

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى جيجل

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département : de Biologie Moléculaire et  
Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة  
قسم :والجزينية البيولوجيا الخلية

## Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de  
La Nature et de la Vie**

**Filière:** Sciences Biologiques

**Option :** Biochimie

Thème

**Mécanismes moléculaires de l'effet anticancéreux des  
halométabolites produits par les actinobactéries**

### Membres de Jury

Présidente : Dr. RAYAN Karima  
Examinatrice : Dr. LEBSIR Dalila  
Encadrante : Dr. AZZOUZ Ouassila

### Présenté par

M<sup>elle</sup>: BELLI Imen  
M<sup>elle</sup>: SEFARI Amira

Année Universitaire 2021-2022

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....

## **Remerciements**



*Nos remerciements s'adressent tout d'abord à \*Allah\*, le tout puissant qui nous à tracé le chemin de notre vie et nous a accordé la volonté, la santé, le courage, la force et la patience nécessaire à la réalisation de ce mémoire.*

*Nous exprimons particulièrement les grands remerciements au **Mme Azzouz Ouassila**, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instant. Nous remercions pour son sérieux et ses efforts afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter. Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureux remerciements.*

*Nos sincères considérations et remerciement sont également exprimés aux membres du jury :*

***Dr Rayan Karima** pour avoir fait l'honneur de présider ce jury.*

***Dr Lebsir Dalila** de donner de son temps pour examiner ce travail.*

*Nous adressons aussi nos vifs remerciements aux enseignants de la faculté SNV de l'Université de jijel. et tous nos professeurs qui ont contribué à notre formation tout au long de ces années. Merci à tous.*

## ***Dédicace***

*Je dédie ce modeste travail aux*

*Personnes les plus chères au monde, à mes adorables parents pour votre confiance, vos encouragements et votre patience tout au long de ce chemin .je vous offre toutes mes années d'étude ainsi que mon diplôme.*

***Ma** mère **Hadda**, qui toujours présente et continue de l'être pour faire mon bonheur. Merci pour être sacrifice pour que ses enfants grandissent et prospèrent. que dieu la protège et lui donne bonne santé et qu'elle trouve ici la preuve de ma reconnaissance infinie.*

***Mon** père **Rabeh**, pour ses encouragements et son soutien aux moments difficiles qui furent pour moi les meilleurs gages de réussite.*

*Que ce travail soit le fruit de vos prières et sacrifice, qui m'ont été d'un grand secours pour atteindre cette étape de ma vie, et que dieu tout puissat vous procure santé, bonheur et longue vie.*

*A mes très chers frères **Bilal**, **Aziz** et **Mouhamed**, A mes très chères sœurs **Wassila** et **Latifa**, les mots ne suffisent pas pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour vous. Merci pour tout, pour la confiance et l'énergie que vous m'aviez donnée. Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

*A mon cher amour, mon fiancé **kamel** qui ne m'a jamais abandonné merci beaucoup.*

**A** ma très chère binôme : **Belli Imen**

**A** tous mes amis *surtout* : **Imen,Bochra, Khadidja, Youssra**

**A** tous les enseignants qui ont contribué à ma formation

**A** tous les gens que j'aime et qui m'aime

***Amira***

## **Dédicace**

*C'est avec l'aide et la grâce du Dieu que j'ai achevé ce modeste travail que je dédie :*

### **A ma très chère mère Sonia**

*Ta présence, Ton amour, ton affection, ta patience, et tes prières ont été pour moi la source de la force et de la réussite. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même a l'Age adulte que Dieu la grande pour moi. Qu'Allah t'accorde bonne santé et longue vie et bonheur*

### **A mon très cher père Ammar**

*Qui mon tout donné, qui n'a jamais cessé de ménager ses efforts pour que j'atteigne ce niveau, Allah vous protège et vous donne la santé et longue vie.*

*A vous à qui ma principale préoccupation est de vous rendre aux centuples tous ce que vous m'avez offert, celles qui sans elles je ne serai pas ce que je suis aujourd'hui, Quoi que je face, je ne pourrais vous rendre ce que vous avons fait pour moi.*

*A mes chers frères **Lotfi, Mohamed, Rachid, mon petit frère Ziad** et ma très chère sœur **Ahlem** pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral. Que Dieu les protège et rende ses jours heureux.*

*A mon fiancé **Mouad** qui a cru en moi et qui me donne l'envie d'aller en avant, Je vous remercie, votre soutien et vos encouragements me donnent la force de continuer.*

### **A mes chers grand mère Zakia et Houria**

### **A mon cher grand père Djamel**

### **A mes chers oncles et tantes surtout Manel et toute ma famille**

*A mon binôme **Sefari Amira** qui m'a accompagné dans ce travail et qui a surmonté toutes les difficultés ensemble, ma source de mon sourire.*

*A mes chers amis et particulièrement : **Amira, Soumia, Lilia, Fatima, Nihed, Rania***

*A mes camarades de la promotion à toute personne qui m'a aidé à franchir un horizon dans ma vie.*

**Imen**

---

**Remerciements**

**Dédicace**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction ..... 1**

**Chapitre 1**

**I. Généralités sur les actinobactéries ..... 3**

**I.1 Définition ..... 4**

**I.2 Ecologie et distribution des actinomycètes ..... 4**

**I.2.1 Dans les sols ..... 5**

**I.2.2 Dans les eaux douces et marines ..... 5**

**I.2.3 Dans l'air ..... 6**

**I.2.4 Les végétaux, les animaux et l'homme ..... 6**

**I.2.5 Les milieux extrêmes ..... 6**

**Chapitre 2**

**I. Généralités sur les halométabolites ..... 8**

**I.1 Définition des halométabolites ..... 8**

**I.2 Classification des halométabolites issues des actinobactéries ..... 9**

**I.2.1 Alcaloïdes ..... 10**

**I.2.2 Terpènes ..... 13**

**I.2.3 Peptides ..... 18**

**I.2.4 Polykétides ..... 20**

**II. Activités biologiques des halométabolites ..... 24**

II.1	Activité antibactérienne .....	24
II.2	Activité antifongique et antiparasitaire.....	25
II.3	Activité anticancéreuse et cytotoxique.....	26
II.4	Activité antivirale .....	26
II.5	Activité anti-inflammatoire .....	27

### Chapitre 3

I.	Généralités sur le cancer .....	28
I.1	Le cycle cellulaire et leur régulation .....	29
I.1.1	Les phases du cycle cellulaire.....	29
I.1.2	Les modulateurs du contrôle du cycle cellulaire .....	29
I.1.3	La mort cellulaire.....	31
I.1.3.1	L'apoptose.....	31
I.1.3.1.1	Les acteurs moléculaires de l'apoptose.....	31
I.1.3.1.2	Les différentes voies de l'apoptose .....	35
I.1.3.1.3	La régulation de l'apoptose.....	36
I.1.3.2	La nécrose.....	38
I.1.3.2.1	Les différentes voies de la nécrose .....	38
I.1.4	La cancérogenèse .....	40
I.1.4.1	Les étapes de la cancérogenèse .....	40
I.1.4.2	L'angiogenèse .....	41
I.1.4.3	La Métastase .....	43

### Chapitre 4

I.	Les halométabolites de la classe des alcaloïdes .....	45
I.1	Le marinopyrrole A.....	45
II.	Les halométabolites de la classe des Polycétides.....	55
II.1	Le salinosporamide A .....	55
III.	Les halométabolites de la classe des terpénoïdes .....	62

III.1	Le Napyradiomycine A1 .....	62
IV.	Les halométabolites de la classe des peptides.....	67
IV.1	La nannocystine A .....	67
V.	Mécanismes d'action anticancéreuse des halométabolites .....	71
V.1	Inhibition de la protéine anti-apoptotique Mcl-1(la voie intrinsèque de l'apoptose) par les halométabilites alcaloïdiques.....	72
V.2	Mécanismes d'action des halométabolites peptidiques et polykétidiques .....	73
V.3	Mécanismes d'action des halométabilites terpéniques.....	74
	Conclusion.....	75
	Références Bibliographiques.....	76

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AIF** : Apoptosis-inducing factor

**APAF-1** : Apoptotic peptidase activating factor 1

**Bcl-2** :  $\beta$ -cell lymphoma-2

**BPO** : Bromoperoxidase

**CAK** : CDK-activating kinase

**CDC** : Cell division cycle

**CDK** : Cyclin dependent kinase

**CKI** : CDK Inhibitor

**CPO** : Chloroperoxidases

**DISC** : Death-Inducing Signaling Complex

**DRP1** : Dynamin-related protein 1

**ECM** : Extracellular matrix

**EEF1A1** : Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1

**EMT** : Epithelial-mesenchymal transition

**Fas-L** : Fas ligand

**HPLC-DAD** : High performance liquid chromatography Diode-Array Detection

**HUVEC** : Human Umbilical Vein Endothelial Cells.

**IAP** : Inhibitor of apoptosis proteines

**INK4**: Cyclin-dependent kinase inhibitors

**LPS** : lipopolysaccharide

**MCL-1** : myeloid cell leukemia-1

**MEK** : La voie des map Kinas



**MFN1** : mitofusine-1

**MLKL** : Mixed lineage kinase domain-like

**MOMP** : Mitochondrial Outer Membrane Permeability

**MSSA**: Methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus*

**NF- $\kappa$ B** : Nuclear factor  $\kappa$ B

**OPA1** : Optic atrophy 1

**OXPHOS** : oxidative phosphorylation

**p53AIP1** : Protein 53 Regulated Apoptosis Inducing Protein

**PCD** : Programmed cell death

**PCR** : Polymerase chain reaction

**PECAM1** : Platelet And Endothelial Cell Adhesion Molecule 1

**PGC-1 $\alpha$**  : Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-*alpha*

**PGE2** : prostaglandine E2

**PI** : propidium iodide

**RIPK** : Receptor-Interacting Protein Kinase

**ROMO1** : Reactive Oxygen Species Modulator 1

**ROS** : reactive oxygen species

**SAR** : structure-activity relationship

**MRSA**: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

**TLR3** : Recombinant Toll-Like Receptor 3

**TNBC** : Triple-negative breast cancer

**Tnf** : Tumor necrosis factor

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor – alpha

**TRAIL** : TNF – related apoptosis inducing ligand

**VEGF** : vascular endothelial growth factor

**VREF** : Vancomycin-resistant *Enterococcus faecium*

**VRSA** : vancomycine-resistant *Staphylococcus aureus*

**VSSA** : Vancomycin-susceptible *Staphylococcus aureus*

<b>Figure 1</b> : Les Antibiotiques synthétiser par les actinobactéries .....	<b>4</b>
<b>Figure 2</b> : Proportions de nouveaux composés halogénés issus des actinomycètes (1992-2020) .....	<b>9</b>
<b>Figure 3</b> : Exemples d'halométabolites commerciaux isolés d'actinobactéries .....	<b>10</b>
<b>Figure 4</b> : Structure chimique de Lynamicine A-E .....	<b>11</b>
<b>Figure 5</b> : Structure chimique de Marinopyrroles A-E .....	<b>11</b>
<b>Figure 6</b> : Structure chimique de Lodopyridone.....	<b>11</b>
<b>Figure 7</b> : Structure chimique de l'Ammosamide A-D.....	<b>12</b>
<b>Figure 8</b> : Structure chimique de Spiroindimicins A-D .....	<b>12</b>
<b>Figure 9</b> : Structure chimique de l'Indimicin A-E .....	<b>13</b>
<b>Figure 10</b> : Structure chimique de Chlorizidine .....	<b>13</b>
<b>Figure 11</b> : Structure chimique de Phénazines .....	<b>14</b>
<b>Figure 12</b> : Structure chimique de Nitropyrrolines Cet E .....	<b>14</b>
<b>Figure 13</b> : Structure chimique de Dictyohydroperoxyde .....	<b>15</b>
<b>Figure 14</b> : Structure chimique de l'azamérone .....	<b>15</b>
<b>Figure 15</b> : Structure chimique de Mérochlores A-D .....	<b>16</b>
<b>Figure 16</b> : Structure chimique de marrinocyanines A-F .....	<b>16</b>
<b>Figure 17</b> : Structure chimique de Napyradiomicines A-D .....	<b>18</b>
<b>Figure 18</b> : Structure chimique de Pipérazimycines A-C .....	<b>19</b>
<b>Figure 19</b> : Structure chimique de JBIR-34 et JBIR-35 .....	<b>19</b>
<b>Figure 20</b> : Structure chimique de Totopotensamides A et B .....	<b>20</b>
<b>Figure 21</b> : Structure chimique de Salinosporamides A-C .....	<b>21</b>
<b>Figure 22</b> : Structure chimique de sporolide .....	<b>21</b>
<b>Figure 23</b> : Structure chimique de Chinikomicyne A et B .....	<b>22</b>

<b>Figure 24</b> : Structure chimique de Cyanosporasides A-F .....	22
<b>Figure 25</b> : Structure chimique de Marmycines .....	23
<b>Figure 26</b> : Structure chimique de Fijiolides A et B.....	23
<b>Figure 27</b> : Structure chimique de Streptochlorure A et B .....	23
<b>Figure 28</b> : Les voies apoptotiques régulées par p53 .....	35
<b>Figure 29</b> : Les deux voies de l'apoptose (extrinsèque et intrinsèque) .....	36
<b>Figure 30</b> : Déroulement de la nécroptose, une nécrose régulée.....	39
<b>Figure 31</b> : Différentes étapes du cancer.....	40
<b>Figure 32</b> : Mécanismes de la vascularisation tumorale.....	42
<b>Figure 33</b> : Les différentes étapes du processus métastatique .....	44
<b>Figure 34</b> : Le blocage de la liaison de Bim BH3 -helix de Mcl-1 par Maritoclax .....	46
<b>Figure 35</b> : L'induction sélective de la mort cellulaire par le maritoclax dans les cellules leucémiques dépendantes de Mcl-1 mais non dépendantes de Bcl-2 ou Bcl-XL.....	47
<b>Figure 36</b> : La dégradation de Mcl-1 par le Maritoclax médiée par le protéasome sans induction de la phosphorylation de Mcl-1 et de l'expression de Noxa.....	48
<b>Figure 37</b> : La sensibilisation synergique des cellules de lymphome/leucémie à ABT-737 par le Maritoclax .....	49
<b>Figure 38</b> : L'induction de l'apoptose par le maritoclax et le dinaciclib de manière dépendante de bax/bak et caspase-9, et dans des lignées cellulaires dépendantes de Mcl-1....	51
<b>Figure 39</b> : L'effet de dinaciclib et le maritoclax sur la libération du cytochrome c et la perte du potentiel membranaire mitochondrial.....	52
<b>Figure 40</b> : L'induction des modifications structurelles mitochondriales par le maritoclax et le dinaciclib, qui peuvent contribuer à l'apoptose. ....	54
<b>Figure 41</b> : L'induction d'une perte de différents composants de la chaîne de transport d'électrons par le Maritoclax et une accumulation de ROS mitochondriales.....	55
<b>Figure 42</b> : Structure chimique du Marizomib .....	56

<b>Figure 43</b> : L'inhibition sélective de la prolifération des cellules TNBC en culture 2D et 3D par le marizomibe. ....	<b>57</b>
<b>Figure 44</b> : L'inhibition de la respiration mitochondriale et OXPHOS dans les cellules TNBC par le marizomibe.....	<b>58</b>
<b>La figure 45</b> : L'inhibition des métastases pulmonaires et cérébrales spontanées <i>in vivo</i> par le marizomib.....	<b>59</b>
<b>Figure 46</b> : Le marizomib exerce une activité anticancéreuse synergique avec l'inhibiteur de la glycolyse.....	<b>60</b>
<b>Figure 47</b> : Le traitement au marizomib réduit la charge tumorale. ....	<b>61</b>
<b>Figure 48</b> : Structure chimique de Napyradiomycine A1 .....	<b>62</b>
<b>Figure 49</b> : L'Effet inhibiteurs de <i>Streptomyces sp.</i> ....	<b>63</b>
<b>Figure 50</b> : L'inhibition dépendante de la concentration de la formation de tubes HUVEC par le Napyradiomycine A1.....	<b>63</b>
<b>Figure 51</b> : L'inhibition de la prolifération des cellules HUVEC par Napyradiomycine A1...	<b>64</b>
<b>Figure 52</b> : Suppression de la migration et de l'invasion des cellules HUVEC par traitement avec le Napyradiomycine A1 (1).....	<b>65</b>
<b>Figure 53</b> : La réduction de l'expression du marqueur de surface des cellules endothéliales VE-cadhérine par traitement avec le Napyradiomycine A1.....	<b>66</b>
<b>Figure 54</b> : Effets sur la perméabilité des cellules endothéliales par traitement de Napyradiomycine A1 (1) .....	<b>66</b>
<b>Figure 55</b> : Structure chimique de la nannocystine A .....	<b>67</b>
<b>Figure56</b> :Activité cellulaire de La nannocystine A.....	<b>68</b>
<b>Figure 57</b> : L'expression de la protéine d'eEF1A1 dans les cellules A549 après traitement avec la nannocystine A et les analogues LQ2-6 et LQ18. NP représente le produit naturel Nannocystin A.....	<b>69</b>
<b>Figure 58</b> : L'inhibition de la formation des colonies cellulaires A549 par LQ18.....	<b>70</b>
<b>Figure 59</b> : Induction de l'apoptose des cellules A549 par LQ18 et nannocystine A.....	<b>70</b>

<b>Figure 60</b> : L'induction de l'apoptose des cellules A549 par LQ18 et nannocystine A.....	<b>71</b>
<b>Figure 61</b> : Schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites de la classe des alcaloïdes .....	<b>72</b>
<b>Figure 62</b> : schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites peptidiques (Nannocystine A) et des polykétides (Salinosporamide A).....	<b>73</b>
<b>Figure 63</b> : Schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites de la classe des terpénoides (Napyradiomine A1).....	<b>74</b>

<b>Tableau 1:</b> Genres d'Actinomycètes dans le sol.....	<b>5</b>
<b>Tableau 2:</b> Métabolites secondaires à activité anti-inflammatoire isolés d'actinobacteries.....	<b>27</b>
<b>Tableau 3 :</b> Le rôle des caspases dans la régulation de l'apoptose et leurs fonctions vitales.....	<b>32</b>
<b>Tableau 4 :</b> Localisation subcellulaire de différents membres de la famille BCL-2.	<b>34</b>

# **Introduction**



La recherche de nouveaux médicaments est devenu un objectif prioritaire pour le traitement du cancer, en raison du développement rapide de la résistance aux multiples médicaments chimio-thérapeutiques(Prashanthi et al., 2015).

La nature est un précieux réservoir de nouvelles entités bioactives. Selon une estimation, environ 50 % des médicaments validés de 1981 à 2010 sont d'origine naturelle (c'est-à-dire 28 % de semi-synthétiques, 17 % d'imitateurs de composés naturels et 5 % d'entités naturelles). De même, dans la discipline de la thérapeutique du cancer, les produits naturels ont un potentiel primordial. De 1940 à 2010, 175 médicaments anticancéreux ont été développés. Parmi ceux-ci, 48,6 % des médicaments sont soit d'origine naturelle, soit dérivés de produits naturels principalement produits par des micro-organismes (Mushtaq et al, 2018).

Les actinomycètes, des bactéries filamenteuses à Gram positif sont considèrent comme les micro-organismes les plus producteurs d'un grand nombre de molécules bioactives. Les actinomycètes et, en particulier, le genre *Streptomyces*, sont bien connus depuis ces soixante-dix dernières années en tant que producteurs prolifiques de nouveaux composés bioactifs. Ces molécules bioactives sont largement utilisés comme antibiotiques, antitumoraux immunosuppresseurs et enzymes(Prashanthi et al., 2015;Mushtaq et al., 2018).

Les halométabolites sont des métabolites secondaires synthétisés par les actinomycètes. Ces composés halogénés jouent un rôle crucial dans les applications pharmaceutiques, agricoles et biotechnologiques. On estime qu'environ 25 % des médicaments utilisés en clinique sont halogénés, démontrant une contribution significative des atomes d'halogènes à la bioactivité. Les médicaments halogénés bien connus comprennent les antibiotiques chloramphénicol, la vancomycine, et la rébeccamycine, qui sont utilisés en clinique pour leurs propriétés antibactériennes et antitumorales. Comparés à ceux des macro-organismes marins, les halométabolites bioactifs des micro-organismes marins sont relativement inexplorés(Niu et al., 2021).

La présence d'halogènes dans les structures de produits naturels ou de composés synthétiques a souvent été signalée comme améliorant leur activité biologique et leurs propriétés physico-chimiques. Les actinobactéries, en particulier les espèces du genre *Streptomyces*, génèrent une gamme très variée de composés halogénés avec un large spectre d'activités biologiques (Bahrami et al., 2022)

Notre travail a pour objectif de faire une annalyse bibliographique sur les molécules organohalogènes produites par les actinobactéries, ainsi qu'une contribution à la détermination des mécanismes d'action anticancéreuse suggérés de différentes classes structuralesde ces molécules.

Dans le premier chapitre, nous avons présenté une description des actinobactéries.

Dans le deuxième chapitre, nous avons abordé des généralités sur les halométabolites issus des actinobactéries.

Le troisième chapitre présente des généralités sur le cancer.

Une analyse critique des données bibliographiques, des travaux réalisés sur l'effet anticancéreux des halométabolites et les mécanismes d'action suggérés ont été rappotés dans le dernier chapitre.

# **Chapitre 01**

## **Généralités sur les actinobactéries**

## I. Généralités sur les actinobactéries

Les actinobactéries considéré comme les usines naturelles de la biosynthèse des halométabolites, 60 % des agents anticancéreux sont issus de sources naturelles telles que les plantes, les organismes marins et les micro-organismes. Les bioactivités présentées par les produits naturels ont inspiré les chercheurs à sonder davantage les sources microbiennes pour la recherche de médicaments. Les microbes sont utilisés depuis longtemps dans le traitement du cancer. Les métabolites microbiens sont parmi les plus importants des agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Sur les 22 500 composés biologiquement actifs obtenus à ce jour à partir de microbes, 45 % sont produits par des actinomycètes, 38 % par des champignons et 17 % par des bactéries unicellulaires. Les actinobactéries, productrices prolifiques de métabolites secondaires, sont de nouveaux candidats pour la synthèse de nouveaux médicaments thérapeutiques, efficaces pour combattre une gamme de microbes résistants. Les antécédents de recherches approfondies sur les actinobactéries ont prouvé une réalisation limitée du potentiel de biosynthèse des actinomycètes. Ainsi, avec une portée considérable restante, les efforts potentiels augmenteraient efficacement la découverte du nouveau métabolite(Gomathi & Gothandam, 2016).

Les actinobactéries appartiennent au phylum des actinobactéries qui est l'une des plus grandes unités taxonomiques et à l'ordre des actinomycétales qui comprend actuellement 10 sous-ordres, 49 familles et plus de 160 genres(Gomathi & Gothandam, 2016).

L'existence répandue dans les écosystèmes naturels et le plus grand potentiel de production de composés bioactifs ont rendu les actinobactéries largement exploitées pour des applications biotechnologiques. Avec la surexploitation des actinobactéries terrestres, l'accent mis sur les sources marines de composés bioactifs a pris une ampleur considérable. L'océan, couvrant plus de 70% de la surface de la Terre, abrite près d'un million d'organismes multicellulaires (plantes et animaux) et un milliard d'organismes unicellulaires (répartis sous 100 phylums différents)(Burgess, 2012).

Les actinobactéries existent avec une plus grande biodiversité dans les océans que dans les écosystèmes terrestres. Les actinobactéries s'adaptant aux conditions extrêmes de température, de salinité et de pression, produisent des métabolites nécessaires à leur survie. Les métabolites secondaires produits par les actinobactéries présentent diverses activités biologiques prometteuses et possèdent également des structures chimiques variées(Gomathi & Gothandam, 2016).

## I.1 Définition

Les actinomycètes sont des bactéries à Gram positif ayant un coefficient de Chargaff compris généralement entre 60 et 70%. La croissance de ce type de bactéries donne lieu généralement à des colonies circulaires constituées d'hyphe. Cette croissance mycélienne est à la base de leur nom actinomycètes qui dérive de mot grec « Aktis » qui veut dire rayon et « mykes » qui veut dire champignon. La plupart des actinomycètes sont des hétérotrophes, mais certaines espèces sont capables aussi de croissance chimio autotrophe. D'autres espèces ont des exigences nutritionnelles telles que les vitamines et certains acides aminés, elles colonisent fréquemment les substrats insolubles tels que le charbon(Bouaziz & Said, 2018).

Les actinobactéries sont la source des deux tiers de tous les antibiotiques d'origine naturelle (Fig. 1) et des médicaments anticancéreux, antihelminthiques, antifongiques, immunosuppresseurs(Demain & Sanchez, 2009).

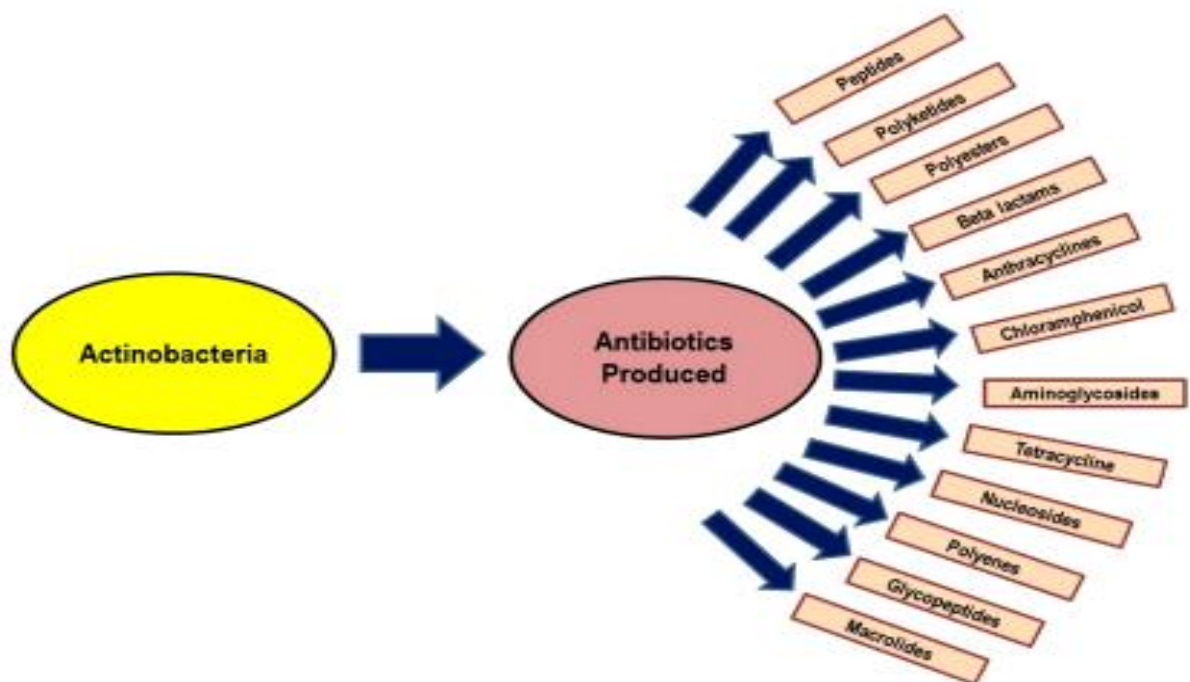


Figure 01 : Les Antibiotiques synthétiser par les actinobactéries (Anandan et al., 2016).

## I.2 Ecologie et distribution des actinomycètes

Les actinomycètes ont une large distribution dans la nature et sont généralement saprophytes, mais quelques formes sont pathogènes pour l'homme, les plantes ou les animaux. Elles sont retrouvées dans tous les écosystèmes (sol, eaux douces et salines et air). L'habitat le plus important des actinomycètes est le sol dont le genre Streptomyces est le plus

abondant et le plus isolé. La majorité des actinomycètes vivent dans des conditions d'humidité peu élevées où l'activité de l'eau est très basse (Belyagoubi, 2014).

### I.2.1 Dans les sols

Le sol demeure l'habitat le plus important pour les actinobactéries dont les streptomycètes existant en tant que composante majeure de leur population. Selon de nombreux rapports, les espèces du genre *Streptomyces* ont été signalées pour être les plus abondants et les plus isolées dans chaque étude (Oskay, 2005). Le tableau 2 montre la distribution des actinomycètes dans le sol.

**Tableau 1:** Genres d'Actinomycètes dans le sol (Mayfield et al., 1972).

Genres	Pourcentage (%)
<i>Streptomyces</i>	95,34
<i>Nocardia</i>	1,98
<i>Micromonospora</i>	1,40
<i>Thermomonospora</i>	0,22
<i>Actinoplanes</i>	0,20
<i>Microbispora</i>	0,18
<i>Mycobacterium</i>	0,14
<i>Streptosporangium</i>	0,10
<i>Actinomadura</i>	0,10
<i>Microspolyspora</i>	0,10
<i>Pseudonocardia</i>	0,06
<i>Microellobosporia</i>	0,04

Les genres *Nocardia* et *Streptomyces* sont présents sous tous les climats, sur tous les types de résidus, mais leur nombre et la proportion dans le sol dépendent de nombreux facteurs physiques et chimiques (Mayfield et al., 1972).

### I.2.2 Dans les eaux douces et marines

Les Actinomycètes sont bien représentés dans ces milieux où l'on peut facilement isoler des souches de *Microspora*, d'*Actinoplanes* et de *Streptosporangium*. C'est essentiellement dans les sédiments des fonds fluviaux ou lacustres que ceux-ci sont présents où ils jouent un

rôle important dans la décomposition des débris végétaux et donnent à l'eau son odeur de terre et sa flaveur (Anandan et al., 2016)..

### I.2.3 Dans l'air

La présence d'Actinomycètes dans l'air, sous forme de propagules, est proportionnelle aux poussières dispersées par le vent (Lacey, 1997).

### I.2.4 Les végétaux, les animaux et l'homme

Les actinomycètes sont qualitativement et quantitativement importants dans la rhizosphère, ils ont une influence bénéfique sur la croissance et le développement des plantes. Les genres, y compris : *Streptomyces* (15%), *Corynebacterium* (50-83%), *Mycobacterium* et *Nocardia* sont les plus abondants dans la rhizosphère des plantes (Crawford et al. 1993).

Les actinomycètes sont responsables d'un certain nombre de maladies de l'homme et de l'animal, à titre d'exemple des espèces de *Nocardia* peuvent causer une variété d'infection chez l'homme, qui est cliniquement classées en nocardiosis cutanée et nocardiosis pulmonaire (Kumon et al., 2002). Le Tableau ce dessus présente quelques habitats de certains actinobactéries.

### I.2.5 Les milieux extrêmes

Les habitats extrêmes tels que les grottes, déserts ou Les écosystèmes antarctiques, sont reconnus comme sources précieuses d'actinomycètes produisant de nouveaux métabolites d'importance pharmacologique (Jakubiec-Krzyszniak et al., 2018).

Les actinomycètes ont des capacités incroyables pour survivre dans des conditions extrêmes (la température supérieure à celle de l'eau bouillante (100°C), la salinité, l'alcalinité et la pression) Dans leur environnement naturel et ont longtemps fait l'objet d'attention scientifique et ont été exploitées comme précieuses sources de composés naturels, tels que antibiotiques, enzymes et vitamines. Plus de 90 pour cent des antibiotiques chimiothérapeutiques ont été isolés d'actinomycètes (Trenozhnikova & Azizan, 2018).

Les actinomycètes alcalophiles (*Streptomyces* et *Nocardiopsis*) sont les genres dominants présents dans les sols alcalins (pH 10-12) entourant les sources minérales. Un nouveau genre et une nouvelle espèce d'actinomycètes alcalophiles également décrits sous le nom de *Bogoriella caseilytica* ont été isolés d'un sol de lac sodique (pH 10). Ont isolé *Saccharomonospora halophila*, un actinomycète halophile avec une croissance à 10% de NaCl à partir d'un sol de marais. *Modestobacter multiseptatus*, un, souches psychrophiles à

croissance optimale à température Le 11e13 C a été isolé des sols des montagnes transantarctiques. Un, actinomycètes psychrophiles obligatoires, Cryobacterium psychrophilum, avec une température de croissance optimale de 9e12 C et ne se sont pas développés à une température supérieure à 18 C a été isolé du sol de l'Antarctique. En dehors de cela, les actinomycètes acidophiles ont également été isolés des sols forestiers et tourbeux acides, principalement Streptomyces et Micromonospora. Thermophiles Streptomyces spp. isolé du limon, et des échantillons d'eau du cratère météoritique. Quelques rares actinomycètes thermotolérants isolés des sols désertiques du désert de Mojave, La Californie appartenait aux genres Microbispora, Nocardia, Microtetraspora, Amycolaptosis, Actinomadura et Saccharothrix (Bhatti et al., 2017).



## **Chapitre 02**

# **Généralités sur les halométabolites issus des actinobactéries**

## I. Généralités sur les halométabolites

Les composés naturels halogénés sont connus pour de nombreuses années. Le premier halométabolite identifié, la 3,5-di iodotyrosine, a été isolé par Drechsel en 1896 d'un eucaryote, la gorgone marine *Gorgonia cavo linii*. Plus tard, ce composé s'est également avéré être produit dans la glande thyroïde des mammifères. Diploïcine a été le premier halométabolite isolé de micro-organismes. Jusqu'en 1961, le nombre de composés halogénés connus et produits naturellement a été aussi bas que 29, et même en 1968, La formation de liaisons carbone halogène dans les organismes vivants se produisait seulement rarement. Cependant, de nos jours, plus de 3 000 organohalogénés naturels différents sont connus. Cette énorme augmentation du nombre est due en partie à la recherche d'antibiotiques, dont beaucoup sont des halométabolites, et à la recherche des métabolites produits par les organismes marins (van Pée, 2001).

### I.1 Définition des halométabolites

Les halométabolites sont un groupe important de produits naturels contenant des substituants halogènes (F, Cl, Br, I), généralement ils ont besoin d'halogénases pour leur biosynthèse (Gribble, 2015).

À ce jour, il existe plus de 5000 composés halogénés à haut degré de variabilité structurale contenant un ou plusieurs atomes d'halogène. L'halogène le plus couramment trouvé dans les halométabolites secondaires est le chlore suivi du brome (Murphy, 2003).

Les bromométabolites se trouvent principalement dans le milieu marin et les chlorométabolites sont produits beaucoup plus par des organismes terrestres ; par contre les composés iodés et fluorés ne sont produits que rarement (van Pée, 2001). Parmi ceux-ci, les halométabolites chlorés ont plus d'avantages d'être sensibles à la modification chimique pour une bioactivité sur mesure et une efficacité accrue des médicaments (Murphy, 2003).

Les organohalogènes naturels (ou halométabolites) sont produits à partir de deux sources: abiogénique et biogénique. L'organohalogène naturel abiogénique se forme au cours de processus géothermiques tels que volcan, sources chaudes ou tremblement de terre. La combustion de la biomasse et la chimie des sols ont également contribué au nombre énorme des halométabolites abiogéniques (Kasanah & Triyanto, 2019).

Tandis que l'halométabolite biogénique se définit comme une molécule halogénée organique synthétisée par un organisme vivant (bactéries, champignons, plantes, invertébrés

et des macroalgues) à partir du métabolisme d'un halogénure ionique (Petty, 1961; Pawar et al., 2019).

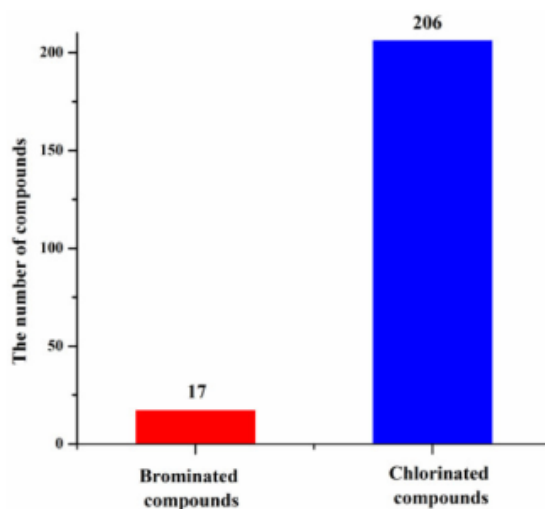
De nombreux composés commercialement importants pour les produits pharmaceutiques contiennent de l'halogène, qui est responsable des propriétés physiques et chimiques ainsi que des activités biologiques (antibactérienne, antifongique, antiparasitaire, antivirale, antitumorale, anti-inflammatoire, antioxydante, et l'activité enzymatique) (Kasanah & Triyanto, 2019).

### I.2 Classification des halométabolites issus des actinobactéries

Les halométabolites bactériens sont des métabolites secondaires produits par des actinobactéries terrestres ou marines (Vandecasteele, 2005).

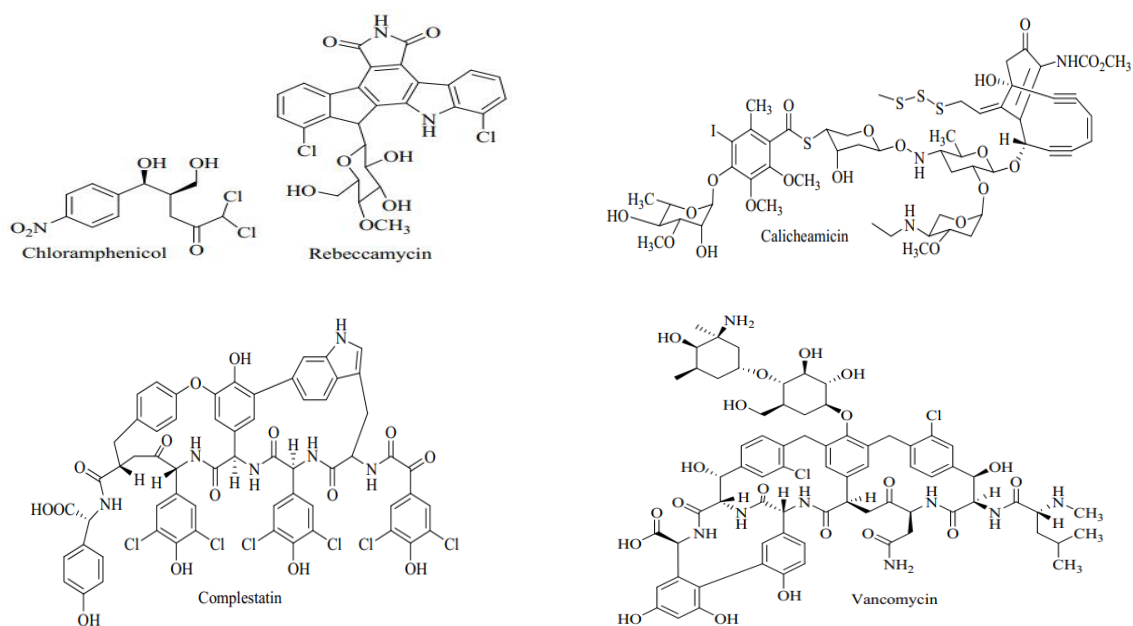
Les actinobactéries terrestres ont été explorées pendant des décennies comme sources de composés pharmacologiquement actifs, et plus de 70 % des antibiotiques utilisés aujourd'hui sont dérivés d'actinobactéries. D'autres composés bioactifs tels que des anticancéreux, des antifongiques, des anthelminthiques, des antidiabétiques, etc, ont également été découverts à partir d'actinobactéries terrestres (Kasanah & Triyanto, 2019).

La figure 2 montre les proportions de nouveaux composés halogénés issus des actinomycètes.



**Figure 2** : Proportions de nouveaux composés halogénés issus des actinomycètes (1992-2020) (Wang et al., 2021).

La figure 03 montre divers halométabolites commerciaux isolés d'actinobactéries terrestres qui ont plusieurs applications biomédicales et biotechnologiques (Kasanah & Triyanto, 2019).



**Figure 3 :**Exemples d'halométabolites commerciaux isolés d'actinobactéries(Kasanah & Triyanto, 2019).

L'environnement marin est différent de l'environnement terrestre, de sorte que les actinobactéries marines ont des caractéristiques particulières et sont adaptées au stress dans l'environnement marin (Kasanah & Triyanto, 2019).

En conséquence, les actinobactéries marines produisent un nouveau type de métabolites secondaires qui diffère des métabolites terrestres, elles peuvent être trouvées dans n'importe quelle partie de l'océan, comme la colonne d'eau, les sédiments, la mer profonde et en association avec les algues, les éponges et les organismes marins (Kasanah & Triyanto, 2019).

En raison de la forte concentration d'ions chlorure et brome dans l'eau de mer, les actinomycètes marins produisent généralement plus de composés halogénés que ceux de leurs homologues terrestres. La majorité des composés halogénés marins ont montré certains types de propriétés biologiques, notamment des activités antibactériennes et anticancéreuses(Wang et al., 2021).

### I.2.1 Alcaloïdes

Un alcaloïde est un composé organique naturel, hétérocyclique avec l'azote comme hétéroatome, de structure moléculaire complexe plus ou moins basique et doué de propriétés physiologiques prononcées même à faible dose(Zenk & Juenger, 2007).

#### Lynamicine

Produit par un actinomycète marin NPS 12745 (*Marinispora sp.*). Isolée des sédiments marins de Mission Bay, San Diego, a produit des composés de bisindole pyrrole nommés

lynamicines A–E (Fig. 4). Cependant, la lynamicine E a montré une activité contre les infections nosocomiales (McArthur et al., 2008).

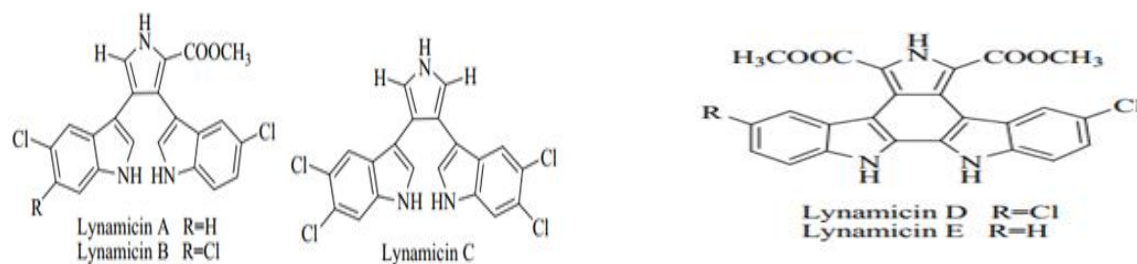


Figure 4: Structure chimique de Lynamicine A-E (McArthur et al., 2008).

### Marinopyrroles

Un actinomycète d'origine marin CNQ-418 appartenant à *Streptomyces* a été isolé à partir de 51 m de sédiments à La Jolla, en Californie, et a produit deux métabolites halogénés uniques avec un pharmacophore rare de 1,30-bipyrrole appelé marinopyrrole A et B (Fig. 5) (Hughes et al., 2008), ils possèdent des activités biologiques différentes : antibiotique, anticancéreux, antagoniste de la leucémie myéloïde (Doi et al., 2012a).

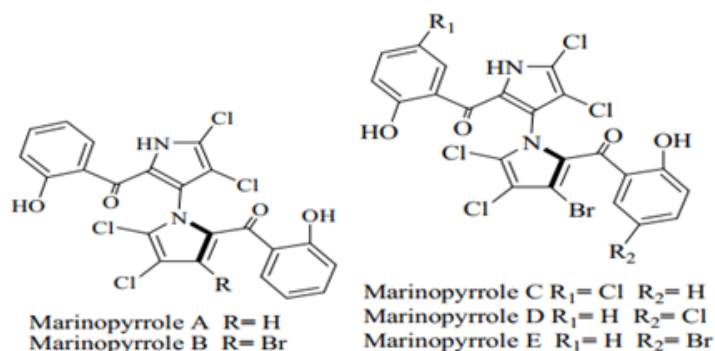


Figure 5 : Structure chimique de Marinopyrroles A-E (Doi et al., 2012a).

### Lodopyridone

La lodopyridone est un alcaloïde unique isolé d'un *Saccharomonospora* marin CNQ-490 prélevé dans les sédiments du canyon sous-marin de La Jolla, en Californie (Fig. 6). Il possède une activité anticancéreuse contre les cellules HCT-116 (Maloney et al., 2009).

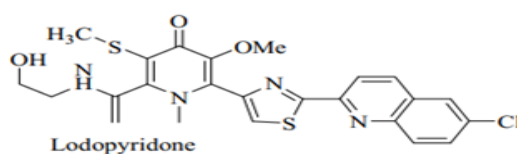


Figure 6 : Structure chimique de Lodopyridone (Maloney et al., 2009).

### Ammosamide

Les alcaloïdes hétéroaromatiques contiennent de la pyrroloquinoline ammosamide A et B ont été isolés de *Streptomyces* CNR-698 de l'île de Bahama à 1618 m (Fig.7) (Pan et al., 2012). L'Ammosamide D a été isolé de *Streptomycesvariabilis* SNA-020 marin de Sweetings Cay, Bahamas(Hughes et al., 2009). Ils possèdent une propriété cytotoxique contre la lignée cellulaire HCT-116 (Pan et al., 2012).

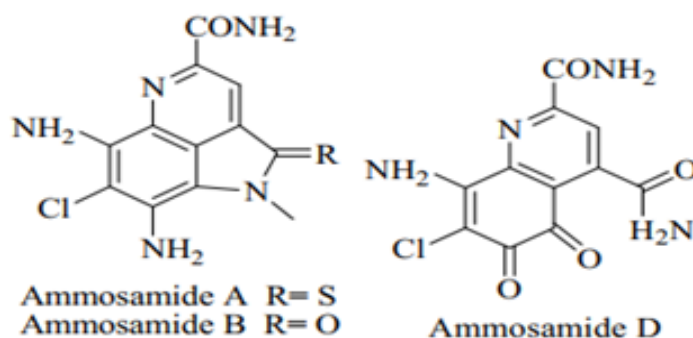


Figure 7 : Structure chimique de l'Ammosamide A-D (Pan et al., 2012).

### Spiroindimicins

Le criblage basé sur la PCR du gène de dimérisation du tryptophane a permis de sélectionner le *Streptomyces* SCS10 03032 des eaux profondes de la mer de Chineméridionale qui produit un alcaloïde bisindole avec un anneau spiro unique, la spiroindimicine A – D (Fig. 8). Ils sont utilisés comme des anticancéreux contre les lignées cellulaires MCF-7, HepG2, B16, H460, and CCRF-CEM (Zhang et al., 2012).

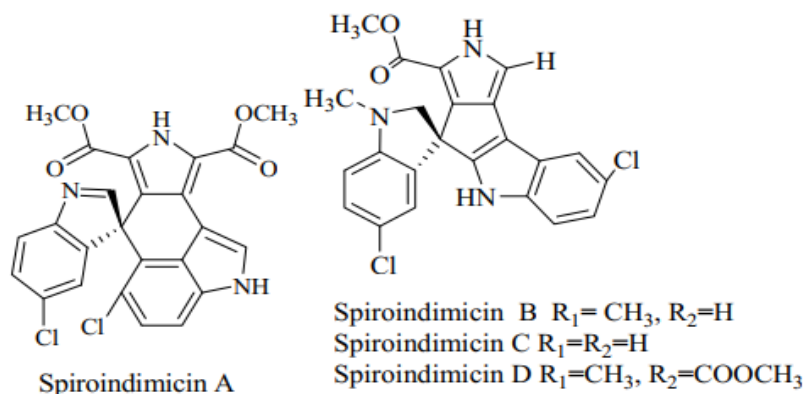


Figure 8: Structure chimique de Spiroindimicins A-D (Zhang et al., 2012).

### Indimicin

L'indimicine A–E (Fig. 9), produit par *Streptomyces* sp. SCS10 03032, isolé de mer profonde du sud de Chine, un alcaloïde bisindole chloré, possédant deux activités

pharmacologiques important : antibactérienne et anticancéreux contre la ligne cellulaire MCF 7 (Zhang et al., 2014).

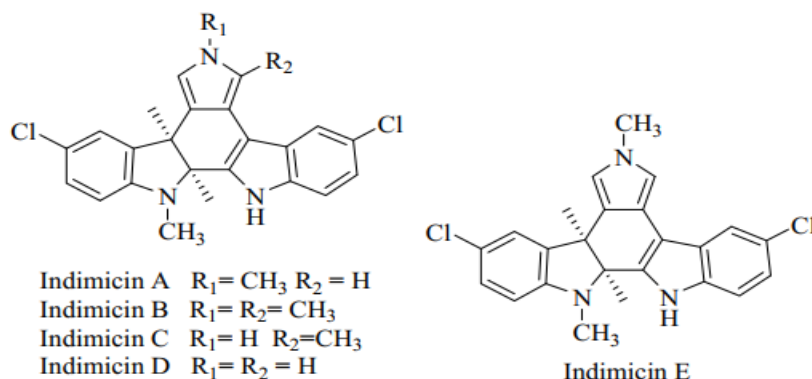


Figure 9 : Structure chimique de l'Indimicin A-E (Zhang et al., 2014).

### Chlorizidine

Une souche marine obligatoire de *Streptomyces CNH-287* a été isolée des sédiments marins de San Clemente, Californie, et a produit de la chlorizidine (Fig. 10), utilisé comme un anticancéreux contre la lignée cellulaire HCT-116 (Alvarez-Mico et al., 2013).

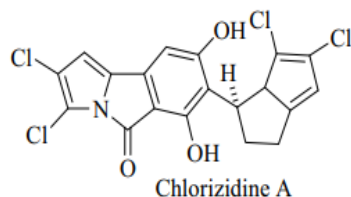


Figure 10 : Structure chimique de Chlorizidine (Alvarez-Mico et al., 2013).

### I.2.2 Terpènes

Les Terpènes est le pool le plus chimiquement diversifié de métabolites secondaires dans la nature. Dans 1956, la novobiocine a été isolée comme premier antibiotique avec une chaîne latérale terpénoïde de *Streptomyces niveus*. Après cela, la liste de ces composés isolés de les actinomycètes du sol ont augmenté. Les terpènes ne sont pas seulement produits par les actinomycetes du sol mais aussi par les habitants marins (Choudhury et al., 2020).

#### Monoterpènes

#### Phénazines terpénoïdes

Le fractionnement guidé par bioessai du bouillon de fermentation de *Streptomyces sp CNS-284* et *CNY-90* a conduit à l'isolement de la phénazine terpénoïde bromée 2-bromo-1-hydroxyphénazine et de deux nouvelles phénazines bromées (marinocyanine A et B) ainsi que de la lavanducyanine (phénazine non bromée) (Fig. 11). Ils possèdent différentes activités

biologiques : Anti- inflammatoire, Antitumoral, Inhibe la production de NO par leur activité contre LPS, et inhibe la production de PGE2 (Kondratyuk et al., 2012).

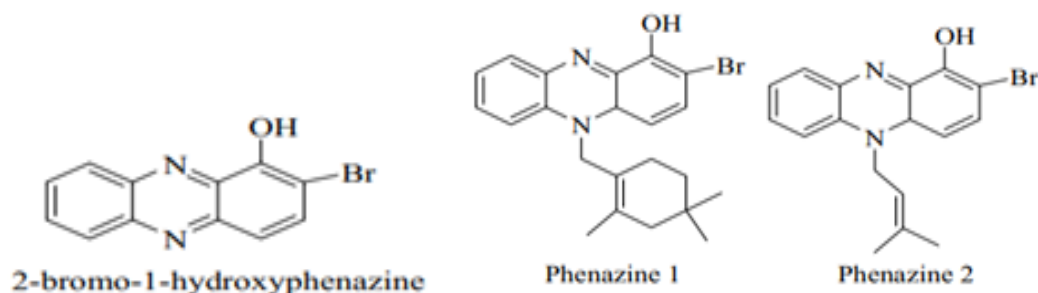


Figure 11 : Structure chimique de Phénazines (Kondratyuk et al., 2012).

### Sesquiterpène

Les sesquiterpènes sont le plus grand groupe et une excellente source de terpénoïdes (Jiang et al., 2020).

### Nitropyrrolines

La souche d'actinomycètes marins *CNQ-509* isolée des sédiments marins de La Jolla, en Californie, a produit un nouvel ensemble de nitropyrrolines. Les composés étaient des isoprénoïdes hybrides composés de sesquiterpénoïde linéaire et  $\alpha$  farnésyl nitropyrrole. Deux composés avaient des fractions de chlore Nitropyrrolines C et E, leur activité biologique non reporté (Kwon et al., 2010).

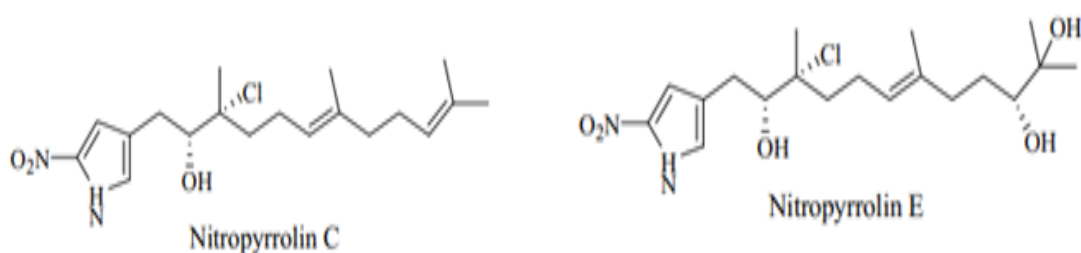


Figure 12 : Structure chimique de Nitropyrrolines Cet E (Kwon et al., 2010).

### Diterpènes

Les diterpènes sont une classe importante de terpénoïdes avec des structures diverses et des bioactivités notables (Jiang et al., 2020).



### Dictyohydroperoxyde

Un diterpène contenant des groupes hydroperoxyde, a été isolé de *D. dichotoma*, collecté dans la baie de Troitsa en Extrême-Orient russe. Ce composé s'est avéré présenter une cytotoxicité modérée contre les cellules tumorales humaines HeLa, HL-60 et MDA-MB-231 (J. Chen et al., 2018).

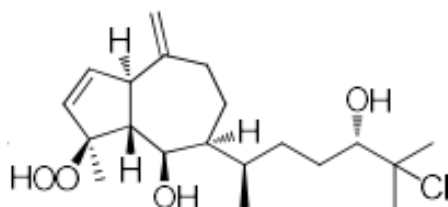


Figure 13 : Structure chimique de Dictyohydroperoxyde (J. Chen et al., 2018).

### Mérotérpènes

Les mérotérpènes sont des composés de biosynthèse mixte, principalement des quinones ou des hydroquinones liées à une partie terpénoïde allant de une à neuf unités isoprène. En milieu marin, ces métabolites secondaires sont isolés principalement à partir : d'algues brunes telles que *Cystoseira*, de micro-organismes marins, de coraux mous, ou d'invertébrés marins, tels que les éponges ou les ascidies. Certaines hydroquinones prénylées inhibent la prolifération d'un panel de cellules cancéreuses (Benabdelkader, 2012).

### Azamerone

L'azamerone a été isolée de la culture saline de deux souches *Streptomyces* MAR-4 et CNQ-766. Il possède une activité cytotoxique à faible puissance (Cho et al., 2006).

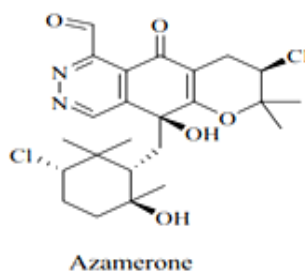


Figure 14: Structure chimique de l'azamerone (Cho et al., 2006).

### Mérochloros

Le fractionnement guidé par bioessai a conduit à la découverte de nouveaux mérochlorins de mérotérpènes à partir de *Streptomyces* marins CNH-189 à partir de sédiments côtiers à Californie (Sakoulas et al., 2012).

La mérochlorine A était active contre les bactéries Gram-positives mais inactif contre les bactéries Gram-négatives et n'a montré aucune résistance croisée avec les bactéries

Gram-positives. Elle était active contre le SARM, le MSSA (*Staphylococcus aureus* sensible à la méthicilline), le VSSA (*Staphylococcus aureus* sensible à la vancomycine) et VRSA (*Staphylococcus aureus* résistant à la vancomycine), et les autres analogues B, C et D à une activité n'est pas encore reporté (Kaysser et al., 2012).

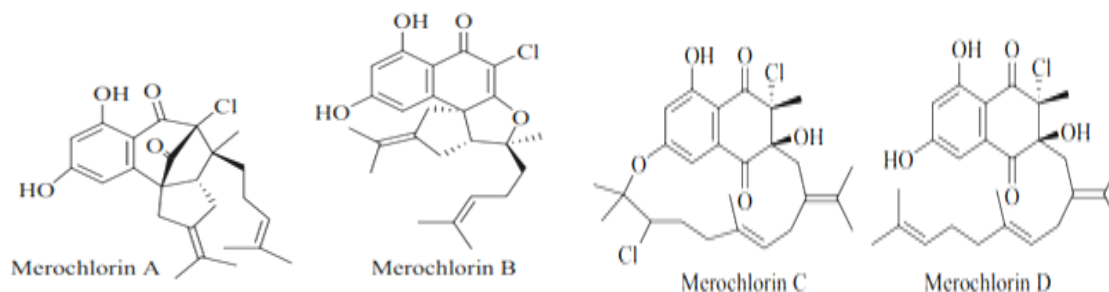


Figure 15: Structure chimique de Mérochlorins A-D (Kaysser et al., 2012).

### Les marinocyanines

Les marinocyanines A à F ont été identifiées à partir de *Streptomyces CNY-90*, possèdent une activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire HCT-116, la marinocyanine A avait une puissance antifongique contre *Candida albicans* résistant à l'amphotéricine (Benabdelkader, 2012).

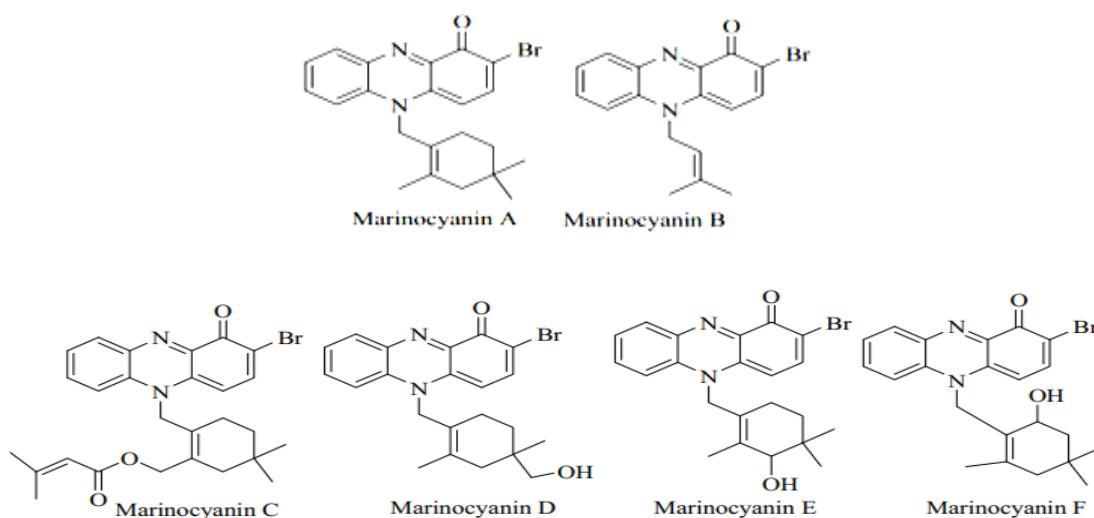


Figure 16 : Structure chimique de marinocyanines A-F (Benabdelkader, 2012).

### Napyradiomycines et ses composés apparentés

Les napyradiomycines sont le groupe de composés hybrides de terpènes et de polycétides constitués d'un système cyclique de naphthoquinone avec une substitution d'halogène (Fig. 17)(Wu et al., 2013).

Trois nouveaux composés apparentés aux napyradiomycines 4-déhydro-4a-déchloronapyradiomycine A1, 3-déchloro-3-bromo napyradiomycine A1 et 3-chloro-6,8-

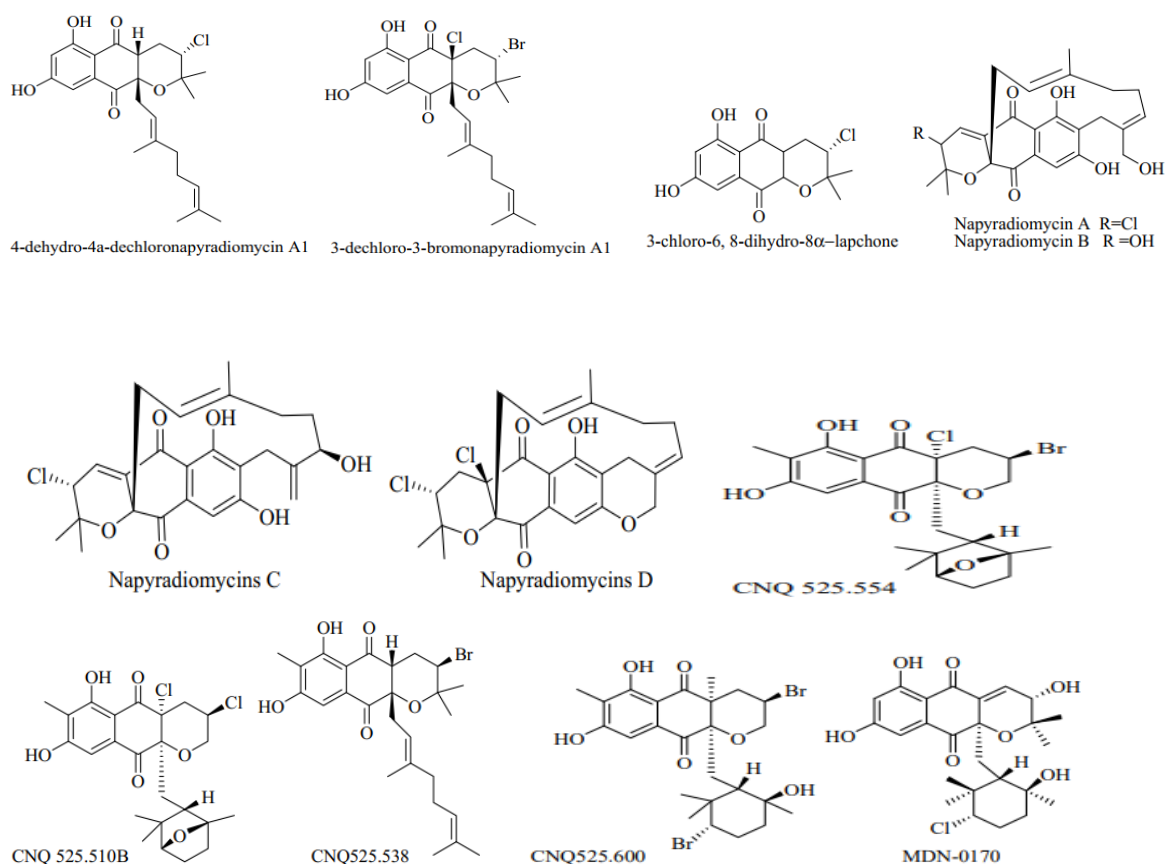
dihydroxy-8- $\alpha$ -lapachone, isolés avec les principaux produits napyradiomycine A1, 18-oxonapyradiomycine A1, napyradiomycine B1, napyradiomycine B3, la naphtomévaline et la napyradiomycine SR (Wu et al., 2013).

L'évaluation de leurs bioactivités a montré qu'ils avaient des activités antibactériennes contre *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Bacillus subtilis* SCSIO BS01 et *Bacillus thuringiensis* SCSIO BT01 mais aucune activité contre Bactéries à Gram négatif, Certains ont montré une activité sur la lignée cellulaire cancéreuse humaine SF-268, MCF-7, NCI-H460, et HepG-2(Wu et al., 2013).

Six nouvelles napyradiomycines A–F ainsi que les napyradiomycines B2–B4 ont été isolées à partir des souches *Streptomyces* CNQ-329 et CNH-070 provenant de sédiments à San Diego, Californie. Les napyradiomycines ont été évaluées contre le SARM et HCT-116. La napyradiomycine A était active contre le SARM tandis que la napyradiomycine B-F étaient inactifs. La napyradiomycine B3 était la plus active Napyradiomycines inhibées HCT-116 (Cheng et al., 2013).

La souche *Streptomyces* CNQ-525 a produit divers types de napyradiomycine qui ont été signalés. Une enquête plus approfondie de la souche a donné quatre nouvelles napyradiomycines appelées *CNQ525.510B*, *CNQ525.538*, *CNQ525.554* et *CNQ525.600*, ainsi que des napyradiomycines connues telles que B1, B3, B4, A80915A, A80915B, A80915C, A80915D, CNQ525.512 et SF2415B3. Les composés possèdent une activité biologique contre le carcinome du côlon HCT-116 (Farnaes et al., 2014).

La souche *Streptomyces* CA-271078 associée à l'ascidie du bord de mer Baia Ana Chaves, Sao Tomé, produisent une nouvelle napyradiomycine MDN-0170 .L'activité biologique de ce composé n'est pas encore reporté (Lacret et al., 2016).



**Figure 27:** Structure chimique de Napyradiomycines A-D (Wu et al., 2013).

### I.2.3 Peptides

Il s'agit d'un groupe de métabolites secondaires non ribosomiques synthétisés à l'aide de peptides synthétases. Ces composés présentent une activité anticancéreuse significative (Choudhury et al., 2020).

#### Pipérazimycines

L'hexadepsipeptide cyclique chloré pipérazimycine A–C a été isolé et purifié à partir d'un extrait à l'acétate d'éthyle de la fermentation de la culture de *Streptomyces sp* isolé de Guam. Ces composés possèdent une activité cytotoxique contre HCT-16. La pipérazimycine A était la plus puissante et 3 fois plus active contre les tumeurs solides par rapport aux autres pipérazimycines (Fig. 18) (Miller et al., 2007).

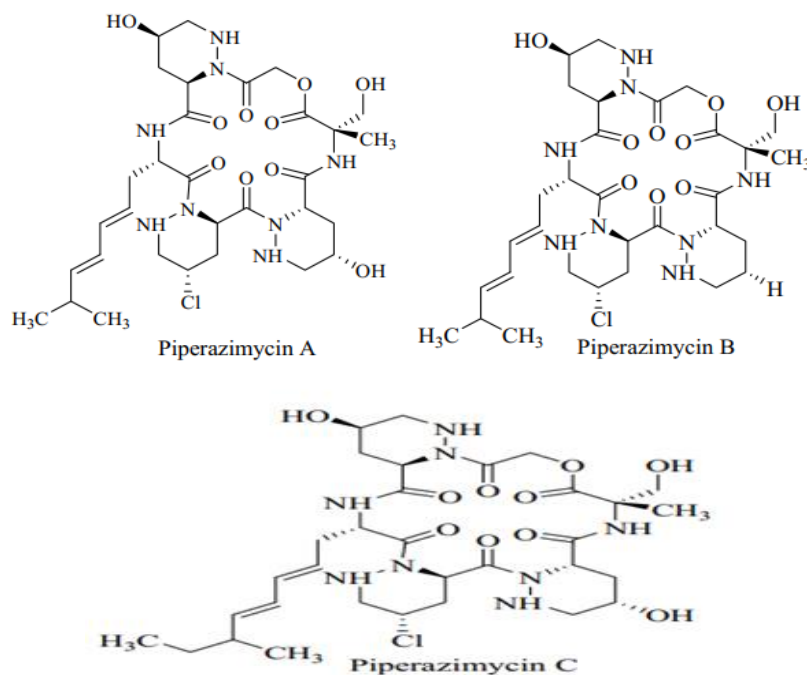


Figure 18 : Structure chimique de Pipérazimycines A-C (Miller et al., 2007).

### JBIR

*Streptomyces Sp080513GE-23* associé à une éponge a donné deux nouveaux composés indol modifiés par un térapeptide nommés JBIR34 et JBIR 35, leur activité biologique n'est pas encore reportée (Motohashi et al., 2010).

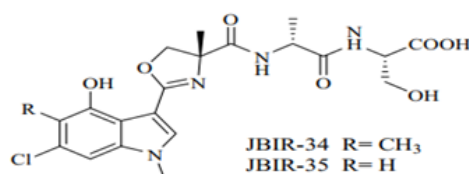
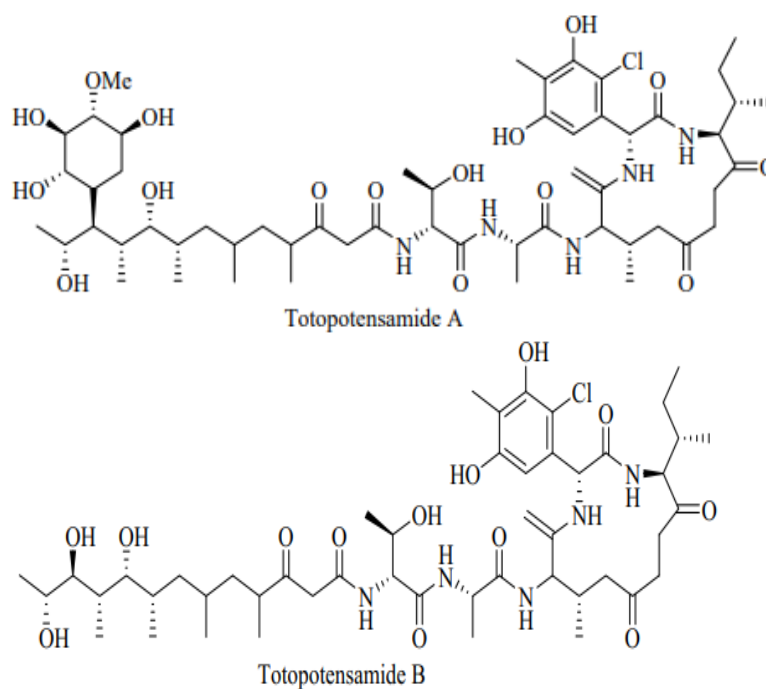


Figure 19 : Structure chimique de JBIR-34 et JBIR-35 (Motohashi et al., 2010).

### Totopotensamides

*Streptomyces sp. 1053 U.I. Ia.Ib* cultivé à partir du gastéropode *Lienardia totopotens* collecté près de l'île Mactan de Cebu, aux Philippines, a produit des hybrides peptide-polykétide glycoside totopotensamide A et B, leur activité biologique n'est pas encore reportée (Lin et al., 2012).



**Figure 20** : Structure chimique de Totopotensamides A et B (Lin et al., 2012).

#### I.2.4 Polykétides

Il s'agit d'un groupe structurellement varié de métabolites secondaires. Ils offrent une large gamme d'applications médicales et industrielles. Les polycétides sont produits par le groupe enzymatique des polycétides synthases (Choudhury et al., 2020).

#### Salinosporamides

Le salinosporamide A a été découvert à partir d'un bouillon de culture de *Salinispora tropica* CNB. Le composé a une structure unique et inhabituelle constituée d'une structure cyclique  $\gamma$ -lactame  $\beta$ -lactone fusionnée (Fig. 21) (Feling et al., 2003).

Ils possèdent des activités biologiques différentes : Inhibent l'activité protéolytique de la sous-unité 20S du protéasome, une activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire HCT-116, une forte activité anticancéreuse contre NCI-H226 (cancer du poumon non à petites cellules), SF-539 (cancer du SNC), SK-MEL-28 (mélanome) et MDA-MB-435 (cancer du sein) (Williams et al., 2005).

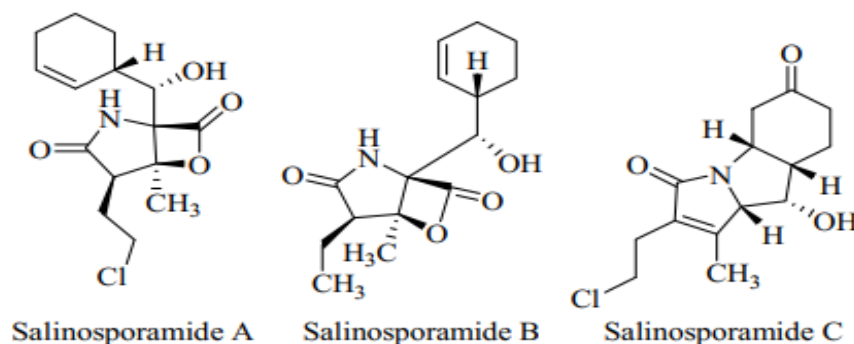


Figure 21: Structure chimique de Salinosporamides A-C (Feling et al., 2003)

### Sporolide

Deux nouveaux antibiotiques antitumoraux, les chinikomycines A et B, ont été isolés de *Streptomyces griseoauranticus M045* marins avec la manumycine A, l'activité biologique n'est pas encore reportée (Buchanan et al., 2005).

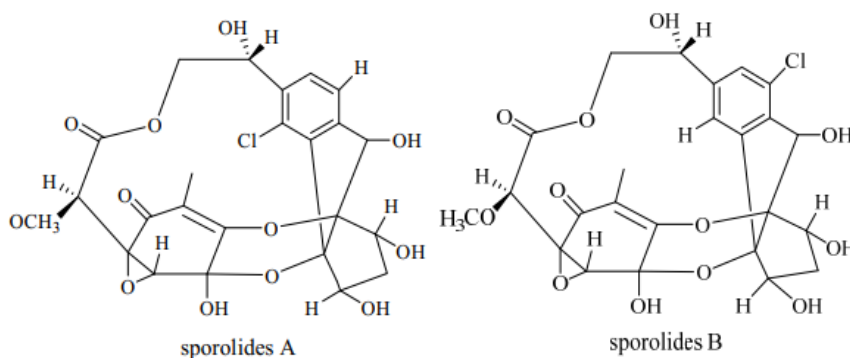


Figure 22 : Structure chimique de sporolide (Buchanan et al., 2005).

### Chinikomicyne

Deux nouveaux antibiotiques antitumoraux chinikomycines A et B ont été isolés à partir de *Streptomyces griseoauranticus M045* avec la manumycine A, La chinikomycine A à montré une activité antitumorale contre les lignées cellulaires MAXF401 NL (mammaire), MEXF462 NL (mélanome) et REX (cancer du rein), La chinikomycine B était active contre MAXF401 (Li et al., 2005).

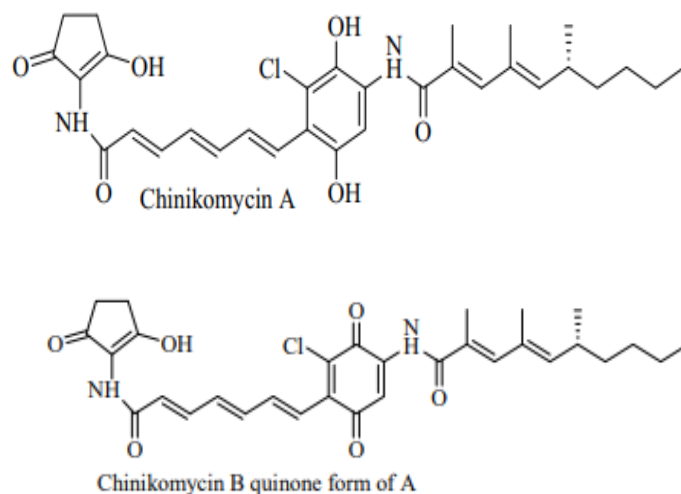


Figure 33 : Structure chimique de Chinikomicyne A et B (Li et al., 2005).

### Cyanosporasides

Deux nouveaux composés cyanosporaside A et B ont été isolés de *Salinispora pacifica* CNS 103 prélevés dans des sédiments d'eau profonde à Palau (Fig. 24). Les cyanosporasides contiennent du sucre 3-céto-pyranohexose et un cycle indène cyclopenta substitué par cyano et chloro, possèdent une activité anticancéreuse contre la lignée cellulaire HCT-116 (Oh et al., 2006).

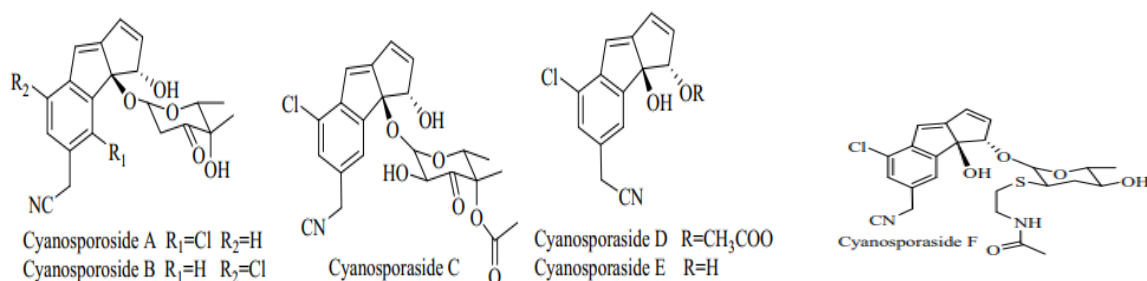


Figure 44 : Structure chimique de Cyanosporasides A-F (Oh et al., 2006).

### Marmycines

Les marmycines, une classe de composés d'angucycline, ont été isolées d'actinomycètes marins appartenant à *Streptomyces CNH-990*, la Marmycine A à Montréal a une activité contre HCT-16, mais l'analogue chloré (marmycine b) était moins puissant. Ce fait est à l'opposé de ce que l'on observe généralement, car l'halogénéation est responsable de la bioactivité et l'améliore (Martin et al., 2007).



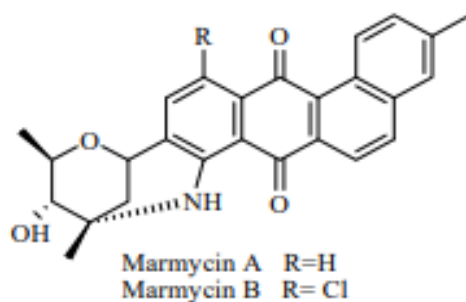


Figure 25: Structure chimique de Marmycines (Martin et al., 2007).

### Fijiolides

Les actinobactéries d'origine marine du genre *Nocardopsis* isolées des sédiments près de l'île de Beqa dans le lagon de Beqa, aux Fidji, produisent des fijiolides A et B (Nam et al., 2010). Ils possèdent une activité antiprolifératives contre les lignées des cellules cancéreuses HCT116, A549, SNU 638, SK-HEP1, K562 et MDA-MB 231 (Moon et al., 2014).

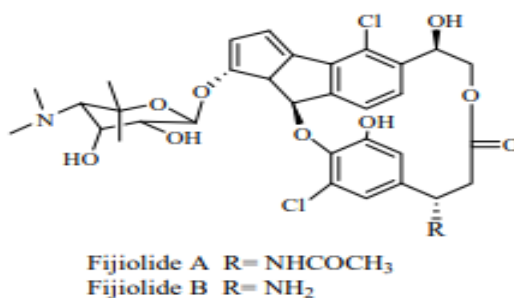


Figure 56 : Structure chimique de Fijiolides A et B (Moon et al., 2014).

### Streptochlorure

Des streptochlorures de composés polykétides chlorés ont été isolés à partir d'un extrait à l'acétate d'éthyle d'un bouillon de fermentation de *Streptomyces sp. OUCMDZ-1703* associé à un corail mou non identifié, ayant une activité antimicrobienne contre *P.aeruginosa*, *E. coli* et *S. aureus*. les streptochlorures A et B (Fig. 27) ont démontré une cytotoxicité contre la lignée cellulaire MCF-7 (Fu et al., 2013).

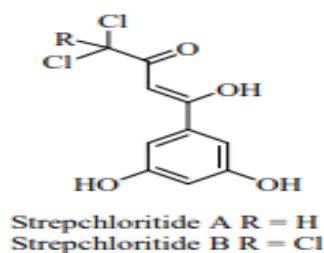


Figure 67: Structure chimique de Streptochlorure A et B (Fu et al., 2013).

## II. Activités biologiques des halométabolites

Les actinobactéries sont connues pour avoir la capacité de produire une grande variété de métabolites secondaires. En effet, chaque souche d'actinobactérie est susceptible d'avoir le potentiel génétique pour la production de 10 à 20 métabolites secondaires (Manivasagan et al., 2014).

Environ 23 000 antibiotiques ont été découverts à partir de micro-organismes. On estime qu'environ 10 000 d'entre eux ont été isolés à partir d'actinobactéries. Actinobactéries, principalement du genre *Streptomyces*, ont la capacité de produire une grande variété de métabolites secondaires en tant que composés bioactifs, y compris des antibiotiques et des anticancéreux. Le groupe a un énorme potentiel de biosynthèse qui reste incontesté parmi les autres groupes microbiens. L'immense diversité, ainsi que sa sous-utilisation, est la raison fondamentale de attirer les chercheurs vers la découverte de nouveaux métabolites (Manivasagan et al., 2014).

Cette partie propose d'explicitier les différents usages possibles des halométabolites. Étant donné la part de molécules utilisées issues de *Streptomyces*, la grande majorité des exemples cités sont des composés synthétisés par ces bactéries (Haas, 2015).

Les halométabolites présentent une large gamme d'activités biologiques notamment des activités antibactérienne, antifongique, antiparasitaires, antivirale, anticancéreuse, cytotoxique, antioxydant et anti-inflammatoire... (Wang et al., 2021)

### II.1 Activité antibactérienne

Une substance antibactérienne est un agent qui inhibe la croissance des bactéries ou tue les bactéries. Les maladies infectieuses restent l'une des principales causes de décès dues à des micro-organismes résistants aux antibiotiques (Manivasagan et al., 2014).

La fréquence de résistance microbienne aux pathogènes continue de croître à un rythme alarmant tout au long du monde. La diminution de l'efficacité et de la résistance des agents pathogènes aux antibiotiques et a nécessité le développement de nouvelles alternatives. En général, les actinobactéries marines sont largement étudiées pour l'activité antibactérienne (Manivasagan et al., 2014).

#### Exemples :

**Les dihydroquinones chlorées** sont de nouveaux antibiotiques produits par un nouveau *Streptomyces sp.* Les composés possèdent formellement de nouveaux squelettes carbonés, mais sont liés à plusieurs métabolites de la classe des napyra diomycines

précédemment signalés. Les structures des nouvelles molécules possèdent une activité antibactérienne et une cytotoxicité contre les cellules cancéreuses (Manivasagan et al., 2014).

**Les marinopyrroles** sont densément halogénés et des métabolites axialement chiraux qui contiennent une structure de rôle bispyrrole peu commune isolée de *Streptomyces sp.* Les marinopyrroles possèdent de puissantes activités antibiotiques contre *S. aureus* (Hughes et al., 2008; Manivasagan et al., 2014).

**Les lynamycines** sont des pyrroles de bisindole chlorés, isolés de *Marinispora sp.* Le spectre antimicrobien de ces composés a été évalué par rapport à un panel de 11 agents pathogènes, qui a démontré que ces substances possèdent une activité à large spectre contre les bactéries Gram-positives et Organismes à Gram négatif. De manière significative, les composés étaient actifs contre les agents pathogènes résistants aux médicaments tels que *S. aureus* et *Enterococcus faecium* résistant à la vancomycine (Manivasagan et al., 2014; McArthur et al., 2008).

## II.2 Activité antifongique et antiparasitaire

De nombreux antibiotiques ont été isolés à partir d'une variété de micro-organismes; cependant, des études sont toujours en cours pour identifier de nouveaux antibiotiques efficaces contre les champignons pathogènes. Les actinobactéries marines sont des outils biologiques utiles pour la production de substances antifongiques contre les champignons (Manivasagan et al., 2014).

### Exemples :

**Les marinisporolides A et B** sont dérivés de polykétides membres des macrolides obtenus à partir du genre *Marinispora*. Les macrolides polyènes, comme la nystatine et l'amphotéricine B, présentent souvent une forte activité antifongique (Manivasagan et al., 2014).

**L'ivermectine** produite par *Streptomyces avermitilis* est active contre certaines espèces d'arthropodes et de nématodes. Ce composé est en revanche non toxique pour les mammifères et ne possède pas de propriété antibiotique (donc pas d'effet sur la flore intestinale) (Haas, 2015).

### II.3 Activité anticancéreuse et cytotoxique

Beaucoup des composés anticancéreux sont dérivés des actinobactéries et ces métabolites.

#### Exemple :

**La chinikomycine A** est un nouvel antibiotique anticancéreux isolé de *Streptomyces sp.* Il a montré une activité anticancéreuse contre différentes lignées de cellules cancéreuses humaines (Manivasagan et al., 2014).

**Le Salinosporamide A** est une nouvelle bêta-lactone bicyclique rare gamma-lactamine isolée d'une actinobactérie marine obligatoire, *S.tropica*. Le salinosporamide est un inhibiteur du protéasome actif par voie orale qui induit l'apoptose dans les cellules myélomateuses multiples avec des mécanismes distincts (Manivasagan et al., 2014).

**Les marinomycines** sont de nouveaux antibiotiques antitumoraux isolés de *Marinispora sp.* Les marinomycines présentent des activités antimicrobiennes importantes contre les pathogènes bactériens résistants aux médicaments et présentent des cytotoxicités impressionnantes et sélectives des cellules cancéreuses contre six des huit lignées cellulaires de mélanome du panel de 60 lignées cellulaires du National Cancer Institute. La découverte de ces nouveaux composés à partir d'un nouveau genre chimiquement riche montre en outre que les actinobactéries marines sont une ressource importante pour la découverte de médicaments (Asolkar et al., 2017).

**Les pipérazimycines** sont des hexadepsipeptides cycliques isolé d'un *Streptomyces sp.* Strain CNQ-593. Les activités cytotoxiques des pipérazimycines ont d'abord été examinées *in vitro* contre la lignée cellulaire du carcinome du côlon humain HCT-116. Tous les composés présentaient une cytotoxicité significative. De plus, la pipérazimycine a révélé près de 3 fois une efficacité plus puissante contre les tumeurs solides plutôt que les lignées cellulaires de leucémie. C'était le plus actif contre le mélanome, système nerveux central et cancers des lignes cellulaires de la prostate (Hassan et al., 2017).

### II.4 Activité antivirale

Il semble qu'il n'y ait eu que quelques composés dérivé d'actinobactéries marines à activité antivirale (Manivasagan et al., 2014).

#### Exemple :

**JBIR-68**, Un composé anti-virus de la grippe avec un squelette unique (5'-O-Geranyl-5,6-dihydrouridine) a été isolé de *Streptomyces sp.R118*, récemment. Il inhibe sensiblement la croissance de virus de la grippe, mais le mécanisme de l'activité antivirale n'est pas clair.

## II.5 Activité anti-inflammatoire

Les métabolites bioactifs secondaires de *Streptomyces sp.* se sont avérés posséder une activité anti-inflammatoire (Choudhury et al., 2020).

Certains composés, produits par des actinomycètes, montrant une activité anti-inflammatoire sont donnés dans le tableau ci-dessous:

**Tableau 2:** Métabolites secondaires à activité anti-inflammatoire isolés d'actinobactéries (Choudhury et al., 2020).

Composé anti-inflammatoire	Actinomycètes sp.
Cyclomarine	<i>S. arenicola</i> CNS-205
Cyclomarine	
Cyclomarin A	<i>Streptomyces sp.</i>
Diazépinomicine	<i>Micromonospora sp.</i>
Komodoquinone A	<i>Streptomyces sp.</i> KS3
Levantilides A et B	<i>Micromonospora sp.</i>

**Chapitre 03 :**  
**Généralités sur le cancer**

## I. Généralités sur le cancer

Le cancer est l'une des maladies les plus dangereuses et les plus mortelles dans le monde causée par une prolifération cellulaire excessive, incontrôlée, autonome, illimitée et le plus souvent monoclonale avec une capacité d'envahissement des tissus voisins, Elles se nourrissent par formation de nouveaux vaisseaux sanguins ; on appelle ce processus l'angiogenèse (Alkhatib, 2010).

Le cancer est une maladie résultant d'altérations de l'ADN cellulaire. Les cellules atteintes par ces altérations (cellules malignes) ne suivent plus le processus normal de mort cellulaire programmée, l'apoptose, et deviennent immortelles. Le développement d'un cancer est le résultat d'une combinaison entre, d'une part, l'activation de la prolifération cellulaire et, d'autre part, l'inhibition de signaux restreignant le potentiel prolifératif des cellules. Différents agents conduisent au développement d'un cancer(Alkhatib, 2010).

Classiquement, on distingue les agents initiateurs et les agents promoteurs. Les agents initiateurs sont des agents génotoxiques qui induisent une lésion définitive de l'ADN. Par contre, les agents promoteurs n'induisent pas de lésions de l'ADN mais favorisent l'expression d'une lésion, préalablement induite par un agent initiateur (Nguyen, 2019).

Il y a plus de cent types de cancer affectant différents organes, tels que les poumons, les organes digestifs et urogénitaux, ou encore la peau. Lorsque des modifications génétiques interfèrent sur l'équilibre entre la division, la mort et la différenciation des cellules, celles-ci commencent alors à se développer de manière incontrôlable. Ces cellules cancéreuses peuvent se structurer afin de former une tumeur (sarcome et carcinome). Certains types de cancer ne forment pas de tumeur. C'est notamment le cas des leucémies, des lymphomes et des myélomes(Nguyen, 2019).

Une tumeur est généralement caractérisée par : 1) le maintien de la croissance cellulaire, 2) la résistance à la mort cellulaire, 3) l'induction de l'angiogenèse, 4) l'invasion et 5) les métastases(Nguyen, 2019).

## I.1 Le cycle cellulaire et leur régulation

Le cycle cellulaire est le processus par lequel une cellule se divise pour donner naissance à deux cellules filles génétiquement identiques. La progression du cycle cellulaire est contrôlée par plusieurs mécanismes dont les dérégulations conduisent à une altération du contrôle de la prolifération cellulaire et au développement d'un cancer. En conséquence, le ciblage du cycle cellulaire présente un intérêt important pour connaître le mécanisme moléculaire des molécules thérapeutiques naturelles antitumorales organohalogénie (halométabolite)(Vermeulen et al., 2003).

### I.1.1 Les phases du cycle cellulaire

Le cycle de division cellulaire est caractérisé par l'alternance de processus dont la réplication de l'ADN en phase S, conduisant à la formation de chromosomes à deux chromatides, et la ségrégation des chromosomes répliqués dans deux cellules séparées au cours de la phase de mitose ou phase M (Pennycook & Barr, 2020).

Après la réplication de l'ADN, les cellules entrent en phase G2, phase de préparation à l'entrée en mitose. Au cours de la phase M, phase de la division cellulaire, la condensation de la chromatine et la réorganisation du cytosquelette de microtubules permettent la séparation des chromatides en deux lots qui se répartissent dans deux cellules filles génétiquement identiques à la cellule mère(Pennycook & Barr, 2020).

A la fin de la mitose, les cellules entrent en phase G1 pour initier un nouveau cycle cellulaire. Les phases G1 et G2, longtemps considérées comme de simple "gap", sont en réalité des périodes importantes d'intégration de nombreux signaux. Les cellules en G1, avant leur entrée en réplication, peuvent également entrer dans un état quiescent appelé G0 où les cellules n'exécutent ni croissance, ni prolifération mais conservent un potentiel prolifératif(Pennycook & Barr, 2020).

### I.1.2 Les modulateurs du contrôle du cycle cellulaire

Les transitions entre les différentes phases du cycle s'effectuent de manière ordonnée et sont strictement régulées par des protéines régulatrices, les kinases dépendantes de l'activité de cyclines ou CDK. Ces protéines régulatrices sont des sous-unités catalytiques de la famille des sérine/thréonine kinases impliquées dans la progression du cycle cellulaire(Malumbres, 2014).



Parmi les 20 CDK identifiées à ce jour, 5 sont impliquées dans la régulation du cycle cellulaire. Leur activité kinase est finement contrôlée par différents mécanismes, incluant l'interaction avec les sous-unités régulatrices que sont les cyclines, la liaison à des régulateurs négatifs, les inhibiteurs de CDK ou CKI de la famille des INK4 (p15, p16, p18 ou p19) ou Cip/Kip (p21 et p27), leur phosphorylation par les kinases Wee1/Myt1 et CAK ou leur déphosphorylation par les phosphatases CDC25, leur conformation et leur localisation subcellulaire (Malumbres & Barbacid, 2005).

Alors que les CDK ont une expression constante au cours du cycle cellulaire, celle des cyclines oscille conduisant à la formation de différents complexes CDK/cycline contrôlant la progression dans les différentes phases. La progression des cellules en phase G1 est contrôlée par les complexes CDK4/6-CyclineD qui vont permettre l'activation d'une cascade de signalisation conduisant à l'expression de la cycline E en fin de phase G1, qui en s'associant à la kinase CDK2 formera le complexe CDK2/CyclineE contrôlant l'entrée en phase S. Le complexe CDK2-CyclineA se forme au cours de la phase S. L'association de la cycline A à la kinase CDK1 permettra au cours de la phase G2, de préparer l'entrée des cellules en mitose. Le complexe majeur en mitose est le complexe CDK1-CyclineB (Merrick et al., 2008).

L'activité des CDK est régulée par des voies de signalisation pouvant conduire à l'arrêt du cycle cellulaire en des points particuliers ou points de contrôle.

Les points de contrôle du cycle cellulaire sont garants du maintien de l'intégrité du génome des cellules eucaryotes. Leur activation en réponse à différents types de signaux intra- ou extra-cellulaires conduit à l'arrêt du cycle cellulaire permettant, par exemple, la réparation de lésions de l'ADN ou la mise en place correcte de la plaque équatoriale en mitose. Les modalités moléculaires d'activation de ces points de contrôle ont largement été étudiées et les acteurs (senseurs, transducteurs, effecteurs) de ces différentes voies font depuis plusieurs années l'objet de nombreux travaux. Par exemple en réponse à des dommages à l'ADN générés par des agents physiques ou chimiques, un réseau complexe de voies de signalisation est activé aboutissant à l'inactivation des complexes CDK-cycline et à l'arrêt du cycle cellulaire aux points de contrôle G1/S, intra-S et/ou à l'arrêt G2/M (Kastan & Bartek, 2004).

### **I.1.3 La mort cellulaire**

Dans le but de maintenir l'homéostasie d'un organisme pluricellulaire, toute cellule qui échappe à un fonctionnement normal à cause de l'endommagement de son ADN, et qui

représente donc un danger pour l'organisme, est éliminée par différents mécanismes d'autodestruction, tels que l'autophagie, la nécrose, ou l'apoptose (Abou Samra, 2017).

### **I.1.3.1 L'apoptose**

En 1972, le terme '**apoptose**' (issu du grec 'apo', au loin, et 'ptosis', chute ; en anglais apoptosis) a été utilisé pour la première fois par Kerr, Wyllie et Curie pour nommer un suicide programmé des cellules, en comparaison à la chute de feuilles qui est programmée chaque automne (Nguyen, 2019).

La mort cellulaire programmée est un processus normal dans le maintien et la stabilité de l'organisme. Ce dernier est créé à partir d'un œuf qui grâce à de nombreuses mitoses et différenciations aboutit à la naissance d'un organisme, mais cela doit être accompagné par l'élimination des cellules superflues ou potentiellement dangereuses. C'est un processus essentiel du développement (Scaffidi et al., 1999).

Intervenant à différents niveaux comme : pour la maturation des cellules lymphoïdes, pour le développement du système nerveux pour l'attachement des cellules épithéliales (Frisch & Francis, 1994)

Une dérégulation de la mort cellulaire programmée peut être à l'origine de nombreuses pathologies, et le cancer fait partie de ces pathologies, mais d'autres sont associées à une stimulation de ce phénomène (SIDA, maladies neurodégénératives, maladies auto-immunes...) (Thompson, 1995).

#### **I.1.3.1.1 Les acteurs moléculaires de l'apoptose**

##### **a) Les caspases**

Les caspases (contraction de cysteine-dependent aspartate-specific proteases) sont une famille d'endoprotéases à cystéine (famille C14A du clan CD), propre au règne animal, qui clivent les peptides et les protéines spécifiquement après un résidu aspartate. Cette spécificité de reconnaissance est rare parmi les protéases, et unique parmi les protéases à cystéine. Les caspases sont des effecteurs et régulateurs centraux de l'apoptose et de l'inflammation. Elles sont aussi impliquées dans la régulation de voies de mort cellulaire non apoptotiques et contribuent à de très nombreux mécanismes physiologiques (Jacotot, 2020).

L'activation des caspases est un événement précoce se produisant au cours de l'apoptose et l'inhibition de ces caspases par des protéines virales ou par des peptides spécifiques empêche l'apparition des caractéristiques morphologiques de l'apoptose, alors que

l'administration de caspases recombinantes dans des cellules induit leur mort par apoptose (Pop & Salvesen, 2009).

Dans le tableau 3, on retrouve le rôle des différentes caspases dans l'apoptose.

**Tableau 3 :** Le rôle des caspases dans la régulation de l'apoptose et leurs fonctions vitales (Galluzzi et al., 2008).

Caspases	Rôle dans l'apoptose	Autres rôle
<b>Caspase-2</b>	Caspase initiatrice/exécutrice Initiatrice de l'apoptose Dégradation de l'ADN et pendant la catastrophe mitotique	
<b>Caspase-3</b>	Caspase exécutrice	Prolifération des cellules B Différenciation des érythroblastes, des monocytes
<b>Caspase-6</b>	Caspase exécutrice	Inconnus
<b>Caspase-7</b>	Caspase exécutrice	Inconnus
<b>Caspase -8</b>	Caspase initiatrice de la voie extrinsèque de l'apoptose due au récepteur de mort	Contrôle de cycle cellulaire Différenciation macrophagique Signalisation de survie médiée par NF-kB Différenciation de trophoblaste du placenta Prolifération des cellules T
<b>Caspase-9</b>	Caspase initiatrice de la voie apoptotique intrinsèque mitochondriale	Dans la plupart des processus de différenciation dans lesquelles les caspases-3 sont impliqué.
<b>Caspase-10</b>		Impliqué dans les voies de survie médiées par NF-Kb

#### b) Les membres de la famille de BCL-2

La protéine BcL-2 a d'abord été identifiée comme proto-oncogène dans les lymphomes B folliculaires, où une translocation chromosomique conduit à une expression constitutive de ce gène. Puis, il a été montré que cet oncogène était responsable d'une inhibition de l'apoptose plutôt que d'une activation de la prolifération cellulaire (Galluzzi et al., 2008).

Elles sont divisées en deux groupes :

➤ **Les protéines anti-apoptotiques**

Ces protéines ont pour fonction d'inhiber le déclenchement de l'apoptose, et donc favorisent la survie de la cellule. Aujourd'hui, 7 membres de ce groupe sont bien décrits : Bcl-2 ( $\beta$ -cell lymphoma-2), Bcl-xL (Bcl-extra Long), Mcl-1 (Myeloid cell leukaemia-1), Boo (Bcl-2 homolog of ovary), Bcl-w, Bcl-b, et Bfl-1/A12, 5, 16, 19 (Abou Samra, 2017).

➤ **les protéines pro-apoptotiques**

Comme leur nom l'indique, ces protéines favorisent la mort cellulaire par apoptose. Les protéines de la famille Bcl-2 comprennent 1 à 4 domaines d'homologie appelés « Bcl-2 Homology domains » ou BH1, BH2, BH3 et BH4. Ces actrices de l'apoptose doivent leurs fonctions à ces domaines d'homologie qui leurs confèrent leur structure tridimensionnelle, et par conséquence, la capacité à créer entre elles des interactions protéine-protéine (Abou Samra, 2017).

De plus, grâce à un domaine TransMembranaire (TM), les protéines telles que Bax, Bak et Bok sont ancrées dans la membrane extérieure de la mitochondrie, du réticulum endoplasmique, ou dans la membrane nucléaire. En fonction de la présence, ou non, de certains domaines d'homologie, les protéines pro-apoptotiques sont divisées en deux sous-groupes :

- **Les protéines pro-apoptotiques multidomaines** : Bax (Bcl-2 associated-x), Bak (BH3

Homologous agonist killer), et Bok (Bcl-2 related ovarian killer). Celles-ci sont localisées dans la membrane mitochondriale. Elles partagent au moins trois domaines d'homologie : BH1, BH2 et BH3 (Abou Samra, 2017).

- **Les protéines pro-apoptotiques « BH3-seulement »** : appelées ainsi car elles ne présentent qu'un seul domaine d'homologie (BH3). Ce sont les protéines Bim (Bcl-2 interacting mediator), Bid (BH3 interacting domain death agonist), Bad, Bik (Bcl-2 interacting killer), Bmf (Bcl-2 modifying factor), Hrk (Hara-kiri), Puma (p53 upregulated modulator of apoptosis) et Noxa (du Latin "dommage"). Elles sont localisées dans le cytoplasme (Abou Samra, 2017).

La localisation subcellulaire des membres de la famille BCL-2 peut varier suivant le niveau d'expression et la localisation tissulaire. La localisation de quelques membres pro- et anti-apoptotiques de la famille BCL-2 est décrite dans le tableau ci-dessous (H. Kim et al., 2006).

**Tableau 4 :** Localisation subcellulaire de différents membres de la famille BCL-2 (H. Kim et al., 2006).

Membres de la famille BCL-2	Localisation dans les cellules saines	Localisation dans les cellules apoptotiques
<i>membres pro-apoptotiques</i>		
BCL-2	Mitochondrie et RE	Mitochondrie et RE
BCL <sub>XL</sub>	Cytosol, mitochondrie et RE	Mitochondrie et RE
MCL-1	Cytosol, mitochondrie et RE	Mitochondrie
<i>membres anti-apoptotiques</i>		
BAX	Cytosol et Mitochondrie*	Mitochondrie et RE
BAK	Mitochondrie et RE	Mitochondrie et RE
BID	Cytosol	Cytosol et Mitochondrie
BIM	Cytosol et cytosquelette : DLC1	Cytosol et Mitochondrie
BMF	Cytosol et cytosquelette : DLC2	Cytosol et Mitochondrie

### c) p53

p53, muté dans plus de 50% des cancers humains, peut être considéré comme le plus important gène suppresseur de tumeurs. Le p53 est activé d'une manière transcriptionnelle et post-traductionnelle pour induire le contrôle du cycle cellulaire, la réparation de l'ADN, la sénescence cellulaire et l'apoptose. La relation la plus intuitive entre la transactivation médiée par p53 et l'apoptose vient de sa capacité à contrôler la transcription des membres pro-apoptotiques de la famille BCL-2 (M. P. Kim et al., 2015; Stracquadanio et al., 2016).

En réponse à différents stress cellulaires, p53 se fixe sur des séquences spécifiques de gènes pro-apoptotiques cibles et active leur transcription. Ces cibles régulatrices de l'apoptose peuvent être subdivisées en deux groupes régulant deux voies majeures : la voie mitochondriale (impliquant BAX, NOXA, PUMA, p53AIP1, APAF-1, etc) et la voie de récepteurs de mort (impliquant DR5 et Fas/CD95). P53 peut aussi réguler la sensibilité des cellules à l'apoptose en permettant la redistribution des récepteurs de mort vers la surface cellulaire ce qui est représentées dans la figures ci-dessus (Simpson et al., 2008) :

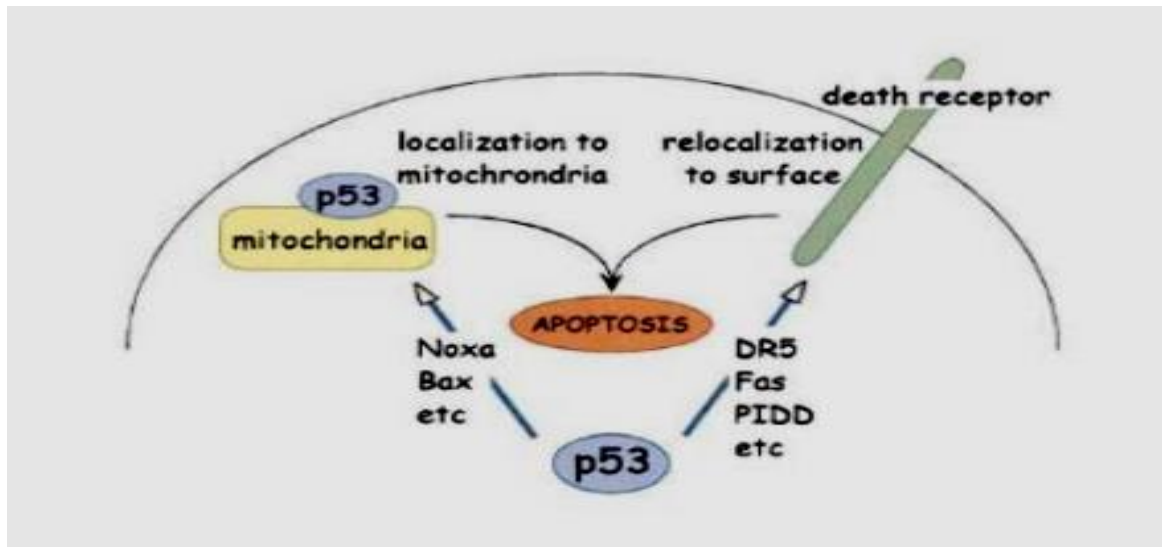


Figure 28 : Les voies apoptotiques régulées par p53 (Simpson et al., 2008) .

### I.1.3.1.2 Les différentes voies de l'apoptose

Il existe deux principales voies caspases dépendantes de signalisation de l'apoptose: la voie des récepteurs de mort appelée voie extrinsèque et la voie mitochondriale (ou voie intrinsèque)

#### a) Voie extrinsèque

La voie extrinsèque est déclenchée par un signal extracellulaire dû à la fixation d'un ligand extracellulaire à son récepteur transmembranaire. Ces ligands sont, par exemple, FAS-L (FAS ligand), TNF- $\alpha$  (Tumor Necrosis Factor –  $\alpha$ ) et TRAIL (TNF – related apoptosis inducing ligand). Ce complexe induit l'activation de la caspase 8 dite « initiatrice » qui active des caspases dites « effectrices » conduisant à la destruction de la cellule, comme illustré dans la figure ci-dessus (Abou Samra, 2017).

#### b) Voie intrinsèque

Cette voie est contrôlée par la famille des protéines Bcl-2 ( $\beta$ -cell lymphoma-2). Contrairement à la voie extrinsèque, la voie mitochondriale de l'apoptose est initiée par un signal intrinsèque comme une activation d'oncogènes, des dommages de l'ADN, la privation des facteurs de croissance ou la perturbation de voies de signalisation. Cette famille de protéines est donc activée en réponse à un stress cellulaire ; elle induit la perméabilisation de la membrane mitochondriale extérieure ou MOMP (Mitochondrial Outer Membrane Permeability), la libération hors de celle-ci, du cytochrome c dans le cytosol, permettant

l'activation des caspases, et par conséquent la mort cellulaire comme illustré dans la figure ci-dessus(Abou Samra, 2017).

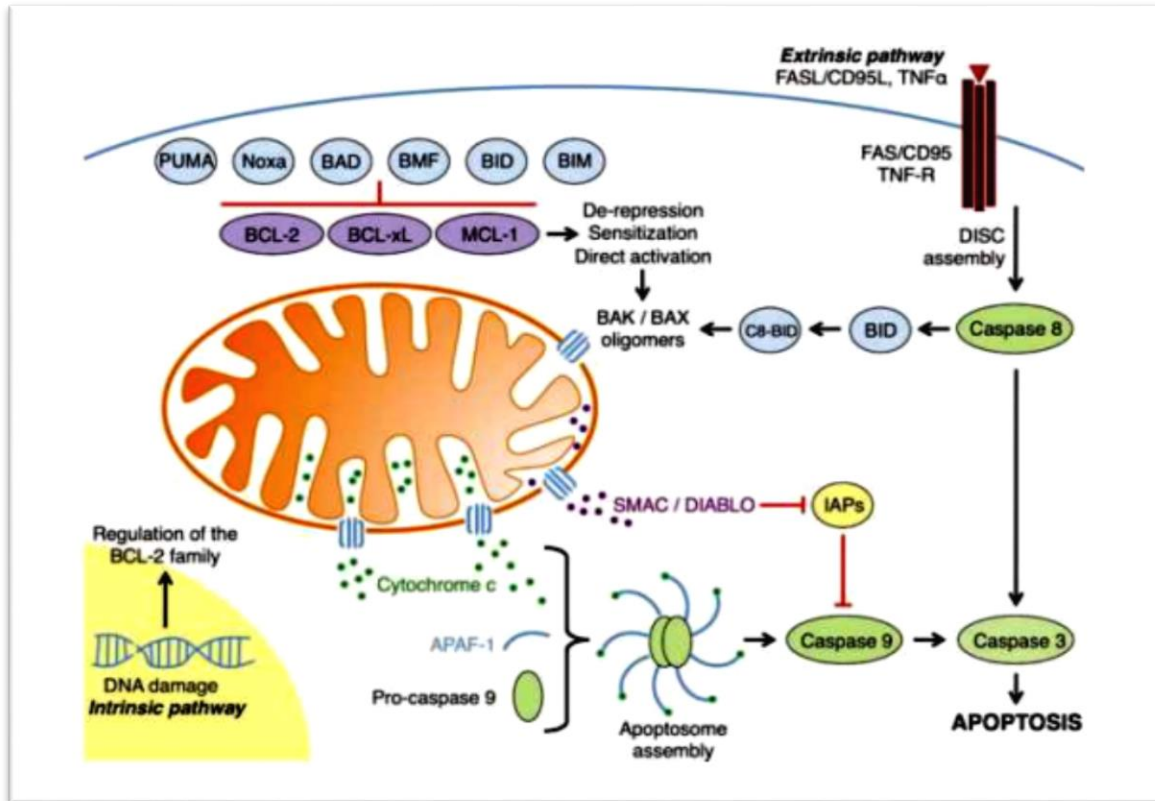


Figure 29 : Les deux voies de l'apoptose (extrinsèque et intrinsèque) (Abou Samra, 2017).

### I.1.3.1.3 La régulation de l'apoptose

Pour chacune des deux voies décrites, la voie des récepteurs extracellulaire et la voie mitochondriale, conduisant à la mort de la cellule, les mécanismes d'intégration des signaux s'établissent au niveau d'un complexe multiprotéique (respectivement le DISC et l'apoptosome). C'est en agissant au niveau de la formation et/ou de l'activité de ces derniers que la plupart des modulateurs de la mort cellulaire exercent leur action(Henkart, 1996).

#### a) Régulation des caspases

Plusieurs observations suggèrent que la régulation de l'expression des gènes de procaspases puisse avoir une importance dans certaines conditions. Ainsi, bien que les ARNm de procaspases soient clairement détectables dans la plupart des types cellulaires les niveaux de zymogènes sont très différents d'un type cellulaire à l'autre(Henkart, 1996; T. Patel et al., 1996).

Les FLIP sont les plus connus dans la régulation de la formation du DISC, ces régulateurs possèdent deux domaines effecteurs de mort cellulaire ce qui permet au FLIP de se lier avec les prodomaines des caspases 8 ou 10 pour empêcher leur recrutement aux récepteurs de mort (notamment Fas et TnfRI)(Bump et al., 1995).

Les FLIP a été décrit comme des pro ou des anti-apoptotique et Ca dépendre de la nature du transcrite et du type cellulaire considéré ainsi que du niveau d'expression de chacune des isoformes le rôle de ces régulateurs dans la modulation de l'apoptose semble très complexe(Han et al., 1997).

#### **b) Les protéines de la famille de BCL-2**

Ce sont des protéines peut être des proapoptotiques comme (Bax,Bak,Bad,Bid,Bim,etc), ou des anti-apoptotiques comme(Bcl-2 et Bcl-xL), elles interagissent entre elles pour former des dimères : hétérodimères ou des homodimères (Adams & Cory, 1998).

Elles possèdent une partie carboxyterminale assurant leur ancrage au niveau de la membrane externe de la mitochondrie, mais également des membranes externes du réticulum endoplasmique et de ceux du noyau. Les molécules anti-apoptotiques se trouvent dans la mitochondrie, alors que les protéines pro-apoptotiques posséderaient une localisation différente au niveau du cytosol ou microtubule. À l'insu d'un signal apoptotique, ces protéines s'installent dans la membrane mitochondriale et provoquent sa perméabilisation(R. Kim et al., 2006).

#### **c) Les inhibiteurs IAP (inhibitor of apoptosis proteines)**

L'effet inhibiteur des IAP est dû à leur capacité à inhiber l'activation de certaines caspases. Au cours l'apoptose, Smac/DIABLO est libérée et se lie aux IAP empêchant leur action protectrice et permettant ainsi aux caspases contenues dans l'apoptosome de s'activer(Deveraux et al., 1997; Deveraux & Reed, 1999).

#### **d) Voie indépendante des caspases :**

L'apoptose peut être effectuée de manière indépendante des caspases, dans certains cas elle est activée par la surexpression de Bax(membre pro-apoptotique de la famille Bcl-2) ce qui conduit à l'activation des caspases et à la mort cellulaire(Xiang et al., 1996).

Cependant, zVAD-fmk c'est l'inhibiteur le plus connu des caspases, il est capable d'inhiber l'activation des caspases ; mais il ne contient pas une capacité de l'inhibition de la mort cellulaire induite par le Bax(Xiang et al., 1996).

Ce type de mort cellulaire est insolite ; une absence de dégradation de l'ADN, une chute du potentiel mitochondrial, mais aussi qu'une perte de l'intégrité(Mills et al., 1998).



Les cellules meurent sans présenter les modifications nucléaires spécifiques de l'apoptose et donc dans un événement proche de la nécrose ; mais la formation des corps apoptiques est similaires à celle de l'apoptose(Hirsch et al., 1997).

### I.1.3.2 La nécrose

Depuis le XIXème siècle, le terme 'nécrose' (du grec 'nekrosis', mortification ; en anglais necrosis) a été utilisé pour tous les types de mort cellulaire.

Après la découverte de l'apoptose, une PCD (mort cellulaire programmée), en 1972, la nécrose a été identifiée comme une mort cellulaire accidentelle/ non-programmée, déclenchée dans les cas aigus tels qu'un traumatisme ou une blessure afin d'éliminer des cellules endommagées. Les principaux processus qui peuvent engendrer la nécrose sont : l'altération mitochondriale, les dommages à l'ADN, le stress oxydatif, l'augmentation de la concentration de calcium intracellulaire et l'activation de protéases non-caspases(Nguyen, 2019).

La cellule augmente de volume devient enflé, puis la membrane cellulaire éclate et déverse son contenu dans le tissu environnant et provoque l'inflammation. Les mitochondries et le noyau restent intacts tout au long de ce processus. L'ADN nucléaire va être dégradé de manière aléatoire. Par des endonucléases activées notamment par des sérines protéases. Les fragments ainsi obtenus sont dépourvus d'extrémité 3' sortante. la nécrostatine-1 un modulateur chimique de la nécrose Cet inhibiteur de la nécrose agit via l'inhibition de la protéine kinase RIPK1 (RIPK : Receptor-Interacting Protein Kinase)(Nguyen, 2019).

#### I.1.3.2.1 Les différentes voies de la nécrose

Comme l'apoptose, le processus nécroptotique est activé par deux voies principales: extrinsèque ou intrinsèque(Nguyen, 2019).

- a) **La voie extrinsèque** : est initiée par un signal extracellulaire dû à la fixation d'un ligand extracellulaire (ex : FAS-L, TNF- $\alpha$ , TRAIL et LPS) à son récepteur transmembranaire(Nguyen, 2019).
- b) **La voie intrinsèque** : est déclenchée, par un stress ou un dommage intracellulaire (stress métabolique, endommagement de l'ADN, production de ROS), en activant la PARP-1(Nguyen, 2019).

Dans les deux voies, L'appariement de deux kinases RIPK1 (ou RIP1) et RIPK3 (ou RIP3) forme le nécrosome et induit la nécroptose (ou nécrose régulée). Ce complexe peut être inhibé par la caspase-8 ou des nécrostatines. Dans la voie intrinsèque, la PARP-1 est activée.

La nécroptose peut perturber les métabolismes cellulaires, augmenter la concentration du calcium intracellulaire et des ROS ainsi que promouvoir la dégradation de l'ADN via l'AIF (Nguyen, 2019).

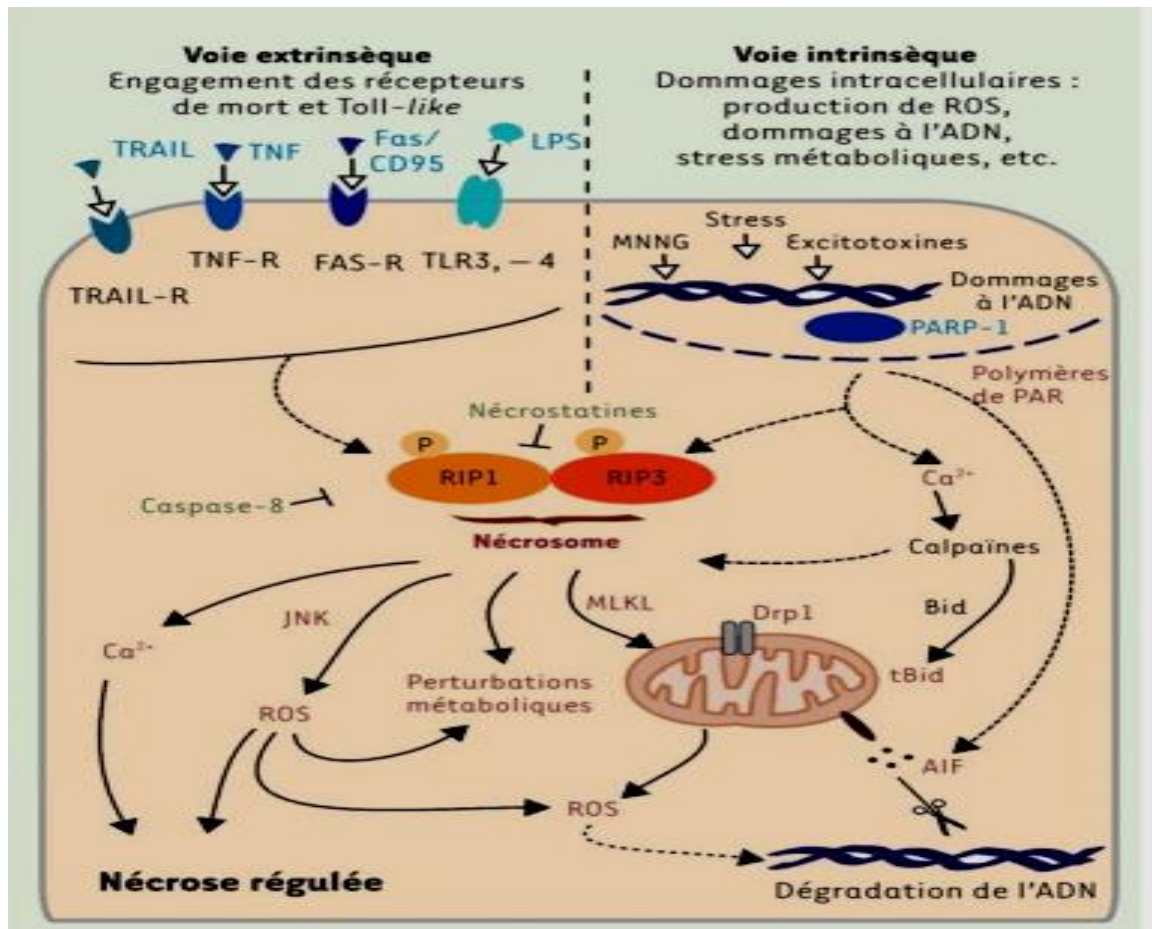


Figure 30 : Déroulement de la nécroptose, une nécrose régulée (Nguyen, 2019).

### I.1.4 La cancérogenèse

La cancérogenèse est un processus complexe contrôlé par diverses voies de transduction du signal liées à des processus tels que l'inflammation, la différenciation cellulaire et la survie et les métastases. Elle est traditionnellement considérée comme un processus multiétapes ayant pour origine l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur. Néanmoins, les mécanismes qui sous-tendent la tumorigenèse ne se résument pas aux seules altérations moléculaires et nécessitent d'être appréhendés dans leur globalité en intégrant notamment l'influence de l'environnement tumoral (Lemaire et al., 2020).

La carcinogenèse décrit l'ensemble des mécanismes et des facteurs impliqués dans la transformation d'une cellule normale et saine à une cellule cancéreuse. Il existe Plusieurs

types d'initiateurs et de nombreuses étapes sont en cause dans la cancérisation d'une cellule saine (Nguyen, 2019).

#### I.1.4.1 Les étapes de la cancérogenèse

##### a) L'initiation

L'initiation est due à l'altération du génome rendant les cellules capables de se diviser en l'absence d'une incitation venue du tissu (Cheeseman et al., 2016).

##### b) La promotion

Cette étape est caractérisée par l'expression d'un gène altéré et la prolifération des cellules initiées (Cheeseman et al., 2016)..

##### c) La progression

Au cours de la progression, les cellules devenues autonomes acquièrent la capacité d'envahir les tissus voisins et de migrer. Une perte de fonction caractérise les cellules cancéreuses qui deviennent alors incapables d'effectuer leurs fonctions normales au sein d'un tissu. La progression tumorale installe une instabilité génétique qui augmente radicalement le taux des mutations. L'instabilité génétique conduit les cellules cancéreuses à l'acquisition de nouvelles propriétés d'indépendance et de nouvelles caractéristiques fonctionnelles (Cheeseman et al., 2016).

La figure ci-dessous résume les différentes étapes du cancer.

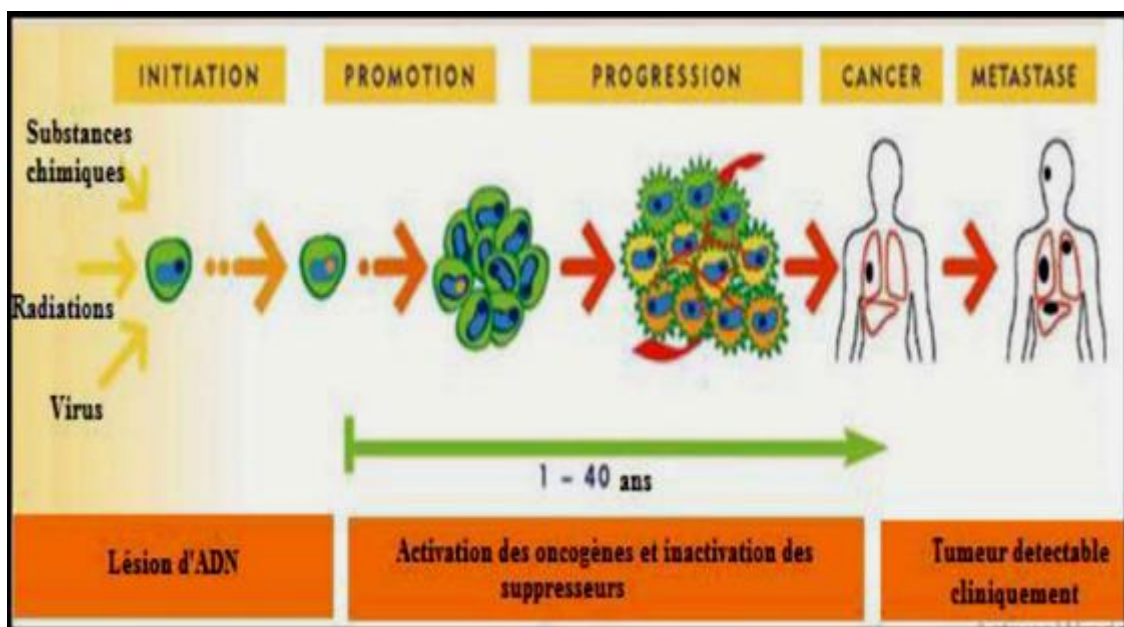


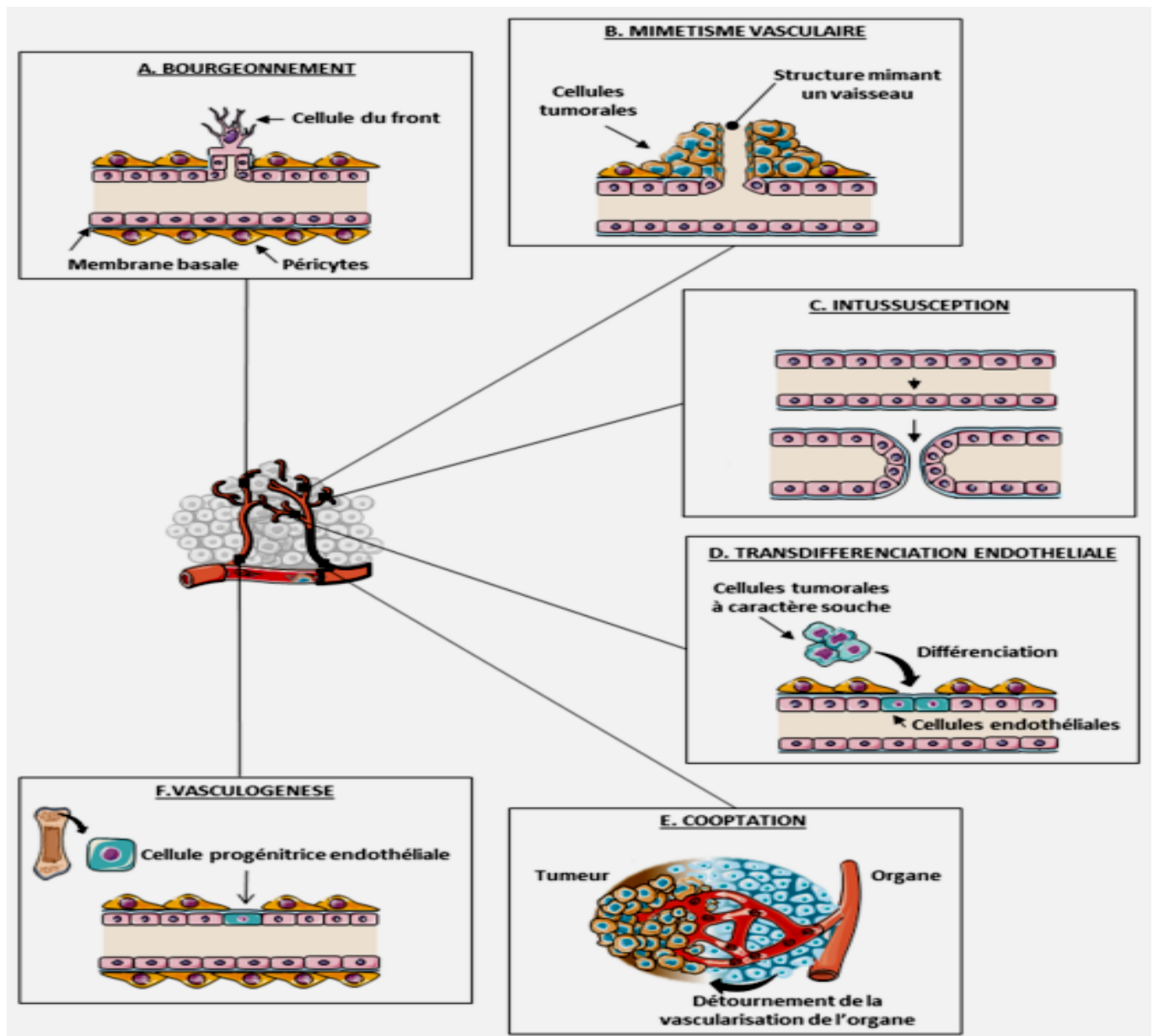
Figure 31 : Différentes étapes du cancer (Béliveau & Gingras, 2007).

### I.1.4.2 L'angiogenèse

Outre leur propension à proliférer, migrer et disséminer dans l'organisme, les cellules tumorales acquièrent également la capacité de développer un réseau vasculaire dédié leur permettant non seulement de satisfaire leur besoin en oxygène et en nutriments pour leur croissance, mais également de former un micro-environnement spécifique dans lequel les cellules endothéliales de la paroi vasculaire et cellules tumorales peuvent interagir(Lemaire et al., 2020).

Ainsi, la formation d'une tumeur est dépendante du processus d'angiogenèse qui correspond au développement d'un nouveau réseau vasculaire dédié à la croissance tumorale à partir d'un ensemble de vaisseaux sanguins préexistants. De plus, la croissance tumorale est marquée par un switch angiogénique, défini par un déséquilibre entre facteurs pro-et anti-angiogéniques en faveur des signaux favorisant l'angiogenèse, permettant la prolifération et la migration des cellules vasculaires ainsi que leur organisation en vaisseaux tumoraux. Sur le plan moléculaire, les cellules cancéreuses participent à la formation du réseau vasculaire tumoral en sécrétant notamment du VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), un facteur de croissance pro- angiogénique majeur selon les différents mécanismes décrits dans la Figure 32.

Enfin, les cellules stromales du micro-environnement tumoral exercent également un rôle important lors du switch angiogénique en sécrétant différents facteurs pro-angiogéniques tels que des protéases, des cytokines ainsi que des chimiokines(Lemaire et al., 2020).



**Figure 32** : Mécanismes de la vascularisation tumorale (Lemaire et al., 2020).

Les cellules tumorales mettent en jeu plusieurs mécanismes distincts pour former leur propre réseau vasculaire. **(A)** L'angiogenèse par bourgeonnement ou « sprouting » (mécanisme principal) correspond à l'activation des cellules endothéliales et à la sélection d'une ou plusieurs cellules de front (« tip cell ») qui bourgeonnent à partir d'un vaisseau préexistant et guident la formation du néo-vaisseau. **(B)** L'angiogenèse par mimétisme vasculaire correspond à la capacité des cellules tumorales à intégrer les vaisseaux sanguins en mimant les cellules endothéliales. **(C)** L'angiogenèse par intussusception est un mécanisme permettant l'accroissement de la ramification des vaisseaux tumoraux. **(D)** L'angiogenèse par transdifférenciation est un processus dans lequel les cellules tumorales douées de propriétés souches acquièrent un phénotype pseudo-endothélial et tapissent la paroi interne des vaisseaux. **(E)** La cooptation est un mécanisme dans lequel la tumeur

détourne à son profit les vaisseaux irriguant le tissu sain avoisinant. (F) La vasculogenèse correspond à la formation d'un réseau vasculaire de novo à partir du recrutement de cellules endothéliales progénitrices de la moelle osseuse ou des parois vasculaires (Lemaire et al., 2020).

#### I.1.4.3 La Métastase

La métastase, processus par lequel le cancer se propage d'un site primaire à un site secondaire, est responsable de la majorité des décès liés au cancer. Une tumeur est dite maligne si, après son apparition, elle se propage à d'autres parties du corps, ou bénigne, si elle ne se propage pas. La métastase est une caractéristique essentielle de la progression et de l'agressivité d'un cancer. Elle implique de nombreux facteurs, notamment la dégradation de la matrice extracellulaire (ECM), la transition épithéliale-mésenchymateuse (EMT), l'angiogenèse tumorale, le développement d'un microenvironnement tumoral inflammatoire et des anomalies du programme de mort cellulaire. Le processus métastatique se déroule en cinq étapes : invasion, intravasation, dissémination, extravasation et colonisation, comme le montre la figure 33 (Nguyen, 2019).

La dernière étape de colonisation conduit à un faible taux de métastases (seulement environ 0,01%). Cette inefficacité pourrait être liée à l'activation des mécanismes de PCD par divers stress, avant ou après que les cellules aient atteint un nouvel environnement. La PCD, telles que l'apoptose, l'autophagie et la nécroptose, jouerait donc un rôle crucial dans le contrôle du processus métastatique. Les cellules tumorales malignes doivent surmonter ces différentes formes de PCD pour métastaser. La compréhension des mécanismes de PCD nous permettrait de réguler le développement de métastases dans le traitement anticancéreux (Nguyen, 2019).

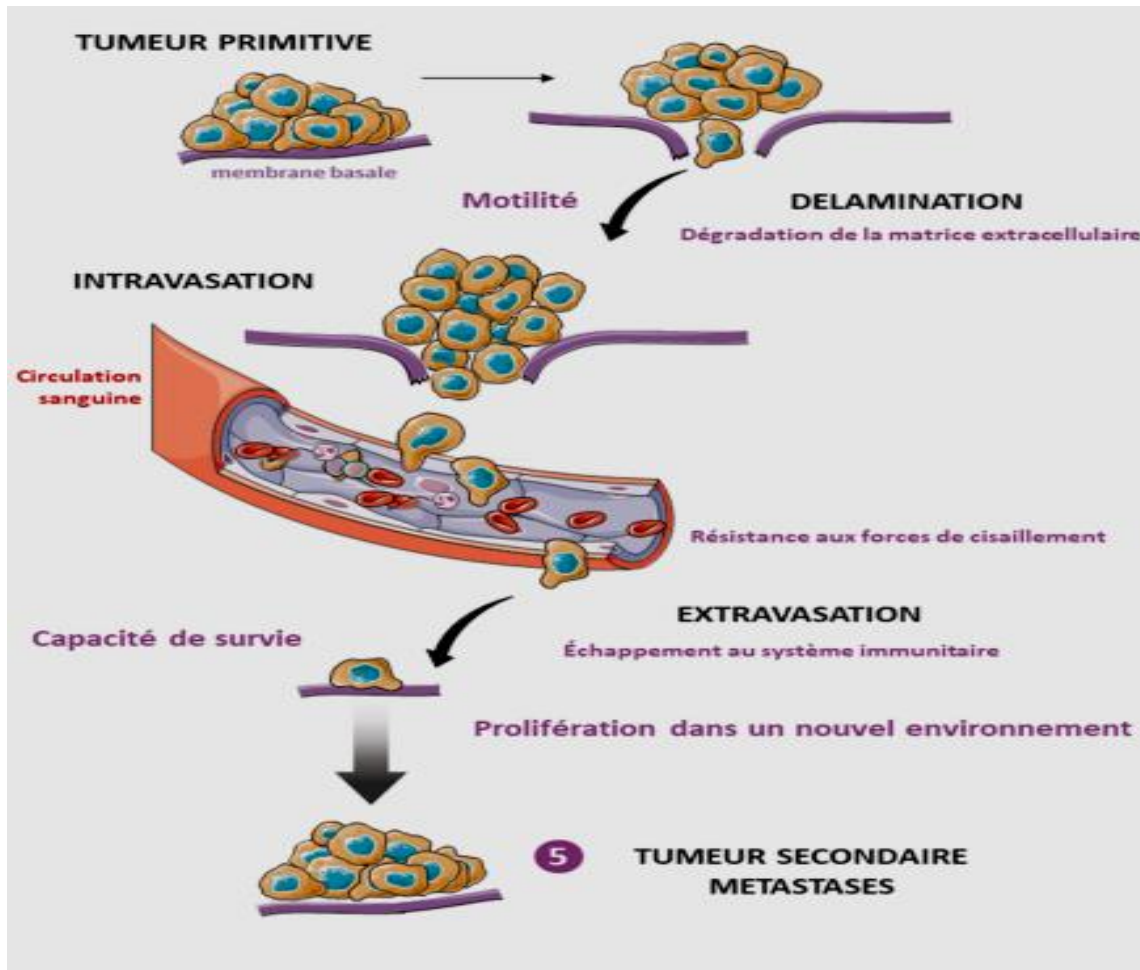


Figure 33: Les différentes étapes du processus métastatique (Lemaire et al., 2020)

## **Chapitre 04**

# **Mécanismes moléculaires de l'effet anticancéreux des halométabolites issus des Actinobactéries**



Bien que de nombreux progrès aient été réalisés pour traiter les tumeurs agressives, le cancer demeure une principale cause de décès et un problème de santé publique dans le monde. Les produits naturels jouent un rôle important dans diverses approches de découverte et de développement de médicaments. Ils sont connus pour être de riches ressources pour l'identification de nouvelles entités chimiques (NCE) destinées à traiter diverses maladies (A. Patel et al., 2021). Parmi les principales approches de découverte de nouveaux agents bioactifs, la perspective de métabolites secondaires microbiens (les actinobactéries) représente une source efficace pour le développement de pistes médicamenteuses (Silva et al., 2020).

Les médicaments dérivés de produits naturels ont un impact géant sur le régime de découverte de médicaments antitumoraux d'aujourd'hui. Cette importance des produits naturels dans le domaine thérapeutique peut être attribuée à leur forte affinité pour la cible. De plus, les composés naturels sont assez flexibles dans l'acquisition conformationnelle dans des environnements aqueux et lipophiles (Bhatnagar & Kim, 2010).

Dans ce chapitre, nous avons essayé de déterminer les différents mécanismes moléculaires impliqués dans l'effet anticancéreux de différentes classes de composés organohalogènes (halométabolites) d'origine actinobactérienne, et ceci est à travers l'analyse de différentes études portant sur l'effet *in vitro* ou *in vivo* des halocomposés sur différents types de cancer.

### I. Les halométabolites de la classe des alcaloïdes

#### I.1 Le marinopyrrole A

Le marinopyrrole A est un produit naturel récemment identifié à partir d'une espèce de streptomycètes d'origine marine et il a été rapporté qu'il présente une excellente activité antimicrobienne contre *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline et présente une activité biologique antibiotiques et un excellent agent antagoniste de la leucémie myéloïde.

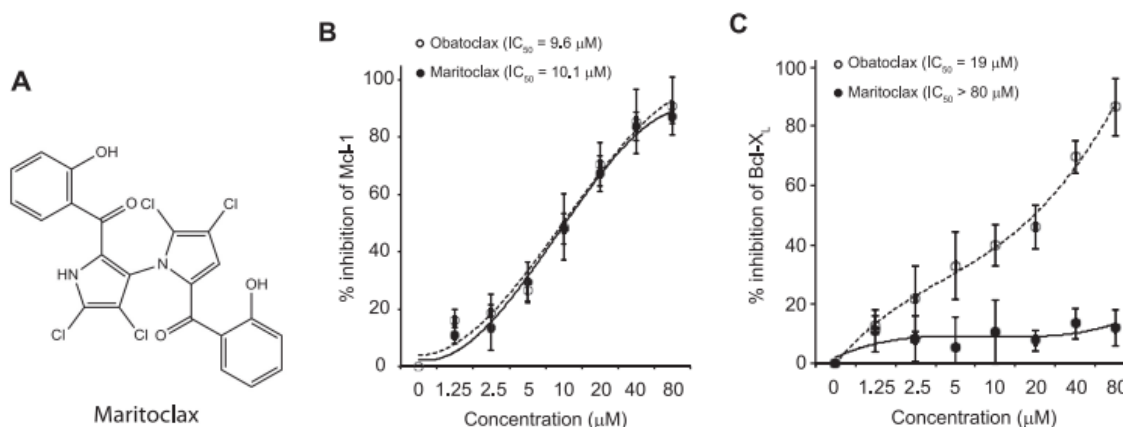
Dans l'une des études qui a été menée en 2012 par **Doi** et ses collaborateurs sur le marinopyrrole A, afin de connaître leur mécanisme moléculaire de son effet anticancéreux, ils ont identifié et caractérisé le produit naturel marinopyrrole A comme un nouvel inhibiteur spécifique de la protéine Mcl-1 et l'avons nommé maritoclax (Doi et al., 2012b).

La protéine Mcl-1 est l'un des membres la famille anti-apoptotique Bcl-2, comme le Bcl-2, Bcl-XL qui constituent des cibles médicamenteuses bien validées pour le traitement du cancer (Benabderrahmane, 2020).

Le gène de Mcl-1 est parmi les gènes les plus surexprimés dans plusieurs types de cancer. Il est particulièrement surexprimé dans le cancer de l'ovaire, du sein, et les lymphomes. Cette surexpression est une stratégie utilisée par les cellules cancéreuses pour échapper à l'apoptose. Mcl-1 est également responsable de la résistance aux traitements anticancéreux visant d'autres protéines anti-apoptotiques telles que Bcl-2 ou Bcl-xL. Ces paramètres rendent Mcl-1 une cible thérapeutique de choix dans la lutte contre le cancer. Une des stratégies utilisées pour développer des inhibiteurs de Mcl-1, est de mimer le réseau d'interactions protéine-protéine entre les peptides BH3-only et la large cavité hydrophobe qui les séquestre (Benabderrahmane, 2020).

En premier, **Doi** et ses collaborateurs ont criblé une petite bibliothèque de composés de marinopyrrole A (ci-après appelé maritoclax ; Fig. 34A) et 23 dérivés pour leur capacité à perturber la liaison de Bim à Mcl-1 et Bcl-XL à l'aide d'un test ELISA.

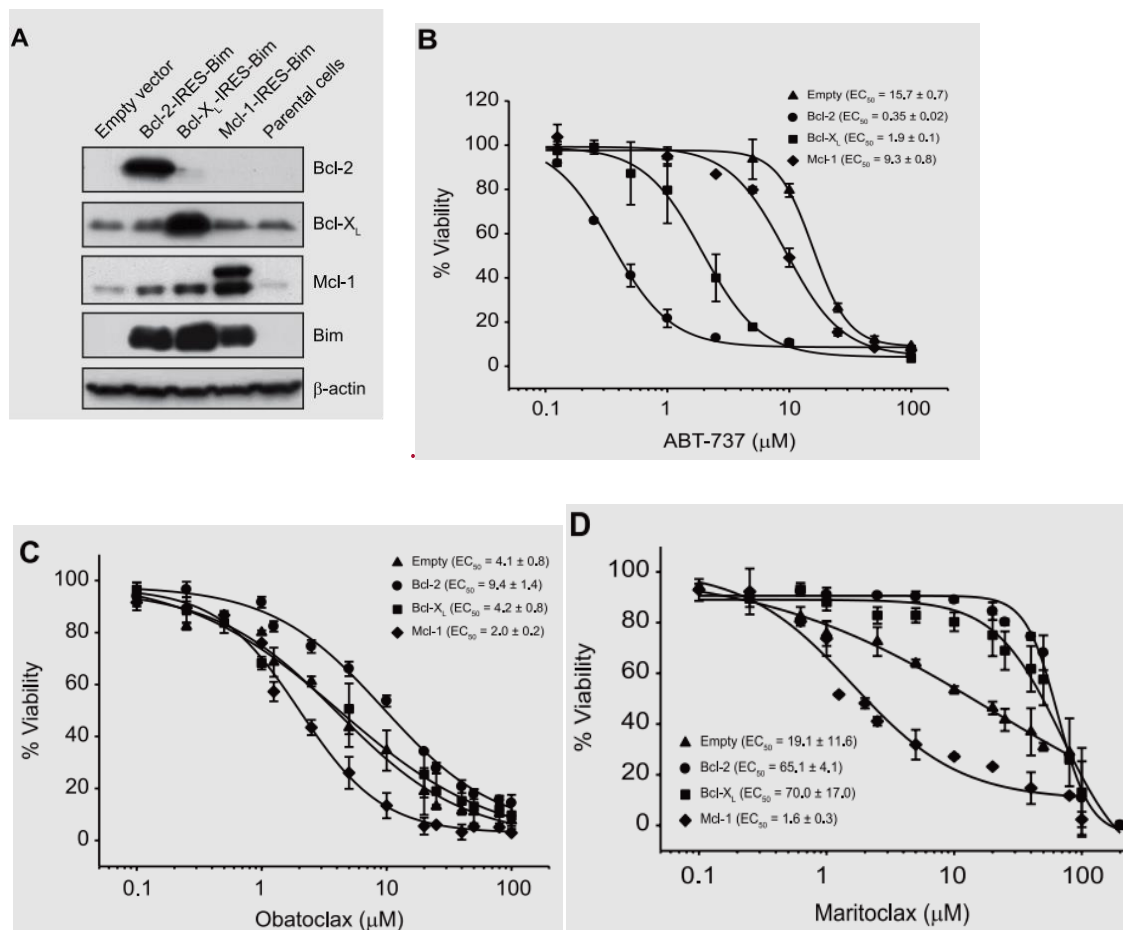
Les résultats ci-dessous montrent que le Maritoclax et l'obatoclax (standard) sont similaires dans l'inhibition de la liaison d'un peptide Bim BH3 biotinylé à la protéine Mcl-1, et donc le blocage de la liaison BH3-helix de Mcl-1 par Maritoclax. Ils montrent que le maritoclax ne bloque pas la liaison d'un peptide Bim BH3 biotinylé à la protéine Bcl-XL, contrairement à l'obatoclax, un inhibiteur pan Bcl-2, et donc l'affinité de maritoclax aux Mcl-1 (Doi et al., 2012b).



**Figure 34** : Le blocage de la liaison de Bim BH3 -helix de Mcl-1 par Maritoclax. A : structure chimique du maritoclax. B, le maritoclax et l'obatoclax sont comparables en ce qui concerne l'inhibition de la liaison d'un peptide Bim BH3 biotinylé à la protéine Mcl-1, comme déterminé à l'aide d'un test ELISA. C, contrairement à l'obatoclax, un inhibiteur pan Bcl-2, le maritoclax ne bloque pas la liaison d'un peptide Bim BH3 biotinylé à la protéine Bcl-XL, comme déterminé à l'aide d'un test ELISA (Doi et al., 2012b).

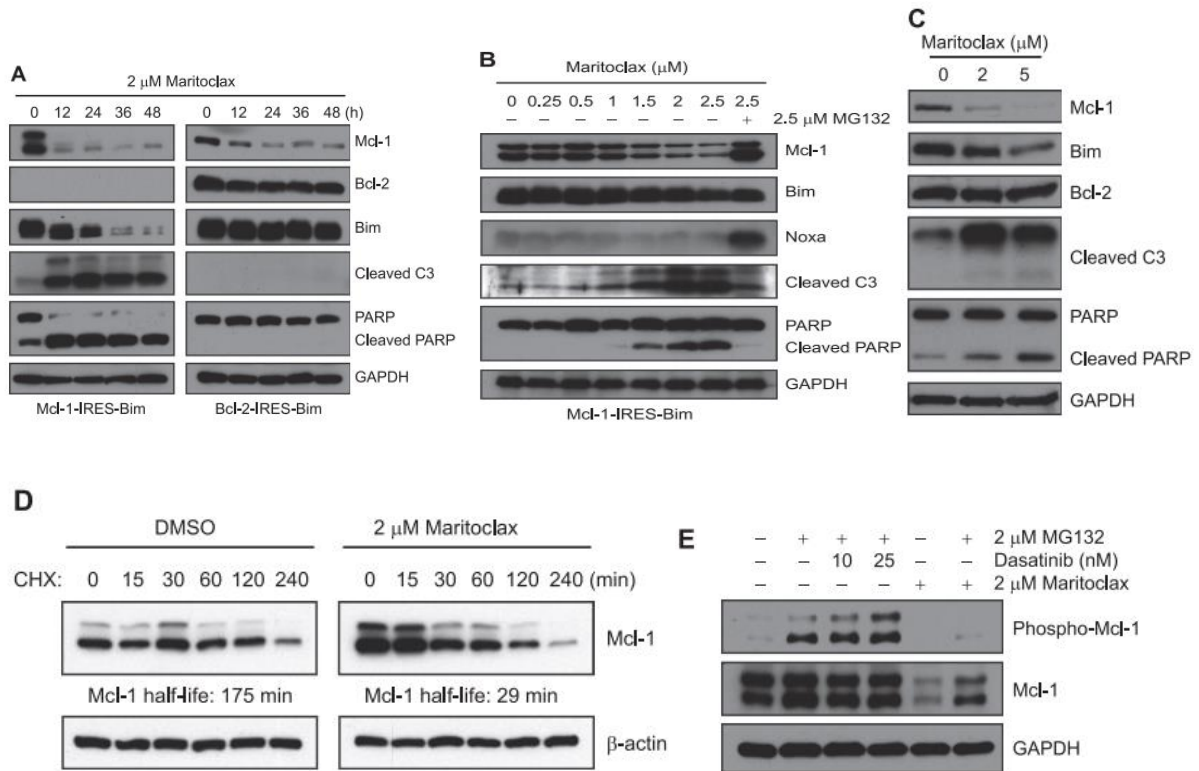
Ensuite, Dio et al. ont montré l'induction sélective de l'apoptose par le maritoclax dans les cellules qui dépendent de Mcl-1 pour leur survie, ils ont transfecté de manière stable des

cellules de leucémie myéloïde humaine K562 avec Bcl-2-IRES-BimEL, Bcl-XL-IRES-BimEL, Mcl-1-IRES-BimEL ou vecteur vide témoin (Fig. 35A) et traité avec des concentrations croissantes d'ABT-737 (Fig. 35B), d'obatoclastax (Fig. 35C) ou de maritoclastax (Fig. 35D). La viabilité cellulaire a été déterminée en mesurant les niveaux d'ATP intracellulaire avec le test CellTiter Glo (Doi et al., 2012b).



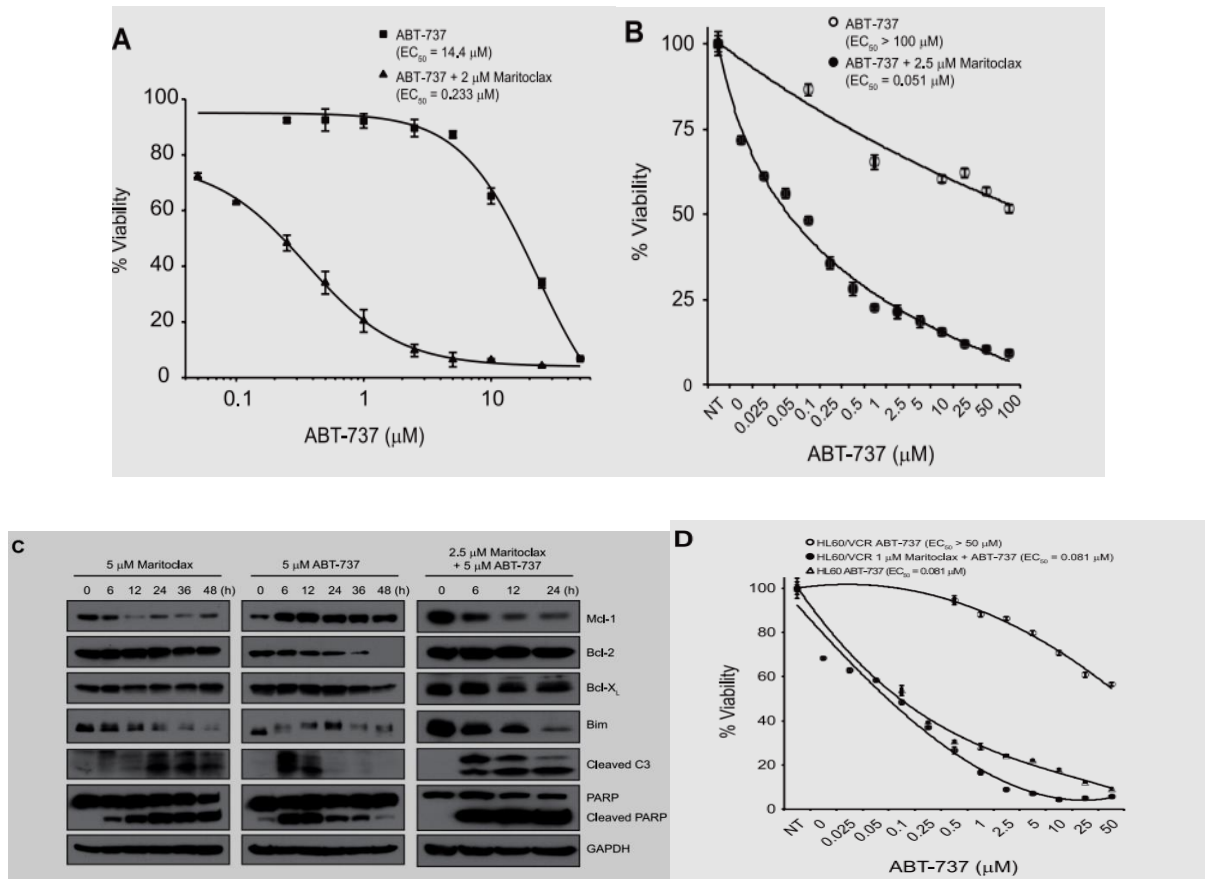
**Figure 351 :** L'induction sélective de la mort cellulaire par le maritoclastax dans les cellules leucémiques dépendantes de Mcl-1 mais non dépendantes de Bcl-2 ou Bcl-XL. A : les cellules K562 ont été transfectées de manière rétrovirale avec vide, Bcl-2-IRES-BimEL, Bcl-XL-IRES-BimEL ou Mcl-1-IRES-BimEL et analysées pour l'expression des protéines par immunotransfert. Les cellules parentales K562 ont été utilisées comme contrôle. Les cellules K562 transfectées de manière stable B – D ont été traitées avec des concentrations croissantes d'ABT-737, d'obatoclastax ou de maritoclastax pendant 24 h. La viabilité cellulaire a été déterminée en mesurant les niveaux d'ATP intracellulaire avec le test CellTiter Glo (Doi et al., 2012b).

Dans une autre expérience, qui a été menée par le chercheur Dio, il a découvert que le maritoclastax induit l'activation de la caspase-3 par la dégradation de la protéine Mcl-1 (Fig. 36). Selon les données de viabilité cellulaire, le maritoclastax a induit une activation robuste de la caspase-3 dans les cellules K562 exprimant Mcl-1-IRES-BimEL mais pas Bcl-2-IRES-BimEL, comme le démontrent le traitement de la procaspase-3 et le clivage PARP (Doi et al., 2012b).



**Figure 36** : La dégradation de Mcl-1 par le Maritoclax médiée par le protéasome sans induction de la phosphorylation de Mcl-1 et de l'expression de Noxa. A, les cellules Mcl-1-IRES-BimEL et Bcl-2-IRES-BimEL K562 ont été traitées avec du Maritoclax 2 M pendant les durées indiquées et analysées par Western blot. B, Les cellules Mcl-1-IRES-BimEL K562 ont été traitées avec des concentrations croissantes de maritoclax (jusqu'à 2, 5 M) seul ou une combinaison de 2, 5 M de maritoclax et de 2, 5 M de MG132 pendant 12 h est soumise à une analyse par immunoprécipitation. C, les cellules LGLL primaires ont été traitées avec du DMSO ou du maritoclax (2 ou 5 M) pendant 12 h et analysées par Western blot. D, Les cellules Mcl-1-IRES-BimEL K562 ont été traitées avec du maritoclax 2 M pendant 1 h, suivi de l'ajout de 10 g/ml de CHX pour bloquer la synthèse des protéines. Les cellules ont été récoltées aux moments indiqués et soumises à une analyse par immunoblot. L'intensité des bandes Mcl-1 a été quantifiée par densitométrie et normalisée à l'actine. La demi-vie de Mcl-1 a été calculée par des équations de régression linéaire. E, Les cellules Mcl-1-IRES-BimEL K562 n'ont pas été traitées ou ont été traitées comme indiqué pendant 6 h et analysées par Western blot pour la phosphorylation Ser159/Thr163 de Mcl-1 (Doi et al., 2012b) .

Le traitement des cellules K562 et Raji avec des doses croissantes d'ABT-737 seul ou en combinaison avec 2 ou 2,5 M de maritoclax (fig. 37A, 37B), montre une sensibilisation des cellules cancéreuses à l'ABT-737 par le Maritoclax, et soumises à un test de viabilité cellulaire (moyenne S.D.; n 3) (Doi et al., 2012b).



**Figure 37 :** La sensibilisation synergique des cellules de lymphome/leucémie à ABT-737 par le Maritoclax. **A**, les cellules parentales K562 ont été traitées avec des concentrations croissantes d'ABT-737 seul ou en combinaison avec du maritoclax 2 M pendant 24 h. La viabilité cellulaire a été déterminée en mesurant les niveaux d'ATP intracellulaire avec le test CellTiterGlo. **B**, les cellules Raji ont été traitées avec des doses croissantes d'ABT-737 seul ou en combinaison avec du maritoclax 2, 5 M pendant 24 h et soumises à un test de viabilité cellulaire. **C**, les cellules Raji ont été traitées avec du maritoclax 5 M, de l'ABT-737 5 M ou du maritoclax 2,5 M et de l'ABT-737 5 M pendant les durées indiquées et analysées par Western blot. **D**, les cellules parentales HL60 et HL60/VCR ont été traitées avec des concentrations croissantes d'ABT 737 sans ou avec maritoclax 1M pendant 48 h et soumises à un test de viabilité cellulaire (Doi et al., 2012b).

D'après cette étude et ces résultats, **Dio** et ses collaborateurs ont constaté le mécanisme moléculaire de l'effet anticancéreux de marinopyrole A, il antagonise Mcl-1 en se liant directement et en ciblant Mcl-1 pour la dégradation protéasomique. De plus, le maritoclax induit l'apoptose de manière sélective dans les cellules dépendantes de Mcl-1 et sensibilise de manière synergique les cellules cancéreuses à ABT-737 par régulation négative de Mcl-1. Cette étude est la première à identifier une petite molécule comme inhibiteur spécifique de Mcl-1, qui se lie à Mcl-1 et induit sa dégradation dans les cellules cancéreuses humaines.

Un autre travail a été publié en 2015 réalisé par **Shankar** et al., ils ont confirmé le mécanisme moléculaire de marinopyrole A (Maritoclax) comme un excellent inhibiteur de la protéine Mcl-1, cette étude combinant le maritoclax avec une autre molécule halogénée appelé le dinaciclib, deux composés dissemblables, qui antagonisent l'activité de Mcl-1 par des

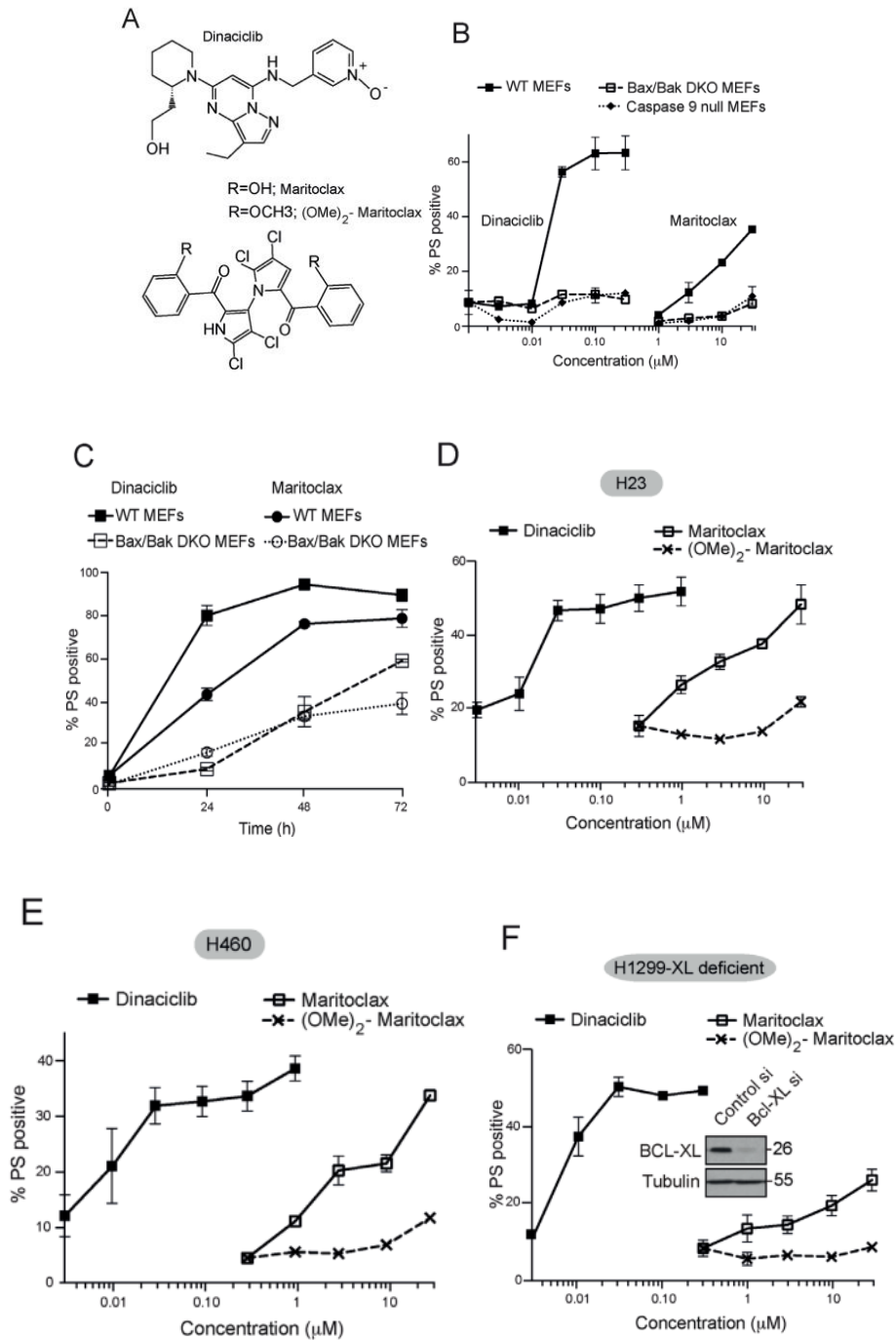
mécanismes distincts (Booher et al., 2014; Doi et al., 2014; Kumar et al., 2015; Parry et al., 2010).

Dans les cellules cancéreuses MEF, qui sont soit de type sauvage soit déficients en Bax et Bak (DKO) ou en caspase-9 (caspase-9 null), le dinaciclib et le maritoclax ont tous deux induit une apoptose dépendante de la concentration d'une manière complètement dépendante de Bax/ Bak et caspase-9 (figure 38B) (Varadarajan et al., 2015).

La dépendance à Bax et Bak pour induire l'apoptose après le maritoclax et le dinaciclib n'a pas persisté plus de 24 h, car une exposition prolongée (72 h) au maritoclax et au dinaciclib a entraîné une induction progressive de l'apoptose même dans les cellules DKO (Fig. 38C) (Varadarajan et al., 2015).

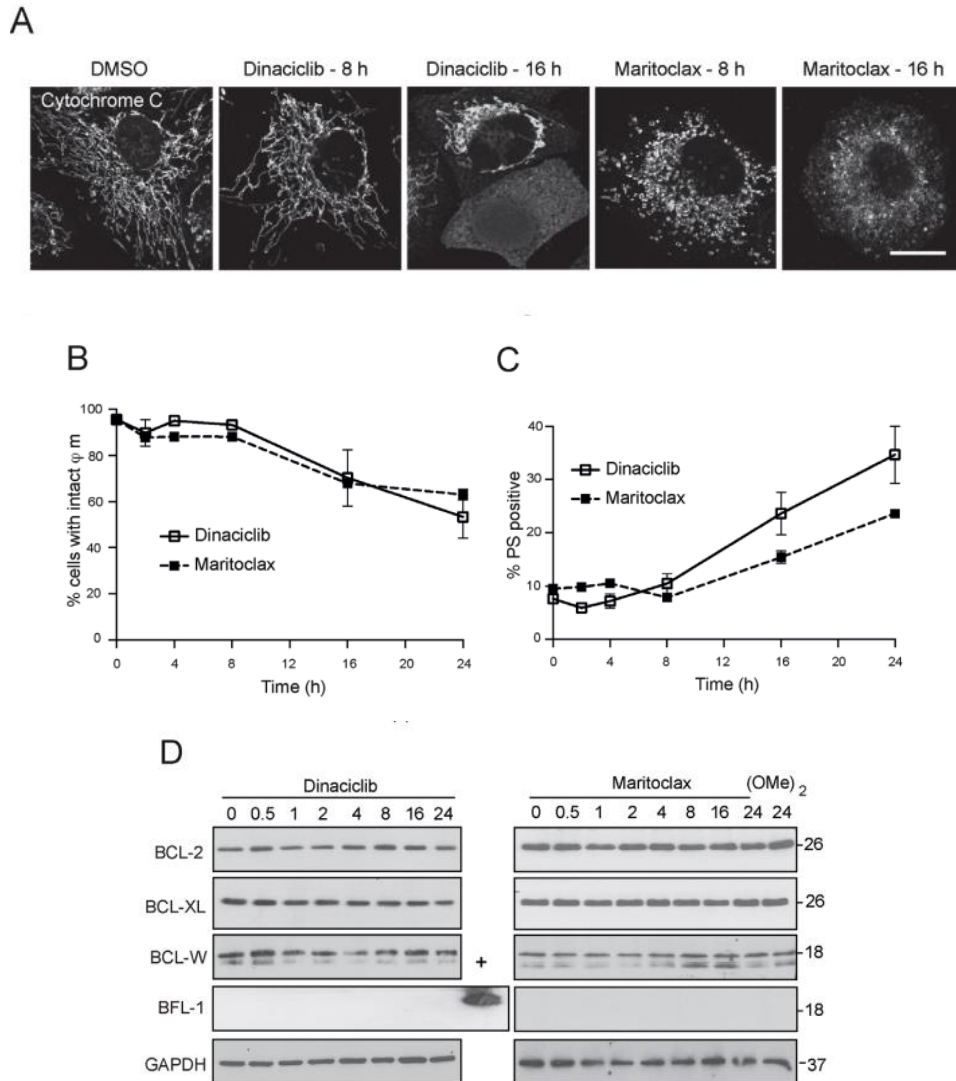
Shakar et al. ont démontré que le maritoclax cible la synthèse et la dégradation de Mcl-1, C'est ce qui l'a fait à examiner leur efficacité à induire l'apoptose dans trois lignées cellulaires NSCLC dépendantes de Mcl-1, H23, H460 et H1299 (Figs. 38D-38F). H23 et H460 dépendent de Mcl-1 pour la survie, alors que H1299 dépend à la fois de Mcl-1 et de BCL-XL pour sa survie. Par conséquent, ils ont utilisé l'interférence ARN pour faire l'expression de BCL-XL, rendant ainsi la lignée cellulaire H1299 uniquement dépendante de Mcl-1 (Varadarajan et al., 2015).

Bien que ces données aient démontré que le maritoclax pouvaient induire l'apoptose de manière indépendante de Mcl-1, ce composés exerce l'apoptose de manière dépendante de Bax / Bak et de la caspase-9 (Varadarajan et al., 2015).



**Figure 38:** L'induction de l'apoptose par le maritoclax et le dinaciclib de manière dépendante de bax/bak et caspase-9, et dans des lignées cellulaires dépendantes de Mcl-1. (A) Structures chimiques du dinaciclib, du maritoclax et du diméthoxymaritoclax inactif. (B) Les MEF déficients en Bax et Bak (DKO) (lignes pointillées), ou en caspase-9 (lignes pointillées), ainsi que leurs homologues de type sauvage (WT) (lignes continues en gras) ont été exposés pendant 24 h à différentes concentrations du dinaciclib et maritoclax et l'étendue de l'apoptose évaluée par externalisation de la phosphatidylsérine (PS). (C) Les MEF WT et DKO exposés pendant les durées indiquées au dinaciclib (100 nm) ou au maritoclax (10 μM) ont été évalués pour l'apoptose par externalisation de PS. (D-F) Trois lignées cellulaires de cancer du poumon, dépendantes de MCL-1, (D) H23, (E) H460 et (F) H1299, rétrotransfectées avec des siARN BCL-XL pendant 24 h, ont été exposées pendant 24 h à différentes concentrations des inhibiteurs indiqués et la mort cellulaire évaluée par externalisation de PS. Dans tous les graphiques, l'étendue de l'apoptose dans les cellules témoins non traitées correspondait au % d'apoptose de la plus faible concentration testée pour les deux inhibiteurs (Varadarajan et al., 2015).

De plus, une autre expérience a démontré que le dinacilib et le maritoclax ont provoqué une libération dépendante du temps du cytochrome c (Fig. 39A), avec une perte concomitante du potentiel de membrane mitochondriale (Fig. 39B), et une augmentation de l'externalisation de la PS (Fig. 39C). Comme ces observations plaçaient les effets immédiats du dinacilib et du maritoclax au niveau des mitochondries. Le chercheur Shankar et ses collaborateurs ont révélé que le maritoclax et le dinacilib peuvent inhiber Mcl-1 et induire l'apoptose d'une manière spécifique au type de cellule (Varadarajan et al., 2015).



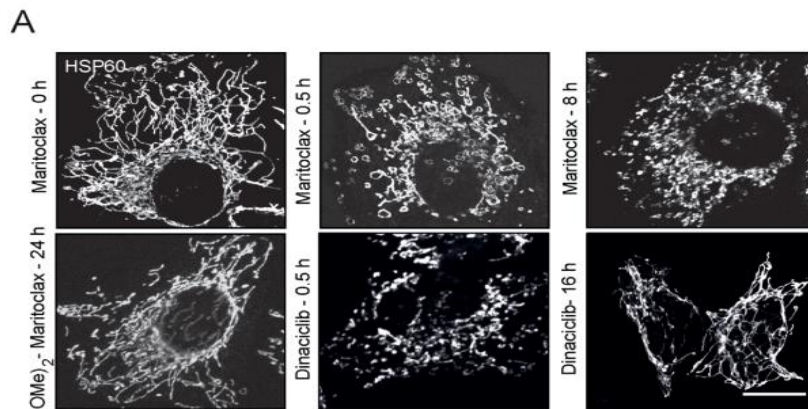
**Figure 39** : L'effet de dinacilib et le maritoclax sur la libération du cytochrome c et la perte du potentiel membranaire mitochondriale. (A) Des cellules H460, cultivées sur des lamelles, ont été exposées pendant 8 ou 16 h au dinacilib (30 nM) ou au maritoclax (3  $\mu$ M), colorées avec les anticorps primaires et secondaires indiqués et soumises à une microscopie confocale. Barre d'échelle - 10  $\mu$ m. (B et C) Les cellules H460 exposées au dinacilib (30 nM) ou au maritoclax (3  $\mu$ M) pendant les durées indiquées ont été colorées avec (B) TMRE pour surveiller les changements du potentiel de membrane mitochondriale ( $\psi_m$ ) ou (c) Annexine V-FITC pour évaluer la mort cellulaire en mesurant l'externalisation du PS. (D) Des lysats de cellules entières de cellules H460, exposées au dinacilib (30 nM), au maritoclax (3  $\mu$ M) ou au diméthoxymaritoclax (3  $\mu$ M) pendant les durées indiquées, ont été immunoblottés avec les anticorps indiqués. La protéine recombinante BFL-1 a été utilisée comme témoin positif pour le blot BFL-1 (Varadarajan et al., 2015).

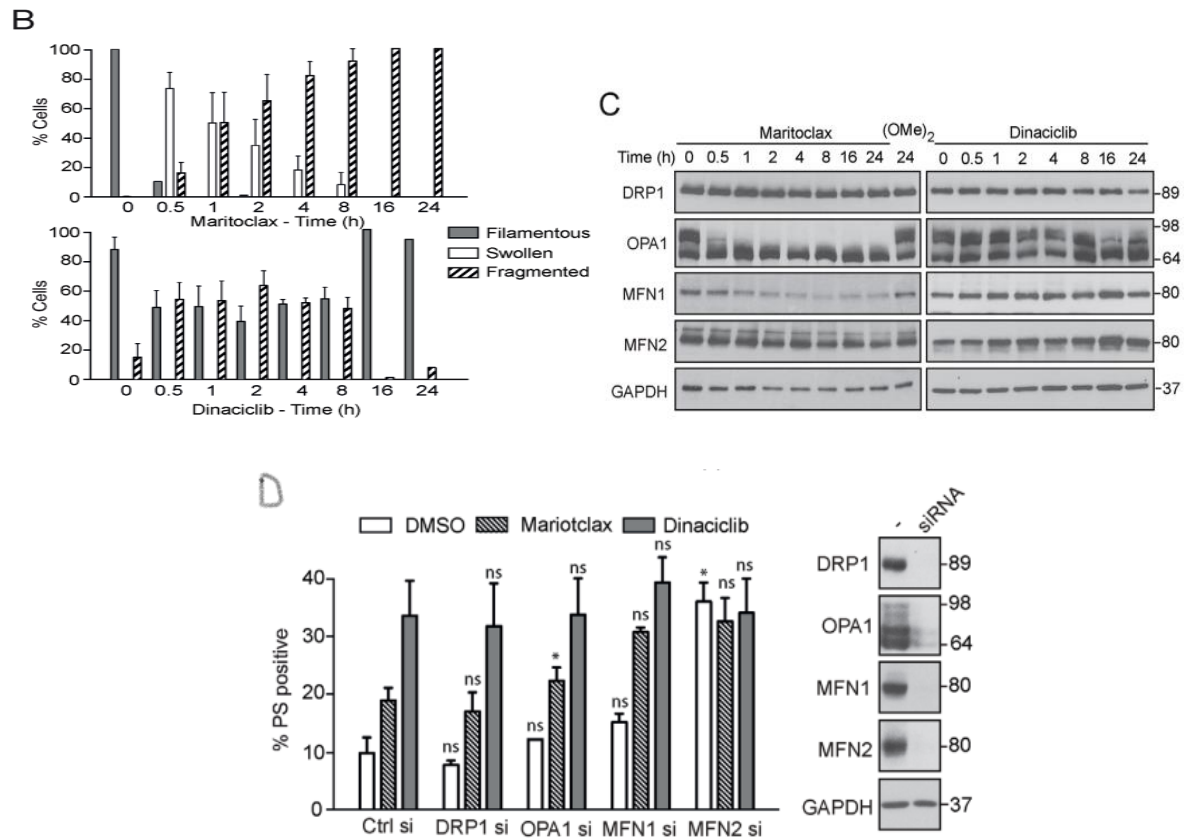


Bien que le maritoclax et le dinaciclib aient provoqué une libération dépendante du temps du cytochrome c; d'autres données suggèrent que ces composés pourraient altérer la structure et/ou la fonction mitochondriale, de manière analogue à d'autres inhibiteurs putatifs de Mcl-1 (Varadarajan et al., 2013). L'exposition au maritoclax a entraîné un gonflement mitochondrial rapide, qui a ensuite conduit à une fragmentation mitochondriale étendue (Figs. 40A et 40B). L'exposition au dinaciclib n'a pas provoqué de changements similaires dans les niveaux d'expression des protéines de fusion de fission mitochondriales (Fig. 40C)

Auparavant, Shankar et al. ont émis l'hypothèse que les changements médiés par Mcl-1 dans la dynamique de la membrane mitochondriale pourraient éventuellement présenter une interférence dans la voie de mort cellulaire induite par les inhibiteurs de Mcl-1. Pour tester leurs hypothèse, ils ont réduit au silence les niveaux d'expression de différentes fission mitochondriale et protéines de fusion et évalué l'étendue de la mort cellulaire suite à une exposition au maritoclax ou au dinaciclib (Varadarajan et al., 2013). La régulation à la baisse de DRP1, OPA1 ou MFN1 n'a montré aucune influence positive sur la mort cellulaire médiée par le maritoclax ou le dinaciclib (Fig. 40D), alors que l'extinction de MFN2 était toxique même en l'absence des inhibiteurs et aucun effet additif / synergique n'a été observé en combinaison avec du dinaciclib ou du maritoclax (Fig. 40D).

Ces résultats suggèrent que Mcl-1 régule peut-être la dynamique de fusion mitochondriale et l'apoptose par des mécanismes indépendants, ce qui est en accord avec des rapports antérieurs (Perciavalle et al., 2012).

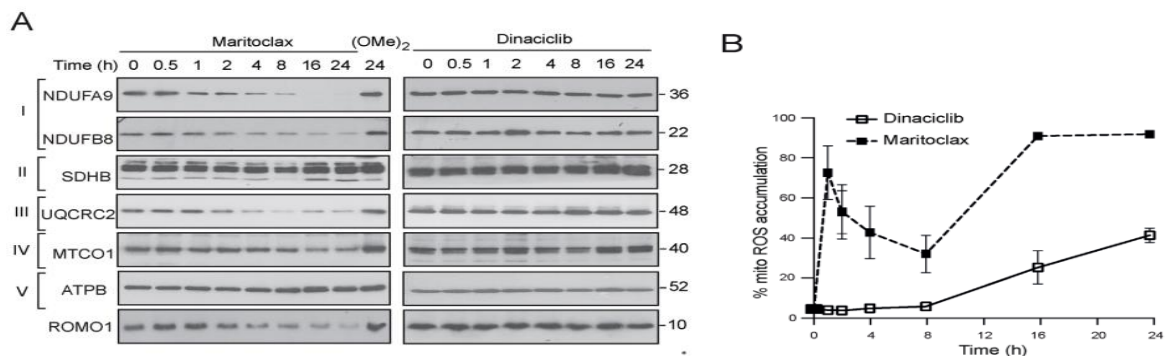




**Figure 40** : L'induction des modifications structurelles mitochondriales par le maritoclax et le dinaciclib, qui peuvent contribuer à l'apoptose.(A), Des cellules H460, cultivées sur des lamelles, ont été exposées à différents moments au dinaciclib (30 nM), au maritoclax (3 μM) ou au diméthoxymaritoclax (3 μM), colorées avec un anticorps anti-HSP60 et soumises à une microscopie confocale. Barre d'échelle - 10 μm. (B) Au moins 200 cellules de cinq champs différents ont été quantifiées pour les changements dans la morphologie mitochondriale (classées comme filamenteuses, gonflées ou fragmentées) et un graphique tracé à partir de trois répétitions indépendantes. (C) Des lysats de cellules entières de cellules H460, exposées à du dinaciclib (30 nM), du maritoclax (3 μM) ou du diméthoxymaritoclax (3 μM) pendant les durées indiquées, ont été immunoblottés avec les anticorps indiqués. (D) Des cellules H460, transfectées en inverse avec les oligoduplexes d'ARNsi indiqués pendant 48 h, ont été exposées pendant 24 h supplémentaires au dinaciclib (30 nM) ou au maritoclax (3 μM), et la mort cellulaire a été évaluée par externalisation de PS(Varadarajan et al., 2015).

En plus de son rôle proposé dans la régulation de la fusion mitochondriale, Mcl-1 est également proposé par Shankar et al.pour réguler l'homéostasie mitochondriale. Ils ont donc émis l'hypothèse que les changements spectaculaires dans l'ultrastructure mitochondriale devraient également perturber la fonction mitochondriale. Le maritoclax, mais pas le dinaciclib, a entraîné une perte significative en fonction du temps de certains composants des complexes I et III de la chaîne de transport d'électrons (Fig. 41A). Ces deux complexes ont été impliqués dans la génération de ROS (Q. Chen et al., 2003). De plus, le maritoclax, mais pas le dinaciclib, a également entraîné un épuisement similaire de ROS (Fig. 41A). De plus, le maritoclax a entraîné une accumulation rapide de ROS mitochondriales (Fig. 41B). En revanche, l'exposition au dinaciclib n'a provoqué que peu ou pas d'accumulation de ROS

mitochondriales aux points initiaux et une augmentation n'a été observée qu'à des moments ultérieurs (16-24 h) (Fig.41B)(Varadarajan et al., 2015).



**Figure 41** : L'induction d'une perte de différents composants de la chaîne de transport d'électrons par le Maritoclax et une accumulation de ROS mitochondriaux.(A) Des lysats de cellules entières de cellules H460, exposées au dinaciliclib (30 nM), au maritoclax (3 µM) ou au diméthoxymaritoclax (3 µM) pendant les durées indiquées, ont été immunoblottés avec les anticorps indiqués. (B) Des cellules H460, exposées au dinaciliclib (30 nM) ou au maritoclax (3 µM) pendant les durées indiquées, ont été colorées avec MitoSoxRed pour surveiller l'accumulation d'espèces réactives de l'oxygène mitochondriales (ROS)(Varadarajan et al., 2015).

Dans cette étude, Shankar et ses collaborateurs ont évalué la puissance et la spécificité du dinaciliclib et du maritoclax, qui exercent tous deux une inhibition de Mcl-1 *via* des mécanismes distincts (Booher et al., 2014; Doi et al., 2012b, 2014; Parry et al., 2010). Les résultats obtenus par les chercheurs indiquent que le maritoclax et le dinaciliclib régulent efficacement à la baisse les niveaux d'expression de Mcl-1 et induisent la mort de manière dépendante de Bax / Bak et de la caspase-9.

Dans leurs expériences, le dinaciliclib a diminué les niveaux d'expression non seulement de Mcl-1. De plus ils ont démontré que, l'accumulation de ROS mitochondriaux, l'importante diminution de la production d'ATP et la perte presque complète des composants de la chaîne de transport d'électrons ont toutes été associées à l'inhibition de Mcl-1. Conformément à ces rapports, le maritoclax mais pas le dinaciliclib a interféré avec la fusion et la fonction mitochondriales, ce qui peut être dû aux mécanismes distincts par lesquels le dinaciliclib et le maritoclax régulent la baisse Mcl-1, suggérant que la fragmentation mitochondriale induite par le maritoclax s'est produite quel que soit le statut de Mcl-1 (Varadarajan et al., 2015).

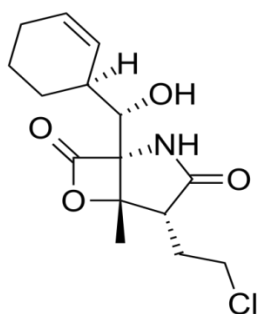
## II. Les halométabolites de la classe des Polycétides

### II.1 Le salinosporamide A

Le salinosporamide A, également appelé NPI-0052 ou marizomib, est un β-cytotoxique lactone-γ-lactame produit par la bactérie strictement marine *Salinispora tropica*. Il a été isolé en 2003, Sa structure chimique, son activité cytotoxique et sa cible

pharmacologie cible ont été décrite. Le salinosporamide A s'est alors révélé être un nouvel inhibiteur du protéasome, différencié d'autres médicaments de cette classe ; il présente également des avantages intéressants tels qu'une puissance accrue, un spectre d'inhibition plus large et une efficacité contre les cellules cancéreuses résistantes aux inhibiteurs du protéasome disponibles en clinique (Jimenez et al., 2020).

Le marizomib ne contient pas de chaîne peptidique dans sa structure ; par conséquent, il est structurellement distinct du bortézomib et du carfilzomib. Dans des études précliniques avec des lignées cellulaires MM, le marizomib s'est avéré très efficace.

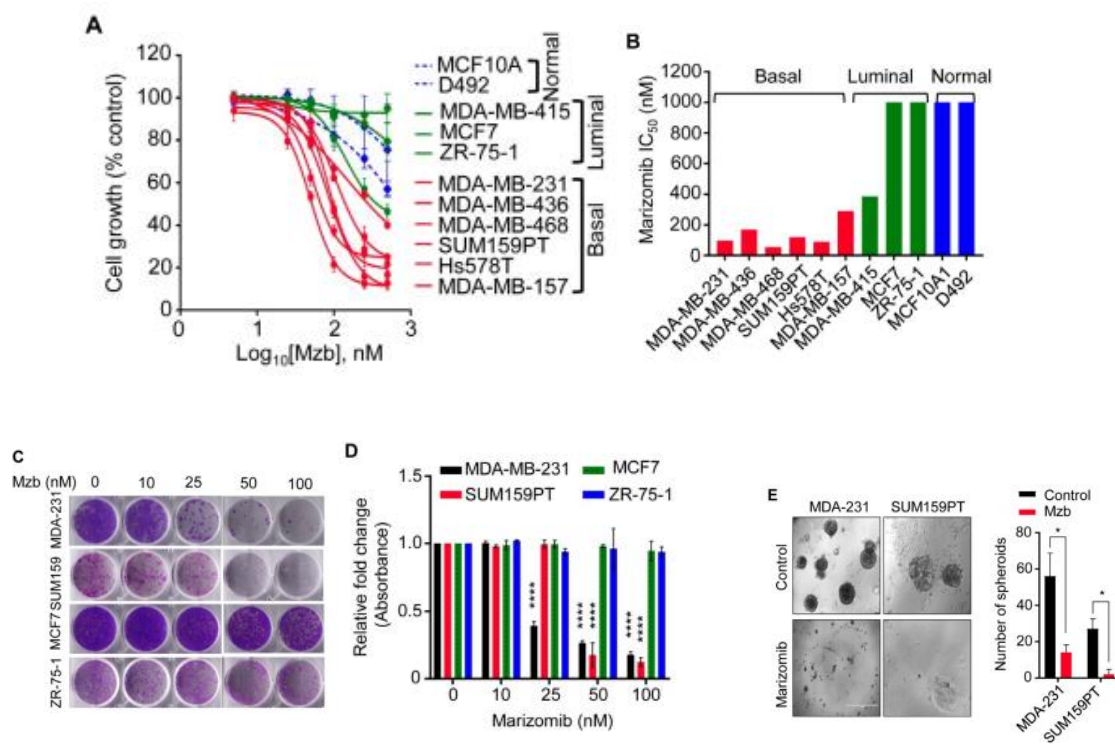


**Figure 42** : Structure chimique du Marizomib (Raninga et al., 2020).

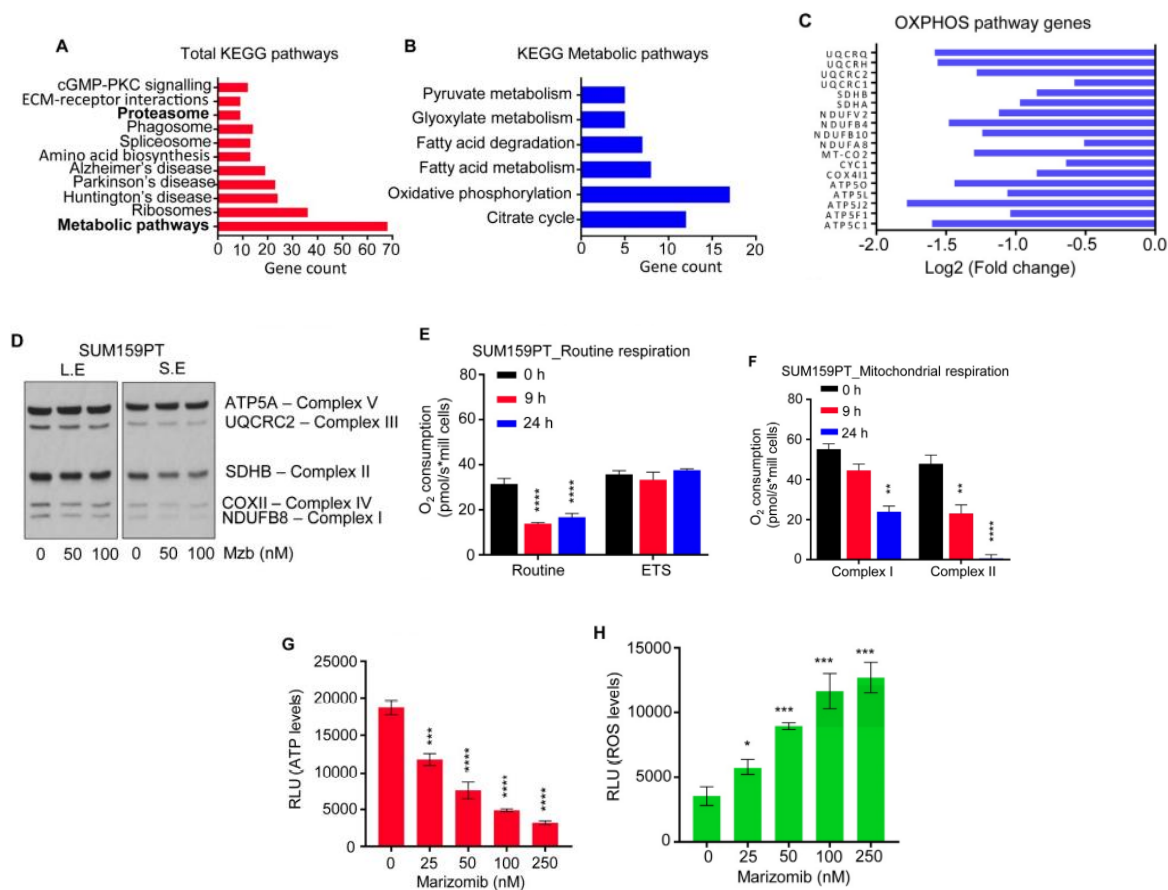
Raninga et ses collaborateurs ont évalué l'activité anticancéreuse **de marizomib** (un puissant inhibiteur du protéasome), *in vitro* en utilisant des lignées de cancer du sein et *in vivo* en utilisant le modèle syngénique murin 4T1.2, les xénogreffes MDA-MB-231, et les xénogreffes tumorales dérivées du patient. Les effets du marizomib sur les poumons et les métastases cérébrales ont été évalués à l'aide du modèle TNBC murin syngénique 4T1BR4 *in vivo* (Raninga et al., 2020).

Cette étude montre que le marizomib inhibe multiples activités catalytiques du protéasome et induit une meilleure réponse anti-tumorale dans les lignées cellulaires TNBC (Fig. 44) et les xénogreffes dérivées de patients, seul et en association avec les standards de la chimiothérapie. Étant donné que les données de cette étude montrent que le marizomib inhibe OXPHOS dans les cellules TNBC et cible également les BCSC ALDH1 + dans les tumeurs PDX, il peut être sous-entendu que le marizomib peut éradiquer les BCSC *via* l'inhibition d'OXPHOS dans les TNBC (Fig. 43). Alors Mécaniquement, le marizomib est un double inhibiteur du protéasome et de la phosphorylation oxydative (OXPHOS) dans les TNBC. Ces données impliquent également que le marizomib peut traverser la barrière hémato-encéphalique, atteindre le TNBC métastatique cérébral et exercer un effet cytotoxique (Fig 46) et également réduit les niveaux d'ARNm de divers marqueurs EMT notamment ZEB1,

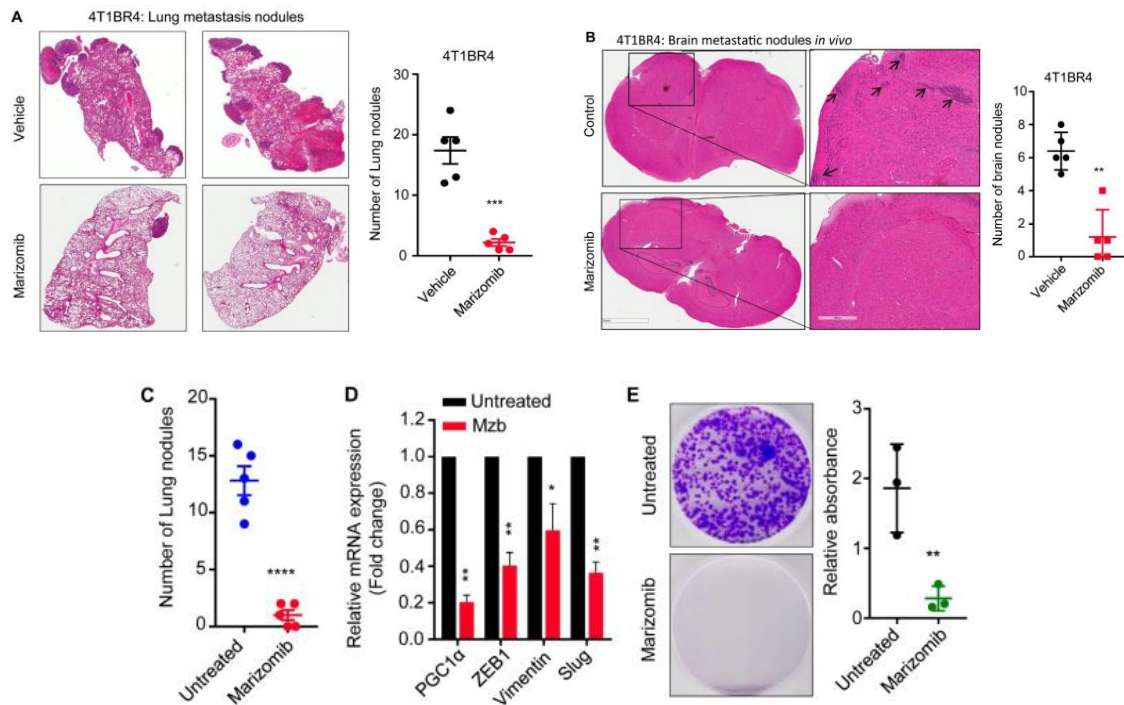
Vimentin et Slug, donc le marizomib peut réduire les métastases pulmonaires et cérébrales en réduisant le nombre de cellules tumorales circulantes et l'expression de gènes impliqués dans la transition épithéliale-mésenchymateuse(Raninga et al., 2020)..



**Figure 43** : L'inhibition sélective de la prolifération des cellules TNBC en culture 2D et 3D par le marizomibe.(A) Un panel de cellules épithéliales mammaires TNBC (basales), luminales et non malignes a été traité avec marizomibe (0-500 nM) et la prolifération cellulaire a été analysée après 6 jours à l'aide du test MTS. La courbe dose-réponse a été générée en calculant la viabilité cellulaire par rapport au témoin traité au DMSO. (B) Les valeurs IC<sub>50</sub> du marizomib dans les cellules TNBC (basales), luminales et non malignes. (C) Images représentatives de la capacité de formation de colonies des lignées TNBC (SUM159PT et MDA-MB-231) et des lignées BC luminales (MCF7 et ZR-75-1) après traitement Mzb (0-100 nM) à 14 jours analysé par coloration au cristal violet. (D) Quantification des colonies formées dans toutes les lignées cellulaires suite au traitement marizomibe mesurée par la lecture de l'absorbance du cristal violet.(E) Panneau de gauche, images représentatives des sphéroïdes SUM159PT et MDA-MB-231 cultivés sur Matrigel pendant 14 jours traités avec 100 nM du marizomibe. Panneau de droite, quantification pour un certain nombre de sphéroïdes tumoraux traités avec 100 nM du marizomibe analysés en comptant le nombre de sphéroïdes sous microscope à contraste de phase (Raninga et al., 2020).

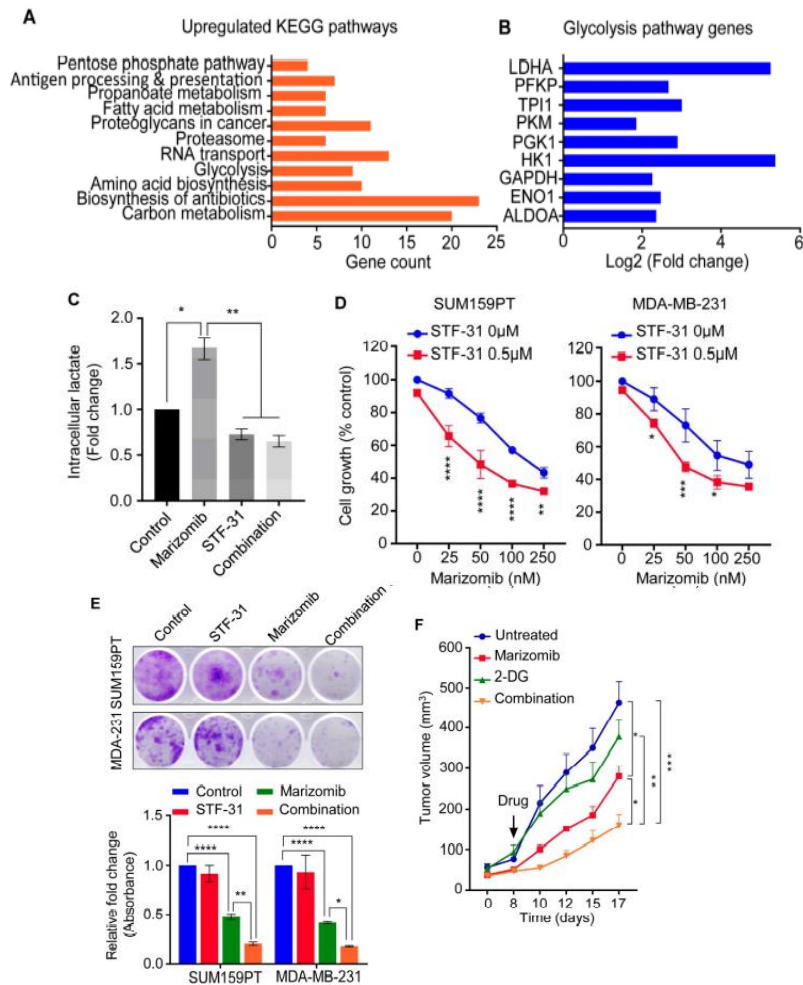


**Figure 44** : L'inhibition de la respiration mitochondriale et OXPHOS dans les cellules TNBC par le marizomibe.(A-C) Les cellules SUM159PT ont été traitées avec le marizomibe (100 nM) pendant 9 h et une analyse protéomique globale sans étiquette a été effectuée. Liste des voies KEGG totales (A), des voies métaboliques KEGG (B) et des protéines de la voie OXPHOS (C) régulées à la baisse après 9 h de traitement Mzb. (D) Les cellules SUM159PT ont été traitées avec Mzb (0-100 nM) pendant 24 h et les niveaux de protéines des protéines de la voie OXPHOS indiquées ont été analysés par western blot. Le panneau de gauche représente une exposition longue (L.E) et le panneau de droite représente une exposition courte (S.E). (E, F) Les cellules SUM159PT ont été traitées avec Mzb (100 nM) pendant 9 et 24 h. (E) La consommation d'oxygène pour la respiration routine et la capacité respiratoire non couplée (ETS) stimulée par le FCCP ont été évaluées sur des cellules intactes. (F) La consommation d'oxygène des cellules a été évaluée pour la respiration liée au complexe I/CII.. (G, H) Les cellules SUM159PT ont été traitées avec Mzb (0-100 nM) pendant 24 h et les niveaux intracellulaires d'ATP (G) et de ROS (H) ont été analysés. (Raniga et al., 2020).



**La figure 45 :** L'inhibition des métastases pulmonaires et cérébrales spontanées *in vivo* par le marizomib. (A) Images représentatives de tumeurs métastatiques 4T1BR4 dans les poumons (panneau de gauche) après résection de tumeurs primaires et suite au traitement par véhicule ou Mzb. Le nombre de nodules 4T1BR4 micro et macro métastatiques dans les poumons (panneau de droite) est indiqué. (B) Images représentatives de tumeurs métastatiques 4T1BR4 dans le cerveau (panneau de gauche) après résection de tumeurs primaires et après traitement par véhicule ou Mzb. Les nodules métastatiques ont été colorés avec une coloration H&E (n = 5 souris/groupe). Le nombre de nodules micro métastatiques 4T1BR4 dans le cerveau (panneau de droite) est indiqué (n = 5 souris/groupe). (C) Le nombre de nodules métastatiques pulmonaires colorés avec la coloration H&E dans le 4T1BR4 primaire des tumeurs traitées avec le véhicule ou Mzb (0,15 mg/kg) pendant une semaine. (D) Les niveaux d'expression de l'ARNm de PGC-1α, ZEB1, vimentine et Slug dans les tumeurs primaires 4T1BR4 traitées avec le véhicule et Mzb (n = 3) ont été analysés par RT-qPCR. (E) Panneau de gauche, images représentatives des cellules tumorales circulantes isolées du sang de souris traitées par véhicule ou Mzb implantées avec des tumeurs 4T1BR4. Panneau de droite, quantification des colonies de cellules tumorales circulantes colorées au cristal violet (n = 3) (Raninga et al., 2020).

Aussi cette étude démontre que l'inhibition de l'OXPPOS induite par le marizomib régule à la hausse la glycolyse pour répondre aux demandes énergétiques des cellules TNBC et que l'inhibition combinée de la glycolyse avec le marizomib conduit à une activité anticancéreuse synergique (Fig. 46)(Raninga et al., 2020).



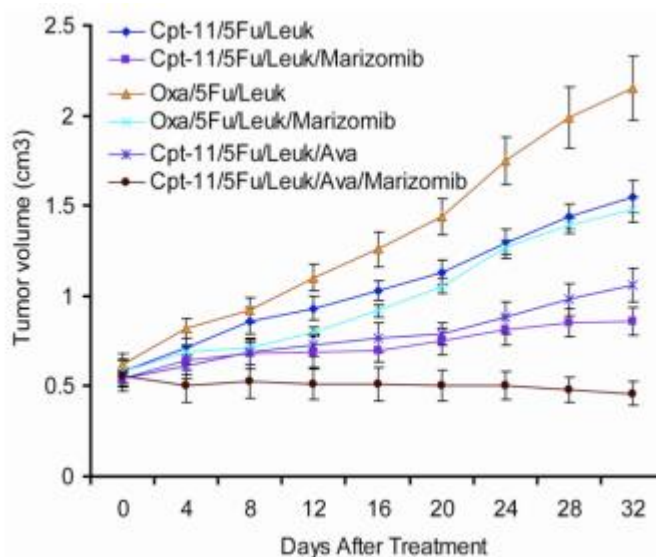
**Figure 46 :** Le marizomib exerce une activité anticancéreuse synergique avec l'inhibiteur de la glycolyse.(A, B) Liste des voies KEGG (A) et des protéines de la voie de la glycolyse (B) régulées positivement dans les cellules SUM159PT après un traitement de 9 h Mzb (100 nM). (C) Les cellules SUM159PT ont été traitées avec le marizomib (100 nM) et STF-31 (0,5 µM), seuls ou en combinaison pendant 16h. Les niveaux de lactate intracellulaire ont été analysés par le kit de dosage Lactate-Glo. (D) Les cellules SUM159PT et MDA-MB-231 ont été traitées avec Mzb (0-250 nM) avec ou sans STF-31 (0,5 µM) pendant 4 jours, et la viabilité cellulaire a été analysée par les tests MTS. (E) Images représentatives de la capacité de formation de colonies de cellules SUM159PT et MDA-MB-231 après le traitement avec Mzb (100 nM) et TF-31 (0,5 µM), à la fois seul et en combinaison, à 14 jours, analysé à l'aide d'une coloration au cristal violet (panneau supérieur). Quantification des colonies formées dans les deux lignées cellulaires mesurées par la lecture de l'absorbance du cristal violet (panneau inférieur). (F) Croissance tumorale TNBC syngénique murine 4T1.2 suite au traitement avec le véhicule, Mzb (0,075 mg/kg), 2-DG (400 mg/kg) et combinaison pendant deux semaines. Le volume tumoral moyen de chaque groupe de traitement est présenté (n = 6 souris/groupe)(Raniga et al., 2020).

De nombreuses premières études évaluant l'efficacité des inhibiteurs du protéasome dans le traitement du cancer reposaient sur l'hypothèse que l'inhibition de la voie NF-KB était le mécanisme antitumoral prédominant. Des niveaux élevés de NF-KB basal sont également fréquents dans les échantillons de cancer colorectal (CCR), et il a été démontré que les traitements de chimiothérapie utilisés en clinique, le 5-fluorouracile (5-FU) et l'irinotécan (Camptosar, CPT-11), activent la signalisation du NF -kB conduisant à la chimiorésistance. En outre, l'augmentation de l'activité du NF-KB est prédictive d'une mauvaise réponse et



d'une durée de survie réduite chez les patients atteints de CCR. Ces études et des études similaires ont été utilisées comme justification pour le traitement du CCR avec des inhibiteurs du protéasome (Potts et al., 2011).

L'efficacité du marizomib dans le cadre d'un traitement combiné dans des lignées cellulaires de CCR humain a été récapitulée dans un modèle murin de xénotransgreffe de CCR sous-cutané, où la réduction des taux de croissance tumorale par des combinaisons de 5-FU et de leucovorine avec ou sans irinotécan (CPT-11), oxaliplatine et bevacizumab (Avastin) ont été systématiquement améliorés par l'ajout de marizomib oral (Fig. 47) (Potts et al., 2011).



**Figure 47** : Le traitement au marizomib réduit la charge tumorale. Lorsqu'il est ajouté à trois schémas thérapeutiques classiques de traitement du cancer du côlon dans un modèle de xénotransgreffe de carcinome (LoVo) (n = 6 souris par groupe de traitement, les barres d'erreur représentent l'erreur standard de la moyenne). CPT-11 (irinotécan); Leuk (leucovorine); Oxa (oxaliplatine); Ava (Avastin ; bevacizumab) (Potts et al., 2011).

**Potts et al.** ont constaté d'après ce résultat que le traitement combiné avec le 5-FU, la leucovorine, l'irinotécan, le bevacizumab et le marizomib a non seulement ralenti la croissance tumorale chez la souris, mais a en fait diminué la taille de la tumeur sur quatre semaines de traitement (Potts et al., 2011).

Et donc le traitement au marizomib bloque l'activation du NF- $\kappa$ B par le SN-38 (le métabolite actif de l'irinotécan) dans les cellules CCR et entraîne l'accumulation de la forme phosphorylée de IB (un marqueur de l'activité NF- $\kappa$ B inhibée). Dans ce cadre, le marizomib est un inhibiteur 2 fois plus puissant de l'activation du NF- $\kappa$ B induite par le TNF que le bortézomib. En monothérapie dans les études précliniques, il a été démontré que le bortézomib, le MG132 et le marizomib diminuent la prolifération et induisent l'apoptose dans les cellules du CCR. Alors que p53, p21, PUMA et Bax ont tous été impliqués dans

l'induction de l'apoptose par les inhibiteurs du protéasome dans le CCR, un consensus sur le mécanisme derrière cette réponse reste à être atteint (Potts et al., 2011).

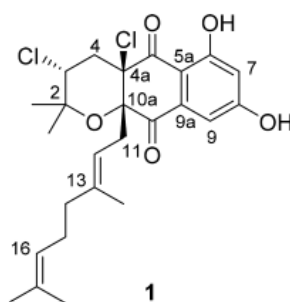
Le marizomib augmente la réponse apoptotique des cellules du CCR à diverses combinaisons de chimiothérapie, y compris les médicaments cliniquement pertinents 5-FU, la leukovorine, l'oxaliplatine (Eloxatine®) et le SN-38 (le métabolite actif de l'irinotécan).

Il a également été démontré que l'association du marizomib à la chimiothérapie augmentait les niveaux de diverses protéines régulatrices du cycle cellulaire, notamment p21, p27 et p53. Ceci a été associé à une augmentation des cellules arrêtées au point de contrôle du cycle cellulaire G1/S. Dans le cancer du côlon, il est concevable que le marizomib puisse donner une plus grande efficacité clinique que le bortézomib dans le traitement combiné du CCR avancé (Potts et al., 2011).

### III. Les halométabolites de la classe des terpénoïdes

#### III.1 Le Napyradiomycine A1

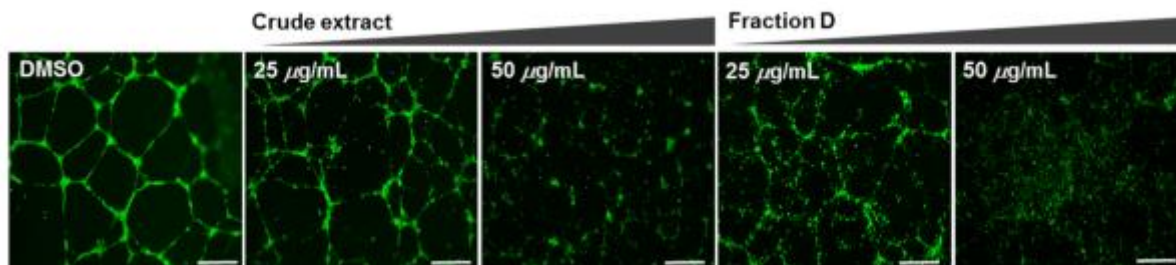
Les napyradiomycines sont des méroterpénoïdes halogénés qui comprennent un noyau semi-napthoquinone avec un groupe prényle cyclisé et des substituants monoterpényle sur C-4a et C-10a. Les napyradiomycines sont divisées en trois sous-classes basées sur le type de fraction monoterpénoïde. Le napyradiomycine A1 (Fig. 48), un dérivé chloré de l' $\alpha$ -lapachone, a été isolée en tant qu'inhibiteur potentiel de la formation de tubes de cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC) (Hwang et al., 2017).



**Figure 48** : Structure chimique de Napyradiomycine A1 (Hwang et al., 2017).

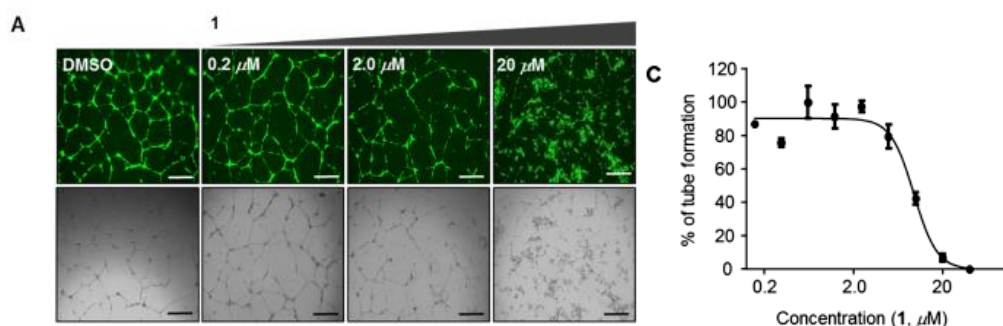
Hwang et ses collaborateurs en 2017 avaient fait une étude sur les effets d'extraits bruts de micro-organismes marins cultivés. Un extrait de *Streptomyces sp.* la souche YP127 s'est avérée inhiber la formation de tubes de cellules endothéliales de la veine ombilicale humaine (HUVEC). Le fractionnement guidé par bioessai et les analyses de données spectroscopiques ont conduit à l'identification de la napyradiomycine A1 (1) en tant que composant anti-angiogénique de l'extrait (Hwang et al., 2017).

Ils ont étudiés l'effet inhibiteur de l'extrait brut de la souche YP127 et de la fraction D sur la formation de tubes HUVEC. L'extrait EtOAc de *Streptomyces sp.* YP127 a inhibé la formation de Tube HUVEC aux concentrations de 25 et 50 µg/mL (Fig. 49) (Hwang et al., 2017).



**Figure 49 :** L'Effet inhibiteurs de *Streptomyces sp.* Extrait brut de YP127 et la fraction D sur formation de tube HUVEC (bar : 500 µm) (Hwang et al., 2017).

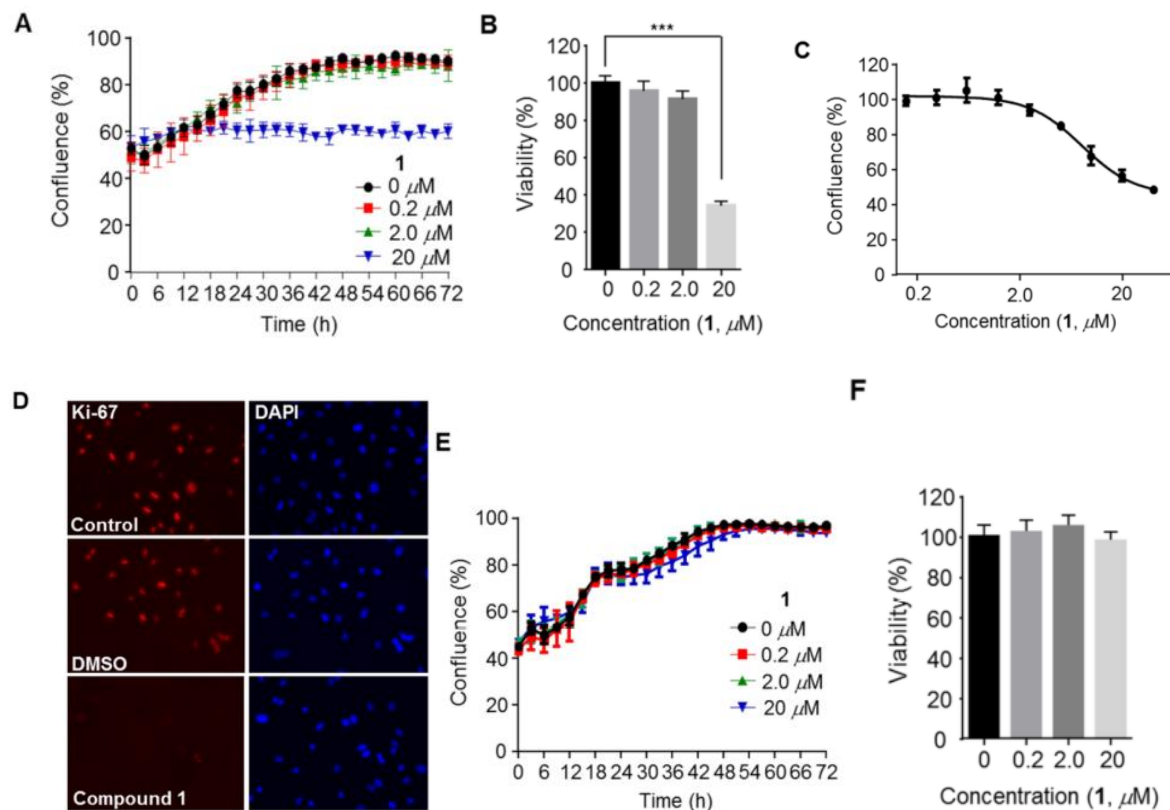
Pour vérifier l'activité antiangiogénique de Napyradiomycine A1, Hwang et ses collaborateurs ont examiné ses effets sur la formation de tubes de type capillaire induite par le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) *in vitro*. En présence de Napyradiomycine A1, la formation de tubes a été significativement réduite d'une manière dépendante de la concentration, et la concentration de Napyradiomycine A1 à laquelle l'inhibition était à moitié maximale (valeur IC50) a été calculée comme étant de 10,0 µM (Fig. 50) (Hwang et al., 2017).



**Figure 50 :** L'inhibition dépendante de la concentration de la formation de tubes HUVEC par le Napyradiomycine A1. (A) Analyse de la formation de tubes de type capillaire par Coloration calcéine AM sur des cellules vivantes (en haut) et une image en contraste de phase (en bas) (barre d'échelle : 500 µm). (C) Formation de tube HUVEC inhibée calculé à partir de trois points de branchement par la concentration dépendante du traitement de Le Napyradiomycine A1 (Hwang et al., 2017).

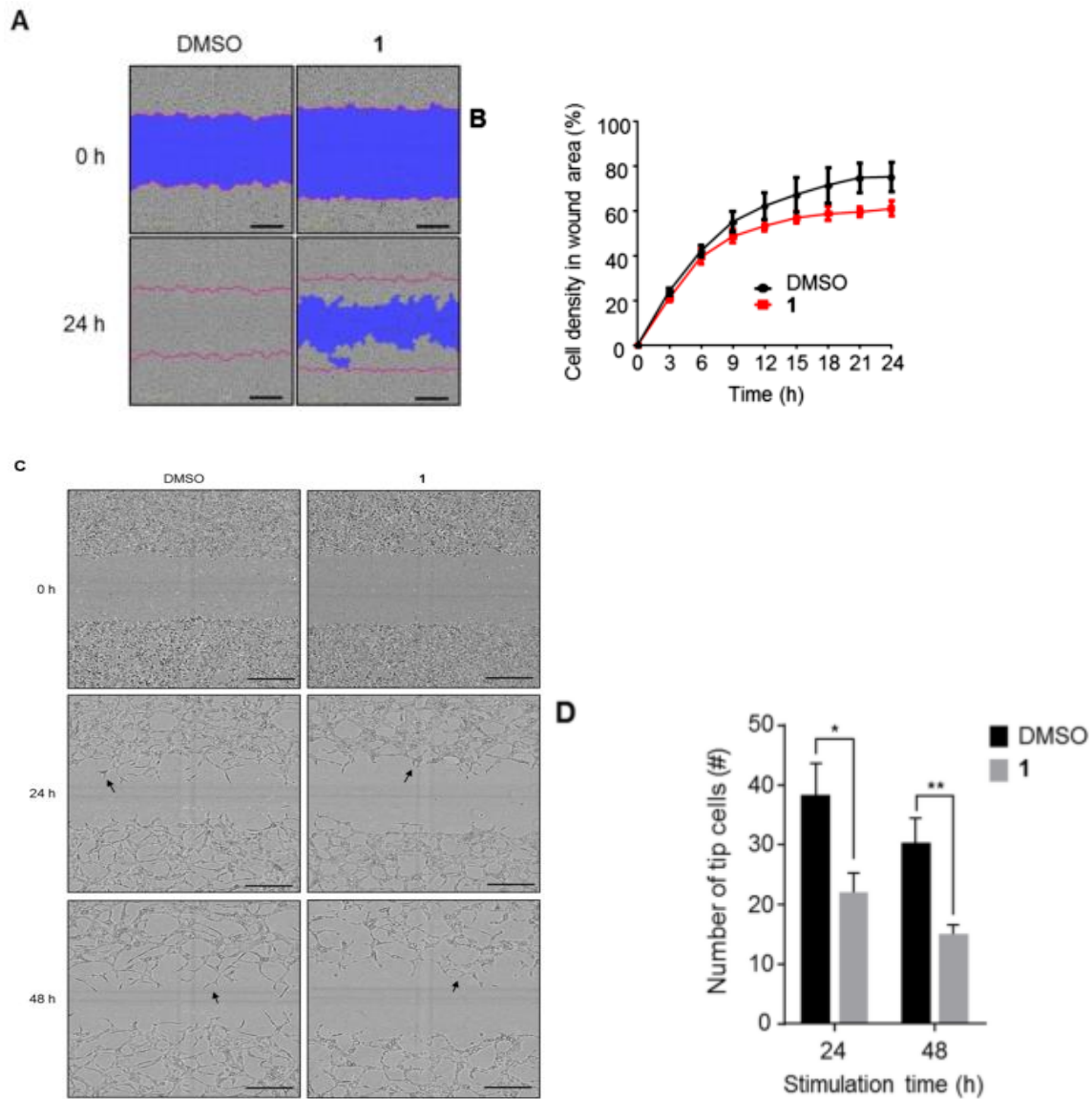
La prolifération des cellules endothéliales est nécessaire pour générer de nouveaux vaisseaux à partir de ceux préexistants au cours de l'angiogenèse. Par conséquent, Hwang et ses collaborateurs ont examiné les effets de Napyradiomycine A1 sur la prolifération des cellules endothéliales, et la prolifération cellulaire qui ont été représentée par la confluence cellulaire (%) couvrant la plaque de culture, analysée par des images cellulaires. Les résultats

suggèrent fortement que le Napyradiomycine A 1 inhibe spécifiquement la prolifération des cellules endothéliales et supprime l'angiogenèse (Fig. 51) (Hwang et al., 2017).



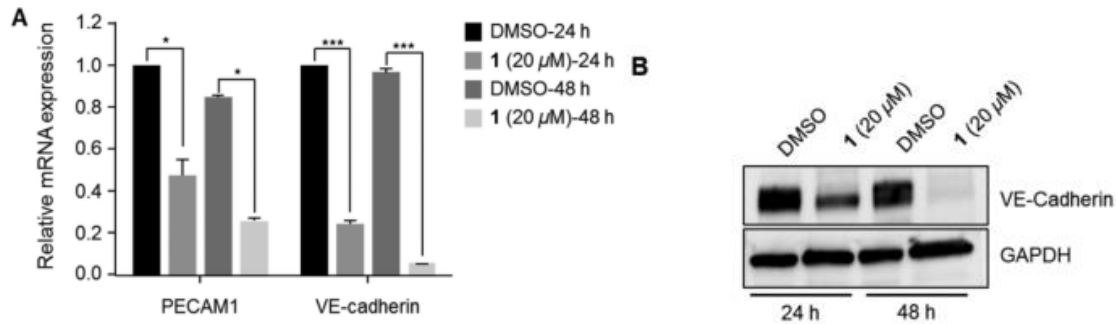
**Figure 51 :** L'inhibition de la prolifération des cellules HUVEC par Napyradiomycine A1. (A) Prolifération cellulaire sur 72 h. (B) Mesure de la viabilité cellulaire au point final par rapport au groupe témoin. (C) Évaluation de la valeur GI50 de 1 sur la prolifération (Hwang et al., 2017).

La migration et l'invasion des cellules endothéliales vasculaires sont des événements importants au cours de l'angiogenèse. Par conséquent, dans cette étude les chercheurs ont utilisé le test de migration par grattage des plaies pour étudier les effets de Napyradiomycine A1 sur la migration des HUVEC induite par le VEGF. Les résultats suggèrent que le Napyradiomycine A1 régularise l'angiogenèse en inhibant la migration et l'invasion des cellules endothéliales stimulées par le VEGF (Fig. 52)(Hwang et al., 2017).



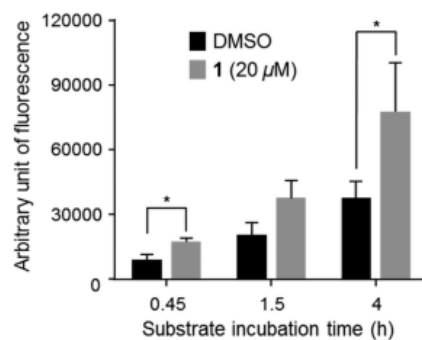
**Figure 52** : Suppression de la migration et de l'invasion des cellules HUVEC par traitement avec le Napyradiomycine A1 (1). (A) Migration des cellules HUVEC stimulées par le VEGF après traitement avec du DMSO et 20 µM 1 (barre d'échelle : 300 µm). (B) Analyse quantitative (Hwang et al., 2017).

Ensuite, ils ont examiné les effets de Napyradiomycine A1 sur l'expression de PECAM1 et de VE-cadhérine, qui sont des molécules d'adhésion représentatives associées à l'angiogenèse. Le traitement avec Napyradiomycine A1 a diminué l'expression de l'ARNm de PECAM1 dans les cellules endothéliales (Fig. 53) (Hwang et al., 2017).



**Figure 53 :** La réduction de l'expression du marqueur de surface des cellules endothéliales VE-cadhérine par traitement avec le Napyradiomycine A1(1). (A) Analyse quantitative de l'expression de l'ARNm de PECAM1 et de VE-cadhérine sur les HUVEC 1-traités. (B) Changem (Hwang et al., 2017).

La VE-cadhérine joue un rôle central dans les jonctions cellule-cellule et la perturbation de son expression dans les cellules endothéliales affaiblit les interactions cellule-cellule et augmente la perméabilité, entraînant une fuite vasculaire. Par conséquent, Hwang et ses collaborateurs évalués si le Napyradiomycine A1 affectait la perméabilité cellulaire des cellules endothéliales. Les résultats suggèrent que Napyradiomycine A1 affectait la perméabilité des cellules endothéliales en régulant l'expression de la VE-cadhérine, qui pourrait être le mécanisme de ses effets anti-angiogéniques (Fig. 54) (Hwang et al., 2017).



**Figure 54 :** Effets sur la perméabilité des cellules endothéliales par traitement de Napyradiomycine A1 (1) (20 μM) (Hwang et al., 2017).

L'effet antiangiogénique de Napyradiomycine A1 dans les HUVEC a été observé dans cette étude pour la première fois (Hwang et al., 2017).

Auparavant, il a été rapporté que le Napyradiomycine A1 possédait des effets cytotoxiques, antibactériens, et antagonistes non stéroïdiens des récepteurs des œstrogènes. Dans cette étude, les effets de Napyradiomycine A1 sur la formation du tube HUVEC, la migration cellulaire, l'invasion cellulaire et l'expression de la cadhérine endothéliale vasculaire (VE-cadhérine), en plus de l'activité anti-angiogénique ont été étudiés *in vitro* (Hwang et al., 2017).

Cette étude démontre que le Napyradiomycine A1 inhibe la formation des tubes HUVEC d'une manière dépendante de la concentration. Il inhibe la prolifération des cellules endothéliales. Le Napyradiomycine A1 inhibe également la migration et l'invasion des cellules endothéliales vasculaires. De plus, il inhibe l'expression de la cadhérine endothéliale vasculaire et augmente la perméabilité de la membrane des cellules endothéliales. Ces résultats suggèrent que le Napyradiomycine A1 module la perméabilité cellulaire et inhibe l'angiogenèse des cellules endothéliales. Par conséquent, Napyradiomycine A1 pourrait être utilisé comme piste potentielle dans la découverte de médicaments pour le traitement du cancer et des maladies inflammatoires chroniques (Hwang et al., 2017).

### IV. Les halométabolites de la classe des peptides

#### IV.1 La nannocystine A

Une nouvelle **nannocystine A**, un cyclodepsipeptide anticancéreux, a d'abord été découverte, par le chercheur **Holger Hoffmann** et ses collaborateurs en 2015, à partir d'un bouillon de culture de la souche myxobactérienne du sol peu exploré *Nannocystis sp.* ST201196 (DSM18870), parallèlement à sa découverte chez *Nannocystis sp.* MB1016. La nannocystine A est un échafaudage macrocyclique 21-mer d'hybride peptidique de polykétide avec des résidus d'acides aminés non canoniques (tels que 3,5-dichloro Tyr, 3-hydroxy Val et N-méthyl Leu) et un fragment époxyamide (Fig. 55) (Sukmarini, 2021).

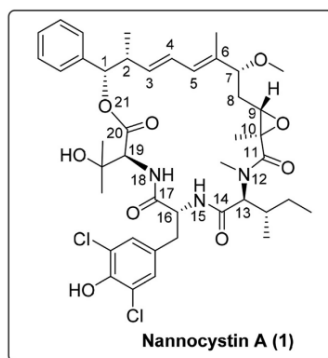
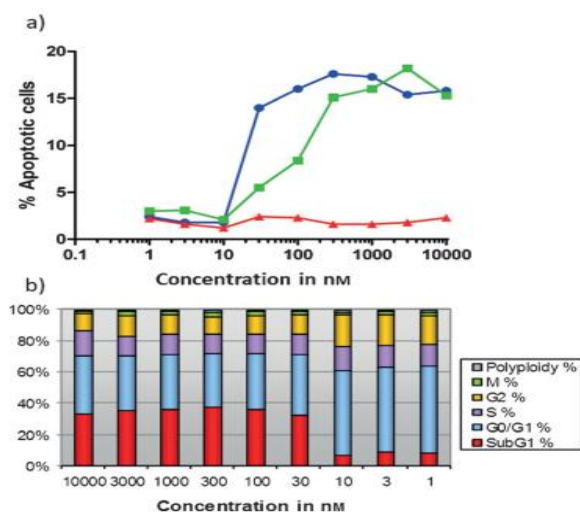


Figure 55 : Structure chimique de la nannocystine A (Sukmarini, 2021).

Le composé, nommé Nannocystine A (1), présentait un profil anticancéreux à large spectre et une activité antiproliférative hautement active *vis-à-vis* de 14 lignées cellulaires cancéreuses (à des valeurs nM) et une activité inhibitrice significative *vis-à-vis* de la lignée cellulaire MDA-A1 résistante aux médicaments avec une valeur IC<sub>50</sub> de 12 nM grâce à l'induction précoce de l'apoptose (Hoffmann et al., 2015).

Dans d'autres expériences ils ont étudié la capacité de la nannocystine A à induire l'apoptose et son effet sur le cycle cellulaire. La coloration à l'annexine V dans la lignée cellulaire HCT116 a révélé que la nannocystine A est un puissant inducteur de l'apoptose à un moment précoce de 24 h, avec une valeur de concentration effective demi-maximale (EC50) de 25 nm. L'analyse du cycle cellulaire par cytométrie en flux a montré que La nannocystine A conduit à une augmentation dose-dépendante de la population subG1 (ce qui indique des cellules dans un état apoptotique) dans les cellules HCT116, avec une valeur EC50 de 20 nm (Fig. 56) (Hoffmann et al., 2015).



**Figure 56 :** Activité cellulaire de La nannocystine A. A) Induction de l'apoptose dans les cellules HCT116 après 24 h. Bleu : La nannocystine A, vert : camptothécine (un inhibiteur cytotoxique de la topoisomérase), rouge : substance témoin inactive. B) Analyse du cycle cellulaire dans les cellules HCT116 après 24 h. Codage couleur des sous-populations : rouge SubG1, bleu G0/G1, violet S, jaune G2, vert M, gris polyplôidie (Hoffmann et al., 2015)

En conclusion, Holger Hoffmann et ses collaborateurs ont démontré que la nannocystine A est un puissant inhibiteur de prolifération cellulaire par l'induction de l'apoptose à un point de temps précoce. Bien que ils ont décrit le phénotype induite par la nannocystine A et pourrait exclure plusieurs mécanismes cellulaires, Mais ils n'ont pas trouvé son mécanisme d'action moléculaire et sa cible moléculaire précise reste à déchiffrer (Hoffmann et al., 2015)

D'autres nouvelles expériences menées par le chercheur **Qiang Liu** et al. en 2019 sur cette molécule afin d'atteindre et découvrir son mécanisme d'action moléculaire pour inhiber la prolifération des cellules cancéreuse, ont permis de confirmer son mécanisme d'action qui cible le facteur d'élongation de la traduction eucaryote (eEF1A1) et d'enrégitrer également des activités antiprolifératives efficaces (Liu et al., 2019).

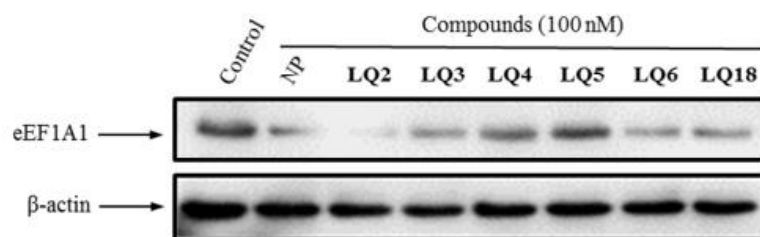


**eEF1A1** est associé au développement et à la progression de divers cancers humains (Duttaroy et al., 1998; Lamberti et al., 2004) et a donc été proposé comme cible pour la thérapie anticancéreuse (Van Goietsenoven et al., 2010). Cependant, aucun médicament basé sur cette cible n'a été commercialisé avec succès. De plus, il a été démontré que la surexpression ou l'épuisement d'eEF1A1 influence le taux d'apoptose des cellules cancéreuses. Collectivement, ces études ont suggéré qu'eEF1A1 était une cible anticancéreuse attrayante, l'inhibition de la protéine eEF1A1 pourrait fournir une approche prometteuse pour tuer ou, au moins, réduire considérablement la croissance des cellules cancéreuses (Liu et al., 2019).

En premier, Qiang Liu et al. ont évalué tous les analogues de la nannocystine A pour leurs activités antiprolifératives sur les lignées cellulaires A549 et HCT-116, et certains d'entre eux ont été testés pour leurs effets sur l'expression de la cible présumée eEF1A1 analysée par expérience Western blot Conformément à cette observation (Fig. 57) (Liu et al., 2019).

Qiang Liu et son équipe ont rapporté l'optimisation, l'évaluation biologique et l'analyse SAR d'une série de nouveaux analogues de la nannocystine A. Ils ont synthétisés une série d'analogues de la nannocystine A et leur relation structure-activité (SAR) était basée sur le test MTT et l'analyse Western Blot (Liu et al., 2019).

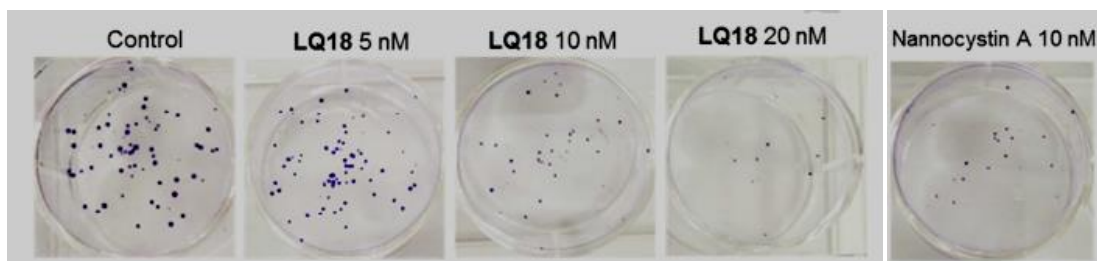
La relation structure-activité (SAR) a leur permis d'identifier un analogue de nannocystine A structurellement simplifié LQ18, qui présentait de puissantes activités antiprolifératives avec des valeurs IC<sub>50</sub> allant de 4,3 à 48 nM contre les lignées cellulaires testées, et inhibait l'expression de eEF1A1 dans la lignée cellulaire A549 (Liu et al., 2019).



**Figure 57** : L'expression de la protéine d'eEF1A1 dans les cellules A549 après traitement avec la nannocystine A et les analogues LQ2-6 et LQ18. NP représente le produit naturel Nannocystin A (Liu et al., 2019).

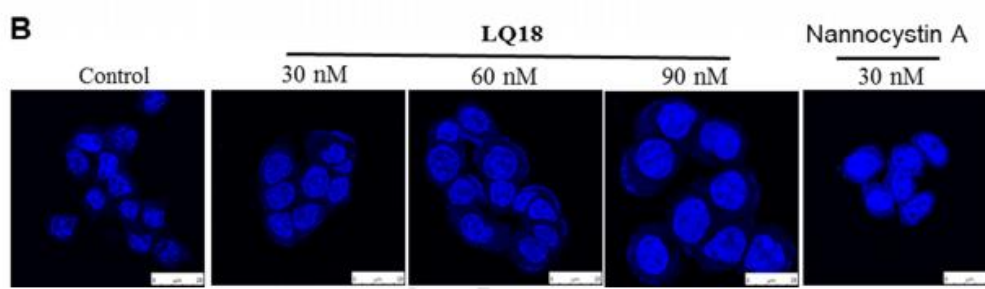
De plus ils ont trouvé que LQ18 a arrêté le cycle cellulaire en phase G2 et induit l'apoptose des cellules A549 *via* une régulation à la hausse des expressions de la caspase-3, de la caspase-9 et des protéines Bax de manière dose-dépendante, tout en diminuant significativement l'expression de Bcl-2 (Liu et al., 2019).

Qiang Liu et al. ont également mesuré l'effet inhibiteur de la croissance par LQ18 et la nannocystine A contre A549 par le test de formation de colonies, comme le montre la figure 58. Ces résultats ont démontré que LQ18 et la nannocystine A ont des activités anticancéreuses comparables (Liu et al., 2019).



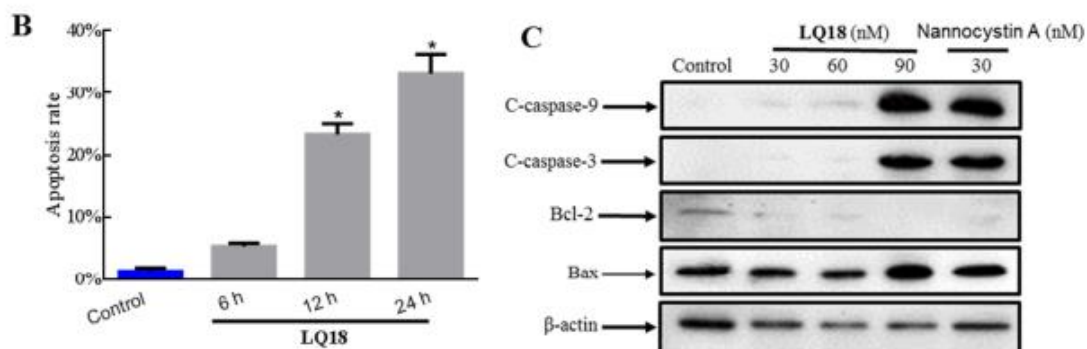
**Figure 58** : L'inhibition de la formation des colonies cellulaires A549 par LQ18 (Liu et al., 2019). Représentation des graphiques à barres des colonies formées après le traitement LQ18. Une colonie a été définie comme étant un agrégat de plus de 100 cellules. La nannocystine A a été utilisée comme contrôle positif (Liu et al., 2019).

Une autre expérience qui a été faite par Qiang Liu et ses collaborateurs pour explorer le mécanisme de la mort des cellules A549 par nannocystine A et LQ18. L'induction de l'apoptose dans les cellules A549 traitées par LQ18 suit une manière dépendante de la dose, tandis que pour la nannocystine A à 30 nM, (Fig. 59) (Liu et al., 2019).



**Figure 59** : Induction de l'apoptose des cellules A549 par LQ18 et la nannocystine A. Les cellules A549 ont été traitées avec diverses concentrations de LQ18 pendant 12 h, puis les cellules ont été colorées avec l'annexine V / Pi, et l'apoptose a été analysée en utilisant une cytométrie en flux (Liu et al., 2019).

De plus, pour explorer le mécanisme d'apoptose des cellules A549 causées par LQ18, ils ont examiné les expressions de protéines Caspase-3, Caspase-9, Bax et Bcl-2 après le traitement LQ18 (Fig. 60). Les expressions de caspase-3, de caspase-9 et de Bax ont augmenté de manière dose-dépendante après le traitement LQ18, tandis que l'expression de Bcl-2 a évidemment diminué (Liu et al., 2019).



**Figure 60 :** L'induction de l'apoptose des cellules A549 par LQ18 et nannocystine A. Les cellules A549 ont été traitées avec divers LQ18 à 60 nm pendant 6, 12 et 24 h, puis les cellules ont été colorées avec de l'annexine V / Pi, et l'apoptose a été analysée en utilisant une cytométrie en flux. (B) Le graphique à barres représente les statistiques des pourcentages totaux de cellules apoptotiques à partir d'expériences en double. (C) LQ18 a induit l'activation des caspases, régulation négative de Bcl-2 et régulation à la hausse de Bax dans les cellules A549 (Liu et al., 2019).

#### V. Mécanismes d'action anticancéreuse des halométabolites

D'après l'analyse des études effectuées sur l'effet anticancéreux de différents composés halogénés bioactifs, appartenant à des classes structurales distinctes, nous avons proposé différents mécanismes d'action anticancéreuse de ces composés réperturés dans les figures 61, 62 et 63 ci-dessous.

V.1 Inhibition de la protéine anti-apoptotique Mcl-1 (la voie intrinsèque de l'apoptose) par les halométabolites alcaloïdiques :

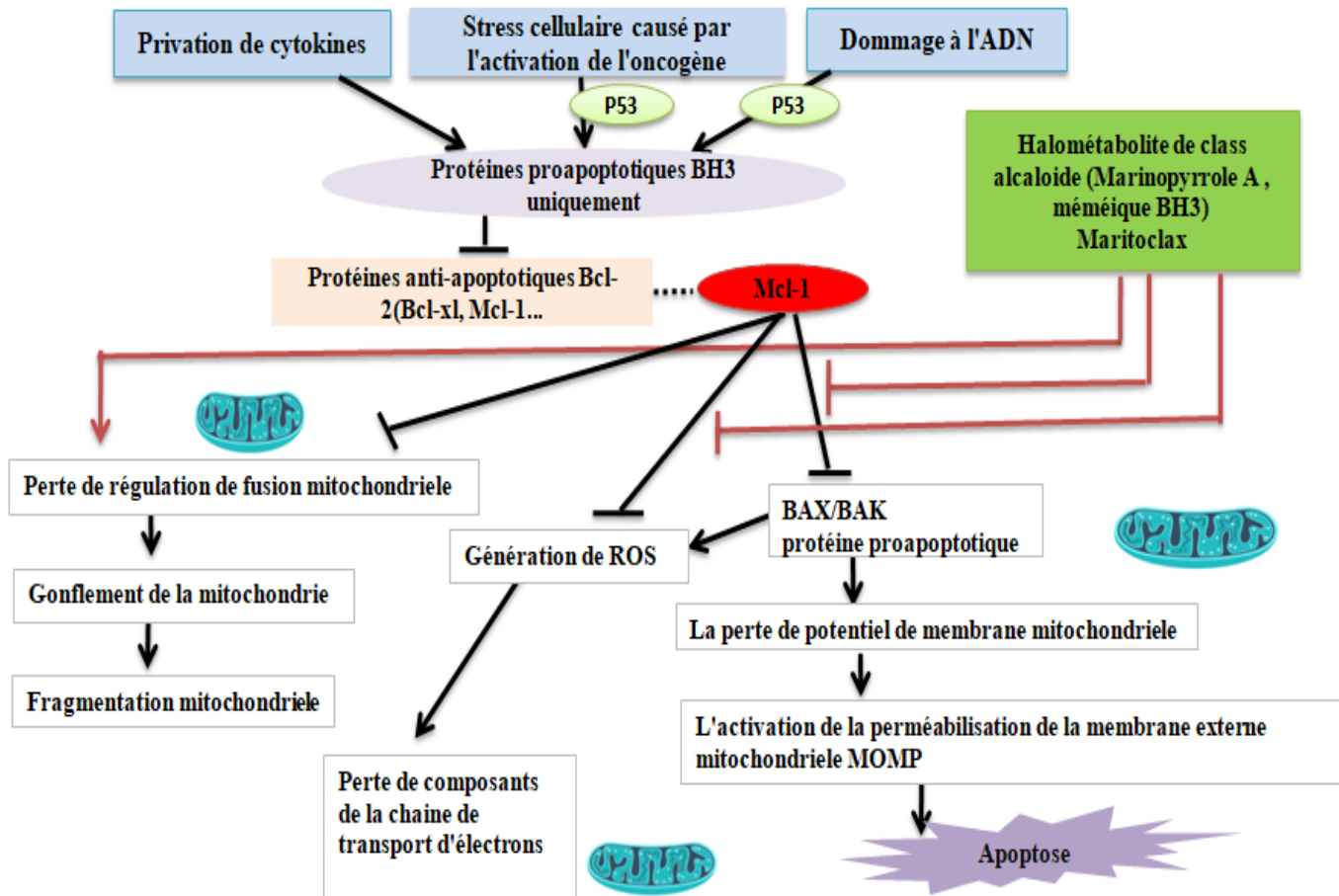
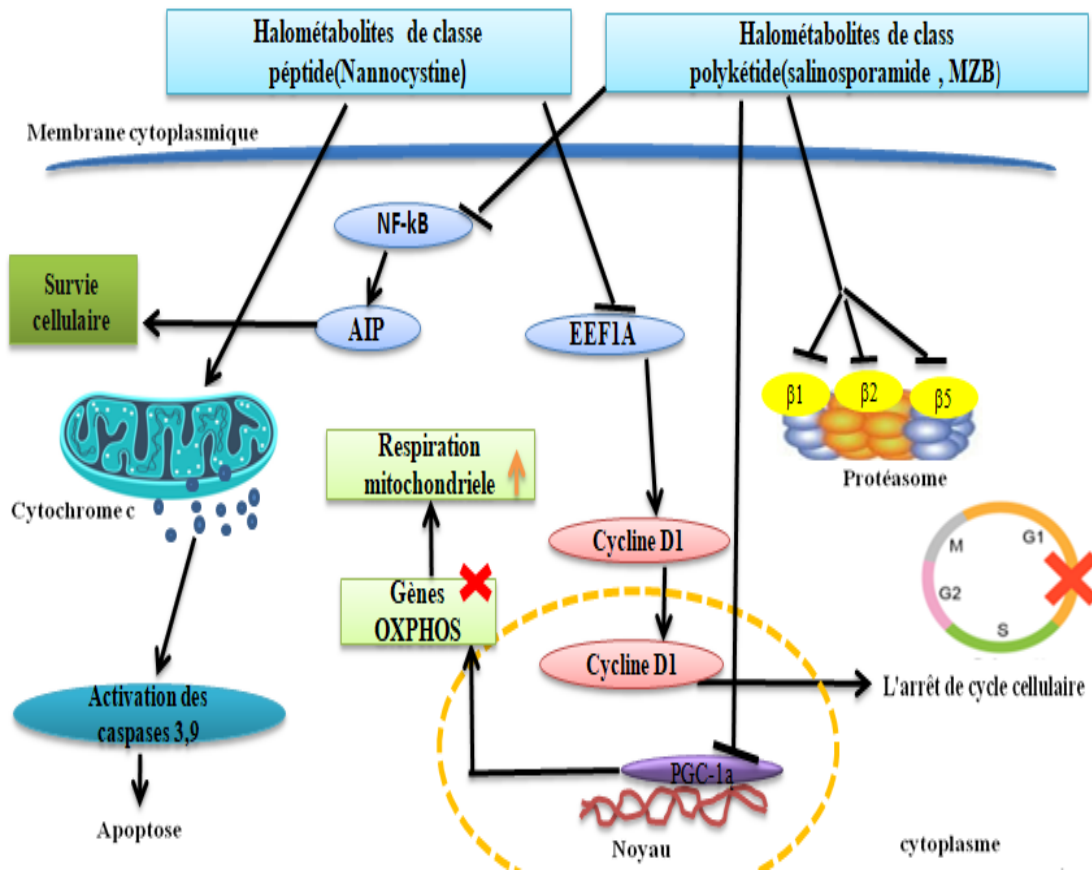


Figure 61 : Schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites de la classe des alcaloïdes (Marinopyrrole A). Le marinopyrrole contient un domaine BH3 mimétique de la protéine Mcl-1.

→ Stimulation  
 —| Inhibition

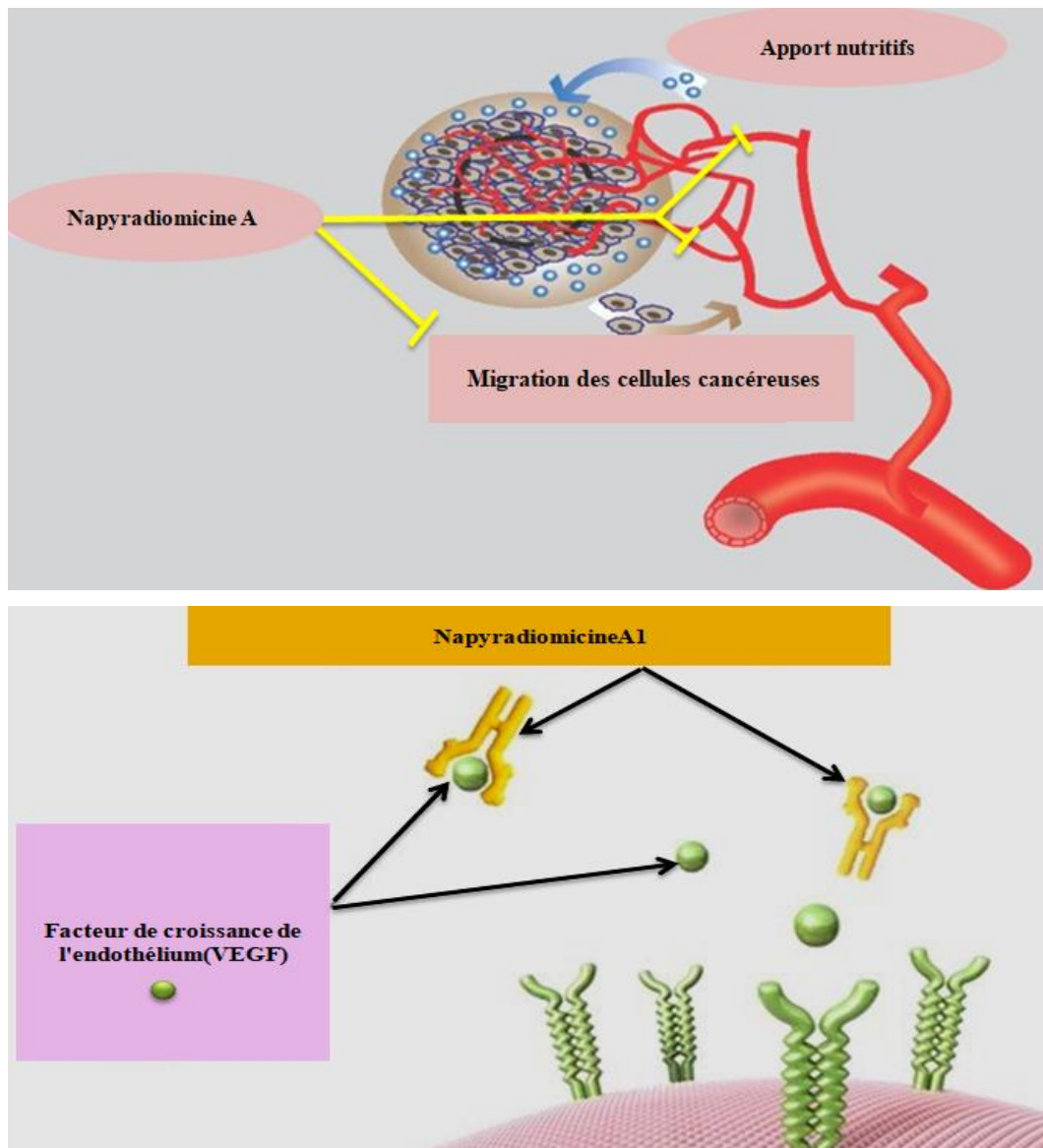
V.2 Mécanismes d'action des halométabolites peptidiques et polykétidiques :



**Figure 62 :** schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites peptidiques (Nannocystine A) et des polykétides (Salinosporamide A). **MZB :** Marizomib, **NF-κB :** nuclear factor kappa B, **AIP :** apoptosis inhibitor protein, **eEFA1 :** Eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1, **OXPHOS :** oxidative phosphorylation system, **PGC-1α :** Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha.

→ Stimulation  
 —| Inhibition

V.3 Mécanismes d'action des halométabolites terpéniques :



**Figure 63** : Schéma proposé du mécanisme d'action des halométabolites de la classe des terpénoïdes (Napyradiomycine A1). Le Napyradiomycine A1 inhibe la formation de tubes HUVEC ou anti-angiogénique. Il inhibe également la migration et l'invasion des cellules endothéliales vasculaires. Le Napyradiomycine A1 est un agent mimétique à des récepteurs spécifiques du facteur de croissance de l'endothélium(VEGF).

—| Inhibition.

# **Conclusion**

Comprendre la dynamique du cancer est essentiel pour développer des thérapies adéquates. En outre, une importance suprême est nécessaire pour percevoir les mécanismes moléculaires adaptés par les cellules tumorales dans le développement de la résistance contre de multiples médicaments.

Avec des applications pharmaceutiques et biotechnologiques discrètes, les actinobactéries en font des agents thérapeutiques prometteurs. Les composés bioactifs aux structures chimiques distinctes, issus des actinobactéries marines, sont des pistes dominantes prometteuses dans la découverte de médicaments anticancéreux.

Dans ce travail et d'après l'analyse bibliographique de plusieurs études portant sur l'effet anticancéreux des halométabolites, issues des actinobactéries, appartenant à différentes classes structurales, nous avons pu déterminer différents mécanismes d'action relatifs à ces composés sur différents type de cancer :

- L'induction de l'apoptose par l'activation de la caspase-3, de la caspase-9 et des protéines Bax, la diminution de l'expression de Bcl-2 ou par d'autre mécanisme comme l'inhibition de la protéine Mcl-1 ;
- L'inhibition du protéasome ;
- L'inhibition du gène PGC-1 $\alpha$  responsable de la régulation du métabolisme mitochondrial ;
- L'inhibition du facteur NF-kB impliqué dans la survie cellulaire ;
- L'arrêt le cycle cellulaire en phase G1 ;
- L'inhibition de la formation de tubes HUVEC (angiogenèse), la migration et l'invasion des cellules cancéreuses.

Cette grande variété de mécanismes d'action permet de surmonter les résistances des cellules cancéreuses aux traitements actuels et est considérée comme un grand espoir dans le domaine thérapeutique.



## **Références Bibliographiques**

- Abou Samra, A. (2017). *Conception, synthèse et évaluation biologique d'inhibiteurs des protéines anti-apoptotiques de la famille Bcl-2* [PhD Thesis]. Université Paris-Saclay.
- Adams, J. M., & Cory, S. (1998). The Bcl-2 protein family : Arbiters of cell survival. *Science*, 281(5381), 1322-1326.
- Alkhatib, R. (2010). *Etude phytochimique et activité cytotoxique des métabolites secondaires de Ferula elaeochytris Korovin et Ferula lycia Boiss (Apiacées)* [PhD Thesis]. Université du Droit et de la Santé-Lille II.
- Alvarez-Mico, X., Jensen, P. R., Fenical, W., & Hughes, C. C. (2013). Chlorizidine, a Cytotoxic 5 H -Pyrrolo[2,1- a ]isoindol-5-one-Containing Alkaloid from a Marine *Streptomyces* sp. *Organic Letters*, 15(5), 988-991. <https://doi.org/10.1021/ol303374e>
- Anandan, R., Dharumadurai, D., & Manogaran, G. P. (2016). An introduction to actinobacteria. In *Actinobacteria-Basics and Biotechnological Applications*. IntechOpen.
- Asolkar, R. N., Singh, A., Jensen, P. R., Aalbersberg, W., Carté, B. K., Feussner, K.-D., Subramani, R., DiPasquale, A., Rheingold, A. L., & Fenical, W. (2017). Marinocyanins, cytotoxic bromo-phenazinone meroterpenoids from a marine bacterium from the streptomycete clade MAR4. *Tetrahedron*, 73(16), 2234-2241. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2017.03.003>
- Bahrami, Y., Bouk, S., Kakaei, E., & Taheri, M. (2022). Natural Products from Actinobacteria as a Potential Source of New Therapies Against Colorectal Cancer : A Review. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 929161. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.929161>
- Béliveau, R., & Gingras, D. (2007). Role of nutrition in preventing cancer. *Canadian Family Physician*, 53(11), 1905-1911.
- Belyagoubi, L. (2014). *Antibiotiques produits par des bactéries (actinomycètes et bactéries lactiques) issus de différents écosystèmes naturels Algériens* [Thesis]. <http://dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/dspace.univ-tlemcen.dz/handle/112/5635>
- Benabdelkader, T. (2012). *Biodiversité, bioactivité et biosynthèse des composés terpéniques volatils des lavandes ailées, Lavandula stoechas sensu lato, un complexe d'espèces méditerranéennes d'intérêt pharmacologique* [PhD Thesis]. Université Jean Monnet-Saint-Etienne; Ecole normale supérieure de Kouba (Alger).

- Benabderrahmane, M. (2020). *Etude de la structure et la dynamique de Mcl-1 : Application en cancérologie* [PhD Thesis]. Normandie Université.
- Bhatnagar, I., & Kim, S.-K. (2010). Marine antitumor drugs : Status, shortfalls and strategies. *Marine drugs*, 8(10), 2702-2720.
- Bhatti, A. A., Haq, S., & Bhat, R. A. (2017). Actinomycetes benefaction role in soil and plant health. *Microbial Pathogenesis*, 111, 458-467. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.09.036>
- Booher, R. N., Hatch, H., Dolinski, B. M., Nguyen, T., Harmonay, L., Al-Assaad, A.-S., Ayers, M., Nebozhyn, M., Loboda, A., & Hirsch, H. A. (2014). MCL1 and BCL-xL levels in solid tumors are predictive of dinaciclib-induced apoptosis. *PLoS one*, 9(10), e108371.
- Bouaziz, S., & Said, B. (2018). *Recherche de souches bactériennes locales productrices de substances antimicrobiennes : Isolement, sélection, identification des souches actives et caractérisation partielle des substances bioactives*. [Thesis]. <http://dspace.univ-ouargla.dz:8080/jspui/handle/123456789/16826>
- Buchanan, G. O., Williams, P. G., Feling, R. H., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2005). Sporolides A and B : Structurally Unprecedented Halogenated Macrolides from the Marine Actinomycete *Salinispora t ropica*. *Organic Letters*, 7(13), 2731-2734. <https://doi.org/10.1021/ol050901i>
- Bump, N. J., Hackett, M., Hugunin, M., Seshagiri, S., Brady, K., Chen, P., Ferenz, C., Franklin, S., Ghayur, T., & Li, P. (1995). Inhibition of ICE family proteases by baculovirus antiapoptotic protein p35. *Science*, 269(5232), 1885-1888.
- Burgess, J. G. (2012). New and emerging analytical techniques for marine biotechnology. *Current Opinion in Biotechnology*, 23(1), 29-33. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2011.12.007>
- Chen, J., Li, H., Zhao, Z., Xia, X., Li, B., Zhang, J., & Yan, X. (2018). Diterpenes from the Marine Algae of the Genus Dictyota. *Marine Drugs*, 16(5), 159. <https://doi.org/10.3390/md16050159>
- Chen, Q., Vazquez, E. J., Moghaddas, S., Hoppel, C. L., & Lesnefsky, E. J. (2003). Production of reactive oxygen species by mitochondria : Central role of complex III. *Journal of Biological Chemistry*, 278(38), 36027-36031.
- Cheng, Y.-B., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2013). Cytotoxic and Antimicrobial Napyradiomycins from Two Marine-Derived *Streptomyces* Strains : Napyradiomycins

- from Two Marine-Derived *Streptomyces* Strains. *European Journal of Organic Chemistry*, 2013(18), 3751-3757. <https://doi.org/10.1002/ejoc.201300349>
- Cho, J. Y., Kwon, H. C., Williams, P. G., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2006). Azamerone, a Terpenoid Phthalazinone from a Marine-Derived Bacterium Related to the Genus *Streptomyces* (Actinomycetales). *Organic Letters*, 8(12), 2471-2474. <https://doi.org/10.1021/ol060630r>
  - Choudhury, P. R., Talukdar, A. D., Nath, D., Saha, P., & Nath, R. (2020). Traditional Folk Medicine and Drug Discovery : Prospects and Outcome. In J. K. Patra, A. C. Shukla, & G. Das (Éds.), *Advances in Pharmaceutical Biotechnology* (p. 3-13). Springer Singapore. [https://doi.org/10.1007/978-981-15-2195-9\\_1](https://doi.org/10.1007/978-981-15-2195-9_1)
  - Crawford, D. L., Lynch, J. M., Whipps, J. M., & Ousley, M. A. (1993). Isolation and Characterization of Actinomycete Antagonists of a Fungal Root Pathogen. *Applied and Environmental Microbiology*, 59(11), 3899-3905.
  - Demain, A. L., & Sanchez, S. (2009). Microbial drug discovery : 80 years of progress. *The Journal of Antibiotics*, 62(1), 5-16. <https://doi.org/10.1038/ja.2008.16>
  - Deveraux, Q. L., & Reed, J. C. (1999). IAP family proteins—Suppressors of apoptosis. *Genes & development*, 13(3), 239-252.
  - Deveraux, Q. L., Takahashi, R., Salvesen, G. S., & Reed, J. C. (1997). X-linked IAP is a direct inhibitor of cell-death proteases. *Nature*, 388(6639), 300-304.
  - Doi, K., Li, R., Sung, S.-S., Wu, H., Liu, Y., Manieri, W., Krishnegowda, G., Awwad, A., Dewey, A., Liu, X., Amin, S., Cheng, C., Qin, Y., Schonbrunn, E., Daughdrill, G., Loughran, T. P., Sebti, S., & Wang, H.-G. (2012a). Discovery of Marinopyrrole A (Maritoclax) as a Selective Mcl-1 Antagonist that Overcomes ABT-737 Resistance by Binding to and Targeting Mcl-1 for Proteasomal Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 287(13), 10224-10235. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.334532>
  - Doi, K., Li, R., Sung, S.-S., Wu, H., Liu, Y., Manieri, W., Krishnegowda, G., Awwad, A., Dewey, A., Liu, X., Amin, S., Cheng, C., Qin, Y., Schonbrunn, E., Daughdrill, G., Loughran, T. P., Sebti, S., & Wang, H.-G. (2012b). Discovery of Marinopyrrole A (Maritoclax) as a Selective Mcl-1 Antagonist that Overcomes ABT-737 Resistance by Binding to and Targeting Mcl-1 for Proteasomal Degradation. *Journal of Biological Chemistry*, 287(13), 10224-10235. <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.334532>

- Doi, K., Liu, Q., Gowda, K., Barth, B. M., Claxton, D., Amin, S., Loughran Jr, T. P., & Wang, H.-G. (2014). Maritoclax induces apoptosis in acute myeloid leukemia cells with elevated Mcl-1 expression. *Cancer biology & therapy*, 15(8), 1077-1086.
- Duttaroy, A., Bourbeau, D., Wang, X.-L., & Wang, E. (1998). Apoptosis rate can be accelerated or decelerated by overexpression or reduction of the level of elongation factor-1 $\alpha$ . *Experimental cell research*, 238(1), 168-176.
- Farnaes, L., Coufal, N. G., Kauffman, C. A., Rheingold, A. L., DiPasquale, A. G., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2014). Napyradiomycin Derivatives, Produced by a Marine-Derived Actinomycete, Illustrate Cytotoxicity by Induction of Apoptosis. *Journal of Natural Products*, 77(1), 15-21. <https://doi.org/10.1021/np400466j>
- Feling, R. H., Buchanan, G. O., Mincer, T. J., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2003). Salinosporamide A: A Highly Cytotoxic Proteasome Inhibitor from a Novel Microbial Source, a Marine Bacterium of the New Genus Salinospora. *Angewandte Chemie International Edition*, 42(3), 355-357. <https://doi.org/10.1002/anie.200390115>
- Frisch, S., & Francis, H. (1994). Disruption of epithelial cell-matrix interactions induces apoptosis. *Journal of Cell Biology*, 124(4), 619-626. <https://doi.org/10.1083/jcb.124.4.619>
- Fu, P., Kong, F., Wang, Y., Wang, Y., Liu, P., Zuo, G., & Zhu, W. (2013). Antibiotic Metabolites from the Coral-Associated Actinomycete *Streptomyces* sp. OUCMDZ-1703. *Chinese Journal of Chemistry*, 31(1), 100-104. <https://doi.org/10.1002/cjoc.201201062>
- Galluzzi, L., Joza, N., Tasdemir, E., Maiuri, M. C., Hengartner, M., Abrams, J. M., Tavernarakis, N., Penninger, J., Madeo, F., & Kroemer, G. (2008). No death without life: Vital functions of apoptotic effectors. *Cell Death & Differentiation*, 15(7), 1113-1123. <https://doi.org/10.1038/cdd.2008.28>
- Gomathi, A., & Gothandam, K. M. (2016). Ocean Dwelling Actinobacteria as Source of Antitumor Compounds. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 59. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2016160055>
- Gribble, G. W. (2015). Biological Activity of Recently Discovered Halogenated Marine Natural Products. *Marine Drugs*, 13(7), 4044-4136. <https://doi.org/10.3390/md13074044>

- Haas, D. (2015). *Métabolisme secondaire de Streptomyces ambofaciens : Exploration génomique et étude du groupe de gènes dirigeant la synthèse du sphydrofurane* [PhD Thesis]. Paris 11.
- Han, D. K., Chaudhary, P. M., Wright, M. E., Friedman, C., Trask, B. J., Riedel, R. T., Baskin, D. G., Schwartz, S. M., & Hood, L. (1997). MRIT, a novel death-effector domain-containing protein, interacts with caspases and BclXL and initiates cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(21), 11333-11338.
- Hassan, S. S. ul, Anjum, K., Abbas, S. Q., Akhter, N., Shagufta, B. I., Shah, S. A. A., & Tasneem, U. (2017). Emerging biopharmaceuticals from marine actinobacteria. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 49, 34-47. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2016.11.015>
- Henkart, P. A. (1996). ICE family proteases : Mediators of all apoptotic cell death? *Immunity*, 4(3), 195-201.
- Hirsch, T., Marchetti, P., Susin, S. A., Dallaporta, B., Zamzami, N., Marzo, I., Geuskens, M., & Kroemer, G. (1997). The apoptosis-necrosis paradox. Apoptogenic proteases activated after mitochondrial permeability transition determine the mode of cell death. *Oncogene*, 15(13), 1573-1581. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1201324>
- Hoffmann, H., Kogler, H., Heyse, W., Matter, H., Caspers, M., Schummer, D., Klemke-Jahn, C., Bauer, A., Penarier, G., Debussche, L., & Brönstrup, M. (2015). Discovery, Structure Elucidation, and Biological Characterization of Nannocystin A, a Macrocyclic Myxobacterial Metabolite with Potent Antiproliferative Properties. *Angewandte Chemie International Edition*, 54(35), 10145-10148. <https://doi.org/10.1002/anie.201411377>
- Hughes, C. C., MacMillan, J. B., Gaudêncio, S. P., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2009). The Ammosamides : Structures of Cell Cycle Modulators from a Marine-Derived *Streptomyces* Species. *Angewandte Chemie International Edition*, 48(4), 725-727. <https://doi.org/10.1002/anie.200804890>
- Hughes, C. C., Prieto-Davo, A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2008). The Marinopyrroles, Antibiotics of an Unprecedented Structure Class from a Marine *Streptomyces* sp. *Organic Letters*, 10(4), 629-631. <https://doi.org/10.1021/ol702952n>
- Hwang, J. S., Kim, G. J., Choi, H. G., Kim, M. C., Hahn, D., Nam, J.-W., Nam, S.-J., Kwon, H. C., Chin, J., Cho, S. J., Hwang, H., & Choi, H. (2017). Identification of Antiangiogenic Potential and Cellular Mechanisms of Napyradiomycin A1 Isolated

- from the Marine-Derived *Streptomyces* sp. YP127. *Journal of Natural Products*, 80(8), 2269-2275. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.7b00211>
- Jacotot, É. (2020). Inhibition des caspases-De la biologie et thanatologie cellulaires au développement clinique de candidats médicaments. *médecine/sciences*, 36(12), 1143-1154.
  - JAKUBIEC-KRZESNIAK, K., RAJNISZ-MATEUSIAK, A., GUSPIEL, A., ZIEMSKA, J., & SOLECKA, J. (2018). Secondary Metabolites of Actinomycetes and their Antibacterial, Antifungal and Antiviral Properties. *Polish Journal of Microbiology*, 67(3), 259-272. <https://doi.org/10.21307/pjm-2018-048>
  - Jiang, M., Wu, Z., Guo, H., Liu, L., & Chen, S. (2020). A Review of Terpenes from Marine-Derived Fungi: 2015–2019. *Marine Drugs*, 18(6), 321. <https://doi.org/10.3390/md18060321>
  - Jimenez, P. C., Wilke, D. V., Branco, P. C., Bauermeister, A., Rezende-Teixeira, P., Gaudêncio, S. P., & Costa-Lotufo, L. V. (2020). Enriching cancer pharmacology with drugs of marine origin. *British Journal of Pharmacology*, 177(1), 3-27.
  - Kasanah, N., & Triyanto, T. (2019). Bioactivities of Halometabolites from Marine Actinobacteria. *Biomolecules*, 9(6), 225. <https://doi.org/10.3390/biom9060225>
  - Kastan, M. B., & Bartek, J. (2004). Cell-cycle checkpoints and cancer. *Nature*, 432(7015), 316-323.
  - Kaysser, L., Bernhardt, P., Nam, S.-J., Loesgen, S., Ruby, J. G., Skewes-Cox, P., Jensen, P. R., Fenical, W., & Moore, B. S. (2012). Merochlorins A–D, Cyclic Meroterpenoid Antibiotics Biosynthesized in Divergent Pathways with Vanadium-Dependent Chloroperoxidases. *Journal of the American Chemical Society*, 134(29), 11988-11991. <https://doi.org/10.1021/ja305665f>
  - Kim, H., Rafiuddin-Shah, M., Tu, H.-C., Jeffers, J. R., Zambetti, G. P., Hsieh, J. J.-D., & Cheng, E. H.-Y. (2006). Hierarchical regulation of mitochondrion-dependent apoptosis by BCL-2 subfamilies. *Nature Cell Biology*, 8(12), 1348-1358. <https://doi.org/10.1038/ncb1499>
  - Kim, M. P., Zhang, Y., & Lozano, G. (2015). Mutant p53: Multiple Mechanisms Define Biologic Activity in Cancer. *Frontiers in Oncology*, 5. <https://doi.org/10.3389/fonc.2015.00249>
  - Kim, R., Emi, M., & Tanabe, K. (2006). Role of mitochondria as the gardens of cell death. *Cancer chemotherapy and pharmacology*, 57(5), 545-553.

- Kondratyuk, T. P., Park, E.-J., Yu, R., van Breemen, R. B., Asolkar, R. N., Murphy, B. T., Fenical, W., & Pezzuto, J. M. (2012). Novel Marine Phenazines as Potential Cancer Chemopreventive and Anti-Inflammatory Agents. *Marine Drugs*, 10(12), 451-464. <https://doi.org/10.3390/md10020451>
- Kumar, S. K., LaPlant, B., Chng, W. J., Zonder, J., Callander, N., Fonseca, R., Fruth, B., Roy, V., Erlichman, C., & Stewart, A. K. (2015). Dinaciclib, a novel CDK inhibitor, demonstrates encouraging single-agent activity in patients with relapsed multiple myeloma. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 125(3), 443-448.
- Kumon, Y., Sasaki, Y., Kato, I., Takaya, N., Shoun, H., & Beppu, T. (2002). Codenitrification and Denitrification Are Dual Metabolic Pathways through Which Dinitrogen Evolves from Nitrate in *Streptomyces antibioticus*. *Journal of Bacteriology*, 184(11), 2963-2968. <https://doi.org/10.1128/JB.184.11.2963-2968.2002>
- Kwon, H. C., Espindola, A. P. D. M., Park, J.-S., Prieto-Davó, A., Rose, M., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2010). Nitropyrrolins A–E, Cytotoxic Farnesyl- $\alpha$ -nitropyrroles from a Marine-Derived Bacterium within the Actinomycete Family *Streptomycetaceae*. *Journal of Natural Products*, 73(12), 2047-2052. <https://doi.org/10.1021/np1006229>
- Lacey, J. (1997). Actinomycetes in compost. *Annals of agricultural and environmental medicine*, 4(1).
- Lacret, R., Pérez-Victoria, I., Oves-Costales, D., de la Cruz, M., Domingo, E., Martín, J., Díaz, C., Vicente, F., Genilloud, O., & Reyes, F. (2016). MDN-0170, a New Napyradiomycin from *Streptomyces* sp. Strain CA-271078. *Marine Drugs*, 14(10), 188. <https://doi.org/10.3390/md14100188>
- Lamberti, A., Caraglia, M., Longo, O., Marra, M., Abbruzzese, A., & Arcari, P. (2004). The translation elongation factor 1A in tumorigenesis, signal transduction and apoptosis. *Amino acids*, 26(4), 443-448.
- Lemaire, J., Larrue, R., Perrais, M., Cauffiez, C., & Pottier, N. (2020). Aspects fondamentaux du développement tumoral. *Bulletin du Cancer*, 107(11), 1148-1160.
- Li, F., Maskey, R. P., Qin, S., Sattler, I., Fiebig, H. H., Maier, A., Zeeck, A., & Laatsch, H. (2005). Chinikomycins A and B: Isolation, Structure Elucidation, and Biological Activity of Novel Antibiotics from a Marine *Streptomyces* sp. Isolate M045<sup>1</sup>. *Journal of Natural Products*, 68(3), 349-353. <https://doi.org/10.1021/np030518r>



- Lin, Z., Flores, M., Forteza, I., Henriksen, N. M., Concepcion, G. P., Rosenberg, G., Haygood, M. G., Olivera, B. M., Light, A. R., Cheatham, T. E., & Schmidt, E. W. (2012). Totopotensamides, Polyketide–Cyclic Peptide Hybrids from a Mollusk-Associated Bacterium *Streptomyces* sp. *Journal of Natural Products*, 75(4), 644-649. <https://doi.org/10.1021/np200886x>
- Liu, Q., Yang, X., Ji, J., Zhang, S.-L., & He, Y. (2019). Novel nannocystin A analogues as anticancer therapeutics : Synthesis, biological evaluations and structure–activity relationship studies. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 170, 99-111. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.03.011>
- Maloney, K. N., MacMillan, J. B., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., DiPasquale, A. G., Rheingold, A. L., & Fenical, W. (2009). Lodopyridone, a Structurally Unprecedented Alkaloid from a Marine Actinomycete. *Organic Letters*, 11(23), 5422-5424. <https://doi.org/10.1021/ol901997k>
- Malumbres, M. (2014). Cyclin-dependent kinases. *Genome biology*, 15(6), 1-10.
- Malumbres, M., & Barbacid, M. (2005). Mammalian cyclin-dependent kinases. *Trends in Biochemical Sciences*, 30(11), 630-641. <https://doi.org/10.1016/j.tibs.2005.09.005>
- Manivasagan, P., Venkatesan, J., Sivakumar, K., & Kim, S.-K. (2014). Pharmaceutically active secondary metabolites of marine actinobacteria. *Microbiological research*, 169(4), 262-278.
- Martin, G. D. A., Tan, L. T., Jensen, P. R., Dimayuga, R. E., Fairchild, C. R., Raventos-Suarez, C., & Fenical, W. (2007). Marmycins A and B, Cytotoxic Pentacyclic C-Glycosides from a Marine Sediment-Derived Actinomycete Related to the Genus *Streptomyces*. *Journal of Natural Products*, 70(9), 1406-1409. <https://doi.org/10.1021/np060621r>
- Mayfield, C. I., Williams, S. T., Ruddick, S. M., & Hatfield, H. L. (1972). Studies on the ecology of actinomycetes in soil IV. Observations on the form and growth of streptomycetes in soil. *Soil Biology and Biochemistry*, 4(1), 79-91. [https://doi.org/10.1016/0038-0717\(72\)90045-4](https://doi.org/10.1016/0038-0717(72)90045-4)
- McArthur, K. A., Mitchell, S. S., Tsueng, G., Rheingold, A., White, D. J., Grodberg, J., Lam, K. S., & Potts, B. C. M. (2008). Lynamicins A–E, Chlorinated Bisindole Pyrrole Antibiotics from a Novel Marine Actinomycete. *Journal of Natural Products*, 71(10), 1732-1737. <https://doi.org/10.1021/np800286d>

- Merrick, K. A., Larochelle, S., Zhang, C., Allen, J. J., Shokat, K. M., & Fisher, R. P. (2008). Distinct Activation Pathways Confer Cyclin-Binding Specificity on Cdk1 and Cdk2 in Human Cells. *Molecular Cell*, 32(5), 662-672. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.10.022>
- Miller, E. D., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2007). Piperazimycins : Cytotoxic Hexadepsipeptides from a Marine-Derived Bacterium of the Genus *Streptomyces*. *The Journal of Organic Chemistry*, 72(2), 323-330. <https://doi.org/10.1021/jo061064g>
- Mills, J. C., Stone, N. L., Erhardt, J., & Pittman, R. N. (1998). Apoptotic membrane blebbing is regulated by myosin light chain phosphorylation. *The Journal of Cell Biology*, 140(3), 627-636. <https://doi.org/10.1083/jcb.140.3.627>
- Moon, K., Ahn, C.-H., Shin, Y., Won, T., Ko, K., Lee, S., Oh, K.-B., Shin, J., Nam, S.-I., & Oh, D.-C. (2014). New Benzoxazine Secondary Metabolites from an Arctic Actinomycete. *Marine Drugs*, 12(5), 2526-2538. <https://doi.org/10.3390/md12052526>
- Motohashi, K., Takagi, M., & Shin-ya, K. (2010). Tetrapeptides Possessing a Unique Skeleton, JBIR-34 and JBIR-35, Isolated from a Sponge-Derived Actinomycete, *Streptomyces* sp. Sp080513GE-23. *Journal of Natural Products*, 73(2), 226-228. <https://doi.org/10.1021/np900810r>
- Murphy, C. D. (2003). New frontiers in biological halogenation. *Journal of Applied Microbiology*, 94(4), 539-548. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2672.2003.01900.x>
- Mushtaq, S., Abbasi, B. H., Uzair, B., & Abbasi, R. (2018). Natural products as reservoirs of novel therapeutic agents. *EXCLI Journal*, 17, 420-451. <https://doi.org/10.17179/excli2018-1174>
- Nam, S.-J., Gaudêncio, S. P., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., Kondratyuk, T. P., Marler, L. E., Pezzuto, J. M., & Fenical, W. (2010). Fijiolides A and B, Inhibitors of TNF- $\alpha$ -Induced NF $\kappa$ B Activation, from a Marine-Derived Sediment Bacterium of the Genus *Nocardiopsis*. *Journal of Natural Products*, 73(6), 1080-1086. <https://doi.org/10.1021/np100087c>
- Nguyen, T.-N.-D. (2019). *Etude de la modulation de voies de mort cellulaire programmée par des molécules marines* [PhD Thesis]. Sorbonne université.
- Niu, S., Liu, D., Shao, Z., Huang, J., Fan, A., & Lin, W. (2021). Chlorinated metabolites with antibacterial activities from a deep-sea-derived *Spiromastix* fungus. *RSC Advances*, 11(47), 29661-29667. <https://doi.org/10.1039/D1RA05736G>

- Oh, D.-C., Williams, P. G., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2006). Cyanosporasides A and B, Chloro- and Cyano-cyclopenta[ *a* ]indene Glycosides from the Marine Actinomycete “ *Salinispora pacifica* ”. *Organic Letters*, 8(6), 1021-1024. <https://doi.org/10.1021/ol052686b>
- Oskay, M. (2005). Antimicrobial Activity of the Leaves of *Lippia triphylla* (L’Her) O. Kuntze (Verbenaceae) Against on Bacteria and Yeasts Mustafa Oskay, A. Usume Tamer, Güngör Ay, Dilek Sari and Kâmuran Aktaş. *Journal of Biological Sciences*, 5(5), 620-622.
- Pan, E., Jamison, M., Yousufuddin, M., & MacMillan, J. B. (2012). Ammosamide D, an Oxidatively Ring Opened Ammosamide Analog from a Marine-Derived *Streptomyces variabilis*. *Organic Letters*, 14(9), 2390-2393. <https://doi.org/10.1021/ol300806e>
- Parry, D., Guzi, T., Shanahan, F., Davis, N., Prabhavalkar, D., Wiswell, D., Seghezzi, W., Paruch, K., Dwyer, M. P., & Doll, R. (2010). Dinaciclib (SCH 727965), a Novel and Potent Cyclin-Dependent Kinase Inhibitor SCH 727965 CDK Inhibitor. *Molecular cancer therapeutics*, 9(8), 2344-2353.
- Patel, A., Shah, H., Shah, U., Bambharoliya, T., Patel, M., Panchal, I., Parikh, V., Nagani, A., Patel, H., Vaghasiya, J., Solanki, N., Patel, S., Shah, A., & Parmar, G. (2021). A Review on the Synthetic Approach of Marinopyrroles: A Natural Antitumor Agent from the Ocean. *Letters in Organic Chemistry*, 18(4), 251-264. <https://doi.org/10.2174/1570178617999200718004012>
- Patel, T., Gores, G. J., & Kaufmann, S. H. (1996). The role of proteases during apoptosis. *The FASEB Journal*, 10(5), 587-597.
- Pawar, S., Chaudhari, A., Prabha, R., Shukla, R., & Singh, D. P. (2019). Microbial pyrrolnitrin: Natural metabolite with immense practical utility. *Biomolecules*, 9(9), 443.
- Pennycook, B. R., & Barr, A. R. (2020). Restriction point regulation at the crossroads between quiescence and cell proliferation. *FEBS Letters*, 594(13), 2046-2060. <https://doi.org/10.1002/1873-3468.13867>
- Perciavalle, R. M., Stewart, D. P., Koss, B., Lynch, J., Milasta, S., Bathina, M., Temirov, J., Cleland, M. M., Pelletier, S., & Schuetz, J. D. (2012). Anti-apoptotic MCL-1 localizes to the mitochondrial matrix and couples mitochondrial fusion to respiration. *Nature cell biology*, 14(6), 575-583.

- Petty, M. A. (1961). An introduction to the origin and biochemistry of microbial halometabolites. *Bacteriological Reviews*, 25(2), 111-130.
- Potts, B., X Albitar, M., C Anderson, K., Baritaki, S., Berkers, C., Bonavida, B., Chandra, J., Chauhan, D., C Cusack, J., & Fenical, W. (2011). Marizomib, a proteasome inhibitor for all seasons : Preclinical profile and a framework for clinical trials. *Current cancer drug targets*, 11(3), 254-284.
- Pop, C., & Salvesen, G. S. (2009). Human Caspases : Activation, Specificity, and Regulation. *Journal of Biological Chemistry*, 284(33), 21777-21781. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800084200>
- Prashanthi, K., Suryan, S., & Varalakshmi, K. N. (2015). In vitro Anticancer Property of Yellow Pigment from *Streptomyces griseoaurantiacus* JUACT 01. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, 58(6), 869-876. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132015060271>
- Raninga, P. V., Lee, A., Sinha, D., Dong, L., Datta, K. K., Lu, X., Kalita-de Croft, P., Dutt, M., Hill, M., & Pouliot, N. (2020). Marizomib suppresses triple-negative breast cancer via proteasome and oxidative phosphorylation inhibition. *Theranostics*, 10(12), 5259.
- Sakoulas, G., Nam, S.-J., Loesgen, S., Fenical, W., Jensen, P. R., Nizet, V., & Hensler, M. (2012). Novel Bacterial Metabolite Merochlorin A Demonstrates in vitro Activity against Multi-Drug Resistant Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *PLoS ONE*, 7(1), e29439. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0029439>
- Scaffidi, C., Kirchhoff, S., Krammer, P. H., & Peter, M. E. (1999). Apoptosis signaling in lymphocytes. *Current Opinion in Immunology*, 11(3), 277-285. [https://doi.org/10.1016/S0952-7915\(99\)80045-4](https://doi.org/10.1016/S0952-7915(99)80045-4)
- Silva, L. J., Crevelin, E. J., Souza, D. T., Lacerda-Júnior, G. V., de Oliveira, V. M., Ruiz, A. L. T. G., Rosa, L. H., Moraes, L. A. B., & Melo, I. S. (2020). Actinobacteria from Antarctica as a source for anticancer discovery. *Scientific reports*, 10(1), 1-15.
- Simpson, C. D., Anyiwe, K., & Schimmer, A. D. (2008). Anoikis resistance and tumor metastasis. *Cancer letters*, 272(2), 177-185.
- Stracquadanio, G., Wang, X., Wallace, M. D., Grawenda, A. M., Zhang, P., Hewitt, J., Zeron-Medina, J., Castro-Giner, F., Tomlinson, I. P., Goding, C. R., Cygan, K. J., Fairbrother, W. G., Thomas, L. F., Sætrom, P., Gemignani, F., Landi, S., Schuster-Böckler, B., Bell, D. A., & Bond, G. L. (2016). The importance of p53 pathway

- genetics in inherited and somatic cancer genomes. *Nature Reviews Cancer*, 16(4), 251-265. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.15>
- Sukmarini, L. (2021). Natural Bioactive Cyclopeptides from Microbes as Promising Anticancer Drug Leads : A Mini-review. *Indonesian Journal of Pharmacy*, 291-303. <https://doi.org/10.22146/ijp.1270>
  - Thompson, C. B. (1995). Apoptosis in the Pathogenesis and Treatment of Disease. *Science*, 267(5203), 1456-1462. <https://doi.org/10.1126/science.7878464>
  - Trenochnikova, L., & Azizan, A. (2018). Discovery of Actinomycetes from Extreme Environments with Potential to Produce Novel Antibiotics. *Central Asian Journal of Global Health*, 7(1), 337. <https://doi.org/10.5195/cajgh.2018.337>
  - Van Goietsenoven, G., Hutton, J., Becker, J.-P., Lallemand, B., Robert, F., Lefranc, F., Pirker, C., Vandebussche, G., Van Antwerpen, P., & Evidente, A. (2010). Targeting of eEF1A with Amaryllidaceae isocarboxystyrils as a strategy to combat melanomas. *The FASEB Journal*, 24(11), 4575-4584.
  - Vandecasteele, J.-P. (2005). *Microbiologie pétrolière*. Editions TECHNIP.
  - van Pée, K.-H. (2001). Microbial biosynthesis of halometabolites. *Archives of Microbiology*, 175(4), 250-258. <https://doi.org/10.1007/s002030100263>
  - Varadarajan, S., Butterworth, M., Wei, J., Pellecchia, M., Dinsdale, D., & Cohen, G. M. (2013). Sabutoclax (BI97C1) and BI112D1, putative inhibitors of MCL-1, induce mitochondrial fragmentation either upstream of or independent of apoptosis. *Neoplasia*, 15(5), 568-IN22.
  - Varadarajan, S., Poornima, P., Milani, M., Gowda, K., Amin, S., Wang, H.-G., & Cohen, G. M. (2015). Maritoclax and dinaciclib inhibit MCL-1 activity and induce apoptosis in both a MCL-1-dependent and-independent manner. *Oncotarget*, 6(14), 12668.
  - Vermeulen, K., Van Bockstaele, D. R., & Berneman, Z. N. (2003). The cell cycle : A review of regulation, deregulation and therapeutic targets in cancer: *Cell cycle regulation and deregulation*. *Cell Proliferation*, 36(3), 131-149. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2184.2003.00266.x>
  - Wang, C., Du, W., Lu, H., Lan, J., Liang, K., & Cao, S. (2021). A Review : Halogenated Compounds from Marine Actinomycetes. *Molecules*, 26(9), 2754.
  - Williams, P. G., Buchanan, G. O., Feling, R. H., Kauffman, C. A., Jensen, P. R., & Fenical, W. (2005). New Cytotoxic Salinosporamides from the Marine Actinomycete

*Salinispora t ropica*. *The Journal of Organic Chemistry*, 70(16), 6196-6203.  
<https://doi.org/10.1021/jo050511+>

- Wu, Z., Li, S., Li, J., Chen, Y., Saurav, K., Zhang, Q., Zhang, H., Zhang, W., Zhang, W., Zhang, S., & Zhang, C. (2013). Antibacterial and Cytotoxic New Napyradiomycins from the Marine-Derived *Streptomyces* sp. SCSIO 10428. *Marine Drugs*, 11(6), 2113-2125. <https://doi.org/10.3390/md11062113>
- Xiang, J., Chao, D. T., & Korsmeyer, S. J. (1996). BAX-induced cell death may not require interleukin 1 $\beta$ -converting enzyme-like proteases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(25), 14559-14563.
- Zenk, M. H., & Juenger, M. (2007). Evolution and current status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry*, 68(22-24), 2757-2772.
- Zhang, W., Liu, Z., Li, S., Yang, T., Zhang, Q., Ma, L., Tian, X., Zhang, H., Huang, C., Zhang, S., Ju, J., Shen, Y., & Zhang, C. (2012). Spiroindimicins A–D: New Bisindole Alkaloids from a Deep-Sea-Derived Actinomycete. *Organic Letters*, 14(13), 3364-3367. <https://doi.org/10.1021/ol301343n>
- Zhang, W., Ma, L., Li, S., Liu, Z., Chen, Y., Zhang, H., Zhang, G., Zhang, Q., Tian, X., Yuan, C., Zhang, S., Zhang, W., & Zhang, C. (2014). Indimicins A–E, Bisindole Alkaloids from the Deep-Sea-Derived *Streptomyces* sp. SCSIO 03032. *Journal of Natural Products*, 77(8), 1887-1892. <https://doi.org/10.1021/np500362p>

<b>Présenté par:</b> <b>Belli Imen</b> <b>SefariAmira</b>	<b>Encadreur: Mme Azzouz Ouassila</b>
<b>Thème:</b> Mécanismes moléculaires de l'effet anticancéreux des halométabolites produits par les actinobactéries.	<b>Date de soutenance:</b> 13 /09/2022
<b>Nature du diplôme:</b> Master académique en biologie. <b>Option:</b> Biochimie.	
<p style="text-align: center;"><b>Résumé</b></p> <p>Le présent travail a pour objectif de faire une analyse bibliographique sur les composés halogénés bioactifs produits par les actinobactéries, ainsi qu'une contribution pour déterminer les mécanismes d'action suggérés qui permettent d'expliquer leur effet anticancéreux. D'après l'analyse bibliographique d'un nombre d'études portant sur l'effet anticancéreux des halométabolites, issues des actinobactéries, appartenant à différentes classes structurales, nous avons constaté que ces métabolites exercent un effet anticancéreux. Différents mécanismes sont proposés à savoir : l'induction de l'apoptose par l'activation de la caspase-3, la caspase-9 et des protéines Bax, la diminution de l'expression de Bcl-2 ou par l'inhibition de la protéine Mcl-1 ; l'inhibition du gène PGC-1<math>\alpha</math> responsable de la régulation du métabolisme mitochondrial ; l'inhibition du facteur NF-kB impliqué dans la survie cellulaire ; l'arrêt le cycle cellulaire en phase G1. Ainsi que, l'inhibition de la formation de tubes HUVEC (angiogénèse), la migration et l'invasion des cellules cancéreuses. Cette recherche a permis de considérer que les halométabolites des actinobactéries constituent un grand espoir pour la découverte de nouveaux médicaments anticancéreux.</p>	
<b>Mot clés :</b> Halométabolites, Actinobactérie, Cancer, Effet anticancéreux.	
<p style="text-align: center;"><b>Abstract</b></p> <p>The present work aims to make a bibliographic analysis on the bioactive halogenated compounds produced by actinobacteria, as well as a contribution to determine the suggested mechanisms of action that explain their anticancer effect. Based on the literature review of a number of studies on the anticancer effect of halometabolites, from actinobacteria, belonging to different structural classes, we found that these metabolites exert an anticancer effect. Different mechanisms are proposed, namely: induction of apoptosis by activation of caspase-3, caspase-9 and Bax proteins, decrease of Bcl-2 expression or by inhibition of Mcl-1 protein; inhibition of the PGC-1<math>\alpha</math> gene responsible for the regulation of mitochondrial metabolism; inhibition of the NF-kB factor involved in cell survival; arrest of the cell cycle in G1 phase. As well as, the inhibition of HUVEC tube formation (angiogenesis), migration and invasion of cancer cells. This research has allowed considering that the halometabolites of actinobacteria constitute a great hope for the discovery of new anticancer drugs.</p>	
<b>Keywords:</b> Halometabolites, Actinobacteria, Cancer, Anticancer effect.	
<p style="text-align: center;"><b>ملخص</b></p> <p>يهدف العمل الحالي إلى وضع ليلحت ببليوغرافي حول المركبات المهلجنة النشطة بيولوجيًا التي تنتجها البكتيريا الشعاعية ، بالإضافة إلى المساهمة في تحديد آليات العمل المقترحة التي تجعل من الممكن شرح تأثيرها المضاد للسرطان. وفقًا للتحليل البليوغرافي لعدد من الدراسات حول التأثير المضاد للسرطان للهالومييتابوليت ، المشتق من البكتيريا الشعاعية ، التي تنتمي إلى فئات هيكلية مختلفة ، وجدنا أن هذه المستقلبات لها تأثير مضاد للسرطان. تم اقتراح آليات مختلفة ، وهي: تحريض موت الخلايا المبرمج عن طريق تنشيط بروتينات كاسباس 3 و كاسباس 9 و باكس ، أو تقليل التعبير عن Bcl-2 أو عن طريق تثبيط بروتين Mcl-1 ؛ تثبيط الجين PGC-1<math>\alpha</math> المسؤول عن تنظيم التمثيل الغذائي للميتوكوندريا ؛ تثبيط عامل NF-kB المتضمن في بقاء الخلية ؛ توقيف دورة الخلية في المرحلة G1. بالإضافة إلى تثبيط تكوين أنبوب HUVEC (تولد الأوعية) ، والهجرة وغزو الخلايا السرطانية. جعل هذا البحث من الممكن اعتبار أن هالومييتابوليتات البكتيريا الشعاعية تشكل أملًا كبيرًا لاكتشاف عقاقير جديدة مضادة للسرطان.</p>	
<b>الكلمات المفتاحية:</b> هالومييتابوليت ، أكتينوبكتيريا ، السرطان ، تأثير مضاد للسرطان .	