

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF - M'SILA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE & BIOCHIMIE

N°:

DOMAINE : SCINCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION : MICROBIOLOGIE APPLIQUEE

Mémoire présenté pour l'obtention
Du diplôme de Master Académique

Intitulé

**L'étude de l'activité antibactérienne de quelques
composants d'huile essentielle de l'*Abies numidica in silico***

Présenter Par : **Salem dounya ; Rouane sarra ; Kharkhache amina**

Soutenu devant le jury composé de :

Dr. Harrar Abdenasser	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Président
Dr. Dehimat Abdelouahab	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Promoteur
Pr. Aoun Omar	Université Mohamed Boudiaf M'sila	Examineur

Année universitaire : 2022 /2023

Remerciement

En tout premier lieu, je remercie **ALLAH**, le tout puissant, de m'avoir fait ce que je suis aujourd'hui, de m'avoir donné la force, la volonté et le courage pour réussir toutes mes années scolaire primaire, secondaire, et université, et pour l'achèvement de ce travail avec persévérance.

Alhamdulilah, Nos sincères remerciements s'adressent à Mr « Dehimat Abdelouahab » maître de conférences à la faculté des sciences, Université Mohamed Boudiaf - m'sila, d'avoir accepté de nous encadrer.

Pendant notre étude, j'ai eu le privilège de bénéficier de votre enseignement et de vos conseils précieux. Je vous exprime toute ma gratitude et mon respect profond. Nous remercions également aux doctorants « Abdenasser Harrar » et « Aoun Omar » pour son assistance, sa disponibilité et ses encouragements.

Enfin, nous tenons aussi à remercier le Président et les membres du jury, qui ont bien daigné siéger la soutenance de notre mémoire.

On n'oublie pas la doctorante Benramdhan Zeynab pour son implication dans le sujet et pour la validation de protocole de Docking moléculaire et, on la souhaite un très bon courage dans sa thèse.

Dédicace

Avant tout, je tiens à remercier « Dieu » le tout puissant et miséricordieux, qui m'a donné la force, le courage et la patience pour accomplir ces études ainsi que ce travail.

Je dédie ce modeste travail : Mes parents Djamel et Yamina, eux qui m'ont tant encouragé et donné tout l'amour, le dévouement et sur tout le soutien dont j'avais besoin.

À mes quatre sœurs, Soumia, Afaf, Hanaà, Rania pour leurs amours, et encouragements indéfectibles, Merci pour votre présence et vos conseils pendant toutes ces années, pour être toujours là pour moi dans tous les domaines.

À mes frères Saleh pour leur amours et encouragement et Abdelhak et Billal et Yazid que j'aime beaucoup.

À mes oncles et Tantes, en particulier ma tante Souad pour leur bienveillance, aide, soutien et encouragements.

À tous mes amis en particulier, Aya, Chaima, Abderrachid et Zaki, que Dieu préserve notre amitié et puisse Dieu t'apporter toute la réussite, santé et bonheur que tu mérites tant.

À mon trinôme Sarra, Amina, elle qui m'a agréablement accompagné tout au long de ce travail avec sa positivité.

« À vous tous, je vous souhaite : amour, bonheur, santé, joie et prospérité »

Donnya

Dédicace

C'est avec l'aide et la grâce du dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie.

A ma merveilleuse mère

A mon cher père et mes frères Islam Mohamed et Mahdi et ma sœur Houda pour leur
encouragement permanent et leur soutien moral

A ma famille Rouane

A mon meilleur amie Fatima Dahmani

A tous mes amis et plus spécialement

A me trinôme Dounya Amina

Merci pour les agréables moments qu'on a passé ensemble. Merci pour la sympathie et
l'affection que vous m'avez toujours portées. Puisse dieu vous procurer bonheur, santé, succès et
réussite.

Sarra

Dédicace

Ma carrière universitaire est terminée et J'ai levé mon chapeau et dit au revoir aux années qui ont passé. Je dédie mon diplôme :

A mon très cher père SALEH :

Mon plus haut exemple et mon modèle de persévérance pour aller toujours de l'avant et ne jamais baisser les bras, pour son enseignement continu à m'inculquer les vraies valeurs de la vie et pour ses précieux conseils.

A ma très chère mère SABAH GHERBAOUI

À celle qui m'a donné la vie, le symbole de tendresse, qui s'est sacrifiée pour mon bonheur et ma réussite, pour son affection, sa patience et sa compréhension

A Mon Cher fiancé FARES

Pour ta bonté, ton respect, ta gentillesse, ta confiance, ton soutien, ta compréhension, ton amour, tes conseils et encouragements.

A mes chers frères LAID, MOUATAZ, ANES et ma sœur AYA., pour leur soutien et leurs encouragements Tout au long de la réalisation de ce travail.

A tous ma famille KHARKHACHE et GHERBAOUI qui m'ont encouragée des débuts de ma carrière universitaire.

Et mon Trînomme de travail : DOUNYA et SARA et à tous mes chers amis.

Amina

Sommaire

Remerciement.....	i
Dédicace.....	ii
Sommaire	v
Liste des abréviations.....	viii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	x
Introduction	1
1. Huile essentielle de l'espèce <i>Abies numidica</i>	3
1.1. Historique	3
1.2. Définition.....	3
2. Nomenclature	4
3. Répartition de sapin d'Algérie (<i>Abies numidica</i>).....	4
3.1. Répartition naturelle	5
3.2. Répartition artificiel.....	5
4. Description botanique	6
4.1. Cycle de vie	7
4.2. Classification	7
5. Usage traditionnelle et les travaux scientifique de <i>Abies numidica</i>	7
6. L'huile essentielle comme agent antibactérien	9
6.1. Définition.....	9
6.2. Composition chimique de l'HE de L ' <i>A. numidica</i>	9
6.3. Propriétés d'huile essentielle	12
6.3.1. Propriété physico-chimique.....	12
6.3.2. Propriété biologique des HE de l ' <i>A. numidica</i>	13
6.3.2.1. Activité antibactérienne	13
6.3.2.2. Activité antifongique	13

6.3.2.3.	Activité anti-ulcérogène.....	14
6.3.2.4.	Activité anti tumoral	14
6.3.2.5.	Activité antitussive.....	14
7.	La multi-résistance aux antibiotiques.....	15
7.1.	Les antibiotiques.....	15
7.1.1.	Définition	15
7.1.2.	Classification.....	15
7.1.3.	La résistance aux antibiotiques	15
7.1.3.1.	Résistance naturelle	16
7.1.3.2.	Résistance acquise	16
7.1.4.	Mode d'action des antibiotiques	16
8.	Matériel	18
8.1.	Microordinateur	18
8.2.	Outils informatiques	18
8.3.	Banque de données	19
8.3.1.	Protein Data Bank (PDB).....	19
8.3.2.	PubChem	19
9.	Méthode.....	19
9.1.	Préparation des structures.....	19
9.1.1.	Structure du ligand	19
9.1.2.	Structures des protéines.....	20
9.1.2.1.	Protéine 5z9n (<i>S. aureus</i>).....	20
9.1.2.2.	Protéine 3AQC (<i>M. luteus</i>)	21
10.	Docking moléculaire	22
11.	Activité antibactérienne.....	23
11.1.	Interprétation des résultats Vina	23

11.1.1. Ligands de référence Re-docké (Validation de docking moléculaire avec le ligand de référence).....	23
11.1.2. Affinités de liaison des composés élucidés avec les récepteurs choisis.	24
Conclusion.....	29
Références bibliographiques	30
Résumer.....	30
Abstract	30
ملخص	31

Liste des abréviations

A. numidica : *Abies numidica*.

ATB : Antibiotique.

FPP : Photo-affinité du Farnésyl Pyrophosphate

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse couplé à la spectrométrie de masse.

HE : Huile essentielle.

LC-MS : Chromatographie en phase liquide - Spectrométrie de masse en tandem.

M. luteus : *Micrococcus luteus*.

NCBI : National Center for Biotechnology Information.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

PDB: Protein Data Bank.

RCSB: Research Collaboratory for Structural Bioinformatics.

S. aureus : *Staphylococcus aureus*.

VDW : Van Der Waals

Liste des figures

Figure 1: Une carte montrant où les feuilles de sapin ont été collectées (Ghadbane Mouloud et al.,2016)	5
Figure 2: Photo d' <i>Abies numidica</i> . A) aiguilles de sapin, B) brindilles de sapin.....	6
Figure 3: Mode d'action des antibiotiques.....	17
Figure 4: Les structures 3D des ligands	20
Figure 5: Structure 3D de 5Z9N en complexe avec leur inhibiteur standard (GyrB ATPase)	21
Figure 6: Structure 3D de la protéine 3AQC en complexe avec leur inhibiteur standard (B-P 26 heterodimeric hexaprenyl diphosphate synthase)	21
Figure 7: Principe générale d'un programme de docking moléculaire.....	23
Figure 8: Vue 2D des positions de liaison de la 4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine dans 5Z9N (A) et de l'analogue de FPP dans la 3AQC (B).....	23
Figure 9: Vue 2D des positions de liaison de Cp1 et Cp2 et Cp3 dans la protéine 5Z9N	25
Figure 10: Alignement 3D de Cp3 (2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl) au sein de la poche 5Z9N par rapport à celui du ligand de référence	26
Figure 11: Vue 2D des positions de liaison de Cp1 et Cp2 et Cp3 dans la protéine 3AQC	27
Figure 12: Alignement 3D de la Cp3 à l'intérieur de la poche de 3AQC par rapport à celui du ligand de référence	29

Liste des tableaux

Tableau 1: Classification scientifique d'A. numidica.....	7
Tableau 2: Quelques travaux scientifiques réalisés sur le genre A. numidica.....	8
Tableau 3: Les compositions chimiques de l'HE de l'A.numidica dans la région Constantine (Benouchenne <i>et al.</i> ,2021)	9
Tableau 4 : Les compositions chimiques de l'HE de l'A. numidica dans la région Annaba (Tlili-Ait Kaki <i>et al.</i> ,2013).....	11
Tableau 5: Les compositions chimiques de l'HE de l'A. numidica dans la région Sétif (Ramdani <i>et al.</i> ,2014)	12
Tableau 6: Principaux formats d'extensions des fichiers utilisés.....	19
Tableau 7: Complexes sélectionnés pour les études d'amarrage	22
Tableau 8: Principales affinités de liaison des composés isolés avec les récepteurs.	24

Introduction

Introduction

La demande des consommateurs pour des produits "biologiques" naturels et sans parabène a augmenté ces dernières années, incitant l'industrie à envisager d'ajouter des substances considérées comme "non synthétiques". Par conséquent, de nombreux composés phytochimiques, y compris les huiles essentielles, ont commencé à faire l'objet d'une attention particulière en tant que sources potentielles de molécules bioactives naturelles. Ils ont fait l'objet de plusieurs études en raison de leur utilisation potentielle en tant qu'antioxydants, antimicrobiens, agents anti-inflammatoires et agents anticancéreux **(Benyahia.,2015)**.

Connue pour ses ressources naturelles, l'Algérie possède une flore unique, riche et diversifiée. Ces plantes médicinales comprennent *Abies numidica* De Lannoy **(Gaussen et al.,1982)**.

Le sapin Sakhalin, communément appelé sapin numide, est endémique des monts Bobors, au nord-est d'Alger, et son aire de répartition est restreinte à une zone limitée de seulement 300 hectare **(Kolai.,1986)**. Il appartient à un ensemble naturel à haute valeur patrimoniale culturelle. Cette Abietaceae est inscrite sur la Liste des Plantes Rares et Menacées, mais est peu étudiée malgré son importance forestière et esthétique des différentes activités biologiques de leurs métabolites secondaires **(Naili., 2016)**.

Trouver des molécules naturelles aux propriétés antimicrobiennes est également très important dans le domaine médical. Dans ce cas, les huiles essentielles constituent une source potentielle de telles molécules. Ils contiennent une variété de métabolites secondaires qui peuvent inhiber ou ralentir la croissance bactérienne. L'huile essentielle et ses composants fonctionnent par le biais de mécanismes ciblant différentes voies. Les effets antimicrobiens de différents types de plantes aromatiques et d'épices sont connus depuis longtemps et utilisés de manière empirique **(Lograda., 2010)**.

En raison de l'utilisation abusive d'antibiotiques, il y a eu la propagation de la résistance, avec l'apparition de souches multi-résistantes. Ce problème est en évolution avec des conséquences potentiellement dévastatrices. Depuis leur découverte, les antibiotiques ont été notre principal moyen de défense ; Avec l'émergence du phénomène de résistance, ils risquent de devenir inefficaces et la société pourrait retrouver les conditions qui prévalaient avant **(Céline.,2019)**. Alors La résistance aux antibiotiques des germes constitue un réel problème pour la santé publique **(Soussy C-J.,2006) (Ben Abdallah H et al.,2008)**.

Les simulations d'amarrage moléculaire sont principalement basées sur la liaison ligand-protéine, qui peut être considérée comme rigide, flexible ou semi-flexible, Le but de cette méthode est de

trouver le mode de liaison optimal du complexe « ligand-récepteur » et de prédire la conformation dite « bioactive » du ligand au sein du récepteur **(Bouaziz-Terrachet S.,2006)** **(Pearson B.,2008)**.

D'après la littérature, une activité antibactérienne des huiles essentielle de *Abies numidica* a été tester *in vitro*, pour cette raison on a voulu de tester quelques composants de cette huile essentielle *in silico* en utilisant des protéine clés de bactéries sensibles (*S. aureus* et *M. luteus*), par le docking moléculaire.

Notre travail se divise en trois parties :

La première partie traite des informations sur notre sujet sous le titre Bibliographie. La deuxième partie de ce document, intitulée "Matériels et Méthodes", présente les techniques choisies pour l'étude *in silico* et les matériels utilisés au cours de cette étude, suivie de la "Discussion générale après conclusion des résultats et discussions". Une troisième et dernière partie, intitulée "Conclusions" suit, et la perspective est donnée.

Partie bibliographique

Chapitre I : Huile essentielle de l'espèce *Abies numidica*

1. Huile essentielle de l'espèce *Abies numidica*

1.1. Historique

Établi par Miller en 1754 pour représenter le genre. *Abies alba* est l'espèce type de ce genre (Farjon et Rushforth.,1989). Il est connu depuis l'Antiquité, époque à laquelle les fossiles de ce genre étaient plus fréquents et constituaient une composante majeure des forêts de l'hémisphère Nord du Tertiaire.

En 1984, Li a signalé la présence de pollen de sapin à Jilin, en Chine, au début du Crétacé, bien que du pollen de *sapin fiable* ait été trouvé en Sibérie au cours du Crétacé supérieur (Xiang et al.,2007). Des études paléoécologiques à base de plantes fossiles indiquent que le bassin méditerranéen était couvert par un vaste écosystème forestier au Pliocène, qui pourrait contenir l'ancêtre commun du sapin méditerranéen moderne très sensible (Linares.,2011).

Le genre *sapin* a été trouvé depuis l'Antiquité. Le refroidissement du climat mondial a provoqué la dispersion du genre vers le sud à l'Éocène, son aire de répartition actuelle émergeant au Quaternaire (Xiang et al., 2007).

Au vu des données paléobotaniques, l'idée que l'ancêtre commun des espèces de *sapins* s'est dispersé avant l'ouverture du détroit de Gibraltar est très probable. On pense que les ruptures dans la continuité de l'aire de répartition ont déclenché une évolution indépendante, avec des espèces endémiques formées en modifiant les traits d'origine (Sánchez-robles et al.,2014).

La région méditerranéenne est reconnue comme l'une des régions du monde présentant des niveaux exceptionnels de biodiversité végétale. Il représente une diversité biologique très importante, avec sa flore riche estimée à 2500 espèces sur une superficie de 1,5 pouces à la surface de la terre. Cela correspond à 1,9 pouce de la flore mondiale (Tlili-Ait Kaki et al., 2013).

La moitié des espèces sont endémiques. L'exemple le plus notable est le sapin méditerranéen, un genre de conifère monophylétique répandu représenté par plusieurs espèces présentes depuis le bord du détroit de Gibraltar jusqu'au Liban et réparties dans tout le bassin méditerranéen (Barbero et al., 2001). *Abies numidica* d'Algérie, *Abies pinsapo* d'Espagne et *Abies marrocana* du Maroc.

1.2. Définition

Abies Numidica (*A. numidica*) est un conifère appartenant à la famille des Pinaceae et au genre Fir. Cette singularité, que l'on ne retrouve que dans les forêts du Mont Babor, confère une toute

autre valeur. C'est un bien naturel rare qui doit être conservé et protégé pour éviter d'être considéré comme une espèce éteinte (**Tlili-Ait Kaki et al., 2013**).

Le sapin *Babor* a été appelé par différents noms par différents botanistes et dendrologues comme (*Abie Numidica Lannoy*, *Abie Pinsapo Baborensis Cosson*, *Abie Numidica glauca Hort*, *Abie baborensis letourneux*, *Abie Numidiensis Alphand*, *Abie Numidica auréa Blaringhen*, *Picea Numidica baborensis Voss. Gordon*, *Pimusbalborensis Macnab*, *PimuspinsapoParlatore*, *Pimus*). Le seul nom actuellement réservé est *Abies numidica Lannoy*, 1886 in (**Barbey, 1934**).

2. Nomenclature

✓ *Abies* : c'est le genre, c'est un arbre des conifères.

✓ *numidica* : c'est le nom ancien d'Algérie.

Baborensis (**Cosson, 1866**).

Pinsapo var. *Baborensis* (**Cosson, 1866**).

Pinsapo var. *Numidica* (**De Lannoy ex Carr. 1884**).

Pinsapos sp. *Numidica* (**De Lannoy ex Carr. 1884**).

• Nom latin : *Abies numidica De Lannoy ex Carrière*, *A. baborensis*, *A. pinsapo Boiss. Var. baborensis Coss.*

• Nom français : Le sapin de Numidie, sapin d'Algérie, sapin de Kabylie, sapin des Babors.

• Nom anglais : Algerian fir et Numidian fir (**Farjon., 2010**).

• Nom Vernaculaire : Taument (Berber).

3. Répartition de sapin d'Algérie (*Abies numidica*)

Le sapin Helm '*A. numidica*' est une espèce de conifère endémique uniquement à l'Algérie, couvrant une superficie de seulement 300 hectares (**Kezer, 1956**). On le trouve dans les plaines montagneuses humides de l'est de Cabiria à des altitudes de 1300 à 2000 m et est limité au massif des Babors, entremêlé de chênes Zeen (**Bennadja et Tlili Ait Kaki., 2012**).

L'arbre se trouve dans les forêts mixtes humides de montagne. Les précipitations annuelles sont de 2500 mm, avec un climat particulièrement humide et froid, dont la plupart tombe sous forme de neige en hiver. Les étés sont secs et le climat est typiquement méditerranéen avec une

température moyenne de 18°C, une température minimale hivernale de -1°C et des gelées extrêmes de -8 à -10°C (**Ramdani et al., 2014**).

Le sapin *Numidia* a été testé hors de son aire de répartition naturelle dans certains arboretums de la zone du Tell avec des résultats intéressants. Par exemple, dans l'Arboretum du Djebel Ouahch, l'augmentation annuelle moyenne est de 5,28 m³/ha/an (**Hadjadj.,1986**). La plantation de cette espèce d'arbre dans les zones montagneuses de Sereidi (Anaba) a également été couronnée de succès.

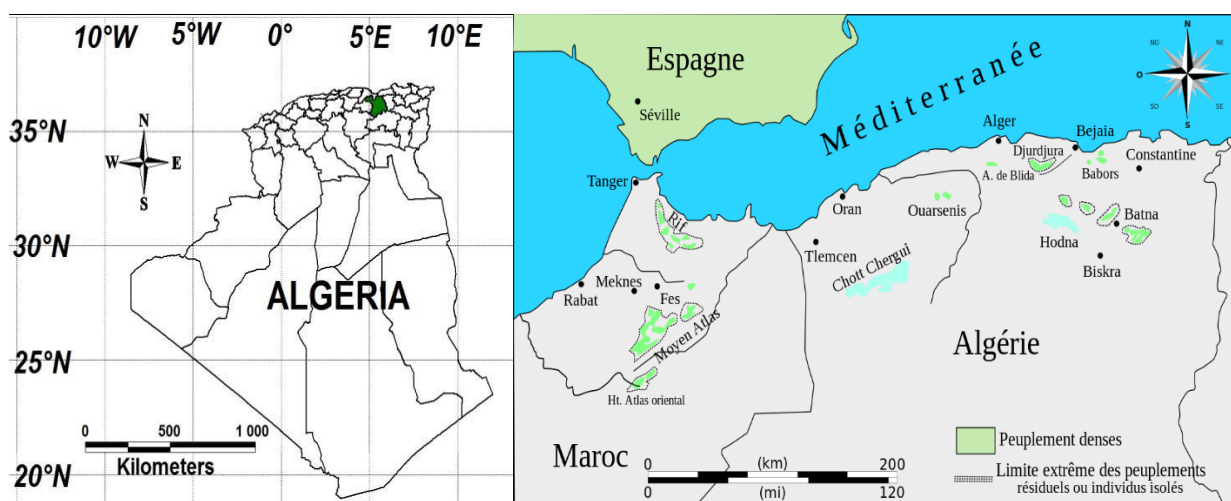


Figure 1: Une carte montrant où les feuilles de sapin ont été collectées (**Ghadbane Mouloud et al.,2016**)

3.1. Répartition naturelle

Le sapin *Numidia* (*A. numidica de Lannoy*) est une espèce forestière endémique des Monts Babor en Algérie, couvrant une superficie de 300 ha (**Kolai.,1986**). A Tababors, la neige et le vent n'ont immobilisé ou déformé que quelques mètres, mais selon **Barbey (1934)**, elle aurait certainement été jonchée de sapins depuis longtemps.

3.2. Répartition artificiel

A. numidica est planté hors de l'aire de répartition naturelle de l'Algérie, notamment dans l'arboretum d'El Melja, l'arboretum de Jebel Uahu et la forêt de Seraidi. En général, le sapin d'Algérie n'a pas été utilisé pour le reboisement en Algérie, mais à part quelques tentatives intérimaires dans les forêts de l'est et du centre du pays, selon Illoul, la productivité et les semences Il semble que vous en obteniez des résultats très intéressants sur le sujet.

A l'arboretum de Djbel Ouahch dans la région du chêne liège, le taux de croissance annuel moyen du sapin Numidie est de 5,28 m³/ha/an (**Hadjadj.,1986 et Hachi-illoul.,2016**).

Guy albert et al (1976) ont noté que, selon les espèces à satisfaire pleinement, les sapins Xydia sont situés à Pteridaia au nord de l'Arboretum el Merdja, où ils trouvent les meilleures conditions écologiques.

Selon le même auteur, les sapins se portent encore bien dans les expositions sud et ouest, tant que la plantation se fait en fond de vallée. En France, elle a également été introduite en 1861 dans certains arboretums (**Parde.,1937 et Callen.,1976**).

Une souche supplémentaire et six plants furent ensuite expédiés par M. de Lannoy' en 1864 (**Elwes & Henry.,1906-1913**). Les plantes de ces lots de semences doivent avoir été à l'origine des premiers arbres plantés dans la collection (**Jacobson.,1996**).

4. Description botanique

L'A. numidica est un arbre pouvant atteindre 25 m de haut, à l'écorce grise et lisse lorsqu'il est jeune, puis aux nodules brunâtres, divisés en écailles irrégulières. Les rameaux sont vert olive ou bruns, légèrement cannelés, presque glabres, rameaux minces droits, longs et épais de 15 à 25 mm. Les aiguilles des branches fertiles situées à l'intérieur du buisson sont surélevées et épaissies. Bourgeons ovales pointus à base résineuse brun rougeâtre (**Tlili-Ait Kaki et al.,2013**). Supporte mieux les conditions montagneuses qu'urbaines que la plupart des autres arbres et s'adapte à tous les types de sols.



Figure 2:Photo d'*Abies numidica*. A) aiguilles de sapin, B) brindilles de sapin.

4.1. Cycle de vie

Le *sapin argenté* est une espèce d'arbre monoïque et fleurit en avril. Les inflorescences mâles sont rouges en bouton, puis jaunissent ils prospèrent. Les inflorescences femelles sont vertes et forment des cônes Cylindrique, 15 cm de long, 3-4 cm de diamètre, gris-brun à maturité. Il contient des graines ailées de 2-3 cm de long (graines et ailes) (Tlili-Ait Kaki *et al.*,2013).

4.2. Classification

Taxonomie scientifique d'*A. numidica* est détaillé dans le (Tableau 1) (Quezel et Santa, 1963)

Tableau 1: Classification scientifique d'*A. numidica*

Classification systématique	
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Coniferophyta
Classe	Pinopsida
Ordre	Pinales
Famille	Pinaceae
Genre	Abies
Espèce	<i>Abies numidica</i> de Lannoy

5. Usage traditionnelle et les travaux scientifique de *Abies numidica*

En médecine traditionnelle, les cônes d'*A. numidica* sont utilisés pour traiter certaines maladies pulmonaires et vasculaires, et sa gomme possède également des propriétés antiseptiques et anti-inflammatoires des plaies.

L'huile du *Sapin de Numidie*, caractérisée par sa richesse en composés terpéniques, de camphène et des 2 Pinènes, est utilisée dans le traitement de certaines maladies des voies respiratoires, en plus de son extrait qui a un effet antibactérien (Belhadj.,2016 et Tlili-Ait Kaki *et al.*,2013).

De plus, la farine de noix de sapin était utilisée pour traiter de nombreux maux et comme cataplasme, et était considérée comme l'un des remèdes de base de la médecine populaire (**Anonyme 1**).

Plusieurs études ont démontré l'utilisation d'*A. numidica* dans le traitement des ulcères, des troubles gastro-intestinaux, des vaisseaux sanguins et des maladies vénériennes (**Fujita, T et al., 1995**).

Tableau 2: Quelques travaux scientifiques réalisés sur le genre *A. numidica*

Espèce	Travaux scientifiques	Références
<i>Abies numidica</i> de Lannoy ex Carrière	Revalorisation d'une essence endémique : le sapin de Numidie (<i>A. numidica</i>).	(Tlili-Ait Kaki et al., 2013)
	Diterpènes abiétanes à partir des cônes d' <i>A. Numidica</i> de Lannoy ex Carrière et évaluation de leurs propriétés antimicrobiennes in-vitro	(Belhadj Mostefa et al., 2017)
	Les propriétés chimiques et antimicrobiennes de l'huile essentielle d' <i>A. numidica</i> , espèce endémique en Algérie.	(Ramdani et al., 2014)
	Les activités antioxydantes et antimicrobiennes d'une plante endémique <i>A. numidica</i> dans les montagnes de Babors en Algérie	(Ghadbane et al., 2016)
	Activité antioxydante de la Phenanthroline et inhibition de l' α -glucosidase de l'huile essentielle extraite des feuilles d' <i>A. numidica</i>	(Benouchenne et al., 2019)
	Analyse LC–MS/MS, activités antioxydantes et antibactériennes de la fraction d'acétate d'éthyle de sapin d'Algérie (<i>A. numidica</i> de Lannoy ex Carrière) extraite des aiguilles	(Benouchenne et al., 2020)
	Investigation phytochimique et évaluation des activités antioxydantes et antibactériennes de l'extrait d' <i>Abies</i> (n-butanol).	(Benouchenne et al., 2021)

	Profile chimique par GC-MS et évaluation des activités biologiques <i>in vitro</i> d'une huile essentielle extraites des aiguilles d' <i>A.Numidica</i> de Lannoy ex Carrière	(Benouchenne <i>et al.</i> ,2022)
--	--	-----------------------------------

6. L'huile essentielle comme agent antibactérien

6.1. Définition

D'un point de vue biologique, l'huile essentielle (HE) est une substance obtenue à partir de matières végétale par des méthodes d'extraction telles que la distillation à la vapeur, l'hydrodistillation, la distillation sèche et l'extraction mécanique du péricarpe de certaines plantes comme les agrumes (Cavero S *et al.*,2005).

D'un point de vue biochimique, les HE sont des mélanges complexes des substances naturelles de structures organiques différentes (hors corps gras présents dans les huiles végétales). Le mot huile est attribué à ses propriétés hydrophobes et liposolubles, tandis que le mot éther renvoie à l'odeur caractéristique dégagée par la plante productrice (Aneb M *et al.*,2012).

Les HE sont biométabolisées par les plantes dites aromatiques en tant que métabolites secondaires et ont généralement une odeur caractéristique de la plante productrice.

6.2. Composition chimique de l'HE de L'*A. numidica*

Dans l'HE de l'*A.numidica* il y a 29 composés phytochimiques dans la région Constantine (Tableau 3) :

Tableau 3: Les compositions chimiques de l'HE de l'*A.numidica* dans la région Constantine (Benouchenne *et al.*,2021)

Numéro	Les composants	%	Formulaire	ID
1	Santene	0.23	C ₉ H ₁₄	10720
2	Delta3-Carene	0.42	C ₁₀ H ₁₆	26049
3	Alpha-pinene	10.59	C ₁₀ H ₁₆	6654
4	Camphene	3.72	C ₁₀ H ₁₆	6616

5	Beta-pinene	5.45	C10H16	14896
6	Beta-Myrcene	0.23	C10H16	31253
7	Sabinene	6.88	C10H16	18818
8	L-linalool	1.55	C10H18O	443158
9	Beta fenchylalcohol	0,73	C10H18O	61123
10	Linalylacetate	7.42	C12H20O2	8294
11	Exobornylacetate	1.35	C12H20O2	6448
12	Alpha-Longipinene	2.54	C15H24	520957
13	2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl	7.63	C10H18	5365898
14	Geranylacetate	0.33	C12H20O2	1549026
15	Alpha ylangene	0.18	C15H24	20055075
16	4-Hexen-1-ol, 5-methyl-2-(1-methylethenyl) -, acetate	0.72	C12H20O2	14268092
17	Longifolene	1.96	C15H24	289151
18	Caryophyllene	17.31	C15H24	5281515
19	2,2,6,10-Tetramethylbicyclo [5.4.0] undeca-9,11-diene	8.65	C15H24	583791
20	1H-Benzocycloheptene,2,4a,5,6,7,8,9,9a-octahydro-3,5,5-trimethyl-9-methylene	0.85	C15H24	520909
21	Beta-Selinene	7.28	C15H24	442393
22	Gamma-himachalene	0.78	C15H24	577062

23	Presilphiperfol-1(8)-ene	0.31	C15H24	42608189
24	1-ethynyl-2-methyl-1(e)-cyclododecene	2.13	C13H24	5367865
25	10s,11s-Himachala-3(12),4-diene	2.10	C15H24	14038471
26	Delta-Cadinene	0.45	C15H24	12306054
27	1,6,10-Dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl	1.34	C17H28O2	6434513
28	Hentriacontane	0.31	C31H64	12410
29	n-Hentriacontane	0.45	C31H64	12410

Dans l'HE de l'*A. numidica* il y a 10 composés phytochimiques dans la région Annaba (Séraïdi), (Tableau 4) :

Tableau 4 : Les compositions chimiques de l'HE de l'*A. numidica* dans la région Annaba (Tlili-Ait Kaki *et al.*,2013)

Numéro	Les composants	%	Formulaire	ID
1	α-Pinène	13.17	C10H16	6654
2	Camphène	23.97	C10H16	6616
3	β -Pinène	1.99	C10H16	14896
4	Carène	12.27	C10H16	26049
5	β -Myrcène	0.47	C10H16	31253
6	Limonène	5.64	C10H16	22311
7	Cinéole	2.08	C10H18O	2758
8	Acétate de bornyle	29.61	C12H20O2	6448
9	α -Terpinéol	0.16	C10H18O	17100

10	Bornéol	2.02	C ₁₀ H ₁₈ O	64685
----	---------	------	-----------------------------------	-------

Dans l'HE de l'*A. numidica* il y a 5 composés majoritaire phytochimiques dans la région sétif (Monts de Babors), (**tableau 5**) :

Tableau 5: Les compositions chimiques de l'HE de l'*A. numidica* dans la région Sétif (Ramdani *et al.*,2014)

Numéro	Les composants	%	Formulaire	ID
1	Alpha-pinene	22.6	C ₁₀ H ₁₆	6654
2	Limonene	19.7	C ₁₀ H ₁₆	22311
3	β-Pinène	12.3	C ₁₀ H ₁₆	14896
4	camphene	11.2	C ₁₀ H ₁₆	6616
5	Beta-phellandrene	7.8	C ₁₀ H ₁₆	11142

6.3. Propriétés d'huile essentielle

6.3.1. Propriété physico-chimique

Les huiles essentielles forment un groupe très homogène (**Bernard *et al.*,1988 et Bruneton., 2009**). Leurs principales caractéristiques sont :

- Liquide à température ambiante.
- Elles n'ont pas le toucher gras et onctueux des huiles fixes.
- Volatiles et très rarement colorées.
- Une densité faible pour les huiles essentielles à forte teneur en monoterpènes.
- Un indice de réfraction variant essentiellement avec la teneur en monoterpène et en dérivés oxygénés. Une forte teneur en monoterpène donnera un indice élevé, cependant une teneur élevée en dérivée oxygénés produira l'effet inverse.
- Solubles dans les alcools à titre alcoométrique élevé et dans la plupart des solvants organiques mais peu solubles dans l'eau.
- Douées d'un pouvoir rotatoire puisqu'elles sont formées principalement de composés asymétriques.

Très altérables, sensibles à l'oxydation et ont tendance à se polymériser donnant lieu à la formation de produits résineux, il convient alors de les conserver à l'abri de la lumière et de l'air (Bernard *et al.*,1988 ; Bruneton.,2009).

6.3.2. Propriété biologique des HE de l'*A. numidica*

6.3.2.1. Activité antibactérienne

L'extrait brut de la résine obtenue des tiges et des racines d'*A. cilicia* a joué un rôle efficace dans l'empêchement de la croissance des micro-organismes (kizil *et al.*,2002).

Les résultats de (Yang *et al.*,2008) ont révélé que l'huile essentielle de sapin blanc n'avait aucun effet sur les différentes souches bactériennes utilisées, alors qu'elle était plus efficace contre *S. aureus*.

(Ramdani *et al.*,2014) ont rapporté que l'huile essentielle extraite des feuilles de sapin algérien, collectées à Seraidi, Annaba, a un fort effet antimicrobien contre les bactéries Gram négatif (*E. coli*), et qu'elle a une légère inhibition de la croissance contre les bactéries positives (*S. aureus*).

L'huile essentielle d'aiguilles d'*A. numidica* exerce une légère capacité antibactérienne. Il a été rapporté que le β -Caryophyllène et l' α -pinène ont un puissant effet antimicrobien (Dahham *et al.*, 2015).

Selon Ghadbane *et al.*, (2016), ils ont révélé que l'huile essentielle extraite des aiguilles d'*A. numidica* (récoltée dans la région des Babors à Sétif) possède une forte activité antimicrobienne, en particulier contre *S. aureus* et *M. luteus*.

Après Benouchenne *et al.*, (2020) ont démontré la composition chimique de la fraction d'acétate d'éthyle et ont étudié les activités biologiques (antibactériennes et antioxydantes), tandis que (Benouchenne *et al.*,2021) ont publié la capacité antibactérienne et antioxydante de l'extrait de n-butanol, ainsi que les constituants chimiques de cette fraction.

L'huile essentielle extraite des aiguilles d'*A. numidica* contient principalement du Caryophyllène. Elle n'exerce aucune inhibition antibactérienne sur la croissance des souches bactériennes testées, à l'exception de *S. aureus* (Bellil *et al.*,2021).

6.3.2.2. Activité antifongique

L'HE et l'extrait du genre *A. sachalinensis* ont été testés sur certains champignons comestibles et ont prouvé une forte inhibition sur la croissance mycélienne (Yoneyama *et al.*,1989).

6.3.2.3. Activité anti-ulcérogène

Selon (**singhet et al.,2000**), les extraits de chloroforme, l'éther de pétrole et le benzène d'*A. pindrow* ont montré un effet protecteur dans l'ulcère induit par l'aspirine chez les rats albinos.

6.3.2.4. Activité anti tumoral

Un extrait aqueux de parties mélangées de *A. alba* et *viscumalbuma* été testé sur des cellules malignes L-1210 chez les rats. les résultats ont montré que l'extrait des plantes ci-dessus possédait des effets antiprolifératifs sur les cellules L-1210 avec une prolongation significative de la vie et une réduction de taux de croissance tumorale des animaux (**karkabounas et al., 2000**).

6.3.2.5. Activité antitussive

L'extrait méthanolique de l'*A. webbiana* a été évalué pour son effet sur un modèle de toux induit par le dioxyde de soufre (SO₂) chez la souris. Lorsqu'il était administré par voie orale, il présentait un activité antitussive significative par rapport au contrôle, de manière dose dépendante.

L'activité antitussive de l'extrait a été comparée à celle du phosphate de codéine, l'extrait de feuille d'*A. webbiana* a montré une inhibition de la fréquence de la toux de 71,69% et 78,67%, respectivement, par rapport au groupe témoin et son effet était comparable à celui du phosphate de codéine (**Nayak et al.,2003**).

Chapitre II :

La multi-résistance aux antibiotiques

7. La multi-résistance aux antibiotiques

7.1. Les antibiotiques

7.1.1. Définition

Les antibiotiques sont des substances naturelles produites par les bactéries du sol et certains champignons, et peuvent également être obtenues par synthèse chimique en tout ou en partie.

Ils agissent sur d'autres bactéries à faible concentration et sont non toxiques pour l'homme ; chaque antibiotique a un mode d'action spécifique.

Selon leur concentration et la durée de contact avec les bactéries, ils peuvent tuer les bactéries (bactéricides) ou ralentir leur croissance (bactériostatiques) (**Stor et Meslin.,1998**).

7.1.2. Classification

Plusieurs types de classification sont envisageables, elles sont toutes sujettes à des réserves et s'appuient sur :

- Le spectre antibactérien.
- Le mécanisme d'action.
- La structure chimique.

La classification des antibiotiques en tenant compte du spectre ne paraît pas être la meilleure, en raison de l'évolution de la résistance des bactéries.

La classification basée sur le mécanisme d'action rend compte des propriétés particulières de chaque groupe d'antibiotique. Elle permet de classer les antibiotiques en groupes assez homogènes, mais éloignés des objectifs cliniques, aucune de ces classifications prise séparément ne paraît être satisfaisante.

Cependant, une classification chimique est adaptée en mettant en évidence les propriétés thérapeutiques essentielles au niveau de chaque groupe (**François et Serge.,1992**).

7.1.3. La résistance aux antibiotiques

L'OMS définit l'antibiorésistance de deux manières distinctes :

- Définition épidémiologique : Une souche « résistante » est celle qui endure une concentration d'antibiotiques considérablement plus élevée que celle qui inhibe la croissance de la quasi-totalité des autres souches de la même espèce.

- Définition thérapeutique : Une souche « résistante » est une souche pouvant endurer une concentration d'antibiotiques remarquablement plus élevée que la concentration atteignable *in vivo* (El Abdani S.,2016).

Trois nouvelles définitions ont été additionnées au fil du temps : génétique, microbiologique et clinique.

La résistance aux ATB est divisée en deux types, la résistance naturelle qui est présente chez la quasi-totalité des bactéries d'une même espèce ou du même genre. Tandis que la résistance acquise n'est présente que chez certaines souches d'une même espèce ou du même genre.

7.1.3.1. Résistance naturelle

Il s'agit d'une résistance inhérente commune aux populations et essentiellement due à la présence de gènes spécifiques (Allen Hk.,2005). Elle se caractérise par des altérations structurales dans le cas de la membrane externe des bactéries Gram, est métabolique dans le cas de *Mycobacterium tuberculosis*, et est insensible à de nombreux antibiotiques en contrecarrant l'action des antibiotiques par le métabolisme naturel. Les gènes de résistance sont soit exprimés de manière constitutive, soit induits en réponse à des signaux enzymatiques établis par l'exécution de processus d'échappement antimicrobiens (Doyle Mp.,2006).

7.1.3.2. Résistance acquise

La résistance acquise est un caractère qui ne concerne que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée. Elle est moins stable, mais elle se propage souvent de façon importante dans le monde bactérien. Elle résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotique plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce, et elle a été observée dès le début de l'antibiothérapie (Lozniewski *et al.*,2010).

7.1.4. Mode d'action des antibiotiques

Contrairement aux antiseptiques et aux désinfectants, les antibiotiques ciblent des structures cellulaires bactériennes spécifiques. Cette spécificité d'action explique pourquoi les antibiotiques sont actifs à de très faibles concentrations. Cet effet s'exerce à différents sites selon la molécule (Mevius *et al.*, 1999 et Oxoby.,2002 et Bergogne *et al.*, 2005 et Cup.,2008) (Figure 03) :

➤ Paroi bactérienne :

En inhibant l'étape finale de la biosynthèse du peptidoglycane pendant la croissance cellulaire, de nouvelles bactéries deviennent non protégées, provoquant une lyse bactérienne.

➤ Sur la membrane cellulaire :

La perturbation de sa structure et de sa fonction entraîne une perturbation de l'échange d'électrolytes avec l'environnement extérieur.

➤ A propos des ribosomes :

En conséquence, la biosynthèse des protéines est arrêtée ou des protéines anormales se forment.

➤ A propos de l'ADN :

En empêchant sa réplication et en inhibant la biosynthèse des protéines.

➤ Autre :

En agissant comme un métabolite antimicrobien.

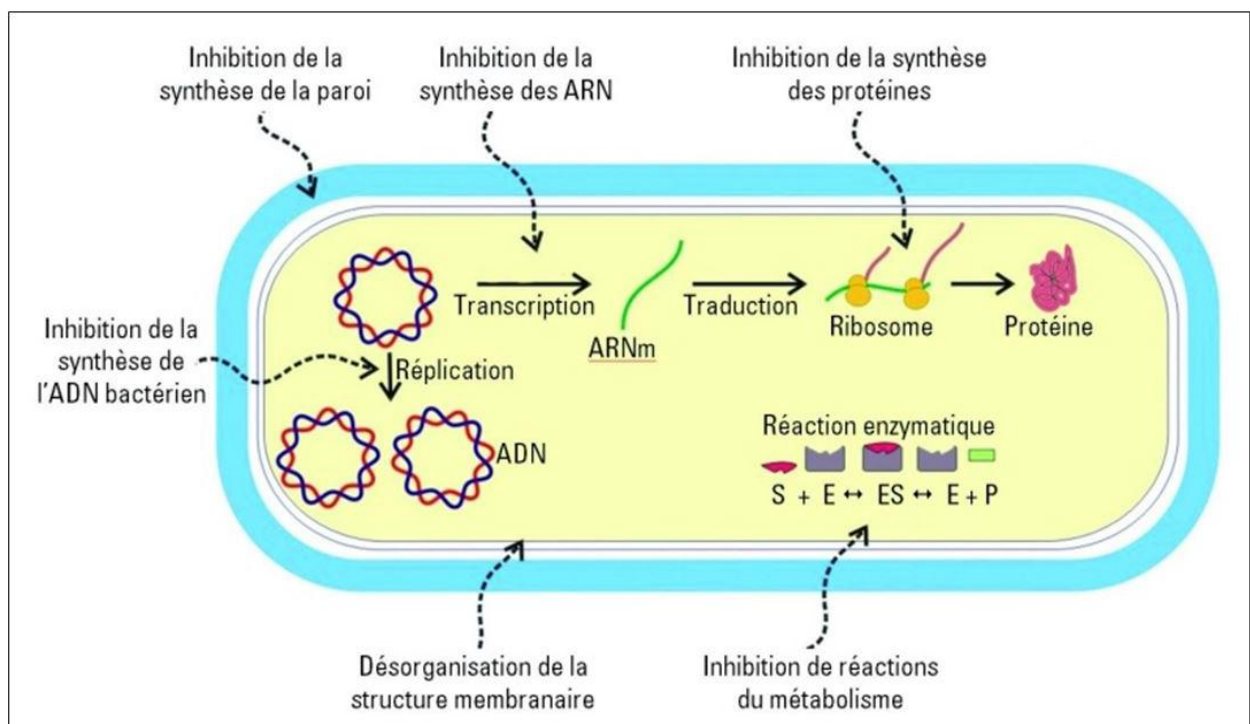


Figure 3: Mode d'action des antibiotiques

Partie expérimentale

Chapitre III : Matériel et méthodes

Le but principal de notre mémoire de maîtrise est de prédire la meilleure position du ligand, choisi à partir de la composition des huiles essentielles de l'*Abies numidica*, dans le site actif de la protéine de deux souches sensibles (*S. aureus* et *M. luteus*) à partir des techniques d'amarrage moléculaire.

8. Matériel

8.1. Microordinateur

Dans notre étude, nous avons utilisé deux micro-ordinateurs

Laptop / Caractéristiques	Professeur	Etudiant
Mémoire (RAM)	8 GB	4GB
Processeur	i3-2330M CPU @ 2.20GHz	Pentium(R) 3805U @ 1.90GHz
Type de système	Pro 64-bit	Pro 64-bit
Édition Windows	Windows 11	Windows 7

8.2. Outils informatiques

Auto Dock Tools (1.5.6) : <https://mybiosoftware.com/autodock-4-2-3-autodocktools-1-5-6-suite-automated-docking-tools.html>

Discovery Studio 2021 Client : <https://biovia-discovery-studio-2021client.software.informer.com>

Auto Dock Vina (1.5.6) : <https://vina.scripps.edu/>

Avogadro : <https://avogadro.cc/>

Dans le tableau 5, on cite quelque format des fichiers utilisés dans la partie pratique

Tableau 6: Principaux formats d'extensions des fichiers utilisés

Format	Utilisation	Référence et documentation
PDB	Protéine , Ligand	Protein Data Bank (https://www.rcsb.org/)
PDB QT	Protéine , Ligand	Protein Data Bank QuickTime
MOL	Ligand	MDL Molfile (MDL informations Systems, Symyx, Accelrys)

8.3. Banque de données

8.3.1. Protein Data Bank (PDB)

La Protéine Data Bank (PDB) est la seule base de données au monde sur les structures 3D des biopolymères essentiellement des protéines et des acides nucléiques (**Dorey.S.,2012**). Leurs structures sont essentiellement déterminées par cristallographie aux rayons X ou spectroscopie RMN (**Berman *et al.*,2000**).

8.3.2. PubChem

PubChem est une base de données américaine de molécules chimiques maintenue par le National Center for Biotechnology Information (NCBI), une branche de la US National Library of Medicine sous la supervision des National Institutes of Health (NIH).

PubChem répertorie des millions de composés en publiant gratuitement en ligne de grandes quantités de données de divers types par substance.

9. Méthode

9.1. Préparation des structures

9.1.1. Structure du ligand

La structure 3D du ligand utilisé dans ce travail est importée sous forme SDF de la banque de donnée PubChem Après apparaitre la fenêtre de file, nous choisisons notre ligand télécharge et qui été optimisée l'énergie de notre ligand, les structures 3D de ces ligands ont été déterminées et enregistrées au format Mol2par le logiciel Avogadro.

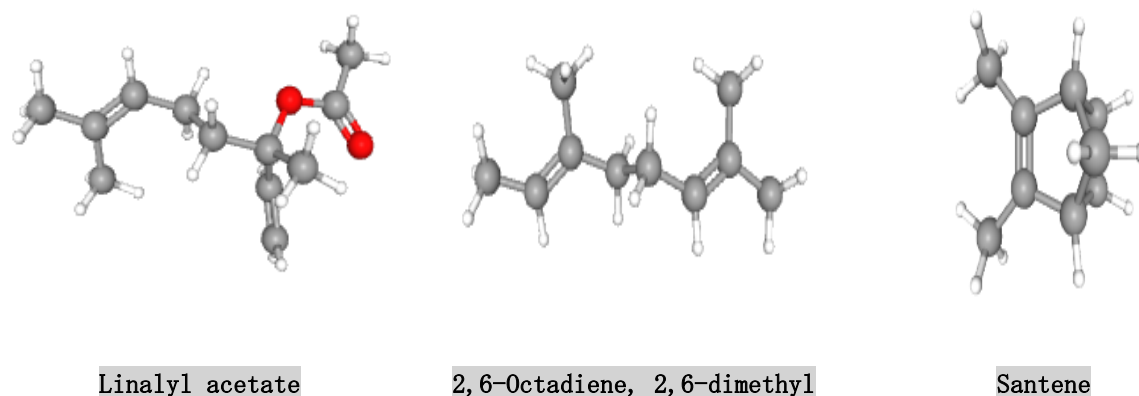


Figure 4: Les structures 3D des ligands

9.1.2. Structures des protéines

Les structures des protéines sélectionnées à l'état complexe ont été extraites de la base de données RCSB (<https://www.rcsb.org/pdb>) et téléchargées au format de fichiers PDB. Les structures protéiques ont été nettoyées en éliminant à la fois les molécules d'eau et les ligands à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio. Selon les données de la littérature présentées sur le site Web ci-dessus, la poche du site de liaison actif des protéines cibles a été identifiée à l'aide du même logiciel.

9.1.2.1. Protéine 5z9n (*S. aureus*)

C'est un complexe de : Domaine ATPase GyrB de *S. aureus* en complexe avec la 4,6-dichloro-2-(méthylthio)pyrimidine.

Rôle de cette protéine dans la bactérie : permet l'inhibition de la phagocytose et agit pour cacher la bactérie du système immunitaire.

La structure tridimensionnelle choisie dans cette étude identifiée par le code (BDP ID :5Z9N) est constitué dimère de chaîne (A), avec résolution de 2.54 Å.

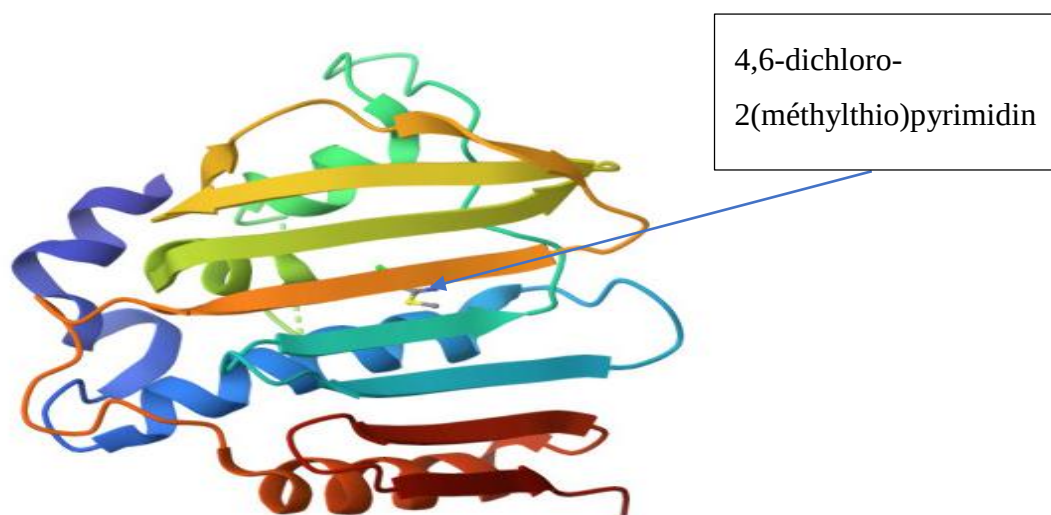


Figure 5: Structure 3D de 5Z9N en complexe avec leur inhibiteur standard (GyrB ATPase)

9.1.2.2. Protéine 3AQC (*M. luteus*)

C'est un complexe de : *M. luteus* B-P 26 hétérodimère hexaprényle diphosphate synthase dans un complexe avec du magnésium et un analogue de FPP.

Rôle de cette protéine dans la bactérie : permet la combinaison avec des enzymes et l'inhibition de la phagocytose.

La structure tridimensionnelle choisie dans cette étude pour identifier par le code (BDP ID :3AQC) est constituée d'un dimère de chaîne (B, D), avec une résolution de 2.61 Å.

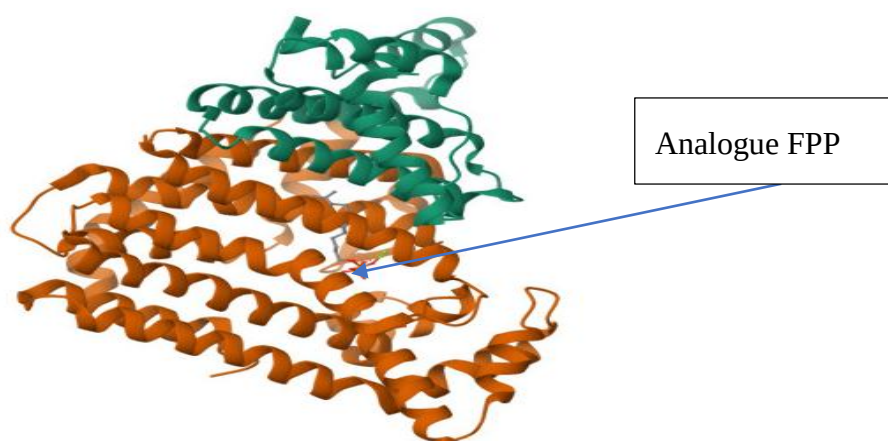


Figure 6: Structure 3D de la protéine 3AQC en complexe avec leur inhibiteur standard (B-P 26 hétérodimère hexaprényle diphosphate synthase)

Tableau 7: Complexes sélectionnés pour les études d'amarrage

	Protéines des souches téléchargées à partir de PDB banque.	
	<i>S. aureus</i>	<i>M. luteus</i>
Complex (PDB ID)	5Z9N	3AQC
Ligand référence Re-docké	4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine	Un analogue de FPP Photo-affinité du farnésyl pyrophosphate
Résidus du site actif (acides aminés)	Val :71, Ala :47, Glu :50, Ile :78, Asn :46, Val :120	Val :142, Leu :116, His :83, Ala :79, Val :76, lys :225, Arg :93, Lys :170

10. Docking moléculaire

Le Docking moléculaire ou l'amarrage moléculaire est une technique qui permet à de petites molécules organiques appelées « ligands » d'agir au niveau des sites actifs de macromolécules (protéines) appelées « récepteurs ».

Le but de cette méthode est de trouver le mode de liaison optimal du complexe « ligand-récepteur » et de prédire la conformation dite « bioactive » du ligand au sein du récepteur. En fait, chaque conformation relative résultant de l'amarrage a une énergie associée appelée 'score'. La structure bioactive correspond à la plus faible énergie (**Bouaziz-Terrachet S.,2006**) (**Pearson B.,2008**).

Les simulations d'amarrage moléculaire sont principalement basées sur des liaisons ligand-protéine qui peuvent être considérées comme rigides, flexibles ou semi-flexibles.

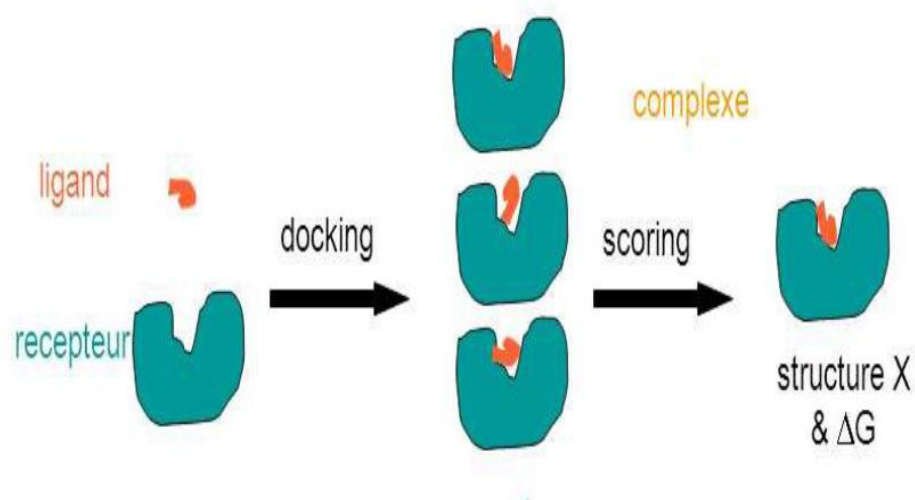


Figure 7: Principe générale d'un programme de docking moléculaire

Chapitre IV :

Résultats et discussion

11. Activité antibactérienne

Les substances antibactériennes sont définies comme étant des substances utilisées pour détruire les micro-organismes ou empêcher leur croissance, y compris les antibiotiques (HE).

Ce travail fait où l'étude *in silico* en utilisant l'amarrage « docking » de l'effet antibactérien de quelque composant de l'huile essentielle du sapin d'Algérie qui vient prédire et démontrer l'implication de chaque molécule dans l'effet antibactérien de cette huile qui déjà testé *in vitro*.

11.1. Interprétation des résultats Vina

11.1.1. Ligands de référence Re-docké (Validation de docking moléculaire avec le ligand de référence)

Les résultats du re-docking récapitulent que les inhibiteurs standards 4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine et un analogue de FPP montrent une orientation similaire à celle mentionnée dans la littérature à l'intérieur de la poche du site actif des enzymes 5Z9N (Val A :71, Ala A :47, Glu A :50, Ile A :78, Asn A :46, Val A :120) et 3AQC (Val B :142, Leu B :116, His B :83, Ala B :79, Val B :76, lys B :225, Arg B :93, Lys B :170) respectivement.

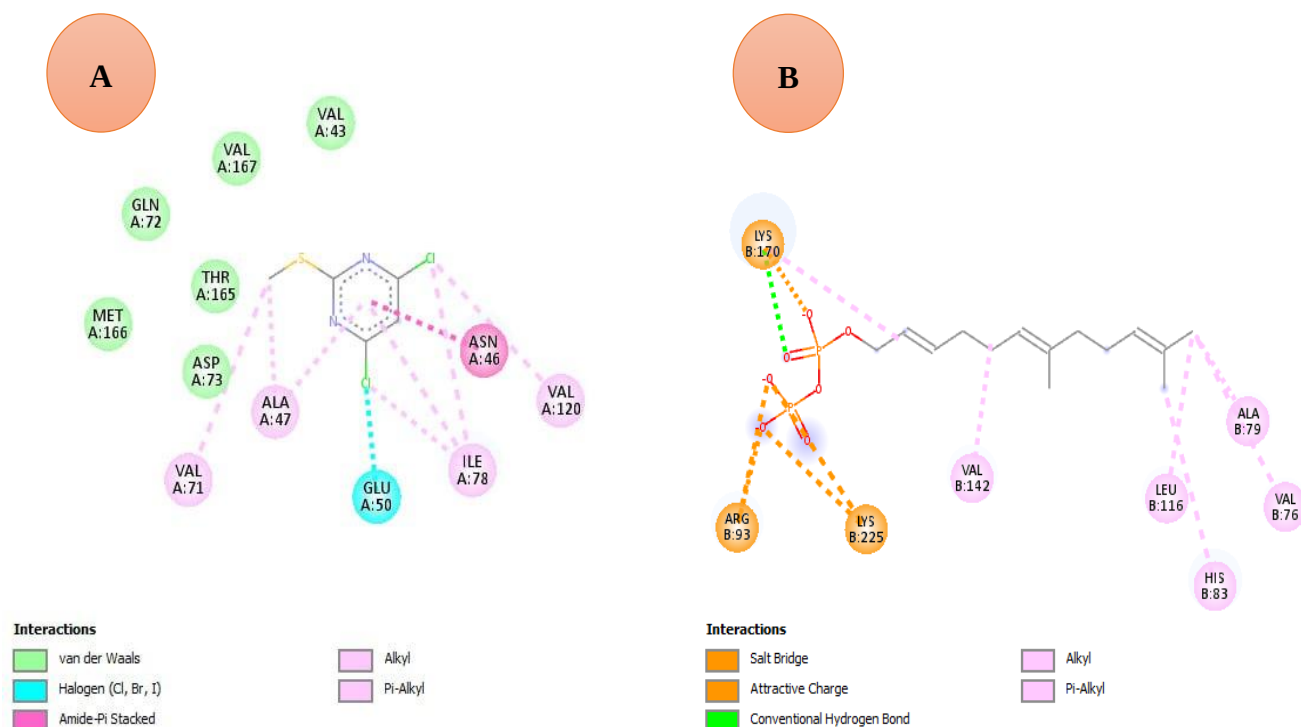


Figure 8: Vue 2D des positions de liaison de la 4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine dans 5Z9N (A) et de l'analogue de FPP dans la 3AQC (B).

11.1.2. Affinités de liaison des composés élucidés avec les récepteurs choisis.

Les calculs d'amarrage ont donné plusieurs conformations avec différentes valeurs énergétiques des complexes protéine-ligand. Ainsi, l'énergie de liaison minimale indique la conformation préférée du ligand arrimé au récepteur, comme indiqué dans le tableau.

Tableau 8: Principales affinités de liaison des composés isolés avec les récepteurs.

		<i>S. aureus</i> 5Z9N	<i>M. luteus</i> 3AQC
Numéro	Composés	Énergie de liaison (kcal/mol)	
	Réf.	-3.8	-5.4
Cp 1	Santene	-4.8	-4.1
Cp 2	Linalyl acetate	-5.2	-4.5
Cp 3	2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl	-5.3	-4.7

Les calculs d'ancrage de chaque composé ont produit des différents résultats. Parmi celles-ci, nous avons choisi la conformation qui a une faible énergie de liaison.

Ensuite, les composés décrits ci-dessus sont classés par ordre croissant, le composé ayant une énergie élevée en valeur négative ayant une bonne affinité avec le récepteur. Comme suivant :

- 5Z9N : 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl < Linalyl acetate < Santene < Réf.
- 3AQC : Réf < 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl < Linalyl acetate < Santene.

5Z9N - Interactions entre les composés

En comparaison avec la figure (A) ci-dessus, le mode de liaison observé pour **Linalyl acetate** montre que forme 3 liaisons alkylique avec Val71 et Ala47 et Ile78. Trois interactions de Van Der Waals (VDW) ont été observées avec Asp73 et Thr165 et Val167(**figure 9**).

santene forme une liaison alkylique avec Ile 78(**figure 9**).

Le mode de liaison observé pour le **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl** forme des liaisons alkylique avec Ile 78, Val 71, Ala 47, respectivement (**figure 9**).

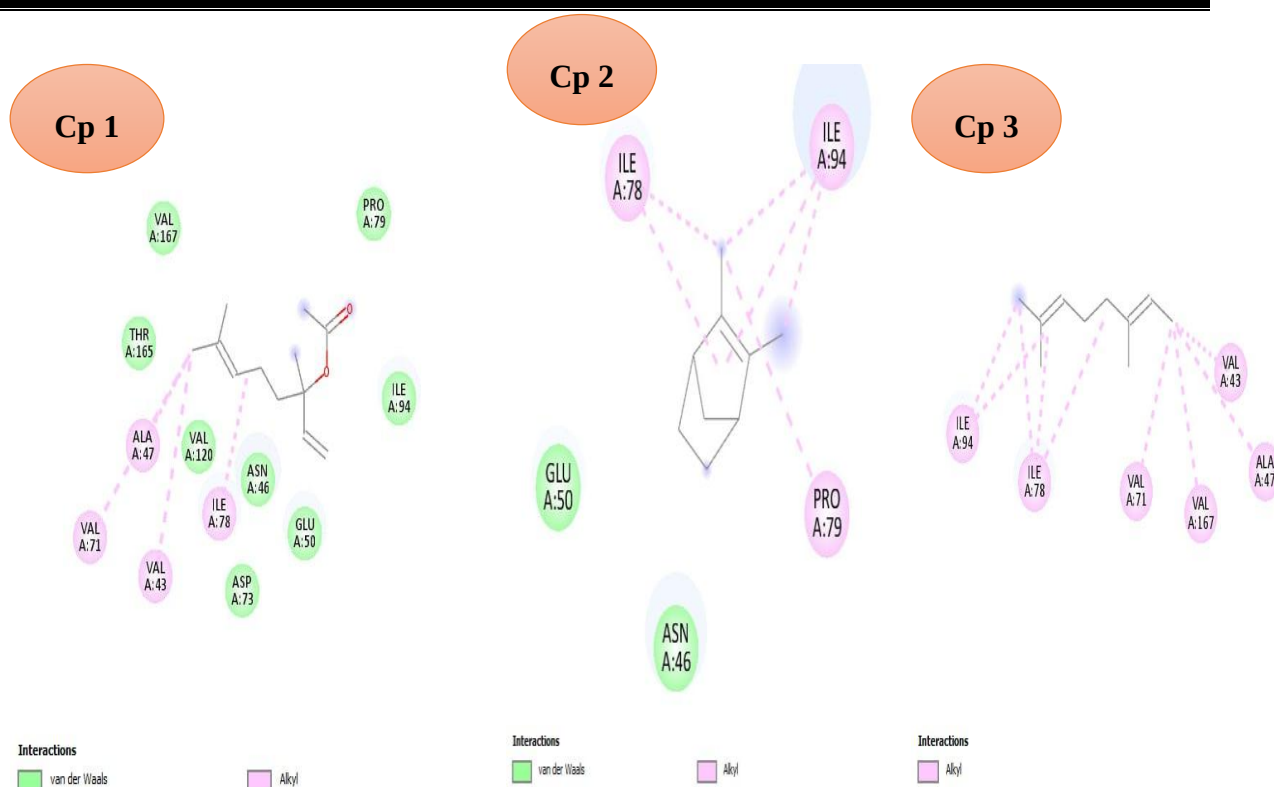


Figure 9: Vue 2D des positions de liaison de Cp1 et Cp2 et Cp3 dans la protéine 5Z9N

Cp 1 : Linalyl acetate

Cp2 : Santene

Cp3 : 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl

Alors Ces résultats indiquent que **Santene** et **Linalyl acetate** et **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl** peuvent avoir un effet inhibiteur sur le récepteur **5Z9N** en créant les liaisons principales avec les acides aminés de la poche.

Remarques déductives

En comparaison avec l'inhibiteur standard de la **5Z9N**, la **4,6-dichloro-2 (méthylthio) pyrimidine**, l'étude d'ancrage a révélé que tous les composés ancrés, à l'exception de **Linalyl acetate**, ont un alignement acceptable sur le site actif en interagissant avec les résidus d'acides aminés les plus cruciaux de la poche de la protéine cible, ce qui leur a donné un effet inhibiteur de la **5Z9N**. Parmi ces trois composés actifs, **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl** présente une position supérieure à l'intérieur de la poche de l'enzyme en donnant l'affinité de liaison la plus faible (-5,3 Kcal/mol) par rapport au ligand natif (-3,8 kcal/mol).

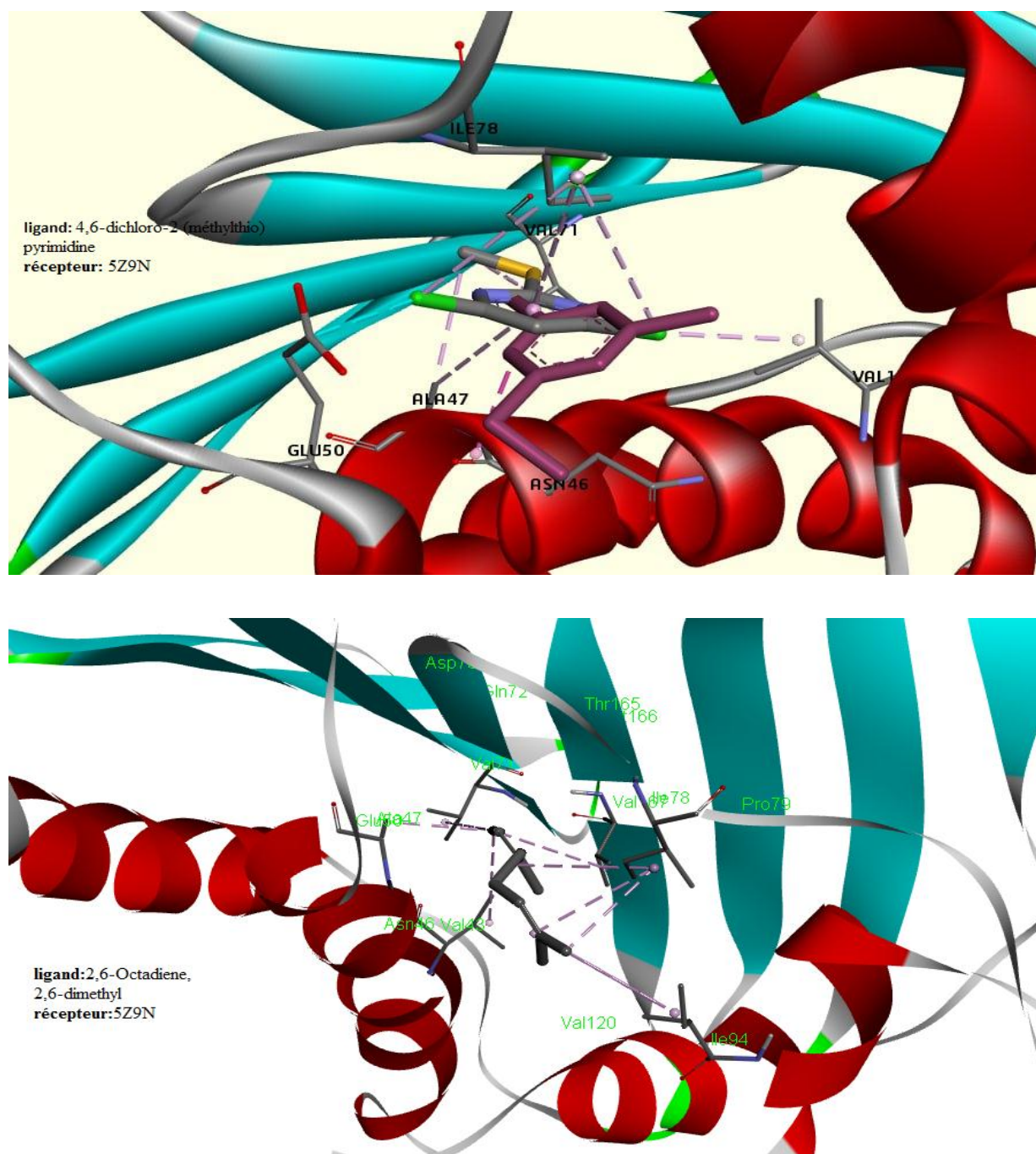


Figure 10: Alignement 3D de Cp3 (2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl) au sein de la poche 5Z9N par rapport à celui du ligand de référence

4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine (ligand de référence) : Val :71, Ala :47, Glu :50, Ile :78, Asn:46, Val :120.

2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl (ligand) : Ile 78, Val 71, Ala 47, Ile 94, Val 167, Val 43.

➤ 3AQC - Interactions entre les composés

Sur la base des résultats du re-docking présentés dans la figure14, on a observé pour **Linalyl acetate** forme 3 liaisons alkylique avec Val76, Leu116, Ala79 et une liaison Pi-sigma avec His83 (**figure 11**).

Santene interagit avec leu116, Ala79, val76 et une liaison Pi-sigma avec His83 (**figure 11**).

2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl présente également des interactions alkylique avec Val76, Val142, Ala79, Leu116 et autre liaison Pi-sigma avec His83 (**figure 11**).

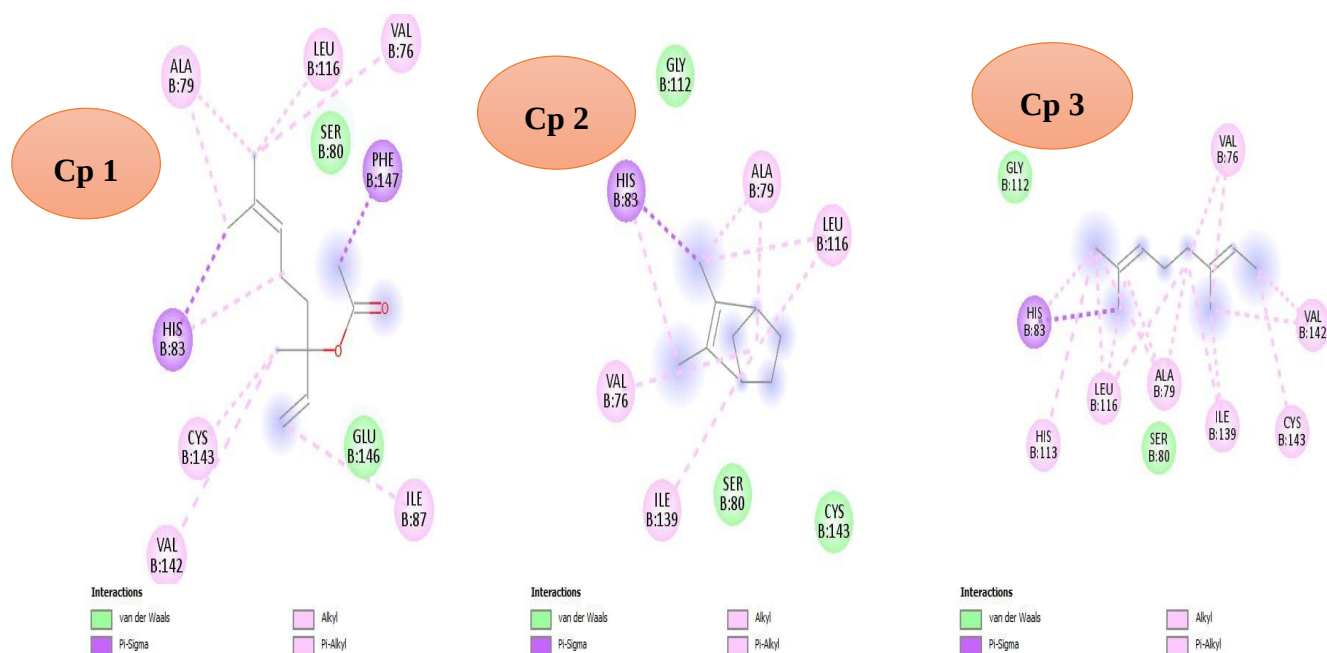


Figure 11: Vue 2D des positions de liaison de Cp1 et Cp2 et Cp3 dans la protéine 3AQC

Cp 1 : Linalyl acetate

Cp2 : Santene

Cp3 : 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl

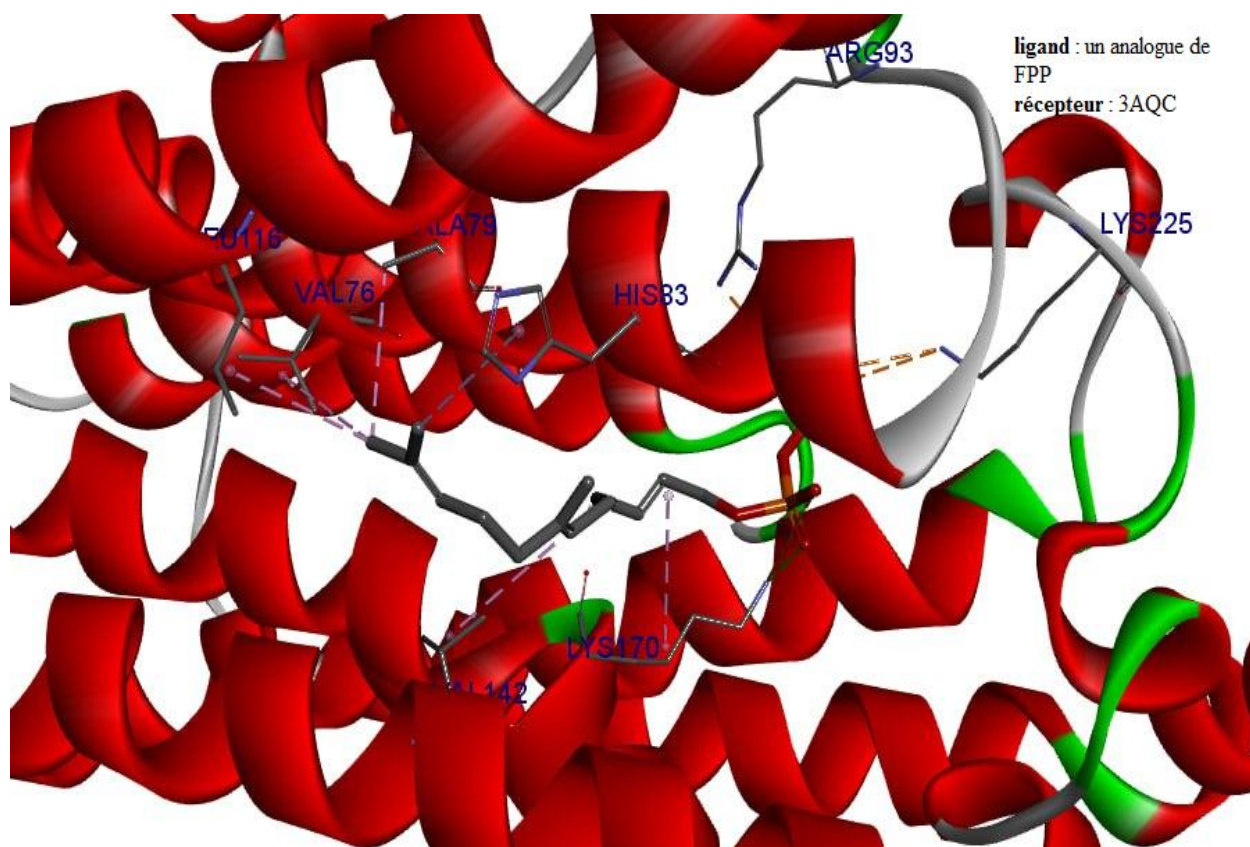
Alors ces résultats indiquent que L'étude d'ancrage de ces composés a révélé qu'ils créent plusieurs associations avec les acides aminés clés de la poche protéique. Par conséquent, **Santene** et **Linalyl acetate** et **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl** peuvent avoir un effet inhibiteur sur la protéine **3AQC**.

Remarques déductives

Sur la base des énergies de liaison illustrées dans le (**Tableau 7**), tous les composés ancrés ont montré une affinité élevée pour le site de liaison de la protéine **3AQC** par rapport au ligand natif un analogue de **FPP**.

Le diagramme d'interactions en 2D a révélé que tous les composés ancrés, à l'exception de **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl**, ont un alignement satisfaisant sur le site actif en interagissant avec les résidus d'acides aminés les plus importants. Ce résultat peut conduire à la bioactivité de ces composés contre la **3AQC**. L'analyse approfondie a révélé que les composés actifs étaient **Linalyl acetate** (-4.5 Kcal/mol), le **Santene** (-4.1 Kcal/mol), le **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl** (-4.7 Kcal/mol).

Sur la base de leur énergie de liaison, le meilleur inhibiteur est le **2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl (Cp 3)**.



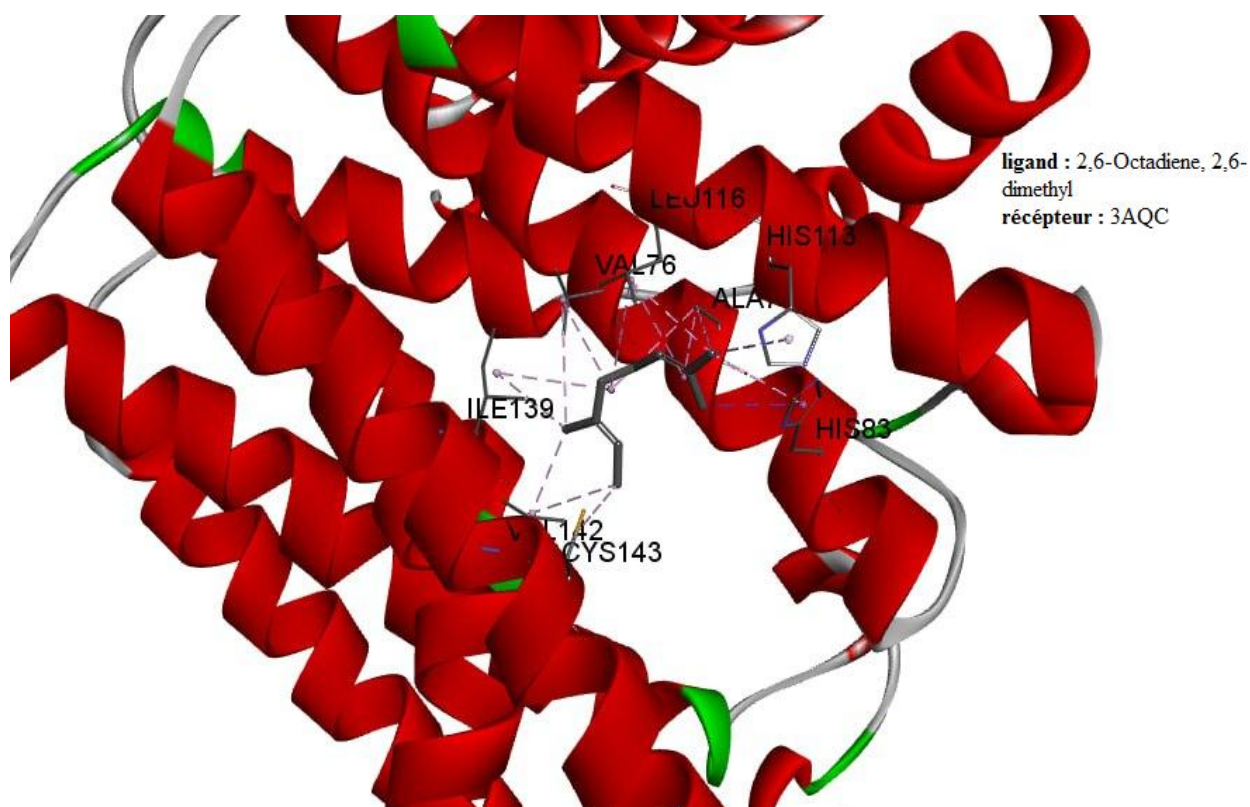


Figure 12: Alignement 3D de la Cp3 à l'intérieur de la poche de 3AQC par rapport à celui du ligand de référence

Un analogue de FPP (Photo-affinité du farnésyl pyrophosphate) (ligand de référence) :

Val :142, Leu :116, His :83, Ala :79, Val :76, lys :225, Arg :93, Lys :170.

2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl (ligand) : Val :76, Val :142, Cys :143, Ile :139, Ala :79, Leu :116, His :113, His :83, Ser :80, Gly :112.

Conclusion

Conclusion

Dans cette étude, une étude *in silico* utilisant le « docking » de l'activité antibactérienne de l'huile essentielle de sapin d'Algérie, prédit et démontre la contribution de chaque molécule à l'activité antibactérienne de cette huile.

Et pour l'activité antibactérienne, nous avons choisis deux types de bactéries gram⁺ : *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus*, en utilisant les molécules 4,6-dichloro-2 (méthylthio)pyrimidine et un analogue de FPP comme des molécules de référence pour les deux bactéries, respectivement, pour la comparaison.

Les essais antibactériens *in silico* ont été réalisés par des logiciels (Auto Dock Tools, Auto Dock Vina, Avogadro, Biovia Discovery Studio) en utilisant la méthode d'ancrage moléculaire, pour les molécules identifiées afin de comprendre le mode de liaison de cette classe de composés aux protéines cibles et de donner également un aperçu des relations structure-activité en établissant des interactions à l'intérieur des complexes protéine-ligand.

L'activité antibactérienne *in silico* a été observée pour les composés 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl et Linalyl acetate en inhibant les protéines 5Z9N et 3AQC.

2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl Avec une énergie (-5.3 Kcal/mol) et des acides aminés (Ile 78, Val 71, Ala 47) et pour Linalyl acetate avec une énergie (-5.2 Kcal/mol) et une acides aminés (Ile 78) respectivement pour la protéine 5Z9N.

Et pour 2,6-Octadiene, 2,6-dimethyl avec un énergie (-4.7 Kcal/mol) et des acides aminés (Val76, Val142, Ala79, Leu116, His83) et Linalyl acetate avec un énergie (-4.5 Kcal/mol) et des acides aminés (leu116, Ala79, val76, His83) respectivement pour la protéine 3AQC.

En perspectives, il sera intéressant de :

- ✓ Réaliser un profil de phramcoiciéniquet en utilisant des site web en ligne comme ; SwissADMET, et savoir la relation de la structure activité de ce molécules en utilisant le QSAR afin de d'extraire et purifier ces molécules à partir l'huile essentielle des feuilles du sapin de numidie.
- ✓ Et de les reteste de nouveau *in vitro* pour confirmer leur effet sur ces bactéries.
- ✓ Et pourquoi pas développer des antibiotiques naturels sans effets néfastes sur la santé humaine par rapport à leur analogue synthétique.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

- Allen HK, Donato J, Wang HH, et al (2010) Call of the Wild: antibiotic resistance genes in natural environments. *Nat Rev Microbiol* 8 :251–9.

-B-

- Barbero, M., Loisel, R., Médail F. and Quézel, P. 2001. Signification biogéographique et biodiversité des forêts du bassin méditerranéen. *Boccone*, 13 : 11 -25.
- Barbey A. 1934. Une relique de la sapinière méditerranéenne : Les monts Babors. Librairie Agricole de la maison rustique. Paris. Pp 1-11.
- Bennadja, S. & Tlili Ait Kaki, Y. 2012. The Fir of Numidia: à Threatened Species. Kastamonu University, Journal of Forestry Faculty, 283-286.
- Belhadj Mostefa, M., Abedini, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Gangloff, Sophie, C., Kabouche, A. & Kabouche, Z. (2016). Abietane diterpenes from the cones of *Abies numidica* de Lannoy ex Carrière (Pinaceae) and in vitro evaluation of their antimicrobial properties.
- Belhadj Mostefa, M., Abedini, A., Voutquenne-Nazabadioko, L., Gangloff, S. C., Kabouche, A., and Kabouche, Z. 2017. Abietane diterpenes from the cones of *Abies numidica* de Lannoy ex Carrière (Pinaceae) and in vitro evaluation of their antimicrobial properties. *Natural Product Research*, 31(5), 568–571.
- Benouchenne, D., Khelifi, D., and Bellil, I. 2019. Phenanthroline antioxidant activity and A-glucosidase inhibition of essential oil extracted from *Abies numidica* leaves. *The North African Journal of Food and Nutrition Research*, 03(06), 26–27.
- Benouchenne, D., Bellil, I., Akkal, S., Bensouici, C., and Khelifi, D. 2020. LC-MS/MS analysis, antioxidant and antibacterial activities of Algerian fir (*Abies numidica* de LANNOY ex CARRIERE) ethyl acetate fraction extracted from needles. *Journal of King Saud University - Science*, 32(8), 3321–3327.
- Benouchenne, D., Bellil, I., Akkal, S., and Khelifi, D. 2021. Investigation of Phytochemical and Evaluation of Antioxidant and Antibacterial Activities from *Abies* Extract. *Basic and Applied Sciences - Scientific Journal of King Faisal University*, 22(2), 1–7.
- Benouchenne, D., Bellil, I., Bensouici, C., Yilmaz, M. A., Akkal, S., Keskinaya, H. B. and Khelifi, D. 2022. GC-MS Chemical Profile and In vitro Biological Activities of Essential Oil

from the Needles of *Abies numidica* de LANNOY ex CARRIÈRE. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 15(2), 2022.

- Bernard HREC, Johnsen PD, Killworth et Robinson S. (1989). Estimating the size of an average personal network and of an event population. In: *The Small World*, M. Kochen, Ed., 159–175.

- Bruneton J. (2009). *Pharmacognosie, photochimie, plantes médicinales*, 3eme éd. Paris: Edition médicales internationales. Edition Tec & Doc Lavoisier 1120p.

- Bouaziz-Terrachet S., (2006). Conception d'inhibiteurs sélectifs de l'activité enzymatique de la cyclooxygénase-2" COX-2". Mémoire de Magister, Alger, USTHB, N° d'ordre :14/2006-M/CH.

-C-

- Callen G., 1976 : *Les conifères cultivés en Europe*. Ed.J.B. Bailliere. 55P.

- Cup. J-L, (2008). *Microbiologie alimentaire*. Chapitre les agents antimicrobiens, page 125-130. <http://diffusiondessavoirs.uomlr.fr/balado/wp->

-D-

- Doyle MP (2006). Antimicrobial resistance: implications for the food system. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 5 :71–137.

- Dory S. (2012). *Les logicieles de visualisation moléculaire dans l'enregistrement des sciences de la vie et de la terre : conception usages*. Thèse de Doctorat de l'école normale supérieure de CACHAN.

-E-

- Edwards, D. G. W. 2008. Specific Handling Methods and Data for 236 Genera *Abies* P. Mill fir. *Botanical Gazette*, 149–198.

- Elwes et henry: *the trees of Great Britain and Ireland*. 1906-1913. 15 parts en 7 Volumes.

- El Abdani S. *Évolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie*. Thèse doctorat en pharmacie. Rabat : université Mohammed V faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2016, 12p.

-F-

- Farjon, A, and Rushforth, K. 1989. A classification of *Abies* Miller (Pinaceae). *Notes of the Royal Botanical Garden of Edinburgh*, 46(1), 59–79.

- François P. et Serge K. (1992). Pharmacologie et thérapeutique. 320P.

-G-

- Gernandt, D.S., Holman, G., Campbell, C., Parks, M., Mathews, S., Raubeson, L.A., Liston, A., Stockey, R.A., Rothwell, G.W. 2016. Phylogenetics of extant and fossil Pinaceae: methods for increasing topological stability. *Botany*, 94: 863–884.

- Ghadbane, M., Bounar, R., Khellaf, R., Medjekal, S., Belhadj, H., Benderradji, L., Smaili, T., and Harzallah, D. 2016. Antioxidant and antimicrobial activities of endemic tree *Abies numidica* growing in Babour mountains from Algeria. *Global Journal of Research and Medicinal Plants and Indigenous Medicine*, 5(1), 19-28.

- Gaussen, H. & Leroy H. F. 1982. Précis de botanique, végétaux supérieurs. Masson. Paris. 426p

-H-

- Hachi-illoul, M., 2016 : Variabilité morpho-anatomique, diversité génétique, potentiel de régénération et efficacité de la production grainière du sapin de Numidie (*Abies numidica* de Lannoy) en plantation (cas de Serraidi) Annaba. Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri.

- Hadjadj, H. 1986. Contribution à l'étude de la croissance de quelques espèces résineuses introduites dans l'arboretum de Djebel Ouahch. (Thèse Ing). INA Alger.

-J-

- Jaramillo-Correa, J. P., Aguirre-Planter, E., Khasa, D. P., Eguiarte, L. E., Piñero, D., Furnier, G. R., and Bousquet, J. 2008. Ancestry and divergence of subtropical montane forest isolates: Molecular biogeography of the genus *Abies* (Pinaceae) in southern México and Guatemala. *Molecular Ecology*, 17(10), 2476–2490.

-K-

- Karkabounas, S., Assimakopoulos, D., Malamas, M., Skaltsounis, A.L., Leonce, S., Zelovitis, J., Stefanou, D., Evangelou, A. (2000). Antiproliferative and anticarcinogenic effects of an aqueous preparation of *Abies alba* and *Viscum album* on a L-1210 malignant cell line and tumor-bearing Wistar rats. *Anticancer Res.*, 20, 4391-4395.

- Kolai L., 1986 : La sapinière d'*Abies numidica* dans les monts Babors. *Ann.Rech.For. For, INRF Bainem (Algérie)* : 85-97.

- Kizil, M., Kizil, G., Yavuz, M. et Çetin Aytekin. (2002). Applied Biochemistry and Microbiology, 38(2), 144–146.

-L-

- Linares, J.C. 2011. Biogeography and evolution of *Abies* (Pinaceae) in the Mediterranean Basin: the roles of long-term climatic change and glacial refugia. Journal of Biogeography. 38, 619–630.

-M-

- Mevius, D. J., Sprenger, M. J. W., & Wegener, H. C. (1999). EU conference ‘the microbial threat’. International journal of antimicrobial agents, 11(2), 101-105.
- Mevius. D-J, Rutter. J-M, Hart. C-A, Imberechts. H, Kempf. G, Laffont. J- P, Luthman. J, Moreno. M-A, Pantosti. A, Pohl. P, Wallasey. C-M (1999) Antibiotic resistance in the European Union associated with the therapeutic use of veterinary medicines. Report and qualitative risk assessment by the committee for veterinary medicinal products, page 1-57. Editions Le point vétérinaire 2001.

-N-

- Neale, D. B., and Wheeler, N. C. 2019. The conifers: Genomes, variation and evolution. In The Conifers: Genomes, Variation and Evolution.
- Nayak SS., Ghosh, AK., Debnath, B., Vishnoi, SP., Jha T. (2004). Synergistic effect of methanol extract of *Abies webbiana* leaves on sleeping time induced by standard sedatives in mice and anti-inflammatory activity of extracts in rats. J. Ethnopharmacol., 93, 397-402.
- NAILI Oumaima. 2016. Effet des extraits de *Abies numidica* de Lannoy sur la croissance et sur la microflore caecale et fécale des poussins de chair Mémoire Pour l’obtention du diplôme de Doctorat. Université Ferhat Abbas Sétif 1.

-P-

- Parde L., 1937 : Les conifères. La maison Rustique (64-93).
- Pearson B., (2008). Pearson’s Correlation Coefficient. In: Kirch W. (eds) Encyclopedia of Public Health. Springer, Dordrecht. https://doi.org/10.1007/978-1-4020-5614-7_2569

-Q-

- Quezel, P. et Santa S. (1962-1963). Nouvelle Flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. C.N.R.S. Paris. 1170 p.

-R-

- Ramdani, M., Lograda, T., Chalard, P., & Figueredo, G. 2014. Chemical and antimicrobial properties of essential oils of *Abies numidica*, endemic species of Algeria. *International Journal of Phytopharmacology*, 5, 432-440.

-S-

- Sánchez-robles, J. M., Balao, F., Terrab, A., García-castaño, J. L., Ortiz, M. A., Vela, E., and Talavera, S. 2014. Phylogeography of SW Mediterranean firs : Different European origins for the North African *Abies* species. *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 79, 42–53.
- Santoyo S, Cavero S, Jaime L, et al (2005) Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Prot* 68 :790–5.
- Santoyo S, Cavero S, Jaime L, et al (2005) Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinus officinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Prot* 68 :790–5.
- Shao, Y. Z., Zhang, X. C., Phan, L. K., and Xiang, Q. P. 2017. Elevation shift in *Abies* mill. (Pinaceae) of subtropical and temperate China and Vietnam—corroborative evidence from cytoplasmic DNA and ecological niche modeling. *Frontiers in Plant Science*, 8. <http://doi.org/10.3389/fpls.2017.00578>.
- Singh, RK., Bhattacharya. SK., Acharya, SB. (2000). Pharmacological activity of *Abies pindrow*. *J. Ethnopharmacol*, 73, 47-51.
- Stor K. et Meslin F.X. (1998). Des antimicrobiens pour les animaux de boucherie. *Santé du monde*. N°4.12P.

-T-

- Talbaoui A, Jamaly N, Aneb M (2012) Chemical composition and antibacterial activity of essential oils from six Moroccan plants. *J Med Plants Res* 6 :4593–600.

- Tlili-Ait Kaki, Y., Bennadja, S., and Chefrour, A. 2013. Révalorisation d'une essence endémique : Le sapin de Numidie (*Abies numidica*). *Flora Mediterranea*, 23, 123-129. <https://doi.org/10.7320/FlMedit23.123>.

-W-

- Wold S., Sjöström M., Eriksson L., (2001). PLS-regression: a basic tool of chemometrics, *Chemometrics Intell. Lab. Syst.*, 58: 109-130.

-X-

- Xiang, X., Cao, M., and Zhou, Z. 2007. Fossil history and modern distribution of the genus *Abies* (Pinaceae). *Frontiers of Forestry in China*, 2(4), 355–365.

-Y-

- Yoneyama, S., Togashi, I., Honma, S., Aoyama, M. (1989). Inhibitory effects of extracts of *Todomatsu*, *Abies sachalinensis* Mast, on the mycelial growth of edible fungi (in Japanese). *J Hokkaido For Prod. Res. Inst.*, 3, 16-22.

Site web:

- Anonyme 1 : http://fr.wikipedia.org/wiki/Abies_numidica.

Résumer

Cette étude vise à tester l'activité antibactérienne de certains composants de l'huile essentielle d'*Abies numidica*, profil GCMS, contre deux bactéries Gram⁺ : *S. aureus* et *M. luteus*, en utilisant la molécule 4,6-dichloro-2(méthylthio)pyrimidine et l'analogue FPP comme molécules de référence pour les protéines testées des deux bactéries, respectivement, en comparaison par Molecular docking.

In silico, une activité antibactérienne a été observée pour les composés 2,6-Octadiène-2,6-diméthyle et acétate de linalyle, inhibant les protéines 5Z9N et 3AQC. Le 2,6-Octadiène-2,6-diméthyl a montré une énergie (-5,3 Kcal/mol) et les trois acides aminés du site actif (Ile 78, Val 71, Ala 47) et l'acétate de linalyle une énergie (-5,2 Kcal/mol) et l'acide aminé (Ile 78), respectivement pour la protéine 5Z9N. Et pour le 2,6-Octadiène-2,6 diméthyle avec l'énergie (-4.7 Kcal/mol) et les acides aminés (Val76, Val142, Ala79, Leu116, His83) et pour l'acétate de Linalyle avec l'énergie (-4.5 Kcal/mol) et les acides aminés (Ile116, Ala79, Val76, His83) respectivement pour la protéine 3AQC. Sur la base de ces résultats, nous pensons que l'activité antibactérienne contre *M. luteus* et *S. aureus* est due à la présence des deux composés (2,6-Octadiène, 2,6 diméthyle).

Mots clés : *Abies numidica*, huile essentielle, activité antibactérienne, In silico, 5Z9N, 3AQC.

Abstract

This study aims to test the antibacterial activity of some components of *Abies numidica* essential oil GCMS profile, against two Gram⁺ bacteria : *S. aureus* and *M. luteus*, using the molecule 4,6-dichloro-2(methylthio)pyrimidine and analog FPP as reference molecules for the two bacteria tested proteins, respectively, in comparison by Molecular docking.

In silico, antibacterial activity was observed for the compounds 2,6-Octadiene-2,6-dimethyl and Linalyl acetate, inhibiting the 5Z9N and 3AQC proteins. Where the 2,6-Octadiene-2,6-dimethyl showed an energy (-5.3 Kcal/mol) and the three amino acids of active site (Ile 78, Val 71, Ala 47) and for Linalyl acetate with energy (-5.2 Kcal/mol) and the amino acid (Ile 78), respectively for protein 5Z9N. And for 2,6-Octadiene-2,6 dimethyl with energy (-4.7 Kcal/mol) and amino acids (Val76, Val142, Ala79, Leu116, His83) and Linalyl acetate with energy (-4.5 Kcal/mol) and amino acids (Ile116, Ala79, Val76, His83) respectively for protein 3AQC. Based on these results, we refer the antibacterial activity against the *M. luteus* and *S. aureus* is due to the presence of the two compounds (2,6-Octadiene, 2,6 dimethyl).

Key words : *Abies numidica*, Essential Oil, Antibacterial activity, In silico, 5Z9N, 3AQC.

ملخص

تهدف هذه الدراسة إلى اختبار النشاط المضاد للبكتيريا لبعض مكونات زيت التنوب الجزائري الأساسي، ملف GCMS ، ضد بكتيريا جرام الموجبة: *S. aureus*، و *M. luteus* ، باستخدام الجزء 4،6-dichloro-2 (methylthio) بيريميدين والتناظرية FPP . كجزيئات مرجعية للبروتينات المختبرة للبكتيريا ، على التوالي ، مقارنة بالالتحام الجزيئي.

في السيليكو، لوحظ نشاط مضاد للجراثيم للمركبات 6-dimethyl -Octadiene-22،6، Linalyl acetate، مما يشبط البروتينات 5Z9N و 3AQC. أظهر 6-dimethyl -Octadiene-22،6 طاقة (-5.3 Kcal / mol) والأحماض الأمينية الثلاثة النشطة في الموقع (Ile 78 ، Val 71 ، Ala 47) و (-5.2 Linalyl acetate an energy Kcal / mol) والحمض الأميني (Ile 78) ، على التوالي لبروتين 5Z9N و 2،6-أوكتادين -2،6 ثنائي ميثيل مع الطاقة (-4.7 Kcal / mol) والأحماض الأمينية (Val76 ، Val142 ، Ala79 ، Leu116 ، His83) وخلات ليناليل مع الطاقة (-4.5 كيلو كالوري / مول) والأمينو الأحماض (leu116 ، Ala79 ، val76 ، His83) على التوالي لبروتين 3AQC. بناءً على هذه النتائج، نعتقد أن النشاط المضاد للبكتيريا ضد *M. luteus* و *S. aureus* يرجع إلى وجود كلا المركبين (2،6-أوكتادين، 2،6 ثنائي ميثيل).

الكلمات المفتاحية: التنوب الجزائري، زيت أساسي، نشاط مضاد للجراثيم، في السيليكو، 5Z9N، 3AQC.