DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **06 octobre 2022**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur BARBIER Thibaut**

Titre de la thèse : *« Recherche de nouveaux agents anti-infectieux par conception d'inhibiteurs ciblant la protéine FtsZ de Staphylococcus aureus et la protéase majeure (M^{Pro}) de SARS-CoV-2 »*

Résumé

Les travaux présentés dans ce manuscrit décrivent la recherche de molécules anti-infectieuses ciblant respectivement la protéine FtsZ de *Staphylococcus aureus* et la protéase majeure de SARS-CoV-2.

Une stratégie pour lutter contre les pathogènes antibiorésistants est de développer des molécules ayant un nouveau mécanisme d'action. FtsZ, protéine essentielle de la division bactérienne, est donc une cible de choix. Deux approches ont été utilisées pour identifier de nouveaux inhibiteurs de cette protéine. D'une part, des composés portant un motif 2,6-difluorobenzamide, pharmacophore récurrent chez les inhibiteurs de FtsZ, ont été développés. D'autre part, le criblage virtuel par docking au sein de la poche allostérique de FtsZ de deux chimiothèques a été réalisé. Les *hits* potentiels ont été synthétisés et testés, permettant en particulier d'identifier des dérivés benzo[*b*]thiophènes présentant une activité antibactérienne. L'action sur le divisome et la cytotoxicité des meilleurs composés issus de chaque démarche ont été évaluées.

La recherche de nouveaux antiviraux pour lutter contre la pandémie de COVID-19 causée par le SARS-CoV-2 a été au cœur de nombreuses études depuis deux ans. La protéase majeure (M^{Pro}) est une cible pertinente car elle est indispensable à la réplication virale. Deux études de criblage virtuel par docking ont été entreprises pour identifier de potentiels inhibiteurs de cette protéase. La première a été réalisée sur des chimiothèques d'électrophiles mous pouvant agir comme inhibiteurs covalents. La deuxième visait quant à elle à trouver des molécules potentiellement actives sur SARS-CoV-2 parmi une chimiothèque d'inhibiteurs connus de la protéase majeure du coronavirus aviaire. La stabilité des complexes entre les inhibiteurs non-covalents potentiels et la protéine a ensuite été étudiée par dynamique moléculaire.

Mots-clés : *S. aureus*, FtsZ, SARS-CoV-2, M^{Pro}, criblage virtuel, inhibition