

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم الطبيعة والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, et Sciences de la Terre et de l'Univers
Département de Biologie



« Antibiotiques, Antifongiques : Physico-chimie, Synthèse et Activité Biologique »

MÉMOIRE

Présenté par

AYAD ZEDDAM kaouter

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques

Option : Biochimie

Thème

Etude des effets biologiques de l'*Arbutus unedo*: étude *in silico*

Soutenu le 12 Juin 2024, devant le jury composé de :

Président	ADIDA H	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadrant	BOUALI W.	M.C.A	Université de Tlemcen
Examineur	MEDJDOUB H.	M.C.A	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2023/2024

ملخص

Arbutus unedo، الذي ينتمي إلى عائلة Ericaceae ، هو نبات طبي معروف بغناه في المستقلبات الثانوية. موطنه منطقة البحر الأبيض المتوسط، وينتشر على نطاق واسع في الجزائر.

يتعلق هذا العمل بدراسة السيليكو للأنتشطة البيولوجية المحتملة لنبات *Arbutus unedo* ، بناءً على تقييم نشاط ثلاثة مركبات فينولية لهذا النبات (حمض الإيلاجيك، كيرسيتين 3-O-زيلوسيد وسيانيدين-3-O-arabinoside على ثلاثة إنزيمات مستهدفة: 5-لييوكسيجيناز (الالتهاب)، بوتيريل كولينستراز (الزهايمر)، والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ارتفاع ضغط الدم).

أظهرت النتائج أن حمض الإيلاجيك يشكل المجمعات الأكثر استقرارًا مع بيوتيريل كولينستراز (10.2- كيلو كالوري/مول) والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (8.6- كيلو كالوري/مول). يرتبط كيرسيتين 3-أو-زيلوزيد بقوة بإنزيم بوتيريل كولينستراز (9.4- كيلو كالوري/مول)، و5-لييوكسيجيناز (8.9- كيلو كالوري/مول)، والإنزيم المحول للأنجيوتنسين (8.9- كيلو كالوري/مول). يُظهر Cyanidine-3-O-arabinoside ارتباطات معتدلة بإنزيم المحول للأنجيوتنسين و 5-لييوكسيجيناز، بينما يرتبط بقوة ببيوتيريل كولينستراز (9.8- كيلو كالوري/مول). التفاعلات التي يتم الحصول عليها هي بشكل رئيسي التفاعلات الهيدروجينية، الروابط الكارهة للماء والجسور pi/pi-cation مع الأحماض الأمينية للمواقع النشطة. في الختام، تسلط هذه الدراسة الضوء على الإمكانيات الدوائية لـ *Arbutus unedo* ومركباته الفينولية، وخاصة حمض الإيلاجيك وكيرسيتين 3-O-xyloside التي تظهر قدرات مثبطة مثيرة للاهتمام ضد العديد من الأهداف العلاجية الرئيسية. وهذا ما يفسر بعض الأنشطة البيولوجية المذكورة لهذا النبات مثل آثاره المضادة للزهايمر والمضادة للالتهابات ومضادة لارتفاع ضغط الدم. تفتح هذه النتائج الطريق لإجراء تحقيقات متعمقة جديدة لتثمين هذا المورد الطبيعي الثمين وتطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة جديدة .

الكلمات المفتاحية: الأنشطة البيولوجية، مرض الزهايمر، *Arbutus Unedo*، المركبات الفينولية، ارتفاع ضغط

الدم، الالتهاب.

Résumé

Arbutus unedo, appartenant à la famille des Ericacées, est une plante médicinale réputée pour sa richesse en métabolites secondaires. Originnaire de la région méditerranéenne, et largement répandue en Algérie.

Ce travail porte sur l'étude *in silico* des activités biologiques potentielles de *Arbutus unedo*, basée sur l'évaluation de l'activité de trois composés phénoliques de cette plante (l'acide ellagique, la quercétine 3-O-xyloside et le cyanidine-3-O-arabinoside) sur trois enzymes cibles: la 5-lipoxygénase (inflammation), la butyrylcholinestérase (Alzheimer), et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (hypertension).

Les résultats montrent que l'acide ellagique forme les complexes les plus stables avec la butyrylcholinestérase (-10,2 kcal/mol) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (-8,6 kcal/mol). La quercétine 3-O-xyloside se lie fortement à la butyrylcholinestérase (-9,4 kcal/mol), la 5-lipoxygénase (-8,9 kcal/mol), et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (-8,9 kcal/mol). La cyanidine-3-O-arabinoside montre des affinités modérées pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la 5-lipoxygénase, cependant elle se lie fortement à la butyrylcholinestérase (-9,8 kcal/mol). Les interactions obtenues sont principalement des interactions hydrogènes, hydrophobes et des ponts pi/pi-cation avec les acides aminés des sites actifs.

En conclusion, Cette étude souligne ainsi le potentiel pharmacologique de *Arbutus unedo* et de ses composés phénoliques, notamment l'acide ellagique et la quercétine 3-O-xyloside qui montrent des capacités inhibitrices intéressantes contre plusieurs cibles thérapeutiques majeures. Cela explique certaines activités biologiques rapportées pour cette plante telles que ses effets anti-Alzheimer, anti-inflammatoires et antihypertenseurs. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles investigations approfondies pour valoriser cette ressource naturelle précieuse et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes.

Mots clés : activités biologiques, Alzheimer, *Arbutus unedo*, composés phénoliques, hypertension, inflammation.

Abstract

Arbutus unedo, belonging to the Ericaceae family, is a medicinal plant known for its richness in secondary metabolites. Native to the Mediterranean region and widely distributed in Algeria.

This work concerns the *in silico* study of the potential biological activities of *Arbutus unedo*, based on the evaluation of the activity of three phenolic compounds of this plant (ellagic acid, quercetin 3-O-xyloside and cyanidine-3-O- arabinoside) on three target enzymes: 5-lipoxygenase (inflammation), butyrylcholinesterase (Alzheimer's) and angiotensin-converting enzyme (hypertension).

The results show that ellagic acid forms the most stable complexes with butyrylcholinesterase (-10.2 kcal/mol) and angiotensin-converting enzyme (-8.6 kcal/mol). Quercetin 3-O-xyloside binds strongly to butyrylcholinesterase (-9.4 kcal/mol), 5-lipoxygenase (-8.9 kcal/mol), and angiotensin-converting enzyme (- 8.9 kcal/mol). Cyanidine-3-O-arabinoside exhibits moderate affinities for the angiotensin-converting enzyme and 5-lipoxygenase, but binds strongly to butyrylcholinesterase (-9.8 kcal/mol). The interactions obtained are the interactions hydrogen, hydrophobic and pi/pi-cation bridges with the amino acids of the active sites.

In conclusion, this study thus highlights the pharmacological potential of *Arbutus unedo* and its phenolic compounds, in particular ellagic acid and quercetin 3-O-xyloside, which show interesting inhibitory capacities against several major therapeutic targets. This explains certain biological activities reported for this plant such as its anti-Alzheimer, anti-inflammatory and anti-hypertensive effects. These results open the way to new in-depth investigations to valorize this precious natural resource and develop new innovative therapeutic strategies.

Keywords: biological activities, Alzheimer's disease, *Arbutus unedo*, phenolic compounds, hypertension, inflammation.

Remerciements

Nous tenons à remercier en premier lieu ALLAH le Tout-Puissant, pour toute La volonté et le courage qu'il nous a donnés pour l'achèvement de ce travail de recherche.

Nos remerciements les plus vifs s'adressent à Mme BOUALI Waffa, Maître de conférences classe « A », à l'Université d'Aboubekr Belkaïd, Tlemcen, pour son encadrement qualitatif, nous sommes honorés qu'elle ait accepté de diriger ce travail et lui exprimons nos sentiments de reconnaissance les plus sincères pour sa précieuse aide. En particulier, nous voudrions remercier Mme. LATTI Nawel pour son aide et ses conseils actifs sur ce travail. Nous adressons nos sincères remerciements aux membres du jury, Mme. MEDJDOUB Houria Maître de conférences classe « A », à l'Université d'Aboubekr Belkaïd, Tlemcen et Mme ADDIDA Houria Maître de conférences classe « A », à l'Université d'Aboubekr Belkaïd, Tlemcen, pour l'honneur qu'ils nous ont fait en acceptant de juger ce travail.

Dédicace

Après ces années d'études et tout ce long travail, je voudrais dédier ce noble et modeste travail :

À mes très chers parents pour leur soutien pendant toutes mes années d'études.

À mon mari Abdelkrim, que j'aime et que je n'oublierai jamais pour ses sacrifices et le soutien qu'il m'a prodigué avec tous les moyens.

À ma belle-fille Nouria, que j'aime aussi et qui m'a tellement soutenue par sa présence permanente et réconfortante, J'ai toujours puisé en elle la force de continuer.

Je dédie également ce modeste travail à mes grands-parents, à mon frère Tarek, à mes sœurs Abir et Ghoufrane.

À mon amie Fatiha, ainsi qu'à tous mes collègues de promo de biochimie.

Liste des Abréviations

Pdb: Protein Data Bank

4BDS: BCHE: La butyrylcholinestérase

3O8Y: 5-LOX: La 5-lipoxygénase

1O86: L'enzyme de conversion de l'angiotensine

Arg: Arginine

Gly: Glycine

Trp: Tryptophane

Phe: Phénylalanine

His: Histidine

Ala: Alanine

Val: Valine

Lys: Lysine

Gln: Glutamine

Tyr: Tyrosine

GLU: Acide Glutamique

Liste des Figures

Figure 1 : L' <i>Arbutus unedo</i>	5
Figure 2 : Répartition géographique mondiale d' <i>Arbutus unedo</i> L	7
Figure 3 : Les différentes parties d' <i>Arbutus unedo</i> L	9
Figure 4 : Classification des polyphénols	17
Figure 5 : Structure de différentes classes des flavonoïdes	18
Figure 6 : Structure chimique des lignines	20
Figure 7 : Les étapes du processus de docking	23
Figure 8 : Structure 3D de la butyrylcholinestérase	27
Figure 9 : La cible après le nettoyage.	27
Figure 10 : L'acide ellagique dans la chimio-thèque Pubchem.	28
Figure 11 : Le ligand sous format pdb.	28
Figure 12 : Le ligand sous format pdbqt.	29
Figure 13 : Les fichiers « conf » de la cible 4bds, 3o8y, et 1o86.	30
Figure 14 : Lancement de docking.	30
Figure 15 : Structure 2D, 3D de complexe « 1O86-L'acide ellagique ».	34
Figure 16 : Structure 2D, 3D de complexe « 1O86- la quercétine 3-O-xyloside ».	34
Figure 17 : Structure 3D de complexe « 1O86- la cyanidine-3-O-arabinoside ».	34
Figure 18 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX-L'acide ellagique ».	36
Figure 19 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX- la quercétine 3-O-xyloside ».	37
Figure 20 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX- La cyanidine-3-O-arabinoside ».	37
Figure 21 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS-L'acide ellagique ».	39
Figure 22 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS- la quercétine 3-O-xyloside ».	39
Figure 23 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS- La cyanidine-3-O-arabinoside ».	39

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification taxonomique d' <i>Arbutus unedo</i> L .	7
Tableau 2 : les composés chimiques présents dans les fruits et les feuilles de l' <i>Arbutus unedo</i> L	10
Tableau 3 : La structure 2D et 3D de l'acide ellagique, quercétine-3-xyloside, et cyanidine-3-arabinoside.	26
Tableau 4 : Les centres (x y z) et les dimensions du site actif de chaque cible.	29
Tableau 5 : les différentes liaisons et l'affinité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinoside et l'acide ellagique.	33
Tableau 6 : les différentes liaisons et l'affinité de la 5-lipoxygénase avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinoside et l'acide ellagique.	36
Tableau 7 : les différentes liaisons et l'affinité de la butyrylcholinestérase avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinoside et l'acide éllagique.	38

Table des Matières

Liste des Abréviations

Liste des Figures

Liste des Tableaux

Table des Matières

Introduction Générale..... 1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre 01 : Généralité sur *Arbutus unedo*

1. Les plantes médicinales.....	4
2. Famille des Ericacées	5
3. Le genre <i>Arbutus</i>	5
4. Présentation de la plante <i>Arbutus unedo</i>	6
4.1. Généralité	6
4.2. Nomenclature	6
4.3. Classification	7
4.4. Répartition géographique	7
4.5. Description botanique	8
4.6. Composition chimique	9
4.7. Propriétés et utilisation traditionnelle	11
4.8. Activités biologiques.....	12
➤ Activité antioxydant	12
➤ Activité anti-inflammatoire.....	12
➤ Activité antifongique.....	13
➤ Activité anticancéreuse	13

Chapitre 02 : Métabolites Secondaires

1. Généralité sur les Métabolites secondaires	15
2. Définition	15
3. Classification.....	15
3.1. Les Alcaloïdes	15
3.2. Les Terpènes	16
➤ Intérêt pharmacologique des terpènes	16

3.3. Les Composés Phénoliques	16
➤ Les Acides phénoliques	17
➤ Les flavonoïdes	18
➤ Les tannins.....	19
➤ Les lignines.....	19

Partie II: Partie Expérimentale

Chapitre 01: Matériel et Méthodes

1. Docking moléculaire (L'amarrage).....	23
2. Matériel	24
2.1. Micro-ordinateur	24
2.2. Les programmes	24
2.3. Les banques de données	24
2.3.1. Protein Data Bank (PDB)	24
2.3.2. Pubchem.....	25
2.4. Les cibles et les ligands	25
3. Méthodes	27
3.1. La démarche de docking	27
3.1.1. Préparation des protéines (les cibles).....	27
3.1.2. Préparation des ligands	28
3.1.3. Création du fichier conf	29
3.1.4. Lancement de docking	30

Chapitre 02 : Résultats et discussion

Résultats et discussion.....	32
------------------------------	----

Conclusion Générale

Références Bibliographiques

Introduction générale

Les plantes médicinales sont riches en substances naturelles telles que les composés phénoliques et les flavonoïdes, utilisables en chimie médicinale. Ces métabolites secondaires sont largement présents dans la plupart des espèces végétales, les ingrédients alimentaires, et même les sous-produits de la transformation des plantes (Ramiharimanana, 2022).

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales sont une source essentielle pour la recherche pharmacologique et le développement de médicaments, grâce à leurs propriétés thérapeutiques pour soulager et guérir les maladies humaines (Oubibete et Slimani, 2023).

L'arbousier, très important sur le plan économique et traditionnel dans les pays méditerranéens et asiatiques, se développe aux côtés de plantes typiques du maquis telles que le chêne-liège, la bruyère arborescente et le laurier-tin. Il est riche en métabolites secondaires, notamment en polyphénols (Mahamane, 2024), C'est dans ce contexte que s'inscrit la présente étude, qui vise à approfondir les connaissances sur le potentiel pharmacologique de *l'Arbutus unedo* par le biais d'une approche *in silico*.

L'identification de nouveaux médicaments utilisent souvent l'amarrage moléculaire, ou Docking moléculaire pour déterminer l'orientation des petites molécules liées à leurs protéines cibles et évaluer leur affinité et leur activité. Cette technique est donc essentielle dans la conception rationnelle de nouveaux médicaments.

Le développement de nouveaux médicaments repose souvent sur l'inhibition d'enzymes impliquées dans les maladies, qu'il s'agisse de protéines pathogènes ou humaines. La détermination de la structure tridimensionnelle de ces protéines, grâce à des simulations informatiques, a permis de découvrir des inhibiteurs puissants, réduisant ainsi le nombre d'essais de screening nécessaires pour créer de nouveaux médicaments (Fares et Jouini, 2022).

Dans le cadre de cette étude, l'objectif principal est d'évaluer les activités biologiques potentielles des composés phénoliques majeurs de *l'Arbutus unedo*, notamment l'acide ellagique, la quercétine 3-O-xyloside et la cyanidine-3-O-arabinoside. Ces molécules seront étudiées par la technique de docking moléculaire, qui permet de prédire leur affinité et leur mode de liaison avec des cibles thérapeutiques clés impliquées dans diverses pathologies, telles que l'inflammation, les troubles neurodégénératifs (Alzheimer) et l'hypertension.

Partie I :
Synthèse bibliographique

Chapitre 01 :
Généralité sur *Arbutus unedo*

1. Les plantes médicinales

Ces dernières années, on a observé un regain d'intérêt pour les plantes médicinales et aromatiques, en réponse au déclin des produits chimiques. Leur utilisation polyvalente dans divers secteurs comme la pharmacologie, la cosmétique, la fabrication de détergents, la teinture et les produits de massage a entraîné une augmentation de la demande, notamment pour les huiles essentielles. Cette demande accrue a également suscité un intérêt croissant pour la recherche et la valorisation des ressources phylogénétiques, englobant des domaines tels que les biopesticides, les cultures associées, l'industrie cosmétique et la bio prospection.

Les effets thérapeutiques des plantes sont attribuables à une variété de composés chimiques, notamment les alcaloïdes, les flavonoïdes, les lectines, les mucilages, les pectines, les polyphénols, les poly terpènes, les sels minéraux, les stérols, les tanins et les vitamines (N'guessan, 2008).

En général, les plantes sont aromatiques et renferment de nombreux ingrédients actifs utilisés en médecine traditionnelle et moderne (N'guessan *et al.*, 2009). Elles se distinguent par deux types de métabolisme :

- **Les métabolismes primaires**, essentiels à la survie de la plante. Leur interruption entraîne la mort de celle-ci.
- **Les métabolismes secondaires**, qui ne sont pas directement liés à la survie ou à la croissance de la plante, mais qui jouent un rôle crucial dans sa défense contre les agents pathogènes (champignons, bactéries), les prédateurs (herbivores) et les concurrents. Ils assurent ainsi une protection contre les pressions biotiques.

Les plantes médicinales demeurent la principale source de biomolécules utilisées dans la création de médicaments. Elles sont considérées comme une collection de composés variés et indispensables, constituant autant de principes actifs à la base du développement de nouvelles voies thérapeutiques (Ouedraogo *et al.*, 2021).

Elles sont employées en phytothérapie et peuvent être commercialisées dans des herboristeries, des pharmacies, avec ou sans ordonnance, selon la réglementation en vigueur dans chaque pays (Ramli, 2013).

En Algérie, l'usage des plantes médicinales connaît une baisse notable, en raison de la situation précaire du système de santé, bien que ce dernier soit en constante évolution. Cependant, cette pratique reste profondément enracinée dans les régions éloignées telles que le Hoggar, où les Touaregs perpétuent la tradition de cette médecine ancestrale de génération en génération, de père en fils (Reguieg, 2011).

2. Famille des Ericacées

Les Éricacées forment une famille de plantes à fleurs (les Angiospermes). Elle compte près de 1 350 espèces de plantes réparties en une centaine de genres. Le nom Ericacée dérive du latin scientifique *Erica*, du latin impérial *Erice* (Aafi *et al.*, 2002).

De nombreux genres et espèces d'Éricacées sont cultivés pour leur valeur ornementale. De plus, on recense de nombreuses références à l'utilisation des Éricacées dans les pharmacopées traditionnelles (Lhuilier, 2007).

3. Le genre *Arbutus*

Le genre *Arbutus* comprend 14 espèces réparties dans les régions tempérées et fraîches de l'hémisphère nord, ainsi qu'en Amérique tropicale. Sur le continent européen, deux espèces d'arbousiers sont distinguées : *Arbutus unedo* et *Arbutus andrachnoides*. Cette dernière est limitée aux régions du pourtour de la mer Égée, notamment en Grèce et dans le sud de l'Albanie. Quant à l'*Arbutus unedo* (figure 1), elle se trouve dans les régions méditerranéennes et atlantiques (Dib, 2008).



Figure 1 : L'*Arbutus unedo* (Mifsud, 2002).

4. Présentation de la plante *Arbutus unedo*

4.1. Généralité

L'arbousier est une espèce originaire de la région méditerranéenne, avec quelques présences plus au nord en Europe atlantique. Cette plante prospère dans des bioclimats semi-arides à pérhumides, avec des variations allant du chaud au frais, typiques des zones thermo méditerranéennes et méso méditerranéennes, et sur des sols calcaires et siliceux (Dib, 2008).

Arbousier, appartenant à la famille des Éricacées, est réputé pour ses propriétés médicinales en raison de sa richesse en métabolites secondaires et en composés antioxydants (Aafi *et al.*, 2002).

En raison de sa tolérance à la sécheresse et de sa capacité de régénération, elle est largement répandue, surtout après un incendie (Santo *et al.*, 2010).

L'*Arbutus unedo* L, est une espèce largement répandue en Algérie, connue sous plusieurs noms tels que l'arbousier (Boullard, 2001). Le terme "Unedo" est un mot latin qui, selon Pline, dérive de "unum edo", signifiant "je mange un seul fruit" (Tounsia, 2015).

4.2. Nomenclature

Nom scientifique: *Arbutus unedo*

Nom Français: Arbre au fraise, Arbousier

Nom Bérébere: Sisnou, Asesno, Assisnou, Issinssou, Ticisnou.

Nom Anglais: Strawberry tree, Apple of Cain

Nom Arabe: Mathronia, Qatelabihia, Acir ed dob, Hennahameur, Lendj

Nom Espagnol: Madrono

Nom Italien: Corbizzolo.

Nom Allemand: Westliche erdbeebaum (Choucha et Chabani, 2016)

4.3. Classification

Cette plante est classée comme suit :

Tableau 1 : Classification taxonomique d'*Arbutus unedo* L (Judd et al., 2002).

Ordre	Ericales	Sous-régne	Tracheobionta
Famille	Ericaceae	Classe	Dicotylédones
Genre	<i>Arbutus</i>	Sous-classe	Gamopétales
Espèce	<i>Arbutus unedo</i>	Embranchement	Spermatophytes
Régne	Végétal	Sous-embranchement	Angiospermes

4.4. Répartition géographique

L'*Arbutus unedo* L. est présent dans diverses régions du monde, mais il est principalement répandu dans les régions à climat non continental, notamment celles caractérisées par une distribution méditerranéenne (Morales *et al.*, 2002).

On le retrouve en Afrique du Nord-Est aux îles Canaries, à l'ouest et au sud de l'Europe, et dans l'Asie occidentale. Sa progression dans la zone tempérée d'Europe se situe du nord de la péninsule ibérique, le long de la côte ouest, à la limite la plus septentrionale au nord-ouest de l'île d'Irlande (Torres *et al.*, 2002) (figure 2).

En Algérie, l'arbousier est bien représenté dans le tell Algérien, surtout dans les forêts de chêne liège, comme là les régions de Souk-Ahras, Skikda, El Taraf, Jijel et Tizi-Ouzou (Tounsia, 2015).



Figure 2 : Répartition géographique mondiale d'*Arbutus unedo* L (Moualek, 2018).

4.5. Description botanique

L'arbousier est un arbre qui peut atteindre 8 à 10 mètres de hauteur dans des climats plus tempérés, mais il reste plus petit, environ 3 à 5 mètres, dans d'autres conditions. Son écorce, de couleur gris brunâtre à la base, prend une teinte rougeâtre sur les branches supérieures (figure 3A).

Les feuilles de l'arbousier (figure 3D) sont ovales et persistantes, avec des bords dentés, mesurant environ une dizaine de centimètres de long. Elles sont alternes, d'un vert foncé luisant sur le dessus et d'un vert pâle en des sous. Ces feuilles, elliptiques et coriaces, mesurent entre 5 et 10 cm de long. Leur bord est dentelé ou légèrement denté en scie. Elles présentent une couleur verte foncé brillant sur leur face supérieure et un ton vert pâle sur la face inférieure. Elles sont portées par de courts pétioles, mesurant de 7 à 8 mm de longueur, mais pouvant atteindre jusqu'à 15 mm.

Les fleurs de l'arbousier (figure 3C) sont de couleur blanc-verdâtre et ont une forme de clochette. Elles pendent en grappes et font leur apparition en septembre-octobre, en même temps que les fruits (Mereti *et al.*, 2002).

Le fruit, qui devient rouge orangé à maturité (figure 3B), est une baie charnue et sphérique, dotée d'une peau rugueuse couverte de petites pointes coniques. Il est important de noter qu'il ne faut pas le confondre avec la fraise chinoise, qui lui ressemble beaucoup mais possède un noyau. Ce fruit, comestible mais au goût peu prononcé, arrive à maturité en hiver.

Sa chair est molle, légèrement farineuse, à la fois acidulée et sucrée, et contient de nombreux petits pépins. Les fruits mettent environ un an pour arriver à maturité. Il n'est pas rare d'observer sur le même rameau à la fois les fleurs de l'année et les fruits mûrs provenant des fleurs de l'année précédente (Molina *et al.*, 2011).

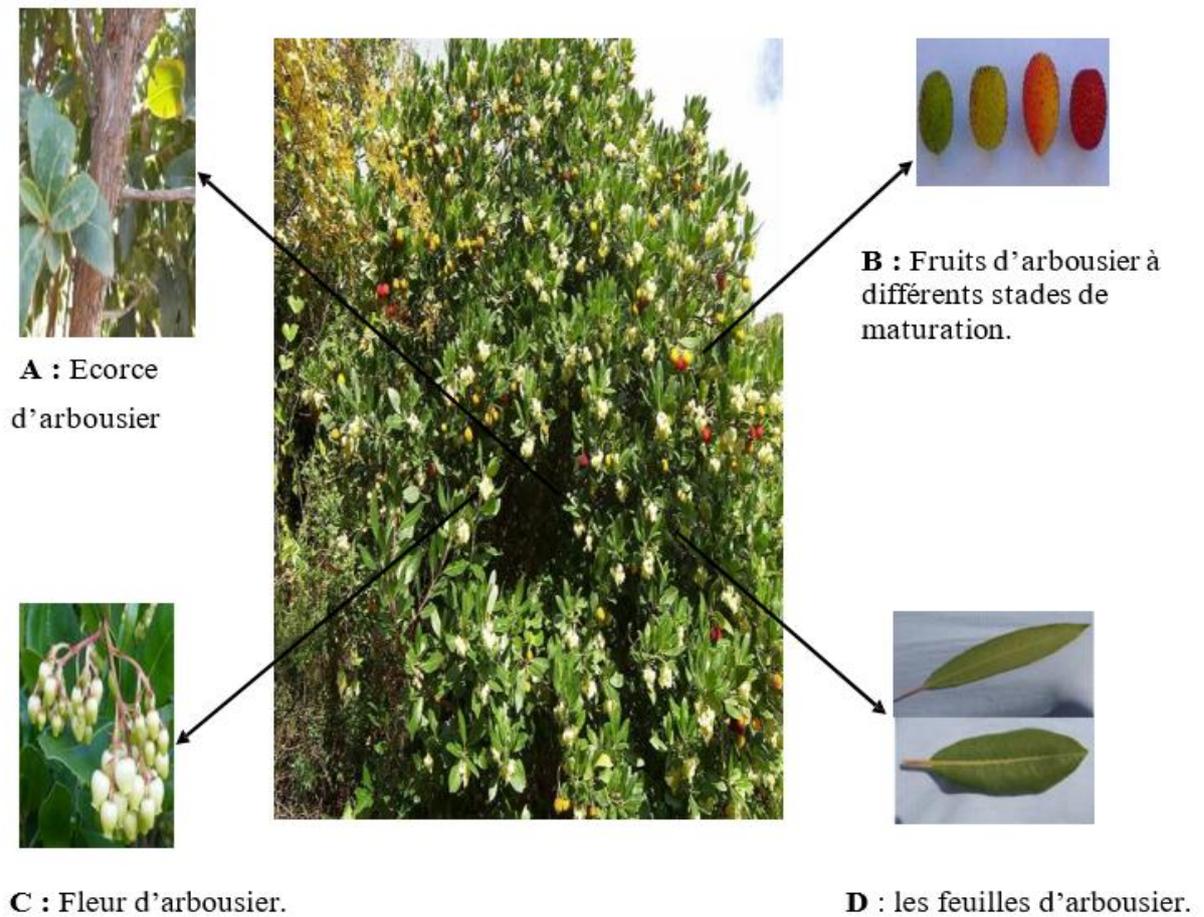


Figure 3 : Les différentes parties d'*Arbutus unedo* L (Moualek, 2018)

4.6. Composition chimique

La composition chimique de l'*Arbutus unedo* L. varie selon les différentes parties de la plante. De nombreuses études physico-chimiques ont identifié une diversité d'espèces chimiques présentes dans les fruits et les feuilles de cette plante (tableau 2) (Pabuçcuoğlu *et al.*, 2003).

Tableau 2 : les composés chimiques présents dans les fruits et les feuilles de l'*Arbutus unedo* L (Pabuçcuoğlu et al., 2003).

Différente partie	Les composés phénoliques	Les sucres	Autres composés
fruit	<ul style="list-style-type: none"> •Flavonols (10,86mg /100g) •Les dérivés de galloyl (24,63mg/100g) •Anthocyanes (13,77mg/100g) 	<ul style="list-style-type: none"> •Fructose (27,8%) •Glucose (21,5%) •Saccharose (1,8%) •Maltose (1,11%) 	<ul style="list-style-type: none"> •Eau (68,18%) •Solides solubles (17,66%) •Fibres alimentaires (19%) •Vitamine E (55,7mg/100g) •Vitamine C (89mg/100 g)
feuille	<ul style="list-style-type: none"> •Tanin (37%) •Arbutoflavonol A et B •Flavonoïdes (2%) 	<ul style="list-style-type: none"> •Arbutoside (3,2%) •Unédoside 	<ul style="list-style-type: none"> •Acide ursuline •L'hydroquinone Libre

Les racines de l'*Arbutus unedo* sont principalement riches en catéchine, connue pour ses puissantes propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires, selon diverses études. En outre, on trouve dans une moindre mesure dans les racines de l'arbousier de l'acide benzoïque, gallique, protocatéchique et caféique. La présence d'acide antimutagène dans les racines de l'arbousier suscite un intérêt particulier dans la recherche sur le traitement du cancer de la prostate (Miguel *et al.*, 2014).

Bien que d'autres composés phénoliques majoritaires dans les parties aériennes de la plante soient également présents dans les racines de l'*Arbutus unedo*, ils le sont en proportions moindres. Cela inclut les anthocyanes à (3,65 mg/g) et les flavonoïdes à (0,56 mg/g), parmi lesquels les flavones et les flavonols représentent (0,17 mg/g) (Miguel *et al.*, 2014 ; Dib *et al.*, 2013).

4.7. Propriétés et utilisation traditionnelle

L'arbousier commun possède des propriétés astringentes qui se révèlent efficaces pour traiter la diarrhée et la dysenterie, ainsi que des propriétés antiseptiques qui peuvent être utilisées pour soigner la cystite et l'urétrite (Isrin, 2001).

Cette plante offre une gamme variée de propriétés médicinales. En effet, elle est reconnue comme anti-inflammatoire, antiseptique, astringente, diurétique et dépurative (Lahsissene *et al.*, 2009).

La racine de l'arbousier est réputée pour ses vertus désinfectantes des voies urinaires, attribuées à la présence de l'arbutoside, un composé qu'elle renferme (Boullard, 2001).

L'arbutoside est un glucoside de l'hydroquinone. Historiquement, la racine de l'arbousier était utilisée pour traiter les blennorragies. Par ailleurs, les feuilles persistantes et dentées ainsi que l'écorce rougeâtre de l'arbousier sont considérées comme ayant des propriétés antiseptiques, antispasmodiques et astringentes. Elles sont donc recommandées en cas de diarrhée ou d'engorgement du foie.

L'*Arbutus unedo* est largement utilisé dans la médecine traditionnelle de l'est du Maroc comme un remède naturel contre l'hypertension et le diabète (El Haouari *et al.*, 2007). Les fruits de l'arbousier sont réputés pour leurs propriétés antiseptiques, diurétiques et laxatives, tandis que les feuilles sont utilisées pour leurs propriétés astringentes, diurétiques, antiseptiques urinaires, anti-diarrhéiques et dépuratives (Moualek, 2018).

Aussi, cette espèce est exploitée pour son potentiel nutritionnel. Les baies de l'*Arbutus unedo* sont utilisées dans la production de boissons alcoolisées par distillation ou macération en raison de leur teneur élevée en sucres fermentescibles. Elles sont également utilisées pour faire des confitures, des gelées et des marmelades en raison de leur richesse en pectine (Alarcão-E-Silva *et al.*, 2001).

De plus, l'*Arbutus unedo* est connu pour ses capacités anti-oxydantes et antimicrobiennes. Plusieurs composés présents dans différentes parties de la plante, tels que les caroténoïdes, les flavonoïdes, les acides phénoliques et les vitamines (C et E), pourraient être associés à ces propriétés (Oliveira *et al.*, 2011).

Les fruits de l'arbousier sont comestibles, qu'ils soient consommés crus ou cuits. Toutefois, leur goût peut ne pas plaire à certaines personnes, ce qui peut les amener à être transformés en confitures, gelées, compotes, vinaigres ou liqueurs. Il est cependant important de noter que ces fruits sont déconseillés pendant la grossesse et en cas d'affections rénales (Isrin *et al.*, 2001).

4.8. Activités biologiques

L'arbousier présente un potentiel pharmacologique élevé en raison de ses propriétés antibiotiques, antifongiques, antiparasitaires, antiagrégants, antidiabétiques, anti hypertensives, anti-inflammatoires, anti tumorales et antioxydants. Ces propriétés sont principalement attribuables à la présence de composés phénoliques dans sa composition (Morgado *et al.*, 2018).

Les polyphénols possèdent plusieurs activités biologiques étroitement liées à leur structure chimique, telles que l'activité antioxydant, antimicrobienne, anti-cardiogénique, anti thrombotique, anti-inflammatoire (Ksouri *et al.*, 2007).

Selon Trik (2020), ils agissent également en tant que inhibiteurs des enzymes impliquées dans diverses maladies.

➤ **Activité antioxydant**

Le déséquilibre entre la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les antioxydants endogènes est à l'origine du stress oxydatif, impliqué dans de nombreuses pathologies telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires, etc. Cependant, l'alimentation et les plantes médicinales, dont l'*Arbutus unedo* L., sont d'importantes sources d'antioxydants naturels, principalement en raison de leurs composés phénoliques (Trik, 2020).

➤ **Activité anti-inflammatoire**

Des études récentes ont révélé que les polyphénols, en particulier les flavonoïdes, peuvent moduler le fonctionnement du système immunitaire en inhibant les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), telles que la phospholipase A2, la cyclooxygénase et la lipoxygénase, qui peuvent déclencher une inflammation. Dans le cas d'une inflammation athérosclérose, les polyphénols peuvent réguler l'adhésion des monocytes en inhibant l'expression des médiateurs inflammatoires (Gonzalez-Gallego *et al.*, 2007).

➤ **Activité antifongique**

Les extraits bruts d'arbousier ont été testés pour leur activité antifongique contre deux souches fongiques, *Candida albicans* et *Candida tropicalis*, en utilisant la méthode de diffusion sur disque. Les résultats ont montré que l'extrait brut avait une action antifongique contre *Candida tropicalis*, mais aucun effet contre *Candida albicans*, qui s'est avéré être fortement résistant (Ferreira *et al.*, 2012).

➤ **Activité anticancéreuse**

Cette activité anti-tumorale des polyphénols est attribuée aux propriétés des tanins à se complexer avec les protéines, comme l'ont suggéré Shi *et al.* (2009). Certains flavonoïdes sont également connus pour favoriser la génération des prostaglandines à partir de l'acide arachidonique, ce qui retarde la phase promotionnelle de la cancérogenèse (De Majaet *et al.*, 2010).

Guimarães *et al.* (2014), ont démontré que l'*Arbutus unedo* L peut inhiber la prolifération cellulaire du cancer par deux études indépendantes menées sur des extraits éthanoïques du fruit.

Chapitre 02 : Métabolites Secondaires

1. Généralité sur les Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont plus spécifiques aux plantes, aux bactéries et aux champignons, et à certains animaux. Ils sont présents dans des compartiments spécifiques et à des moments précis de la vie végétale, et contrairement aux métabolites primaires, ils n'interviennent pas directement dans le développement de la plante. Ils participent à diverses fonctions comme la défense des plantes, ou attirent certaines espèces avec des fonctions biologiques, et ils peuvent également assurer la communication entre les plantes (Tabet, 2023).

2. Définition

Les métabolites secondaires présentent une grande diversité structurelle, avec des estimations de leur nombre variant entre 100 000 (Hadacek, 2002) et 200 000 (Hartmann, 2007), bien qu'ils soient généralement produits en quantités limitées (Newman et Cragg, 2012). Ils possèdent une spécificité d'imprégnation envers une espèce, une famille ou un genre de plante, ce qui peut conduire à l'établissement d'une taxonomie chimique dans certains cas. Traditionnellement, leur production par les plantes est associée à une fonction défensive contre les attaques des ravageurs phytophages (Berenbaum, 1995).

Cependant, il est important de noter que bien que de nombreux métabolites secondaires jouent un rôle dans la défense contre les herbivores ou les pathogènes, tous ne participent pas nécessairement à ces processus (Hartmann, 2007; Hadacek, 2002).

3. Classification

Les métabolites secondaires, souvent de faible poids moléculaire, peuvent présenter des propriétés hydrophiles ou lipophiles. Ils sont généralement classés en trois catégories selon leur origine biosynthétique: les alcaloïdes, les terpénoïdes et les composés phénoliques (Croteau *et al.*, 2000).

3.1. Les Alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques, généralement d'origine végétale, qui se distinguent par leur structure moléculaire hétérocyclique azotée complexe (Zenk et Juenger, 2007).

Leur importance réside dans leur capacité à exercer des activités biologiques puissantes, même à de faibles doses (Boucheltaet *et al.*, 2005).

Ces composés sont utilisés dans divers domaines tels que les stimulants (strychnine, caféine), les antidépresseurs (morphine, scopolamine), sympathomimétiques (éphédrine), parasymphomimétiques, anticholinergiques, ganglioplégiques, anesthésiques, antipaludiques, anti tumoraux, et anti-fibrillants (Fatima, 2014).

3.2. Les Terpènes

Les terpènes, quant à eux, sont subdivisés en différents groupes selon le nombre d'unités isoprène présentes dans leurs structures : monoterpènes ($C_{10}H_{16}$), sesquiterpènes ($C_{15}H_{24}$), diterpènes ($C_{20}H_{32}$), triterpènes ($C_{30}H_{48}$), tetraterpènes ($C_{40}H_{64}$), et polyterpènes ($(C_5H_8)_n$) (Cicoella, 2008; Satterfield et Brodbet, 2000).

Ces métabolites jouent un rôle crucial dans la couleur et l'odeur des plantes, ainsi que dans diverses fonctions écologiques. Sur le plan écologique, les terpènes agissent comme des répulsifs contre les herbivores ou des attractifs dans les interactions entre plantes, ainsi qu'entre plantes et animaux pollinisateurs (Justicia *et al.*, 2005; Lorimer *et al.*, 1996; Langenheim, 1994).

➤ Intérêt pharmacologique des terpènes

De façon générale, les terpénoïdes jouent un rôle fondamental dans les interactions entre les organismes vivants permettant par exemple à une plante d'attirer les pollinisateurs, ou les prédateurs ou les parasitoïdes des herbivores venant l'attaquer (Gersherzou et Dudareva, 2007).

3.3. Les Composés Phénoliques

Les composés phénoliques, bien que principalement associés au règne végétal, sont également présents chez les organismes marins, les champignons, voire les animaux. Ils forment la famille la plus diversifiée sur le plan structural, allant de simples chaînes hydrocarbonées linéaires à des arrangements complexes de cycles carbonés (Degenhardt *et al.*, 2009; Kampranis *et al.*, 2007).

3.3.1. Définition

Les expressions "composés phénoliques" ou "polyphénols" sont souvent employées de façon interchangeable pour désigner tout produit issu du métabolisme secondaire des plantes. Ces composés se distinguent par la présence d'au moins un noyau aromatique portant un groupement hydroxyle libre, ou impliqué dans une autre fonction comme l'éther, l'ester ou l'hétéroside (Hennebelle *et al.*, 2004; Lugasi *et al.*, 2003).

3.3.2. Classification

Les composés phénoliques sont classifiés en fonction du nombre d'atomes de carbone présents dans leur structure de base et sont subdivisés en plusieurs catégories, parmi lesquelles figurent principalement les acides phénoliques (tels que l'acide caféique, l'acide hydroxycinnamique et l'acide chlorogénique) (figure 4), les flavonoïdes qui représentent plus de la moitié des polyphénols, les tanins et les coumarines (Stalikas, 2007; Beta *et al.*, 2005; Tapiero *et al.*, 2002; King et Young, 1999).

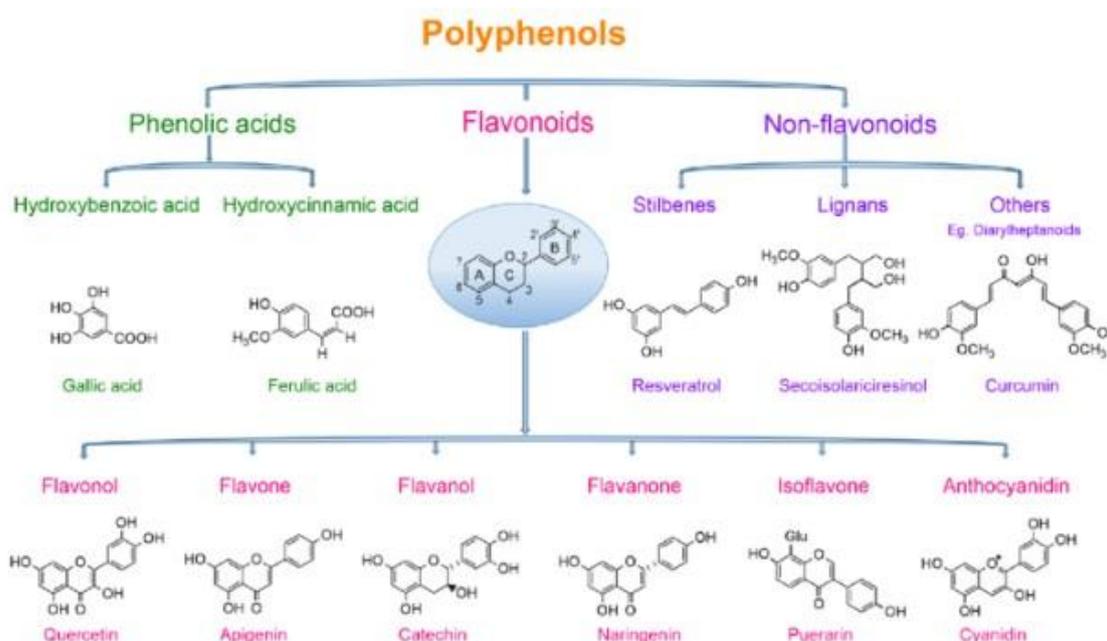


Figure 4 : Classification des polyphénols (Rambaran, 2020).

➤ Les Acides phénoliques

Les acides phénoliques se répartissent en deux grands groupes: les acides hydroxycinnamiques et les acides hydroxybenzoïques. Bien que ces deux groupes partagent la même structure de base, la diversité des composés dans cette catégorie est déterminée par le nombre et la position des groupes hydroxyle. Dans de nombreux cas, des analogues aldéhydes font également partie de cette sous-classe. Les acides hydroxycinnamiques sont généralement estérifiés, sauf dans le cas des aliments ayant subi des processus tels que la congélation, la stérilisation ou la fermentation, où des formes libres peuvent être présentes. Ils sont plus courants dans les aliments que les acides hydroxybenzoïques. Ces derniers peuvent exister sous forme libre ou estérifiée dans la nature, mais ils sont rarement présents dans les plantes destinées à la consommation humaine et sont généralement considérés comme ayant un intérêt nutritionnel moindre (Manach *et al.*, 2004; Robbins, 2003).

➤ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes (figure 5) sont des pigments responsables des teintes jaunes, oranges et rouges observées dans divers organes végétaux, notamment les fruits, les légumes, les boissons telles que le vin rouge, le thé et le café, ainsi que plusieurs plantes médicinales (Ghedira, 2005).

Ils se distinguent par la présence de deux cycles benzoïques reliés par un cycle pyrone, avec un oxygène inclus au niveau d'une pyranne (Hakkinen, 2000).

Ces composés jouent divers rôles, notamment en piégeant les radicaux libres (propriété scavenging), en prévenant l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL), en inhibant les enzymes hydrolytiques et oxydatives. De plus, ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires, contribuent à la protection contre les rayonnements ultraviolets, participent à la défense des plantes contre les microorganismes pathogènes et influent sur la fertilité des plantes ainsi que sur les interactions entre les plantes et les microorganismes (Frankel, 1999).

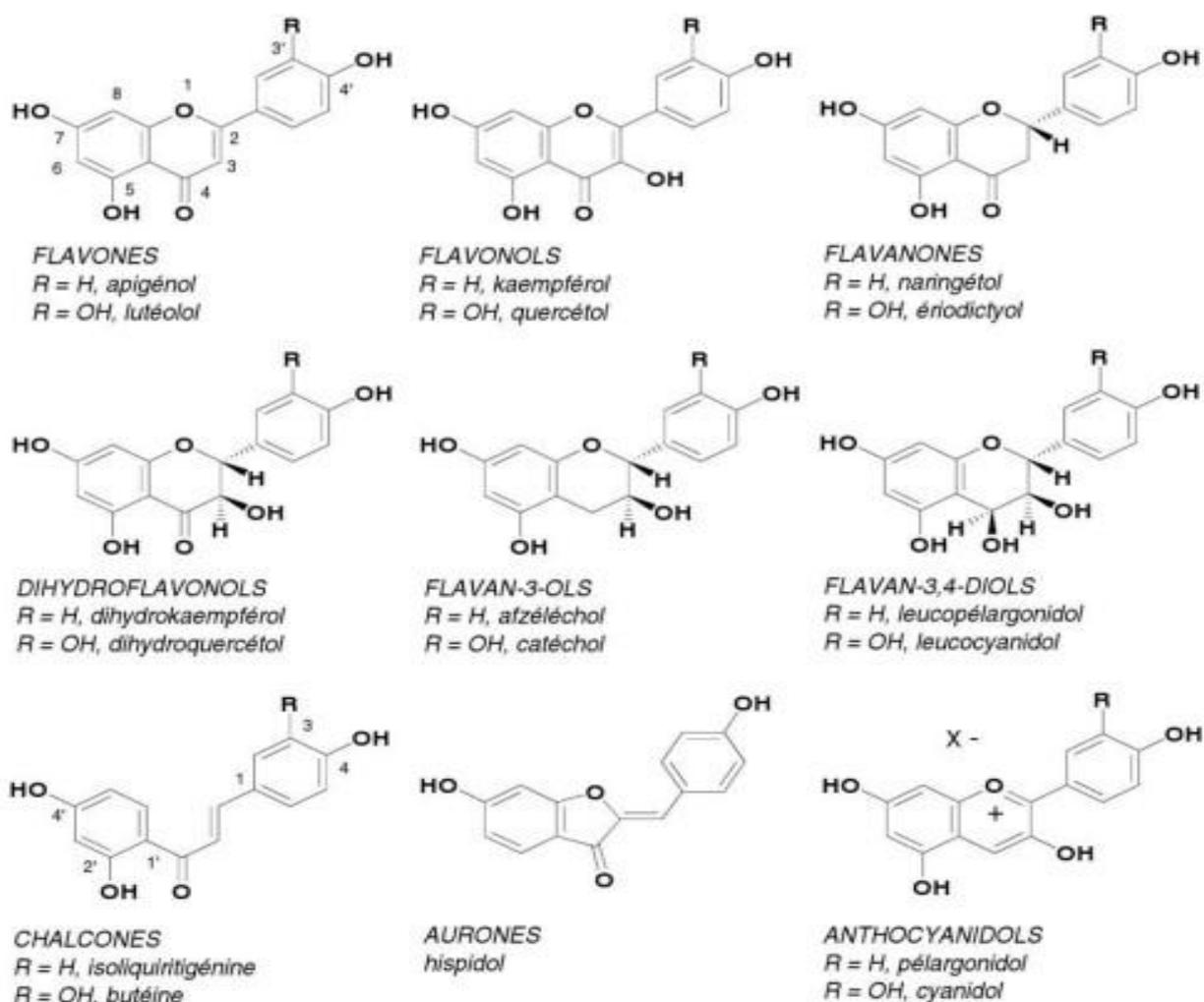


Figure 5 : Structure de différentes classes des flavonoïdes (László, 2015).

➤ Les tannins

Les tanins sont des composés de poids moléculaire élevé, classés comme le troisième groupe de polyphénols le plus important (Harborne, 1989).

Ce sont des oligomères et des polymères de flavonols qui présentent une structure amphiphile, caractérisée par une partie aromatique hydrophobe et des groupements hydroxyles hydrophiles (Ducasse, 2009; Cendre, 2010). On les trouve largement répartis dans divers organes végétaux tels que les fruits et les écorces d'arbres. Leur capacité à former des complexes insolubles avec les glucides, les protéines et les enzymes digestives réduit la digestibilité des aliments (Remesy *et al.*, 1996), Les tanins sont classés en 2 groupes :

- **Tanins hydrolysables**

Ils sont dits tannins hydrolysables parce qu'ils sont sensibles aux acides faibles qui les hydrolysent en acide gallique et acides phénoliques, Les tannins hydrolysables interviennent dans la défense des plantes contre les toxines (Holderness *et al.*, 2008). Ils sont divisés en deux groupes : gallotannins et ellagitannins (Houchine, 2020).

- **Tanins condensés**

Les tanins condensés également appelés pro-anthocyanidines et sont synthétisés par l'intermédiaire de la voie biosynthétique des flavonoïdes. Ces molécules jouent un rôle dans la défense contre les herbivores (Holderness *et al.*, 2008; Bogs *et al.*, 2005).

➤ Les lignines

Les lignines (figure 6) sont des composés phénoliques issus de la polymérisation des molécules phénylpropane. Ce sont des mélanges de trois constituants fondamentaux : les alcools hydroxy cinnamiques, coniféryliques et synapyliques (Richter, 1993).

Les lignines constituent 15 à 35 % du bois des angiospermes et des gymnospermes (Cherfi et Omani, 2016). La complexité chimique et leur structure irrégulière rendent les lignines extrêmes appropriées comme barrière physique contre les insectes et les mycètes (Muanda, 2010).

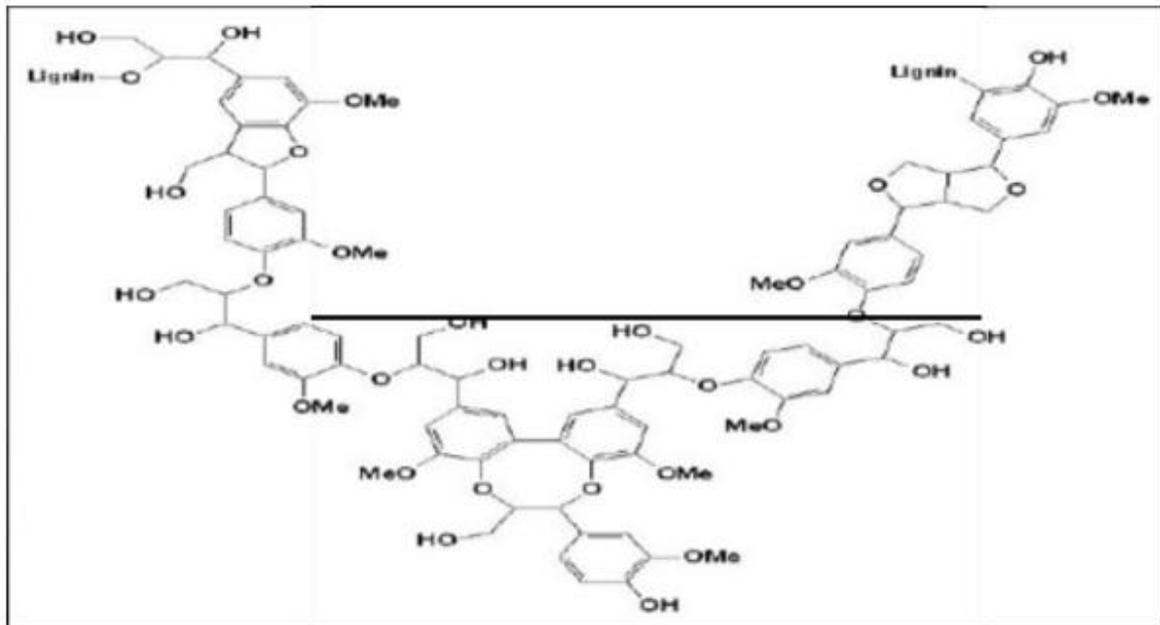


Figure 6 : Structure chimique des lignines (Wertz et al., 2015).

Partie II :
Partie Expérimentale

Chapitre 01 :

Matériel et méthodes

1. Docking moléculaire (L'amarrage)

La modélisation moléculaire est une approche scientifique multidisciplinaire utilisées dans le domaine du docking (Warren *et al.*, 2006).

Le docking est l'expression donnée aux simulations moléculaires dans les quelles différentes approches chimique, physique et biologique sont combinées pour étudier au niveau atomique les interactions entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur le plus souvent une protéine (cible enzymatique) possédant un ou plusieurs sites actifs spécifiques, et d'une petite molécule flexible (ligand), et un programme de docking (des logicielles).

Il permet la détermination des conformations les plus favorables pour la fixation du ligand à la cible pour avoir le complexe ligand-protéine le plus stable (Yang *et al.*, 2010) (figure 7).

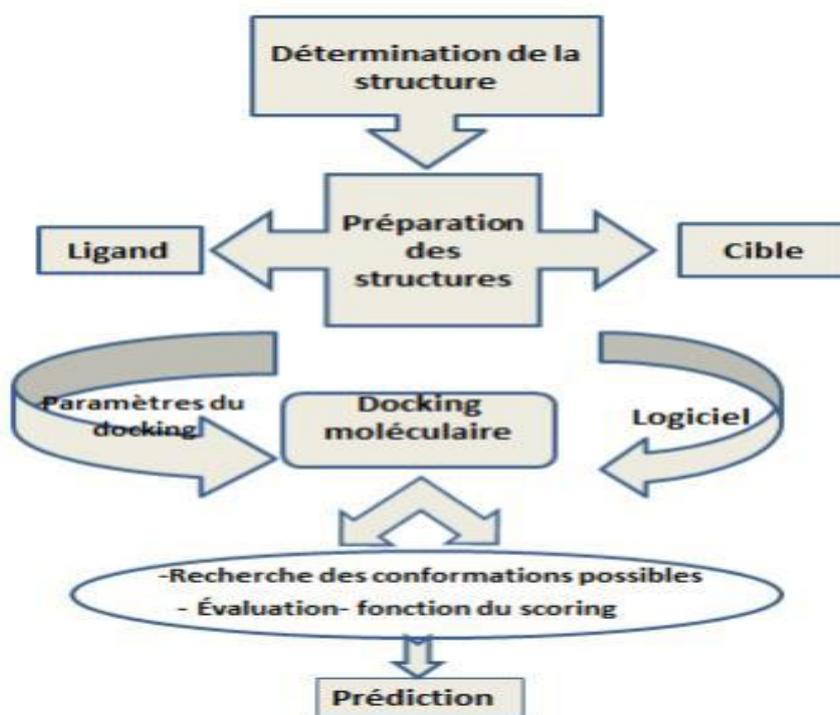


Figure 7 : Les étapes du processus de docking (Boudjedjou, 2020)

2. Matériel

2.1. Micro-ordinateur

Pour mener cette étude, nous avons utilisé des programmes installés sur un micro-ordinateur offre les capacités suivantes : une mémoire de 4 GO, sous le système d'exploitation 64 bits.

2.2. Les programmes

✓ Autodock Vina

Autodock_vina_1_1_2_win32 est un logiciel de docking moléculaire open-source. Il a été initialement créé et implémenté par le Dr. Oleg Trott dans le Laboratoire de Graphiques Moléculaires (maintenant CCSB) de l'Institut de Recherche Scripps (Hosrom, 2023).

✓ Discovery Studio 4.0 Client

Un outil de visualisation graphique pour la visualisation, le partage et l'analyse des protéines et des données de modélisation. Il a été utilisé pour générer les diagrammes 2D des interactions de chaque ligand avec la cible enzymatique KMO simplifiant l'analyse visuelle (Nehla et Sirine, 2023).

✓ MGLTools

mglttools_win32_1.5.6 a créé un fichier PDBQT de ligand et de récepteur qui a été exécuté pour une analyse d'amarrage afin de montrer l'énergie d'affinité de l'interaction ligand-récepteur (Islam *et al.*, 2017).

✓ OpenBabel-3.1.1

Un système expert en chimie principalement utilisé pour inter convertir des formats de fichiers et traduire différents types de données chimiques. Il s'agit d'un projet ouvert et collaboratif qui permet à quiconque de rechercher, analyser, convertir ou stocker des données provenant de la modélisation moléculaire, des matériaux à l'état solide, de la chimie, de la biochimie ou de domaines connexes (Hosrom, 2023).

2.3. Les banques de données

2.3.1. Protein Data Bank (PDB)

La *Protéine Data Bank* (PDB) est un répertoire mondial de dépôt d'informations sur la structure tridimensionnelle (structure 3D) de macromolécules biologiques: protéines, essentiellement et des acides nucléiques (Antoine, 2006).

2.3.2. Pubchem

Une banque de données américaine recensant des millions de composés chimiques, offrant gratuitement leurs structures et propriétés physico-chimiques. Elle a été consultée pour découvrir des molécules similaires à notre ligand (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. 02-05-2018).

2.4. Les cibles et les ligands

- **Les cibles**

- ✓ **La 5-lipoxygénase (pdb : 3O8Y)**

Un enzyme essentiellement exprimée par les leucocytes, et responsable de la synthèse des leucotriènes, principaux médiateurs lipidiques de l'inflammation (Hatmi *et al.*, 2006).

- ✓ **butyrylcholinestérase (BChE) (pdb: 4BDS)**

Une enzyme non spécifique hydrolyse les esters à base de choline, joue un rôle critique dans le maintien de la fonction cholinergique normale. L'inhibition sélective de la BChE est considérée comme une approche thérapeutique viable dans la maladie d'Alzheimer (Li *et al.*, 2021).

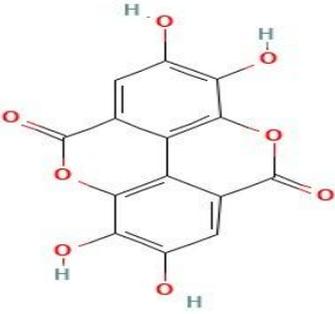
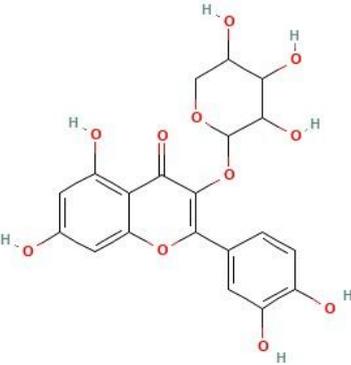
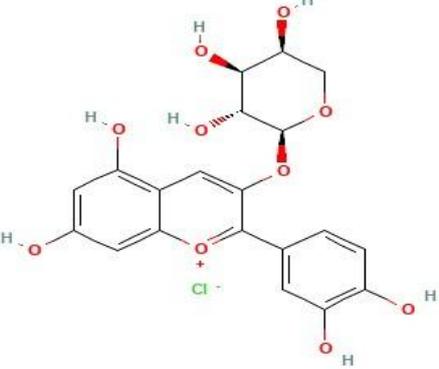
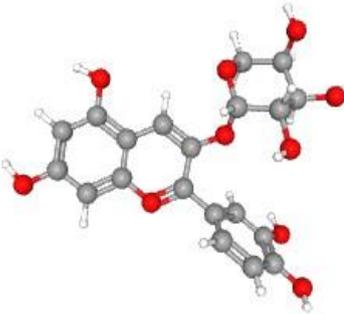
- ✓ **L'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (pdb : 1O86)**

Une enzyme joue un rôle crucial dans la fonction cardiovasculaire. Les inhibiteurs de l'ECA sont un traitement de première intention pour l'hypertension, l'insuffisance cardiaque, l'infarctus du myocarde et la néphropathie diabétique (Natesh, 2003).

- **Les ligands**

A partir de la banque de données pubchem, les structures chimiques 2D et 3D des ligands ont été obtenues.

Tableau 3 : La structure 2D et 3D de l'acide ellagique, quercetine-3-xyloside, et cyanidine-3-arabinoside.

Ligands	Structure chimique 2D	Structure 3D
L'acide ellagique $C_{14}H_6O_8$		
Quercetine-3-O-xyloside $C_{20}H_{18}O_{11}$		
Cyanidine-3-O-arabinoside $C_{20}H_{19}ClO_{10}$		

3. Méthodes

3.1. La démarche de docking

3.1.1. Préparation des protéines (les cibles)

Les structures des protéines utilisées, ont été téléchargées sous forme PDB à partir de la base de données Protéine Data Bank (<http://www.pdb.org>) (figure 8).



RCSB PDB Deposit Search Visualize Analyze Download Learn About Documentation Careers COVID-19

Return Structures grouped by No Grouping Include Computed Structure Models (CSM)

Search Summary This query matches 1 Structure.

Refinements experimental (1)

Structure Determination Methodology

Scientific Name of Source Organism Homo sapiens (1)

Taxonomy Eukaryota (1)

Experimental Method X-RAY DIFFRACTION (1)

1 to 1 of 1 Structure Page 1 of 1 25 Sort by

4BDS
Human butyrylcholinesterase in complex with tacrine
Nachon, F., Carletti, E., Ronco, C., Trovaslet, M., Nicolet, Y., Jean, L., R (2013) Biochem J **453**: 393

Released 2013-05-29
Method X-RAY DIFFRACTION 2.1 Å
Organisms Homo sapiens
Macromolecule CHOLINESTERASE (protein)
Unique branched monosaccharides FUL, NAG

Explore in 3D

Figure 8 : Structure 3D de la butyrylcholinestérase « Protein Data Bank ».

Les molécules d'eau et les ligands ont été éliminés pour obtenir un modèle simplifié de la protéine, et les atomes d'hydrogène ont été ajoutés en utilisant le logiciel Discovery Studio (figure 9). Ensuite, les structures nettoyées ont été enregistrées au format PDBQT par le logiciel Auto Dock Tools.

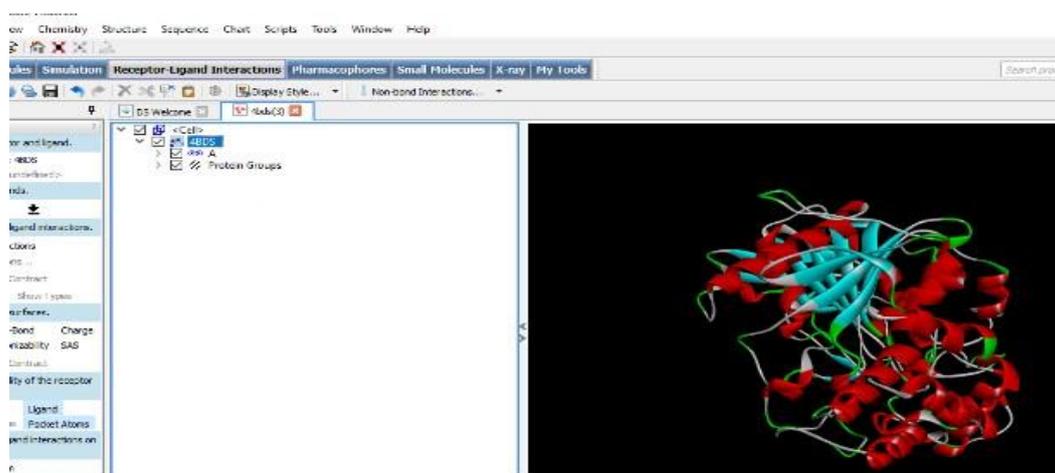


Figure 9 : La cible après le nettoyage.

3.1.2. Préparation des ligands

Les ligands ont été téléchargés via la chimio-thèque PubChem, pour s'assurer des résultats fiables et reproductibles (figure 10), puis ont été convertis du format SDF en PDB en utilisant le logiciel Open Babel (figure 11), et en PDBQT via Auto Dock Tools (figure 12).

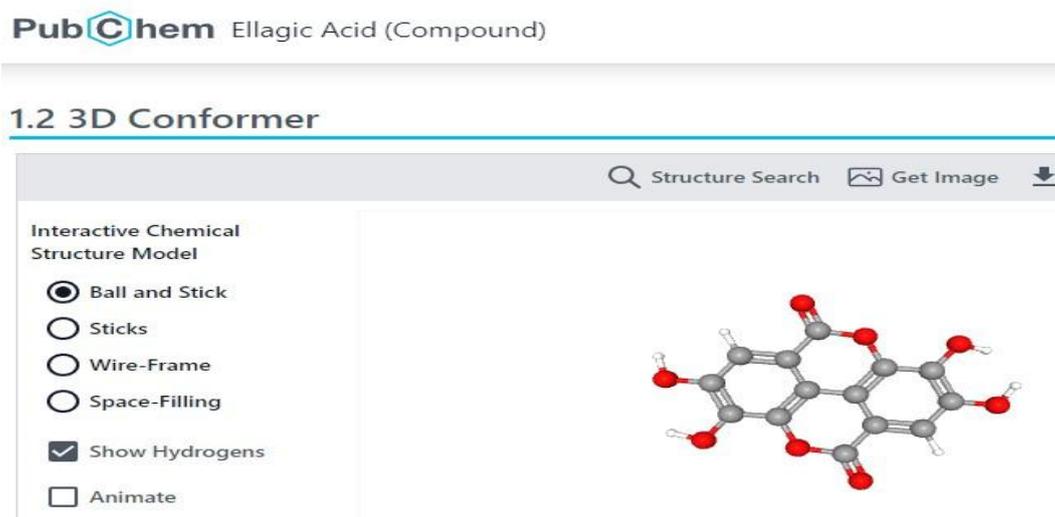


Figure 10 : L'acide ellagique dans la chimio-thèque Pubchem.

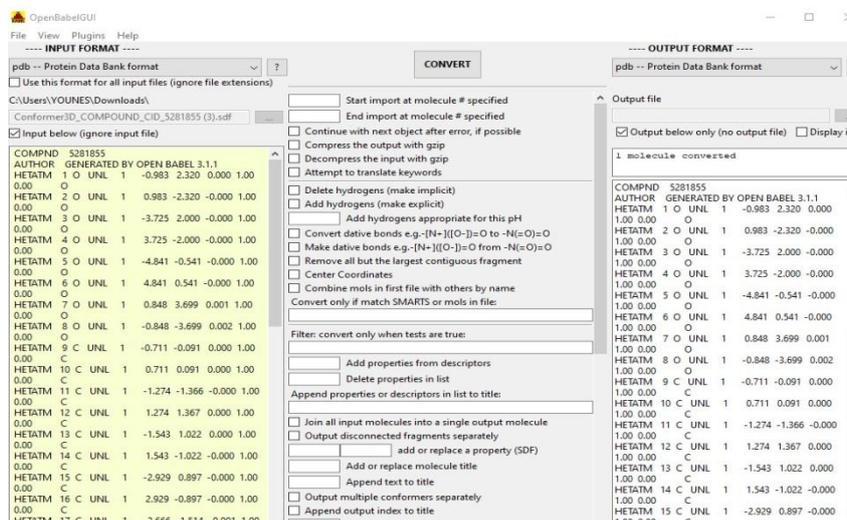


Figure 11 : Le ligand sous format pdb.

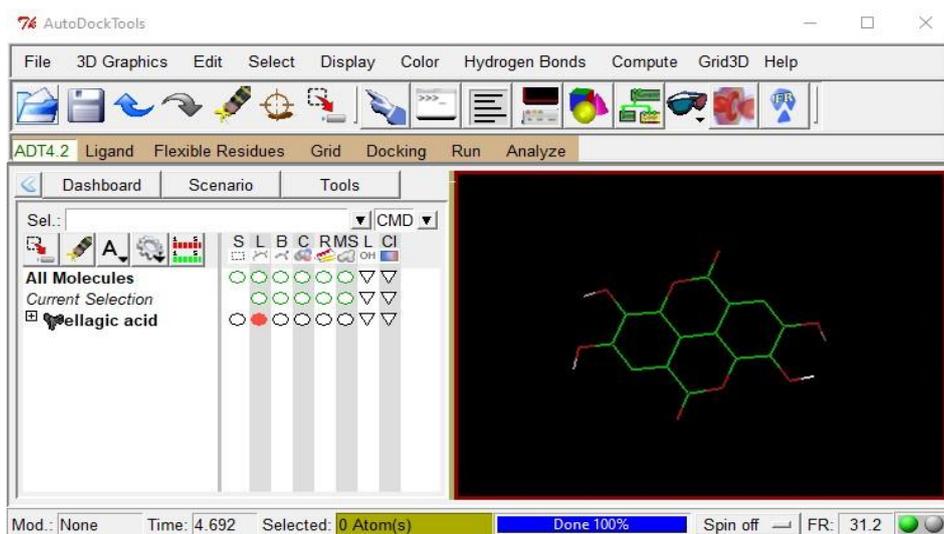


Figure 12 : Le ligand sous format pdbqt.

3.1.3. Création du fichier conf

Les fichiers de configuration décrits dans la figure 13, qui représentent les coordonnées du centre de la boîte de grille de docking et les dimensions de cette boîte (les dimensions du site actif) pour chaque cible, ainsi que les informations structurales des ligands, ont été créés (tableau 04). Ces informations permettent d'orienter de manière appropriée les ligands potentiels dans l'espace autour des sites actifs des protéines cibles.

Tableau 4 : Les centres (x y z) et les dimensions du site actif de chaque cible.

Code PDB	Centres X Y Z	Dimension du Grid box (Å)
308Y	X= -10	50
	Y= 75	70
	Z= 22	80
4BDS	X= 139	34
	Y= 119	26
	Z= 41	24
1086	X= 40	25
	Y= 40	25
	Z= 45	25

```

conf - Bloc-notes
Fichier Edition Format Affichage Aide
receptor = 4bds.pdbqt
ligand = elg.pdbqt

center_x = 139
center_y = 119
center_z = 41

size_x = 34
size_y = 26
size_z = 24

seed = 2013

conf - Bloc-notes
Fichier Edition Format Affichage Aide
receptor = 3o8y.pdbqt
ligand = c3a.pdbqt

center_x = -10
center_y = 75
center_z = -22

size_x = 50
size_y = 70
size_z = 80

seed = 2013

conf - Bloc-notes
Fichier Edition Format Affichage Aide
receptor = 1o86.pdbqt
ligand = elg.pdbqt

center_x = 40
center_y = 40
center_z = 45

size_x = 25
size_y = 25
size_z = 25

seed = 2013

```

Figure 13 : Les fichiers « conf » de la cible 4bds, 3o8y, et 1o86.

3.1.4. Lancement de docking

L'invite de commandes a été ouverte pour exécuter le calcul (figure 14), qui permet de fournir des informations sur les distances entre les atomes du ligand et ceux des résidus du site actif de la protéine. Ces distances sont cruciales pour déterminer la qualité de l'interaction, ainsi que les énergies de liaison ou les scores qui indiquent la force de l'interaction entre le ligand et la protéine.

```

Microsoft Windows [version 10.0.19045.4170]
(c) Microsoft Corporation. Tous droits réservés.

C:\Users\YOUNES>cd C:\Users\YOUNES\Downloads\5hq3

C:\Users\YOUNES\Downloads\5hq3>"C:\Program Files\The Scripps Research Institute\Vina\vina.exe" --config conf.txt --log log.txt
#####
# If you used AutoDock Vina in your work, please cite: #
# #
# O. Trott, A. J. Olson, #
# AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking #
# with a new scoring function, efficient optimization and #
# multithreading, Journal of Computational Chemistry 31 (2010) #
# 455-461 #
# #
# DOI 10.1002/jcc.21334 #
# #
# Please see http://vina.scripps.edu for more information. #
#####
Output will be elg_out.pdbqt
Detected 2 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ...
0% 10 20 30 40 50 60 70 80 90 100%
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

```

Figure 14 : Lancement de docking.

Chapitre 02 :

Résultats et discussion

L'interprétation des résultats a été effectuée par le programme Discovery Studio, le tableau 05 regroupe les différentes liaisons et l'affinité que nous avons obtenue pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA).

Premièrement avec l'acide ellagique, les interactions sont principalement de nature hydrogènes et hydrophobes, deux liaisons hydrogènes avec les acides aminés la Gln 281 et la Lys 511 de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, ce type de liaison intervient lorsqu'un atome d'hydrogène est lié à un atome électronégatif (le donneur) est attiré par un autre atome électronégatif (l'accepteur) (Akriche et Reguig, 2015), et une liaison hydrophobe Pi-Pi Shaped avec l'acide aminé His 383 de cette enzyme a été établie aussi, les résultats sont représentés dans la figure 15.

L'acide ellagique (EA) est un composé polyphénolique bioactif présent naturellement en tant que métabolite secondaire dans de nombreux taxons végétaux, possède des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antimutagènes et antiprolifératives (Sharifi-Rad *et al.*, 2022), forme un complexe stable avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec une énergie de -8,6 kcal/mol. Pour rappel, les scores d'affinité les plus négatifs indiquent une plus forte interaction entre le ligand et la protéine. Un résultat assez proche de celle d'Oso *et al.* (2021), qui ont montré que l'acide ellagique s'est avéré avoir le meilleur score d'amarrage pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine.

Deuxièmement avec la quercétine 3-O-xyloside qui se lie à la dihydrofolate réductase (DHFR) enzyme clé pour la biosynthèse de l'ADN, de l'ARN et des acides aminés, et possède un potentiel en tant que médicament anticancéreux (Han *et al.*, 2014), forme un complexe stable avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec une énergie de -8,9 kcal/mol, et crée une interaction hydrophobe Pi-Alkyl avec l'acide aminé l'His 353 et une liaison carbone-hydrogène bond avec la Glu 411 de cette enzyme (figure 16). Des études montrent que l'utilisation de la supplémentation en quercétine est particulièrement fructueuse chez les personnes souffrant d'une maladie qui est associée aux deux processus, tels que l'hypertension (Boots *et al.*, 2008), qui est un facteur de risque d'accident vasculaire cérébral et peut également contribuer au développement de troubles cognitifs vasculaires (VCI) et de démence vasculaire (VAD) (Amenta *et al.*, 2002).

Enfin la cyanidine-3-O-arabinoside forme aussi un complexe stable avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec une énergie de -8,8 kcal/mol, et crée des interactions hydrophobes avec les acides aminés l'His 383, l' His 353 et Tyr 553 (figure 17). La réaction à la cyanidine pour les flavonoïdes a été rapportée qu'elle inhibe l'activité de certaines enzymes telles que l'arginase et l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En effet l'inhibition de l'activité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine empêche la formation de l'angiotensine donc elle empêche l'hypertension (Haïdara *et al.*, 2021).

Tableau 5 : les différentes liaisons et l'affinité de l'enzyme de conversion de l'angiotensine avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinoside et l'acide ellagique.

Les ligands	Acides aminés du site actif	Nom de liaison	Interaction	L'affinité
La quercétine 3-O-xyloside	Glu 411	Carbone H-bond	Hydrogène	-8,9 kcal/mol
	His 353	Pi-Alkyl	Hydrophobe	
La cyanidine-3-O-arabinoside	His 353 His 383 Tyr 523	Pi-Alkyl	Hydrophobe	-8,8 kcal/mol
L'acide ellagique (EA)	Gln 281 Lys 511	Liaisons hydrogène conventionnelles : H-Bond	Hydrogène	-8,6 kcal/mol
	His 383	Pi-Pi Shaped	Hydrophobe	

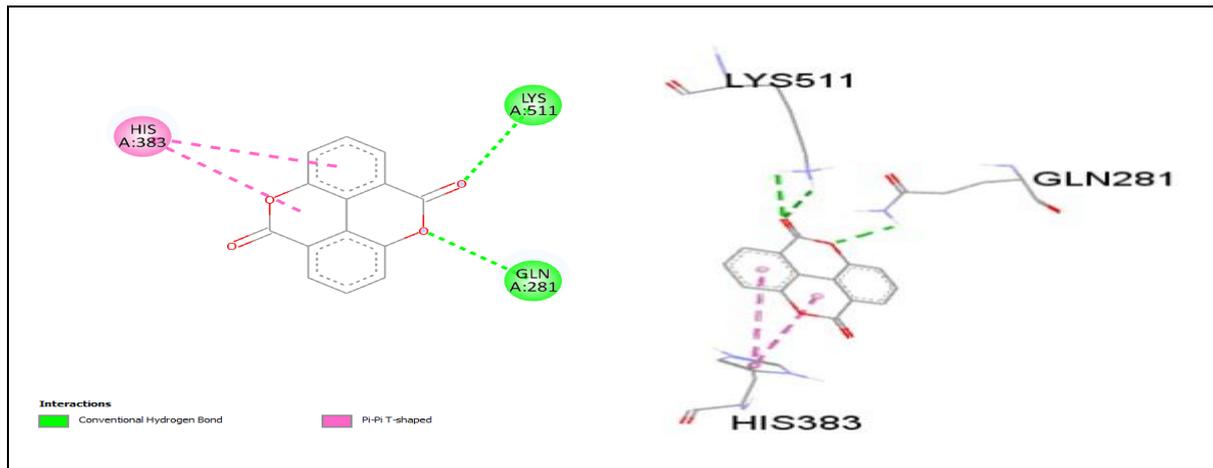


Figure 15 : Structure 2D, 3D de complexe « 1086-L'acide ellagique ».

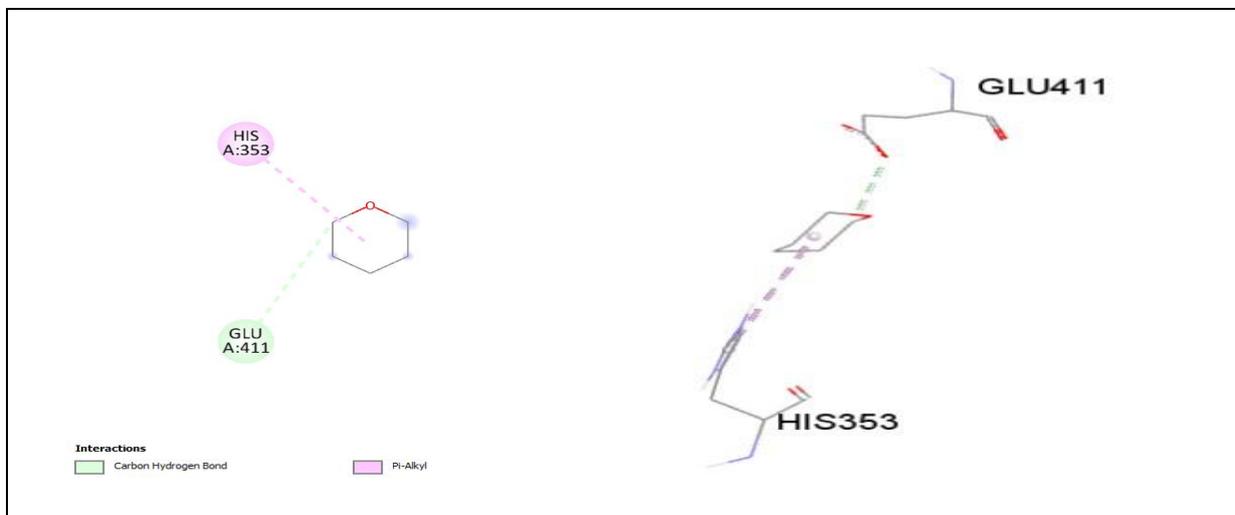


Figure 16 : Structure 2D, 3D de complexe « 1086- la quercétine 3-O-xyloside ».

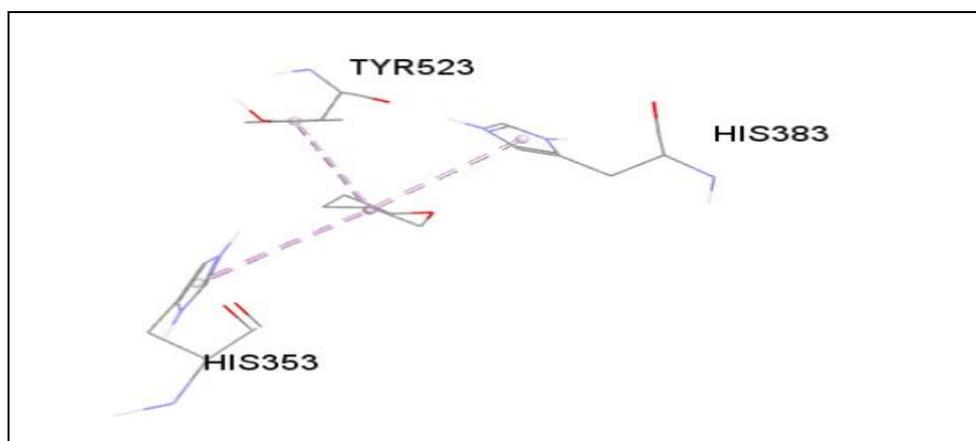


Figure 17 : Structure 3D de complexe « 1086- la cyanidine-3-O-arabinoside ».

Trois types de liaisons ont été observées pour la 5-lipoxygénase avec l'acide ellagique, l'Arg 457 forme une liaison hydrogène, la Val 243 crée une interaction hydrophobe Pi-Sigma / Pi-Alkyl qui se produise sur des distances plus élevées que les liaisons hydrogène, la liaison hydrophobe joue un rôle important dans la conception médicamenteuse afin que la molécule soit soluble dans le milieu sanguin (Shinada, 2019; Akriche et Reguig, 2015). Et enfin des interactions électrostatiques, acide aminé l'Arg 370 forme une interaction Pi-Cation avec l'acide ellagique (figure 18) qui crée aussi un complexe stable avec la 5-lipoxygénase avec une énergie de -8 kcal/mol (tableau 6). Des interactions électrostatiques sont des liaisons ioniques faibles résultant de l'interaction entre dipôles de charges opposées et conduisant à la création d'une force attractive (Khodja, 2020),

D'après les résultats présentés dans le tableau 6 et la figure 19, la quercétine 3-O-xyloside forme des liaisons hydrogènes avec l'Ala 388 et l'His 624 et des liaisons hydrophobes Pi-Sigma, Pi-Pi T-shaped et Pi-Alkyl avec l'Ala 388, la Phe 393 et l'Arg 101 de la 5-lipoxygénase. Cette affinité est la meilleure du point de vu énergétique (-8,9 kcal/mol).

Nos résultats sont similaires avec ceux obtenus par Vyshnevskaya *et al.* (2022) sur l'effet de la quercétine et l'acide ellagique sur l'enzyme la 5-lipoxygénase. Les résultats ont montré que la quercétine présente une meilleure affinité sur LOX-5 par rapport l'acide ellagique qui révèle un effet inhibiteur modéré sur la même enzyme. Les substances biologiquement actives comme la quercétine et l'acide ellagique montrent des effets anti-inflammatoires intéressants.

Selon une étude *in vitro* effectuée par Ghedira (2005), la quercétine est capable de bloquer l'action des lipoxygénase à des concentrations relativement élevées. A faibles concentrations, c'est la lipoxygénase qui est inhibée préférentiellement.

La cyanidine-3-O-arabinoside qui a été isolé à partir d'aronien noire par chromatographie liquide haute performance (Chen *et al.*, 2023), crée un complexe avec la 5 lipoxygénase avec une énergie de -7,9 kcal/mol et des liaisons hydrogènes avec les acides aminés His 130 et Lys 133 et une liaison hydrophobe Pi-Alkyl avec la Val 110 (figure 20). Les proanthocyanidines pourraient également contribuer à son potentiel global de l'inhibition de 5-LOX (Gonçalves et Romano, 2017).

Tableau 6 : les différentes liaisons et l’affinité de la 5-lipoxygénase avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinoside et l'acide ellagique.

Les ligands	Acides aminés du site actif	Nom de liaison	Interaction	L’affinité
La quercétine 3-O-xyloside	Ala 388 His 624	H-Bond Carbone H-bond	Hydrogène	-8,9 kcal/mol
	Ala 388 Phe 393 Arg 101	Pi-Sigma Pi-Pi T-shaped Pi-Alkyl	Hydrophobe	
La cyanidine-3-O-arabinoside	Lys 133 His 130	H-Bond Carbone H-bond	Hydrogène	-7,9 kcal/mol
	Val 110	Pi-Alkyl	Hydrophobe	
L'acide ellagique (EA)	Arg 457	Carbone H-bond	Hydrogène	-8 kcal/mol
	Val 243	Pi-Sigma / Pi-Alkyl	Hydrophobe	
	Arg 370	Pi-Cation	Electrostatique	

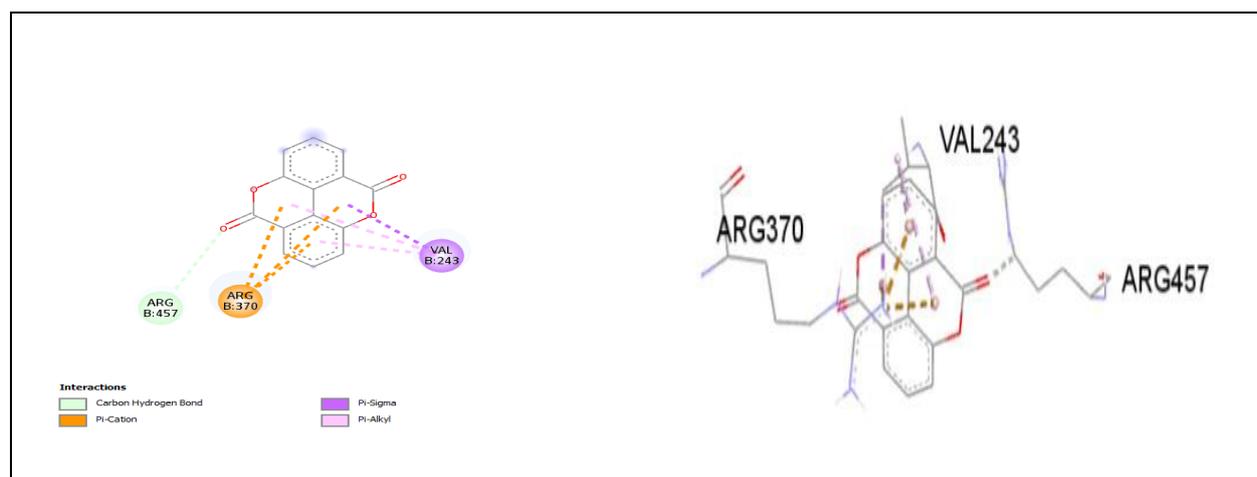


Figure 18 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX-L'acide ellagique ».

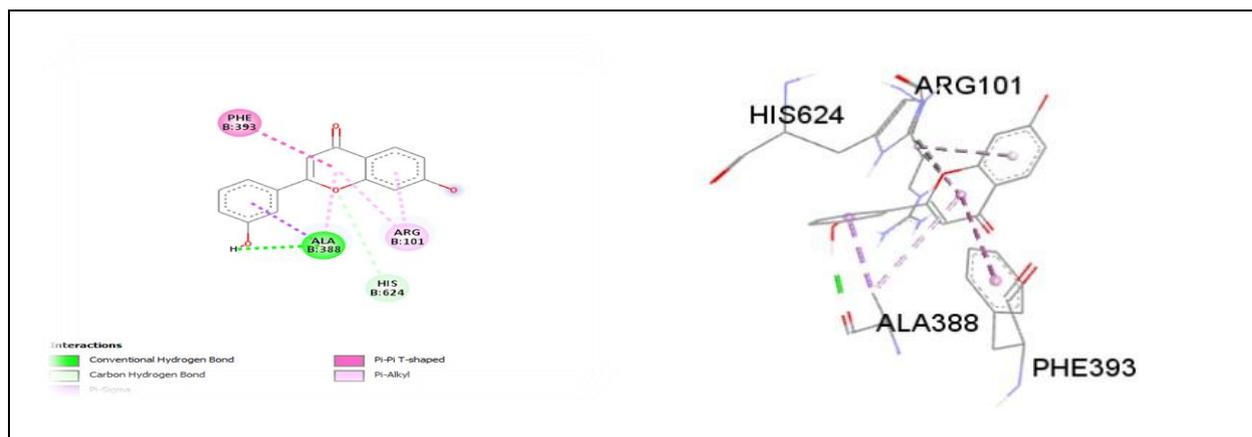


Figure 19 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX- la quercétine 3-O-xyloside ».

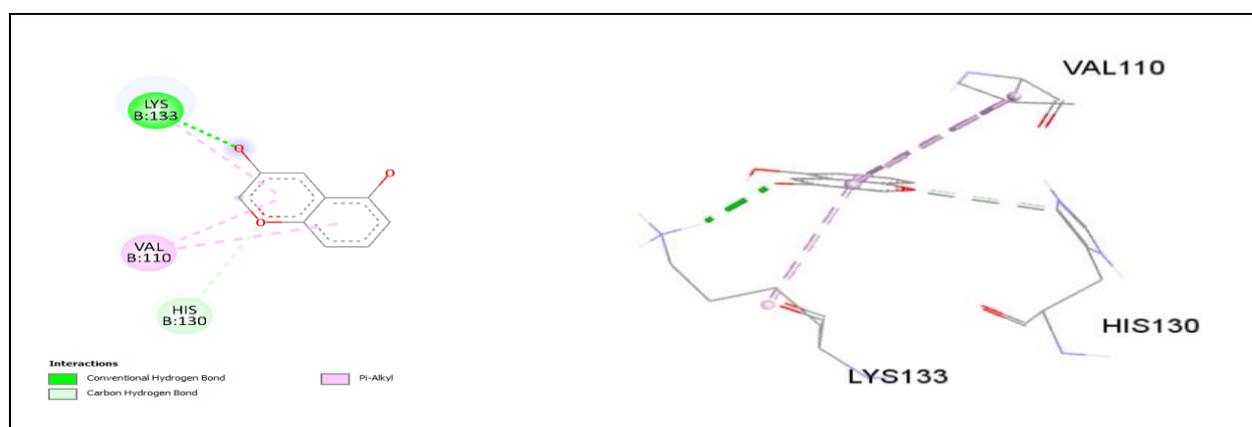


Figure 20 : Structure 2D, 3D de complexe « 5-LOX- La cyanidine-3-O-arabinoside ».

L'analyse de docking de l'acide ellagique avec la butyrylcholinestérase permet d'examiner comment cette molécule se positionne dans le site actif de l'enzyme. Ainsi la détermination des résidus Gly 116 et Trp 82 du site actif formant des interactions hydrogène (Carbone-Hydrogène bond) et une interaction hydrophobe Pi-Pi Stacked successivement avec cet inhibiteur (figure 21), qui crée le complexe le plus stable avec la BChE avec une énergie de -10,2 kcal/mol (tableau 7). Ces résultats sont très proches à ceux obtenus dans les deux études d'Ojo *et al.* (2022) et Oh *et al.* (2021), ils ont montré que l'acide ellagique présente une plus grande affinité avec l'enzyme BChE.

La quercétine 3-O-xyloside forme des interactions hydrophobes Pi-Alkyl avec la Phe 329 et le Trp 231 (figure 22), et un complexe stable avec la butyrylcholinestérase avec une énergie de -9,4 kcal/mol (tableau 7). Ademosun *et al.* (2016) ont montré que l'inhibition des activités enzymatiques AChE et BChE a été largement établie comme traitement de première intention des symptômes de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer. Leurs résultats de recherche révélés que les composés flavonoïdes inhibaient l'activité de la BChE de manière dépendante de la concentration, la quercétine présente une capacité inhibitrice plus élevée, à cause des propriétés anti-oxydantes des flavonoïdes, et une plus forte inhibition des enzymes clés liées aux maladies neurodégénératives. Aussi Sontadsakul *et al.* (2012) ont montré que l'inhibiteur de la butyrylcholinestérase le plus puissant est la quercétine.

La cyanidine-3-O-arabinsoside forme une interaction hydrophobe Pi-Alkyl avec la Phe 329 (figure 23), et un complexe stable avec la butyrylcholinestérase avec une énergie de -9,8 kcal/mol (tableau 7). Les chercheurs ont découvert que les extraits riches en flavonol (quercétine), en anthocyanidines (cyanidine), et en cyanidine 3-O-galactoside, contiennent une forte activité inhibitrice contre l'AChE et la BChE et ont fourni des propriétés anti-Alzheimer (Sritalahareuthai *et al.*, 2020). L'Alzheimer est une maladie neurodégénérative actuellement incurable qui affecte le tissu cérébral, entraînant une perte graduelle et irréversible des fonctions mentales, notamment la mémoire (Sadeddine et Hakimi, 2022). De plus, il existe d'autres études qui ont prouvé les activités inhibitrices contre l'AChE et la BChE, qui sont non seulement riches en anthocyanes, mais aussi en cyanidine. Ce dernier a une activité inhibitrice plus élevée sur la l'AChE et la BChE (Strugała-Danak *et al.*, 2023).

Tableau 7 : les différentes liaisons et l'affinité de la butyrylcholinestérase avec la quercétine 3-O-xyloside, la cyanidine-3-O-arabinsoside et l'acide éllagique.

Les ligands	Acides aminés du site actif	Nom de liaison	Interaction	L'affinité
La quercétine 3-O-xyloside	Phe 329 Trp 231	Pi-Alkyl	Hydrophobe	-9,4 kcal/mol
La cyanidine-3-O-arabinsoside	Phe 329	Pi-Alkyl	Hydrophobe	-9,8 kcal/mol
L'acide ellagique (EA)	Gly 116	Carbone-Hydrogen bond	Hydrogène	-10,2 kcal/mol
	Trp 82	Pi-Pi Stacked	Hydrophobe	

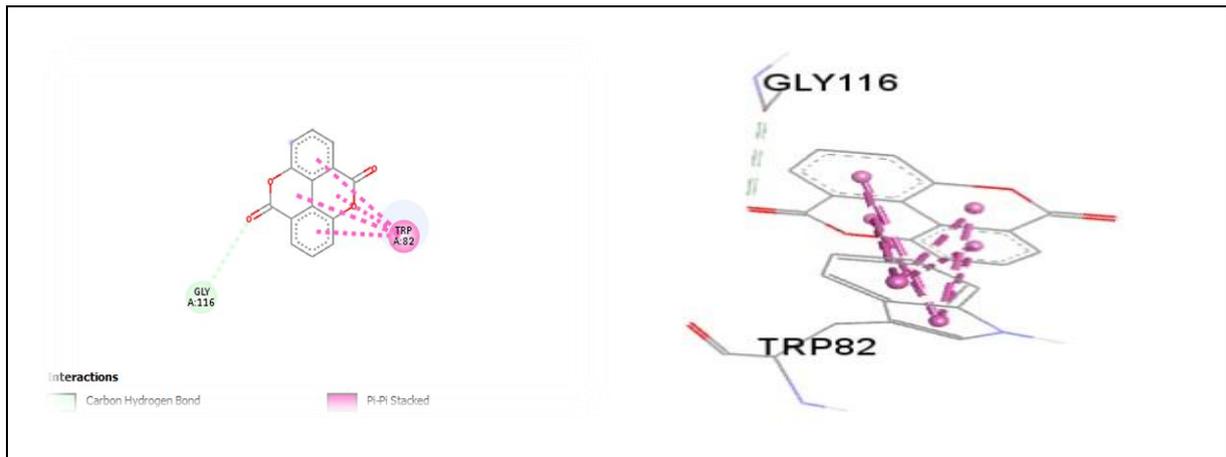


Figure 21 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS-L'acide ellagique ».

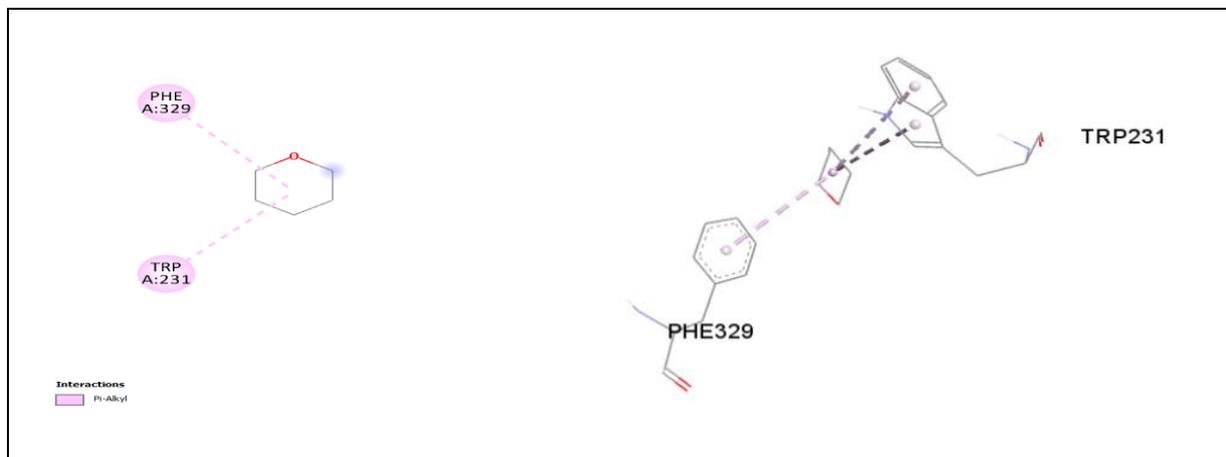


Figure 22 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS- la quercétine 3-O-xyloside ».

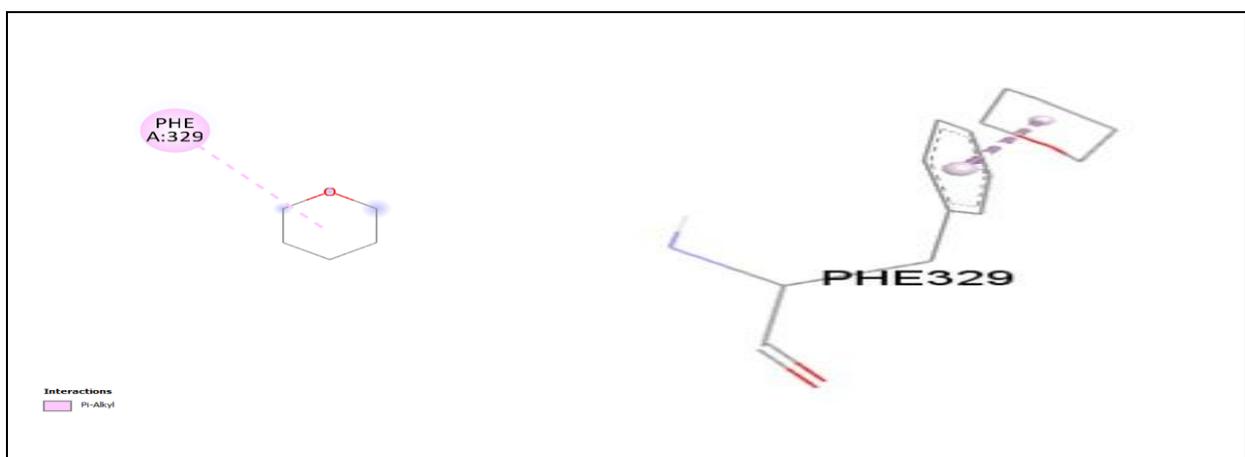


Figure 23 : Structure 2D, 3D de complexe « 4BDS- La cyanidine-3-O-arabinoside ».

Conclusion générale

Cette étude *in silico* a permis d'explorer le potentiel thérapeutique de trois composés phénoliques majeurs de l'*Arbutus unedo*, à savoir l'acide ellagique, la quercétine 3-O-xyloside et la cyanidine-3-O-arabinoside. Les résultats obtenus ont mis en évidence des interactions prometteuses entre ces molécules et diverses cibles biologiques impliquées dans divers pathologies.

La quercétine 3-O-xyloside, l'acide ellagique et la cyanidine-3-O-arabinoside ont démontrent une forte affinité pour la butyrylcholinestérase (BChE) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA). Ces interactions suggèrent un potentiel inhibiteur de ces ligands sur ces enzymes, ce qui pourrait contribuer à des effets bénéfiques dans le traitement de la maladie d'Alzheimer et l'hypertension.

La quercétine 3-O-xyloside a présenté aussi des interactions favorables avec la 5-lipoxygénase. Ces résultats soulignent leur potentiel en tant qu'agents thérapeutiques prometteurs dans la lutte contre l'inflammation.

Cependant, il est important de noter que ces résultats *in silico* doivent être validés par des études complémentaires *in vitro* et *in vivo* ou des études complémentaires de dynamique moléculaire et de relations structure-activité pour confirmer les activités biologiques prédites de cette plante et explorer plus en détail les mécanismes d'action impliqués.

En conclusion, cette étude a permis de mettre en lumière le potentiel pharmacologique de l'*Arbutus unedo* et de ses composés phénoliques. Elle ouvre la voie à de nouvelles investigations approfondies visant à valoriser cette ressource naturelle précieuse et à développer de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes, basées sur les principes actifs de cette plante médicinale ancestrale.

Références Bibliographiques

- Aafi, A., Taleb, M. S., & Fechtal, M. (2002). Espèces remarquables de la flore du Maroc. *MCEF, Rabat, Maroc*.
- Ademosun, A. O., Oboh, G., Bello, F., & Ayeni, P. O. (2016). Antioxidative properties and effect of quercetin and its glycosylated form (Rutin) on acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase activities. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21(4), NP11-NP17.
- Akriche, S., & Reguig, I. (2015). Interactions Ligands-Protéine (Mémoire de master d'université: Génétique Moléculaire). Université de Frères Mentouri Constantine-1. Algérie.
- Alarcão-E-Silva, M. L. C. M. M., Leitão, A. E. B., Azinheira, H. G., & Leitão, M. C. A. (2001). The Arbutus Berry: Studies on its color and chemical characteristics at two mature stages. *Journal of Food Composition and Analysis*, 14(1), 27-35.
- Amenta, F., Mignini, F., Rabbia, F., Tomassoni, D., & Veglio, F. (2002). Protective effect of anti-hypertensive treatment on cognitive function in essential hypertension: analysis of published clinical data. *Journal of the Neurological Sciences*, 203, 147-151.
- Berenbaum, M. R. (1995). The chemistry of defense: theory and practice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 92(1), 2-8.
- Beta, T., Nam, S., Dexter, J. E., & Sapiststein, H. D. (2005). Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and roller-milled fractions. *Cereal chemistry*, 82(4), 390-393.
- Bogs, J., Downey, M. O., Harvey, J. S., Ashton, A. R., Tanner, G. J., & Robinson, S. P. (2005). Proanthocyanidin synthesis and expression of genes encoding leucoanthocyanidin reductase and anthocyanidin reductase in developing grape berries and grapevine leaves. *Plant physiology*, 139(2), 652-663.
- Boots, A. W., Haenen, G. R., & Bast, A. (2008). Health effects of quercetin: from antioxidant to nutraceutical. *European journal of pharmacology*, 585(2-3), 325-337.
- Bouchelta, A., Boughdad, A., & Blenzar, A. (2005). Effets biocides des alcaloïdes, des saponines et des flavonoïdes extraits de *Capsicum frutescens* L.(Solanaceae) sur *Bemisia tabaci* (Gennadius)(Homoptera: Aleyrodidae). *BASE*.
- Boudjedjou, L. (2020). Etude de la composition chimique et des activités biologiques des huiles essentielles de quelques espèces endémiques.
- Boullard, B. (2001). Medicinal plants of the world: beliefs and facts. Medicinal plants of the world: beliefs and facts.

- Cendres, A. (2010). *Procédé novateur d'extraction de jus de fruits par micro-onde: viabilité de fabrication et qualité nutritionnelle des jus* (Doctoral dissertation, Université d'Avignon).
- Chen, Y., Zhao, J., Li, H. H., Qian, W., Zhou, B. Y., & Yang, C. Q. (2023). Pharmacokinetics of cyanidine-3-O-galactoside and cyanidine-3-O-arabinoside after intravenous administration in rats. *Journal of Asian Natural Products Research*, 1-12.
- Chenillot, O. (2000). *CRP, haptoglobine, orosomucoïde: variations biologiques et valeurs de références, relation entre CRP et risque cardiovasculaire* (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Cherfi, K., & Omani, S. (2016). *Extraction et dosage des polyphénols totaux du Pistacia lentiscus L. et évaluation de leur activité antibactérienne vis-à-vis de Staphylococcus aureus et de Escherichia coli* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Choucha, S., & Chabani, D. (2016). *Contribution à l'étude de la répartition et la variabilité des polyphénols en fonction de l'âge des différents organes chez l'arbousier (Arbutus unedo) dans la forêt d'Ait Ghobri (wilaya de Tizi-Ouzou)* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Cicolella, A. (2008). Les composés organiques volatils (COV): définition, classification et propriétés. *Revue des maladies respiratoires*, 25(2), 155-163.
- Crampon, K. (2023). *Docking et Deep Learning: affinement de méthodologies in silico pour le développement de stratégies thérapeutiques innovantes* (Doctoral dissertation, Reims).
- Croteau, R., Kutchan, T. M., & Lewis, N. G. (2000). Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and molecular biology of plants*, 24, 1250-1319.
- Dadou, T., & Bouhebel, A. (2023). *Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la tryptophane 2,3 dioxygénase pour le traitement des troubles neurologique* (Mémoire de master d'université: Biochimie Appliquée). Université de Frères Mentouri Constantine-1. Algérie.
- de Mejía, E. G., Song, Y. S., Heck, C. I., & Ramírez-Mares, M. (2010). Yerba mate tea (*Ilex paraguariensis*): Phenolics, antioxidant capacity and in vitro inhibition of colon cancer cell proliferation. *Journal of Functional Foods*, 2(1), 23-34.
- Degenhardt, J., Köllner, T. G., & Gershenzon, J. (2009). Monoterpene and sesquiterpene synthases and the origin of terpene skeletal diversity in plants. *Phytochemistry*, 70(15-16), 1621-1637.

- Dib, M. E. A. (2008). *Contribution à l'étude de l'activité antimicrobienne de quelques polyphénols présents dans l'Arbutus unedo* (Doctoral dissertation, Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaïd. Faculté des Science).
- Dib, M. E. A., Allali, H., Bendiabdellah, A., Meliani, N., & Tabti, B. (2013). Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Arbutus unedo* L. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(4), 381-385.
- Ducasse, M. A. (2009). Impact des enzymes de macération sur la composition en polysaccharides et en polyphénols des vins rouges—étude de l'évolution de ces composés en solution modèle vin (Doctoral dissertation, Université Montpellier II-Sciences et Techniques du Languedoc).
- El Haouari, M., López, J. J., Mekhfi, H., Rosado, J. A., & Salido, G. M. (2007). Antiaggregant effects of *Arbutus unedo* extracts in human platelets. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(2), 325-331.
- Fares, H., & Jouini, K. (2022). *Etude Bio-informatique de la Relation Structure–Activité des Composants Actifs des Plantes Médicinales et de leurs Actions Biologiques* (Doctoral dissertation, Université Larbi Tébessi-Tébessa).
- Fatima, K. H. O. L. K. H. A. L. (2014). *Etude Phytochimique et Activité Antioxydante des extraits des composés phénoliques de Thymus ciliatus ssp coloratus et ssp euciliatus* (Doctoral dissertation).
- Ferreira, S., Santos, J., Duarte, A., Duarte, A. P., Queiroz, J. A., & Domingues, F. C. (2012). Screening of antimicrobial activity of *Cistus ladanifer* and *Arbutus unedo* extracts. *Natural product research*, 26(16), 1558-1560.
- Fortuné, A. (2006). *Techniques de Modélisation Moléculaire appliquées à l'Etude et à l'Optimisation de Molécules Immunogènes et de Modulateurs de la Chimiorésistance* (Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I).
- Frankel, E. N. (1999). Food antioxidants and phytochemicals: present and future perspectives. *Lipid/Fett*, 101(12), 450-455.
- Gershenzon, J., & Dudareva, N. (2007). The function of terpene natural products in the natural world. *Nature chemical biology*, 3(7), 408-414.
- Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.

- Goldenzweig, A., Goldsmith, M., Hill, S. E., Gertman, O., Laurino, P., Ashani, Y., ...& Fleishman, S. J. (2016). Automated structure-and sequence-based design of proteins for high bacterial expression and stability. *Molecular cell*, 63(2), 337-346.
- Gonçalves, S., & Romano, A. (2017). Inhibitory properties of phenolic compounds against enzymes linked with human diseases. *Phenolic compounds-biological activity*, 40(5), 100-120.
- González-Gallego, J., Sánchez-Campos, S., & Tunon, M. J. (2007). Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutrición hospitalaria*, 22(3), 287-293.
- GUIBEDJ, D. (2020). Les complexes métalliques du methoxyphenyl N-sulfamoyloxazolidinone avec Cu (II) et Co (II): Mise en évidence, études par DFT/B3LYP (B2PLYP) et docking moléculaire (Doctoral dissertation).
- Guimarães, R., Barros, L., Calhella, R. C., Carvalho, A. M., Queiroz, M. J. R., & Ferreira, I. C. (2014). Bioactivity of different enriched phenolic extracts of wild fruits from Northeastern Portugal: A comparative study. *Plant Foods for Human Nutrition*, 69, 37-42.
- Hadacek, F. (2002). Secondary metabolites as plant traits: current assessment and future perspectives. *Critical Reviews in Plant Sciences*, 21(4), 273-322.
- Haïdara, M., Dénou, A., Diarra, M. L., Tembely, A. D., & Sanogo, R. (2021). Etude pharmacognosique de *Prosopis africana* et *Tamarindus indica*, deux plantes utilisées dans la prise en charge de la dysfonction érectile au Mali. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*, 20(2), 89-96.
- Häkkinen, S. (2000). *Flavonols and phenolic acids in berries and berry products*. Kuopion yliopisto.
- Han, S. H., Kim, B. G., Yoon, J. A., Chong, Y., & Ahn, J. H. (2014). Synthesis of flavonoid O-pentosides by *Escherichia coli* through engineering of nucleotide sugar pathways and glycosyltransferase. *Applied and Environmental Microbiology*, 80(9), 2754-2762.
- Harborne, J. B. (1989). *Methods in plant biochemistry. Volume 1. Plant phenolics*. Academic Press Ltd..
- Hartmann, T. (2007). From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2831-2846.

- Hatmi, M., Samama, M. M., & Elalamy, I. (2006). Prévention de la thrombose et de l'inflammation vasculaire: Place des inhibiteurs mixtes des cyclooxygénases et de la 5-lipoxygénase. *Journal des maladies vasculaires*, 31(1), 4-9.
- Hennebelle, T., Sahpaz, S., & Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 2, 3-6.
- Holderness, J., Hedges, J. F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B., & Jutila, M. A. (2008). Response of $\gamma\delta$ T cells to plant-derived tannins. *Critical Reviews™ in Immunology*, 28(5).
- Hosrom, N. A. N. (2023). In silico study of the KRAS protein: evaluation of the effects of point mutations; their relationship to response and exploration of non-toxic inhibitor.
- Houchine, T. (2020). *Activités biologiques des composés phénoliques des extraits du rhizome de *Scripus lacustris* et *Scripus holochoenus** (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Iserin, P., Masson, M., Restellini, J. P., Ybert, E., De Laage de Meux, A., Moulard, F., ... & Botrel, A. (2001). Larousse des plantes médicinales identification, préparation, soins. *Editions Larousse, Paris, 15*.
- Islam, S., Rahman, I. A., Islam, T., & Ghosh, A. (2017). Genome-wide identification and expression analysis of glutathione S-transferase gene family in tomato: gaining an insight to their physiological and stress-specific roles. *PLoS One*, 12(11), e0187504.
- Judd, W. S., Campbell, C. S., Kellogg, E. A., & Stevens, P. (2002). *Botanique systématique: une perspective phylogénétique*. De Boeck Supérieur.
- Justicia, J., Oltra, J. E., Barrero, A. F., Guadaño, A., González- Coloma, A., & Cuerva, J. M. (2005). Total Synthesis of 3- Hydroxydrimanes Mediated by Titanocene (III)– Evaluation of Their Antifeedant Activity.
- Kampranis, S. C., Ioannidis, D., Purvis, A., Mahrez, W., Ninga, E., Katerelos, N. A., ...& Johnson, C. B. (2007). Rational conversion of substrate and product specificity in a *Salvia* monoterpene synthase: structural insights into the evolution of terpene synthase function. *The Plant Cell*, 19(6), 1994-2005.
- Khodja, L. (2020). Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la Kynurénine 3-monooxygénase par docking moléculaire (Mémoire de master d'université: Biochimie Appliquée). Université de Frères Mentouri Constantine-1. Algérie.
- King, A. M. Y., & Young, G. (1999). Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. *Journal of the American dietetic association*, 99(2), 213-218.

- Ksouri, R., Megdiche, W., Debez, A., Falleh, H., Grignon, C., & Abdelly, C. (2007). Salinity effects on polyphenol content and antioxidant activities in leaves of the halophyte *Cakile maritima*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 45(3-4), 244-249.
- Lahsissene, H., Kahouadji, A., & Hseini, S. (2009). Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaër (Maroc Occidental). *Lejeunia, revue de botanique*.
- Langenheim, J. H. (1994). Higher plant terpenoids: a phytocentric overview of their ecological roles. *Journal of chemical ecology*, 20, 1223-1280.
- László, K. (2015). Flavonoids.
- Lhuillier, A. (2007). *Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches: Agauria salicifolia Hook. f ex Oliver, Agauria polyphylla Baker (Ericaceae), Tambourissa trichophylla Baker (Monimiaceae) et Embelia concinna Baker (Myrsinaceae)* (Doctoral dissertation).
- Li, S., Li, A. J., Travers, J., Xu, T., Sakamuru, S., Klumpp-Thomas, C., ... & Xia, M. (2021). Identification of compounds for butyrylcholinesterase inhibition. *SLAS DISCOVERY: Advancing the Science of Drug Discovery*, 26(10), 1355-1364.
- Lorimer, S. D., Perry, N. B., Foster, L. M., Burgess, E. J., Douch, P. G., Hamilton, M. C., ... & McGregor, R. A. (1996). A nematode larval motility inhibition assay for screening plant extracts and natural products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 44(9), 2842-2845.
- Lugasi, A. (2003). The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta biologica szegediensis*, 47(1-4), 119-125.
- Mahamane, C. B. (2024). *Evaluation du pouvoir antioxydant des fruits de l'arbousier (Arbutus unedo)* (Doctoral dissertation, University of Tlemcen).
- Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.
- Mereti, M., Grigoriadou, K., & Nanos, G. D. (2002). Micropropagation of the strawberry tree, *Arbutus unedo* L. *Scientia horticultrae*, 93(2), 143-148.
- Mifsud, S. (2002). *Arbutus unedo* (Strawberry Tree): MaltaWildPlants. com-the online Flora of the Maltese Islands.
- Miguel, M. G., Faleiro, M. L., Guerreiro, A. C., & Antunes, M. D. (2014). *Arbutus unedo* L.: chemical and biological properties. *Molecules*, 19(10), 15799-15823.

- Molina, M., Pardo-de-Santayana, M., Aceituno, L., Morales, R., & Tardío, J. (2011). Fruit production of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) in two Spanish forests. *Forestry*, 84(4), 419-429.
- Morales Valverde, R., Tardío, J., & Pascual, H. (2002). *Alimentos silvestres de Madrid: Guía de plantas y setas de uso alimentario tradicional en la Comunidad de Madrid*. Madrid (Comunidad Autónoma).
- Morgado, S., Morgado, M., Plácido, A. I., Roque, F., & Duarte, A. P. (2018). *Arbutus unedo* L.: From traditional medicine to potential uses in modern pharmacotherapy. *Journal of ethnopharmacology*, 225, 90-102.
- Moualek, I. (2018). *Activités biologiques de l'extrait aqueux de feuilles d'Arbutus unedo de la région de Tizi-Ouzou* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Muanda, F. N. (2010). Identification de polyphénols, évaluation de leur activité antioxydante et étude de leurs propriétés biologiques. *Université Paul Verlaine-Metz*, 238.
- N'guessan, K. (2008). Plantes médicinales et pratiques médicales traditionnelles chez les peuples Abbey et Krobou du Département d'Agboville (Côte-d'Ivoire). *These de doctorat d'État es sciences naturelles, spécialité ethnobotanique, option plantes médicinales, université de Cocody-Abidjan (Côte-d'Ivoire), UFR biosciences, laboratoire de botanique, numéros d'ordre*, 216(08), 336.
- N'Guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G., Traoré, D., & Aké-Assi, L. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1).
- Natesh, R., Schwager, S. L., Sturrock, E. D., & Acharya, K. R. (2003). Crystal structure of the human angiotensin-converting enzyme–lisinopril complex. *Nature*, 421(6922), 551-554.
- Nehla, H., & Sirine, D. (2023). Evaluation in silico des interactions moléculaires entre l'alpha-amylase, alpha-glucosidase et certains flavonoïdes extraits du Ginkgo biloba (Mémoire de master Biochimie Appliquée). Université Mohamed Khider de Biskra.
- Newman, D. J., & Cragg, G. M. (2012). Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. *Journal of natural products*, 75(3), 311-335.

- Oh, J. M., Jang, H. J., Kang, M. G., Song, S., Kim, D. Y., Kim, J. H., ...& Kim, H. (2021). Acetylcholinesterase and monoamine oxidase-B inhibitory activities by ellagic acid derivatives isolated from *Castanopsis cuspidata* var. *sieboldii*. *Scientific Reports*, *11*(1), 13953.
- Ojo, A. B., Gyebi, G. A., Alabi, O., Iyobhebhe, M., Kayode, A. B., Nwonuma, C. O., & Ojo, O. A. (2022). *Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & LM Perry mitigates iron-mediated oxidative brain injury via in vitro, ex vivo, and in silico approaches. *Journal of Molecular Structure*, *1268*, 133675.
- Oliveira, I., Baptista, P., Malheiro, R., Casal, S., Bento, A., & Pereira, J. A. (2011). Influence of strawberry tree (*Arbutus unedo* L.) fruit ripening stage on chemical composition and antioxidant activity. *Food Research International*, *44*(5), 1401-1407.
- Oso, B. J., Olaoye, I. F., & Omeike, S. O. (2021). Molecular docking and ADMET prediction of natural compounds towards SARS spike glycoprotein-human angiotensin-converting enzyme 2 and SARS-cov-2 main protease. *Archives of Razi Institute*, *76*(3), 453-459.
- Oubibete, Z., & Slimani, M. (2023). *L'effet d'une plante médicinale" Artémisia herba-alba" sur les paramètres sanguins* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... & Semde, R. (2021). Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*, *15*(2), 750-772.
- Pabuçcuoğlu, A., Kivçak, B., Baş, M., & Mert, T. (2003). Antioxidant activity of *Arbutus unedo* leaves. *Fitoterapia*, *74*(6), 597-599.
- Rambaran, T. F. (2020). Nanopolyphenols: A review of their encapsulation and anti-diabetic effects. *SN Applied Sciences*, *2*(8), 1335.
- Ramiharimanana, F. D. (2022). *Caractérisations chimique et biologique des substances naturelles issues de plantes médicinales malgaches dans le cadre de la lutte contre l'arbovirus dengue* (Doctoral dissertation, Université de la Réunion).
- Ramli, I. (2013). Etude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales: cas de la famille des lamiacées. *Mémoire de magister en Biologie appliquée, Université de Constantine, Constantine*. 16p.

- Reguieg, L. (2011). Using medicinal plants in Algeria. *Am J Food Nutr*, 1(3), 126-127.
- Remesy, C., Manach, C., Demigne, C., Texier, O., & Regeat, F. (1996). Intérêt nutritionnel des flavonoïdes. *Médecine et nutrition*, 32(1), 17-27.
- Richter, G. (1993). Métabolisme des végétaux: physiologie et biochimie.
- Robbins, R. J. (2003). Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of agricultural and food chemistry*, 51(10), 2866-2887.
- SADEDDINE, S., & HAKIMI, D. (2022). *Etude comparative de la dénomination orale chez les sujets âgés sains et les patients atteints de la maladie d'Alzheimer* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou-Faculté des Sciences Humaines et Sociales).
- Santos, S. A., Pinto, P. C., Silvestre, A. J., & Neto, C. P. (2010). Chemical composition and antioxidant activity of phenolic extracts of cork from *Quercus suber* L. *Industrial Crops and Products*, 31(3), 521-526.
- Satterfield, M., & Brodbelt, J. S. (2000). Enhanced detection of flavonoids by metal complexation and electrospray ionization mass spectrometry. *Analytical chemistry*, 72(24), 5898-5906.
- Sharifi-Rad, J., Quispe, C., Castillo, C. M. S., Caroca, R., Lazo-Vélez, M. A., Antonyak, H., ... & Cho, W. C. (2022). Ellagic acid: A review on its natural sources, chemical stability, and therapeutic potential. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2022.
- Shi, J., Gong, J., Wu, X., & Zhang, Y. (2009). Antioxidant capacity of extract from edible flowers of *Prunus mume* in China and its active components. *LWT-Food Science and Technology*, 42(2), 477-482.
- Shinada, N. (2019). *Détection, caractérisation et comparaison des interactions protéine-ligand* (Doctoral dissertation, Université Sorbonne Paris Cité).
- Sontadsakul, S., Prakongsantikul, A., Kitphati, W., Pratuangdejkul, J., & Nukoolkam, V. (2012). Quercetin and derivatives as butyrylcholinesterase inhibitors. *The Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*, 36, 31-34.
- Sritalahareuthai, V., Temviriyankul, P., On-Nom, N., Charoenkiatkul, S., & Suttisansanee, U. (2020). Phenolic profiles, antioxidant, and inhibitory activities of *Kadsura heteroclita* (Roxb.) Craib and *Kadsura coccinea* (Lem.) AC Sm. *Foods*, 9(9), 1222.
- Stalikas, C. D. (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids. *Journal of separation science*, 30(18), 3268-3295.

- Strugała-Danak, P., Spiegel, M., & Gabrielska, J. (2023). Malvidin and Its Mono- and Di-Glucosides Forms: A Study of Combining Both In Vitro and Molecular Docking Studies Focused on Cholinesterase, Butyrylcholinesterase, COX-1 and COX-2 Activities. *Molecules*, 28(23), 7872.
- TABET Hadjer, R. Y. (2023). *Inventaire des plantes médicinales au niveau de la région de Tébessa: Ouenza El Cheria 2022/2023* (Doctoral dissertation, Université Echahid Chikh Larbi Tébessi-Tébessa).
- Tapiero, H., Tew, K. D., Ba, G. N., & Mathe, G. (2002). Polyphenols: do they play a role in the prevention of human pathologies?. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 56(4), 200-207.
- Torres, J. A., Valle, F., Pinto, C., García-Fuentes, A., Salazar, C., & Cano, E. (2002). *Arbutus unedo* L. communities in southern Iberian Peninsula mountains. *Plant Ecology*, 160, 207-223.
- Tounsia, A. (2015). *Caractérisation physico-chimique du fruit de l'arbousier (Arbutus unedo L.) du nord Algérien et de la datte (Phoenix dactylifera L.) du nord Algérien et de la datte (Phoenix dactylifera L.)* (Doctoral dissertation, Boumerdès).
- Trik, S. (2020). *Synthèse sur les activités biologiques d'Arbutus unedo L* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Trik, S. (2020). *Synthèse sur les activités biologiques d'Arbutus unedo L* (Doctoral dissertation, Université Mouloud Mammeri).
- Vyshnevskaya, L., Severina, H. I., Prokopenko, Y., & Shmalko, A. (2022). Molecular docking investigation of anti-inflammatory herbal compounds as potential LOX-5 and COX-2 inhibitors. *Pharmacia*, 69(3), 733-744.
- Warren, G. L., Andrews, C. W., Capelli, A. M., Clarke, B., LaLonde, J., Lambert, M. H., ... & Head, M. S. (2006). A critical assessment of docking programs and scoring functions. *Journal of medicinal chemistry*, 49(20), 5912-5931.
- Wertz, J. L., Richel, A., & Gérin, P. (2015). Molécules issues de la valorisation de la lignine. *ValBiom*, (Mars).
- Yang, Y., Chakravorty, D. K., & Merz Jr, K. M. (2010). Finding a needle in the haystack: computational modeling of Mg²⁺ binding in the active site of protein farnesyltransferase. *Biochemistry*, 49(44), 9658-9666.

- Zenk, M. H., & Juenger, M. (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2757-2772.
- (<http://www.pdb.org>)
- (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. 02-05-2018).

ملخص

العنوان : دراسة التأثيرات البيولوجية لنبات *Arbutus unedo* : في دراسة سيليكو.

Arbutus unedo، الذي ينتمي إلى عائلة Ericaceae، هو نبات طبي معروف بغناه في المستقبلات الثانوية. موطنه منطقة البحر الأبيض المتوسط، وينتشر على نطاق واسع

في الجزائر.

يتعلق هذا العمل بدراسة السيليكو للأنشطة البيولوجية المحتملة لنبات *Arbutus unedo*، بناءً على تقييم نشاط ثلاثة مركبات فينولية لهذا النبات (حمض الإيلاجيك، كيرسيتين 3-O-زيلوسيد وسيانيدين-3-O-arabinoside) على ثلاثة إنزيمات مستهدفة: 5-لييوكسيجيناز (الالتهاب)، بوتيريل كولينستراز (الزهايمر)، والإنزيم المحول للأنجيوكتينين (ارتفاع ضغط الدم). أظهرت النتائج أن حمض الإيلاجيك يشكل المجمعات الأكثر استقراراً مع بيوتيريل كولينستراز (10.2- كيلو كالوري/مول) والإنزيم المحول للأنجيوكتينين (8.6- كيلو كالوري/مول). يرتبط كيرسيتين 3-O-زيلوسيد بقوة بإنزيم بوتيريل كولينستراز (9.4- كيلو كالوري/مول)، و5-لييوكسيجيناز (8.9- كيلو كالوري/مول)، والإنزيم المحول للأنجيوكتينين (8.9- كيلو كالوري/مول). يُظهر Cyanidine-3-O-arabinoside ارتباطات معتدلة بالإنزيم المحول للأنجيوكتينين و5-لييوكسيجيناز، بينما يرتبط بقوة ببيوتيريل كولينستراز (9.8- كيلو كالوري/مول). التفاعلات التي يتم الحصول عليها هي بشكل رئيسي التفاعلات الهيدروجينية، الروابط الكارهة للماء والجسور pi/pi-cation مع الأحماض الأمينية للمواقع النشطة. في الختام، تسلط هذه الدراسة الضوء على الإمكانيات الدوائية لـ *Arbutus unedo* ومركباته الفينولية، وخاصة حمض الإيلاجيك وكيرسيتين 3-O-xyloside التي تظهر قدرات مثبطة مثيرة للاهتمام ضد العديد من الأهداف العلاجية الرئيسية. وهذا ما يفسر بعض الأنشطة البيولوجية المذكورة لهذا النبات مثل آثاره المضادة للزهايمر والمضادة للالتهابات ومضادة لارتفاع ضغط الدم. تفتح هذه النتائج الطريق لإجراء تحقيقات متعمقة جديدة لتثمين هذا المورد الطبيعي الثمين وتطوير استراتيجيات علاجية مبتكرة جديدة.

الكلمات المفتاحية: الأنشطة البيولوجية، مرض الزهايمر، *Arbutus Unedo*، المركبات الفينولية، ارتفاع ضغط الدم، الالتهاب.

Résumé

Titre : Etude des effets biologiques de l'*Arbutus unedo* : étude *in silico*.

L'*Arbutus unedo*, appartenant à la famille des Ericacées, est une plante médicinale réputée pour sa richesse en métabolites secondaires. Originaire de la région méditerranéenne, et largement répandue en Algérie.

Ce travail porte sur l'étude *in silico* des activités biologiques potentielles de l'*Arbutus unedo*, basée sur l'évaluation de l'activité de trois composés phénoliques de cette plante (l'acide ellagique, la quercétine 3-O-xyloside et le cyanidine-3-O-arabinoside) sur trois enzymes cibles: la 5-lipoxygénase (inflammation), la butyrylcholinestérase (Alzheimer), et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (hypertension).

Les résultats montrent que l'acide ellagique forme les complexes les plus stables avec la butyrylcholinestérase (-10,2 kcal/mol) et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (-8,6 kcal/mol). La quercétine 3-O-xyloside se lie fortement à la butyrylcholinestérase (-9,4 kcal/mol), la 5-lipoxygénase (-8,9 kcal/mol), et l'enzyme de conversion de l'angiotensine (-8,9 kcal/mol). La cyanidine-3-O-arabinoside montre des affinités modérées pour l'enzyme de conversion de l'angiotensine et la 5-lipoxygénase, cependant elle se lie fortement à la butyrylcholinestérase (-9,8 kcal/mol). Les interactions obtenues sont principalement des interactions hydrogènes, hydrophobes et des ponts pi/pi-cation avec les acides aminés des sites actifs.

En conclusion, Cette étude souligne ainsi le potentiel pharmacologique de l'*Arbutus unedo* et de ses composés phénoliques, notamment l'acide ellagique et la quercétine 3-O-xyloside qui montrent des capacités inhibitrices intéressantes contre plusieurs cibles thérapeutiques majeures. Cela explique certaines activités biologiques rapportées pour cette plante telles que ses effets anti-Alzheimer, anti-inflammatoires et antihypertenseurs. Ces résultats ouvrent la voie à de nouvelles investigations approfondies pour valoriser cette ressource naturelle précieuse et développer de nouvelles stratégies thérapeutiques innovantes.

Mots clés : activités biologiques, Alzheimer, *Arbutus unedo*, composés phénoliques, hypertension, inflammation.

Abstract

Title: Study of the biological effects of *Arbutus unedo* : *in silico* study.

Arbutus unedo, belonging to the Ericaceae family, is a medicinal plant known for its richness in secondary metabolites. Native to the Mediterranean region and widely distributed in Algeria.

This work concerns the *in silico* study of the potential biological activities of *Arbutus unedo*, based on the evaluation of the activity of three phenolic compounds of this plant (ellagic acid, quercetin 3-O-xyloside and cyanidine-3-O-arabinoside) on three target enzymes: 5-lipoxygenase (inflammation), butyrylcholinesterase (Alzheimer's) and angiotensin-converting enzyme (hypertension).

The results show that ellagic acid forms the most stable complexes with butyrylcholinesterase (-10.2 kcal/mol) and angiotensin-converting enzyme (-8.6 kcal/mol). Quercetin 3-O-xyloside binds strongly to butyrylcholinesterase (-9.4 kcal/mol), 5-lipoxygenase (-8.9 kcal/mol), and angiotensin-converting enzyme (-8.9 kcal/mol). Cyanidine-3-O-arabinoside exhibits moderate affinities for the angiotensin-converting enzyme and 5-lipoxygenase, but binds strongly to butyrylcholinesterase (-9.8 kcal/mol). The interactions obtained are the interactions hydrogen, hydrophobic and pi/pi-cation bridges with the amino acids of the active sites.

In conclusion, this study thus highlights the pharmacological potential of *Arbutus unedo* and its phenolic compounds, in particular ellagic acid and quercetin 3-O-xyloside, which show interesting inhibitory capacities against several major therapeutic targets. This explains certain biological activities reported for this plant such as its anti-Alzheimer, anti-inflammatory and anti-hypertensive effects. These results open the way to new in-depth investigations to valorize this precious natural resource and develop new innovative therapeutic strategies.

Keywords: biological activities, Alzheimer's disease, *Arbutus unedo*, phenolic compounds, hypertension, inflammation.