

---



---

## LES CYANOBACTÉRIES MARINES, UNE SOURCE PROLIFIQUE DE PRODUITS NATURELS\*

---



---

**Adam BURJA<sup>1</sup>**

La vie microbienne a apporté beaucoup à la pharmacologie, en lui procurant un quart de l'ensemble des métabolites secondaires biologiquement actifs dérivés de champignons filamenteux [1- 2]. Par ailleurs, les produits naturels microbiens marins produits par les micro-organismes vivant dans la mer ont récemment attiré l'attention des chimistes et pharmacologistes [3-5]. L'intérêt des chimistes est double : ceux qui travaillent sur les produits naturels ont examiné les microbes marins comme sources peu courantes de nouvelles molécules organiques avec de nouvelles activités biologiques, alors que les chimistes travaillant dans le domaine des produits synthétiques ont visé ces nouvelles structures pour le développement de nouveaux analogues et stratégies de produits synthétiques [6].

Le raisonnement à l'origine de l'étude de la chimie des organismes marins a changé au cours des dernières décennies. La nature des premières recherches était largement "symbiotique", détaillant les profils métabolites des microbes connus pour être associés à des organismes marins générateurs de nouveaux produits naturels [7-8]. Toutefois, à l'instar des recherches portant sur les organismes marins eux-mêmes, des études plus récentes sur les micro-organismes marins se sont concentrées sur les isollements par rapport à des microbes moins courants isolés d'environnements extrêmes (les micro-organismes "extrémophiles"), de même que les études sur les cyanobactéries ont suscité un intérêt tout récent [9]. Les évaluations pharmacologiques des produits naturels microbiens marins ont par ailleurs subi une évolution qui a débuté avec les premières investigations entreprises sur les toxines, s'est poursuivie avec des études portant sur l'action anti-humorale et l'action anti-VIH et cela jusqu'à aujourd'hui où sont réalisées une myriade d'activités basées sur les modèles "tout animal" et des essais de fixation des récepteurs [10]. En effet, même l'orientation de ces études s'est modifiée avec le temps. Aujourd'hui, on porte autant d'intérêt aux dérivés de composés nutraceutiques pour la consommation humaine qu'aux traitements pharmaceutiques.

Historiquement, il a été démontré que les cyanobactéries marines sont une source importante de produits naturels nouveaux sur le plan structurel et actif sur le plan biochimique, avec la possibilité de les utiliser dans les études scientifiques en tant qu'outils de recherche ou thérapeutique. Les cyanobactéries marines produisent une incroyable

\*3<sup>ème</sup> Symposium international sur les boues thermales en Europe – Dax – 26/27 novembre 2004.

<sup>1</sup>. Metabolic Engineering and Fermentations Group, Ocean Nutrition Canada, 101 Research Drive, Dartmouth, Nova Scotia, B2Y 4T6, Canada

variété de produits naturels, qui peut être imputée à un degré élevé d'adaptation biologique permettant à ces organismes de prospérer et de lutter efficacement dans l'environnement marin. La plupart des produits naturels isolés des cyanobactéries marines sont des métabolites secondaires contenant de l'azote et semblent être des dérivés des acides aminés. En effet, le nombre important de composés isolés et identifiés à ce jour entre dans le cadre de la sous-classe des dérivés des acides aminés connus sous le nom de lipopeptides [11].

Les composés d'origine naturelle ont pendant longtemps contribué à la majeure partie des programmes de découverte de médicaments. Or, ces dernières années, la sélection des produits naturels, notamment des composés microbiens, n'a plus les faveurs des chercheurs. Les tendances récentes dans la découverte de produits naturels montrent qu'il devient de plus en plus difficile d'obtenir de nouveaux composés, car la sélection est de plus en plus susceptible d'aboutir à l'obtention de résultats identiques. La recherche dans les produits naturels dérivés des cyanobactéries marines est devenue de plus en plus populaire récemment, avec un nombre en constante croissance de cyanobactéries qui s'avèrent produire une variété de composés nouveaux et biologiquement actifs. Parmi ceux-ci, les plus étudiées sont les lipopeptides, dérivés de l'activité conjointe des agrégats enzymatiques de peptide synthétase non-ribosomique et de polykétide synthase [12]. Pourtant, bien que le potentiel biotechnologique de ces métabolites secondaires soit connu, jusqu'à présent, les cyanobactéries n'ont pas souvent été utilisées comme source de composés pour la découverte de médicaments.

Les réserves actuelles de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des cyanobactéries sont dues en partie au fait que les sociétés ne souhaitent pas investir beaucoup de temps, de main d'œuvre et d'argent sur un groupe d'organismes qui, à ce jour, a donné naissance à très peu de produits sur le marché.

La plus grande partie de la recherche initiale sur les bactéries marines s'est inspirée énormément de l'expérience gagnée via des études menées sur leurs cousins terrestres [3]. Cependant, des études récentes se sont concentrées sur les bactéries isolées d'un assortiment croissant d'invertébrés et d'algues marines faibles comme riches en nutriments, les sédiments se trouvant en haute mer et en mer peu profonde et l'eau de mer [13-14]. La philosophie commune veut que la diversité accrue implique un nombre accru de chances de localiser de nouveaux métabolites secondaires. La portée grandissante de ces études a ainsi influé sur les types d'organismes isolés en ce sens que de nouvelles familles de microbes (par ex. les bactéries apparentées à l'éponge) les bactéries symbiotiques et pélagiques sont isolées, cultivées et caractérisées rapidement [7,14-15].

Les mécanismes d'action moléculaire de produits naturels actifs sur le plan biochimique suggèrent un degré de conservation élevé pendant l'évolution. À l'origine, ces agents ont été développés comme des toxines produites par des bactéries et des champignons afin d'inhiber la croissance des micro-organismes concurrents. Par ailleurs, ils mettent en évidence la valeur des études génétiques et biochimiques sur des systèmes génétiques à modèle simple pour révéler les mécanismes de l'action des substances médicamenteuses et de leurs cibles [16]. Au cours des 50 dernières années, les produits microbiens

(comme les pigments, les alcaloïdes, les toxines, antibiotiques, caroténoïdes et polykétones/lipopeptides) qui ne remplissent aucune fonction manifeste dans la vie des organismes qui les produisent, connus sous le nom de métabolites secondaires, ont été isolés et leurs structures élucidées. Dans le monde microbien marin, les cyanobactéries sont des producteurs particulièrement prolifiques de ces composés, dont la plupart témoignent d'activités biologiques, comme les activités antibiotiques, anticancéreuses, anti-VIH, toxiques et activatrices de tumeur [17]. L'étude des micro-organismes marins en tant que sources de produits naturels potentiellement utiles s'est avérée être un domaine d'étude prometteur qui commence à donner des résultats. De nouveaux composés sont découverts et signalés tous les jours. Il a été prouvé que les cyanobactéries marines font la biosynthèse des métabolites secondaires d'une diversité structurelle illimitée qui peut être élargie par une modification de structure en appliquant des stratégies de chimie combinatoire ou de manipulation génétique.

## Bibliographie

1. Appleyard VCL, Unkles SE, Legg M, Kinghorn JR. Secondary Metabolite Production in Filamentous Fungi Displayed. *Molecular and General Genetics* 1995;247:338-342.
2. Walton JD. Horizontal gene transfer and the evolution of secondary metabolite gene clusters in fungi : A hypothesis. *Fungal Genetics and Biology* 2000;30:167-171.
3. Davidson B. New dimensions in natural products research : cultured marine microorganisms. *Current Opinion in Biotechnology* 1995;6:284-291.
4. Fenical W. Chemical Studies of Marine Bacteria : Developing a New Resource. *Chemical Reviews* 1993;93:1673-1683.
5. Pietra E. *A Secret World : Natural Products of Marine Life*. Birkhäuser Verlag, Basel, Switzerland. 1990, 279 pp.
6. Faulkner D. Highlights of marine natural products chemistry (1972- 1999). *Natural Products Reports* 2000;17:1-6.
7. Burja A, Hill R. Microbial symbionts of the Australian Great Barrier Reef sponge, *Candidaspongia fiabellata*. *Hydrobiologica* 2001;461:41-47.
8. Ireland C, Copp B, Foster M, McDonald L, Radisky D, Swersey J. Biomedical Potential of Marine Natural Products. In : *Pharmaceutical and Bioactive Natural Products* (Attaway D and Zaborsky O, Eds.), Plenum Press, New York. 1993; Vol.1:1-43.
9. Burja A, Banaigs B, Abou-Mansour E, Burgess J, Wright JP. Marine Cyanobacteria - A Prolific Source of Natural Products. *Tetrahedron* 2001;57:9347-9377.
10. Cragg GM, Newman DJ. Natural product drug discovery in the next millennium. *Pharmaceutical Biology* 2001;39:8-17.
11. Kampf N. The use of polymers for coating of cells. *Polymers for Advanced Technologies* 2002;13:896-905.
12. Burja A, Wright P. 'Look first to nature before invention' Industrial applications for marine cyanobacteria. In : *SIM News* (Bagley S, Ed.), Fairfax, VA, USA 2003;Vol. 53:4-9.
13. Faulkner DJ. Marine Natural Products. *Natural Product Reports* 2002;19:1-48.
14. Kato C, Li L, Nogi Y, Nakamura Y, Tamaoka J, Horikoshi K. Extremely barophilic bacteria isolated from the Mariana Trench, Challenger Deep, at a depth of 11,000 meters. *Applied and Environmental Microbiology* 1998;64:1510-1513.

15. Unson M, Faulkner D. Cyanobacterial symbiont biosynthesis of Chlorinated Metabolites from *Dysidea herbacea* (Porifera). *Experientia* 1993;49:349- 353.
16. Cardenas ME, Sanfridson A, Cutler NS, Heitman J. Signal transduction cascades as targets for therapeutic intervention by natural products. *Trends in Biotechnology* 1998;16:427- 433.
17. Jaspars M, Lawton LA. Cyanobacteria - a novel source of pharmaceuticals. *Current Opinion in Drug Discovery and Development* 1998;1:77- 84.