

reçu le 7 juillet 2020; reçu sous forme révisée, le 16 août 2020; acceptée le 21 août 2020; paru le 1er septembre 2020

C-PHYCOCYANINE DE SPIRULINE PLANTESIS INHIBE LA NSP12 REQUISE POUR LA RÉPLICATION DU SRAS-COV-2 : NOUVELLE DÉCOUVERTE DANS LA SILICE

T. Kiran Raj¹, R. Ranjithkumar², B. M. Kanthesh³ et T. S. Gopenath^{*1}

Division de biotechnologie et bioinformatique¹, Division de biologie moléculaire 3, École des sciences de la vie, JSS Academy of Higher Education & Research, Mysuru - 570015, Karnataka, Inde.
Département de biotechnologie², Kongunadu Arts and Science College, Coimbatore - 641029, Tamil Nadu, Inde.

Mots clés :

SRAS-CoV-2, protéines non structurales, réplication virale, spiruline platensis, C-phycocyanine

Correspondance avec l'auteur :

Dr. Gopenath T. S.

Professeur agrégé,
Division de biotechnologie et bioinformatique, École des sciences de la vie, JSS Academy of Higher Education & Research, Mysuru - 570015, Karnataka, Inde.

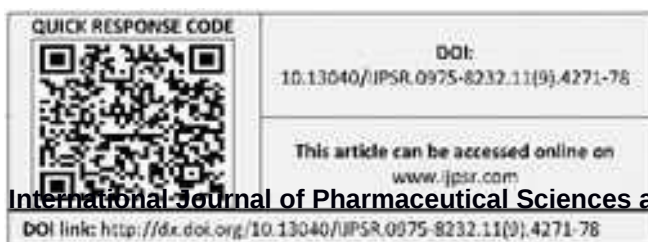
Courriel :

tgopenath@yahoo.com

RÉSUMÉ : Le SRAS-CoV-2 ou la COVID-19 est l'une des pandémies mortelles auxquelles fait face la population mondiale, qui a infecté 7 millions de personnes et a coûté la vie à 0,4 million de personnes. En dépit de quelques médicaments disponibles pour contrôler les pandémies, un vaccin officiel est le moins que le monde attend dans le scénario actuel. Cependant, on s'attend à ce que la distribution d'un vaccin se fasse au prix de son temps. Le SRAS-CoV-2 se reproduit dans les cellules hôtes à l'aide de la machinerie moléculaire d'un complexe formé de trois protéines non structurales (NPS), nsp12, nsp8 et nsp7. Des études récentes révèlent que parmi les trois PSN, nsp12 est vital pour la réplication virale et est la cible des médicaments. Plusieurs études ont établi un lien entre l'infection virale et un système immunitaire plus faible, qui est très probablement visé par le virus. À la recherche d'un tel composé naturel qui pourrait augmenter l'immunité et bloquer la réplication virale dans l'hôte, nous avons sélectionné C-Phycocyanin de Spirulina plantesis pour étudier sa propriété antivirale in-silico. La spiruline est une microalgue filamenteuse flottante qui pousse dans des plans d'eau alcalins. C'est une source bien connue de compléments alimentaires précieux, tels que les protéines, les vitamines, les acides aminés, les minéraux, etc. Dans la présente étude, nous nous sommes concentrés sur la possibilité de C-Phycocyanin pour inhiber le site actif de nsp12, qui est très nécessaire pour la réplication virale. Les outils Auto Dock, Auto Grid et Discovery Studios révèlent que C-Phycocyanin inhibe le site actif de nsp12 et interfère ainsi avec la réplication du virus lui-même.

INTRODUCTION : Syndrome respiratoire aigu sévère Le coronavirus 2 (SRAS-CoV-2) ou CoVID-19, comme on l'appelle communément, est l'un des virus récemment connus qui appartiennent à la famille des coronaviridae 1. Ces virus possèdent de l'ARN comme matériel génétique, qui causent des maladies graves chez les oiseaux et les mammifères.

Les virus sont constitués par un génome d'ARN monocaténaire positif enveloppé avec des capsids hélicoïdalement symétriques². Le terme a été dérivé du mot latin qui "CORONA" signifie couronne³. L'apparition du SRAS-CoV-2 a entraîné une pandémie dans le monde entier, infectant plus de 7 millions de personnes et causant la mort de près d'un demi-million de personnes. À l'heure actuelle, il n'existe aucun médicament approuvé pour le traitement du SRAS-CoV-2. Cependant, certains médicaments utilisés contre le SRAS-CoV et le SRMO comme Remdesivir et l'hydroxychloroquine sont actuellement utilisés, dont le premier a montré des effets prometteurs^{4,5}.



Pour concevoir un médicament contre le virus, il est tout aussi important de comprendre le mécanisme d'action du pathogène. Il a été démontré que le SRAS-CoV-2 se reproduit dans les cellules hôtes à l'aide de polymérase d'ARN dépendantes de l'ARN (RdRp). De plus, les protéines non structurales telles que nsp7, nsp8 et nsp12 dont ce dernier est un RdRp, forment un complexe actif dépendant de l'ATP. Bien que ce complexe protéique non structural soit nécessaire pour la réplication du virus, des études récentes ont montré que nsp12 joue un rôle majeur dans la réplication^{6,7}.

Comme le monde attend un vaccin officiel, qui n'est pas encore disponible, le traitement de la pandémie est loin d'être accessible. On remarque que la propagation se fait habituellement par des gouttelettes respiratoires créées pendant qu'une personne infectée tousse ou éternue, comme la grippe et d'autres pathogènes respiratoires se propagent. Dans les circonstances actuelles, la distanciation sociale, l'utilisation de détergents et l'auto-isolement sont les seules options disponibles pour éviter l'infection⁸. En l'absence de médicaments et de vaccins adaptés à la pandémie, plusieurs stratégies d'utilisation de méthodes de traitement alternatives sont inévitables. Stimuler le système immunitaire pourrait être l'une des stratégies qui pourraient empêcher le virus d'infecter des personnes en bonne santé. L'une de ces stratégies a été lancée par le CSIR-CFTRI (Central Food Technological Research Institute), sous l'égide du gouvernement indien, pour distribuer des suppléments contenant de la spiruline platensis aux personnes infectées. Bien qu'il ne s'agisse pas d'un traitement alternatif, on croit que les algues possèdent des fonctions immunomodulatrices, ce qui pourrait être important pour stimuler le système immunitaire d'un individu.

Spiruline platensis est une algue bleu-vert bien connue qui se développe dans des conditions alcalines élevées et spécialement utilisée pour ses contenus nutritifs élevés qui comprennent des acides aminés, vitamines, protéines, polysaccharides, et d'autres pigments. De plus, des essais cellulaires et des études sur des animaux menées avec des extraits d'eau froide de Spirulina platensis sur la viabilité et la pathogénicité de plusieurs souches virales de la grippe A ont montré que l'extrait inhibait la formation de plaques virales et réduisait la réplication virale dans les cultures cellulaires. De plus, il a été démontré que les doses élevées étaient sûres et bien tolérées dans les études de toxicité sur les cellules et les animaux.

Les études in vivo sur des souris infectées par la grippe ayant reçu de l'extrait de spiruline présentaient des taux de survie plus élevés que ceux des témoins traités par véhicule. L'extrait de spiruline a perturbé l'hémagglutination des particules virales vers les érythrocytes, inhibant ainsi le processus d'infection¹⁰.

Certains des composés dans Spiruline comme le spirulan de calcium, qui est faite de moitiés de sucre et C-phycoyanine (CP) ont été démontrés pour posséder des propriétés antivirales. Des études in vitro antérieures ont révélé que la spiruline calcique était efficace dans le traitement du virus de l'herpès simplex humain et du virus du sida⁹. La C-phycoyanine (CP) est une protéine photosensible et pigmentaire isolée des algues. Des études antérieures ont démontré que la PC présente des caractéristiques apoptotiques typiques, comme la condensation nucléaire, la fragmentation de l'ADN, le saignement des membranes et le rétrécissement des cellules. Les applications de CP dans les cellules tumorales humaines ont été trouvées pour arrêter le cycle cellulaire à la phase G0/G1 qui bloque la synthèse de l'ADN, indiquant l'inhibition de la prolifération des cellules tumorales²⁴.

Comme il a été démontré que la C-phycoyanine de Spirulina platensis présente plusieurs avantages pour la santé, l'étude actuelle vise à déterminer si la C-phycoyanine, qui est une composante importante du bleu. . les algues vertes, peuvent avoir des propriétés antivirales contre le virus actuel du SRAS-CoV-2 par une approche in silico.

MATÉRIAUX ET MÉTHODES :

Structure des protéines, coefficients et substrats : La structure cristalline des rayons X des complexes nsp12, nsp8 et nsp7 (pdb id : 7btf)¹¹ a été obtenue à partir de la banque de données sur les protéines (PDB)¹². Le substrat utilisé pour l'étude d'amarrage est la C-phycoyanine, et la structure 3D de la C-phycoyanine a été générée à l'aide de l'outil ChemSketch¹³ en format mol. L'outil Chimera a été utilisé pour identifier l'amarrage de la région active du site de nsp12 et du substrat C-Phycocyanin en superposant¹⁴.

Amarrage : Afin de comprendre l'interaction enzyme-substrat, le substrat a été amarré au site actif de la protéine (avec des co-facteurs nsp8-nsp7). L'arrimage a été effectué par AutoDock 4.0 program¹⁵ en utilisant la fonction d'énergie libre empirique et l'algorithme Lamarckian Genetic¹⁶. Pour le ligand, Gasteiger charges partielles ont été utilisés, et le

nsp8, avec la plupart des contacts effectués entre nsp12 et

Les molécules d'hydrogène non polaires sont conjointes. La carte de la grille a été calculée à l'aide d'AutoGrid, et la dimension de la grille a été réglée à 92*94*94 avec un espacement de 0,192. Après l'amarrage, la meilleure conformation de l'interaction du substrat a été analysée par Discovery Studio.

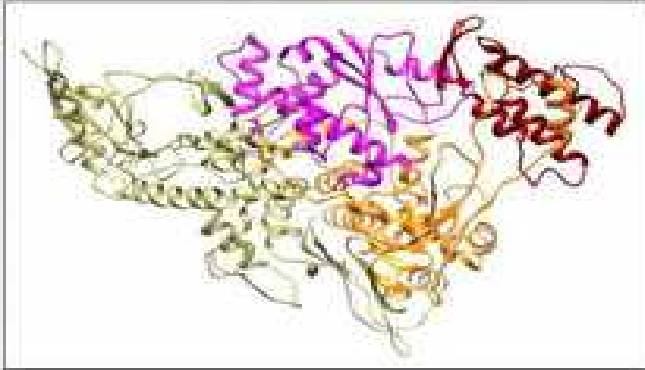


FIG. 1 : STRUCTURE DU SRAS-Cov-2 nsp12. LA STRUCTURE NSP-12 SE COMPOSE D'UN N-TERMINAL DE NIDOVIRUS MIS EN ÉVIDENCE EN TAN, D'UN DOMAINE DES DOIGTS EN ORANGE, D'UN DOMAINE DES PAUMES EN MAGENTA ET D'UN DOMAINE DU POUCE EN ROUGE FONCÉ

RÉSULTATS :

Structure de la polymérase de l'ARN dépendante du SRAS-CoV-2 nsp12 : La polymérase de l'ARN dépendante du SRAS-CoV-2 nsp12, qui est une polymérase de l'ARN dépendante de l'ARN, ressemble presque à une main droite bombée avec ^{des} sous-domaines des doigts, de la paume et du pouce, comme le montrent les études précédentes 17. La structure nsp-12 est composée de N-terminal de nidovirus, qui est mis en évidence en beige, domaine doigts en orange, domaine paume en magenta et un domaine pouce en rouge foncé Fig. 1.

The polymerase region is comprised of a finger's domaine (résidus 581, 628 687), domaine de la paume (résidus 582 627, 688 815) et domaine du pouce (résidus 816 919). Le SRAS-CoV-2 nsp12 contient également une extension de N-terminal unique en son genre (résidus 1 397). Les domaines des doigts possèdent des boucles index, middle, ring et pinky. Le domaine du pouce se trouve dans le site actif auquel les boucles des doigts atteignent pour entrer en contact avec les polymérases à ARN positif. Dans SARS-CoV nsp12, les contacts entre l'index et le domaine du pouce sont particulièrement étendus avec le positionnement d'une hélice alpha dans la boucle de l'index à emballer avec le faisceau hélicoïdal du pouce. Le site d'interaction index-pouce forme également le site de liaison hétérodimère nsp7-

nsp7. Le nsp12 RdRp possède une activité minimale en soi, mais l'ajout de nsp7 et nsp8, qui se comportent comme les principaux co-facteurs, stimule l'activité de la polymérase la plus élevée¹⁷.

Structure des cofacteurs du SRAS-CoV-2 nsp8 et nsp7 : Le complexe nsp8 et nsp7 est illustré à la fig. 2. Alors que la région de tête du terminal C nsp8 se replie autour des domaines hélicoïdaux de nsp7, la région de terminal N de nsp8, qui couvre les résidus d'acides aminés –de 81 semble posséder une conformation plus étendue ou désordonnée.

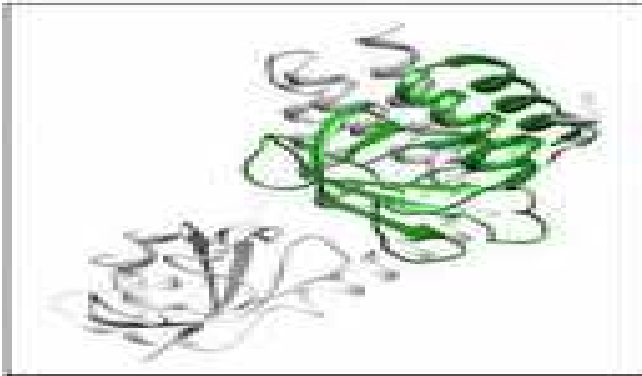


FIG. 2 : LES STRUCTURES DE NSP8 ET NSP7 SONT REPRÉSENTÉES EN GRIS ET EN VERT RESPECTIVEMENT

Interactions de nsp12 avec nsp7 et nsp8 : Un grand nombre d'interactions protéine-protéine régissent le

complexe de synthèse d'ARN du SRAS-CoV-2. Les deux nsp7 et nsp8 ont des rôles essentiels dans la formation et l'activité de la machine de synthèse d'ARN. En outre, une forte interaction entre nsp8 et nsp12 avec les autres nsps virales suggère que ces deux protéines forment un centre pour les interactions protéine-protéine dans le complexe de réplication virale.

La région extérieure nsp12 est un potentiel électrostatique largement négatif, et les surfaces nsp7 et nsp8 en contact avec nsp12 sont également relativement neutres. La deuxième sous-unité de nsp8 contient certains résidus de base dans la région terminale en N visible dans la structure (résidus 77-98), ce qui contribue à l'extension de l'électrostatique positive du canal de liaison du gabarit. Les résidus nsp12 plus conservés entrent en contact avec la région nsp8 N-terminal (résidus 77-126), tandis que les contacts avec le domaine nsp8 C-terminal head sont médiés principalement par des atomes à chaîne principale, qui peuvent avoir des exigences moins strictes dans leur composition en acides aminés pour conserver la liaison. La structure complexe nsp12-nsp8-nsp-7 est illustrée à la fig. 3.

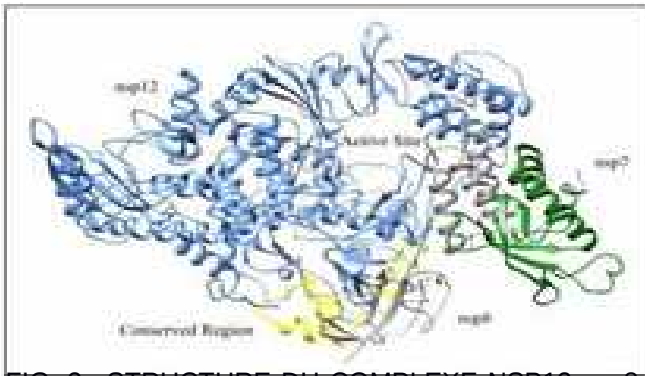


FIG. 3 : STRUCTURE DU COMPLEXE NSP12-nsp8-nsp7 DU SRAS-CoV-2. Nsp7 EST REPRÉSENTÉ EN VERT, nsp8 EN GRIS ET nsp12 EN BLEU. LE NSP8 INTERAGIT AVEC LES RÉSIDUS DE NSP-12 CONSERVÉS (SURLIGNÉS EN JAUNE), COUVRANT LES RÉSIDUS D'ACIDES AMINÉS 77-126. LE SITE ACTIF DE NSP12 EST MARQUÉ SUR LEQUEL LE SUBSTRAT NATUREL SE LIE DANS DES CONDITIONS NORMALES DE RÉPLICATION VIRALE

L'hétérodimère nsp7-nsp8 se lie à nsp12 sur le domaine du pouce de la polymérase par lequel l'ATP pénètre dans le canal pour atteindre le site actif dans le nsp12. La boucle de l'index nsp12 a déjà été identifiée comme nécessaire pour le recrutement de nsp12 dans les complexes de réplication¹⁷. La liaison de l'hétérodimère nsp7-nsp8 à cette boucle suggère que nsp7-nsp8 facilite l'interaction de nsp12 avec des composants supplémentaires du mécanisme de synthèse d'ARN pour l'incorporation dans des complexes de réplication virale.

Structure de C-Phycocyanine de *Spirulina Platensis* : Spiruline est un superaliment, et C-Phycocyanin est un ingrédient clé, et il est censé protéger le foie et les reins pendant la désintoxication¹⁸. Plusieurs propriétés comme l'antioxydation, la détoxification, et surtout, l'inhibition de la réplication virale sont quelques-unes des fonctions vitales attribuées à C-Phycocyanin présent dans Spiruline^{19,20}. Il

se compose de quatre cycles de cyclopentane avec deux groupes d'oxygène à double liaison et deux groupes carboxyle attachés Fig. 4. La structure 3D de C-phycocyanin par rapport à sa structure chimique²⁵ a été obtenue avec un logiciel de croquis chimiques.

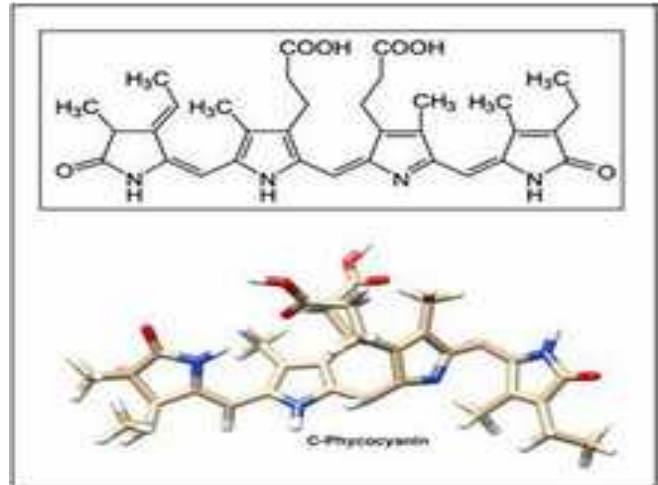


FIG. 4 : STRUCTURE DE C-PHYCOCYANINE. LA STRUCTURE CHIMIQUE A ÉTÉ OBTENUE À PARTIR DE LA DOCUMENTATION DISPONIBLE²⁵, ET LA STRUCTURE 3D DE C-PHYCOCYANINE DE SPIRULINE PLATENSIS A ÉTÉ PRÉPARÉE À L'AIDE DU LOGICIEL CHEMSKETCH

Interaction Étude de la C-Phycocyanine avec le complexe nsp du SRAS-CoV-2 : Le substrat naturel de la nsp12 RdRp est l'adénosine triphosphate (ATP) et les résidus qui interagissent avec l'ATP sont fortement conservés dans toute la famille des coronavirus²¹. Les structures cristallines liées à l'ATP pour le SARS-CoV-2 nsp12 ne sont pas disponibles dans la banque de données du PDB. Pour estimer le mode de liaison de l'ATP dans le SRAS-CoV-2 nsp12, la structure du SRAS-CoV-2 nsp12 a été superposée à une structure RdRp du poliovirus (PDBID : 2ILY) en utilisant l'outil chimera Fig. 5.

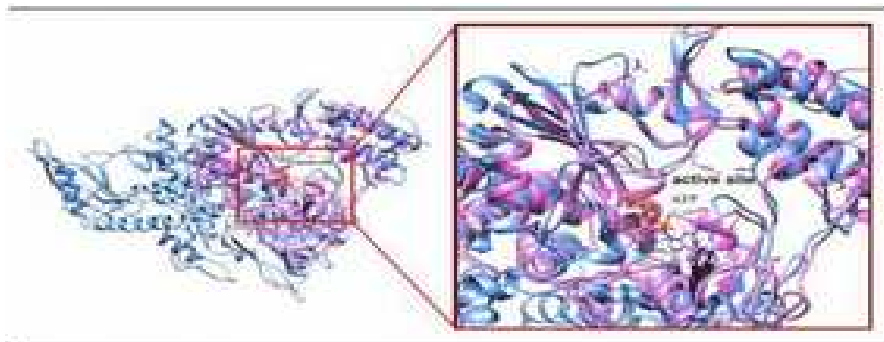


FIG. 5 : SUPERPOSITION DU SRAS-CoV-2 nsp12 AVEC LE POLIOVIRUS RdRp POUR IDENTIFIER LA RÉGION DU SITE ACTIF. LE POLIO RdRp SEMBLAIT CLAIREMENT SUPERPOSER LE SARS-CoV-2. L'IMAGE AGRANDIE MONTRE ATP, LE SUBSTRAT NATUREL SE LIANT AU SITE ACTIF

Après la superposition, les résidus récepteurs tels que l'Asp 760, l'Asp 761, l'Asp 618, l'Arg 553 et l'Arg 555 sont identifiés comme des résidus actifs du site, puis le substrat a été amarré. Les étapes suivantes ont généralement été appliquées : Le complexe nsp12-nsp8-nsp7 pour les études d'amarrage a été préparé en ajoutant des atomes d'hydrogène et des charges gastiger au système avec leur géométrie standard. La lime en fusion du substrat C-Phycocyanin a été chargée, puis la grille a été placée autour de la région du site actif du substrat naturel. L'amarrage a été effectué pour le quai 1000

conformations du substrat. Les poses obtenues ont été étudiées, et les poses qui ont montré la meilleure énergie de liaison ont été sélectionnées et stockées pour les interactions de protéines de substrat Fig. 6. Fait intéressant, il a été observé que C-La phycocyanine interagit parfaitement avec le site actif du nsp12 RdRp similaire à celui du substrat naturel, l'ATP. Sur 1000 poses, 840 poses accrochées ont montré la plus faible énergie de liaison de -8,63 kcal/mol, et l'énergie de liaison moyenne de l'ensemble des 1000 était de -4 kcal/mol.

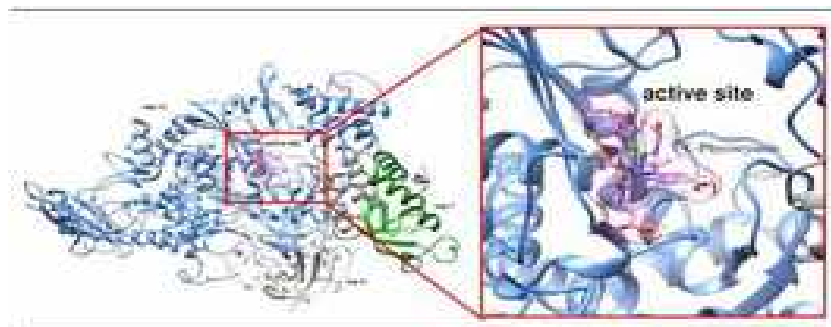


FIG. 6 : LA STRUCTURE COMPLEXE NSP12-NSP8-NSP-7 (ID PDB : 7BTF) OÙ LE VERT INDIQUE COFACTOR NSP7, LE GRIS CLAIR INDIQUE COFACTOR NSP8 ET LE BLEU INDIQUE NSP12. L'IMAGE AGRANDIE MONTRE QUE LA C-PHYCOCYANINE SE LIE AU SITE ACTIF DE LA NSP12, OÙ LES MOLÉCULES ATP SE LIENT NORMALEMENT, CE QUI ACTIVE À SON TOUR LE MÉCANISME DE RÉPLICATION DU SARS-COV-2

TABLEAU 1 : ÉNERGIES DE LIAISON DE DIFFÉRENTES POSES D'AMARRAGE DE C-PHYCOCYANINE AU SARS-CoV-2 nsp12

S. no.	Pose arrimée	Energie de liaison (kcal/mol)
1	840	-8,63
2	974	-8,57
3	347	-8,44
4	890	-8,32
5	869	-8,13
6	732	-7,9
7	60	-7,8
8	49	-7,79
9	211	-7,76
10	172	-7,48

A l'énergie de liaison la plus faible pour le C-phycocyanine indique que le substrat amarré pourrait favoriser son interaction avec la région du site actif et les résidus à proximité. Les 10 plus faibles énergies de liaison entre le site actif de nsp12 et C-Phycocyanin sont représentées dans le tableau 1. Typiquement, le but de l'amarrage ici est d'identifier si le substrat de C-Phycocyanin peut facilement se lier au récepteur nsp12-nsp8-nsp7 est énergiquement la pose de liaison la plus favorable. Les valeurs négatives des énergies d'amarrage pour le substrat

suggèrent que ce dernier (C-phycocyanine dans ce cas) se lie spontanément sans consommer d'énergie. Basé sur l'énergie de liaison négative, on peut prévoir que C-Phycocyanin est une molécule potentielle qui peut inhiber le mécanisme de réplication en bloquant la liaison de la molécule ATP, qui est un substrat naturel à nsp12, qui est l'étape clé dans le SRAS. . Mécanisme de réplication du CoV-2 dans l'hôte.

Des études antérieures sur le poliovirus²² ont révélé que les résidus chargés positivement tels que Lys159, Arg174, Arg163, Lys167, Lys172 et Lys359 interagissent avec la partie triphosphate de l'ATP et les divers résidus tels que Lys61, Ile176, Glu177, Asp238 et Ser288, interagissent avec la partie nucléoside de l'ATP. Le résidu chargé négativement Asp323 interagit avec l'ion Mg²⁺ (ici les numéros de résidus sont par rapport à PDBID : 2ILY). L'observation in silico actuelle est conforme aux études antérieures.

Sur la base de l'énergie de liaison, 840 conformations de C-Phycocyanin ont été considérées pour analyser si des résidus clés de nsp12 interagissent avec le substrat, à l'aide de l'outil Discovery Studio. Comme prévu, les résidus chargés positivement Lys 551, Arg 555, Arg 553 et Lys 798 interagissent avec Asp 760 interagit avec C-Phycocyanin, et les résidus chargés négativement

avec l'ion Mg^{2+} Fig. 7. Le Lys 551, Asn 691, Ser 759, Cys 799, Trp 617, Glu 811, Tyr 619, Pro 620 sont des résidus qui interagissent avec le substrat par les forces de Van der Waals. Arg 555, Arg 553, Asp 618 et Asp 760 font un lien classique avec C-Phycocyanine et Leu 758, Trp 800 et Lys 798 par une interaction alkyle (pi-alkyle

interactions il y a l'interaction du nuage de pi-électron sur un groupe aromatique et le groupe d'électron de n'importe quel groupe alkyle) avec les substrats. Il s'agit probablement de résidus actifs sur le site nécessaires à la réplication. Comme la C-phycocyanine interagit avec ces acides aminés, on s'attend à ce qu'elle inhibe le mécanisme de réplication des virus.

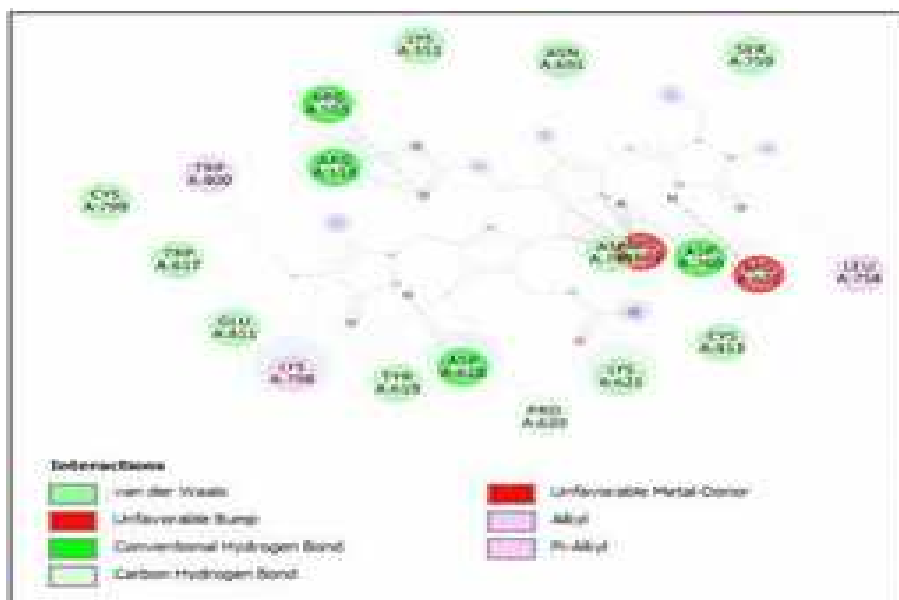


FIG. 7 : REPRÉSENTATION 2D DES INTERACTIONS CHIMIQUES DE C-PHYCOCYANINE AVEC LE RÉCÉPTEUR nsp12-nsp8-nsp7

L'image représente l'interaction de la C-phycocyanine avec les résidus aminoacides du site actif du SRAS-CoV-2 nsp12. Les interactions sont de différents types tels que van der Waals, Conventional Hydrogen Bonds, Carbon Hydrogen Bonds, Alkyl et Pi-Alkyl Bonds.

DISCUSSION : L'émergence du SRAS-CoV-2 a donné lieu à une pandémie dans le monde entier, et il n'y avait aucun médicament ou vaccin spécifique actuellement disponible pour le traitement de la pandémie. Cependant, les composés antiviraux à large spectre qui ont démontré une activité contre le SRAS-CoV ou le MERS-CoV antérieur sont maintenant considérés pour le traitement de l'infection causée par le nouveau coronavirus SRAS-CoV-2. Par exemple, le médicament Remdesivir (RDV) qui a été utilisé pendant les éclosions de SRAS-CoV et de SRMO est maintenant utilisé pour les patients. Il a été démontré que le RDV est en concurrence avec le site de liaison ATP du nsp12 ^{rdp} 5. Des études in vitro suggèrent qu'une fois que l'analogue ATP se lie au site actif du nsp12, la synthèse de l'ARN du virus est arrêtée.

Par conséquent, cibler le site actif de nsp12 pourrait être l'un des moyens de freiner l'infection par le SRAS-CoV-2.

Recherche de moyens naturels de traitement Les algues bleues comme sources clés : Plusieurs études sont menées à la recherche d'un traitement du SRAS-CoV-2, qui comprend des organismes ou des composés naturellement existants ayant des propriétés antivirales. Plusieurs études ont été menées sur l'utilisation d'algues bleues contre des maladies virales comme le VIH-1, le VHS-2, le VRS, etc. ²³ 694 membres de Cyanophyta (algues bleues) ont été dépistés pour l'activité antivirale contre le VIH-1 et 529 taxons contre le VHS-2 et le VRS. Ces études ont montré des potentiels élevés de membres de Cyanophyta comme agents antiviraux. Ces études ont révélé l'immense potentiel des algues bleues contre les virus. L'algue la plus couramment consommée et cultivée est la Spiruline (également connue sous le nom d'Arthrospira platensis), qui présente également des activités antivirales élevées et est un de ces organismes qui est assez bien connu pour fournir des fonctions immunomodulatrices ²³.

Plus d'avantages comme anti-diabète, anti-cholestérol, anti-oxydation etc, ont été attribués à cette algue bleu-vert depuis longtemps, en plus de ses valeurs nutritives élevées. Connaître ses propriétés, CSIR-CFTRI (Conseil du Centre de Recherche Scientifique et Industrielle de l'Institut de Recherche Technologique Alimentaire), Mysore, sous le gouvernement de l'Inde, avait récemment annoncé l'utilisation de Spiruline compléments alimentaires pour maintenir le système immunitaire actif pour au moins prévenir l'infection par le SRAS-CoV-2.

La C-phycocyanine cible le site actif nsp12 du SRAS-CoV-2 : La spiruline platensis est un superaliment contenant de nombreux minéraux et protéines et, comme elle contient également des ingrédients antiviraux, elle nous a incités à chercher des composés qui pourraient inhiber la réplication du SRAS-CoV-2. La C-phycocyanine et la spiruline calcique présentes dans Spirulina platensis sont des composés clés qui possèdent ces propriétés antivirales. Nous avons sélectionné C-Phycocyanine pour l'étude en cours. L'étude d'interaction fondamentale entre nsp12 viral et C-Phycocyanin suggère que le composé est clairement en concurrence avec l'ATP qui se lie au site actif de nsp12. La C-phycocyanine se lie au site actif du SRAS-CoV-2, comme le montre notre étude in silico, et pourrait inhiber la protéine polymérase de l'ARN dépendante de l'ARN virale (RdRp), ce qui aurait pour effet de perturber le mécanisme de réplication du virus qui, autrement, se multiplierait, synthétise plusieurs protéines virales dans les cellules hôtes et augmente finalement la toxicité chez les personnes infectées. Cependant, la liaison de C-Phycocyanin au site actif de nsp12 en dépit de ne pas être un analogue de l'ATP mérite d'autres recherches immédiates.

La C-phycocyanine a des propriétés antivirales et **doesn't only inhibit the viral replication but also** détoxifie le corps en protégeant le foie et les reins en activant le système immunitaire. L'étude initiale sur l'interaction du substrat, C-phycocyanine dans ce cas, avec les protéines virales semble prometteuse. Cependant, d'autres progrès dans l'analyse de silico, y compris des études dynamiques et quantiques ainsi que des expériences in vitro, sont inévitables pour valider les effets de la C-phycocyanine contre le SRAS-CoV-2. Bien que le scénario actuel, tel que prévu par des études récentes, montre que des mesures préventives strictes comme l'isolement cellulaire et la distanciation sociale auraient pu être efficaces²⁶, le

l'ère post-confinement pourrait être très sensible à la propagation de la pandémie. La découverte ci-dessus pourrait certainement conduire à une percée dans l'identification des composés respectueux de l'environnement contre la pandémie mortelle et C-Phycocyanin, étant un tel composé qui existe naturellement dans Spirulina platensis peut être l'un des soulagements immédiats de l'infection, à condition que des données in vitro prouvées en nombre suffisant puissent être générées au plus tôt.

CONCLUSION : Le SRAS-CoVID-19 appartient à l'une des grandes familles de virus (coronaviridae), qui provoque des troubles comme la diarrhée, la fièvre, la toux, les éternuements, les difficultés respiratoires, les infections des voies respiratoires supérieures et inférieures et la mort si elle n'est pas traitée. Avec le monde à la recherche d'un soulagement immédiat soit par des médicaments ou des vaccins, nous avons pris en compte l'algue bleu-vert, Spiruline platensis qui est bien connu pour posséder des propriétés anti-virales, en plus de ses fortes valeurs nutritionnelles. Plus précisément, nous avons ciblé l'un des ingrédients importants, la C-phycocyanine, pour sa propriété antivirale, en particulier contre le SRAS-CoV-2 par des approches in-silico. Les premiers résultats montrent clairement que la C-phycocyanine interagit avec le RdRp nsp12 du SRAS-CoV-2, qui est la cible de plusieurs médicaments. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport sur la C-phycocyanine ciblant spécifiquement le site actif de la protéine principale responsable de la réplication virale.

Le rapport exige des études dynamiques et quantiques immédiates ainsi que des expériences in vitro. En attendant, la consommation de Spiruline a complété les ingrédients alimentaires pourrait être l'une des stratégies pour lutter contre la pandémie mortelle.

Contribution de l'auteur : T. Kiran Raj et T. S. Gopenath ont conceptualisé l'étude. T. Kiran Raj a mené les expériences. T. S. Gopenath a rédigé le manuscrit. R. Ranjithkumar et B.M. Kanthesh ont aidé avec le manuscrit et la discussion.

REMERCIEMENTS : Les auteurs tiennent à remercier la direction de JSS Academy of Higher Education & Research, Mysuru, Karnataka, pour son soutien aux idées de recherche fondamentale et aussi pour les ressources fournies.

CONFLITS D'INTÉRÊTS : Les auteurs déclarent qu'il n'y a pas de conflits d'intérêts.

International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research Raj et coll., IJPSR, 2020; Vol. 11(9) : 4271-4278.

RÉFÉRENCES :

1. de Groot RJ, Cowley J, Enjuanes L, Faaberg KS, Perlman S, Rottier PJM, Snijder EJ, Ziebuhr J et Gorbalenya AE : Commander des nidovirales. Dans : King AMQ, Carstens AE, Lefkowitz EJ : Taxonomie des virus. Neuvième rapport du Comité international sur la taxonomie des virus. Amsterdam : Elsevier Academic Press 2012; 785-95.
2. Lanying D, Yuxian H, Yusen Z, Shuwen L, Bo-Jian Z et Shibo J : La protéine de pointe du SRAS-CoV est une cible pour le développement de vaccins et de traitements. *Revue de la nature microbiologie* 2009; 7 : 226-36.
3. Almeida JD, Berry DM, Cunningham CH, Hamre D, Hofstad MS, Mallucci L, McIntosh K et Tyrrell DA : Coronavirus. *Nature* 1968; 220 : 5168.
4. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, Montgomery SA, Hogg A, Babusis D, Clarke MO, Spahn JE, Bauer L, Sellers S, Porter D, Feng JY, Cihlar T, Jordan R, Denison MR and Baric RS : Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, le ritonavir et l'interféron bêta contre le MERS-CoV. *Communications nationales* 2020; 11 : 222.
5. Calvin J, Gordon EP, Tchesnokov, Feng JY, Porter D et Matthias G : Le composé antiviral remdesivir inhibe fortement l'ARN polymérase dépendante de l'ARN du coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient. *Journal of Biological Chemistry* 2020; 295 : 4773-79.
6. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, Graham RL, Sheahan TP, Lu X, Smith EC, Case JB, Feng JY, Jordan R, Ray AS, Cihlar T, Siegel D, Mackman RL, Clarke MO, Baric RS et Denison MR : Coronavirus susceptibility to the antiviral Remdesivir (GS-5734) est médiée par la polymérase virale et l'exoribonucléase de relecture. *mBio* 2018; 9(2) : 1-15.
7. Brown AJ, Won JJ, Graham RL, Dinnon KH, Sims AC, Feng JY, Cihlar T, Denison MR, Baric RS et Sheahan TP : Le rédesivir antiviral à large spectre inhibe les coronavirus endémiques et zoonotiques avec une polymérase d'ARN très divergente dépendante de l'ARN. *Recherche sur les antiviraux* 2019; 169 : 104541.
8. Dong L, Hu S et Gao J : Discovering drugs to treat coronavirus disease (COVID-19), *Drug Discoveries & Therapeutics* 2020; 14(1) : 58-60.
9. Kyoko H, Hayashi T et Kojima I : A Natural Sulfated Polysaccharide, Calcium Spirulan, isolés de *Spirulina platensis* : évaluation in vitro et ex vivo des activités du virus anti-herpès simplex et du virus anti-immunodéficience humaine. *Aids Research and Human Retrovirus* 1996; 12 (15) : 1463-71.
10. Yi-Hsiang C, Gi-Kung C, Shu-Ming K, Sheng-Yu H, I-Chen H, Yu-Lun L et Shin-Ru S : L'extrait de spiruline bien toléré inhibe la réplication du virus de la grippe et réduit la mortalité causée par le virus. *Rapports scientifiques* 2016; 6 : 24253.
11. Gao Y, Yan L, Huang Y, Liu F, Zhao Y, Cao L et Wang T : Structure of the RNA-dependent RNA polymerase from COVID-19 virus. *Science* 2020; (80) 368 : 779-82.

12. Berman HM, Battistuz T, Bhat TN, Bluhm WF et Bourne PE : The protein data bank. *Acta Crystallogr. Sect. D Biol Crystallogr* 2020; 58 : 899-907.
13. Hunter AD : ACD/ChemSketch 1.0 (freeware); ACD / ChemSketch 2.0 et ses Tautomers, Dictionary et Plug-ins 3D; ACD/HNMR 2.0; ACD/CNMR 2.0. *J Chem Educ* 1997; 74 : 905.
14. Chen JE, Huang CC and Ferrin A : UCSF Chimera tool for viewing and comparing protein distance maps. *Bioinformatique* 2015; 31 : 1484-86.
15. Allouche A : Nouvelles et mises à jour logicielles Gabedit - Une interface utilisateur graphique pour les logiciels de chimie computationnelle. *J Comput Chem* 2012; 32 : 174-82.
16. Ingersoll DW, Bronstein PM et Bonventre J : Modulation chimique de l'affichage agonistique dans *Betta splendens*. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1976; 90 : 198-202.
17. Kirchdoerfer RN et Ward AB : Structure de la polymérase nsp12 du SRAS-CoV liée aux coefficients nsp7 et nsp8. *Nat Commun* 2019; 10 : 2342.
18. Subhashini J, Mahipal SVK, Reddy MC, Reddy MM, Rachamalla A et Reddanna P : Molecular mechanisms in C-Phycocyanin induced apoptosis in human chronic myeloid leukemia cell line-K562, *Biochemical Pharmacology* 2004; 68 : 453-62.
19. Chen JC, Liu KS, Yang TJ, Hwang JH, Chan YC et Lee IT : La spiruline et la C-phycocyanine réduisent la cytotoxicité et l'expression des gènes associés à l'inflammation des cellules

Comment citer cet article :

Raj TK, Ranjithkumar R, Kanthesh BM et Gopenath TS : La C-phycocyanine de *Spirulina plantesis* inhibe la NSP12 requise pour la réplication du SRAS-COV-2 : une nouvelle découverte in-silico. *Int J Pharm Sci & Res* 2020; 11(9) : 4271-78. doi : 10.13040/IJPSR.0975-8232.11(9). 4271-78.

Toute l'année 2013 est réservée par l'International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research. Cette revue est sous licence Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 Unported License.

Cet article peut être téléchargé sur Android OS basé sur mobile. Numérisez le code QR à l'aide du lecteur de codes et de barres à partir de votre appareil mobile. (Les scanners sont disponibles sur le magasin Google Play.)

microgliales. *Nutrition Neuroscience* 2012; 15(6) : 252-56.

20. Hayashi T : Calcium Spirulan, un inhibiteur de la réplication du virus enveloppé, d'une algue bleu-vert *Spirulina Platensis*. *J Nat Prod* 1996; 59(1) : 83-87.

21. Zhang L et Zhou R : Mécanisme de liaison de remdesivir à la polymérase d'ARN dépendante du SARS-CoV-2. Preprints 2020. doi:10.20944/preprints202003.0267.v1.

22. Thompson AA, Albertini RA et Peersen OB : Stabilisation de la polymérase du poliovirus par liaison NTP et interactions doigts-pouces. *J Mol Biol* 2007; 366 : 1459-74.

23. Perumal UE et Sundararaj R : Les algues : une source potentielle pour prévenir et guérir le nouveau coronavirus un examen. *International Journal on Emerging Technologies* 2020; 11(2) : 479-83.

24. Thangam R, Suresh V et Princy WA : C-Phycocyanin d'*Oscillatoria tenuis* a montré une activité antioxydante et antiproliférative in vitro par induction d'apoptose et d'arrêt du cycle cellulaire G0/G1, *Food Chemistry* 2013; 140(2) : 262-72.

25. Hoseini SM, Khosravi-Darani K et Mozafari MR : Applications nutritionnelles et médicales de la microalgue de spiruline, mini-revues dans *Medicinal Chemistry* 2013; 13 : 1231-37.

26. Tomar A et Gupta N : Prediction for the spread of COVID-19 in India and effectiveness of preventive measures, *Science of the Total Environment* 2020; 728 : 138762.

