

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE
جامعة عمار ثليجي بالأغواط
UNIVERSITE AMAR TELIDJI LAGHOuat

كلية العلوم
FACULTE DES SCIENCES
قسم البيولوجيا
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire

En vue de l'obtention du diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Microbiologie Appliquée

THEME

**Activité biologique et mécanisme d'action de
quelques métabolites secondaire issus des
Micro-organismes .**

Présenté par : CHEDAD Malika

Devant les membres de jury composés de :

Nom et prénom	Grade	Qualité
Kamel Krantar	MAA	President
Mohamed Houcine Zerrouki	MAA	Examineur I
		Examineur II
Mohamed Amine Gacem	MCB	Encadreur
		Co-Encadreur

Soutenu publiquement le : 11/07/2021

Remerciments

Avant tout, je remercions Allah qui ma donné la force et la puissance pour réaliser et achever ce travail dans de bonnes conditions.

Je exprime notre plus profonde gratitude et remerciement le plus sincère à notre encadreur Mr **GACEM Mohamed Amine** pour l'effort fourni, les conseils prodigués, sa patience et surtout sa confiance et sa persévérance dans le suivi de ce travail.

Je adresseè notre profonde gratitude à Mr **Joudi boukrouis**

Je tenons également à remercier Mr.**krantar kamel** pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Enfin nous tenons à remercier toute personne qui de prés ou de loin nous à soutenue pour mener à terme notre travail

ADN acide dèsoxyribonuclèique

ARN acide ribonuclèique

BCG belière de calmette et guèrin

PGRP peptidoglycan recongnition protien

SD5 school district 5

ATP adinosine triphosphate

SM stèrèptomycine

ORFS open reading frame

SPN protien coding gene

MB mège base

المخلص

يقتصر هذا العمل على المساهمة في دراسة النشاط البيولوجي للبكتيريا (اللاكتينوبكتيريا) الشعاعية التي لها القدرة على تثبيط نمو الكائنات الدقيقة المسببة للأمراض ولها أهمية كبيرة في التكنولوجيات الحيوية و الطب . بما في ذلك إنتاج المضادات الحيوية و المركبات العضوية ذات الأهمية الكبيرة في صناعة الادوية . يتم البحث عن البكتيريا الشعاعية المنتجة للجزيئات النشطة بيولوجيا عن طريق الفرز ، أحيانا على نطاق واسع من اجل العمل العثور على سلالات تفرز مركبات قادرة على مقاومة الكائنات المسببة للأمراض

Rèsumé

Ce travail se limite a contribuer a l'étude de l'activité biologique des actinobactéries , qui ont la capacité d'ihhiber la croissance de mico -organismes pathogènes et sont d'une importance en biotchnologies et en médecine , y compris la production d'ntibiotiques et de composès organiques d'une grande importance dans l'industrires pharmaceutique .

La recherche des actinobactéries productrices de molécules bioactives se fait par des screening,parfois à grande échelle, pour espérer trouver les souches sécrétant des composés très intéressants et capables de faire face à la résistance de plus en plus croissante et inquiétante des microorganismesnpathogènes aux antibiotiques, phénomène qui a pris de l'ampleur durant ces dernières années .

Abstract

This work is limited to contributing to the study of the biological activity of actinobacteria which have the capacity to inhibit the growth of pathogenic microorganisms and are of importance in biotechnology and medicine. including the production of otibiotics and organic compounds of great importance in the pharmaceutical industry. The search for actinobacteria producing bioactive molecules is done by Screening, sometimes on a large scale, in order to hope to find strains secreting very interesting compounds and capable of coping with the increasingly growing and worrying resistance of pathogenic microorganisms to antibiotics, a phenomenon which has grown in recent years.

Table des matières

	Page
Liste des abréviations	I
Liste des figures	II
Liste des tableaux	III
Résumé	IV
Abstract	V
Introduction	01
ETUDE BIBLIOGRAPHIE	
I. Physiologie des Actinobactéries	03
I .1.Historique	03
I.2. Définition des actinobactéries	04
I.3. Caractéristique générale d'actinobactéries	05
I.4. L'importance des actinobactéries	06
II. Taxonomies et critères de classification des actinobactéries	07
II .1. Systématique des actinobactéries	07
II.2. Evolution des critères d'identification	08
II.3. Critères actuels d'identification	10
II.4. Cycle de développements	11
II.5. Formation des spores par les actinobactéries	12
5.1. Les Exo-spores	13
5.2. Endospores	13
III. Habitats d'Actinobactéries	16
III .1. Environnement terrestres	16
III .2. Eaux douces et marines	17
III .3. l'Air	17
III.4. Les Composts	18
III.5. Les végétaux, les animaux et l'homme	19

IV. Métabolites secondaires des actinobactéries et leur intèrites biologiques	21
IV .1. Applications des actinobactéries	22
IV.2. Production des métabolites antimicrobiens (Les Antibiotiques)	23
IV. 3.Production d'enzymes	24
IV. 4.Production des Bioherbicides	25
IV. 5.Production de Vitamine	26
IV .6.Production de Pigments	27
IV.7.Bioremédiation	28
IV .8.Utilisation des actinobactéries en lutte biologique	29
V. Généralités sur les antibiotiques	31
V .1. Historique des antibiotiques	31
V .2. Définition d'un antibiotique	32
V .3. Mode d'action	33
V .4. Notion du spectre d'activité	34
V .2.1. la prodigiosine	35
V .2.1. Définition	36
V .2.3. Structure	37
V .2.4.Inhibiteurs de pigments	38
V .2 .5. Applications de la prodigiosine	39
V .2.6. Anti bactérien	40
V.2.7. Anticancéreux	41
V.2.8. Conclusion	42
V.3. La streptomycine	43
V .4.Spectinabilin	44

Listes des tableaux

	page
Tableau 01. Classes, ordres et familles du phylum des actinobactéries	04
Tableau 02. présente quelques habitats de certains actinobactéries	11

Listes des figures

Figure 01. Aspect microscopique des colonies d'actinobactéries sur milieu ISP2	02
Figure 02. Développement du mycélium secondaire en spore	09
Figure 03. structure de la prodigiosine	25
Figure 04. structure de strèptomycine	26
Figure 05. LC-MS/MS Analyse de type sauvage S : Lididans 66 ; Spectibillin Authentique	27

Introduction

Les actinobactéries sont des microorganismes procaryotes ayant un pourcentage de guaninecytosine élevé (supérieur à 55%) qui les différencie des autres bactéries. En outre, elles forment phylogénétiquement une branche à part et sont caractérisées par une très grande diversité morphologique, pouvant aller de la forme cocci à la forme mycélienne parfaite (Goodfellow, 2012).

Si la plupart des actinobactéries sont chimioorganotrophes, mésophiles, neutrophiles, non halophiles et non fixatrices d'azote, il existe cependant une diversité physiologique étonnante puisque l'on retrouve également des thermophiles, des psychrophiles, des alcalophiles, des acidophiles, des halophiles, des fixateurs d'azote, etc. (Goodfellow et al., 2012). Cette grande diversité métabolique fait que les actinobactéries soient retrouvées pratiquement partout dans l'environnement où elles ont pu coloniser plusieurs milieux, y compris les plus extrêmes et où la vie était considérée comme étant impossible (Tiwari et Gupta, 2013).

L'importance des actinobactéries a de tout temps été soulignée dans divers domaines: dans le domaine industriel, dans le domaine médical et vétérinaire, dans l'agriculture et l'agro-alimentaire, etc. (George et al., 2012; Solecka et al., 2012). Les actinobactéries, surtout celles qui ont une structure mycélienne, sont réputées pour la production d'antibiotiques, en particulier le genre *Streptomyces* qui sécrète près de la moitié des antibiotiques naturels d'origine microbienne (Solecka et al., 2012) mais aussi d'autres genres que l'on retrouve peu fréquemment ou parfois même rarement (Tiwari et Gupta, 2011). D'autres molécules bioactives sont également sécrétées par ce groupe microbien, telles que les enzymes, les vitamines, les immunosuppresseurs, les insecticides, les herbicides, etc. (Genilloud et al., 2011). Si la plupart des actinobactéries sont utiles, certaines sont pathogènes pour l'homme et les animaux ou encore pour les plantes (Locci, 1994; McNeil et Brown, 1994; Solecka et al., 2012)

La recherche des actinobactéries productrices de molécules bioactives se fait par des screening, parfois à grande échelle, pour espérer trouver les souches sécrétant des composés très intéressants et capables de faire face à la résistance de plus en plus croissante et inquiétante des microorganismes pathogènes aux antibiotiques, phénomène qui a pris de l'ampleur durant ces dernières années (Huttner et al., 2013).

Ces tests peuvent être des screening classiques (ex: méthodes des stries croisées, des cylindres d'agar, de la double couche, etc.) sur milieux de culture qu'il s'agit par la suite d'optimiser, ou encore, comme cela se fait surtout ces dernières années, des screening

moléculaires, en recherchant, par exemple, des produits bioactifs par le biais de la voie des « polyketides synthases » ou PKS, et par la voie des « non-ribosomal peptide synthetases » ou NRPS (Metsä-Ketelä et al., 1999; Ayuso-Sacido et genilloud, 2005). La recherche des gènes impliqués dans la biosynthèse des composés actifs chez les actinobactéries permet de prédire la structure de ces composés et augmente ainsi la probabilité de découverte de nouveaux médicaments

CHAPITRE I

I. Physiologie des Actinobactéries

I .1.Historique

Les actinobactéries ont été isolés pour la première fois par Cohn en 1875 à partir de sources humaines (**Williams et al., 1984**). Et c'est en 1943 que Waksman a pu isoler un genre d'actinobactéries à partir du sol. Ce même auteur divise en quatre grandes périodes, l'histoire des actinobactéries. La première, est celle de la découverte de leur rôle dans la pathologie, et va de 1874 aux années 1890. La seconde période allant de 1900 à 1919 se rapporte à la mise en évidence et à l'étude des actinobactéries du sol, avec les travaux de kraisky, de Cohn, de Waksman et de Curtis. Ensuite, la période de 1919 à 1940 au cours de laquelle, une meilleure connaissance des germes a été acquise grâce aux recherches de Waksman, de Lieske, de Krassilinkov. La dernière époque allant de 1940 à ce jour est celle des antibiotiques produits par les actinobactéries. On peut noter les travaux de Professeur Sabaou Nasser Eddine en Algérie (1980) et ses collaborateurs.

I.2. Définition des actinobactéries

Etymologiquement, le mot Actinomycète a été dérivé des mots grecs «Aktis» qui veut dire rayon et «mykes» qui veut dire champignon «Champignons à rayons» ou «Champignons rayonnants» (**Lamari, 2006**). Les actinobactéries ont été considérés comme un groupe intermédiaire entre bactérie et champignons. Actuellement, ils sont reconnus comme des organismes procaryotes. Pourtant, ces micro-organismes présentent des similitudes à la fois avec les bactéries et avec les champignons (**Andriambololona, 2010**). Les actinomycètes, également connus sous le nom des actinobacteria (**Perry et al., 2004**), sont des bactéries dont la croissance donne lieu à des colonies circulaires et à une morphologie complexe (**Colombié, 2005 ; Eunice et Prosser, 1983**). Elles sont constituées d'hyphes c'est-à-dire des filaments qui irradient par croissance centrifuge tout autour du germe qui leur a donné naissance, (Gottlieb, 1973 ; Lechevalier et Lechevalier, 1981 ; Eunice et Prosser, 1983). Les actinobactéries constituent l'ordre des actinomycétales. Ce sont des bactéries saprophytes formant des filaments minces et ramifiés, septées, bacilles à Gram positif (**Dgigal, 2003**); possédant un coefficient de Chargaff (GC%) élevé compris entre 60-70% (Larpent, 1989). La plupart des espèces sont immobiles, hétérotrophes mais certaines sont chimio-autotrophes (**Ensign et al., 1993**), aérobies, mésophiles et poussent de façon optimale dans une gamme de pH 5,0 à 9,0 avec une proximité optimale à la neutralité (**Williams et Wellington, 1982 a ; Goodfellow et Williams, 1983**).

I.3. Caractéristique générale d'actinobactéries

Les actinobactéries comprennent un groupe de micro-organismes unicellulaires ramifiés, dont la plupart sont aérobies formant des mycéliums connus sous le nom mycélium de substrat et aérien. Ils se reproduisent par fission binaire ou par production de spores ou de conidies. La sporulation des actinobactéries se fait à travers la fragmentation et la segmentation ou bien la formation de conidies. L'apparence morphologique des actinobactéries est compacte, souvent coriace, donnant un aspect conique avec une surface sèche sur les milieux de culture et souvent couverte par le mycélium aérien .



Figure 1 : Aspect microscopique des colonies d'actinobactéries

I.4. L'importance des actinobactéries

A de tout temps été soulignée dans divers domaines: dans le domaine industriel, dans le domaine médical et vétérinaire, dans l'agriculture et l'agro-alimentaire, etc. (George et al., 2012; Solecka et al., 2012). Les actinobactéries, surtout celles qui ont une structure mycélienne, sont réputées pour la production d'antibiotiques, en particulier le genre *Streptomyces* qui sécrète près de la moitié des antibiotiques naturels d'origine microbienne (Solecka et al., 2012) mais aussi d'autres genres que l'on retrouve peu fréquemment ou parfois même rarement (Tiwari et Gupta, 2011). D'autres molécules bioactives sont également sécrétées par ce groupe microbien, telles que les enzymes, les vitamines, les immunosuppresseurs, les insecticides, les herbicides, etc. (Genilloud et al., 2011). Si la plupart des actinobactéries sont utiles, certaines sont pathogènes pour l'homme et les animaux ou encore pour les plantes (Locci, 1994; McNeil et Brown, 1994; Solecka et al., 2012).

Les chercheurs s'évertuent à isoler perpétuellement de nombreuses souches d'actinobactéries de divers milieux, surtout des milieux où les conditions de vie sont très difficiles (sols salés, sols alcalins, sols acides, marais salants, sols pollués par du pétrole, etc.), en vue de découvrir de nouveaux taxons et également de nouvelles molécules bioactives ayant des activités intéressantes (Solecka et al., 2012).

II. Taxonomies et critères de classification des actinobactéries

II.1. Systématique des actinobactéries

Les différentes éditions du Manuel de Bergey's ont apporté des définitions actualisées des actinobactéries avec des données fournies par des travaux récents par rapport à l'époque de chaque édition. Selon la classification du "Taxonomic Outline of The Procaryotes, Bergey's Manual of Systematic Bacteriology", Deuxième édition 2004 (Garrity et al., 2004), le Phylum Actinobacteria (bactéries à Gram positif et % G +C élevé) est constitué d'une seule classe dénommée également "Actinobacteria". Celle-ci a été décrite par Stackebrandt et al. (1997). Selon le Bergey's Manual de 2012, la définition des actinobactéries est restée la même (bactéries à Gram positif ayant un % G+C supérieur à 55% et présentant une grande variabilité morphologique, la plupart étant mycéliens). Mais sur la base des données de la biologie moléculaire notamment le séquençage du gène codant pour l'ARN 16S, la classification supragénérique des actinobactéries a subi un profond remaniement. Ces microorganismes sont classés actuellement dans le règne des Procaryotae, le phylum des Actinobacteria et la classe des Actinobacteria également. Cependant, l'ordre des Actinomycetales a été subdivisé en plusieurs ordres (Actinomycetales, Streptomycetales, Streptosporangiales, Micromonosporales, Micrococcales, etc). L'ordre des Actinomycetales actuellement est un petit ordre regroupant peu de genres, dont Actinomyces. Ce dernier représente le genre anaérobie strict et pathogène pour l'homme. Les Actinobacteria sont classées, depuis 2012, dans 15 ordres, 43 familles et 203 genres, dont les plus répondus sont présentés dans le Tableau 1, (Goodfellow et al., 2012 in Bergey's Manual, 2012).

II.2. Evolution des critères d'identification

La systématique bactérienne a subi plusieurs modifications durant les trois dernières décennies dues à l'application de nouvelles techniques biochimiques, chimiques, génétiques, numériques et moléculaires (Abbas, 2006). Cette évolution fut marquée par quatre périodes essentielles dont chacune a apporté de nouveaux critères de classification. Lors de la première période, seuls les

critères macro- et micromorphologiques permettaient de distinguer les différents genres entre eux. Cette période s'est étendue jusqu'au début des années 60, (**Pridham et al., 1958; Tresner et al., 1961, in Zitouni, 2005**). La seconde période qui a débuté à partir des années 60, a vu le développement de chimiotaxonomie est basée sur l'analyse des constituants cellulaires tels les acides aminés (**Becker et al, 1964 ; Staneck et Roberts, 1974**), les sucres cellulaires (**Lechevalier et Lechevalier, 1970**)

Tableau 1. Classes, ordres et familles du phylum des actinobactéries (Goodfellow et al.,2012)

Classes	Ordre	Famille
<i>Actinobacteria</i>	<i>Actinomycetales</i>	<i>Actinomycetaceae</i>
	<i>Actinopolysporales</i>	<i>Actinopolysporaceae</i>
	<i>Bifidobacteriales</i>	<i>Bifidobacteriaceae</i>
	<i>Catenulisporales</i>	<i>Catenulisporaceae, Actinospicaceae</i>
	<i>Corynebacteriales</i>	<i>Corynebacteriaceae, Dietziaceae, Mycobacteriaceae, Nocardiaceae, Segniliparaceae, Tsukamerullaceae</i>
	<i>Frankiales</i>	<i>Frankiaceae, Acidothermaceae, Cryptosporangiaceae, Geodermatophilaceae, Nokamurellaceae</i>
	<i>Glycomycetales</i>	<i>Glycomycetaceae</i>
	<i>Jiangellales</i>	<i>Jiangellaceae</i>
	<i>Kineosporales</i>	<i>Kineosporaceae</i>
	<i>Micrococcales</i>	<i>Micrococcaceae, Beutenbergiaceae, Bogoriellaceae, Brevibacteriaceae, Cellulomonadaceae, Dermabacteriaceae, Dermacoccaceae, Dermatophilaceae, Intrasporangiaceae, Jonesiaceae, Micobacteriaceae, Promicomonosporaceae, Rarobacteriaceae, Ruaniaceae</i>
	<i>Micromonosporales</i>	<i>Micromonosporaceae</i>
	<i>Propionibacteriales</i>	<i>Propionibacteriaceae, Nocardoidaceae</i>
	<i>Pseudonocardiales</i>	<i>Pseudonocardiaceae</i>
	<i>Streptomycetales</i>	<i>Streptomycetaceae</i>
<i>Streptosporangiales</i>	<i>Streptosporangiaceae, Nocardiopeccaceae, Thermomonosporaceae</i>	
<i>Acidimicrobia</i>	<i>Acidimicrobiales</i>	<i>Actinomicrobiaceae</i>
<i>Nitriliruptoria</i>	<i>Nitriliruptorales</i>	<i>Nitriliruptoraceae</i>
	<i>Euzebyales</i>	<i>Euzebyaceae</i>
<i>Rubrobacteria</i>	<i>Rubrobacterales</i>	<i>Rubrobacteraceae</i>
	<i>Thermophilales</i>	<i>Thermophilaceae</i>
<i>Thermophilia</i>	<i>Solirubrobacterales</i>	<i>Solirubrobacteraceae, Conexibacteraceae, Patulibacteraceae</i>

Il en est de même pour l'analyse des lipides membranaires et pariétaux tels que les acides mycoliques (Mordarska et al., 1972 ; Minnikin et al., 1977), les phospholipides (Lechevalier et al., 1977 ; Minnikin et al., 1977), les ménaquinones et les acides gras (Grund et Kroppenstedt, 1990). La chimiotaxonomie combinée aux critères morphologiques fut d'un apport essentiel dans la différenciation de nouveaux genres.

La troisième période qui a débuté dans les années 70, avec une apogée entre 1980 et 1990 combine l'outil informatique aux tests physiologiques. La taxonomie numérique basée sur des tests physiologiques analysés par ordinateur grâce à des logiciels adéquats a permis d'apporter beaucoup de clarté (Grund et Kroppenstedt, 1990).

Bien que les résultats obtenus étaient assez concluants, les taxonomistes abandonnèrent ces critères au profit des critères moléculaires, beaucoup plus performants. La dernière période, fut celle de l'application des méthodes d'analyse génétiques et moléculaires, qui ont débuté durant les années 80. Plusieurs techniques ont été utilisées, telles que l'hybridation ADN-ADN, la détermination du coefficient de Chargaff (pourcentage de guanine - cytosine), le séquençage de l'ADN ribosomique 16S et 23S, etc.

II.3. Critères actuels d'identification

La systématique des actinobactéries est basée actuellement sur les critères morphologiques, chimiques, physiologiques et génétiques. Certains genres sont facilement identifiables par leur Micromorphologie particulière, comme les *Micromonospora*, *Actinoplanes*, *Dactylosporangium*, *Streptosporangium*, *Planomonospora*, *Planobispora*. En revanche, dans la plupart des autres cas, la détermination des chimiotypes est indispensable. Citant à titre d'exemple, les genres *Nocardiopsis*, *Saccharothrix*, *Actinomadura*, *Nonomuraeae*, *Saccharopolyspora*, *Nocardioides*, *Streptomyces* (à un degré moindre). Les caractères physiologiques et surtout génétiques sont indispensables pour une identification fiable et précise des espèces et sous-espèces (Sabaou et al., 1980).

II.4. Cycle de développements

Tout comme les autres eucaryotes, les actinobactéries possèdent un cycle de vie complexe, qui est le résultat de trois processus physiologiques majeurs :

La croissance végétative, la différenciation et la sénescence cellulaire puis la mort (**Danilenko et al., 2005**). Il débute par la germination d'une spore, processus qui nécessite la présence des ions de calcium.

Cette germination donne naissance à un mycélium primaire formé d'hyphes qui se ramifient et non fragmenté et se développent par croissance apicale (**O'Gara et al., 2008**), et (**Sanchez, 2009**).

Le développement du mycélium du substrat vers la partie superficielle donne le mycélium aérien, les extrémités des hyphes aériens se différencient pour former des spores asexuées à paroi fine appelées conidies ou conidiospores, qui sont des agents de dissémination (**Kim et al., 2004 ; Smaoui, 2010**). Ces spores naissent par séptation du mycélium primaire habituellement en réponse à un stress d'environnement. La différenciation morphologique s'accompagne d'une différenciation métabolique. Un métabolisme secondaire se met en place donnant lieu à la biosynthèse de composés d'une extraordinaire diversité de structures et d'activités biologiques (**Choulet, 2006**). Le mycélium du substrat s'autolyse et les produits de la lyse sont utilisés par le mycélium aérien, c'est à ce moment-là que les composés médicalement utiles sont synthétisés, et on les appelle métabolites secondaires (**Smaoui, 2010**). Le mycélium aérien émerge par la réutilisation de composés assimilés par le mycélium végétatif tels que l'ADN, les protéines ainsi que des composés stockés résultants de la lyse du mycélium de Substrat (**Ou et al., 2008**). Lorsque la croissance du mycélium aérien s'arrête, contrairement au mycélium végétatif, des septas sont formés à des intervalles réguliers le long de l'hyphe formant des compartiments uni-génomiques. Si les spores sont localisées dans des sporanges, on les appelle des sporangiospores. Généralement ces spores ne sont pas résistantes à la chaleur, mais résistent bien à la dessiccation et ont de ce fait une importante valeur adaptative. Les actinobactéries sont immobiles, excepte pour les spores de certains genres (*Actinoplan, Spirillospora* etc.) (**Prescott et al., 2010**).

La sporulation est contrôlée par des facteurs extérieurs aux micro-organismes et par des facteurs propres à ceux-ci. C'est un processus hautement régulé (**McCormick et Flärdh, 2012**). Parmi les éléments extérieurs favorisant la sporulation, nous retiendrons principalement : la dessiccation, une concentration élevée en gélose, le glycérol comme source de carbone, l'urée comme source d'azote, l'addition de carbonate de calcium et d'extrait de sol, la présence de magnésium, de fer et de manganèse, et un pH légèrement alcalin voisin de 7,5.

Il a été estimé qu'environ 60 % des Streptomyces produisent pendant la phase de limitation nutritionnelle, une famille de protéines du type γ -butyrolactone (Saffroy, 2006). Ces protéines constituent des intermédiaires entre les modifications du milieu de culture et la synthèse des antibiotiques (Demain et Dykhuizen, 2006)

II.5. Formation des spores par les actinobactéries

Les divers types de spores des actinobactéries peuvent être classés en deux groupes principaux selon leur mode de formation : exo-spores et endospores (Theilleux, 1993). Ces spores permettent la propagation de l'espèce et la survie dans des conditions défavorables (Saffroy, 2006). Les exo-spores sont le type le plus fréquent et les moins résistantes aux conditions hostiles que les hyphes, alors que les endospores sont hautement résistantes à la chaleur et autres adversités (Kitouni, 2007).

5.1. Les Exo-spores

Les actinobactéries forment généralement des exo-spores qui peuvent avoir des formes très variables. Elles naissent de la formation de parois transversales à partir des hyphes existantes. Une subdivision supplémentaire est également réalisée selon la présence ou l'absence d'une enveloppe qui recouvre la paroi de l'hyphe sporogène (Kitouni, 2007). Ainsi, la formation d'exo-spores par fragmentation d'hyphes avec enveloppe est la plus fréquente et se retrouve notamment chez Actinoplanes et Streptomyces. La formation d'exo-spores par fragmentation d'hyphes du substrat sans enveloppe se rencontre chez Micromonospora. Ces spores sont dépourvues de structures spécialisées. Ces exo-spores contiennent la plupart des éléments du mycélium primaire :

- Un seul nucléotide correspondant à un seul génome haploïde pour les spores de Streptomyces. Le contenu du génome des exo-spores est plus riche en ADN mais moins en ARN que celui du mycélium du substrat.
- Des ribosomes dissociables en sous-unités 30 S et 50 S.
- Un système membranaire intracytoplasmique.
- Des vacuoles.
- Une membrane cytoplasmique.

5.2. Endospores

Les endospores naissent d'une réorganisation du cytoplasme avec formation d'une nouvelle paroi dans l'hyphe. Elles sont caractéristiques du genre *Thermoactinomyces*. Dans ce groupe, une subdivision supplémentaire est réalisée en fonction du mode de formation de la nouvelle paroi (Locci et Sharples, 1984). On parle ainsi de « sporulation hétérothallique », caractéristique des

genres *Planomonospora* et *Dactylosporangium*, lorsque la nouvelle paroi se forme entre la membrane cytoplasmique et la paroi de l'hyphe parentérale et de « sporulation homothallique », caractéristique du genre *Thermoactinomyces*, lorsque la nouvelle paroi qui délimite la spore provient, au moins en partie, de toutes les couches pariétales de l'hyphe parentérale, recouverte ou non d'une enveloppe (Kitouni, 2007). Les endospores sont produites par des actinobactéries thermophiles et sont semblables, morphologiquement et chimiquement, à celles des *Bacillaceae*. Elles contiennent une paroi externe épaisse, multicouche et résistante, qui enveloppe le cortex, la membrane cytoplasmique, le cytoplasme, les ribosomes et le nucléoïde. Elles contiennent aussi de l'acide dipicolinique. Cet acide, probablement situé dans la partie centrale de la spore, est un composé unique qui est retrouvé exclusivement chez les cellules non végétatives et il pourrait jouer un rôle dans la résistance des spores à la chaleur. De grandes quantités d'ions calcium et magnésium sont également associées à la présence de cet acide dans la spore. Les endospores des thermo-actinobactéries peuvent rester viables dans le sol pendant de nombreuses décennies (Sykes et Skinner, 1973)

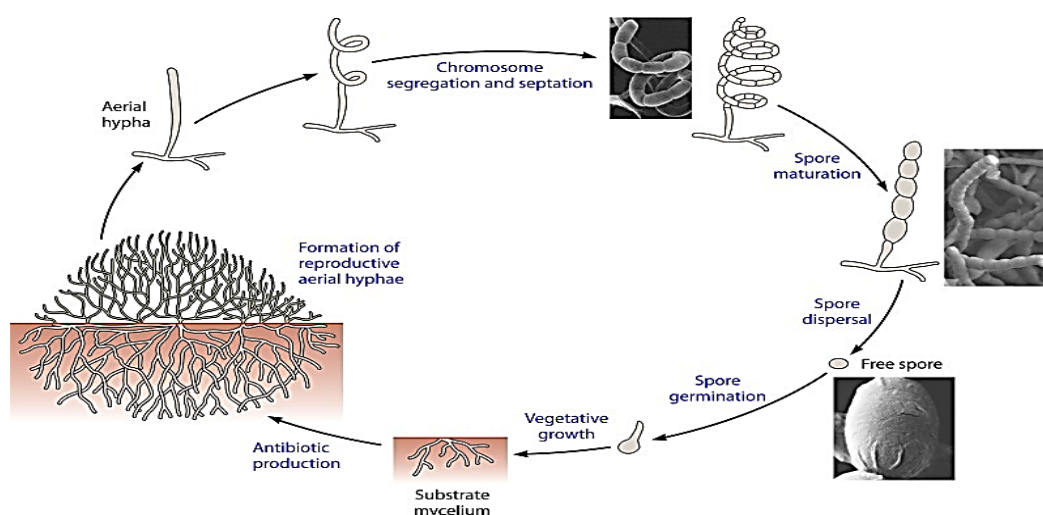


Figure 2 : Développement du mycélium secondaire en spore (SAFFROY ,2006)

III. Habitats d'Actinobactéries

III.1. Environnement terrestres

Le sol demeure l'habitat le plus important pour les actinobactéries dont les streptomycètes existant en tant que composante majeure de leur population. Selon de nombreux rapports, les espèces du genre *Streptomyces* ont été signalées pour être les plus abondants et les plus isolées dans chaque étude. Les actinobactéries terrestres présentent divers potentiels antimicrobiens intéressants (Oskay AM, et al., 2005). Ces actinobactéries isolées avaient la capacité de produire de nouveaux antibiotiques à forte activité antibactérienne. Dans la rhizosphère de mangrove anoxique, les espèces d'actinobactéries telles que *Streptomyces*, *Micromonospora* et *Nocardioform* ont été les plus abondantes (Tan, et al., 2009). De même, *Nocardia* isolée du sol de mangrove a produit de nouveaux métabolites cytotoxiques qui inhibaient fortement les lignées cellulaires humaines, telles que l'adénocarcinome gastrique (Schneider et al., 2006). Le sol de désert est également considéré comme un environnement terrestre extrême où seules certaines espèces, en particulier les actinobactéries, utilisent souvent une espèce de cyanobactéries, le *Microcoleus chthonopastes* comme source de nutriment. D'ailleurs il existe plusieurs rapports montrant la distribution des eux, le sol de désert alcalin et le sol de désert subtropical. Dans ces différents sols, *Streptomyces* sp. était dominant suivis par d'autres genres, tels que *Nocardia*, *Nocardiopsis* et *Actinomycetes* (Cundell et Piechoski, 2016). Dans une étude réalisée par (Nithya et al., 2015), 134 actinobactéries cultivables morphologiquement distinctes, provenant de 10 échantillons de sol de désert différent, ces isolats avaient un degré variable d'activité antibactérienne vis-à-vis des agents bactériens actinobactéries dans divers endroits, tels que le sol sablonneux, le sol alcalin noir, le sol limoneux sablonn pathogènes. Les actinobactéries jouent également un rôle majeur au sein de la communauté microbienne de la rhizosphère, dans le renouvellement de la matière organique végétale et par conséquent, la zone rhizosphérique est considérée comme l'une des meilleurs habitats pour l'isolement de ces microorganismes. Dans une autre étude effectuée par Priyadharsini et Dhanasekaran, 2015, 45 colonies bactériennes isolées de sols de rizières et morphologiquement différentes ont montré une importante capacité d'inhibition de la croissance de *Cyperus rotundus*. Parmi ces isolats figurent *Streptomyce* sp, *Streptoverticillium* sp.

III.2. Eaux douces et marines

Les Actinobactéries sont bien représentés dans ces milieux d'où l'on peut facilement isoler des souches de *Microspora*, d'*Actinoplanes* et de *Streptosporangium*. C'est essentiellement dans les sédiments des fonds fluviaux ou lacustres que ceux-ci sont présents où ils jouent un rôle important dans la décomposition des débris végétaux et donnent à l'eau son odeur de terre et sa saveur. Alors qu'ils sont absents dans les eaux minières très acides (pH<1) et des sources thermales très chaudes d'origine volcanique (Xu et al, 1996 ; Hwang et al., 2001).

III.3. l'Air

L'air ne constitue pas un habitat pour les actinobactéries, mais un moyen de transport. Les spores des actinobactéries sont des contaminants importants de notre environnement. Les spores de certains actinobactéries se développent dans des matériaux détériorés et lorsqu'elles sont inhalées provoquant des maladies respiratoires (Nocardiose pulmonaire). Les spores d'actinobactéries thermophiles sont produites en une grande quantité et sont facilement mises en suspension dans l'air (Mazodier, 1974).

III.4. Les Composts

Des actinobactéries sont isolés des composts, il s'agit de genres thermophiles tels que *Thermoactinomyces*, *Sacharomonospora* et d'autres thermotolérants tels que *Microbispora*, *Micropolyspora*, *Pseudonocardia* (Ensign et al., 1993 ; Lacey, 1997 ; Song et al., 2001).

Les actinobactéries sont actives dans les derniers stades du compostage. Ils se sont spécialisés dans l'attaque des structures plus résistantes comme la cellulose, la Kératine, l'hémicellulose et la lignine (Zermane, 2007).

III.5. Les végétaux, les animaux et l'homme

Dans la distribution naturelle des actinobactéries, il faut ajouter les végétaux, les animaux et l'homme. Parmi les exemples les mieux connus, il faut citer : *Streptomyces scabies*, *Actinomyces bovis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium leprae*, *Nocardia asteroides* et *Micropolyspora faeni* (Zermane, 2007). *Actinomyces massiliensi sp.nov* isolée du sang d'un patient (Renvoise et al, 2009), *Actinomyces timonensis sp. nov.* isolée d'un patient qui atteint un oséo-articulation (Renvoise et al, 2010).

Le Tableau 02 présente quelques habitats de certains actinobactéries.

Actinobactéries	Habitats
<i>Actinoplanes</i>	L'eau douce, la litière végétale, le sol
<i>Frankia</i>	Les nodules racinaires des non-légumineuses
<i>Micromonospora</i>	L'eau douce, les sédiments, les sols humides
<i>Nacrodia/ amarae</i>	Les boues activées
<i>Rhodococcus coprophilus</i>	Les déjections animales, l'eau, le sol
<i>Saccharopolyspora rectivirgula</i>	Moisi du foin
<i>Streptomyces</i>	Le sol, la litière végétale, l'eau
<i>Thermoactinomyces</i>	Le compost

CHAPITRE II

IV. Métabolites secondaires des actinobactéries et leur intérêt biologique

Les produits naturels jouent un rôle prépondérant dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques (Newman et Cragg 2016). Les actinobactéries représentent le plus grand groupe important de micro-organismes, qui produisent des composés bioactifs. Ils synthétisent environ les deux tiers de tous les antibiotiques d'origine naturelle actuellement utilisés en médecine, en pratique vétérinaire et en agriculture. La majorité de ces molécules proviennent du genre *Streptomyces* (Barka et al. 2016 ; Chater 2016). Une approche traditionnelle pour obtenir de nouveaux bioactifs, en particulier avec des structures chimiques uniques et une importance biologique, repose sur des micro-organismes distincts isolés d'environnements différents, souvent isolés. Les souches actinobactériennes dérivent généralement du sol (Guo et al. 2015), mais elles sont également présentes dans les mers et les océans (Hassan et al. 2015; Xu et coll. 2017). De plus, les habitats extrêmes tels que les grottes (Jiang et al. 2015), les déserts (Goodfellow et al. 2017) ou les écosystèmes antarctiques (Lee et al. 2012) sont reconnus comme sources précieuses d'actinomycètes produisant de nouveaux métabolites d'importance pharmacologique (Solecka et coll. 2013; Singh et coll. 2018). La biosynthèse des métabolites dépend des conditions de croissance de chaque souche. Depuis des années, les chercheurs postulent différentes modifications des nutriments et des facteurs physico-chimiques pendant le processus de fermentation pour optimiser la production de composés bioactifs (Rajnisz et al. 2016). Actuellement, la modélisation et l'analyse de la fermentation sont effectuées par l'optimisation statistique, par exemple la méthodologie de surface de réponse, qui permet une production améliorée d'antibiotiques, d'enzymes et de probiotiques (Latha et al. 2017). Le séquençage du génome peut également être appliqué pour détecter les gènes responsables de la production de métabolites en plus de ceux qui ont été isolés sous des conditions de culture standard (Thong et al. 2015). Les produits naturels d'origine microbienne sont produits via des voies métaboliques codées par les chromosomes adjacents aux gènes en grappes de gènes biosynthétiques (BGC). Les BGC encodent des enzymes, des protéines régulatrices et des transporteurs qui sont nécessaires pour produire, transformer et exporter un métabolite (Medema et Fischbach 2015). En moyenne, les BGC englobent 1,64 Mbp (16% du codage des actinomycètes), codant pour 35 métabolites secondaires. Le plus grand nombre de produits naturels a été déterminé être codé par *Kutzneria albida*, *S. bingchengensis* et des souches de *S. rapamycinicus*, qui consacrent 2,5 à 3,09 Mb

(> 20% de la capacité de codage) pour encoder 48–53 secondes- métabolites (Wink et al.2017). La plupart des BGC sont cryptique ou mal exprimée dans des conditions de laboratoire tions (Baltz 2011). Cependant, de nombreuses méthodes ont été développé pour activer le secondaire actinobactérien métabolisme, y compris les cultures combinées et l'utilisation de goadsporins (Onaka 2017). Une stratégie efficace en le développement de souches avec des effets secondaires amélioré le métabolisme a été établi avec les progrès récents séquençage du génome entier, biologie des système et génie génétique . Dans cet aspect, la «-omique» technologies (génomique, transcriptomique, protéomique et métabolomique) ainsi que la bioinformatique sont des outils particulièrement utiles pour induire la surproduction des métabolites secondaires des actinomycètes. Les derniers les années ont été une période passionnante pour l'ingénierie métabolique des actinomycètes comme plusieurs nouvelles méthodes in silico pour automatiser l'analyse du métabolisme secondaire dans le bac génomes teriaux (p. ex. antibiotiques et métabolite Analysis Shell, antiSMASH) avait été introduit (Medema et al.2011). Dans cette revue, nous présentons les métabolites secondaires de Actinobactéries, qui possèdent des propriétés antibactériennes, antifongiques et les activités antivirales. Leur origine et leur caractéristique chimique tures sont également signalées. Nous attirons une attention particulière sur nouveaux agents décrits de 2011 à avril 2018, dis- jouer les concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieure ou égale à 10 µg / ml. De plus, nous dis- cuss sur les composés décrits précédemment qui étaient récemment caractérisé par de nouvelles propriétés et fonctions tion. Le présent article est une suite thématique deune revue publiée en 2012 (Solecka et al.2012)

IV .1. Applications des actinobactéries

Les actinobactéries sont bien reconnues pour leur production de métabolites primaires et secondaires qui ont des applications importantes dans divers domaines. Ils sont également une source prometteuse de large gamme d'enzymes importantes, qui sont produites à l'échelle industrielle (Laccase, tyrosinase et cellulase .ect) . Une grande fraction d'antibiotiques sur le marché provient d'actinobactéries. Ils produisent des inhibiteurs enzymatiques utiles pour le traitement du cancer et les immunomodifiants qui améliorent la réponse immunitaire. Ils ont la capacité de dégrader une large gamme d'hydrocarbures, de pesticides et de composés aromatiques et aliphatiques (Skplovska et al., 2003). Ils effectuent des transformations de composés organiques. De nombreux genres d'actinobactéries peuvent être potentiellement utilisés dans la bioconversion des déchets agricoles et urbains sous-utilisés en produits chimiques de haute valeur. Les actinobactéries sont également importantes dans le domaine de la biotechnologie végétale

(PGPR), en effet, certaines sont utiles dans la lutte biologique. Leur potentiel métabolique offre un domaine de recherche important .

IV.2. Production des métabolites antimicrobiens (Les Antibiotiques)

Les actinobactéries jouent un rôle important dans la production des antibiotiques. Ces médicaments sont variés et extrêmement importants pour notre santé. Ils sont majoritairement représentés par des molécules d'origine naturelles et leurs dérivés. Or, les maladies dues à des bactéries pathogènes multirésistantes augmentent vigoureusement. Ces résistances d'étendent quantitativement mais aussi qualitativement depuis plus de 20 ans, de nombreux déterminants de résistance ont été décrit avec l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes (**Alekshun et Levy, 2007**). Face à la perte d'efficacité de certains antibiotiques, la découverte de nouvelles molécules est devenue une nécessité absolue. Les efforts se concentrent sur la recherche de nouveaux antibiotiques avec des nouveaux mécanismes d'action et qui ne comportent aucun effet toxique. montre que la majorité d'antibiotiques proviennent de micro-organismes, en particulier des espèces d'actinobactéries. D'ailleurs près de 80% des antibiotiques commercialisés sont dérivés d'actinobactéries ,principalement des genres *Streptomyces* et *Micromonospora* (**Jensen et al., 1991; Hassan et al., 2011**).

IV. 3.Production d'enzymes

Une grande variété d'enzymes biologiquement actives sont produites à la fois par des actinobactéries marines et terrestres qui sécrètent des amylases à l'extérieur des cellules, ce qui les aide à effectuer une digestion extracellulaire. Cette enzyme est très importante dans les applications biotechnologiques telles que l'industrie alimentaire, la fermentation et les industries du textile et du papier en raison de leur capacité à dégrader l'amidon (**Pandey et al., 2000**). Un autre aspect important des actinobactéries est la production de cellulases, qui constituent une collection d'enzymes hydrolytiques qui hydrolysent les liaisons glucosidiques de la cellulose et des dérivés apparentés de cello-digosaccharide. La lipase est produite à partir de divers actinobactéries, bactéries et champignons et est utilisée dans les industries des détergents, des denrées alimentaires, des oléochimiques, des paramètres de diagnostics, mais aussi dans les industries de domaine pharmaceutiques (**Schmid et Verger, 1998**). Les fonctions biologiques des actinobactéries dépendent principalement de sources à partir desquelles les bactéries sont isolées. Les actinobactéries, en particulier les Streptomycètes, sont connues pour sécréter des protéases

multiples dans le milieu de culture (Sharmin et al., 2005). De même, les actinobactéries ont été révélées être une excellente source pour la L- asparaginase, qui est produite par une gamme d'actinobactéries, principalement celles isolées des sols, telles que *Streptomyces griseus*, *Streptomyces karnatakensis*, *Streptomyces albidoflavus* et *Nocardia sp* (Dejong, 1972; Narayana et al., 2008). Des enzymes telles que la catalase, la chitinase et l'uréase sont également produites à partir d'actinobactéries. La kératinase, une enzyme qui dégrade la plume de poulet de volaille a été produite avec succès à partir de *Nocardiopsis sp. SD5*, isolé des déchets de plumes dans Tamil Nadu, Inde (Saha et al., 2013). De même, les actinobactéries isolées à partir d'intestins de poulet et de chèvre ont montré la présence de diverses enzymes telles que l'amylase, la protéase, la phytase et la lipase, (Latha et Dhanasekaran, 2013).

IV. 4. Production des Bioherbicides

Une autre application intéressante de l'actinobactérie est l'utilisation de leurs métabolites secondaires comme herbicides contre les mauvaises herbes. *Streptomyces saganonensis* produit des herbicides (herbimycines) qui contrôlent les mauvaises herbes monocotylédones et dicotylédones. L'anisomycine, produite par *Streptomyces sp.*, est un type d'inhibiteur de croissance pour les mauvaises herbes herbacées annuelles telles que le gazon de crabe et les mauvaises herbes à feuilles larges; L'anisomycine peut inhiber la capacité des plantes à synthétiser la chlorophylle de même, le bialaphos, un métabolite de *Streptomyces viridochromogenes*, est largement utilisé pour contrôler les mauvaises herbes herbacées annuelles et pérennes et les mauvaises herbes à feuilles larges en inhibant la synthèse de la glutamine. L'espèce de *S. hygrosopicus* produit de la coformycine carbocyclique et de l'hydantocidine, ce qui peut réduire la synthèse de l'acétylsuccinate en augmentant le contenu de l'ATP et en retenant la synthèse (Pillmoor, 1998).

De plus, la phthoxazoline, l'hydantocidine et l'homoalanosine de *Streptomyces sp.* peuvent contrôler plusieurs mauvaises herbes (Yan Chu, 1993), (Dhanasekaran et al., 2010) ont signalé que *Streptomyces sp.* avait la capacité d'inhiber la croissance d'*Echinochilora crusgalli*. De même, l'efficacité des souches de *Streptomyces sp.* KA1-3, KA1-4, KA1-7 et KA23A (Dhanasekaran et al., 2012). En 2013 les travaux de Priyadharsini et ses collaborateurs ont prouvé une activité herbicide des composés bioactifs tel que N-phénylpropanamide et N-naphtalène-1-yl propanamide de *Streptomyces sp.* KA1-3.

IV. 5. Production de Vitamine

La vitamine B12 telle qu'elle existe dans la nature peut être produite par des bactéries ou des actinobactéries. L'isolement de la vitamine B12 à partir des fermentations d'actinobactéries a suscité un intérêt considérable pour la production possible de vitamines par des fermentations microbiennes (**Rickes et al., 1948 ; Lichtman et al., 1949**). L'addition de sels de cobalt aux milieux semble être un précurseur pour toutes les actinobactéries pour produire de la vitamine. Comme le cobalt est un agent bactéricide assez efficace, ce précurseur doit être ajouté avec précaution. Les fermentations produisant l'antibiotique streptomycine, auréomycine, griseine et néomycine produiront aussi de la vitamine B12 si le milieu est complété par du cobalt sans affecter les rendements des substances antibiotiques. Plusieurs études ont suggéré que certaines actinobactéries qui ne produisent pas d'antibiotiques, synthétisent plus de vitamine. Il a également été démontré que les actinobactéries produisaient d'autres vitamines hydrosolubles, telles que, la thiamine et le dérivé d'acide pteroylglutamique qui favorise la croissance de certaines souches de *Leuconostoc citrovorum* et de la coenzyme A (**Anandan., 2016**).

IV .6. Production de Pigments

Les actinobactéries sont caractérisées par la production de divers pigments sur des milieux naturels ou synthétiques, ces pigments sont considérés comme une des caractéristiques culturelles importantes dans la description des organismes. Tous les changements phénotypiques induits par des influences environnementales aideront les actinobactéries car, ils montrent des colonies morphologiquement distinctives et produisent une variété de pigments et de filaments appelés hyphes aériens (**Goodfellow et al., 2012**).

IV.7. Bioremédiation

Les actinobactéries possèdent de nombreuses propriétés industrielles, ce sont des bons candidats pour une application dans la bioremédiation des sols contaminés par des polluants organiques. Dans certains sites contaminés, les actinobactéries représentent le groupe dominant parmi les agents dégradants (**Johnsen et al., 2002**). Certains travaux suggèrent que la flore de *Streptomyces* pourrait intervenir dans le recyclage du carbone organique et peuvent dégrader les polymères complexes (**Sanscartier et al., 2009**). Ce groupe de composés est devenue l'un des contaminants les plus courants des grandes surfaces du sol et par conséquent considéré comme un problème environnemental majeur. Certains travaux suggèrent que la flore de *Streptomyces* pourrait jouer un rôle très important dans la dégradation des hydrocarbures. De nombreuses souches d'actinobactéries ont la capacité de solubiliser la lignine et de dégrader les composés liés

à la lignine en produisant des enzymes dégradant la cellulose et l'hémicellulose (**Adandan., 2016**). Dans une même optique, des espèces d'actinobactérie avaient la capacité de vivre dans un environnement huileux et peuvent donc être utilisées dans la bioremédiation pour réduire les polluants pétroliers. *Nocardiopsis* sp. SD5 a dégradé les déchets de plumes en produisant de l'enzyme kératinase (**Saha et al., 2013**).

IV .8.Utilisation des actinobactéries en lutte biologique

Dans le domaine de la pathologie végétale, la lutte biologique est la lutte menée contre les agents responsables des maladies des plantes au moyen de micro-organismes antagonistes. Les actinobactéries possèdent les principales propriétés de l'antagoniste idéal (**Sabaou et al.,1990**) défini par plusieurs auteurs. Ces critères laissent supposer que ce groupe de micro-organismes peut jouer un rôle primordial dans le domaine de la protection des plantes contre leurs bio-agresseurs. D'une manière générale, ces micro-organismes se caractérisent par :

- un taux de multiplication très élevé. La forte sporulation permet une importante dissémination.
- un taux élevé de colonisation de la rhizosphère et leur maintien en conditions défavorables.
- Une adaptation à la vie aérienne et souterraine le met en contact direct avec de nombreux pathogènes.
- Les facultés antagonistes des actinobactéries s'expliquent de façon diverses (compétition spatiale et nutritionnelle, hyper parasitisme et antibiose).
- La phytopathogénicité chez les actinobactériennes est inconnue.
- Enfin, la grande variabilité des souches en ce qui concerne les propriétés physiologiques et antagonistes et leur expression peut rendre la sélection difficile (**Omrane, 2014**).

CHAPITRE III

V. Généralités sur les antibiotiques**V .1. Historique des antibiotiques**

L'histoire des antibiotiques est liée à la découverte des micro-organismes bactériens. Le début remonte à 1887 avec les travaux de PASTEUR et JOUBERT qui constatèrent que les cultures des bactéries de charbon poussaient difficilement lorsqu'elles étaient au contact des bactéries aérobies saprophytes. Ils conclurent qu'il était possible d'obtenir des médicaments à partir de cette expérience. En 1897, DUCHESNE aboutit aux mêmes conclusions. Plus tard, VUILLEMEN émit la théorie de l'antibiose après avoir constaté que les êtres vivants pour survivre se livraient à la lutte. Ces notions de concurrence vitale ne restèrent pas vaines, car elles permirent la découverte de la pénicilline par A. FLEMING, Bactériologue à Londres. En effet A. FLEMING remarqua en 1929 que l'action du *Penicillium notatum* était liée à une moisissure verte qui provoquait la lyse des colonies de staphylocoques. Dix ans plus tard, l'équipe d'Oxford dirigée par LORAY et CHAIN réussirent à préparer en petite quantité stable et purifiée, la pénicilline.

Elle sera utilisée dans le traitement à staphylocoque et dans les méningites intrarachidiennes.

En 1935, l'allemand DOMAGK a utilisé le premier antimicrobien produit synthétiquement (la sulfanilamide). Cet antibiotique fut employé pour traiter les fièvres puerpérales et les septicémies post partum à streptocoques fréquentes et fatales à cette époque. En 1944, SCHARTZ, BUGIE et WAKEMAN ont découvert les substances antibactériennes à spectre large comme la pénicilline, la streptomycine, premier antituberculeux efficace. En 1945 et la fin des années 80, le rythme de la création de nouveaux antimicrobiens devançait la progression de la résistance que développaient les bactéries. Dans les années 50 et 70, on découvrit de nouvelles catégories d'antibiotiques, notamment, le chloramphénicol actif sur les bacilles typhiques qui sera utilisé dans le traitement des fièvres typhoïde et paratyphoïde ; les tétracyclines ont été synthétisées à partir de streptomyces albo-Niger par Duggar : la méthylcycline(1961), la doxycycline (1965). Ainsi, la méticilline et oxacilline ont été obtenues en 1960, la dicloxacilline en 1965, pénicilline G ayant un spectre étroit, des métampicilline (1967), amoxicilline (1971). Sur 2500 molécules obtenues par la recherche systématique, une centaine seulement sont utilisées en thérapeutique.

La science médicale a alors utilisée les antibiotiques non seulement pour traiter

les maladies, mais aussi pour donner accès à des interventions chirurgicales qui 12 Thèse : étude prospective de la prescription et de la consommation des antibiotiques auraient été trop risquées sans la disponibilité d'antibiotiques permettant de combattre le risque accru d'infection.

A titre d'exemple, lors de greffes d'organes, on se fie aux antibiotiques pour combattre l'infection.

La recherche continue et on découvre de nouvelles thérapies tous les ans.

Cependant, les bactéries vont inmanquablement développer une résistance aux nouveaux médicaments et ces derniers seront aussi inefficaces tôt ou tard. **(Haidara.B. Mai 1984)**

V .2. Définition d'un antibiotique

Les antibiotiques sont au sens large des substances antimicrobiennes ou Anti-tumorales peu ou pas toxiques pour l'organisme de sorte que l'on peut, au moins pour la plupart d'entre eux les administrer par voie générale : condition nécessaire au traitement de la majorité des infections.

Au sens strict, ce sont des substances anti-bactériennes à activité sélective, c'est-à-dire toxiques pour la bactérie non toxiques pour la cellule hôte et à activité spécifique liée à un mécanisme d'action précis. **(Carbon C et al ;1988)**

V .3. Mode d'action

Leur action peut être bactériostatique c'est à dire lutter contre la multiplication des bactéries et permettre aux défenses de l'homme de prendre le relais, ou bactéricide : dans ce cas elle détruit la bactérie. Chaque antibiotique a des actions spécifiques sur des bactéries ; plus il agit sur un nombre important de bactéries plus on dit que son spectre d'activité est large. Un antibiotique à large spectre est donc un antibiotique agissant sur plusieurs familles de bactéries **(Carbon C et al ;1988)**

V .4. Notion du spectre d'activité

Le spectre d'activité d'un antibiotique, c'est la liste des espèces sur lesquelles il est actif. Le spectre d'activité est une notion théorique qui dépend de la résistance naturelle des souches dites sauvages mais diverses modifications génétiques peuvent entraîner une résistance acquise chez certaines souches dont la fréquence peut augmenter considérablement grâce à la pression de sélection exercée par l'antibiotique au cours de son utilisation, limitant ainsi son spectre initial. **(Simonet M . 1988) ;(Thabaut A.1992)**

V .2.1. la prodigiosine

Des produits naturels sont synthétisés ou sécrétés par des organismes. L'un de ces produits sont des composés de faible poids moléculaire qui n'ont aucune fonction démontrée dans les cellules et connus sous le nom de métabolite secondaire. Ils ont un effet majeur sur la santé, la nutrition et l'économie de notre société. Il y a plusieurs organismes qui peuvent produire des pigments, qui sont l'une des classes importantes de ces métabolites secondaires et sont souvent appelés bio-pigments (**Chandni et al., 2012**).

Ces pigments biologiques peuvent être obtenus à partir de deux sources principales, les plantes et des microorganismes. Les bio-pigments des microorganismes ont été préférés par rapport à ceux des plantes en raison de leur stabilité et la disponibilité tout au long de l'année. D'autre part, les bio-pigments de plantes présentent de nombreux inconvénients tels que l'instabilité vis-à-vis de la lumière et de la chaleur. L'un de ces bio-pigments d'origine microbienne est la prodigiosine (**Chandni et al., 2012**).

V .2.1. Définition

Les prodigiosines sont une famille de pigments rouges naturels (prodiginines) ayant un faible poids moléculaire (323,4 Dalton), apparaissant seulement dans les derniers stades de la croissance bactérienne. La prodigiosine (C₂₀H₂₅N₃O) est produit par de nombreuses souches de *S. marcescens* où il a été montré associé avec des vésicules extracellulaires ou présents dans des granules intracellulaires (**Chandni et al., 2012**).

V .2.3. Structure

Le groupe de la prodigiosine appartient à la famille des tripyrroles contenant un cycle 4 - méthoxy, 2-2 bipyrrrole. Sa biosynthèse est un processus en deux étapes dans lequel le mono et précurseurs bipyrrrole sont synthétisés comme deux entités distinctes dans un premier temps et ensuite assemblés pour former la prodigiosine du produit final (**figure 3**) (**Bharmal et al., 2012**).

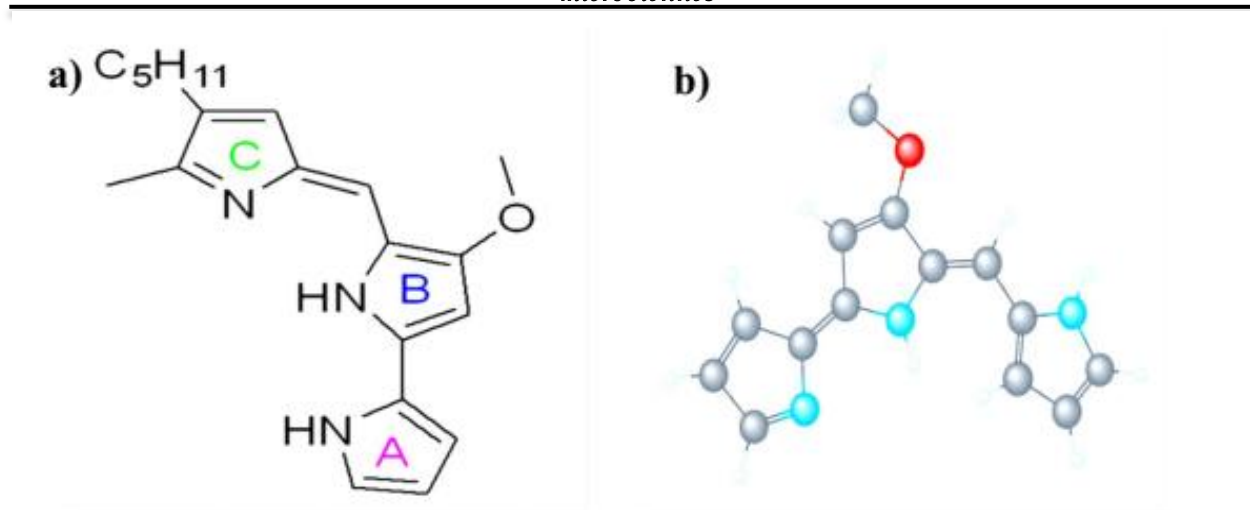


Figure 3 : Structure de la prodigiosine : a) Structure de la prodigiosine dont le A, B et C représentent les cycles pyrroles, b) Structure 3 dimensionnelle de la prodigiosine (PubChem, 2007).

V .2.4. Inhibiteurs de pigments

Selon Hejazi et Falkiner (1997), la lumière visible (2000 lux) peut influencer la pigmentation sans modifier les caractéristiques de la croissance de la culture. La teneur en prodigiosine maximale dans les cultures sombres et claires a été observée à 3-4 et 2-3 jours, respectivement. (Giri et al. 2004) ont rapporté que l'addition de maltose à un bouillon nutritif améliore la production de pigments deux fois à 28°C et 30°C. Le bouillon nutritif avec du glucose a montré une augmentation de deux fois à 28°C. La production du pigment était plus élevée dans un bouillon de graines de sésame, même sans l'ajout de sucres, en comparaison avec le bouillon de graines de sésame avec du glucose ou du maltose.

V .2 .5. Applications de la prodigiosine

La prodigiosine a récemment reçu une grande attention pour sa large gamme d'activités biologiques, y compris les activités comme antipaludéen, antifongique, antibiotique. Elle a des propriétés anticancéreuses, anti-métastatiques et est mieux connue pour sa capacité à déclencher l'apoptose des cellules cancéreuses malignes. Cependant, les mécanismes moléculaires responsables de ces capacités ne sont pas pleinement élucidés (Darshan et Manonmani, 2015).

V.2.6. Anti bactérien

L'activité antibactérienne de la prodigiosine est plus élevée contre les bactéries

Gram positif, y compris *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Bacillus subtilis*, *Enterococcus avium* et *Streptococcus pyogenes* par rapport aux bactéries à Gram négatif telles que *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Aeromonas hydrophila*, *Proteus mirabilis* et *Klebsiella pneumoniae*. L'activité antibactérienne de la prodigiosine est le résultat de sa capacité à traverser la membrane externe et d'inhiber des enzymes cibles, telles que l'ADN gyrase et la topoisomérase IV, bloquant ainsi la croissance cellulaire (**Darshan et Manonmani, 2015**).

La prodigiosine a récemment été trouvée efficace à l'encontre de *Borrelia burgdorferi*, agent causal de la maladie de Lyme (**Feng et al., 2015**).

V.2.7. Anticancéreux

L'apoptose est impliquée dans l'action de plusieurs agents chimio-thérapeutiques anticancéreux. Au cours des dernières années, la sélection de nouveaux médicaments associés à l'apoptose qui seraient censés être efficaces contre les tumeurs à forte prolifération, comme les leucémies et les lymphomes a été introduite dans le dépistage de nouveaux médicaments anticancéreux (**Montaner et al., 2000**).

La prodigiosine de *S. marcescens* libérée dans le milieu de culture induit l'apoptose dans les lignées de cellules cancéreuses hématopoïétiques. Par ailleurs, la prodigiosine est également présente dans d'autres lignées de cellules cancéreuses d'origine gastrointestinale. Cela indique qu'elle pourrait avoir un potentiel en tant qu'un nouveau candidat antinéoplasique (**Montaner et al., 2000**).

Bien que les cibles moléculaires de la prodigiosine ne sont pas clairement définis, ils ont été trouvés pour cibler différentes voies de signalisation par induction de cassures de l'ADN double brins et/ou par neutralisation des gradients de pH conduisant à des changements dans le cycle cellulaire (**Pandey et al., 2009**).

V.2.8. Conclusion

Les résultats actuels montrent que l'utilisation des pyrroles dans le domaine de l'inhibition de l'oxydation d'un matériau présente une méthode efficace pour éviter la corrosion du fer et des alliages dans les solutions agressives (de chlorures et de sulfures).

Le mécanisme de protection est associé à une adsorption chimique de pyrrole sur la surface en provoquant un processus de transfert de charge entre les deux phases. La prodigiosine qui présente une structure chimique en tripyrrole a justifié notre choix en vue de réaliser des essais anticorrosion par le biais de cette molécule. Dans la partie expérimentale, nous avons réalisé une étude électrochimique afin d'évaluer l'effet inhibiteur de la prodigiosine sur l'acier API X52, dans un milieu NaCl en fonction de la température, via diverses techniques électrochimiques.

V.3. La streptomycine

La streptomycine (SM) est un antibiotique de la famille des aminoglycosides. (**S G. F. Busscher et al., 2005**) son spectre d'action est assez large, puisqu'elle est active à la fois sur des bactéries gram-positives et gram-négatives. (**D. Jones, et al., 1944**) Son activité inhibitrice sur *M. tuberculosis* a été découverte un an après la première extraction de la streptomycine à partir de cultures de *Streptomyces griseus*. La SM est bactéricide aux doses utilisées. Dans les années 60, il a été montré que la SM interagissait avec la synthèse des protéines en empêchant la traduction de l'ARN (**C.R. Spotts, et al., 1961**) et en favorisant les erreurs de lecture du code génétique. (**J. Davies, et al., 1965**) La SM cible la protéine S12 de la sous-unité ribosomale 30S ainsi que la sous-unité 16S de l'ARNr. (**R.T. Garvin, et al., Sciences 1974**) La liaison de la SM à la sous-unité 30S a été vérifiée par l'obtention de structures cristallographiques. (**A.P. Carter, et al., 2000**) Les mutations au sein des gènes *rpsL* (codant pour la protéine S12) et *rrs* (codant pour la sous-unité 16S de l'ARNr) sont les principales sources de résistance à la SM avec respectivement 50% et 20% de présence au sein de souches résistantes à la SM., (**Y. Zhang, et al., 2003**) (**M. Finken, et al., 1993**) la résistance à la SM entraîne la plupart du temps une résistance aux autres aminoglycosides. (**C.E. Maus, et al., 2005**) actuellement, la streptomycine n'est plus utilisée en première intention dans de nombreux pays en raison de son administration parentérale exclusive, mais également de sa forte toxicité rénale et auditive.

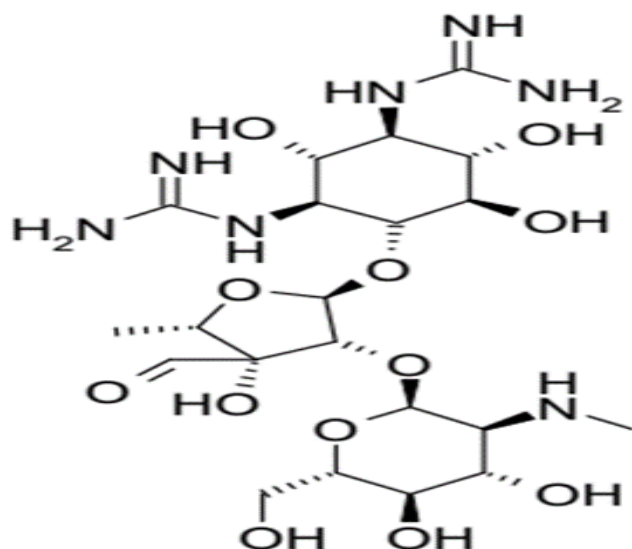


Figure 4 : Structure de la strèptomycine

V .4.Spectinabilin

SpectinAblin est une rare métabolite polykétide substituée de nitrophényle. Ici, nous signalons le clonage et l'expression hétérologue du groupe de gènes de spectateurs de *Streptomyces SpectraBraBRIS*. De manière inattendue, ce groupe de gènes est plus proche de la grappe de gène Aureothin qu'au cluster de gènes de spectateurs de *Streptomyces ORINOCI*. De plus, les deux grappes de gènes de spectateurs presque identiques utilisent un mécanisme de régulation nettement différent. Les produits naturels contenant du groupe Nitro sont de nature relativement rare, avec seulement 150 exemples connus, mais incluent des antibiotiques bien connus que le chloramphénicol et la pyrrolnitrine. SpectinAblin (**H. Laatsch, Antibase et al , 2003**), est un composé polykétidique contenant de la nitrophényle étendu à la chaîne inhabituelle produite par *Streptomyces SpectraBrabilis* (**K. Kakinuma, et al ,1976**) et *Streptomyces ORINOCI* (**J. He et al , 2003**) qui présente des activités antiviral et antimalarial (**M. Isaka, et al , and Y. 2002**). Bien que la voie biosynthétique de la production de spectines a récemment été proposée, une production hétérologue de spectinhabiline n'a jamais été réalisée. Dans ce travail, nous signalons le clonage et l'expression hétérologue du groupe de gènes de spectateurs complet de *S. SpectraBrabilis* et de la découverte de certaines fonctionnalités inattendues du groupe de gènes. Une bibliothèque de FOSMID préparée à partir de *S. SPECTRABILLIS* ADN génomique a été largement critiquée à l'aide d'amorces dégénérées et de séquençage de FOSMID / INSERT-JUNCTION. (**R. D. Woodyer, al., 2006**) Le FOSMID 79C a été isolé de la bibliothèque

FOSMID et intégré dans le chromosome. Extrait de support concentré préparé à partir de 79C-S. Lidvidans a été analysé par LC-MS / MS. Aucun pic de spectateur n'a été observé à partir de l'extrait concentré de type S. Lidvidans 66. En comparaison, un pic clair avec le même temps de rétention (23,4 min), une valeur de poids moléculaire relatif (478,3 DA) et MS / MS fragmentation Motif lidvidans .

Après avoir confirmé la production hétérologue de spectinabiline, l'insertion de 45,3 ko de la FOSMID 79C a été séquencée à l'aide d'une stratégie basée sur une transposon.6 L'analyse de la FOSMID séquence a révélé quatorze cadres de lecture ouverts (ORFS), qui étaient design. Les protéines SPN ont été attribuées des fonctions possibles en fonction de leur homologie aux protéines de la fonction connue ;En bref, ORFSPND code d'un activateur de transcription, qui comporte 87% de similarité de séquence avec l'activateur de transcription pour la biosynthèse d'auréthine, Aurd. Quatre orfs (SPAN, SPNA0, SPNB, SPNC) Encodage de type I Polyketide Synthases, quatre orfs (SPNE, SPNF, SPNG, SPNK) sont impliqués dans la biosynthèse de l'unité de démarreur PNBA, et SPRAN (1937 AA), comme Aura (**J. He et al, 2003**) est un type itératif de type I itier Itérative Iitiery Synthase avec le domaine de la spécificité de méthylmalonyl-coa de RVDVV-7-M-1-S-1-A-2-W. SPNA0 (3626 AA) est une protéine biomodique de la même architecture de domaine de SPAN (KS, AT, DH, KR et ACP), qui est responsable de deux étapes d'allongement de chaîne insaturées successives utilisant la méthylmalonyl-Coa, Semblable à Aurc.

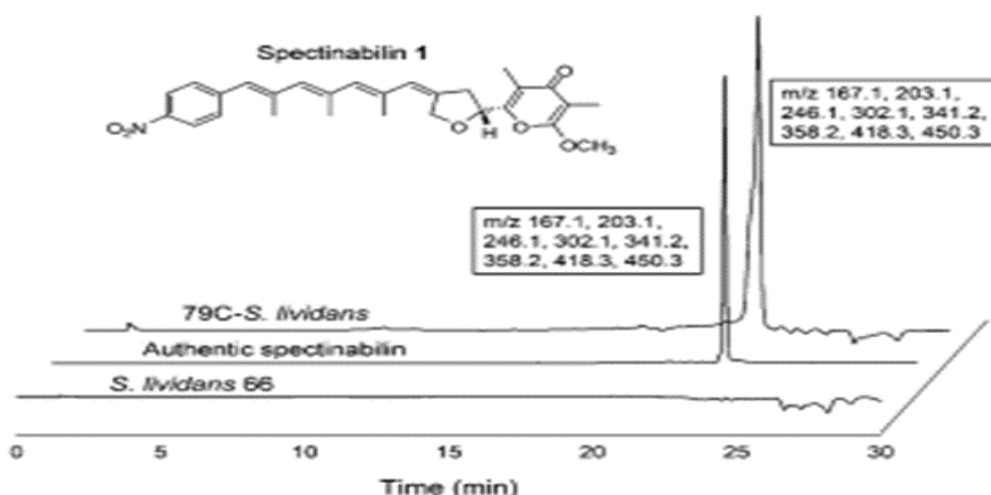


Figure 5 :LC-MS/MS Analyse de type sauvage S : Lidvidans 66 ; Spectibillin Authentique et 79 C-S LIVDANS

- Abbas i. H. (2006).** Biological and biochemical studies of actinomycetes isolated from kuwait saline soil-kuwait. Journal of applied sciences research, 2 (10), 809-815. 3818)
- Actinomycetes telluriques cas de la forêt d'Ankafobe. Thèse de doctorat. Université
- Actinomycetes as a source of novel natural products. Journal of industrial and microbiological biotechnology, 38,375–389.
- Andriambololona t. (2010).** Etude biologiques et chimiques des métabolites secondaires des
- Becker b.,** lechevalier m.p., gordon r.e., lechevalier h.a. (1964). Rapid differentiation between nocardia and streptomyces by paper chromatography of whole-cell hydrolysates. Applied microbiology,12(5). 421–423.
- C. E. Maus,** et al., antimicrobial agents and chemotherapy 2005, 49 (8), 3192-3197a)
- C. R. Spotts,** et al., nature 1961, 192 (4803), 633-637)
- Carbon c,** mariel c, veyssier p. Les grandes familles d'antibiotiques. In : carbon c, mariel c, veyssier p.eds. Guide pratique de l'antibiothérapie. Paris, midy, 1993 ; 9-15. 3-simonet m. Structure mode d'action des antibiotiques et mécanisme de, la résistance bactérienne. In : berchem p, gaillard jl et simonet m. Bactériologie : les bactéries des infections humaines. Flammarion, paris 1988 ; 585-92.
- Choulet f. (2006).** evolution du genome des streptomyces : transfert horizontal et variabilité des
- Colombie v. (2005).** Description de la production de spiramycine par streptomyces ambofaciens. Modélisation métabolique, simulation et capteur logiciel. These de doctorat. Institut national des sciences appliquées de toulouse, p174.
- Cundell d.r.,** piechoski m.p. (2016). Potentially novel actinobacteria derived antibiotic from unique microenvironments. In: antimicrobials synthetic and natural compounds. (dhanasekaran et al. 2010, eds), p.83-98, crc press, new york.
- D. Jones,** et al., science 1944, 100 (2588), 103-105) D'antanarivo, pp. 5-10.
- D'écosystèmes extrêmes. Identification moléculaire des souches actives et caractérisation préliminaire des substances élaborées. These de doctorat en microbiologie appliquée. Université mentouri-constantine. Algérie, p.170.
- Danilenko v.n.,** mironov v.a., elizarov s.m. (2005). Calcium as a regulator of intracellular processes in actinomycetes: a review. Applied biochemistry and microbiology, 41(4), 319–329.
- Demain a.l., dykhuizen l. (2006). Ecology and industrial microbiology. editorial overview. current opinion in microbiology, 9,237-239.
- Dgigal d. (2003).** interaction entre la communauté microbienne du sol (bactéries et champignons mycorhiziens) et les nématodes bactérivores: effet sur la nutrition minérale et la croissance de différentes plantes. These doc : université cheikh anta diop de dakar. Pp. 157.
- Doctorat en procédés biotechnologiques et alimentaires. Institut nationale polytechnique de lorraine. France. P. 150.
- Ensign, j. C.,** normand, p., burden, j. P., & yallop, c. A. (1993). Physiology of some actinomycete genera. Research in microbiology, 144(8), 657-660.
- Ensign, j. C.,** normand, p., burden, j. P., & yallop, c. A. (1993). Physiology of some actinomycete genera. Research in microbiology, 144(8), 657-660.
- Eunice j.a.,** prosser j. I. (1983). Mycelial growth and branching of streptomyces coelicolor a3 (2) on solid medium. journal of genetic microbiology, 129, 2029-2036. Experimental dermatology, 30(4), 358-360.
- Extrêmities chromosomiques. These de doctorat. Université henri poincaré, nancy,1, pp 210.
- Fems microbiology reviews 2012 jan,36(1), 206-31.
- Genilloud o.,** gonzalez i., alazar o., martin j., vicente f. (2011). Current approaches to exploit
- George m.,** anjumol a., mohamed halta a.a. (2012). Distribution and bioactive potential of soil actinomycetes from different ecological habitats. African journal of microbiology research, 6(10), 2265-2271.

- George m.**, anjumol a., mohamed halta a.a. (2012). Distribution and bioactive potential of soil actinomycetes from different ecological habitats. African journal of microbiology research, 6(10), 2265-2271.
- George m.**, anjumol a., mohamed halta a.a. (2012). Distribution and bioactive potential of soil actinomycetes from different ecological habitats. African journal of microbiology research, 6(10), 2265-2271.
- Goodfellow m.** (2012) . Phylum xxvi.actinobacteria phyl.nov. In: goodfellow et al., (editors). Bergey manuel of systematic bacteriology, the actinobacteria, second edition, vol. V, part a, new york, dordrecht, heidelberg, london. Pp. 1–28.
- Goodfellow m.**, williams s.t. (1983). Ecology of actinomycetes. Annal review of microbiology 37, 189–216.
- Grund e.**, and kroppenstedt r.m. (1990). Chemotaxonomy and numerical taxonomy of the genus nocardiosis meyer 1976.international journal of systematic bacteriology, 40(1), 5–11.
- Grund e.**, and kroppenstedt r.m. (1990). Chemotaxonomy and numerical taxonomy of the genus nocardiosis meyer 1976.international journal of systematic bacteriology, 40(1), 5–11.
- H. Laatsch, antibase 2003**, john wiley & sons, inc., hoboken,nj, usa, 2003
- Haidara.b.** Legislation et reglementation pharmaceutiques des etats de l’afrique de ouest africain. Doctorat d’etat en sciences pharmaceutiques ; monpellier (france) 22- azele-ferron. Classification des antibiotiques ; in : bacteriologiemedicale. Crouen et roques ed. Lille. 1982, 73-1., 18-rapin m, brun-buisson c ; strategies des antibiotiques chez l’adulte : consideration generale con. Med. 5 mai 1984, 1631- 1633.]
- Hwang b.k.**, lim s.w., kim b.s., lee j.y., moon s.s. (2001). Isolation in vivo and in vitro of antifungal activity of phenylacetic acid and sodium phenylacetate from streptomyces humidis.applied and environmental microbiology, (67), 3739-3745.
- J. Davies**, et al., molecular pharmacology 19, 165 (1), 93-106)
- J. He** and c. Hertweck, chem. Biol., 2003, 10, 1225–1232)
- J. He** and c. Hertweck, chem. Biol., 2003, 10, 1225–1232)
- K. Kakinuma**, c. A. Hanson, j. Rinehart and k. L., tetrahedron, 1976, 32, 217–222)
- Kim s.b.**, seong c.n., jeon s.j., bae k.s., goodfellow m. (2004). Taxonomic study of neurotolerant acidophilic actinomycetes isolated from soil land description of streptomyces yeochonensis sp.nov. International journal of systematic and evolutionary microbiology, 54 (1), 211-214.
- Kitouni m.** (2007).isolement de bacteries actinomycetales productrices d’antibiotiques a partir
- Kitouni m.** (2007).isolement de bacteries actinomycetales productrices d’antibiotiques a partir
- Kitouni m.** (2007).isolement de bacteries actinomycetales productrices d’antibiotiques a partir
- Lechevalier h.a.**, lechevalier m.p. (1970b). A critical evaluation of genera of aerobic actinomycetes.in: prauser h (ed). The actinomycetales. G fisher verlag, jena, p. 393–405.
- Lechevalier m.p.**, de bievrec., lechevalierh.a. (1977). Chemotaxonomy of aerobic actinomycetes: phospholipid composition. Biochemical systematics and ecology., 5, 249-260.
- Locci r.** (1994) .actinomycetes as plant pathogens. The european journal of plant pathology ., 100(3-4), 179–200.
- Locci r.**,and sharples g.p. (1984). Morphology.in : “the biology of actinomycetes “. (goodfellow
- M. Isaka**, a. Jaturapat, j. Kramyu, m. Tanticharoen and y. Thebtaranonth, antimicrob. Agents chemother., 2002, 46, 1112–1113).
- M., modarski m.** And williams s.t., eds.), p. 165-199.ac. Press. London.
- Mazodier j.** (1974). Societes industrielles et dechets solides. Sciences et vie, 106, 109-115. 205.
- Mccormick j.r.**, flärth k. (2012).signals and regulators that govern streptomyces development.
- Mcneil m.m.**, brown j.m. (1994). The medically important aerobic actinomycetes: epidemiology and microbiology. Clinical microbiology reviews. ., 7, 357–417.
- Meynard j.l** et frottier j. Lincomycines ; synergistines. In: encycomed chir (elsevier, paris) mal infect 8-004-f-10, 1996 4p.

Malika Chedad.

ACTIVITE BIOLOGIQUE ET MECANISMES D’action (étude en silico) de quelques metabolites secondaires issus de microorganismes

- Minnikin d.e**, patelp.v., alshamaonyl., and goodfellow m. (1977).polar lipid composition in the classification of nocardia and related bacteria.international journal of. Systimatic. Bacteriology, 27, 104-117.
- Mordarska h.**, mordarska m., goodfellow m. (1972). Chemotaxonomic characters and classification of some nocardioform bacteria. Journal of general microbiology , 71(1), 77–86.
- Nithya k.**, muthukumar c., duraipandiyar v., dhanasekaran d., thajuddin n.(2015). Diversity and antimicrobial potential of culturable actinobacteria from desert soils of saudi arabia. Journal of pharmaceutical science research, 7(3), 117-122.
- Nouvellement isoles et identifiées. These de doctorat en genie de procedes et environnement.
- Nouvellement isoles et identifiées. These de doctorat en genie de procedes et environnement.
- O 'gara f.**, dowling d.n., boesten b. (2008). Molecular ecology of rhizosphere microorganisms: biotechnology and the release of gmos. John wiley & sons: weinheim, p. 192.
- Oskay, t.**, aykol, n., & sahilliolu, m. (2005). Metastatic crohn's disease in a child. Clinical and
- Ou x.**, zhang b., zhang l.,dong k., liu c., zhao g., ding x. (2008). Sara influences the sporulation and secondary metabolism in streptomyces coelicolor m145. Acta biochimica et biophysica sinica., 40 (10), 877-882.
- Perry j.j.**, staley j.t.,et lory s. (2004).microbiologie. Paris, dunod. Pp. 497–498.
- Prescott l.m., harley j.p., klein d.a. (2010). Microbiologie. De boeck : bruxelles. 2eme edition, p.1088.
- Pridham t.g.**, hesseltine c.w., benedict r.g. (1958). A guide for the clas-sification of
- R. D. Woodyer**, z. Shao, p. M. Thomas, n. L. Kelleher,j. A. Blodgett, w. W. Metcalf, w. A. Van der donk and h. Zhao, chem. Biol., 2006, 13, 11118271)
- R. T. Garvin**, et al., proceedings of the national academy of sciences 1974, 71 (10), 3814
- Roux V., Raoult D. Actinomyces timonensis sp. nov., isolated from a patient os ,**Renvoise A** articular sample. International journal of systimatic and evolutionary microbiology. 2010 jul, 60(pt .21-1516 ,(7
- timonensis sp. nov., isolated from a patient osteo Actinomyces .Roux V., Raoult D ,**Renvoise A** articular sample. International journal of systimatic and evolutionary microbiology. 2010 jul, 60(pt .21-1516 ,(7)
- S g. F. Busscher**, et al., chemical reviews 2005, 105 (3), 775-792)
- Sabaou n.**, amir h., and raunaga d. (1980). Le palmier dattier et la fusariose. X. Denombrement des actinomycetes de la rhizosphere. Leur antagonisme vis a vis du fusarium oxysporum f. Sp. Albedinis. Annal of phytopathology, 12, 253-257.tortora etal., 2003.
- Saffroy s.** (2006). Etude du metabolisme carbone chez streptomyces pristinaespiralis. These de
- Saffroy s.** (2006). Etude du metabolisme carbone chez streptomyces pristinaespiralis. These de
- Saffroy s.** (2006). Etude du metabolisme carbone chez streptomyces pristinaespiralis. These de
- Simonet m.** Structure mode d'action des antibiotiques et mecanisme de la resistance bacterienne. In : berchem p, gaillard jl et simonet m. Bacteriologie : les bacteries des infections humaines. Flammarion, paris 1988 ; 585-92.
- Smaoui s.** (2010). Purification et caracterisation de biomolecules a partir de microorganismes
- Smaoui s.** (2010). Purification et caracterisation de biomolecules a partir de microorganismes
- Solecka j.**, zajko j., postek m. And rajniesz a. (2012). Biologically active secondary metabolites from actinomycetes. Central european journal of biology7, 373-390.
- Solecka j.**, zajko j., postek m. And rajniesz a. (2012). Biologically active secondary metabolites from actinomycetes. Central european journal of biology7, 373-390.
- Solecka j.**, zajko j., postek m. And rajniesz a. (2012). Biologically active secondary metabolites from actinomycetes. Central european journal of biology7, 373-390.
- Solecka j.**, zajko j., postek m. And rajniesz a. (2012). Biologically active secondary metabolites from actinomycetes. Central european journal of biology7, 373-390.

- Song j.**, weon h.y., yoon s.h., parrk d.s., gos g., suh j.w. (2001). Phylogenetic diversity of thermophilic actinomycetes and thermoactinomycetes isolated from mushroom composts in Korea based on 16S rna gene sequence analysis. *Fems microbiology letters*, 202, 97-102.
- Stackebrandt e.**, rainey f.a., and ward-rainey n.l. (1997). A proposal for a new hierarchic classification system, actinobacteria classis nov. *International journal of systematic bacteriology*, 47, 479–491.
- Staneck j.l.**, roberts g.d. (1974). Simplified approach to identification of aerobic actinomycetes by thin-layer chromatography. *Applied microbiology*, 28(2), 226–231.
- Streptomycetes according to selected groups. *Placement of strains in morphological sections. Applied. Microbiology*, 6(1), 52-70.
- Sykes g.**, skinner f.a. (1973). Actinomycetales: characteristics and practical importance. Academic press. London. New York.
- Saffroy s.** (2006). Etude du métabolisme carboné chez *Streptomyces pristinaespiralis*. These de doctorat en procédés biotechnologiques et alimentaires. Institut nationale polytechnique de Lorraine. France, p. 150.
- Tan h.**, deng z., cao l. (2009). Isolation and characterization of actinomycetes from healthy goat faeces. *Schneider k., nicholson g., strobele m., baur s., niehaus j., fiedler h.p., sussmuth r.d.* (2006). The structures of fluostatins c.d., and e., novel members of the fluostatin family. *Journal of antibiotics*, 59(2), 105.
- Thabaut a.** Structure, classification, activité antibactérienne, et pharmacocinétique des macrolides en 1992. *Lettre infect 1992*, vii (N° 98) :585-89.]
- Theilleux j.** (1993). Les actinomycètes in microbiologie industrielle : les micro-organismes d'intérêt industriel, niveau. J.y et mouix. M. Lavoisier tech et doc, apria, v, 612- 425.
- Tiwari k.**, gupta r.k. (2013). Diversity and isolation of rare actinomycetes: an overview. *Critical reviews in biotechnology*, 39, 256–294.
- Tresner h.d.**, davies m.c., and backus e.j. (1961). Electron microscopy of streptomyces spores morphology and its role in species differentiation. *Journal. Bacteriology*, 81, 70-80. Université de Toulouse. France, p.251.
- William s.t.**, lanning s. And wellington e.m.h. (1993). Ecology of actinomycetes . In: the biology of actinomycetes. Goodfellow et al., eds. Academic press. London, p.481-528 .
- Williams s.t.**, wellington e.m.h. (1982a). Actinomycetes. In eds. Page a.l., miller r.h., keency o.r.: methods of soil analysis, part 2, chemical and microbiological properties, second ed. American . Society of agronomy/soil science society of america, madison, p. 969–987.
- Williams s.t.**, wellington e.m.h. (1984). Ecology of actinomycetes. in : goodfellow, m., (eds.), the biology of the actinomycetes. London, p.481-528.
- Xu l.h.**, li q.r., jiang c.l. (1996). Diversity of soil actinomycetes in Yunnan, China. *Applied in environmental and microbiology*, (62), 244-248.
- Y. Zhang**, et al., *International journal of tuberculosis and lung disease* 2003, 7 (1), 6-21 m.
- Finken**, et al., *molecular microbiology* 1993, 9 (6), 1239-1246u)
- Zermane f.** (2007). Etude des caractéristiques culturelles des actinomycètes impliquées dans la biodegradation de la cellulose, des substances pectiques et des composés organiques de synthèse, p.33-38.
- Zermane f.** (2007). Etude des caractéristiques culturelles des actinomycètes impliquées dans la biodegradation de la cellulose, des substances pectiques et des composés organiques de synthèse, p.33-38.
- Zitouni a.** (2005). Etude taxonomique et des propriétés antagonistes des nocardioptosis et des saccharothrix des sols sahariens et production de nouveaux antibiotiques par saccharothrix sp. 103. These de doctorat es-sciences, spécialité : microbiologie. Université Mouloud Mammeri, Tizi Ouzou, p. 230.