34	-5.65	-6.17
	L H <sup>(2)</sup>	/	Glu166	Glu166, His163
X77	Score <sup>(3)</sup>	-9.06	-9.45	-8.86
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166, His163	Glu166, His163, Gly143	His163
U0P	Score <sup>(3)</sup>	-5.16	-5.36	-5.78
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166, His163	Glu166, Gln192, Thr190	Gly143, His163
U0V	Score <sup>(3)</sup>	-6.39	-5.97	-6.47
	L H <sup>(2)</sup>	Gln189, Glu166	/	Glu166
U0S	Score <sup>(3)</sup>	-5.27	-5.03	-5.49
	L H <sup>(2)</sup>	Glu166, His163	Gln192, Thr190	His163, Glu166
93J	Score <sup>(3)</sup>	-8.46	-8.59	-7.33
	L H <sup>(2)</sup>	/	/	Glu166, Gly143, Cys145
Lopinavir	Score <sup>(3)</sup>	-6.62	-6.99	-6.79
	L H <sup>(2)</sup>	Gln189	Gly143	Glu166, Asn142
Ritonavir	Score <sup>(3)</sup>	-4.97	-5.97	-5.52
	L H <sup>(2)</sup>	/	/	Glu166

<sup>(2)</sup> Liaisons Hydrogène entre ligand et protéine, <sup>(3)</sup> Affinité pour la cible, \* En gras les ligands de référence

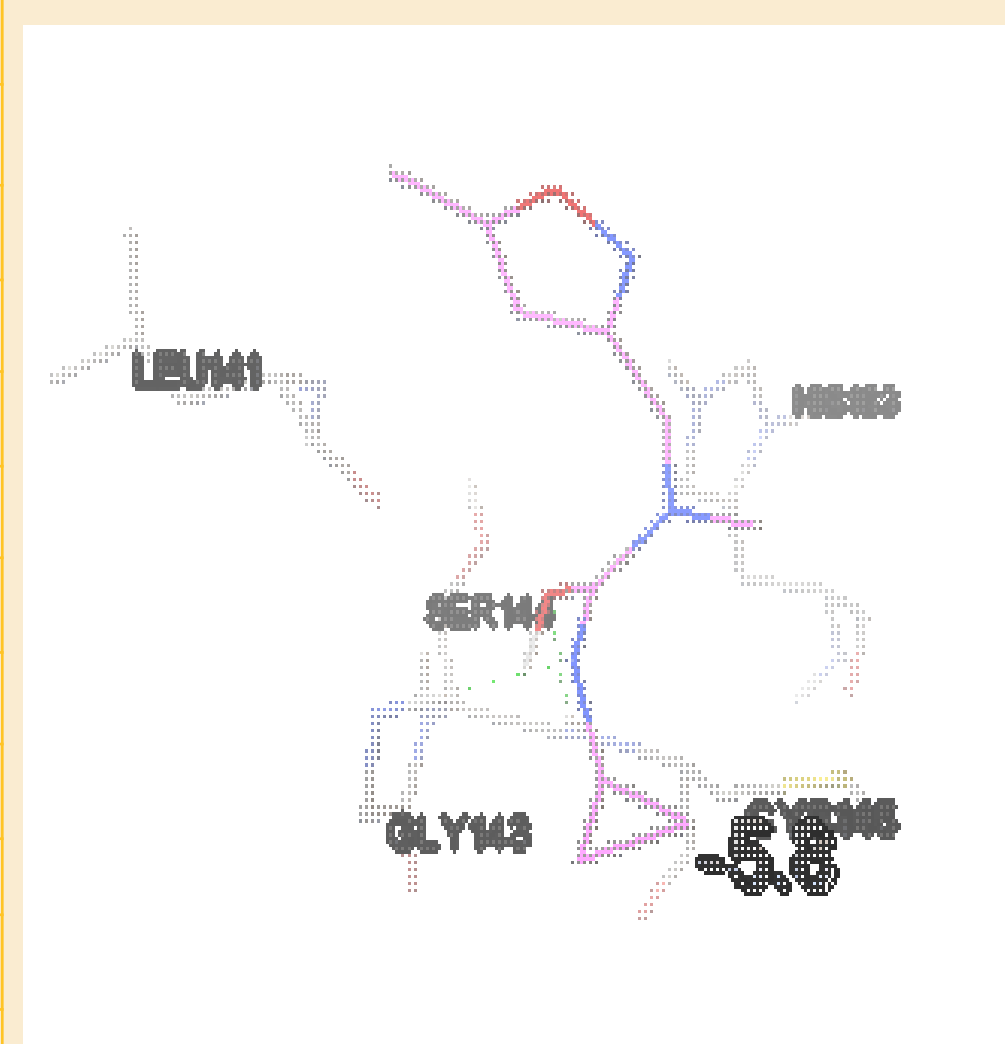


Figure 2: Les interactions ligand – protéine. U0P - 5RGI obtenues avec Autodock vina visualisées avec Autodock tools