

Résumé :

Face aux conditions de stress actuellement rencontrées, et prenant en compte la toxicité et les effets secondaires des substances antioxydantes disponibles dans le marché, une attention accrue est détournée vers les composés antioxydants produits à partir des sources naturelles extrêmes dont les halophiles. Ces derniers représentent des atouts fortement valorisables suite à leurs mécanismes d'adaptation aux biotopes hypersalins comme la Mer Morte, qui a attiré depuis toujours l'attention des chercheurs pour étudier sa biodiversité microbienne.

Dans ce contexte, le présent travail est **le premier** à étudier la biodiversité des bactéries halotolérantes de trois échantillons (sol, boue et eau) de la Mer Morte. L'étude microbiologique de ces échantillons a permis l'obtention de 118 isolats dont 11 isolats sont non-halophiles et 107 isolats sont halotolérants. L'étude biochimique de l'ensemble des isolats a dévoilé une biodiversité prononcée avec 4 phylums bactériens : Les Firmicutes, les Actinobactéries, les Gammaprotéobactéries et les Bacteroidetes.

Dans le but de valoriser les isolats obtenus, un criblage du potentiel antioxydant a permis l'obtention de 23 isolats performants, dont l'identification par approche biochimique et séquençage de l'ADNr 16S a permis de les attribuer aux genres : *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Planomicrobium*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, et *Brachybacterium*. Ce travail rapporte pour la **première fois**, l'isolement de bactéries halotolérantes appartenant aux genres *Planomicrobium*, *Exiguobacterium*, *Microbacterium*, *Brachybacterium*, *Rothia*, *Leucobacter*, *Sanguibacter*, *Phycococcus* et *Dermacoccus* ; à partir de la Mer Morte.

La souche *B. licheniformis* SL₃₄ est sélectionnée pour optimiser les conditions culturales de production des composés antioxydants. Les résultats ont démontré une forte activité antioxydante en absence totale de NaCl, et en présence de xylose (1%) et des ions Mn²⁺ (0.1 mM) comme activateurs. Le fractionnement partiel de l'extrait de surnageant brut méthanolique a permis d'obtenir 15 fractions avec des profils bioactifs différents. L'analyse par HPLC-DAD des fractions actives a montré la présence d'une gamme diversifiée de composés phénoliques simples, d'acides phénoliques et de flavonoïdes à haute valeur ajoutée.

Prenant en considération la relation étroite entre le stress oxydatif, les troubles neuropsychiques et la défense antioxydante ; le présent travail est le **premier** de son genre à évaluer l'effet des extraits de surnageant bruts de deux souches bactériennes halotolérantes modérées (*B. stratosphericus* SL₂₂ et *P. zhaodongensis* BM₂₀) sur l'amélioration des troubles neuropsychiques et des biomarqueurs du stress oxydatif (SOD, GPx et MDA) dans le lobe temporel des souris modèles générées. Les résultats ont démontré un effet positif de l'extrait surnageant brut SL₂₂ sur l'amélioration de la mémoire à court terme, des troubles de l'anxiété et de la dépression, des symptômes négatifs et positifs de la schizophrénie induite, et sur les biomarqueurs du stress oxydatif. Par contre, l'extrait surnageant brut BM₂₀ a montré un effet négatif dose-dépendant sur les troubles de l'anxiété et de la dépression, et sur les symptômes positifs de la schizophrénie induite.

L'ensemble des résultats obtenus dans cette étude témoignent en faveur du grand intérêt des composés antioxydants produits par les bactéries halophiles en biotechnologie pharmaceutique et industrielle.

Mots-clés : Biotopes extrêmes, Mer Morte, Bactéries halophiles, Biodiversité, Stress oxydatif, Composés antioxydants, Troubles neuropsychiques.

STUDY OF BIOACTIVE MOLECULES WITH ANTIOXIDANT AND ANTI-NEUROPSYCHIATRIC ACTIVITIES FROM HALOPHILIC BACTERIA

Abstract:

Taking into consideration the stressful conditions actually encountered and the side effects of antioxidant substances actually commercialized, a great attention has been accorded to antioxidant compounds produced from natural resources such as halophiles. These later are known for their production of valuable substances to withstand hypersaline biotopes such as the Dead Sea; which has always attracted attention of researchers to study its microbial biodiversity.

In this context, this work is **the first** to study the biodiversity of halotolerant bacteria of three samples (soil, mud and water) of the Dead Sea. Microbiological study of the treated samples allowed us to obtain 118 isolates, in which 11 isolates were non-halophilic and 107 isolates were halotolerant. Biochemical studies have revealed an interesting biodiversity of the obtained isolates belonging to the 4 bacterial phyla: Firmicutes, Actinobacteria, Gammaproteobacteria and Bacteroidetes.

The screening of antioxidant potential of the whole isolates allowed the selection of 23 active isolates, clustered based on biochemical and sequencing of the 16S rRNA gene within the genera: *Bacillus*, *Staphylococcus*, *Planomicrobium*, *Pseudomonas*, *Micrococcus*, and *Brachybacterium*. The present study is **the first** of its kind to report the isolation of halotolerant bacteria belonging to *Planomicrobium*, *Exiguobacterium*, *Microbacterium*, *Brachybacterium*, *Rothia*, *Leucobacter*, *Sanguibacter*, *Phycococcus* and *Dermacoccus* genera; from the Dead Sea.

The strain *B. licheniformis* SL₃₄ was chosen to optimize cultural conditions for producing antioxidant compounds. The obtained results revealed that the strain exhibited a high antioxidant activity in the absence of NaCl, and the presence of xylose (1%) and Mn²⁺ (0.1 mM) as activating factors. Partial purification of the methanolic crude extract allowed us to obtain 15 fractions with different bioactive profiles. Analysis of bioactive fractions by HPLC-DAD revealed the presence of a huge diverse range of simple phenolic compounds, phenolic acids and flavonoids with a high-added biotechnological value.

Taking into consideration the cross talk between oxidative stress, neuropsychiatric disorders generation and the antioxidant defense; the present work is **the first** of its kind to evaluate the effect of crude extracts of two moderate halotolerant bacteria (*B. stratosphericus* SL₂₂ and *P. zhaodongensis* BM₂₀) on enhancing neuropsychiatric disorders and oxidative stress biomarkers (SOD, GPx and MDA) in the temporal lobe of generated mice models. The obtained results showed that SL₂₂ crude extract exhibited a positive effect on improving disorders related to short-term memory, anxiety, depression, and negative and positive symptoms of induced schizophrenia; and on biomarkers of oxidative stress status. While, BM₂₀ crude extracts manifested a dose-dependent negative effect on disorders related to depression and to positive symptoms of induced-schizophrenia.

Results obtained in the present work give evidence of the great interest of antioxidant compounds produced by halophilic bacteria in both pharmaceutical and industrial biotechnology.

Keywords: Extreme biotopes, Dead Sea, Halophilic bacteria, Biodiversity, Oxidative stress, Antioxidant compounds, Neuropsychiatric disorders.