



N° d'ordre: / /2016

THESE

PRESENTEE A

L'ECOLE NORMALE SUPERIEURE DE KOUBA-ALGER

DEPARTEMENT DES SCIENCES NATURELLES

POUR OBTENIR LE DIPLOME DE

DOCTEUR EN SCIENCES BIOLOGIQUES

OPTION: MICROBIOLOGIE

Par

El-Hadj DRICHE

**Isolement, taxonomie et caractérisation des molécules
bioactives d'actinobactéries des sols sahariens antagonistes
de *Staphylococcus aureus***

Soutenue le .../03/2016, devant le jury composé de:

M. ZITOUNI Abdelghani	Professeur, ENS de Kouba, Alger.	Président
M. BADJI Boubekour	Professeur, E.N.S. de Kouba, Alger.	Directeur de thèse
M. HOUALI Karim	Professeur, Université de Tizi-Ouzou.	Examineur
M. RIBA Amar	Professeur, Université de Boumerdès.	Examineur
Mme KEBBOUCHE-GANA Salima	MCA, Université de Boumerdès.	Examinatrice

Sommaire

AVANT-PROPOS

SOMMAIRE

INDEX DES TABLEAUX

INDEX DES FIGURES

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

LISTE DES ABREVIATIONS

RESUME

ABSTRACT

ملخص

INTRODUCTION GENERALE.....1

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.- *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

1.-Taxonomie de *Staphylococcus*3

2.- Morphologie de *S. aureus*3

3.-Physiologie de *S. aureus*4

4.- Génétique de *S. aureus*5

5. Ecologie de *S. aureus*.....5

6- Pathologie de *S. aureus*.....6

6.1.- Facteurs de virulence de *S. aureus*6

6.1.1. Toxines formant des pores6

6.1.2. Toxines à activité protéolytique ou antiprotéolytique.....6

6.1.3. Protéines d'adhésion.....7

6.2. Régulation de l'expression des facteurs de virulence8

6.3. Infections causées par *S. aureus*.....8

6.3.1. Infections suppuratives superficielles cutanéomuqueuses et profondes8

6.3.2. Infections non suppuratives toxiques9

6.3.3. Intoxications alimentaires10

6.3.4. Infections à SARM chez les animaux.....11

7.- Antibiothérapie vis-à-vis de *S. aureus*11

II. Stratégies de lutte contre les infections staphylococciques.....12

1. Recherche de nouvelles cibles bactériennes.....12

2. Recherche de nouveaux inhibiteurs des facteurs de virulence12

3. Recherche de nouveaux antibiotiques.....	13
3.1. Recherche de nouveaux antibiotiques par la synthèse chimique totale	13
3.2. Recherche de nouvelles molécules par la hémisynthèse.....	13
3.3. Recherche de nouvelles molécules par la génétique combinatoire.....	14
3.4. Recherche de nouveaux antibiotiques à partir du milieu naturel.....	14
3.4.1.-Microorganismes producteurs d'antibiotiques.....	15

III.- LES ACTINOBACTERIES

1. Position taxonomique des actinobactéries	16
2. Critères d'identification	16
2.1. Critères morphologiques.....	17
2.1.1. Caractères micromorphologiques.....	17
2.2 Critères chimiques: chimiotaxonomie	18
2.2.1.- Constituants pariétaux : isomères de DAP et acides amines.....	18
2.2.2. Sucres cellulaires.....	19
2.2.3. Lipides membranaires et pariétaux.....	19
2.2.3.1. Phospholipides	20
2.2.3.2. Acides gras.....	21
2.2.3.3. Ménaquinones.....	21
2.2.3.4. Acides mycoliques.....	22
2.3. Clé d'identification des genres	22
2. 4. Critères physiologiques et taxonomie numérique.....	22
2. 4. Critères moléculaires.....	24
2. 4.1. Séquençage de l'ADN ribosomique 16S.....	24
2. 4.2. Hybridations ADN-ADN.....	25
2. 4.3. Détermination du pourcentage de guanine-cytosine.....	25
3. Biologie du développement des actinobactéries	26
3.2. Ecologie des actinobactéries	27
3.3. Répartition dans les sols sahariens d'Algérie.....	28
4.- Importance des actinobactéries.....	28
4.1.- Importance dans les domaines médical et biotechnologique.....	28
4.2- Importance en pathologie.....	29
4.3 Importance dans le domaine agronomique	29

III.- LES ANTIBIOTIQUES

1.- Définition des antibiotiques.....	30
2.- Classification des antibiotiques.....	30
3.- Mode d'action des antibiotiques.....	31
3.1.- Inhibiteurs de la synthèse de la paroi cellulaire.....	31
3.2. Inhibiteurs de la synthèse protéique	32
3.3.- Inhibiteurs de la synthèse des acides nucléiques	32
3.4.- Autres activités	32
4.- Résistance bactérienne aux antibiotiques	32
4.1.-Résistance naturelle.....	33
4.2.-Résistance acquise.....	33
4.2.1. Dégradation et modification enzymatique des antibiotiques.....	34
4.2.2. Systèmes d'efflux bactériens.....	34
4.2.3. Altération des cibles cellulaires des antibiotiques.....	35
4.2.4. Modification de la perméabilité membranaire.....	35
4.2.5.- Autres mécanismes de résistances	35
5.- Biosynthèse des antibiotiques.....	35
6. Facteurs influençant la production d'antibiotiques	36
6.1. Facteurs nutritionnels.....	36
6.2. Facteurs physico-chimiques et environnementaux.....	37
6.3. Facteurs génétiques.....	37

CHAPITRE II - MATERIEL ET METHODES

I- ORIGINE ET CARACTERISTIQUES DES SOLS

1.- Sites d'étude et échantillons de sols	38
2.- Caractéristiques pédologiques.....	38

II.- ISOLEMENT DE SOUCHES D'ACTINOBACTERIES

1. Traitement des échantillons et milieu d'isolement.....	38
2. Ensemencement et reconnaissance préliminaire des genres.....	40
3. Purification et conservation des isolats.....	41

II.- CRIBLAGE DES ACTINOBACTERIES ANTISTAPHYLOCOCCIQUES

1. Germes-cibles	40
2.- Mise en évidence de l'activité antistaphylococcique des actinobactéries.....	42

III.- ETUDE TAXONOMIQUE DES ISOLATS D'ACTINOBACTERIES

1.- Etude morphologique.....	42
2.- Etude chimiotaxonomique.....	42
2.1. Analyse des acides aminés.....	43
2.2. Analyse des sucres cellulaires.....	44
2.3. Analyse des phospholipides.....	44
3. Etude physiologique.....	45
3.1.- Utilisation des glucides comme seules sources de carbone.....	45
3.2. Utilisation des acides aminés.....	45
3.3.- Dégradation de divers autre composés organiques.....	46
3.4.- Décarboxylation des acides organiques	46
3.5.- Résistance à divers agents physiques et chimiques.....	46
3.6.- Production de pigments mélanoïdes et de nitrate réductase	46
04.- Etude moléculaire et analyse phylogénique.....	47
4.1.- Extraction de l'ADN génomique	47
4.2.- Quantification de l'ADN	47
4.3.- Amplification par PCR	48
4.4. Electrophorèse en gel d'agarose.....	48
4.5. Séquençage de l'ADN ribosomique 16S.....	49
4.6.- Analyse phylogénétique.....	49

IV.- ETUDE DES ANTIBIOTIQUES

1.- Cinétiques de production d'antibiotiques en milieu liquide	
1.1. Pré-cultures.....	50
1.2. Cinétiques de production en fioles agitées.....	50
1.2.1.- Mesure de la production d'antibiotiques.....	50
1.2.2. - Mesure du poids sec.....	51
1.2.3.- Mesure du pH.....	51
2.- Extraction des antibiotiques	
2.1.- Extraction à partir du filtrat de culture.....	51
2.2.- Extraction à partir du mycélium	52
2.3.- Méthode des disques de diffusion.....	52
3. Etude de la stabilité de l'activité antibiotique.....	
3.1.- Stabilité en fonction du pH.....	52
3.2.- Stabilité en fonction de la température.....	52
3.3.- Stabilité à la lumière.....	53
4.- Révélations microbiologiques et chimiques des antibiotiques.....	

4.1.- Révélation microbiologique	53
4.1.1.- Préparation des plaques de gel de silice.....	53
4.1.2. Dépôt des échantillons et développement des plaques.....	53
4. 1.3. Détection des antibiotiques.....	54
4.2. Révélation chimique des antibiotiques.....	54
5.- Purification des antibiotiques.....	54
5.1.- Semipurification sur plaque de gel de silice.....	55
5.1. Purification final par HPLC.....	55
6.- Etudes spectroscopiques.....	
6.1.- Spectroscopie UV-visible	56
6.2.- Spectrométrie de masse.....	56
6.3.- Spectrométrie de l'infra rouge.....	57
6.4.- Spectroscopie de Résonance Magnétique Nucléaire (RMN)	57
7. Détermination des concentrations minimales inhibitrices (CMI).....	
7.1.- Préparation des suspensions de spores des bactéries-cibles.....	57
7.2.- Préparation des solutions mères des antibiotiques.....	58

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

PARTIE I – ISOLEMENT DES ACTINOBACTERIES ET MISE EN EVIDENCE DE LEUR POTENTIEL ANTISTAPHYLOCOCCIQUE

1.- Isolement des actinobactéries	
1.1.- Résultats	59
1.2.- Discussion.....	62
2.- Détermination du potentiel antistaphylococcique des actinobactéries isolées	
2.1.-Résultats.....	63
2.2.- Discussion.....	65

PARTIE II - ETUDE TAXONOMIQUE DES ACTINOBACTERIES ANTISTAPHYLOCOCCIQUES

1. Etude morphologique des isolats sélectionnés.....	67
1.1.- Caractéristiques culturelles.....	67
1.1.1. Caractéristiques culturelles de l'isolat AT37	67
1.1.2. Caractéristiques culturelles de l'isolat G60.....	67
1.1.3. Caractéristiques culturelles de l'isolat GB1.....	67
1.1.4. Caractéristiques culturelles de l'isolat TGH3.....	68
1.1.5. Caractéristiques culturelles de l'isolat BK12.....	68
1.2.- Discussion.....	69

2.- Etude chimiotaaxonomique des 5 isolats d'actinobactéries.....	70
2.1. Détermination des constituants caractéristiques.....	70
2.2. Discussion.....	70
3.- Etude physiologique des 5 isolats d'actinobactéries.....	70
3.1. Etude physiologique de l'isolat AT37	71
3.2. Etude physiologique de l'isolat G60.....	71
3.3. Etude physiologique de l'isolat GB1.....	71
3.4. Etude physiologique de l'isolat TGH3.....	71
3.5. Etude physiologique de l'isolat BK12.....	71
3.2.- Discussion.....	73
3.2.1. Isolat AT37	73
3.2.2.- Isolat G60	74
3.2.3.- Isolat GB1	74
3.2.4.- Isolat TGH3.....	75
3.2.5.- Isolat BK12.....	76
4.- Etude moléculaire des isolats d'actinobactéries.....	77
4.1.- Etude moléculaire de l'isolat AT37	77
4.2.- Etude moléculaire de l'isolat G60.....	78
4.3. Etude moléculaire de l'isolat GB1	79
4.4. Etude moléculaire de l'isolat TGH3.....	82
4.5. Etude moléculaire de l'isolat BK12.....	83
4.6.- Discussion	84

PARTIE III - ETUDE DES MOLECULES ANTISTAPHYLOCOCCIQUES SECRETEES PAR TROIS SOUCHES D'ACTINOBACTERIES

1.- Cinétique de croissance et de production de molécules antistaphylococciques	86
1.1. Cinétique de croissance et de production de molécules antistaphylococciques de la souche AT37	86
1.2. Cinétique de croissance et de production de molécules antistaphylococciques de la souche G60.....	88
1.3.- Cinétique de croissance et de production de molécules antistaphylococciques de la souche GB1.....	90
1.4.- Discussion	91
2.- Etude de la stabilité des activités antistaphylococciques	93
2.1.- Effet de la température sur l'activité antistaphylococcique	94
2.2.- Effet du pH sur l'activité antistaphylococcique.....	95
2.3.- Effet de l'exposition à la lumière sur l'activité antistaphylococcique.....	95
2.4.-Discussion.....	96
3.- Extraction des composés antistaphylococciques	97
3.1.- Extraction des composés antistaphylococciques de la souche AT37	97

3.2.- Extraction des composés antistaphylococciques de la souche G60.....	98
3.3.- Extraction des composés antistaphylococciques de la souche GB1.....	98
3.4.- Discussion	99
4.-Révélation microbiologique des composés antistaphylococciques	100
4.1.- Composés antistaphylococciques de la souche AT37.....	100
4.2.- Composés antistaphylococciques de la souche G60.....	101
4.2.- Composés antistaphylococciques de la souche G60.....	102
4.4.- Discussion.....	102
5. Révélation chimique des composés antistaphylococciques bruts.....	103
5.1. Révélation chimique des composés antistaphylococciques bruts de la souche AT37.....	103
5.2. Révélation chimique des composés antistaphylococciques bruts de la souche G60.....	103
5.3. Révélation chimique des composés antistaphylococciques bruts de la souche GB1.....	104
5.4. Discussion.....	104
6. Purification des composés antistaphylococciques.....	104
6.1. Purification des antibiotiques de la fraction ATa de la souche AT37.....	104
6.2.- Purification des antibiotiques de la fraction Ga de la souche G60.....	106
6.3. Purification des antibiotiques de la phase aqueuse de la souche GB1.....	107
6.4. Discussion.....	109
7.- Etude spectroscopique des molécules antistaphylococciques	
7.1.- Spectre UV-visible des molécules antistaphylococciques	109
7.1.1.- Le spectre UV-visible du composé AT37-1 de la souche AT37.....	110
7.1.2. Le spectre UV-visible du composé G60H de la souche G60.....	110
7.1.3. Le spectre UV-visible des composés (GB1-2, GB1-3 et GB1-5) de la souche GB1.....	111
7.1.4. Discussion.....	112
7.2.- Spectre IR des molécules antistaphylococciques.....	112
7.2.1.- Spectre IR du composé AT37-1 de la souche AT37.....	112
7.2.2.- Spectre IR du composé G60H de la souche G60.....	113
7.2.3.- Spectre IR des composés (GB1-2, GB1-3 et GB1-5) de la souche GB1.....	114
7.2.4. Discussion.....	115
7.3.- Spectrométrie de masse des molécules antistaphylococciques.....	116
7.3.1.- Spectrométrie de masse du composé AT37-1 de la souche AT37.....	117
7.3.2.- Spectrométrie de masse du composé G60H de la souche G60.....	117
7.3.3.- Spectrométrie de masse des composés (GB1-2, GB1-2 et GB1-5) de la souche GB1.....	118
7.3.4. Discussion.....	120
7.4. Résonance magnétique nucléaire (¹H et ¹³C) des molécules antistaphylococciques	

7.4.1. RMN du composé AT37-1 sécrété par la souche AT37.....	120
7.4.2. RMN du composé G60H sécrété par la souche G60.....	121
7.4.3. Discussion.....	122
7.5.- Détermination de la structure des molécules	
7.5.1. Structure chimique du composé AT37-1	123
7.5.2. Structure chimique du composé G60H.....	124
7.5.3. Discussion.....	125
7.6.-Détermination des CMI des molécules antistaphylococciques	
7.6.1. Concentrations minimales inhibitrices du composé AT37-1.....	126
7.6.2. Concentrations minimales inhibitrices (CMI) des composés GB1-2, GB1-3 et GB1-5....	127
7.6.3. Discussion.....	128
CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....	130
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	133
ANNEXES	158
PUBLICATION	165

AAC	Aminosides acétyltransférases	dNTP	Désoxyribonucléotide triphosphate	mm	Millimètre
AC	Acide fusidique			MS	Mycélium du substrat
Acd	<i>Actinomadura</i>	DOP	Diocetyl phtalate	MSL	M'Sila
Arab	Arabinose	DSMZ	Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen	NAG	N-acétylglucosamine
ARNr 16S:	acide ribonucléique codant pour la sous unité ribosomique 16s			NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
AD	Adrar	E.A.E.	Ethanol-ammoniaque-eau	NAM	N-acétylmuramique
ADN	Acide désoxyribonucléique	EDTA	Acide éthylène diamine tétra acétique	Nc	Non caractéristique
AE	Acétate d'éthyle	EFBP	Extracellular fibrinogen binding protein	ND	Non déterminé
Agr	Accessory gene regulator			Ndp	<i>Nocardiosis</i>
Alp	<i>Amycolatopsis</i>	EG	El Goléa	Noc	<i>Nocardia</i>
AM	acétate d'éthyle-méthanol	EG	El Goléa	NRRL	Northern Regional Research Center, USA.
AN	Amikacine	EO	El Oued		
APH	Aminosides phospho-transférases	ESI	Nano-electrospray ionisation	OXA	Oxacilline
ARN	Acide ribonucléique	FS	Front de migration du solvant	PAQ	Phase aqueuse
AS	Ain Salah	Gal	Galactose	pb	paires de bases
AS	Ain ménas	G+C	Guanine + Cytosin	PC	phosphatidylcholine
ATCC	American Type Culture collection	GB	Ghardaïa	PCR	Polymerase Chain Reaction
ATM	Aztreoname	GEN	Gentamicine	PE	Hosphatidyléthanolamine
BA	Béni-Abbès	GN	Gélose nutritive	Pen	Penicilline-G
BA	Béni-Abbès	gss	Gramme de sol sec	PFT	Pore-forming toxins
BK	Biskra	HEX	<i>n</i> -Hexane	PG	phospholipides avec glucosamine
BK	Biskra	HG	Hoggar	PGL	phosphatidyl-glycérol
BLAST	Basic Local Alignment Search Tool	HMQC	Heteronuclear multiple quantum correlation	PS	Pigments diffusibles
BLSE	β -Lactamases à spectre étendu	HPLC	High Performance Liquid Chromatography	PVL	PantonValentine leukocidin
BUT	<i>n</i> -Butanol			QS	Quorum sensing
C	Chloramphénicol	HSQC	Heteronuclear single quantum coherence	RA	Retinaculum Apertum
C	Clindamycine	IL	Interleukines	RF	Rectus Flexibilis
CC	Complexes clonaux	IR	Infrarouge	RCL	Récepteur cellulaire des lymphocytes
CCM	Chromatographie sur couche mince	ISP	International Streptomyces Project	Rham	rhamnose
CE	Conductivité électrique	J	Jour	S	Spira
Chl	Chloramphénicol	Kan	Kanamycine	SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> résistant à la méthicilline
CH-V	Chitine-vitamines	LAS	Limono-argilo-sableuse	SARC	<i>S. aureus</i> communautaires
CMH	Histocompatibilité	LBSM	Laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens	Sg	sporangies.
CMI	Concentrations minimales inhibitrices	LG	Laghouat	Sp	spores mobiles
COSY	Correlation Spectroscop	NAG	N-acétylglucosamine	SDS	sodium dodecyl sulfate
D	Dépôt	NAM	N-acétylmuramique	R	temps de rétention
DAP	Diaminopimelic acid	MA	Mycélium aérien	ufc/gss	unité formant colonie par gramme de sol sec
DEHP	Di-(2-ethylhexyl) phthalate	MDR	Multirésistance aux drogues	Xyl	xylose
DI	Diamètre d'inhibition	MeOD	Deuterated methanol,	°C	Degrés Celsius
DIM	Dichlorométhane,	MeOH	Méthanol		
DJ	Djelfa	MK	Ménaquinones		

MLST MultiLocus Sequence Typing

INDEX DES FIGURES

Figure 1. Photographies de <i>Staphylococcus aureus</i>	03
Figure 2. Photographies de quelques infections suppuratives superficielles cutanéomuqueuses et profondes.....	09
Figure 03. Photographies de quelques infections non suppuratives toxiques.....	11
Figure 04. Micromorphologie des principaux genres d'actinobactéries. Sous microscope optique et électronique	19
Figure 05. Cycle de développement des actinobactéries (cas de <i>Streptomyces</i>) sur milieu solide et les différentes morphologies rencontrées en milieu liquide	27
Figure 6 . Les mécanismes de résistances rencontrées chez les bactéries.....	33
Figure 7. Activité antistaphylococcique des isolats G60, AT37 et GB1 sur milieu ISP2, testée par la méthode des stries croisées.....	65
Figure 8. Micromorphologie en microscopie optique des 5 isolats d'actinobactéries cultivés pendant 14 jours à 30 °C.....	69
Figure 9. Bandes de l'ADNr 16S des 5 isolats d'actinobactéries révélés sur gel d'agarose.....	77
Figure 10. Arbre phylogénétique basé sur l'analyse des séquences de l'ADNr 16S et montrant la position taxonomique de l'isolat AT37 avec les souches-types des espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	78
Figure11. Arbre phylogénétique basé sur l'analyse des séquences de l'ADNr 16S et montrant les relations entre l'isolat G60 et les souches-types de toutes les espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	79
Figure 12 . Arbre phylogénétique basé sur l'analyse des séquences d'ADNr 16S et montrant la relation entre l'isolat GB1 et les souches-types des espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	81
Figure 13. Arbre phylogénétique basé sur l'analyse des séquences d'ADNr 16S et montrant la relation entre l'isolat TGH3 et les souches-types de ses espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	82
Figure 14. Arbre phylogénétique basé sur l'analyse des séquences d'ADNr 16S et montrant la relation entre l'isolat BK12 et les souches-types de ses espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	83
Figure 15: Protocole général de production et de caractérisation des molécules antistaphylococciques.....	85
Figure 16. Cinétique de production des activités antistaphylococciques, évolution du pH et de la croissance de la souche AT37 dans les milieux liquides Bennett et ISP2 contre <i>S. aureus</i> ATCC43300 (SARM) et <i>S. aureus</i> ATCC25932.....	87
Figure 17. Mise en évidence de l'activité antistaphylococcique de la souche AT37 par la méthode des puits contre <i>S. aureus</i> ATCC 43300 et <i>S. aureus</i> ATCC 25923..	87
Figure 18. Cinétiques de production des activités antistaphylococciques, évolution du pH et de la croissance de la souche G60 dans les milieux liquides ISP2 et Bennet, contre <i>S. aureus</i> ATCC43300 (SARM) et <i>S. aureus</i> ATCC25932.....	89
Figure 19. Mise en évidence de l'activité antistaphylococcique de la souche G60 par la méthode des puits contre <i>S. aureus</i> ATCC 43300 et <i>S. aureus</i> ATCC 25923.....	89
Figure 20. Cinétiques de production des activités antistaphylococciques, évolution du pH et de la croissance de la souche GB1 dans les milieux liquides ISP2 et Bennett contre <i>S. aureus</i> ATCC43300 (SARM) et <i>S. aureus</i> ATCC25932	90

Figure 21. Activité antistaphylococcique des filtrats de culture du milieu ISP2 de la souche GB1, testée par la méthode des puits contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923 et <i>S. aureus</i> ATCC 43300 (SARM).....	91
Figure 22. Effet du traitement thermique sur l'activité antistaphylococcique des souches AT37 (cultivée sur Bennett), G60 et GB1 (cultivées sur ISP2).....	94
Figure 23. Effet du pH sur l'activité antistaphylococcique des souches AT37, G60 et GB1, testée par la méthode des disques de papier contre <i>S. aureus</i> ATCC25923.....	95
Figure 24: Effet de l'exposition à la lumière sur l'activité globale antistaphylococcique des souches AT37, G60 et GB1 contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923.....	96
Figure 25. Activité antistaphylococcique des extraits organiques et aqueux de la souche AT37 contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923 et <i>S. aureus</i> ATCC 43300 (SARM).....	97
Figure 26. Activité antistaphylococcique des extraits organiques et aqueux de la souche G60, contre <i>S. aureus</i> ATCC25923 et <i>S. aureus</i> ATCC 43300 (SARM).....	98
Figure 27. Activité antistaphylococcique des extraits organiques et aqueux de la souche GB1 contre <i>S. aureus</i> ATCC25923 et <i>S. aureus</i> ATCC 43300 (SARM).....	99
Figure 28. Localisation par bioautographie des composés actifs de l'extrait dichloro-méthanolique de la souche AT37 contre <i>S. aureus</i> ATCC 23923 et <i>S. aureus</i> ATCC 43300	100
Figure 29. Localisation des activités antistaphylococciques par bioautographie de l'extrait hexanique du filtrat de culture de la souche G60 cultivée sur ISP2.....	101
Figure 30. Localisation par bioautographie des fractions actives de la phase aqueuse (après extraction au n-butanol) de la souche GB1.....	102
Figure 31. Profil chromatographique de l'extrait semipur du produit ATa de la souche AT37, solubilisé dans du méthanol.....	105
Figure 32 : Test d'activité par antibiographie de 7 fractions récoltées après 1 ^{ère} injection contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923.....	107
Figure 33. Profil du chromatogramme de l'extrait semipur de la souche G60 solubilisé dans du méthanol.....	106
Figure 34: Test d'activité par antibiographie de 5 fractions récoltées après 1 ^{ère} injection contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923.....	106
Figure 35. Profil d'élution en HPLC de l'extrait aqueux du filtrat de culture de la souche GB1, solubilisé dans l'eau ultrapure après double extraction butanolique.....	108
Figure 36. Profil du chromatogramme de la 2 ^{ème} réinjection des fractions GB1-2, GB1-3 et GB1-5 issues de la 1 ^{ère} réinjection.....	108
Figure 37 : Test d'activité par antibiographie de 5 fractions récoltées après 1 ^{ère} injection de la phase aqueuse de la souche GB1 contre <i>S. aureus</i> ATCC 25923.....	109
Figure 38. Spectre d'absorption dans l'UV-visible du composé AT37-1 solubilisé dans du méthanol.....	110
Figure 39. Spectre d'absorption dans l'UV-visible du composé G60H	110
Figure 40. Spectres dans l'UV-visible du composé GB1-3 dissous dans de l'eau ultrapure.....	111
Figure 41. Spectres dans l'UV-visible des composés GB1-2 et GB1-5 dissous dans de l'eau ultrapure	112
Figure 42. Spectre d'absorption dans l'infrarouge du composé AT37-1.....	113
Figure 43. Spectre d'absorption dans l'infrarouge du composé actif G60H.....	114
Figure 44. Spectres d'absorption dans l'infrarouge du composé actif GB1-2.....	114
Figure 45. Spectre d'absorption dans l'infrarouge du composé actif GB1-3	115
Figure 46. Spectre d'absorption dans l'infrarouge du composé actif GB1-5.....	115

Figure 47. Spectre de masse du composé AT37-1 sécrété par la souche AT37.....	117
Figure 48. Spectre de masse du composé G60H sécrété par la souche G60	118
Figure 49 Spectre de masse du composé actif GB1-3 (en mode négatif).....	118
Figure 50. Spectre de masse du composé actif GB1-2 (en mode négatif).	121
Figure 51. Spectre de masse du composé actif GB1-5 (en mode négatif).....	121
Figure 52. Structure du composé AT37-1 et corrélations HMBC et COSY.....	123
Figure 53. Numérotation des hydrogènes et des carbones, et corrélations HMBC et COSY du composé G60H.	124
Figure 54. Structure du bis-(2-ethylhexyl) phthalate.....	124

INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1. Chimiotypes rencontrés chez les actinobactéries.....	20
Tableau 2. Types de phospholipides rencontrés chez les actinobactéries.....	20
Tableau 3. Types des ménaquinones retrouvés chez les actinobactéries.....	21
Tableau 4. Clé d'identification des principaux genres d'actinobactéries basée sur les critères chimiques et morphologiques.....	23
Tableau 5. Classification des antibiotiques d'après leur structure chimique.....	31
Tableau 6. Sites d'études et analyses physico-chimiques des échantillons de sols.....	39
Tableau 7: Profils de résistance de <i>Staphylococcus aureus</i> vis-à-vis 15 antibiotiques cliniquement utilisés.....	41
Tableau 8. Nombre d'isolats d'actinobactéries prélevés de 33 échantillons de sols sur le milieu chitine-vitamines B- agar (CH-V) additionné ou non d'antibiotiques.....	60
Tableau 9. Genres d'actinobactéries sélectionnés de différents échantillons de sol sahariens.....	61
Tableau 10. Criblage des isolats d'actinobactéries contre 7 souches de <i>Staphylococcus aureus</i> sur milieu solide ISP2 par la technique des stries croisées.....	64
Tableau 11. Caractéristiques culturelles des 5 isolats d'actinobactéries	68
Tableau 12. Caractéristiques physiologiques des 5 isolats d'actinobactéries.....	72
Tableau 13. Comparaison des caractères cultureux et physiologiques de l'isolat AT37 avec <i>S. pseudvenezuelae</i> et <i>S. novaecaesareae</i>	73
Tableau 14. Comparaison des caractères morphologiques et physiologiques de G60 avec ses deux espèces proches <i>S. coeruleus</i> et <i>S. bellus</i>	74
Tableau 15. Comparaison des caractères cultureux et physiologiques de l'isolat GB1 avec les souches types de <i>S. rochei</i> , <i>S. plicatus</i> et <i>S. enissocaesilis</i>	75
Tableau 16. Comparaison des caractères cultureux et physiologiques de l'isolat TGH3 avec les souches types de <i>S. rochei</i> , <i>S. plicatus</i> , <i>S. enissocaesilis</i>	75
Tableau 17. Comparaison des caractères morphologiques et physiologiques de l'isolat BK12 avec la souche type de <i>S. novaecaesareae</i>	76
Tableau 18. Taille des séquences et leurs numéros d'accès dans la GenBank.....	77
Tableau 19. Résultat du blast des séquences de l'ADNr 16S des isolats AT37 et BK12 avec les souches-types des espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	78
Tableau 20. Résultat du blast des séquences de l'ADNr 16S de l'isolat G60 avec les souches -types des espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	79
Tableau 21. Résultat du blast des séquences de l'ADNr 16S de l'isolat GB1 avec les souches -types de ses espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	80
Tableau 22. Résultat du blast des séquences de l'ADNr 16S de l'isolat TGH3 avec les souches- types de ses espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	82
Tableau 23. Résultat du blast des séquences de l'ADNr 16S de l'isolat BK12 avec les souches- types des espèces les plus proches du genre <i>Streptomyces</i>	83
Tableau 24. Données RMN ¹ H et ¹³ C du composé AT37-1 dissous dans du CD ₃ OD à 298K.....	121
Tableau 25. Données de la RMN ¹ H et ¹³ C du composé G60H dissous dans du CD ₃ OD à 298K.....	122
Tableau 26: Concentration minimale inhibitrice (CMI) du composé AT37-1 sécrété par la souche AT37 vis-à-vis de sept souches de <i>Staphylococcus aureus</i>	127
Tableau 27. Concentration minimale inhibitrice (CMI) des composés GB1-2, GB1-3 et GB1-5 sécrétés par la souche GB1 vis-à-vis de 7 souches de <i>Staphylococcus aureus</i>	128

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS

I.-Publication

Driche E.H., Belghit S., Bijani C., Zitouni A., Sabaou N., Mathieu F., Badji B. (2014). A new *Streptomyces* strain isolated from Saharan soil produces di-(2-ethylhexyl) phthalate, a metabolite active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Annals of Microbiology**. DOI 10.1007/s13213-014-0972-2. **Publication parue**

2.- Communications internationales

-Driche E-H., Belghit S., Sabaou N. et Badji B. (2014). Production par *Streptomyces* isolé d'un sol saharien de trois antibiotiques actifs contre des *Staphylococcus aureus*. 1^{er} Congrès Maghrébin Biodiversité, Protection des Milieux Naturels et Ecodéveloppement, 12. 2014, université de Sidi-Bel-Abbès.

-Driche E-H., Belghit S., Sabaou N., Bijani C., Mathieu F. et Badji B. (2014). Etude taxonomique, production et identification d'un composé actif contre *Staphylococcus aureus*. Congrès international sur le milieu aride (CIMA), organisé les 09,10 et 11. 12. 2014. Université de Ghardaïa.

-Driche E-H., Merrouche R., Sabaou N., Bijani C., Mathieu F. et Badji B. (2014). Production de dioctyl phthalate actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline par *Streptomyces* sp. G60 isolé d'un sol saharien. Journées d'actinomycètes, Belgique.

-Driche E-H., Belghit S., Sabaou N., Bijani C., Mathieu F., et Badji B. (2014). Production du di-(2-ethylhexyl) phthalate actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline par *Streptomyces* sp. G60 isolé d'un sol saharien. Les 1^{er} journées scientifiques du laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens (LBSM), 14-15 décembre 2014, Ecole Normal Supérieur de Kouba (ENS), Alger, Algérie.

-Driche E-H., Zitouni A., Toumatia O. et Sabaou N. (2011). Identification of two strains of *Streptomyces*, from Saharan soils, active against multi-resistant Gram-negative bacteria. Communication affichée présentée à « Mediterranean conference on Natural Products », Tipaza, October 9 et 10th.

3.-Communications nationales

-Driche E-H., Belghit S., Sabaou N., Bijani C., Mathieu F., et Badji B. (2014). Production du di-(2-ethylhexyl) phthalate actif contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline par *Streptomyces* sp. G60 isolé d'un sol saharien. Les 1^{er} journées scientifiques du laboratoire de Biologie des Systèmes Microbiens (LBSM), 14-15 décembre 2014, Ecole Normal Supérieur de Kouba (ENS), Alger, Algérie.

-Driche H., Badji B., Zitouni A., Sabaou N. (2013). Production et caractérisation partielle d'un antibiotique de *Streptomyces* sp, actif contre des bactéries à Gram positives pathogènes pour l'homme. 2^{èmes} journées scientifiques du Département de Chimie, Chlef, Algérie.

-Belghit S., Driche E-H., Badji B. et Sabaou N. (2013). Isolement et identification d'une souche d'actinomycètes des sols sahariens antagonistes de *Candida albicans*, et semi purification de ses antibiotiques. Communication affichée présentée au Deuxième Journée du Département de Chimie (JSCC2 2013), Chlef, Algérie.

-Driche E-H., Zitouni A., Badji B. et Sabaou N. (2011). Approche polyphasique pour l'identification des isolats d'actinomycètes antagonistes des bactéries cliniques résistantes aux antibiotiques. XVII journées nationales de Microbiologie, les 20 et 21 novembre 2011 à l'université de Sétif.

RESUME

L'apparition de souches de *Staphylococcus aureus* multirésistantes aux antibiotiques à l'échelle mondiale, pose aujourd'hui un vrai problème de santé publique. De ce fait, la recherche de nouvelles molécules actives s'avère impérative. Notre objectif est de rechercher dans les sols sahariens, des actinobactéries productrices de molécules antistaphylococciques. Ainsi, 353 isolats ont été isolés à partir de 33 échantillons de sols sahariens, en utilisant le milieu chitine-vitamines agar additionné ou non d'agents sélectifs. Leur activité antagoniste testée par la méthode des stries croisées contre 7 souches de *S. aureus* résistantes aux antibiotiques nous a permis de sélectionner 53 isolats actifs. Les 5 meilleurs isolats, nommés AT37, G60, GB1, TGH3 et BK12 ont été retenus pour une étude approfondie (taxonomie et antibiotiques).

L'étude taxonomique a été réalisée sur la base des caractéristiques morphologiques, chimiques (analyse des constituants cellulaires en acides aminés, en sucres et en phospholipides), physiologiques et moléculaire (PCR, séquençage de l'ADN ribosomique 16S et analyse phylogénétique). Les résultats ont permis de rattacher les 5 isolats au genre *Streptomyces*. Les isolats AT37 et BK12 de l'espèce *S. novaecaesariae* (avec des pourcentages de similarité de 99,6% et 98,84%, respectivement), l'isolat G60 des espèces *S. coeruleus* et *S. bellus* (avec un taux de similarité de 99,65%) et les isolats GB1 et TGH3 des espèces *S. rochei*, *S. plicatus* et *S. enissocaesilis* (avec des taux de similarité de 99,8% et 99,6%, respectivement).

La production de molécules antistaphylococciques par les 3 meilleures souches AT37, G60 et GB1 a été évaluée sur 2 milieux de culture liquide (ISP2 et Bennett), en utilisant *S. aureus* ATCC 23923 et *S. aureus* ATCC 43300 résistant à la méthicilline (SARM) comme germes-cibles. Les résultats obtenus ont montré que l'activité est plus importante dans le milieu ISP2 pour G60 et GB1 et dans le Bennett pour AT37. Le meilleur solvant d'extraction des activités est le dichlorométhane pour la souche AT37 et le *n*-hexane pour la souche G60, alors que la souche GB1 possède des molécules actives hydrophiles. Des bioautographies ont permis de localiser 2 complexes actifs (dont ATa est le plus actif) pour AT37, un complexe (Ga) pour G60 et un autre (GBa) pour GB1. Les deux fractions Ga et ATa ont été ensuite purifiées sur plaques épaisses de gel de silice et par HPLC (colonne C18), tandis que l'extrait aqueux de GB1 a été purifié par HPLC en utilisant une colonne hydrophile après un traitement au *n*-butanol.

Les analyses spectroscopiques (UV-visible, IR et RMN) et spectrométrie (spectrométrie de masse) ont été réalisées pour déterminer les structures chimiques de nos molécules pures. La molécule AT37-1 a été identifiée comme étant le 5-[(5E,7E,11E)-2,10-dihydroxy-9,11-diméthyl-5,7,11-tridécatrien-1-yl]-2-hydroxy-2-(1-hydroxyéthyl)-4-méthyl-3(2H)-furanone, qui est le dérivé E-975, dont la production est très peu connue chez les procaryotes et son activité antibactérienne n'a jamais été signalée auparavant dans la littérature. La molécule G60OH a été identifiée au di-(2-éthylhexyl) phthalate, qui n'est pas connue chez les espèces apparentées de la souche G60. Les trois composés (GB1-2, GB1-3 et GB1-5) n'ont pas pu être identifiées de manière complète en raison de leur nature chimique hydrophile, mais elles sont partiellement caractérisées et rattachées au groupe des aromatiques glycosylés.

Les concentrations minimales inhibitrices de 4 composés produits par les souches AT37 et GB1 ont montré des activités antistaphylococciques très intéressantes, en particulier pour les 2 composés hydrophiles (GB1-5 et GB1-2) et à un degré moindre pour le composé AT37-1.

Mots clés: Actinobactéries, Sols sahariens, Taxonomie, *Streptomyces*, Antagonisme, *Staphylococcus aureus*, Di-(2-éthylhexyl) phthalate, Dérive E-975.

Isolation, taxonomy and characterisation of bioactive molecules of actinobacteria isolated from Saharan soils, active against *Staphylococcus aureus*

Abstract

The emergence of multi-resistant *Staphylococcus aureus* strains to antibiotics in the world is a real problem today in the public health. Therefore, the search for new active molecules is necessary and imperative. The aim of this study is to search, from the Saharan soils, new strains of actinobacteria producing molecules with antistaphylococcal activity. Thus, 353 isolates were isolated from 33 samples Saharan soils, using chitin-vitamin-B with or without addition of selective antibiotics. The antagonist activity of this isolates was tested by the method of crossed streaks against 7 clinical strains of antibiotic resistant *S. aureus*. The obtained results have allowed us to select 53 active isolates and the best of them named, AT37, G60, GB1, TGH3 and BK12, were selected for further study (taxonomy and antibiotics).

The taxonomical study was performed on the basis of morphological, chemical (analysis of cellular components in amino acids, sugars and phospholipids), physiological and molecular (PCR, sequencing of the 16S ribosomal DNA and phylogenetic studies) characteristics. The results showed that the 5 isolates were attached to the genus *Streptomyces*. The AT37 and BK12 isolates are closely related to *S. novaecaesariae* (with similarity percentages of 99.6% and 98.84% respectively), G60 to *S. bellus* and *S. coerulescens* (with a similarity rate 99.65%) and GB1 and TGH3 to *S. rochei*, *S. plicatus* and *S. enissocaesilis* (with similarity of 99.8% and 99.6% respectively).

The production of antistaphylococcal molecules by the best 3 strains AT37, G60 and GB1 was evaluated on two liquid culture media (ISP2 and Bennett), using *S. aureus* ATCC 23923 and methicillin-resistant *S. aureus* ATCC 43300 (MRSA) as target bacteria. The results showed that the activity is better in the ISP2 medium for the G60 and GB1 isolates and in Bennett medium for AT37. The best solvent for antibiotics extraction is dichloromethane for the strain AT37 and *n*-hexan for the strain G60, whereas the strain GB1 has hydrophilic active molecules. The bioautographies analyses have located 2 active complex (including ATa is most active) for AT37, one complex (Ga) for G60 and another (GBa) for GB1. The two fractions Ga and ATa were then purified by chromatography on silica gel plates and then by HPLC (C18 column), while the aqueous phase of the strain GB1 was purified by HPLC using a hydrophilic column after dual extractions by the solvent *n*-butanol.

Spectroscopic (UV-vis, IR and NMR) and spectrometric (mass spectrometry) analyses were performed to determine the chemical structures of the 5 pure compounds. The AT37-1 compound was identified as the 5 - [(5E, 7E, 11E) -2,10-dihydroxy-9,11-dimethyl-5,7,11-tridecatrien-1-yl] -2-hydroxy -2- (1-hydroxyethyl) -4-methyl-3 (2H) -furanone, which is the derivative E-975. This compound produced by few species in prokaryotes and its antibacterial activity has never been previously reported in the literature. The G60H compound was identified as di- (2-ethylhexyl) phthalate, which is not known in the closely related species of the strain G60. The chemical structures of the three compounds (GB1-2, GB1-3 and GB1-5) could not be fully identified due to their hydrophilic nature, but they were partially characterized and allowed to attach them to the glycosylated aromatic group.

The minimum inhibitory concentrations of the 5 compounds secreted by the AT37 and GB1 strains showed very interesting antistaphylococcal activities, particularly for the 2 hydrophilic compounds (GB1-5 and GB1-2) and with a lesser degree for AT37-1 compound.

Key words: Actinobacteria, Saharan soil, Taxonomy, *Streptomyces*, Antagonism, *Staphylococcus aureus*, Di- (2-ethylhexyl) phthalate, E-975 derivative.

عزل، تصنيف و خصائص الجزيئات الفعالة لبكتيريا هيفية معزولة من أترربة صحراوية و مضادة -*Staphylococcus aureus*

ملخص

أدى ظهور سلالات بكتيرية جديدة من نوع المكورات العنقودية الذهبية المعروفة باسم "*Staphylococcus aureus*" الممرضة للإنسان و المقاومة للمضادات الحيوية علي المستوى العالمي إلي طرح مشكل حقيقي خاص بالصحة العمومية. لهذا السبب، يعتبر البحث عن الجزيئات الفعالة أمر ضروري للغاية. في هذا الصدد، يهدف عملنا إلي البحث عن بكتيريا هيفية (actinobactéries) منتجة للجزيئات المضادة للمكورات العنقودية الذهبية انطلاقا من الأترربة الصحراوية الجزائرية. لذلك، قمنا بعزل 353 عُرلة انطلاقا من 33 عينة من الأترربة الصحراوية وذلك باستعمال الوسط "كيتين-فيتامين ب" في وجود أو غياب مضادات حيوية انتقائية مضافة بتركيز محدّد. كما بيّنت الدراسة الخاصة بالقدرة التصادية الحيوية لهذه العزلات بطريقة الأشرطة المتقاطعة (croisées stries) ضدّ 7 سلالات من بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية متعددة المقاومة للمضادات الحيوية إلى وجود 53 عزلة فعالة، و قد تم اختيار منها 5 عزلات سميت بـ AT37، G60، GB1، TGH3 و BK12، بناء على فعاليتهم التصادية العالية جدا من اجل دراستهم بشكل مفصل من الناحية التصنيفية وإنتاجهم للمضادات الحيوية.

تمت الدراسة التصنيفية على الخصائص المورفولوجية والكيميائية (تحليل المكونات الخلوية للأحماض الأمينية، السكريات والفوسفوليبيدات) الفيزيولوجية و الجزيئية (تحديد تنابع نكليوتيدات للقطعة المورثية الـ ADN الريبوزومي من النوع S 16 و الدراسة المعمقة للإنتساب الوراثي، Phylogénie). سمحت لنا النتائج بربط 5 عزلات إلى الجنس *Streptomyces*، وبشكل خاص العزلتين AT37 و BK12 للنوع *S. novaecaesareae* (بنسب تشابه تقدر بـ 98,84% و 99,6%، على التوالي)، العزلة G60 من النوعين *S. coerulescens* و *S. bellus* (بنسبة تشابه تقدر بـ 99,65%) و العزلتين GB1 et TGH3 إلى 3 أنواع: *S. enissocaesilis*، *rochei* و *S. plicatus* (بنسب تشابه تقدر بـ 98.78% و 99.58% على التوالي).

أجريت دراسة إنتاج الجزيئات الحيوية المضادة لبكتيريا المكورات العنقودية بواسطة 3 أفضل سلالات (GB1، G60 و AT37) على وسطين ISP2 و Bennett، واستعملنا سلالتين من بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية *S. aureus* ATCC 25923 و *S. aureus* ATCC 43300 مقاومة للمضاد الحيوي الميثيسيلين (méthicilline) كنموذجين للدراسة. وأظهرت النتائج المتحصّل عليها أن إنتاج الجزيئات كان جد مهم في الوسط ISP2 بالنسبة للسلالتين G60 و GB1 و في الوسط Bennett بالنسبة للسلالة AT37. فيما يخص استخلاص الجزيئات الفعالة، تبين لنا أن ثنائي كلورو ميثان هو أفضل مذيب عضوي للجزيئات الفعالة الخاصة بالسلالة AT37 و المذيب الهكسان بالنسبة لسلالة G60، أما السلالة GB1 فجزئياتها الفعالة منحلّة في الماء.

سمحت لنا تقنية الكشف الحيوي (Bioautographie) من تحديد معقدين فعالين (ATa الأكثر فعالية من الآخر) لسلالة AT37، معقد واحد فعال (Ga) للسلالة G60 و معقد آخر (GBa) بالنسبة لسلالة GB1. تمت تنقية المعقدين ATa و Ga أولا بواسطة تقنية الكروماتوغرافيا على رقائق السيليس ذات السمك الخشن، ثم باستخدام الكروماتوغرافيا السائلة عالية الأداء (HPLC) باستعمال عمود معكوس القطبية C18، فتحصلنا علي مركب فعال "AT37-1" من المعقد ATa و مركب آخر "G60H" من Ga، أما الجزيئات الفعالة المحبة للماء، تمت تنقيتها بواسطة HPLC باستعمال عمود مخصص للمركبات المحبة للماء وذلك بعد استخلاص الراشح مرتين بواسطة المذيب العضوي البيتانول، و تحصلنا على 3 جزيئات فعالة سميت بـ GB1-2، GB1-3 و GB1-5.

اعتمدنا في تحديد البنية الكيميائية للجزيئات الفعالة و النقية على تقنيات الفحص الطيفي spectroscopie (الأشعة فوق البنفسجية و المرئية-UV-visible، الأشعة تحت الحمراء IR- و الرنين المغناطيسي-RMN) و القياس الطيفي spectrométrie (طيف الكتلة-SM). بينت لنا النتائج المتحصّل عليها أن البنية النهائية للجزيئة AT37-1 هي عبارة عن مشتق كيميائي يعرف بـ E-975، من المجموعة الكيميائية الفيرانون، و الذي يفرز من طرف عدد قليل من أنواع الكائنات بدائيات النواة، و كذلك نشاطه الحيوي غير المعروف ضدّ البكتيريا ذات الغرام الموجب. كما بينت أيضا أن البنية الكيميائية للجزيئة G60H مشابهة للمركب ثنائي-(-إثيل- إكسيل) فتالات، المعروف أيضا باسم "ديبيوكيتيل فتالات"، الذي لم يتم عزله من الأنواع قريبة النسب من السلالة G60H. أما فيما يخص الجزيئات GB1-2، GB1-3 و GB1-5، لم نتمكن من تحديد بنيتهم الكيميائية نظرا لطبيعتهم المحبة للماء، ولكن استطعنا معرفة بعض الخصائص الجزيئية التي سمحت لنا بربطهم بعائلة الكيميائية "العطريات السكرية".

من جهة أخرى، تم تحديد قيم تراكيز الحد الأدنى المثبطة (MIC) لـ 4 جزيئات فعالة منتجة من طرف السلالتين AT37 و GB1، وأظهرت النتائج أنشطة جد مهمة مضادة لمكورات العنقودية الذهبية، وخاصة بالنسبة للمركبين المحبين للماء GB1-5 و GB1-2 و بدرجة أقل المركب AT37-1.

كلمات البحث: البكتيريا الهيفية، الأترربة الصحراوية الجزائرية، تصنيف، *Streptomyces*، التضاد الحيوي، المكورات العنقودية الذهبية، ثنائي-(-إثيل- إكسيل) فتالات، المشتق الكيميائي E-975.