

### Les inhibiteurs bisubstrats de méthyltransférases virales

**Résumé** Au cours des deux dernières décennies, les virus émergents comme les flavivirus ou les coronavirus ont causé d'importants dommages sanitaires et économiques. Libérées lors de l'infection chez l'hôte, les méthyltransférases sont impliquées dans la méthylation de la coiffe de l'ARN messager viral. Ces méthylations, sur les positions N7 de la guanosine et 2'O du premier nucléotide transcrit dans la coiffe, augmentent la stabilité de l'ARN messager viral dans la cellule tout en le protégeant face aux récepteurs cellulaires du système immunitaire inné. Leur rôle est donc primordial et une désactivation de ces méthyltransférases pourrait entraîner l'élimination du virus par stimulation du système immunitaire inné. Suivant cet objectif, les travaux reportés dans cet article concernent la conception et l'évaluation d'inhibiteurs de méthyltransférases virales. La stratégie bisubstrat a été utilisée afin d'améliorer la spécificité de ces composés originaux.

**Mots-clés** Acides nucléiques, bisubstrats, inhibiteurs, méthyltransférases, SARS-CoV-2, virus émergents.

**Abstract** Bisubstrate inhibitors of viral methyltransferases

In the last two decades, emerging viruses such as flaviviruses or coronaviruses have caused significant health and economic damage. Released upon infection in the host, methyltransferases are involved in the methylation of the viral messenger RNA cap. These methylations, on the N7 position of the guanosine and 2'O position of the first nucleotide transcribed in the cap, increase the stability of the viral messenger RNA in the cell while protecting it from the cellular receptors of the innate immune system. Their role is therefore essential and a deactivation of these methyltransferases could lead to the elimination of the virus by stimulation of the innate immune system. Following this objective, the work reported in this article concerns the design and evaluation of viral methyltransferase inhibitors. The bisubstrate strategy was used to improve the specificity of these novel compounds.

**Keywords** Nucleic acids, bisubstrates, inhibitors, methyltransferases, SARS-CoV-2, emerging viruses.

#### Les virus émergents, encore et toujours

Dengue, Zika, Ebola, Chikungunya, SARS-CoV, MERS-CoV et aujourd'hui SARS-CoV-2 : quel sera le prochain virus émergent à l'origine d'une nouvelle pandémie, et quels seront les dommages sanitaires et économiques mondiaux si les moyens de défense et de prévention ne sont pas exploités et mis en œuvre assez tôt pour contrer de telles infections ?

Pour le SARS-CoV-2 à l'origine du Covid-19, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont tenté de repositionner, sans succès flagrant, certains de leurs anciens médicaments (remdesivir, molnupiravir) initialement conçus pour cibler généralement les polymérases d'autres virus. D'importants efforts ont été produits pour identifier de nouvelles cibles chez ces virus à ARN (voir encadré 1) et trouver à terme un antiviral à action directe. Parmi ces cibles potentielles, les méthyltransférases (MTases), enzymes libérées par le virus lors de l'infection, jouent un rôle crucial en catalysant la méthylation de la coiffe de l'ARN messager (ARNm) viral en utilisant comme donneur de méthyle un métabolite nucléosidique présent dans les cellules : la S-adénosyl-L-méthionine (SAM) (figure 1) [1]. La coiffe, à l'extrémité 5' des ARNm est essentielle pour leur traduction en protéines (synthèse des protéines par les ribosomes à partir de l'information génétique contenue dans l'ARNm).

Chez le SARS-CoV, le SARS-CoV-2 ou le virus de Dengue, les ARNm viraux sont principalement méthylés au niveau de l'atome d'azote en position N7 de la guanosine de la coiffe, puis en position 2'O du premier nucléotide transcrit qui est une adénosine. Ces méthylations augmentent la stabilité de l'ARNm viral vis-à-vis des systèmes de dégradation enzymatiques cellulaires [2], améliorent le phénomène de traduction [3] et camouflent l'ARNm viral face au système immunitaire.

#### Encadré 1

##### Les virus à ARN

Les virus à ARN, parfois appelés ribovirus, sont des virus dont le matériel génétique est essentiellement constitué d'ARN. Dans la majeure partie des cas, l'ARN est monocaténaire, c'est-à-dire que l'acide nucléique est constitué d'un seul brin non apparié, une seule hélice (a contrario de l'ADN). Les virus à ARN monocaténaire peuvent être classés selon la polarité de leur brin (génomique dit de sens positif (+), négatif (-) ou ambisens).

Bloquer ces méthylations en utilisant des inhibiteurs de ces MTases serait une stratégie adaptée pour l'identification de nouveaux antiviraux qui affaibliraient les capacités de réplication et de survie des virus et conduiraient à l'élimination des virus par stimulation du système immunitaire inné.

#### La stratégie bisubstrat pour la conception de puissants inhibiteurs

L'un des objectifs fondamentaux de cette recherche a été de développer des analogues de la SAM ayant une meilleure affinité avec la MTase que la SAM n'a avec la MTase dans le but d'inhiber l'enzyme. En d'autres termes, l'inhibiteur doit entrer en compétition avec la SAM dans la MTase virale. De tels inhibiteurs existent, tels que la Sinefungin ou la S-adénosyl-L-homocystéine (SAH) (figure 1), mais ces deux nucléosides affectent l'activité de MTases humaines, dont la N7-MTase humaine (hRNMT), les empêchant ainsi d'être considérés comme des candidats médicaments. Pour s'affranchir de ce problème de spécificité, ces travaux originaux ont été centrés sur la conception et l'évaluation de composés bisubstrats

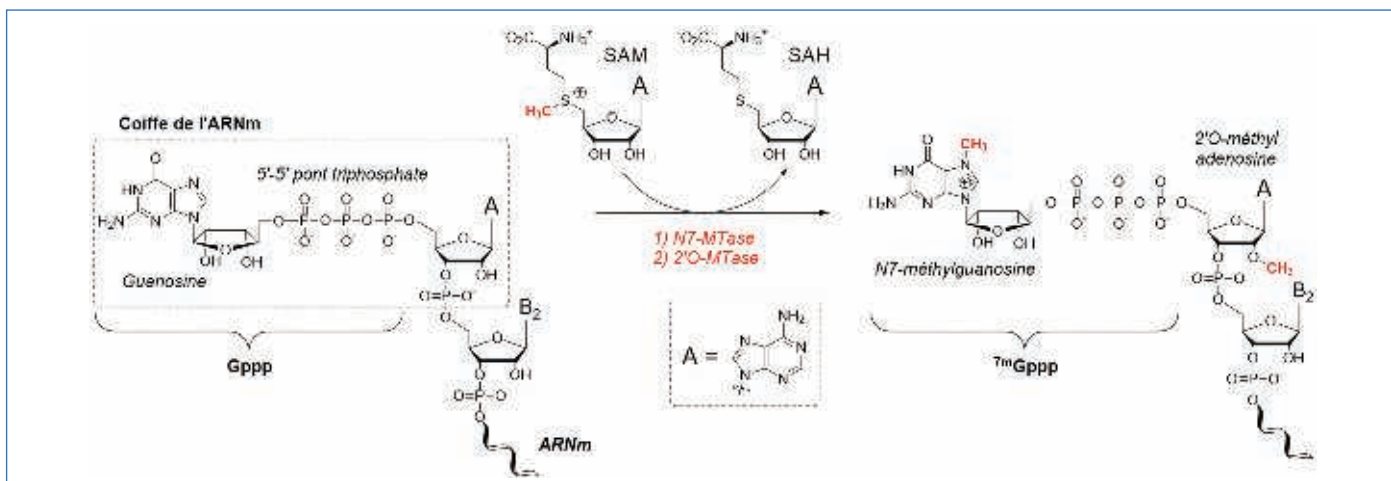


Figure 1 - Méthylations de la coiffe de l'ARNm viral. Chez l'humain, les coronavirus et les flavivirus, la N7-méthylation précède la 2'O-méthylation.

(figure 2) analogues de la SAM, mimes de l'état de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM afin de cibler spécifiquement les 2'O-MTases.

L'état de transition est la structure hautement énergétique où l'ARNm et la SAM sont logés dans la 2'O-MTase dans leurs sites de reconnaissance respectifs. À ce stade de la catalyse enzymatique, la SAM et le substrat sont assez proches pour que le transfert du groupement méthyle ait lieu (figure 3A) [4]. Le substrat méthylé est alors libéré de la MTase.

Les analogues bisubstrats ont été obtenus en liant de façon covalente un motif nucléosidique mimant la SAM (en vert, figure 3B) à la position 2'O d'un autre motif nucléosidique mimant l'ARNm (en rouge, figure 3B), plus précisément le premier nucléoside transcrit de la coiffe. En modifiant la longueur du lien chimique internucléosidique, sa flexibilité ou en y insérant d'autres motifs chimiques, une librairie d'analogues bisubstrats a été obtenue. L'intérêt principal de la stratégie bisubstrat est qu'elle apporte une augmentation de la sélectivité, contrairement à des inhibiteurs monosubstrats comme la Sinefungin qui ne cible en effet qu'un seul site de reconnaissance de la protéine [5].

Ici, ces composés, de par leur structure, ont été conçus pour interagir de façon spécifique avec des 2'O-MTases car ils n'ont pas la configuration requise pour interagir avec d'autres MTases [6]. Deux séries ont été obtenues : une première incluant, comme dans la SAM, au moins un atome de soufre dans le lien internucléosidique (figure 3, première série) [7],

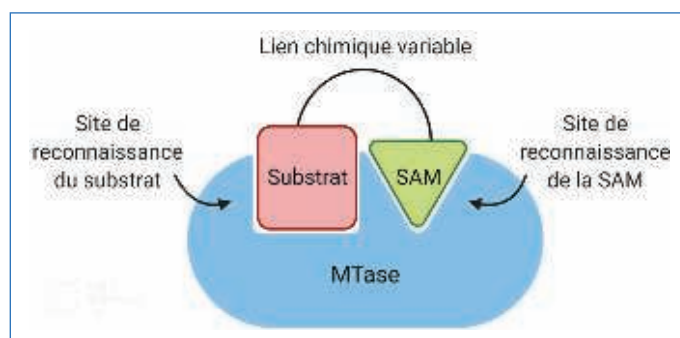


Figure 2 - Mode d'action des inhibiteurs bisubstrats : les sites de fixation de la SAM et du substrat (l'ARNm viral) sont occupés par le bisubstrat ; l'ARNm ne peut donc plus être méthylé par la SAM.

et une deuxième série incluant un atome d'azote à la place de l'atome de soufre de la SAM (figure 3, deuxième série) [8]. Une fois les dinucléosides obtenus, les activités inhibitrices des dinucléosides ont été évaluées à Marseille, au Laboratoire Architecture et Fonction des Macromolécules Biologiques (AFMB) dans l'équipe d'Etienne Decroly (voir encadré 2).

### L'inhibition inattendue de la N7-MTase du SARS-CoV

De façon surprenante, aucun des dinucléosides n'a montré d'inhibition des 2'O-MTases virales. Pour déterminer leur sélectivité, des expériences ont été menées en parallèle

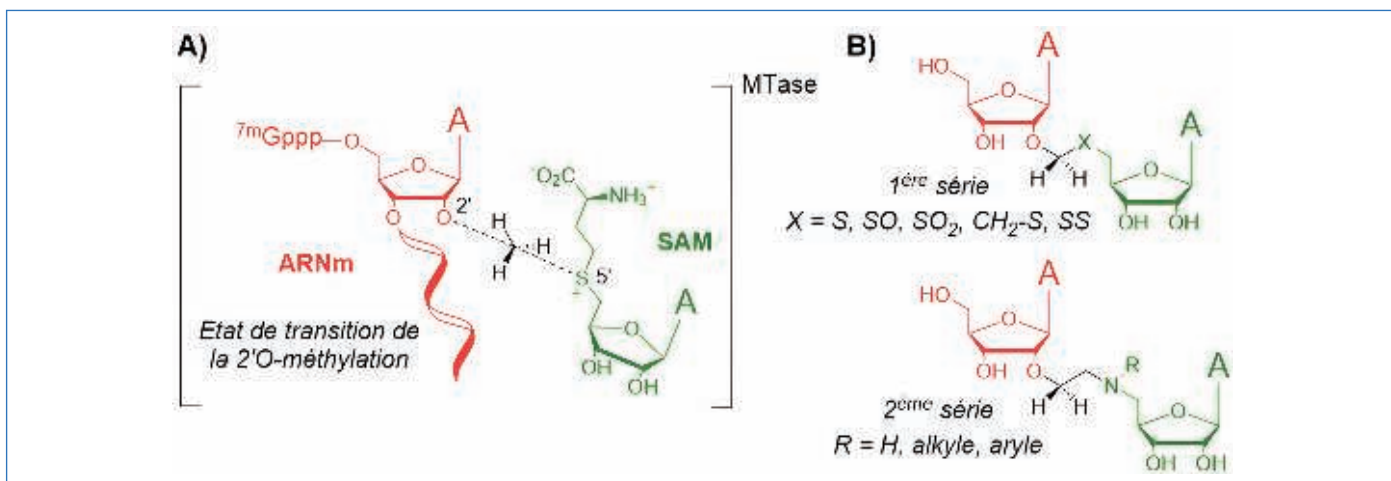


Figure 3 - A) État de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM. B) Dinucléosides potentiels inhibiteurs de 2'O-MTases, mimes de l'état de transition de la 2'O-méthylation.

## Encadré 2

### Mesurer l'efficacité des dinucléosides

Pour mesurer l'efficacité des dinucléosides, le taux de méthylation en position 2'O d'un court ARN viral N7-méthylé a été étudié en présence de concentrations décroissantes de chacun des dinucléosides. Pour chaque inhibiteur, on détermine alors la concentration inhibitrice médiane (IC<sub>50</sub>) nécessaire pour inhiber 50 % de l'activité 2'O-méthylation de l'ARNm. On considère empiriquement qu'une valeur d'IC<sub>50</sub> à l'échelle du micromolaire est un résultat satisfaisant et qu'une valeur à l'échelle du nanomolaire est un résultat recherché et très apprécié (la Sinefungin en comparaison a des IC<sub>50</sub> vis-à-vis de 2'O-MTases de l'ordre de 10-100 nM).

avec des N7-MTases, enzymes qui méthylent la position N7 de la guanosine dans la coiffe de l'ARNm. Contre toute attente, c'est bien une enzyme de cette famille qui a été inhibée. Un des N-dinucléosides portant le motif 4-nitrobenzènesulfonamide sur le lien internucléosidique (composé **1**, figure 4) qui n'avait montré aucune activité sur une 2'O-MTase virale inhibe de façon spécifique la N7-MTase nsp14 du SARS-CoV avec une IC<sub>50</sub> de 3,0 μM.

Ce résultat a été obtenu en 2019, à l'aube de l'épidémie engendrée par le SARS-CoV-2. Toutefois, l'étude menée avec la N7-MTase du SARS-CoV n'est pas dénuée d'intérêt puisque celle-ci ressemble fortement à la N7-MTase du SARS-CoV-2 (95 % de similarité) [9]. Afin d'améliorer l'IC<sub>50</sub> de 3,0 μM obtenu avec le dinucléoside **1**, les substituants du motif arylsulfonamide ont été modifiés pour conduire à seize nouveaux dinucléosides parmi lesquels le composé **2** avec le motif 4-chloro-3-nitrobenzènesulfonamide inhibe SARS-CoV

nsp14 avec une IC<sub>50</sub> de 0,6 μM. Ce composé montre également un fort indice de sélectivité (SI) puisqu'il est 412 fois plus actif sur la MTase virale que sur la N7-MTase humaine hRNMT (SI = IC<sub>50</sub> hRNMT/IC<sub>50</sub> SARS-CoV nsp14). À titre de comparaison, la Sinefungin inhibe mieux hRNMT que SARS-CoV nsp14.

### La modélisation moléculaire au service du chimiste organicien

À ce stade, il paraissait important de comprendre comment des composés « imaginés » pour être des inhibiteurs de 2'O-MTases ne l'étaient pas, et pourquoi ils inhibaient plutôt une N7-MTase virale. Pour répondre à cette deuxième question, nous avons eu recours à la technique d'amarrage moléculaire (souvent appelé « docking moléculaire » ; voir encadré 3).

La structure cristalline référencée dans la base de données PDB de SARS-CoV nsp14 co-cristallisée avec la SAM a été utilisée comme modèle de cette étude (PDB ID : 5C8T) du composé **2** dans la MTase. Les résultats montrent que le dinucléoside **2** s'adapte aux sites de fixation de la SAM et de la coiffe de l'ARNm. Le motif arylsulfonamide du lien internucléosidique interfère avec le cycle aromatique de l'acide aminé F426 (F : phénylalanine) de la protéine nsp14 par une interaction de « π-π stacking » (interaction attractive non covalente entre des cycles aromatiques) (figure 5). Durant le processus naturel de méthylation en N7 dans nsp14, F426 effectue une interaction similaire avec le motif guanosine de la coiffe de l'ARNm viral [12]. F426 est même crucial pour la reconnaissance de la coiffe de l'ARNm viral [13] et se retrouve par ailleurs conservé dans nsp14 de SARS-CoV-2. En plus de cette

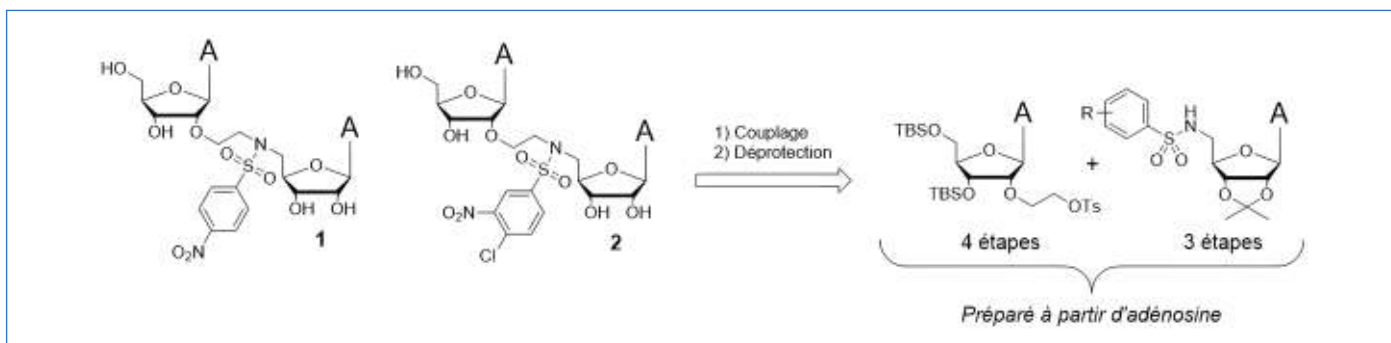


Figure 4 - Stratégie rétrosynthétique d'obtention des inhibiteurs dinucléosidiques de SARS-CoV nsp14 (1-2).

## Encadré 3

### Le docking moléculaire

Le docking moléculaire est une méthode informatique qui permet de prédire la conformation la plus favorable que va adopter un ligand dans une protéine, ainsi que son affinité. En amont de la synthèse chimique, cet outil, très utilisé par les équipes de recherches impliquées dans la découverte de nouvelles molécules d'intérêt thérapeutique, permet d'évaluer rapidement une librairie de molécules et d'identifier les plus prometteuses (relations structure-activité) [10]. Le docking ne doit cependant être utilisé qu'à des fins prédictives/explicatives et ne rend pas compte à 100 % de la réalité [11]. La caractérisation par rayons X d'une protéine cristallisée en présence d'un ligand est une technique plus robuste pour comprendre comment un ligand s'amarre dans la protéine mais implique des manipulations beaucoup plus contraignantes que le docking.

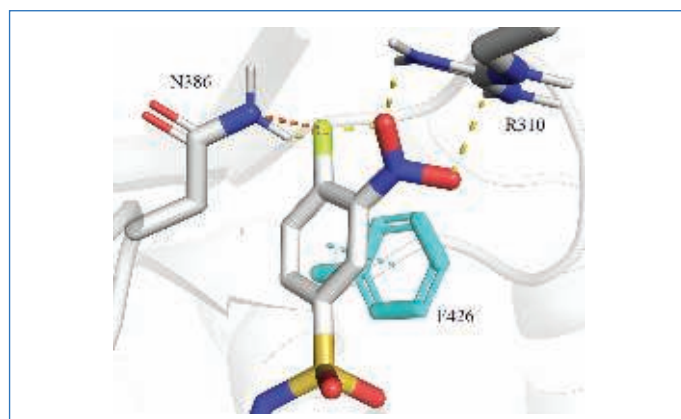


Figure 5 - Interactions de la chaîne latérale du dinucléoside **2** avec la protéine nsp14 déterminées par docking moléculaire : (en cyan) interaction π-π stacking et F426 ; (en jaune) liaisons hydrogène ; (en orange) liaison halogène. Seul le motif arylsulfonamide de **2** a été représenté pour plus de clarté.

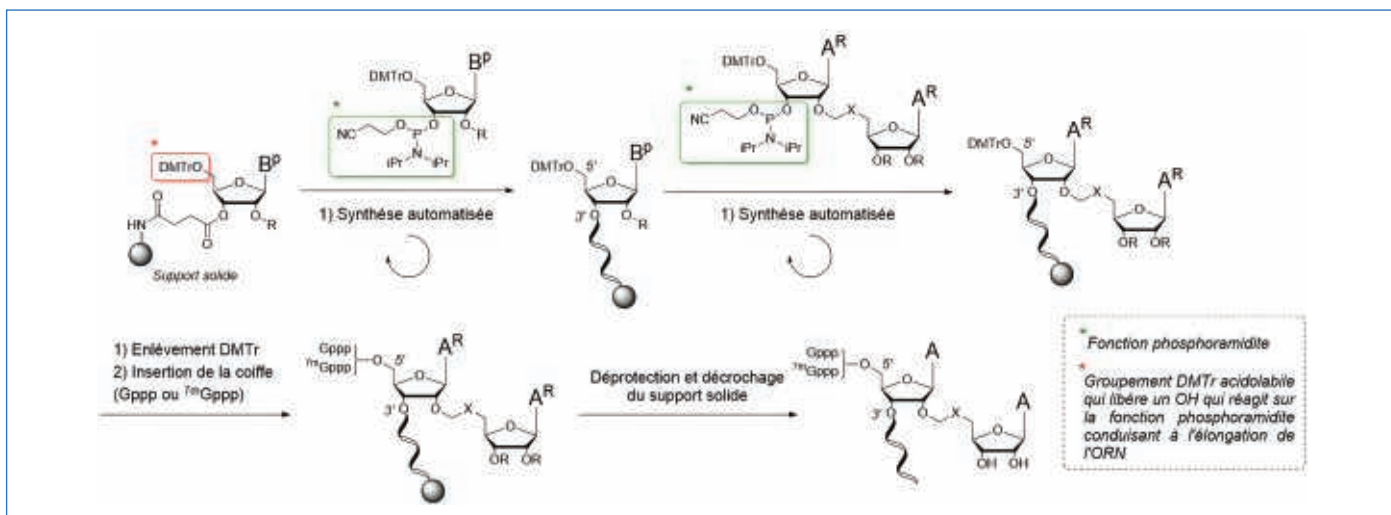


Figure 6 - Analyse rétrosynthétique des oligoribonucléotides ARNm/SAM à partir de monomères phosphoramidites.

interaction de  $\pi$ - $\pi$  stacking, deux liaisons hydrogène se forment entre les deux atomes d'oxygène du groupement nitro ( $\text{NO}_2$ ) en position *meta* et deux atomes d'hydrogène en bout de la chaîne latérale du résidu R310 (R : arginine). Une autre liaison hydrogène se forme entre un des atomes d'oxygène du groupement nitro ( $\text{NO}_2$ ) porté par le résidu arylsulfonamide et l'atome d'hydrogène de la chaîne latérale du résidu N386 (N : asparagine). Enfin, une liaison halogène a lieu entre l'atome de chlore en position *para* et le résidu N386. Un halogène établit un contact électrostatique de type liaison halogène lorsque sa région polaire électropositive  $\delta^+$  (région la plus éloignée de l'atome auquel l'halogène est lié par covalence) s'approche d'une espèce chargée négativement (O, N). L'iode, le brome et le chlore sont le plus souvent capables de former de telles interactions [14]. De fait, le motif arylsulfonamide se substitue à la guanosine de la coiffe par la N7-MTase virale et ces composés peuvent être alors considérés comme des analogues bisubstrats de la N7-MTase nsp14 du SARS-CoV.

Dans la continuité de ces travaux de thèse, une librairie de nucléosides analogues de la SAM et dérivés des dinucléosides **1-2** a été développée. Des composés ayant montré des inhibitions de la N7-MTase du SARS-CoV ont montré des inhibitions similaires de la N7-MTase du SARS-CoV-2 [15], démontrant ainsi l'originalité des travaux et l'importance d'étudier les virus émergents à la veille de nouvelles épidémies.

### Corriger l'absence d'inhibition de 2'O-MTases virales

Cette étude a permis de montrer pourquoi les dinucléosides étaient des inhibiteurs d'une N7-MTase virale. Restait à comprendre pourquoi ils n'étaient pas des inhibiteurs de 2'O-MTases. L'explication la plus plausible est que ce résultat « négatif » résulterait d'une erreur d'appréciation : celle de considérer que l'adénosine de ces dinucléosides est suffisante pour mimer l'extrémité 5' de l'ARNm. Afin de vérifier cette hypothèse, de courts oligoribonucléotides (ORN) longs de six unités seulement et portant un dinucléoside modifié dans leur coiffe ont été synthétisés par voie chimique [16] (voir encadré 4). Ainsi, le dinucléoside situé à l'extrémité 5' de l'ORN dont la séquence correspond à la séquence de l'ARNm viral permet de mieux respecter l'état de transition de la 2'O-méthylation de l'ARNm par la SAM. Pour clarifier, les six

premiers nucléotides de la séquence de l'ARNm des virus Dengue/Zika sont 5'-AGUUGU-3' et ceux de l'ARNm de SARS-CoV-2 sont 5'-AUUAAA-3'. Dans ces ORN synthétiques, le premier nucléotide transcrit de l'ARNm qui est naturellement une adénosine a donc été remplacé par un dinucléoside, où le lien chimique, séparant les deux adénosines, a été modifié (figure 6).

Certains ORN construits sur la séquence du virus de la Dengue se sont avérés être de bons inhibiteurs de la protéine NS5, avec des  $\text{IC}_{50}$  de l'ordre de la centaine de nanomolaires. Ces mêmes ORN inhibent d'ailleurs, avec le même ordre de grandeur, la protéine NS5 du virus Zika, ce qui s'explique en partie par l'homologie de séquence génomique entre ces deux flavivirus. Les ORN de séquence SARS-CoV-2 se sont montrés être de bons inhibiteurs du complexe protéique nsp10/nsp16 (activité 2'O-MTase) du SARS-CoV-2 avec des  $\text{IC}_{50}$  de l'ordre de la centaine de nanomolaires également. Des ORN contrôles non coiffés (5'OH) n'ont par ailleurs montré aucune inhibition de ces 2'O-MTases, ce qui corrobore l'importance de la structure coiffe sur les ARNm dans l'action de ces MTases.

### Vers une innovation thérapeutique : l'utilisation d'acides nucléiques comme inhibiteurs d'enzymes virales

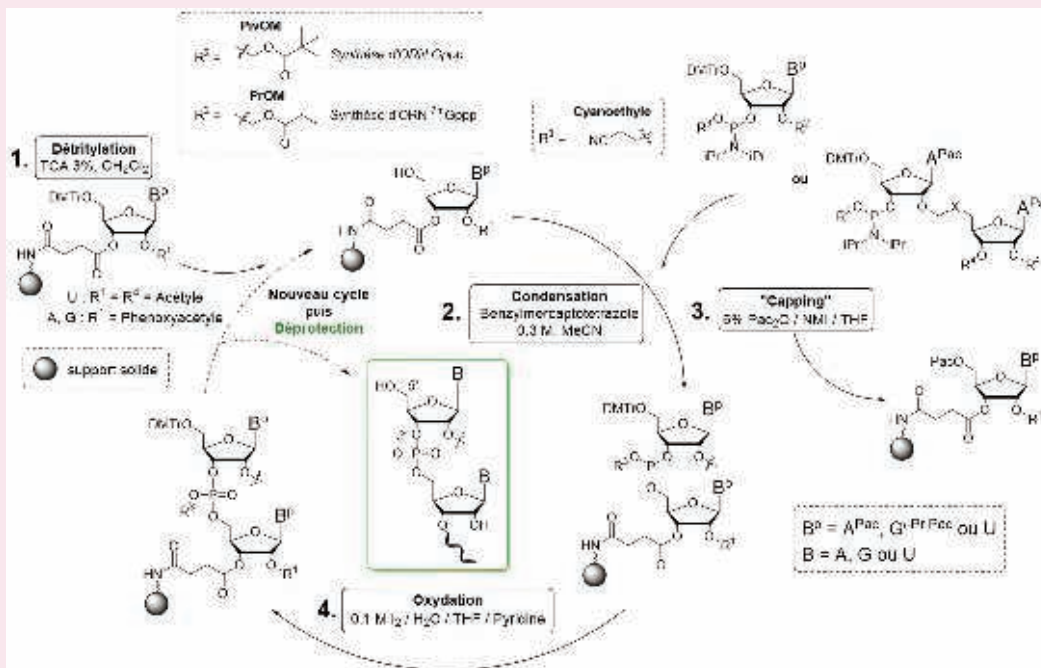
Cette voie d'inhibition des 2'O-MTases est originale et prometteuse. La spécificité de reconnaissance de la protéine ciblée est assurée par la séquence de l'ORN spécifique de chaque virus. À l'heure actuelle, le projet est de mesurer l'inhibition de l'infection virale SARS-CoV-2 et Dengue/Zika dans des cellules en utilisant ces ORN inhibiteurs, ce qui représenterait une approche inédite pour inhiber ces infections virales. La stratégie privilégiée consiste à complexer ces ORN avec des peptides vecteurs, entraînant la formation de nanoparticules capables de traverser les membranes cellulaires. Ces travaux en cours sont effectués en collaboration avec l'équipe de Prisca Boisguerin du Laboratoire PhyMedExp de Montpellier. Les tests d'inhibition virale en cellules seront menés par l'équipe de Bruno Coutard dans l'Unité des Virus Émergents (UVE) à Marseille.

Si les vaccins représentent une façon préventive de combattre les pandémies, le taux de mutation élevé des virus entraîne l'apparition de variants et la constante remise en question de

## Encadré 4

### Synthèse d'oligoribonucléotides

La synthèse d'oligoribonucléotides (ORN) sur support solide avec un synthétiseur automatique s'effectue en utilisant des blocs de construction constitués de nucléosides présentant une fonction phosphoramidite qui permet le couplage des nucléosides entre eux. L'assemblage se fait à partir d'un premier nucléoside fixé à un support solide grâce à un lien succinyle attaché sur le 3'OH du ribose. L'élongation de l'ORN s'effectue donc de l'extrémité 3' vers l'extrémité 5' (contrairement à la biosynthèse d'ARN qui se fait de l'extrémité 5' vers l'extrémité 3') et suit un cycle de quatre étapes (1. détritylation, 2. condensation, 3. capping, 4. oxydation) qui se répète suivant le nombre d'incorporations de nucléosides que demande la séquence de l'ORN (voir figure). C'est lors de l'étape de condensation que le nucléoside du support solide réagit via son 5'OH sur la fonction phosphoramidite située en position 3' d'un autre nucléoside, conduisant à l'élongation de l'ORN. En fin d'élongation, des traitements basiques sont appliqués pour obtenir l'ORN exempt de toutes protections et coupé de son support.



Cycle d'élongation d'ORN par la méthode aux phosphoramidites sur support solide avec un synthétiseur automatique d'oligonucléotides.

l'efficacité de vaccins construits sur une version précédente du virus. De fait, il est encore aujourd'hui important de mettre au point des médicaments antiviraux à action directe. La connaissance intime des virus, y compris ceux dont les épidémies se sont éteintes, reste un sujet d'étude fondamental dans la lutte antivirale. Il paraît indispensable de financer de telles recherches afin d'anticiper de nouvelles crises sanitaires liées aux virus émergents.

- [12] Y. Ma, L. Wu, N. Shaw, Y. Gao, J. Wang *et al.*, Structural basis and functional analysis of the SARS coronavirus nsp14-nsp10 complex, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2015**, 112(30), p. 9436-41.
- [13] N.S. Ogando, P. El Kazzi, J.C. Zevenhoven-Dobbe, B.W. Bontes, A. Decombe *et al.*, Structure-function analysis of the nsp14 N7-guanine methyltransferase reveals an essential role in Betacoronavirus replication, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2021**, 118(49), e2108709118.
- [14] P. Auffinger, F.A. Hays, E. Westhof, P.S. Ho, Halogen bonds in biological molecules, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **2004**, 101(48), p. 16789-794.
- [15] R. Ahmed-Belkacem, M. Hausdorff, A. Delpal, P. Sutto-Ortiz, M.G. Colmant *et al.*, Potent inhibition of SARS-CoV-2 cap N7-methyltransferase nsp14 by sulfonamide-based bisubstrates, *J. Med. Chem.*, **2022**, 65(8), p. 6231-49.
- [16] A.D. Broom, V. Amarnath, Chemical synthesis of oligonucleotides, *Chem. Rev.*, **1977**, 77(2), p. 183-217.

- [1] M. Bouvet, F. Ferron, I. Imbert, L. Gluais, B. Selisko *et al.*, Stratégies de formation de la structure coiffe chez les virus à ARN, *Med. Sci.*, **2012**, 28(4), p. 423-429.
- [2] Y. Furuichi, A.J. Shatkin, Viral and cellular mRNA capping: past and prospects, *Adv. Virus Res.*, **2000**, 55, p. 135-184.
- [3] J.D. Lewis, E. Izaurilde, The role of the cap structure in RNA processing and nuclear export, *Eur. J. Biochem.*, **1997**, 247(2), p. 461-469.
- [4] V.L. Schramm, Enzymatic transition states, transition-state analogs, dynamics, thermodynamics, and lifetimes, *Ann. Rev. Biochem.*, **2011**, 80, p. 703-732.
- [5] D. Lavogina, E. Enkvist, A. Uri, Bisubstrate inhibitors of protein kinases: from principle to practical applications, *ChemMedChem*, **2010**, 5(1), p. 23-34.
- [6] R. Ahmed-Belkacem, J.-J. Vasseur, F. Debart, Bisubstrate strategies to target methyltransferases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2022**, <https://doi.org/10.1002/ejoc.202101481>
- [7] R. Ahmed-Belkacem, P. Sutto-Ortiz, E. Decroly, J.-J. Vasseur, F. Debart, Synthesis of adenine dinucleosides 2',5'-bridged by sulfur-containing linkers as bisubstrate SAM analogues for viral RNA 2'-O-methyltransferases, *Eur. J. Org. Chem.*, **2019**, 38, p. 6486-95.
- [8] R. Ahmed-Belkacem, P. Sutto-Ortiz, M. Guiraud, B. Canard, J.-J. Vasseur *et al.*, Synthesis of adenine dinucleosides SAM analogs as specific inhibitors of SARS-CoV nsp14 RNA cap guanine-N7-methyltransferase, *Eur. J. Med. Chem.*, **2020**, 201, 112557.
- [9] R. Lu, X. Zhao, J. Li, P. Niu, B. Yang *et al.*, Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding, *The Lancet*, **2020**, 395, p. 565-574.
- [10] X.-Y. Meng, H.-X. Zhang, M. Mezei, M. Cui, Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery, *Curr. Comput. Aided Drug Des.*, **2011**, 7(2), p. 146-157.
- [11] S.F. Sousa, P.A. Fernandes, M.J. Ramos, Protein-ligand docking: current status and future challenges, *Proteins Struct. Funct. Bioinform.*, **2006**, 65(1), p. 15-26.

Rostom AHMED-BELKACEM<sup>a</sup>, chercheur postdoctoral, Jean-Jacques VASSEUR<sup>b</sup>, directeur de recherche CNRS, et Françoise DEBART<sup>b</sup>, directrice de recherche CNRS.



R. Ahmed-Belkacem

<sup>a</sup>Aligos Therapeutics, South San Francisco (CA, États-Unis).  
<sup>b</sup>Institut des Biomolécules Max Mousseron (IBMM), Université de Montpellier, CNRS, ENSCM, Montpellier.

Rostom AHMED-BELKACEM a reçu le prix de thèse 2021 de la section régionale SCF Occitanie Méditerranée. Ses travaux ont été réalisés dans l'équipe ChemBioNAC au sein de l'IBMM, sous la direction de Françoise Debart et Jean-Jacques Vasseur.

\*rostom38240@gmail.com