



Réf : ...../UAMOB/F.SNV.ST/DEP.BIO/2022

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDES EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLOME MASTER

Domaine : SNV      Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présenté par :

*KHEMIS KARA Farah & IZEMOUR Nesrine*

*Thème*

**Les mécanismes de résistance des actinobactéries vis-à-vis  
des métaux lourds et des antibiotiques**

Soutenu le: / /2022

Devant le jury composé de :

<i>Nom et Prénom</i>	<i>Grade</i>		
<i>Hamdis N</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Président</i>
<i>Tighidet Salima</i>	<i>MAA</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Promotrice</i>
<i>Bachiri Taous</i>	<i>MAB</i>	<i>Univ. de Bouira</i>	<i>Examinatrice</i>

**Année Universitaire : 2021/2022**

# Remerciements

*Tout d'abord, nous tenons Avant tout, nous remerciements infinis sont adressés à « Dieu le Tout Puissant » de nous avoir donné le courage et la santé pour achever ce travail.*

*Un moment où s'achève ce travail, permettez-nous de remercier du fond du cœur,*

*tous ceux et toutes celles qui, pendant cette période de travail, nous a dirigé, soutenue, aidé et encouragé.*

*Tout d'abord, nous tenons particulièrement à remercier notre promotrice  
Madame TIGHIDET SALIMA*

*Enseignante à l'université de Bouira, qu'elle trouve ici l'expression de notre  
Profonde reconnaissance tant pour avoir accordé sa confiance, sa grande  
disponibilité et ses précieux conseils,*

*son aide et le temps qu'elle nous a consacré pour la réalisation de ce travail.*

*Nos remerciements vont aussi aux membres de jury de nous avoir fait l'honneur  
D'accepter et d'évaluer ce travail.*

*Notre reconnaissance va également à tous les enseignants du département de  
Science Biologie*

*de l'université Akli Mohand Oulhadj de Bouira pour l'aide pendant notre  
formation d'étude.*

*Enfin, nos remerciements s'adressent à toutes les personnes qui ont contribué de  
près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

A decorative border of arrows with a dotted trail, curving around the page.

## Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A mon seul source de tendresse et d'amour, a mon seul abri de bonheur, a celle je

Dois toute ma vie et toutes mes réussites, à ma mère.

A... la mémoire de mon très cher père qui m'a toujours soutenu durant toutes les périodes de vie

A mes très chères amis, Marwa Naima et Nadjwa.

A mes chère frères Ali, Allal, Mohamed, Anouar et Sari, mon chère Abd Ennacer.

Mes chère sœurs Naima, Zohra, Amina et Yousra.

A ma binôme Farah, avec laquelle j'ai partagé les bons moments et à sa famille.

A tous ceux qui m'ont connu de près ou de loin.

A tous mes collègues.

Nesrine

A decorative border of arrows with a dotted trail, pointing towards the top right, surrounds the entire page.

# Dédicaces

Je dédie ce travail à mes plus chers êtres au monde : Ma mère et mon père pour leur amour, leur tendresse, et pour leur soutien moral et matériel durant toutes les étapes de ma vie.

A mes chères sœurs ; Lina et Ishrak.

A mes chers frères ; Riyad, Aymen et Yasser.

A ma binôme Nesrine, avec laquelle j'ai partagé les bons moments et à ma chère amie Djamila.

A tout ma famille.

A tous les étudiants de mon promotion 2022.

**Farah**

# Sommaire

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des tableaux

**Introduction**.....01

## **CHAPITRE I : GENERALITE SUR LES METAUX LOURDS ET LES ANTIBIOTIQUES**

I.1. Les métaux lourds.....02

1.1 Définition des métaux lourds.....02

1.2. Origine de la pollution.....03

1.3. Intérêt des métaux lourds.....04

1.4. Effets de métaux lourds sur le vivant.....04

1.5. Impact des métaux sur les micro-organismes de sol.....05

1.5.1. Le stress des métaux lourds.....06

1.5.2. Structure de la communauté microbienne (génétique et fonctionnelle) .....06

I.2. Les antibiotiques.....06

2.1. Définition.....06

2.2. Classification des antibiotiques.....07

2.3. Mode d'action des antibiotiques.....07

2.4. Composition et spectre d'action des antibiotiques.....08

2.5. Microorganismes producteurs.....09

## CHAPITRE II : LES ACTINOMYCETES

II.1 Historique.....	11
II.2 Définition.....	11
II.3 Habitat d'actinobactéries.....	12
II.4. Caractéristiques générales d'actinobactéries.....	12
II.5. Cycle de développement d'actinobactérie.....	12
II.6. Taxonomie et critères de classification des actinobactéries.....	13
6.1. Caractères morphologiques.....	13
6.1.1. Caractéristiques culturelles ou macromorphologiques.....	13
6.1.2. Caractéristiques micromorphologiques.....	14
6.1.3. Caractères chimiotaxonomiques (chimiotaxonomie) .....	15
6.1.3.1. Les acides aminés.....	15
6.1.3.2. Les sucres.....	15
6.1.3.3. Les lipides.....	16
6.1.4. Critères physiologiques.....	17
6.1.5. Critères moléculaires.....	17
II.7. Systématique des actinobactéries.....	17
II.8 Applications des actinobactéries.....	18
II.8.1 Production d'enzymes.....	19
II.8.2 Production des bioherbicides.....	19
II.8.3 Production de vitamines.....	19
II.8.4 Production d'antibiotiques.....	19
II.8.5 Bioremédiation.....	20

## **CHAPITRE III : MÉCANISMES DE RÉSISTANCE DES ACTINOBACTERIÉS**

III.1 Les mécanismes de résistance aux métaux lourds.....	21
III.1.1 Interactions actinobactéries métal.....	21
III.1.2 Biorémédiation des métaux lourds.....	21
III.1.3 Technologies de traitement par bioremediation.....	22
1.3.1 Techniques de biorémédiation in situ.....	22
1.3.2 Techniques de biorémédiation ex situ.....	22
III.1.4 Mécanisme(s) de tolérance aux métaux lourds chez les actinobactéries.....	22
1.4.1 Chélateurs extracellulaires.....	24
1.4.2 Séquestration intracellulaire.....	24
1.4.3 Biosorption.....	25
1.4.4 Bioaccumulation.....	26
1.4.5 Système d'efflux.....	27
III.2 Les mécanismes de résistance des actinobacteriés aux antibiotiques .....	29
III.2.1 la cause de résistance.....	29
III. 2.2 Les mécanismes de résistance des actinomycètes aux Antibiotiques.....	29
2.2.1 La modification et la dégradation des antibiotiques.....	29
2.2.2 Séquestration des antibiotiques.....	30
2.2.3 Modification, contournement et protection de la cible.....	30
2.2.4 Efflux d'antibiotiques.....	31
2.5 Co-sélection de la résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds.....	32

## Listes des abréviations

---

**AAC** : N-acétyltransférases

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**Ag** : Argent

**Al** : Aluminium

**AME** : Enzymes de modification des aminoglycosides

**ARN** : Acide ribonucléique

**As** : Arsenic

**ATP** : Adinosine triphosphate

**Ca** : Calcium

**CAT** : Chloramphénicol acétyl Transférases

**Cd** : cadmium

**Co** : Cobalt

**Cr** : Chrome

**Cu** : Cuivre

**DAP** : Diaminopimélique

**DMT** : La famille des transporteurs de métabolites de médicaments

**Fe** : Fer

**Hg** : Mercure

**K** : Potassium

**MA** : Mycélium aérien

**Mg** : Magnésium

**Mn** : Manganese

**MS** : Mycélium de substrat

**MOP** : Multidrug oligosaccharide polysaccharide

**MATE** : Multidrug and toxic compound extrusion

**MTs** : Métallothionéines

**Na** : Sodium

**Ni** : Nickel

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**Pb** : Plomb

## Listes des abréviations

---

**PGPR** : Plant Growth Promoting Rhizobacteria

**PH** : Potentiel d'Hydrogène

**RND** : Résistance nodulation division

**U** : uranium

**Zn** : zinc

## Liste des figures

---

<b>Figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Figure n° 01	Classe des métaux lourds dans le tableau périodique	02
Figure n° 02	Origine de la contamination environnementale par les métaux lourds.	04
Figure n° 03	Effets des métaux lourds sur la santé humaine	05
Figure n° 04	Principales cibles et modes d'action des antibiotiques.	08
Figure n° 05	Cycle de développement des actinomycètes sur milieu solide.	13
Figure n° 06	Applications biotechnologiques des actinobactéries.	14
Figure n° 07	Représentation schématique des mécanismes biotiques	23
Figure n° 08	Les mécanismes possibles de biorestauration des métaux par Streptomyces et les gènes impliqués sont résumés	27
Figure n° 09	Les systèmes d'efflux et leur source d'énergie respective pour le transport.	28
Figure n° 10	Quelques mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques et aux métaux Lourds	33

## Liste des Tableaux

---

<b>Numéro du tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
Tableau I	Classification des antibiotiques selon leur site d'action	07
Tableau II	Nature de l'action antibactérienne des différentes familles d'antibiotiques	09
Tableau III	Quelques exemples de molécules antibiotiques et les microorganismes producteurs	10
Tableau IV	principaux chimiotypes chez les actinobactéries.	15
Tableau V	Types de phospholipides rencontrés dans les différents chimiotypes chez les actinomycètes.	16
Tableau VI	Classes, ordres et familles du phylum des actinobactéries.	18

# INTRODUCTION

## INTRODUCTION

Actuellement, le développement durable prend de plus en plus de place dans les politiques de développement à l'échelle mondiale. Par conséquent, il est hautement incompatible avec un environnement pollué par des composés toxiques comme les métaux lourds. Les effluents eaux usées rejetés par l'industrie, contiennent généralement des niveaux élevés de métaux lourds tels que le cuivre, le chrome, le plomb, le zinc et le cadmium. Les métaux lourds sont distribués dans la biosphère et dispersés dans l'air, le sol et l'eau et leur accumulation dans les tissus vivants, la chaîne alimentaire conduit à un grave problème de santé chez l'homme (Srisuwan *et al.*, 2002).

Plusieurs méthodes sont appliquées pour la bioremédiation de ces métaux. A savoir des méthodes chimiques ou physiques ou bien la bioremédiation qui est une méthode efficace pour l'absorption des métaux lourds, plutôt que les précédentes (Garbisu *et al.*, 2003). Les *actinomycètes* sont l'une des importantes populations microbiennes qui existe dans le sol. Ils ont également été isolés des sédiments marins, d'eau marine, de plantes et d'animaux (You *et al.*, 2005).

Traditionnellement, les *actinomycètes* ont été une source de produits bioactifs comme les antibiotiques, enzymes industriels et de nouvelles molécules chimiques (Lam, 2006). Plus de 70% des antibiotiques naturels ont été isolés à partir d'actinomycètes qui possèdent une résistance vis-à-vis de ces molécules qu'ils produisent. Ces mécanismes de résistance peuvent être liés à la synthèse des antibiotiques (Nodwell, 2007). D'une autre part, plusieurs rapports ont indiqué une corrélation entre la résistance à de multiples antibiotiques et la résistance aux métaux lourds (Bahig *et al.*, 2008).

L'objectif de cette synthèse bibliographique est de mieux comprendre les mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques et aux métaux lourds, de préciser les différents gènes responsables à ces deux types de résistances.

**CHAPITRE I**  
**GENERALITE SUR**  
**LES METAUX**  
**LOURDS ET LES**  
**ANTIBIOTIQUES**

## I. GENERALITE SUR LES METAUX LOURDS ET LES ANTIBIOTIQUES

### I.1. Les métaux lourds

#### 1.1. Définition des métaux lourds

Les métaux lourds sont définis comme étant les éléments métalliques ayant une densité supérieurs à  $5\text{g/cm}^3$ : cadmium, mercure, plomb, cuivre, nickel, zinc, cobalt, manganese, chrome...etc. Ceux-ci sont presents le plus souvent dans l'environnement sous forme de traces. Les plus toxique d'entre eux sont le camium, l'arsenic, le plomb et le mercure. Ces éléments sont presents naturellement dans la croute terrestre et dans tout organisme vivant, à des concentratins variables suivant les milieux et les organismes (Wacknett *et al.*, 2004).

La figure n°1 ci après, représente l'emplacement de ces éléments chimiques dans le tableaux periodique.



Figure n°1: Classe des métaux lourds dans le tableau périodique (Wacknett *et al.*, 2004).

## 1.2. Origine de la Pollution

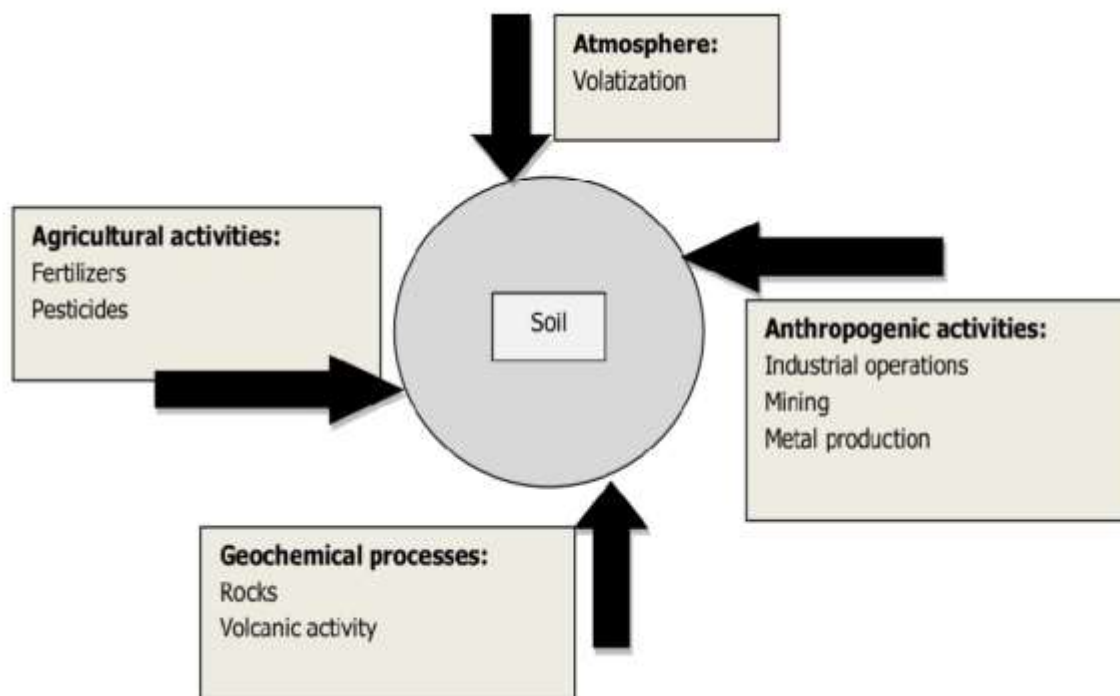
Le problème majeur avec les métaux lourds comme le Pb, le Cd, le Cu et l'Hg est qu'ils ne peuvent pas être biodégradés. Leur présence dans les sols peut être naturelle ou anthropogénique (Robert *et al.*, 1999).

### a) Origines naturelles

Les métaux lourds sont naturellement présents dans les roches; ils sont libérés lors de leur altération pour former le fond géochimique. La concentration naturelle de ces métaux lourds dans les sols varie en fonction de la nature de la roche, de sa localisation et de son âge. Ils représentent moins de 1 % de la composition de la croûte terrestre en raison de l'altération des roches, des incidents naturels (éruptions volcaniques, lessivage de la terre, dépôts atmosphériques ...etc) (Kabata-Pendias *et al.*, 2001).

### b) Origines anthropogènes

Les principaux types de pollution anthropique responsables de l'augmentation des flux de métaux sont la pollution atmosphérique (rejets urbains et industriels), la pollution issues des activités agricoles et la pollution industrielle. Certaines contributions anthropiques d'éléments traces sont peu ou pas contrôlables car elles sont liées à de nombreuses activités humaines. En outre, les engrais, les pesticides et les boues d'épuration constituent d'autres sources importantes de métaux lourds dans le sol (Förstner *et al.*, 1995).



**Figure n°2:** Origine de la contamination environnementale par les métaux lourds (Campbell *et al.*, 1993)

### 1.3. Intérêt des métaux lourds

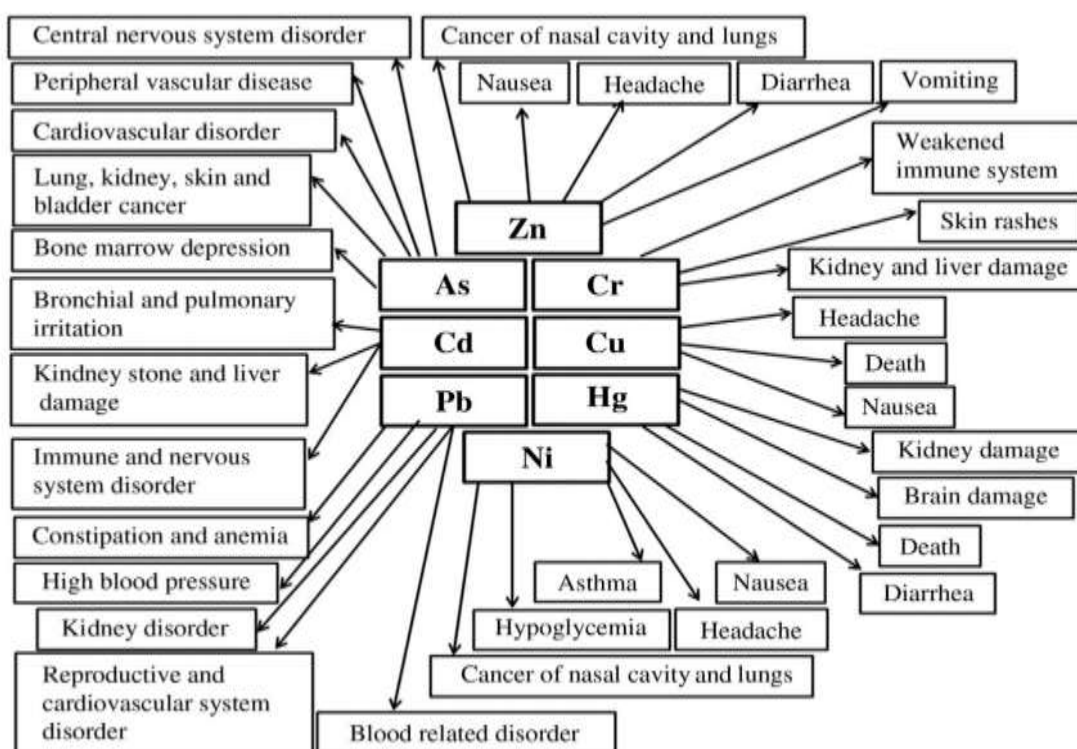
Les métaux jouent un rôle intégral dans les processus de la vie des micro-organismes. Tels que Ca, Co, Cr, Cu, Fe, K, Mg, Mn, Na, Ni, et Zn, sont essentiels. Ils sont des cofacteurs, des catalyseurs biochimiques, des stabilisateurs des structures des protéines des parois bactériennes, et pour le maintien de l'équilibre osmotique. Par exemple Mg et Zn stabilisent diverses enzymes et l'ADN par les forces électrostatiques. Le K et Na sont exigés pour le règlement de la pression osmotique intracellulaire. Mais ils sont toxiques à concentration élevée. D'autres (Ag, Al, Cd, As, Pb, et Hg) n'ont aucun rôle biologique et sont potentiellement toxiques (Bruins *et al.*, 2000).

### 1.4. Effets de métaux lourds sur le vivant

Plusieurs effets nocifs des métaux lourds sur la santé humaine sont régulièrement examinés par des organismes internationaux tels que l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Les effets toxiques comprennent des lésions cérébrales, un retard mental, une baisse des niveaux

d'énergie, des modifications de la composition sanguine, des lésions pulmonaires, des lésions rénales et des lésions hépatiques (Nies, 2003).

Les cultures vivrières cultivées sur des sols contaminés par des métaux sont une source importante de métaux lourds auxquels les humains sont exposés (Shukla *et al.*, 1984). Les métaux lourds tels que l'arsenic, le mercure, le plomb et le thallium se révèlent toxiques même à de faibles concentrations (Järup, 2003). La figure n°3 représente les effets des métaux lourds sur la santé humaine.



**Figure n° 03:** Effets des métaux lourds sur la santé humaine (Bankar *et al.*, 2009).

### 1.5. Impact des métaux sur les micro-organismes de sol

Le sol est un réservoir de microorganismes (Withman *et al.*, 1998) ont estimé à  $2,6 \cdot 10^{29}$  microorganismes ( $\mu$ ) le nombre total de cellules procaryotes vivant dans les sols. Ils sont présents dans le sol où ils jouent un rôle crucial dans les cycles biogéochimiques.

### 1.5.1. Le stress des métaux lourds

Le stress par les métaux lourds entraîne des modifications plus ou moins drastiques dans les populations microbiennes telluriques. Leurs effets de dénaturation des protéines ou de destruction de l'intégrité de la membrane cellulaire affectent la croissance, la morphologie et le métabolisme de ces microorganismes et évidemment leur biomasse (Leita *et al.*, 1995).

De nombreuses études montrent que la biomasse bactérienne d'un sol a tendance à diminuer suite à une contamination par un métal (Kandeler *et al.*, 1996). Les expérimentations de Sandaa *et al.*, (1999) ont montré qu'il y a une corrélation entre la diminution du nombre des génomes bactériens et les niveaux de concentration en métaux lourds.

### 1.5.2. Structure de la communauté microbienne (génétique et fonctionnelle):

Les études de l'impact de métaux lourds sur la diversité de la communauté bactérienne dans le sol ont montré surtout une influence négative (Hinojosa *et al.*, 2005). Les bactéries et les champignons isolés à partir de sols pollués sont plus tolérants à une forte contamination par les métaux lourds que ceux des sols non pollués (Doelman *et al.*, 1994). L'ajout de métaux lourds entraîne donc la disparition des populations les plus sensibles et subséquemment l'adaptation des populations les plus résistantes. Ainsi, les équilibres peuvent basculer et les dominances s'inverser (Diazrovina *et al.*, 1996).

## I.2. Les Antibiotiques

### 2.1. Définition

Les antibiotiques se définissent comme des molécules capables d'inhiber la croissance ou même de tuer des bactéries, sans affecter l'hôte (cellules humaines). Ils permettent aux défenses naturelles du corps de les éliminer. Ils agissent souvent en inhibant la synthèse d'une cellule bactérienne, la synthèse de protéines, de l'ADN, ou de l'ARN, par un agent désorganisant la membrane, ou d'autres actions spécifiques (M.Levy ., 2004). Les sources principales d'antibiotiques sont les champignons, mais parfois aussi les bactéries. Au départ se sont des molécules naturelles, cependant, des modifications chimiques sont souvent apportées (semi-synthèse) pour améliorer l'activité et/ou modifier des paramètres pharmacocinétiques essentiels.

Aujourd'hui, la plupart des antibiotiques à usage clinique sont donc obtenus par semi-synthèse (Bouki *et al.*, 2013).

## 2.2. Classification des antibiotiques

Il y a plusieurs modalités de classification des antibiotiques d'utilité variable. Selon:

- La structure chimique de base: bêtalactamines, aminoglycosides, quinolones, cyclines.
- La cible au niveau des bactéries: ribosomes, paroi, ...etc.
- Le mécanisme d'action: inhibition de la synthèse protéique, inhibition de la synthèse du Peptidoglycane,... Le tableau I résumé les différents modes d'actions des différents antibiotiques selon leurs sites d'action.

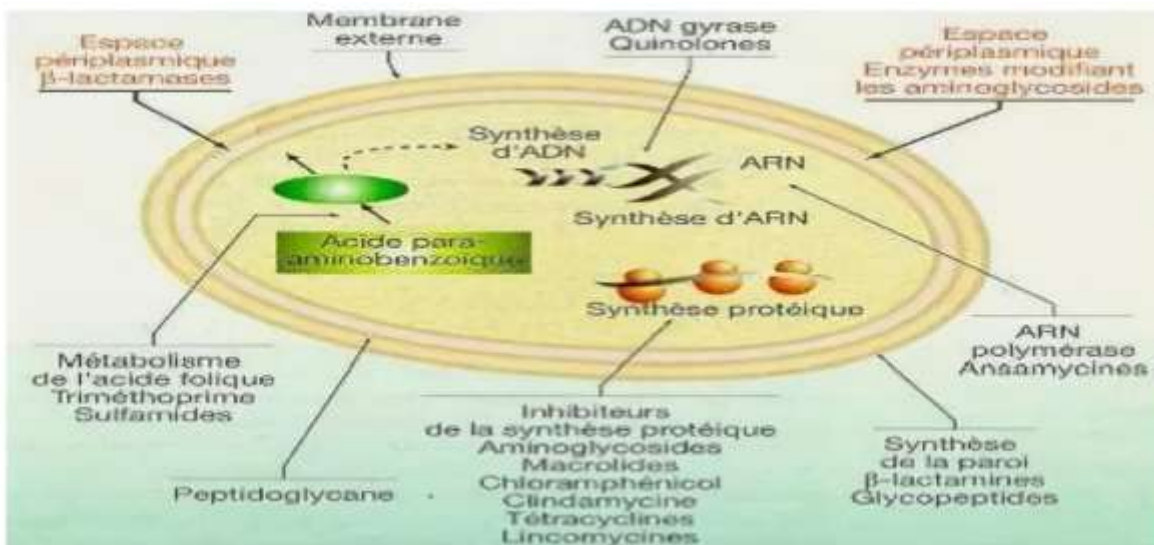
**Tableau I:** Classification des antibiotiques selon leur site d'action (L.H.G., 2010)

Mode d'action	Antibiotiques
Inhibition de la synthèse de la paroi cellulaire	- <i><math>\beta</math>-lactamines</i> - <i>Glycopeptides</i>
Modification de la perméabilité de la membrane cytoplasmique	<i>Polymyxines</i>
Inhibition de la synthèse protéique	- <i>Aminosides</i> - <i>Macrolides</i> - <i>Tétracyclines</i> - <i>Chloramphénicol</i>
Inhibition de la synthèse des acides nucléiques	- <i>Rifampicine</i> - <i>Quinolones</i>
Inhibition des voies métaboliques de l'acide folique	- <i>Sulfamides</i> - <i>Triméthoprime</i>

## 2.3. Mode d'action des antibiotiques

Le mode d'action des antibiotiques est lié à leur structure chimique. D'une manière générale, dans chaque classe d'antibiotiques est associée à un site d'action dans les cellules microbiennes. Ce site peut des parois cellulaires, des membranes plasmiques, des ribosomes ou des composants génétiques (Figure n°4). Cette activité prend la forme d'une inhibition enzymatique compétitive par analogues structuraux (ex : cyclosérine), liés à des sous-unités ribosomiques (ex : macrolides), inhibent la formation de liaisons peptidiques au niveau ribosomal (ex : chloramphénicol), complexation avec des enzymes comme les sulfamides...etc

(Davies *et al.*, 1997). La figure suivante représente les principales cibles et les modes d'action des antibiotiques.



**Figure n° 4:** Principales cibles et modes d'action des antibiotiques (Davies *et al.*, 1997).

## 2.4. Composition et spectre d'action des antibiotiques

L'efficacité d'un antibiotique est déterminée par leur nature chimique et leur spectre d'action antibactérienne qui est conditionné par leur interaction avec l'organisme traité et la sensibilité spécifique d'espèces bactériennes ciblées. La nature chimique des antibiotiques conditionne leur spectres d'action. Beaucoup d'entre eux sont à spectre étroit et qui n'exercent une efficacité significative que sur un nombre limité d'espèces bactériennes et parfois sur une seule espèce. Par contre les antibiotiques à large spectre agissent sur un grand nombre d'agent pathogènes dont leur application médicale est plus étendue (Bouseboua, 2005).

Chaque antibiotique a des propriétés particulières en ce qui concerne son mode d'action : bactéricides qui tue les microbes ou bactériostatique qui bloque la multiplication de ces microbes. Il est à noter que, la sensibilité des bactéries aux antibiotiques est variable, les bactéries à Gram

négatif sont moins sensibles que les bactéries à Gram positif (Bousseboua, 2005). L'action des différentes familles d'antibiotiques est représentée dans le tableau II.

**Tableau II:** Nature de l'action antibactérienne des différentes familles d'antibiotiques (Bousseboua, 2005)

Antibiotiques bactériostatiques	Antibiotiques bactéricides
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tétracyclins</li> <li>- Phénicolés</li> <li>- Macrolides</li> <li>- Sulfamides</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Béta-lactamines</li> <li>- Aminosides</li> <li>- Glycoprptides</li> <li>- Quinolones</li> </ul>

## 2.5. Microorganismes producteurs

Le groupe le plus producteur des composés bioactifs tels que les antibactériens, les antifongiques, les antiviraux, les antiparasitaires sont les actinobactéries. Elles produisent environ deux tiers de tous les composés bioactifs connus (Zidane *et al.*, 2017). Dans ce groupe bactérien le genre *Streptomyces* produira à lui seul environ 46% des antibiotiques (Boubetra-Biskri, 2013). Parmi les molécules élaborées par les actinomycètes, seule 20% sont des antifongiques, les 80% restantes sont des activités biologiques diverses: antibactériennes, antivirales, antitumorales, antiprotozoaires, insecticides, etc... (Boubetra-Biskri, 2013). Le tableau III illustre quelques exemples d'antibiotiques et les microorganismes qui les produisent.

**Tableau III:** Quelques exemples de molécules antibiotiques et les microorganismes producteurs (Aboul-Enein *et al.*, 2000).

Microorganismes producteurs	Antibiotiques
- <i>Streptomyces orientalis</i>	- Vancomycines
- <i>Streptomyces azureus</i>	- Thiostreptone
- <i>Actinoplanes techomyceticus</i>	- Teicoplanine
- <i>Nocardia lurida</i>	- Ristocetine
- <i>Nocardia mediterranei</i>	- Rifamycine
- <i>Streptomyces kanamyceticus</i>	- Kanamycine
- <i>Streptomyces griseus</i>	- Streptomycine

# **CHAPITRE II**

## **LES**

### **ACTINOMYCETES**

## II. LES ACTINOMYCETES

### II.1 Historique

Les actinobactéries ont été isolées à partir de sources humaines pour la première fois par Cohn en 1875 et en 1943 Waksman les a isolé à partir du sol (Williams *et al.*, 1984). Ce même auteur divise en quatre grandes périodes, l'histoire des actinobactéries: la première découverte de 1874 à 1890 sur leur rôle dans la pathologie. La seconde période allant 1900 à 1919 se rapporte à la mise en évidence et à l'étude des actinobactéries de sol avec les travaux de Krausky, de Waksman et de Curtis de Cohn. Ensuite la période de 1919 à 1940 au cours de laquelle, une meilleure connaissance des germes a été acquise grâce aux recherches de Waksman, de Lieske, de Krassilinkov. La dernière époque allant de 1940 à ce jour est celle des antibiotiques produits par les actinobactéries.

### II.2 Définition

Les actinobactéries représentent un groupe ubiquitaire de microorganismes largement répandus dans les écosystèmes naturels (Ghanem *et al.*, 2000). Ce sont des bactéries Gram-positives avec une paroi cellulaire rigide contenant de l'acide muramique. La plupart d'entre elles sont historiquement connues pour leur teneur élevée en guanine plus cytosine (G + C) dans l'ADN (55-75 mol%) (Ghai *et al.*, 2012). Les actinobactéries comprennent organismes phénotypiquement diversifiés qui présentent une grande variété de morphologies très variées, allant des cellules coccoïdes (par exemple, celles appartiennent au genre *Micrococcus*) ou des cellules coco-bacillaires (*Arthrobacter*) à des hyphes fragmentés (*Nocardia*) ou à un mycélium hautement différencié et ramifié (*Streptomyces*). Ils présentent également diverses propriétés physiologiques et métaboliques, telles que la production d'enzymes extracellulaires et la production d'une grande variété de métabolites secondaires ayant une activité biologique comme les antibiotiques, les antiviraux, les anticancéreux, les immunosuppresseurs, et d'autres composés d'intérêt industriel (Pham *et al.*, 2019). En raison des caractéristiques mentionnées, les actinobactéries ont été utilisées à des fins biotechnologiques depuis plus de 40 ans (Saez *et al.*, 2018).

### II.3 Habitat d'Actinobactéries

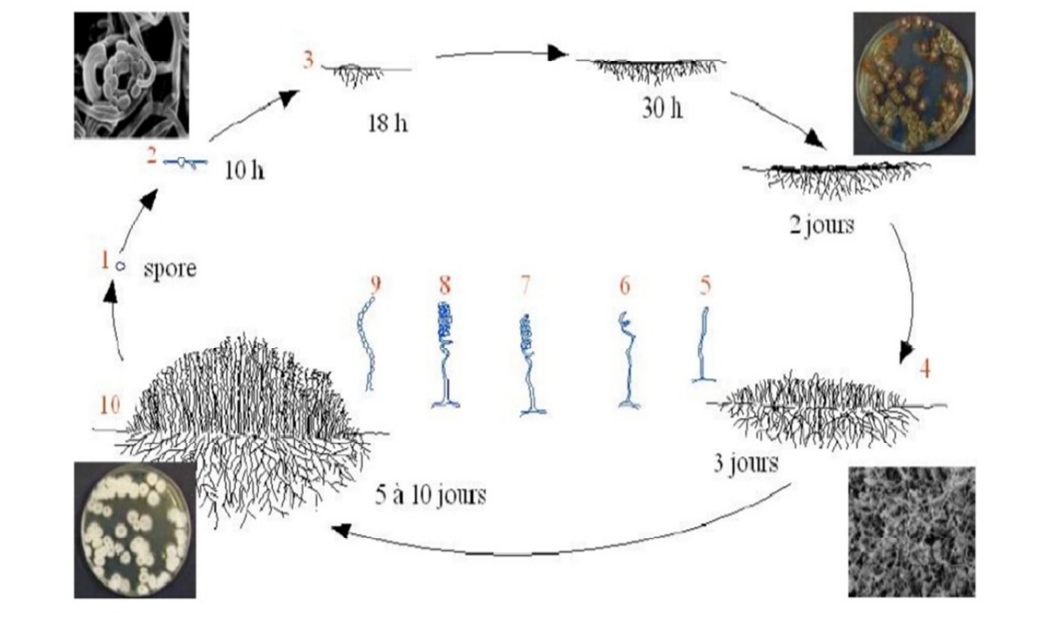
Le sol demeure l'habitat le plus important pour les actinobactéries dont les *Streptomycètes* existent en tant que composante majeure de leur population. Selon de plusieurs études, les espèces du genre *Streptomyces* ont été signalées pour être les plus abondants et les plus isolées dans chaque étude (Oskay AM, *et al.*, 2005).

### II.4. Caractéristiques générales d'actinobactéries

Les actinobactéries comprennent un groupe de micro-organismes unicellulaires ramifiés, dont la plupart sont aérobies formant des mycéliums connus sous le nom mycélium de substrat et aérien. Ils se reproduisent par fission binaire ou par production de spores ou de conidies. La sporulation des actinobactéries se fait à travers la fragmentation et la segmentation ou bien la formation de conidies. L'apparence morphologique des actinobactéries est compacte, souvent coriace, donnant un aspect conique avec une surface sèche sur les milieux de culture et souvent couverte par le mycélium aérien (Ananda, 2016).

### II.5. Cycle de développement d'actinobactérie

Le cycle de vie de nombreux actinomycètes commence par la germination des spores (Figure n°05). Ce processus nécessite la présence des ions de calcium. Cette germination donne naissance à un mycélium primaire ramifié (O'Gara *et al.*, 2008). Un mycélium aérien vient s'installer au-dessus du mycélium de substrat. Ce dernier s'autolyse et les produits de la lyse sont utilisés par le mycélium aérien. C'est généralement, à ce moment-là que les composés dit métabolites secondaires sont synthétisés (Smaoui, 2010). A l'extrémité du mycélium aérien se forme des spores asexuées à paroi fine appelées conidies ou conidiospores. Ces spores naissent par reptation du mycélium primaire habituellement en réponse à un stress environnemental comme le manque de nutriment par exemple. Si les spores sont enveloppées dans un sac, on les appelle des sporangiospores. Généralement ces spores ne sont pas résistantes à la chaleur, mais résistent bien à la dessiccation et sont donc doués de capacités adaptatives importantes. Les *actinomycètes* sont immobiles, excepté pour les spores de certains genres (*Actinoplan*, *Spirillospora*...etc.) (Prescott *et al*, 2010). La figure n°05 représente le cycle de développement des *Actinomycètes*.



**Figure n°05:** Cycle de développement des *actinomycètes* sur milieu solide (Scherr *et al.*, 2009).

## II.6. Taxonomie et critères de classification des actinobactéries

La systématique des *actinomycètes* est actuellement basée sur des critères morphologiques, chimiques, physiologiques et génétiques. Certains genres sont faciles à identifier par leur micromorphologie spécifique, comme *Micromonospora*, *Actinoplanes*, *Dactylosporangium*, *Streptosporangium*, *Planomonospora*, *Planobispora*. Les caractères physiologiques et génétiques sont indispensables pour une identification fiable et précise des espèces et sous-espèces (Sabaou *et al.*, 1980).

### 6.1. Caractères morphologiques

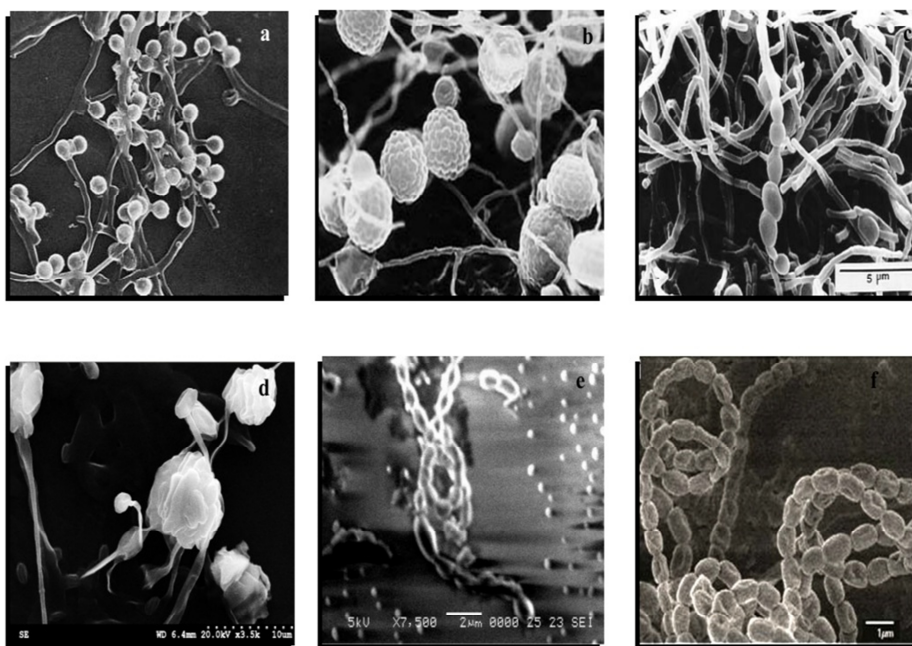
Les critères morphologiques ou caractéristiques culturales sont différents selon les milieux de culture et les caractéristiques micromorphologiques (Shirling *et al.*, 1966).

#### 6.1.1. Caractéristiques culturales ou macromorphologiques

Il s'agit de l'absence ou la présence de mycélium aérien (MA), la couleur du mycélium aérien (MA) et du mycélium du substrat (MS). La production et la couleur des pigments diffusibles et la production ou non de pigments mélanoïdes (Bouras *et al.*, 2008).

### 6.1.2. Caractéristiques micromorphologiques

Selon Bouras, (2006), Boudjella, (2007), Chater et Merrick, (1979) et Chater et Chandra, (2006) plusieurs critères micro morphologiques ont été identifiés. La formation de spores est confinée au groupe morphologique des *sporoactinomycètes*, où la sporulation se produit dans des parties bien définies du mycélium. La formation des endospores de *Thermoactinomyces*, des arthrospores caractéristiques de *Streptomyces*, de *Micromonospora*. la présence des zoospores mobiles de divers membres des *Actinoplanaceae* ainsi que d'*Oerskovia*, *Geodermatophilus* et *Kitasatoa*. La formation de spores exogènes sur le mycélium aérien ou sur le mycélium de substrat, leur forme, leur taille et leur agencement (isolées, en chaînes) ; la présence ou non de sporophores, la surface des spores, la figure n°06 ci-après, représente ces différentes formes de spores.



**Figure n°06:** Photographies électroniques à balayage de divers isolats d'actinobactéries

A. *Micromonospora sp.* B. *Streptosporangium Sp.* C. *Saccharopolyspora Sp.*

D. *Actinosynnema* . E. *S. noursei*. F. *Streptomyces sp* (Yokota, 1997).

### 6.1.3. Caractères chimiotauxonomiques (chimiotauxonomie)

La chimiotauxonomie utilise des caractères chimiques dans la classification des organismes selon Goodfellow & Minnikin (1985). Ces caractères ont été étudiés au niveau des parois cellulaires. En effet, les caractères morphologiques adoptés par la classification classique dépendent de la nature des composés chimiques des microorganismes (O'Donnell, 1988). Les principaux composés utilisés dans cette classification sont les acides aminés, de la membrane pariétale, lipides de l'enveloppe cellulaire et sucres cellulaires (Lechevalier *et al.*, 1981).

#### 6.1.3.1. Les acides aminés

Les protéines de la paroi cellulaire ou peptidoglycane est le composant principal de la paroi bactérienne Gram+, y compris les actinomycètes. L'analyse des acides aminés qui le composent est utilisée pour déterminer le chimiotype. Deux acides aminés sont taxonomiquement importants, l'acide diaminopimélique (DAP), qui peut se présenter sous deux formes, LL ou DL (méso), selon le genre et la glycine peut être présente ou non. Ce dernier fait le lien entre les « ponts » les sous-unités peptidiques de la muréine chez certains *actinomycètes* génétiquement proches de bactéries non mycéliennes, Le DAP est remplacé par la lysine ou l'ornithine ou l'acide diaminobutyrique (Becker *et al.*, 1964).

#### 6.1.3.2. Les sucres

Les sucres diagnostiques sont principalement l'arabinose-galactose, l'arabinose-xylose, le rhamnose-galactose et le madurose ou 3-0-méthyl galactose (Labeda *et al.*, 1989). Basé sur la composition cellulaire en acides aminés et des sucres, plusieurs chimiotypes sont définis (tableau IV).

**Tableau IV** : principaux chimiotypes chez les actinobactéries (Larpent, 2000).

Chimiotype	Acide diaminopimélique		Glycine	Sucres			
	Forme LL	Forme DL		Arabinose + galactose	Arabinose + xylose	Rhamnose + Galactose	Madurose
IC	+	-	+	-	-	-	-
IID	-	+	+	-	+	-	-
IIIB	-	+	-	-	-	-	+
IIIC	-	+	-	-	-	-	-
IIIE	-	+	-	-	-	+	-
IIIA	-	+	-	+	-	-	-

### 6.1.3.3. Les lipides

Les *Actinomycètes* sont composés par des lipides membranaires (phospholipides, ménaquinones, acides gras) ou pariétaux (acides mycoliques) qui est un critère de détermination de chimiotypes (Lechevalier *et al.*, 1977).

#### a) Les phospholipides

La diversité des phospholipides a été distinguée en cinq chimiotypes notés de PI à PV et caractérisée par la présence d'un ou de deux phospholipides caractéristiques (Lechevalier *et al.*, 1977).

**Tableau VI :** Types de phospholipides rencontrés dans les différents chimiotypes chez les *actinomycètes* (Lechevalier *et al.*, 1977).

Type de phospholipides	PE	PC	PG	PGI	Exemples
PI	-	-	-	V	<i>Actinomadura.</i>
PII	+	-	-	+	<i>Streptomyces, Pseudonocardia.</i>
PIII	-	+	-	V	<i>Nocardiosis, Amycolatopsis.</i>
PIV	+	-	+	-	<i>Nocardia, Nonomuraea.</i>
PV	-	-	+	+	<i>Oerskovia.</i>

PE : phosphatidyléthanolamine, PC : phosphatidylcholine, PG : phospholipides contenant la glucosamine, PGly : phosphatidylglycérol. V : variable : (+/-).

#### b) Les acides mycoliques

Les acides mycoliques sont des constituants pariétaux présents uniquement chez les *actinomycètes* ayant le chimiotype IVA. Ils sont utiles pour différencier certains genres de ce type entre eux, par leur présence ou leur absence (Mordarska *et al.*, 1972).

#### c) Les ménaquinones

Sont des composés membranaires constitués d'un noyau quinone méthylé et d'une chaîne carbonée aliphatique contenant des unités isoprènes. Ils sont classés selon le nombre de ces unités et le degré d'hydrogénation (saturation) de la chaîne (Rodríguez *et al.*, 2013).

#### d) Les acides gras

La composition en acides gras des membranes plasmiques a contribué dans la séparation entre certains genres (Minnikin *et al.*, 1975) et est utilisée en combinaison avec les autres critères chimiques. Leurs types et leurs pourcentages sont caractéristiques de plusieurs genres (Grund *et al.*, 1990).

#### 6.1.4. Critères physiologiques

Les tests physiologiques consistent en des tests de dégradation de différents composés (glucidiques, lipidiques, protidiques, polymères complexes, stéroïdes, ...etc.), des tests de résistance aux différents agents chimiques (antibiotiques, divers autres agents), ainsi que la tolérance au pH, à la température, à la salinité, etc. Les tests physiologiques sont utilisés à l'échelle générique pour déterminer les espèces d'*actinomycètes* (Goodfellow *et al.*, 1990).

#### 6.1.5. Critères moléculaires

La biologie moléculaire s'est imposée comme un outil puissant et incontournable en taxonomie. Actuellement, il n'est plus possible de proposer la création d'une nouvelle espèce sans passer par les analyses génétiques. Ces derniers ont permis de tracer toute la phylogénie des *actinomycètes* (Stackebrandt *et al.*, 1981) de différencier les espèces entre elles, ou de fusionner des genres entre eux (Stackebrandt *et al.*, 1997).

Les analyses moléculaires utilisées pour la détermination des espèces d'*actinomycètes* sont le séquençage de l'ADN ribosomique 16S, L'hybridation ADN/ADN et Le Pourcentage de guanine - cytosine (G + C).

### II.7. Systématique des actinobactéries

Les différentes éditions du Bergey's manual of Systematic Bacteriology ont apporté des définitions actualisées des actinobactéries avec des données fournies par des travaux récents par rapport à l'époque de chaque édition. Le phylum *Actinobacteria* est constitué d'une seule classe nommée également « *Actinobacteria* ». Selon la classification du « Taxonomic Outline of The Procaryotes, Bergey's manual of Systematic Bacteriology » de 2012, la définition des actinobactéries est restée la même mais sur la base des données de la biologie moléculaire notamment le séquençage du gène codant pour l'ARN 16S, la supragénérique des actinobactéries a subi un profond remaniement. Ces microorganismes sont classés dans le règne des *procaryotae*, le phylum des *Actinobacteria* et la classe des *actinobacteria* également. Cependant, l'ordre des *Actinomycetales* a été subdivisé en plusieurs ordres (*Actinomycetales*, *Streptosporangiales*, *Micromonosporales*, *Streptomycetales*, *Micrococcales*, etc). Dont *Actinomyces* qui un genre anaérobie strict et pathogène pour l'homme (Stackebrandt *et al.*,1997).

Depuis 2012, les *actinobacteria* sont classées, dans 43 familles et 203 genres, 15 ordres. L'ensemble de cette classification est représenté dans le tableau VI.

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

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

## II.8. Applications des actinobactéries

Les actinobactéries sont reconnues pour leur production de métabolites primaires et secondaires qui ont des applications importantes dans divers domaines. Ils sont également une source prometteuse de large gamme d'enzymes importantes, qui sont produites à l'échelle industrielle. Une grande fraction d'antibiotiques sur le marché provient d'actinobactéries. Ils produisent des inhibiteurs enzymatiques utiles pour le traitement du cancer et les immunomodifiants qui améliorent la réponse immunitaire. Ils ont la capacité de dégrader une large gamme d'hydrocarbures, de pesticides et de composés aromatiques et aliphatiques (Skplovska *et al.*, 2003). Ils effectuent des transformations de composés organiques. De nombreux genres

d'actinobactéries peuvent être potentiellement utilisés dans la bioconversion des déchets agricoles et urbains sous-utilisés en produits chimiques de haute valeur. Les actinobactéries sont également importantes dans le domaine de la biotechnologie végétale (PGPR), en effet, certaines sont utiles dans la lutte biologique. Leur potentiel métabolique offre un domaine de recherche important (Skplovská *et al.*, 2003).

### II.8.1. Production d'enzymes

Une grande variété d'enzymes biologiquement actives sont produites à la fois par des actinobactéries marines et terrestres qui sécrètent des amylases à l'extérieur des cellules, ce qui les aide à effectuer une digestion extracellulaire (Pandey *et al.*, 2000). Elles sont aussi une excellente source pour l'asparaginase, produite par *Streptomyces griseus*, *Streptomyces karnatakensis*, *Streptomyces albidoflavus* et *Nocardia sp* (Dejong, 1972 ; Narayana *et al.*, 2008).

### II.8.2. Production des bioherbicides

Une autre application d'actinobactéries intéressante est l'utilisation de leurs métabolites secondaires comme herbicides contre les mauvaises herbes. *Streptomyces saganonensis* produit des herbicides (herbimycines) qui contrôlent les mauvaises herbes monocotylédones et dicotylédones. L'anisomycine, produite par *Streptomyces sp.*, est un type d'inhibiteur de croissance pour les mauvaises herbes (Pillmoor, 1998)

### II.8.3. Production de vitamines

La production de la vitamine B12 à partir des fermentations d'actinobactéries a suscité un intérêt considérable pour la production possible des vitamines par des fermentations microbiennes (Rikes *et al.*, 1948). L'addition de sels de cobalt aux milieux semble être un précurseur pour toutes les actinobactéries pour produire cette vitamine (Anandan, 2016).

### II.8.4. Production d'antibiotiques

Les actinobactéries jouent un rôle important dans la production de divers médicaments qui sont extrêmement importants pour notre santé. Ils sont représentés par des molécules d'origine naturelles et leurs dérivés. Or, les maladies dues à des bactéries pathogènes multi résistantes augmentent vigoureusement. Ces résistances s'étendent quantitativement mais aussi qualitativement, de nombreux déterminants de résistance ont été décrits sur l'émergence de bactéries de plus en plus résistantes (Aleksun *et al.*, 2007).

Face à la perte d'efficacité de certains antibiotiques, la découverte de nouvelles molécules est devenue une nécessité absolue. Les efforts se concentrent sur la recherche de

nouveaux antibiotiques avec des nouveaux mécanismes d'action et qui ne comportent aucun effet toxique. D'ailleurs près de 80% des antibiotiques commercialisés sont dérivés d'actinobactéries, principalement des genres *Streptomyces* et *Micromonospora* (Hassan *et al.*, 2011).

#### II.8.5. Bioremédiation

Les actinobactéries sont de bons candidats pour une application dans la bioremédiation des sols contaminés par des polluants organiques. Dans certains sites contaminés, les actinobactéries représentent le groupe dominant parmi les agents dégradants (Johnsen *et al.*, 2002). Certains travaux suggèrent que la flore de *Streptomyces* pourrait intervenir dans le recyclage du carbone organique et peuvent dégrader les polymères complexes (Sanscartier *et al.*, 2009). Ce groupe de composés est devenue l'un des contaminants les plus courants des grandes surfaces du sol et par conséquent considéré comme un problème environnemental majeur.

Certains travaux suggèrent que la flore de *Streptomyces* pourrait jouer un rôle très important dans la dégradation des hydrocarbures. De nombreuses souches d'actinobactéries ont la capacité de solubiliser la lignine et de dégrader les composés liés à la lignine en produisant des enzymes dégradant la cellulose et l'hémicellulose (Anandan., 2016). Dans une même optique, des espèces d'actinobactérie avaient la capacité de vivre dans un environnement huileux et peuvent donc être utilisées dans la bioremédiation pour réduire les polluants pétrolières. *Nocardiopsis sp.* SD5 a dégradé les déchets de plumes en produisant de l'enzyme kératinase (Saha *et al.*, 2013).

**CHAPITRE III**  
**MECANISMES DE**  
**RESISTANCE DES**  
**ACTINOBACTERIES**

### III. MECANISMES DE RESISTANCE DES ACTINOBACTERIES

#### III.1. Les mécanismes de résistance aux métaux lourds

##### III.1.1. Interactions actinobactéries-métal

Dans ce chapitre, l'approche biotechnologique est bien discutée en ce qui concerne les interactions actinobactéries-métaux. Cette étude peut servir de guide pour la réalisation de travaux de recherche en vue du développement futur d'une technologie verte utile pour la récupération des métaux lourds dans les environnements contaminés. Les points suivants sont discutés en détail afin de comprendre l'importance des actinobactéries en tant que candidat potentiel dans la récupération des métaux lourds de différents environnements contaminés (Nabir *et al.*, 2003).

##### III.1.2. Biorémédiation des métaux lourds

La biorémédiation est une technologie qui utilise des micro-organismes pour réduire, éliminer, contenir ou transformer les contaminants dans le sol, sédiments, l'eau et l'air en produits inoffensifs. La biorémédiation est utilisée depuis plus de 100 ans, avec l'ouverture de la première usine de traitement biologique des eaux usées à Sussex, au Royaume-Uni, en 1891.

Cependant, le mot « biorémédiation » est relativement récent. Il est apparu pour la première fois dans une revue de la littérature scientifique en 1987 (Nabir *et al.*, 2003). La biorémédiation implique la restauration biologique de sites historiquement cocontaminés, de manière accidentelle ou fortuite, par la production, le stockage, le transport et l'utilisation de produits chimiques organiques et inorganiques (Baker *et al.*, 1994).

Plusieurs espèces bactériennes ont une propriété héréditaire de détoxification des métaux et ainsi, on constate qu'elles possèdent une résistance à différents métaux tels que arsenic, mercure, plomb, cadmium (Kotrba *et al.*, 1999).

La biomasse microbienne est un substitut potentiel pour absorber les métaux lourds dans différentes régions d'environnements pollués. Parmi les micro-organismes, les bactéries possèdent un mécanisme génétique spécifique et y jouent un rôle important dans la réduction de la pollution environnementale.

### III.1.3. Technologies de traitement par biorémédiation

Les technologies de traitement par biorémédiation ont été divisées en deux catégories: in situ et ex situ (Blackburn *et al.*, 1993). La biorémédiation in situ consiste à traiter le matériau contaminé sur le site, tandis que la biorémédiation ex situ consiste à retirer le matériau contaminé pour les traiter ailleurs. Quelques exemples de technologies de biorémédiation sont le bioventing, l'épandage, le bioréacteur, le compostage, la bioaugmentation, la rhizofiltration et la biostimulation (Malik, 2004).

#### 1.3.1. Techniques de biorémédiation in situ

La biorémédiation in situ est la capacité de convertir les contaminants en composés moins toxiques, ce qui en fait une technique de dépollution prometteuse (National Research Council, 1993). Les techniques in situ visent à améliorer le taux de biodégradation des contaminants organiques dans les sols, les sédiments, les eaux de surface ou les eaux souterraines. Bien que la biorémédiation in situ implique, par définition, le traitement des matériaux contaminés sur place, les technologies de « pompage et traitement » sont généralement incluses dans cette catégorie, bien qu'elles impliquent l'extraction, le traitement et le retour de l'eau associée aux zones de sol contaminées (Blackburn *et al.*, 1993).

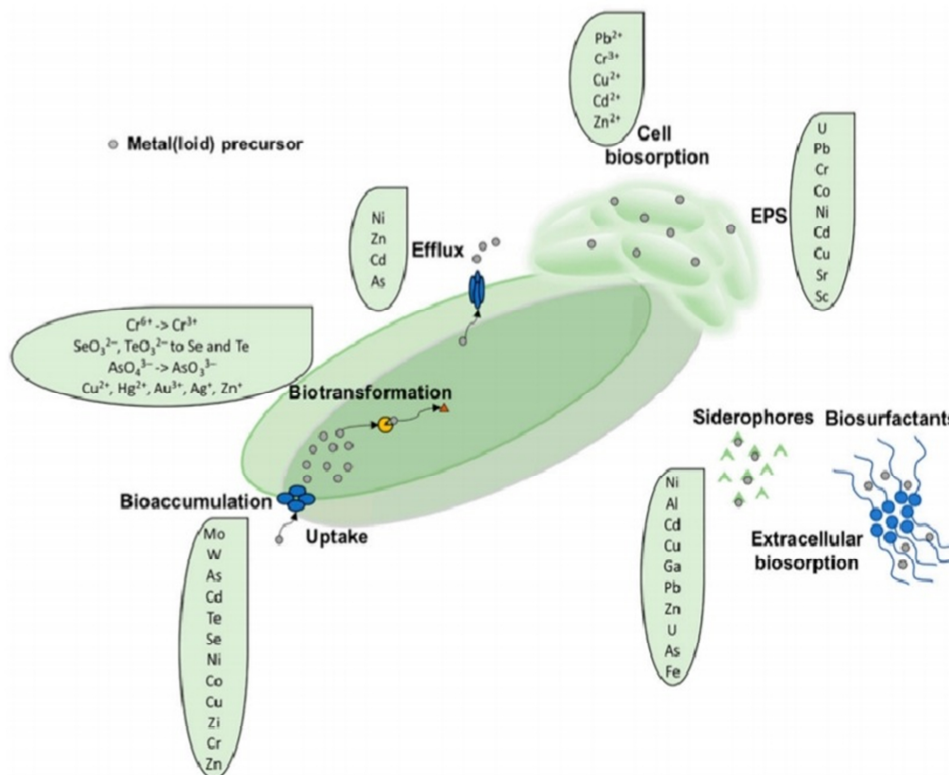
#### 1.3.2. Techniques de biorémédiation ex situ

Les techniques ex situ nécessitent l'enlèvement physique des matériaux contaminés (généralement des sols ou des sédiments) suivi d'un traitement dans des bioréacteurs, des biopiles, des tas de compost, des étangs ou des lagunes (Baker *et al.*, 1994).

### III.1.4. Mécanisme(s) de tolérance aux métaux lourds chez les actinobactéries

Une étude a révélé que seuls quelques microorganismes ont développé des mécanismes de tolérance ou de résistance aux métaux lourds toxiques. Les deux terminologies de « tolérance » et de « résistance » ont une signification différente mais sont souvent utilisées de manière de la toxicité des métaux dans l'environnement et d'autres propriétés intrinsèques. « Résistance » indique la capacité de survie des microbes soumis au stress des métaux lourds toxiques par des mécanismes de détoxification. Les actinobactéries sont étudiées en fonction de leur capacité de résistance aux métaux (Bankar *et al.*, 2012).

Les cellules des *actinomycètes* possèdent plusieurs mécanismes inhérents qui leur permettent de tolérer de fortes concentrations de métaux lourds, comme le montre la figure n°07 (Shivlata, 2016). Elles ont la capacité de modifier la toxicité des métaux lourds en utilisant divers mécanismes indépendants des métaux, tels que la réduction de la sensibilité cellulaire, la séquestration intracellulaire des métaux, la complexation sidérophore-métal et l'exclusion à travers les barrières de perméabilité. Les mutations et les mécanismes de réparation de l'ADN jouent un rôle crucial dans la protection de l'ADN plasmidique et génomique (Garbisu *et al.*, 2003). La figure n°07 représente les différents Mécanismes de résistance par les actinobactéries.



**Figure n°07 :** Représentation schématique des mécanismes biotiques (c.-à-d. biosorption et séquestration extracellulaire par sidérophores, biosurfactants et substances polymères extracellulaires (EPS), bioaccumulation, bioarnsformation et processus d'efflux de métaux) (Shivlata, 2016).

#### 1.4.1. Chélateurs extracellulaires

Les chélateurs extracellulaires des métaux, par exemple les polysaccharides ou les protéines, peuvent immobiliser les métaux et ainsi prévenir les cellules de la toxicité des métaux par la formation de complexes, on a pu montrer qu'il est courant chez les *streptomycètes* de produire différents sidérophores, ce qui peut fournir un avantage dans la compétition avec d'autres microorganismes dans le sol (Chater *et al.*, 2010).

De multiples sidérophores tels que la desferrioxamine G, la desferrioxamine B, la desferrioxamine E, et l'acide rhodotorulique sont abondamment sécrétés par les *Actinomycètes* (Sessitsch *et al.*, 2013). L'absorption du fer est observée chez les actinobactéries via des sidérophores possédant une forte affinité pour la sélectivité du fer. Ils ont également la propriété de se lier aux métaux lourds (Rajkumar *et al.*, 2009). On a remarqué que les sidérophores actinobactériens fournissent du fer même en présence de concentrations plus élevées de métaux lourds toxiques. Les métaux lourds tels que le nickel, le cuivre et le cadmium, ont stimulé la production de sidérophores par les actinobactéries (Dimkpa *et al.*, 2009).

Ainsi, les sidérophores peuvent jouer un rôle crucial dans la réduction de la toxicité des métaux (Sessitsch *et al.*, 2013). En raison du stress des métaux lourds, des radicaux d'oxygène sont formés et peuvent causer des dommages aux cellules. La détoxification de ces radicaux d'oxygène dans la cellule bactérienne est réalisée par la surproduction de l'enzyme superoxyde dismutase. Les cellules des *Streptomycètes* ont la capacité de sécréter deux types différents de superoxyde dismutases: (1) enzyme contenant du fer; et (2) enzyme contenant du nickel (Kim *et al.*, 1998).

#### 1.4.2. Séquestration intracellulaire

Séquestration intracellulaire ou bioaccumulation intracellulaire des métaux nécessite la présence de protéines liant les dans le cytosol (Acheampong *et al.*, 2009). Les micro-organismes réagissent au stress des métaux lourds en utilisant différents systèmes de défense tels que l'exclusion et la synthèse de protéines de liaison telles que les métallothionéines (MTs). Les *actinomycètes* ont la capacité de produire des protéines de liaison aux métaux telles que les métallothionéines qui peuvent se lier efficacement aux métaux lourds (Garbisu *et al.*, 2003). Ces métallothionéines sont des protéines spécifiques et riches en cystéine de faible poids moléculaire. Ils sont de courts peptides riches en cystéine ou en histidine. Ces peptides sont capables de se coordonner avec les métaux lourds à l'intérieur de la cellule. Ce qui joue un rôle clé dans les

mécanismes de tolérance aux métaux (Schmidt *et al.*, 2010). Les métallothionéines sont produites en réponse au stress des métaux lourds pour augmenter la tolérance des cellules bactériennes contre le niveau élevé de métaux lourds. Elles sont classées en trois formes différentes sur la base de la teneur en cystéine et de la structure: (1) Cys-Cys; (2) Cys-X-Cys; et (3) Cys-X-X-Cys (Howe *et al.*, 1997).

Ainsi, les études menées à ce jour, ont révélé que les métallothionéines jouent un rôle vital dans la tolérance aux métaux lourds des bactéries. Moins d'études ont été menées chez les *actinomycètes* afin de comprendre les mécanismes de tolérance aux métaux. Par conséquent, de grands efforts dans ce domaine est continuellement nécessaire afin de comprendre les mécanismes au niveau moléculaire (Schmidt *et al.*, 2010).

### 1.4.3. Biosorption

Le processus de biosorption est une liaison rapide et réversible des ions métalliques aux groupes fonctionnels de la biomasse. La biosorption est un processus indépendant du métabolisme, efficace et sélectif. Il ne nécessite pas d'investissement important, ses coûts d'exploitation sont moindres et les matériaux biologiques utilisés sont souvent peu coûteux. Le processus de biosorption est simple, rentable et respectueux de l'environnement (Bankar *et al.*, 2012).

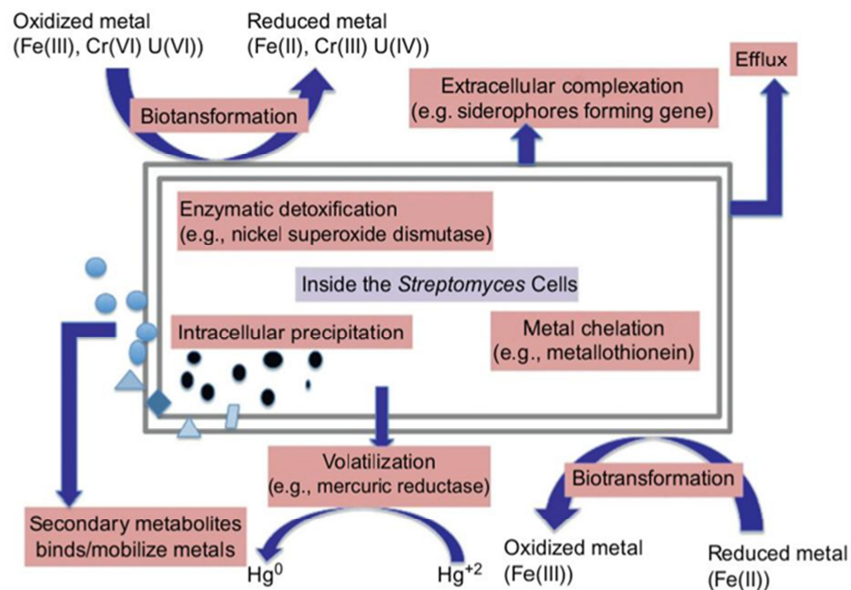
Une variété de biomatériaux ont été employés comme biosorbants pour l'élimination des métaux lourds des eaux polluées. Cependant, ces dernières années, l'attention s'est portée sur la biomasse actinobactérienne, qui a une grande capacité de biosorption des métaux et une spécificité dans le processus de récupération des métaux. Les actinobactéries pourraient être un modèle prometteur pour étudier les mécanismes de biosorption au niveau moléculaire. Les métaux peuvent être facilement modifiés afin de les préparer comme un biosorbant prometteur pour la récupération des ions métalliques dans les effluents industriels. Plusieurs ions de métaux lourds toxiques tels que Pb, Cr, Zn, Cu, Co, Cd, Ni et U, etc... sont récupérés via des processus de biosorption en utilisant différents types d'ions. Ils sont récupérés via des processus de biosorption en utilisant différents types de biomasse actinobactérienne. La capacité de biosorption du biosorbant est principalement affectée par trois facteurs importants: (1) les caractéristiques ioniques du métal; (2) la nature des biosorbants; et (3) les conditions de biosorption. La propriété ionique du métal en solution aqueuse est un facteur clé qui influence la

biosorption. Plusieurs paramètres environnementaux tels que le pH, la température, la concentration en métal, ...etc. Peuvent influencer le processus de biosorption (Brady *et al.*, 1995).

#### 1.4.4. Bioaccumulation

Les métaux essentiels, dont les organismes ont besoin, sont activement absorbés par les systèmes d'absorption spécifiques dans la cellule. Cependant, les métaux non essentiels peuvent être mal identifiés et confondus avec les métaux essentiels, et donc également absorbés (Avery, 1995). Le terme « bioaccumulation » peut être défini comme l'absorption de polluants toxiques uniquement par les cellules vivantes. Le toxique est activement transporté dans la cellule à travers la membrane cellulaire, où il s'accumule. La bioaccumulation dépend de propriétés structurales et biochimiques intrinsèques, des adaptations génétiques et physiologiques, de la modification du métal dans l'environnement et de la nature du métal. La bioaccumulation dépend des propriétés structurelles et biochimiques intrinsèques, des adaptations génétiques et physiologiques, de la modification environnementale du métal, de la disponibilité et de la toxicité du métal (Blackwell *et al.*, 1995).

L'accumulation des métaux est influencée par les caractéristiques de la surface du micro-organisme, comme les changements de charge (Ivanov *et al.*, 1996). La densité cellulaire peut également influencer le processus d'accumulation des métaux: l'accumulation diminue avec l'augmentation de la concentration de la biomasse en raison des interactions électrostatiques des groupes fonctionnels de la paroi cellulaire bactérienne. Une concentration plus élevée de cellules en suspension entraîne leur liaison, réduisant ainsi la quantité de sites actifs disponibles pour la fixation des métaux (Santana *et al.*, 1995). L'ensembles de ces mécanismes, sont représentés dans la figure n°08 ci-après.



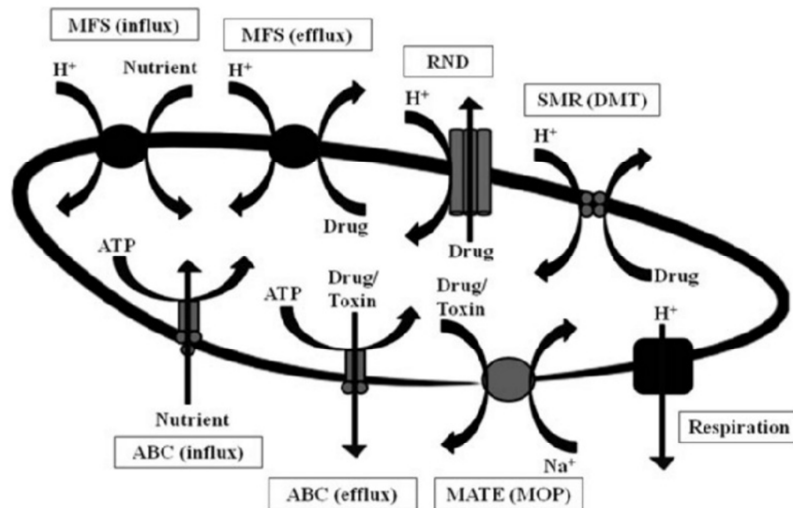
**Figure n°08:** Les mécanismes possibles de biorestauration des métaux par *Streptomyces* et les gènes impliqués sont résumés (Ledin *et al.*, 2000)

#### 1.4.5. Système d'efflux

Les protéines d'efflux sont très répandues parmi les microorganismes. Plusieurs systèmes de transport peuvent être à l'origine de l'insensibilité aux antibiotiques et aux médicaments antibactériens, mais aussi la résistance aux métaux s'est avérée être due à des transporteurs d'efflux (Saidijam *et al.*, 2006). La majorité des transporteurs appartiennent soit à la superfamille ABC (ATP-binding cassette), soit à la superfamille MFS (major facilitator superfamily), utilisant l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP ou du gradient électrochimique de protons pour les mécanismes d'antiport, respectivement (figure n°09).

Les autres systèmes d'efflux sont la famille des transporteurs de métabolites de médicaments (DMT) et sa sous-classe de la petite famille de résistance aux médicaments (SMR), la famille de résistance/nodulation/division (RND), la superfamille (MOP) des multidrugs/oligosaccharidyl-lipid/polysaccharide flippases, et sa sous-classe, la famille MATE (multidrug and toxic compound extrusion). Cependant, leur distribution varie selon les

microorganismes et les substrats de nombreux systèmes d'efflux n'ont pas encore été identifiés. (Saidijam *et al.*, 2006).



**Figure n°09:** Les systèmes d'efflux et leur source d'énergie respective pour le transport. Le transport actif primaire est dépendant de l'hydrolyse de l'ATP, tandis que le transport actif secondaire dépend de l'utilisation d'un gradient de protons à travers la membrane cellulaire (modifié d'après Saidijam *et al.*, 2006).

### III.2. Les mécanismes de résistance des actinobactériés aux Antibiotiques

#### III.2.1. la cause de résistance

Les antibiotiques sont une découverte thérapeutique importante dans la pratique médicale (M.Levy, 2004). Ils jouent un rôle important dans le traitement des infections microbiennes. Au fil du temps, les micro-organismes ont développé certaines formes de résistance à ces antibiotiques (Turner *et al.*, 2011). Ce phénomène est causé par plusieurs facteurs, tels que l'utilisation inappropriée d'antibiotiques pendant le traitement. Il se produit également en raison de longs séjours à l'hôpital, la comorbidités, le non-respect des pratiques d'hygiène et le transfert entre patients dans les hôpitaux (Palumbi *et al.*, 2001).

#### III.2.2. Les Mécanismes de résistance des *actinomycètes* aux Antibiotiques

La section suivante met en évidence les principales catégories biochimiques de mécanismes d'autodéfense présents chez les *Streptomyces*, avec des exemples spécifiques pour chaque catégorie.

##### 2.2.1. La modification et la dégradation des antibiotiques

###### a) Les aminoglycosides

Un grand nombre d'enzymes de modification des aminoglycosides (AME), dont les N-acétyltransférases (AAC), Les O-phosphotransférases (APH), et les O-adényltransférases (ANT) qui acétylent, phosphorent ou adénylylent l'antibiotique aminoglycoside, sont connus pour exister chez les bactéries productrices (Mak *et al.*, 2014).

###### b) Les chloramphénicoles

C'est un autre antibiotique qui peut être acétylé par un groupe d'enzymes largement distribué, connu sous le nom de chloramphénicol acétyl transférases (CAT). Bien qu'il ait été démontré que ces enzymes soient très répandues chez les souches cliniques et qui sont également susceptibles d'être communes chez les *Streptomyces*. Seuls quelques rapports d'identification d'enzymes CAT à partir d'espèces de *Streptomyces* sont disponibles (Schwarz *et al.*, 2004).

###### c) Les $\beta$ -lactamines

La résistance est conférée par des enzymes hydrolysant les antibiotiques, connues sous le nom de  $\beta$ -lactamases. Ces enzymes sont très répandues chez les *Streptomyces*, et avec des enzymes similaires trouvées chez des bactéries pathogènes et non pathogènes (Ogawara, 2015).

Les  $\beta$ -lactamases sont généralement regroupées en quatre classes (A, B, C, D) en fonction de leur séquence et de l'utilisation d'une sérine catalytique ou d'un ion zinc (King *et al.*, 2016).

Dans un récent crible phylogénétique mené par Ogawara (2015), il a été constaté que diverses  $\beta$ -lactamases appartenant aux classes A, B et C existent chez de nombreuses espèces de *Streptomyces*. Cependant, une relation claire entre la teneur en  $\beta$ -lactamases et le degré de résistance aux  $\beta$  lactamines chez ces espèces n'a pas été établie (Ogawara, 2015). Ceci est dû au fait que la plupart des espèces de *Streptomyces* produisent des  $\beta$ -lactamases de manière constitutive, et leur production n'est pas liée à la résistance ou à la synthèse des  $\beta$ -lactames. Comme discuté précédemment pour les AMEs, les  $\beta$ -lactamases de *Streptomyces* présentent également diverses propriétés spécifiques aux espèces. Ce qui suggère à nouveau une évolution convergente à partir de protéines différentes pour réaliser la même fonction, à savoir l'hydrolyse du cycle  $\beta$ -lactame. La présence de  $\beta$ -lactamases chez les producteurs présente également une énigme évolutive (Allen *et al.*, 2009).

### 2.2.2. Séquestration des antibiotiques

La séquestration implique la fonction des protéines de liaison aux médicaments, qui empêchent l'antibiotique d'atteindre sa cible. Chez les producteurs de la bléomycine, le principal mécanisme de résistance implique la séquestration de l'antibiotique lié ou non au métal par les protéines de liaison TlmA, BlmA, et ZbmA chez *S. hindustanus* ATCC 31158 (Gatignol *et al.*, 1988), *S. verticillus* (Sugiyama *et al.*, 1994), et *Streptomyces flavoviridis*, respectivement (Rudolf *et al.*, 2015).

Chaque membre producteur de la famille de la bléomycine possède un ou plusieurs gènes liés aux transporteurs ABC dans leurs groupes de biosynthèse qui peuvent être utilisés pour éliminer les antibiotiques liés aux protéines de liaison (Galm *et al.*, 2009).

### 2.2.3. Modification, contournement et protection de la cible

La modification de la cible agit comme un mécanisme d'auto-résistance contre plusieurs classes d'antibiotiques, dont les  $\beta$ -lactames, les streptogramines et les aminoglycosides. Le  $\beta$ -lactame a une structure similaire à celle des substrats de la PBP (précurseurs du peptidoglycane), permettant ainsi à l'antibiotique de s'associer et de provoquer une acylation de la sérine du site actif, entraînant ainsi son inhibition (Yeats *et al.*, 2002). Les espèces de *Streptomyces* productrices, bien qu'êtres Gram-positives, elles sont très résistantes aux pénicillines, ce qui est

dû à une surproduction de PBP ou à la synthèse de PBP de faible affinité (Yeats *et al.*, 2002). L'analyse des clusters de biosynthèse des *Streptomyces* productrices de  $\beta$ -lactamines, les bactéries ont montré qu'elles contiennent souvent des gènes pour les PBP, suggérant leur rôle dans l'auto-résistance (Ogawara, 2015).

- **La modification de la cible pour les antibiotiques MLS**

Ce mécanisme implique la méthylation de l'ARNr 23S au niveau du résidu A-2058 par des méthyltransférases de l'ARNr 23S (Douthwaite *et al.*, 2004). La monométhylation (MLS de type I) procure généralement un niveau de résistance modéré, tandis que la diméthylation (MLS de type II) procure une forte résistance (Fyfe *et al.*, 2016). Enfin, la résistance contre les aminoglycosides par modification de la cible fait appel à des méthyltransférases de l'ARNr 16S, qui méthylent le résidu A1408 ou G1405 (Shakil *et al.*, 2008).

- D'autres mécanismes de résistance permettent de contourner la cible initiale en produisant des cibles supplémentaires de faible affinité. En voici quelques exemples: la synthèse d'une sous-unité B supplémentaire de l'ADN gyrase pour la résistance à la novobiocine ou d'une autre ARN polymérase résistante pour la résistance à la rifamycine ou d'une autre synthèse d'acide gras pour la résistance à la platensimycine (Peterson *et al.*, 2014).

#### 2.2.4. Efflux d'antibiotiques

Mécanisme majeur de résistance aux antibiotiques chez les souches cliniques qui implique une diminution de la perméabilité et/ou de l'efflux de l'antibiotique. C'est un mécanisme de protection contre les antibiotiques hydrophiles et les autres agents antimicrobiens, tels que la vancomycine (Nikaido, 2003). De nombreux types de pompes d'efflux actives ont été décrits chez les bactéries Gram-positives et Gram-négatives qui appartiennent généralement à l'une des cinq familles suivantes : *ABC*, *MFS*, *RND* (*Resistance-Nodulation-Division*), *MATE* (*Multidrug and Toxin Extrusion*) et *SMR* (*Multidrug and Toxin Extrusion*), et *SMR* (*Small Multidrug Resistance*) (Sun *et al.*, 2014). Parmi celles-ci, seules les protéines ABC utilisent l'ATP comme source d'énergie, tandis que les quatre autres familles couplent transport de substrats vers des gradients ioniques (Sun *et al.*, 2014).

Les pompes RND sont uniques car qu'elles établissent un pont entre les membranes interne et externe par l'intermédiaire d'une protéine de fusion (AcrA dans le cas présent) et

permettent l'exportation d'antibiotiques de l'intérieur vers l'extérieur en une seule étape (Lee *et al.*, 2000).

### III.2.3. Co-sélection de la résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds

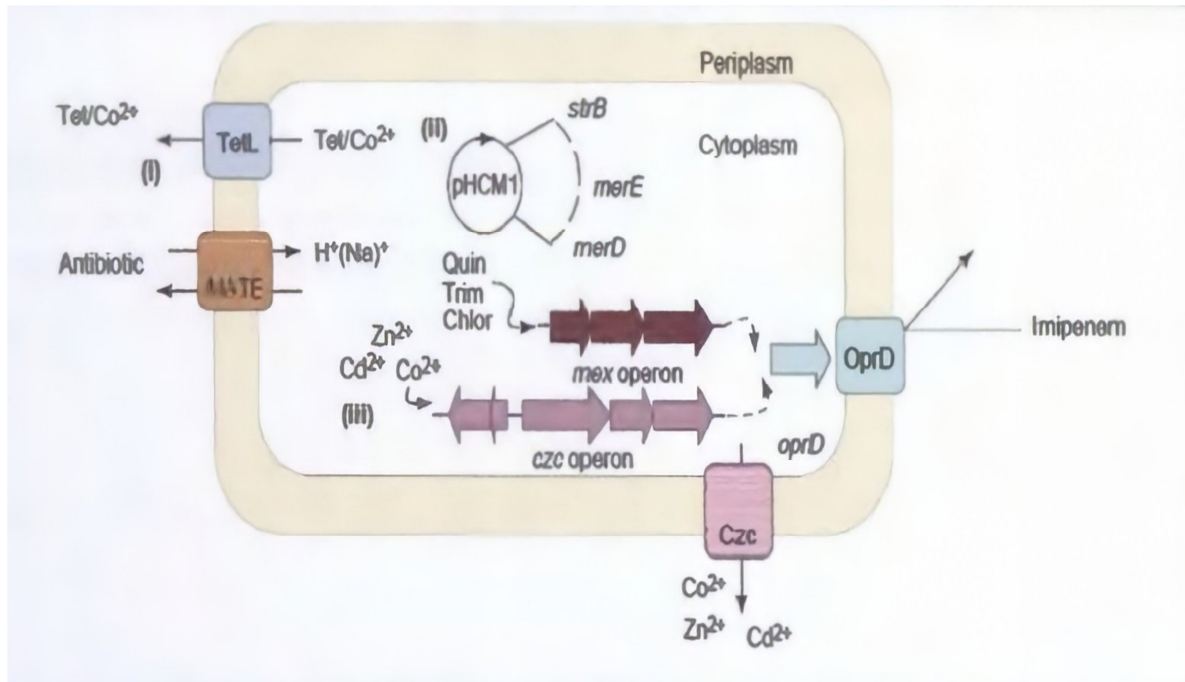
Il a été démontré qu'il existe une corrélation entre la présence de métaux dans l'écosystème et la résistance simultanée à ces éléments et aux antibiotiques chez les bactéries indigènes. De telles observations ont été faites chez des bactéries provenant de milieux aquatiques, de sédiments et de sols. Cette co-sélection peut se faire selon trois mécanismes: la co-résistance, la résistance croisée et la co-régulation (Baker-Austin *et al.*, 2006).

**La co-résistance:** Elle est observée lorsque les gènes de résistances aux métaux et aux antibiotiques sont positionnés sur les mêmes éléments génétiques mobiles (plasmide, transposon, îlot génomique). Ainsi, la présence d'un métal pourra sélectionner les deux résistances, par exemple la corrélation de la résistance à la streptomycine avec des gènes de résistance au mercure sur le plasmide pHCM1 (Aendekerk *et al.*, 2002).

**La résistance croisée:** elle est observée lorsque le même mécanisme de résistance permet à la fois la résistance à un métal et à un antibiotique. C'est notamment le cas de certaines pompes à efflux. C'est-à-dire que le système biochimique puisse conférer résistance aux antibiotiques et aux métaux. Dans cet exemple, la protéine de T et L peut transporter la tétracycline et le cobalt (Aendekerk *et al.*, 2002).

**La co-régulation:** elle s'observe lorsque la régulation d'un mécanisme est induite par la présence d'un métal ou d'un antibiotique, qui régule également un autre mécanisme. Permettant ainsi les deux résistances (Perron *et al.*, 2004)

La figure n°10 représente quelques mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques et aux métaux lourds.



**Figure n°10:** Quelques mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques et aux métaux Lourds (Baker-Austin *et al.*, 2006).

Cblor : chloramphénicol ; MA TE : extrusion de composés multi-médicaments et toxics ; merD : gène codant la protéine de régulation de l'opéron mer; merE : gène codant la protéine d'efflux du mercure ; PHCM1 : plasmide de résistance de *Salmonella typhi* CT18 ; Quin : quinolone ; strB : gène codant l'enzyme qui assure la modification de la streptomycine ; Tet : tétracycline ; TetL : protéine de flux de la tétracycline ; Trim : Triméthoprim.

# CONCLUSION

## CONCLUSION

Les caractéristiques et la variété des mécanismes de résistance aux antibiotiques et aux métaux lourds rendent compte des différentes modalités d'adaptation des actinobactéries à ces molécules et la capacité de résister soit à l'effet inhibiteur des antibiotiques soit à l'effet toxique des métaux lourds.

Les mécanismes génétiques et biochimiques, responsables de la résistance aux antibiotiques, permettent de mieux comprendre l'épidémiologie de la résistance (apparition et diffusion des gènes de résistance et des souches résistantes) et de mieux appréhender les stratégies de biorémediation microbienne qui ont réduit l'incertitude quant à la capacité fonctionnelle de la souche dans les applications de terrain. Cette stratégie donnera une nouvelle perspective puissante sur l'utilisation holistique des *Streptomyces* pour la biorémediation des métaux.

Il existe une corrélation entre la tolérance aux métaux lourds et la résistance aux antibiotiques chez les actinobactéries en raison de la probabilité que des gènes de résistance à la fois (antibiotiques et métaux lourds) peuvent être étroitement situés sur le même plasmide. Elles possèdent des mécanismes spécifiques de résistance aux métaux lourds augmente la capacité de la destruction ou de la transformation de substances toxiques dans l'environnement naturel.

# Résumé

---

## Résumé

Malgré l'effet inhibiteur des antibiotiques et la toxicité des métaux lourds, il existe des bactéries capables de les contrecarrer par différents mécanismes de résistance.

« *Actinomycètes* » est un groupe de bactérie producteur d'antibiotiques possédant une résistance aux molécules antimicrobiennes qu'ils produisent. Ces mécanismes de résistance peuvent être liés à la synthèse des antibiotiques. Pour faire face à la profusion des métaux lourds dans l'environnement, ces bactéries ont élaborées plusieurs mécanismes étant véhiculés par des plasmides, qui codent pour la résistance aux métaux lourds peuvent aussi véhiculer des gènes codant pour la résistance aux antibiotiques. Parmi ces mécanismes : séquestration intracellulaire; réduction de la perméabilité; système d'efflux; altération du métal et de l'antibiotique (inactivation et modification) de la cible cellulaire. Il existe une relation de tolérance entre eux chez les actinobactéries.

**Mots clé :** Actinomycètes, antibiotiques, métaux lourds, résistance, toxicité

## Abstract

Despite the inhibitory effect of antibiotics and the toxicity of heavy metals, there are bacteria capable of counteracting them by different mechanisms of resistance.

« *Actinomycetes* » is a group of bacteria producer of antibiotics that also possess resistance to the antimicrobial molecules they produce and these mechanisms may be related to the synthesis of antibiotics. As well as the metabolic diversity and specific growth characteristics of actinomycetes, present them as suitable agents for bioremediation. To cope with the profusion of heavy metals in the environment, these bacteria have developed several mechanisms being carried by plasmids, which code for resistance to heavy metals can also carry genes coding for resistance to antibiotics. Among these mechanisms: intracellular sequestration; reduced permeability; efflux system; metal and antibiotic alteration (inactivation and modification) of the cellular target. There is a tolerance relationship between them in actinobacteria.

**Keywords :** Actinomycetes, antibiotics, heavy metals, resistance toxicity.

### الملخص

على الرغم من التأثير التثبيطي للمضادات الحيوية والتأثير السام للمعادن الثقيلة، إلا أن هناك بكتيريا قادرة على مواجهتها من خلال آليات المقاومة المختلفة.

«الأكتينوميسيت» منتجة للمضادات الحيوية التي تمتلك أيضًا مقاومة لجزيئات مضادات الميكروبات التي ينتجونها وقد تكون هذه الآليات مرتبطة بتصنيع المضادات الحيوية. بالإضافة إلى التنوع الأيضي ومميزات خاصة، لتكوين مستعمرات بشكل سريع، وبذلك تكون مناسبة للمعالجة الحيوية. للتعامل مع المعادن الثقيلة في البيئة، باستعمال العديد من الآليات التي تنقلها البلازميدات، والتي تشفر المقاومة للمعادن الثقيلة يمكنها أيضًا نقل الجينات التي ترمز المقاومة للمضادات الحيوية. من بين هذه الآليات: حبس داخل الخلايا، انخفاض في النفاذية، نظام التدفق، تعديل المعادن والمضادات الحيوية. هناك علاقة تسامح بينهما في البكتيريا الشعاعية.

**الكلمات المفتاحية :** الأكتينوميسيت، المضادات الحيوية، المعادن الثقيلة، المقاومة، التأثير السام.

**REFERENCES**  
**BIBLIOGRAPHIQUES**

## Référence bibliographiques

**Aboul-enein HY., Ali I.** (2000). Macrocylic Antibiotics As Effective chiral Selector Resolution by liquid chromatography and capillary Electrophoresis. *Chromatographia*. 52, 679–691.

**Acheampong MA, Meulepas RJW, Lens PNL.** (2009) Removal of heavy metals and cyanide from gold mine wastewater. *J Chem Technol Biotechnol* 85:590–613.

**Aendekerk S., Ghysels B., Cornelis P., Baysse C.** (2002). Characterization of a new efflux pump, MexGHI-OpmD, from *Pseudomonas Aeruginosa* that confers resistance to vanadium. *Microbiol.*, 148 : 2371-2381.

**Alekshun, M. N., & Levy, S. B.** (2007). Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. *Cell*, 128(6), 1037-1050.

**Allen, H. K., Moe, L. A., Rodbumrer, J., Gaarder, A., and Handelsman, J.** (2009). Functional metagenomics reveals diverse beta-lactamases in a remote Alaskan Soil. *ISME J.* 3, 243–251.

**Anandan R., Dharumadurai D., Manogaran G.P.** (2016). An Introduction to *Actinobacteria*. In : Dhanasekaran D., Jiang Y. (eds) *Actinobacteria : Basics and Biotechnological Applications*. Intech, Rijeka, Pp. 3-37.

**Avery, S.V.** (1995). Microbial interactions with caesium—Implications for biotechnology. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 62, 3–16.

**Baker, K.H. and D.S. Herson.** (1994). Introduction and overview of bioremediation. In *Bioremediation*, Baker, K H. and Herson, D S eds , McGraw-Hill, New York, 1994 : p. 1-7.

**Baker-Austin et al.** (2006). Co-selection of antibiotic and metal resistance.

**Bankar, A., Kumar, A., Zinjarde, S.** (2009). Removal of chromium (VI) ions from aqueous solution by adsorption onto two marine isolates of *Yarrowia lipolytica*. *J. Hazard. Mater.* 170 (1), 487–494.

**Bankar, A.V., Zinjarde, S.S., Kapadnis, B.P.** (2012). Management of heavy metal pollution by using yeast biomass. *Microorganisms in Environmental Management*. Springer, Netherlands, pp. 335–363.

## Référence bibliographiques

**Becker B., Lechevalier M.P., Gordon R.E., Lechevalier H.A.** (1964). Rapid differentiation between *Nocardia* and *Streptomyces* by paper chromatography of whole-cell hydrolysates. *Applied Microbiology*, 12(5). 421–423.

**Blackwell, K.J.; Singleton, I.; Tobin, J.M.** (1995). Metal cation uptake by yeast: A review. *Appl. Microbiol. Biotechnol*, 43, 579–584.

**Boubetra- Biskri. D.** (2013). Nouvelle espèce de *Saccharothrix* isolée des sols Sahariens et nouveaux antibiotiques secrétés par *Saccharothrix sp.* SA198. Thèse de Doctorat. Science Agronomique. Ecole National Supérieure Agronomique, 140p.

**Bouki C., Venieri D. et Diamadopoulos E.** (2013). Detection and fate of antibiotic Resistant bacteria in wastewater treatment plants : A review. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol 91 1-9.

**Bouras N., Merrouche R., Lamari L., Mathieu F., Sabaou N., Lebrihi A.** (2008). Precursor directed Biosynthesis of new dithiolopyrrolone analogs by *Saccharothrix algeriensis* NRRL B-24137. *Process Biochemistry*, 43(11),1244–1252.

**Bousseboua. H.** (2005). *Elément de microbiologie*. Algérie. 2eme édition Pp 208–216.

**Brady, J.M., Tobin, J.M.** (1995). Binding of hard and soft metal ions to *Rhizopus arrhizus* biomass. *Enzyme Microb. Technol.* 17, 791–796.

**Bruins M.R., Kapil S. et Oehme F.W.** (2000). Microbial Resistance to Metals in the Environment. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, vol 45, 198–207.

**Campbell, P.G.C., P.M. Stokes, and J.N. Galloway.** (1983) The effect of atmospheric deposition on the geochemical cycline and biological availability of Metals. In *Heavy Metals in the Environment 2*, Heidelberg International Conference. CEP Consultants, Edinburgh, p. 760.

**Chater, K.F., Biro, S., Lee, K.J., Palmer, T., Schrempf, H.** (2010). The complex extracellular biology of *Streptomyces*. *FEMS Microbiol. Rev.* 34 (2), 171–198.

**Davies J. and Mazel D.** (1997). Comment la résistance vient aux bactéries. *Biofutur*. 170 : 14–17.

**Dejong, E., & Schappert, H. J. V.** (1972). Calculation of soil respiration and activity from CO<sub>2</sub> profiles in the soil. *Soil Science*, 113(5), 328-333.

## Référence bibliographiques

**Diazrovina Baach E.** (1996). Development of metal tolerance in soil bacterial communities exposed to experimentally increased metal levels. *Appl. Environ. Microbiol.* 62, 2970–2977.

**Dimkpa CO, Merten D, Svatos A, Büchel G, Kothe E.** (2009a) Metal-induced oxidative stress impacting plant growth in contaminated soil is alleviated by microbial siderophores. *Soil Biol Biochem* 41:154–162.

**Dimkpa CO, Merten D, Svatos A, Büchel G, Kothe E.** (2009b) Siderophores mediate reduced and increased uptake of cadmium by *Streptomyces tendae* F4 and sunflower (*Helianthus annuus*), respectively. *J Appl Microbiol* 107:1687–1696.

**Doelman P., Jansen E., Michel M., Vantil M.** (1994). Effects of heavy metals in soil on microbial diversity and activity as shown by the sensitivity-resistance index, an ecologically relevant parameter. *Biol. Fertil. Soils* 17, 177-184.

**Douthwaite, S., Crain, P. F., Liu, M., and Poehlsgaard, J.** (2004). The tylosinresistance methyltransferase RlmA(II) (TlrB) modifies the N-1 position of 23SrRNA nucleotide G748. *J. Mol. Biol.* 337, 1073–1077.

**Förstner, U.** (1995). Land contamination by metals : global scope and magnitude of problem, in *Metal Speciation and Contamination of Soil*. H.E. Allen, C.P. Huang, J.W. Bailey, and A.R. Bowers, Eds., Lewis Publishers, Boca Raton, FL.

**Fyfe, C., Grossman, T. H., Kerstein, K., and Sutcliffe, J.** (2016). Resistance to Macrolide antibiotics in public health pathogens. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 6 : 025395.

**Galm, U., Wendt-Pienkowski, E., Wang, L., George, N. P., Oh, T. J., Yi, F., et al.** (2009). The biosynthetic gene cluster of zorbamycin, a member of the Bleomycin family of antitumor antibiotics, from *Streptomyces flavoviridis* ATCC 21892. *Mol. Biosyst.* 5, 77–90.

**Garbisu, C., Alkorta, I.** (2003). Basic concepts on heavy metal soil bioremediation. *Eur. J. Miner. Process. Environ. Prot.* 3, 58–66. Figueira, E.M.A.P., Lima, A.I.G., Pereira, S.I.A., 2005. Cadmium tolerance plasticity in *Rhizobium leguminosarum* bv. viciae: glutathione as adetoxyfying agent. *Can. J. Microbiol.* 51, 7–14.

**Gatignol, A., Durand, H., and Tiraby, G.** (1988). Bleomycin resistance conferred by A drug-binding protein. *FEBS Lett.* 230, 171–175.

## Référence bibliographiques

**Ghai, R., McMahon, K.D., Rodriguez-Valera, F.** (2012). Breaking a paradigm : cosmopolitan and abundant freshwater actinobacteria are low GC. *Environ. Microbiol.Rep.* 4, 29-35.

**Ghanem, N.B., Sabry, S.a., El-Sherif, Z.M., Abu El-Ela, G.a.** (2000). Isolation and Enumeration of marine *actinomycetes* from seawater and sediments in Alexandria. *J. Gen. Appl. Microbiol.* 46, Benimeli, C.S., Amoroso, M.J., Chaile, A.P., Castro, G.R., 2003. Isolation of four aquatic.

**Goodfellow M.** (2012). Phylum XXVI. *Actinobacteria* phyl.nov. In : Goodfellow et al., (Editors).

**Goodfellow M., Stalon L.J., Simpson K.E., and Minnikin D.E.** (1990). Numerical and chemical classification of Actinoplanes and some related *actinomycetes*. *Journal of General Microbiology*, 136(1), 19 -36.

**Grund E., and Kroppenstedt R.M.** (1990). Chemotaxonomy and numerical taxonomy of the *genus Nocardioopsis* Meyer 1976. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 40(1), 5–11. GuoY., Li J.,Li C.I., Long J.,SamuelsD.C., and Shyr Y. (2012). The effect of strand bias in Illumina Short read sequencing data. *BMC genomics*,13(1), p.666.

**Haferburg, G., Kothe, E.** (2007). *Microbes and metals : interactions in the environment.* J. Basic Microbiol. 47 (6), 453–467.

**Hassan A.A., El-Barawy A.M., El Mokhtar., M.N.** (2011). Evaluation of biological compounds of *Streptomyces species* for control of some fungal diseases. *Journal of American science*, 7(4),752-760.

**Hinojosa M.B., Cerriera J.A., García-Ruíz R., Dick R.P.** (2005). Microbille response to heavy metal polluted soils. *J. Environ. Qual.*, 34 : 1789-1800 .

**Howe, R., Evans, R.L., Ketteridge, S.W.** (1997). Copper-binding proteins in ectomycorrhizal fungi. *N. Phytol.* 135 (1), 123–131.

**Ivanov, A.; Khassanova, L.; Collery, P.; Khassanova, Z.; Choisy, C.; Etienne, J.C.** (1996). Microorganisms as a tool of studying copper metal ions—Induced changes in electrophysical cell properties. *Cell. Mol. Biol.* 42, 825–831.

**Järup, L.** (2003). Hazards of heavy metal contamination. *Br. Med. Bull.* 68 (1), 167–182.

## Référence bibliographiques

**Johnsen, S. A., Subramaniam, M., Katagiri, T., Janknecht, R., & Spelsberg, T. C.** (2002). Transcriptional regulation of Smad2 is required for enhancement of TGF $\beta$ /Smad signaling by TGF $\beta$  inducible early gene. *Journal of cellular biochemistry*, 87(2), 233-241.

**Kabata-Pendias A, Pendias H.** (2001) Trace Elements in soils and plants. Third Edition. CRC Press Press, Boca Raton, Florid.

**Kabata-Pendias, A. and H. Pendias.** (1984). Trace Elements in Soil and Plants. CRC Press, Boca Raton, FL.

**Kandeler E., Kampichler C., Horak O.** (1996). Influence of heavy metals On the functional diversity of soil microbial communities. *Boil. Fertil. Soils*, 23 :299–309.

**Kim, E.J., Chung, H.J., Suh, H.J., Hah, Y.C., Roe, J.H.** (1998a). Expression and regulation of the sodF gene encoding iron- and zinc-containing superoxide dismutase in *Streptomyces coelicolor* Muller. *J.Bacteriol.* 180, 2014–2020.

**Kim, E.J., Chung, H.J., Suh, H.J., Hah, Y.C., Roe, J.H.** (1998b). Transcriptional and post-transcriptional regulation by nickel of sodN gene encoding nickel-containing superoxide dismutase from *Streptomyces coelicolor* Muller. *Mol. Microbiol.* 27, 187– 195.

**King, D. T., Sobhanifar, S., and Strynadka, N. C.** (2016). One ring to rule them all : Current trends in combating bacterial resistance to the beta-lactams. *Protein Sci.*25, 787–803.

**Kotrba P, Doleckova L, De Lorenzo V, Ruml T.** (1999) Enhanced bioaccumulation of heavy metal ions by bacterial cells due to surface display of short metal binding peptides. *Appl Environ Microbiol* 65 :1092–1098.

**Kroppenstedt R.M., Stackebrandt E., Goodfellow M.** (1990). Taxonomic revision of the *actinomycete* genera *Actinomadura* and *Microtetraspora*. *Systematic and Applied Microbiology*, 13(2),148–160.

**L. H. J. Prescott.** (2010). Microbiologie 3eme edition.

**Labeda D.P., and Lechevalier M.P.** (1989). Amendment of the genus *Saccharothrix*.

**Larpent, J. P.** (2000). Introduction à la nouvelle classification bactérienne : les principaux groupes bactériens. Tec & Doc.

## Référence bibliographiques

**Lechevalier H.A., and Lechevalier M.P.** (1981). Introduction to the order Actinomycetales. In : The Procaryotes, Eds : Starr M. P., H. Stolp, H. G. Truper, A. Ballows and H. G. Schlegel. SpringerVerlag. Berlin, 2, 1915–1922.

**Lechevalier M.P., De Bievre C., Lechevalier H.A.** (1977). Chemotaxonomy of aerobic *actinomycetes* : phospholipid composition. *Biochemical systematics and ecology.*, 5, 249-260.

**Ledin, M.** (2000). Accumulation of metals by microorganism processes and importance for soil systems. *Earth-Sci. Rev.* 51, 1–31. Barkay, T., Schaefer, J., 2001. Metal and radionuclide bioremediation: issues, considerations, and potentials. *Curr. Opin. Microbiol.* 4, 318–323.

**Lee, A., Mao, W., Warren, M. S., Mistry, A., Hoshino, K., Okumura, R., et al.** (2000). Interplay between efflux pumps may provide either additive or multiplicative Effects on drug resistance. *J. Bacteriol.* 182, 3142–3150.

**Leita L., DE Nobili M., Muhlbachova G., Mondini C., Marchiol L., ZERBI G.** (1995). Bioavailability and effects of heavy metals on soil microbial biomass survival during laboratory incubation. *Biol. Fertil. Soils.*, 19 : 103–108.

**M. Levy SB.** (2004). Antibacterial resistance worldwide : causes, challenges and Responses, *Nat Med.*

**Mak, S., Xu, Y., and Nodwell, J. R.** (2014). The expression of antibiotic resistance Genes in antibiotic-producing bacteria. *Mol. Microbiol.* 93, 391–402.

**Malik, A.** (2004). Metal bioremediation through growing cells. *Environment International.* 2004 ; 30(2) :261-278.

**Minnikin D.E, Patel P.V., Alshamaony L., and Goodfellow M.** (1977). Polar lipid composition in the classification of *Nocardia* and related bacteria. *International Journal of Systematic Bacteriology*, 27, 104–117.

**Mordarska H., Mordarska M., Goodfellow M.** (1972). Chemotaxonomic characters and classification Of some nocardioform bacteria. *Journal of General Microbiology* , 71(1), 77–86.

**Nabir, N.A.A.B.R.P.** (2003). Office of Biological and Environmental Research, Office of Science, U.S. Department of Energy. What is Bioremediation. P. 9.

## Référence bibliographiques

- Narayana K.J., Kumar K.G., Vijayalakshmi M.L.** (2008). asparaginase production by *Streptomyces albedo. lavus*. Indian Journal of Microbiology, 48(3), 331-336.
- Nies, D.H.** (2003). Efflux-mediated heavy metal resistance in prokaryotes. FEMS Microbiol. Rev. 27 (2 3), 313–339.
- Nikaido, H.** (2003). Molecular basis of bacterial outer membrane permeability Revisited. Microbiol. Mol. Biol. Rev. 67, 593–656.
- O’Gara F., Dowling D.N., Boesten B.** (2008). Molecular Ecology of Rhizosphere Microorganisms : Biotechnology and the release of GMOs. John wiley & Sons : Weinheim, P. 192.
- Ohnishi, Y., Ishikawa, J., Hara, H., Suzuki, H., Ikenoya, M., Ikeda, H., & Horinouchi, S.** (2008). Genome sequence of the streptomycin-producing microorganism *Streptomyces griseus* IFO 13350. Journal of bacteriology, 190(11), 4050–4060.
- O’Donnell A.G.** (1984). *Actinomycete* envelope lipid and peptidoglycan composition. In : The biology of the *Actinomycetes*. Goodfellow M., Mordarski M. and Williams S. T. (Eds). Academic Press. London, p. 337–388.
- Ogawara, H.** (2015). Penicillin-binding proteins in *Actinobacteria*. J. Antibiot.(Tokyo) 68, 223–245.
- Oskay, T., Aykol, N., & Sahillioğlu, M.** (2005). Metastatic Crohn’s disease in a child. Clinical and experimental dermatology, 30(4), 358–360.
- Palumbi SR.** (2001) Humans as the world’s greatest evolutionary Force. Science 293 :1786–90.
- Pandey, R. K., Maranville, J. W., & Chetima, M. M.** (2000). Deficit irrigation and nitrogen effects on maize in a sahelian environment : II. Shoot growth, nitrogen uptake and water extraction. Agricultural Water Management, 46 (1), 15-27.
- Perron K., Caille O., Rossier C., Van delden C., Dumas J.L., Kohler T.** (2004). CzcR-CzcS, a two-component system involved in heavy metal And carbapenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. J. Biol. Chem., 279 : 8761-8768.
- Peterson, R. M., Huang, T., Rudolf, J. D., Smanski, M. J., and Shen, B.** (2014). Mechanisms of self-resistance in the platensimycin- and platencin-producing *Streptomyces platensis* MA7327 and MA7339 strains. Chem. Biol. 21, 389–397.

## Référence bibliographiques

- Pham, J.V., Yilma, M.A., Feliz, A., Majid, M.T., Maffetone, N., Walker, J.R., Kim, E., Cho, H.J., Reynolds, J.M., Song, M.C., Park, S.R., Yoon, Y.J.** (2019). A review of the Microbial production of bioactive natural products and biologics. *Front.Microbiol.* 10, 1404.
- Pillmoor J.B.** (1998). Carbocyclic coformycin : a case study of the opportunities and pitfalls in the industrial search for new agrochemicals from nature. *Journal of Pesticide Science.* , 52(1), 75-80.
- Prescott L.M., Harley J.P., Klein D.A.** (2010). *Microbiologie.* De Boeck : Bruxelles. 2eme edition, P.1088.
- Rajkumar, M., Ae, N. Freitas, H.** (2009). Endophytic bacteria and their potential to enhance heavy metal phytoextraction. *Chemosphere* 77, 153–160.
- Rickes E.L., Brink N.G., Koniuszy F.R., Wood T.R., Folkers K.** (1948). Crystalline vitamin B12. *Science.*, 107(2781), 396-397.
- Robert M., Juste C.** (1999). Dynamique des éléments traces de l'écosystème Sol. In Club CRIN Environnement et Ministère de l'environnement. Spéciation des Métaux dans le sol. Paris : CRIN.
- Rodríguez Concepción M., and A., Boronat.** (2013). Isoprenoid biosynthesis in procaryoticorganisms. In *Isoprenoid Synthesis in plant and Microorganisms.* eds. T.J. bach, and M. Rohmer.pp. 1-16.
- Rudolf, J. D., Bigelow, L., Chang, C., Cuff, M. E., Lohman, J. R., Chang, C. Y., et al.** (2015). Crystal structure of the zorbamycin-binding protein Zbma, the primary Self-resistance element in *Streptomyces flavoviridis* ATCC21892. *Biochemistry* 54, 6842–6851.
- Sabaou N., Amir H., and Raunaga D.** (1980). Le palmier dattier et la fusariose. X. Denombrement des *actinomycetes* de la rhizosphere. Leur antagonisme vis-à-vis du *Fusarium oxysporum f. sp. albedinis*. *Annal of Phytopathology*, 12, 253-257. Tortora et al., 2003.
- Saez, J.M., Bigliardo, A.L., Raimondo, E.E., Brice No, G.E., Polti, M.A., Benimeli, C.S.** (2018). Lindane dissipation in a biomixture : effect of soil properties and bioaugmentation. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 156, 97–105.

## Référence bibliographiques

- S., Dhanasekaran D., Shanmugapriya S., Latha S. Nocardiosis sp.** (2013). SD5 : a potent feather degrading rare actinobacterium isolated from feather waste in Tamil Nadu, India. *Journal of Basic Microbiology*, 53(7), 608-616.
- Saidijam M, Benedetti G, Ren QH, Xu ZQ, Hoyle CJ, Palmer SL, Ward A, Bettaney KE, Szakonyi G, Mueller J, Morrison S, Pos MK, Butaye P, Walraven K, Langton K, Herbert RB, Skurray RA, Paulsen IT, O'Reilly J, Rutherford NG.** (2006). Microbial drug efflux proteins of the major facilitator superfamily. *Curr Drug Target* 7:793–811.
- Sandaa R.A., Torsvik V., Enger Ø., DAAE F.L., CASTBERG T., HAHN D.** (1999). Analysis of bacterial communities in heavy metal contaminated soils at different levels of resolution. *FEMS. Microbiol. Eco.*, 30 : 237–251.
- Sanscartier D., Zeeb B., Koch I., Reimer K.** (2009). Bioremediation of diesel-contaminated soil by heated and humidified biopile system in cold climates. *Cold Regions Science and Technology* ,55(1), 167-173.
- Santana-Casiano, J.M.; Gonzalez-Davila, M.; Perez-Peña, J.; Millero, F.J.** (1995). Interactions with the marine phytoplankton *Dunaliella tertiolecta*. *Mar. Chem*, 48, 115–129.
- Scherr, N., & Nguyen, L.** (2009). Mycobacterium versus *Streptomyces* we are different, we are the same. *Current opinion in microbiology*, 12(6), 699-707.
- Schmidt, A., Hagen, M., Schutze, E., Schmidt, A., Kothe, E.,** (2010). In silico prediction of potential metallothioneins and metallothioneins in actinobacteria. *J. Basic Microbiol.* 50 (6), 562–569.
- Schmutz, E., Muhlenweg, A., Li, S. M., and Heide, L.** (2003). Resistance genes of *Aminocoumarin* producers : two type II topoisomerase genes confer resistance Against coumermycin A1 and clorobiocin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 47,869–877.
- Schwarz, S., Kehrenberg, C., Doublet, B., and Cloeckert, A.** (2004). Molecular basis Of bacterial resistance to chloramphenicol and florfenicol. *FEMS Microbiol. Rev.*28, 519–542.
- Sessitsch, A., Kuffner, M., Kidd, P., Vangronsveld, J., Wenzel, W.W., Fallmann, K., et al.** (2013). The role of plant-associated bacteria in the mobilization and phytoextraction of trace elements in contaminated soils. *Soil Biol. Biochem.* 60, 182–194.

## Référence bibliographiques

**Shakil, S., Khan, R., Zarrilli, R., and Khan, A. U.** (2008). Aminoglycosides versus Bacteria—a description of the action, resistance mechanism, and nosocomial Battleground. *J. Biomed. Sci.* 15, 5–14.

**Shirling, E.B., et Gottlieb, D.** (1966). Retrospective evaluation of international *Streptomyces* project Taxonomic criteria- the Boundary Microorganisms. Toppan Printing Co Ltd., 161, 9–41.

**Shivlata, L., Satyanarayana, T.** (2016). Thermophilic and alkaliphilic Actinobacteria: biology and potential applications. In: *Actinobacteria in Special and Extreme Habitats: Diversity, Function Roles and Environmental Adaptations*, vol. 8.

**Smaoui S.** (2010). Purification et caractérisation de biomolécules à partir de microorganismes nouvellement isolés et identifiés. Thèse de Doctorat en Génie de Procédés et Environnement. Université de Toulouse. France, P.251.

**Sokolovska I., Rozenberg R., Riez C., Rouxhet P.G., Agathos S.N., Wattiau P.** (2003). Carbon Source induced modification in mycolic acid content and cell wall permeability of *Rhodococcus erythropolis* El. Application. *Environment. Microbiology*, 69, 701.

**Stackebrandt E., Rainey F.A., and Ward-Rainey N.L.** (1997). A proposal for a new hierarchic Classification system, *Actinobacteria classis nov.* *International Journal of Systematic Bacteriology*, 47, 479–491.

**Stackebrandt E., Winner-Fussl B., Fowler V.J., Schillfer K.H.** (1981). Deoxyribonucleic Acid homologies and ribosomal ribonucleic acid similarities among spore forming members of the Order Actinomycetales. *International Systematic Bacteriology*, 31, 420–431.

**Sugiyama, M., Thompson, C. J., Kumagai, T., Suzuki, K., Deblaere, R., Villarroel, R., Et al.** (1994). Characterisation by molecular cloning of two genes from *Streptomyces verticillus* encoding resistance to bleomycin. *Gene* 151, 11–16.

**Sun, J., Deng, Z., and Yan, A.** (2014). Bacterial multidrug efflux pumps :Mechanisms, physiology and pharmacological exploitations. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 453, 254–267.

**Turner M.** (2011). German Escherichia coli outbreak caused by Previously unknown strain. *Nature*.

## Référence bibliographiques

- Valdman, E., Erijman, L., Pessoa, F.L.P., Leite, S.G.F.** (2001). Continuous biosorption of Cu and Zn by immobilized waste biomass *Sargassum sp.* *Process Biochem.* 36 (8 9), 869–873.
- Volesky, B.** (1990a). Biosorption and Biosorbents. *Biosorption of Heavy metals.* CRC Press, Florida, pp. 3–6 .
- Wackett L.P., Dodge A.G. et Ellis L.B.M.** (2004). Microbial Genomics and the periodic table. *Applied and Environmental Microbiology*, vol 70, 647-655.
- Williams S.T., Wellington E.M.H.** (1984). Ecology of *Actinomycetes*. In : Goodfellow, M., (Eds.), *The biologie of the Actinomycetes.* London, p.481-528.
- Withman W.B., Coleman D.C., Wiebe W.J.** (1998). Procaryotes: The unseen majority. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 95: 6578–6583.
- Yeats, C., Finn, R. D., and Bateman, A.** (2002). The PASTA domain : a beta-lactambinding domain. *Trends Biochem. Sci.* 27 :438.
- Yokota A.** (1997). Phylogenetic relationship of *actinomycetes*. *Atlas of actinomycetes.* The Society for *actinomycetes.* 194.
- Zidane. H. Maddi. A.** (2017). Optimisation et modélisation de la production des Molécules bioactives par une souche d’actinobactérie *Streptomyces sp.* D2. Mémoire De Master. Biotechnologie Microbienne. Université A. MIRA Bejaia, 40p.