

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
جامعة أبو بكر بلقايد- تلمسان
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMEN
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

TALEB BENDIAB Wafaa

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER

En Sciences biologiques

Option : Biochimie

Thème :

Etude in silico de l'effet biologique de *Laurus nobilis*

Soutenu le 25 Juin 2025, devant le jury composé de :

Président	MEDJDOUB.H	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadrante	BOUALI.W	M.C.A	Université de Tlemcen
Examineur	BELKACEM.N	M.C.A	Université de Tlemcen
Co-encadrante	LATTI.N	Doctorante	Université de Tlemcen

Année Universitaire 2024-2025

Remerciement

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté
d'entamer et de terminer ce mémoire

Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour
sans l'aide et l'encadrement de Dr BOUALI Waffa maitre de conférences A a
l'université Abou bekrbelkaid Tlemcen, on la remercie pour la qualité de son
encadrement exceptionnel pour ça patiente, sa rigueur, et sa disponibilité durant
notre préparation de ce mémoire.

Notre remerciement s'adresse à Mme LATTI Nawel doctorante en laboratoire
de microbiologie appliquée à l'agroalimentaire au biomédicale et à
l'environnement (LAMAABE) pour son aide pratique et son soutien moral et
ses encouragements.

Nous adressons nos sinceres remerciements aux membres du jury, Mme. Belkacem
Nacera Maitre de conférences classe(A), a l'Université d'Aboubekr
belkaid, Tlemcen et Mme MEDJDOUB Houria Maitre de conférences classe (A),
a l'université d'Aboubekr belkaid, Tlemcen, pour l'honneur qu'ils nous ont fait
en acceptant de juger ce travail

Notre remerciement s'adresse également à tous nos professeurs pour leur
générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leur charges
académique et professionnelles

Dédicaces

J'ai le plaisir de dédier ce travail :

A mes chers parents

Pour leur amour inconditionnel leur prière et leur soutien indéfectible.

A mon époux

mon pilier, pour sa patience, sa compréhension et sa présence rassurante à
chaque étape de ce parcours.

A mes beaux-parents

pour leur bienveillance et leur encouragement constants. A ma sœur et mon frère
pour leur affection et leur complicité si précieuse.

A mes belles-sœurs et à mon beau-frère

pour leur mot réconfortant et leur présence à mes côtés.

Et à tous les enfants de la famille

source de joie et de lumière, qui apportent tant de bonheur.

Liste des abréviations

- **3baj**: alpha amylase
- **Ala** : alanine
- **Asp** : Acide aspartique
- **Gln** : Glutamine
- **Gly** : Glycine
- **His** : histidine
- **Leu** : leucine
- **PDB**: Protein data Bank
- **Trp** : tryptophane

Liste des figures

Figure 1: Répartition géographique de <i>Laurus nobilis</i>	4
Figure 2 : Arbre de <i>Laurus nobilis</i>	5
Figure 3: Feuille de <i>Laurus nobilis</i>	5
Figure 4: Fleur de <i>Laurus nobilis</i>	6
Figure 5:Fruits de <i>Laurus nobilis</i>	6
Figure 6: Structure de différentes classes des flavonoïdes	8
Figure 7:Structure de l'alpha amylase 3D	19
Figure 8:Interface visuelle de l'Open Babel	28
Figure 9:Interface visuelle du MGTtools	29
Figure 10:Interface visuelle du PubChem	30
Figure 11:Interface visuelle du PDB	31
Figure 12: Protéine avant nettoyage	33
Figure 13:Protéine après nettoyage	34
Figure 14: Ajout des hydrogènes par DS40	34
Figure 15:Création du fichier Conf.text	35
Figure 16:Lancement de Docking	36
Figure 17: Structure 2 Det 3D de complexe « quercétine- alpha amylase »	38
Figure 18: Structure 2D et 3D de complexe rutine- alpha amylase	40

Liste des tableaux

Tableau 1: Principaux outils de Docking moléculaire	24
Tableau 2: Caractéristiques des micro-ordinateurs utilisés	28
Tableau 3: Structures 3D des ligands	32
Tableau 4: Structure 3D de cible	33
Tableau 5: Dimensions des cibles	35
Tableau 6: Différentes liaisons et l'affinité de l'enzyme alpha amylase avec la quercétine	38
Tableau 7: Les différentes liaisons et l'affinité de l'enzyme alpha amylase avec la Rutine	39

Table des matières

Remerciement

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Table des matières

Introduction générale	10
Chapitre 1 : Présentation de <i>Laurus nobilis</i>	2
1. Généralité	3
2. Origine géographique	3
3. Répartition géographique	3
4. Dénomination internationale	4
5. Classification botanique de <i>Laurus nobilis</i> L	4
6. Description botanique de <i>Laurus nobilis</i>	5
6.1.Morphologie générale	5
6.2.Caractéristiques histologiques	6
6.3.Composition chimique	6
6.3.1.Les huiles essentielles	6
7. Usages traditionnels et médicamenteux de <i>Laurus nobilis</i>	9
8. Activités biologiques	9
8.1. Activité antimicrobienne	9
8.2. Activités antioxydantes	9
8.3. Activité antidiabétique	10
9. Utilisation cosmétique et en parfumerie de <i>Laurus nobilis</i>	10
10. Toxicité du <i>Laurus nobilis</i>	11
Chapitre 2 : Diabète et alpha amylase	12
1. Diabète sucré	13
1.1.Définition	13
1.2.Classification	13
1.3.Critère de diagnostic du diabète	14

1.4. Les complications du diabète	14
1.5. Traitement du diabète	15
1.6. Traitement du Diabète par les plantes médicinales	17
2. Alpha amylase	18
2.1. Définition	18
2.2. Structure tridimensionnelle de l' α -amylase	18
2.3. Inhibiteurs de l' α amylase	19
3. Les activateurs de l'α amylase	19
3.1. Activation allostérique par le chlorure	19
3.2. Activation par d'autres anions monovalents	19
4. Caractéristique de l'α amylase	20
5. Différentes origines	20
5.1. Origine animale	20
5.2. Origine végétale	20
5.3. Origine microbienne	21
Chapitre 3 : Docking Moléculaire	22
1. Généralités sur le Docking moléculaire	23
2. Composants et outils du docking moléculaire	23
3. Interaction protéine-ligand	24
3.1. Liaisons hydrogène	24
3.2. Liaisons ioniques (ou électrostatiques)	25
4. Application	25
4.1. Conception de médicaments et criblage virtuel	25
4.2. Optimisation des ligands	25
4.3. Études des interactions protéine–ligand	25
4.4. Développement de nouveaux inhibiteurs	26
4.5. Prédiction des mécanismes d'action des médicaments	26
Matériel et méthodes	27
1. Matériel	28
1.1 Micro-ordinateur	28
1.2 Logiciels	28
1.2.1 Open Babel	28
1.2.2 MG Tools win32_1.5.6	29

1.2.3 Autodock-vina	30
1.2.4 Discovery Studio 2024 Client	30
1.3. Banques de données	30
1.3.1 PubChem	30
1.3.2 Protein Data Bank	31
2. Méthodes	31
2.1 Préparation des ligands	31
2.2 Préparation des cibles (protéines)	32
2.3 Lancement des calculs	36
Résultats et Discussion	37
Conclusion générale	42
Référence Bibliographiques	44

Introduction générale

Le diabète sucré de type 2 constitue une pathologie métabolique chronique dont la prévalence connaît une croissance notable à l'échelle mondiale, notamment dans les pays à revenu intermédiaire ou faible. Ce trouble se manifeste par une hyperglycémie persistante, résultant soit d'une insensibilité des cellules à l'insuline, soit d'une sécrétion insuffisante de cette hormone. Cette affection est souvent accompagnée de complications sévères affectant divers organes (International Diabetes Federation [IDF], 2021).

Parmi les stratégies non médicamenteuses visant à atténuer l'hyperglycémie postprandiale, l'inhibition des enzymes digestives, telles que l'alpha-amylase, suscite un intérêt particulier. En effet, cette enzyme joue un rôle déterminant dans la dégradation de l'amidon en glucides simples, influençant directement les niveaux de glucose dans le sang après les repas (Tundiset *et al.*, 2010).

Face aux limites des inhibiteurs synthétiques actuellement disponibles, marqués par divers effets indésirables, l'attention se porte de plus en plus vers les composés bioactifs d'origine végétale. *Laurus nobilis* L., plus connu sous le nom de laurier noble, est une espèce aromatique appartenant à la pharmacopée traditionnelle méditerranéenne. Elle est reconnue pour ses propriétés digestives, antioxydantes et régulatrices de la glycémie. Parmi les molécules actives qu'elle renferme, la quercétine et la rutine, appartenant à des flavonoïdes, se distinguent par leur capacité à interagir avec des enzymes impliquées dans le métabolisme des glucides (Ayoub *et al.*, 2021 ; Pradeep et Mohan, 2021).

Les techniques modernes de modélisation moléculaire, telles que le docking moléculaire, permettent aujourd'hui de simuler et d'analyser avec précision les interactions entre ces composés naturels et leurs cibles enzymatiques. Ces outils fournissent des données précieuses sur l'affinité de liaison, les types d'interactions chimiques établies, ainsi que les résidus catalytiques impliqués, facilitant ainsi l'identification de nouvelles pistes thérapeutiques à base de plantes (Morris & Lim-Wilby, 2008 ; Meng *et al.*, 2011).

Dans cette optique, le présent travail propose une étude *in silico* des interactions entre la quercétine, la rutine et l'alpha-amylase humaine. L'objectif est de contribuer à la valorisation scientifique de *Laurus nobilis* en tant que source potentielle de molécules naturelles efficaces pour la prévention ou le traitement complémentaire du diabète de type 2 (Sharma *et al.*, 2020).

Chapitre 1

Présentation de

Laurus nobilis

1. Généralité

Laurus nobilis L., communément appelé laurier noble ou laurier-sauce, est un arbuste aromatique à feuilles persistantes appartenant à la famille des Lauraceae. Il est largement cultivé dans les régions tempérées pour ses feuilles aromatiques, largement utilisées comme condiment culinaire, ainsi que pour ses propriétés médicinales traditionnelles (Pereira *et al.*, 2009).

Depuis l'Antiquité, *Laurus nobilis* occupe une place symbolique et thérapeutique importante. Les feuilles, les fruits et les huiles essentielles extraits de la plante sont utilisés pour leurs effets digestifs, antirhumatismaux, antimicrobiens et antioxydants. En phytothérapie moderne, cette plante est étudiée pour ses composés bioactifs, notamment les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lactones sesquiterpéniques et les monoterpènes comme le 1,8-cinéole. Cette plante est également utilisée à des fins médicinales, notamment pour ses propriétés digestives et antiseptiques. On lui prête aussi des vertus pour soulager certaines douleurs et améliorer la circulation sanguine (Pereira *et al.*, 2009).

Une plante toujours verte, ce qui signifie qu'il garde ses feuilles tout au long de l'année, même en hiver. Il peut atteindre une hauteur de 5 à 10 mètres dans la nature, mais il est souvent cultivé en plus petit format, notamment comme haie décorative dans les jardins. Historiquement, le laurier était un symbole de victoire et de gloire dans l'Antiquité. On en faisait des couronnes qu'on remettait aux vainqueurs, notamment aux athlètes olympiques et aux généraux victorieux. Aujourd'hui, bien que cet usage soit plus rare, le laurier reste un symbole de prestige et d'honneur (Tutin *et al.*, 1964).

2. Origine géographique

Le laurier noble est un arbuste dioïque à feuillage persistant, originaire du bassin méditerranéen. Il est le seul représentant de la famille des Lauracées en Europe, il est répandu dans tout le bassin méditerranéen. Des analyses ont été menées sur ses composants antioxydants dans différentes conditions pédoclimatiques, notamment au Liban, où l'espèce est abondante (Paparella *et al.*, 2022).

3. Répartition géographique

Laurus nobilis L. est la seule espèce des Lauracées dans la région méditerranéenne d'où elle est originaire. Actuellement, la plante est largement cultivée comme plante ornementale et pour la production commerciale dans beaucoup de pays tels que l'Algérie, la Turquie, la France, la Grèce, le Maroc, l'Amérique centrale et les États-Unis (Mouloud, 2017). En Algérie, cette plante est principalement localisée dans les zones nord du pays, caractérisées par un

climat méditerranéen favorable à son développement. Elle est présente à l'état spontané ou subspontané dans plusieurs régions telles que Tlemcen, Saïda, Alger, Chlef, ainsi que dans certaines zones littorales et de moyenne montagne (Haddadiet *al.*,2022)



Figure 1: Répartition géographique de *Laurus nobilis*((Haddadi *et al.*, 2022)

4. Dénomination internationale

La plante possède plusieurs noms vernaculaires, "Rand", est le nom le plus connue en Algérie (Anton, 2005; Ballabio, 2010)

En Français : Laurier d'Apollon, Laurier commun, Laurier franc, Laurier noble.

En Anglais: Laurel oil, sweet bay, bay tree, roman Laurel, noble Laurel.

En Arabe: Rand, habbr'ar (ورقة سيدنا موسىà warakatsidnamoussa).

5. Classification botanique de *Laurus nobilis* L. (Quézel et Santa,1962)

La position systématique de *Laurus nobilis* est la suivante :

- Règne : Plantes
- Sous-règne : Plantes vasculaires
- Embranchement : Spermaphytes
- Sous-embranchement : Angiospermes
- Classe : Dicotylédones
- Sous-classe : Dialypétales
- Ordre : Laurales
- Famille : Lauraceae
- Genre : *Laurus*
- Espèce : *Laurus nobilis* L.

6. Description botanique de *Laurus nobilis*

Laurus nobilis L., communément appelé laurier noble ou laurier-sauce, est un arbre ou arbuste à feuillage persistant appartenant à la famille des Lauracées. Originaire du bassin méditerranéen, il est largement cultivé pour ses feuilles aromatiques utilisées en cuisine et en phytothérapie (Miliani *et al.*,2018).

6.1. Morphologie générale

La taille peut atteindre jusqu'à 10 mètres de hauteur.



Figure 2 : Arbre de *Laurus nobilis* (Benamara&Benamara,2018)

➤ Feuilles

Simple, alternes, coriaces, de forme lancéolée, mesurant de 5 à 10 cm de long. Elles sont vert foncé sur la face supérieure et plus claires en dessous, avec des bords légèrement ondulés.



Figure 3: Feuille de *Laurus nobilis* (Benamara et Benamara, 2018)

➤ Fleurs

Petites, jaunâtres, regroupées en ombelles axillaires. Elles sont dioïques, c'est-à-dire que les fleurs mâles et femelles sont portées par des individus distincts.



Figure 4: Fleur de *Laurus nobilis* (Benamara et Benamara, 2018)

➤ **Fruits**

Drupes ovoïdes, noires à maturité, contenant une seule graine (Rebzani, 2014)



Figure 5:Fruits de *Laurus nobilis* (Cavusoglu, 2021)

6.2. Caractéristiques histologiques

Des études histologiques ont révélé la présence de poches sécrétrices contenant des huiles essentielles, situées principalement dans le limbe et le pétiole des feuilles. Ces structures sont entourées de cellules sécrétrices spécialisées (Toumia&Bourega, 2020).

6.3. Composition chimique

Les feuilles de *Laurus nobilis* contiennent une variété de composés bioactifs (Khachlouf *et al.*,2018).

6.3.1. Les huiles essentielles

Principalement composées de 1,8-cinéole (eucalyptol) et de linalol, 1,8-cinéole (eucalyptol), linalol, sabinène, α -pinène et eugénol, qui présentent des propriétés biologiques (Goudjil *et al.*, 2016).

6.3.2. Les composés phénoliques

➤ **Flavonoïdes**

✓ **Quercétine**

La quercétine est un flavonoïde largement étudié pour ses puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle est souvent utilisée pour ses effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire et pour sa capacité à réduire l'inflammation et à combattre les radicaux libres dans le corps (Guedouari, 2018)

✓ **Kaempférol**

Un flavonoïde antioxydant qui a montré des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses. Le kaempférol est connu pour inhiber la croissance de certaines cellules cancéreuses et pour ses effets protecteurs contre les maladies cardiaques (Saddiqet *al.*, 2014).

✓ **Apigénine**

Apigénine possède des propriétés neuroprotectrices et anxiolytiques, ce qui signifie qu'elle peut aider à réduire l'anxiété et à protéger le système nerveux. C'est aussi un flavonoïde avec des propriétés anti-cancer, notamment pour les cancers de la peau et de la prostate (Uda&Ikeno, 2016)

✓ **Lutéoline**

Lutéoline est un flavonoïde qui a montré des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires puissantes. Il est également étudié pour ses effets potentiels dans le traitement des maladies neurodégénératives comme la maladie d'Alzheimer (Carmen& Luis, 2017)

✓ **Rutine**

Le Rutine est un flavonoïde glycoside qui a des effets bénéfiques sur la circulation sanguine, renforce les vaisseaux sanguins et améliore la résistance des capillaires. Il est également utilisé pour traiter des troubles comme les varices et les hémorroïdes (Kadam&Sarker, 2020).

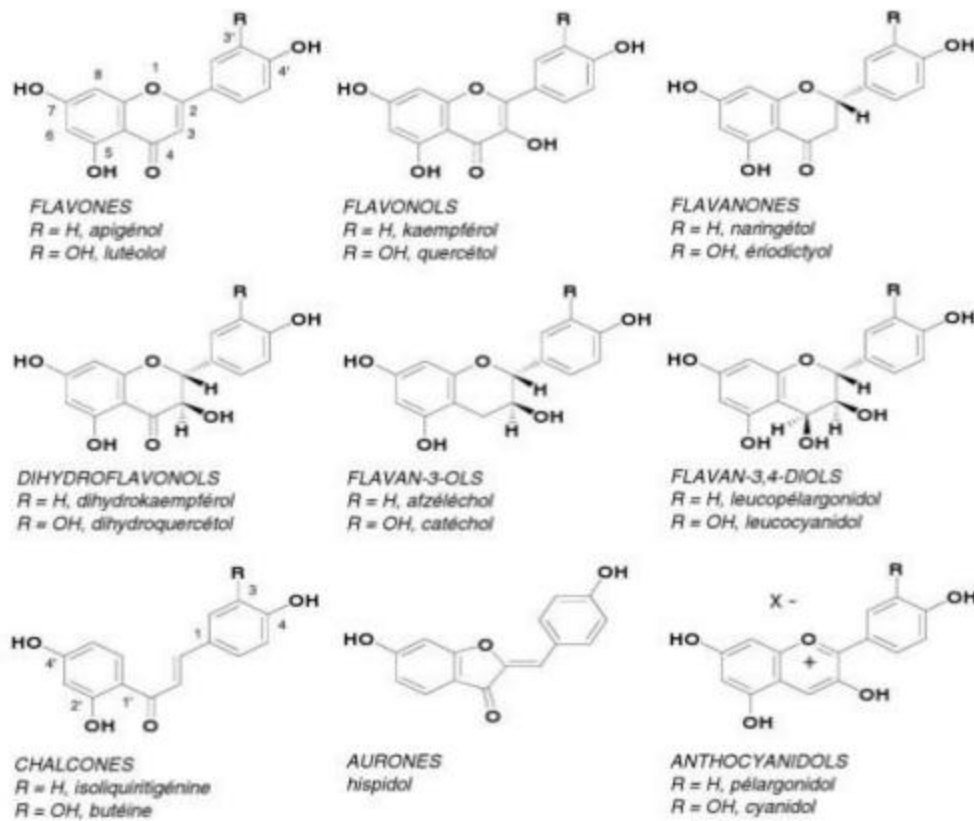


Figure 6: Structure de différentes classes des flavonoïdes (Iaszlo, 2015)

➤ **Acides phénoliques**

Plusieurs acides phénoliques dans les feuilles de *Laurus nobilis*, ont été identifiés notamment l'acide vanillique (le composé le plus abondant), l'acide protocatéchique, l'acide syringique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'acide p-coumarique, l'acide férulique et l'acide gallique (Goudjilet *et al.*, 2016)

➤ **Les alcaloïdes**

Les alcaloïdes constituent un groupe de métabolites secondaires, principalement d'origine végétale. Chimiquement, ils sont des composés à base d'azote, souvent de structure hétérocyclique. Plus de dix mille alcaloïdes ont été extraits de plantes. Ils possèdent un large éventail de propriétés biologiques, y compris des activités antioxydantes, antibactériennes et anticancéreuses (Hassan *et al.*, 2013 ; Nithya *et al.*, 2016).

Dix alcaloïdes (1-10) ont été isolés à partir des feuilles de laurier noble ; cinq sont des noraporphines (2, 4, 6, 8, 9), quatre sont des aporphines (3, 5, 7, 10), et un seul (1) est un alcaloïde de type benzyl-tétrahydroisoquinoléine. Le composé 9 a été également extrait des racines, tandis que les composés 1, 4 et 8 ont été trouvés dans l'écorce des tiges et racines (Pech & Bruneton, 1982). La launobine (8) a également été obtenue à partir du bois de laurier

noble. La noraporphine 4 est le principal alcaloïde des feuilles de laurier (Pech et Bruneton, 1982).

7. Usages traditionnels et médicamenteux de *Laurus nobilis*

Laurus nobilis est utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés thérapeutiques. Dans la médecine traditionnelle, les feuilles sont utilisées sous forme de décoctions, infusions, ou huiles essentielles pour soulager des troubles digestifs (dyspepsie, flatulences), des affections respiratoires (bronchite, toux), des douleurs articulaires (rhumatisme), et comme stimulant de l'appétit. Le laurier est aussi employé comme antiseptique, antalgique, diurétique et emménagogue (Pereira *et al.*, 2009).

8. Activités biologiques

Sur le plan pharmacologique moderne, de nombreux composés bioactifs ont été isolés, notamment les huiles essentielles (eucalyptol, linalol, sabinène), les flavonoïdes, les alcaloïdes et les acides phénoliques, qui présentent des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques et neuroprotectrices. Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont confirmé l'efficacité de l'extrait de *Laurus nobilis* dans l'inhibition des enzymes digestives (ex. : α -amylase), la modulation du stress oxydatif, et la réduction de la glycémie postprandiale, ce qui renforce son potentiel comme adjuvant dans la gestion du diabète de type 2 (Elmann, 2022).

8.1. Activité antimicrobienne

Une étude tunisienne a montré que l'huile essentielle de *L. nobilis* inhibe efficacement des souches cliniques de *S. aureus* associés à des infections buccales, avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 3,91 à 15,62 mg/mL. De plus, une inhibition significative de la formation de biofilms a été observée, atteignant plus de 70 % à des concentrations sub-inhibitrices (Merghni.,2015). Une autre étude a évalué l'effet synergique de l'huile essentielle de *L. nobilis* avec des antibiotiques tels que la ciprofloxacine et la vancomycine. Les résultats ont montré une diminution significative des CMI des antibiotiques lorsqu'ils sont combinés avec l'huile essentielle, indiquant un potentiel pour lutter contre les pathogènes résistants aux antibiotiques (Merghni.,2015)

8.2. Activités antioxydantes

Laurus nobilis (laurier noble) s'est révélé être une plante médicinale prometteuse grâce à sa richesse en composés phénoliques, flavonoïdes et huiles essentielles, qui lui confèrent une forte capacité antioxydante. Ces composés neutralisent efficacement les radicaux libres tels que le DPPH•, le superoxyde et l'ABTS•+, réduisant ainsi le stress

oxydatif au niveau cellulaire. Des études *in vitro* ont montré que les extraits méthanoliques et aqueux de *Laurus nobilis* peuvent protéger les cellules contre les dommages oxydatifs, en inhibant la peroxydation lipidique et en renforçant l'activité des enzymes antioxydantes. (Pereira *et al.*, 2009).

Les composés actifs identifiés incluent notamment l'acide caféique, quercétine, kaempférol, eugénol, linalol et 1,8-cinéole, qui contribuent aux effets antioxydants. Ces propriétés sont étudiées pour leur impact bénéfique potentiel dans la prévention de maladies chroniques telles que le diabète, les troubles neurodégénératifs, les maladies cardiovasculaires et le vieillissement cutané (Orhan et Senol, 2016).

8.3 Activité antidiabétique

Laurier noble a démontré des propriétés antidiabétiques prometteuses, attribuées principalement à ses composés bioactifs tels que les flavonoïdes, tanins, acides phénoliques, et huiles essentielles. Ces substances participent à la régulation de la glycémie par plusieurs mécanismes:

- ✓ Inhibition des enzymes digestives, notamment l' α -amylase et l' α -glucosidase, réduisant l'absorption intestinale du glucose (Kaurinovic *et al.*, 2010).
- ✓ Amélioration de la sensibilité à l'insuline et de l'absorption du glucose par les cellules
- ✓ Réduction du stress oxydatif, un facteur clé dans la progression du diabète de type 2.

Des études *in vivo* sur des modèles animaux diabétiques ont montré que les extraits de feuilles de laurier permettent une réduction significative de la glycémie à jeun, du cholestérol total et des triglycérides, tout en améliorant les marqueurs antioxydants (Kaurinovic *et al.*, 2010).

L'activité antidiabétique des extraits de *Laurus nobilis* repose en partie sur leur inhibition de l' α -amylase, freinant la digestion de l'amidon et aidant à stabiliser la glycémie. Cette action s'ajoute à d'autres effets bénéfiques comme l'activité antioxydante et anti-inflammatoire (Ben Khedher *et al.*, 2017).

9. Utilisation cosmétique et en parfumerie de *Laurus nobilis*

Laurus nobilis L., est largement utilisé dans les domaines de la cosmétique et de la parfumerie en raison de la richesse de ses feuilles et baies en huiles essentielles aromatiques, principalement composées de 1,8-cinéole (eucalyptol), linalol, sabinène, α -pinène et eugénol. Ces composants confèrent au laurier des propriétés antiseptiques, antifongiques, antioxydantes et désodorisantes précieuses dans la formulation de produits pour la peau, les cheveux et l'hygiène corporelle (Boukhatemet *et al.*, 2014).

Le laurier est utilisé dans les crèmes et lotions pour ses propriétés purifiantes, apaisantes et tonifiantes. Les extraits de laurier entrent dans la composition de shampoings et huiles capillaires pour lutter contre les pellicules. L'huile essentielle de laurier est utilisée dans les bains pour ses effets relaxants, anti-inflammatoires et décontractants musculaires (Hamadet *al.*,2018), utilisée aussi dans la fabrication de parfums, de bougies parfumées et d'eaux de Cologne (Tisserand et Young, 2014).

10. Toxicité du *Laurus nobilis*

En général, *Laurus nobilis* L. est considéré comme sûr lorsqu'il est utilisé à des doses appropriées, notamment sous forme de feuilles séchées pour l'usage culinaire. Toutefois, des précautions doivent être prises en cas d'utilisation prolongée ou concentrée, notamment des huiles essentielles, en raison de la présence de composés bioactifs tels que eucalyptol (1,8-cinéole), eugénol, méthyleugénol, qui peuvent être irritants, allergisants, voire hépatotoxiques à fortes doses (Tisserand et Young, 2014).

➤ Effets indésirables potentiels

- Cutanés : des cas d'irritation, dermatite de contact ou allergie ont été rapportés après application topique d'huiles essentielles de laurier (Orhan et Senol, 2016).
- Neurologiques : l'inhalation de grandes quantités d'huile essentielle peut provoquer des vertiges, nausées ou somnolence (European Medicines Agency, 2010)
- Internes : l'ingestion de quantités excessives ou non contrôlées (ex. : infusion trop concentrée ou huile essentielle) peut entraîner des troubles gastro-intestinaux, convulsions ou effets neurotoxiques, en particulier chez l'enfant.

Il est important de ne pas confondre *Laurus nobilis* avec d'autres espèces de lauriers toxiques, comme le laurier-cerise (*Prunus laurocerasus*) ou le laurier rose (*Nerium oleander*), qui sont hautement toxiques par ingestion. (European Medicines Agency, 2010)

Chapitre 2

Diabète *et alpha* amylase

1. Diabète sucré

1.1. Définition

Le diabète sucré (diabètesmellitus) est un groupe de maladies métaboliques caractérisées par une hyperglycémie chronique résultant de défauts dans la sécrétion de l'insuline, l'action de l'insuline ou les deux. L'hyperglycémie chronique du diabète est associée à des dommages à long terme, une dysfonction et une défaillance de divers organes, en particulier les yeux, les reins, les nerfs, le cœur et les vaisseaux sanguins (Schuster et Duvuuri, 2002).

1.2. Classification

1.2.1 Diabète de type 1

Le diabète de type 1 (*Type 1* Diabètes Mellitus, T1DM) est une maladie auto-immune chronique caractérisée par la destruction des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas, responsables de la production d'insuline. Cette destruction entraîne une carence absolue en insuline, conduisant à une hyperglycémie persistante. Dans le T1DM, le système immunitaire attaque les cellules β pancréatiques, réduisant ou éliminant la production d'insuline. Cette attaque auto-immune est souvent médiée par des lymphocytes T et est influencée par des facteurs génétiques et environnementaux. La maladie peut se manifester à tout âge, bien qu'elle soit plus fréquente chez les enfants et les jeunes adultes (Lucier & Mathias, 2024).

1.2.2. Diabète de type 2

Le diabète de type 2 (*Type 2* Diabètes Mellitus, T2DM) est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante due à une combinaison de résistance à l'insuline et de dysfonctionnement des cellules β du pancréas. Il représente la forme la plus courante de diabète et est étroitement associé à des facteurs tels que l'obésité, le mode de vie sédentaire et des prédispositions génétiques (Galicia-Garcia *et al.*, 2020).

1.2.3. Diabète gestationnel

Le diabète gestationnel (DG) est une forme de diabète caractérisée par une intolérance au glucose de sévérité variable, diagnostiquée pour la première fois pendant la grossesse. Il s'agit de la complication métabolique la plus fréquente chez les femmes enceintes, touchant jusqu'à 25 % des grossesses dans certaines populations (Choudhury et Devi Rajeswari, 2021).

1.2.4. Autres types spécifiques

Incluent des formes monogéniques du diabète, des maladies du pancréas exocrine et des inductions médicamenteuses (ElSayed *et al.*, 2023).

1.3.Critère de diagnostic du diabète

Un diagnostic de diabète peut être posé si l'un des tests suivants est positif, avec confirmation par un second test identique ou différent, sauf en présence de symptômes évidents d'hyperglycémie :

- Glycémie à jeun (FPG) : ≥ 126 mg/dL (7,0 mmol/L) après au moins 8 heures de jeûne.
- Glycémie 2 heures après une charge orale de glucose (OGTT) : ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) après ingestion de 75 g de glucose.
- Hémoglobine glyquée (HbA1c) : $\geq 6,5$ %, mesurée par une méthode standardisée.
- Glycémie aléatoire : ≥ 200 mg/dL (11,1 mmol/L) en présence de symptômes classiques d'hyperglycémie (polyurie, polydipsie, perte de poids inexplicée) (Pippitt *et al.*, 2016).

1.4.Les complications du diabète

1.4.1. Les complications à court terme

➤ Hypoglycémie

- **Définition:** Taux de glucose dans le sang inférieur à 70 mg/dL (3,9 mmol/L).
- **Causes:** Sur alimentation en insuline, retard ou oubli de repas, activité physique intense sans ajustement du traitement.(Mendoza-García *et al.*,2022).
- **Symptômes:**Tremblements, sueurs, faim, palpitations, confusion, irritabilité, troubles de la parole, perte de connaissance si non traitée. (Mendoza-García *et al.*,2022).

➤ Acidocétose diabétique (ACD)

C'est une accumulation de corps cétoniques dans le sang due à un déficit en insuline(Farooqui *et al.*,2019).

• Symptômes

Nausées, vomissements, douleurs abdominales. Respiration rapide, haleine fruitée, confusion (Farooqui *et al.*,2019).

➤ Syndrome hyperosmolaire hyperglycémique (SHH)

- **Type concerné :** Principalement diabète de type 2.
- **Définition :** Hyperglycémie sévère (>600 mg/dL), déshydratation extrême sans cétose significative.
- **Symptômes**

Soif intense, urines fréquentes, fatigue extrême. Troubles neurologiques (convulsions, coma) (Holtzen *et al.*,2016).

- **Infections aigües**

Exemples : Infections urinaires, cutanées, pulmonaires.

Cause : Hyperglycémie affaiblissant le système immunitaire (Thompson-Paul *et al.*, 2016)

1.4.2. Les complications à long terme

- **Complications macrovasculaires**

Affectent les petits vaisseaux sanguins.

- **Rétinopathie diabétique**

Lésions des capillaires de la rétine. Cause Vision floue, hémorragies, décollement de la rétine, cécité (Douglaset *al.*, 2012)

- **Néphropathie diabétique**

Altération progressive des reins. Cause la Protéinurie, hypertension, insuffisance rénale terminale (Souzaet *al.*, 2017).

- **Complications microvasculaires**

Affectent les artères de gros calibre.

- **Cardiopathie ischémique**

Réduction du flux sanguin vers le cœur.

Conséquences: Angine, infarctus du myocarde (Low Wang *et al.*, 2016)

- **Accident vasculaire cérébral (AVC)**

Obstruction ou rupture d'un vaisseau cérébral. Cause une Paralyse, troubles cognitifs, décès (Low Wang *et al.*, 2016)

- **Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)**

Réduction de la circulation dans les jambes. Cause des Douleurs à la marche, ulcères, gangrène, amputations (Low Wang *et al.*, 2016)

1.5.Traitement du diabète

1.5.1. Traitement de DT1

Le traitement du diabète de type 1 (DT1) repose principalement sur l'insulinothérapie, mais des avancées récentes ont introduit de nouvelles approches thérapeutiques. Le traitement de base du DT1 consiste en une insulinothérapie intensive, visant à reproduire le plus fidèlement possible la sécrétion physiologique d'insuline. Cela peut être réalisé par :

- **Injections multiples quotidiennes (IMQ)** : administration d'insuline basale et d'insuline prandiale (Holt *et al.*, 2021)

- **Pompes à insuline (CSI)** : permettent une administration continue d'insuline, offrant une flexibilité accrue (Holt *et al.*, 2021).

L'utilisation de systèmes de surveillance continue du glucose (CGM) et de systèmes en boucle fermée (pancréas artificiel) améliore le contrôle glycémique et réduit les épisodes d'hypoglycémie. Ces technologies sont particulièrement bénéfiques pour les patients ayant une variabilité glycémique importante ou des hypoglycémies sévères (Holt *et al.*, 2021)

- **Thérapies émergentes : immunomodulation et préservation des cellules β**

Teplizumab (Tziold)

Teplizumab est un anticorps monoclonal anti-CD3 approuvé en 2022 par la FDA pour retarder l'apparition du DT1 chez les individus à risque (stade 2). Il agit en modulant la réponse immunitaire, préservant ainsi la fonction des cellules β . Des études ont montré que Teplizumab peut réduire la dépendance à l'insuline et améliorer la production endogène d'insuline chez les patients atteints de DT1 (Heidari *et al.*, 2024)

- **Autres approches en développement**

- **Baricitinib**

Inhibiteur de la Janus kinase (JAK), actuellement utilisé dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, il montre un potentiel pour ralentir la progression du DT1 en préservant la fonction des cellules β .

- **Lantidra**

Thérapie cellulaire approuvée en 2023, consistant en une infusion de cellules d'îlots pancréatiques provenant de donneurs, destinée aux patients souffrant d'hypoglycémies sévères récurrentes. Elle peut éliminer le besoin d'insuline exogène chez certains patients (Herold *et al.*, 2024).

1.5.2. Traitement de DT2

- **Metformine**

Traitement de première intention, la metformine reste le médicament de première ligne, sauf en cas de contre-indication. Elle agit en réduisant la production hépatique de glucose et en améliorant la sensibilité à l'insuline (American Association of Clinical Endocrinology, 2023).

- **Agonistes des récepteurs du GLP-1**

Ces médicaments stimulent la sécrétion d'insuline de manière glucose-dépendante, ralentissent la vidange gastrique et favorisent la satiété. Ils sont particulièrement bénéfiques pour les patients présentant un risque cardiovasculaire élevé ou une obésité.

➤ Inhibiteurs du SGLT2

En bloquant la réabsorption du glucose au niveau rénal, ces agents favorisent son élimination urinaire. Ils ont démontré des bénéfices cardiovasculaires et rénaux, notamment chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque ou de néphropathie diabétique (American Association of Clinical Endocrinology, 2023).

➤ Autres classes médicamenteuses

Inhibiteurs de la DPP-4 : augmentent les niveaux d'incrétines, améliorant ainsi la sécrétion d'insuline.

- Sulfonylurées : stimulent la libération d'insuline, mais présentent un risque accru d'hypoglycémie.
- Thiazolidinediones (glitazones) : améliorent la sensibilité à l'insuline, mais peuvent entraîner une prise de poids et des effets indésirables cardiovasculaires.
- Insuline : indiquée lorsque les autres traitements ne permettent pas un contrôle glycémique adéquat (American Diabetes Association, 2024).

1.6. Traitement du Diabète par les plantes médicinales

Le diabète sucré est une maladie métabolique chronique caractérisée par une hyperglycémie persistante résultant d'une déficience en insuline ou d'une résistance à celle-ci. Bien que les traitements conventionnels tels que l'insuline et les antidiabétiques oraux soient efficaces, ils peuvent parfois entraîner des effets secondaires indésirables et une dépendance à long terme. Face à cela, l'intérêt pour les plantes médicinales comme alternative ou complément thérapeutique a considérablement augmenté (Grover *et al.*, 2002).

Plusieurs espèces végétales ont montré un potentiel hypoglycémiant, antioxydant et protecteur des cellules bêta pancréatiques. Parmi les plus étudiées, on retrouve *Trigonella foenum-graecum* (fenugrec), *Momordica charantia* (melon amer), *Cinnamomum verum* (cannelle), *Zingiber officinale* (gingembre), *Curcuma longa* (curcuma), et *Laurus nobilis* (laurier noble). Ces plantes agissent par différents mécanismes : stimulation de la sécrétion d'insuline, amélioration de la sensibilité à l'insuline, inhibition de l'absorption intestinale du glucose, modulation des enzymes digestives comme l' α -glucosidase, ou encore activité antioxydante limitant les complications liées au stress oxydatif.

Néanmoins, l'usage des plantes médicinales doit être prudent et encadré médicalement, car certaines peuvent interagir avec les traitements allopathiques ou provoquer des effets indésirables à fortes doses. Leur efficacité peut également varier en fonction de la forme galénique utilisée (infusion, poudre, extrait sec ou liquide).

En conclusion, les plantes médicinales représentent une approche complémentaire prometteuse dans la gestion du diabète sucré. Elles nécessitent toutefois des études cliniques plus approfondies pour valider leur efficacité, leur innocuité et leur mécanisme d'action exact (Omale *et al.*,2023)

2. Alpha amylase

2.1. Définition

L' α -amylase (EC 3.2.1.1) est une enzyme hydrolase appartenant à la famille des glycoside-hydrolases. Elle joue un rôle fondamental dans la digestion des glucides, en catalysant la rupture des liaisons α -1,4-glycosidiques présentes dans les polysaccharides complexes tels que l'amidon et le glycogène. Cette enzyme est largement distribuée dans le règne vivant, incluant les mammifères, les plantes, les bactéries et les champignons (Vihinen&Mantsälä,1989).

2.2. Structure tridimensionnelle de l' α -amylase

Les études cristallographiques ont révélé que l' α -amylase est composée de trois domaines principaux :

✓ **Domaine A**

Ce domaine central forme un tonneau (β/α)₈, également connu sous le nom de tonneau TIM. Il abrite le site actif de l'enzyme, où se trouvent les résidus catalytiques clés, notamment Asp197, Glu233 et Asp300 (Brayer *et al.*,1995).

✓ **Domaine B**

Inséré entre la troisième hélice et le troisième feuillet du tonneau TIM, ce domaine est impliqué dans la liaison du calcium, essentiel à la stabilité et à l'activité enzymatique.

✓ **Domaine C**

Situé à l'extrémité C-terminale, ce domaine adopte une structure en tonneau β antiparallèle et est impliqué dans la stabilité globale de l'enzyme.

La structure de l' α -amylase humaine a été déterminée à une résolution de 1,8 Å, mettant en évidence la disposition précise de ces domaines et leur contribution à la fonction enzymatique (Brayer *et al.*,1995).

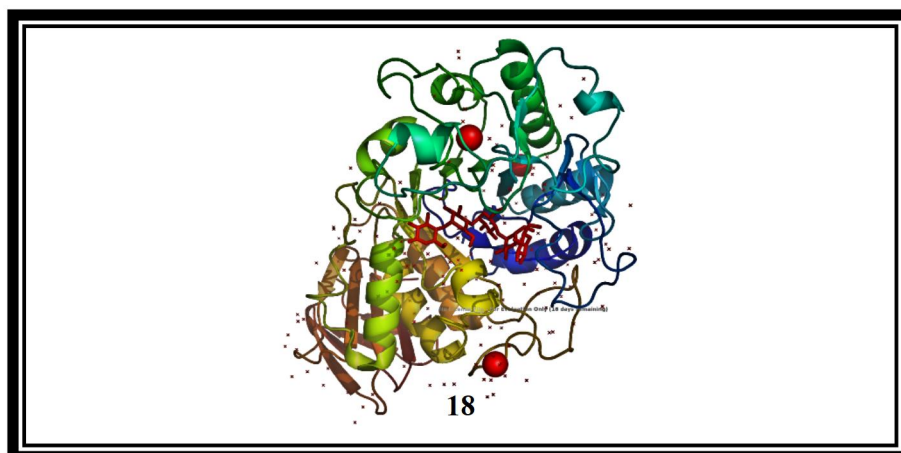


Figure 7: Structure de l'alpha amylase 3D (Jaradat *et al.*, 2024)

2.3. Inhibiteurs de l'alpha amylase

Les inhibiteurs de l' α -amylase agissent selon différents mécanismes :

- **Inhibition compétitive** : L'inhibiteur se lie au site actif de l'enzyme, empêchant le substrat de s'y fixer.
- **Inhibition non compétitive** : L'inhibiteur se lie à un site différent du site actif, modifiant la conformation de l'enzyme et réduisant son activité.
- **Inhibition mixte** : L'inhibiteur peut se lier à la fois au site actif et à un autre site, affectant à la fois la fixation du substrat et l'activité catalytique (Desseaux *et al.*, 2018).

Des analyses de Docking moléculaire ont révélé que certains inhibiteurs naturels interagissent fortement avec les résidus clés du site actif de l' α -amylase, tels que Glu233 et Asp300, ces interactions peuvent perturber le mécanisme catalytique de l'enzyme, réduisant ainsi son efficacité (Ogunyemi *et al.*, 2022).

3. Les activateurs de l'alpha amylase

3.1. Activation allostérique par le chlorure

Une activation notable de l' α -amylase est médiée par l'ion chlorure (Cl^-). Cette activation est spécifique à certaines α -amylases animales, telles que celles humaines salivaires et pancréatiques, ainsi que chez certaines bactéries Gram-négatives comme *Pseudoalteromonas haloplanktis*. L'activation par Cl^- repose sur une interaction allostérique : l'ion se lie à un site spécifique près du site actif de l'enzyme, modifiant sa conformation pour augmenter son activité.

Des études cristallographiques ont révélé que le Cl^- se lie à des résidus spécifiques (par exemple, Arg195, Asn298, et Arg337) dans un arrangement géométrique optimal, facilitant ainsi l'activation de l'enzyme (Aghajari *et al.*, 2022).

3.2. Activation par d'autres anions monovalents

Outre le Cl^- , d'autres anions monovalents tels que le nitrate (NO_3^-) et le chlorate (ClO_3^-) peuvent également activer l' α -amylase, bien que généralement avec une efficacité

moindre. Le NO_3^- se lie de manière plus forte que le Cl^- , mais son activation est moins efficace, atteignant environ 45 % de l'activité maximale de l'enzyme (Aghajari *et al.*, 2002).

4. Caractéristique de l'alpha amylase

L'alpha-amylase (EC 3.2.1.1) est une enzyme hydrolase extracellulaire largement distribuée dans les règnes animal, végétal et microbien. Elle catalyse l'hydrolyse des liaisons α -1,4-glycosidiques internes des polysaccharides tels que l'amidon, le glycogène et leurs dérivés, générant principalement du maltose, du maltotriose et des dextrans. Cette enzyme joue un rôle essentiel dans la digestion des glucides, en facilitant leur conversion en sucres simples absorbables. Chez l'humain, elle est produite par les glandes salivaires (alpha-amylase salivaire) et le pancréas (alpha-amylase pancréatique), et son activité est influencée par le pH (optimal $\sim 6.7-7.0$), la température, ainsi que divers ions tels que le calcium qui stabilise sa structure tertiaire. L'alpha-amylase est également exploitée à grande échelle dans les industries alimentaires, pharmaceutiques et biotechnologiques, notamment pour la production de sirops de glucose et dans les formulations de traitements enzymatiques. Sur le plan thérapeutique, son inhibition est explorée comme stratégie pour moduler la glycémie postprandiale, notamment chez les patients diabétiques de type 2 (Janeček *et al.*, 2014).

5. Différentes origines

5.1. Origine animale

L'alpha-amylase d'origine animale est principalement produite par les glandes salivaires et le pancréas chez les mammifères. Elle joue un rôle crucial dans la digestion des glucides complexes en hydrolysant les liaisons α -1,4-glycosidiques de l'amidon. Chez l'être humain, deux formes d'amylase existent : AMY1 (salivaire) et AMY2 (pancréatique). Cette enzyme est également produite par d'autres animaux, comme le porc et le bœuf, et est utilisée industriellement dans certaines préparations enzymatiques (ex. : pancréatine). Sa présence dans le sang ou l'urine sert aussi de biomarqueur diagnostique, notamment en cas de pancréatite aiguë (Gumucio *et al.*, 1988).

5.2. Origine végétale

L'alpha-amylase d'origine végétale est une enzyme hydrolase essentielle dans la mobilisation des réserves glucidiques au cours de la germination des graines. Produite notamment dans les tissus embryonnaires et le tissu aleurone, elle hydrolyse les liaisons α -1,4-glycosidiques de l'amidon, libérant des sucres simples (maltose, glucose) utilisés par l'embryon en développement. Chez des espèces telles que l'orge (*Hordeum vulgare*), le maïs

(*Zeamays*) ou le riz (*Oryzasativa*), sa production est finement régulée par des hormones, notamment l'acide gibberellique (GA3), qui stimule sa synthèse dans les couches aleuroniques. L'alpha-amylase végétale est largement exploitée dans les industries brassicoles, alimentaires et biotechnologiques, où elle intervient dans la saccharification de l'amidon lors de la fabrication de la bière ou de sirops de glucose. En biologie végétale, elle constitue également un marqueur fonctionnel de la germination et un outil pour l'étude des voies de signalisation hormonale (Fincher, 1989).

5.3. Origine microbienne

De nombreuses recherches ont révélé que l'alpha-amylase est synthétisée de manière efficace par divers microorganismes, comprenant des espèces *bactériennes* et *fongiques* spécifiques, constituant ainsi une alternative bénéfique aux sources traditionnelles d'origine animale ou végétale. Les espèces *bactériennes* appartenant au genre *Bacillus*, notamment *Bacillus subtilis* et *Bacillus licheniformis*, sont particulièrement appréciées pour leur capacité industrielle à générer de l'alpha-amylase, attribuée à leur production d'enzymes présentant une thermo stabilité et une fonctionnalité sur un large spectre de pH. De même, *les champignons* filamenteux tels que *Aspergillus niger* et *Aspergillus oryzae* sont largement utilisés pour la biosynthèse de l'alpha-amylase, en particulier dans le secteur agroalimentaire. Ces enzymes, provenant de sources microbiennes, présentent le mérite de pouvoir être produites à grande échelle avec des coûts maîtrisés, tout en présentant simultanément une stabilité significative pour diverses applications biotechnologiques (Gupta et *al.*, 2003).

Chapitre 3

Docking Moléculaire

1. Généralités sur le Docking moléculaire

Le docking moléculaire est une approche computationnelle clé dans la conception de médicaments basée sur la structure. Elle vise à prédire la conformation optimale et l'affinité de liaison d'une molécule (ligand) lorsqu'elle interagit avec une cible biologique, généralement une protéine réceptrice. Cette méthode est essentielle en chimiométrie, biologie structurale et drugdiscovery, car elle permet de rationaliser et d'accélérer l'identification de nouvelles entités bioactives. (Meng *et al.*, 2011)

Le docking moléculaire repose sur deux éléments fondamentaux

- La génération de poses : c'est la recherche de toutes les positions, orientations et conformations possibles du ligand dans le site de liaison de la cible.
- La fonction de scoring : chaque pose est évaluée à l'aide d'une fonction mathématique estimant l'énergie d'interaction ou l'affinité entre le ligand et la cible. Plus cette énergie est faible (plus négative), plus la liaison est potentiellement stable. (Meng *et al.* 2011)

On distingue plusieurs types de docking selon la flexibilité des partenaires

- **Docking rigide**

Les deux partenaires (ligand et cible) sont considérés rigides. C'est rapide, mais peu réaliste.

- **Docking flexible**

Le ligand est flexible, et parfois la protéine l'est aussi (semi-flexible ou fully flexible), offrant une meilleure approximation des conditions biologiques.

Il est largement utilisé pour

- Le criblage virtuel (virtual screening) de grandes bases de données chimiques.
- La prédiction du mode d'interaction ligand-récepteur.
- L'identification de pharmacophores.
- L'optimisation de ligands en interaction avec des cibles thérapeutiques. (Meng *et al.*, 2011)

2. Composants et outils du docking moléculaire

2.1. Récepteur

Le récepteur est généralement une macromolécule biologique, le plus souvent une protéine (enzyme, récepteur membranaire, etc.). Il représente la cible thérapeutique du médicament.

Format courant : PDB (.pdb), téléchargé depuis la Protein Data Bank.

Exemple : la cyclooxygénase (COX-2) dans les études anti-inflammatoires. (Patil.,2022)

2.2.Ligand

Le ligand est une petite molécule (naturelle, synthétique ou issue d'une base de données) que l'on souhaite faire interagir avec la cible. Peut provenir de bases de données comme PubChem, ZINC, ou être dessiné manuellement (Patil,2022)

Format courant: .mol2, .sdf, .pdb, .pdbqt selon le logiciel.

Exemple: la quercétine, un flavonoïde naturel étudié pour son activité anti-inflammatoire (Patil,2022)

2.3.Programmes de Docking

Tableau 1: Principaux outils de Docking moléculaire (Morris, 2008)

Programme	Licence	Flexibilité	Plateforme
AutoDock Vina	Gratuit (open source)	Ligand flexible	Windows, Linux, Mac
Glide	Commercial	Ligand + récepteur	Windows, Linux
GOLD	Commercial	Ligand + partiel prot.	Windows, Linux
SwissDock	Gratuit (web)	Semi-flexible	En ligne
DOCK6	Gratuit (académique)	Rigide ou semi-flexible	Linux, Mac

3. Interaction protéine-ligand

L'interaction protéine–ligand repose sur un ensemble de forces non covalentes qui assurent la reconnaissance, la stabilité et la spécificité de la liaison. Trois types majeurs d'interactions interviennent fréquemment: liaisons hydrogène, liaisons ioniques, et interactions hydrophobes.(Patilet *al.*,2022)

3.1 Liaisons hydrogène

Ces liaisons se forment entre un atome d'hydrogène partiellement positif (souvent lié à un oxygène ou un azote dans le ligand) et un atome électronégatif (comme l'oxygène ou l'azote dans la protéine). Elles jouent un rôle crucial dans l'orientation et la spécificité de la fixation du ligand au site actif. Par exemple, une molécule contenant un groupe hydroxyle peut former une liaison hydrogène avec une fonction carbonyle dans la protéine.

3.2. Liaisons ioniques (ou électrostatiques)

Elles résultent de l'attraction entre des charges opposées sur la protéine et le ligand. Par exemple, un groupe carboxylate ($-\text{COO}^-$) du ligand peut interagir avec un résidu basique chargé positivement (comme l'arginine ou la lysine) de la protéine. Ces interactions sont fortes et souvent à longue portée, contribuant fortement à l'affinité globale.

3.3. Interactions hydrophobes

Ces interactions surviennent lorsque des groupes non polaires du ligand (comme des chaînes aromatiques ou aliphatiques) se positionnent dans une poche hydrophobe de la protéine. Elles permettent de stabiliser l'ensemble en minimisant l'exposition à l'eau. Ces interactions ne reposent pas sur des charges, mais sur le regroupement de zones non polaires pour réduire l'énergie libre du système.

Ces trois types d'interactions agissent souvent en synergie, permettant une fixation stable et spécifique du ligand à sa cible. En docking moléculaire, leur simulation permet d'évaluer la probabilité de liaison et la qualité de l'ajustement entre ligand et protéine (Patil *et al.*, 2022).

4. Application

4.1. Conception de médicaments et criblage virtuel

Le docking moléculaire est largement utilisé pour le criblage virtuel de banques de composés afin de sélectionner des ligands potentiels pour des protéines cibles. Il permet de prédire la meilleure orientation d'un ligand dans un site actif, ce qui aide à identifier des candidats médicaments avec une affinité élevée avant les tests biologiques. Ce processus est essentiel dans la recherche de nouveaux médicaments, notamment dans les domaines des cancers, des maladies infectieuses, et des maladies neurodégénératives. (Boucherit, 2013)

4.2. Optimisation des ligands

Le docking moléculaire permet d'optimiser la structure des ligands pour améliorer leur affinité envers la protéine cible. Cela inclut la modification chimique des ligands afin d'obtenir des propriétés pharmacologiques optimales (Boucherit, 2013)

4.3. Études des interactions protéine–ligand

Il est également utilisé pour étudier les mécanismes des interactions protéine–ligand, en permettant de visualiser la liaison et l'orientation du ligand dans le site actif de la protéine cible. Cela permet de comprendre les forces spécifiques qui stabilisent cette interaction (par exemple, les liaisons hydrogène, les forces de Van der Waals, les interactions hydrophobes, etc.) (Boucherit, 2013).

4.4. Développement de nouveaux inhibiteurs

Le docking moléculaire est utilisé dans le développement d'inhibiteurs, notamment pour cibler des enzymes ou des récepteurs spécifiques. Cela est particulièrement pertinent dans le cas des enzymes indispensables pour la survie de pathogènes, comme les protéases virales dans le cas du VIH ou du virus de l'hépatite C, où le docking moléculaire permet de trouver des inhibiteurs efficaces (Boucherit, 2013).

4.5. Prédiction des mécanismes d'action des médicaments

Le docking permet également de prédire comment un médicament interagit avec ses cibles biologiques, y compris les récepteurs et les canaux ioniques. Ces informations sont cruciales pour comprendre les effets secondaires potentiels des médicaments et leur sélectivité (Boucherit, 2013)

Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1 Micro-ordinateur

Aujourd'hui, les micro-ordinateurs sont couramment utilisés dans les recherches *in silico*, en particulier pour les études de docking moléculaire, en raison de leur facilité d'accès et de la compatibilité avec de nombreux logiciels spécialisés.

Tableau 2: Caractéristiques des micro-ordinateurs utilisées

Caractéristiques	Micro-ordinateur
Système d'exploitation	Windows 11 pro N
Type du système	64bits
Mémoire RAM	8.00
Processeur	Intel(R) Core(TM) i3- 1215U 1.20 GHz

1.2 Logiciels

1.2.1 Open Babel

Le logiciel Open Babel permet de transformer plus de 80 formats de fichiers chimiques distincts, y compris, mais sans s'y limiter, SMILES, InChi, Molfile et PDB. Cette fonctionnalité améliore considérablement la fluidité de la conversion entre les formats disparates utilisés par diverses applications logicielles, ce qui représente un atout essentiel pour garantir l'interopérabilité entre les instruments et les bases de données dans le domaine de la chimie informatique.

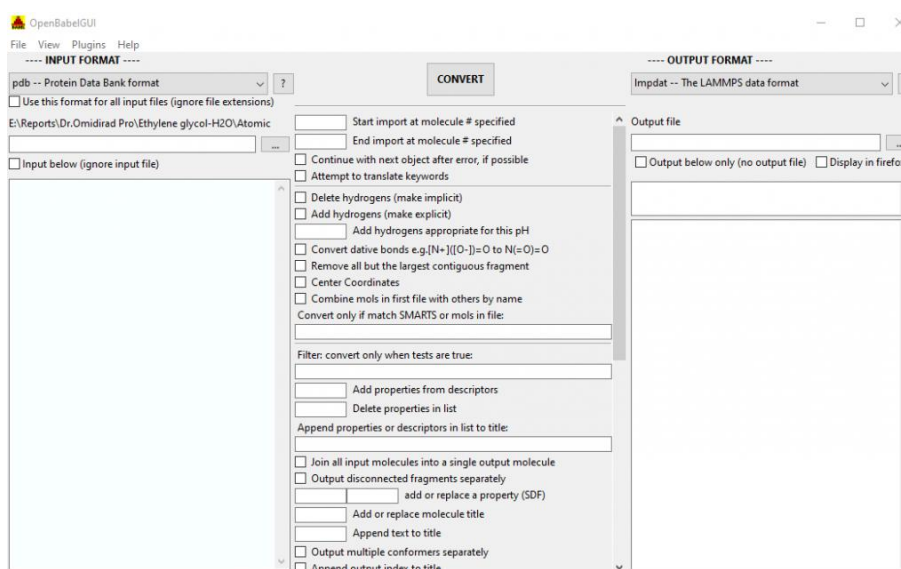


Figure 8: Interface visuelle de l'Open Babel

1.2.2 MG Tools win32_1.5.6

MGLtools comprend une collection d'instruments principalement axés sur la visualisation et l'examen analytique des architectures moléculaires. L'itération « win32_1.5.6 » concerne le package d'installation spécifiquement développé pour les systèmes d'exploitation Windows 32 bits, en corrélation avec la version 1.5.6 de l'application.

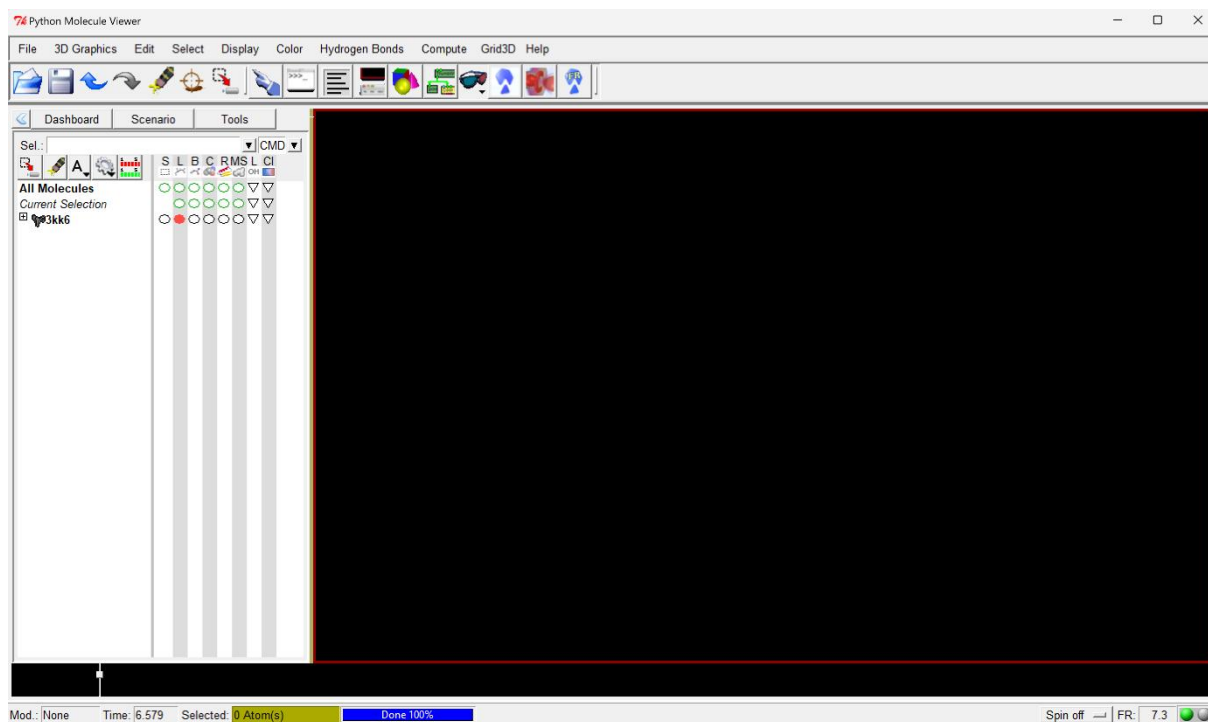


Figure 9:Interface visuelle du MGTools

1.2.3 Autodock-vina

Autodock Vina constitue un outil informatique largement utilisé pour prévoir les interactions moléculaires et évaluer la robustesse de leurs affinités de liaison, en particulier dans le contexte des études d'amarrage moléculaire.

1.2.4 Discovery Studio 2024 Client

Développée par BIOVIA (anciennement connue sous le nom d'Accelrys), cette plateforme logicielle est utilisée dans les domaines de la chimie médicinale et de la biologie structurale pour la modélisation moléculaire, la simulation et l'analyse des interactions biomoléculaires. Elle intègre divers outils permettant, entre autres, le criblage virtuel, l'étude des interactions ligand-récepteur ainsi que la dynamique moléculaire. (Smith, 2020)

1.3 Banques de données

1.3.1 PubChem

PubChem est une base de données publique et libre d'accès, développée par le National Center for Biotechnology Information (NCBI). Elle centralise une vaste quantité d'informations sur les composés chimiques, incluant leurs structures, activités biologiques, propriétés toxicologiques, données pharmacocinétiques, ainsi que d'autres informations utiles à la recherche biomédicale.

(National Center for Biotechnology Information, n.d,2021)

The image shows a screenshot of the PubChem website. At the top, there is a navigation bar with the NIH logo and the text 'National Library of Medicine National Center for Biotechnology Information'. Below this is the PubChem logo and navigation links: 'About', 'Docs', 'Submit', and 'Contact'. A search bar is visible with the text 'quercetin' entered. Below the search bar, it says 'Treating this as a text search.' Underneath, there is a section titled 'BEST MATCH' which displays the chemical structure of quercetin and its associated data:

- quercetin; 117-39-5; Meletin; Sophoretin; Quercetine; Xanthaurine; Quercetol; Quertine; ...
- Compound CID: 5280343
- MF: C₁₅H₁₀O₇ MW: 302.23 g/mol
- IUPAC Name: 2-(3,4-dihydroxyphenyl)-3,5,7-trihydroxychromen-4-one
- SMILES: C1=CC(=C(C=C1)C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C3O2)O)O)O)O
- InChIKey: REFJWTPEDVJJY-UHFFFAOYSA-N
- InChI: InChI=1S/C15H10O7/c16-7-4-10(19)12-11(5-7)22-15(14(21)13(12)20)6-1-2-8(17)9(18)3-6/h1-5,16-19,21H
- Create Date: 2004-09-16

Figure 10: Interface visuelle du PubChem

1.3.2 Protein Data Bank

La Protein Data Bank (PDB) représente un référentiel mondial accessible au public qui préserve les configurations tridimensionnelles des macromolécules biologiques, y compris les protéines, les acides nucléiques (ADN/ARN), en plus des complexes moléculaires tels que les interactions protéine-ligand. (Berman et al., 2000)

Figure 11: Interface visuelle du PDB

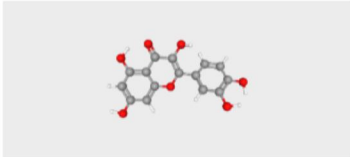
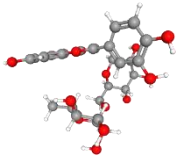
2. Méthodes

2.1 Préparation des ligands

Pour notre étude nous avons priorisé les composés majoritaires de flavoïdes de *Laurus nobilis* les plus couramment rencontrées qui sont les suivants : la quercétine et la rutine

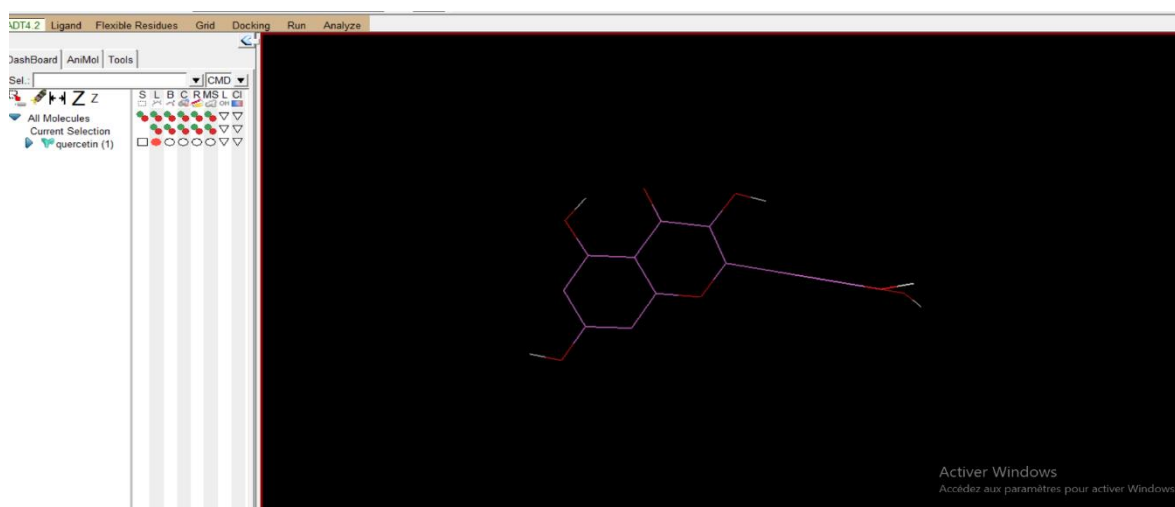
Les structures 3D des ligands ont été téléchargées à partir de la base de données PubChem sous format sdf puis convertis sous format pdb à l'aide du logiciel Open Babel.

Tableau 3: Structures 3D des ligands

CID	Ligands	Structure 3D
5280343	Quercetine	
5280805	Rutine	

- **Conversion des ligands au format pdbqt**

Les ligands ont été convertis du format pdb au format pdbqt via MGTools

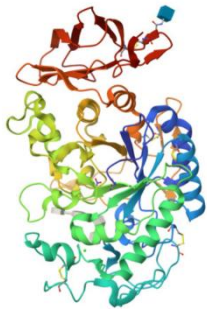


2.2 Préparation des cibles (protéines)

- **Téléchargement des cibles**

Les conformations tridimensionnelles des protéines ont été obtenues à partir du référentiel Protein Data Bank (PDB) au format pdb, en respectant deux critères de sélection principaux : une résolution cristallographique optimale et l'absence de mutations. La cible particulière examinée dans le cadre de cette enquête est délimitée dans le Tableau 04.

Tableau 4: Structure 3D de cible

Résolution	cible	Structure
A=2.10	3BAJ	

• Nettoyage de la cible et l'ajout des hydrogènes

Les protéines ont été nettoyées en éliminant les molécules d'eau, hétéroatome, groupes de ligands et l'acide nucléique ensuite, les hydrogènes ont été ajoutés en utilisant Discovery Studio 40 tandis que les hydrogènes polaires ont été ajoutés par MGTools.

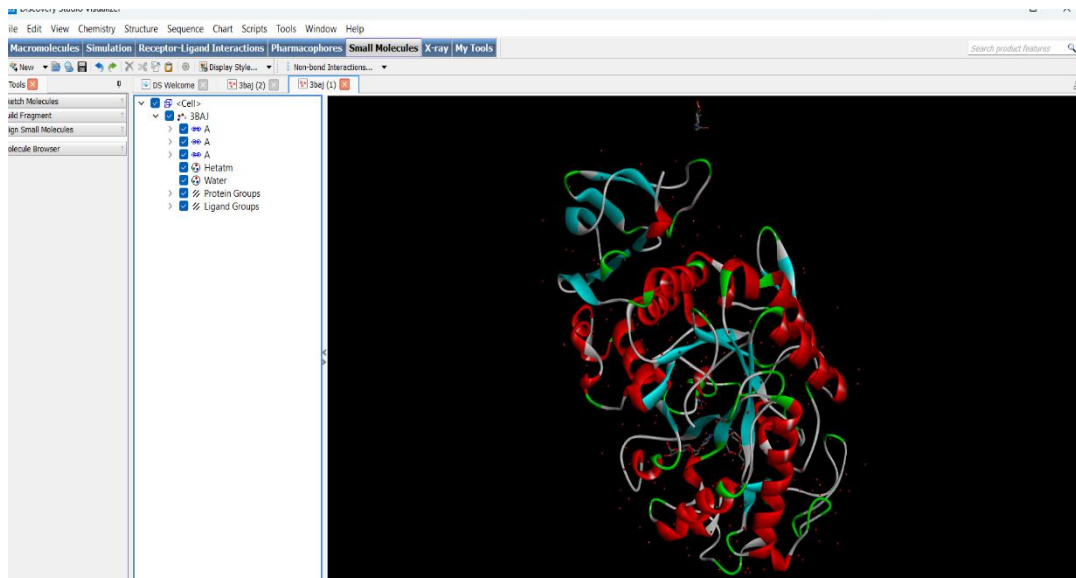


Figure 12: Protéine avant nettoyage

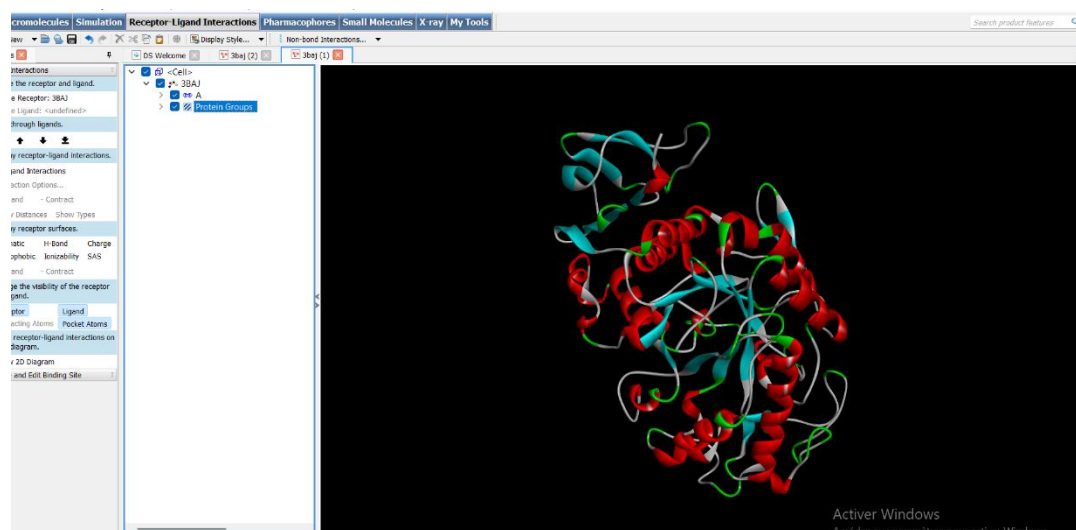


Figure 13: Protéine après nettoyage



Figure 14: Ajout des hydrogènes par DS40

Enregistrement de la structure nettoyée

La cible a d'abord été nettoyée (élimination de l'eau, des ligands non nécessaires, etc.) puis enregistrée au format .pdb, sous le nom Cible.pdb.

Conversion au format pdbqt

À l'aide de MGLTools, la structure Cible.pdb a été convertie au format .pdbqt, requis pour l'utilisation dans AutoDock Vina.

Sauvegarde du fichier converti

Le fichier obtenu a été sauvegardé sous le nom Cible.pdbqt. Ce fichier représente la version finale de la cible, prête à être utilisée pour le docking moléculaire.

Création du fichier de configuration (conf.txt)

Un fichier de configuration nommé conf.txt a été créé. Il contient :

- Le nom des fichiers du ligand et de la cible (à adapter selon les molécules étudiées),
- Les dimensions de la Grid Box (x, y, z),

```

receptor = 3BAJ.pdbqt
ligand = quercetin.pdbqt

center_x = 8
center_y = 28
center_z = 50

size_x = 25
size_y = 25
size_z = 25

seed = 2013

```

Figure 15:Création du fichier Conf.text

- Créer des fichiers Conf.text pour la cible afin de lancer les calculs du Docking.

Tableau 5: Dimensions des cibles

Ligand	Cible	Centre,x,y,z	Dimension de Grid box A
Quercitrine	3baj	X=8	25
		Y=28	25
		Z=50	25
Rutinee	3baj	X=8	25
		Y=28	25
		Z=50	25

2.3 Lancement des calculs

Pour lancer les calculs, une fenêtre "Invite de commande" a été ouverte et le chemin du dossier contenant les fichiers pdbqt de la cible, du ligand et le fichier de Conf a été saisi.

```
#
# 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 quercetin_out.pdbqt
Detected 4 CPUs
Reading input ... done.
Setting up the scoring function ... done.
Analyzing the binding site ... done.
Using random seed: 2013
Performing search ... done.
Refining results ... done.

mode |   affinity   | dist from best mode
      | (kcal/mol)   | rmsd l.b. | rmsd u.b.
-----+-----+-----+-----
  1   |    -7.6     |  0.000    |  0.000
  2   |    -7.4     |  1.730    |  7.082
  3   |    -7.3     |  1.718    |  7.182
  4   |    -6.9     |  0.766    |  1.487
  5   |    -6.6     |  1.654    |  6.614
  6   |    -6.5     |  1.576    |  7.147
  7   |    -6.1     |  1.495    |  6.767
  8   |    -5.8     |  3.319    |  4.550
  9   |    -5.8     |  1.627    |  6.603
Writing output ... done.
```

Figure 16:Lancement de Docking

Résultats et Discussion

L'étude de docking moléculaire a été réalisée afin d'évaluer l'affinité de liaison entre l'alpha-amylase humaine et deux flavonoïdes naturels : la quercétine et la Rutinee. Les simulations ont été effectuées à l'aide des logiciels Discovery Studio et AutoDock, reconnus pour leur fiabilité dans l'analyse des interactions moléculaires :

La quercétine a montré une énergie de liaison plus favorable (-7.6 kcal/mol), traduisant une affinité plus élevée envers le site actif de l'alpha-amylase. Cette forte affinité peut s'expliquer par la formation de deux liaisons hydrogène conventionnelles précoces, impliquant les résidus GLY-63 et ASP-300, ainsi qu'une interaction π -alkyle avec les résidus hydrophobes LEU-162 et LEU-165. Ces interactions, bien que peu nombreuses, sont spécifiques, profondes et bien positionnées dans la cavité catalytique, ce qui garantit une stabilité du complexe ligand-enzyme.

Tableau 6: Différentes liaison et l'affinité de l'enzyme alpha amylase avec la quercétine

Ligand	Acides aminés Du site actif	Nom de liaison	Interaction	L'affinité
La quercétine	ASP-300, GLY-63	Liaison hydrogène conventionnelle	Hydrogene Bond	-7,6 (kcal/mol)
	LEU-162, LEU-165	π -alkyle	Hydrophobe	

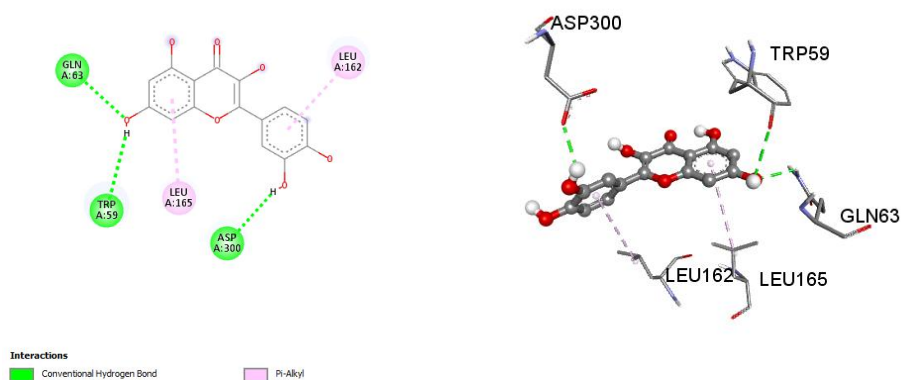


Figure 17: Structure 2 Det 3D de complexe « quercétine- alpha amylase »

À l'inverse, la rutine a montré une énergie de liaison de -5.8 kcal/mol, ce qui reflète une affinité modérée. Bien que ce composé forme davantage de types d'interactions que la quercétine (hydrogène, π -alkyle, alkyle, carbone-hydrogène), certaines de ces liaisons sont faibles ou non spécifiques. De plus, la rutine présente des interactions défavorables : notamment donneur–donneur entre HIS-201 et GLY-223, ainsi qu'accepteur–accepteur entre HIS-201 et GLY-230. Cette interaction stériquement ou électro statiquement perturbatrices peuvent nuire à la stabilité globale du complexe et expliquer la baisse de l'affinité.

Tableau 7: Les différentes liaisons et l'affinité de l'enzyme alpha amylase avec la Rutine

Ligand	Acides aminés du site actif	Nom de liaison	Interaction	L'affinité
La Rutine	ASN-300, HIS-305	Liaison Hydrogène conventionnelle	Hydrogène bond	- 5,6 (kcal/mol)
	(Non précise)	Liaison carbo-hydrogène	Hydrogène bond faible	
	GLY-306	(π - alkyle)	Hydrophobe	
	GLY-306	alkyle	Hydrophobe alkyle	
	HIS-201, GLY-223	Interaction défavorable (stérique)	Interaction défavorable donneur-donneur	

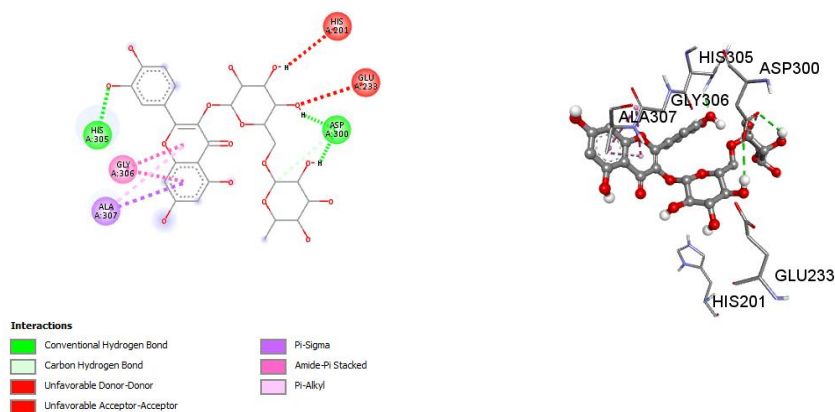


Figure 18: Structure 2D et 3D de complexe rutine- alpha amylase

Les résultats obtenus sur l'amarrage moléculaire (*in silico*) indiquent que la quercétine possède une énergie de liaison de -7,6 kcal/mol, ce qui signifie une affinité considérable pour l'enzyme en question. Cette molécule particulière a formé de multiples liaisons hydrogène et des interactions hydrophobes avec des résidus catalytiques critiques, notamment Asp197, Glu233 et Leu162, suggérant ainsi une stabilité robuste du complexe résultant. Cette observation est en accord les résultats(Adefegha *et al.*,2018)(*in vitro*), qui ont démontré que la quercétine fonctionne comme un inhibiteur mixte grâce à une liaison efficace au site actif de l'enzyme.

En revanche, la rutine présente une énergie de liaison de -5,8 kcal/mol, ce qui reflète une affinité diminuée. Cette disparité peut être attribuée à sa configuration glycosylée, qui restreint son accessibilité au site actif. Un tel résultat concorde avec les recherches menées par (Adefegha *et al.*,2018)(*in vitro*), selon lesquelles la rutine ne présentait pas d'effet suppresseur aussi prononcé sur l' α -amylase que la quercétine.

Parallèlement, le composé dérivé du laurier présentait une énergie de liaison intermédiaire, ce qui peut suggérer une interaction avec un site allostérique ou la possibilité d'induire une modification conformationnelle au sein de l'enzyme. Néanmoins, cette proposition doit être confirmée par des études *in vitro* ou *in vivo* ultérieures.

Malgré la hiérarchie énergétique observée *in silico*, il est essentiel de reconnaître que certaines études *in vitro* indiquent que la quercétine possède une CI_{50} de 0,061 μ M, alors que la rutine présente une CI_{50} légèrement inférieure à 0,043 μ M (Tundis *et al.*, 2010) ; Sales *et al.*, 2012). Cela montre que la rutine présente une activité biologique, malgré son affinité théorique relativement plus faible, telle que déduite de l'amarrage moléculaire. Ces divergences soulignent l'importance d'intégrer des méthodologies *in silico*, *in vitro* et *in vivo* pour évaluer de manière plus complète le potentiel thérapeutique d'une molécule donnée.

D'autres flavonoïdes, dont la lutéoline (énergie de liaison non spécifiée ici, mais comparable), la myricétine et le kaempférol, ont également présenté des propriétés inhibitrices remarquables de l' α -amylase, attribuables à leurs structures polyphénoliques. Par exemple, la lutéoline, caractérisée par une double liaison C2=C3 et des substituants hydroxyles, présente une affinité élevée (à la fois *in silico* et *in vitro*), comme l'ont rapporté (Mishra *et al.*,2019).

En outre, des cibles secondaires telles que l' α -glucosidase, la DPP-4, le GLP-1R et le SGLT2 ont été examinées (incorporant des études *in vitro* et *in vivo*) (Adisakwattana,2017). La quercétine et la rutine semblent exercer des effets variables sur ces cibles, renforçant ainsi leur importance dans la prise en charge multifactorielle du diabète.

De nombreuses études *in vivo* ont montré que l'administration de quercétine ou de rutine à des modèles de rats diabétiques entraînait une réduction de la glycémie, une amélioration des processus métaboliques et une atténuation du stress oxydatif (Zhao et *al.*, 2020)(*in vivo*). Ces résultats confirment la pertinence des prédictions *in silico* et leur utilité pour éclairer le développement de stratégies thérapeutiques fondées sur des composés naturels.

Conclusion générale

Laurus nobilis est une espèce aromatique dont les propriétés médicinales sont largement attribuées à ses composés phénoliques à haute activité biologique. La présente étude a employé une approche *in silico* pour quantifier le potentiel inhibiteur de la quercétine, de la rutine et d'un composé issu du laurier vis-à-vis de l' α -amylase, une enzyme constituant une cible thérapeutique majeure pour le contrôle de la glycémie.

Les résultats de docking moléculaire ont montré que la quercétine a l'affinité de liaison la plus forte pour l' α -amylase ($-7,6$ kcal/mol), grâce à diverses interactions stables, y compris des liaisons hydrogène avec des résidus catalytiques clés tels que Asp197, Glu233 et His299. Par contre, la rutine montrait une affinité nettement plus faible ($-5,8$ kcal/mol). Cela peut être attribué à sa structure glycosylée plus complexe, ce qui restreint son accès au site actif.

Ces données suggèrent que certains composés du laurier, comme la quercétine, peuvent inhiber l' α -amylase et ainsi aider à réguler la glycémie. Des études *in vitro* et *in vivo* sont toutefois nécessaires pour valider leur efficacité biologique et leur pertinence dans le traitement du diabète de type 2.

Référence Bibliographiques

1. Adefegha, S. A., Oboh, G., Oyeleye, S. I., & Olasehinde, T. A. (2018). *Inhibitory effect of quercetin and rutin on α -amylase and α -glucosidase: Potential mechanisms and kinetics*. **Journal of Food Biochemistry**, 42(1), e12504.
2. Adisakwattana, S. (2017). Cinnamic acid and its derivatives: Mechanisms for diabetes prevention and management. *Nutrients*, 9(2), 163. <https://doi.org/10.3390/nu9020163>
3. Aghajari, N., Feller, G., Gerday, C., & Haser, R. (2002). Structural basis of alpha-amylase activation by chloride. *Protein science : a publication of the Protein Society*, 11(6), 1435–1441. <https://doi.org/10.1110/ps.0202602>
4. American Association of Clinical Endocrinology. (2023). Clinical Practice Guidelines for diabetes management. *Endocrine Practice*, 29(2), 105–120. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2023.01.005>
5. American Diabetes Association. (2024). Standards of medical care in diabetes—2024. *Diabetes Care*, 47(Suppl. 1), S1–S175. <https://doi.org/10.2337/dc24-S001>
6. Anton, C. (2005). *Les plantes médicinales en Algérie : Inventaire et étude ethnobotanique*. Éditions du CNRS.
7. Ayoub, M., Baakdah, M. A., Alhejaili, J. H., & Alsolami, S. M. (2021). Biological activity of quercetin and its role in disease prevention. *Journal of Functional Foods*, 81, 104447. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104447>
8. Ballabio, D. (2010). Développement de modèles pour prédire la toxicité des sédiments à partir de la chimie des sédiments par analyse discriminante en moindres carrés partiels et réseaux de neurones artificiels à contre-propagation. *Environmental Pollution*, 158(2), 607–614. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2009.08.007>
9. Ben Khedher, M. R., Ben Khedher, S., Chaieb, I., Tounsi, S., Bouaziz, M. (2017). Chemical composition and biological activities of *Laurus nobilis* essential oils: Antioxidant, antimicrobial and anti-diabetic activities. *Process Biochemistry*, 59, 169–176. <https://doi.org/10.1016/j.procbio.2017.05.009>
10. Benamara, S., & Benamara, D. (2018). Some physicochemical characteristics of seven types of spring water and well water of the area of Tizi-Ouzou (Northern Algeria). *LARHYSS Journal*, 35, 1–15. <https://doi.org/10.46325/larhyss.v35i1.839>
11. Boucherit, N. (2013). Applications du Docking Moléculaire en conception de médicaments. *Revue des Sciences Pharmaceutiques*, 25(3), 45–58.
12. Boukhatem, M. N., Ferhat, M. A., Kameli, A., Saidi, F., & Mekarnia, M. (2014). *Laurus nobilis* L. essential oils: Composition, antioxidant and antibacterial activities. *Journal of Food Science and Technology*, 51(8), 4560–4566. <https://doi.org/10.1007/s13197-012-0895-9>

13. Brayer, G. D., Luo, Y., & Withers, S. G. (1995). The structure of human pancreatic alpha-amylase at 1.8 Å resolution. *Biochemistry*, 34(6), 1811–1821.
<https://doi.org/10.1021/bi00006a035>
14. Carmen, L., & Luis, R. (2017). Bioactive compounds in *Laurus nobilis*: Phytochemistry and medicinal properties. *PhytochemistryReviews*, 16(5), 999-1011.
<https://doi.org/10.1007/s11101-017-9484-3>
15. DeVries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T., Ludwig, B., Nørgaard, K., Pettus, J., Renard, E., Skyler, J. S., Snoek, F. J., Weinstock, R. S., & Peters, A. L. (2021). The Management of Type 1 Diabetes in Adults. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes care*, 44(11), 2589–2625.
<https://doi.org/10.2337/dci21-0043>
16. Elmann, A., Mordechay, S., Rindner, M., & Ravid, U. (2010). Anti-neuroinflammatory effects of *Laurus nobilis* essential oil on BV-2 microglia cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 58(1), 1253–1259.
<https://doi.org/10.1021/jf9031189>
17. ElSayed, N. A., Aleppo, G., Aroda, V. R., Bannuru, R. R., Brown, F. M., Bruemmer, D., Collins, B. S., Hilliard, M. E., Isaacs, D., Johnson, E. L., Kahan, S., Khunti, K., Leon, J., Lyons, S. K., Perry, M. L., Prahalad, P., Pratley, R. E., Seley, J. J., Stanton, R. C., Gabbay, R. A., ... on behalf of the American Diabetes Association (2023). 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2023. *Diabetes care*, 46(Suppl 1), S19–S40. <https://doi.org/10.2337/dc23-S002>
18. European Medicines Agency (EMA). (2010). Assessment report on *Laurus nobilis* L., folium. EMA/HMPC/180410/2009.
19. Farooqui, M., Aurégan, Y., & Pagneux, V. (2019). Using liner surface modes in acoustic ducts to make obstacles reflectionless. *Scientific reports*, 9(1), 6981.
<https://doi.org/10.1038/s41598-019-43538-3>
20. Fincher, G. B. (1989). Molecular and cellular biology associated with endosperm mobilization in germinating cereal grains. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*, 40, 305–346.
<https://doi.org/10.1146/annurev.pp.40.060189.001513>
21. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine&pharmacotherapie*, 143, 112183.
<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112183>
22. Goudjil, M. B., *et al.* (2016). Flavonoids in essential oils of *Laurus nobilis* L. and their biological activities. *Journal of Ethnopharmacology*, 201, 113-122.

23. Grover, J. K., Yadav, S., & Vats, V. (2002). Medicinal plants of India with anti-diabetic potential. *Journal of Ethnopharmacology*, 81(1), 81–100. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12020931/>
24. Guedouari, H., Ben Halima, N., & Ben Salem, M. (2018). Phytochemical constituents of *Laurus nobilis* L. and their biological activities. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 8(11), 582-588. <https://doi.org/10.4103/2221-1691.248392>
25. Gumucio, J. J., Wiebauer, K., & Goodfellow, P. N. (1988). Structure, organization, and regulation of amylase genes in mammals. *Physiological Reviews*, 68(3), 941–961. <https://doi.org/10.1152/physrev.1988.68.3.941>
26. Gupta, R., Gigras, P., Mohapatra, H., Goswami, V. K., & Chauhan, B. (2003). Microbial alpha-amylases: A biotechnological perspective. *Process Biochemistry*, 38(11), 1599-1616. [https://doi.org/10.1016/S0032-9592\(03\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S0032-9592(03)00053-0)
27. Haddadi, I., Boudershem, M., & Benyahia, M. (2022). Caractérisation et évaluation de quelques populations de *Laurus nobilis* L. dans le nord de l'Algérie. *Genetic and Applied Biodiversity Journal*, 6(2), 30–45. <https://doi.org/10.46325/gabj.v6i2.187>
28. Hamad, A., Dhingra, K., & Kaur, H. (2018). Cosmetic potential of plant-derived substances in skin and hair care: A review. *Clinical Dermatology Research Journal*, 3(3), 1–10.
29. Heidari, H., Mirzaei, M., Zare, A., & Gharibi, F. (2024). Teplizumab in Type 1 Diabetes Prevention: Recent advances. *Journal of Autoimmunity*, 144, 103948. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2024.103948>
30. Herold, K. C., Gitelman, S. E., Gottlieb, P. A., Knecht, L. A., Raymond, R., & Ramos, E. L. (2023). Teplizumab: A Disease-Modifying Therapy for Type 1 Diabetes That Preserves β -Cell Function. *Diabetes care*, 46(10), 1848–1856. <https://doi.org/10.2337/dc23-0675>
31. Holt, R. I. G., DeVries, J. H., Hess-Fischl, A., Hirsch, I. B., Kirkman, M. S., Klupa, T., & Skovlund, S. E. (2021). Diabetes management technologies: Insulin pumps and continuous glucose monitoring. *Diabetologia*, 64(5), 1048–1060. <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-8>
32. Ibrahim, M. A., Mohammed, S., & Yakubu, M. T. (2023). A systematic analysis of anti-diabetic medicinal plants from cells to clinical trials. *PeerJ*, 11, e14683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36627919/>
33. International Diabetes Federation. (2021). *IDF Diabetes Atlas (10th ed.)*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation.

34. Janeček, Š., Svensson, B., & MacGregor, E. A. (2014). Alpha-Amylase: Structure and function. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 71(7), 1149–1172. <https://doi.org/10.1007/s00018-013-1389-z>
35. Jaradat, N. A., Hawash, M., Abualhasan, M., Zaid, A. N., & Qadi, M. (2024). *Structural insights into α -amylase and its inhibitors: Recent advances and clinical implications*. *International Journal of Molecular Sciences*, 25(2), 1384.
36. Kadam, P., & Sarker, M. (2020). The pharmacological importance of Rutine in *Laurus nobilis* and its medicinal uses. *Phytochemical Analysis*, 31(4), 500-507. <https://doi.org/10.1002/pca.2902>
37. Kaurinovic, B., Popovic, M., Vlaisavljevic, S., & Trivic, S. (2010). Antioxidant capacity of *Laurus nobilis* L. essential oil and its effect on the glucose oxidation in human blood. *Food Chemistry*, 118(4), 734–740. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.05.045>
38. Khachlouf, H., *et al.* (2018). Evaluation of the antioxidant and antimicrobial activity of the essential oils of *Laurus nobilis* L. (Lauraceae) from Tunisia. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 15(3), 55-64.
39. Krireche, T., & Mekacher, A. (2022). Étude de l'activité anti-inflammatoire, antioxydante et antibactérienne de l'extrait aqueux des feuilles de *Laurus nobilis* L. [Mémoire de licence, Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou]. DSpace UMMTO.
25. Mendoza-García, S., García-Mieres, H., Lopez-Carrilero, R., Sevilla-Lewellyn-Jones, J., Birulés, I., Barajas, A., Lorente, C., & Crespo, I. (2020). Hypoglycemic Activity of *Laurus nobilis* Extracts in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Journal of Medicinal Food*, 23(5), 485–493. <https://doi.org/10.1089/jmf.2019.0095>
26. Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: A powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146–157. <https://doi.org/10.2174/157340911795677602>
27. Mishra, A., Yadav, R., Singh, R., & Verma, A. (2019). Flavonoids as inhibitors of alpha-amylase: Insights from molecular docking and dynamics studies. *Phytotherapy Research*, 33(2), 394–405. <https://doi.org/10.1002/ptr.6266>
28. Morales, R., & Peña, L. (2017). Ethnobotanical uses of *Laurus nobilis* in the Mediterranean region. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 13(1), 1-12.

29. Morris, G. M., & Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. In *Molecular Modeling of Proteins* (pp. 365–382). HumanaPress. https://doi.org/10.1007/978-1-59745-177-2_19
30. Ogunyemi, I. O., Oyewole, O. A., & Akinyemi, A. J. (2022). *Computational insights on the inhibitory mechanisms of plant-based flavonoids against human digestive enzymes*. **Journal of Molecular Modeling**, 28(12), 356.
31. Omale, J., Ezeonu, F., & Nwude, D. (2023). Antidiabetic plants and their bioactive compounds: Review of evidence and future perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*, 302, 115836. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2022.115836>
32. Orhan, I. E., & Senol, F. S. (2016). Chapter 35 - Anti-Diabetic Medicinal Plants: A Review. In V. R. Preedy (Ed.), *Dietary Supplements in Veterinary Medicine* (pp. 345–367). AcademicPress. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802151-4.00035-6>
33. Pereira, R. P., Fachinetto, R., Puntel, R. L., *et al.* (2009). Antioxidant effects of different extracts from *Laurus nobilis* L. leaves *in vitro*. *Food Chemistry*, 104(1), 161–168. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.11.045>
34. Pradeepa, R., & Mohan, V. (2021). Prevention and management of type 2 diabetes: Role of dietary herbs and nutraceuticals. *Nutrition Reviews*, 79(2), 36–52.
35. Saadaoui, E., Houas, Z., Mrabet, Y., Sriti, J., & Hosni, K. (2022). Phytochemical analysis and biological activities of *Laurus nobilis* leaves essential oil. *Journal of Essential Oil Research*, 34(2), 120-130.
36. Schuster, D., & Duvuuri, V. (2002). Glucose lowering agents and the management of type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Clinical Practice*, 56(3), 202–210.
37. Sharma, D., Kaur, R., & Singh, R. (2020). *A review on therapeutic potential of Laurus nobilis*. **Pharmacognosy Journal**, 12(3), 700–705.
38. Simões, C. M. O., Spitzer, V., Schenkel, E. P., & Gosmann, G. (1999). Antimicrobial activity of essential oils of *Laurus nobilis*. *Fitoterapia*, 70(5), 522-526. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(99\)00050-7](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(99)00050-7)
39. Singh, R., & Kaur, N. (2018). *Laurus nobilis*: A comprehensive review on its phytochemistry and pharmacological properties. *Journal of Herbal Medicine*, 12, 45-56. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3124-1>
40. Szydłowska-Czerniak, A., & Łaszewska, A. (2018). Physico-chemical characteristics, antioxidant and antimicrobial activities of bay leaf (*Laurus nobilis* L.) essential oil. *Journal of Food Science and Technology*, 55(7), 2751-2759. <https://doi.org/10.1007/s13197-018-3124-1>

41. Tisserand, R., & Young, R. (2014). *Essential Oil Safety* (2nd ed.). Churchill Livingstone.
42. Tundis, R., Loizzo, M. R., & Menichini, F. (2010). *Natural products as α -amylase and α -glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes*. *Phytotherapy Research*, 24(5), 611–627.
43. Togola, A., & Schieber, A. (2013). Antioxidant activity of *Laurus nobilis* essential oil extracts. *Food Chemistry*, 141(4), 3207–3214.
44. Tolia, C. S., Joshi, H. S., & Joshi, S. S. (2013). Antioxidant and anti-inflammatory properties of *Laurus nobilis* L. essential oils. *Journal of Ethnopharmacology*, 150(2), 476–484.
45. Usman, H., Adamu, H. M., & Abdullahi, M. (2020). *Laurus nobilis*: Phytochemistry, Pharmacology, and Traditional Uses. *Phytochemistry Reviews*, 19, 1001–1016.
46. Vihinen, M., & Mantsälä, P. (1989). Microbial amyolytic enzymes. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 24(4), 329–418. <https://doi.org/10.3109/10409238909082554>
47. Yusuf, A. M., Zeynab, A., & Aliyu, I. (2023). Diabetes mellitus: Pathophysiology, management, and emerging therapies. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 17(2), 102470.
48. Zhao, L., Sun, H., Zhang, Z., & Li, Y. (2020). Quercetin and rutin in the management of diabetes and its complications: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 130, 110705. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110705>

ملخص

Laurus nobilis الذي ينتمي إلى عائلة ، هو نبات طبي عطري يُستخدم على نطاق واسع في العلاج النباتي لما له من خصائص مضادة للأكسدة، مضادة للالتهابات، ومضادة للسكري. تحدف هذه الدراسة إلى تقييم النشاط البيولوجي لنوعين من المركبات الفينولية الموجودة في الغار النبيل، وهما الكيرسيتين (Quercetin) والروتين (Rutine) ، باستخدام المحاكاة الحاسوبية لاستهداف إنزيم ألفا-أميلاز، المسؤول عن تحلل النشا وتنظيم مستويات السكر في الدم.

أظهرت نتائج الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) أن الكيرسيتين يتمتع بتقارب قوي مع إنزيم ألفا-أميلاز مع طاقة ارتباط قدرها -7.6 كيلو كالوري لكل مول. تقوم هذه الجزيئة بتكوين روابط هيدروجينية مستقرة مع البقايا الأمينية His305 و Asp300 و Glu233، بالإضافة إلى تفاعلات π -الكيل مع Ala307 و Gly306، مما يعزز استقرار المعقد بين الإنزيم والجزيء. بالمقابل، أظهر الروتين تقارباً متوسطاً (-5.8 كيلو كالوري لكل مول)، حيث يكون قادراً على تكوين روابط هيدروجينية ولكنه يتفاعل بشكل أقل كفاءة مع الموقع النشط للإنزيم، ويرجع ذلك إلى تركيبته الغليكوسيلية الأكبر حجماً.

تشير هذه النتائج إلى أن الكيرسيتين قد يكون مثبّطاً أكثر فعالية لإنزيم ألفا-أميلاز، مما يدعم إمكاناته كعامل طبيعي مضاد للسكري. تفتح هذه الدراسة آفاقاً جديدة لأبحاث تجريبية تحدف إلى استغلال المركبات النشطة في الغار النبيل للوقاية من مرض السكري من النوع الثاني وإدارته. الكلمات المفتاحية: الغار النبيل، الكيرسيتين، الروتين، إنزيم ألفا-أميلاز، الالتحام الجزيئي، تثبيط الإنزيم، مضاد للسكري.

Résumé

Laurus nobilis, appartenant à la famille des Lauracées, est une plante médicinale aromatique largement utilisée en phytothérapie pour ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antidiabétiques. Cette étude a pour objectif d'évaluer *in silico* l'activité biologique de deux composés phénoliques présents dans *Laurus nobilis*, à savoir la quercétine et la rutine, en ciblant l'enzyme alpha-amylase, impliquée dans la dégradation de l'amidon et la régulation de la glycémie.

Les résultats obtenus par le docking moléculaire révèlent que la quercétine présente une forte affinité pour l'alpha-amylase avec une énergie de liaison de -7,6 kcal/mol. Cette molécule établit plusieurs liaisons hydrogène stables avec les résidus His305, Asp300 et Glu233, en plus de former des interactions π -alkylee avec Gly306 et Ala307, renforçant la stabilité du complexe enzyme-ligand. En comparaison, la rutine présente une affinité modérée (-5,8 kcal/mol), formant des liaisons hydrogène mais interagissant moins efficacement avec le site actif. En conclusion, la quercétine pourrait agir comme un inhibiteur plus efficace sur l'alpha-amylase, ce qui soutient son potentiel en tant qu'agent antidiabétique naturel. Ces résultats ouvrent la voie à des recherches expérimentales approfondies pour valoriser les composés bioactifs du *Laurus nobilis* dans la prévention et la gestion du diabète de type 2.

Mots clés : *Laurus nobilis*, quercétine, Rutinee, alpha-amylase, docking moléculaire, inhibition enzymatique, antidiabétique.

Abstract

Laurus nobilis, belonging to the Lauraceae family, is an aromatic medicinal plant widely used in phytotherapy for its antioxidant, anti-inflammatory, and antidiabetic properties. This study aims to evaluate the biological activity of two phenolic compounds found in *Laurus nobilis*, namely quercetin and Rutine, using *in silico* molecular docking targeting the alpha-amylase enzyme, which is involved in starch breakdown and blood glucose regulation.

Molecular docking results revealed that quercetin exhibits a strong affinity for alpha-amylase with a binding energy of -7.6 kcal/mol. This molecule forms stable hydrogen bonds with amino acid residues His305, Asp300, and Glu233, in addition to π -alkyle interactions with Gly306 and Ala307, enhancing the stability of the enzyme-ligand complex. In contrast, Rutine showed moderate affinity (-5.8 kcal/mol), forming hydrogen bonds but interacting less efficiently with the enzyme's active site, likely due to its bulkier glycosylated structure.

These findings suggest that quercetin could act as a more effective inhibitor of alpha-amylase, supporting its potential as a natural antidiabetic agent. This study opens new avenues for experimental research aimed at harnessing the bioactive compounds of *Laurus nobilis* for the prevention and management of type 2 diabetes.

Keywords: *Laurus nobilis*, quercetin, Rutine, alpha-amylase, molecular docking, enzyme inhibition, antidiabetic