

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Microbiologie

Filière : Sciences biologiques

Option : Microbiologie Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme
MASTER
Thème

Les polypeptides antimicrobiens : connaissances actuelles et applications

Présenté par :

KHELFAOUI Djahide

Soutenu le : 16-09-2021

Devant le jury composé de :

Mme YAHYA OUI

MAA

Président

Mme SALMI

MAA

Examinatrice

Mr BENDJEDOU

MCB

Promoteur

Année universitaire : 2020-2021

REMERCIEMENTS

Pour commencer, je remercie Dieu le tout puissant de m'avoir donné, Patience et courage et d'avoir ma guidé sur la bonne voie vers le succès.

Je remercie ma famille qui m'a soutenue et courage jusqu'à la fin.

Sincères remerciements à mon promoteur monsieur BENDJEDOU KAMAL, à qui j'ai eu l'honneur de réaliser ce travail sous sa supervision, pour sa patience et ses bons conseils.

Je remercie également les membres du jury d'avoir accepté de juger ce modeste travail.

Je remercie également mes amis Boulezazen Nabila, Dechouche malia et, Amghar Adel, sans oublier l'équipe de test LMA

Dédicaces

A mes très chers parents que Dieu les garde

A mes frères et sœurs

A mon frère Dhayae el hack

A mes neveux et mes très chères nièces

A mes chers amis

A la mémoire de ma très chère amie Adel

A mes trois meilleurs amis Aya, Nabila, Malia

A la mémoire de notre très cher enseignant Mem
Bendali

Djahid

LISTE DES ABREVIATIONS

PAM	: Peptide antimicrobien.
AA	: Acide Aminé.
CAMP	: Peptide antimicrobien de la cathélicidine .
MAG	: Magainine.
hCAP18	: Protéine antimicrobienne cationique humaine.
LPS	: Lipopolysaccharides.
ADN	: Acide DésoxyriboNucléique.
ARN	: Acide RiboNucléique.
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
HD	: Défensines humaines.
HNP	: Peptides neutrophiles humaines
hBD	:Betâ -defensin humaine
MPT	: Modification poste traductionnelle.
LL-37	: Leucine leucine-37
NAG	: N-acétyle-glucosamine.
Nis	: Nisine.
NK Cells	: Natural Killer cells.
HSV	: Virus de l'herpès simplex.
VIH	: Virus de l'Immunodéficience Humaine.
Pa-MAP	: Peptide antimicrobien palindromique.

HPV : Human Papilloma virus.

PRV : Virus de pseudorage.

PEDV : Virus de la diarrhée épidémique porcine.

E.coli : *Escherichia coli*.

HCMV : Cytomégalo virus humaine.

TLR4 : Toll-like receptor 4

TJP : protéine de jonction serrée.

FAD : Food and Drug Administration.

LISTE DES FIGURES

Figure 01 : Structure d'un acide aminé.....	3
Figure 02: Figure02 : structure primaire(D), secondaire (B, C) et tertiaire (A) d'un peptide.....	5
Figure 03 : Structure de la magainine-2.....	10
Figure 04 : schéma représente la formation d'un pore toroïdal.....	10
Figure 05 : différentes structure des défensines : HNP1(A) et HD5 (B), hBD1 (C), RTD1 (D).....	15
Figure 06 : structure en α -hélice de la cathélicidine LL-37 et hCAP18.....	14
Figure 07 : schéma représente le clivage du domaine C-terminal de cathélicidines LL-37.....	15
Figure 08 : Structures des lantibiotiques.....	16
Figure09 : Principaux mécanismes d'action des bactériocines.....	19
Figure 10 : Mécanisme de destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle du tapi.....	22
Figure11 : Mécanisme de destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle du tonneau,« barrel stave».....	23
Figure12 : Mécanisme de destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle des pores toroïdaux.....	23

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Nomenclature des acides aminés et leurs abréviations.....	3
Tableau II : Exemples des principaux peptides antimicrobiens escarotiques.....	8
Tableau III : source des α -défensines exprimée par les cellules humaines.....	12
Tableau V : source cellulaires des β -défensines humaines.....	12
Tableau IV : sources des θ -défensines humaines.....	13
Tableau VI : classification des bactériocines.....	17

Sommaire

Liste des abréviations

Listes des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

Chapitre I : structure et classification des peptides antimicrobiens

1. Définition d'un peptide3

2. Structure chimique des peptides antimicrobiens.....5

2.1. Structures primaire, secondaire et tertiaire.....5

2.2. Relation structure-activité.....6

3. Origine des peptides antimicrobiens6

3.1. Les PAM des plantes.....7

3.2. Les PAM des Mammifères7

3.3. Les PAM des amphibiens.....7

3.4. Les PAM des insectes.....7

3.5. Les PAM des bactéries.....7

4. Classification des peptides antimicrobiens8

4.1. Les peptides antimicrobiens cationiques.....	9
4.2. Les peptides antimicrobiens anioniques.....	9
5. Les principales familles de peptides antimicrobiens cationiques	10
5.1 Les magainines	10
5.1.1 Nature et source des magainines.....	10
5.1.2 Structure des magainines.....	10
5.1.3 Mode d'action, et spectre d'activité.....	11
5.2 Les défensines	12
5.2.1 Structure, source des défensines	12
5.3 Les cathélicidines	15
5.3.1 Structure et source des cathélicidines.....	15
5.3.2 Synthèse et maturation cathélicidines.....	16
5.4 Les bactériocines	17
5.4.1 Définition des bactériocines.....	17
5.4.2 Classification des bactériocines.....	18
5.4.3 Biosynthèse des bactériocines.....	20
5.4.3.1. Biosynthèse et sécrétion des bactériocines :	

5.4.3.2. Mode d'action des bactériocines.....	21
--	-----------

Chapitre II : Mécanismes d'action et spectre d'activité des PAM

1. Mécanismes d'action et spectre d'activité des peptides antimicrobiens..	23
1.1. La sélectivité membranaire des PAM.....	25
1.2. Caractéristiques des PAM.....	25
2. Mécanismes d'action et spectres d'activité des PAM.....	25
3. Activité biologique des peptides antimicrobiens	27
3.1. Activité antibactérienne et antifongique.....	27
3.2. Activité anticancéreuse.....	27
3.3. Activité antivirale	27
3.4. Activité antiparasitaire	28

Chapitre III : applications des polypeptides antimicrobiens

1. Applications des PAM dans la médecine	30
1.1 Usage thérapeutique.....	30
1.2 Modulation de system immunitaire.....	31
2. Applications des PAM dans l'alimentation et cosmétiq.....	32
3. Applications des PAM dans l'agriculture...../.....	32
4. Applications des PAM dans la médecine vétérinaire	33
Conclusion.....	34

Résume.

Références bibliographiques.

Introduction

Introduction

Au fil du temps, l'homme a développé des molécules capables de protéger son organisme des attaques des microbes, notamment des bactéries, virus, champignons et protozoaires (Wang, 2020). Considérant que le système immunitaire est la première ligne de défense naturelle contre ces attaques, l'être humain dispose d'un système immunitaire (inné et acquis) qui lui permet de se défendre et de faire face à ces menaces (Cattenoz et Giangrande, 2021). La question qui se pose, comment les plantes et les petits insectes qui n'ont pas un tel arsenal de défense, se défendent contre diverses attaques microbiennes ou plutôt se développent dans un environnement plein de bactéries et de virus ? Cette question a conduit à la découverte des peptides antimicrobiens, qui sont des molécules antibactériennes et antivirales très efficaces produites par des plantes et des animaux dont le rôle principal est de défendre le corps qui les produit (Cheng, 2020).

Les PAM ne sont pas seulement produites par les animaux et les plantes, aussi les bactéries en produisent. Ces substances produites par les bactéries sont appelées bactériocines telle que la nisine produite par *Lactococcus lactis* (Ben Amara, 2017).

La structure des PAM est différente d'une classe à une autre mais conserve des caractères communs comme être constituée généralement de moins de 50 acides aminés et avoir une charge positive, et les séquences peptidiques sont diverses et vastes. (Pham, 2018).

Les PAM sont appliqués dans plusieurs domaines, parce qu'ils ont des propriétés thérapeutiques contre les facteurs nocifs tels que les bactéries et les champignons, et ont un rôle important dans la modification du système immunitaire (Malerba et Peyssonnaud, 2020). Ils sont également utilisés dans les industries alimentaires et cosmétiques (Li et al 2020)

Chapitre I :

Structure et classification des peptides antimicrobiens

1. Définition d'un peptide :

Par convention, les peptides sont de petites protéines : ils ont moins de 100 acides aminés, chaque AA possède un groupe fonctionnel amine et un groupe carboxyle Comme le montre la figure 01, la plupart des peptides antimicrobiens ont moins de 50 AA (Lotfi, 2019).

La structure générale d'un acide aminé est la suivante :

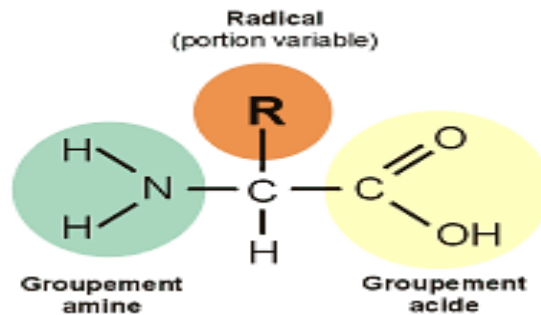


Figure01 : Structure d'un acide aminé (Lotfi, 2019).

R représente et implique la portion variable de l'acide aminé (le tableau01 montre le nom et l'abréviation de chaque AA), c'est la chaîne latérale qui peut être : **Polaire** : Exemple (sérine, thréonine, tyrosine, glutamine, asparagine, cystéine), **Non polaire** : (valine, alanine, leucine, phénylalanine, glycine, tryptophane, proline, Isoleucine, méthionine), **Acide** (acide aspartique, acide glutamique) et **Basique** (arginine, lysine, histidine).

Tableau I : Nomenclature des acides aminés et leurs abréviations (Lotfi, 2019).

Nom de 'acide aminé	Code à une lettre
Alanine	A
Arginine	R
Asparagine	N

Aspartate	D
Cystéine	C
Glutamate	E
Glutamine	Q
Glycine	G
Histidine	H
Isoleucine	I
leucine	L
Lysine	K
Méthionine	M
Phénylalanine	F
Proline	P
Sérine	S
Thréonine	T
Tryptophane	W
Tyrosine	Y
Valine	V

2. Structures primaire, secondaire et tertiaire d'un peptide :

2.1. Structure primaire, secondaire et tertiaire

a) La structure primaire : est la séquence linéaire en acides aminés (AA) (Figure02, D), formée par l'attachement des AA l'un avec l'autre par des liaisons peptidiques, elle se définit de l'extrémité N-terminale azoté à l'extrémité C-terminal carboxyle (Mollet, 2017).

b) la structure secondaire : quand les AA de la structure primaire interagissent entre eux, ils forment des structures secondaires plus complexes que la structure primaire (Figure02, B, C), (Lotfi, 2019). On peut distinguer deux formes de la structure secondaire :

L'hélice α : la chaîne d'hélice (Figure02, C), constituée de la chaîne principale étant enroulée permet des liaisons hydrogènes entre les radicaux des AA. Les peptides qui ont cette forme sont souvent linéaires, de taille inférieure à 40 AA, et leur activité est liée à la charge nette positive, la forme et la charge de la structure lui permettent d'être attirée et d'adhérer à la membrane cellulaire cible, permettant au peptide d'exercer ses fonctions défensives.

Le feuillet β : Est une structure où la chaîne de résidus est repliée sur elle-même de façon parallèle ou antiparallèle (Figure02, B), et stabilisée par des liaisons hydrogènes maintenant la structure. En raison des polarités, les assemblages antiparallèles sont plus stables. (L'almanach, 2020).

c) **La structure tertiaire** : elle correspond aux repliements de la chaîne protéique qui sont liés à l'existence de résidus encombrants ou chargés(Figure02, A). Cette structure est stabilisée par :

- des liaisons hydrogènes entre les résidus d'acides aminés (exemple : serine, lysine).
- des liaisons ioniques (exemple : glycine, lysine) .
- des liaisons hydrophobes (ou Van der Waals) entre les résidus apolaires .
- des ponts disulfures entre les résidus de cystéine (Mollet, 2017), (Tonali, 2018).

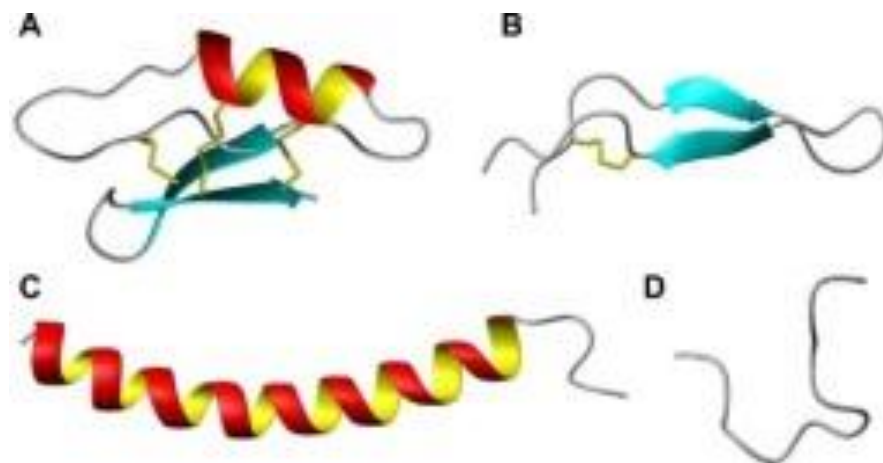


Figure02 : structure primaire(D), secondaire (B, C) et tertiaire (A) d'un peptide (Jiang et al, 2021)

2.2. Relation structure activité :

La relation entre la structure d'un peptide et son activité est très compatible, chez certains peptides, par exemple, la magainine est un peptide naturel d'origine animale extrait de la peau du *Xénopus laevis* qui a une structure hélicoïdale amphipathique. Une fois qu'il perd cette structure, le peptide perd son effet toxique sur la cellule-cible (El Harras ,2017).

Dans le cas de peptides synthétisés chimiquement, des modifications de la structure peptidique de la magainine peuvent être apportées en substituant l'acide aminé L par l'acide

aminé D, ou en incorporant une chaîne grasse. Ces modifications permettent d'augmenter l'activité toxique antimicrobienne ainsi que la résistance des peptides à l'action des protéases (El Harras ,2017).

3. Origine des peptides antimicrobiens :

On sait aujourd'hui que les peptides, et grâce à des études approfondies et à des recherches continues, qu'ils sont présent chez les animaux, les plantes, les insectes et les micro-organismes. Plusieurs grandes familles de PAM ont été identifiées, par exemple la magainine a été étudiée isolée de la peau de grenouille, la thionine a été extraite des plantes, les cathélicidines et les défensines des vertébrés, mammifères, d'insectes, et le LL-37 de l'homme. Les PAM jouent un rôle essentiel dans la lutte contre les infections bactériennes avec le système immunitaire des organismes qui ont ce système de défense. En ce qui concerne les organismes dépourvus de système immunitaire, tels que les insectes et les plantes. Elles s'appuient sur ces molécules pour leur propre défense (Pham, 2018).

3.1. Les PAM des plantes :

Les peptides sont abondants dans les plantes et jouent un rôle clé dans leur défense. Deux types principaux de peptides isolés de plantes ont été identifiés, à savoir les défensines et les thionines, qui se trouvent dans différentes parties de la plante. Ces peptides ont des propriétés structurales et fonctionnelles similaires et Ils ont des activités toxiques contre divers types de microbes, y compris les champignons et les virus (Fillion, 2017).

3.2. Les PAM des Mammifères :

Chez les mammifères, les peptides agissent comme des activateurs ou des modulateurs du système immunitaire et sont considérés comme l'une des lignes de défense immunitaire les plus importantes contre divers agents pathogènes. Les familles les plus importantes de ces peptides sont les cathélicidines et les défensines. Ces deux classes de peptides possèdent une structure en α et β avec des différences dans l'espacement entre les cystéines dans la séquence primaire. Ces peptides ont un effet bactéricide sur la cellule-cible (Fillion, 2017).

3.3. Les PAM des Amphibiens :

Les amphibiens produisent des peptides défensifs qui contribuent à les protéger de diverses menaces environnementales. La magainine est le peptide le plus courant chez les amphibiens qui est extrait de la peau de l'espèce de grenouille *Xenopus laevis* et la bombinine de la peau de *Bombina orientalis*. Ce sont des peptides de structure similaire et ont une activité antibactérienne intense (Fillion, 2017).

3.4. Les PAM des insectes :

Les insectes produisent des peptides pour se défendre contre l'agent pathogène, car ils n'ont pas de système immunitaire adaptatif. Parmi ces insectes, on trouve les fourmis et les abeilles, qui sont les exemples les plus étudiés. Les fourmis produisent des formacines et les abeilles produisent des abaécines, qui sont de petits peptides, riches en proline, et ont une activité antimicrobienne, en particulier sur les bactéries. (Benmoussa, 2017).

3.5. Les PAM des bactéries : Les peptides produits par les bactéries sont appelés bactériocines, et ce sont des peptides synthétisés par les ribosomes, dont certains subissent des modifications post-traductionnelles et d'autres ne sont pas modifiés, elles ont un effet antibactérien principalement contre les bactéries proches de la souche productrice. (Fillion, 2017).

4. Classification des peptides antimicrobiens :

Grâce à la grande diversité des PAM, plusieurs classifications ont été établies, elles sont basées sur l'origine, la structure et la charge globale de ces molécules (Benmoussa, 2017). L'ensemble des bases de données, l'antimicrobial Peptide Database 3 (APD3) mis à jour en mai 2019, et (Data Repository of AntiMicrobial Peptides (DRAMP)), regroupent les informations sur la majorité des PAM (Pardoux, 2019). Ces informations sont présentées dans le tableau II, où un groupe de peptides a été étudié et classé selon :

- **La structure :** des PAM riches en proline comme Attacines, PAM en hélice α comme la Cécropine.
- **La charge :** des PAM cationiques (cathélicidine LL-37, Histatine, Tigérines).
- **L'origine :** Ya des PAM produits par les insectes (P16), l'homme (cathélicidine LL-37), Mammifères (cathélicidine PR-39) (Ben moussa, 2017).

Tableau II: Exemples des principaux peptides antimicrobiens d'organismes supérieures (Benmoussa, 2017).

PAMs	Origine	charge	structure
Attacines	Insecte	Cationique	Riche en proline
Bombinine	Amphibiens	Cationique	Hélice α
cathélicidine LL-37	Homme	Cationique	Hélice α
cathélicidine PR-39	Mammifères	Cationique	Riche en proline et arginine
Cécropines	Insecte	Cationique	Hélice α
Défensines	Mammifères & insectes	Cationique	Feuillets β
Dermcidine	Homme	Anionique	Riche en acide aspartique
Enkélytine	Homme	Anionique	2 hélices α , coudure
Hépcidines	Homme	Cationique	Feuillets β
Histatine	Homme	Cationique	Riche en histamine
Magainines	Amphibiens	Cationique	Hélice α
Tigérines	Amphibiens	Cationique	Feuillets β
P17	Insecte	Cationique	Hélice α
P16	Insecte	Cationique	Hélice α
Melittine	Insecte	Cationique	Hélice α

4.1. Les peptides antimicrobiens cationiques :

Les PAM cationiques sont classées en 03 familles en fonction de leur structure primaire et/ou secondaire, on distingue :

- Des PAM cationiques qui ont la structure en hélices α comme les cathélicidines LL-37, sont des PAM naturelle, composés de 12 à 50 AA, avec une charge nette positive (Agier et al, 2018).

- Des PAM cationiques qui sont riches en résidus basiques, lysine, arginine, histidine, comme l'histatine (Kichler et al, 2019)
- Des PAM cationiques possédant un ou plusieurs ponts disulfures, responsable de la forme cyclique, comme les défensines (Parisi et al, 2018).

4.2. Les peptides antimicrobiens anioniques :

Ce sont des PAM non cationique, Il a été découvert la première fois en 1992. Isolés chez les vertébrés, les invertébrés et les plantes, ils sont caractérisés par la présence d'acide aspartique et glutamique, ces peptides sont dirigés contre les bactéries à Gram négatif et à Gram positif, et requièrent la présence du zinc pour que leur activité soit maximale. La famille des kappacines est l'une des principales familles des PAM anioniques, ils sont isolés du lait bovin et sont des peptides, non glucosylés et phosphorylés. (Fillion, 2017).

5. Les principales familles de peptides cationiques antimicrobiens :

5.1. Les magainines :

5.1.1. Nature et source des magainines :

De nombreux peptides sont produits par les amphibiens, notamment les grenouilles, qui possèdent des glandes granuleuses au niveau de la peau. des peptides comme la magainine sont produits et libérés par *Xenopus laevis*, et d'autres similaires comme la dermaseptine. Ces peptides ont une activité forte et efficace contre les bactéries et les champignons. Cette activité biologique favorise une excellente protection antibactérienne et antifongique. Ces molécules constituent une ligne de défense de haut niveau avec le système immunitaire (Amiche, 2016).

5.1.2. Structure des magainines :

Les peptides de la famille des magainines et spécialement les magainines 1 et 2 sont de petite taille et faible poids moléculaire, ils sont constitués d'une chaîne de 23AA liés par des liaisons hydrogènes, ils représentent une structure en hélice α amphipatique (Figure 03), avec un contenu hydrophobe et une charge nette positive (Kim et al, 2018).

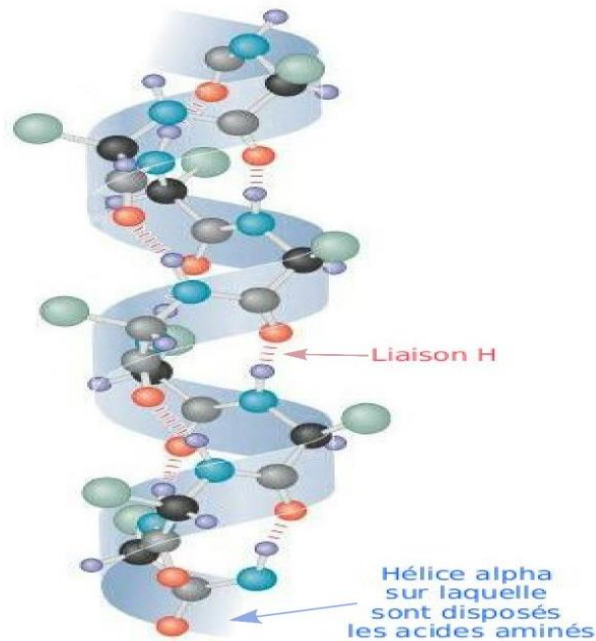


Figure 03: la structure en hélice α de la magainine-2, (Jiang et al, 2021)

5.1.3. Mode d'action et spectre d'activité des magainines :

Les magainines interviennent dans la destruction de la membrane des cellules cibles et provoquent leur mort, Les peptides (magainine-2) sont positionnés parallèlement à la membrane des cellules-cibles (Figure04), ce qui signifie que le positionnement est horizontal puis les domaines hydrophobes du peptide interagissent avec la membrane phospholipidique, ce qui conduit au déplacement des têtes polaires de la couche phospholipidique et cela conduit à la courbure de la membrane. Après cela, les peptides s'assemblent après avoir atteint le seuil de concentration, puis ils sont dirigés verticalement à la membrane, la pénétrant, formant ainsi des pores toroïdaux, comme décrits sur la figure 04(El Harras, 2017).

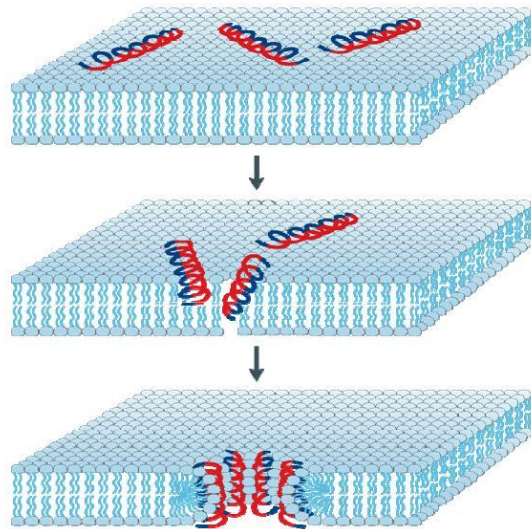


Figure04 : schéma représentant la formation d'un pore toroïdal (Khoubaib, 2015).

Les Magainines ont un spectre d'activité très large, impliquent une activité antibactérienne y compris les bactéries Gram positif et Gram négatif, antifongique (les champignons) et antiparasitaire (Kim et al, 2018).

5.2. Les défensines :

5.2.1. Structure et sources :

Les défensines représentent l'une des grandes familles des PAMs cationiques, elles sont largement produites par les cellules eucaryotes, (Parisi et al, 2018). Ils sont des PAM à des propriétés amphipathiques et dans leur séquence d'acides aminés et riches en cystéine (Cheng, 2020).

Chez les plantes : les défensines des plantes se caractérisent par une structure mixte qui combine les formes α et β liée par des ponts disulfures (figure 05), elles comportent entre 45 à 54AA, appelées γ -thionines II est très similaire aux autres groupes de thionines, dans les propriétés structurelles et fonctionnelles avec les défenses des insectes et des animaux, Son activité antibactérienne et antifongique permet à la plante notamment de résister aux agents pathogènes (Aumer, 2020).

Chez les vertébrés : Ces défensines comprennent deux principaux types de peptides répartis selon le nombre d'acides aminés qui les composent. Le premier type est la α -défensine, constituée de 29 à 35 AA, et le deuxième type est la β -défensine, constituée de 36 à 42 AA, ils

partagent une structure du type β riche en cystéines stabilisée en présence de ponts disulfures (Figure 04, A, B, C) (Aumer, 2020). Les α -défensines exprimées par l'homme tel que les HNP1–3, HNP4, et entériques (HD5 et HD6) (Tableaux 03), (Park et al 2018). et les β -défensines sont largement synthétisées par les cellules des mammifères (Tableau V), (les bovins, et l'homme) sont tous similaires dans leurs structures secondaires, elles ont trois chaînes disposées de façon antiparallèle formée entre les six cystéines, et contenant une boucle hélicoïdale dans leur extrémité N-terminale, (Pace et al, 2017).

Tableau III ; source des α -défensines exprimée par les cellules humaine (Pace et al, 2017).

peptide	HNP1-3	HNP4	HD5	HD6
Source cellulaire	Neutrophiles, Monocytes, cellule NK	Neutrophiles	cellules épithéliales	Cellules de Paneth (cellules de la crypte intestinale)
La famille	a- défensines humaine			

Tableau V : source cellulaires des β – défensines humaine (Pace et al, 2017).

peptide	HBD1	HBD2	HBD3	HBD4	HBD5 et HBD6
La cellule productrice	Monocytes, Macrophages	cellules épithéliales orales, Kératinocyte	cellules épithéliales des voies respiratoires	Kératinocytes, Neutrophiles	Cellules de : Poumon, rein, utérus,

		s	, cellules épithéliales buccales		testicules
La famille	β – défensines humaine				

La structure des θ -défensines humaines RTD1, RTD2-3, RTD4–6 produits par les cellules de l'homme (Monocytes, neutrophiles, myéloblastes, cellules de Paneth) (Tableau VI), n'est pas similaire à celle des α -défensines et des β -défensines, car elle se compose de deux feuilles β reliées par trois ponts disulfure (Figure 05, D), et les extrémités N et C sont reliées par des liaisons covalentes, contribuant à la formation d'une forme cyclique et est la forme finale du peptide (Falanga et al, 2017).

Tableau VI : Sources des θ -défensines humaines (Pace et al, 2017).

peptide	RTD1	RTD2-3	RTD4–6
cellule productrice	Monocytes, myéloblastes, cellules de la cryptes intestinales ; cellules de Paneth	Monocytes, neutrophiles, myéloblastes	Neutrophiles, myéloblastes
famille	θ -défensines humaine		

Chez les insectes : les fourmis produisent plusieurs types de PAM, dans leurs structures et caractères sont différents, on peut regrouper en 03 groupes principaux selon leur structure : Les PAM Linéaires, les PAM dimériques et les PAM ICK « Inhibitor Cystine Knot ». (Touchard, 2015).

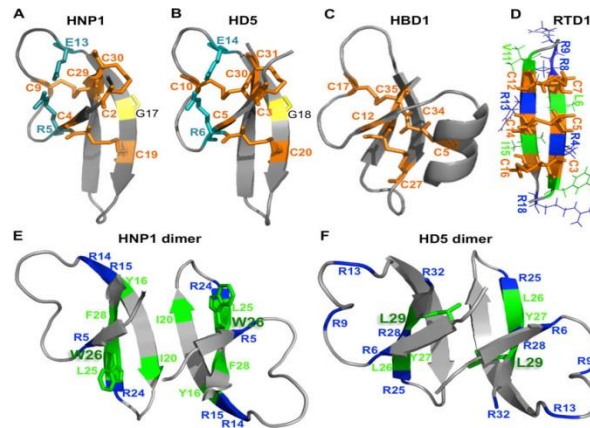


Figure05 : différentes structure des défensines : HNP1(A) et HD5 (B), hBD1 (C), RTD1 (D), (Kudryachova et al, 2017).

5.3. Les cathélicidines :

5.3.1. Structure et source :

La famille des cathélicidines est l'une des principales familles des PAM cationiques, ces peptides produits par les plantes, les vertébrés, les invertébrés et l'homme, (Bonamy, 2018). Le peptide le plus étudié chez l'homme est le LL-37 est exprimé par les neutrophiles, et les cellules épithéliales de l'appareil respiratoire à l'aide d'une protéine hCAP18, cette protéine un rôle très important dans la maturation de LL-37. (Cardot-Martin, 2016).

le LL-37 possède une structure en hélice α amphipathique(Figure 06), ce caractère lui permet la connectivité avec les membranes des cellules bactériennes (Xi Chen,2018) , et la fraction hydrophobe contient des résidus chargés positivement permettant l'interaction avec des molécules chargées négativement de la membrane de la cellule-cible, comme les LPS. Cette PAM est synthétisé au niveau des neutrophiles, les mastocytes, les monocytes, dans les cellules de la peau (kératinocytes), dans les tissus épithéliaux respiratoires et du tractus génital (Simonin, 2017).

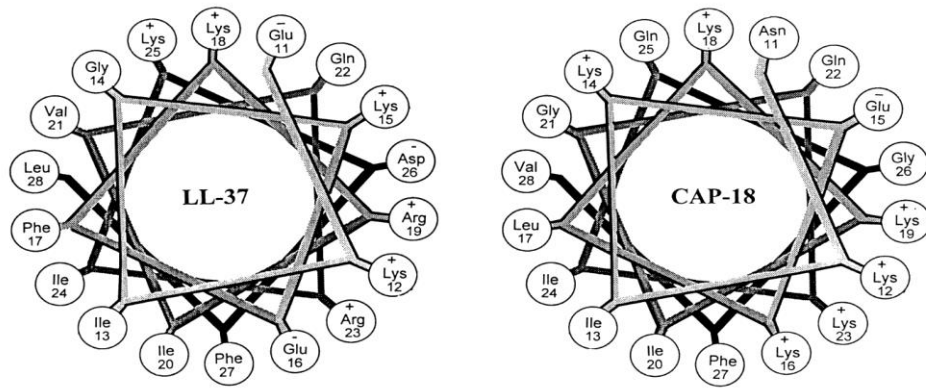


Figure 06: structure en α -hélice de la cathélicidine LL-37 et hCAP18 (Chen et al, 2018).

5.3.2. La synthèse et maturation :

Chez l'homme, LL37 est produit au niveau des kératinocytes, neutrophiles et des cellules épithéliales sous la forme d'un pré peptide appelé hCAP18 qui contient un domaine cathéline. Dans sa forme primitive, ce peptide primaire est inactif, puis devient actif après l'intervention d'une sérine protéase, qui agit pour éliminer le domaine C-terminal. (Figure07) Après la maturation de la cathélicidine LL-37, il devient active (Picard, 2017).

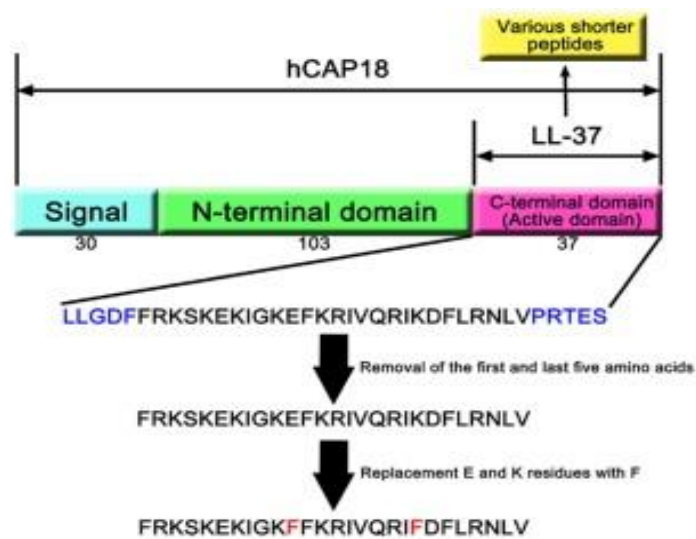


Figure07: schémas représentant le précurseur de la cathélicidine humaine et la libération du peptide actif, LL-37 (Kuroda et al, 2015).

5.4. Les bactériocines.

5.4.1. Définition :

Les bactériocines sont une famille de peptides synthétisées par les ribosomes et qui ont une activité antibactérienne étroitement liés à la souche productrice (Gratias et al 2021), Les bactériocines sont des PAM de poids moléculaire faible ayant entre 30 à 60 AA (Abdulla, 2020), et sont produites par des bactéries Gram positif et Gram négatif, avec un large spectre d'activité (Juturu et Wu, 2018).

5.4.2. Classification des bactériocines :

La classification des bactériocines est basée sur un ensemble de critères comme le poids moléculaire, les propriétés physico-chimiques et les séquences en acides aminés. La classification la plus connue et la plus communément admise est celle établie par Klaenhammer en 1993 (Tableau 06), il subdivise les bactériocines en 4 classes (Back, 2018) :

La classe I (lantibiotiques) (figure 08) : comprenant des petites protéines, avec une modification post-traductionnelle, de poids moléculaire faible (<5 kDa) de 19 à 50 AA et subdivisée en **03 sous classes** : **la sous classe Ia** est une classe qui comprend la Nisine qui est composée en acides aminés comme la lanthionine, β -méthyllanthionine, la déhydro-alanine, et la labyrinthine, sont des peptides allongés, chargés positivement et hydrophobes, **La classe Ib** implique la labionine qui a une structure «labyrinthe» de bactériocines chargées négativement, **et la sous classe Ic** leurs peptides sont du type sactibiotique c'est à dire les antibiotiques excessivement modifiés comme la subtilosine A produite par *Bacillus subtilis* (Cui et al, 2020).

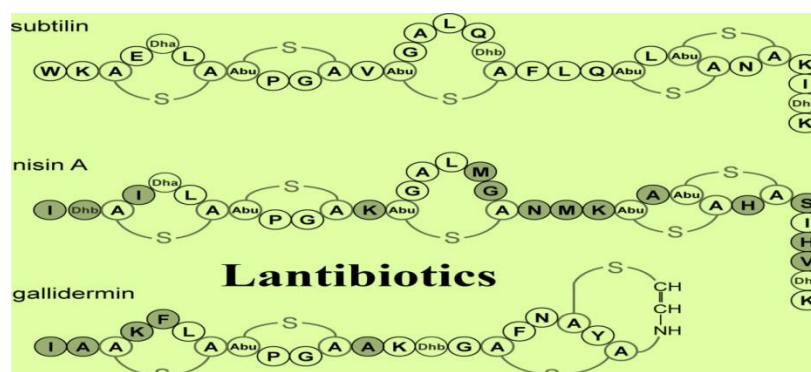


Figure 08: Structures des lantibiotiques (Blot et al, 2018)

La classe II (non lantibiotiques) : les peptides de la classe II sont caractérisés par la thermostabilité, leur poids moléculaire est inférieure à 10kda (<10 kDa), avec une structure hélicoïdale amphiphile, de synthèse ribosomique et non modifiée (modification poste traductionnelle), elle est encore subdivisée en 04 sous classes : **IIa** : représente la pidiocines, 35 à 50 acides aminés contenant la séquence consensus YGNGV à l'extrémité N-terminale elles peuvent posséder un 2ème pont disulfure dans leur partie C-terminale ce qui stabilise leur structure tertiaire et leur confère une meilleure activité antimicrobienne, **IIb** : comprend des bactériocines non modifiées à deux peptides, de type E « Enhancing » et qui a une activité antibactérienne c'est un peptide, a la structure de motif GxxxG . **IIc** : représente des bactériocines contient 35 à 70 acides aminés, de la forme est circulaire formé par des liaisons covalent entre le N-terminal et C- terminal. **IId** implique des peptides de structure simple, linéaires, sans leader, son pédiocine et non modifiées (cui et al, 2020) (Dillenseger, 2019).

La classe III : les bactériocines de cette classe se caractérisent par un poids moléculaire supérieure à 30kDa sensibles à la chaleur sensibles à la chaleur (Hernández et al, 2021), ils sont subdivisés en deux sous classes : **la sous classe IIIa** qui sont des bactériolysines ayant une activité d'hydrolase, et **la sous classe IIIb** ne possédant pas cette activité(Pircalabioru et al, 2021).

La classe IV : Cette classe se distingue par le fait qu'elle est dédiée aux protéines requérant une partie carbohydrate non protéique, ce sont des bactériocines trouvées associées aux lipides et aux oligosaccharides, pour avoir une activité bactériostatique/bactéricide, et sont produites par *Bacillus subtilis168* (Back, 2018).

Tableau VI : classification des bactériocines (Cui et al, 2020).

classe		caractères	Exemple
Classe I	Ia	Modification post-traductionnel	Nisine
	Ib	Modification post-traductionnel, présence de <i>labionin</i> et de <i>Labrynthine</i>	Labyrinthopeptins A1

	Ic	<i>Modification poste traductionnel</i>	Thuricin CD, subtilosin A
Classe II	IIa	carbone Activité antibactérien efficace (<i>listeriasep</i>)	Pediocine PA-1, lakacine A et P,
	IIb	Deux peptides	Plantaricin JK
	IIc	Peptides céculaire	Enterocin AS-48
	IId	Linéaire simple ; bactériocines non apparentées à la pédiocine	Weissellicin110, Thuricin S,
Classe III	IIIa	<i>>30ka, thermolabile et elle a une activité hydrolasique</i>	Lactococcin A Lysostaphin
	IIIb	>30kDa, thermolabile et sans activité hydrolasique	Enterolysin A,
Classe IV		Hydrolase, >30kda, Grands complexes avec des fractions glucidiques ou lipidiques	Helveticin J Pediocin N5p, Lactocin27,

5.4.3. Biosynthèse et mode d'action des bactériocines :

5.4.3.1. Biosynthèse et sécrétion des bactériocines :

Les bactériocines sont produites dans le cytoplasme de la bactérie productrice sous forme de prépeptides inactif à la fin de la phase exponentielle et au début de la phase stationnaire de croissance, et ils deviennent actives suite à une modification post-

traductionnelle. Dans le cas de l'antibiotique, est synthétisé sous forme d'un pré bactériocine, il subit des modifications post-traductionnelles, La séquence leader est habituellement éliminée lors de l'exportation par le système de transport de bactériocines, ce prépeptide sera mûri immédiatement après la sécrétion à l'extérieur de la cellule productrice,(Hammi,2016).Les transporteurs ABC et les exportateurs sont les éléments responsables de cette sécrétion à l'extérieur de la cellule productrice(Kumariya,2019).

5.4.3.2 Mode d'action des bactériocine :

Le mode et le mécanisme d'action diffèrent selon la structure primaire des bactériocines, certaines peuvent influencer l'activité cytoplasmique de composé importante de bactéries sensible. Le mode d'action des bactériocine de **la classe I** (la nisine) est doublée, il inhibe la biosynthèse de la paroi cellulaire, par l'association au lipide II sa formée des pores, Ce dernier situé sur le peptidoglycane, d'une partie, d'autres parte par la formation des pores au niveau de la membrane cytoplasmique(Figure09). Ces pores est composé de 8 particules de nisine plus 4 particule de lipid II, après la formation des pores on aura un changement dans la concentration des ions aux niveaux de la cellule cible, ce qui provoque sa morte (Proutière, 2020).

Les bactériocines de **la classe II** impliquent les pédiocines et les non pédiocines s'attachent au sous unités MPTc et MPTd de récepteur mannose phosphotransférase permiasse (Man-PTS), Comme le montre la figure 09, leur insertion provoque la perturbation de la membrane à travers la diffusion d'ions, ce qui aboutira à la lyse des cellules cibles. Les bactériocines de la **classe IIc** interagissent électrostatiquement avec la membrane, elle n'a pas besoin des récepteurs, dès qu'elle s'attache à la membrane, elle provoque des pores, par conséquent la cellule bactérienne va éclater. Les bactériolysines (**classe IIIa**) et les bactériolytiques (**classe IIIb**), est pour leur action d'empêcher l'absorption du glucose par les cellules cible, dans le but de l'affamer et d'influencer leur métabolisme pour la tuer. Les bactériocines ont autres mécanismes pour inhibe la biosynthèse de l'ADN et protéines des bactéries cibles. (Juan Carlos et al, 2021).

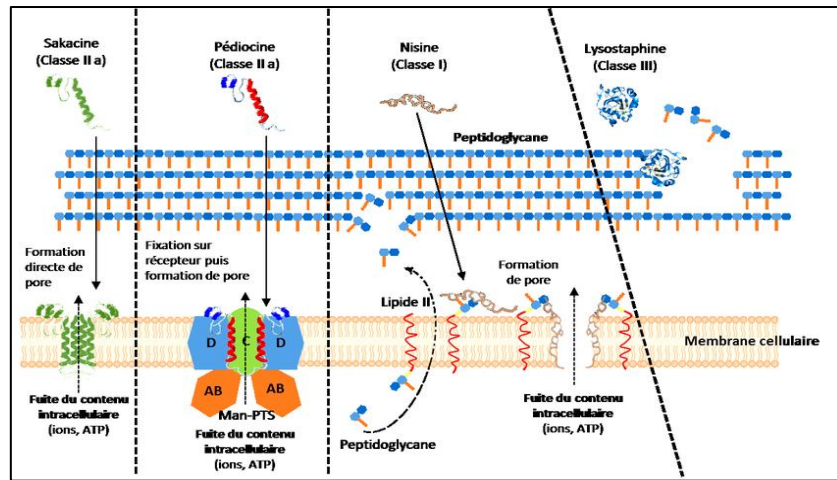


Figure09 : Principaux mécanismes d'action des bactériocines. (TAALE et al, 2016).

Chapitre II :

Mécanismes d'action et spectres d'activité des PAM

1. La sélectivité des PAM :

On sait que le rôle principal des peptides antimicrobiens est de cibler la cellule bactérienne et de détruire sa membrane, car ces peptides agissent sélectivement selon leur forme et la nature de leur charge. Des études ont été menées sur des peptides dans lesquels les acides aminés L ont été remplacés par leur homologue D. Les résultats montrent que l'activité glycolytique et antimicrobienne des deux bouillons est comparable à celle de la cécropine, de la mélittine et de la magainine 2. Par conséquent, il est improbable que ces peptides agissent par un mécanisme d'action qui implique une interaction stéréotypée avec un composant de la membrane cellulaire. En ce sens, les peptides antimicrobiens sont de nature amphiphile qui interagissent préférentiellement avec la membrane des cellules procaryotes car cette dernière est constituée d'une grande proportion de phospholipides par rapport à la membrane des cellules eucaryotes, ce qui permet aux interactions électrostatiques de se produire avec des peptides à charge positive (Fillion, 2017).

2. Caractéristiques des PAM antimicrobiens :

De points de vue structural et fonctionnels, les PAM sont très diversifiés, sont des peptides à caractères amphiphile, attachée à la membrane, le nombre des AA est inférieur ou égal à 100 AA. De plus, ces peptides sont souvent chargés positivement (Pham, 2017), Et ils ont la capacité de traiter et d'attaquer de nombreux types de microorganismes (Paradou, 2019)

3. Mécanismes d'action et spectres d'activité des PAM :

Plusieurs types de phospholipides tels que la phosphatidylcholine, la sphingomyéline et la phosphatidyl éthanolamine appelés zwitterioniques, sont des composants majeurs de la membrane cellulaire des eucaryotes, ils sont responsables de la charge globale neutre de cette membrane, tandis que la membrane des cellules procaryotes est constituée de phospholipides hydroxyles tels que le phosphate, phosphatidylglycérol et cardiolipine Il donne à la membrane sa charge négative. Puisque les peptides ont une charge positive, ils sont symétriquement attirés par la charge négative, qui est une propriété fondamentale des procaryotes, il a été découvert que PAM préfère être attirée par les membranes chargées positivement, cela explique pourquoi la plupart des PAM agissent sur les cellules procaryotes. (El Harras, 2020).

Les peptides chargés positivement interagissent avec les membranes des cellules chargées négativement, de sorte que les peptides modifient les cellules-cibles en détruisant leurs membranes et en modifiant leur état électrostatique, car il existe différents modèles de polarisation et de pénétration membranaire de la cellule-cible., à travers la (figure 10 ;A)le modèle de tapis montre le positionnement du PAM sur la membrane et La formation de tapis par interaction électrostatique entre les phospholipides et les électrodes hydrophiles du peptide, ce qui conduit à leur accumulation et pénétration à l'intérieur de la membrane et cette dernière décomposée aux parties micellaires(figure 10 ;C). (Bonamy, 2018).

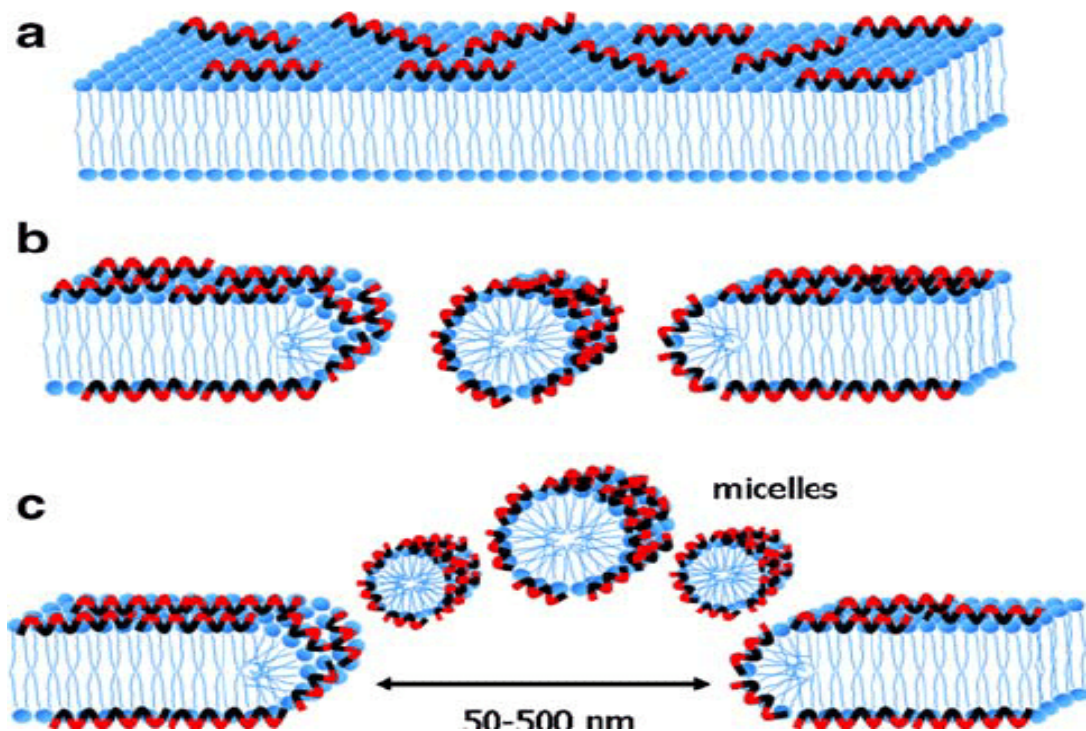


Figure10 : Mécanisme de destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle du tapis, « carpet» (Mollet 2017).

Un autre modèle est celui des pores du tonneau : (Figure 11), presque c'est le même mécanisme évoqué ci-dessus. Une interaction électrostatique se produit entre les pôles hydrophiles du peptide et les phospholipides de la membrane, ce qui conduit à la formation de canaux au niveau de la membrane qui vident le contenu cytoplasmique de la cellule-cible, et ainsi la lyse et la mort de la cellule se produisent. (Bonamy, 2018).

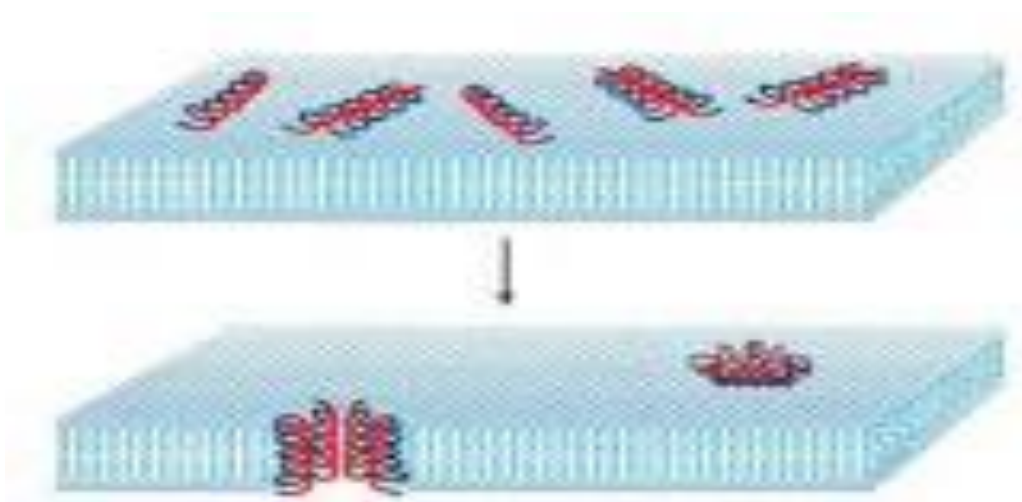


Figure11 : Mécanisme de destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle du tonneau, « barrel stave». (Mollet 2017).

Dans le modèle des pores toroïdaux : les peptides collent horizontalement à la membrane cellulaire comme la Figure12 montre, en raison de l'attraction électrostatique entre les phospholipides et les électrodes chargées positivement de PAM. La formation de pores annulaires entraîne la perturbation des échanges gazeux et ioniques de la cellule et sa mort. (Bonamy, 2018).

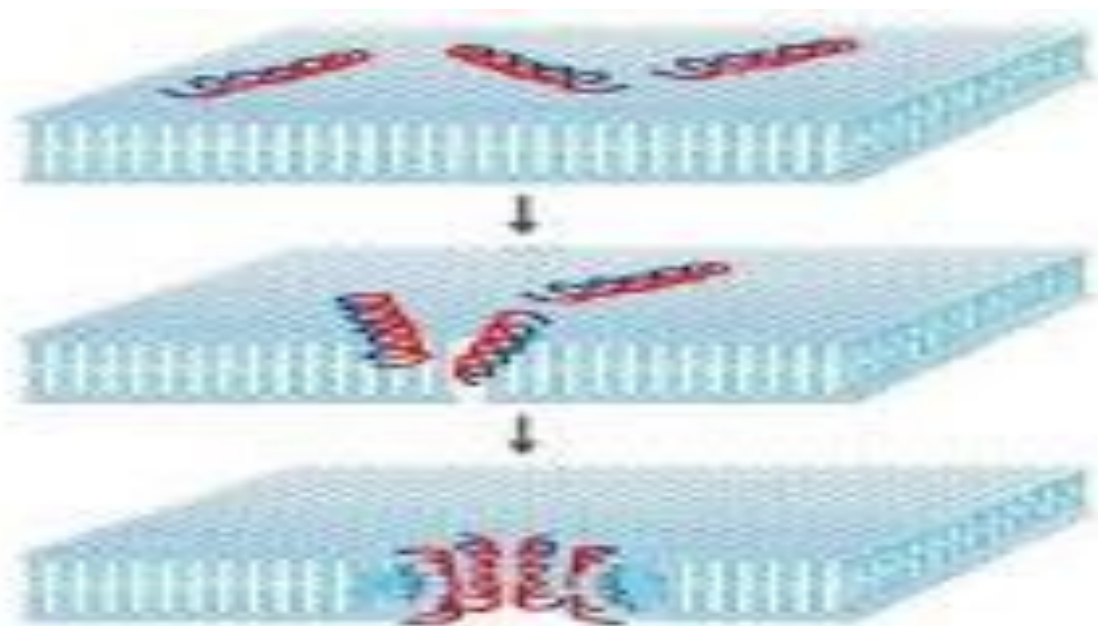


Figure12 : Destruction de la membrane cytoplasmique selon le modèle des pores toroïdaux (Mollet 2017).

Toutes ces interventions et influences PAM conduisent à une perturbation complète et directe du travail de la cellule-cible, ce qui conduit à sa mort. (Shyam, 2019).

4. Activité biologique des PAM :

4.1. Activité antibactérienne et antifongique :

Les PAM peuvent agir directement pour détruire leurs cibles. Cette action directe met en jeu la déstabilisation de la membrane des pathogènes et est observée dans les activités antibactériennes et antifongiques. Ces défensines peuvent également inactiver des toxines bactériennes ou rétrécir la gamme de leurs effets grâce à la stabilité de leur structure tertiaire selon des mécanismes encore mal élucidés à ce jour. (Kudryashova et al, 2017).

les défensines végétales jouent leur rôle défensif en ciblant les champignons nuisibles, et cette activité a été observée sur la thionine II KT43C, un peptide d'origine végétale qui cible un type de champignon, *Fusarium culmorum* (champignons *ascomycètes* de la famille des *Nectriaceae*), afin qu'il inhibe l'activité de la *Fusarium* sans avoir à détruire leur structure morphologique (They et Arendt, 2018).

4.2. Activité anticancéreuse :

En plus de leur activité antimicrobienne, les PAM produits par la majorité des organismes vivants sont également capables d'éliminer une grande variété de cellules cancéreuses. Les PAM peuvent induire la mort des cellules cancéreuses à travers leurs mécanismes généraux par perturbation de la membrane des cellules-cibles, ou par pénétration dans la cellule et attaquent des mitochondries provoquant la lyse cellulaire. Chez l'homme, des études montrent que les β -défensines peuvent détruire les tumeurs, alors que les peptides neutrophiles (HNP) 1–3 empêchent la croissance tumorale (Deslouches et Peter Di, 2015).

4.3. Activité antivirale :

Plusieurs peptides tels que les défensines et les catellicidines produits par l'homme ont montré une grande capacité à inhiber l'infection virale, et c'est selon des études récentes menées, dont les résultats ont montré que HBD2 et LL-37 peuvent réduire l'infection par le RSV (respiratory syncytial virus) (Shilovsky et al, 2019), alors que d'autres peptides antiviraux d'origine animale comme le *Clavan marin* ont été testés contre le VIH et les adénovirus, il existe également le Pa-MAP 1 qui possède une activité antivirale. Les résultats de la grippe

(Shilovskiy et al, 2019), de la dengue et du VPH (Ashaolu et al, 2021) ont été présentés pour d'autres expériences avec des souches virales dans lesquelles les deux sérotypes ont été utilisés (PRV Ea, PEDV, WH- 1) Ils ont été traités avec de la biscidine, de la maculatine et de l'indolidine. Activité antivirale de ces PAM en réduisant le taux d'infection chez les porcs infectés (Hu et al, 2019).

4.4. Activité antiparasitaire :

Les parasites existent dans la nature sous diverses formes et constituent dans la plupart des cas une menace pour la santé humaine et animale, notamment le *Giardia intestinalis*, les peptides éliminent ce type de parasite, et afin de montrer son anti-activité anti-parasitaire, *Giardia intestinalis* a été exposé à un peptide bLF dérivé de LFCin17-30 excrétés des tissus bovins, Les résultats de l'expérience ont montré que ce peptide détruit et inhibe l'activité de *Giardia intestinalis* par la perméabilité membranaire (Aguilar-Diaz et al,2016).

Chapitre III :

Applications des polypeptides antimicrobiens

1. Applications des PAM dans la médecine :

1.1. Usage thérapeutique :

Actuellement, les peptides antimicrobiens sont largement commercialisés. Les médecins travaillent au développement et à l'élargissement du champ d'utilisation du PAM en raison de leur activité efficace contre divers microbes comme la colistine et la polymixyne B. Il sont des agents antibactériens utilisés pour traiter plusieurs infections complexes, ainsi qu'il y a des autres applications pour les PAM tel que les pommades utilisées pour traiter la peau et des sprays (Simone et al, 2020). Des études récentes ont montré que les PAM peuvent s'opposer à la propagation des microorganismes et à leur interaction par la destruction des membranes cellulaires cibles (Shilovskiy et al, 2019). Ils peuvent aussi réduire l'activité de plusieurs types de virus (Hu et al, 2019).

Les bactériocines sont importantes pour être une bonne alternative aux antibiotiques car elles agissent en bloquant et en inhibant les agents pathogènes gastro-intestinaux, modulent le système immunitaire. De nombreux types de bactériocines améliorent la flore intestinale, par exemple, la nisine stimule la prolifération de *Bifidobacterium*, qui aide au processus de digestion et d'absorption au niveau intestinal et élimine les bactéries pathogènes de toutes sortes. Tous ces effets positifs permettent l'utilisation des bactériocines comme traitement en complément des antibiotiques chimiques (Zimina et al, 2020).

1.2. Modulation de système immunitaire :

Le rôle du système immunitaire est de protéger le corps contre les organismes nuisibles (Mahlapuu et al, 2016). Les PAM améliorent le fonctionnement du système immunitaire et augmentent son efficacité en stimulant les cellules immunitaires à attaquer les microbes, car il a été observé que hBD2 joue un rôle stimulant dans la réduction de l'inflammation telle que la colite. (Koeninger et al, 2020).

Les bactériocines agissent en conjonction avec le système immunitaire pour prévenir les effets inflammatoires causés par les modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP), en modifiant les niveaux de cytokines réduisant l'inflammation, ainsi qu'en stimulant les cellules épithéliales pour produire des agents anti-inflammatoires, elles stimulent l'expression des protéines des jonctions serrées (TJP), qui inhibent l'inflammation et empêchent la migration des micro-organismes pathogènes. La nisine a un effet anti-inflammatoire, peut

réduire la croissance des bactéries, augmenter l'activité des kératinocytes humains HaCaT, inhiber les niveaux de cytokines pro-inflammatoires, la Microcin M produite par *E. coli* MC4100, inhibe la multiplication des microbes intestinaux pathogènes, inhibe la formation de biofilm par *P. Aeruginosa* (Huang et al, 2021).

2. Applications des PAM dans l'alimentation et cosmétique:

De nombreux aliments et boissons consommés par l'humain sont exposés à la contamination par plusieurs types des micro-organismes, en particulier la levure d'altération alimentaire, par exemple *Zygosaccharomyces* est un genre taxinomique de levures ne donnant pas de mycélium, Les protéines de défense de l'hôte végétal (AMP) sont plus répandus dans la lutte contre les agents d'altération des aliments, des études montre que la Snakin-1 qui est un peptide anionique, d'origine végétale de la pomme de terre, et grâce à leur activité antifongique est utilisé comme un agent de conservation alimentaires (Shwaiki et al, 2020), les bactériocines des *Lactococcus lactis* c'est à dire la nisin, selon la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats –Unis est considérée comme un additif alimentaire (E234), et comme agent protecteur contre les pathogènes, et inclus dans la fabrication de plusieurs types d'aliments (AL KASSAA et al, 2015).

Habituellement, les produits cosmétiques et de soin de la peau provoquent des infections cutanées, et au vu de la fabrication de ces produits, on constate que des conservateurs doivent être nécessaires dans leur composition. Parmi ces substances figurent des huiles essentielles et des extraits naturels de plantes antimicrobiennes, Les bactériocines, en particulier la nisine, sont utilisées comme antibiotiques combinés dans les produits de soins et cosmétiques tels que les dentifrices et les bains de bouche. (Maurício et al, 2017).

3. Applications des PAM dans l'agriculture :

Les différentes PAM font partie les bactériocines incluses dans la fabrication des biostimulants, et les biofertilisants partir des extraits de la matière primaire des plantes des racines et des feuilles, qui sont utilisées dans et les cultures agricoles, grâce à leur effet activité antibactérienne et antifongique, les biostimulants permettent le développement de la quantité et de la qualité des produits agricoles (Desfontaines et al, 2020).

Ya des autres PAM d'origine végétale comme le défensine J1 de poivre et le défensine Pa de avocado, les défensines de ce type ont une activité antifongique et antibactérienne, efficace

contre les champignons et les bactéries pathogènes de soles et plantes, l'utilisation de ces peptides comme engrais, contribuent à une excellente protection et augmentation de la production des cultures agricoles (Meneguetti et al, 2017).

4. Applications des PAM dans la médecine vétérinaire :

L'utilisation du PAM en médecine chez les animaux est liée à sa capacité thérapeutique, car il a la capacité d'éliminer de nombreuses infections bactériennes, grâce à son effet toxique et antibactérien. Les résultats d'études menées sur un échantillon de *niletapilia* infectées par *S. agalactiae*, qui ont été exposés à la cathélicidine LL-3, ce peptide a un effet toxique sur les *agalactiae*. Ces résultats obtenus indiquent la possibilité et l'applicabilité d'utiliser PAM comme antidote pour ce type de maladie et pour d'autres types de maladies en raison de son rôle similaire avec les antibiotiques. (Lima de Sousa et al, 2020).

Conclusion

Conclusion

Les PAM sont des molécules clés et font partie de la réponse immunitaire innée trouvée dans toutes les classes de la vie. Ce sont de petits peptides entre 12 et 50 AA qui sont uniquement des peptides, cationiques, et qui présentent des propriétés amphiphiles. Ils sont d'une grande diversité structurelle et sont actuellement classés en trois grandes familles : I/peptides linéaires qui forment des hélices alpha, II/peptides riches en cystéine-III/peptides à haute teneur en un type inhabituel d'AA. Malheureusement, cette classification n'a pas encore fait l'objet d'un consensus international, et la découverte de nouvelles AMP génère des noms souvent très intuitifs pour le donneur, mais qui ne sont pas universels, et d'autres classifications de les organismes qui les produisent, les defensines, les magainines et les cathélicidines chez les plantes, vertébrés, invertébrés, mammifères, amphibiens et humains et les bactériocines chez les bactéries.

Concernant le mode d'action des PAM, la plupart des PAM ont une activité directe sur les microorganismes. Le mécanisme général proposé est que les PAM tuent les bactéries en perméabilisant leur paroi (effet détergent), entraînant parfois la formation de pores. Les PAM ont donc une activité : bactéricide, rapide, indépendante de l'interaction avec une cible moléculaire unique, sélective sur les bactéries (interaction avec la paroi bactérienne chargée négativement et les PAM chargés positivement) et à large spectre, car ils sont actifs sur les bactéries à Gram positif et négatif, les champignons, virus et certains parasites.

Enfin, nous l'avons vu, les PAM offrent un spectre d'activité très large, ce qui est un atout majeur, nous pouvons traiter des affections diverses, et utilisées des nouvelles thérapeutiques, Si ce sont les propriétés antibactériennes, antifongique et antiparasitaires qui ne permet l'utilisation des PAM dans des autres domaines que la médecine : l'agro alimentation, la vétérinaire, production des cosmétiques les produits pharmaceutiques

Résumé

Depuis leur découverte, les Peptides Antimicrobiens (PAMs) sont considérés comme des composants importants de l'immunité innée. Cathélicidines, défensines, magainines, autant de noms différents qui soulignent la diversité, la complexité l'importance croissante donnée aux PAM. A l'heure actuelle plus de 3000 ont été découverts, et ce d'origine divers : animale, végétale, bactérienne... Ces PAM présentent aussi des structures et activités très diverses: antibactérienne, antifongique, antivirale, antiparasitaire ou anticancéreuse.

Dans ce travail, nous présentons les principales classes de PAM, leur variété structurale, leur origine, leur activité, les différents mécanismes d'action et leur application dans divers domaines tel que : la médecine, l'agriculture, la Médecine vétérinaire, l'industrie alimentaire et cosmétique, ainsi l'intérêt que ces derniers pourraient représenter, pour répondre à l'urgence de trouver de nouvelles molécules antimicrobiennes. En effet ils peuvent être d'excellents candidats dans le développement de nouveaux antibiotiques pour lutter contre la résistance de microorganismes, Ainsi, trouver des solutions à certaines maladies incurables.

Mots clés: Intérêt; Immunité; maladies; Peptides antimicrobiens; Application.

Abstract

Since their discovery, Antimicrobial Peptides (AMPs) have been considered important components of innate immunity. Cathelicidins, defensins, magainins, so many different names that underline the diversity and complexity of the growing importance given to AMPs. At present more than 3000 have been discovered, and this of various origins: animal, plant, bacterial... These AMPs also have very diverse structures and activities: antibacterial, antifungal, antiviral, antiparasitic or anticancer.

In this work we present: the main classes of PAM, their structural variety, their origin, their activities, the different mechanisms of action and their application in various fields such as: medicine, agriculture, veterinary medicine, industry food and cosmetics, as well as the interest that the latter could represent, in order to respond to the urgency of finding new antibacterial molecules. Indeed they can be excellent candidates in the development of new antibiotics to fight against the resistance of microorganisms, thus, to find solutions to certain incurable diseases.

Key words: interest; antimicrobial peptides, immunity, diseases; application

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abdulla A. (2020). Classification, mechanism of action and applications of bacteriocins from lactic acid bacteria : a review. *Plant Archives*.20. (2):7487-7492.

Agier J, Brzezińska-Błaszczak E, Żelechowska P, Wiktorska M, Pietrzak J, Różalska S. (2018) Cathelicidin LL-37 Affects Surface and Intracellular Toll-Like Receptor Expression in Tissue Mast Cells. pp :10 -15. Volume 2018, Article ID 7357162, 18 pages.

AL KASSAA I, BELGUESMIA Y, CHIHIB N-D, HAMZE M, BENDALI F, NAGHMOUCHI K, Ismail Fliss I, DRIDER DJ. (2015). Applications des bactériocines et bactéries lactiques dans le contrôle des pathogènes alimentaires. 183-199.

Amiche M. (2016). Peptides thérapeutiques à fleur de peau de grenouille. *Biologie Aujourd'hui*. 2:101-117.

Ashaolu T-J, Nawaz A, Walayat N, Khalifa I. (2021). Potential "biopeptidal" therapeutics for severe respiratory syndrome coronaviruses: a review of antiviral peptides, viral mechanisms, and prospective needs. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 105:3457–3470.

Aumer, T. (2020). Étude du mécanisme d'action d'un peptide antifongique de la famille des héliomicines pour contrôler le champignon phytopathogène *Botrytis cinerea*, thèse de doctorat Chimie Physique Moléculaire et Structurale, université de Université Grenoble Alpes, 'École Doctorale Chimie et Sciences du Vivant, France. p38.

B

Back A. (2018). Amélioration de la production hétérologue de la bactériocine pédiocine chez *Lactococcus lactis*. *Procès Biotechnologiques et Alimentaires*, université lorraine. France. p : 2.

Ben Amara, Ch. (2017). Étude des interactions polysaccharides – biomolécules antimicrobiennes de nature protéique : application à l'élaboration de microcapsules et de films actifs pour la conservation des aliments, *Biochimie*, université de Claude Bernard Lyon 1. France. p : 10.

Benmoussa, kh. (2019). Impact du peptide antimicrobien issu du venin de la fourmi *Tetramorium bicarinatum* P17 sur la polarisation et l'acquisition des fonctions antifongiques des macrophages humains vis-à-vis de *Candida albicans*. *Immunologie*, université de toulous III Paul Sabatier .France. p: 22-32.

Bolt H-L, Kleijn L-H, Martin N-I, Cobb S-L. (2018). Synthesis of Antibacterial Nisin–Peptoid Hybrids Using Click Methodology. *Molecules*. 23. 1566.

Bonamy C. (2018). Signalisation cellulaire et peptides antimicrobiens : Rôle de la voie EGFR dans la régulation de la β -défensine 1 humaine. *Pathogénie Microbienne Moléculaire (PMM)*, Université Paris Diderot. France. p 32.

C

Cardot-Martin. E, Hodille. E, Dumitrescu. O. (2016). Les peptides antimicrobiens humains, *La Lettre de l'Infectiologue*. p : 66-67.

Cattenoz PB, Giangrande A. (2021). L'hétérogénéité insoupçonnée du système immunitaire de la drosophile. *37. 1.* p : 19.

Chang D. (2020). Étude comparative des peptides antimicrobiens et des peptides pénétrants, *Bio-organique, Ecole doctorale Chimie Moléculaire, Sorbonne Université*. France. p : 31.

Chen Z, Yang G, Lu S, Chen D, Fan S, Xu J, Wu B, He J. (2018). Design and antimicrobial activities of LL-37 derivatives inhibiting the formation of *Streptococcus mutans* biofilm. p : 6, DOI: 10.1111/cbdd.13419.

Chen X, Zou X, Qi G, Tang Y, Guo Y, Si J, Liang L. (2018). Roles and Mechanisms of Human Cathelicidin LL-37 in Cancer. *47* :1060-1073.

Cui Y, Luo L, Wang X, Lu y, Yi Y, Shan Y, Liu B, Zhou Y, Lü X. (2020). Mining, heterologous expression, purification, antibactericidal mechanism, and application of bacteriocins: A review. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 20.1 :863-899

D

Desfontaines L, Rotin PH, Ozier-Lafontaine H. (2018) Les Biostimulants : Qu'en savons-nous ? Quelles Alternatives pour l'agriculture Guyanaise ? *Innovations Agronomiques, INRAE*, 64, p : 31-46.

Deslouches B, Peter Di Y. (2017). Antimicrobial peptides with selective antitumor mechanisms: prospect for anticancer applications. *8.28* : 46635-46651.

Dillenseger H. (2019). Les bactériocines : en alternative aux traitements antibiotiques. *u.f.r des sciences pharmaceutiques. Université de bordeaux*. France .P :20.

E

El Harras, A. (2020). Analyse d'interaction de peptides, pseudo peptides et glycoconjugués aux activités antimicrobiennes et anti-leishmaniennes avec différents modèles membranaires, Chimie Moléculaire et Macromoléculaire, université de Rennes 1. France p : 23-28-43.

F

Falanga A, Nigro E, Margherita GB, Aurora D, Giancarlo M, Galdiero S, Scudiero o. (2017). Cyclic Peptides as Novel Therapeutic Microbicides: Engineering of Human Defensin Mimetics. *Molecules*. 22 ; 1217. p : 7-8-9.

Fillion M. (2017). Études spectroscopiques du mécanisme d'action de peptides synthétiques à potentiel antimicrobien. Doctorat en chimie. Université Laval, Canada. p : 5-6-7-8-9-11.

H

HAMMI I. (2016). Isolement et caractérisation de bactériocines produites par des souches de bactéries lactiques isolées à partir de produits fermentés marocains et de différentes variétés de fromages français. Strasbourg .p :32.

Hernández-González J-C, Martínez-Tapia A, Lazcano-Hernández G, García-Pérez B-E, Castrejón-Jiménez NS. (2021). Bacteriocins from Lactic Acid Bacteria. A Powerful Alternative as Antimicrobials, Probiotics, and Immunomodulators in Veterinary Medicine. P : 3-4.

Hu H, Guo N, Chen S, Guo X, Liu X, Ye S, Chai Q, Wang Y, Liu B, He Q. (2019). Antiviral activity of Piscidin 1 against pseudorabies virus both in vitro and in vivo. p : 2.

Huang H, Teng K, Liu Y, Cao Y, Wang T, Ma C, Zhang J, Zhong J. (2021). Bacteriocins: Potential for Human Health. p : 8-9.

J

Jiang Y, Chen Y, Song Z, Tan Z, Cheng J. (2021). Recent advances in design of antimicrobial peptides and polypeptides toward clinical translation. *Advanced Drug Delivery Reviews*. p: 261–280.

Juturu V, Wu J-C. (2018). Microbial production of bacteriocins: Latest research development and applications. *biotechnology advances*. 36:2187-2200.

K

Khoubai. (2015). Substitution de la liaison amide par un triazole 1,4- disubstitué dans le but d'étudier l'impact de ce remplacement sur la structure secondaire et l'activité biologique de peptides, Ingénierie Moléculaire, Université de Montpellier .P : 58-59-60.

Kichler A, James Mason A, Marquette A, Bechinger B. (2019). Histidine-Rich Cationic Cell-Penetrating Peptides for Plasmid DNA and siRNA Delivery *Methods in Molecular Biology*, vol. 1943.

Kim MK, Kang N, Ko SJ, Park j, Park F, Shin DW, Kim SH, Lee SH, Ha EG, JP : 10-15eon SH, Park Y.(2018). Antibacterial and Antibiofilm Activity and Mode of Action of Magainin 2 against Drug Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int.J.Mol.Sci.* (19), 3041,p : 3.

Koeninger L, Armbruster N-S, brincher K-S, Kjaerulf S, Andersen B, Langnau C, Autenrieth S-E, Schneidawin D, Stange E-F, Malek N-P, Nordkild P, jesen B-A, Wehkamp J. (2020). human β -defensin 2 mediated immunomodulation as treatment for experimental colitis vol11, p : 13-14.

Kudryashova E, Seveau SM, Kudryashov DS. (2017). Targeting and inactivation of bacterial toxins by human defensins. *Biol Chem.* Vol 398. (10). P22. 1069–1085.

Kumariya R, Garsa A-K, Rajput Y-S, Sood S-K, Akhtar N, Patel S.(2019). Bacteriocins: Classification, synthesis, mechanism of action and resistance development in food spoilage causing bacteria. 128 : 171-177.

Kim M-K, Kang N, Ko S-J, Park J, Park E, Shin D-W, Kim S-H, Lee S-A, Lee J-I, Lee S-H, Ha G-H, Jeon S-H, Park Y.(2018). Antibacterial and Antibiofilm Activity and Mode of Action of Magainin 2 against Drug-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Int. J. Mol. Sci.* 19, 3041.

Kuroda K, Okumura K, Isogai H, Isogai E. (2015). The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 and Mimics are Potential Anticancer Drug. *Front Oncol.* 30. (5).p:144.

L

Lalmanach, A. (2020). Immunité innée intestinale: les peptides antimicrobiens (PAMs), Master. *Infectiologie Cellulaire et Moléculaire, Vaccinologie, Anticorps Thérapeutiques (Immunité innée intestinale), UMR ISP, INRA Centre de Recherche Val de Loire, Nouzilly.* p.11-12.

Li CH, Liu CH, LI M, Xu X, LI Sh, QI W, Su R, YU J. (2020). Structures and Antifouling Properties of Self-Assembled Zwitterionic Peptide Monolayers: Effects of Peptide Charge Distributions and Divalent Cations. *Biomacromolecules.* vol 21, 2087–2095 :p239.

Lima de Sousa E, Assane IM, Santos-Filho NA, Cilli EM, Jesus Jesus RB, Pilarski F. (2020). Haematological, biochemical and immunological biomarkers, antibacterial activity, and

survival in Nile tilapia *Oreochromis niloticus* after treatment using antimicrobial peptide LL-37 against *Streptococcus agalactiae*. P 4-23.

Lotfi, S. (2019). Les peptides antimicrobiens, , Université Mohammad V de Rabat, faculté de médecine et pharmacie. p 8.

M

Ma X-Y, Wang C-Y, Li Y-Y, Li J, WAN Q-Q, Chen J-H, Tay FR, Niu L-N.(2020). Considerations and Caveats in Combating ESKAPE Pathogens against Nosocomial Infections. 1901872, p : 12-13.

Mahlapuu M, Håkansson j, Ringstad L, Björn C.(2016). Antimicrobial Peptides: An Emerging Category of Therapeutic Agents. Vol 6. P : 5.

Malerba M, Peyssonnaud C. Rôle de l'hepcidine dans les infections cutanées.(2021).m/s n° 3, vol. 36. p 19.

Maurício E, Rosado C, Duarte M-P, Verissimo J, Bom S, Vasconcelos L. (2017). Efficiency of Nisin as Preservative in Cosmetics and Topical Products. *Cosmetics*.4.41.p : 8-9.

Mee Sook, P. Jin, K. Ilseob L. Sehee, P. JoonYong, B .Man-Seong P. Towards the Application of Human Defensins as Antivirals. *Biomol Ther* **26(3)**, 242-254, p 243.

Meneguetti BT, Machado LD, Oshiro KG, Micaella L. Nogueira, Carvalho CM, Franco OL. (2017). Antimicrobial Peptides from Fruits and Their Potential Use as Biotechnological Tools—A Review and Outlook. 7:2136

MOLLET C. (2017). Identification et caractérisations physico-chimiques et pharmacologiques de nouvelles molécules bioactives isolées à partir de venins d'animaux : Exemple des peptides antimicrobiens. Doctorat en Biochimie. Université de Marseille. P56.57.58.59.60.

P

Pace BT, Andrew AL, Edith P, Bapi P.(2017). The Role of Defensins in HIV Pathogenesis. 5186904, p : 3-4-5-6.

PARDOUX E. (2019).Détection à large spectre de pathogènes bactériens à l'aide de peptides antimicrobiens, thèse doctorat Chimie Biologie, Université Grenoble Alpes. p : 53.

Parisi K, Thomas MA, Shafee, Quimbar P, Nicole L, Van der Weerden, Mark R B, Marilyn A A. (2018). The evolution, function and mechanisms of action for plant defensins. *G Mode YSCDB-2514*, p : 2-12.

Pham, S. (2018). Développement de peptidomimétiques antimicrobiens et leurs perspectives dans l'industrie pharmaceutique, Docteur en pharmacie, lorraine. p39.

Picard, M. (2017). Étude de l'implication d'une voie MyD88/IL-22 dans le contrôle de la colonisation par la bactérie segmentée filamenteuse, thèse de doctorat Immunologie, université paris Descartes, Ecole doctorale Bio Sorbonne. Paris Cité .P :41.

Pircalabioru G-G, Popa L-I, Marutescu L, Gheorghe I, Popa M, Barbu I-C, Cristescu R, Chifiriuc MC.(2021).Bacteriocins in the Era of Antibiotic Resistance: Rising to the Challenge.vol 13, 196. P : 3.

Proutière A. (2020).Biosynthèse, mécanisme d'action et régulation d'une bactériocine sécrétée par *Streptococcus gallolyticus*. Doctorat de Microbiologie, Paris .p 57.

Park M-s, Kim J-I, Lee I, Park S, Bae J-Y, Park M-S. (2018).Towards the Application of Human Defensins as Antivirals.Biomol Ther 26.3 : 242-254.

Pircalabioru G-G , Popa L-I , Marutescu L , Gheorghe I , Popa M , Barbu I-C, Cristescu R, Chifiriuc M-c.(2021).Bacteriocins in the Era of Antibiotic Resistance: Rising to the Challenge.Pharmaceutics, vol13, 196.p : 4.

S

Shilovskiy I. P, Andreev S. M, Kozhikhova K. V, Nikolskii A. A, Khaitov M. R. (2019).Prospects For the Use of Peptides against Respiratory Syncytial Virus. 53. (4), p ; 541–560.

Shwaiki L A, Arendt EK, Lynch KM. (2020). Study on the characterisation and application of synthetic peptide Snakin-1 derived from potato tubers–Action against food spoilage yeast. p 3-5.

Shyam R. (2019).Cationic amphipathic peptoid oligomers as antimicrobial peptide mimics. Doctorat en Chimie organique, minérale et industrielle .Clermont Auvergne. p : 10-11.

Simone H, Gilbert G, Nicolas J. (2020). Peptides antimicrobiens: une alternative aux antibiotiques, Swiss Laboratory Medicine : p16.

Simonin, J. (2017). Impact de pH du liquide de surface respiratoire sur son pouvoir bactéricide : Application à la mucoviscidose, Doctorat en Physiologie, Physiopathologie, Ecole doctorale BioSPC . Paris Descartes. P ; 67.

T

TAALE E, SAVADOGO A, ZONGO CH, TAPSOBA F, KAROU SD, TRAORE AS. (2016).Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne : cas des bactériocines. Int. J. Biol. Chem. Sci. Vol 10. (1): 384-399

Tonali N. (2018).Synthetic mimics of beta-sheets : design, synthesis and evaluation of their ability to modulate the aggregation of the beta-amyloid 1-42 peptide. Doctorat en Chimie thérapeutique, Paris saclay. P ; 22,23.

Touchard A. (2015). Biodiversité, biochimie et pharmacologie des peptides de venins de fourmis. thèse doctorat, université des Antilles de la Guyane. p 31.

They T, Arendt E-K. (2018). Antifungal activity of synthetic cowpea defensin Cp-thionin II and its application in dough. *Food Microbiology* .p : 12-13.

W

Wang G, Li X, Wang Z. (2015). APD3. The antimicrobial peptide database as a tool for research and education. *44.1* :1087-1093.

Wang G. (2020). Bioinformatic Analysis of 1000 Amphibian Antimicrobial Peptides Uncovers Multiple Length-Dependent Correlations for Peptide Design and Prediction. *Antibiotics* , 9, 491 :p1-2.

Z

Zimina M, Babich O, Prosekov A, Sukhikh S, Ivanova S, Shevchenko M, Noskova S. (2020). Overview of Global Trends in Classification, Methods of Preparation and Application of Bacteriocins. *Antibiotics*. 9.553: p 14-15.

