



Composés bioactifs

Les lipopeptides de *Bacillus* : des molécules bioactives à structure particulière et à forte potentialité d'application

Bacillus lipopeptides : bioactives molecules with particular structure and high application potential

Hanen BENAYED, Moncef NASRI

Laboratoire de Génie Enzymatique et de Microbiologie-Université de Sfax, Ecole Nationale d'Ingénieurs de Sfax, Boite Postal. 1173-3038 Sfax, Tunisie.

Reçu le 19 février 2016, Révisé le 15 octobre 2016, Accepté le 15 décembre 2016.

* Auteur correspondant : hanenbenayed@live.fr

Résumé Les efforts en matière de protection de l'environnement n'ont cessé de s'intensifier depuis la fin du XX^{ème} siècle, notamment, en vue de l'obtention de nouvelles molécules actives d'origine biologique. C'est le cas des biosurfactants qui sont très utilisés dans un grand nombre d'applications industrielles. La plupart des tensioactifs utilisés actuellement sont issus de l'industrie chimique. La recherche de tensioactifs biologiques ou biosurfactants, d'origine microbienne, est une importante voie alternative à explorer afin de découvrir de nouvelles molécules efficaces à moindre effets secondaires. Parmi les différents biosurfactants recensés, on trouve aujourd'hui des glycolipides, des phospholipides, des lipopolysaccharides, des lipides neutres et des lipopeptides. Ces derniers, communément synthétisés par les microorganismes, plus particulièrement, ceux du genre *Bacillus*, sont les plus prometteurs, en raison de leurs excellentes propriétés inter-faciales et leurs activités biologiques. Les surfactines, les fengycines et les iturines représentent les trois principales familles produites par le genre *Bacillus* selon le mécanisme non ribosomique. Compte tenu de leurs potentialités et de leur innocuité, les lipopeptides sont aujourd'hui utilisés dans différents domaines d'application, tels que l'environnement, l'industrie pétrolière, l'agronomie ou encore la cosmétologie et devraient rapidement trouver leur place dans de nouveaux secteurs d'applications, tels que les industries agroalimentaires, pharmaceutiques ou encore le domaine médical. Cette revue a pour principal objectif de faire une synthèse sur les connaissances acquises à ce jour sur les biosurfactants lipopeptidiques produits par le genre *Bacillus* en se focalisant sur leurs structures, leur mode de synthèse ainsi que leurs activités biologiques et leurs applications potentielles.

Mots clés: *Lipopeptides, Bacillus, Molécules bioactives, Activités biologiques, Applications biotechnologiques*

Abstract Since the end of the 20th century, the efforts regarding the environment protection have been increasingly intensified. As most of surfactants used at present arise from the chemical industry, the search for new biological surfactants or biosurfactants of microbial origin with lesser side effects is of great interest. Neutral lipids, glycolipids, phospholipids, lipopolysaccharides and lipopeptides are listed among biosurfactants. Lipopeptides synthesized by microorganisms, in particular those of the genus *Bacillus*, are the most promising, because of their excellent interfacial properties and their biological activities. Surfactines, fengycines and iturines are the main families of biosurfactants produced by the genus *Bacillus* through a ribosome-independent mechanism. Considering their potentialities and their harmlessness, lipopeptides have been used in various fields such as environment, petroleum industry and agronomy. The application of lipopeptides in the food-processing and pharmaceutical industries should be improved. This review is a synthesis of the knowledge acquired, until now, on the biosurfactants produced by the genus *Bacillus*. We have focused on the structure of lipopeptides, their mode of synthesis as well as their biological activities and their potential applications.

Keywords: *Lipopeptides Bacillus, Bioactive molecules, Biological activities, Biotechnological applications*

Introduction

Grâce à leurs effets aux interfaces et à la diversité de leurs structures, les tensioactifs présentent différentes propriétés techno-fonctionnelles leur permettant d'être utilisés pour des applications dans de nombreux domaines [1]. En 2007, le marché mondial des agents de surface est estimé à 10 millions de tonnes avec un taux de croissance annuel estimé à 3,6%. Les tensioactifs sont utilisés dans la plupart des actes de la vie courante. L'application la plus connue est la détergence. En effet, en 2001, l'Europe consommait 50% de sa production en tensioactifs pour des formulations de nettoyage ou de lavage mais leurs applications aujourd'hui ne se limitent pas à ceux-ci. On les retrouve dans de nombreux secteurs. Ainsi, la cosmétologie et l'hygiène corporelle représentent 10% de la production de tensioactifs. Par ailleurs, 40% des besoins sont liés au développement de secteurs industriels aussi variés que l'industrie textile, le forage et le raffinage du pétrole, l'émulsification, etc. Presque tous les tensioactifs, utilisés aujourd'hui, sont des dérivés chimiques du pétrole brut. Ils présentent un risque pour l'environnement car ils sont généralement toxiques et non biodégradables. C'est pourquoi, depuis plusieurs années, et grâce à l'essor de la

biotechnologie, les scientifiques se sont intéressés à des surfactants d'origine microbienne : biosurfactants. Ces derniers sont définis comme étant des molécules amphiphiles actives aux surfaces [2]. Les biosurfactants sont des métabolites secondaires synthétisés par une grande variété de micro-organismes au cours de leur croissance sur des substrats de natures différentes [3]. Ils possèdent les mêmes propriétés tensioactives que leurs homologues chimiques. En effet, ils sont dotés d'un pouvoir mouillant, émulsifiant, moussant solubilisant, etc. Les biosurfactants peuvent être aussi efficaces et présentent de nombreux avantages par rapport aux surfactants synthétiques. Ils sont hautement spécifiques, biodégradables, biocompatibles avec l'environnement, moins sensibles aux variations élevées de températures, pH et salinité extrêmes, moins toxiques et peuvent être synthétisés en grandes quantités sur des ressources renouvelables [4]. Les lipopeptides constituent le groupe de biosurfactants le plus prometteur [5]. Ces molécules sont synthétisées par une voie originale qui n'implique pas les ribosomes. Cette voie met en jeu des complexes enzymatiques multimodulaires appelés Non Ribosomal Peptide Synthetase (NRPS) [6]. Ces dernières années, l'isolement de nouvelles souches, produisant des lipopeptides, est devenu

facile grâce à l'utilisation de deux techniques: la spectrométrie de masse de type MALDI ToF (Matrix-assisted laser desorption/ionization time of flight) et la réaction de polymérisation en chaîne moyennant des amorces dégénérées pour la détection des gènes codants les synthétases [7].

Diversité des microorganismes producteurs de lipopeptides

La synthèse de lipopeptides a été mise en évidence chez certaines cultures bactériennes depuis les années 1949 avec la découverte du premier lipopeptide bactérien, la mycosubtiline de *Bacillus subtilis* [8]. Les lipopeptides sont synthétisés par une grande variété de microorganismes. Toutefois, les bactéries du genre *Bacillus* représentent la source la plus importante de lipopeptides. Il est intéressant de noter qu'une même souche peut produire simultanément plusieurs familles de lipopeptides. La souche halophile *B. subtilis* BBK-1 coproduit la surfactine, la plipastatine et la bacillo-mycine L [9] et la souche *B. licheniformis* F2.2 coproduit la plipastatine et la surfactine [10]. La souche *Bacillus mojavensis* A21 récemment isolée s'est montrée capable de coproduire simultanément deux familles de lipopeptides (les fengycines et les surfactines) [11]. Outre les bactéries du genre *Bacillus*, différentes bactéries, plus particulièrement du genre *Pseudomonas*, se sont également révélées productrices de lipopeptides [12]. En effet, les *Pseudomonas* sont connues depuis longtemps pour leur aptitude à réduire l'incidence des maladies racinaires dans certains champs et ainsi à inhiber la croissance d'un grand nombre d'agents phytopathogènes *in vitro*. Cette capacité d'inhibition impliquerait plusieurs mécanismes incluant la production d'une large gamme de métabolites antagonistes, tels que les lipopeptides. A titre d'exemple, la tensine, lipopeptide produit par *P. fluorescens* 96.578, est capable d'inhiber la prolifération du basidiomycète *Rhizoctonia solani* [13]. La viscosinamide, lipopeptide cyclique produit par *P. fluorescens* DR54, s'est montrée capable de réduire la biomasse mycélienne de *Pythium ultimum* et donc la formation de sclérotas [14]. Un nouveau lipopeptide linéaire produit par *Pseudomonas cichorii*, une souche pathogène de la chicorée, a été récemment identifié [12]. Ce lipopeptide, appelé cichofactine,

est probablement impliqué dans la virulence de la souche. Par ailleurs, deux lipopeptides cycliques (la sessiline et un membre de la famille des orfamides) produits par *Pseudomonas* CMR12a, une souche potentiellement utilisable dans le biocontrôle, ont également été identifiés [15].

Néanmoins, les champignons ont reçu une attention considérable pour leur capacité à produire des lipopeptides. L'examen des activités antimicrobiennes de certains lipopeptides fongiques montre qu'ils possèdent un large spectre d'activités antimicrobiennes contre une grande diversité de souches pathogènes [16].

Les lipopeptides de *Bacillus*

Les surfactines: Structuralement, il s'agit d'un lipopeptide cyclique formé d'un peptide de 7 acides aminés, de conformation D ou L, lié par une liaison ester à un acide gras β -hydroxylé de 13 à 15 atomes de carbone [17] (Fig. 1).

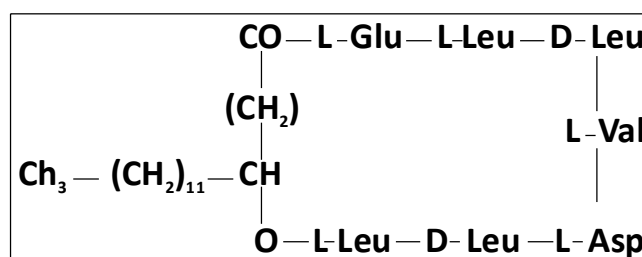


Fig. 1. Structure primaire de la surfactine S

La surfactine est produite généralement par une large gamme de souches de *B. subtilis* [18-20], *B. circulans* [21], *B. polyfermenticus* [22], *B. licheniformis* [23,24], *B. amyloliquefaciens* [25] et *B. pumilis* [26], etc.

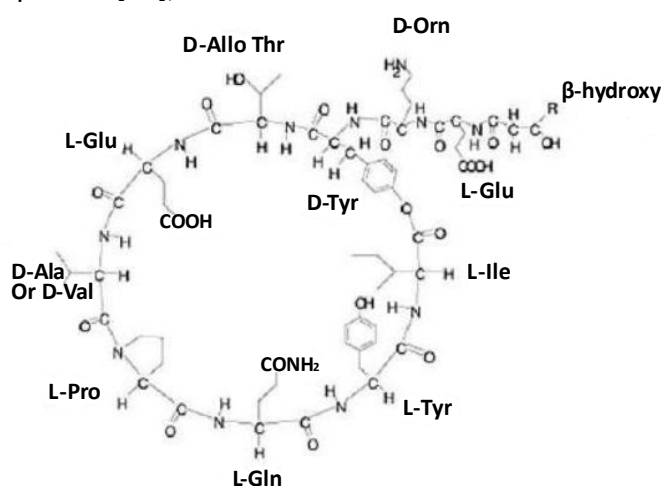


Fig. 2. Structure de la fengycine

Les fengycines: Les fengycines sont des lipopeptides cycliques composés d'un décapeptide lié à un acide gras hydroxylé contenant 13 à 17 atomes de carbone (Fig. 2). La famille fengycine englobe les fengycines A, les fengycines B et les plipastatines [27–28].

Les iturines : La famille des iturines comprend les iturines A et C, les bacillomycines D, F et la mycosubtiline. L'iturine A de *B. subtilis* est le lipopeptide le plus étudié dans cette famille (Fig. 3) [29]. Structuralement, les iturines possèdent en commun un heptapeptide cyclique acylé par un acide gras β -aminé de longueur de chaîne allant de C14 à C17 et une séquence chirale constante LDDLLDL (Fig. 3).

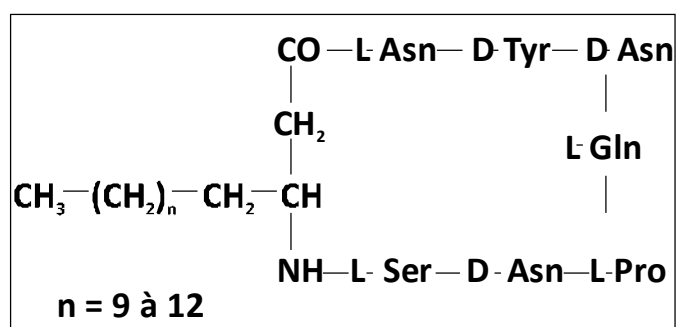


Fig. 3. Structure primaire de l'iturine A

Intérêt des biosurfactants lipopeptidiques

Par rapport à leurs homologues chimiques, les lipopeptides possèdent de nombreux avantages en terme d'exploitation biotechnologique : leur biodégradabilité et leur biocompatibilité est en faveur de leur compétition dans la plupart des applications industrielles avec les surfactants d'origine chimique; leur production à partir de ressources renouvelables, un contrôle plus aisé des processus de fermentation et la possibilité d'agir sur les conditions de fermentation (sources de carbone, sources d'azote, température, aération, pH, etc.) en vue d'optimiser leur production ; la présence dans une même préparation de plusieurs familles et de variantes de lipopeptides pouvant exercer plusieurs activités biologiques et qui pourraient même exercer un effet synergique ; leur grande tolérance et stabilité dans des conditions extrêmes de pH, température et salinité favorisent leur utilisation dans certains procédés industriels impliquant des traitements sous des

conditions drastiques.

Principales propriétés fonctionnelles des lipopeptides

Activité de surface

Les lipopeptides, et plus particulièrement les surfactines, sont reconnus comme étant parmi les plus puissants biosurfactants, avec une capacité de réduire la tension de surface de l'eau de 72 mN/m à 27 mN/m [30]. En outre, à 100 mg/L, la surfactine diminue la tension à l'interface dodécane/eau jusqu'à 2,45 contre 16,27 et 13,46 mN/m pour l'iturine et la fengycine, respectivement [31]. Les lipopeptides se caractérisent par leur faible concentration micellaire critique (CMC) qui est définie comme étant la concentration minimale nécessaire pour initier la formation de micelles et pour laquelle on observe une diminution brusque de la tension superficielle. En effet, la CMC des surfactines est de l'ordre de 10 mg/L, alors que celles des iturines et des fengycines sont de 40 et 12 mg/L, respectivement [32].

Activité émulsifiante

Les émulsions sont des systèmes largement utilisés dans l'industrie, dans les domaines alimentaires, pharmaceutiques, et cosmétiques. Ces systèmes, issus de la dispersion de deux liquides immiscibles l'un de l'autre, sont thermodynamiquement instables. Traditionnellement, les émulsions sont stabilisées par des molécules tensioactives chimiques. Récemment, ces molécules ont été remises en question, suite à l'évolution des exigences concernant la protection de l'environnement, la sécurité des utilisateurs et aux contraintes de coût. Différentes études ont été menées sur l'activité émulsifiante des biosurfactants lipopeptidiques. Khyati *et al.* [33] ont isolé une souche de *B. subtilis* K1 productrice d'un mélange formé de surfactines, iturines et fengycines et qui est doté d'un excellent pouvoir émulsifiant. Lee *et al.* [34] ont également rapporté que le lipopeptide de *B. amyloliquefaciens* LP03 possède une forte activité émulsifiante.

Activités biologiques des lipopeptides

Activités antibactérienne et antifongique

De très nombreuses études ont décrit le pouvoir antibactérien des lipopeptides [11, 35-36]. L'activité antibactérienne des lipopeptides est attribuée particulièrement à leur nature amphiphile qui leur permet d'interagir avec différents constituants membranaires. Dans ce contexte, Ortiz *et al.* [37] ont rapporté que les lipopeptides ont la capacité de perturber les membranes biologiques, entraînant la lyse cellulaire, par augmentation de la perméabilité membranaire, et par conséquent la fuite de métabolites. Par ailleurs, en plus de leur fort pouvoir surfactant, plusieurs études ont permis également de mettre en évidence l'activité antifongique des lipopeptides [35,38]. Les surfactines sont dotés d'un pouvoir inhibiteur envers plusieurs champignons, notamment *Fusarium verticillioides* [39]. Les fengycines et les iturines sont également connues par leurs propriétés antifongiques, en particulier contre les champignons filamenteux. Cette propriété permet leur application comme agent de bio-contrôle [40]. Dans ce contexte, nous avons montré que les lipopeptides de *B. mojavensis* A21 sont doués d'un potentiel antimicrobien intéressant envers plusieurs souches pathogènes, notamment *S. aureus*, *Micrococcus luteus* et *Mucor rouxii* [11]. Différentes techniques ont été utilisées afin de visualiser l'effet de ces molécules sur la structure et la morphologie des membranes cellulaires. En effet, Kim *et al.* [41] ont observé, par la microscopie électronique, que l'injection de 100 µg/mL de fengycine aboutit un rétrécissement de la surface cellulaire de la souche *Echerichia coli* O157. De même, par microscopie à fluorescence en combinaison avec la cytométrie à flux, Chitarra *et al.* [42] ont montré que l'iturine produit par la souche *B. subtilis* YM 10-20 inhibe la germination des conidiospores de *Penicillium roqueforti* par augmentation de leur perméabilité.

Activité antiadhésive

Plusieurs travaux ont décrit que les lipopeptides présentent une activité antiadhésive vis-à-vis des micro-organismes pathogènes, empêchant ainsi

leur adhésion sur les surfaces solides et les sites infectés [43-44]. En effet, Cao *et al.* [43] ont montré que les lipopeptides produits par *Bacillus natto* TK-1 inhibent l'adhésion de *Salmonella typhimurium*, *E. coli* et *Staphylococcus aureus* avec une activité maximale vis-à-vis de *S. typhimurium* qui est de l'ordre de 51,9% à une concentration de 12,8 g/L. Dans le même cadre, d'autres études ont montré que les fengycines produites par *B. subtilis* et *B. licheniformis*, à une concentration de 2,56 µg/mL, inhibent sélectivement la colonisation de *E. coli* et *S. aureus* à raison de 97% et 90%, respectivement [44]. Nitschke & Costa. [45] ont également montré que la surfactine de *B. subtilis* diminue le taux de formation des biofilms par *S. typhimurium*, *Salmonella enterica*, *E. coli* et *Proteus mirabilis*.

Activité anticoagulante

Peu de travaux ont été menés sur le pouvoir anticoagulant des lipopeptides. Lim *et al.* [46] ont montré que la pré-incubation d'un plasma riche en plaquettes avec la surfactine de *B. subtilis* BC1212 entraîne une inhibition de l'agrégation plaquettaire d'une manière dose-dépendante. Dans le même contexte, Cameotra & Makkar [47] ont rapporté que les lipopeptides sont doués d'une activité anticoagulante par inhibition de la formation de caillot de fibrine, ce qui protège contre le risque de formation de thrombus veineux. Ben Ayed *et al.* [48] ont montré que les lipopeptides de *B. mojavensis* A21 possèdent une activité anticoagulante, sur la voie intrinsèque de la formation des caillots de sang.

Activité antivirale

L'activité antivirale de certains lipopeptides a été également décrite. En effet, la surfactine présente une activité antivirale plus efficace vis-à-vis des virus enveloppés comme le virus d'herpes et les rétrovirus [49]. Il est probable que cet effet soit médié par une altération de la membrane lipidique virale et de la capsid due à une interaction physico-chimique entre la surfactine et la membrane lipidique virale, observée par microscopie électronique. Huang *et al.* [50] ont reporté l'inactivation de certains virus comme le virus de la rage par un lipopeptide produit par *B. subtilis* fmbj.

Activité anti-tumorale

L'activité anti-tumorale de certains lipopeptides a été également décrite. Kim *et al.* [51] ont montré que la surfactine inhibe la prolifération des cellules cancéreuses LoVo, isolées à partir du colon humain, en induisant une activité pro-apoptique et arrêtant le cycle cellulaire. Cao *et al.* [44] ont rapporté que le lipopeptide de *B. natto* TK-1 montre une activité anti-tumorale contre deux lignées cellulaires tumorales K562 et BEL-7402.

Applications biotechnologiques des lipopeptides

Utilisations de lipopeptides comme agents de traitement de l'obésité et de maladies associées

Peu de travaux ont été menés sur les propriétés nutritionnelles des lipopeptides, notamment leur rôle dans la protection contre les maladies métaboliques, tels que le diabète et l'obésité. Zouari *et al.* [52] ont évalué, *in vivo*, l'effet des lipopeptides produits par *B. subtilis* SPB1 sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie, induites par l'obésité, chez des rats rendus obèses par une diète à haute teneur en graisse et en fructose (DHTG). Ces auteurs ont montré que l'alimentation riche en graisse et en fructose a fourni un apport calorique plus élevé que la diète normale, ce qui a engendré un déséquilibre au niveau de la balance énergétique. Tandis que l'administration des lipopeptides SPB1, par voie orale, aux groupes de rats nourris avec la DHTG a permis de réguler le gain du poids corporel. L'administration orale des lipopeptides SPB1 n'a montré aucune variation significative des activités amino-transférase et alanine amino-transférase dans le sérum, comparativement à celles du témoin. L'étude du bilan lipidique a montré que l'administration des lipopeptides SPB1 permet une correction du taux de cholestérol total, des triglycérides, une réduction du rapport LDL/HDL et une prévention contre le risque coronarien. De plus, un effet protecteur et curatif des tissus hépatiques a été également observé. Dans une autre étude, Zouari *et al.* [53] ont testé le pouvoir hypoglycémiant des lipopeptides SPB1 chez des rats rendus diabétiques par l'alloxane. Le dosage de l'activité α -amylase sérique a montré que les rats diabétiques exhibent une augmentation significative de l'activité α -

amylase, en comparaison avec les rats témoins. Cependant, des réductions remarquables ont été observées chez les rats diabétiques traités par les lipopeptides SPB1, comparés aux rats diabétiques non traités. De plus, ces auteurs ont montré que l'administration orale de cette préparation lipopeptidique a engendré un effet régénératif des îlots de langerhans où les cellules sont peu endommagées et plus intactes que celles observées chez les rats diabétiques.

Applications des lipopeptides dans le domaine de la lutte biologique

Afin de traiter les maladies des plantes, des méthodes de contrôle chimiques ont été largement utilisées et discutées. Cependant, plusieurs travaux ont rapporté que l'utilisation excessive de pesticides et de fongicides, pour traiter ou prévenir ces maladies, provoque un large tableau d'effets pernicioeux sur les plantes, le sol, l'environnement et également la santé humaine, en particulier pour les agriculteurs qui manipulent ces composés nocifs à haute concentration. Donc, en raison des limitations associées aux systèmes de commande chimiques conventionnels, le traitement biologique apparaît comme une alternative assez prometteuse, vu sa grande spécificité, son faible coût et sa non toxicité [10]. En réalité, l'utilisation des bactéries et d'autres systèmes biologiques, comme agents de bio-contrôle, a été largement examinée et un large tableau de métabolites bioactifs, comme les bactériocines et les antibiotiques et d'autres métabolites ayant des activités antifongiques, antivirales, insecticides ainsi que des propriétés d'herbicides ont été décrits dans la littérature [54-55]. Les lipopeptides sont bien reconnus comme agents de bio-contrôle contre les bactéries, les champignons et les insectes phytopathogènes [56]. Des essais ont été réalisés, en serre et au champ avec divers pathosystèmes pour évaluer *in vivo* l'efficacité des lipopeptides de *B. subtilis*. Ces molécules se sont montrées particulièrement efficaces contre l'infection post-récolte des raisins par *Botrytis cinerea* et contre le mildiou (*Bremia lactucae*) de la laitue [10]. L'effet du mélange iturine-fengycine sur l'infection des cucurbitacées par *Podospaera fusca* a été également étudié [57]. L'action de la mycosubtiline sur le mildiou de la laitue a été

étudiée en serre [58]. Le traitement préventif (effectué la veille de l'infection) a permis d'augmenter le nombre de plantes saines et de réduire la sévérité de la maladie de façon significative. Ahn *et al.* [59] ont montré que la surfactine produite par *B. subtilis* C1 est capable d'inhiber la croissance de *Microcystis aeruginosa* et *Anabaena affinis*, bactéries photosynthétiques, à raison de 85% et 70%, respectivement. Ces auteurs ont rapporté également que le même lipopeptide peut inhiber la croissance de certaines algues vertes comme *Chlorella vulgaris* et *Scenedesmus sp.* L'iturine A produite par *B. subtilis* BS-99-H s'est révélée fortement active contre *Pestalotiopsis eugeniae*, agent phytopathogène causant une pourriture circulaire chez des poires [60].

Les lipopeptides à activité insecticide

Les lipopeptides sont aussi doués d'un pouvoir insecticide contre diverses larves d'insectes phytopathogènes d'ordres diptères, lépidoptères et coléoptères [61]. En effet, la surfactine de *B. subtilis* subsp. *subtilis* tue aussi bien les larves que les adultes d'*Anopheles stephensi* avec une dose létale (DL_{50}) d'environ 1 $\mu\text{g/mL}$. L'activité insecticide observée pourrait être liée à une réduction de la tension de surface qui a pour effet une perméabilisation de la cuticule de l'insecte en question grâce à un effet détergent. De même, Assie *et al.* [62] ont rapporté que les deux isoformes de surfactines C14 et C15 de *B. subtilis* S499, à 100 ppm, entraînent, après 1 jour de traitement, un taux de mortalité de 85,4 à 92,6 % des adultes de l'insecte des fruits, notamment *Drosophila melanogaster*. La surfactine de *B. subtilis* ssp. *subtilis* est capable par ailleurs de tuer les larves et les adultes d'*Anopheles stephensi* avec une dose létale (DL_{50}) d'environ 1 $\mu\text{g/mL}$ [61]. La DL_{50} du lipopeptide tensioactif sécrété par *B. subtilis* DM-03 contre la larve de *Culex quinquefasciatus* est de l'ordre de 120 ± 5 mg/L après 24 h de traitement [63].

Application des lipopeptides dans la bioremédiation des sols et des eaux

Plusieurs travaux de recherche se sont orientés vers la remédiation des environnements contaminés par les produits pétroliers. La dégradation

microbienne constitue l'un des mécanismes majeurs permettant l'élimination des hydrocarbures contaminants [64]. Néanmoins, la faible solubilité des polluants organiques augmente leur adsorption aux particules de sol et limite et ainsi leur biodégradation [65]. Les biosurfactants peuvent intervenir par augmentation de la biodisponibilité des substrats hydrophobes par l'intermédiaire des phénomènes d'émulsification, solubilisation et mobilisation [66]. Dans ce contexte, Mnif *et al.* [67] ont montré que l'ajout du biosurfactant lipopeptidique de *B. subtilis* SPB1 dans le milieu, à raison de 0,1%, contribue à une amélioration de la biodégradation du diesel de l'ordre de 38,42 %. Une augmentation de digestion du diesel a été enregistrée en présence d'un mélange lipopeptidique de *B. amyloliquefaciens* An6 [68].

Conclusion

Plusieurs travaux ont permis d'apporter une contribution à l'étude des lipopeptides qui représentent une famille de molécules dont la diversité de structures offre un large spectre de propriétés physicochimiques pouvant donner lieu à des applications industrielles variées, répondant aux besoins des consommateurs et de l'industrie. Outre leur intérêt connu depuis de nombreuses années dans l'agriculture comme agents de biocontrôle, les scientifiques et les industriels s'intéressent de plus en plus aux activités biologiques de ces molécules et à leurs applications dans le domaine thérapeutique. Sur ce point, la littérature scientifique s'enrichit régulièrement de données relatives aux activités biologiques de ces lipopeptides et leurs applications potentielles dans différents secteurs de la santé.

Conflit d'intérêts

Aucun

Références

- Noiret N., Benvegner T., Plusquellec D. Tensioactifs à base de substances renouvelables. *Actual Chim* 2002; 258-9.
- Seghal Kiran G., Anto Thomas T., Selvin J., Sabarathnam B., Lipton AP. Optimization and

- characterization of a new lipopeptide biosurfactant produced by marine *Brevibacterium aureum* MSA13 in solid state culture. *Bioresour Technol* 2010; 101: 2389-96.
3. Shoeb E., Akhlaq F., Badar U., Akhter J., Imtiaz S. Classification and industrial applications of biosurfactants. *Part-I: Nat Appl Sci* 2013; 4: 243-52.
 4. Shavandi M., Mohebbali G., Haddadi A., Shakerami H., Nuhi A. Emulsification potential of a newly isolated biosurfactant-producing bacterium, *Rhodococcus* sp. strain TA6. *Colloid. Surf. B Biointerfaces* 2011; 82: 477.
 5. Leclère V., Béchet M., Adam A., Guez JS., Wathelet B., Ongena M., et al. Mycosubtilin overproduction by *Bacillus subtilis* BBG100 enhances the organism's antagonistic and biocontrol activities. *Appl Environ Microbiol* 2005; 71: 4577-84.
 6. Ongena M., Jacques P. *Bacillus* lipopeptides: versatile weapons for plant disease control. *Trends Microbiol* 2008; 16: 116-25.
 7. Tapi A., Chollet-Imbert M., Scherens B., Jacques P. New approach for the detection of non ribosomal peptide synthetase genes in *Bacillus* strains by polymerase chain reaction. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 85: 1521-31.
 8. Walton RB., Woodruff HB. A crystalline antifungal agent, mycosubtilin, isolated from subtilin broth. *J Clin Invest* 1949; 28: 924-6.
 9. Roongsawang N., Thaniyavarn J., Thaniyavarn S., Kameyama T., Haruki M., Imanaka T., et al. Isolation and characterization of a halotolerant *Bacillus subtilis* BBK-1 which produces three kinds of lipopeptides: bacillomycin L, plipastatin, and surfactin. *Extremophiles* 2002; 6: 499-506.
 10. Thaniyavarn J., Roongsawang N., Kameyama T., Haruki M., Imanaka T., Morikawa M., Kanaya S. Production and characterization of Biosurfactants from *Bacillus licheniformis* F2.2. *Biosci Biotech Bioch* 2003; 67 : 1239-44.
 11. Ben Ayed H., Hmidet N., Béchet M., Chollet M., Chataigné G., Leclère V., et al. Identification and biochemical characteristics of lipopeptides from *Bacillus mojavensis* A21. *Process Biochem* 2014; 49:1699-707.
 12. Pauwelyn E., Huang CJ., Ongena M., Leclère V., Jacques P., Bleyaert P., et al. New linear lipopeptides produced by *Pseudomonas cichorii* SF1-54 are involved in virulence, swarming motility, and biofilm formation. *Mol Plant Microbe Interact* 2014; 26: 585-98.
 13. Nielsen TH., Thrane C., Christophersen C., Anthoni U., Sorensen J. Structure, production characteristics and fungal antagonism of tensin, a new antifungal cyclic lipopeptide from *Pseudomonas fluorescens* strain 96.578. *J Appl Microbiol* 2000; 89: 992-1001.
 14. Thrane C., Nielsen TH., Neiendam M., Sørensen J., Olsson S. Viscosinamid-producing *Pseudomonas fluorescens* DR54 exerts a biocontrol effect on *Pythium ultimum* in sugar beet rhizosphere. *FEMS Microbiol Ecol* 2000; 33: 139-46.
 15. D'aes J., Kieu P., Leclère V., Tokarski C., Olorunkele F., De Maeyer K., et al. To settle or to move? the interplay between two classes of cyclic lipopeptides in the biocontrol strain *Pseudomonas* CMR12a. *Environ Microbiol* 2014; 16: 2282-300.
 16. Bowman JC., Hicks PS., Kurtz MB., Rosen H., Schmatz DM., Liberator PA., Douglas CM. The antifungal echinocandin caspofungin acetate kills growing cells of *Aspergillus fumigatus* in vitro. *Antimicrob Agents Chemother* 2002; 46: 3001-12.
 17. Taynara Santos da Silvaa M., Mara Faria Soares C., Silva Limaa A., Costapinto Santana C. Integral production and concentration of surfactin from *Bacillus* sp. ITP-001 by semi-batch foam fractionation. *Biochem Eng J* 2015; 104: 91-7.
 18. Abdel-Mawgoud AM., Aboulwafa MM., Hassouna NA. Optimization of surfactin production by *Bacillus subtilis* isolate BS5. *App Biochem Biotechnol* 2008; 150: 305-25.
 19. Geetha I., Manonmani AM. Surfactin: a novel mosquitocidal biosurfactant produced by *Bacillus subtilis* ssp. *subtilis* (VCRC B471) and influence of abiotic factors on its pupicidal efficacy. *Lett Appl Microbiol* 2010; 51 : 406-12.
 20. Gurjar J., Sengupta B. Production of surfactin from rice mill polishing residue by submerged fermentation using *Bacillus subtilis* MTCC 2423. *Bioresource Technol* 2015; 189: 243-9.
 21. Sivapathasekaran C., Mukherjee S., Sen R., Bhattacharya B., Samanta R. Single step concomitant concentration, purification and characterization of two families of lipopeptides of marine origin. *Bioprocess Biosyst Eng*

- 2011; 34: 339-46.
22. Kim KM., Lee JY., Kim CK., Kang JS. Isolation and characterization of surfactin produced by *Bacillus polyfermenticus* KJS-2. *Arch Pharm Res* 2009; 32 :711-5.
23. Tendulkar SR., Saikumari YK., Patel V., Raghoutama S., Munshi TK., Balaram P., Chattoo BB. Isolation, purification and characterization of an antifungal molecule produced by *Bacillus licheniformis* BC98, and its effect on phytopathogen *Magnaporthe grisea*. *J Appl Microbiol* 2007; 103 : 2331-9.
24. Li YM., Haddad NIA., Yang SZ., Mu BZ. Variants of lipopeptides produced by *Bacillus licheniformis* HSN221 in different medium components evaluated by a rapid method ESI-MS. *Int J Pept Res Ther* 2008; 14: 229-35.
25. Preecha C., Sadowsky MJ., Prathuangwong S. Lipopeptide surfactin produced by *Bacillus amyloliquefaciens* KPS46 is required for biocontrol efficacy against *Xanthomonas axonopodis* pv. *glycines*. *Kasetsart J Nat Sci* 2010; 44: 84-99.
26. Seydlová G., Svobodová J. Review of surfactin chemical properties and the potential biomedical applications. *Cent Eur J Med* 2008; 3: 123-33.
27. Vanittanakom N., Loeffler W., Koch U., Jung G. Fengycin-a novel antifungal lipopeptide antibiotic produced by *Bacillus subtilis* F-29-3. *J Antibiot* 1986; 39: 888-901.
28. Nishikori T., Naganawa H., Muraoka Y., Aoyagi T., Umezawa, H. Plispastins; new inhibitors of phospholipase A2, produced by *Bacillus cereus* BMG302-f F67.III. Elucidation of plispastins. *J Antibiot* 1986; 39: 755-61.
29. Stein T. *Bacillus subtilis* antibiotics: structures, syntheses and specific functions. *Mol Microbiol* 2005; 56: 845-57.
30. Bonmatin JM., Laprévotte O., Peypoux F. Diversity among microbial cyclic lipopeptides: iturins and surfactins. Activity structure relationships to design new bioactive agents. *Comb Chem High Throughput Screen* 2003 ; 6:541-56.
31. Deleu M., Razafindralambo H., Popineau Y., Jacques P., Thonart P., Paquot M. Interfacial and emulsifying properties of lipopeptides from *Bacillus subtilis*. *Colloid Surf A* 1999; 152: 3-10.
32. Maget-Dana R., Peypoux F. Iturins, a special class of pore-forming lipopeptides: biological and physicochemical properties. *Toxicol* 1994; 87: 151-74.
33. Khyati V., Pathak., Hareshkumar K. Application of extracellular lipopeptide biosurfactant produced by endophytic *Bacillus subtilis* K1 isolated from aerial roots of banyan (*Ficus benghalensis*) in microbially enhanced oil recovery (MEOR) 3. *Biotech* 2014; 4: 41-8.
34. Lee SC., Kim SH., Park IH., Chung SY, Choi YL. Isolation and structural analysis of bamylocin A, novel lipopeptide from *Bacillus amyloliquefaciens* LP03 having antagonistic and crude oil-emulsifying activity. *Arch Microbiol* 2007; 188: 307-12.
35. Sriram MI., Kalishwaralal K., Deepak V., Grace-rosepat R., Srisakthi K., Gurunathan S. Biofilm inhibition and antimicrobial action of lipopeptide biosurfactant produced by heavy metal tolerant strain *Bacillus cereus* NK1. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 85: 174-81.
36. Ghribi D., Abdelkefi-Mesrati L., Mnif, I., Kamoun R., Ayadi I., Saadaoui I., Maktouf S., Chaabouni-Ellouze S. Investigation of antimicrobial activity and statistical optimization of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant production in solid-state fermentation. *J Biomed Biotechnol* 2012; 373682-94.
37. Ortiz A., Teruel JA., Espuny MJ., Marqués A., Manresa A., Arand, FJ. Interactions of a bacterial biosurfactant trehalose lipid with phosphatidylserine membranes. *Chem Phys Lipids* 2009; 158: 46-53.
38. Fernandes PAV., De Arruda IR., Dos Santos AFAB., De Araujo AA., Souto Maior AM., Ximenes EZ. Antimicrobial activity of surfactants produced by *Bacillus subtilis* R14 against multidrug-resistant bacteria. *Braz J Microbiol* 2007; 38:704-9.
39. Snook ME., Mitchell T., Hinton DM., Bacon, CW. Isolation and characterization of leu 7-surfactin from the endophytic bacterium *Bacillus mojavensis* RRC 101, a biocontrol agent for *Fusarium verticillioides*. *J Agr Food Chem* 2009; 57: 4287-92.
40. Koumoutsis A., Chen XH., Henne A., Liesegang H., Hitzeroth G., Franke P., et al. Structural and functional characterization of gene clusters directing nonribosomal synthesis of bioactive

- cyclic lipopeptides in *Bacillus amyloliquefaciens* strain FZB42. *J Bacteriol* 2004; 186: 1084-96.
41. Kim PI., Bai H., Chae H., Chung S., Kim Y., Park Y., Chi YT. Purification and characterization of a lipopeptide produced by *Bacillus thuringiensis* CMB26. *J Appl Microbiol* 2004; 97:942-9.
 42. Chitarra GS., Breeuwer P., Nout MJR., van Aelst AC., Rombouts FM., Abee T. An antifungal compound produced by *Bacillus subtilis* YM 10-20 inhibits germination of *Penicillium roqueforti* conidiophores. *J Appl Microbiol* 2003; 94: 159-66.
 43. Cao XH., Liao ZY., Wang CL., Yang WY., Lu MF. Evaluation of a lipopeptide biosurfactant from *Bacillus natto* TK-1 as a potential source of anti-adhesive, antimicrobial and antitumor activities. *Braz J Microbiol* 2009; 40: 373-9.
 44. Rivardo F., Turner RJ., Allegrone G., Ceri H., Martinotti MG. Anti-adhesion activity of two biosurfactants produced by *Bacillus* spp. prevents biofilm formation of human bacterial pathogens. *Appl Microbiol Biotechnol* 2009; 83:541-53.
 45. Nitschke M., Costa S. Biosurfactants in food industry. *Trends Food Sci Tech* 2007; 18: 252-9.
 46. Lim JH., Park BK., Kim MS., Hwang MH., Rhee MH., Park SC., Yun H. The anti-thrombotic activity of surfactins. *J Veterinary Sci* 2005; 6: 353-5.
 47. Cameotra SS., Makkar RS. Recent applications of biosurfactants as biological and immunological molecules. *Curr Opin Microbiol* 2004; 7: 262-6.
 48. Ben Ayed H., Nasri R., Jemil N., Ben Amor I., Gargouri J., Hmidet N., Nasri M. Acute and sub-chronic oral toxicity profiles of lipopeptides from *Bacillus mojavensis* A21 and evaluation of their *in vitro* anticoagulant activity. *Chem Biol Interact* 2015; 236:1-6.
 49. Vollenbroich D., Pauli G., Özel M., Vater J. Antimycoplasma properties and application in cell culture of surfactin, a lipopeptide antibiotic from *Bacillus subtilis*. *Appl Environ Microbiol* 1997; 63: 44-9.
 50. Huang X., Lu Z., Zhao H., Bie X., Lu FX., Yang S. Antiviral activity of antimicrobial lipopeptide from *Bacillus subtilis* fmbj against pseudorabies virus, porcine parvovirus, newcastle disease virus and infectious bursal disease virus *in vitro*. *Int J Pept Res Ther* 2006; 12 : 373-7.
 51. Kim SY., Kim JM., Kim SH., Bae HJ., Yi H., Yoon SH. Surfactin from *Bacillus subtilis* displays anti-proliferative effect via apoptosis induction, cell cycle arrest and survival signaling suppression. *FEBS Letters* 2007; 581: 865-71.
 52. Zouari R., Hamden K., Feki AE., Makni-Ayadi F., Kallel C., *et al.* Protective and curative effects of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant on high-fat-high-fructose diet induced hyperlipidemia, hypertriglyceridemia and deterioration of liver function in rats. *Biomed Pharma-cother* 2016; 84:323-9.
 53. Zouari R., Ben Abdallah-Kolsi R., Hamden K., El Feki A.E., Chaabouni K., Makni-Ayadi F., *et al.* Assessment of the antidiabetic and antilipidemic properties of *Bacillus subtilis* SPB1 biosurfactant in alloxan-induced diabetic rats. *Biopolymers* 2015; 104: 764-74.
 54. Al-Reza SM., Rahman A., Ahmed Y., Kang SC. Inhibition of plant pathogens *in vitro* and *in vivo* with essential oil and organic extracts of *Cestrum nocturnum* L. *Pest Biochem Phys* 2010; 96: 86-92.
 55. Hammami I., Triki MA., Rebai A. Purification and characterization of the novel bacteriocin Bac IH7 with antifungal and antibacterial properties. *Plant Pathol* 2011; 93: 443-54.
 56. Okigbo RN. Biological control of postharvest fungal rot of yam (*Dioscorea* spp.) with *Bacillus subtilis*. *Mycopathologia* 2005; 159: 307-14.
 57. Romero D., de Vicente A., Rakotoaly R.H., Dufour S.E, Veening J.W., Arrebola E., *et al.* The iturin and fengycin families of lipopeptides are key factors in antagonism of *Bacillus subtilis* toward *Podosphaera fusca*. *Mol Plant Microbe Interact* 2007; 20:430-40.
 58. Deravel J., Lemièrre S., Coutte F., Krier F., Van Hese N., Béchet M., *et al.* Mycosubtilin and surfactin are efficient, low ecotoxicity molecules for the biocontrol of lettuce downy mildew. *Appl Microbiol Biotechnol* 2014; 98:6255-64.
 59. Ahn CY., Joung SH., Jeon JW., Kim HS., Yoon BD., Oh HM. Selective control of cyanobacteria by surfactin-containing culture broth of *Bacillus subtilis* C1. *Biotechnol Lett* 2003; 25: 1137-42.
 60. Lin HF., Chen TH., Liu SD. Bioactivity of antifungal substance iturin A produced by *Bacillus subtilis* strain BS-99-H against *Pestalotiopsis eugeniae*, a causal pathogen of wax apple fruit

- rot. *Plant Pathology Bulletin* 2010; 19: 225-33.
61. Geetha I., Manonmani AM., Paily KP. Identification and characterization of a mosquito pupicidal metabolite of a *Bacillus subtilis* subsp. *subtilis* strain. *Appl Microbiol Biotechnol* 2010; 86: 1737-44.
62. Assie LK., Deleu M., Arnaud L., Paquot M., Thonart P., Gaspar CH., Haubruge E. Insecticide activity of surfactins and iturins from a biopesticide *Bacillus subtilis* Cohn (S499 strain). *Meded Rijksuniv Gent Fak Landbouwkd Toegep Biol Wet* 2002; 67: 647-55.
63. Das K., Mukherjee AK. Assessment of mosquito larvicidal potency of cyclic lipopeptides produced by *Bacillus subtilis* strains. *Acta Tropica* 2006; 97: 168-73.
64. Marchal R., Penet S., Solano-Serena F., Vandecasteele JP. Gasoline and diesel oil biodegradation. *Oil Gas Sci Technol* 2003; 58: 441-8.
65. Calvo C., Manzanera M., Silva-Castro GA, Uad I., González-López J. Application of bioemulsifiers in soil oil bioremediation processes. Future prospects. *Sci Total Environ* 2009; 407: 3634-40.
66. Pacwa-Plociniczak M., Plaza GA., Piotrowska-Seget Z., Cameotra S.S. Environmental applications of biosurfactants: recent advances. *Inter J Mol Sci* 2011; 12: 633-54.
67. Mnif I., Ghribi D. Lipopeptide surfactants: Production, recovery and pore forming capacity. *Peptides* 2015; 71: 100-12.
68. Ben Ayed H., Jemil N., Maalej H., Bayoudh A., Hmidet N., Nasri M. Enhancement of solubilization and biodegradation of diesel oil by biosurfactant from *Bacillus amyloliquefaciens* An6. *Inter Biodeterior Biodegr* 2015; 99: 8-14.