



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Faculté des Sciences de la Nature
Et de la Vie **Département de Microbiologie**

قسم كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم الميكروبولوجيا

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biologie Moléculaire des Microorganismes

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Exploration du potentiel antimicrobien des actinobactéries thermophiles : Vers le développement de nouveaux antibiotiques thermostables à usage pharmaceutique

Présenté par : BOUSSAFEL Imen

Le : 23/06/2025

Jury d'évaluation :

Président : LIFA Maroua (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MEDJEMADJ Meissa(MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur(s) : SMATI Maria (MAB – Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie).

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciement

En premier lieu, mes remerciements s'adressent à Dieu le tout puissant, qui m'a donné la patience, la force et le Courage d'élaborer ce projet de fin d'étude.

Je remercie mon encadrant Medjemadj Maissa

Professeur à l'Université de Constantine 1, pour ses précieuses orientations, conseils et suivi durant la rédaction de ce mémoire de Master.

Je Voudrais remercier également les membres du jury pour avoir accepté de juger man travail.

LIFA Maroua pour avoir accepté le présider ce jury

SMATI Maria pour avoir accepté d'examiner ce mémoire

Je remercie chaleureusement tous mes enseignants de Microbiologie, ce sont eux qui m'a donné les bagages scientifiques nécessaires pour réaliser ce mémoire

Dédicace

A celui qui m'a appris que le succès me Vient qu'avec la patience et la persévérance, à la lumière qui a éclairé mon chemin et la lampe qui ne détache jamais ma lumière avec mon cœur

Celui qui a donné le cher et le précieux et j'ai tiré de lui ma force et ma fierté en moi....

*...**Mon père**...*

A qui il a fait le paradis sous ses pieds et a facilité l'adversité pour moi avec ses supplications.

Au grand être humain qui a toujours espéré que son œil reconnaîtrait un jour Comme celui-ci

*... **Ma mère**...*

Ames côtes inébranlables et à mes Journées de sécurité

A' qui j'ai resserré mes mains

A 'mes yeux, mes Chères soins et mes chers frères

Au secret de ma diligence

Mon grand-père, ma grand-mère et mon oncle Issam, que Dieu ait pitié d'eux Ma joie

Manque de votre existence Et mon succès manque de votre fierté en moi

A toute la famille Boussafel, Lakehale pour le support et le Courage que vous m'avez toujours assuré.

Pain tous ceux qui aidaient et soutenaient cette façon, pain des amis fidèles et des camarades d'années Pour les propriétaires de l'adversité et des crises.

Et à toutes mes collègues de la promotion 2025 en Biologie moléculaire des microorganismes à L'UFMC.

Sommaire

Remerciement	i
Dédicace	ii
Sommaire.....	iii
Liste des figures	vi
Liste des tableaux.....	vii
Liste des abréviations	viii
Résumé	x
Summary.....	xi
الملخص	xii
1 Les actinobactéries thermophiles/thermotolérants.....	3
1.1 Caractéristiques	3
1.2 Physiologie.....	4
1.3 Systématique, taxonomie et phylogénie	5
1.4 Adaptation des actinobactéries thermophiles et thermotolérantes	8
1.5 Habitats thermophiles	9
1.5.1 Actinobactéries Extrémophiles dans les Déserts.....	9
➤ Étude de cas 1 : Diversité d'actinobactéries thermophiles de l'Inde et de leur potentiel bioactif.....	14

➤ Étude de cas 2 : <i>Streptomyces</i> sp. Al-Dhabi-1, isolé d'une source chaude d'Arabie Saoudite	15
➤ Étude de cas 4 : Diversité d'actinobactéries thermotolérantes en Algérie et de leur potentiel bioactif.....	16
➤ Étude de cas 5: Les Actinobactéries des sources thermales de Ma'in, Jordanie	
16	
2 Les antibiotiques provenant de producteurs thermotolérants	17
2.1 Les antibiotiques découverts issus des actinobactéries thermophiles/thermotolérants.....	18
CHAPITRE 2.....	4
« PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES PAR LES ACTINOBACTÉRIES ».....	4
1 Les antibiotiques	22
1.1 Les antibiotiques et leurs cibles	22
1.2 Organisation génétique de la biosynthèse des antibiotiques.....	25
1.3 Différenciation morphologique et physiologique	27
1.4 Les antibiotiques thermostables	29
1.5 Activité antimicrobienne des actinobactéries thermotolérantes contre agents pathogènes	30
2 Criblage et évaluation de l'activité antibactérienne des actinobactéries	30
2.1 Méthodes par diffusion en milieu gélose :.....	32
2.1.1 Méthode de diffusion sur disque (Kirby-Bauer)	32
2.1.2 Méthode de diffusion des trous d'agar :	34
2.2 Autres méthodes de diffusion :	34

2.2.1	Technique des cylindres d'agar.....	34
2.2.2	Méthode des stries croisées (Rathrock et Gottlieb, 1981)	35
2.2.3	Facteurs influençant la taille de la zone d'inhibition.....	35
3	Approches générales pour augmenter la production des antibiotiques naturels.....	36
1.	Intérêt de la bioprospection dans des environnements extrêmes	39
2.	Importance de la thermostabilité pour l'industrie pharmaceutique	39
3.	Défis liés à la culture et à l'exploitation des actinobactéries thermophiles.....	39
	Conclusion	42
	Références	44

Liste des figures

Figure 01: Observation microscopique des Actinobactéries thermophiles	4
Figure 02: Arbre phylogénétique indiquant le placement et la parenté de certaines souches actincobactériennes thermophiles et thermatolérantes appartenant à quatre classes Bar 0,02	
.....	7
Figure 03 : les cibles principales des antibiotiques.	23
Figure 04: Représentation schématique d'un cluster de gènes impliqué dans la biosynthèse d'un antibiotique. Les différentes couleurs illustrent les diverses fonctions génétiques associées .	25
Figure 05: Mécanismes de résistance aux antibiotiques	27
Figure 06: Cycle de vie de <i>Streptomyces Coelicolor</i>	28
Figure 07: Méthode de diffusion sur disque	33

Liste des tableaux

Tableau 01: Espèces d'actinobactéries thermophiles et thermetalérantes	5
Tableau 02: liste des Certaines antibiotiques produits par des actinobactéries thermophiles et thermatolérants	19
Tableau 03: Comparaison entre criblage primaire et criblage secondaire des actinobactéries	31

Liste des abréviations

DAP: Acide diaminopimélique

GC: Teneur en bases guanine - cytosine

ARNr: L'acide ribonucléique ribosomique

ADN : L'acide désoxyribonucléique.

UV: ultraviolet

°C: degré Celsius

pH: Potentiel d'hydrogène

BUP: le butanoyl-pyrrothine

SEP: le sénécial- pyrrothine

TIP: be tigloyl-pyrrethine

MRSA: *Staphylococcus aureus* Résistant à la Methicilline

HSMs: métabolites de choc thermique

VERSA : *Staphylococcus aureus* Résistant à la vancomycine

Rrésumé

Résumé

Face à l'essor préoccupant des résistances bactériennes, la recherche de nouveaux antibiotiques thermostables est devenue cruciale. Ce mémoire s'intéresse aux actinobactéries thermophiles, micro-organismes filamentueux capables de produire des métabolites bioactifs résistants à la chaleur, offrant un fort potentiel thérapeutique et industriel. La bioprospection dans les milieux extrêmes, notamment les sources chaudes, constitue une voie prometteuse pour l'identification de souches productrices d'antibiotiques innovants. Ce travail présente les principales méthodes de criblage, en particulier celles basées sur la diffusion en milieu gélosé, et discute les facteurs influençant les résultats (densité de l'inoculum, profondeur de la gélose, etc.). Des études de cas illustrent la diversité des espèces isolées et leur activité antimicrobienne, soulignant leur intérêt face aux pathogènes multirésistants. Enfin, les perspectives et défis liés à l'exploitation biotechnologique de ces souches sont abordés, avec un accent sur leur importance dans le contexte pharmaceutique et médical.

Mots clés : Environnements extrêmes, Actinobactéries thermophiles, Antibiotiques thermostables, Bioprospection microbienne, Industrie pharmaceutique.

Summary

In response to the alarming rise of bacterial resistance, the search for new thermostable antibiotics has become essential. This thesis focuses on thermophilic actinobacteria, filamentous microorganisms capable of producing heat-resistant bioactive metabolites, offering significant therapeutic and industrial potential. Bioprospecting in extreme environments, particularly hot springs, represents a promising avenue for identifying strains that produce innovative antibiotics. This work presents the main screening methods, especially those based on diffusion in agar media, and discusses factors influencing the results (inoculum density, agar depth, etc.). Case studies illustrate the diversity of isolated species and their antimicrobial activity, highlighting their relevance against multidrug-resistant pathogens. Finally, the prospects and challenges related to the biotechnological exploitation of these strains are discussed, emphasizing their importance in pharmaceutical and medical contexts.

Keywords: Extreme environments, Thermophilic actinobacteria, Thermostable antibiotics, Microbial bioprospecting, Pharmaceutical industry

الملخص

في مواجهة الازدياد المقلق لمقاومة البكتيريا للمضادات الحيوية، أصبح البحث عن مضادات حيوية مقاومة للحرارة أمراً ضرورياً. يركز هذا البحث على البكتيريا العقدية المحبة للحرارة، وهي كائنات دقيقة خيطية قادرة على إنتاج مرکبات حيوية نشطة مقاومة للحرارة، مما يوفر إمكانيات علاجية وصناعية كبيرة. تعتبر الاستكشافات البيولوجية في البيئات القاسية، ولا سيما اليابس الحار، مساراً واعداً لاكتشاف سلالات قادرة على إنتاج مضادات حيوية مبتكرة. يعرض هذا العمل أهم طرق الفرز، لا سيما تلك القائمة على الانتشار في الوسط الهلامي، ويناقش العوامل التي تؤثر على النتائج مثل كثافة المزارع وعمق الوسط الهلامي وغيرها. تُظهر دراسات حالة تنوع الأنواع المعزولة ونشاطها المضاد للميكروبات، مما يبرز أهميتها في مواجهة مسببات الأمراض المقاومة لعدة أدوية. وأخيراً، يتم التطرق إلى الآفاق والتحديات المتعلقة بالاستغلال التقني الحيوي لهذه السلالات مع التأكيد على أهميتها في المجالات الدوائية والطبية.

الكلمات المفتاحية: البيئات القاسية، الأكتينوبكتيريا المحبة للحرارة، المضادات الحيوية مقاومة للحرارة، التقييد الميكروبي، الصناعة الصيدلانية

Introduction

Introduction

La découverte des antibiotiques a marqué une révolution dans le traitement des maladies infectieuses, sauvant des millions de vies depuis le milieu du XXe siècle. Cependant, l'essor de la résistance bactérienne aux antibiotiques conventionnels constitue aujourd'hui une menace majeure pour la santé publique mondiale (WHO, 2020). Dans ce contexte, la recherche de nouveaux composés antimicrobiens efficaces et stables représente une priorité scientifique et médicale. Les environnements extrêmes, tels que les sources chaudes, offrent un écosystème unique hébergeant des micro-organismes thermophiles capables de produire des métabolites secondaires bioactifs, dont des antibiotiques thermostables (Rateb & Ebel, 2011 ; Tiwari & Gupta, 2013).

Les antibiotiques thermostables présentent des propriétés physico-chimiques particulièrement intéressantes. Leur stabilité à haute température favorise leur conservation, leur efficacité dans des conditions industrielles rigoureuses, et leur éventuelle utilisation dans des environnements hostiles où les antibiotiques classiques seraient inactivés (Kumar *et al.*, 2010). Ces caractéristiques leur confèrent un intérêt croissant dans les secteurs pharmaceutique, vétérinaire, et agroalimentaire. Néanmoins, malgré leur potentiel, ces composés sont encore peu exploités, notamment en raison des difficultés liées à l'isolement, la culture et la caractérisation des micro-organismes producteurs, comme les actinobactéries thermophiles (Zhang *et al.*, 2020).

La problématique centrale de ce mémoire repose donc sur la question suivante : **Pourquoi et comment exploiter les actinobactéries thermophiles pour la production d'antibiotiques thermostables efficaces contre les agents pathogènes résistants ?** Ce travail s'inscrit dans une démarche de bioprospection microbienne, en s'intéressant à la diversité des actinobactéries isolées de milieux thermaux, à leur capacité à produire des composés antimicrobiens thermostables, ainsi qu'aux méthodes permettant de détecter et d'évaluer leur activité.

L'objectif principal de ce mémoire est d'explorer le potentiel des actinobactéries thermophiles dans la biosynthèse d'antibiotiques thermostables à visée thérapeutique. Plus précisément, il s'agira de recenser les environnements favorables à l'isolement de ces micro-organismes, de décrire les approches méthodologiques utilisées pour cibler leur activité antimicrobienne, et de mettre en évidence les enjeux et perspectives liés à leur exploitation industrielle.

CHAPITRE1

« LES ACTINOBACTÉRIES THERMOPHILES, UNE SOURCE D'ANTIBIOTIQUES INNOVANTS »

1 Les actinobactéries thermophiles/thermotolérants

1.1 Caractéristiques

Selon Shivlata et Satyanarayana (2015), les actinobactéries thermophiles et thermotolérantes, à l'exception des genres *Amycolatopsis*, *Rubrobacter*, *Ferrithrix*, *Acidothermus*, *Aciditerrimonas*, *Acidimicrobium* et *Thermoleophilum*, sont généralement capables de former des spores. Ces bactéries sont principalement non mobiles, aérobies et non acido-résistantes, à l'exception du genre *Amycolatopsis*, qui comprend des espèces à la fois aérobies et anaérobies facultatives.

L'introduction de la taxonomie polyphasique a permis de mieux définir le statut des actinobactéries. La composition de la paroi cellulaire, notamment le peptidoglycane, est un critère clé pour la classification spécifique des genres. En fonction des acides aminés et des sucres présents, la paroi cellulaire des actinobactéries se divise en quatre types principaux :

- **Type I** : présence de LL-DAP (acide diaminopimélique) et glycine.
- **Type II** : présence des acides aminés meso-DAP et glycine, ainsi que des sucres arabinose et xylose.
- **Type III** : présence de meso-DAP avec ou sans madurose.
- **Type IV** : présence de meso-DAP, arabinose et galactose.

La plupart des actinobactéries thermophiles présentent une paroi cellulaire de type III, tandis que certains genres, comme *Saccharomonospora*, *Saccharopolyspora* et *Amycolatopsis*, possèdent une paroi de type IV. Une seule espèce du genre *Streptomyces* à une paroi de type I.

D'autres éléments cellulaires, tels que les phospholipides, les acides gras, les acides mycoliques, les types de menaquinones et la teneur en GC (% mol), sont également utilisés pour leur classification chimiottaxonomique. Les menaquinones respiratoires principales des actinobactéries thermophiles et thermotolérantes sont des variantes MK-9.

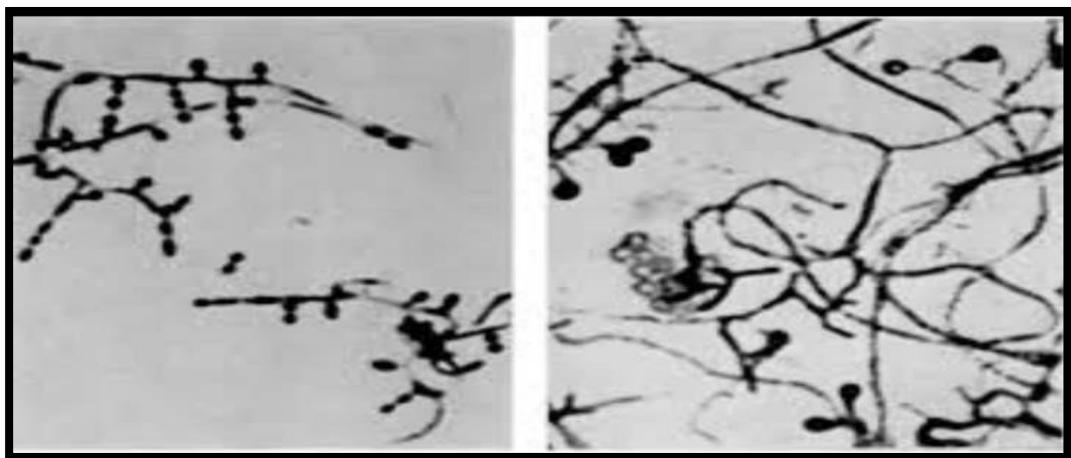


Figure 01: Observation microscopique des Actinobactéries thermophiles (Gross, 1968)

1.2 Physiologie

Les actinobactéries thermophiles sont des micro-organismes strictement aérobies et chimiotrophes obligatoires, se nourrissant principalement de matière organique en décomposition. Cependant, certaines espèces présentent des modes nutritionnels variés :

- **Chimiotrophie obligatoire** : par exemple, *Streptomyces thermoautotrophicus* utilise exclusivement le CO₂ et l'H₂ pour sa croissance (Gadkari *et al.*, 1990).
- **Chimiotrophie facultative** : comme la souche *Streptomyces G26*, capable d'utiliser divers substrats organiques (Bell *et al.*, 1988).
- **Méthylotrophie facultative** : par exemple, *Amycolatopsis methanolica* peut utiliser le méthanol en plus de ses substrats habituels (Boer *et al.*, 1990).

Cette diversité métabolique leur permet de coloniser divers environnements, tels que la steppe désertique de Mongolie, la région subtropicale d'Argentine, les sources hydrothermales et même les systèmes de chauffage résidentiels (Kurapova *et al.*, 2012 ; Carrillo *et al.*, 2009 et Fink *et al.*, 1971) .

Les actinobactéries thermophiles sont généralement à croissance rapide et capables de former des spores thermoduriques, résistantes à des températures élevées pendant plusieurs jours. Ce mécanisme leur confère un avantage écologique en leur permettant de revenir à leur forme végétative lorsque les conditions deviennent favorables (Shivlata et Satyanarayana, 2015). .

1.3 Systématique, taxonomie et phylogénie

Les genres *Thermopolyspora*, *Thermomonospora*, *Thermotunica*, *Thermocatellispora*, *Thermobispora*, *Acidothermus*, *Acidimicrobium* et *Thermoleophilum* sont exclusivement composés d'espèces thermophiles et thermotolérantes. Ces genres se répartissent au sein de quatre classes principales du phylum *Actinobacteria* (*Actinobacteria*, *Acidimicrobiia*, *Rubrobacteria* et *Thermoleophilia*) (Figure 2).

Certains genres incluent à la fois des espèces thermophiles et mésophiles, reflétant ainsi la diversité adaptative de ce groupe bactérien (Tableau 1).

Tableau 01: Espèces d'actinobactéries thermophiles et thermetalérantes (Shivlata L et Satyanarayamat, 2015).

Actinobactéries (En italique)	Conditions de croissance		Emplacement de l'isolement	Références
	Température (°C)	pH		
<i>Microbispora siamensis DMKUA 245T</i>	25–60	-	Échantillon de sol , Thaïlande	Boondaeng <i>et al.</i> , 2009
<i>Georgenia sediminis SCSIO 15020T</i>	24–60	6–10	Sédiments de mer, Autriche	You <i>et al.</i> , 2013
<i>Actinokineospora soli YIM 75948T</i>	25–65	7–9	Échantillon de sol, Chine	Tang <i>et al.</i> , 2012
<i>Marinactinospora thermotolerans SCSIO 00652T</i>	10–55	6–9	Sédiments de mer,nord du sud de la chine	Tian <i>et al.</i> , 2009
<i>Saccharomonospora viridis SJ-21</i>	35–60	7–10	Spring à l'eau chaude, Inde	Jani <i>et al.</i> , 2012
<i>Actinomadura miaoliensis BC 44T-5T</i>	22–55	7.0	Échantillon de sol, Taiwan	Tseng <i>et al.</i> , 2009
<i>Streptosporangium sp.</i>	-	-	Soil de Mongolie dans la steppe du desert de la mongolie	Kurapova <i>et al.</i> , 2012
<i>Streptomyces calidiresistens YIM 7808T</i>	40–65	7.0	Sédiment de printemps, sud-ouest de la Chine	Duan <i>et al.</i> , 2014
<i>Nocardiopsis yanglingensis A18</i>	25–65	6.5–8.5	Compost de résidus de champignons de chine	Yan <i>et al.</i> , 2011
<i>Amycolatopsis ruanii NMG112T</i>	20–50	4–10	Échantillon de sol	Zucchi <i>et al.</i> , 2012
<i>A. thermalis SF45T</i>	-	-	-	-
<i>A. granulosa GY307T</i>	-	-	-	-
<i>Pseudonocardia thermophila JCM3095</i>	-	-	-	Yamaki <i>et al.</i> , 1997
<i>Thermomonospora curvata B9T</i>	40–65	7.5–11	Fumier d'écurie composté	Chertkov <i>et al.</i> , 2011
<i>Thermobifida fusca</i> (formerly <i>Thermomonospora fusca</i>)	35–53	10–11	-	McCarthy and Cross, 1984

<i>Thermuntunica guangxiensis</i>	-	6–9	Compost de résidus de champignons, Chine	Wu <i>et al.</i> , 2014b
<i>Thermopolyspora flexuosa DSM 41386T</i>	40–60	6–9	Sol des montagnes du Pamir	Krasilnikov and Agre, 1964
<i>Thermocatellispora tengchongensis</i>	28–60	6–8	Compost de résidus de champignons de chine	Zhou <i>et al.</i> , 2012
<i>Saccharopolyspora thermophila 216T</i>	-	-	Échantillon de sol, Chine	Lu <i>et al.</i> , 2001
<i>Thermobispora bispora R51T</i>	-	-	Fumier en décomposition, Berlin	Henssen, 1957
<i>Thermoellobolyspora alba ATCC 35263</i>	45–60	6.5–7.5	Échantillons de boue	Zarilla and Perry, 1988
<i>Acidothermus cellulolyticus 11B</i>	45–65	4–6	Sources chaudes acides, parc national de Yellowstone	Barabote <i>et al.</i> , 2009
<i>Acidimicrobium ferrooxidans TH3</i>	27–50	2	Site géothermique islandais	Clark and Norris, 1996
<i>Aciditerrimonas ferrireducens IC-180T</i>	35–55	2.0–4.5	Champ solfataratique, Japon	Itoh <i>et al.</i> , 2011
<i>Acidithrix microbium sp.</i>	-	3	Environnements géothermiques	Norris <i>et al.</i> , 2011
<i>Ferrithrix thermotolerans Y005T</i>	43–60	1.3	Site minier, Royaume-Uni	Johnson <i>et al.</i> , 2009
<i>Rubrobacter taiwanensis LS-28</i>	30–70 (optimum 60)	6.0–7.5	Sources chaudes de Lushan, Taïwan	Chen <i>et al.</i> , 2004
<i>Rubrobacter radiotolerans</i>	46–48	7.0–7.4	Sources chaudes, centre du Portugal	Ferreira <i>et al.</i> , 1999
<i>R. xylanophilus</i>	60	7.5–8.0	-	-

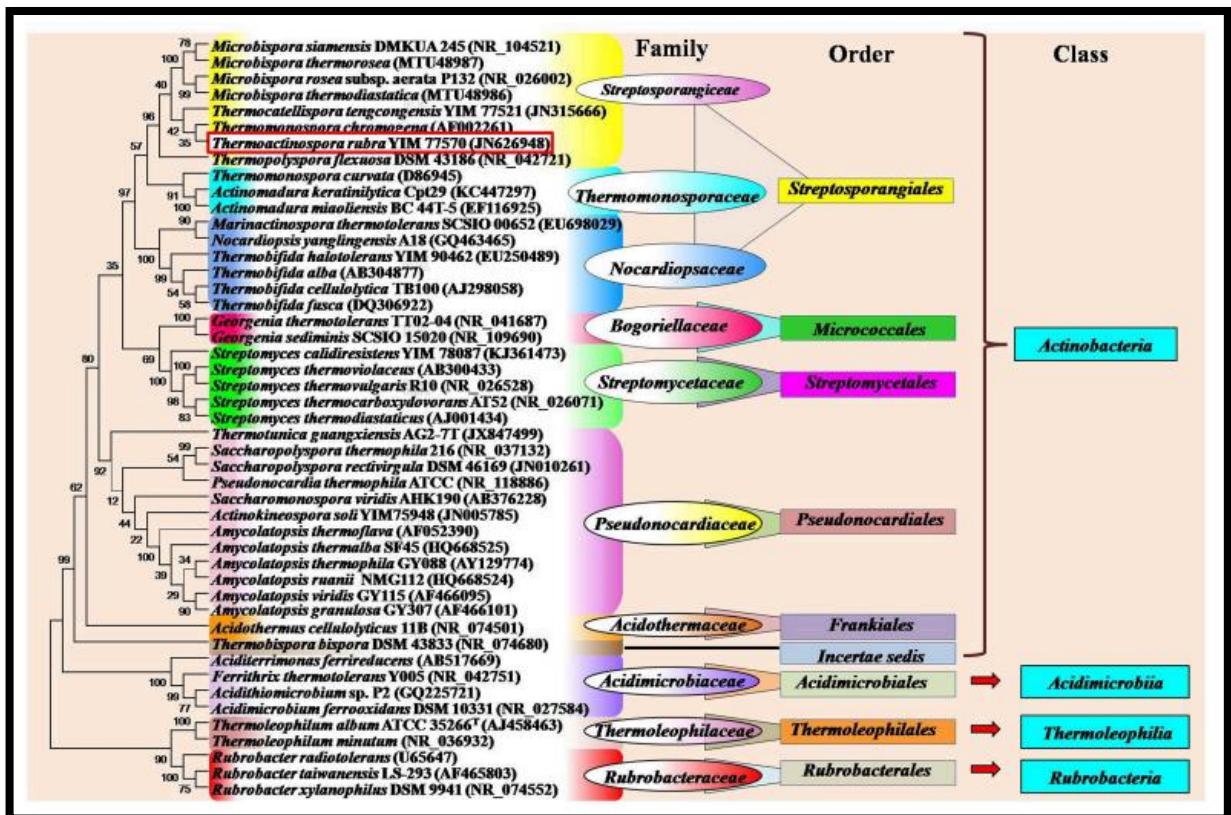


Figure 02: Arbre phylogénétique indiquant le placement et la parenté de certaines souches actinobactériennes thermophiles et thermatolérantes appartenant à quatre classes (*Actinobacteria*, *Acidimicrobia*, *Rubrobacteria* et *Thermoleophilia*) du phylum *Actinobacteria*. Les nombres donnés aux nœuds de branche indiquent (%) la valeur de bootstrap. L'arbre phylogénétique a été généré à l'aide d'un logiciel MEGA 5.2 avec 1000 réplications bootstrap. Bar 0,02 substitutions pour 100 positions nucléotidiques (Shivlata et Satyanarayana, 2015).

Selon Shivlata et Satyanarayana (2015), Les actinobactéries thermophiles sont classées en quatre groupes principaux selon leur capacité à former des spores :

- Actinobactéries thermophiles monosporiques :** Ces bactéries produisent une seule spore par cellule. Elles se retrouvent principalement dans les genres *Saccharomonospora*, *Thermomonospora* et *Micromonospora*. Le genre *Saccharomonospora*, décrit initialement par Nonomura et Ohara (1971), comprend principalement des espèces mésophiles, à l'exception de *Saccharomonospora xinjiangensis* (Jin *et al.*, 1998) et *S. viridis*. Le genre *Thermomonospora*, proposé par Henssen (1957), était à l'origine dédié aux actinobactéries thermophiles, incluant des espèces comme *T. curvata* et *T. fusca*. Actuellement, seules *T. curvata* et *T. chromogena* sont reconnues dans ce genre, *T. chromogena* étant phylogénétiquement distincte de *T. curvata* et partageant des similarités génétiques avec *Thermobispora bispora* (Figure 2).

b. Actinobactéries thermophiles bisporiques : Ces bactéries produisent deux spores par cellule et se trouvent principalement dans les genres *Thermobispora* et *Microbispora*. *Thermobispora bispora*, isolée du fumier en décomposition à Berlin par Henssen (1957), est l'espèce type du genre *Thermobispora*. Le genre *Microbispora* a également été identifié comme contenant des espèces thermotolérantes.

c. Actinobactéries thermophiles oligosporiques : Ces bactéries génèrent généralement moins de dix spores par cellule et sont principalement présentes dans les genres *Thermopolyspora*, *Saccharopolyspora* et *Streptomyces*. *Thermopolyspora flexuosa*, l'unique espèce du genre *Thermopolyspora*, forme des chaînes courtes de spores sur des sporophores. Après plusieurs reclassifications, elle a été transférée dans le genre *Nonomuraea* avant de revenir à *Thermopolyspora* sur la base de l'ARNr 16S et d'autres caractéristiques (Goodfellow *et al.*, 2005). Le genre *Saccharopolyspora* inclut des espèces mésophiles et thermophiles, telles que *S. rectivirgula*, responsable de la maladie pulmonaire du fermier. Le genre *Streptomyces* comprend également des espèces thermophiles comme *S. thermoautotrophicus*, capable d'oxyder le monoxyde de carbone en dioxyde de carbone.

d. Actinobactéries thermophiles non-sporulantes : Ces bactéries, incapables de former des spores, incluent des genres tels que *Rubrobacter* et *Amycolatopsis*, ainsi que des espèces thermoacidophiles comme *Aciditerrimonas ferrireducens* et *Acidimicrobium ferrooxidans*. *Rubrobacter radiotolerans* est notable pour sa résistance aux radiations gamma et UV (Suzuki *et al.*, 1988), et son génome a été séquencé pour étudier les mécanismes de cette résistance (Egas *et al.*, 2014).

Cette classification, basée sur la capacité de sporulation et d'autres caractéristiques taxonomiques, reflète la diversité et l'adaptabilité des actinobactéries thermophiles dans divers environnements.

1.4 Adaptation des actinobactéries thermophiles et thermotolérantes

Les actinobactéries thermophiles et thermotolérantes ont développé diverses stratégies pour s'adapter à des températures élevées.

Une caractéristique notable est leur teneur élevée en bases guanine-cytosine (GC) dans l'ADN, ce qui renforce la stabilité thermique en raison des trois liaisons hydrogène formées

entre ces bases. Citons le cas de l'espèce *Acidothermus cellulolyticus* qui est proche du genre *Frankia* (Normand *et al.*, 1996), appartenant à la famille des *Acidothermaceae* et à l'ordre des *Frankiales*, pousse de manière optimale à 55°C et un pH de 5,5. Son adaptation thermique est probablement liée à un contenu en GC plus élevé que celui des espèces de *Frankia*. Un autre exemple est celui du genre *Corynebacterium*, composé principalement d'espèces mésophiles, inclut *C. efficiens*, capable de croître jusqu'à 45°C (Fudou *et al.*, 2002), et dont la tolérance thermique pourrait être due à son contenu élevé en GC.

Au niveau protéique, ces organismes présentent des adaptations spécifiques. Par exemple, *Saccharomonospora xinjiangensis*, une actinobactérie thermotolérante, possède des phospholipides particuliers dans sa paroi cellulaire qui favorisent sa croissance à des températures élevées (Jin *et al.*, 1998). De plus, des substitutions d'acides aminés, telles que l'augmentation des résidus chargés comme l'acide glutamique, l'arginine et la lysine, contribuent à la thermostabilité des protéines en renforçant les interactions ioniques et hydrogènes (Suhre et Claverie, 2003).

Ces adaptations moléculaires permettent aux actinobactéries thermophiles et thermotolérantes de maintenir l'intégrité et la fonctionnalité de leurs biomolécules essentielles dans des environnements à haute température.

1.5 Habitats thermophiles

1.5.1 Actinobactéries extrémophiles dans les déserts

Les environnements désertiques représentent environ 20 % de la surface terrestre (Varma *et al.*, 2014). Ces milieux se caractérisent par une aridité extrême, avec des précipitations annuelles généralement inférieures à 250 mm, ainsi qu'une variabilité marquée des conditions climatiques et une faible teneur en nutriments, rendant la vie difficile pour la majorité des organismes (Makhalanyane *et al.*, 2015). Contrairement à l'image stéréotypée de vastes étendues chaudes et stériles, certains déserts présentent des températures froides tout au long de l'année. Ils sont classés en quatre grands types : subtropicaux, froids, côtiers et semi-arides (logan *et al.*, 1968). Longtemps considérés comme peu propices à la vie, ces milieux hostiles abritent en réalité une biodiversité microbienne insoupçonnée, notamment une grande variété d'actinobactéries. Pour survivre dans ces conditions extrêmes, ces microorganismes ont développé des stratégies d'adaptation uniques, parmi lesquelles la production de métabolites

secondaires bioactifs. Ces composés, souvent impliqués dans leur mécanisme de survie, présentent un intérêt particulier, notamment pour la recherche de nouvelles molécules antimicrobiennes thermostables issues des actinobactéries thermophiles.

Le potentiel des actinobactéries isolées d'environnements extrêmes tels que les déserts est de plus en plus reconnu en tant que source d'antibiotiques innovants.

➤ **Etude de cas 1 : Potentiel antimicrobien de *Jiangella gansuensis* YIM 002^T : une actinobactérie halotolérante du désert de Gansu**

Une actinobactérie halotolérante, *Jiangella gansuensis* YIM 002T, isolée d'un sol désertique de la région de Gansu, a fait l'objet d'une analyse génomique complète. Celle-ci a révélé 60 clusters géniques fonctionnels, codant potentiellement pour la synthèse de la pristinamycine — un antibiotique connu pour son efficacité contre les infections à staphylocoques — ainsi que d'autres composés antimicrobiens (Jiao *et al.*, 2017).

➤ **Etude de cas 2 : Brasiliquinone E : une nouvelle anthraquinone antituberculeuse issue de *Nocardia* sp. XJ31 du désert du Xinjiang**

Une nouvelle anthraquinone, la brasiliquinone E, produite par *Nocardia* sp. XJ31 isolée du désert du Xinjiang, a montré une activité modérée contre *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) lors d'un test anti-tuberculeux (Zhang *et al.*, 2020). Cette activité suggère que la brasiliquinone E pourrait constituer une option thérapeutique potentielle contre la tuberculose multirésistante (MDR-TB).

➤ **Etude de cas 3 : Le Sahara algérien, une source prometteuse de nouveaux antibiotiques**

Trois nouveaux antibiotiques de type dithioliopyrrolone [le butanoyl-pyrrothine (BUP), le sénécioyl-pyrrothine (SEP) et le tigloyl-pyrrothine (TIP)], ont été produits par *Streptomyces algeriensis* SA 233T, aux côtés de composés déjà connus tels que le benzoyl-pyrrothine, l'iso-butyripyrrothine (ISP) et la thiolutine (Lamari *et al.*, 2002 ; Zitouni *et al.*, 2004 ; Strub *et al.*, 2008). Ces dithioliopyrrolones, issues d'une souche isolée du désert du Sahara en Algérie, se sont révélées très actives contre des bactéries Gram positives comme *Bacillus coagulans*, *B. subtilis* et *Micrococcus luteus*. De plus, ISP et la thiolutine ont montré une efficacité contre

certaines bactéries Gram négatives telles que *Klebsiella pneumoniae*. SEP et TIP ont également démontré une activité antifongique supérieure à celle de la thiolutine et de l'ISP, notamment contre *Saccharomyces cerevisiae*, *Mucor ramannianus* et plusieurs champignons phytopathogènes, dont *Fusarium culmorum*, *Fusarium oxysporum f.sp. albedinis* et *F. oxysporum f.sp. lini* (Lamari *et al.*, 2002).

D'autres souches sahariennes algériennes ont également produit des composés antimicrobiens inédits. La souche *Saccharothrix* SA198 a généré deux nouveaux antibiotiques nommés A4 et A5, actifs à la fois contre des bactéries Gram positives (*B. subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*) et Gram négatives (*Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*) (Boubetra *et al.*, 2013a). Ces deux composés ont aussi montré une activité antifongique modérée contre divers champignons filamenteux comme *Ascochyta fabae*, *Aspergillus carbonarius*, *F. culmorum*, *Fusarium equiseti*, *M. ramannianus* et *Penicillium expansum*.

Par ailleurs, en ajoutant de l'acide sorbique au milieu de culture, *S. algeriensis* NRRL B-24137 a produit cinq nouveaux antibiotiques dithiolopyrrolones : PR2, PR8, PR9, PR10 et PR11. Ces derniers ont démontré une activité antimicrobienne contre des bactéries Gram positives, des champignons filamenteux et des levures, incluant *B. subtilis*, *B. coagulans*, *L. monocytogenes*, *M. luteus*, *S. aureus*, *A. carbonarius*, *F. oxysporum f.sp. lini*, *F. moniliforme*, *F. equiseti*, *F. culmorum*, *F. graminearum*, *M. ramannianus*, *P. expansum*, *Candida albicans* et *S. cerevisiae* (Merrouche *et al.*, 2011, 2019).

➤ **Etude de cas 4 : Asenjonamides A-C : nouveaux β-dicétones bioactifs produits par *Streptomyces asenjonii* KNN 42.f du désert d'Atacama**

Quatre souches isolées du désert d'Atacama ont été identifiées comme productrices d'antibiotiques dotés d'activités antibactériennes et antifongiques efficaces. *Streptomyces asenjonii* KNN 42.f a produit les asenjonamides A à C, trois nouveaux β-dicétones bioactifs (Abdelkader *et al.*, 2018). Ces composés ont montré une activité inhibitrice contre plusieurs bactéries Gram positives et Gram négatives telles que *Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis* et *Mycobacterium smegmatis*.

➤ **Etude de cas 5 : Chaxalactines et chaxamycines : polykétides bioactifs produits par *Streptomyces leeuwenhoekii* C34^T dans le désert d'Atacama**

Trois nouveaux composés, les chaxalactines A à C des polykétides macrolactones à 22 chaînons, ont été identifiés chez *Streptomyces leeuwenhoekii* C34^T. Ces composés ont présenté une forte activité inhibitrice contre des bactéries Gram positives (*S. aureus*, *Listeria monocytogenes* et *B. subtilis*) et une faible activité contre les Gram négatives (*E. coli* et *Vibrio parahaemolyticus*) (Rateb *et al.*, 2011b). Par ailleurs, quatre autres polykétides de type ansamycine, les chaxamycines A à D, produits également par une souche apparentée, ont démontré une activité antibactérienne contre *S. aureus*, *E. coli*, ainsi que contre plusieurs souches cliniques de *S. aureus* résistantes à la méthicilline (MRSA), y compris les souches épidémiques et écossaises (Rateb *et al.*, 2011a).

➤ **Etude de cas 6: Atacamycines A–C : macrolactones antimicrobiennes issues de *Streptomyces leeuwenhoekii* C38**

La souche *S. leeuwenhoekii* C38 a quant à elle produit les atacamycines A à C, trois nouveaux antibiotiques macrolactones à 22 chaînons. Les tests antibactériens ont révélé une efficacité contre des bactéries Gram positives et Gram négatives telles que *B. subtilis*, *Brevibacterium epidermidis*, *Dermabacter hominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Propionibacterium acnes*, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus lentus* et *Xanthomonas campestris*. Les atacamycines A à C ont également montré une inhibition modérée de la croissance de la bactérie phytopathogène *Ralstonia solanacearum* DSM 9544 (Nachtigall *et al.*, 2011).

➤ **Etude de cas 7 : Abenquines A–D : dérivés aminoquinoniques antifongiques de *Streptomyces sp.* DB634**

Quatre dérivés aminoquinoniques, nommés abenquines A à D, isolés à partir de *Streptomyces sp.* DB634, ont présenté des activités antibactériennes et antifongiques, en particulier contre des champignons dermatophytes comme *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes* et *Microsporum canis*. Ils ont également légèrement inhibé la croissance de *B. subtilis* et des cellules fibroblastiques murines (lignée cellulaire NIH-3T3) (Schulz *et al.*, 2011).

➤ **Etude de cas 8 :*Streptomyces* sp. BS30 et Wb2n-11 : production de métabolites antifongiques et antinématocides non caractérisés**

D'autres souches d'actinobactéries désertiques ont également produit des composés bioactifs, bien que leur structure chimique demeure inconnue. *Streptomyces* sp. BS30, par exemple, a généré deux composés non caractérisés dotés d'activités antifongiques contre *Aspergillus niger* 2CA936 et levuricides (Souagui *et al.*, 2017). *Streptomyces* sp. Wb2n-11 présente des activités modérées antifongiques, antibactériennes et antinématocides ciblant *Fusarium culmorum*, *Rhizoctonia solani*, *Verticillium dahliae*, *Ralstonia solanacearum* et le nématode à galles *Meloidogyne incognita* (Köberl *et al.*, 2015).

➤ **Etude de cas 9 : Activité antimicrobienne des *Streptomyces* du désert du Thar contre des pathogènes multirésistants**

plusieurs souches de *Streptomyces* isolées du désert du Thar ont montré une activité antimicrobienne contre des pathogènes multirésistants tels que *Candida albicans*, *E. coli* ATCC 3739, *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 10145 et *Enterococcus* résistant à la vancomycine (Masand *et al.*, 2018).

➤ **Etude de cas 10 : Actinobactéries isolées de milieux arides : *Streptomyces* et *Yuhushiella* actifs contre des bactéries Gram positives**

Trois actinobactéries, à savoir *Streptomyces aburaviensis* Kut-8 (Thumar *et al.*, 2010 ; Ramirez-Rodriguez *et al.*, 2018), *Streptomyces asenjonii* KNN35.1b^T (Goodfellow *et al.*, 2017) et *Yuhushiella* sp. TD-032 (Ibeyaima *et al.*, 2016), ont été rapportées comme actives contre des bactéries Gram positives, notamment *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus megaterium* et *B. subtilis*.

➤ **Etude de cas 11 :*Micromonospora* et *Nocardiopsis* désertiques : une réponse antimicrobienne ciblée contre *Klebsiella pneumoniae* et *Pseudomonas aeruginosa* multirésistantes**

Les deux espèces, *Micromonospora arida* LB32^T et *Micromonospora inaquosa* LB39^T, se sont révélées efficaces contre des agents pathogènes bactériens et fongiques, en particulier la souche multirésistante *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 (Carro *et al.*, 2019a). Enfin,

Nocardiopsis sp. 38-7L-1 a montré une capacité à inhiber l'agent pathogène *P. aeruginosa* (Chen *et al.*, 2015).

1.5.2. Actinobactéries extrémophiles dans les Sources Chaudes

Les sources chaudes sont générées par le réchauffement géothermique de l'eau souterraine ou de pluie au contact du magma, souvent à proximité de volcans actifs (Gholami *et al.*, 2015 ; Des Marais *et al.*, 2019). Elles se caractérisent par une faible salinité (<0,5 %) et une large plage de pH allant de 0,5 à 9 (Schmidt *et al.*, 2019). Outre leur utilisation en balnéothérapie et à des fins récréatives, ces milieux constituent un écosystème adapté à certaines bactéries extrémophiles, comme les actinobactéries. Parmi elles, les thermophiles sont capables de survivre à des températures supérieures à 50 °C (Kristjansson *et al.*, 1991), grâce notamment à la présence de protéines chaperonnes, ou protéines de choc thermique, qui empêchent l'agrégation des protéines en les aidant à se replier correctement (Singh *et al.*, 2013).

Des études récentes ont mis en évidence le potentiel biotechnologique des actinobactéries isolées de sources chaudes, des environnements extrêmes riches en biodiversité microbienne.

➤ Étude de cas 1 : Diversité d'actinobactéries thermophiles de l'Inde et de leur potentiel bioactif

Une étude menée par Thumar *et al.* (2010) dans la région du Gujarat, en Inde, a permis l'isolement de la souche *Streptomyces aburaviensis* Kut-8 à partir de sédiments de source chaude. Cette souche s'est révélée active contre plusieurs bactéries à Gram positif, notamment *S. aureus*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis*, et *B. megaterium*. Des analyses complémentaires ont indiqué la présence de composés bioactifs capables d'inhiber la croissance bactérienne, avec une stabilité thermique significative. Cette stabilité en condition de chaleur élevée renforce l'intérêt pharmaceutique de ces métabolites produits par des actinobactéries adaptées aux environnements extrêmes.

➤ **Étude de cas 2 : *Streptomyces* sp. Al-Dhabi-1, isolé d'une source chaude d'Arabie Saoudite**

La souche *Streptomyces* sp. a été isolée à partir de sédiments prélevés dans la source chaude de Tharban, au sud-ouest de l'Arabie Saoudite en adoptant une approche conventionnelle. L'identification de la souche s'est appuyée sur des caractéristiques morphologiques, physiologiques, biochimiques, ainsi que sur l'analyse de la séquence du gène 16S rRNA, confirmant son appartenance au genre *Streptomyces*. L'extrait à l'acétate d'éthyle de cette souche a montré une activité antimicrobienne notable contre deux bactéries pathogènes (*Streptococcus agalactiae* et *Klebsiella pneumoniae*). Une activité antifongique a également été observée contre (*Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans*, *Aspergillus niger* et *Trichophyton mentagrophytes*). L'analyse chimique de l'extrait a révélé la présence de 31 composés, parmi lesquels l'acide benzèneacétique et l'ester acétique de 2-phénylethyle étaient majoritaires (Al-Dhabi *et al.*, 2016). Ces résultats confirment le potentiel des actinobactéries issus d'environnements extrêmes, comme les sources chaudes, en tant que sources prometteuses de nouvelles molécules antimicrobiennes.

➤ **Étude de cas 3: Diversité et potentiel antimicrobien d'actinobactéries thermophiles isolées de sources chaudes extrêmes à Tengchong (Chine)**

Dans le comté de Tengchong (Yunnan, Chine), Liu *et al.* (2016) ont isolé 58 souches d'actinobactéries à partir de sédiments de sources chaudes présentant des températures de 62 à 99 °C et des pH variant de 2,5 à 9,0. Ces travaux ont conduit à la découverte de deux nouveaux genres, *Thermoactinospora* et *Thermocatellispora*. Parmi les 58 souches, 53 ont été affilés à 12 genres connus, dont *Actinomadura*, *Micromonospora*, *Microbispora*, *Micrococcus*, *Nocardiopsis*, *Nonomuraea*, *Promicromonospora*, *Pseudonocardia*, *Streptomyces*, *Thermoactinospora*, *Thermocatellispora* et *Verrucosispora*. Certaines de ces actinobactéries, notamment celles du site de Rehai, produisent des enzymes thermostables capables de dégrader des polymères à haute température, comme la cellulase halotolérante Cel5A, révélant un potentiel polyextrémophile (Hedlund *et al.*, 2012). Par ailleurs, plusieurs souches ont présenté une activité antibactérienne contre des pathogènes tels que *Acinetobacter baumannii* ou *Staphylococcus aureus*. La souche *Micromonospora* YIM 78104 s'est particulièrement distinguée par son large spectre d'action, soulignant l'intérêt de ces microorganismes thermophiles pour la recherche de nouveaux agents antimicrobiens.

➤ Étude de cas 4 : Diversité d'actinobactéries thermotolérantes en Algérie et de leur potentiel bioactif

En Algérie, une étude menée sur quatre sources chaudes situées dans l'est de l'Algérie a mis en évidence la présence de trois genres d'actinobactéries appartenant aux familles *Streptomycetaceae*, *Nocardiaceae* et *Microbacteriaceae*. Parmi ceux-ci, *Streptomyces* s'est révélé être le genre prédominant. Quatre souches isolées thermotolérantes et alcalophiles à la fois, ont montré une capacité à produire diverses enzymes d'intérêt industriel, telles que la cellulase, la xylanase, la lipase et la protéase (Medjemadj *et al.*, 2020) ainsi que la présence d'une activité antimicrobienne contre plusieurs pathogènes. Les résultats de cette étude, mettent en évidence le fort potentiel biotechnologique des *Streptomyces* thermophiles issus de ces eaux chaudes algériennes, en tant que sources prometteuses de molécules antimicrobiennes.

➤ Étude de cas 5: Les Actinobactéries des sources thermales de Ma'in, Jordanie

Dans une étude menée sur les sources thermales de Ma'in (48–59 °C), situées au centre de la Jordanie, trois souches d'actinobactéries (M1-1, M2-2, M3-2) ont été isolées à partir de sédiments, tandis qu'aucune souche cultivable n'a pu être récupérée de l'eau malgré une grande diversité révélée par l'analyse métagénomique. L'analyse du gène 16S rRNA a identifié M1-1 comme proche de *Nocardiopsis* sp. (90 %), M2-2 comme apparentée à *Streptomyces* sp. (97 %), et M3-2 à *Nocardioides luteus* (99 %). Les tests d'activité antibactérienne ont montré que M1-1 inhibe *Pseudomonas aeruginosa*, M2-2 inhibe *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* et *Escherichia coli*, tandis que M3-2 est actif contre *S. aureus* et *B. cereus*. Ces résultats confirment le potentiel de certaines actinobactéries thermophiles à produire des métabolites bioactifs (Al-Momani *et al.*, 2021).

Contrairement à l'idée reçue selon laquelle les actinobactéries des sources chaudes seraient exclusivement thermophiles, les travaux précédemment cités démontrent qu'elles peuvent aussi présenter un profil polyextrémophile. Ces micro-organismes développent divers mécanismes d'adaptation aux conditions extrêmes et représentent une source prometteuse de biomolécules, notamment pour la découverte de nouveaux antibiotiques et agents antioxydants.

2 Les antibiotiques provenant de producteurs thermotolérants

Les environnements désertiques suscitent un intérêt croissant chez les microbiologistes en raison de la capacité remarquable de certains micro-organismes à survivre dans des conditions thermiques extrêmes. Ces températures peuvent dépasser 56 °C en journée, comme cela a été observé en juillet 1913 dans la Vallée de la Mort (Californie), et chuter en dessous de 0 °C durant la nuit. Cette résilience est rendue possible par des mécanismes d'adaptation physiologiques spécifiques ou des interactions symbiotiques avec d'autres formes de vie.

Dans de nombreux déserts, la formation de croûtes biologiques à la surface du sol résulte de la sécrétion de polysaccharides extracellulaires, principalement par des cyanobactéries, qui agglutinent les particules du sol. Ces croûtes abritent également un écosystème microbien complexe incluant champignons, algues, et parfois des lichens. Ce microcosme joue un rôle essentiel dans la fertilisation du sol, notamment par la fixation du carbone et de l'azote(Xu *et al.*, 2021). Ces milieux extrêmes sont propices à la découverte d'organismes dits extrémophiles(Xie et Pathom-Aree.,2021).

Le désert d'Atacama, situé au Chili, constitue l'un des sites les plus explorés à cet effet(Schulze *et al.*, 2018). Cet immense plateau hyperaride de près de 100 000 km² est considéré comme l'un des environnements les plus hostiles à la vie (Rateb *et al.*, 2018). Pourtant, plus de 50 composés bioactifs d'origine naturelle y ont été identifiés, dont plusieurs présentant des propriétés antimicrobiennes(Xie et Pathom-Aree., 2021). D'autres régions arides telles que le Sahara (Afrique du Nord), le Taklamakan (Chine) ou le Thar (Inde et Pakistan) sont également reconnues comme des réservoirs de micro-organismes résistants à la sécheresse (xérotolérants) et/ou au sel (halotolérants), capables de produire des antibiotiques inédits (Mohammadipanah et Wink .,2015)

Concernant les actinobactéries, **Saito *et al.* (2020)** ont mis en évidence que de nombreux gènes codant pour des métabolites secondaires restent silencieux dans des conditions de culture conventionnelles. Pour activer ces gènes dits "cryptiques", les chercheurs ont exploré l'effet de la température sur leur expression. Sur une collection de 3160 souches d'actinobactéries, ils ont identifié 57 souches thermotolérantes capables de croître à 45 °C. Près de la moitié de ces souches ont produit des métabolites secondaires

uniquement détectés à cette température, désignés sous le nom de *heat shock metabolites* (HSMs), ou métabolites de choc thermique.

Pour approfondir l'analyse, 18 souches ont été cultivées dans six milieux différents à 30 °C et 45 °C, permettant l'identification de 131 HSMs. Parmi eux, plusieurs composés apparentés aux angucyclines ont été isolés à partir de deux espèces thermotolérantes de *Streptomyces*. En particulier, un nouveau composé, le murecholamide, a été découvert chez *Streptomyces sp. AY2*. Cette étude démontre que la culture à haute température peut constituer une stratégie efficace pour activer des gènes biosynthétiques silencieux chez les actinobactéries, ouvrant la voie à la découverte de nouveaux agents antimicrobiens.

2.1 Les antibiotiques découverts issus des actinobactéries thermophiles/thermotolérants

Les actinobactéries constituent une source majeure de composés bioactifs, notamment ceux présentant des propriétés antimicrobiennes, antitumorales et immunosuppressives (Pritchard, 2005). Elles sont reconnues comme les principaux producteurs d'antibiotiques parmi tous les micro-organismes connus, avec environ 55 % des antibiotiques identifiés à ce jour provenant de cette seule famille bactérienne (Raja et Prabakarana, 2011). Parmi ces composés, 75 % sont issus du genre *Streptomyces*, tandis que les 25 % restants proviennent d'autres genres rares.

Toutefois, la majorité des antibiotiques actuellement utilisés sont produits par des bactéries mésophiles. Ces molécules sont généralement thermolabiles, c'est-à-dire sensibles à la chaleur, ce qui limite leur stabilité et complique leur conservation et leur transport sur de longues périodes. En effet, des cycles répétés de congélation et de décongélation peuvent accélérer leur dégradation (Eisenhart et Disso, 2012). De plus, certains antibiotiques présentent une faible solubilité dans l'eau (Stone, 1960), et leur formulation nécessite l'utilisation de solvants organiques sensibles, ou un préchauffage dans de l'eau tiède pour améliorer leur dissolution.

Ces contraintes soulignent l'intérêt croissant pour l'exploration des actinobactéries thermophiles, capables de produire des antibiotiques thermostables, mieux adaptés aux conditions de stockage et d'utilisation exigeantes.

Tableau 02: Liste de certains antibiotiques produits par des actinobactéries thermophiles et thermotolérants (Shivlata et Satyanarayana, 2015 ; Muhanna *et al.*, 2021 ; Hui *et al.*, 2021 ; Sari *et al.*, 2021)

Isolats d'actinomycetes	Compose bioactifs	Activité	Référencés
DJT15 <i>Streptomyces thermophilus</i> <i>subsp apings</i>	Antibiotique ayant activité inhibitrice	Activité inhibitrice	Muhanna Mahammed Alshaibani <i>et al.</i> , 2021
DJT32 <i>Saccharomonospora viridis</i>	Antibiotique ayant activité inhibitrice	Activité inhibitrice	Muhanna Mahammed Alshaibani <i>et al.</i> , 2021
DJT36 <i>Saccharomonaspara glauca</i>	Antibiotique ayant activité inhibitrice	Activité inhibitrice	Muhanna Mahammed Alshaibani <i>et al.</i> , 2021
<i>streptomyces Cellulosae</i> SL2-2.R.9	Composé antibactérienne	Activité Antibactérienne contre: trois espèces de bactéries à Gram-positives: <i>staphylococcus aureus</i> <i>Bacillus subtilis</i> <i>Kocuria rhizophila</i> et deux bactéries à Gram-négatives: <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	DCAF Sari <i>et al.</i> , 2021
<i>Streptomyces sp.</i> DA3-7	pyridine - 2,5-diacétamide	Activité antibactérienne Contre: <i>E.coli</i> , <i>S. typhimurium</i> , <i>S. aureus</i> , <i>P. vulgaris</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>E. faecalis</i> , <i>K. pneumoniae</i> -Activité antifongique Contre: <i>C.albicans</i> , <i>S. cerevisiae</i>	Nithya, K <i>et al</i> , 2018

		<i>C. neoformans</i>	
<i>Micrabispora aerata</i>	Dikétopiperazine	Agents neuroprotecteurs	Ianova <i>et al</i> , 2013
<i>Marinactinaspora thermotolerans</i>	B- Carboline et alcaloides indolactames	Antipaludique	Huang <i>et al.</i> , 2011
<i>Microbispora aerata</i>	Microbiaératine	Médicament antiprolifératif et cytotoxique	Ianova <i>et al.</i> , 2007
<i>Streptomyces refuineus subsp. thermotolerans</i>	Anthramycine	Antimicrobienne anti-tumoral	Hu <i>et al</i> , 2007
<i>Excellospera viridilutea</i> SF 2315 (reclassé Comme <i>Actinomadura viridilutea</i> (Zhang et al., 2001)	SF2315 A et B	Antibactérienne	Sasaki <i>et al</i> , 1988
<i>Thermomonaspora sP</i>	T-SA-125	Antibactérienne	dewendar <i>et al</i> 1979
<i>Streptomyces. thermophilus</i>	Thermomycine	Antibactérienne	Schone, 1951

CHAPITRE 2

« PRODUCTION D'ANTIBIOTIQUES PAR LES ACTINOBACTÉRIES »

1 Les antibiotiques

1.1 Les antibiotiques et leurs cibles

Les antibiotiques sont des agents chimiothérapeutiques capables d'inhiber sélectivement la croissance ou la multiplication des bactéries, tout en épargnant les cellules des organismes eucaryotes. Cette spécificité d'action repose sur le fait que les antibiotiques ciblent des processus biologiques essentiels, propres ou nettement distincts aux cellules procaryotes, ce qui permet une action sélective.

Les principales cibles des antibiotiques sont les structures ou fonctions vitales des cellules bactériennes, notamment :

- **La biosynthèse de la paroi cellulaire** : par exemple, la vancomycine agit en inhibant la synthèse du peptidoglycane ;
- **La traduction** : certains antibiotiques comme la streptomycine interfèrent avec la synthèse protéique en ciblant les ribosomes bactériens ;
- **La transcription de l'ARN** : la rifampicine inhibe l'ARN polymérase bactérienne ;
- **La réplication et la synthèse de l'ADN** : des molécules comme la novobiocine et le méttronidazole bloquent ces processus ;
- **La membrane cellulaire** : les polymyxines déstabilisent la membrane bactérienne, entraînant la lyse cellulaire.

Ces mécanismes d'action permettent de limiter ou de stopper la prolifération bactérienne (Figure 3). Parmi les antibiotiques agissant sur la paroi cellulaire, les glycopeptides constituent une classe majeure de composés produits notamment par les actinobactéries. Ils sont constitués de peptides cycliques ou polycycliques, souvent non ribosomaux et parfois glycosylés. Leur mode d'action repose sur la liaison au dipeptide terminal **D-alanyl-D-alanine (D-Ala-D-Ala)**, présent dans le peptidoglycane des bactéries à Gram positif, inhibant ainsi l'incorporation des nouvelles unités nécessaires à la synthèse de la paroi cellulaire.

Parmi les glycopeptides les plus connus, on retrouve la **vancomycine**, la **téicoplanine**, la **télavancine**, la **ramoplanine**, la **décaplanine**, ainsi que la **bléomycine**, qui possède également une activité antitumorale.

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

La vancomycine, en particulier, est utilisée comme **antibiotique de dernier recours** pour le traitement des infections causées par des souches de *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (SARM). Il est important de noter que certaines souches toxigènes de *S. aureus* peuvent être isolées à partir de produits alimentaires, posant ainsi un **véritable enjeu de santé publique** (Vitale *et al.*, 2015).

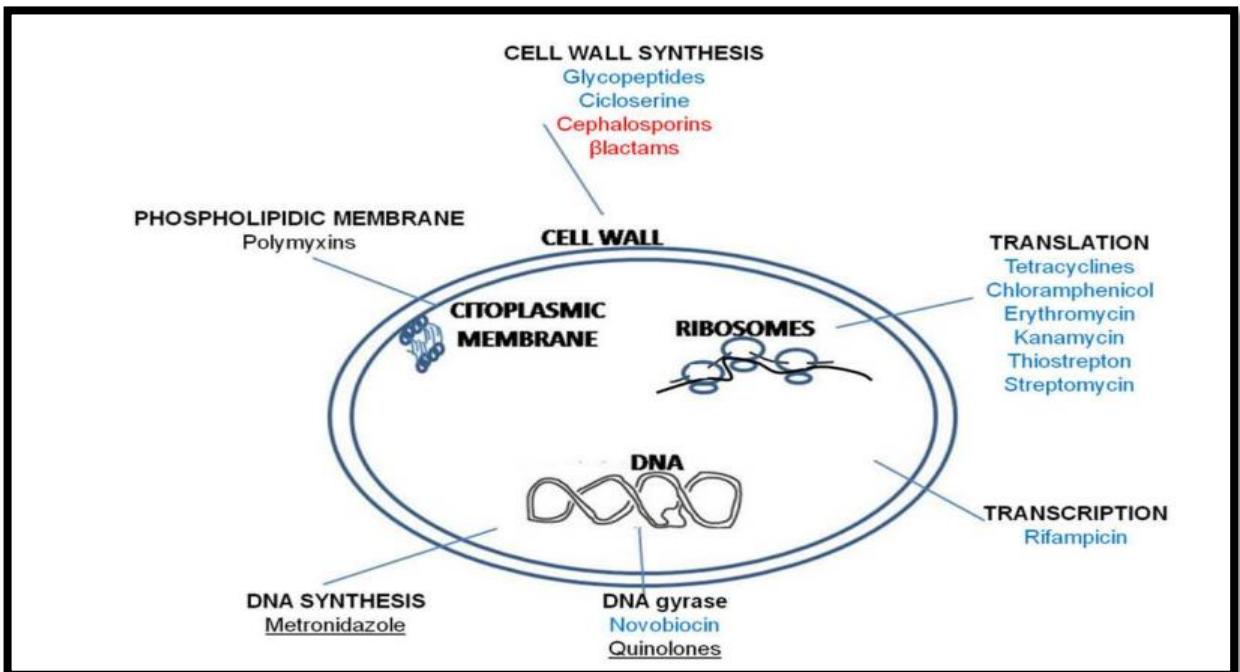


Figure 03: Les cibles principales des antibiotiques.

Selon Letizia LoGrasso *et al.* (2016), les antibiotiques produits par les actinobactéries et les champignons sont indiqués respectivement en *bleu* et en *rouge*, tandis que les antibiotiques synthétiques sont *soulignés*.

Parmi les antibiotiques produits par les actinobactéries, la cyclosérine, synthétisée par *Streptomyces orchidaceus*, est un analogue structural cyclique de la D-alanine. Elle inhibe deux enzymes clés de la biosynthèse du peptidoglycane : la D-alanine racémase et la D-Ala-D-Ala ligase, empêchant ainsi la formation des dipeptides D-Ala-D-Ala nécessaires à la construction de la paroi bactérienne.

Du côté des antibiotiques fongiques, les pénicillines et céphalosporines, principalement issues de *Penicillium notatum* et *Penicillium chrysogenum*, imitent les groupes D-alanyl-D-

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

alanine présents à l'extrémité des pentapeptides du peptidoglycane. En se liant aux enzymestranspeptidases, elles bloquent la formation des ponts interchaînes du peptidoglycane, altérant ainsi l'intégrité de la paroi cellulaire et entraînant une lyse osmotique (Van Bambek, 2004).

Plusieurs antibiotiques produits par les actinomycètes ciblent la synthèse protéique en interagissant avec les ribosomes bactériens :

- **Tétracycline** (*Streptomyces aureofaciens*) : inhibe la fixation de l'aminoacyl-ARNt au ribosome ;
- **Chloramphénicol** (*Streptomyces venezuelae*) : bloque l'activité peptidyltransférase de la sous-unité 50S ;
- **Érythromycine** (*Saccharopolyspora erythraea*): agit également sur la sous-unité 50S;
- **Kanamycine** (*Streptomyces kanamyceticus*) : cible la sous-unité 30S ;
- **Thiestrepton** (*Streptomyces laurentii*) : inhibe l'activité GTPase dépendante du ribosome (EF-Tu et EF-G) ;
- **Streptomycine** (*Streptomyces griseus*) : empêche la formation du complexe d'initiation de la traduction en induisant des erreurs d'incorporation des acides aminés.

Concernant la synthèse de l'ARN, la rifampicine est un antibiotique semi-synthétique dérivé de la fermentation d'*Amycolatopsis mediterranei*. Elle inhibe l'ARN polymérase bactérienne en se liant à une cavité spécifique de la sous-unité β de l'enzyme, bloquant ainsi la transcription (Schulz et Zilling, 1981).

La **novobiocine** (ou albamycine/cathomycine), produite par *Streptomyces niveus*, appartient à la famille des **aminocoumarines**. Elle cible la sous-unité GyrB de l'ADN gyrase bactérienne, inhibant ainsi la transduction d'énergie indispensable à la réPLICATION de l'ADN (Walsh *et al.*, 1993 ; Maxwell, 1999).

Les **polymyxines**, issues de bactéries telles que *Paenibacillus polymyxa*, sont des peptides non ribosomiques dotés d'un cycle peptidique et d'une queue hydrophobe. Elles perturbent la membrane cellulaire en interagissant avec les phospholipides membranaires, entraînant une désorganisation létale (Discon et Chopra, 1986).

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

Par ailleurs, certains antibiotiques sont exclusivement obtenus par **synthèse chimique**, comme :

- Les **quinolones** : agents bactéricides qui inhibent la **topoisomérase II (ADN gyrase)**, bloquant ainsi la réplication et la transcription de l'ADN ;
- Le **métronidazole** : utilisé contre les bactéries anaérobies à Gram négatif et certains protozoaires. Ce composé induit des altérations de l'ADN, telles que des substitutions de paires de bases, et possède une activité mutagène notable (Menéndez *et al.*, 2001 ; Voogd, 1981).

1.2 Organisation génétique de la biosynthèse des antibiotiques

Les gènes impliqués dans la biosynthèse des antibiotiques et d'autres métabolites secondaires sont généralement regroupés sous forme de **clusters biosynthétiques** au sein du génome de l'organisme producteur (Figure 4), bien que dans certains cas plus rares, ils puissent être localisés sur des **plasmides circulaires**. Ces clusters, pouvant contenir de 10 à 50 gènes (parfois plus), codent pour des protéines participant aux étapes de biosynthèse des précurseurs, aux modifications post-assemblage dites "de couture", à l'exportation, à la régulation transcriptionnelle, ainsi qu'à l'autoprotection via des mécanismes de résistance (Figure 5).

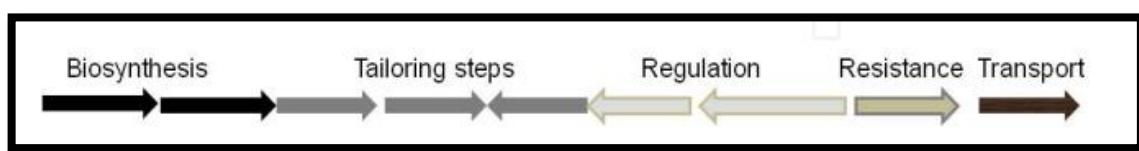


Figure 04: Représentation schématique d'un cluster de gènes impliqué dans la biosynthèse d'un antibiotique. Les différentes couleurs illustrent les diverses fonctions génétiques associées (Letizia Lo Grasso *et al.*, 2016).

Les **antibiotiques peptidiques**, par exemple, sont souvent produits par des **systèmes enzymatiques non ribosomiques (NRPS)**, qui assemblent des précurseurs d'acides aminés, incluant des acides aminés non protéinogènes tels que la 3,5-dihydroxyphénylglycine (DPG) et la 4-hydroxyphénylglycine (HPG). Ces produits peuvent subir diverses modifications structurales telles que la **chloration**, **méthylation**, **glycosylation**, ou **N-acylation**, conférant aux molécules une diversité chimique accrue et une activité biologique optimisée. Une autre classe importante d'antibiotiques, les

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

polycétides, est synthétisée par condensation décarboxylative d'unités malonyl-CoA, un processus analogue à la biosynthèse des acides gras. Ces composés, tels que l'**actinorhodine** (une benzoisochromanequinone bleue produite via une voie de type II par *Streptomyces coelicolor*) et les **undécylprodiginines** (pigments rouges hydrophobes), peuvent être modifiés post-synthèse pour devenir pleinement bioactifs. La régulation de ces voies biosynthétiques repose sur des **régulateurs spécifiques** (par ex. *actII-ORF4* pour l'actinorhodine, ou *RedD* pour les prodiginines) ainsi que sur des **régulateurs pléiotropes** influençant également la morphogenèse et le métabolisme primaire. Pour se protéger de leurs propres antibiotiques, ces microorganismes possèdent des **gènes de résistance** co-localisés dans les clusters, ainsi que des **gènes de transport** assurant l'exportation du composé hors de la cellule. Les mécanismes de résistance peuvent inclure l'**efflux actif**, la **modification ou inactivation enzymatique** de l'antibiotique (ex. : acétylation par des acétyltransférases), ou encore l'**altération de la cible** (ex. : méthylation de l'ARNr empêchant la liaison des macrolides). La **production de β-lactamases**, qui hydrolysent l'anneau β-lactame, est un mécanisme courant chez les pathogènes résistants. La **résistance aux glycopeptides**, quant à elle, repose souvent sur la modification du terminal D-Ala–D-Ala du peptidoglycane en D-Ala–D-Lac ou D-Ala–D-Ser, réduisant ainsi l'affinité de l'antibiotique (Arthur *et al.*, 1996). Cette résistance est bien documentée chez *Streptomyces coelicolor* (non producteur de glycopeptides), *S. toyocaensis* (producteur de l'A47934) et *Actinoplanes teichomyceticus* (producteur de la teicoplanine). Chez les producteurs, l'expression de ces gènes de résistance est souvent déclenchée par la présence endogène de l'antibiotique, tandis que chez les non-producteurs, la résistance résulte généralement d'**acquisitions horizontales** ou de **mutations spontanées**. Enfin, le système **TetL**, codé par un gène situé sur un transposon, est un exemple bien étudié de pompe d'efflux permettant l'expulsion de la **tétracycline**, et contribuant ainsi à la résistance bactérienne (Perry *et al.*, 2014 ; Ramirez *et al.*, 2003 ; Tenover, 2006).

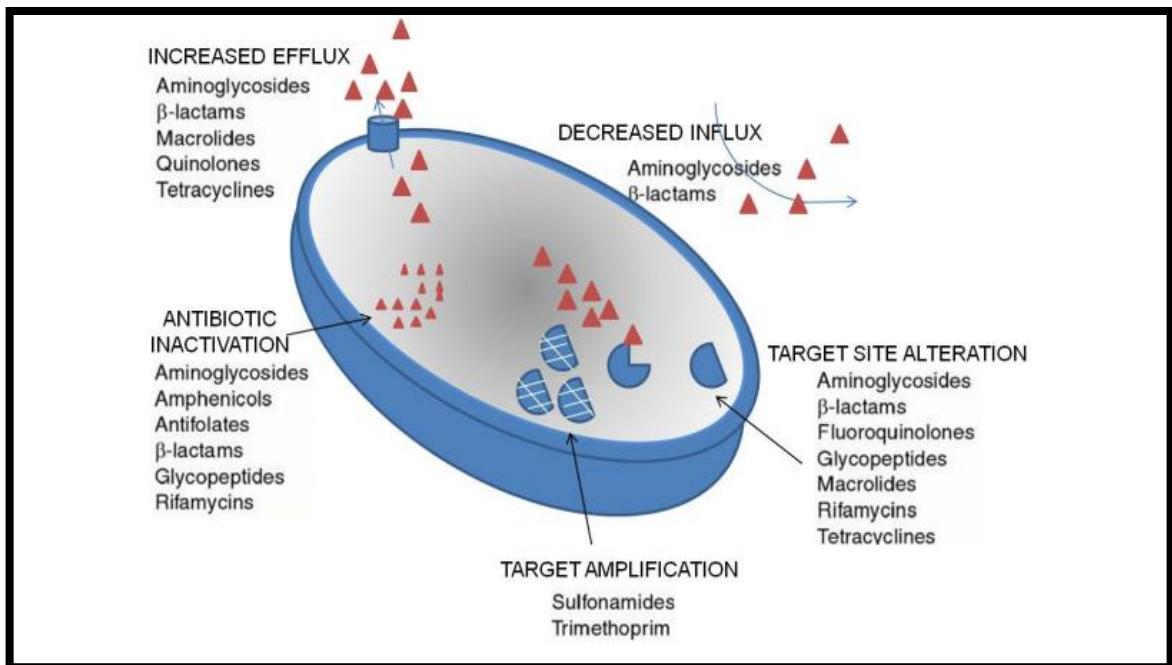


Figure 05: Mécanismes de résistance aux antibiotiques (Letizia O Grasso et al., 2016).

1.3 Différenciation morphologique et physiologique des actinobactéries

Les actinobactéries constituent un modèle de choix pour l'étude du développement bactérien en raison de leur cycle de vie complexe, marqué par la succession de différents types cellulaires : spores, mycélium végétatif et mycélium reproducteur. Ce cycle est caractérisé par des transformations morphologiques profondes, étroitement associées à des processus de différenciation physiologique.

La compréhension de la biologie des actinobactéries repose en grande partie sur l'étude de *Streptomyces coelicolor*, un organisme modèle largement utilisé notamment grâce à la disponibilité de sa séquence génomique complète (Bentley et al., 2002). Ce microorganisme est considéré comme un procaryote "multicellulaire", en raison de sa capacité à accomplir des processus complexes tels que la mort cellulaire programmée et la sporulation.

Après la germination des spores, la croissance végétative donne naissance à un mycélium constitué d'un réseau ramifié d'hyphes syncytiaux, qui pénètrent le substrat par extension des extrémités hyphales et ramification subapicale. Ce réseau forme le mycélium végétatif. La phase de croissance reproductive débute ensuite, marquée par la formation d'hyphes aériens qui se différencient progressivement en chaînes de spores unigénomiques (Figure 6). Ce cycle

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

développemental, hautement structuré et régulé, confère à **Streptomyces coelicolor** le statut de modèle idéal pour l'étude du développement multicellulaire chez les procaryotes (Manteca et al., 2010 ; Rioseras et al., 2021).

Les recherches génétiques portant sur la régulation du développement chez *Streptomyces* se sont principalement appuyées sur l'analyse de mutants de **Streptomyces coelicolor** présentant des altérations à différents stades du cycle. Deux catégories de mutants ont été particulièrement étudiées :

- **Les mutants "chauves" (bald mutants)**, qui ne forment pas d'hyphes aériens. Ces mutants présentent des déficiences dans les gènes régulant la "voie du ciel", responsable de l'induction de l'expression de protéines formant une couche hydrophobe à la surface du mycélium. Parmi ces protéines, on retrouve notamment les chaplins (au nombre de huit), ainsi que les protéines Rodlin et RdlA.
- **Les mutants "blancs"**, qui ne parviennent pas à produire des spores grises matures au sommet du mycélium aérien. Les gènes dits "blancs" sont impliqués dans le processus de maturation et de pigmentation des spores (Flärdh & Buttner, 2003 ; Claessen et al., 2006).

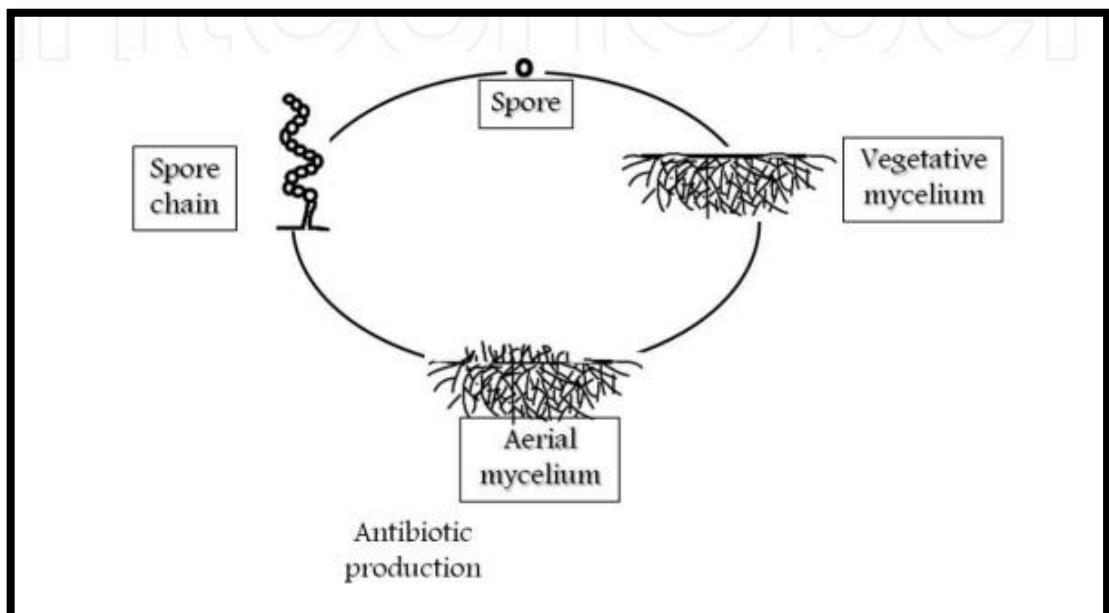


Figure 06: Cycle de vie de *Streptomyces Coelicolor* (Letizia Lo Grasse et al., 2016).

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

La différenciation morphologique chez les actinobactéries est étroitement couplée à la différenciation physiologique, notamment à la production de métabolites secondaires.

Chez *Streptomyces coelicolor*, plusieurs facteurs à activité pléiotrope ont été identifiés comme des régulateurs majeurs de ces deux processus. Toutefois, chez la majorité des autres actinobactéries, les mécanismes et les régulateurs impliqués dans la coordination de ces différenciations demeurent encore peu étudiés.

1.4 Les antibiotiques thermostables

Les antibiotiques thermostables sont des composés antimicrobiens capables de conserver leur activité biologique à des températures élevées, souvent supérieures à 50 °C. Cette propriété est particulièrement avantageuse pour les applications industrielles et pharmaceutiques nécessitant des procédés à haute température, où la dégradation thermique des substances actives pose un problème majeur (Singh *et al.*, 2019).

Les actinobactéries thermophiles, en raison de leur adaptation à des environnements extrêmes, produisent des métabolites secondaires présentant une stabilité thermique élevée. Ces métabolites incluent des molécules telles que les ansamycines, les abenquines ou encore certaines formes thermostables de streptomycines (El-Naggar *et al.*, 2020). Ces antibiotiques présentent souvent une activité contre des bactéries multirésistantes, ce qui en fait des candidats prometteurs dans la lutte contre l'antibiorésistance (Sanglier *et al.*, 2017).

Parmi ces antibiotiques, les chaxamycines (A–D), extraites d'une souche de *Streptomyces* isolée dans le désert d'Atacama, ont montré une activité remarquable contre *Staphylococcus aureus*, y compris les souches résistantes à la méthicilline (MRSA), avec des concentrations minimales inhibitrices (CMI) inférieures à 1,21 µg/mL (Fiedler *et al.*, 2008). Leur stabilité thermique ainsi que leur efficacité antimicrobienne renforcent leur potentiel thérapeutique.

L'intérêt pour ces composés thermostables ne se limite pas à leur efficacité. Leur structure chimique unique, souvent dérivée de mécanismes de biosynthèse spécifiques aux milieux extrêmes, permet également l'exploration de nouvelles familles d'antibiotiques (Bérdy, 2012). Ces propriétés font des actinobactéries thermophiles des sources précieuses dans le développement de traitements innovants.

1.5 Activité antimicrobienne des actinobactéries thermotolérantes contre agents pathogènes

Les actinobactéries thermotolérantes, telles que *Streptomyces tauricus*, *S. toxytricini*, *S. coeruleorubidis*, *S. lanatus* et des espèces du genre *Streptosporangium*, ont été isolées de la rhizosphère de diverses plantes désertiques au Koweït durant la saison chaude (Diabet Al-Gounaim, 1985). Ces actinobactéries présentent une activité antimicrobienne notable, jouant un rôle protecteur contre les agents phytopathogènes (Xue *et al.*, 2013).

Par ailleurs, des souches thermotolérantes isolées des montagnes de l'Himalaya, principalement du genre *Streptomyces* telles que *S. phaeoaviridis*, *S. griseoloalbus* et *S. viridogens* ont démontré une activité antagoniste contre plusieurs bactéries pathogènes et champignons. *S. phaeoaviridis* et *S. griseoloalbus* sont notamment actives contre des bactéries Gram-positives et Gram-négatives, incluant des souches résistantes comme *Staphylococcus aureus* résistantes à la méthicilline (MRSA) et à la vancomycine (VRSA).

De plus, *S. viridogens* et *S. rimous* inhibent la croissance de champignons phytopathogènes tels que *Fusarium solani*, *Rhizoctonia solani*, *Colletotrichum falcatum* et *Helminthosporium oryzae*. En raison de ces propriétés antifongiques et antibactériennes, ces souches de *Streptomyces* sont considérées comme de potentielles alternatives biologiques aux pesticides chimiques dans la lutte contre les maladies des plantes (Radhakrishnan *et al.*, 2007).

2 Criblage et évaluation de l'activité antibactérienne des actinobactéries

Les actinobactéries sont reconnues pour leur capacité à produire une grande variété de métabolites aux propriétés biologiques diverses, dont certains possèdent une activité antimicrobienne notable.

- **La sélection initiale**, ou *criblage*, constitue l'étape préliminaire essentielle dans tout programme de prospection microbienne. Elle repose sur l'emploi de techniques spécifiques et discriminantes visant à identifier les micro-organismes présentant un intérêt particulier au sein d'une population microbienne très diversifiée.
- **L'objectif de ce processus est double** : éliminer efficacement les souches sans intérêt et identifier les micro-organismes présentant un potentiel d'exploitation, notamment

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

ceux pouvant avoir un rôle bénéfique pour l'homme, par exemple au sein du microbiote (Balagurunathan *et al.*, 2020).

En pratique, le criblage s'effectue en deux phases principales :

- **Le criblage primaire**, réalisé généralement sur milieu solide (gélose), permet de repérer les micro-organismes capables de produire un composé bioactif. À ce stade, aucune information précise sur la concentration ou l'efficacité du composé n'est disponible, mais cette étape reste essentielle pour présélectionner des souches prometteuses (Balagurunathan *et al.*, 2020).
- **Le criblage secondaire** intervient ensuite sur les isolats sélectionnés. Ces derniers sont cultivés en fermentation, puis leurs extraits ou filtrats sont testés afin d'en évaluer plus précisément l'activité antimicrobienne. La méthode du puits en gélose est fréquemment utilisée pour comparer ces extraits avec des souches microbiennes de référence (Williston *et al.*, 1947 ; Pandey *et al.*, 2004).

Cette seconde étape permet non seulement de valider l'activité antimicrobienne détectée lors du criblage primaire, mais aussi de sélectionner les souches qui présentent un véritable potentiel pour des applications en biotechnologie (Sapkota *et al.*, 2020).

Tableau 03: Comparaison entre criblage primaire et criblage secondaire des actinobactéries

Critère	Criblage primaire	Criblage secondaire
Objectif	Identifier rapidement les souches potentiellement actives	Confirmer et évaluer l'efficacité des composés produits
Méthode	Observation sur plaques de gélose	Test des extraits ou filtrats après fermentation
Type de résultat	Détection qualitative (présence ou absence d'activité)	Évaluation quantitative et comparative de l'activité antimicrobienne
Niveau d'information	Limité : pas de données sur la concentration ni l'efficacité du composé	Détails sur la puissance, le spectre et la stabilité des composés bioactifs

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

Techniques courantes	Culture en gélose, observation des halos d'inhibition	Méthode des puits en gélose, comparaison avec des micro-organismes tests standardisés
But final	Pré-sélectionner les souches d'intérêt	Sélectionner les souches avec un réel potentiel biotechnologique
Références	(Balagurunathan <i>et al.</i> , 2020)	(Williston <i>et al.</i> , 1947 ; Pandey <i>et al.</i> , 2004 ; Sapkota <i>et al.</i> , 2020)

2.1 Méthodes par diffusion en milieu gélose :

Le choix d'une méthode de criblage appropriée est une étape cruciale pour la réussite de l'identification de l'activité antimicrobienne des micro-organismes ou de leurs extraits/produits. Parmi les approches les plus couramment utilisées, la méthode de diffusion en milieu gélosé s'impose comme une technique de référence, en raison de sa simplicité, de son efficacité et de sa capacité à évaluer l'activité antimicrobienne, que ce soit directement à partir des micro-organismes ou de leurs métabolites secondaires bioactifs (Balagurunathan *et al.*, 2020). Le principe repose sur la migration des molécules antimicrobiennes à travers la matrice solide d'agar. Lorsque les paramètres expérimentaux sont rigoureusement maîtrisés, la distance de diffusion observée est généralement proportionnelle à la concentration du composé testé. Ce phénomène constitue la base de l'essai de diffusion sur gélose, utilisé pour évaluer la sensibilité ou la résistance d'un micro-organisme vis-à-vis d'un agent antimicrobien. Deux variantes principales de cette technique sont couramment employées : la méthode par diffusion sur disque et celle par diffusion en puits (Balagurunathan *et al.*, 2020).

2.1.1 Méthode de diffusion sur disque (Kirby-Bauer)

Le test par diffusion sur disque a été initialement mis au point dans les années 1940 (Balouiri *et al.*, 2016). Cependant, au début des années 1950, il manquait une standardisation sur la concentration des agents sur les disques, la taille de l'inoculum ou encore les conditions d'incubation entre différents laboratoires. Ce n'est qu'au milieu des années 1960, grâce aux travaux réalisés à l'Université de Washington, que la méthode dite « Kirby-Bauer » fut développée et publiée par Bauer et ses collaborateurs en 1966.

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

Depuis, cette technique a été continuellement affinée, notamment par le Comité National des Normes de Laboratoire Clinique (aujourd’hui Clinical and Laboratory Standards Institute) (Tenover, 2009). Dans ce protocole standardisé, un milieu gélosé est inoculé avec un nombre de bactéries normalisé. Des disques de papier filtre, généralement de 6 mm de diamètre, imprégnés de l’agent antimicrobien testé, sont placés sur la surface du gel. Après incubation dans des conditions contrôlées, l’agent diffuse et, s’il est actif, inhibe la croissance bactérienne autour du disque, formant une zone d’inhibition dont le diamètre est mesuré (Balouiri *et al.*, 2016).

Les résultats obtenus sont qualitatifs : les bactéries sont classées en sensibles, intermédiaires ou résistantes selon la taille de cette zone (Schumacher *et al.*, 2018). La méthode par diffusion sur disque est simple, économique et largement utilisée à des fins qualitatives. Toutefois, plusieurs facteurs peuvent influencer la taille des zones d’inhibition, comme la densité de l’inoculum, la phase de croissance de 10 à 15 jours lors d’une bonne sporulation des bactéries ou encore l’épaisseur du milieu gélosé, ce qui peut affecter la fiabilité des résultats (Carballo *et al.*, 2012).

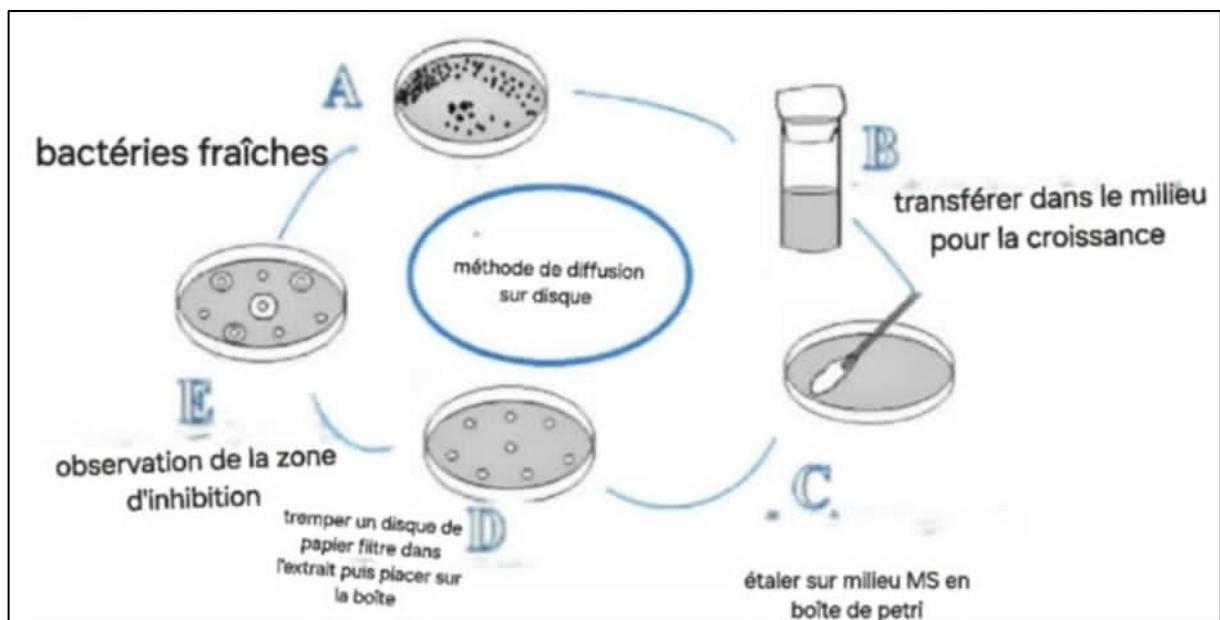


Figure 07: Méthode de diffusion sur disque (shende *et al*, 2023)

2.1.2 Méthode de diffusion des puits d'agar

La méthode de diffusion par puits sur gélose est largement utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne des extraits microbiens. Tout comme la technique de diffusion sur disque, elle commence par l'ensemencement homogène de la surface de la gélose avec une suspension bactérienne. Ensuite, un puits stérile d'environ 6 à 8 mm de diamètre est creusé dans la gélose à l'aide d'un emporte-pièce stérile. Un volume précis, généralement compris entre 20 et 100 µL, de l'extrait ou de la solution contenant l'agent antimicrobien, à la concentration désirée, est déposé dans chaque puits. Les plaques sont ensuite incubées dans des conditions adaptées à la croissance du micro-organisme cible. Pendant cette période, l'agent antimicrobien diffuse à travers le milieu gélosé, ce qui entraîne l'inhibition de la croissance bactérienne autour du puits (Balouiri *et al.*, 2016).

Contrairement à la méthode de diffusion sur disque qui utilise des disques de papier filtre imprégnés du composé antimicrobien, la technique par puits consiste à déposer directement dans la gélose des extraits bruts, des surnageants clarifiés ou des substances purifiées dissoutes dans un solvant approprié.

Dans les deux cas, l'agent antimicrobien se diffuse dans le milieu solide et forme une zone d'inhibition visible autour du disque ou du puits, permettant ainsi d'estimer l'efficacité antimicrobienne de l'échantillon testé (Balagurunathan *et al.*, 2020).

2.2 Autres méthodes de diffusion

2.2.1 Technique des cylindres d'agar

L'activité antibactérienne des isolats peut être analysée à l'aide de la méthode des cylindres d'agar, utilisant généralement le milieu Muller-Hinton. Certains micro-organismes possèdent une activité antagoniste, c'est-à-dire qu'ils produisent des métabolites secondaires capables d'inhiber la croissance d'autres microorganismes. Ces composés peuvent être extraits, caractérisés, puis exploités dans le développement de nouveaux antibiotiques. Cette capacité est particulièrement répandue chez les micro-organismes filamentueux tels que les actinobactéries et certains champignons, qui font souvent l'objet d'études pour leur potentiel antimicrobien.

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

La méthode des cylindres d'agar est simple et largement utilisée pour évaluer l'activité antimicrobienne des actinobactéries. Elle consiste à ensemencer les souches sur un milieu Williams, puis à les incuber à 28 °C pendant 10 jours. Après incubation, des cylindres d'agar stériles de 6 mm de diamètre sont prélevés à l'aide d'un emporte-pièce depuis la culture. Ces cylindres sont ensuite placés sur des boîtes de Petri contenant du milieu Muller-Hinton préalablement inoculé avec les microorganismes cibles. Pour favoriser la diffusion des substances actives tout en limitant temporairement la croissance des germes, les boîtes sont d'abord conservées à 4 °C pendant 4 heures, puis incubées à 37 °C pendant 24 heures. Enfin, les zones d'inhibition de croissance sont mesurées afin d'évaluer l'efficacité antimicrobienne.

Le choix du milieu Muller-Hinton s'explique par ses qualités nutritives optimales pour la croissance bactérienne et par sa transparence, facilitant l'observation des zones d'inhibition (Reghioua *et al.*, 2006).

2.2.2 Méthode des stries croisées (Rathrock et Gottlieb, 1981)

L'activité antibactérienne des isolats d'actinobactéries peut également être évaluée grâce à la méthode des stries croisées sur milieu Williams. Dans ce protocole, les actinobactéries sont déposées sous forme d'une strie unique à la surface du milieu, puis incubées à 28 °C pendant 10 jours. Par la suite, une culture fraîche des microorganismes cibles est ensemencée perpendiculairement à la strie d'actinobactérie. Les boîtes sont alors incubées à 37 °C (ou à la température optimale de croissance des germes cibles) pendant 24 à 48 heures. L'activité antibactérienne est appréciée par la présence d'une zone d'inhibition, qui correspond à la distance entre la bordure de croissance des microorganismes cibles et celle de l'actinobactérie. (Rathrock et Gottlieb, 1981)

2.2.3 Facteurs influençant la taille de la zone d'inhibition

La zone d'inhibition constitue un paramètre clé dans l'évaluation de l'activité antimicrobienne d'un composé ou d'un extrait. Toutefois, sa dimension peut être significativement affectée par divers facteurs expérimentaux, ce qui peut compromettre l'interprétation des résultats si ces paramètres ne sont pas rigoureusement contrôlés (Carballo *et al.*, 2012). Parmi les principaux éléments à prendre en compte figurent :

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

- **La densité de l'inoculum** : une concentration excessive connue dans le standard d'environ de $1,5 \times 10^8 \text{ cellul/ml}$ ou insuffisante de la souche testée peut fausser l'amplitude de la zone d'inhibition, soit en réduisant la diffusion de l'antimicrobien, soit en masquant une inhibition réelle.
- **Le moment d'application des disques** : l'application des disques ou des extraits sur une gélose fraîchement ensemencée est cruciale pour assurer une diffusion homogène du principe actif.
- **La composition du milieu de culture** : la nature du milieu influence non seulement la croissance du microorganisme cible, mais également la diffusion du composé testé.
- **La durée d'incubation** : une incubation trop courte ou trop prolongée peut respectivement sous-estimer ou surestimer l'effet antimicrobien.
- **La profondeur de la gélose** : une épaisseur excessive limite la diffusion radiale des molécules, tandis qu'une gélose trop mince peut provoquer une diffusion non contrôlée.
- **L'espacement entre les disques imprégnés** : un espacement insuffisant peut conduire à un chevauchement des zones d'inhibition, rendant l'interprétation difficile (Lega, 2010).

Ainsi, pour garantir la reproductibilité et la fiabilité des tests de diffusion en milieu solide, il est essentiel d'optimiser et de standardiser ces paramètres expérimentaux.

3 Approches générales pour augmenter la production des antibiotiques naturels

Les souches bactériennes naturelles produisent souvent des quantités très faibles d'antibiotiques (en $\mu\text{g/L}$), bien inférieures aux niveaux requis pour un procédé industriel rentable, qui se situent généralement autour du g/L . Diverses stratégies peuvent être mises en œuvre pour améliorer les rendements de production.

Parmi les approches principales, on retrouve :

- **La mutagenèse aléatoire** : utilisée pour sélectionner des mutants surproducteurs, notamment lorsque les outils génétiques spécifiques à l'organisme ne sont pas disponibles. Bien qu'efficace, cette méthode présente des inconvénients comme la durée nécessaire à l'obtention de mutations bénéfiques (Tenover, 2006).

Chapitre 2 : production d'antibiotiques par les actinobactéries

- **La manipulation génétique ciblée** : fondée sur des connaissances précises du métabolisme bactérien, elle permet d'optimiser plus efficacement les souches et leurs conditions de culture (Bentley *et al.*, 2002).
- **L'optimisation des conditions de fermentation** : ajustement des sources de carbone, azote, phosphate, du pH et de la température, ainsi que l'ajout de précurseurs spécifiques à la biosynthèse.
- **La modification du métabolisme primaire** : des mutations dans les voies de synthèse des acides aminés ou d'autres molécules précurseurs, voire dans le ribosome, peuvent améliorer indirectement la production de métabolites secondaires.
- **La modification du métabolisme secondaire :**
 - Surexpression des gènes biosynthétiques codant les précurseurs de l'antibiotique.
 - Surexpression des régulateurs positifs spécifiques de voie.
 - Inactivation des régulateurs négatifs spécifiques de voie (Manteca *et al.*, 2010 ; Rioseras *et al.*, 2021).
- **L'augmentation des niveaux d'auto-résistance** : renforcer les systèmes de résistance dans l'organisme producteur permet d'augmenter la production sans effet autolytique.
- **La manipulation des régulateurs pléiotropes** : ces régulateurs contrôlent simultanément des aspects du métabolisme primaire et secondaire et peuvent significativement améliorer les rendements.
- **L'utilisation de γ -butyrolactones** : ces molécules, analogues structuraux aux homosérine lactones, sont capables de stimuler la production de métabolites secondaires chez certaines espèces de *Streptomyces* (Radhakrishnan *et al.*, 2007).

CHAPITRE 3

« APPLICATIONS ET PERSPECTIVES BIOTECHNOLOGIQUE »

1. Intérêt de la bioprospection dans des environnements extrêmes

La bioprospection dans des milieux extrêmes, tels que les sources chaudes, les déserts ou les environnements hydrothermaux, représente une stratégie prometteuse pour la découverte de nouveaux micro-organismes producteurs de métabolites bioactifs. Les actinobactéries thermophiles, en particulier, ont démontré un potentiel remarquable en tant que source de composés antimicrobiens, antifongiques et anticancéreux (Sayed *et al.*, 2020). Ces écosystèmes extrêmes favorisent l'émergence d'adaptations physiologiques uniques, qui peuvent se traduire par la biosynthèse de molécules originales, souvent absentes des microflores mésophiles plus étudiées (Abdelmohsen *et al.*, 2015). La rareté relative de ces habitats, combinée à la faible redondance génétique de leurs communautés microbiennes, augmente les chances d'y découvrir des composés innovants à fort potentiel biotechnologique (Rashid *et al.*, 2017).

2. Importance de la thermostabilité pour l'industrie pharmaceutique

La thermostabilité des antibiotiques représente un atout majeur pour leur application industrielle, notamment en pharmacie et en biotechnologie. Les composés thermostables peuvent résister à des températures élevées lors des procédés de fabrication, de purification, de formulation et de conservation, ce qui en fait des candidats de choix pour le développement de médicaments plus robustes et efficaces (Nogi *et al.*, 2004). De plus, les enzymes thermostables issues de micro-organismes thermophiles sont également très recherchées comme outils dans la production industrielle de principes actifs ou comme catalyseurs dans des réactions chimiques complexes (Narihiro *et al.*, 2020). Ainsi, la thermostabilité constitue un critère clé dans la sélection de nouvelles molécules d'origine microbienne à usage thérapeutique.

3. Défis liés à la culture et à l'exploitation des actinobactéries thermophiles

Malgré leur potentiel indéniable, les actinobactéries thermophiles posent encore plusieurs défis en matière de culture et d'exploitation à grande échelle. Leur isolement nécessite des conditions de température, de pH et de nutrition spécifiques, qui ne sont pas toujours compatibles avec les milieux de culture standards (Sangal *et al.*, 2018). De plus, la faible vitesse de croissance de certaines souches, combinée à la complexité de leurs profils métaboliques, complique leur production en conditions contrôlées. L'ingénierie métabolique et les outils de

génomique fonctionnelle sont aujourd’hui de plus en plus mobilisés pour surmonter ces obstacles, mais des efforts supplémentaires restent nécessaires pour optimiser leur rendement en métabolites d’intérêt (Baltz, 2017). Le développement de nouvelles stratégies de fermentation et l’amélioration des milieux de culture adaptés aux extrémophiles constituent des axes de recherche prioritaires pour valoriser pleinement ces micro-organismes.

Conclusion

Conclusion

Ce travail a mis en lumière le potentiel considérable des actinobactéries thermophiles dans la production de composés bioactifs, en particulier d'antibiotiques thermostables. L'exploration de ces micro-organismes extrémophiles, souvent issus d'environnements géothermiques tels que les sources chaudes, a permis de mieux comprendre leur diversité, leurs mécanismes de biosynthèse et leur intérêt biotechnologique. Le criblage de leur activité antimicrobienne, via différentes méthodes de diffusion en milieu gélosé, a démontré l'efficacité de certaines souches contre divers agents pathogènes, soulignant leur pertinence dans un contexte de résistance bactérienne croissante.

Les antibiotiques thermostables produits par ces actinobactéries présentent des avantages notables en termes de stabilité, de conservation et d'efficacité à haute température, ce qui constitue un atout majeur pour l'industrie pharmaceutique, notamment dans le développement de formulations robustes et durables. Leur capacité à conserver leur activité dans des conditions extrêmes leur confère un potentiel thérapeutique unique, particulièrement face à l'émergence de souches multirésistantes.

À l'avenir, les perspectives de recherche devront s'orienter vers l'optimisation des méthodes d'isolement, de culture et de production à grande échelle de ces micro-organismes. L'intégration des approches génomiques, métabolomiques et de biologie synthétique ouvrira la voie à la découverte de nouveaux composés antimicrobiens et à l'amélioration de leur rendement. Par ailleurs, la valorisation industrielle de ces antibiotiques thermostables nécessitera des partenariats multidisciplinaires et un soutien accru à la recherche translationnelle.

Les actinobactéries thermophiles représentent une ressource précieuse dans la lutte contre la résistance aux antibiotiques, et leur exploitation raisonnée constitue un enjeu stratégique pour la santé publique et l'innovation pharmaceutique.

Références

Références

- [1] Abdelkader, M. S. A. et al. Asenjonamides A–C, antibacterial metabolites isolated from *Streptomyces asenjonii* strain KNN 42.f from an extreme-hyper arid Atacama Desert soil. *J. Antibiot. (Tokyo)* 71, 425–431 (2018).
- [2] Abdelmohsen, U. R., Bayer, K., Hentschel, U. (2015). Diversity, abundance and natural products of marine sponge-associated actinomycetes. *Natural Product Reports*, 32(9), 116–135. <https://doi.org/10.1039/C4NP00104B>
- [3] Al-Dhabi NA, Esmail GA, Duraipandiyan V, Valan Arasu M, Salem-Bekhit MM. Isolation, identification and screening of antimicrobial thermophilic *Streptomyces* sp. Al-Dhabi-1 isolated from Tharban hot spring, Saudi Arabia. *Extremophiles* 2016;20:79–90. [Crossref]
- [4] Al-Dhabi, N.A., Esmail, G.A., Duraipandiyan, V. et al. Isolation, identification and screening of antimicrobial thermophilic *Streptomyces* sp. Al-Dhabi-1 isolated from Tharban hot spring, Saudi Arabia. *Extremophiles* 20, 79–90 (2016). <https://doi.org/10.1007/s00792-015-0799-1>
- [5] Al-Momani, W., Albiss, B.A., & Jawarneh, S. (2021). Cultivable Actinobacteria from Ma'in Hot Springs in Jordan: Diversity and Antibacterial Activities. *Environmental Nanotechnology, Monitoring & Management*, 16, 100492.
- [6] Al-shaibani, M.M.; Mohamed, R.M.S.R.; Sidik, N.M.; Enshasy, H.A.E.; Al-Gheethi, A.; Noman, E.; Al-Mekhlafi, N.A.; Zin, N.M. Biodiversity of Secondary Metabolites Compounds Isolated from Phylum Actinobacteria and Its Therapeutic Applications. *Molecules* 2021, 26, 4504. <https://doi.org/10.3390/molecules26154504>
- [7] Arthur M, Reynolds PE, Depardieu F, Evers S, Dutka-Malen S, Quintiliani R Jr, Cour-valin P. (1996) Mechanisms of glycopeptide resistance in enterococci. *J Infect.* 32(1): 11-6.
- [8] Balagurunathan R., Radhakrishnan M., Shanmugasundaram T., Gopikrishnan V and Jerrine J (2020). Protocols in actinobacterial research. Springer Protocols Handbooks New York , U.S.A . <https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0728-2>
- [9] Balouiri M., Sadiki M., Ibsouda S.K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: a review. *Journal of pharmaceutical analysis.* 6.71-79. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- [10] Baltz, R. H. (2017). Gifted microbes for genome mining and natural product discovery. *The Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 44(4-5), 573–588. <https://doi.org/10.1007/s10295-016-1864-3>

Références

- [11] Barabote, R. D., Xie, G., Leu, D. H., Normand, P., Necsulea, A., Daubin, V., et al. (2009). Complete genome of the cellulolytic thermophile *Acidothermus cellulolyticus* 11B provides insights into its ecophysiological and evolutionary adaptations. *Genome Res.* 19, 1033–1043. doi: 10.1101/gr.084848.108
- [12] Bell, J. M., Colby, J., and Williams, E. (1988). CO oxidoreductase from *Streptomyces* strain G26 is a molybdenum hydroxylase. *Biochem. J.* 250, 605–612. doi: 10.1042/bj2500605
- [13] Bentley SD, Chater KF, Cerdeño-Tárraga AM, Challis GL, Thomson NR, James KD, Harris DE, Quail MA, Kieser H, Harper D, Bateman A, Brown S, Chandra G, Chen CW, Collins M, Cronin A, Fraser A, Goble A, Hidalgo J, Hornsby T, Howarth S, Huang CH, Kieser T, Larke L, Murphy L, Oliver K, O'Neil S, Rabbinowitsch E, Rajan-dream MA, Rutherford K, Rutter S, Seeger K, Saunders D, Sharp S, Squares R, Squares S, Taylor K, Warren T, Wietzorek A, Woodward J, Barrell BG, Parkhill J, Hopwood DA. (2002) Complete genome sequence of the model actinomycete *Streptomyces coelicolor* A3(2). *Nature.* 417(6885):141-7.
- [14] Bérdy, J. (2012). Thoughts and facts about antibiotics: Where we are now and where we are heading. *The Journal of Antibiotics*, 65(8), 385–395. <https://doi.org/10.1038/ja.2012.27>
- [15] Boer, L. D., Dijkhuizen, L., Grobben, G., Goodfellow, M., Stackebrandt, E., Parlett, J. H., et al. (1990). *Amycolatopsis methanolica* sp. nov. a facultatively methylotrophic actinomycete. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 40, 194–204. doi: 10.1099/00207713-40-2-194
- [16] Boondaeng, A., Ishida, Y., Tamura, T., Tokuyama, S., and Kitpreechavanich, V. (2009). *Microbispora siamensis* sp. nov., a thermotolerant actinomycete isolated from soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 59, 3136–3139. doi: 10.1099/ijm.0.009613-0
- [17] Boubetra, D., Sabaou, N., Zitouni, A., Bijani, C., Lebrihi, A., & Mathieu, F. (2013). Taxonomy and chemical characterization of new antibiotics produced by *Saccharothrix* SA198 isolated from a Saharan soil. *Microbiological Research*, 168(4), 223–230.
- [18] Boubetra, D., Zitouni, A., Bouras, N., Mathieu, F., Lebrihi, A., Schumann, P., Sabaou, N. (2013). *Saccharothrix saharensis* sp. nov., an actinomycete isolated from Algerian Saharan soil. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 63(PART10), 3744–3749.
- [19] Carballo G.L., Gómez-Estaca J.G., Catalá R., Muñoz P.H and GavaraR.(2012). Active antimicrobial food and beverage packaging. In Yam L.L and Lee D.S(eds). *Emerging food*

Références

- packaging technologies. Principales and practice. (27-54). Elsevier, Cambridge, UK(Woodhead Publishing
- [20] Carrillo, L., Benítez Ahrendts, M. R., and Maldonado, M. J. (2009). Alkalithermophilic actinomycetes in a subtropical area of Jujuy, Argentina. *Rev. Argent. Microbiol.* 41, 112–116.
- [21] Carro, L., Castro, J. F., Razmilic, V., Nouioui, I., Pan, C., Igual, J. M., et al. (2019a). Uncovering the potential of novel micromonosporae isolated from an extreme hyper-arid Atacama Desert soil. *Sci. Rep.* 9:4678. doi: 10.1038/s41598-019-38789-z
- [22] Chen, M., Xu, P., Zeng, G., Yang, C., Huang, D., and Zhang, J. (2015). Bioremediation of soils contaminated with polycyclic aromatic hydrocarbons, petroleum, pesticides, chlorophenols and heavy metals by composting: applications, microbes and future research needs. *Biotechnol. Adv.* 33, 745–755. doi: 10.1016/j.biotechadv.2015.05.003
- [23] Chertkov, O., Sikorski, J., Nolan, M., Lapidus, A., Lucas, S., Rio, T. G. D., et al. (2011). Complete genome sequence of *Thermomonospora curvata* type strain (B9T). *Stand. Genomic Sci.* 4, 13–22. doi: 10.4056/sigs.1453580
- [24] Claessen D, de Jong W, Dijkhuizen L, Wosten HA. (2006) Regulation of Streptomyces development, reach for the sky! *Trends Microbiol.* 14:313-319.
- [25] Clark, D. A., and Norris, P. R. (1996). Acidimicrobium ferrooxidans gen. nov., sp. nov.: mixed culture ferrous iron oxidation with *Sulfobacillus* species. *Microbiology* 141, 785–790. doi: 10.1099/00221287-142-4-785
- [26] Control. Jun;34(5 Suppl 1):S3-10;discussion S64-73.
- [27] Des Marais, D.J.; Walter, M.R. Terrestrial hot spring systems: Introduction. *Astrobiology* 2019, 19, 1419–1432. [CrossRef] [PubMed]
- [28] Dewendar, A., Mourad, F. E., and Sheha, H. (1979). *Thermomonospora* sp. T \diamond SA-125 and its production of a growth promoting antibiotic. *Folia Microbiol. (Praha)* 24, 396–402. doi: 10.1007/BF02927122
- [29] Diab, A., and Al-Gounaim, M. Y. (1985). Thermotolerant actinomycetes in soil and rhizosphere of plant communities in the desert of Kuwait. *J. Univ. Kuwait (Sci.)* 12, 69–76.
- [30] Dixon RA, Chopra I. (1986) Leakage of periplasmic proteins from *Escherichia coli* mediated by polymyxin B nonapeptide. *Antimicrob Agents Chemother.* 29(5): 781-788.

Références

- [31] Duan, Y. Y., Ming, H., Dong, L., Yin, Y. R., Zhang, Y., Zhou, E. M., et al. (2014). *Streptomyces calidiresistens* sp. nov., isolated from a hot spring sediment. *Antonie Van Leeuwenhoek* 106, 189–196. doi: 10.1007/s10482-014-0180-x
- [32] Egas, C., Barroso, C., Froufe, H. J. C., Pacheco, J., Albuquerque, L., and da Costa, M. S. (2014). Complete genome sequence of the radiation-resistant bacterium *Rubrobacter radiotolerans* RSPPS-4. *Stand. Genomic Sci.* 9, 1062–1075. doi: 10.4056/sigs.5661021
- [33] Eisenhart, A. E., and Disso, N. M. (2012). “Thermostability determination of antibiotics at high temperatures by liquid chromatography-mass spectrometry, in Proceedings of the National Conference On Undergraduate Research (NCUR) 2012 (Ogden, UT: Weber State University), 351–356
- [34] El-Naggar, N. E. A., El-Shweihy, N. M., & Ghattas, M. A. (2020). Antibacterial activity and thermostability of secondary metabolites produced by thermophilic actinobacteria isolated from hot springs. *Microbial Pathogenesis*, 147, 104267. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2020.104267>
- [35] Fermentation and development of *Streptomyces coelicolor* in lab-scale bioreactors: Programmed cell death, differentiation, and lysis are closely linked to undecylprodigiosin and actinorhodin production. *Bioresour Technol.* Jan;151:191-8.
- [36] Fiedler, H. P., Bruntner, C., Bull, A. T., Ward, A. C., Goodfellow, M., Potterat, O., ... & Zinnecker, H. (2008). Marine actinomycetes as a source of novel secondary metabolites. *Anton van Leeuwenhoek*, 94(1), 63–70. <https://doi.org/10.1007/s10482-008-9233-6>
- [37] Fink, J. N., Resnick, A. J., and Salvaggio, J. (1971). Presence of thermophilic actinomycetes in residential heating systems. *Appl. Microbiol.* 22, 730–731
- [38] Flärdh K, Buttner MJ. (2009) Streptomyces morphogenetics: Dissecting differentiation in a filamentous bacterium. *Nat Rev Microbiol.* 7(1):36-49.
- [39] Fudou, R., Jojima, Y., Seto, A., Yamada, K., Kimura, E., Nakamatsu, T., et al. (2002). *Corynebacterium efficiens* sp. nov., a glutamic acid-producing species from soil and vegetables. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52, 1127–1131. doi: 10.1099/00207713-52-4-1127
- [40] Gadkari, D., Schricker, K., Acker, G., Kroppenstedt, R. M., and Meyer, O. (1990). *Streptomyces thermoautotrophicus* sp. nov., a thermophilic CO- and H₂-oxidizing obligate chemolithoautotroph. *Appl. Environ. Microbiol.* 56, 3727–3734.
- [41] Gholami, M.; Etemadifar, Z.; Bouzari, M. Isolation a new strain of *Kocuria rosea* capable of tolerating extreme conditions. *J. Environ. Radioact.* 2015, 144, 113–119. [CrossRef] [PubMed]

Références

- [42] Goodfellow, M., Busarakam, K., Idris, H., Labeda, D. P., Nouiouï, I., Brown, R., et al. (2017). *Streptomyces asenjonii* sp. nov., isolated from hyper-arid Atacama Desert soils and emended description of *Streptomyces viridosporus* Pridham et al. 1958. Antonie van Leeuwenhoek. 110, 1133–1148. doi: 10.1007/s10482- 017-0886-7
- [43] Goodfellow, M., Maldonado, L. A., and Quintana, E. T. (2005). Reclassification of *Nonomuraea flexuosa* (Meyer 1989) Zhang et al. 1998 as *Thermopolyspora flexuosa* gen. nov., comb. nov., nom. rev. Int. J. Syst. Evol. Microbiol. 55,1979–1983. doi: 10.1099/ijss.0.63559-0
- [44] Hedlund, B.P.; Cole, J.K.; Williams, A.J.; Hou, W.; Zhou, E.; Li, W.; Dong, H. A review of the microbiology of the Rehai geothermal field in Tengchong, Yunnan Province, China. Geosci. Front. 2012, 3, 273–288. [CrossRef]
- [45] Henssen, A. (1957). Beitrag zur morphologie und systematik der thermophilen actinomyceten. Arch. Mikrobiol. 26, 373–414. doi: 10.1007/BF004 07588
- [46] Henssen, A. (1957). Beitrag zur morphologie und systematik der thermophilen actinomyceten. Arch. Mikrobiol. 26, 373–414. doi: 10.1007/BF004 07588
- [47] Hu, Y., Phelan, V., Ntai, I., Farnet, C. M., Zazopoulos, E., and Bachmann, B. O. (2007). Benzodiazepine biosynthesis in *Streptomyces refuineus*. Chem. Biol. 14, 691–701. doi: 10.1016/j.chembiol.2007.05.009
- [48] Huang, H., Yao, Y., He, Z., Yang, T., Ma, J., Tian, X., et al. (2011). Antimalarial β-carboline and indolactam alkaloids from *Marinactinospora thermotolerans*, a deep sea isolate. J. Nat. Prod. 74, 2122–2127. doi: 10.1021/np200399t
- [49] Ibeyaima A, Rana J, Dwivedi A, Gupta S, Sharma SK, Saini N, Sarethy IP. Characterization of *Yuhushiella* sp. TD-032 from the Thar Desert and its antimicrobial activity. J Adv Pharm Technol Res. 2016 Apr-Jun;7(2):32-6. doi: 10.4103/2231-4040.177201. PMID: 27144149; PMCID: PMC4850765.
- [50] Itoh, T., Yamanoi, K., Kudo, T., Ohkuma, M., and Takashina, T. (2011). *Aciditerrimonas ferrireducens* gen. nov., sp. nov., an iron-reducing Thermoacidophilic actinobacterium isolated from a solfataric field. Int. J Syst. Evol. Microbiol. 61, 1281–1285. doi: 10.1099/ijss.0.023044-0
- [51] Ivanova, V., Kolarova, M., Aleksieva, K., Gräfe, U., Dahse, H. M., and Laatsch, H. (2007). Microbiaeratin, a new natural indole alkaloid from a *Microbispora aerata* strain,

Références

- isolated from Livingston Island, Antarctica. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 37, 161–168. doi: 10.1080/10826060701199122
- [52] Ivanova, V., Laatsch, H., Kolarova, M., and Aleksieva, K. (2013). Structure elucidation of a new natural diketopiperazine from a *Microbispora aerata* strain isolated from Livingston Island, Antarctica. *Nat. Prod. Lett.* 27, 164–170. doi: 10.1080/14786419.2012.665911
- [53] Jani, S. A., Chudasama, C. J., Patel, D. B., Bhatt, P. S., and Patel, H. N. (2012). Optimization of extracellular protease production from alkali thermo tolerant actinomycetes: *Saccharomonospora viridis* SJ-21. *Bull. Environ. Pharmacol. Life Sci.* 1, 84–92
- [54] Jiao, J. Y., Carro, L., Liu, L., Gao, X. Y., Zhang, X. T., Hozzein, W. N., et al. (2017). Complete genome sequence of *Jiangella gansuensis* strain YIM 002T (DSM 44835T), the type species of the genus *Jiangella* and source of new antibiotic compounds. *Stand. Genomic. Sci.* 12:21. doi: 10.1186/s40793-017-0226-6
- [55] Jiao, JY., Carro, L., Liu, L. et al. Complete genome sequence of *Jiangella gansuensis* strain YIM 002T (DSM 44835T), the type species of the genus *Jiangella* and source of new antibiotic compounds. *Stand in Genomic Sci* 12, 21 (2017). <https://doi.org/10.1186/s40793-017-0226-6>
- [56] Jin, X., Xu, L. H., Mao, P. H., Hseu, T. H., and Jiang, C. L. (1998). Description of *Saccharomonospora xinjiangensis* sp. nov. based on chemical and molecular classification. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 48, 1095–1099. doi: 10.1099/00207713-48-4-1095
- [57] Köberl, M., White, R. A. III, Erschen, S., El-Arabi, T. F., Jansson, J. K., and Berg, G. (2015). Draft genome sequence of *Streptomyces* sp. strain Wb2n-11, a desert isolate with broad-spectrum antagonism against soilborne phytopathogens. *Genome Announc.* 3:4. doi: 10.1128/genomeA.00860-15
- [58] Krasilnikov, N. A., and Agre, N. S. (1964). On two new species of *Thermopolyspora*. *Hindustan Antibiot. Bull.* 6, 97–107
- [59] Kristjansson, J.K. *Thermophilic Bacteria*; CRC Press: Boca Raton, FL, USA, 1991.
- [60] Kumar, P. S., Duraipandian, V., & Ignacimuthu, S. (2010). Antimicrobial activity of some actinomycetes from Western Ghats of Tamil Nadu, India. *Journal de Mycologie Médicale*, 20(3), 215–220.
- [61] Kurapova, I., Zenova, G. M., Sudnitsyn, I. I., Kizilova, A. K., Manucharova, N. A., Norovsuren, Z. H., et al. (2012). Thermotolerant and thermophilic actinomycetes from soils

Références

- of Mongolia Desert Steppe Zone. Microbiology 81, 98–108. doi: 10.1134/s0026261712010092
- [62] Kurapova, I., Zenova, G. M., Sudnitsyn, I. I., Kizilova, A. K., Manucharova, N. A., Norovsuren, Z. H., et al. (2012). Thermotolerant and thermophilic actinomycetes from soils of Mongolia Desert Steppe Zone. Microbiology 81, 98–108. doi: 10.1134/s0026261712010092
- [63] Lamari L, Zitouni A, Boudjella H, Badji B, Sabaou N, Lebrihi A, et al. 2002. New dithioliopyrrolone antibiotics from *Saccharothrix* sp. SA 233 - I. Taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. *J. Antibiot.* 55: 696-701
- [64] Lamari, L., Zitouni, A., Boudjella, H., Badji, B., Sabaou, N., Lebrihi, A., et al. (2002). New dithioliopyrrolone antibiotics from *Saccharothrix* sp. SA 233. I. taxonomy, fermentation, isolation and biological activities. *J. Antibiot.* 55, 696–701. doi: 10.7164/antibiotics.55.696
- [65] Lega I. (2019). Evaluation des propriétés antibactériennes, in vitro, d'extraits de feuilles d'argemone mexicana (Papaveraceae). Doctorat en pharmacie. Université de Ouagadougou- Burkina faso
- [66] Lo Grasso, L., Chillura-Martino, D., & Alduina, R. (2016). Production of Antibacterial Compounds from Actinomycetes. InTech. doi: 10.5772/61525
- [67] Liu, L.; Salam, N.; Jiao, J.-Y.; Jiang, H.-C.; Zhou, E.-M.; Yin, Y.-R.; Ming, H.; Li, W.-J. Diversity of culturable thermophilic actinobacteria in hot springs in Tengchong, China and studies of their biosynthetic gene profiles. *Microb. Ecol.* 2016, 72, 150–162. [CrossRef]
- [68] Logan, R.F. Causes, climates, and distribution of deserts. In *Desert Biology: Special Topics on the Physical and Biological Aspects of Arid Regions*; Academic Press: New York, NY, USA, 1968; Volume 1, pp. 21–50
- [69] Lu, Z., Liu, Z., Wang, L., Zhang, Y., Qi, W., and Goodfellow, M. (2001). *Saccharopolyspora flava* sp. nov. and *Saccharopolyspora thermophila* sp. nov., novel actinomycetes from soil. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 51, 319–325. doi: 10.1099/00207713-51-2-319
- [70] Makhalanyane, T.P.; Valverde, A.; Gunnigle, E.; Frossard, A.; Ramond, J.-B.; Cowan, D.A. Microbial ecology of hot desert edaphic systems. *FEMS Microbiol. Rev.* 2015, 39, 203–221. [CrossRef] [PubMed]
- [71] Manteca A, Jung HR, Schwämmle V, Jensen ON, Sanchez J. (2010) Quantitative proteome analysis of *Streptomyces coelicolor* Non sporulating liquid cultures demon- strates a

Références

- complex differentiation process comparable to that occurring in sporulating solid cultures. *J Proteome Res.* 9(9):4801-11.
- [72] Masand, M. et al. Biosynthetic potential of bioactive streptomycetes isolated from arid region of the Thar Desert, Rajasthan (India). *Front. Microbiol.* 9, 687 (2018).
- [73] Maxwell A. (1999) DNA gyrase as a drug target. *Biochem Soc Trans.* 27(2):48-53.
- [74] McCarthy, A. J., and Cross, T. (1984). A taxonomic study of Thermomonospora and other monosporic actinomycetes. *J. Gen. Microbiol.* 130, 5–25. doi:10.1099/00221287-130-1-5
- [75] Meissa Medjemadj, Juan-José Escuder-Rodríguez , Allaoueddine Boudemagh and María-Isabel González-Siso.(2020). Actinobacteria isolated from Algerian hot spring waters: A potential source of important enzymes. *Eco. Env. & Cons.* 26 (3) pp. (1145-1157).
- [76] Menéndez D, Rojas E, Herrera LA, López MC, Sordo M, Elizondo G, Ostrosky-Wegman P. (2001) DNA breakage due to metronidazole treatment. *Mutat Res.* 478(1-2): 153-8.
- [77] Merrouche, R. et al. A new dithioliopyrrolone antibiotic triggered by a long fermentation of *Saccharothrix algeriensis*NRRL B-24137 in sorbic acid-amended medium. *Lett. Appl. Microbiol.* 69, 294–301 (2019).
- [78] Mohammadipanah, F. & Wink, J. Actinobacteria from arid and desert habitats: diversity and biological activity. *Front. Microbiol.* 6,1541 (2015).
- [79] Nachtigall, J. et al. Atacamycins A–C, 22-membered antitumor macrolactones produced by *Streptomyces* sp. C38. *J. Antibiot. (Tokyo)* 64, 775–780 (2011).
- [80] Narihiro, T., Sekiguchi, Y. (2020). Microbial communities in thermophilic anaerobic digesters for agricultural waste treatment. *Microbes and Environments*, 35(1), ME19068. <https://doi.org/10.1264/jsme2.ME19068>
- [81] Nithya, K.; Muthukumar, C.; Biswas, B.; Alharbi, N.S.; Kadaikunnan, S.; Khaled, J.M.; Dhanasekaran, D. Desert Actinobacteria as a source of bioactive compounds production with a special emphases on Pyridine-2, 5-diacetamide a new pyridine alkaloid produced by *Streptomyces* sp. DA3-7. *Microbiol. Res.* 2018, 207, 116–133. [CrossRef]
- [82] Nogi, Y., Masui, N., Kato, C. (2004). Taxonomic study of thermophilic and hyperthermophilic archaea isolated from deep-sea hydrothermal vent environments. *Extremophiles*, 8(5), 367–374. <https://doi.org/10.1007/s00792-004-0399-2>
- [83] Nonomura, H., and Ohara, Y. (1971). Distribution of actinomycetes in soil. X. New genus and species of monosporic actinomycetes in soil. *J. Ferment. Technol.* 49, 895–903

Références

- [84] Normand, P., Orso, S., Cournoyer, B., Jeannin, P., Chapelon, C., Dawson, J., et al. (1996). Molecular phylogeny of the genus Frankia and related genera and emendation of the family Frankiaceae. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 46, 1–9. doi:10.1099/00207713-46-1-1
- [85] Perry JA, Westman EL, Wright GD. (2014) The antibiotic resistome: What's new? *Curr Opin Microbiol.* 21:45-50.
- [86] Pritchard, D. (2005). Sourcing a chemical succession for cyclosporin from parasites and human pathogens. *Drug Discov. Today.* 10, 688–691. doi: 10.1016/S1359- 6446(05)03395-7
- [87] Quinn, G. A., & Dyson, P. J. (2024). Going to extremes: progress in exploring new environments for novel antibiotics. *npj Antimicrobials and Resistance*, 2(1), 8..
- [88] Radhakrishnan, M., Balaji, S., and Balagurunathan, R. (2007). Thermotolerant actinomycetes from Himalayan Mountain- antagonistic potential, characterization and identification of selected strains. *Malaysian Appl. Biol.* 36, 59–65.
- [89] Raja, A., and Prabakarana, P. (2011). Actinomycetes and drug-an overview. *Am. J. Drug Discov. Develop.* 1, 75–84. doi: 10.3923/ajdd.2011.75.84
- [90] Ramirez MS, Nikolaidis N, Tolmasky ME. (2003) Rise and dissemination of amino-glycoside resistance: The aac(6')-Ib paradigm. *Front Microbiol.* 4:121.
- [91] Ramirez-Rodriguez, L., Stepanian-Martinez, B., Morales-Gonzalez, M., and Diaz, L. (2018). Optimization of the cytotoxic activity of three Streptomyces strains isolated from guaviare river sediments (Colombia, South America). *Biomed. Res. Int.* 2018:2839356. doi: 10.1155/2018/2839356
- [92] Rashid, M. I., Mujawar, L. H., Shahzad, T., Almeelbi, T., Ismail, I. M. I., Oves, M. (2017). Bacteria and fungi can contribute to nutrients bioavailability and aggregate formation in degraded soils. *Microbiological Research*, 206, 59–68. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2017.08.001>
- [93] Rateb, M. E., Ebel, R. & Jaspars, M. Natural product diversity of actinobacteria in the Atacama Desert. *Antonie Van Leeuwenhoek* 111, 1467–1477 (2018).
- [94] Rateb, M.E.; Houssen, W.E.; Arnold, M.; Abdelrahman, M.H.; Deng, H.; Harrison, W.T.; Okoro, C.K.; Asenjo, J.A.; Andrews, B.A.; Ferguson, G. Chaxamycins A–D, bioactive ansamycins from a hyper-arid desert *Streptomyces* sp. *J. Nat. Prod.* 2011, 74, 1491–1499. [CrossRef] [PubMed]
- [95] Rateb, M. E., & Ebel, R. (2011). Secondary metabolites of fungi from marine habitats. *Natural Product Reports*, 28(2), 290–344.

Références

- [96] Rioseras B, López-García MT, Yagüe P, Sánchez J, Manteca A. (2014) Mycelium dif-
- [97] S. Reghioua, F. Boughachiche, H. Zerizer, L. Oulmi, M. Kitouni, A. Boudemagh, A. Boulahrouf, Activité antibactérienne d'actinomycètes rares isolés d'échantillons de sol aride du Sud-est Algérien, *Antibiotiques*, Volume 8, Issue 3, 2006, Pages 147-152, ISSN 1294-5501, [https://doi.org/10.1016/S1294-5501\(06\)70814-7](https://doi.org/10.1016/S1294-5501(06)70814-7). (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1294550106708147>)
- [98] Saito, S., Kato, W., Ikeda, H., Katsuyama, Y., Ohnishi, Y., & Imoto, M. (2020). Discovery of “heat shock metabolites” produced by thermotolerant actinomycetes in high-temperature culture. *The Journal of antibiotics*, 73(4), 203-210.
- [99] Sangal, V., Goodfellow, M., Jones, A. L., Schwalbe, E. C., Blom, J., Hoskisson, P. A. (2018). Revisiting the genus Actinobacteria: A phylogenomic approach towards new taxonomic boundaries. *PLOS ONE*, 13(10), e0204033. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204033>
- [100] Sanglier, J. J., Haag, H., Huck, T. A., & Fehr, T. (2017). Novel bioactive compounds from actinomycetes: A short review (1992–1994). *Research in Microbiology*, 147(1), 41–48. [https://doi.org/10.1016/0923-2508\(96\)80266-1](https://doi.org/10.1016/0923-2508(96)80266-1)
- [101] Sapkota A., Thapa A., Budhathoki A., Sainju M., Shrestha P and Arya S. (2020).Isolation, characterization, and screening of antimicrobial-producing actinomycetes from soil samples. *International journal of microbiology* .1-7.<https://doi.org/10.1155/2020/2716584>
- [102] Sari, D. C. A. F., Ningsih, F., Yabe, S., Yokota, A., Oetari, A., & Sjamsuridzal, W. (2021). Antibacterial activity of a thermophilic actinobacterium *Streptomyces cellulosae* SL2-2-R-9 on different growth media. *Journal of Physics: Conference Series*, 1943(1), Article 012099. <https://doi.org/10.1088/1742-6596/1943/1/012099>
- [103] Sasaki, T., Yoshida, J., Itoh, M., Gomi, S., Shomura, T., Shomura, T., et al. (1988). New antibiotics SF2315A and B produced by an *Excellospora* sp. I. Taxonomy of the strain, isolation and characterization of antibiotics. *J. Antibiot.* 41, 835–842.
- [104] Sayed, A., Ramanan, R. N., Bin Rosli, M. Y., Azhar, S. H. M., Shaharuddin, N. A. (2020). Extremophilic Actinobacteria from thermophilic environments: recent discoveries and biotechnological applications. *Microbiological Research*, 239, 126532. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126532>
- [105] Schmidt, T.M. *Encyclopedia of Microbiology*; Academic Press: San Diego, CA, USA, 2019.

Références

- [106] Shende, Shubham & Bhandare, Pooja & Nehare, Nilam & Durge, Puja & Gajbhiye, Mona & Waware, Pooja & Devhare, Lalchand. (2023). In-Vitro: Micropropagation Of Mint And Investigate The Antibacterial Activity Of Mint Extract.. European Chemical Bulletin. 12. 780-784. 10.31838/ecb/2023.12.si5.095.
- [107] Schone, R. (1951). An antibiotic which inhibits *Corynebacterium diphtheriae* produced by S form of *Streptomyces thermophiles*. *Antibiot. Chemother.* 1, 176–180.
- [108] Schulz W, Zillig W. (1981) Rifampicin inhibition of RNA synthesis by destabilization of DNA-RNA polymerase-oligonucleotide complexes. *Nucleic Acids Res.* 9:6889-6906.
- [109] Schulz, D.; Beese, P.; Ohlendorf, B.; Erhard, A.; Zinecker, H.; Dorador, C.; Imhoff, J.F. Abenquines A–D: Aminoquinone derivatives produced by *Streptomyces* sp. strain DB634. *J. Antibiot.* 2011, 64, 763–768. [CrossRef] [PubMed]
- [110] Schulze-Makuch, D. et al. Transitory microbial habitat in the hyperarid Atacama Desert. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 115, 2670–2675 (2018).
- [111] Schumacher A., Vranken T., Malhotra A., Arts J. J. C and Habibovic P. (2018). In vitro antimicrobial susceptibility testing methods: agar dilution to 3D tissue-engineered models. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 37.187–208. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-017-3089-2>
- [112] Shivalata L and Satyanarayana T (2015) Thermophilic and alkaliphilic Actinobacteria: biology and potential applications. *Front. Microbiol.* 6:1014. doi: 10.3389/fmicb.2015.01014
- [113] Singh, L. S., Sharma, H., & Ojha, N. (2019). Thermostable antibiotics: Recent developments and perspectives. *Frontiers in Microbiology*, 10, 2462. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.02462>
- [114] Singh, S. P., Shukla, R. J., and Kikani, B. A. (2013). “Molecular diversity and biotechnological relevance of thermophilic actinobacteria,” in *Thermophilic Microbes in Environmental and Industrial Biotechnology*, eds T. Satyanarayana, J. Littlechild, and Y. Kawarabayasi (New York, NY; London: Springer), 459–479.
- [115] Souagui, Y., Grosdemange-Billiard, C., Tritsch, D., and Kecha, M. (2017). Antifungal molecules produced by a new salt-tolerant and alkaliphilic *Streptomyces* sp. BS30 isolated from an arid soil. *Proc. Natl. Acad. Sci. India Sect. B. Biol. Sci.* 87, 527–535. doi: 10.1007/s40011-015-0632-8
- [116] Strub, C., Brandam, C., Meyer, X., & Lebrihi, A. (2008). Investigations of *Saccharothrix algeriensis* growth on synthetic media. *Journal of Bioscience and Bioengineering*, 106(2), 148–153.

Références

- [117] Suhre, K., and Claverie, J. M. (2003). Genomic correlates of hyperthermostability, an update. *J. Biol. Chem.* 278, 17198–17202. doi: 10.1074/jbc.M301327200
- [118] Suzuki, K., Collins, M. D., Iijima, E., and Komagata, K. (1988). Chemotaxonomic characterization of a radiotolerant bacterium, *Arthrobacter radiotolerans*: description of *Rubrobacter radiotolerans* gen. nov., comb. nov. *FEMS Microbiol. Lett.* 52, 33–40. doi: 10.1111/j.1574-6968.1988.tb02568.x
- [119] T. Cross, Thermophilic Actinomycetes, *Journal of Applied Bacteriology*, Volume 31, Issue 1, 1 March 1968, Pages 36–53, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.1968.tb00339.x>
- [120] Tang, X., Zhou, Y., Zhang, J., Ming, H., Nie, G. X., Yang, L. L., et al. (2012). *Actinokineospora soli* sp. nov., a thermotolerant actinomycete isolated from soil, and emended description of the genus *Actinokineospora*. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 62, 1845–1849. doi: 10.1099/ij.s.0.035832-0
- [121] Tenover F.C. (2009). Antibiotic susceptibility testing. *Encyclopedia of microbiology* (third edition). Oxford, Academic press. 67-77. <http://doi.org/10.1016/b978-012373944-5.00239-x>
- [122] Tenover FC. (2006) Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. *Am J Infect*
- [123] Thumar, J.T., Dhulia, K.A., & Singh, S.P. (2010). Isolation and partial purification of an antimicrobial agent from halotolerant alkaliphilic *Streptomyces aburaviensis* Kut-8. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 26(10), 2081–2087.
- [124] Tian, X. P., Tang, S. K., Dong, J. D., Zhang, Y. Q., Xu, L. H., Zhang, S., et al. (2009). *Marinactinopora thermotolerans* gen. nov., sp. nov., a marine actinomycete isolated from a sediment in the northern South China Sea. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 59, 948–952. doi: 10.1099/ij.s.0.005231-0
- [125] Tiwari, K., & Gupta, R. K. (2013). Rare actinomycetes: a potential storehouse for novel antibiotics. *Critical Reviews in Biotechnology*, 32(2), 108–132.
- [126] WHO. (2020). Antimicrobial resistance: global report on surveillance. World Health Organization.
- [127] Tseng, M., Yang, S. F., Hoang, K. C., Liao, H. C., Yuan, G. F., and Liao, C. C. (2009). *Actinomadura miaoliensis* sp. nov., a thermotolerant polyester-degrading actinomycetes. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 59, 517–520. doi: 10.1099/ij.s.0.001479-0
- [128] Van Bambeke F. (2004) Glycopeptides in clinical development: pharmacological profile and clinical perspectives. *Curr Opin Pharmacol.* Oct;4(5):471-8

Références

- [129] Varma, S.; Shah, V.; Banerjee, B.; Buddhiraju, K.M. Change detection of desert sand dunes: A remote sensing approach. *Adv. Remote Sens.* 2014, 3, 10. [CrossRef]
- [130] Vitale M, Scatassa ML, Cardamone C, Oliveri G, Piraino C, Alduina R, Napoli C. (2015) Staphylococcal food poisoning case and molecular analysis of toxin genes in *Staphylococcus aureus* strains isolated from food in Sicily, Italy. *Foodborne Pathog Dis.* 12(1):21-3.
- [131] Voogd CE. (1981) On the mutagenicity of nitroimidazoles. *Mutat Res.* 86(3):243-77.
- [132] Walsh TJ, Standiford HC, Reboli AC, John JF, Mulligan ME, Ribner BS, Montgomerie JZ, Goetz MB, Mayhall CG, Rimland D, et al. (1993) Randomized Double-Blinded Trial of Rifampin with Either Novobiocin or Trimethoprim-Sulfamethoxazole against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Colonization: Prevention of Antimicrobial Resistance and Effect of Host Factors on Outcome. *Antimicrobial agents and chemo- therapy.* 37(6):1334-1342.
- [133] Williston E.H., Zia-Walrath P and Youmans G.P. (1947). Plate methods for testing antibiotic of actiomyetes against virulent humain type Tuberle bacilli. *Journal of bacteriology.* 54(5). 563-568
- [134] Wu, H., Lian, Y., Liu, B., Ren, Y., Qin, P., and Huang, F. (2014b). *Thermotunica guangxiensis* gen. nov., sp. nov., isolated from mushroom residue compost. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 64, 1593–1599. doi: 10.1099/ijns.0.057562-0
- [135] Xie, F. & Pathom-Aree, W. Actinobacteria from desert: diversity and biotechnological applications. *Front. Microbiol.* 12, 765531 (2021).
- [136] Xu, H.-F. et al. Reading and surviving the harsh conditions in desert biological soil crust: the cyanobacterial viewpoint. *FEMS Microbiol. Rev.* 45, fuab036 (2021).
- [137] Xue, L., Xue, Q., Chen, Q., Lin, C., Shen, G., and Zhao, J. (2013). Isolation and evaluation of rhizosphere actinomycetes with potential application for biocontrol of *Verticillium* wilt of cotton. *Crop Prot.* 43, 231–240. doi: 10.1016/j.cropro.2012.10.002
- [138] Yamaki, T., Olikawa, T., Ito, K., and Nakamura, T. (1997). Cloning and sequencing of a nitrile hydratase gene from *Pseudonocardia thermophila* JCM3095. *J. Ferment. Bioeng.* 83, 474–477. doi: 10.1016/S0922-338X(97)83004-8
- [139] Yan, X., Yan, H., Liu, Z., Liu, X., Mo, H., and Zhang, L. (2011). *Nocardiopsis yanglingensis* sp. nov., a thermophilic strain isolated from a compost of button mushrooms. *Antonie van Leeuwenhoek* 100, 415–419. doi: 10.1007/s10482-011- 9597-7

Références

- [140] You, Z. Q., Li, J., Qin, S., Tian, X. P., Wang, F. Z., and Zhang, S. (2013). *Georgenia sediminis* sp. nov., a moderately thermophilic actinobacterium isolated from sediment. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 63, 4243–4247. doi: 10.1099/ij.s.0.051714-0
- [141] Zarilla, K. A., and Perry, J. J. (1984). *Thermoleophilum album* gen. nov. and sp. nov., a bacterium obligate for thermophily and n-alkane substrates. *Arch. Microbiol.* 137, 286–290. doi: 10.1007/BF00410723
- [142] Zhang, L. et al. Characterization of anti-BCG benz[α]anthraquinones and new siderophores from a Xinjiang desert-isolated rare actinomycete *Nocardia* sp. XJ31. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* 104, 8267–8278 (2020).
- [143] Zhang, Y., Lü, Y., Zheng, Y., & Fang, Z. (2020). Advances in the discovery of microbial natural products from extreme environments. *Critical Reviews in Microbiology*, 46(5), 591–604.
- [144] Zhou, E. M., Yang, L. L., Song, Z. Q., Yu, T. T., Nie, G. X., Ming, H., et al. (2012). *Thermocatellispora tengchongensis* gen. nov., sp. nov., a new member of the family Streptosporangiaceae. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 62, 2417–2423. doi: 10.1099/ij.s.0.036897-0
- [145] Zitouni, A., Boudjella, H., Mathieu, F., Sabaou, N., & Lebrihi, A. (2004 a). Mutactimycin PR, a New Anthracycline Antibiotic from *Saccharothrix* sp. SA 103. *The Journal of Antibiotics (Tokyo)*, 57(6), 367-372
- [146] Zitouni, A., Lamari, L., Boudjella, H., Badji, B., Sabaou, N., Gaouar, A., Labeda, D. P. (2004 b). *Saccharothrix algeriensis* sp. nov., isolated from Saharan soil. *International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology*, 54(4), 1377–1381
- [147] Zucchi, T. D., Tan, G. Y. A., Bonda, A. N. V., Frank, S., Kshetrimayum, J. D., and Goodfellow, M. (2012). *Amycolatopsis granulosa* sp. nov., *Amycolatopsis ruanii* sp. nov. and *Amycolatopsis thermalba* sp. nov., thermophilic actinomycetes isolated from arid soils. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 62, 1245–1251. doi:10.1099/ij.s.0.031039-05

Année universitaire: 2024-2025

Présenté par: BOUSSAFEL Imem

Exploration du potentiel antimicrobien des actinobactéries thermophiles : Vers le développement de nouveaux antibiotiques thermostables à usage pharmaceutique

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie Moléculaire des Microorganismes

Résumé

Face à l'essor préoccupant des résistances bactériennes, la recherche de nouveaux antibiotiques thermostables est devenue cruciale. Ce mémoire s'intéresse aux actinobactéries thermophiles, micro-organismes filamenteux capables de produire des métabolites bioactifs résistants à la chaleur, offrant un fort potentiel thérapeutique et industriel. La bioprospection dans les milieux extrêmes, notamment les sources chaudes, constitue une voie prometteuse pour l'identification de souches productrices d'antibiotiques innovants. Ce travail présente les principales méthodes de criblage, en particulier celles basées sur la diffusion en milieu gélosé, et discute les facteurs influençant les résultats (densité de l'inoculum, profondeur de la gélose, etc.). Des études de cas illustrent la diversité des espèces isolées et leur activité antimicrobienne, soulignant leur intérêt face aux pathogènes multirésistants. Enfin, les perspectives et défis liés à l'exploitation biotechnologique de ces souches sont abordés, avec un accent sur leur importance dans le contexte pharmaceutique et médical.

Mots-clés : Environnements extrêmes, Actinobactéries thermophiles, Antibiotiques thermostab
Bioprospection microbienne, Industrie pharmaceutique

Président du jury : LIFA Maroua (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : MEDJEMADJ Meissa (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examinateur(s) : SMATI Maria (MAB – Ecole Nationale Supérieure de Biotechnologie).