

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

***Université A. MIRA– Bejaïa***



*Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie*

*Département de Microbiologie*

*Spécialité: Microbiologie appliquée*

Réf .....

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Importance de l'utilisation des  
bactériocines dans le domaine médical**

**Présenté par :**

**OUANENNAS Lynda & HASNAOUI Nesrine**

**Devant le jury composé de :**

Mme Bendali F.	Professeur	Présidente
Mme Benachour K.	MAA	Promotrice
Mr Belhadi Dj.	MCA	Examineur

Année universitaire : 2021/2022

# ***Remerciements***

*Nous tenons à remercier en premier lieu DIEU de nous avoir donné le courage et la force pour pouvoir accomplir ce travail.*

*Nos remerciements s'adressent d'abord à notre promotrice Mme Benachour K. pour avoir encadré ce travail.*

*Qu'elle trouve le témoignage de notre haute considération et de notre profond respect.*

*On tient à remercier Mme Bendali F. qui nous a fait un immense honneur de présider le jury.*

*On remercie également Mr Belhadi Dj. d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Nous remercions tous les enseignants et personnels du département "Microbiologie"*

*Merci à toute personne ayant contribué à la réalisation de ce travail et tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pendant toutes ces années d'études.*

# *Dédicaces*

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail*

*A mes chers parents*

*Quoi que je dise ou que je fasse, je n'arriverai jamais à vous remercier comme il se doit. C'est grâce à vos encouragements, votre bienveillance et votre présence à mes côtés, que j'ai réussi ce respectueux parcours.*

*A mon cher mari et mes trois enfants ( Aksil, Nylia, Mohand) qui sont la lumière de ma vie*

*A mes chers frères et à ma sœur unique*

*Merci pour votre soutien moral, votre confiance et vos précieux conseils, qui m'ont aidé dans les moments difficiles.*

*Je vous souhaite le bonheur et la réussite dans vos vies.*

*A toute ma famille et mes amis*

*À travers ses lignes je ne peux pas vous décrire tous mes sentiments d'amour, le seul mot que je peux dire est merci, vraiment merci beaucoup à toute personne qui a contribué à la réalisation de ce mémoire.*

***Lynda***

# *Dédicaces*

*Avant tous, mes profonds remerciements s'adressent à ALLAH qui m'a aidé et donné le courage et la patience pour effectuer ce travail.*

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents, ma mère et mon père pour leur patience, leur soutien et leurs encouragements*

*Que le bon Dieu vous garde en bonne santé*

*Mon seul frère Wassim*

*Mon cher mari Bilel pour sa gentillesse et sa compréhension*

*Mon futur bébé*

*Ma famille et ma belle famille*

*Tous ceux qui m'aiment*

***Nesrine***

## Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction.....01**

**I-Bactériocines.....03**

1-Généralités.....03

2- Définition.....03

3-Classification des bactériocines.....04

3.1. Classe I : Bactériocines modifiées post-traductionnellement.....06

3.1.1. Classe Ia : Lantibiotique.....08

3.1.2. Classe Ib : Labyrinthopeptides.....10

3.1.3. Classe Ic : Sactibiotiques.....10

3.2. Classe II : Bactériocines thermostables non modifiées.....10

3.2.1. Classe IIa.....11

3.2.2. Classe IIb : Bactériocines à deux peptides non modifiées.....12

3.2.3. Classe IIc : Bactériocines circulaires.....14

3.2.4. Classe IId : Bactériocines linéaires.....15

3.2.5. Classe IIe.....15

3.3. Classe III : Bactériolysines.....16

3.4. Classe IV : Bactériocines complexe.....16

4-Production des bactériocines.....16

5-Mode d'action.....18

6-Forme commercial des bactériocines.....24

**II-Application médicales des bactériocines.....25**

**Conclusion.....31**

**Références bibliographiques**

## *Liste des abréviations*

ATP: Adénosine Triphosphate

BALB/cA: Bagg Albinos Laboratory-bred

Cs+: Caesium

Dha: Déshydroalanine

Dhb: Déshydrobutyrine

EDTA: Ethylène-Diamine-Tétraacétique Acide

ERV: Entérocoques Résistants à la Vancomycine

FPM: Force Proton Motrice

HPH: Haute Pression Hydrostatique

IC50: Inhibition Concentration 50

kDa: KiloDalton

Lan: Lanthionine

Li+: Lithium

LPS: Lipopolysaccharide

Man-PTS: Mannose Phosphotransferase

mecA: Matrice Extra-Cellulaire

meLan: Methyl Lanthionine

Na+: Sodium

OMS: Organisation Mondiale de la Santé

ORL: Oto-Rhino-Laryngo

PBP2a: Penicillin-Binding Protein 2a

PCR: Polymerase Chain Reaction

pH: Potentiel Hydrogène

Rb+: Rubidium

SARM: *Staphylococcus aureus* Résistant à la Méthicilline

SH: SulfHydryle

VSG: Variant Surface Glycoprotein

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Classification universelle des bactériocines .....	05
<b>Figure 02:</b> Structures représentatives des sous-classes des lantibiotiques .....	09
<b>Figure 03:</b> Alignement des séquences des bactériocines de la sous-classe IIa .....	13
<b>Figure 04:</b> Modèle représentant les structures des deux peptides constituant la lactococcine G ainsi que leur orientation dans la membrane des bactéries cibles.....	14
<b>Figure 05:</b> Mode d'action des bactériocines .....	19
<b>Figure 06:</b> Mécanisme d'action de la nisine .....	20
<b>Figure 07:</b> Modèles proposés pour la formation de pores par les bactériocines de type pédiocines .....	21
<b>Figure 08:</b> Représentation schématique du mode d'action de l'entéroccine AS-48.....	22
<b>Figure 09:</b> Représentation schématique de la formation de pores toroïdes par la lacticine Q...	23
<b>Figure 10:</b> Schéma montrant les principaux mécanismes d'action des bactériocines produites par les bactéries à Gram positif .....	24



## Liste des tableaux

<b>Tableau I</b> : Classification originale des bactériocines des bactéries lactiques de Klaenhammer (1993).....	04
<b>Tableau II</b> : Classification des bactériocines modifiées au niveau post-translationnel.....	07
<b>Tableau III</b> : Applications proposées des bactériocines en santé humaine et animale.....	30

## ***Introduction***

L'interactions antagonistes ou synergiques entre les bactéries est connue et étudiée depuis longtemps. De plus en plus, ces concurrences entre les bactéries sont étudiées en détail. La production de bactériocines fait partie de ces mécanismes de compétitions (**Dillenseger, 2019**).

Depuis la découverte des bactériocines, en 1925, par Gratia (**Morisset, 2003**), les connaissances à leur sujet ne cesse de progresser et d'attirer l'attention non seulement pour leur efficacité dans la lutte contre les bactéries indésirables, mais surtout sur le fait qu'elles peuvent être synthétisées à la fois par les bactéries à Gram positif, Gram à négatif et les archées (**Vassiliadis et al., 2011 ; Verma et al., 2014**).

Les bactériocines représentent une large classe de substances antagonistes qui varient considérablement du point de vue de leurs poids moléculaire, propriétés biochimiques, spectres d'action et de leurs modes d'actions. Une bactériocine est généralement un composé protéique de 20 à 60 acides aminés (**Dortu et Thonart, 2009**).

Près de 200 bactériocines découvertes qui diffèrent de par leur structure et leur mécanisme d'action ont été identifiées (**Hammami et al., 2007**). La plupart d'entre elles ont comme caractéristique d'être très spécifiques envers les espèces bactériennes apparentées à celles qui les produisent. Ainsi, contrairement aux antibiotiques, elles peuvent cibler spécifiquement les bactéries pathogènes sans tuer celles essentielles pour notre organisme. Cependant, certaines bactériocines possèdent une activité antimicrobienne plus vaste qui peut même s'étendre jusqu'aux protozoaires, levures, moisissures et les virus (**Reddy et al., 2004**). Ainsi, en plus de leur importance dans le domaine agroalimentaire, les bactériocines ont aussi un immense potentiel dans le domaine médical.

L'émergence de la résistance aux antibiotiques conventionnels a orienté la recherche vers l'étude de nouveaux agents antimicrobiens, le mode d'action des bactériocines qui diffèrent de celui des antibiotiques conventionnels permet leur utilisation comme agents thérapeutiques naturels alternatifs aux antibiotiques dans la prévention et/ ou le traitement des infections dues à des bactéries devenues résistantes aux traitements conventionnels (**Mkrtchyan et al., 2010 ; Dicks et al., 2011**).

Ce document tente de faire le point sur l'importance de l'utilisation des bactériocines dans le domaine médical.

L'objet de ce travail consiste d'abord en une étude bibliographique portant en premier lieu sur une présentation des bactériocines qui comporte des généralités et une définition, ensuite la classification, la production, le mode d'action et enfin le forme commercial de ces bactériocines.

La deuxième partie comporte l'application des bactériocines notamment dans le domaine médical, à la fin on aboutira à une conclusion générale et des perspectives sont envisagées.

# I. Bactériocines

## 1. Généralités

La première découverte de la bactériocine a été signalée par André Gratia au début du 20<sup>ème</sup> siècle, qui a démontré l'inhibition d'une souche d'*Escherichia coli S* par une substance thermostable provenant d'une culture d'*Escherichia coli V* (Gratia, 1925 ; Morisset, 2003). Cette substance, à action antibactérienne, a été nommée colicines en référence à l'espèce productrice (Frederiq, 1946).

Les bactériocines sont différentes des antibiotiques polypeptidiques par leur voie de biosynthèse et leur activité antimicrobienne (Parada *et al.*, 2007 ; Nes, 2011). Elles peuvent, en revanche être une alternative viable aux antibiotiques (Cotter *et al.*, 2013).

Ces métabolites ne sont pas des antibiotiques mais ils possèdent des propriétés antibiotiques car ils peuvent être bactéricides ou bactériostatiques. Les bactériocines se diffèrent des antibiotiques par une synthèse ribosomale contrairement à la synthèse enzymatique des antibiotiques, une activité à des concentrations bien plus faibles et un spectre d'activité généralement plus restreint (Mekri, 2016 ; Djelloul, 2021).

## 2. Définition

Plusieurs définitions des bactériocines ont été proposées au fil du temps par plusieurs auteurs. La plus acceptée est celle de Klaenhammer qui définit les bactériocines comme des protéines ou complexes de protéines possédant une activité bactéricide dirigée contre des espèces proches de la souche productrice (Klaenhammer, 1988) ou contre des bactéries d'autres genres (large spectre) (Cotter *et al.*, 2005). Ce sont des peptides antimicrobiens de 20 à 60 acides aminés synthétisés selon la voie ribosomique impliquant des groupes de gènes ou clusters comportant une ou plusieurs unités de transcription génotypiquement spécifique pour les bactéries à Gram positif, négatif et les archées (Sidhu et Nehra, 2017) .

Les bactériocines sont généralement cationiques, amphiphiles, thermostables, modifiés ou non post-traductionnellement, de masses moléculaires comprises entre 2 et 6 kDa. Elles représentent une large classe de substances antagonistes qui varient considérablement du point de vue de leur poids moléculaire, de leurs propriétés biochimiques, de leurs spectres d'action et de leurs modes d'action (Taale *et al.*, 2016) .

### 3. Classification des bactériocines

Les bactériocines diffèrent entre elles par leurs : structures primaires, structures tridimensionnelles, modes d'exports et leurs mécanismes d'action (Makhloufi, 2011). Cette forte divergence a rendu leur classification assez difficile et diversifiée. Les classifications des bactériocines proposées jusqu'à présent ne prennent en compte que les bactériocines produites par les bactéries à Gram positif et les bactéries à Gram négatif (Taale et al., 2016).

Par contre, la classification en fonction des organismes producteurs prend en compte tous les microorganismes producteurs (bactéries à Gram positif, Gram négatif et les archées) de peptides antimicrobiens assimilables aux bactériocines (Taale et al., 2016).

Klaenhammer a proposé, en 1993, (tableau I) de classer les bactériocines en quatre classes sur la base de leurs séquences primaires en acides aminés, poids moléculaires (kDa), structures et stabilités à la chaleur et aux variations de pH. Cette classification a fait l'objet de plusieurs modifications en raison de l'abondance des résultats scientifiques.

**Tableau I :** Classification originale des bactériocines des bactéries lactiques de Klaenhammer (1993)

<b>Groupe</b>	<b>Description</b>	<b>Caractéristiques distinctives</b>
Classe I	Bactériocines à modification post-traductionnelle	Contient les acides aminés inhabituels lanthionine, B-méthyl lanthionine et résidus déhydratés.
Classe II	Peptides non-modifiés	Petits (<10 kDa) peptides thermostables stables à la chaleur.
Classe III	Protéines non-modifiés	Grosse protéines (> 30 kDa) thermolabiles
Classe IV	Protéines complexes	Contiennent des fragments lipidiques ou glucidiques.

La classification de Klaenhammer (1993), reste la classification de base. Elle a été revue plusieurs fois au fur et à mesure de la découverte de nouvelles structures (figure 01).

(a) Classification de Klaenhammer en 1993

Classe I :	Lantibiotiques
Classe II :	Peptides non modifiés
Sous-classe IIa :	Pseudo-pédiocines
Sous-classe IIb :	Bactériocines à deux composantes
Sous-classe IIc :	Bactériocines activées par un thiol
Classe III :	Peptides de haut poids moléculaire thermolabiles
Classe IV :	Bactériocines complexes

Classe IIc éliminée.  
Les classes II, III et IV restaurées dans la classe II

→

(b) Classification de Cotter et Collaborateurs en 2005b

Classe I :	Lantibiotiques
Sous-classes :	11
Classe II :	Non-lantibiotiques
Sous-classe IIa :	Pediocin-like ou anti-listeria
Sous-classe IIb :	Bactériocines à deux composantes
Sous-classe IIc :	Bactériocines cycliques (ancienne classe IV)
Sous-classe II d :	Peptides linéaires
Classe III :	Bactériolysines

Classe IV devient les peptides cycliques

Réarrangement de la classe des lantibiotiques et de la classe II

Les peptides cycliques transférés dans la classe IV

Classe I :	Lantibiotiques
Sous-classe Ia :	Linéaires
Sous-classe Ib :	Globulaires
Sous-classe Ic :	Multi-composantes
Classe II :	Peptides non-modifiés
Sous-classe IIa :	Pseudo-pédiocines
Sous-classe IIb :	Hétérogènes
Sous-classe IIc :	Multi-composantes
Classe III :	Protéines de haut poids moléculaires
Sous-classe IIIa :	Bactériolytiques
Sous-classe IIIb :	Non-lytiques
Classe IV :	Peptides cycliques

(c) Classification de Heng et Tagg en 2006

**Figure 01: Classification universelle des bactériocines**

(a) Classification proposée par Klaenhammer (1993),

(b) Classification proposée par Cotter *et al.* (2005),

(c) Classification proposée par Heng et Tagg (2006).

### **3.1. Classe I : Bactériocines modifiées post-traductionnellement**

Les bactériocines modifiées sont de petits peptides hydrophobes possédant une masse moléculaire comprise entre 1,8 kDa et 4,1 kDa, et comprennent généralement de 19 à 50 acides aminés et sont largement modifiées post-traductionnellement (**Parada et al., 2007**).

Cette classe peut être divisée en 3 sous-classes (tableau II), Ia, Ib et Ic selon la charge des peptides: Ia (l'antibiotique) cationiques hydrophobes avec 34 acides aminés, Ib (labyrinthopeptides) globulaires chargés négativement ou sans charge contenant jusqu'à 19 acides aminés et Ic (sanctibiotiques), leur structure cyclique formés de 2 peptides agissant en synergie (**Mekri, 2016 ; Gonzalez-Perez et al., 2018**) .

**Tableau II** : Classification des bactériocines modifiées au niveau post-traductionnel

(Rea *et al.*, 2011).

Nom	Sous classes	Exemples
<b>Lantibiotiques</b>	<b>I</b>	Nisine A, Nisine F, Nisine Q, Nisine Z, Epidermine, Streptine, Planosporicine, Pep5
	<b>II</b>	Lacticine 481, Mersadicine, Cinnamycine, LactocineS, Cytolysine A1 et A2, Lacticine 3147 A1 et A2
	<b>III</b>	Sap B, Amf S et Sap T
	<b>IV</b>	--
<b>Labyrinthopeptines</b>	--	Labyrinthopeptine A1, Labyrinthopeptine A2
<b>Sactibiotiques</b>	--	Subtilosine A, Thuricine CD

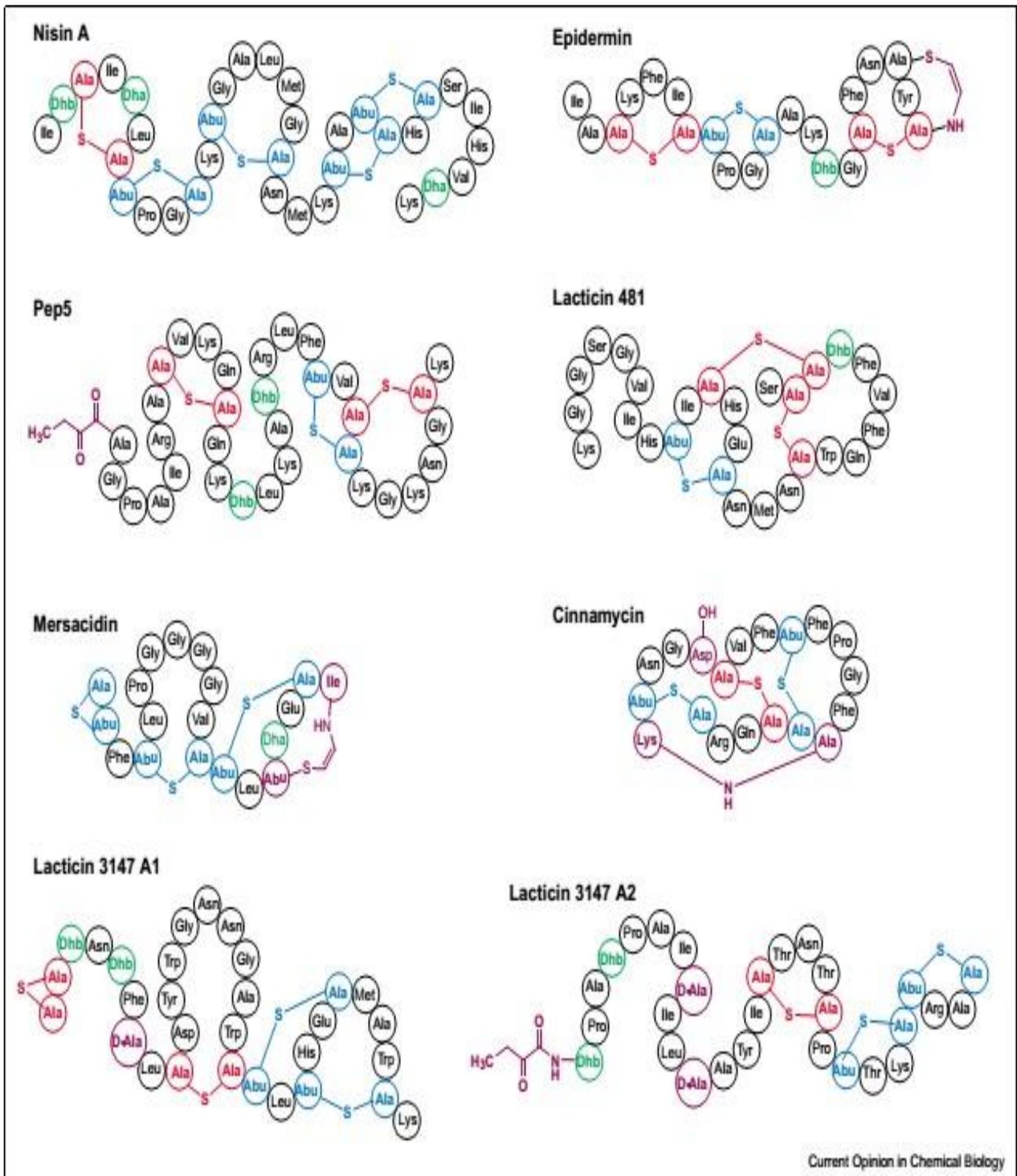
### 3.1.1. Classe Ia: Lantibiotiques

Les bactériocines de classe Ia sont appelées « lantibiotiques » en référence à la lanthionine (Lan) et/ou la  $\beta$ -methyl lanthionine (meLan). Les lantibiotiques sont produits par les bactéries lactiques du genre *Lactococcus*, *Lactobacillus* et *Streptococcus* et se distinguent par un poids moléculaire situé entre 1,8 et 4,1 kDa (Calvez et al., 2009).

Ces peptides sont caractérisés par la présence d'acides aminés (figure 02), la cystéine, la thréonine et la sérine, modifiés au niveau post-traductionnel. La sérine et la thréonine forment respectivement, après réaction de déshydratation, la déshydroalanine (Dha) et la déshydrobutyrine (Dhb). Ces deux résidus interagissent avec le groupe SH d'une cystéine en formant un pont thioéther donnant les résidus caractéristiques des lantibiotiques, la lanthionine et la méthyl-lanthionine (Rea et al., 2011).

Les lantibiotiques sont subdivisés en 4 sous-classes (tableau III), selon leurs homologies de séquences et caractéristiques de biosynthèse : La sous-classe I (nisine, épidermine, streptine), la sous-classe II (lacticine 481, mersacidine, cinnamycine, lactocine S), la sous-classe III (SapB, AmfS et SapT) et la sous-classe IV (Rea et al., 2011).

La nisine est le lantibiotique le plus étudié (Rea et al., 2011 ; Le Lay et al., 2016). Sept variantes de nisine ont été mises en évidence, elles diffèrent par un ou plusieurs acides aminés (Cenatiempo et al., 1996; Nes et al., 2007). Les quatre variantes, nisine A, F, Q et Z ont été extraites chez *Lactococcus lactis*, les deux autres appelées nisine U et U2, chez *Streptococcus* sp (Piper et al., 2011). La nisine U présente une similitude de 78% avec la nisine A. La différence étant le manque des trois résidus C-terminaux (Wescombe et al., 2006). La plus récente variante, la nisine H est extraite d'une souche de *Streptococcus* (O'Connor et al., 2015).



**Figure 02:** Structures représentatives des sous-classes des lantibiotiques

(Lili & Van Der Donk, 2004).

### 3.1.2. Classe Ib : Labyrinthopeptines

Une classe de peptides globulaires chargés négativement ou sans charge, contenant jusqu'à 19 acides aminés (Mekri, 2016 ; Gonzalez-perez et al., 2018), modifiés au niveau post-traductionnel a été décrite sous la dénomination de labyrinthopeptines. Ces bactériocines sont nommées ainsi en raison de leur structure « labyrinthique », elles se distinguent par la présence de la bionine, un acide aminé carbacyclique modifié post traductionnellement (Meindl et al., 2010).

### 3.1.3. Classe Ic : Sactibiotiques

Cette sous classe de structure cyclique formée de 2 peptides agissant en synergie (Mekri, 2016 ; Gonzalez-perez et al., 2018), comprend la subtilosine A, produite par *Bacillus subtilis* et La thuricine CD, produite par *Bacillus thuringiensis*. Ces deux bactériocines ont, en commun, la nature des modifications post-traductionnelles affectant certains acides aminés qui les constituent (Rea et al., 2010).

la subtilosine A est un peptide cyclique mais diffère considérablement de toutes les autres bactériocines circulaires par ce que elle est considérablement plus petite et largement modifiée après la traduction, avec des liaisons croisées formées entre les groupements thiols de trois cystéines et les groupements carboxyliques de deux alanines et d'une thréonine (Marx et al., 2001 ; Kawulka et al., 2004). La thuricine CD est un peptide à deux composantes ( $\text{trn}\alpha$  et  $\text{trn}\beta$ ) portant le même type de modification post-traductionnelle (Rea et al., 2010).

## 3.2. Classe II: Bactériocines thermostables non modifiées

Cette classe regroupe les bactériocines ne possédant pas de cycles lanthionine, leur taille n'excède pas en général 10 kDa et elles sont thermostables. Ce type de bactériocines ne subit aucune modification post-traductionnelle. Leur mode d'action consiste dans la majorité des cas à perméabiliser la membrane interne, ce qui induit une fuite des métabolites intracellulaires et la mort bactérienne. Ces bactériocines sont de natures variées et appartiennent à différentes sous-classes (Cherier, 2017).

Cette classe est la plus hétérogène et son étude a conduit à sa subdivision d'abord en trois sous-classes (IIa, IIb et IIc) (Klaenhammer, 1993), en cinq sous-classes (IIa, IIb, IIc, IId et IIe) (Nes et al., 2007) et ensuite en quatre sous-classes (IIa, IIb, IIc et IId) (Rea et al. 2011).

### 3.2.1. Classe IIa

Les bactériocines de la classe IIa, les plus étudiées, sont celles produites par les bactéries lactiques, principalement en raison de leur importante activité anti-*Listeria*. Il y a environ 50 bactériocines de cette classe qui ont été caractérisées (**Ennahar et al., 2000; Cui et al., 2012**). Elles possèdent une forte activité contre *Listeria monocytogenes* à l'instar de la pédiocine PA-1 (ou AcH) d'où le nom : Sous classe des « pediocin-like » (**Bhunja et al., 1988; Ennahar et al., 1997; Zacharof & Lovittb, 2012**).

Les premières bactériocines de cette sous-classe à avoir été identifiées et bien caractérisées sont la pédiocine PA-1 (**Ennahar et al., 1996**), l'entérocoque A (**Aymerich et al., 1996**), la leucocine A-UAL 187 (**Hastings et al., 1991**), la mésentéricine Y105 (**Hechard et al., 1992**), la sakacine P (**Tichaczek et al., 1992**) et la curvacine A (également appelée sakacine A) (**Vogel et al., 1993**). Elles ont une masse moléculaire moyenne inférieure à 5,5 kDa.

La structure primaire des bactériocines de la classe IIa est constituée d'une région C-terminale variable (hydrophobe et/ou amphiphile), d'une région N-terminale conservée (cationique et hydrophile) et d'un ou deux ponts disulfure dépendant du nombre de résidus cystéine présents (**Ennahar et al., 2000; Nes et al., 2007 ; Dillenseger, 2019**).

La région N-terminale renferme une séquence consensus YGNGV/L surnommée " motif anti-*Listeria* " ou "pediocin box" (**Cenatiempo et al., 1996; Ennahar et al., 2000; Abdelmajid et al., 2010**). La présence de ce motif est l'une des principales caractéristiques des bactériocines de cette classe. Il semblerait qu'il fasse partie de la séquence de reconnaissance de la cellule cible (**Fleury et al., 1996**) et qu'il ait un rôle dans l'interaction avec la paroi des espèces du genre *Listeria* et la mort de ces dernières (**Cenatiempo et al., 1996**).

En se basant sur les motifs N-terminaux, de nouveaux sous-groupes sont apparus (figure 03) (**Cui et al., 2012**), et la séquence YGNG apparaît comme étant le vrai motif consensus (**Eijsink et al., 1998**). Néanmoins, il existe des exceptions. Ainsi, certaines bactériocines bien que ne possédant pas la séquence consensus typique (**Ennahar et al., 2000; Belguesmia et al., 2011**), sont classées dans la classe IIa par certains auteurs, c'est le cas de la bactériocine OR-7 (**Stern et al., 2006**), la bactériocine 31 et l'acidocine A (**Ennahar et al., 2000**). L'alignement des séquences d'acides aminés des bactériocines de classe IIa montrent un degré d'homologie assez élevé entre l'ensemble des bactériocine de cette classe (**Cui et al., 2012**).

### 3.2.2 Classe IIb: Bactériocines à deux peptides non modifiées

Cette classe est généralement appelée «two-peptide», elle regroupe les bactériocines formées de deux peptides non modifiés  $\alpha$  et  $\beta$  (Nes et al., 2007; Zacharof & Lovittb, 2012). La classe IIb nécessitant l'association de 2 peptides pour être actives, de type E « Enhancing » où l'association des 2 peptides augmente mutuellement leur activité, ou S « Synergie » où ils sont complémentaires ( Dillenseger, 2019), le plus souvent en quantité équimolaire (Garneau et al., 2002; Nissen-Meyer et al., 2009; Zacharof & Lovittb, 2012).

Très souvent, ces peptides sont actifs individuellement (Anderssen et al., 1998). Une bactériocine à deux peptides doit répondre à des conditions: l'activité des deux peptides combinés doit être plus importante que leurs activités individuelles et une seule protéine d'immunité est suffisante pour protéger la cellule productrice contre les deux peptides (Nes et al., 2007).

La séparation des peptides individuels d'une bactériocine de classe IIb s'avère souvent compliquée en raison de leurs propriétés souvent proches (Nes et al., 2007). Ces bactériocines possèdent une taille très variable allant de 25 résidus pour plantaricine J à 62 résidus pour thermophiline A.

Comme les autres bactériocines de classe II, elles possèdent un spectre d'activité incluant de nombreux genres de bactéries à Gram positif potentiellement pathogènes et des bactéries lactiques telles que *Bacillus*, *Clostridium*, *Listeria*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Lactobacillus*, *Lactococcus* et *Pediococcus* (Garneau et al., 2002). Ces bactériocines à deux peptides agissent sur la cible à des concentrations de l'ordre du pico ou du nano molaire même si leurs peptides individuels n'affichent aucune activité à des concentrations plus élevées de l'ordre des micromolaires (Nes et al., 2007).

La lactococcine G, produite par *Lactococcus lactis* (figure 04), est la première bactériocine à deux peptides à avoir été identifiée. C'est la bactériocine la plus étudiée de cette classe. Elle est formée d'un peptide  $\alpha$  (Lcn G  $\alpha$ ) de 39 acides aminés et d'un peptide  $\beta$  (Lcn G  $\beta$ ) de 35 acides aminés (Rogne et al., 2008 ; Oppedgård et al., 2010).

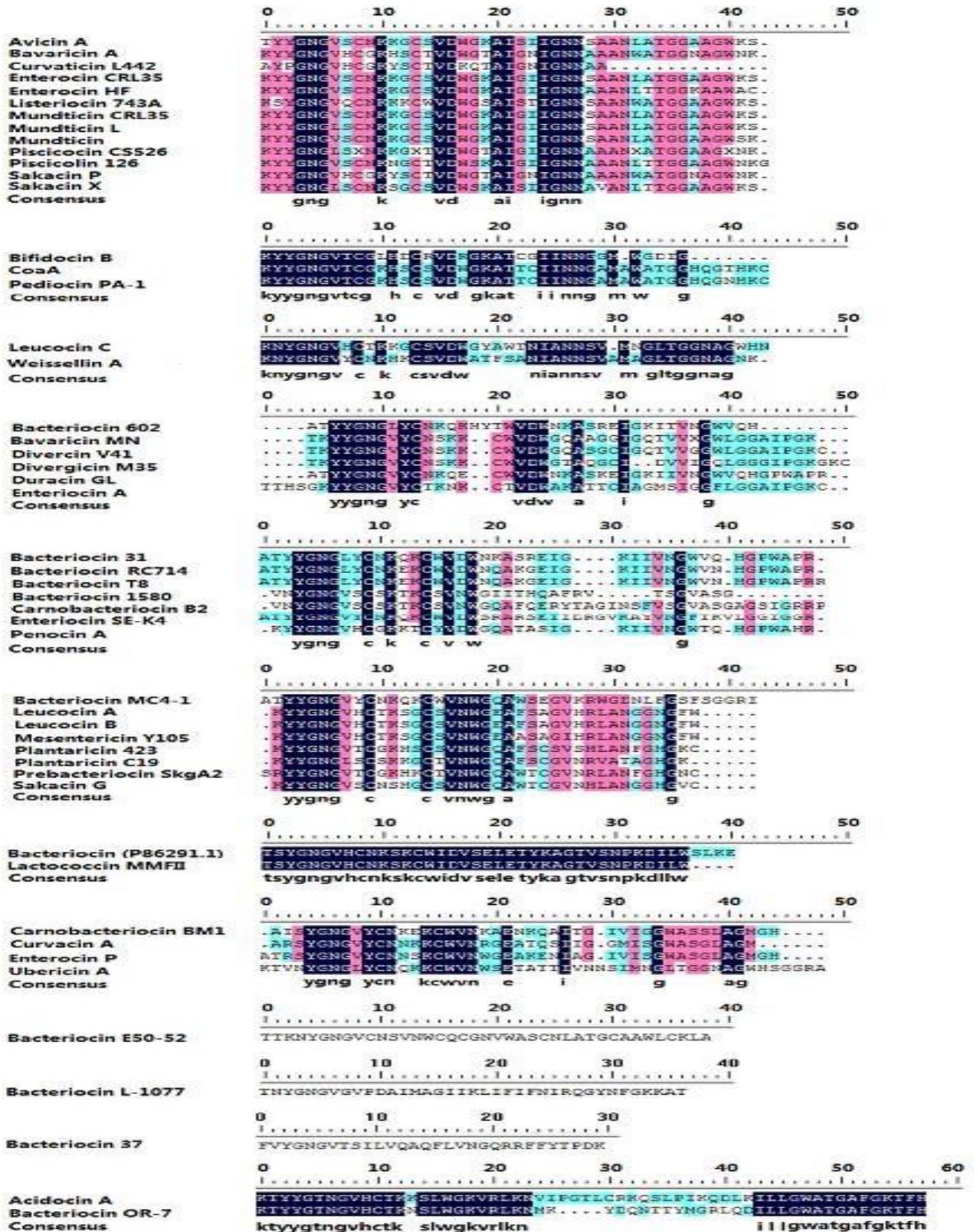
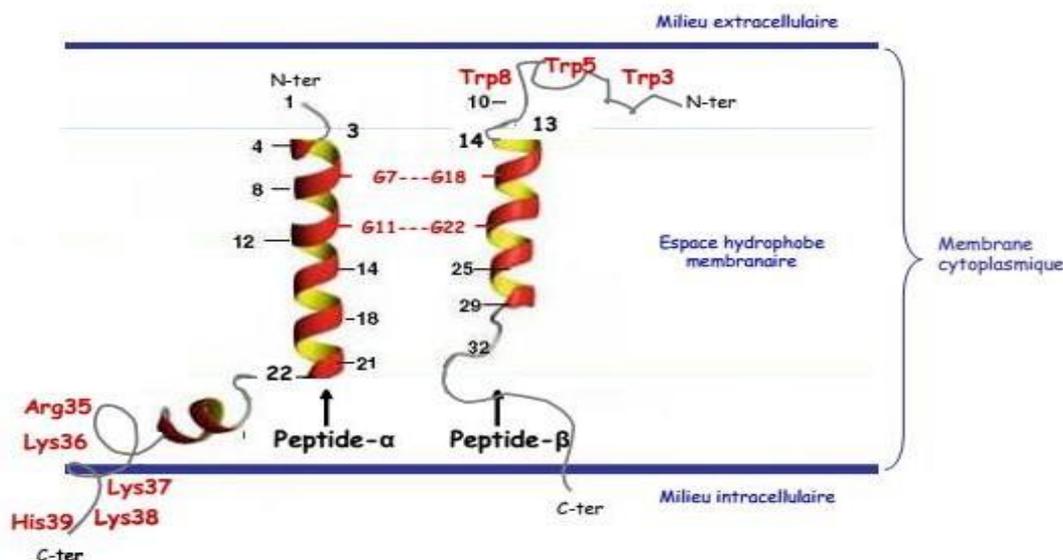


Figure 03: Aligement des séquences des bactériocines de la sous-classe IIa

(Cui *et al.*, 2012).



**Figure 04:** Modèle représentant les structures des deux peptides constituant la lactococcine G ainsi que leur orientation dans la membrane des bactéries cibles (Oppegård *et al.*, 2010).

### 3.2.3. Classe IIc : Bactériocines circulaires

La sous classe IIc regroupe les bactériocines dont les extrémités N- et C-terminales sont reliées de manière covalente (Nes *et al.*, 2007). L'entéroccine AS-48 produite par *Enterococcus faecalis* ssp. *liquefaciens* est la plus étudiée de ce groupe (Diep *et al.*, 1995; Bastos *et al.*, 2009).

Une recherche génétique par PCR indique que les gènes codant pour cette bactériocine sont abondants chez les entérocoques (Joosten *et al.*, 1997). Cette bactériocine agit non seulement sur un grand nombre des bactéries à Gram positif mais également sur certaines bactéries à Gram négatif (Galvez *et al.*, 1989).

Ces bactériocines sont synthétisées par voie ribosomique et subissent une modification enzymatique post-translationnelle leur conférant une forme circulaire (Mogi *et Kita* 2009; Maqueda *et al.*, 2008; Duitman *et al.*, 1999). Ainsi les prébactériocines linéaires, sont circularisées par l'établissement d'une liaison covalente liant l'extrémité N-terminale à l'extrémité C-terminale du peptide (Martin-Visscher *et al.*, 2009). L'étude des structures de deux bactériocines cycliques, l'entéroccine AS48 et la carnocycline A a permis de mettre en évidence des motifs répétés correspondant à des hélices  $\alpha$  (Marx *et al.*, 2001; Kawulka *et al.*, 2003 ; Martin-Visscher *et al.*, 2009). Ces peptides sont généralement thermostables et montrent une forte résistance à l'action des protéases. Elles montrent également une activité anti-*Listeria* (Cotter *et al.* ; 2005).

De nombreuses bactériocines circulaires sont décrites chez les bactéries à Gram positif; on retrouve aussi bien des bactériocines produites par des bactéries lactiques comme l'entéroïne AS-48 (Gálvez et al., 1986), la gasséricine A (Kawai et al., 2004) ou bien plus récemment la lactocycline Q (Sawa et al., 2009), que des bactériocines produites par des bactéries non lactiques comme l'ubérolisine (Wirawan et al., 2007). Certaines bactéries à Gram négatif produisent également des bactériocines circulaires, la microïne J25 produite par *Escherichia coli* AY25 (Martin-Visscher et al., 2009).

### 3.2.4. Classe II<sub>d</sub>: Bactériocines linéaires

Les bactériocines de classe II<sub>d</sub> comprennent les bactériocines activées par la réduction des groupements thiols, comme c'est le cas de la lactococcine B (Klaenhammer, 1993). Toutefois la réduction des groupements thiols n'est pas forcément nécessaire à l'activité antibactérienne de cette bactériocine. La classification actuelle définit les bactériocines de classe II<sub>d</sub> comme étant les bactériocines ne réunissant pas les caractéristiques des sous-classes II<sub>a</sub> et II<sub>b</sub> ou II<sub>c</sub>. Il s'agit en général de bactériocines cationiques comme les autres bactériocines de classe II. La lactococcine A est la bactériocine de classe II<sub>d</sub> représentative, celle-ci est constituée de 54 résidus et produite par *Lactococcus lactis* IL1403 (Holo et al., 1991).

Ces bactériocines ont été décrites chez différentes espèces de bactéries à Gram positif telles que *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium* et *Lactococcus lactis* (Nes et al., 2007). C'est le cas des entéroïnes 7A et 7B qui ont été isolées d'*E. faecalis* 710C. Leurs structures tridimensionnelles ont été les premières à être décrites dans cette sous-classe (Lohans et al., 2013).

### 3.2.5. Classe II<sub>e</sub>

Chez les eucaryotes, différentes histones (Richards et al., 2001; Birkemo et al., 2003) ainsi que la lactoferrine (Gifford et al., 2005) sont des sources de peptides antimicrobiens de la sous-classe II<sub>e</sub>. Ce type de bactériocines comporte les peptides antimicrobiens produits par une dégradation spécifique de grandes protéines (Nes et al., 2007). La bactériocine propionicine F (43 résidus d'acides aminés), provenant de la dégradation d'une grande protéine (PcfA, constituée de 255 résidus d'acides aminés) de *Propionibacterium freudenreichii*, est l'une des bactériocines les mieux étudiées de cette sous-classe. Elle est

hydrophobe avec une charge négative (Brede et al., 2004).

### 3.3. Classe III : Bactériolysines

Cette classe concerne les bactériocines de haut poids moléculaire (plus de 30KDa), étant sensibles à la chaleur (Nilsen et al., 2003). Elle ne se compose que de 4 molécules qui sont : l'entérolysine A, l'helvéticine J, la zoocine A et la millericine B (Papagianni, 2003).

### 3.4. Classe IV : Bactériocine complexe

Elle comporte les bactériocines couplées à une partie non protéique, sucre ou lipide nécessaire à l'activité inhibitrice, cette classe fut ajoutée suite à l'observation de la perte de l'activité de certaines bactériocines après leur incubation en présence d'enzymes dégradant les sucres et les lipides (Jiménez -Diaz et al., 1993) mais son existence reste controversée (Nés et al, 1996). Aucune bactériocine de cette classe n'a été décrite (Makhloufi, 2011).

## 4- Production des bactériocines

Les bactériocines sont généralement produites à la fin de la phase exponentielle et au début de la phase stationnaire de la croissance bactérienne (Savijoki et al., 2006). Elles peuvent ensuite être dégradées par les protéases produites par les bactéries lactiques bactériocinogènes ou être adsorbées à sa surface, ce qui mène à la baisse de la concentration de bactériocines dans le milieu de culture. Les facteurs influençant la production des bactériocines sont principalement la souche productrice, température, le pH, la composition du milieu et la technologie de fermentation employée (Delesa, 2017 ; Tahlaiti, 2019).

La production de bactériocine doit jouer un rôle important, le premier et probablement le plus évident, est celui de donner un avantage compétitif à la bactérie productrice contre les bactéries sensibles à la bactériocine. Le spectre d'action étroit des bactériocines suggère que leur production permet de tuer des bactéries semblables ou phylogénétiquement proches qui consomment probablement les mêmes éléments nutritifs du milieu. Ainsi, il a été suggéré que les bactériocines permettent la colonisation ou la défense de niches écologiques spécifiques (Dobson et al., 2012).

Cette production pourrait être particulièrement importante dans des milieux à forte densité microbienne comme le tractus intestinal. Il a notamment été montré que la production d'une bactériocine par une souche d'*Enterococcus faecalis* lui permet de coloniser l'intestin de la souris en remplaçant les entérocoques commensaux (Kommineni et al., 2015).

Les conditions de culture affectent fortement la production de bactériocines. En effet, l'optimisation de la croissance n'aboutit pas nécessairement à celle de la production de bactériocines (**Parente et Ricciardi, 1999**). Il a même été suggéré que des conditions de croissance défavorables permettaient de stimuler leur production (**Verluyten et al., 2004**). Ainsi, il apparaît que la production de certaines bactériocines est optimale à des pH inférieurs aux pH optimaux de croissance des bactéries productrices (**De Vuyst et Leroy, 2007**). Ceci a été observé pour la production de nombreuses bactériocines notamment la sakacine P produite par *Lactobacillus sakei* CCUG42687 (**Moretro et al., 2000**), l'amylovorine L471 produite par *Lactobacillus amylovorus* DCE471 (**De Vuyst et al., 1996**) et la pédiocine PA-1/AcH produite par *Pediococcus damnosus* (**Nel et al., 2001**).

La composition du milieu, tout particulièrement les sources et concentrations de carbone et d'azote, affecte la production de bactériocines (**De Vuyst et Leroy 2007**). Les bactéries lactiques bactériocinogènes nécessitent de nombreux éléments nutritifs notamment de l'extrait de viande, de levure et des hydrolysats de protéines (**Riley et Gordon, 1999**). L'augmentation dans les milieux de cultures, des concentrations de ces éléments nutritifs, permet une augmentation de la productivité en bactériocines (**Nel et al., 2001; Aasen et al., 2003; Mataragas et al., 2004; Todorov et Dicks, 2004; Verluyten et al., 2004**).

Les conditions de culture peuvent jouer un rôle primordial dans la productivité en bactériocines. Ainsi, **Pérez-Guerra et al. (2005)** ont mis en évidence que l'ajout de nutriments au cours d'une culture fed-batch permet d'améliorer, sensiblement, la production de bactériocines par rapport à une culture en batch.

La production de bactériocines par immobilisation des cellules bactériocinogènes, dans des biofilms ou des billes d'alginate de calcium, a été réalisée pour la nisine et la lacticine 3147. Cette méthode permet de stabiliser la production et augmenter le rendement (**Scannell et al., 2000; Pongtharangkul et Demirci, 2006**). Des études ont mis en évidence des peptides « *enhancer* » favorisant la production de bactériocines (**Svetoch et al., 2010**). Ces peptides agiraient sur le système de régulation de la biosynthèse des bactériocines. Ceci a été observé chez *Lactobacillus salivarius* produisant la bactériocine OR7, *Enterococcus faecium* B-30746 et *Enterococcus durans/faecium/hirae* B-30745 produisant l'entéroline E 50-52 et

entéroïne E-760, respectivement (**Svetoch et al., 2010**). Les peptides «*enhancer*» sont produits par des souches du genre *Lactobacillus*, notamment *Lactobacillus acidophilus* B-30510 et *Lactobacillus crispatus* B-30884 et présentent un motif «VKGLT» distinctif en région C-terminale. Leur poids moléculaire varie entre 2,09 kDa et 3,06 kDa (**Svetoch et al., 2010**). La combinaison de ces souches productrices de peptides «*enhancers*» et l'utilisation de milieux carencés en glucose (0,01%) permet d'obtenir la production d'au moins 200 mg.L<sup>-1</sup> de bactériocines (**Svetoch et al., 2010**).

## 5-Mode d'action

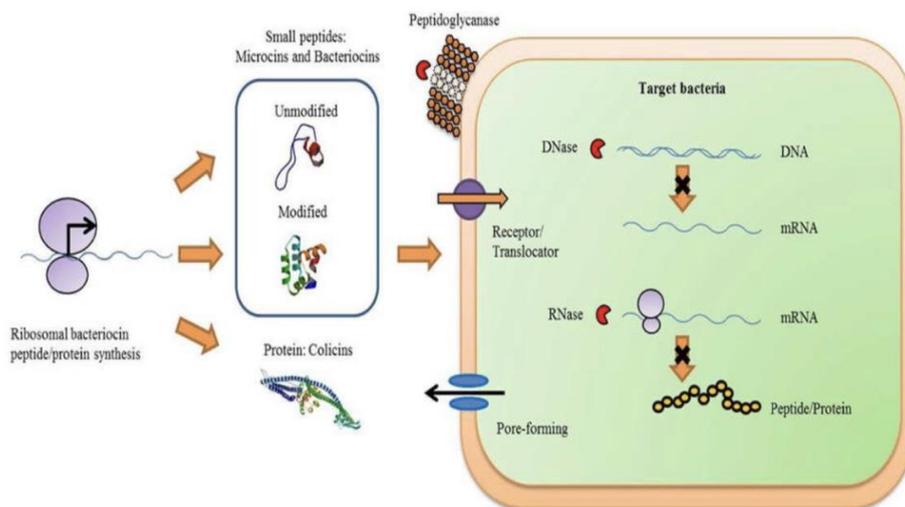
Les bactériocines ont des mécanismes d'action différents (figure 05), il y a celles qui favorisent un effet bactéricide avec ou sans lyse cellulaire et bactériostatiques inhibant la croissance cellulaire. Elles ont le pouvoir d'altérer la perméabilité membranaire des bactéries, et peuvent également inhiber la synthèse de leurs peptidoglycane ou bien agir en détruisant les liaisons peptidiques entre les peptidoglycane (**Nes et al., 2011**).

Selon **Jasniewski (2008)**, les mécanismes d'action sont regroupés dans trois étapes :

- La fixation de la bactériocine sur la membrane de la bactérie cible (sensible à ce peptide)
- L'insertion du peptide dans la membrane
- La formation des pores.

Les bactériocines vont par la suite s'adsorber sur la membrane cytoplasmique et la perméabiliser par formation de pores conduisant à la mort de la cellule cible (**Ecker, 1992; Ennahar et al., 2000; Peschel, 2002; Brogden, 2005**). Ainsi, l'action de la bactériocine se traduit d'une part par l'augmentation de la perméabilité membranaire provoquant un déséquilibre ionique et une fuite de phosphate inorganique (**Klaenhammer, 1993; Cenatiempo et al., 1996; Ennahar et al., 2000**) et d'autre part par une perte de la Force Proton Motrice (FPM) qui implique la dissipation totale du potentiel transmembranaire et du gradient de pH (**Nicholls & Ferguson, 1992; Montville & Chen, 1998; Ennahar et al., 2000**). Cette FPM joue un rôle central dans la synthèse de l'ATP, le transport actif et la mobilité bactérienne (**Nicholls & Ferguson, 1992**).

D'autres bactériocines ont un autre mode d'action : la perturbation du fonctionnement de la cellule. **Koo et al. (2001)** ont montré que la perméabilisation seule de la membrane de *Staphylococcus aureus* par la gramicidine D et la protamine ne conduisait pas à la mort de la cellule. Différentes cibles peuvent être attaquées, ce qui contribue à perturber le fonctionnement cellulaire. L'épidermine, la mersacidine, ainsi que la nisine, se lient au lipide II et inhibent la transglycosylation, étape clé de la biosynthèse de la paroi bactérienne (**Brotz et al., 1998**). D'autres peptides antimicrobiens peuvent inhiber la synthèse des acides nucléiques comme la pleurocidine et la dermaseptine S1 (**Patrzykat et al., 2002**) ou inhiber la synthèse protéique ou encore inhiber certaines fonctions enzymatiques (**Brogden,2005**).



**Figure 05:** Mode d'action des bactériocines (**Yang et al.,2014**)

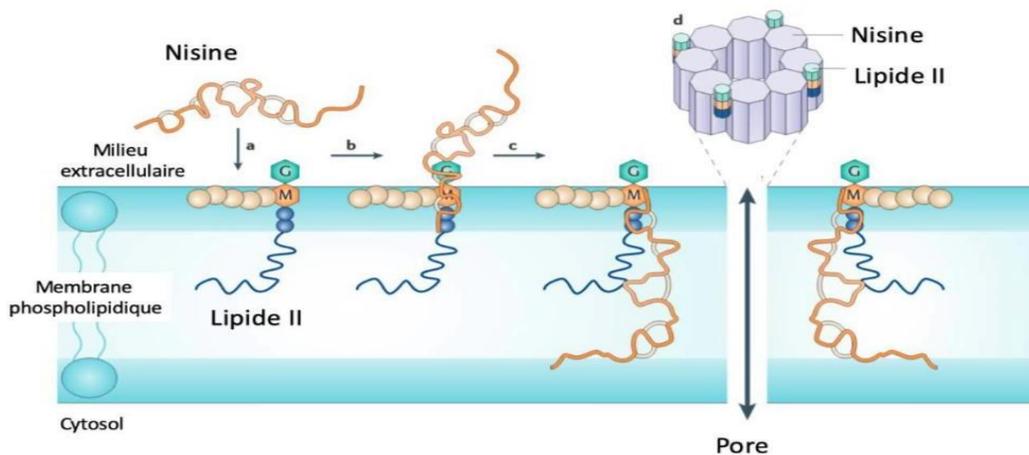
Les Lantibiotiques interagissent avec les membranes cellulaires par interaction électrostatique ou par liaison à des récepteurs spécifiques. Des pores larges et non-spécifiques sont formés à la surface des cellules cibles par ces interactions, causant un efflux rapide des composés cytoplasmiques (ions, ATP, acides aminés,...). Elles détruisent les bactéries en augmentant leur perméabilité membranaire. Il y'a deux façons par lesquelles ils agissent essentiellement : soit en formant des pores dans la membrane des bactéries cibles et/ou en inhibant la biosynthèse du peptidoglycane (**Kuipers et al., 2011**).

Le lantibiotique dont le mode d'action est le mieux caractérisé est celui de la nisine.

La nisine est capable de se lier au lipide II, puis il y'aura la formation des pores composés de 8 molécules de nisine et 4 molécules de lipide II (figure 06), et ces pores dissipent les gradients d'ions vitaux chez la bactérie cible (**Hasper et al., 2004**).

L'activité antimicrobienne des autres lantibiotiques telle que la mersacidine est due à l'inhibition de la synthèse du peptidoglycane en séquestrant le lipide II sans former de pores (**Breukink et de Kruijff, 2006**).

Les lantibiotiques à deux peptides quant à eux : l'un des deux peptides permet la liaison au lipide II tandis que l'autre est responsable de la formation des pores dans la membrane des bactéries cibles, ceci a été suggéré après avoir observé que le peptide 1 de la lacticine 3147 devait être ajouté avant le peptide 2 plutôt que l'inverse pour observer une activité antimicrobienne, le peptide 1 permettrait la liaison au lipide II alors que le peptide 2 permettrait ensuite la formation de pores (**Morgan et al., 2005**).

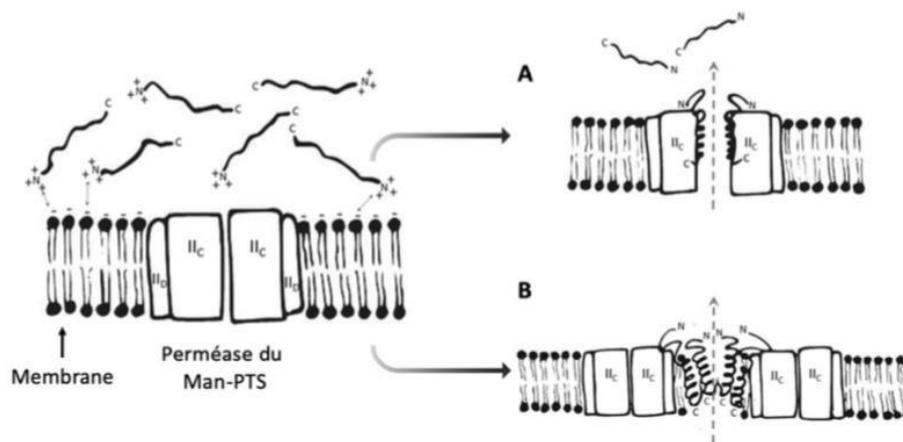


**Figure 06:** Mécanisme d'action de la nisine (**Breukink et de Kruijff, 2006**).

Les bactériocines de Classe II agissent de la même manière en provoquant la perméabilisation de la membrane qui mène à la mort cellulaire :

L'activité antimicrobienne exercée par les bactériocines de types pediocine se fait en formant des pores perméabilisant la membrane des bactéries cibles pour fabriquer une fuite d'ions et dissiper le potentiel transmembranaire (Chikindas *et al.*, 1993; Herranz *et al.*, 2001; Ríos Colombo *et al.*, 2018). Il a été montré que cette activité est dépendante de la présence d'un récepteur, la perméase membranaire du système de transfert et de phosphorylation du mannose (Man-PTS). Deux modèles possibles impliquant ce récepteur sont proposés (figure 07). Dans les deux cas, les charges positives de la bactériocine permettent un rapprochement avec la membrane chargée négativement par des interactions électrostatiques, cette interaction est ensuite stabilisée par la liaison de la bactériocine aux sous-unités IIC et IID de la perméase du Man-PTS.

Pour finir, la formation de pores résulte soit de l'ouverture forcée de cette perméase (figure 07 «A»), soit de l'oligomérisation de la bactériocine dans la membrane de la bactérie cible (figure 07« B») (Ríos Colombo *et al.*, 2018).



**Figure 07:** Modèles proposés pour la formation de pores par les bactériocines de type pédiocines (Ríos Colombo *et al.*, 2018).

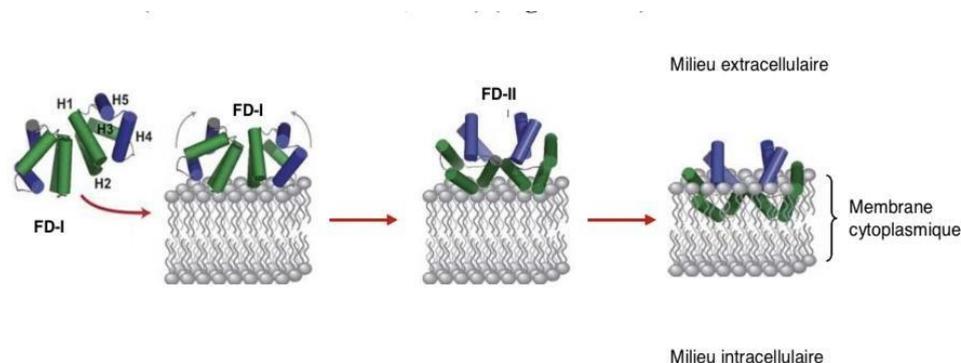
Les charges positives des bactériocines de classe IIa facilitent leur interaction avec la membrane chargée négativement, la bactériocine se lie à la perméase du Man-PTS (Ríos Colombo *et al.*, 2018).

Les bactériocines de classe IIb ont besoin de deux peptides pour être actives pour la perméabilisation de la membrane des bactéries cibles et cela par la formation de pores qui provoquent une fuite d'ions et une dépolarisation membranaire (Abee *et al.*, 1994; Cuzzo *et al.*, 2003; Marciset *et al.*, 1997; Moll *et al.*, 1998). La lactococcine G perméabilise la membrane pour divers cations (Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, Li<sup>+</sup>, Cs<sup>+</sup>, Rb<sup>+</sup>), mais pas pour les protons H<sup>+</sup>, la plantaricine EF laisse passer divers ions monovalents dont H<sup>+</sup> et la lactacine F est perméable pour les ions K<sup>+</sup> et le phosphate.

Il s'avère que les bactériocines de classe IIb forment des pores complexes et sélectifs permettant uniquement le passage de certains ions (Nissen-Meyer *et al.*, 2010).

Les bactériocines circulaires présentent un large spectre d'activité dirigé contre de nombreuses bactéries à Gram positif. L'activité contre des bactéries à Gram négatif n'intervient que lorsque la structure de leur membrane externe est altérée (Ananou *et al.*, 2005, Shelburne *et al.*, 2007) ou dans des conditions particulières (pH 5, pH 8,6, chaleur) (Ananou *et al.*, 2005, Martin-Visscher *et al.*, 2011).

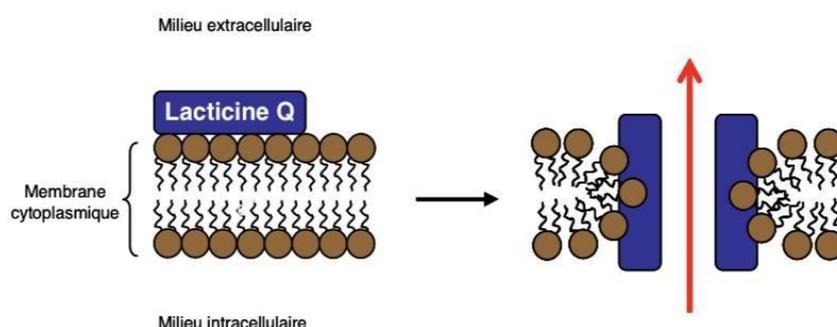
L'entéroccine AS-48 agit sous forme d'homodimère en perméabilisant les membranes cytoplasmiques des bactéries cibles par la formation des pores (figure 08), au cours de son interaction avec la membrane cytoplasmique de la bactérie cible, l'entéroccine AS-48 prendrait deux formes homodimériques différentes, la FD-I (forme dimérique-I) et la FD-II. Les deux monomères de l'entéroccine AS-48 FD-I et FD-II seraient respectivement liés par des interactions hydrophobes via les hélices  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$  et  $\alpha 3$  et par des interactions hydrophiles via les hélices  $\alpha 4$  et  $\alpha 5$  (Sánchez-Barrena *et al.*, 2003).



**Figure 08:** Représentation schématique du mode d'action de l'entéroccine AS-48 (Sánchez-Barrena *et al.*, 2003).

La lacticine Q est responsable de la perméabilisation des membranes plasmiques des bactéries sensibles par formation de pores sans nécessiter une interaction avec un récepteur membranaire, contrairement à la grande majorité des bactériocines de classe IIa (**Yoneyama et al., 2009a**).

Si elle interagit avec les phospholipides membranaires (figure 09), la lacticine Q mène à la formation de pores toroïdes accompagnée d'un mouvement de « flip-flop » des phospholipides membranaires (**Yoneyama et al., 2009b**), ce type de pores est retrouvé pour des peptides antimicrobiens produits par des eucaryotes tels que la magainine 2 (**Yang et al., 1998**) et la mélittine (**Lee et al., 2004**).



**Figure 09:** Représentation schématique de la formation des pores toroïdes par la lacticine Q (**Yoneyama et al., 2009**).

Pour la Classe III, le mode d'action est complètement différent (figure 10). En effet, elles agissent par hydrolyse des liens peptidiques entre les peptidoglycanes de la membrane des bactéries sensibles. Selon le nombre de bactéries sensibles, le spectre d'action des bactériocines est plus ou moins large (étroit pour la zoocine A, large pour l'entérolysine A et la millericine B) (**De freire Bastos et al., 2015 ; Bali et al., 2016 ; Tenea et Yépez, 2016**).

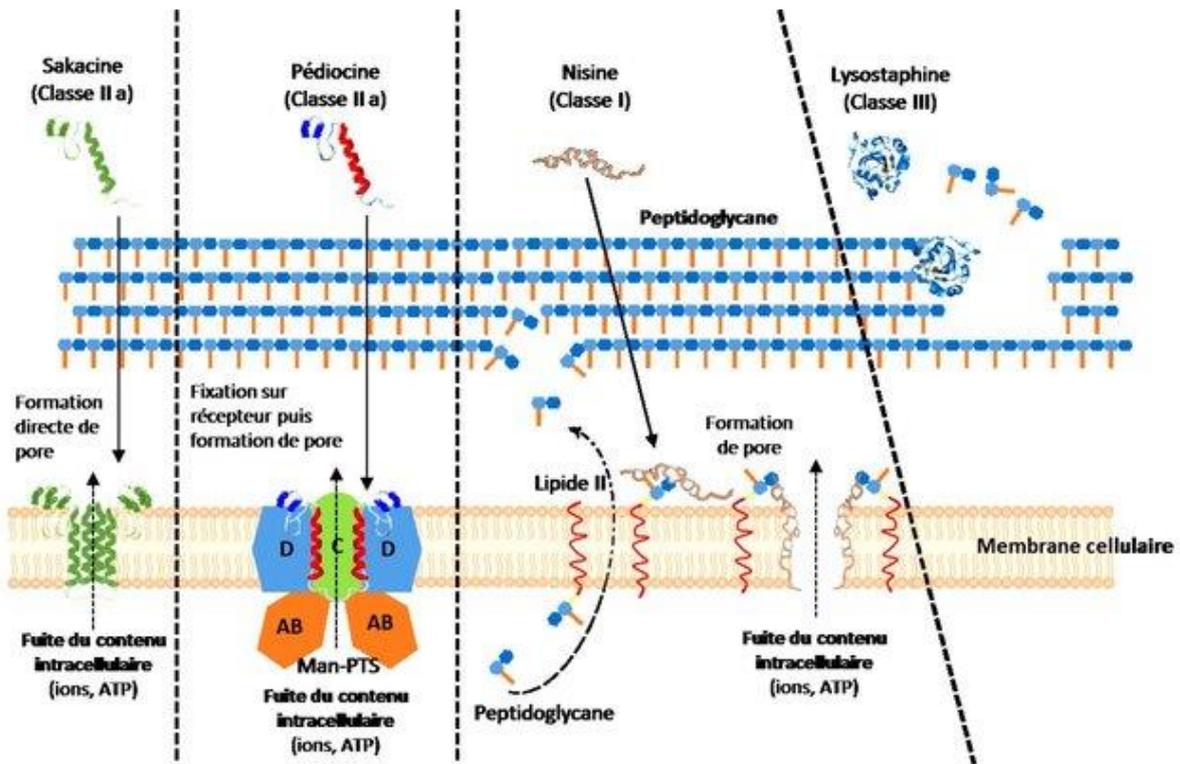


Figure 10: Schéma montrant les principaux mécanismes d'action des bactériocines produites par les bactéries à Gram positif (Fernandez, 2014).

## 6. Forme commercial des bactériocines

L'utilisation des bactériocines pures à l'échelle industrielle paraît difficile car les méthodes de purification sont complexes et onéreuses. La nisine, qui est la seule bactériocine autorisée en industrie alimentaire en tant qu'additif est commercialisée sous forme semi-purifiée. A l'échelle industrielle des méthodes simples sont utilisées comme par exemple l'adsorption de la bactériocine à la cellule productrice, puis sa désorption par centrifugation et par l'augmentation de la salinité du milieu accompagnée d'un abaissement du pH. Les bactériocines sont généralement lyophilisées et conditionnées sous forme sèche semi-purifiée (De Vuyst et Leroy, 2007).

## II. Application médicales des bactériocines

Les bactériocines ont attiré trop d'attention ces dernières décennies en raison de leur utilisation en tant qu'inhibiteur contre les micro-organismes pathogènes dans plusieurs domaines (alimentaire, médical, vétérinaire, agricoles).

Les bactériocines sont reconnues sensibles aux protéases digestives et non toxiques pour les cellules eucaryotes (**Wijaya et al., 2006**). Elles ont une grande tolérance aux variations de pH et aux traitements thermiques. Leur spectre antimicrobien peut être large ou étroit, elles peuvent cibler sélectivement des bactéries indispensables et ont un mode d'action bactéricide (**Galvez et al., 2007**).

Les bactériocines doivent cependant être considérées comme un moyen de préservation complémentaire à ceux déjà existant (**Deegan et al., 2006**).

L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a estimé que 25 000 décès annuels, en 2014, en Europe sont attribués à l'émergence progressive de bactéries multi-résistantes aux antibiotiques (**Tattevin et al., 2014**). Il est urgent de trouver des solutions au nombre croissant d'infections causées par des bactéries résistantes aux antibiotiques, l'émergence de la résistance des bactéries pathogènes a orienté la recherche vers de nouvelles molécules antimicrobiennes (**Bemena et al., 2014**). Grâce à leur mode d'action, différent des antibiotiques conventionnels, les bactériocines, pourraient être considérées comme une alternative prometteuse aux antibiotiques dans le cadre du contrôle de la prolifération et l'inhibition des souches bactériennes pathogènes émergentes et le traitement des infections cutanées, systémiques, urogénitales, des gingivites, la mastite, l'otite,... etc (**Chikindas et al., 2018**).

Une attention particulière est accordée aux bactériocines de la classe IIa, ce groupe présente des peptides antimicrobiens pouvant être utilisés en médecine avec les antibiotiques dans le traitement des maladies infectieuses ou comme agents antiviraux. Ces molécules sont dotées d'une activité inhibitrice contre les bactéries à Gram positif pathogènes comme *Bacillus cereus*, *Clostridium perfringens*, *Staphylococcus aureus* et *Listeria monocytogenes* (**Drider et al., 2006**).

*Staphylococcus aureus* et plus particulièrement *Staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM), et parmi les microorganismes les plus problématiques en antibiothérapie

car difficiles à traiter. Le SARM est à l'origine d'infections cutanées et d'infections nosocomiales post-opératoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital des patients (Guggenheim et al., 2009). Selon Fraise et al. (1997), la résistance à la méthicilline, chez le SARM, est conférée par un gène (*mecA*) codant une protéine (PBP2a) de liaison à la pénicilline. Afin de pallier à ce phénomène de résistance, l'utilisation d'autres molécules «antibiotiques», et même de la vancomycine en dernier recours, demeure peu concluante (Diep et al.,2006).

Néanmoins l'utilisation de la mersacidine, une bactériocine de la classe des lantibiotiques, produite par *Bacillus sp.* HILY-85,54728 (Sass et al.,2008) , permet d'inhiber la croissance du SARM *in vivo* chez des souris BALB/cA infectées par *Staphylococcus aureus* 99308 (Kruszewska et al.,2004). Cette bactériocine agit en inhibant la synthèse de la paroi bactérienne et présente une activité antimicrobienne aussi importante que celle de la vancomycine (Chatterjee et al., 1992; Limbert et al.,1991). Par ailleurs, Galvin et al.(1999) ont mis en évidence une activité anti-SARM de la lacticine 3147, une autre bactériocine de classe IIb produite par *Lactococcus lactis ssp.lactis*. Cette bactériocine s'est montrée également active contre des entérocoques résistants à la vancomycine (ERV). Une étude a démontré que les staphylocoques ont pu développer des mécanismes de résistance pour échapper à l'activité bactéricide de ces peptides antimicrobiens (Joo et Otto, 2015).

La mersacidine et la nisine se sont avérées être actives contre d'autres microorganismes impliqués dans les infections cutanées tels que: *Propionibacterium acnes*, *Staphylococcus simulans* et *Micrococcus flavus* (Dicks et al.,2011).

Les gingivites et les atteintes dentaires sont provoquées entre autres par *Streptococcus mutans* (VanKraaij et al.,1999). Afin de traiter ces pathologies, de nombreuses bactériocines, notamment des Lantibiotiques, ont fait l'objet d'investigations qui ont montré une certaine efficacité dans la prévention des infections de la cavité buccale (Howell et al.1993; Blackburn et Goldstein, 1995 ; Mc Conville, 1995). La lacticine 3147 et la nisine ont été utilisées avec succès dans la prévention de l'apparition de caries et de gingivites, notamment dues à *Streptococcus mutans* (Galvin et al.,1999 ;VanKraaij et al.,1999). Les salivaricines A et B, produites par *Streptococcus salivarius*, sont des Lantibiotiques actifs contre *Streptococcus pyogenes*, organisme pathogène responsable de pharyngites, pouvant s'aggraver et provoquer des fièvres rhumatoïdes et des complications atteignant le système rénal (Tagg, 2004 ;Sosa, 2009). Depuis quelques années, un produit, nommé BLIS K12 « *throatguard* » à base de souches de *Streptococcus salivarius* productrices

de salivaricines A et B est commercialisé en nouvelle Zélande en prévention des infections à *Streptococcus pyogenes* (Tagg, 2004).

*Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et *Mycobacterium tuberculosis* sont des microorganismes responsables d'infections graves des voies respiratoires et de la sphère ORL. Ici aussi les bactériocines ont été testées pour leurs activités *in-vivo* contre les microorganismes responsables de ces infections. La nisine F a notamment été utilisée avec succès pour l'inhibition de la croissance de *Staphylococcus aureus* chez des souris infectées (De Kwaadsteniet et al., 2009).

Sosunov et al. (2007) ont montré que des souris infectées avec *Mycobacterium tuberculosis* puis traitées avec l'entéroisine E50-52 en association avec des liposomes présentent une meilleure espérance de survie ( $28\pm 3$  jours), que les souris non traitées ( $21\pm 3$  jours). La nisine présente également une activité anti-*Pseudomonas* lorsqu'elle est en association avec deux antibiotiques, la polymyxine E et la clarithromycine (Giacometti et al., 1999).

Une étude rapportée par Xie et al. (2011) démontre que le Koumiss (produit chinois à base de lait fermenté) est efficace dans le traitement de la tuberculose ainsi que les maladies cardiovasculaires et contribue à l'amélioration de l'immunité, ces propriétés sont attribuées aux bactériocines produites par les bactéries lactiques indigènes.

Dembélé et al. (1998) ont démontré, quelques années auparavant, que les bactériocines produites par le genre *Lactobacillus* contribuent à la protection du vagin contre différentes bactéries pathogènes telles: *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Shigella boydii*, *Listeria monocytogenes*, *Listeria ivanovii*, *Listeria innocua* et *Staphylococcus aureus*.

Rihakova et al. (2010) ont mis en évidence l'activité inhibitrice de la divercine RV41 sur la croissance de *Listeria monocytogenes* EGDe *in-vivo* chez des souris BALB/c. Cet effet protecteur étant plus important lorsque la divercine RV41 est injectée aux souris 15 minutes avant l'infection par voie intraveineuse.

Une autre étude a permis de prévenir le développement de listériose chez des patients à risque, par l'administration d'un probiotique, *Lactobacillus salivarius* UCC118, produisant la bactériocine UCC118 de classe IIb (Cotter et al., 2013).

Dans le cas du traitement du cancer, certains chercheurs ont démontré que les bactériocines, ont une activité contre les cellules tumorales. À titre d'exemple, des recherches

ont démontré *in vitro* que la nisine a montré des capacités de prévention de la croissance des cellules tumorales (Ibrahim, 2019). Cette bactériocine et d'autres peptides antimicrobiens *in vitro* ont mis en évidence qu'ils pourraient avoir une application potentielle en tant que médicaments anticancéreux (Chikindas et al., 2018 ; Ibrahim, 2019).

Les bactériocines présentent également des activités anti-virales, il a été montré qu'à 100µg.ml<sup>-1</sup>, l'entérocoque CRL35 avait une activité *in-vitro* contre l'herpès virus (type 1 et 2). Cette bactériocine de classe IIa agirait en inhibant la synthèse de protéines virales impliquées dans la réplication (Wachsmann et al., 2003). Dans une autre étude, ils ont mis en évidence une activité antivirale d'une bactériocine ST5Ha produite par *Enterococcus faecium* ST5H isolée de saumon fumée, contre le virus de l'herpès de type 1, avec un indice de sélectivité de 173 (Todorov et al., 2010).

L'application des bactériocines en santé Humaine est très prometteuse car de nombreuses bactériocines sont actives contre des agents pathogènes impliqués dans diverses infections systémiques (Piper et al., 2009 ; Dicks et al., 2011). Les entérocoques « AS-48 », « E50-52 » et « E-760 » sont actives contre *Salmonella sp.*, *Escherichia coli* et *Clostridium sp.*, responsables d'infections systémiques (Dicks et al., 2011 ; Line et al. 2008 ; Svetoch et al., 2008).

La bactériocine AS-48 est un peptide circulaire très stable qui présente une résistance élevée aux exopeptidases et une très faible immunogénicité. Ce peptide antimicrobien a récemment attiré l'attention en tant que composé parasiticide. Une étude a mis en évidence la capacité de la bactériocine AS-48 à tuer les formes sanguines cliniquement pertinentes de *Trypanosoma brucei* qui est un parasite causal de la trypanosomiase Humaine africaine (maladie du sommeil) (Martinez-Garcia et al. ; 2018).

D'après le résultat trouvé par Martinez-Garcia et al. (2018) contrairement à son mécanisme d'action bactéricide, l'AS-48 ne tue pas le parasite par perméabilisation de sa membrane plasmique. En revanche, il est capté par endocytose médiée par la clathrine après son interaction avec le VSG à la surface du parasite et induit la mort cellulaire de type autophagique.

Comme l'AS-48 a une plus grande activité *in vitro* que les médicaments actuellement utilisés pour traiter l'infection à *T. brucei* et ne présente aucun signe de toxicité dans les cellules de mammifères, il pourrait être un composé phare intéressant pour le traitement de la maladie du sommeil (Martinez-Garcia et al. 2018).

la bactériocine AS-48 est aussi envisageable pour un développement pharmacologique ultérieur contre le *Propionibactérium acnes* provenant de différentes sources (peau, os, exsudats de plaies, abcès ou contaminations sanguine), en raison de ses caractéristiques physico-chimiques et biologiques, même lorsqu'il se développe dans un biofilm (**Rubén et al., 2018**).

Selon les résultats obtenus par **Rubén et al. (2018)**, la combinaison d'AS-48 et de lysozyme était efficace contre les cellules planctonique ainsi que contre les biofilm de *P. acnes*, et cela a été prouvé à l'aide d'une gamme de technique de microscopie et d'essais biologiques. L'absence de cytotoxicité de cette association démontrée par ces composés naturels sur les lignées cellulaires de peau Humaine concernées, ouvre de nouvelles perspectives pour le développement de traitement pour le contrôle de cette bactérie. Cette étude indique que l'AS-48 est un agent thérapeutique utile contre cette bactérie. En outre, l'AS-48 combiné au lysozyme doit être favorisé comme des candidats prometteurs pour des applications typiques à des fins médicales et pharmaceutiques contre les maladies dermatologiques telles que l'acné vulgaire, aussi bien au niveau de la peau et des muqueuses, que dans des prothèses prévenant la formation de biofilms.

A cause de leur nature peptidique, les bactériocines sont susceptibles d'être modifiées génétiquement afin de développer des peptides de conception, de biosécurité et de stabilité sur mesure pour obtenir des médicaments plus efficaces dans les traitements (**And et Hoover 2003 ; Cotter et al., 2013 ; Chikindas et al., 2018**).

Pour les applications médicales des bactériocines, aucune autorisation de leur mise sur le marché en tant que médicament n'a encore été obtenue, en raison de plusieurs contraintes (**Tattevin et al., 2014**). En effet, les peptides antimicrobiens sont rapidement dégradés par les protéases du tube digestif, leur administration par voie orale risque donc d'être inefficace. **Nair et Laurencin (2007)** ont proposé la formulation de bactériocines entourée d'un film polymérique sous forme de nanoparticules afin de contourner ce problème.

**Tableau III** : Applications proposé des bactériocines en santé humaine et animale

Souches productrices	Bactériocine produite	Application	Organismes ciblés	Références
<i>Bacillus</i> sp. HILY-85,54728	Mersacidine	Infections cutanées	<i>Staphylococcus aureus</i> résistants à la méthicilline (SARM) <i>Propionibacterium acnes</i>	(Kruszewska et al.,2004) (Dicks et al.,2011)
<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i>	lacticine3147	Infections cutanées  Gingivites et caries dentaires	<i>Staphylococcus aureus</i> (SARM) Entérocoques résistants à la vancomycine (ERV) <i>Streptococcus mutans</i>	(Galvin et Ross, 1999)  (VanKraaij et al., 1999)
<i>Streptococcus salivarius</i>	salivaricines A et B	Pharyngites	<i>Streptococcus pyogenes</i>	(Tagg,2004)
<i>Lactococcus lactis</i> ssp. <i>lactis</i>	Nisine A et F	Infections cutanées et des voies respiratoires  Mammitesdesbovins	<i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus simulans</i> <i>Micrococcus flavus</i>  <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Streptococcus agalactiae</i> <i>Streptococcus uberis.</i>	(DeKwaadsteniet et al.,2009) (Dicks et al.,2011)  (Sears et al.,1992)
<i>Enterococcus faecium</i> E50-52	Entérocline E50-52	Infections des voies respiratoires Inféctions systémiques	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>  <i>Salmonella</i> sp. <i>Campylobacter jejuni</i> <i>Clostridium</i> sp.	(Sosunov et al.,2007)  (Svetoch et al., 2008)
<i>Escherichia coli</i> Origami(DE3)*	divercine RV41*	Infectionssystémiques	<i>Listeria monocytogenes</i>	(Rihakova et al., 2010)
<i>Enterococcus faecium</i> CRL35	entérocline CRL35	Infections virales	Herpes Virus (type 1 et 2)	(Wachsman et al.,2003)
<i>Enterococcus faecium</i> ST5H	bactériocine ST5Ha	Infections virales	Herpes Virus (type1)	(Todorov et al.,2010)

## ***Conclusion***

De cette synthèse bibliographique, nous pouvons conclure que les bactériocines présentent une nouvelle approche alternative aux antimicrobiens conventionnels, un fort intérêt dans le domaine médical et comportent de nombreux avantages.

Les bactériocines se distinguent des antibiotiques par leur production ribosomique et leurs spectres relativement étroits. Elles possèdent des propriétés qui les placent comme substances sans danger pour l'Homme de par leur sensibilité aux protéases du tube digestif et l'absence de toxicité. La résistance aux traitements thermiques et aux variations de pH, l'activité bactéricide et l'absence de résistance croisée avec les antibiotiques font des bactériocines des candidats potentiels pour des applications médicales.

Les bactériocines ont été montrées utiles contre divers infections, et donc ces récentes découvertes élargissent significativement le spectre du potentiel d'utilisation de ces molécules dans la médecine moderne et leurs intégrations dans les produits à usage quotidien.

En perspective, il serait intéressant d'élargir les études et les approfondir pour l'utilisation des bactériocines contre les microorganismes pathogènes responsables d'infection graves, et faciliter leur production car elles pourraient être considérées comme une alternative au contrôle de la prolifération et à l'inhibition des souches bactériennes pathogènes devenues résistantes aux traitements usuels.

## Références bibliographiques

### A

- Aasen IM, Markussien S, Moretro T, Katla T, Axelsson L, Naterstad K. (2003). Interactions des bactériocines Sakacin P et nisine avec les constituants alimentaires. *Int. J. Food Microbiol* 87 : 35–43.
- Abdelmajid Z, R Hammami , I Fliss, et J Ben Hamida. (2010). A New Structure-based Classification of Gram-positive Bacteriocins. *Protein J* 29: 432–439.
- Abee, T., Klaenhammer, T.R., and Letellier, L. (1994). Kinetic studies of the action of lactacin F, a bacteriocin produced by *Lactobacillus johnsonii* that forms poration complexes in the cytoplasmic membrane. *Appl Environ Microbiol* 60 :1006–1013.
- Alvarez-Sieiro P, Redruello B, Del Rio B, Martin M. C, Fernandez M., Ladero V, et Alvarez, M. A. (2018). *Lactobacillus rossiae* strain isolated from sourdough produces putrescine from arginine. *Scientific reports* 8(1) : 1-10.
- Anderssen E.L, D.B Diep, I.F Nes, V.G Eijsink, et J Nissen-Meyer. (1998). Antagonistic activity of *Lactobacillus plantarum* C11: two new two-peptide bacteriocins, plantaricins EF and JK, and the induction factor plantaricin A. *Appl Environ Microbiol* 64: 2269-2272.
- Ananou S, Galvez A, Martinez-Bueno M, Maqueda M et Valdivia E. (2005) .Synergistic effect of enterocin AS-48 in combination with outer membrane permeabilizing treatments against *Escherichia coli* O157:H7. *J Appl Microbiol* 99: 1364-1372.
- And H.C et Hoover D.G. (2003). Bacteriocins and their food applications. *Compr Rev Food Sci Food Saf* 2(3): 82-100.
- Aymerich T, H Holo, L.S Havarstein, M Hugas, M Garriga et I.F Nes. (1996). Biochemical and genetic characterization of enterocin A from *Enterococcus faecium*, a new antilisterial bacteriocin in the pediocin family of bacteriocins. *Appl Environ Microb* 62: 1676-1682.

## B

- Bali V, Panesar P. S, Bera M. B et Kennedy J. F. (2016). Bacteriocins: recent trends and potential applications. *Crit Rev Food Sci Nutr* 56(5): 817-834.
- Bastos M.C, H Ceotto M.L Coelho et J.S Nascimento. (2009). Staphylococcal antimicrobial peptides: relevant properties and potential biotechnological applications. *Curr pharma biotechnol* 10: 38-61.
- Bemena L. D, Mohamed L. A, Fernandes A. M et Lee B. H. (2014). Applications of bacteriocins in food, livestock health and medicine. *Int J Curr Microbiol Appl Sci* 3 (12): 924-49.
- Belguesmia Y, Naghmouchi K, Chihib N.-E et Drider D. (2011). Class IIa bacteriocins: current knowledge and perspectives. In: Drider D, and Rebuffat S. (Eds). *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications*. Springer Verlag. Nantes, France P: 1-41.
- Becerril R, Nerín C et Silva F. (2020). Encapsulation Systems for Antimicrobial Food Packaging Components: An Update. *Molecules* 25(5): 1134.
- Bhunia, A.K, M.C Johnson, and B Ray. (1988). Purification, characterization and antimicrobial spectrum of a bacteriocin produced by *Pediococcus acidilactici*. *J Appl Bacteriol* 65: 261-268.
- Birkemo G.A, T Luders, O Andersen, I.F Nes et J Nissen-Meyer. (2003). "Hipposin, a histone-derived antimicrobial peptide in Atlantic halibut (*Hippoglossus hippoglossus* L). *Biochim Biophys Acta* 1646: 207-215.
- Blackburn P et B.P Goldstein. (1995). Applied Microbiology Inc. International Patent Application WO 97/10801.
- Boelter J. F, Brandelli A, Meira, S. M. M, Göethel, G et Garcia S. C. (2020). Toxicology study of nanoclays adsorbed with the antimicrobial peptide nisin on *Caenorhabditis elegans*. *Applied Clay Science* 188:105490.
- Breukink E et de Kruijff, B. (2006). Lipid II as a target for antibiotics. *Nat Rev Drug Discov* 5:321–323.
- Brogden K.A. (2005). Antimicrobial peptides: pore formers or metabolic inhibitors in bacteria. *Nature reviews* 3: 238-250.
- Brotz, H. (1998). Role of lipid-bound peptidoglycan precursors in the formation of pores by nisin, epidermin and lantibiotic. *Mol microbial* 30 :317-327.

## C

- Cenatiempo Y, J.M Berjeaud, F Biet et C Fremaux. (1996). Bactériocines de bactéries lactiques : données récentes sur leur structure, leur mode d'action et leurs déterminants génétiques. *Le Lait* 76 : 169-177.
- Chatterjee S, Chatterjee D. K, Jani R. H, Blumbach J, Ganguli B. N, Klesel N, Limbert M, Seibert G. (1992). Mersacidin, a new antibiotic from *Bacillus* in vitro and in vivo antibacterial activity. *J Antibiot (Tokyo)* 45: 839-845.
- Cherier D. (2017). Caractérisation biochimique et structurale de bactériocines ciblant le métabolisme du peptidoglycane bactérien, alternative potentielle aux antibiotiques. Université Paris-Saclay. Thèse de doctorat.
- Chikindas M. L, Weeks R, Drider D, Chistyakov V. A et Dicks L. M. (2018). Functions and emerging applications of bacteriocins. *Curr opin biotechnol* 49: 23-28.
- Chikindas M.L, García-Garcerá M.J, Driessen A.J, Ledebøer A.M, Nissen-Meyer, J, Nes I.F, Abee T, Konings W.N et Venema G. (1993). Pediocin PA-1, a bacteriocin from *Pediococcus acidilactici* PAC1.0, forms hydrophilic pores in the cytoplasmic membrane of target cells. *Appl Environ Microbiol* 59: 3577–3584.
- Cotter P.D, P Ross et C Hill. (2005). Bacteriocin: developing innate immunity for food. *Nat Rev Microbiol* 3: 777-788.
- Cotter P, P Ross et C Hill. (2013). Bacteriocin - a viable alternative to antibiotics. *Nat Rev Microbiol* 11: 95-105.
- Cotter P. D, Hill C et Ross R. P. (2005a). Bacterial antibiotics: strategies to improve therapeutic potential. *Curr Protein Pept Sci* 6: 61-75.
- Cui Y, Zhang C, Wang Y, Shi J, Zhang L, Ding Z, Qu X et Cui H. (2012). Bactériocines de classe IIa : diversité et nouveautés. *Int J Mol Sci* 13 : 16668–16707.
- Cuozzo S.A, Castellano P, Sesma F.J.M, Vignolo G.M, and Raya R.R. (2003). Differential Roles of the Two-Component Peptides of Lactocin 705 in Antimicrobial Activity. *Curr Microbiol* 46:0180–0183.

## D

- Deegan L.H, P.D Cotter et C Hill. (2006). Bacteriocins: biological tools for biopreservation and shelf-life extension. *Int Dairy J* .16: 1058-1071.
- De Freire Bastos M. D. C, Coelho M. L. V et Da Silva Santos O. C. (2015). Resistance to bacteriocins produced by Gram-positive bacteria. *Microbiology* 161(4): 683-700.
- De Kwaadsteniet M, Dochate K.T et Bitet L.M.T. (2009). Nisine F dans le traitement des infections des voies respiratoires causées par *Staphylococcus aureus*. *Lett Appl Microbiol* 48:65-70.
- De Vuyst L, Callewaert R et Crabbe K. (1996). Primary metabolite kinetics of bacteriocin biosynthesis by *L. amylovorus* and unfavorable growth condition. *Microbiology* 142:817-827.
- De Vuyst L et Leroy F. (2007). Bacteriocins from lactic acid bacteria: production, purification, and food applications. *J Mol Microbiol Biotechnol* 13: 194-199.
- Delesa D. A. (2017). Bacteriocin as an advanced technology in food industry. *International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences*. 4(12) : 178-190.
- Dembélé T, Obdrzalek V, Votava M. (1998). Inhibition of bacterial pathogens by *Lactobacilli*. *Zent. bl. Bacteriol* 288: 395-401.
- Dicks L. M. T, Heunis T. D. J, Van Staden D. A, Brand A, Noll K. S et Chikindas M. L. (2011). Medical and personal care applications of bacteriocins produced by lactic acid bacteria. In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides*, Springer, New York, NY, 391-421.
- Diep D.B, L.S Havarstein, et I.F Nes. (1995). A bacteriocin-like peptide induces bacteriocin synthesis in *Lb. plantarum* C11. *MolMicrobiol* 18: 631-639.
- Diep D. B, L Godager, D Brede et I. F Nes. (2006). Data mining and characterization of a novel pediocin-like bacteriocin system from the genome of *Pediococcus pentosaceus* ATCC 25745. *Microbiology* 152: 1649-1659.
- Dillenseger H. (2019). Les bactériocines: en alternative aux traitements antibiotiques. Université de Bordeaux. Thèse de doctorat.
- Djelloul D S. (2021). Isolement et identification des bactéries antagonistes vis-à-vis des souches pathogènes multirésistantes. Université de Djilali liabes de Sidi bel Abbes. Thèse de doctorat.

- Dortu C, Thonart P. (2009) .Les bactériocines des bactéries lactiques : caractéristiques et intérêts pour la bioconservation des produits alimentaires. *Biotechnologie Agronomie Société et Environnement* 13(1): 143-154.
- Dobson A, Cotter P.D, Ross R.P et Hill C. (2012). Bacteriocin Production: a Probiotic Trait? .*Appl Environ Microbiol* 78: 1–6.
- Drider D, Fimland G, Héchard Y, McMullen L. M et Prévost H. (2006). The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiol Mol Biol Rev* 70(2): 564-582.
- Drider D, Fimland G, Héchard Y, McMullen L. M et Prévost H. (2006).The continuing story of class IIa bacteriocins. *Microbiol Mol Biol Rev* 70(2): 564-582.
- Duitman E. H, Hamoen L. W, Rembold M, Venema G, Seitz H, Saenger W et Stein, T. (1999). The mycosubtilin synthetase of *Bacillus subtilis* ATCC6633: a multifunctional hybridbetween a peptide synthetase, an amino transferase, and a fatty acid synthase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 96 (23): 13294-13299.

## E

- Ecker, K.F. (1992). Bacteriocin and food applications. *Dairy Food Environ Sanit* 12: 204-209.
- Egan K, Field D, Rea M. C, Ross R. P, Hill C et Cotter P. D. (2016). Bacteriocins: novel solutions to age old spore-related problems?. *Frontiers in microbiology* 7: 461.
- Eijsink V.G.K, M Skeie, P.H Middelhoven, M.B Brurberg et I.F Nes. (1998). «Comparative studies of class IIa bacteriocins of lactic acid bacteria». *Appl Environ Microbiol* 64: 3275-3281.
- Ennahar S. (1996). «Production of pediocin AcH by *Lactobacillus plantarum* WHE 92 isolated from cheese». *Appl Envi Microbiol* 62: 4381-4387.
- Ennahar S, T Sashihara, K Sonomoto et A Ishizaki . (2000). "Class IIa bacteriocins: biosynthesis, structure and activity". *FEMS Microbiol Rev.*24: 85–106.
- Ennahar S, Aoud-Werner D, Assobhei O et Hasselmann C. (1997). Antilisterial activity of enterocin 81, a bacteriocin produced by *Enterococcus faecium* WHE 81 isolated from cheese. *Journal of Applied Microbiology* 85: 521-526.

## F

- Fernandez B. (2014). Activité biologique et impact sur le microbiote intestinal des bactéries lactiques bactériocinogènes. Université Laval, Québec. PhD thesis.
- Fleury Y, Dayem M. A, Montagne J. J, Chaboisseau E, Le Caer J. P, Nicolas P, Delfour A. (1996). "Covalent structure, synthesis, and structure-function studies of mesentericin Y 10537, a defensive peptide from Gram-positive bacteria *Leuconostoc mesenteroides*". J Biol Chem 271: 14421-14429.
- Frederiq, P. (1946). Sur la pluralité des récepteurs d'antibiose d'*E.coli*. C.R Soc Biol 140: 1189-1194.
- Fraise AP, K Mitchell, SJ O'brien, K Oldfield et R Sage. (1997). *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans les maisons de retraite d'une grande ville du Royaume-Uni: une enquête de prévalence ponctuelle anonymisée. Epidemiol. Infect 118: 1 -5.

## G

- Galvez A, M Maqueda, E Valdivia, A Quesada, et E Montoya. (1986). Characterization and partial purification of a broad spectrum antibiotic AS-48 produced by *Streptococcus faecalis*. Can J Microbiol 32: 765–771.
- Galvez A, G Gallego, M Maqueda, et E Valdivia. (1989). Purification and amino acid composition of peptide antibiotic AS-48 produced by *Streptococcus (Enterococcus) faecalis subsp. liquefaciens* S-48. Antimicro Agents Chemother 33: 437–441.
- Galvez A, H Abriouel, R.L Lopez, et N Ben Omar. (2007). «Bacteriocin-based strategies for food biopreservation » .Int J Food Microbiol 120: 51–70.
- Galvez A, R.L Lopez, H Abriouel, E Valdivia, et N Ben Omar. (2008). Application of bacteriocins in the control of foodborne pathogenic and spoilage bacteria. Crit Rev Biotechnol 28: 125–152.
- Calvez S, Belguesmia Y, Kergourley G. (2009). in bactériocines : de la synthèse aux applications in bacteries lactiques: physiologique, métabolisme, génomique et applications industrielles. édition : Economica p : 100-122.
- Galvez A, Abriouel H, Ben Omar N, Lucas R. (2010). Antagonistes microbiens des agents pathogènes d'origine alimentaire et lutte biologique. Opinion actuelle en biotechnologique vol 21, N°2, p : 142-148

- Galvin M, C Hill et R.P Ross. (1999). Lacticin 3147 displays activity in buffer against Gram positive bacterial pathogens which appear insensitive in standard plate assays. *Lett Appl Microbiol* 28: 355-358.
- Garneau S, N.I Martin, et J.C Vederas. (2002). Two-peptide bacteriocins produced by lactic acid bacteria. *Biochimie* 84: 577-592.
- Gifford I.J, H.N Chasseur et H.J Vogel. (2005). Lactoferricin: A lactoferrin- derived peptide with antimicrobial, antiviral, antitumor, and immunological properties. *Cell Mol Life Sci* 62: 2588-2598.
- Giacometti A , Cirioni O, Barchiesi F , Fortuna M , Scalise G.( 1999). Activité in vitro des peptides cationiques seuls et en combinaison avec des agents antimicrobiens utilisés en clinique contre *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 44(5) : 641–645.
- González-Pérez C. J, Aispuro-Hernández E, Vargas-Arispuro I, et Martínez-Téllez, M. A. (2018). Induction of bacteriocins from lactic acid bacteria; a strategy to improve the safety of fresh fruits and vegetables. *Agricultural Research Technology Open Access Journal* 14(4).
- Gratia A. (1925). «Sur un remarquable exemple d'antagonisme entre deux souches de colibacille.». *C. R. Soc Biol* 93:1040– 1041.
- Guggenheim M, Zbinden R, Handschin AE. (2005). Modifications des isolats bactériens des brûlures et de leurs antibiogrammes. *Burns* 2009,35 : 553–60.

## H

- Hammami R, A. Zouhir J. Ben Hamida et I. Fliss. (2007). BACTIBASE: A Web-accessible Database for Bacteriocin Characterization . *BMC Microbiology*, vol 7, n° 89 p 7.
- Han G, Guo R, Yu Z et Chen G. (2020). Progress on biodegradable films for antibacterial food packaging. In *Environment Energy and Earth Sciences Web of Conferences* 145: 01036.
- Hastings J.W, M Sailer, K Johnson, K.L Roy, J.C Vederas, et M.E Stiles. (1991). Characterization of leucocin A-UAL 187 and cloning of the bacteriocin gene from *Leuconostoc gelidum*. *J Bacteriol* 173: 7491-7500.
- Hasper H, de Kruijff B et Breukink, E. (2004). Assembly and Stability of Nisin–Lipid II Pores. *Biochemistry* 43: 11567–11575.

- Hechard Y, B Derijard, F Letellier, et Y Cenatiempo. (1992). «Characterization and purification of mesentericin Y105, an anti- *Listeria* bacteriocin from *Leuconostoc mesenteroides*». *J Gen Microbiol* 138: 2725-2731.
- Heng N.C.K, Ragland N.L, Swe P.M, Baird H.J, Inglis M.A, Tagg J.R et Jack, R.W. (2006). Dysgalactacin: a novel, plasmid-encoded antimicrobial protein (bacteriocin) produced by *Streptococcus dysgalactiae* subsp. *equisimilis*. *Microbiology (Reading)*. 152: 1991–2001.
- Herranz C, Chen Y, Chung H.-J, Cintas L.M, Hernández P.E, Montville T.J et Chikindas M.L. (2001). Enterocin P Selectively Dissipates the Membrane Potential of *Enterococcus faecium* T136. *Appl Environ Microbiol* 67:1689–1692.
- Holo H, Nilssen O et Nes I. F. (1991) Lactococcin A, a new bacteriocin from *Lactococcus lactis* subsp. *cremoris*: isolation and characterization of the protein and its gene. *J Bacteriol* 73: 3879-3887.
- Howell T.H, J.P Fiorellini, P Blackburn, S.J Projan, J de la Harpe, et R.C Williams. (1993). The effect of a mouthrinse based on nisin, a bacteriocin, on developing plaque and gingivitis in beagle dogs. *J Clin Periodontol* 20: 335-339.

## I

- Ibrahim O. O. (2019). Classification of Antimicrobial Peptides Bacteriocins, and the Nature of Some Bacteriocins with Potential Applications in Food Safety and Bio-Pharmaceuticals. *EC Microbiology* 15: 591-608.

## J

- PhD thesis : Jasniewski J. (2008). Etude des mécanismes d'action de bactériocines de la sous classe IIa. Nancy-Université.
- Jiménez-Díaz R, Ríos-Sánchez R.M, Desmazaud M, Ruiz-Barba IL, Piard J-C. (1993). Plantaricines S et T, deux nouvelles bactériocines produites par *Lactobacillus plantarum* LPC 10 isolées à partir d'une fermentation d'olive verte. *Appl Environ Microbiol* vol 59, n°5, p : 1416-1424.
- Johnson E. M, Jung D. Y. G, Jin D. Y. Y, Jayabalan D. R, Yang D. S. H et Suh J. W. (2018). Bacteriocins as food preservatives: challenges and emerging horizons. *Crit Rev Food Sci Nutr* 58(16): 2743-2767.
- Joo H.S et M Otto. (2015). Mechanisms of resistance to antimicrobial peptides in staphylococci. *Biochim Biophys Acta* 1848: 3055–3061.

- Joosten H.M, E Rodriguez et M Nunez. (1997). PCR detection of sequences similar to the AS-48 structural gene in bacteriocin-producing enterococci. *Lett Appl Microbiol* 24: 40-42.

## K

- Kawai Y, Kemperman R, Kok J, Saito T. (2004). Les bactériocines circulaires gasséricine A et circularine A. *Curr Protein Pept Sci* 5 (5): 393–398.
- Kawulka K, Sprules T, McKay R. T, Mercier P, Diaper C. M, Zuber P et Vederas J. C. (2003). Structure of subtilisin A, an antimicrobial peptide from *Bacillus subtilis* with unusual posttranslational modifications linking cysteine sulfurs to alpha-carbons of phenylalanine and threonine. *J Am Chem Soc* 125: 4726-4727.
- Kawulka KE, Sprules T, Diaper CM, Whittall RM, McKay RT, Mercier P, Zuber P, Vederas JC. (2004). *Biochimie* 43: 3385 – 3395.
- Kaya H. İ, Özel, B et Şimşek Ö. (2019). A Natural Way of Food Preservation: Bacteriocins and Their Applications. In, *Health and Safety Aspects of Food Processing Technologies*. Springer, Cham, 633-659.
- Khaneghah A. M, Hashemi S. M. B et Limbo S. (2018). Antimicrobial agents and packaging systems in antimicrobial active food packaging: An overview of approaches and interactions. *Food Bioprod Process*. 111: 1-19.
- Klaenhammer T. R. (1988). Bacteriocins of lactic acid bacteria. *Biochimie* 70(3): 337-349.
- Klaenhammer T.R. (1993). Genetics of bacteriocines produced by lactic acid bacteria. *FEMS Microbiol Rev*. 12 (1-3): 39-85.
- Koo S.P, A.S Bayer, et M.R Yeaman. (2001). Diversity in antistaphylococcal mechanisms among membrane-targeting antimicrobial peptides. *Infect immun* 69: 4916-4922.
- Kommineni S, Bretl D.J, Lam V, Chakraborty R, Hayward M, Simpson P, Cao Y, Bousounis P, Kristich C.J et Salzman N.H. (2015). Bacteriocin production augments niche competition by *enterococci* in the mammalian GI tract. *Nature* 526: 719–722.
- Kruszewska D, Sahl H-G, Bierbaum G, Pag U, O. Hynes S, Ljungh A. (2004). La mersacidine éradique le *Staphylococcus aureus* résistant à la méthicilline (SARM) dans un modèle de rhinite chez la souris. *Journal de chimiothérapie antimicrobienne* 54(3) : 648–653.

- Kuipers A, Rink R et Moll G.N. (2011). Genetics, Biosynthesis, Structure, and Mode of Action of Lantibiotics. In Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From Genes to Applications, D. Drider, and S. Rebuffat, eds. New York, NY: Springer p: 147–169.

## L

- Lee M. T, Chen F. Y et Huang H. W. (2004). Energetics of pore formation induced by membrane active peptides. *Biochemistry* 43: 3590-3599.
- Le Lay C, Dridi L, Bergeron MG, Ouellette M, Fliss I. (2016). Nisin is an effective inhibitor of *Clostridium difficile* vegetative cells and spore germination. *J Med Microbiol* 65 (2):169-75.
- Lili X et W.A Van Der Donk. (2004). «Post-translational modifications during lantibiotic biosynthesis». *Curr Opin Chem Biol* 8:498–507.
- Line J.E, Svetoch E.A, Eruslanov B.V, Perelygin W, Mitsevich E.V, Mitsevich I.P, Levchuk V.P, Svetoch O.E, Seal B.S, Siragusa G.R, Stern N.J. (2008). Isolement et purification de l'entéroline E-760 avec une large activité antimicrobienne contre les bactéries Gram-positives et Gram-négatives. *Revue ASM. Agents antimicrobiens et chimiothérapie*, Vol 52, n° 3 : 1094-1100.
- Limbert M, D. Isert, N. Klesel, A. Markus, G. Seibert, S. Chatterjee, DK Chatterjee, RH Jani et BN Ganguli. (1991). Chimiothérapeutic properties of mersacidin in vitro and in vivo. ESCOM, Leiden, The Netherlands p: 448–456.
- Lohans, C.T, et *al.* (2013). Solution structures of the linear leaderless bacteriocins enterocin 7A and 7B resemble carnocyclin A, a circular antimicrobial peptide. *Biochemistry* 52: 3987-94.

## M

- Makhoulfi K. M. (2011). Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza. Université Pierre et Marie Curie-Paris VI. Thèse de doctorat.
- Maqueda M, Gálvez A, Bueno M. M, Sanchez-Barrena M, González C, Albert A, Rico M, and Valdivia E. (2004). Peptide AS-48: prototype of a new class of cyclic bacteriocins. *Curr Protein Pept Sci.* 5: 399-416.

- Maqueda M, Sánchez-Hidalgo M, Fernandez M, Montalban-López M, Valdivia E, Martínez-Bueno M. (2008). Caractéristiques génétiques des bactériocines circulaires produites par des bactéries Gram-positives. *Revue de microbiologie FEMS*, volume 32, numéro 1.p: 2-22.
- Marciset O, Jeronimus-Stratingh M.C, Mollet B et Poolman B. (1997). Thermophilin 13, a nontypical antilisterial poration complex bacteriocin that functions without a receptor. *J Biol Chem* 272: 14277–14284.
- Martin-Visscher L. A, Gong X, Duszyk M, Vederas J. C. (2009). The three-dimensional structure of carnocyclin A reveals that many circular bacteriocins share a common structural motif. *J Biol Chem* 284: 28674-28681.
- Martin-Visscher L. A, Yoganathan S, Sit C. S, Lohans C. T, and Vederas J. C. (2011). The activity of bacteriocins from *Carnobacterium maltaromaticum* UAL307 against Gram-negative bacteria in combination with EDTA treatment. *FEMS Microbiol Lett* 317: 152-159.
- Marx R, Stein T, Entian K. D et Glaser S. J. (2001). Structure of the *Bacillus subtilis* peptide antibiotic subtilosin A determined by 1H-NMR and matrix assisted laser desorption/ionization time-of-flight mass spectrometry. *J Protein Chem* 20(6): 501-506.
- Martinez-Garcia Marta, Bart Jean-Mathieu, Campos-Salinas Jenny, Valdivia Eva, Maritnez-Bueno Manuel, Gonzalez-Rey Elena, Navarro Miguel, Maqueda Mercedes, Cebrian Ruben et José M.Pérez-Victoria.(2018). Mort cellulaire liée à l'autophagie de *Trypanosoma brucei* induite par la bactériocine AS-48. *Int J Parasitol Drug Resist* 8(2) : 23-212.
- Mataragas M, Drosinos E. H, Tsakalidou E et Metaxopoulos J. (2004). Influence of nutrients on growth and bacteriocin production by *Leuconostoc mesenteroides* L124 and *Lactobacillus curvatus* L442. *Antonie van Leeuwenhoek* 85(3): 191-198.
- Mc Conville P. (1995). SmithKline Beecham Plc. International Patent Application WO 97: 06772.
- Mekri M. (2016). Effet de synergie des bactériocines issues des bactéries lactiques et pseudo lactiques et des huiles essentielles d'*Inula viscosa* contre les germes pathogènes. Université de Djilali liabes de Sidi bel Abbès. Thèse de doctorat.

- Meindl K, Schmiederer T, Schneider K, Reicke A, Butz D, Keller S et Brönstrup M. (2010). Labyrinthopeptins: a new class of carbacyclic antibiotics. *Angewandte Chemie International Edition* 49 (6): 1151-1154.
- Mkrtchyan, H, Gibbons S, Heidelberger S, Zloh M et Limaki H. K. (2010). Purification, characterisation and identification of acidocin LCHV, an antimicrobial peptide produced by *Lactobacillus acidophilus* nVEr 317/402 strain Narine. *Int J Antimicrob Agents* 35(3): 255-260.
- Mogi T et Kita K. (2009). Gramicidin S and polymyxins: the revival of cationic cyclic peptide antibiotics. *Cell Mol Life Sci* 66 (23): 3821.
- Moll G, Hildeng-Hauge H, Nissen-Meyer J, Nes I.F, Konings W.N et Driessen, A.J.M. (1998). Mechanistic Properties of the Two-Component Bacteriocin Lactococcin G. *J Bacteriol* 180: 96–99.
- Montville T.J et Y Chen. (1998). Mechanistic action of pediocin and nisin: recent progress and unresolved questions . *Appl Microbiol Biotechnol* 50: 511-519.
- Moretro T, Aasen I.M, Storro I, Axelsson L. (2000). Production of sakacin P by *Lactobacillus sakei* in a completely defined medium. *J Appl Microbiol*. 88: 536-545.
- Morgan S.M, O'Connor P.M, Cotter P.D, Ross R.P et Hill C. (2005). Sequential Actions of the Two Component Peptides of the Lantibiotic Lacticin 3147 Explain Its Antimicrobial Activity at Nanomolar Concentrations. *Antimicrob Agents Chemother* 49 : 2606– 2611.
- Morisset D. 2003. Etude des relations structure/fonctions d'une bactériocine anti-listeria, la méésentéricine Y105. Université de poitiers. PhD thesis.

## N

- Nair L.S et C.T Laurencin. (2007). Biodegradable polymers as biomaterials. *Prog Polymer Sci*. 32: 762-798.
- Nes I. F, S.S Yoon<sup>1</sup> et D.B Diep. (2007). Ribosomally Synthesized Antimicrobial Peptides (Bacteriocins) in Lactic Acid Bacteria. *Review Food Sci Biotechnol* 16: 675-690.
- Nes I.F, D.B Diep, L.S Havarstein, M.B Brurberg, V Eijsink et H Holo. (1996). Biosynthesis of bacteriocins in lactic acid bacteria. *Int J Gen Mol Microbiol* 70: 113-128.

- Nes IF. 2011. History, current Knowledge, and future direction on bacteriocin research in lactic acid bacteria. In *Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications*, Drider D, Rebuffat S (eds). Springer: New York 3-12.
- Nes I. F, Kjos, Met Diep, D. B. (2011). Antimicrobial components of lactic acid bacteria. *Lactic Acid Bacteria: Microbiological and Functional Aspects* (4th Ed). Chemical Rubber Company Press, Boca Raton, FL 66 (1): 285-329.
- Nel H.A, Bauer R, Vandamme E.J, Dicks L.M. (2001). Growth optimization of *Pediococcus damnosus* NCFB1832 and the influence of pH and nutrients on the production of pediocin PD-1. *J. Appl. Microbiol* 91: 1131-1138.
- Nielsen M, Lundegaard C, Worning P, Lauemoller S.L, Lamberth K, Buus S, Brunak S, Lund O. (2003). Reliable prediction of T-cell epitopes using neural networks with novel sequence representations. *Protein Sci* 12: 1007–1017.
- Nissen-Meyer J, P Rogne, C Oppegård, H.S Haugen et P.E Kristiansen. (2009). Structure-function relationships of the non- lanthionine-containing peptide (class II) bacteriocins produced by gram-positive bacteria. *Curr Pharm Biotechnol* 10: 19-37.
- Nissen-Meyer J, Oppegård C, Rogne P, Haugen H.S et Kristiansen P.E. (2010). Structure and Mode-of-Action of the Two-Peptide (Class-IIb) Bacteriocins. *Probiotics Antimicrob Proteins* 2: 52–60.
- Nicholls D.J et S.J Ferguson. (1992). *Bioenergetics: Chemiostatic energy transduction*. 2. Edited by D.G Nicholls, & S.J Ferguson. London: Académie Press.

## O

- O'Connor P.M, Guinane C.M, O'shea E.F, O'sullivan O, Cotter P.D, Paul Ross, Colline C. (2015). "Nisin H Is a New Nisin Variant Produced by the Gut-Derived Strain *Streptococcus hyointestinalis* DPC6484." *Appl Environ Microbiol* 81: 3953-3960.
- Oppegård C, P Rogne P.E Kristiansen et J Kristiansen. (2010). Structure analysis of the two-peptide bacteriocin lactococcin G by introducing D-amino acid residues. *Microbiol* 156: 1883-1889.

## P

- Parada J. L, Caron C. R, Medeiros A. B. P et Soccol, C. R. (2007). Bacteriocins from lactic acid bacteria: purification, properties and use as biopreservatives. *Brazilian archives of Biology and Technology* 50(3): 512-542.
- Papagiannin M. (2003). Ribosomally synthesized peptides with antimicrobial properties: biosynthesis, structure, function and applications. *Biotechnol. Adv.* 21(6): 465-499.
- Parente E et Ricciardi A. (1999). Production, recovery and purification of bacteriocins from lactic acid bacteria. *Appl Microbiol Biotechnol* 52(5): 628-638.
- Patrzykat A, C.L Friedrich, L Zhang, V Mendoza et R.E Hancock. (2002). Sublethal concentrations of pleurocidin-derived antimicrobial peptides inhibit macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. *Antimicrob Agents Chemother* 46: 605-614.
- Pèrez Guerra N, Bernardez P.F, Agrasar A.T, Macias C.L, Castro L.P. (2005). Fed-batch pediocin production by *Pediococcus acidilactici* NRRL B-5627 on whey. *Biotechnol Appl Biochem* 42: 17-23.
- Peschel, A. (2002). How do bacteria resist human antimicrobial peptides? *Trends in microbiology* 10: 179-186.
- Piper C, Cotter P. D, Ross R. P et Hill C. (2009). Discovery of medically significant lantibiotics. *Curr drug discov technol* 6(1): 1-18.
- Piper C, C Hill, P.D Cotter et R.P Ross. (2011). "Bioengineering of a Nisin A-producing *Lactococcus lactis* to create isogenic strains producing the natural variants Nisin F, Q and Z". *Microb Biotechnol* 4: 375–382.
- Pongtharangkul T, Demirci A. (2006). Evaluation of culture medium for nisin production in a repeated-batch biofilm reactor. *Biotechnol. Prog* 22: 217-224.

## R

- Rea M. C, Sit C. S, Clayton E, O'Connor P. M, Whittal R. M, Zheng J et Hill C. (2010). Thuricin CD, a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *Clostridium difficile*. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 107 (20): 9352-9357.

- Rea MC, Ross RP, Cotter PD, Hill C.(2011).Classification of bacteriocins from Gram-positive bacteria. In Prokaryotic antimicrobial peptides: From genes to applications, Drider D , Rebuffat S (eds). Springer : New York ; 29-53.
- Reddy K.V, C. Aranha, S.M. Gupta et R.D. Yedery. (2004). Evaluation of Antimicrobial Peptide Nisin as a Safe Vaginal Contraceptive Agent in Rabbits: In Vitro and in Vivo Studies. *Reproduction*, vol. 128, p: 117-126.
- Richards R.C, D.B O'Nei, P Thibault et K.V Ewart. (2001). Histone H1: An antimicrobial protein of Atlantic salmon (*Salmo salar*). *Biochem Biophys Res Co* 284: 549-555.
- Rihakova J, Cappelier J.M, Hue I, Demnerova K, Fédérighi M, Prévost H, Drider DJ (2010).In vivo Activities of Recombinant Divercin V41 and Its Structural Variants against *Listeria monocytogenes*. *Antimicrob. Agents Chemother* 54 (1): 563 -564.
- Riley M. A et D. M. Gordon. (1999). The ecological rol of bacteriocins in bacterial competition. *Trends Microbiol* 7(3) 129–33.
- Ríos Colombo N.S, Chalón M.C, Navarro S.A et Bellomio A. (2018). Pediocin-like bacteriocins: new perspectives on mechanism of action and immunity. *Curr Genet* 64: 345–351.
- Rogne, P, G Fimland, J Nissen-Meyer et P.E Kristiansen. (2008). Three-dimensional structure of the two peptides that constitutethe two-peptide bacteriocin lactococcin G. *Biochim Biophys Acta* 1784: 543-554.
- Rubén Cebrian, Sergio Arévalo, Susana Rubino, Salvador Arias-Santiago, Maria Dolores Rojo, Manuel Montalban-Lopez, Manuel Martinez-Bueno, Eva Valdivia et Mercedes Maqueda.(2018). Contrôle de *Propionibacterium acnes* par des substances antimicrobiennes naturelles : Rôle de la bactériocine AS-48 et du lysozyme. *Sci Rep.* 8 : 11766.

## S

- Sass P, A Jansen, C Szekat, V Sass, H.G Sahl et G Bierbaum.(2008). "The lantibiotic mersacidin is a strong inducer of the cell wall stress response of *Staphylococcus aureus*" .*BMC Microbiol* 8: 186.
- Sánchez-Barrena, M. J., Martínez-Ripoll, M., Gálvez, A., Valdivia, E., Maqueda, M., Cruz, V., and Albert, A. (2003) Structure of bacteriocin AS-48: from soluble state to membrane bound state. *J Mol Biol.*334: 541-549.

- Savijoki K, Ingmer H, Varmanen P. (2006). Systèmes protéolytiques des bactéries lactiques. *Microbiologie appliquée et biotechnologie* 71 (4): 394-406.
- Sawa N, Zendo T, Kiyofuji J, Fujita K, Himeno K, Nakayama J, Sonomoto K. (2009). Identification and characterization of lactocyclicin Q, a novel cyclic bacteriocin produced by *Lactococcus sp.* strain QU 12. *Appl. Environ. Microbiol* 75:1552–1558.
- Scannell A. G. M, Hill C, Ross R. P, Marx S, Hartmeier W et Arendt E. K. (2000). Continuous production of lacticin 3147 and nisin using cells immobilized in calcium alginate. *J appl microbiol* 89 (4): 573-579.
- Sears P. M, D.J Wilson et R. N Gonzalez. 1992. Evaluation d'une formulation germicide à base de nisine sur la peau des trayons de vaches vivantes. *J. Dairy Sci.*75: 3185–3190.
- Shelburne C. E, An F. Y, Dholpe V, Ramamoorthy A, Lopatin D. E et Lantz M. S. (2007). The spectrum of antimicrobial activity of the bacteriocin subtilisin A. *J Antimicrob Chemother* 59: 297-300.
- Sidhu P.K et Nehra K. (2017). Bacteriocin-nanoconjugates as emerging compounds for enhancing antimicrobial activity of bacteriocins. *J King Saud Univ Sci* 31(2019): 758-767.
- Sosa M.E. (2009). Infection Streptococcique A réemergent et virulent. *J Perinat Neonatal Nurs* 23 (2)141 -147.
- Sosunov V, Michenko V, Eruslanov B, Svetoch E, Shakina I, Stern N, Majorov C, Sorokoumova G, Shelishcheva A, Apt A. (2007). Activite antimycobactérienne des bactériocines et de leurs complexes avec les liposomes. *J. Antimicrob. Chemother.* 59 (5): 919 -925.
- Svetoch E, Eruslanov BV, Perelygin VV, Levchok VP, Seal BS, Stern NJ. (2010). Inducer bacteria, unique signal peptides, and low-nutrient media stimulate in vitro bacteriocin production by *Lactobacillus spp.* and *Enterococcus spp.* strains. *J Agric Food Chem* 58:6033-6038.
- Svetoch E, Eruslanov BV, Perelygin VV, Levchok VP, Stern NJ. (2008). Diverses destructions d'antimicrobiens par *Enterococcus Faecium* E5-52 Bactériocines. *J Agric Food Chem.* 56 (6): 1942 -1948.

## T

- Taale E, Savadogo A, Zongo C, Tapsoba F, Karou S. D et Traore A. S. (2016). Les peptides antimicrobiens d'origine microbienne: cas des bactériocines. *Int J of Biol and*

Chem Sci 10(1) : 384-399.

- Tagg J. R. (2004). Prevention of streptococcal pharyngitis by anti-*Streptococcus pyogenes* bacteriocin-like inhibitory substances (BLIS) produced by *Streptococcus salivarius*. Indian J Med Res 14(3): 119, 13-16.
- Tahlaiti H. (2019). Étude des propriétés technologiques et inhibitrices de bactéries lactiques isolées à partir de blé fermenté. Université de Mostaganem-Abdelhamid Ibn Badis. Thèse de doctorat.
- Tattevin P, A Lorleach et M Revest. (2014). Innovative treatments for multidrug-resistant bacteria . Bull Acad Natle Méd 198: 439-457.
- Tenea G. N et Yépez L. (2016). Bioactive compounds of lactic acid bacteria. Case study: Evaluation of antimicrobial activity of bacteriocin-producing *Lactobacillus* isolated from native ecological niches of Ecuador. Probiotics and prebiotics in Human Nutrition and Health, 149-167.
- Tichaczek PS, Nissen-Meyer J, Nes IF, Vogel RF, Hammes WP. (1992). Caractérisation des bactériocines Curvacine A de *Lactobacillus curvatus* LTH 1174 et Sakacine P de *L.sake* LTH 673. Microbiologie Systématique appliquée 15(3) :460-468.
- Todorov S.D, Tomé E, Douset X, Destro M.T, Drider Dj. (2010). Caractérisation d'une bactériocine antivirale de type pédiocine produite par *Enterococcus faecium*. Food Microbiol 27(7): 869-879.
- Todorov S.D. & Dicks L.M. (2004). Influence of growth conditions on the production of a bacteriocin by *Lactococcus lactis subsp. lactis* ST34BR, a strain isolated from barley beer. J. Basic Microbiol 44 : 305-316.

## V

- Van Kraaij C, Willem M. de Vos, Roland J. Siezen et Oscar P. Kuipers. (1999). Lantibiotiques : biosynthèse, mode d'action et applications. Nat. Prod. Rep. 16:575-587.
- Vassiliadis G, Destoumieux-Garzón D, Peduzzi J. (2011). Class II microcins. In Prokaryotic Antimicrobial Peptides: From genes to applications, Drider D, Rebuffat S(eds).Springer : New York , 309-332.
- Verma AK, Banerjee R, Dwivedi HP, Juneja VK. (2014). Bactériocine: Potential in Food Microbiology (Second Edition), Batt CA, ML Totorello (eds). Elsevier, 180-186.

- Verluoyten J, Leroy F, De Vuyst L. (2004). Effets de différentes épices utilisées dans la production de saucisses fermentées sur la croissance et la production de curvacine par *Lactobacillus curvatus* LTH 1174. *Appl Environ Microbiol* 70 (8) : 4807-4813.
- Vogel RF, Simone Pohle B, Tichaczek PS, Hammes WP. (1993). L'avantage Concurrentiel de *Lactobacillus curvatus* LTH 1174 dans les fermentations de saucisses est causé par la formation de Curvacin A. *Microbiologie Systématique et appliquée* 16(3) : 457-462.

#### W

- Wachsman M.B, Castilla V, Sesma F, Coto C.E, Hologado A, Torres R. (2003). Enterocin CRL 35 inhibe les dernies stades de la replication du HSV-1 et du HSV-2 in vitro. *Antiviral Research*. 58 (1): 17-24.
- Wijaya A, C Neudeker, W Holzapfel et C Franz. (2006). Influence of bacteriocin-producing *Enterococcus faecalis* BFE 1071 on *Lactobacillus spp.* in the rat gastrointestinal tract. *Bologna: Proceedings of Food Micro*.124
- Wirawan R.E, Swanson K.M, Kleffmann, T, Jac, R.W, and Tagg J.R. (2007). Uberolysin: a novel cyclic bacteriocin produced by *Streptococcus uberis*. *Microbiology* 153: 1619-1630.

#### X

- Xie Y, HR An, YL Ha , QQ Qin , Y Huang , YB Luo , LB Zhang. (2011), Caractérisation d'une bactériocine anti-*Listeria* produite par *Lactobacillus plantarum* LB-B1 isolée du koumiss, un produit laitier traditionnellement fermenté en provenance de Chine. *Contr* 22 : 1027 – 1031.

#### Y

- Yang L, Harroun T.A, Heller W.T, Weiss T.M et Huang H.W. (1998) Neutron offplane scattering of aligned membranes. I. Method Of measurement. *Biophys J* 75: 641-645.
- Yang S.C, Lin C.H, Sung C.T, et Fang J.Y. (2014). Antibacterial activities of bacteriocins: application in foods and pharmaceuticals. *Frontiers in microbiology* 5 : 241.

- Yoneyama F, Imura Y, Ichimasa S, Fujita K, Zendo T, Nakayama J, Matsuzaki K et Sonomoto K. (2009a). Lacticin Q, a lactococcal bacteriocin, causes high-level membrane permeability in the absence of specific receptors. *Appl Environ Microbiol* 75: 538-541.
- Yoneyama F, Imura Y, Ohno K, Zendo T, Nakayama J, Matsuzaki K et Sonomoto K. (2009b). Peptide-lipid huge toroidal pore, a new antimicrobial mechanism mediated by a lactococcal bacteriocin, lacticin Q. *Antimicrob Agents Chemother* 53: 3211-3217.

## **Z**

- Zacharof M.P et R.W Lovittb. (2012) "Bacteriocins Produced by Lactic Acid Bacteria". Review Article *APCBEE Procedia* 2: 50-56.

## Résumé

Les bactériocines ou encore peptides antimicrobiens, sont définis comme étant des protéines biologiquement actives ayant un mode d'action bactéricide pouvant même remplacer partiellement les antibiotiques, produites par la plupart des espèces bactériennes, elles peuvent être de différentes natures.

Depuis quelques années, les chercheurs s'intéressent aux bactériocines comme nouvelle solution antimicrobienne pour pallier les problèmes de multi résistance actuels. Ces molécules antibactériennes, de la famille des protéines et qui sont synthétisées naturellement par certaines bactéries, représentent une alternative ou un complément intéressant aux antibiotiques. Mieux encore, elles pourraient restituer l'ancienne force des antibiotiques, perdue jusqu'ici à cause de la multiplication de souches multi résistantes. Autrement dit, les bactériocines ne sont pas des antibiotiques, mais possèdent des propriétés antibiotiques, telles que la capacité d'éliminer certains micro-organismes (bactéricide) ou d'inhiber la croissance de certains micro-organismes (bactériostatique). Il s'agit donc du candidat idéal pour répondre à la problématique de multi résistance.

Les applications des bactériocines dans le domaine médicale est encore à l'étude, ces récentes découvertes élargissent significativement le spectre du potentiel d'utilisation de ces molécules dans la médecine moderne.

**Mots clé :** Bactériocines ; antimicrobiens ; antibiotiques ; bactéricide ; bactériostatique.

## **Abstract :**

Bacteriocins or antimicrobial peptides are defined as biologically active proteins with a bactericidal mode of action that can even partially replace antibiotics. They are produced by most bacterial species and can be of different types.

For several years, researchers have been interested in bacteriocins as a new antimicrobial solution to overcome the current problems of multiresistance. These antibacterial molecules, from the family of proteins and which are naturally synthesized by certain bacteria, represent an interesting alternative or complement to antibiotics. Better still, they could restore the former strength of antibiotics, lost until now because of the multiplication of multi-resistant strains. In other words, bacteriocins are not antibiotics, but have antibiotic properties, such as the ability to eliminate certain microorganisms (bactericide) or to inhibit the growth of certain microorganisms (bacteriostatic). They are therefore the ideal candidate to respond to the problem of multi-resistance.

The applications of bacteriocins in the medical field are still under study, but these recent discoveries significantly broaden the spectrum of potential uses of these molecules in modern medicine.

**Key words:** Bacteriocins; antimicrobials; antibiotics; bactericide; bacteriostatic.