

Popular Democratic Republic of Algeria
Ministry Of High Education and Scientific Research
Abbes Laghrou University, Khenchela
Faculty of Natural and Life Sciences
Department of Molecular and Cellular Biology



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
جامعة عباس لغرور خنشلة
كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم البيولوجيا الجزيئية و الخلوية

Mémoire MASTER ACADÉMIQUE

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Microbiologie Appliquée

Présenté par : BOUALLAGUE Rayen

HAFSAOUI Amira

TAIBET Sabrina

Les métabolites secondaires des cyanobactéries

Devant le jury :

Présidente :	DEROUICHE Fouzia	M.C.B.	Université de Khenchela
Directrice :	BENREDJEM Lamia	M.C.B.	Université de Khenchela
Examinatrice :	HANOUN Saida	M.C.B.	Université de Khenchela

Année : 2021/2022

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience d'accomplir ce modeste travail.

En second lieu, nous tenons à exprimer nos profonds remerciements à notre Directrice de Mémoire **Dr. BENREDJEM Lamia** pour l'orientation, la patience, la confiance, ses précieux conseils et son œil critique, qu'elle trouve dans ce travail un hommage vivant à sa haute personnalité.

Nous remercions **Dr. DEROUCHE Fouzia** d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Un grand merci à **Dr. HANOUN Saïda** qui nous a fait l'honneur d'examiner notre travail.

Nos remerciements vont aussi à tous nos enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Abbès Laghrour Khenchela

MERCI A TOUS



DEDICACE

Avant tous je tiens

*à remercier le bon Dieu pour m'avoir donné la force, la patience,
la santé et la volonté pour finir ce modeste travail.*

Je dédie ce travail à

*Ma très chère Mère **Zeroual Fadha***

Source inépuisable de tendresse, de patience et de sacrifice.

*Tu m'as comblé avec ta tendresse et affection tout au long de
mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes
les années de mes études, tu as toujours été présente à mes côtés pour me
consoler quand il fallait. puisse Dieu vous préserver et vous procurer santé.*

*A mon très chère père **Bouallague Abde Karim***

*Je suis très d'être votre fille et de pouvoir enfin réaliser, ce que vous avez tant
espéré et attendu de moi. votre bonne volonté, votre encouragement et votre
soutien, vos conseils précieux, je ne trouverai assez de mots pour t'exprimer
ma profonde gratitude pour les sacrifices consentis, Que Dieu te bénisse et te
garde.*

*Ames chères sœurs **Rihab, Ahlem, Besma, Amina***

*A qui je tiens énormément pour vos grands cœurs et vos
générosités. Que le grand Dieu vous offre un avenir plein de
réussite et de bonheur.*

*Ames chères frères **Razki et Haroun badreddinne***

En souvenir aux moments d'enfance passés avec toi, pour l'aide que vous m'avez apportée.

Je les souhaite heureuse, que Dieu le garde et le protégé

*Une spéciale dédicace à la personne la plus chère à mon cœur **Omar***

***Ramdani** Merci pour votre soutien et vos conseils et pour toutes les fois où*

vous avez été à mes cotes avec tous vos efforts

*A mes proches amies en précisé : **Asma,Amani,Imen,Manel,Radja,Ilhem,***

Khadidja,Malek,Houria,widad

*En souvenir des bons moment, j'espère de tout mon coeur que notre amitié durera
éternellement.*

*A mon chère trinome **SABRINA,AMIRA** pour la confiance précieuse que vous m'avez
accordée, pour les se*

*A tous les membres du **club" vert des Aurès"**et club "**Alasala wa tawasol"***

Merci du fond du cœur et vous souhaite beaucoup de succès

*A toute la promotion de **Master2 microbiologie appliquée** , pour tous les
moments partagés ,pour leurs mots de soutiens et d'encouragement et pour
leur sincere amité.*

*A touts **mes eseignants** sans exception que Dieu bénisse tous.*

*Je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de sante et de
bonheur.*

B.RAYEN

Dédicace

*Ce modeste travail est le fruit de mes efforts et mes sacrifices pendant mon parcours universitaire, Alors je le dédie :
A l'âme de mon père, **SALAH**, qui a sacrifié les plus belles années de sa vie pour nous voir réussir, à ma mère pour tous ses sacrifices, sa tendresse, son soutien et ses prières tout au long de mes études, J'espère que mon travail sera le témoignage de ma gratitude et mon respect le plus profond.*

*A mon cher mari : **AZZEDDINE MANSOURI***

*A mes deux adorables enfants : **TAIM et ANES***

A mes sœurs et mes frères pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral,

*A mon trinôme : **RAYEN et SABRINA***

*A mes collègues de la promotion, A mes enseignants
A toutes personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

H.AMIRA

Dédicace

Je dédie ce modeste travail comme preuve d'amour à

Ceux qui me sont très chers

*Avec un énorme plaisir, un cœur ouvert, et une immense joie,
que je dédie mon Travail à Ma mère :*

DJEDOUANI NADJIBA qui me soutenus tout au long de ma vie

*A la lumière de ma vie mon père : **TAIBET HOUCINE***

*A mon cher frère : **MOHAMED ELAID***

*A très ma chère sœur : **DALILA***

*A mon cher binôme : **RAYEN Bouallagueet AMIRA***

*A mes amies : **NADHEM et RADHOUNE***

Une spéciale dédicace a ma famille et toutes personnes que j'aime.

*Ainsi que toutes mes sœurs surtout: **HOUDA HAKKAR,
CHAIMA, ILHEM, MANEL, IMEN, AMANI et ASMA.***

A tous mes collègues de la promotion Master Microbiologie 2022.

T.Sabrina

A decorative gold laurel wreath border framing the central text. The wreath consists of two branches of laurel leaves and small flowers, curving upwards at the ends to meet at the top and bottom of a double-lined gold oval frame.

Résumés

Résumé

Les cyanobactéries, également appelées algues bleues et vertes, sont des micro-organismes procaryotes photosynthétiques qui produisent de nombreux métabolites secondaires. Les cyanobactéries représentent une énorme source pour la production d'une variété de molécules bioactives qui peuvent être utilisées pour la conservation et le développement durable de l'environnement. L'utilisation de cyanobactéries dans les industries offre de multiples avantages par rapport à d'autres organismes.

Cependant, des études suggèrent qu'il existe encore un grand nombre d'espèces qui n'ont pas encore été séquencées et étudiées avec de nombreux métabolites secondaires potentiellement importants à découvrir.

Mots-clés: Cyanobactéries, Métabolites secondaires, Molécules bioactives, Toxines.

Title : Secondary metabolites of cyanobacteria

Abstract

Cyanobacteria, also known as blue-green algae, are photosynthetic prokaryotic microorganisms that produce numerous secondary metabolites. Cyanobacteria represent an enormous source for the production of a variety of bioactive molecules that can be used for environmental conservation and sustainability. The use of cyanobacteria in industries offers multiple advantages over other organisms.

However, studies suggest that there are still a large number of species that have not yet been sequenced and studied with many potentially important secondary metabolites to be discovered.

Key Words:Cyanobacteria, Bioactive molecules, Secondary metabolites, Toxins.

العنوان : المستقلات الثانوية للبكتيريا الزرقاء

ملخص:

البكتيريا الزرقاء ، وتسمى أيضاً الطحالب الزرقاء والخضراء ، هي كائنات دقيقة بدائية النواة تنتج ضوئياً العديد من المستقلات الثانوية. تمثل البكتيريا الزرقاء مصدراً ضخماً لإنتاج مجموعة متنوعة من الجزيئات النشطة بيولوجياً التي يمكن استخدامها للحفاظ على البيئة وتمييزها المستدامة. يوفر استخدام البكتيريا الزرقاء في الصناعات مزايا متعددة على الكائنات الحية الأخرى.

ومع ذلك ، تشير الدراسات إلى أنه لا يزال هناك عدد كبير من الأنواع التي لم يتم بعد تسلسلها ودراستها مع العديد من المستقلات الثانوية التي يحتمل أن تكون مهمة لم يتم اكتشافها بعد.

الكلمات المفتاحية : البكتيريا الزرقاء والخضراء ، الجزيئات النشطة بيولوجياً ، المستقلات الثانوية ، السموم

Listedesabréviations

ADN :	acide désoxyribonucléique
Adda :	Acide (2S, 3S, 8S, 9S)-3 amino-9 méthoxy-2, 6,8-triméthyl-10 phenyl déca-4,6-diénoïque
CA-Sp :	spirulan de calcium
CO₂ :	Dioxyde de carbone
DMADP :	Diméthylululyl triphosphate
FAS :	Fatty acid synthase
H₂S :	Sulfure d'hydrogène
HSV :	herpes simplex virus
I.C.B.N :	Code International de Nomenclature Botanique
I.C.N.B :	Code International de Nomenclature des Bactéries
MC-LR :	Microcystine Leucine Arginine
MCS :	Microcystines
Mdha :	N- methyl dehydroalanine
N₂ :	Diazote
NRPs :	Peptide synthétase non ribosomale
O₂ :	Oxygène
PCC :	Pasteur Culture collection of Cyanobacteria
PKS :	Polykétide synthétase
PNR :	peptides non-ribosomaux
PRPS :	synthèse peptidique post-ribosomique
PS II :	photosystème
PSPs :	Paralytic Shellfish Poisons
ROS :	Reactive Oxygen Species
RPS :	Releasing polysaccharides
UV :	Ultra-violet
VIH :	virus de l'immunodéficience humaine

Liste des figures

N° de figure	Titre	N° de page
1	Arbre phylogénique de la vie	3
2	Morphotypes de Cyanobactéries, Echelle : 10 μm (Collection de Cyanobactéries, Institut Pasteur Paris)	7
3	Structure d'une cyanobactérie	9
4	Dessin schématique de la distribution potentielle des cyanobactéries dans un lac stratifié selon les saisons	11
5	Structure de microcystine	25
6	Structure chimique de la nodularine	25
7	Structure chimique de la cylindrospermopsine	26
8.	Caractérisation morphologique de <i>Moorea</i> gen. nov.	31
9	Applications des cyanobactéries en biotechnologie	32

Liste des tableaux

N° Tableau	Titre	N° de Page
1	Classification des cyanobactéries selon les systèmes bactériologiques (I.C.N.B) et botaniques (I.C.B.N)	16
2	Cyanobactéries reconnues pour produire des hépatotoxines	24
3	Cyanobactéries reconnues pour produire des neurotoxines	27
4	Importants composés bioactifs isolés des cyanobactéries	34
5	Caroténoïdes majeurs des cyanobactéries et leurs perspectives utilisations	39

TABLE DES MATIÈRES

Titre	Page
Remerciements	
Dédicace	
Résumés	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre I. Généralités sur les cyanobactéries	
1. Apparition des cyanobactéries	3
2. Ecologie des cyanobactéries	4
2.1. Habitat et symbiose	4
2.2. Ecologie des cyanobactéries d'eau douce	4
2.3. Adaptation physiologique	5
2.4. Mode nutritionnelle	6
3. Structure des cyanobactéries	7
3.1. Organisation des thalles	7
3.2. Cytologie	8
4. Caractéristiques uniques des cyanobactéries	10
4.1. Pigments photosynthétiques	10
4.2. Migrations verticale et horizontale	10
4.3. Dormance	12
4.4. pH et sources de carbone	12
4.5. Prédation	12
4.6. Compétition	13
4.7. Température	13
4.8. Multiplication	14
5. Taxonomie des cyanobactéries	15
Chapitre II. Métabolites secondaires	
1. Définition	17
2. Les métabolites secondaires de cyanobactéries	17
2.1. Généralités	17
2.2. Classification	18

2.2.1. Peptides non-ribosomaux et polykétides	18
2.2.2. Peptides ribosomaux	21
2.2.3. Alcaloïdes	22
2.2.4. Isoprénoïdes	22
2.3. Les toxines de cyanobactéries ou cyanotoxines	23
2.3.1. Les hépatotoxines	23
2.3.1.1. Microcystines	24
2.3.1.2. Nodularines et cylindrospermopsines	25
2.3.2. Les neurotoxines	26
2.3.2.1. Les anatoxines	27
2.3.2.2. Les saxitoxines et leurs dérivés	27
2.4. Quelques Cyanobactéries productrices de métabolites secondaires	28
2.4.1. <i>Planktothrix</i>	28
2.4.2. <i>Anabaena</i>	29
2.4.3. <i>Moorea</i>	30
2.4.4. <i>Lyngbya majuscula</i>	31
Chapitre III. Biotechnologie des cyanobactéries	
1. Applications importantes	33
2. Composés bioactifs	33
3. Composés pharmaceutiques	34
3.1. Composés antimicrobiens	34
3.2. Composés antiviraux	35
3.3. Composés anticancéreux	36
3.4. Composés antiprotozoaires	36
4. Les pigments cyanobactériennes et leurs caractéristiques de fluorescence (applications dans la recherche et l'industrie)	37
4.1. Applications industrielles des caroténoïdes	38
4.2. Application industrielle des chlorophylles	39
4.3. Applications industrielles des phycobiliprotéines	40
4.3.1. Produits alimentaires et cosmétiques	40
4.3.2. Produits pharmaceutiques	41
4.3.3. Agents fluorescents	42
4.4. Applications industrielles de la scytonemine	43
Conclusion	44
Références bibliographiques	45

A decorative gold laurel wreath border frames the central text. The wreath consists of two branches of laurel leaves and small flowers, curving upwards at the ends to meet at the top and bottom of the frame.

Introduction

Le terme cyanobactéries désigne des micro-organismes procaryotes à Gram négatif dont la pigmentation peut varier du bleu-vert au rouge; les cyanobactéries sont des procaryotes photosynthétiques, classés du point de vue systématique dans le règne des eubactéries. Ces microorganismes ont longtemps été rangés dans le règne végétal car ils présentent, outre des propriétés spécifiques des bactéries, des caractéristiques propres aux algues (Afssa, 2006).

Les cyanobactéries produisent un vaste répertoire de métabolites secondaires dotés d'activités biologiques diverses (Beverdors *et al.*, 2017). Leur découverte est motivée par l'intérêt croissant suscité par leurs applications pharmacologiques potentielles ou par leurs effets toxiques sur la santé humaine et animale. En raison de ce double intérêt, une séparation artificielle et arbitraire de ces métabolites est répertoriée dans la littérature comme cyanotoxines, d'une part, et les autres composés bioactifs d'autre part (Agha et Quesada, 2014). L'un des meilleurs exemples de développement d'un médicament à partir d'un métabolite isolé d'une cyanobactérie est celui de la dolastatin 10. Cette molécule hautement cytotoxique, isolée pour la première fois en 1987, a fait l'objet d'intenses travaux de recherche afin de développer un médicament anticancéreux (Newman et Cragg, 2017).

La plupart des métabolites secondaires sont synthétisés par la voie non ribosomale (Dixit et Suseela, 2013). Cependant, d'autres molécules peptidiques sont synthétisées par la voie ribosomale comme les microviridines et les cyanobactines (Arnison *et al.*, 2013). Ces peptides présentent diverses structures chimiques et différentes activités biologiques (antibactériennes, antifongiques, anticancéreuses, des inhibiteurs de la trypsine...) (Dixit et Suseela, 2013).

L'objectif de ce travail est de réaliser une synthèse bibliographique sur les cyanobactéries.

Le présent travail est organisé en trois chapitres :

- le premier chapitre a été réalisé afin de regrouper les informations essentielles sur les cyanobactéries (écologie, adaptation physiologique, mode nutritionnelle) ; la structure et caractéristiques uniques des cyanobactéries ainsi que la diversité morphologique et la taxonomie des cyanobactéries ;

- le deuxième chapitre, présente les métabolites secondaires des cyanobactéries (définition et classification); les toxines, et quelques cyanobactéries productrices des métabolites secondaires ;
- le troisième chapitre sur la biotechnologie des cyanobactéries (application des cyanobactéries en biotechnologie, et dans la recherche et l'industrie).

L'étude s'achève par une conclusion générale.



**Chapitre 1. Généralités sur les
cyanobactéries**

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

1. Apparition des cyanobactéries

Les cyanobactéries, ou algues bleu-vert, sont des microorganismes procaryotes (Figure 1). Capables de réaliser la photosynthèse oxygénique comme source d'énergie pour leur métabolisme. Grâce à leur capacité de rejeter du dioxygène (O_2) lors de la photosynthèse, les cyanobactéries sont considérées comme responsables de l'oxygénation de l'atmosphère terrestre primitive, ce qui a conduit à la formation de la couche d'ozone.

Les cyanobactéries sont également au cœur de nombreuses théories sur l'évolution de la vie sur Terre puisqu'elles sont à l'origine, par endosymbiose, de l'apparition des chloroplastes, sièges de la photosynthèse des cellules des végétaux supérieurs (Ochoa de Alda *et al.*, 2014).

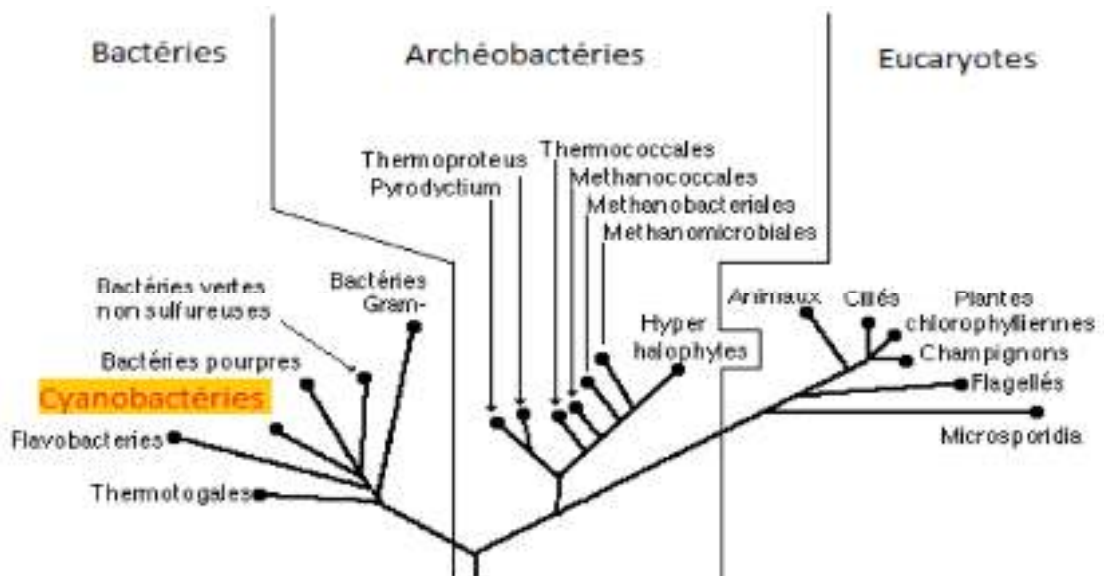


Figure 1. Arbre phylogénétique de la vie (Woese, 1993).

Les cyanobactéries font partie des plus vieux organismes apparus sur terre. Cependant, la datation des premiers fossiles cyanobactériens est sujette à controverse. Selon les premières datations, les cyanobactéries seraient apparues il y a plus de 3 milliards d'années (Fay, 1983), tandis que des publications plus récentes indiquent que leur apparition s'est faite il y a 2,7 milliards d'années (Lee, 2008). On peut cependant affirmer que l'apparition massive d'oxygène (O_2) dans l'atmosphère a eu lieu il y a 2,4 milliards d'années, grâce à l'activité photosynthétique de cyanobactéries primitives (Falkowski et Knoll, 2007).

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

2. Ecologie des cyanobactéries

2.1. Habitat et symbiose

Les cyanobactéries sont répertoriées dans la plupart des habitats, aussi bien dans les milieux aquatiques que dans les milieux désertiques. Ce sont les seuls organismes photosynthétiques susceptibles de vivre dans des eaux thermales dépassant la température de 56°C et rencontrées dans des eaux à toutes les valeurs de pH. Elles poussent également sur les rochers où elles vivent en symbiose avec les champignons tels que les lichens. Elles peuvent être endolithes, perforant les roches pour s'y réfugier, ou bien endophytes se trouvant dans les feuilles de fougères aquatiques. Lorsqu'elles sont strictement aquatiques, elles peuvent être planctoniques, vivant alors dans la colonne d'eau, ou benthiques, étant, dans ce cas, fixées ou très proches des divers substrats (roches, coraux, algues, animaux...) ou se développant même à l'intérieur des sédiments (Mezouari, 2017).

Certaines cyanobactéries, du genre *Nostoc* en général, sont impliquées dans des symbioses avec une large variété d'organismes : des champignons (formation des lichens), des plantes (p. ex. avec famille des bryophytes), des éponges, ou encore des protistes (Adams et Duggan, 2008). Les cyanobactéries fournissent à ces hôtes de l'azote et des carbones fixés (provenant réciproquement du N₂ et du CO₂) (Adams et Duggan, 2008 ; Lee, 2008).

2.2. Ecologie des cyanobactéries d'eau douce

Les algues bleues sont présentes toute l'année dans les lacs mais ne forment habituellement de véritables blooms qu'à la fin de l'été ou au début de l'automne (Afssa, 2006).

Le cycle de vie d'une espèce passe par les cinq phases suivantes :

- Une phase de repos durant l'Hiver ;
- Une phase de remontée ;
- Une phase de croissance active au Printemps et au début de l'été ;
- Une phase d'accumulation en surface à la fin de l'Eté et au début de l'Automne ;
- Une phase de disparition.

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

Les mouvements ascendants et descendants des colonies dans la colonne d'eau dépendent respectivement de l'augmentation ou de la diminution du nombre de vacuoles gazeuses dans les cellules.

D'autre part, cette augmentation ou diminution du nombre de vacuoles gazeuses est contrôlée par des mécanismes régulateurs très complexes liés aux conditions D'environnement, mécanisme.

2.3. Adaptation physiologique

Les cyanobactéries possèdent la capacité de passer d'un mode métabolique à un autre. La plupart des cyanobactéries pratiquent le mode photosynthétique oxygénée. Cependant, certaines peuvent passer au mode photosynthétique anoxygène (Cohen *et al.*, 1986). Par exemple, un tapis filamentueux de *Leptolyngbya* sp. et une communauté cyanobactérienne de *Planktothrix* sp. et *Annamia* sp. qui dominent la colonne d'eau sulfureuse peuvent réaliser une photosynthèse anoxygène en utilisant le sulfure comme donneur d'électrons (Klatt *et al.*, 2020). En outre, certaines cyanobactéries peuvent effectuer les processus de fermentation dans des conditions anoxiques et dans l'obscurité (Stal and Moezelaar, 1997). D'autre part de nombreuses espèces de cyanobactéries forment des hétérocystes, les cellules qui effectuent la fixation de l'azote atmosphérique, surtout en cas de privation d'azote atmosphérique (Capone *et al.*, 2005). Cette cellule unique et différenciée entraîne la dispersion des genres de cyanobactéries dans divers écosystèmes ; par exemple, *Anabaena* et *Trichodesmium* habitent les océans ouverts, les sources thermales et les eaux douces (Herrero *et al.*, 2016 ; Mehda *et al.*, 2021) tandis que *Leptolyngbya* se développe dans les sources géothermiques, les déserts chauds et les croûtes de surface des semi-déserts (Pushkareva *et al.*, 2015 ; Amarouche *et al.*, 2014).

La grande adaptabilité des cyanobactéries aux environnements à haute température pourrait être liée à l'acclimatation de leur machinerie photosynthétique au cours de nombreuses années d'évolution. Des études précédentes ont identifié que le phycobilisome (PBS) et le photosystème II (PSII) sont les principaux composants qui contribuent à la survie des cyanobactéries thermophiles. *Mastigocladus lamineuse*, *Synechococcus livides* et *S. vulcanus* ont développé des PBS avec une plus grande thermo stabilité pendant la divergence évolutive (Eisenberg *et al.*, 2017). La rigidité du complexe de phycocyanine est

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

importante pour obtenir la thermo stabilité du PBS (Adir *et al.*, 2001). Des études antérieures ont également rapporté que les cyanobactéries filamenteuses ont une thermo-stabilité liée à des mécanismes métaboliques, ce qui leur permet de survivre à des températures élevées (Prihantini *et al.*, 2020).

En outre, certaines cyanobactéries planctoniques marines, par exemple, *Synechococcus* sp. PCC 7942, présentent des mécanismes de réparation de l'ADN, y compris des enzymes et des pigments détoxifiants (Mittler *et al.*, 1991) et des molécules de protection solaire absorbant les UV (Ehling *et al.*, 1997), afin d'éliminer les dommages causés par le rayonnement UV et de les protéger des effets nocifs des radiations (Mloszewska *et al.*, 2018). De nombreuses cyanobactéries planctoniques possèdent des vésicules de gaz pour s'adapter à leur position dans la colonne d'eau (Mur *et al.*, 1999).

2.4. Mode nutritionnelle

Le mode nutritionnel des cyanobactéries peut être de trois types :

- **Photolithotrophie stricte** : ces cyanobactéries ne peuvent croître qu'en présence de lumière, leur donneur d'électrons est minéral (H_2O ou H_2S) et leur source de carbone est inorganique (CO_2).
- **Photohétérotrophie**: la croissance se fait également en présence de lumière, la source d'électrons est minérale (H_2O ou H_2S), mais ce groupe de cyanobactéries est capable d'utiliser une source de carbone inorganique ou organique.
- **Chimiohétérotrophie facultative** : ces cyanobactéries sont phototrophes en présence de lumière, mais leur croissance peut également se dérouler dans l'obscurité en utilisant une source de carbone organique (limitée au glucose, au fructose et à quelques disaccharides) (Carrabinet *et al.*, 2011).

3. Structure des cyanobactéries

3.1. Organisation des thalles

L'organisation des thalles de cyanobactéries est caractérisée par une grande variété (Figure 2). Les formes les plus simples sont unicellulaires, sphériques, ellipsoïdales, cylindriques, ovoïdes ou piriformes, nues ou entourées d'une gaine mucilagineuse homogène ou stratifiée. Plus complexes sont les colonies, agrégats de cellules (aux formes identiques à celles décrites précédemment) au nombre généralement variable, non jointives, enrobées dans un mucilage commun. La forme des colonies est très diversifiée, allant de la structure mono stromatique (colonie plane à une seule couche de cellules) à la structure amorphe (nombreuses cellules dans un mucilage commun sans contour défini), en passant par les formes cubiques, sphériques, linéaires (Valérie, 2006).

Les thalles les plus élaborés sont organisés sur le modèle filamentueux unisériel (une seule série de cellules jointives) ou plurisériel (plusieurs séries de cellules jointives), non ramifié ou de vraies ou fausses ramifications, sans gaine ou avec gaine mucilagineuse homogène ou stratifiée. La gaine, constituée de polysaccharides, est incolore ou colorée (jaune, orangé, rouge...) (Valérie, 2006).

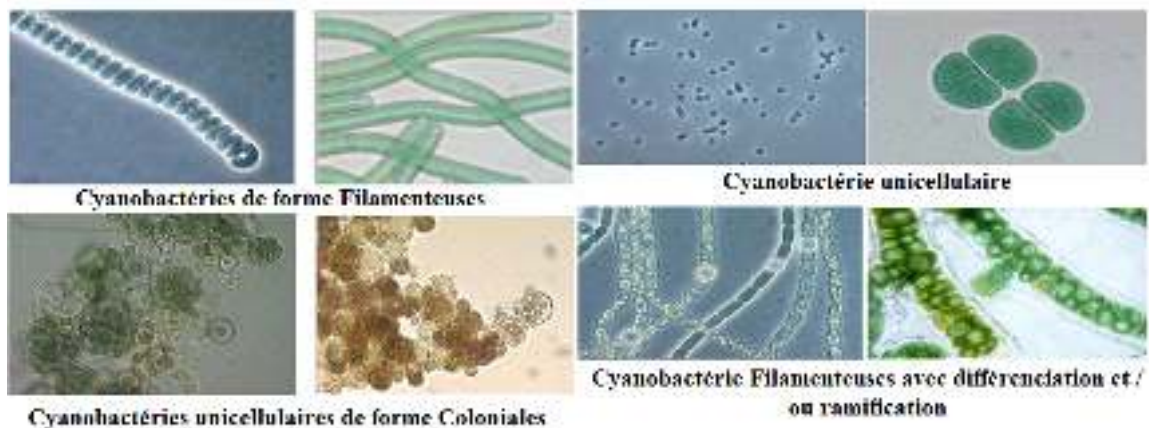


Figure 2. Morphotypes de Cyanobactéries, Echelle : 10 μm (Collection de Cyanobactéries, Institut Pasteur Paris).

Au sein des cyanobactéries, les groupes des Nostocales et des Stigonematales peuvent produire des cellules spécialisées nommées hétérocystes et akinètes dont les rôles respectifs sont de faire face à la limitation en azote et aux conditions environnementales défavorables.

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

- **Les hétérocystes**, à paroi épaisse et au contenu homogène faiblement coloré. Leur forme est sphérique, cylindrique, voire conique. Leur position dans le trichome est soit intercalaire, soit terminale à l'une des extrémités seulement ou aux deux, ou encore latérale (pédicellée). Les hétérocystes sont généralement solitaires mais peuvent aussi apparaître en paire et, plus rarement, en série. La présence, dans les hétérocystes, de la nitrogénase leur confère la capacité de fixer l'azote moléculaire dissous dans l'eau pour le transformer en azote assimilable par la cellule. Les hétérocystes ne sont présents que chez certaines formes filamenteuses et, ce, seulement lorsque les conditions écologiques nécessaires à leur formation sont réunies (Valérie, 2006).
- **Les akinètes** sont des cellules généralement plus grandes que les cellules végétatives et les hétérocystes. Leur paroi est très épaissie et peut être colorée et ornementée. Leur contenu apparaît rempli de gros granules sphériques ou polyédriques. Leur teneur en ADN est plus importante, de même que celles de la cyanophycine (réserve protéique) et du glycogène (réserve de glucides). Les akinètes sont des cellules de repos, capables de résister à des conditions écologiques très défavorables et qui, après retour à une situation environnementale normale, peuvent germer et redonner un thalle. Les akinètes n'existent que dans certaines structures filamenteuses. Ils sont solitaires ou disposés en série dans le trichome, en position intercalaire ou subterminale, adjacente ou éloignée des hétérocystes (Valérie, 2006).

3.2. Cytologie

La figure 3 représente la structure d'une cyanobactérie. Elle contient les éléments suivants :

- **Paroi** : membrane cellulaire complexe, composée d'une couche de peptidoglycane ou muréine (paroi des bactéries à Gram négatif) qui tapisse le cytoplasme et d'une épaisse couche externe mucilagineuse faite d'acides pectiques et de polysaccharides.
- **Cytoplasme** : nommé protoplasme et qui présente deux parties distinctes :
 - Une partie centrale ou centroplasme = appareil chromatique.

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

- Une zone périphérique de la cellule = chromoplasme avec des thylacoïdes isolés, contenant des pigments.
- Substances de réserves : Cyanophycine analogue à l'amidon, la volutine, des globules lipidiques et lipoprotéiques.
- Equipement enzymatique spécial : il y'a présence de l'enzyme Nitrogénase capable d'utiliser l'azote atmosphérique pour le transformer en azote organique.
- Mobilité : Les *Cyanophytes* n'ont pas d'appareil locomoteur mais certains possèdent la capacité de mouvement par reptation.
- Autres caractéristiques structurales :

Une gaine gélatineuse enrobe de nombreuses cellules individuelles, des colonies et des filaments. Sa couleur dépend des conditions prédominantes du milieu environnant (par exemple, en milieu fortement acide la gaine est rouge, et en milieu alcalin elle est bleue). Le filament, qui n'est autre qu'une file de cellules, est souvent entouré d'une gaine plus ou moins mucilagineuse. Dépourvu de cette gaine, il est appelé trichome (Silvano, 2005).

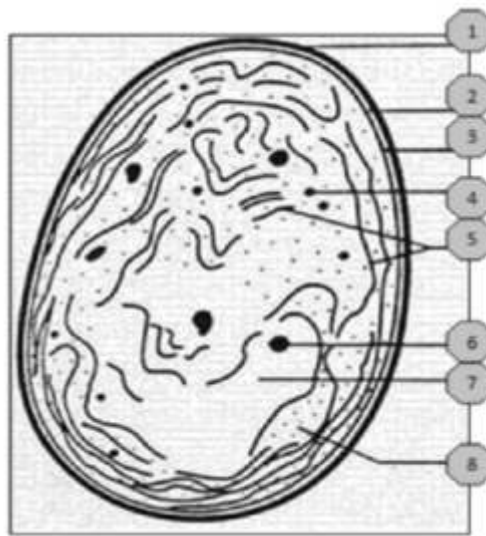


Figure 3. Structure d'une cyanobactérie (www.futura-science.com)

- 1- Enveloppe, 2- Paroi cellulaire, 3- Membrane plasmique, 4- Gouttelettes lipidiques,
- 5- Membrane internes contenant les pigments chlorophylliens, 6- Corps protéique,
- 7- Corps nucléaire ou nucléoïde, 8- Hyaloplasme avec ribosomes.

4. Caractéristiques uniques des cyanobactéries

4.1. Pigments photosynthétiques

Une caractéristique importante des cyanobactéries est leur capacité à modifier la composition des pigments-protéines dans leurs complexes photosynthétiques, ce qui leur donne une couleur différente selon les longueurs d'ondes auxquelles elles croissent. La forme des cellules et la taille des colonies peuvent également influencer l'absorption de la lumière par les différentes espèces de cyanobactéries (Lavoie, 2007).

Les cyanobactéries ont également développé différentes stratégies de protection contre les rayons ultraviolets (UV) et le rayonnement excessif. Par exemple, elles synthétisent des composés qui agissent comme un écran solaire (mycosporine-like aminoacids) et d'autres pigments qui sont photo protecteurs (caroténoïdes) car ils éliminent les molécules oxydantes résultant du rayonnement excessif. Elles possèdent également des mécanismes efficaces de réparation des composantes cellulaires endommagées par les fortes radiations solaires (par ex., l'ADN) (Vincent et Quesada, 1993).

4.2. Migrations verticales et horizontale

En condition relativement calme, plusieurs espèces de cyanobactéries peuvent migrer verticalement dans la colonne d'eau grâce à leurs vacuoles gazeuses (structure présente chez plusieurs espèces). Elles peuvent ainsi profiter de la lumière en surface durant le jour, et migrer en profondeur dès la fin de la journée afin d'en exploiter les nutriments qui s'y trouvent souvent en plus grande concentration. En effet, l'absence d'oxygène à la surface des sédiments peut entraîner la remise en suspension du phosphore séquestré et le rendre disponible. Ainsi, les fleurs d'eau sont souvent observées le matin alors qu'elles disparaissent en après-midi. Cette caractéristique est importante à considérer dans l'élaboration d'un plan d'échantillonnage (Lavoie *et al.*, 2007).

Les cyanobactéries peuvent également ajuster leur position dans la colonne d'eau lorsque l'éclairement est trop élevé, évitant ainsi des dommages causés par un excès de lumière (en particulier les rayons ultraviolets). Le potentiel de migration des cyanobactéries s'étend au delà de la zone photique et de la thermocline. Lors d'une expérience réalisée au lac Okaro en Nouvelle- Zélande, les colonies de grande taille

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

de *Microcystis* pouvaient migrer à une vitesse de 50 m par jour (Walsby et McCallister, 1987).

La forme de la colonie influence également sa flottabilité. Par exemple, les colonies de *Microcystis aeruginosa* ayant un diamètre inférieur à 20 μm ont un pouvoir de migration très limité, alors que les colonies jusqu'à 1600 μm de diamètre peuvent se transporter verticalement sur une distance de 10 m trois fois par jour (Cronberg et Annadoter, 2006).

En plus de la migration « active » sur le plan vertical, les cyanobactéries subissent également une migration « passive » horizontale due au vent ou aux mouvements des masses d'eau (Figure 4).

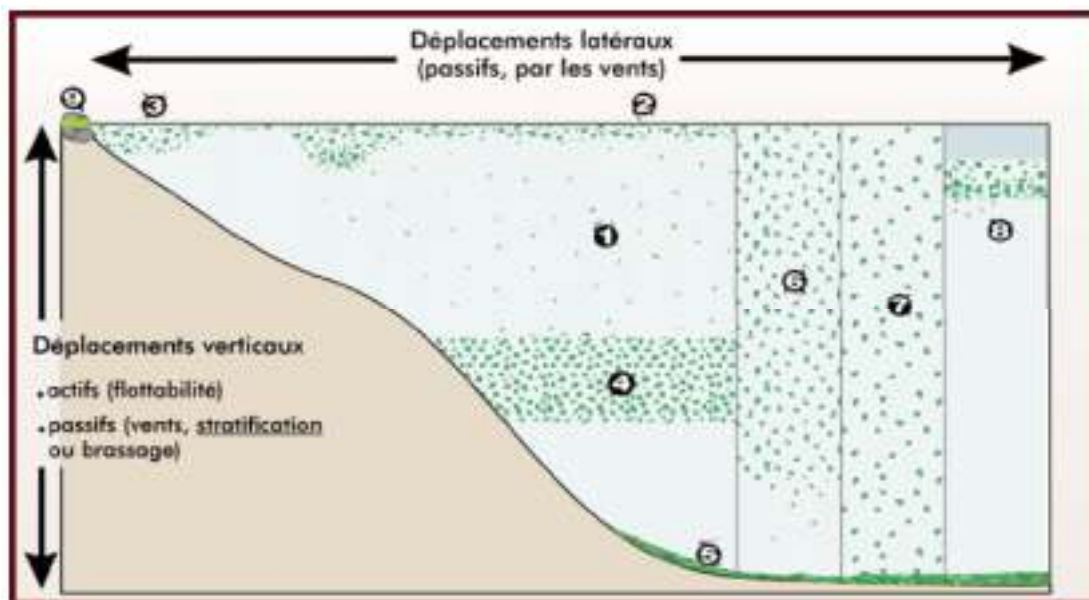


Figure 4. Dessin schématique de la distribution potentielle des cyanobactéries dans un lac stratifié selon les saisons (Lindholm *et al.*, 1989).

1. Dispersion dans la couche d'eau supérieure. 2. Fleur d'eau accumulée en surface sous la forme d'une écume lors d'une journée calme. 3. Ecume de surface accumule près du rivage ou dans une baie en raison du vent. 4. Fleur d'eau dans la couche d'eau intermédiaire (habitat préféré pour certaines espèces). 5. Accumulation de cyanobactéries sur les sédiments. 6. Dispersion sur toute la portion supérieure de la colonne d'eau durant le début du brassage automnal des eaux. 7. Dispersion sur toute la colonne d'eau durant le plein mélange des eaux au printemps (lorsque le lac « cale ») et à l'automne (lorsque les eaux refroidissent). 8. Concentration sous la couche de glace. 9. Dépôt d'écume sur le rivage pouvant résulter d'une baisse du niveau des eaux du plan d'eau ou bien pouvant avoir été apporté par les vagues.

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

4.3. Dormance

Lorsque les conditions du milieu ne sont plus favorables à leur prolifération, les cyanobactéries ont la capacité d'entrer en dormance en attendant un environnement meilleur. Cet état de dormance est possible grâce à la formation de spores ou akinètes ou à une modification des cellules végétatives (Mur *et al.*, 1999). Les akinètes peuvent ainsi survivre dans les sédiments durant l'hiver et même durant plusieurs années en consommant leurs réserves d'hydrates de carbone par respiration ou fermentation. Les cellules qui remontent vers la surface après la dormance sont unicellulaires ou en colonies de très petite taille (Lavoie *et al.*, 2007).

4.4. pH et sources de carbone

Bien que l'on ait souvent observé une dominance de cyanobactéries lorsque le pH est élevé (Shapiro, 1997), ce ne sont ni le pH ni les faibles concentrations en CO₂ qui initient la dominance des cyanobactéries. Plutôt, c'est l'abondance de cyanobactéries qui réduit la concentration en CO₂ (suite à la photosynthèse) à des niveaux limitant fortement la croissance des algues, faisant ainsi augmenter le pH dû à une variation dans les réactions d'équilibre entre le CO₂, H₂CO₃, HCO₃⁻ et CO₃²⁻. Contrairement aux algues, les cyanobactéries peuvent aussi utiliser le bicarbonate comme source de carbone inorganique en plus du CO₂, ce qui peut être un avantage compétitif lorsque le pH est élevé et que le système est concentré en bicarbonate mais faible en CO₂ (Pick et Lean, 1987).

4.5. Prédation

Les cyanobactéries ne sont pas la source de nourriture préférée du zooplancton. En effet, en plus de la production de toxines, les cyanobactéries peuvent sécréter des substances allélopathiques qui tendent à cibler directement les brouteurs et qui peuvent altérer leur physiologie, induire des réactions d'évitement ou causer leur mortalité. Les cyanobactéries évitent également la prédation par le zooplancton en se groupant en colonies trop volumineuses pour être ingérées. La pression par la prédation peut toutefois maintenir plus courte la longueur des filaments de certaines espèces de cyanobactéries, et ainsi réduire la formation d'hétérocystes (Lavoie, 2007).

4.6. Compétition

En plus d'avoir développé diverses stratégies afin de maximiser leur taux de croissance, les cyanobactéries réussissent à contrer leurs pertes par broutage. Un des moyens employés est l'excrétion de toxines (il n'est pas encore clair si les toxines sont l'objet d'une production primaire ou un produit secondaire du métabolisme) (Carmichael, 1994). Elles produisent aussi des composés chimiques (stratégie d'*Anabaena flosaquae*) qui donnent un « mauvais goût » pour le zooplancton, ce qui redirige la pression de broutage vers les autres espèces du phytoplancton telles que les chlorophytes (Porter, 1973). Ainsi, les cyanobactéries connaissent un taux de filtration réduit par les cladocères par rapport aux chlorophytes (Lampert, 1981). Cette stratégie non seulement réduit leurs pertes, mais favorise leur croissance par une diminution de leurs compétiteurs.

4.7. Température

Selon Robarts et Zohary (1987), les taux de croissance maximaux de la plupart des cyanobactéries sont atteints à des températures supérieures à 25 °C. Reynolds et Walsby (1975) suggèrent un optimum de température variant entre 25 et 35 °C. Ces températures optimales sont plus élevées que pour les algues vertes et les diatomées. Bien que les températures optimales de croissance des cyanobactéries soient généralement élevées, des fleurs d'eau de cyanobactéries ont aussi été observées tôt au printemps et tard à l'automne alors que la température de l'eau est basse. Certaines fleurs d'eau ont même été signalées sous un couvert de glace. Il semble que la réponse des différents genres à de basses températures soit variable. En effet, le genre *Microcystis* est affecté de façon plus sévère par de basses températures en comparaison aux autres genres. Selon l'étude de Robarts et Zohary (1987), *Microcystis* exhibe une forte baisse du taux de croissance à des températures sous 15 °C. Dans cette étude, le genre *Oscillatoria* était le plus tolérant aux basses températures de l'eau, proliférant sous les 10 °C. Les auteurs suggèrent que la limite inférieure de température pour les genres *Anabaena* et *Aphanizomenon* se situe entre celle de *Microcystis* et *Oscillatoria*. Même les espèces acclimatées aux régions polaires et alpines possèdent des optimums de croissance à températures élevées (>15 °C) (Tang *et al.*, 1999).

4.8. Multiplication

La reproduction des cyanobactéries est uniquement asexuée et elle repose sur une simple multiplication végétative (voie amitotique ou fission binaire) ou sur la formation de spores (nanocystes, endospores, akinètes). Chez les formes filamenteuses, les trichomes se brisent au niveau des nécriidies (cellules dégénérantes), des hétérocystes, ou en donnant des fragments pluricellulaires, les hormogonies (Marion, 2009).

Le cycle de vie des algues et cyanobactéries *in situ* est relativement complexe, dépend de l'espèce considérée et se caractérise par une alternance de phases de repos (notamment sous forme de spores ou de colonies benthiques, fixées aux sédiments) et d'activité (sous forme de cellules végétatives). La germination correspond au processus par lequel les cellules au repos (akinètes) deviennent actives. Le recrutement est la phase pendant laquelle les cellules quittent les sédiments et retournent en suspension au sein de la colonne d'eau (Rengefors *et al.*, 2004). Cependant, les périodes de blooms sont les plus couramment étudiées et donc les plus documentées même s'il est maintenant couramment admis que les phases de repos jouent un rôle important dans la formation des blooms (Hense et Beckmann, 2006).

- **Processus de germination**

Les spores « dormantes » au sein des sédiments constituent un inoculum pour la période de croissance suivante. En effet, il existe une relation entre l'importance des blooms d'été, la formation d'akinètes et la formation de blooms au cours de l'année suivante (Hense et Beckmann, 2006). Les facteurs influençant le processus de germination des spores semblent être la présence de nutriments, de lumière et la température (Rengefors *et al.*, 2004). Cependant, l'impact de ces facteurs ainsi que l'influence de la salinité ou de la dessiccation varient selon les espèces de même que les besoins en lumière en termes d'intensité ou de longueurs d'onde disponibles (Huber, 1985).

- **Processus de recrutement**

Les sédiments peu profonds semblent être la plus grande réserve d'inoculum pour les blooms de phytoplancton. En effet, même si les zones plus profondes présentent

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

potentiellement une réserve d'inoculum aussi importante que les zones littorales, le recrutement ne s'opère pas à partir de ces zones où les conditions environnementales ne sont pas favorables. Des études menées en laboratoire et à l'échelle du site ont montré que la présence de lumière, le brassage des sédiments et des températures élevées (conditions retrouvées en zones peu profondes) sont les facteurs les plus importants du déclenchement du processus de recrutement (Rengefors *et al.*, 2004). Le brassage des sédiments (remise en suspension par procédés physiques ou par activité des organismes vivants) permet aux cellules enfouies trop profondément d'être à nouveau exposées à la lumière, à la surface des sédiments. De plus, le brassage permet le relargage dans l'eau de nutriments essentiels pour la croissance du phytoplancton, ce qui peut donc contribuer à stimuler le processus de recrutement (Rengefors *et al.*, 2004).

5. Taxonomie des cyanobactéries

A ce jour, la classification des cyanobactéries dépend à la fois du Code International de Nomenclature Botanique (I.C.B.N, Mc Neill *et al.*, 2006) et du Code International de Nomenclature des Bactéries (I.C.N.B, Lapage *et al.*, 1992) (Tableau 1). Dans la nomenclature botanique, les cyanobactéries appartiennent toutes à la classe des cyanophycées qui est divisée en quatre ordres (Chroococcales, Nostocales, Oscillatoriales et Stigonématales), eux-mêmes divisés en familles regroupant environ 150 genres et 2000 espèces (Marion, 2009).

Le code de nomenclature bactériologique est basé sur des études comparatives entre souches axéniques en culture. Cette classification prend en compte la morphologie mais aussi les caractéristiques physiologiques, biochimiques et génétiques (Rippka et Herdman, 1992). Pour les bactériologistes, ces microorganismes sont des bactéries photo-autotrophes et elles sont appelées cyanobactéries dans le Manuel de Bergey (Garrity *et al.*, 2001). Les apports de la biologie moléculaire à la systématique et à la phylogénie devraient permettre à terme la définition d'une taxonomie des cyanobactéries stable et universelle. Les différences entre les systèmes de classification botaniques et bactériologiques résident essentiellement aux niveaux taxonomiques les plus fins (espèces) (Hoffmann, 2005).

Chapitre 1. Généralités sur les cyanobactéries

Tableau 1. Classification des cyanobactéries selon les systèmes bactériologiques (I.C.N.B, Lapage *et al.*, 1992) et botaniques (I.C.B.N, Mc Neill *et al.*, 2006).

Classification bactériologique	Classification botanique
Sous-section I Unicellulaires ou coloniales, multiplication par fission binaire et/ou formation d'exo spores	Chroococcales unicellulaires ou coloniales
Sous-section II Unicellulaires ou coloniales, multiplication par fissions multiples (baeocytes) ou en combinaison par fission binaire	
Sous-section III Filamenteuses unisériées, non hétérocystées, sans ramification, à division cellulaire perpendiculaire à l'axe du trichome	Oscillatoriales filamenteuses unisériées, non Hétérocystées
Sous-section IV Filamenteuses, différenciation cellulaire (Hétérocystes et akinètes), à division cellulaire dans un seul plan	Nostocales Filamenteuses, pas de ramification vraie, différenciation cellulaire (hétérocystes et akinètes)
Sous-section V Filamenteuses, différenciation cellulaire (Hétérocystes et akinètes), présentant des ramifications, à division cellulaire dans plusieurs plans	Stigonematales Filamenteuses, différenciation cellulaire (Hétérocystes et akinètes), présentant des ramifications



Chapitre 2. Les métabolites secondaires

1. Définition

Les métabolites secondaires, également appelés produits naturels, sont généralement décrits comme des composés qui ne sont pas directement nécessaires au métabolisme primaire d'un organisme. Ces métabolites secondaires sont généralement uniques à certains organismes et ne sont pas présents dans toutes les conditions environnementales.

2. Les métabolites secondaires des cyanobactéries

2.1. Généralités

Les Cyanobactéries sont connues pour produire une vaste gamme de petits peptides et des oligopeptides (Welker et Von Döhren, 2006). La plupart de ces composés sont considérés comme des métabolites secondaires, car aucune fonction des cellules primaires (par exemple la reproduction) n'a été liée à leur synthèse à ce jour. L'ensemble des rôles de ces métabolites n'est pas encore bien connu même s'il est généralement admis que ces composés doivent donner un avantage à l'organisme producteur dans son environnement. Parmi les exemples connus, on peut citer les molécules appelées 'suncreens' comprenant la scytonémine et la mycosporine qui permettent aux cyanobactéries de se protéger des rayonnements UV (Gao et Garcia-Pichel, 2011).

Les métabolites secondaires des cyanobactéries présentent une extraordinaire diversité structurale (Méjean *et al.*, 2014). Parmi eux, nous retrouvons plusieurs classes de composés : alcaloïdes, terpénoïdes, glycosides, phénols, polycétides, acides gras, alcanes, alcènes, peptides non ribosomiaux et ribosomiaux. Ces classes de composés peuvent bien sûr s'interpénétrer. Les métabolites secondaires de cyanobactéries sont étudiés pour des applications de ces composés. Leur étude permet de découvrir de nombreuses pistes pour l'identification de nouvelles molécules thérapeutiques (Nunnery *et al.*, 2010). Certains des métabolites secondaires peuvent aussi être utilisés comme biocarburants (Hellier *et al.*, 2015).

La très grande diversité chimique des métabolites secondaires produits par les cyanobactéries se reflète dans les nombreuses voies de biosynthèse qui sont responsables de la synthèse de ces composés. L'identification des gènes impliqués dans ces voies de biosynthèses a été réalisée très récemment (depuis 2000) grâce à des efforts importants

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

(Méjean *et al.*, 2014). Ces voies de biosynthèses font intervenir de nombreuses enzymes différentes et nous allons nous intéresser à deux types d'enzymes bien particulières : les polyketide synthétases (PKSs) et les peptides synthétases non ribosomiques (NRPSs).

Il existe également de nombreux métabolites secondaires qui sont toxiques pour les animaux supérieurs et sont appelés cyanotoxines (Pantelic *et al.*, 2013). Le risque qu'ils posent pour l'environnement et pour l'homme en a fait un des axes de recherche principaux concernant l'étude des métabolites secondaires des cyanobactéries d'eaux douces. La présence de ces toxines dans ces eaux représente un risque pour la vie animale et humaine (Cadel-six *et al.*, 2007), surtout lors de l'apparition des efflorescences. Une cyanobactérie peut produire plusieurs toxines. La production de celles-ci peut être variable selon l'espèce ou le genre considéré (Méjean *et al.*, 2014). Ces cyanotoxines présentent un large éventail de toxicités (Harke *et al.*, 2016) : hépatotoxines, neurotoxines et dermatotoxines. Malgré les avancées méthodologiques en chimie analytique (Chen *et al.*, 2012) ou en biologie moléculaire (Rantala-Ylinen *et al.*, 2011).

2.2. Classification

Bien que la plupart des métabolites puissent être classés comme primaires ou secondaires, il existe un certain chevauchement entre les deux. Certains sont essentiels au métabolisme primaire mais ne sont synthétisés que par certaines espèces spécifiques et sont donc également des métabolites secondaires (Gupta *et al.*, 2013).

En raison de leur capacité à survivre dans une diversité d'environnements, les cyanobactéries sont une riche source de métabolites secondaires. Ces métabolites comprennent : les peptides, les polypeptides, les alcaloïdes, les terpénoïdes et les absorbeurs d'UV. En conséquence, ils possèdent une grande variété de fonctions pour protéger les cellules, telles que la défense contre les prédateurs et les herbivores, la chimiothérapie, l'alimentation et l'agriculture, photo protection et antioxydant. Ces propriétés peuvent être utilisées en biotechnologie industrielle comme nutraceutiques, cosmétiques et pharmaceutiques.

2.2.1. Peptides non-ribosomaux et polykétides

Les peptides non-ribosomaux (PNR) sont les métabolites secondaires les plus

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

courants chez les cyanobactéries. Ils sont produits à l'aide de synthétases spécialisées de peptides non-ribosomiaux (NRPS). Les NRPS contiennent des modules qui sont responsables de l'intégration d'acides aminés spécifiques dans des chaînes peptidiques. Ces modules sont constitués d'un domaine d'adénylation, d'un domaine de transport peptidyl et d'un domaine de condensation, qui incorpore les acides aminés protéinogènes et non protéinogènes. D'autres domaines peuvent également être présents pour d'autres modifications telles que la N-méthylation, l'épimérisation et la cyclisation du squelette de l'acide aminé, ce qui donne lieu aux structures chimiques complexes produites (Kehr *et al.*, 2011). Les lyngbyatoxines, telles que la lyngbyatoxine-a, sont synthétisés par la voie NRPS chez *Lyngbya majuscula* (Edwards *et al.*, 2004). La Lyngbyatoxine-a est une dermatoxine qui possède une puissante activité de promotion des tumeurs (Abed *et al.*, 2009).

Une autre grande classe de métabolites secondaires trouvés dans les cyanobactéries est les polykétides, qui sont biosynthétisés à partir de l'acétyl-CoA par des polykétides synthétases (PKS). Comme pour les NRPS, les modules PKS se composent d'un domaine acyl-transférase, d'un domaine de protéine porteuse d'acyle et d'un domaine cétyosynthase, ainsi que des domaines supplémentaires pour une modification ultérieure (Micallef *et al.*, 2015).

La neurotoxine, anatoxine-a provenant d'*Anabaena* sp. se lie de manière irréversible aux récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine et est synthétisée à partir de la L-proline à l'aide de trois modules PKS (Kehr *et al.*, 2011).

Les métabolites hybrides sont principalement dérivés de l'attachement de polykétides ou d'acides gras à l'aide de PKS à des peptides non-ribosomiaux dans une voie de biosynthèse combinatoire naturelle pour produire un éventail de structures chimiques avec des caractéristiques spécifiques. La microcystine-LR est synthétisée à l'aide de plusieurs enzymes des modules NRPS et PKS (Dixit et Suseela, 2013).

Les PKSs sont responsables de la synthèse de nombreux macrolides possédant des propriétés thérapeutiques comme l'érythromycine (antibiotique), la rapamycine (immunosuppresseur) et l'épothilone (anticancéreux). Il existe trois groupes de PKSs connus : les PKSs de type I, les PKSs de type II et les PKSs de type III. Les différences observées entre les trois types de PKSs portent sur l'organisation de l'enzyme. Ces différents types de PKSs partagent toutes des mêmes types de réactions. Elles vont ajouter deux ou trois carbones à une chaîne en élongation à partir de différents monomères et d'un

composé de départ. L'ajout de ces carbones se fait par le biais d'une réaction de condensation de Claisen. La liaison entre l'enzyme et la chaîne en élongation est covalente sous forme d'un thioester.

- **Les PKSs de type I**

Les PKS de type I sont des enzymes modulaires (Fischbach et Walsh, 2006). Chaque module assure l'ajout de deux ou trois carbones venant d'un monomère comme le malonyl-CoA ou le méthylmalonyl-CoA, à la chaîne carbonée en cours d'élongation. Ces protéines sont de véritables chaînes de montage moléculaire, c'est-à-dire que la chaîne carbonée va passer d'un module à un autre dans un ordre bien défini lors de l'élongation comme le châssis d'une voiture sur une chaîne de montage industriel. De plus ces PKSs obéissent à une règle de colinéarité. En effet, l'organisation des gènes codant pour les PKSs suit l'organisation de la voie de biosynthèse. Par exemple, le premier module d'une PKS correspondra au premier gène présent dans le génome. Dans le cas de modules répartis sur plusieurs protéines, la liaison et la reconnaissance entre les différentes protéines porteuses de modules se fait par des « docking domains » (Kumar *et al.*, 2003).

Les PKSs de type I ont été abondamment étudiées, en particulier la voie de biosynthèse de l'érythromycine et la voie de biosynthèse de la pikromycine (Kittendorf *et al.*, 2009). L'étude de ces deux PKSs a beaucoup apporté sur la connaissance du fonctionnement des PKSs. La structure des domaines des PKSs de type I a beaucoup été étudiée ces dernières années, de façon à donner des informations sur leur mécanisme (Keatinge-Clay et Stroud, 2006).

- **Les PKSs de type II et de type III**

Contrairement au type I, les domaines des PKSs de type II ne sont pas organisés en module. Ils sont apparentés au FAS (Fatty acid synthase) de type II. Ici, chaque domaine est sur une protéine à part, monofonctionnelle (Thompson *et al.*, 2004).

Les PKSs de type II sont toutes itératives et chaque domaine catalyse une réaction. Par exemple, pour une voie donnée, il n'y aura qu'un seul domaine KS. La fonction et la structure des PKSs de type III diffèrent considérablement de celles des PKSs de type I et de type II (Yu *et al.*, 2012). Il y a une seule enzyme homodimérique qui va se charger des

réactions de condensation de façon itérative. Les PKSs de type III sont donc de taille modeste (40-45 kDa). Ce dernier type est de plus en plus étudié à cause de leur relative simplicité.

- **Les PKSs chez les cyanobactéries**

Chez les cyanobactéries, de nombreuses voies de biosynthèse des métabolites secondaires sont médiées par des PKSs. Une étude récente des différents génomes connus de cyanobactéries a montré que sur 89 cyanobactéries, 262 clusters de gènes de voies de biosynthèse présentent des gènes de PKSs et 290 clusters de gènes de voies de biosynthèse présentent des gènes de NRPSs (Calteau *et al.*, 2014). Plusieurs de ces clusters possèdent des gènes de PKSs de type I et de PKSs de type III. Il est intéressant de noter que chez certains clusters, différents types de PKSs interviennent dans la même voie de biosynthèse. Chez 100 de ces clusters, il existe des PKSs reliées à des modules de NRPSs ce qui donne des hybrides de PKSs et de NRPSs. Les voies de biosynthèse de ces hybrides font intervenir des modules de PKSs et des modules de NRPSs. Lorsque les deux protéines sont distinctes, les composés synthétisés sont transférés d'une enzyme à l'autre (Du *et al.*, 2001).

Il arrive aussi que les modules PKSs et NRPSs se trouvent sur la même protéine. Ces hybrides permettent d'ajouter des acides aminés sur des polycétides ou à l'inverse, d'ajouter des monomères acyl-CoA sur des peptides. Ceci permet d'accroître la diversité structurale des métabolites secondaires qui peuvent être produits par les cyanobactéries.

2.2.2. Peptides ribosomaux

Les peptides ribosomaux (RPs) sont synthétisés sur le ribosome et utilisent uniquement des acides aminés protéinogènes. Ils sont similaires aux PNR en raison de leurs modifications post-traductionnelles. Un groupe prédominant de peptides ribosomaux trouvé dans les cyanobactéries est la cyanobactine. Il s'agit de peptides cycliques et moins communément des peptides linéaires formés par la voie de la synthèse peptidique post-ribosomique (PRPS), qui subit ensuite des modifications post-traductionnelles pour former leurs structures complexes (Sivonen *et al.*, 2010). Parmi les exemples, on peut citer les peptides cycliques patellaires, tels que le patellamide A et le peptide linéaire

aeruginosamide (Kehr *et al.*, 2011).

2.2.3. Alcaloïdes

Sont des composés naturels contenant de l'azote, qui ont généralement des propriétés toxiques, un exemple est celui des saxitoxines, qui sont des neurotoxines présentes dans un certain nombre de cyanobactéries (Rastogi *et al.*, 2009). Les alcaloïdes indoliques sont une classe d'alcaloïdes contenant un fragment indolique, comme les hapalindoles (hapalindole-A, les hapalindolinones, les ambiguïnes, les ischambuïnes, les isherindoles et les welwitindolinones), que l'on ne trouve que dans les cyanobactéries de la sous-section V.

2.2.4. Isoprénoïdes

Une large gamme d'isoprénoïdes (également connus sous le nom de terpénoïdes) est produite par les cyanobactéries, qui ont une voie commune utilisant les précurseurs isoprénédiphosphate (IDP) et diméthylallyl triphosphate (DMADP). Ces derniers présentent de nombreuses configurations possibles, ce qui entraîne une grande diversité structurale due à la modification par des agents chimiques par cyclisation, réarrangements et oxydation (Patanaik et Lindberg, 2015). La Géosmine est un sesquiterpène odorant que l'on trouve chez *Nostoc punctiforme* PCC 73102 (Patanaik et Lindberg, 2015).

Les caroténoïdes constituent un groupe abondant d'isoprénoïdes présents dans les cyanobactéries (Patanaik et Lindberg, 2015). Situés à l'intérieur des membranes cellulaires en raison de leur nature hydrophobe, ce groupe de métabolites peut être divisé en deux classes : les caroténoïdes hydrocarbonés tels que le β -carotène et les xanthophylles, qui sont des dérivés oxygénés des caroténoïdes hydrocarboniques comme la zéaxanthine. D'autres caroténoïdes communément trouvés dans cyanobactéries sont l'échinénone, la canthaxanthine et la myxoxanthophylle. Dans de nombreux cas, les caroténoïdes individuels pourraient être considérés comme des métabolites primaires plutôt que secondaires en raison de leur rôle dans la photosynthèse. Cependant, d'autres caroténoïdes sont plus spécifiquement impliqués dans la photo-protection et dans la protection anti-oxydante et entrent donc dans la catégorie des métabolites secondaires (Wada *et al.*, 2013).

2.3. Les toxines de cyanobactéries ou cyanotoxines

De nombreux métabolites secondaires produits par les cyanobactéries sont des toxines pour les animaux supérieurs (van Apeldoorn *et al.*, 2007). La présence de ces toxines dans les eaux douces représente un risque pour la vie animale et humaine (Cadel-Six *et al.*, 2007) surtout lors de l'apparition d'efflorescence. Une cyanobactérie peut produire plusieurs toxines.

Les cyanotoxines sont des toxines naturelles qui présentent une grande diversité de structures chimiques et de mécanismes toxiques (Sivonen et Jones, 1999). Les cyanotoxines sont principalement libérées à l'extérieur de la cellule lors de la sénescence et de la lyse cellulaire. La lyse cellulaire peut entre autre être causée par les attaques virales (cyanophages ou cyanovirus naturellement présents en milieu aquatique) ou les algicides (Suttle, 2000).

Les toxines de cyanobactéries sont généralement classées selon leur mode d'action : les hépatotoxines (foie), les neurotoxines (système nerveux) et les dermatotoxines (peau). Elles peuvent également être catégorisées selon leur structure chimique (microcystines, cylindrospermopsines, anatoxines, saxitoxines, etc.) ou selon leur type de molécules (alkaloïdes, lipopolysaccharides, polycétides et peptides) (Suttle, 2000). Elles sont également classées suivant leur structure chimique. Ce sont en majorité des peptides cycliques ou des alcaloïdes.

2.3.1. Les hépatotoxines

Ce sont les toxines de cyanobactéries qui sont le plus fréquemment rencontrées lors de proliférations. Elles sont impliquées dans de nombreux épisodes d'intoxication. Chez les vertébrés, l'organe cible est essentiellement le foie, où elles provoquent d'importantes lésions *via* l'inactivation des protéines phosphatases 1, 2 A et 3 (Sivonen et Jones, 1999). Les hépatotoxines caractérisées chimiquement sont les microcystines, les nodulaires et la cylindrospermopsine (Tableau 2) (Lavoie *et al.*, 2007).

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

Tableau 2. Cyanobactéries reconnues pour produire des hépatotoxines (Chorus et Bartram, 1999 ; Duy *et al.*, 2000 ; Yoo *et al.*, 1994).

Type d'hépatotoxines	Espèces
Cylindrospermopsine	<i>Aphanizomenon ovalisporum</i> <i>Cylindrospermopsis raciborskii</i> <i>Umezakia natans</i>
Microcystines	<i>Anabaena circinalis</i> <i>Anabaena flos-aquae</i> <i>Anabaena lemmermannii</i> <i>Anabaena variabilis</i> <i>Anabaenopsis milleri</i> <i>Aphanizomenon flos aquae</i> <i>Microcystis aeruginosa</i> <i>Microcystis viridis</i> <i>Microcystis wesenbergii</i> <i>Nostoc rivulare</i> <i>Oscillatoria (Planktothrix) acutissima</i> <i>Oscillatoria (Planktothrix) agardhii/rubescens</i> <i>Oscillatoria (Planktothrix) limosa</i>
Nodularine	<i>Nodularia spumigena</i>

2.3.1.1. Microcystines

Les microcystines (MCs) sont constituées de sept acides aminés, dont deux sont inhabituels, la N-méthyldehydroalanine (Mdha) et l'acide (2S, 3S, 8S, 9S)-3 amino-9 méthoxy- 2, 6,8-triméthyl-10 phényldéca-4,6- diénoïque (Adda) et deux acides aminés variables en position X et Z qui attribuent le nom de la toxine (Figure 5). L'acide aminé Adda joue un rôle essentiel dans la toxicité de la molécule. A ce jour, plus de 246 analogues structuraux de microcystines ont été identifiés, le plus commun étant la microcystine LR (MC-LR) (Spoof et Arnaud, 2017).

Ces toxines pénètrent au niveau du foie *via* les canaux biliaires et entraînent une modification de la phosphorylation des protéines. Les MCs sont également suspectées

d'être des promoteurs de tumeur (Van Apeldoorn *et al.*, 2007). La prolifération de *Microcystis* contenant de la microcystine a provoqué de nombreux décès et empoisonnements graves chez le bétail, les animaux domestiques et la faune (Stewart *et al.*, 2008).

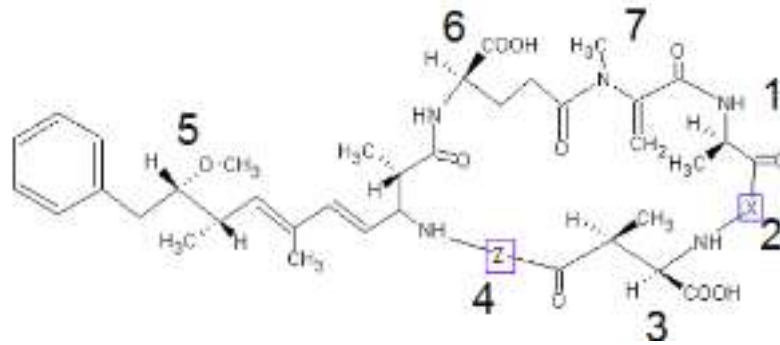


Figure 5. Structure de microcystine (Yao, 2020).

Position 1 : D-alanine, Position 2 : Acide aminé variable, Position 3 : Acide D-érythro- β -méthylaspartique, Position 4 : Acide aminé variable, Position 5 : Acide (2S, 3S, 8S, 9S)-3-amino-9-méthoxy-2,6,8-triméthyl-10-phényldéca-4,6-dienoïque, Position 6 : Acide D-glutamique, Position 7 : N-méthyle hydroxyalanine (Mdha).

2.3.1.2. Nodularines et cylindrospermopsines

Les nodularines sont des heptapeptides cycliques présentant des analogies de structure moléculaire similaire aux MCs (Figure 6). Elles sont essentiellement produites dans les milieux salins (Gehringer *et al.*, 2012).

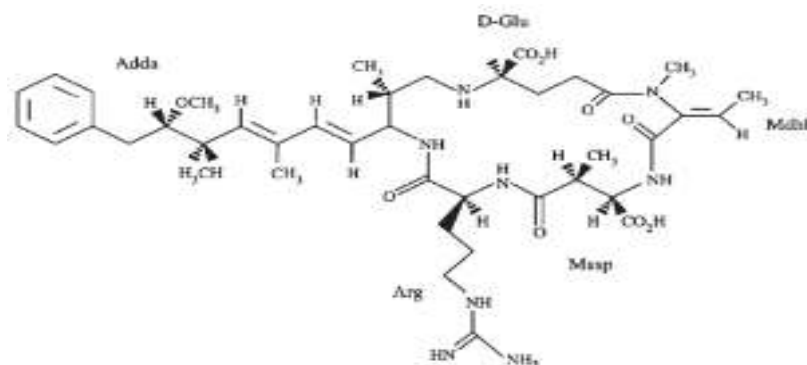


Figure 6. Structure chimique de la nodularine (Funari et Testai, 2008).

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

La cylindrospermopsine (Figure 7) est un alcaloïde atypique de 415 Da. Elle est constituée d'un fragment de guanidine tricyclique combiné à l'hydroxyméthyluracile. Comme il s'agit d'une petite molécule, elle est susceptible de traverser la membrane plasmique par diffusion simple. Seuls trois variantes de cette toxine ont été identifiées (Lahrouni *et al.*, 2015). Elle a été caractérisée chez *Cylindrospermopsis raciborskii* pour la première fois (Van Apeldoorn *et al.*, 2007), mais un nombre croissant de taxa sont décrits comme synthétisant la cylindrospermopsine ou ses dérivés.

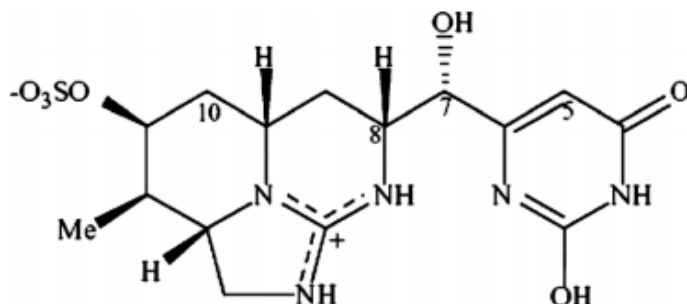


Figure 7. Structure chimique de la cylindrospermopsine (Funari et Testai, 2008).

2.3.2. Les neurotoxines

Elles ciblent la jonction neuromusculaire. Elles sont essentiellement produites par les genres planctoniques *Anabaena* et *Aphanizomenon* (Tableau 3), mais également par le genre benthique *Phormidium*. Les neurotoxines de cyanobactéries se regroupent en deux familles principales : les anatoxines et les saxitoxines. Elles agissent principalement sur le système nerveux. On en compte au moins trois types, dont la plus connue est l'anatoxine a qui est surtout retrouvée en Amérique du Nord (Rapala et Sivonen, 1998 ; WHO, 1998).

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

Tableau 3. Cyanobactéries reconnues pour produire des neurotoxines(Chorus et Bartram, 1999 ; Duy *etal.*, 2000 ; Yoo *etal.*, 1994).

Type de neurotoxines	Genres ou espèces
Anatoxine-a	<i>Anabaena flos-aquae</i> <i>Anabaena solitaria planctonica</i> <i>Anabaena spiroides var. crassa</i> <i>Anabaena circinalis</i> <i>Anabaena variabilis</i> <i>Aphanizomenon</i> sp. <i>Oscillatoria (Planktothrix)</i> sp.
Anatoxine-a(s)	<i>Anabaena flos-aquae</i> <i>Anabaena lemmermanni</i>
Saxitoxine et néosaxitoxine	<i>Anabaena circinalis</i> <i>Aphanizomenon flos-aquae</i> <i>Cylindrospermopsis raciborskii</i> <i>Lyngbya wollei</i>

2.3.2.1. Les anatoxines

Les anatoxines sont des alcaloïdes synthétisés uniquement par les cyanobactéries. La production d'anatoxines a été mise en évidence chez plus de dix genres ; cette famille de toxines a principalement été décrite chez les Nostocales appartenant aux genres *Anabaena* et *Aphanizomenon* ainsi que chez les Oscillatoriales appartenant au genre *Phormidium*. Ces toxines qui étaient trouvées peu fréquemment sont désormais fréquemment observées, notamment dans les biofilms à *Phormidium* qui se développent dans les rivières (Quiblier *et al.*, 2013).

2.3.2.2. Les saxitoxines et leurs dérivés

Les saxitoxines (STX) sont des cyanotoxines de types alcaloïdes et induisant des effets neurotoxiques. Elles sont aussi nommées PSPs (Paralytic Shellfish Poisons) car elles sont aussi produites par des microorganismes marins (Dinoflagellés) (Mihali et Kellmann,

2009).

La saxitoxine est une trialkyle tétrahydropurine d'une grande solubilité et stabilité dans l'environnement (Bernard, 2014). Ces toxines inhibent les canaux sodium voltage dépendants bloquant ainsi l'influx nerveux.

2.4. Quelques Cyanobactéries productrices des métabolites secondaires

2.1. *Planktothrix*

Le genre *Planktothrix* est un organisme filamenteux, unisériel, non ramifié, constitué exclusivement de cellules végétatives et dépourvu de gaine mucilagineuse. Il possède des trichomes en général rectilignes, solitaires munis de nombreuses vésicules à gaz. Les cellules sont de formes cylindriques et plutôt courtes, de diamètre entre 3,5 et 10 µm. La distinction des espèces est parfois difficile, elle se fait en fonction de la couleur, du diamètre, du degré de constriction entre les cellules, de la forme de la cellule apicale et de son apex (Strunecky *et al.*, 2013).

Ce genre fait partie de l'ordre des Oscillatoriales qui ont des filaments généralement droits, solitaires et planctoniques dans la majorité des cas (Komárek *et al.*, 2014). *Planktothrix*, typiquement planctonique, est souvent basé dans les milieux assez riches du point de vue trophique. *P. rubescens* et *P. agardhii* sont les deux seules espèces cosmopolites de ce genre (Kurmayer *et al.*, 2016). Les deux sont potentiellement toxiques et peuvent causer des fleurs d'eau. L'espèce *P. agardhii*, tout particulièrement, a une très large répartition, proliférant dans de nombreux sites, lorsque les nutriments sont abondants (avide d'azote et de phosphore). Elle supporte assez bien la turbulence et est très efficace dans des conditions limitantes en lumière. Ce taxon peut produire des biomasses impressionnantes, visibles par la couleur verdâtre qu'elles confèrent à l'eau quand elles sont en suspension et évidentes lorsqu'elles s'accumulent en surface (souvent en fin de prolifération). Dotées de la capacité à se mouvoir activement dans la colonne d'eau, *P. rubescens* se développe souvent dans le métalimnion. Ceci est aussi possible grâce à l'adaptation de leurs systèmes photosynthétiques à de faibles intensités lumineuses et à leur tolérance pour de faibles températures (Varelipau *et al.*, 2009). De fortes concentrations de cette cyanobactérie toxique peuvent passer inaperçues lorsque la transparence de l'eau de

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

surface reste bonne. De plus, le risque est d'autant plus grand que la majorité des prises d'eau potable se situent à profondeur suffisante pour éviter les algues épilimnétiques mais pas toujours celles se distribuant dans le métalimnion (Paulino *et al.*, 2009). Certains auteurs font l'hypothèse que la production de MCs chez les souches productrices (dans ce cas de *P. rubescens* et *P. agardhii*) favoriserait le potentiel de colonisation et de dominance dans le milieu. Ainsi, par la production de toxines, *Planktothrix* aurait un rôle de constructeur de niche à l'échelle écosystémique, ce qui peut résulter en une plus grande habilité à monopoliser les ressources, plus de rétrocontrôle positif, et en une résilience accrue dans des conditions environnementales stables (Kurmayer *et al.*, 2016).

2.2. *Anabaena*

Le genre *Anabaena* est un organisme filamenteux, unisériel et sans gaine mucilagineuse. Il est muni de trichomes solitaires, droits, enroulés ou spiralés. Les cellules sont sphériques, en forme de tonneau ou cylindriques. La plupart du temps, une constriction est marquée au niveau des cloisons, le diamètre est compris entre 5 et 10 μm . *Anabaena* est capable de se développer en cellules différenciées. Ce genre possède des hétérocystes intercalaires, jamais terminaux parfois groupés en série ainsi que des akinètes contigus ou éloignés des hétérocystes, parfois en série. Plus de vingt espèces européennes sont identifiables, mais seulement si le trichome présente simultanément au moins un hétérocyste et un akinète (Komárek *et al.*, 2014).

Le genre *Anabaena* fait partie de l'ordre des Nostocales, caractérisés par leur morphologie filamenteuse et leurs cellules différenciées. Contrairement au genre *Microcystis*, le genre *Anabaena* est très hétérogène. Quarante-deux espèces reconnues ont été recensées sur la base de données Algaebase. La reproduction se fait surtout par fragmentation des trichomes. Plusieurs espèces (sub. *Dolichospermum*) possèdent des aérotopes pour maîtriser leur flottabilité (Guiry et Guiry, 2008). La plupart des espèces d'*Anabaena* sont planctoniques. Fixateur d'azote atmosphérique, *Anabaena* supporte bien des milieux carencés en azote dissous et est souvent associé à des milieux mésotrophes à méso-eutrophes. *Anabaena* est plus exigeant en lumière que d'autres cyanobactéries filamenteuses (ex. *Planktothrix*, *Pseudanabaena*...) d'où sa prédilection pour des milieux calmes, transparents, voire stratifiés. Parfois, certains *Anabaena* présentent des régions

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

apicales très vacuolisées (peut-être en fonction des conditions de milieu) (Leitao et Couté, 2005).

2.3. *Moorea*

Le genre de cyanobactéries filamenteuses *Moorea* gen. nov (Figure 8) est un groupe cosmopolite pan-tropical abondant dans le benthos marin. Les membres du genre *Moorea* sont photosynthétiques (ils contiennent de la phycocyanine, de la phycoérythrine, de l'allophycocyanine et de la chlorophylle a), mais non diazotrophes (ils manquent d'hétérocystes et de gènes de la nitrogénase réductase). Les cellules (discoïdes et de 25 à 80 µm de large) sont disposées en longs filaments (10 cm de long) et forment souvent des tapis étendus ou des efflorescences dans les eaux peu profondes. Les cellules sont entourées d'épaisses gaines polysaccharidiques recouvertes par une riche diversité de micro-organismes hétérotrophes.

Une caractéristique distinctive de ce genre est sa production extraordinairement riche en métabolites secondaires bioactifs (Tidgewell *et al.*, 2010). Cela correspond à des génomes riches en gènes biosynthétiques de polykétide synthétase et de peptide non ribosomal synthétase qui sont dédiés au métabolisme secondaire. Les produits naturels codés sont parfois responsables de proliférations d'algues nuisibles et, en raison de leur ressemblance morphologique avec le genre *Lyngbya*, ce groupe a souvent été cité à tort dans la littérature.

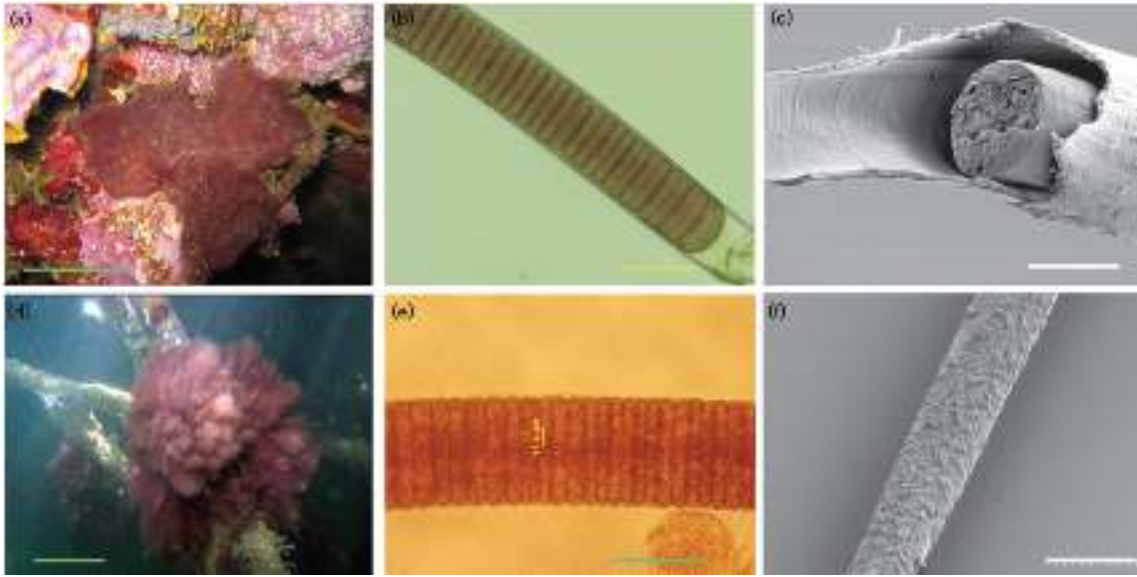


Figure 8. Caractérisation morphologique de *Moorea* gen. nov. (a-c) *M. bouillonii* PNG5-198^R et (b-c) *M. producens* 3L^T, (a) photos sous-marines de *M. bouillonii* à 10 m de profondeur formant un tapis de toile d'araignée caractéristique solidement attaché aux coraux environnants, (d) morphologie d'une colonie de touffes de *M. producens* se développant sur des racines de mangrove en eau peu profonde. (f) microphotographies de *M. producens*. Barres : a 10 cm ; b, 29.5 μm ; c, ca. 20 μm ; d, 10 cm ; e, 50 μm ; f, 50 μm .

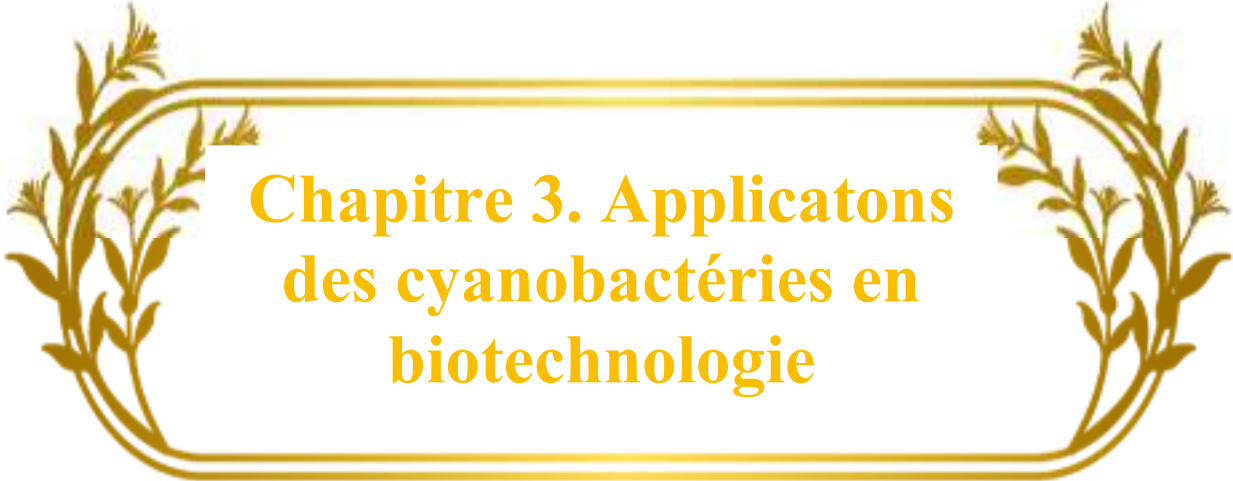
2.4. *Lyngbya majuscula*

La cyanobactérie filamenteuse benthique *Lyngbya majuscula* Gomont est distribuée sous les tropiques dans les habitats récifaux et lagunaires, formant souvent des tapis denses qui recouvrent les substrats benthiques (Hoffmann *et al.*, 1994). *L. majuscula* peut concurrencer les macroalgues (Thacker *et al.*, 2001) et n'est pas appétissante pour les poissons, les crabes, les oursins et autres macro-herbivores (Nagle *et al.*, 1999). Cependant, des méso-herbivores spécialisés, tels que le lièvre de mer *Stylocheilus striatus*, peuvent consommer préférentiellement *L. majuscula* (Cruz-Rivera et Paul, 2002).

Les métabolites secondaires produits par *L. majuscula* sont responsables à la fois de la dissuasion de l'alimentation par les macro-herbivores et de la stimulation de l'alimentation par les méso herbivores (Nagle *et al.*, 1999).

Chapitre 2. Les métabolites secondaires

Plus de 100 nouveaux métabolites secondaires ont été isolés à partir de collections de *L. majuscula* bien que ces collections aient été distribuées dans le monde entier, il y a peu de preuves que des types donnés de métabolites secondaires soient associés à des régions géographiques spécifiques. En effet, les collections au sein de zones géographiques limitées sont souvent extrêmement diverses. Sur Guam, les collections de *L. majuscula* ont donné les métabolites suivants : indanones, des lyngbyastatines, des malyngamides, du malyngolide, des majusculamides, du pitiamide et des pitipeptolides. Ces composés ont été impliqués dans des cas de démangeaisons des nageurs, d'empoisonnements humains et de mortalités de poissons (Nagle *et al.*, 2000). Ils présentent un intérêt pour les chercheurs en pharmacie et en biochimie en raison de leur cytotoxicité sélective. Les collections de la cyanobactérie filamenteuse *Symploca hydnoides* (Harvey) Kutzing sur Guam ont donné des composés cytotoxiques supplémentaires, y compris des symplostatines (Harrigan *et al.*, 1999).



**Chapitre 3. Applicatons
des cyanobactéries en
biotechnologie**

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

1. Applications importantes

Certaines des applications importantes des cyanobactéries sont énumérées à la figure 9. Elles sont utilisées dans la production de différents types de composés bioactifs, elles ont des valeurs nutritionnelles, des capacités de détoxification et un rôle dans l'agriculture et la santé humaine en général.

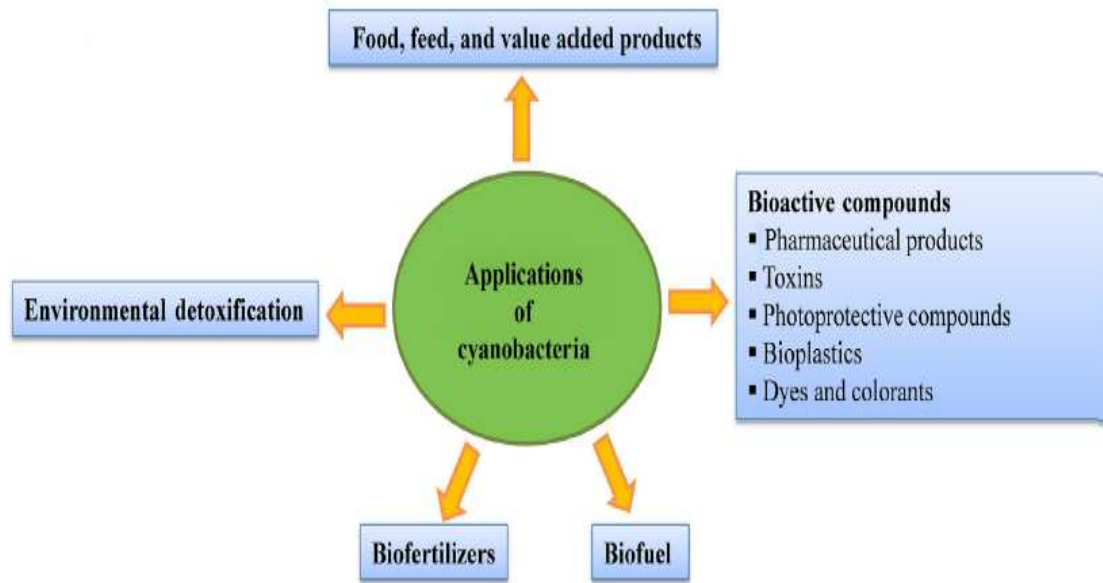


Figure 9. Applications des cyanobactéries en biotechnologie(Ducat *et al.*, 2011 ; Ruffing, 2011 ; Al-Haj *et al.*, 2016).

2. Composés bioactifs

Les cyanobactéries sont une excellente source de produits naturels et un grand nombre de composés bioactifs ont été isolés notamment des produits pharmaceutiques, des enzymes, des colorants, des bioplastiques, des toxines et divers autres composés. La plupart, mais pas tous les composés bioactifs rapportés par les cyanobactéries sont des alcaloïdes, des amides, des acides gras, des peptides ou des macrolides, ou leur combinaison (Dittmann *et al.*, 2001 ; Arnison *et al.*, 2013). Ces composés bioactifs sont efficaces contre les cellules, les tissus ou les organismes vivants à de très faibles concentrations et de manière à réduire les risques de contamination, de façon bénéfique ou nuisible, et provoquent des effets pharmacologiques ou toxicologiques chez l'homme et l'animal.

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

3. Composés pharmaceutiques

Différents composés antimicrobiens, antiviraux, anticancéreux et antiprotozoaires ont été rapportés à partir de cyanobactéries (Tableau 4) (Rao, 1994 ; Carte, 1996). Cependant, certains de ces composés présentent une cytotoxicité qui limite leur efficacité pour un usage médical.

Tableau 4. Importants composés bioactifs isolés des cyanobactéries.

Composés	Organismes	Activité /Réponse	Références
Muscoride A	<i>Nostocmuscorum</i>	Antibactérien	Nagatsu <i>et al.</i> (1995)
Tubercidine, toyocamycine	<i>Plectonemaradiosum</i> , <i>Tolypothrix tenuis</i>	Antifongique et cytotoxique	Pandey (2015)
Tanikolide	<i>Lyngbya majuscula</i>	Antibactérien et antifongique	Pandey (2015)
Scytonycines	<i>Scytonema</i> , <i>Tolypothrix</i>	Antifongique et cytotoxique	Ishibashi <i>et al.</i> (1986)
Cyanobactérine	<i>Scytonemahofmanni</i>	Antifongique	Swain <i>et al.</i> (2017)
Abiétane	<i>Microcoleuslacustris</i>	Antibactérien	Swain <i>et al.</i> (2017)
Calophycine	<i>Calothrix fusca</i>	Antifongique	Swain <i>et al.</i> (2017)
Fontonamide	<i>Hapalosiphon fontinalis</i>	Antifongique	Swain <i>et al.</i> (2017)
Toyocamycine	<i>Tolypothrix tenuis</i>	Antifongique	Swain <i>et al.</i> (2017)
Tubercidine	<i>Tolypothrix tenuis</i>	Antifongique	Swain <i>et al.</i> (2017)

3.1. Composés antimicrobiens

Les composés antimicrobiens sont des agents qui tuent ou inhibent la croissance des micro-organismes en affectant leurs processus physiologiques. En raison de l'émergence croissante de souches de bactéries multi résistantes (MDR), de sérieux efforts sont faits pour découvrir/développer de nouveaux médicaments à partir de différents organismes. Plusieurs cyanobactéries sont aujourd'hui connues pour produire des composés bioactifs intracellulaires et extracellulaires avec des activités antibactériennes et antifongiques puissantes (Rao, 1994 ; Kulik, 1995 ; Schlegel *et al.*, 1998). Ces composés cyanobactériens ont montré une activité contre *Microcoques favus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Pseudomonas*

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

aeruginosa, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium smegmatis*, *Streptococcus pyogenes*, et quelques autres bactéries à Gram positif et à Gram négatif (Østensvik *et al.*, 1998 ; Kamal et Ahmad, 2014). De nombreux composés cyanobactériens ont également montré des activités antifongiques contre différentes souches pathogènes de champignons (Pawar et Puranik, 2008). Cependant, la production d'agents antimicrobiens dépend de la composition du milieu de culture, de la période d'incubation, du pH, de la température et de l'intensité lumineuse pendant la croissance des cyanobactéries sélectionnées (Noaman *et al.*, 2004).

3.2. Composés antiviraux

Plusieurs travaux ont montré que certaines espèces de cyanobactéries produisent des composés ayant une activité antivirale (Singh *et al.*, 2005 ; Madhumathi *et al.*, 2011). La cyanovirine-N (CV-N), une protéine de 101 acides aminés et de 11 kDa, a été isolée de *Nostoc ellipses* et inactive de manière irréversible diverses souches primaires du virus de l'immunodéficience humaine (VIH)-1 et bloque également la transmission de cellule à cellule de l'infection par le VIH (Burja *et al.*, 2001). Il est intéressant de noter que le CV-N est très efficace contre tous les VIH, à savoir les souches HIV-1, M- et T-tropiques du HIV-1, HIV-2, SIV (simien) et FIV (félin).

La scytovirine isolée de *Scytonema varium* présente également une forte activité contre le VIH en se liant aux protéines d'enveloppe virale gp120, gp160, et gp41 (Bokesch *et al.*, 2003). Un autre composé important, le nostoflan, a été isolé de la cyanobactérie terrestre *Nostoc flabelliforme*, qui a montré des effets prononcés sur le virus de l'herpès simplex de type 1 (HSV-1), le HSV- 2, le cytomégalovirus humain et le virus de la grippe A (Hayashi *et al.*, 2008). Quelques autres composés antiviraux tels que les dépsipeptides cycliques, les ichtyopeptides A et B, obtenus à partir de *Microcystis ichthyoblabe* et le spirulan de calcium (Ca-SP) isolé de *S. platensis*, présentent également de fortes propriétés antivirales contre le virus de la grippe A et le VIH-1, le HSV- 1, le virus de la rougeole, le virus des oreillons et le cytomégalovirus humain (Pandey, 2015). La recherche de composés antiviraux, en particulier des cyanobactéries marines a suggéré la présence de plusieurs nouveaux composés antiviraux mais leur nature chimique est encore inconnue.

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

3.3. Composés anticancéreux

Le cancer cause des millions de décès chaque année, principalement en raison de l'absence de médicaments et de thérapies appropriés. Les cyanobactéries synthétisent des composés bioactifs possédant des activités anticancéreuses. Il a été signalé que certains composés cyanobactériens marins interagissent avec des cibles moléculaires spécifiques entraînant une mort contrôlée des cellules tumorales. Ces composés sont principalement impliqués dans l'arrêt du cycle cellulaire, les dysfonctionnements mitochondriaux, les dommages oxydatifs et les altérations de la cascade des caspases, des protéases non caspases, de la famille des protéines Bcl-2 et de la dynamique des canaux sodiques membranaires (Costa *et al.*, 2012). Une étude a montré que la supplémentation orale d'un extrait de *Spirulina fusiformis* a entraîné une inhibition de la leucoplasie homogène. Certains composés des extraits de *Spirulina* ont réprimé la carcinogenèse induite chimiquement dans des poches buccales de hamster modèles (Schwartz *et al.*, 2012).

3.4. Composés antiprotozoaires

De nombreux composés bioactifs des cyanobactéries montrent des effets inhibiteurs contre les protozoaires tels que *Plasmodium* (malaria), *Trypanosoma* (maladie du sommeil), *Leishmania* (leishmaniose), etc (Peña *et al.*, 2012). Calothrixines A et B isolées de deux isolats d'espèces de *Calothrix* et hexapeptides cycliques, venturamides A et B isolés de la cyanobactérie marine *Oscillatoria* sp. ont été signalés comme présentant une activité antiplasmodiale. La Nostocarboline, un alcaloïde β -carbolinium quaternaire isolé de la cyanobactérie *Nostoc* 78-12A, a provoqué de forts effets inhibiteurs de manière sélective sur *Plasmodium falciparum*, même à une très faible concentration (Barbaras *et al.*, 2008). L'aerucyclamide B, un peptide cyclique ribosomal isolé de *M. aeruginosa*, a exercé une forte activité antiplasmodiale. L'aerucyclamide a également présenté une activité appréciable contre *Trypanosoma (T. brucei)* (Portmann *et al.*, 2008 ; Peña *et al.*, 2012). Les rapports disponibles suggèrent clairement que les membres des cyanobactéries synthétisent des composés antiplasmodiaux mais il est nécessaire de cribler beaucoup plus de souches afin d'obtenir un composé puissant pour la production à grande échelle et le traitement des maladies paludéennes.

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

4. Les pigments cyanobactériennes et leurs caractéristiques de fluorescence (applications dans la recherche et l'industrie)

Les pigments cyanobactériens sont la source naturelle de couleur, qui peut être utilisée pour améliorer l'attractivité de divers produits industriels. De nombreuses industries (telles que les industries alimentaires, cosmétiques et textiles) ont commencé à utiliser divers colorants naturels dans leurs produits afin de les rendre plus attrayants et bénéfiques pour la santé des consommateurs. Les colorants utilisés dans les industries pharmaceutiques, de l'encre et des cosmétiques sont appelés pigments, tandis que les colorants utilisés dans les industries textiles et alimentaires sont appelés teintures (Dikshit et Tallapragada, 2018). Dans la nature, les cyanobactéries sont considérées comme l'une des principales sources de biopigments tels que les chlorophylles (Chls), les caroténoïdes, les phycobiliprotéines et la scytonemine (Rastogi *et al.*, 2010). Ces biopigments sont une source naturelle de couleurs variées, qui sont biodégradables et bénéfiques pour la santé humaine et l'environnement. En outre, ces biopigments ont de puissantes propriétés antioxydantes. Les activités des antioxydants sont nécessaires pour piéger les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les espèces réactives de l'azote (RNS). Ces espèces réactives libres jouent un rôle essentiel dans l'apparition de diverses maladies et de troubles métaboliques tels que le cancer, le diabète, la cataracte, le vieillissement et l'arthrite (Rastogi *et al.*, 2010). Par conséquent, les pigments cyanobactériens, qui sont des colorants naturels biodégradables, ainsi qu'une bonne source d'antioxydants, peuvent être explorés comme agent colorant pour le développement de produits industriels (Sainiet *al.*, 2018).

Les cyanobactéries sont des micro-organismes photosynthétiques qui sont bien considérés pour leur rôle vital dans l'atténuation des gaz à effet de serre et la fixation de l'azote (Lane, 2017). L'activité photosynthétique des cyanobactéries dépend de la récolte de l'énergie solaire. La plupart des cyanobactéries possèdent des complexes de récolte de la lumière très organisés qui comprennent des Chls, des caroténoïdes et des phycobiliprotéines pour récolter le spectre de la lumière visible afin de faire fonctionner l'activité photosynthétique. Certaines cyanobactéries (*Nostoc commune*), qui sont exposées au rayonnement ultraviolet (UV), sont connues pour avoir un pigment supplémentaire de récolte de la lumière appelé scytonemine (Grant et Louda, 2013). Outre leur capacité à récolter la lumière, ces pigments (Chls, caroténoïdes, phycobiliprotéines et scytonemine) sont une excellente source de couleur et d'antioxydants, ainsi que d'autres avantages pour la

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

santé. Les Chls cyanobactériens (Chls a, b, d, et f) sont des pigments verts à jaunes qui sont utilisés comme colorants alimentaires et suppléments antioxydants (Miazek *et al.*, 2014). Divers travaux de recherche ont été rapportés concernant la supplémentation bénéfique des caroténoïdes dans les aliments fonctionnels car ils protègent les cellules des dommages oxydatifs. Ils sont connus pour prévenir la détérioration des produits alimentaires pendant leur stockage et leur transformation. De plus, les phycobiliprotéines sont également des macromolécules colorées et accessoires de capture de la lumière des cyanobactéries. L'utilisation des phycobiliprotéines en tant que colorant alimentaire a augmenté en raison de leurs propriétés non toxiques, non cancérigènes et antioxydantes par rapport aux colorants alimentaires dérivés des plantes qui peuvent être toxiques et cancérigènes (Madan *et al.*, 2020).

4.1. Applications industrielles des caroténoïdes

Les caroténoïdes ont reçu une attention considérable en raison de leurs utilisations bénéfiques potentielles dans les domaines de la santé humaine, la transformation des aliments, les produits pharmaceutiques et les cosmétiques (Zhang *et al.*, 2013). Diverses études de recherche ont montré les avantages des caroténoïdes pour la santé dans différentes maladies telles que le cancer, le diabète et les maladies cardio-vasculaires et l'ulcère. De plus, ils jouent également un rôle essentiel dans diverses activités biologiques telles que l'activité antioxydante, l'activité de la provitamine A et l'amélioration de la fonction immunitaire (Madan *et al.*, 2020). Actuellement, les chercheurs et les entreprises ont accordé beaucoup d'attention à la production de caroténoïdes en utilisant des cyanobactéries et des algues en raison de leurs divers avantages pour la santé (tableau 5). Sur le marché mondial, le β -carotène, l'astaxanthine, la lutéine et la fucoxanthine font l'objet d'une forte demande (www.bccresearch.com) car ils sont connus pour leur utilisation potentielle dans les industries pharmaceutiques, nutraceutiques, alimentaires, fourragères et cosmétiques (tableau 5) (Lelyana, 2016). La valeur du marché de l'astaxanthine pour les nutraceutiques (en tant qu'antioxydant) était de 30 millions de dollars et pour l'alimentation animale de 300 millions de dollars en 2009. La production de fucoxanthine pour le marché mondial était de 500 tonnes en 2015. La valeur du marché de la lutéine et du β -carotène devait également atteindre 309 et 334 millions de dollars, respectivement, en 2018 (www.bccresearch.com). La quantité de ces caroténoïdes devrait

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

s'améliorer sur le marché mondial, car les principales industries cosmétiques telles qu'Unilever, L'Oréal, Henkel et Beiersdorf se sont engagées dans la production de produits cosmétiques naturels (Ambati *et al.*, 2019).

Tableau 5. Caroténoïdes majeurs des cyanobactéries et leurs perspectives utilisations (Madan *et al.*, 2020).

Caroténoïdes	Utilisations et activités
Astaxanthine	Antioxydants, colorants alimentaire, protecteur des UV, anticancéreux, propriétés anti-vieillessement, amélioration de la santé des yeux et de la peau
Fucoxanthine	Antioxydant, anti-inflammatoire, antidiabétique, anticancéreux
Zéaxanthine	Antioxydant, colorant alimentaire, alimentation animale, anticancéreux et maladies oculaires liée à l'âge
β -Cryptoxanthine	Provitamine A et colorant alimentaire
Lutéine	Antioxydant, colorant alimentaire et alimentation animale
Canthaxanthine	Colorant alimentaire
β -Carotène	Antioxydant, colorant alimentaire, protecteur des rayons UV, précurseur de la vitamine A et alimentation animale
Lycopène	Antioxydant et colorant alimentaire

4.2 Application industrielle des chlorophylles

La chlorophylle (Chl) est l'un des précieux composés bioactifs qui peuvent être extraits des cyanobactéries et de la biomasse algale. Il est utilisé comme colorant alimentaire naturel et possède des propriétés antioxydantes et antimutagènes. On estime que 1,2 milliards de tonnes de Chl sont produites annuellement sur la planète. Ce pigment a trouvé des applications dans les produits pharmaceutiques, cosmétiques et alimentaires comme cicatrisant, antioxydant ou colorant (Madan *et al.*, 2020). Des rapports récents suggèrent que la Chl peut également être utilisée comme biomordant pour améliorer le processus de teinture des produits textiles, ainsi que comme colorant textile ayant des propriétés antimicrobiennes (Miazek *et al.*, 2014). La chlorophylline est un mélange semi-synthétique de sels de sodium et de cuivre dérivés de Chl. L'atome de magnésium au centre de l'anneau est remplacé par du cuivre, et la queue phytol est perdue. Contrairement au Chl

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

naturel, la chlorophylline est soluble dans l'eau et est préparée à des fins commerciales comme agent colorant, désodorisant atmosphérique qui est exposé à l'atmosphère à l'aide d'une mèche, et à des fins de distribution. La chlorophylline inhibe également l'enzyme cytochrome P450. Cette enzyme élimine les composés cancérigènes de l'organisme (Madan *et al.*, 2020).

Cependant, dans certains cas, elles peuvent transformer un composé procarcinogène présent dans un aliment en composé cancérigène. Un tel exemple est celui de l'aflatoxine B1 (AFB1) qui n'est pas cancérigène tant qu'elle n'est pas transformée en époxyde électrophile par le cytochrome p450, qui peut former un adduit avec l'ADN. Il est rapporté qu'une supplémentation alimentaire en chlorophylline a réduit de manière significative les dommages à l'ADN induits par l'AFB1 dans le foie de truites arc-en-ciel et de rats (Breinholt *et al.*, 1995). La Chl et ses dérivés ont été utilisés dans la pratique de la médecine traditionnelle ; et diverses applications thérapeutiques incluent la guérison des blessures, un agent anti-inflammatoire. Il existe également des travaux de recherche qui ont signalé que la Chl est un puissant antimutagène, anticarcinogène et photosensibilisateur (Madan *et al.*, 2020).

4.3. Applications industrielles des phycobiliprotéines

4.3.1. Produits alimentaires et cosmétiques

L'utilisation de colorants alimentaires naturels non toxiques et non cancérigènes tels que les phycobiliprotéines gagne en importance car les colorants alimentaires synthétiques actuellement utilisés sont toxiques et cancérigènes (Madan *et al.*, 2020). La Food and Drug Administration américaine encourage l'identification et la manipulation de la valeur nutritionnelle des produits alimentaires pour l'amélioration de la santé et l'immunisation contre les maladies courantes. Dans le commerce, les espèces *Spirulina*, *Porphyridium* et *Rhodella* sont utilisées pour la production de phycobiliprotéines qui sont utilisées comme additifs alimentaires et colorants (Singh *et al.*, 2005 ; Spolaore *et al.*, 2006). Actuellement, les phycobiliprotéines sont exploitées comme colorant pour la production de produits alimentaires colorés tels que les produits laitiers et les confiseries (Madan *et al.*, 2020).

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

La phycoérythrine a été utilisée pour colorer des confiseries et des desserts à base de gélatine. En raison de ses propriétés tinctoriales, la phycoérythrine présente une fluorescence jaune vif après exposition aux rayons UV. Une large gamme de produits alimentaires tels que des sucettes, des boissons gazeuses, des bonbons durs à base de sucre et des boissons alcoolisées a été testée pour exploiter cette propriété de fluorescence. De même, la propriété de fluorescence de la phycocyanine a été exploitée en la conservant dans de l'alcool à 30%. La cyanobactérie *Nostoc* sp. souche HKAR-2 isolée d'une source chaude produit de la phycocyanine qui est plus stable à la chaleur et sensible au pH et à la lumière. L'utilisation de la phycocyanine pour la production de gommages gélifiées colorées, de boissons gazeuses (par exemple, le bleu Pepsi) et de bonbons a augmenté dans la confiserie. La phycocyanine est également utilisée dans l'industrie cosmétique pour développer des produits colorés tels que les rouges à lèvres, les eyeliners et les ombres à paupières. Les formes non purifiées de phycocyanine extraites d'un extrait brut d'*Arthrospira platensis* sont largement considérées comme des aliments santé antioxydants (Madan *et al.*, 2020).

La consommation de cyanobactéries entières et de leur extrait brut a été considérée comme ayant des propriétés hypocholestérolémiantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antivirales (Singh *et al.*, 2005). Au Japon, la C-phycocyanine, isolée de la *Spirulina platensis*, est commercialisée comme colorant pour les aliments et les cosmétiques. Dainippon Ink and Chemicals, Tokyo, Japon, a développé un produit à base de phycocyanine, le linablue, qui a été commercialisé comme colorant alimentaire et cosmétique. La demande de production de phycocyanine a augmenté au niveau mondial pour atteindre un prix de marché total de 10 à 50 millions de dollars US par an et une valeur de produit alimentaire coloré d'environ 450 dollars US/kg (Madan *et al.*, 2020).

4.3.2. Produits pharmaceutiques

Les phycobiliprotéines isolées de diverses souches cyanobactériennes ont été rapportées pour montrer une variété de bénéfices pharmacologiques et de santé tels qu'antioxydant, anti-inflammatoire, anticancéreux, hépatoprotecteur, hypocholestérolémique et neuroprotecteur. Shih *et al.* (2013) ont signalé que l'allophycocyanine peut inhiber les effets cytopathiques induits par l'entérovirus 71 et la formation de plaques virales. Une variété d'anomalies physiologiques sont signalées

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

comme étant évitées par l'administration de C-phycoyanine. On a également constaté que la C-phycoyanine peut limiter la prolifération cellulaire, stimuler l'apoptose dans les lignées cellulaires cancéreuses et influencer la régulation des gènes dans les lignées cellulaires de mammifères. En outre, divers rapports ont montré des activités de piégeage des ROS de la phycoyanine C. Comme les ROS sont impliqués dans de nombreuses maladies telles que le cancer, le diabète, l'arthrite, l'inflammation, les lésions hépatiques, la neurodégénérescence, la génotoxicité, l'artériosclérose et le vieillissement, ces résultats (activités antioxydantes et de piégeage des ROS de la C-phycoyanine) ont suscité un intérêt accru pour la C-phycoyanine en tant que nutraceutique ou produit pharmaceutique (Madan *et al.*, 2020). Même si la phycoyanine isolée de *S. platensis* présente une activité anticancéreuse, la structure complexe et le poids moléculaire élevé de la phycoyanine peuvent empêcher la détermination du mécanisme moléculaire. Par conséquent, la phycoyanine a été désintégrée en un peptide simple, de faible poids moléculaire, par hydrolyse enzymatique et la réponse d'inhibition des tumeurs sur les cellules tumorales HeLa et 293T a été analysée. En outre, Liu *et al.* (2016) ont rapporté que la sous-unité β de la phycoyanine pourrait se lier aux protéines de la tubuline et à la glyceraldéhyde-3-phosphate déshydrogénase qui active le facteur caspase-3 et caspase-9. Les facteurs caspase-3 et caspase-9 activés favorisent l'apoptose en arrêtant le cycle cellulaire dans la phase G0/G1 et inhibent la croissance de la tumeur. Pour le cancer, la phycoyanine a également été utilisée dans le traitement de l'arthrose car elle réduit diverses cytokines inflammatoires telles que l'interleukine-6, le facteur de nécrose tumorale alpha, l'oxyde nitrique, la MMP-3 et les glycosaminoglycanes sulfatés (Madan *et al.*, 2020).

4.3.3. Agents fluorescents

En raison de leur nature unique d'autofluorescence, les phycobiliprotéines trouvent des applications indispensables dans diverses approches expérimentales nécessitant des sondes fluorescentes telles que la cytométrie de flux, les immunoessais fluorescents et la microscopie à fluorescence pour le diagnostic et la recherche biomédicale. En outre, les phycobiliprotéines peuvent également être exploitées comme marqueurs de protéines pour les techniques électrophorétiques. La sonde fluorescente la plus largement exploitée est la phycoérythrine (Madan *et al.*, 2020). Les anticorps liés aux phycobiliprotéines sont des marqueurs fluorescents importants pour l'étude des antigènes cellulaires de surface et le tri

Chapitre 3. Applications des cyanobactéries en biotechnologie

cellulaire. Dans le domaine de la biologie moléculaire, les anticorps liés à la phycoérythrine ont été utilisés comme deuxième meilleur anticorps marqué à la fluorescéine pour l'étude des antigènes (Sekar et Chandramohan, 2008). La phycoérythrine a également été utilisée pour la production de puces Affymetrix pour les microréseaux d'ADN. Outre la phycoérythrine, la C-phycoyanine et l'allophycoyanine conjuguées à la streptavidine ont été utilisées comme sondes fluorescentes en cytométrie (Madan *et al.*, 2020).

4.4. Applications industrielles de la scytonemine

La scytonemine a une puissante capacité d'absorption des rayons UV (UV-C, UV-B et UV-A) et peut être utilisée comme écran solaire. L'utilisation de la scytonemine comme écran solaire présente un avantage par rapport aux composés synthétiques d'écran solaire car ils sont évolués par le processus de sélection qui les rend compatibles avec les applications humaines. Outre la protection contre les rayons UV, la scytonemine peut également être utilisée comme un médicament anti-inflammatoire et antiprolifératif. La scytonemine a également le potentiel d'inhiber la prolifération des fibroblastes humains, des cellules endothéliales et tumorales (Madan *et al.*, 2020).



Conclusion

Conclusion

En conclusion, la diversité morphologique, biochimique et physiologique des cyanobactéries donne lieu à la diversité des métabolites secondaires produits tous avec leurs propres fonctions spécifiques qui aident à la survie de l'organisme. Cependant si certains métabolites sont des toxines pouvant être dangereux pour l'homme, d'autres par contre peuvent être d'un intérêt pour la biotechnologie et l'industrie pharmaceutique. Ainsi, ces métabolites secondaires peuvent être utilisés dans la découverte de médicaments en tant que composés principaux en raison de leurs structures complexes et de leurs bioactivités. Les pigments des cyanobactéries ont également divers avantages pour la santé et l'environnement.

Enfin, d'autres études seront nécessaires pour en savoir plus sur l'activité de ces métabolites dans tous les domaines.



**Références
bibliographiques**

Références bibliographiques

- Abed R.M., Dobretsov S., Sudesh K. (2009). Applications of cyanobacteria in biotechnology. *Journal of Applied Microbiology*, 106 (1):1–12.
- Adams D.G., Duggan P.S. (2008). Symbioses cyanobactéries-bryophytes. *Tourillon de Botanique Expérimentale*, 59 (5) :1047–1058.
- Adir N., Dobrovetsky Y., Lerner N. (2001). Structure of c-phycocyanin from the thermophilic cyanobacterium *Synechococcusvulcanus* at 2.5 Å : structural implications for thermal stability in phycobilisome assembly. *Journal of Molecular Biology*, 313 (1):71–81.
- Afssa A. (2006). Risques sanitaires liés à la présence de cyanobactéries dans l'eau Evaluation des risques liés à la présence de cyanobactéries et de leur toxines dans les eaux destinées à l'alimentation, à la baignade et autres activités récréatives, 232 p.
- Agha R., Quesada A. (2014). Oligopeptides as biomarkers of cyanobacterial subpopulations. Toward an understanding of their biological role. *Toxins*, 6:1929–1950.
- Al-Haj L., Lui Y.T., Abed R.M., Gomaa M.A., Purton S. (2016). Cyanobacteria as chassis for industrial biotechnology : progress and prospects. *Life*, 6 (4):42.
- Amarouche-Yala S., Benouadah A., El Ouahab Bentabet A., López-García P. (2014). Morphological and phylogenetic diversity of thermophilic cyanobacteria in Algerian hot springs. *Extremophiles*, 18 (6):1035–1047.
- Ambati R.R., Gogisetty D., Aswathanarayana R.G., Ravi S., Bikkina P.N., Bo L., et al. (2019). Industrial potential of carotenoid pigments from microalgae: current trends & future prospects. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 59:1880–1902.
- Arnison P.G., Bibb M.J., Bierbaum G., Bowers A.A., Bugni T.S., Bulaj G., Van Der Donk W.A. (2013). Ribosomally synthesized and post-translationally modified peptide natural products : overview and recommendations for a universal nomenclature. *Natural Product Reports*, 30 (1):108–160.
- Barbaras D., Kaiser M., Brun R., Gademann K. (2008). Potent and selective antiplasmodial activity of the cyanobacterial alkaloid nostocarboline and its dimers. *Bioorganic and*

Références bibliographiques

Medicinal Chemistry Letters, 18 (15):4413–4415.

Bernard C. (2014). Les cyanobactéries et leurs toxines. Revue Francophone des Laboratoires, 460:53–68.

Beversdorf L.J., Weirich C.A., Bartlett S.L., Miller T. R. (2017). Variable cyanobacterial toxin and metabolite profiles across six eutrophic lakes of differing physiochemical characteristics. Toxins, 9:62–83.

Bokesch H.R., O’Keefe B.R., McKee T.C., Pannell L.K., Patterson G.M., Gardella R. S., Boyd M.R. (2003). A potent novel anti-HIV protein from the cultured cyanobacterium *Scytonemavarium*. Biochemistry, 42 (9):2578–2584.

Breinholt V., Hendricks J., Pereira C., Arbogast D., Bailey G. (1995). Dietary chlorophyllin is a potent inhibitor of aflatoxin B1 hepatocarcinogenesis in rainbow trout. Cancer Res., 55:57–62.

Brocklehurst, P., & French, R. (1998). The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 105(8), 836-848.

Burja A.M., Banaigs B., Abou-Mansour E., Burgess J.G., Wright P.C. (2001). Marine cyanobacteria as prolific source of natural products. Tetrahedron, 57:9347–9377.

Cadel-Six S., Peyraud-Thomas C., Briant L., Tandeau de Marsac N., Rippka R., Annick M. (2007). Different genotypes of anatoxin-producing cyanobacteria coexist in the Tarn River (France). Applied and Environmental Microbiology, 23:7605–7614.

Calteau A., Fewer D.P., Latifi A., Coursin T., Laurent T., Jokela J., Kerfeld C.A., Sivonen K., Piel J., Gugger M. (2014). Phylum-Wide comparative genomics unravel the diversity of secondary metabolism in cyanobacteria. BMC Genomics, 15 (1):977.

Capone D.G., Burns J.A., Montoya J.P., Subramaniam A., Mahaffey C., Gunderson T., Carpenter E.J. (2005). Nitrogen fixation by *Trichodesmium* spp. : An important source of new nitrogen to the tropical and subtropical North Atlantic Ocean. Global Biogeochemical Cycles, 19.

Carrabin, D. (2011). Détection et identification moléculaires de populations

Références bibliographiques

cyanobactériennes productrices de microcystines au Québec (Doctoral dissertation, Université du Québec à Trois-Rivières).

Carte B.K. (1996). Biomedical potential of marine natural products. *Bioscience*, 46:271–286.

Chen J., Yan T., Xu J., He S., Zhao P., Yan X. (2012). Simultaneous determination of toxins in algae and water samples by high-performance liquid chromatography with triple quadrupole mass spectrometry. *Journal Separation Sciences*, 35:1094–1101.

Chorus I., Bartram J. (1999). Toxic cyanobacteria in water: a guide to their public health consequences, monitoring, and management. Taylor & Francis, 416 p.

Cohen Y., Jørgensen B.B., Revsbech N.P., Poplawski R. (1986). Adaptation to hydrogen sulfide of oxygenic and anoxygenic photosynthesis among cyanobacteria. *Applied and Environmental Microbiology*, 51 (2):398–407.

Costa M., Costa-Rodrigues J., Fernandes M.H., Barros P., Vasconcelos V., Martins R. (2012). Marine cyanobacteria compounds with anticancer properties : a review on the implication of apoptosis. *Marine Drugs*, 10 (10):2181–2207.

Cronberg G., Annadotter H. (2006). Manual on aquatic cyanobacteria. A photo guide and a synopsis of their toxicology, International Society for the Study of Harmful Algae and the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation, 106 p.

Cruzh-Rivera E., Paul. V.J. (2002). Coral reef benthic cyanobacteria as food and refuge: diversity, chemistry, and complex interactions, p. 515–520. In: Kasim Moosa M.K., Soemodihardjo S., Nontji A., Soegiarto A., Rominohtarto K., Suharsono S. (ed.), *Proceedings of the Ninth International Coral Reef Symposium*. Indonesian Institute of Sciences and State Ministry for Environment, Jakarta, Republic of Indonesia.

Derikv and P, Llewellyn CA, Purton S. (2017). Cyanobacterial metabolites as a source of sunscreens and moisturizers: A comparison with current synthetic compounds. *European Journal of Phycology*, 52:43–56.

Dikshit, R., & Tallapragada, P. (2018). Development and screening of mutants from *Monascus sanguineus* for secondary metabolites production. *Beni-Suef University Journal*

Références bibliographiques

- of Basic and Applied Sciences, 7(2), 235-240.
- Dittmann E., Neilan B., Börner T. (2001). Molecular biology of peptide and polyketide biosynthesis in cyanobacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 57 (4):467–473.
- Dixit R.B., Suseela M.R. (2013). Cyanobacteria : potential candidates for drug discovery. *Antonie Van Leeuwenhoek*, 103 (5):947–961.
- Du L., Sánchez C., Shen B. (2001). Hybrid peptide–polyketide natural products: biosynthesis and prospects toward engineering novel molecules. *Metabolic Engineering*, 3 (1):78–95.
- Ducat D.C., Sachdeva G., Silver P.A. (2011). Rewiring hydrogenase-dependent redox circuits in cyanobacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, 108:3941–3946.
- Duy T.N., Lam P.K.S., Shaw G.R., Connell DW. (2000). Toxicology and risk assessment of freshwater cyanobacterial (blue-green algal) toxins in water. *Rev. Environ. Contam. Toxicology*, 163:113–186.
- Edwards D.J., Gerwick W.H. (2004). Lyngbyatoxin biosynthesis : sequence of biosynthetic gene cluster and identification of a novel aromatic prenyltransferase. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (37):11432–11433.
- Ehling-Schulz M., Bilger W., Scherer S. (1997). UV-B-induced synthesis of photoprotective pigments and extracellular polysaccharides in the terrestrial cyanobacterium *Nostoc commune*. *Journal of Bacteriology*, 179 (6):1940–1945.
- Eisenberg I., Caycedo-Soler F., Harris D., Yochelis S., Huelga S.F., Plenio M.B., Paltiel Y. (2017). Regulating the energy flow in a cyanobacterial light-harvesting antenna complex. *The Journal of Physical Chemistry B*, 121 (6):1240–1247.
- Engene N., Rottacker E. C., Kaštovský J., Byrum T., Choi H., Ellisman M.H., Gerwick W. H. (2012). *Mooreaproducens* gen. nov., sp. nov. and *Mooreabouillonii* comb. nov., tropical marine cyanobacteria rich in bioactive secondary metabolites. *International journal of systematic and evolutionary microbiology*, 62 (Pt 5):1171.
- Falkowski P.G. Knoll A.H. (2007). *Evolution of primary producers in the sea. China: Elsevier Academic Press.*

Références bibliographiques

- Fay P. (1983). *The blue-greens*, London ; Baltimore, Md. US. A. : E. Arnold.
- Fischbach M.A., Walsh C.T. (2006). Assembly-line enzymology for polyketide and nonribosomal peptide antibiotics: logic, machinery, and mechanisms. *Chem. Rev.*, 106 (8):3468–3496.
- Funari E., Testai E. (2008). Human health risk assessment related to cyanotoxins exposure. *Critical Reviews in Toxicology*, 38 (2):97–125.
- Gao Q., Garcia-Pichel F. (2011). Microbial ultraviolet sunscreens. *Nature Review Microbiology*, 9:791–802.
- Garrity G.M., Boone D.R., Castenholz R.W. (2001). *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*. 2nd. ed. Vol. 1: The Archea and the deeply branching and phototrophic bacteria. Springer Verlag.
- Gehring M., Adler L., Roberts A.A., Moffitt M.C., Mihali T.K., Mills T.J.T., Fieker C., Neilan B.A. (2012). Nodularin, a cyanobacterial toxin, is synthesized in planta by symbiotic *Nostoc* sp. *International Society for Microbial Ecology*, 12:1834–1647.
- Grant C.S., Louda J.W. (2013). Scytonemin-imine, a mahogany-colored UV/Vis sunscreen of cyanobacteria exposed to intense solar radiation. *Org. Geochem.*, 65:29–36.
- Guillaume P. (2015). Contribution à l'étude des dernières étapes de la biosynthèse de l'anatoxine-a, une neurotoxine produite par les cyanobactéries. Thèse de doctorat de Chimie Moléculaire. p. 10–22.
- Guiry M.D., Guiry G.M. (2008). *AlgaeBase*. Worldwide electronic publication, National University of Ireland, Galway, [http : //www.algaebase.org](http://www.algaebase.org), visited on 15 December 2018.
- Gupta V., Sachitra Kumar Ratha S., A. Sood, Chaudhary V., Prasanna R. (2013). New insights into the biodiversity and applications of cyanobacteria (blue-green algae)—Prospects and challenges. *Algal Research*, 2:79–97.
- Harke M.J., Steffen M.M., Gobler C.J., Otten T.G., Wilhelm S.W., Wood S.A., Paerl H.W. (2016). A review of the global ecology, genomics, and biogeography of the toxic cyanobacterium, *Microcystis* spp. *Harmful Algae*, 54:4–20.

Références bibliographiques

- Harrigan G.G., Luesch H., Yoshida W.Y., Moore R.E., Nagle D.G., Paul V.J. (1999). Symplostatin 2: a dolastatin 13 analogue from the marine cyanobacterium *Symplocahydroides*. *J. Nat. Prod.*, 62:655–658.
- Hayashi K., Kanekiyo K., Ohta Y., Lee J.B., Takenaka H., Hayashi T. (2008). Anti-influenza A virus activity of an acidic polysaccharide from a blue-green alga *Nostocflagelliforme*. *Planta Medica*, 74 (09):PA34.
- Hellier P., Purton S., Ladommatos N. (2015). Molecular structure of photosynthetic microbial biofuels for improved engine combustion and emissions characteristics. *Front Bioeng Biotechnol.*, 3:49.
- Hense I., Beckmann A. (2006). Towards a model of cyanobacteria life cycle-effects of growing and resting stages on bloom formation of N₂-fixing species. *Ecol. Model.*, 195:205–218.
- Herrero A., Stavans J., Flores E. (2016). The multicellular nature of filamentous heterocyst-forming cyanobacteria. *FEMS Microbiology Reviews*, 40 (6):831–854.
- Hoffmann L. (1994). Marine cyanophyceae of Papua New Guinea. VI. The genus *Lyngbya*. *S.L. Belg. J. Bot.*, 127:79–86.
- Hoffmann L. (2005). Nomenclature of Cyanophyta/Cyanobacteria : roundtable on the unification of the nomenclature under the Botanical and Bacteriological Codes. *Algological Studies/Archiv für Hydrobiologie, Supplement Volumes*, 13–29.
- Huber A.L. (1985). Factors affecting the germination of akinetes of *Nodulariaspumigena* (Cyanobacteriaceae). *Appl. Environ. Microbiol.*, 49:73–78.
- Ishibashi M., Moore R.E., Patterson G.M.L., Xu C., Clardy J. (1986). Scytonophycins, cytotoxic and antimycotic agents from the cyanophyte *Scytonemapseudohofmanni*. *J. Org. Chem.*, 51:5300–5306.
- Jay K., Divya S., Madhu B.T., Ashok K. (2019). Cyanobacteria: applications in biotechnology. School of Biotechnology, Institute of Science, Banaras Hindu University, Varanasi, India, Botany Department, MMV, Banaras Hindu University, Varanasi, India. 327–330.

Références bibliographiques

Kamal A., Ahmad I.Z. (2014). Cyanobacteria ‘the blue green algae’ and its novel applications: a brief review. *Int. J. Innov. Appl. Stud.*, 7:251–261.

Keatinge-Clay A.T., Stroud R.M. (2006). The Structure of a ketoreductase determines the organization of the beta-carbon processing enzymes of modular polyketide synthases. *Structure*, 14 (4):737–748.

Kehr J.C., Picchi D.G., Dittmann E. (2011). Natural product biosyntheses in cyanobacteria: A treasure trove of unique enzymes. *Beilstein Journal of Organic Chemistry*, 7 (1):1622–1635.

Kittendorf J.D., Sherman D.H. (2009). The methymycin/pikromycin biosynthetic pathway: a model for metabolic diversity in natural product biosynthesis. *Bioorg Med Chem*, 17 (6):2137–2146.

Klatt J.M., Gomez-Saez G.V., Meyer S., Ristova P.P., Yilmaz P., Granitsiotis M.S., Bühring S.I. (2020). Versatile cyanobacteria control the timing and extent of sulfide production in a Proterozoic analog microbial mat. *The ISME journal*, 14 (12):3024–3037.

Komárek J., Kaštovský J., Mareš J., Johansen J.R. (2014). Taxonomic classification of cyanoprokaryotes (cyanobacterial genera), using a polyphasic approach. *Preslia*, 86:295–335.

Kulik M.M. (1995). The potential for using cyanobacteria (blue-green algae) and algae in the biological control of plant pathogenic bacteria and fungi. *European Journal of Plant Pathology*, 101 (6):585–599.

Kumar P., Li Q., Cane D.E., Khosla C. (2003). Intermodular communication in modular polyketide synthases: structural and mutational analysis of linker mediated protein–protein recognition. *J. Am. Chem. Soc.*, 125 (14):4097–4102.

Kurmayer R., Deng L., Entfellner E. (2016). Role of toxic and bioactive secondary metabolites in colonization and bloom formation by filamentous cyanobacteria *Planktothrix*. *Harmful Algae*, 54:69–86.

Lahrouni M., Oufdou, Oudra B. (2015). Occurrence of cyanobacteria producing toxins in irrigation freshwaters: which impacts on crop quality and public health? *Journal of*

Références bibliographiques

Materials and Environmental Sciences, 6:2986–3001.

Lampert W. (1981). Toxicity of the blue-green *Microcystisaeruginosa*: Effective defense mechanism against grazing pressure by *Daphnia*. Int. Ver. Theor. Angew. Limnol. Verh, 21:412–427.

Lane N. (2017). Serial endosymbiosis or singular event at the origin of eukaryotes? J. Theor. Biol., 434:5867.

Lapage S.P., Sneath P.H.A., Lessel E.F., Skerman V.B.D., Seeliger H.P.R., Clark WA. (1992). International Code of Nomenclature of Bacteria, 1990 revision. American Society for Microbiology, Washington D.C, USA. 199 p.

Lavoie I.I., Lauroin A., Vincent W.F. (2007). Les fleurs d'eau de cyanobactéries, revue de littérature. INRS rapport no 916, xiii, 124 p.

Lee Robert E. (2008). Phycology (4th edition), Cambridge University Press.

Leitão M., Couté A. (2005). Guide pratique des cyanobactéries planctoniques du Grand Ouest de la France. AESN (Ed.), 63 p.

Lelyana R. (2016). Role of marine natural ingredient fucoxanthin on body's immune response of obesity. J. Nanomed. Nanotechnol., 7 (2):396–397.

Lindholm T., Eriksson J.E., Meriluoto J.A.O. (1989). Toxic cyanobacteria and water quality problems – examples from a eutrophic lake on Åland, south west Finland. Water Research, 23:481–486.

Liu Y., Xu L., Cheng N., Lin L., Zhang C. (2000). Inhibitory effect of phycocyanin from *Spirulina platensis* on the growth of human leukemia K562 cells. J. Appl. Phycol., 12:125–130.

Madan K.M., Kunjarani C., Neha C. (2020). Cyanobacterial pigments and their fluorescence characteristics: applications in research and industry. Environmental Biotechnology Laboratory, Department of Biotechnology and Bioinformatics, North-Eastern Hill University, Shillong, India, 56–65.

Madhumathi V., Deepa P., Jeyachandran S., Manoharan C., Vijayakumar S. (2011).

Références bibliographiques

- Antimicrobial activity of cyanobacteria isolated from freshwater lake. *International Journal of Microbiological Research*, 2 (3):213–216.
- Mao, L., Wu, Y., Stoumpos, C. C., Wasielewski, M. R., & Kanatzidis, M. G. (2017). White-light emission and structural distortion in new corrugated two-dimensional lead bromide perovskites. *Journal of the American Chemical Society*, 139(14), 5210-5215.
- Marion S. (2009). Variations spatiotemporelles dans la dynamique, la diversité génétique et le potentiel toxique de populations de *Microcystisaeruginosa* (Cyanobacteria) dans plusieurs écosystèmes aquatiques du centre de la France. Thèse de Doctorat, Université de Savoie, France, p. 8, 10.
- McNeill J. (2006). International code of botanical nomenclature (Vienna Code). In the Seventeenth International Botanical Congress Vienna, Austria, July 2005 (Vol. 568).
- Mehda S., Muñoz-Martín M. Á., Oustani M., Hamdi-Aïssa B., Perona E., Mateo P. (2021). Microenvironmental conditions drive the differential cyanobacterial community composition of biocrusts from the Sahara desert. *Microorganisms*, 9 (3):487.
- Méjean A., Paci G., Gautier V., Ploux O. (2014).- Biosynthesis of anatoxin-a and analogues (anatoxins) in cyanobacteria. *Toxicon*, 91:1–8.
- Mezouari S. (2017). Isolement et caractérisation des microorganismes à intérêt biotechnologique de la région de Sidi Bel Abbes. Thèse de Doctorat, Université Djillali Liabes de Sidi Bel Abbes, Algérie, 129 p.
- Miazek K., Remacle C., Richel A., Goffin D. (2014). Chlorophyll: natural sources, extraction methods and application for textile industry. <http://hdl.handle.net/2268/173083>.
- Micallef M.L., D'Agostino P.M., Al-Sinawi B., Neilan B.A., Moffitt M.C. (2015). Exploring cyanobacterial genomes for natural product biosynthesis pathways. *Marine Genomics*, 21:1–12.
- Mihali T.K., Kellmann R., Neilan B.A. (2009). Characterisation of the paralytic shellfish toxin biosynthesis gene clusters in *Anabaena circinalis* AWQC131C and *Aphanizomenon* sp. NH-5. *BMC Biochem.*, 10:8.
- Mittler R., Tel-or E. (1991). Oxidative stress responses in the unicellular cyanobacterium

Références bibliographiques

- Synechococcus* PCC 7942. Free Radical Research Communications, 13 (1):845–850.
- Mloszewska A.M., Cole D.B., Planavsky N.J., Kappler A., Whitford D.S., Owttrim G.W., Konhauser K. (2018). UV radiation limited the expansion of cyanobacteria in early marine photic environments. NatureCommunications, 9 (1):1–8.
- Mur R., Skulberg O.M., Utkilen H. (1999). Cyanobacteria in the environment. In Toxic Cyanobacteria in Water: A Guide to Their Public Health Consequences, Monitoring, and Management; Chorus, I., Bartram, J., Eds.; World Health Organization, Routledge: London, UK.
- Nagatsu A., Kajitani H., Sakakibara J. (1995). Muscoride A: a new oxazole peptide alkaloid from freshwater cyanobacterium *Nostoc muscorum*. Tetrahedron Lett., 36:4097–4100.
- Nagle D.G., Paul V.J. (1999). Production of secondary metabolites by filamentous tropical marine cyanobacteria: ecological functions of the compounds. J. Phycol., 35:1412–1421.
- Nagle D.G., Zhou Y.D., Park P.U., Paul V.J., Rajbhandari I., Duncan C.J.G., Pasco D.S. (2000). A new indanone from the marine cyanobacterium *Lyngbyamajuscula* that inhibits hypoxia-induced activation of the VEGF promoter in Hep3B cells. J. Nat. Prod., 63:1431–1433.
- Newman D.J., Cragg G.M. (2017). Current status of marine-derived compounds as warheads in anti-tumor drug candidates. Marine Drugs, 15(4):99.
- Noaman N.H., Fattah A., Khaleafa M., Zaky S.H. (2004). Factors affecting antimicrobial activity of *Synechococcusleopoliensis*. Microbiological Research, 159 (4):395–402.
- Nunnery J.K., Mevers E., Gerwick W.H. (2010). Biologically active secondary metabolites from marine cyanobacteria. Curr. Opin. Biotechnol., 21 (6):787–793.
- Ochoa de Alda J.A., Esteban R., Diago M.L., Houmard J. (2014). The plastid ancestor originated among one of the major cyanobacterial lineages. NatureCommunications, 5 (1):1–10.
- Østensvik Ø., Skuberg O.M., Underdak B., Hormazabal V. (1998). Antibacterial properties

Références bibliographiques

of extracts from selected planktonic cyanobacteria—a comparative study of bacterial bioassays. *J. Appl. Microbiol.*, 84:1117–1124.

Pandey V.D. (2015). Cyanobacterial natural products as antimicrobial agents. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*, 4 (1):310–317.

Pantelić D., Svirčev Z., Simeunović J., Vidović M. et Trajković I. (2013). Cyanotoxins: Characteristics, production and degradation routes in drinking water treatment with reference to the situation in Serbia. *Chemosphere*, 91:421–441.

Patanaik B, Lindberg P. (2015). Terpenoids and their biosynthesis in cyanobacteria. *Life*, 5:269–293.

Paulino S., Valerio E., Faria N., Fastner J., Welker M., Tenreiro R., Pereira P. (2009). Detection of *Planktothrix rubescens* (Cyanobacteria) associated with microcystin production in a freshwater reservoir. *Hydrobiologia*, 621:207–211.

Pawar S.T., Puranik P.R. (2008). Screening of terrestrial and freshwater halotolerant cyanobacteria for antifungal activities. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, 24 (7):1019–1025.

Pick F.R., Lean D.R.S. (1987). The role of macronutrients (C, N, P) in controlling cyanobacterial dominance in temperate lakes. *N. Zeal. J. mar. Freshwat. Res.*, 21:425–434.

Porter K.G. (1973). Selective grazing and differential digestion of algae by zooplankton. *Nature*, 244:179–180.

Portmann C., Blom J.F., Kaiser M., Brun R., Jüttner F., Gademann K. (2008). Isolation of aerucyclamides C and D and structure revision of microcyclamide 7806A: heterocyclic ribosomal peptides from *Microcystisaeruginosa* PCC 7806 and their antiparasite evaluation. *Journal of Natural Products*, 71 (11):1891–1896.

Prihantini N.B., Fitrianti A.N., Sjamsuridzal W., Yokota A. (2020). Growth temperature of hot springs filamentous cyanobacteria in artificial media. In *AIP Conference Proceedings*, 2242 (1):050012.

Pushkareva E., Pessi I.S., Wilmotte A., Elster, J. (2015). Cyanobacterial community

Références bibliographiques

- composition in Arctic soil crusts at different stages of development. *FEMS Microbiology Ecology*, 91 (12):fiv143.
- Quiblier C., Wood S., Echenique-Subiabre I., Heath M., Villeneuve A., Humbert J.F. (2013). A review of current knowledge on toxic benthic freshwater cyanobacteria ecology, toxin production and risk management. *Water Research*, 47:5464–5479.
- Rantala-Ylinen A., Kana S., Wang H., Rouhiainen L., Wahlsten M., Rizzi E., Berg K., Gugger M., Sivonen K. (2011). Anatoxin-a synthetase gene cluster of the cyanobacterium *Anabaena* sp. strain 37 and molecular methods to detect potential producers. *Applied of Environmental Microbiology*, 77:7271–7278.
- Rao C.S.V.R. 1994. Antimicrobial activity of cyanobacteria. *International Journal of Marine Science*, 23:55–56.
- Rapala J., Sivonen K. (1998). Assessment of environmental conditions that favor hepatotoxic and neurotoxic *Anabaena* spp. strains cultured under light limitation at different temperatures. *Micro. Ecol.*, 36:181–192.
- Rastogi R.P., Sinha R.P. (2009). Biotechnological and industrial significance of cyanobacterial secondary metabolites. *Biotechnology Advances*, 27 (4):521–539.
- Rengefors K., Gustafsson S., Ståhl-Delbanco A. (2004). Factors regulating the recruitment of cyanobacterial and eukaryotic phytoplankton from littoral and profundal sediments. *Aquat. Microb. Ecol.*, 36:213–226
- Reynolds C.S., Walsby A.E. (1975). Water-blooms. *Biological Review*, 50:437–481.
- Rippka R. (1992). Pasteur culture collection of cyanobacterial strains in axenic culture. *Catalogue and taxonomic handbook, catalogue of strains 1992/1993*, 1, p. 1–103.
- Robarts R.D., Zohary T. (1987). Temperature effects on photosynthetic capacity, respiration, and growth rates of bloom-forming cyanobacteria. *New Zeal. J. Mar. Fresh. Res.*, 21:391–399
- Ruffing A.M. (2011). Engineered cyanobacteria: teaching an old bug new tricks. *Bioengineered bugs*, 2 (3):136–149.

Références bibliographiques

- Saini, R. K., & Keum, Y. S. (2018). Omega-3 and omega-6 polyunsaturated fatty acids: Dietary sources, metabolism, and significance—A review. *Life sciences*, 203, 255-267.
- Schlegel I., Doan N.T., de Chazal N., Smith G.D. (1998). Antibiotic activity of new cyanobacterial isolates from Australia and Asia against green algae and cyanobacteria. *Journal of Applied Phycology*, 10 (5):471–479.
- Sekar S., Chandramohan M. (2008). Phycobiliproteins as a commodity: trends in applied research, patents and commercialization. *J. Appl. Phycol*, 20:113–136.
- Shapiro J. (1997). The role of carbon dioxide in the initiation and maintenance of blue-green dominance in lakes. *Freshwater Biology*, 37:307–323.
- Shih P.M., Wu D., Latifi A., Axen S.D., Fewer D.P., Talla E., et al. (2013). Improving the coverage of the cyanobacterial phylum using diversitydriven genome sequencing. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 110 (3):1053–1058.
- Silvano J. (2005). Toxicité des Cyanobactéries d'eau douce vis-à-vis des animaux domestiques et sauvages, Thèse de doctorat, Ecole nationale vétérinaire, l'université Claude-Bernard - LYON I, p. 21-22
- Singh S., Kate B.N., Banerjee U.C. (2005). Bioactive compounds from cyanobacteria and microalgae : an overview. *Critical Reviews in Biotechnology*, 25 (3):73–95.
- Sivonen K, Leikoski N, Fewer DP, Jokela J. (2010). Cyanobactins-ribosomal cyclic peptides produced by cyanobacteria. *Applied Microbiology and Biotechnology*, 86:1213–1225.
- Sivonen K., Jones G. (1999). Cyanobacterial toxins. In *Toxic Cyanobacteria in water : A guide to their public health consequences, monitoring and management*. E & FN Spon, London. 416p.
- Spolaore P., Joannis-Cassan C., Duran E., Isambert A. (2006). Commercial applications of microalgae. *J. Biosci. Bioenergy*, 101:87–96.
- Spoof L., Arnaud C. (2017). Appendix 3. Tables of microcystins and nodularins. *Handbook of cyanobacterial monitoring and cyanotoxin analysis*, 1:527–537.

Références bibliographiques

- Stal L.J., Moezelaar R. (1997). Fermentation in cyanobacteria. FEMS Microbiology Reviews, 21 (2):179–211.
- Stewart I., Seawright A.A., Shaw G.R. (2008). Cyanobacterial poisoning in livestock, wild mammals and birds – an overview. In : Cyanobacterial harmful algal Blooms : State of the Science and Research Needs, Springer, pp. 613–637.
- Strunecký O., Komárek J., Johansen J., Lukešová A., Elster J. (2013). Molecular and morphological criteria for revision of the genus *Microcoleus* (Oscillatoriales, Cyanobacteria). Journal of Phycology, 49:1167–1180.
- Suttle C.A. (2000). Cyanophages and their role in the ecology of cyanobacteria, in: Whitton B.A., Potts M. (éd.), The ecology of cyanobacteria : their diversity in time and space, Boston, Kluwer Academic Publishers, pp. 563-589.
- Swain S.S., Padhy R.N., Singh P.K. (2015). Anticancer compounds from cyanobacterium *Lyngbya* species : a review. Antonie Van Leeuwenhoek, 108 (2):223–265.
- Tang, E.P.Y., Vincent W.F. (1999). Strategies of thermal adaptation by high-latitude cyanobacteria. New Phytologist, 142 (2):315–323.
- Thacker R.W., Paul V.J. (2001). Are benthic cyanobacteria indicators of nutrient enrichment? Relationships between cyanobacterial abundance and environmental factors on the reef flats of Guam. Bull. Mar. Sci., 69:497–508.
- Thompson T.B., Katayama K., Watanabe K., Hutchinson C.R., Rayment I. (2004). Structural and functional analysis of tetracenomycin F2 cyclase from *Streptomyces glaucescens* A type II polyketide cyclase. J. Biol. Chem., 279 (36):37956–37963.
- Tidgewell K., Clark B.R., Gerwick W.H. (2010). The natural products chemistry of cyanobacteria. In Comprehensive Natural Products II Chemistry and Biology, 2:141–188. Edited by L. Mander & H.-W. Lui. Oxford: Elsevier.
- Valérie D. (2006). Etude des Cyanobactéries dans la rivière TARN. INSA, 40 p.
- Van Apeldoorn M.E., Van Egmond H.P., Speijers G.J.A., Bakker G.J.I. (2007). Toxins of cyanobacteria. Molecular Nutrition and Food Research, 51(1):7–60

Références bibliographiques

- Varelipau K., Briasoulis E., Pilidis G., Sainis I. (2009). Molecular confirmation of *Planktothrix rubescens* as the cause of intense, microcystine-synthesizing cyanobacterial bloom in lake Ziros, Greece. *Harmful Algae*, 8:447–453.
- Vincent W.F., Quesada A. (1993). Cyanobacterial responses to UV radiation: implications for antarctic microbial ecosystems, p. 111-124. In: Weiler S., Penhale P.A. (éd.), *ultraviolet radiation in Antarctica: measurement and biological effects*. Washington. American Geophysical Union.
- Wada N., Sakamoto T., Matsugo S. (2013). Multiple roles of photosynthetic and sunscreen pigments in cyanobacteria focusing on the oxidative stress. *Metabolites*, 3 (2):463–483.
- Walsby A.E., Mccallister G.K. (1987). Buoyancy regulation by *Microcystis* in Lake Okaro, New Zealand. *Journal of Marine and Freshwater Research*, 21:521–524.
- Welker M., Von Döhren H. (2006). Cyanobacterial peptides. - Natures own combinatorial biosynthesis. *FEMS Microbiology Reviews*, 30:530–563.
- WHO (1998). Guidelines for safe recreational water environments : coastal and freshwaters. World Health Organization (document pour consultation publique), 283p.
- Woese C.R. (1987). Bacterial evolution. *Microbiological Reviews*, 51 (2):221–271.
- Yao D.A.R. (2020). Etude de cyanobactéries la lagune aghien et de leur potentialité à produire des métabolites secondaires. Thèse de Doctorat de l'Université Félix Houphouët-Boigny, p. 6–30.
- Yoo R.S., Carmichael W.W., Hoehn R. C., Hrudehy S.H. (1994). Cyanobacterial (blue-green algal) toxins : A Ressource Guide. American Water Works Association, 229 p.
- Yu D., Xu F., Zeng J., Zhan J. (2012). Type III polyketide synthases in natural product biosynthesis. *IUBMB Life*, 64 (4):285–295.
- Zhang G., Zhang Z., Liu Z. (2013). Scytonemin inhibits cell proliferation and arrests cell cycle through down-regulating Plk1 activity in multiplemyeloma cells. *Tumour Biol.*, 34:2241–2247.

Année universitaire : 2021-2022	Réaliser par : BOUALLAGUE Rayen HAFSAOUI Amira TAIBET Sabrina
Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique Option : Microbiologie appliquée	
<p style="text-align: right;">المستقبلات الثانوية للبكتيريا الزرقاء:العنوان</p> <p style="text-align: right;">ملخص:</p> <p>البكتيريا الزرقاء ، وتسمى أيضًا الطحالب الزرقاء والخضراء ، هي كائنات دقيقة بدائية النواة تنتج ضوئيًا العديد من المستقبلات الثانوية. تمثل البكتيريا الزرقاء مصدرًا ضخمًا لإنتاج مجموعة متنوعة من الجزيئات النشطة بيولوجيًا التي يمكن استخدامها للحفاظ على البيئة وتنميتها المستدامة. يوفر استخدام البكتيريا الزرقاء في الصناعات مزايا متعددة على الكائنات الحية الأخرى. ومع ذلك ، تشير الدراسات إلى أنه لا يزال هناك عدد كبير من الأنواع التي لم يتم بعد تسلسلها ودراستها مع العديد من المستقبلات الثانوية التي يحتمل أن تكون مهمة لم يتم اكتشافها بعد.</p>	
<p style="text-align: center;">الكلمات المفتاحية :: البكتيريا الزرقاء ، الجزيئات النشطة بيولوجيًا ، المستقبلات الثانوية ، السموم</p>	
<p>Titre : Les métabolites secondaires des cyanobactéries</p> <p>Résumé</p> <p>Les cyanobactéries, également appelées algues bleues et vertes, sont des micro-organismes procaryotes photosynthétiques qui produisent de nombreux métabolites secondaires. Les cyanobactéries représentent une énorme source pour la production d'une variété de molécules bioactives qui peuvent être utilisées pour la conservation et le développement durable de l'environnement. L'utilisation de cyanobactéries dans les industries offre de multiples avantages par rapport à d'autres organismes.</p> <p>Cependant, des études suggèrent qu'il existe encore un grand nombre d'espèces qui n'ont pas encore été séquencées et étudiées avec de nombreux métabolites secondaires potentiellement importants à découvrir.</p>	
<p>Mots-clés: Cyanobactéries, Métabolites secondaires, Molécules bioactives, Toxines.</p>	
<p>Title : Secondary metabolites of cyanobacteria</p> <p>Abstract</p> <p>Cyanobacteria, also known as blue-green algae, are photosynthetic prokaryotic microorganisms that produce numerous secondary metabolites. Cyanobacteria represent an enormous source for the production of a variety of bioactive molecules that can be used for environmental conservation and sustainability. The use of cyanobacteria in industries offers multiple advantages over other organisms.</p> <p>However, studies suggest that there are still a large number of species that have not yet been sequenced and studied with many potentially important secondary metabolites to be discovered.</p>	
<p>Key Words: Cyanobacteria, Bioactive molecules, Secondary metabolites, Toxins.</p>	

