



République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche
Scientifique



تلمسان-جامعة أبو بكر بلقايد
Université ABOUBEKR BELKAID – TLEMCEM
كلية علوم لطبيعية والحياة، وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la nature et de la vie, et des sciences de la terre et
l'univers

Département : biologie

MEMOIRE

Présenté par

Douidi ouarda ghizlene

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER En

microbiologie

Thème

*L'antagonisme bactérien une alternative a l'antibiothérapie
approche moléculaire des systèmes de sécrétions*

Soutenu le 29 / 06 / 2022 devant le jury composé de :

Encadreur	Lakhal Abdelhafid	M de conférences	Université Tlemcen
Président	Azzi Rachid	professeur	Université Tlemcen
Examineur	Toufiani chokri	M de conférences	Université Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier Dieu le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force, le courage, et de la patience pour accomplir ce travail dans cette période pandémique.

En ce préambule à ce mémoire, on souhaite adresser nos remerciements distingués et toute notre gratitude aux personnes qui ont été contribué et aidé à la réalisation de ce travail de fin d'étude.

je tiens à remercier chaleureusement Monsieur **Lakhel Abdelhafid** maitre de conférences à l'université de Tlemcen promoteur du dit mémoire pour avoir accepté de superviser ce travail, sa disponibilité a été sans faille et sa gentillesse sans égal, on le remercie infiniment pour m'avoir prodigué ses conseils

Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury Monsieur **Azzi Rachid** maitre de conférences à l'université de Tlemcen et monsieur **Tofiani** maitre de conférences à l'université de Tlemcen, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ma recherche en acceptant d'examiner mon travail et de l'enrichir par leurs propositions.



Merci!



Dédicace

Avec un énorme plaisir, et un coeur ouvert et une immense joie, je dédie ce travail
A l'homme de ma vie le plus gentils des papas, le symbole de sacrifice, l'ami et le frère qui
a été et sera toujours mon exemple éternel par ses qualités humaines, son honnêteté et sa
responsabilité. Voilà Papa **Rachid** recevez ce travail comme le fruit de votre patience et la
récompense de tous les moments que vous avez supporté à mon égard.

A la lumière de mes jours, la flamme de mon coeur, le symbole de tendresse et d'amour
Ma douce et chère mère qui m'a donné le gout de vivre et le gout d'apprendre. Voilà
Mama **Chahida** recevez ce travail en témoignage de tous les espoirs que vous aviez placé
en moi et comme le fruit de votre innombrable sacrifice.

C'est grâce à Dieu puis a vous mes chers parents que je suis devenu ce que je suis
aujourd'hui. Aucune dédicace ne serait exprimer mes respects, ma reconnaissance et mon
profond amour. Puisse Dieu vous combler santé, bonheur et langue vie et faire en sorte que
jamais je ne vous déçois

A mes très chères Sœurs : **Amira ; Rania** qui n'ont jamais cessé de prier pour moi, qui ont
toujours été à mes côtés et m'ont tendu la main dans les moments les plus difficiles. J'ai
beaucoup apprécié l'estime et l'amour fraternel que vous me portez. Acceptez donc ici
l'hommage de ma gratitude et mon grand merci.

*A ma très chère grand-mère : **Khaira** Merci pour ton amour. Puisse dieu vous accorde santé,
longue vie et prospérité*

*A mes très chères **cousines** et **tantes** bien aimer merci par votre soutien indéfectible et votre
amour.*

*A mon cher fiancé : **Amine** qui est mon soutien moral et ma source d'encouragement.*

Merci pour votre positivisme à toute épreuve et votre humour.

A ma belle-famille

A mes très chères copine de prés et de loin qui ont prier pour moi et de m'encourager

*Votre fierté me vaut tous
les diplômes du monde*

Sommaire

Introduction	1
la résistance bactérienne aux antibiotiques	2
les agents antimicrobiens	2
Les différentes classes d'antimicrobien	4
Les LAB	4
La violaceine	4
La pyocine	5
Sys Ton B	5
les bactériocine	6
la nisine	8
la colicine	9
les probiotiques	10
Le microbiote intestinal	11
Le tractus gastro- intestinal humain	11
Rôle du tube gastrique dans l'infection nosocomiale	12
Rôle intestinal dans l'immunité	12
La régulation métabolique de TLR et le microbiote	13
Les bactéries commensales	13
Les bactéries antagonistes	15
Antagonisme intra et inter espèces	16
La diversité et l'ubiquité des voies antagoniste	17
Système de sécrétion des métabolites antagonistes	18
différentes type du systèmes de sécrétions	18
Système de virulence	18
Système CDI	19
Système anti virulence	20
Système de sécrétion (t6ss/t7ss)	22
mécanisme d'action du T6SS dans l'immunité	23
LOCUS du system T6SS (GA3)	25
contacte dépendant (système de sécrétion /protéine	26
skeulone)entre cellule intra-inter espèces	27
L'antagonisme dans le domaine médical	28
Domaine lutte biologique (phytopathogène)	28
Les endophyte	29
Les Trichoderma	30
Les Algacide	30
utilisation d'agent antimicrobien dans le domaine industrielles	31
références bibliographiques	32

liste d'abréviation

AMP : peptide antimicrobiennes

CDI : systèmes d'inhibition de croissance contact-dépendants

EHEC : *E colientérohémorragique*

ESKAP : *Staphylococcus aureus* ; *Klebsiella pneumoniae* ; *Acinetobacter baumannii* ; *pseudomonas aeruginosa* ; *espece enterobacter*

FIM H : Type 1 fimbriae

LAB : Bactérie acide lactique

MAIT : macrophages alvéolaires T-cellule

RAM : résistance antimicrobiennes

SARM multi résistance aux *staphylococcus*

Ton B : *dependent transporter*

VI : violaceine

Liste des tableaux

Tableau 1 :	activité antimicrobienne de composés chimique isolés de microorganisme	4
Tableau 2 :	exemple d'organisme et de bacteriocine qui produisent des microorganismes et leur sensibilité	7
Tableau 3 :	voies d'antagonisme interbacteriens dependant du contact	19
Tableau 4 :	résumé de la concurrence bacterienne in vivo du T6SS et leur pathogènes	26
Tableau 5	fonctionnel et le role du T6SS dans la modulation de chaque cellules	28

Liste des figures

Figure 1 :	Dosage des interaction ayant lieu dans le complexe Tol-Pal ou dans le periplasme d'E.coli et la colicine	13
Figure 2 :	mécanisme d'action de la bacteriocine A et B	16
Figure 3 :	mécanisme d'action de la nisine et la Lactococcine A	17
Figure 4 :	mécanisme d'action des colicines A par le peptide ZYA	18
Figure 5 :	résistance a la colicine médiée par le microbiote commensal dans l'intestin d'E.coli	19
Figure 6 :	le microbiote intestinal dans la voie d'interaction hôte - cellule médié par les cellules immunitaires	21
Figure 7 :	bactéries commensales stimulent par divers cellules immunitaire	22
Figure 8 :	systemes de sécretion Yersinia T3SS	29
Figure 9 :	Schéma de mécanisme tuant les systemes bacterien du T6SS productrice du CDI	31
Figure 10:	Schéma du T6SS la livraison de l'hôte a l'effecteur	32
Figure 11	antagonisme intra-interespece l'exemple des especes bacteroidale dans l'intestin humain B.fragilis -B.uniformis	35
Figure 12	L'activité T6SS par rapport a Agrobacterium tumefaciens in vitro par competition interbacterienne	41
Figure 13	production des métabolites par les endophytes	42
Figure 14	Les interaction bacteriennes algal produisent dans la phyllosphère	43

Introduction

La résistance aux antibiotiques est devenue un problème de santé publique leur efficacité est menacée par l'émergence de pathogènes multi résistants, ce qui met en péril la santé des populations ([H.rakovski and perthison ;2019](#))

Dans ce contexte, l'identification de nouvelles cibles antimicrobiennes potentielles et/ou l'identification de nouvelles entités chimiques comme outils pour étudier et réduire la prévalence des infections bactériennes résistantes..([Annunziato ;2019](#))

L'étude des bactéries en interaction avec leur environnement s'est centré sur une troisième facette de la vie bactérienne après leur stratégie d'obtention des nutriments et résister aux stress abiotiques ([peterson et al .,2020](#))

L'antagonisme dans les communautés bactériennes naturelles révèle qu'ils peuvent servir à de nombreuses fonctions de cibler la cellule hôte pathogène, sécrètent des systèmes par lequel elles confèrent la défense de l'écosystème, l'invasion des agents pathogènes, la ségrégation spatiale et la diversité, mais également des gains indirects à l'agresseur à partir des produits libérés par les cellules tuées.([Bayona and comstock ;2019](#))

la résistance bactérienne aux antibiotiques

Effet des antibiotique

l'antibiothérapie à large spectre sont de tels facteurs qui peuvent conduire à des infections systémiques graves. Et conduire à une prolifération de différentes infection par un passage du commensalisme au pathogénicité. (Bassetti et al., 2011) Les bactéries multirésistantes émergent rapidement en conduisant à des systèmes thérapeutiques observées ; de nouveaux antibiotiques et protocoles sont nécessaires pour combattre virulence transmissible ; l'effet de l'acquisition de la résistance sur la virulence bactérienne, (Nordman and Poirel ; 2014)

L'évolution des bactéries résistantes aux antibiotiques est d'une évolution inquiétante qui risque de ne pas être traitées. un développement des stratégies nouvelles et des traitements alternatifs pour faire face à ce problème. (Aronica et al ., 2021) .

Les agents antimicrobiens (AMP)

produits par des micro-organismes ; qui ont de faibles effets secondaires ils sont reconnus comme composés bioactifs antibactérien les groupes spiroamides ; dérivés de xanthones, emeric- anthones produits par des champignons, contre les Gram négatives, (E. coli) et (K. pneumoniae), et autres pathogènes à Gram positive testés *in vivo* et *in vitro* (Singh et al., 2011), ils peuvent être des antifongique et cytotoxique avec des applications variées en médecine, vétérinaire, agricole et biotechnologique (Parisi et al., 2014 ; Veerapandian et al., 2011 Maghembe et al., 2020 ; Xu, et al., 2015) on trouve ceux qui inhibent la synthèse de

la paroi cellulaire, ou inhibent la synthèse des protéines, ou des acides nucléiques des bactéries ,dépolarisent la membrane cellulaire, (Reygaert 2018)

exemple des peptides cycliques - mathiapeptide A, destotamide B, marfomycines A, B, E; spirotétronates polycétides-abyssomycine C, Lobophorine F, H, ainsi que des dérivés d'alcaloïdes et de sesquiterpènes, la caboxamyxine et les mafuraquinocines A, D (isolés de bactéries, ont des propriétés antimicrobiennes suicidaires contre bactéries cliniquement résistantes, y compris *S. aureus* résistantes à la méthicilline *S.aureus* (SARM), *Micrococcus luteus* (*M. luteus*), (*B. subtilis*), et (*E. faecalis*) (Tortorella, et al.,2018)

Les antimicrobiens constituent donc plus des deux tiers des médicaments nouvellement autorisés pour des applications pharmaceutiques (Elissawy et al.,2021). Une thérapie innovante qui utilise des nanoparticules comme agents auto-antimicrobiens pour réduire l'effet toxique des médicaments, et augmenter leurs concentrations réduisant ainsi le développement des mécanismes de résistance aux pathogènes (Turabay et al . ;2021) parce L'antibiothérapie est de plus en plus inefficace contre les infections bactériennes en raison de la montée des résistances. en particulier, *E faecium*, *S aureus*, *K pneumoniae*, *A baumannii*, *P aeruginosa* et les espèces *Enterobacter* (ESKAPE) provoquent des infections mortelles d'où de nouvelles stratégies sont nécessaires telles que les protéines et les enzymes bactériennes compétitives (Chang et al., 2022) d'où de nouveaux antimicrobiens inexploités ayant des structures et fonctions variables sont nécessaires pour améliorer les résultats du traitement des maladies infectieuses. (Danquah et al.,2022)

Tab 1. Activité antimicrobienne de composés chimiques isolés de micro-organismes (Danquah et al .,2022)

Microorganism	Chemical Compound	Molecular Class	Antimicrobial Activity
<i>Marinactinospora thermotolerans</i>	Marthiapeptide A	Cyclic peptide	<i>S. aureus</i> , <i>M. luteus</i> , <i>B. subtilis</i> , <i>B. thuringiensis</i>
<i>Streptomyces scopuliridis</i>	Desotamide B	Cyclic peptide	<i>S. aureus</i> , <i>S. aureus</i>
<i>Streptomyces drozdowiczii</i>	Marfomycins A, B, E	Cyclic peptide	<i>M. luteus</i>
<i>Verrucosispora</i> spp.	Abyssomicin C	Spirotetronate polyketides	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> , Vancomycin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>
<i>Streptomyces</i> spp.	Lobophorin F	Spirotetronate polyketides	<i>S. aureus</i> , <i>E. faecalis</i>
<i>Streptomyces</i> spp.	Lobophorin H	Spirotetronate polyketides	<i>B. subtilis</i>
<i>Streptomyces</i> sp.	Caboxamycin	Alkaloid	<i>S. epidermis</i> , <i>S. lentus</i> , <i>B. subtilis</i>
<i>Streptomyces niveus</i>	Marfuraquinocin A, D	Sesquiterpene derivative	<i>S. aureus</i> , Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

Les différentes classe d'antimicrobien

Bactérie acide lactique (LAB)

Les bactéries lactiques produit des agents antimicrobiens bactériostatiques entraînant la perméabilité membranaire, la perte du contenu cellulaire, la lyse et la mort d'*E coli* ,de *P .aeruginosa* et de *S.enterica serovar Typhimurium* (Alakomi et al.,2000).ces agents antimicrobiens exercent une forte activité antagoniste contre de nombreux microorganismes, y compris les pathogènes et d'altération il comprennent diverses espèces de *L,Bifidobacterium* et *Streptococcus*(Adeniyi et al.,2015)

Les Antimicrobiens peuvent modifier le microbiote intestinal en ciblant les pathogènes (Zhang et al.,2016) L'exemple *Gallibacterium anatisa* un effet est contre les Gram-positives et Gram-négatives (Bajpa et al.,2017),de même *L. mesenteroides* inhibe *S. pyogene s*(Zoumpoulou et al .,2020)

laviolacéine (VI) molécule antimicrobiennes produites par des micro-organismes, tels que l'espèces *Chromobacter*, *Pseudoalteromonas*, *Janthinobacterium* et *Duganella* (Venegas et al.,2019) récemment utilisé pour leurs diverses activités, antifongiques, antioxydantes et antitumorales (Cheng et al.,2022)

la Violaceine présente une activité contre *B. licheniformis*, *B. subtilis*, *B. megaterium*, *S. aureus*, *M. tuberculosis*, *P. aeruginosa*, ; son activité affecte le microbiote intestinal humain, fournissant le développement d'alternatives stratégies de traitement des maladies intestinales. (Paueret al., 2018)

La Pyocine

Les pyocines AP41 cible l'ADN, l'ARNt ou l'ARNr, et une activité porogène ciblant la membrane cytoplasmique (pyocine S5) ou une activité enzymatique ciblant la synthèse des peptidoglycanes. (Briand and Bayss ; 2002) *P. aeruginosa* est connu comme un producteur d'au moins de trois types de pyocine (de type R, F et S) et qui sont considérées comme des antibiotiques naturels. (Dingemans et al., 2016) ; Les pyocines de type S sont des bactériocines ont un effet antagoniste éliminant souches de la même espèce (Six et al., 2021).

La pyocine S5 a une organisation modulaire comprenant un domaine de liaison au récepteur reconnaissant un constituant de surface de la bactérie cible, un domaine de translocation à travers le périplasme et un domaine toxique avec, La puissance et la spécificité des pyocines les rendent efficace contre l'infection à *P. aeruginosa*. dans la membrane externe un système qui reconnaissent les pyocine S2, S3, S4 et S5 reconnaissent les récepteurs sidérophores dépendants de TonB (Dingemans et al., 2016) ces systèmes sont délivré dans le sang, dont la production est induite en réponse à des agents endommageant l'ADN (Ghequire et al., 2018)

Système TonB

Un transporteur de sidérophores (système de transport énergétique) un récepteur pyocine de pyoS2 de *P. aeruginosa* traversent la membrane externe Cette stratégie présente des avantages supplémentaires qui permet la synergie des toxines et de faciliter l'intoxication (Klein et al., 2020).

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

Les fonctions effectrices cytoplasmiques comprennent la DNase, la NAD(P) + hydrolase, l'ADP-ribosyl transférase et des activités (p)ppApp synthétase. Les effecteurs périplasmiques ciblent soit la paroi cellulaire) Les effecteurs antibactériens ciblent les bactéries Gram-positives dans la zone de paroi interne ou le cytoplasme. (Can et al., 2020)

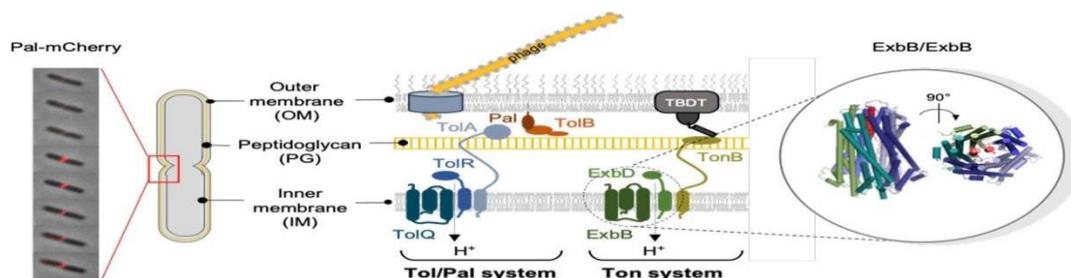


Fig.1 : dosage in vivo des interactions ayant lieu dans les complexes d'enveloppe Tol-Pal ou TonB-ExbB-ExbD dans le périplasma d'E coli et entre ceux-ci et les colicines

Les bacteriocines

Les molécules bactéricides se trouvent partout dans la nature caractérisée par de petits polypeptides produits par des bactéries, appelés bactériocines. Elles ciblent l'enveloppe cellulaire des Gram-positives, en induisant la lyse de la couche de peptidoglycane, en inhibant sa synthèse via une liaison avec les transporteurs ou en créant des pores au niveau de la membrane cytoplasmique ; interfèrent avec des enzymes essentielles aux mécanismes de réplication, transcription et traduction (Cotter et al., 2013)

la Bifidine I ou le Bifidocine B sont actives contre les pathogènes Gram-positifs et Gram négatifs (Klark et al., 2015) Les bactériocines produisent l'acide lactique inhibant ainsi des bactéries sensibles à un environnement acide en modifiant donc la composition du microbiote (*L. casei* Shirota, *L. casei* LC01, *L. plantarum* ST-III, *L. paracasei*, et *L. rhamnosus* HN001 réduisent la croissance du pathogène *la. nisine* de *L. lactis* contre *Staphylococcus*, *Bacillus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Pediococcus*, *Salmonella*, *Shigella* ou *E. mutans* core l'acidocineB de *L. acidophilus*, la plantaricine de *L. plantarum*

L'antagonisme bactérien une alternative a l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

est aussit active (Martinez et al., 2013 ; Lin et al., 2015 ; Alvarez-Sieiro et al., 2016)

Tab 2. Exemples d'organismes et de bactériocines qui les produisent et de microorganismes qui sont sensibles. (Dunquah et al., 2022)

Bacteriocin	Producer of Bacteriocin	Susceptible Microorganisms
Nisin A	<i>Lactococcus lactis</i> subsp. <i>lactis</i>	<i>E. faecalis</i> ssp. <i>Liquefaciens</i> , <i>Streptococcus equinus</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> (<i>S. epidermidis</i>), <i>S. aureus</i> , <i>Streptococcus uberis</i> (<i>S. uberis</i>), <i>Streptococcus dysgalactiae</i> (<i>S. dysgalactiae</i>), <i>Streptococcus agalactiae</i> (<i>S. agalactiae</i>), <i>Streptococcus suis</i> (<i>S. suis</i>) <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>Paratuberculosis</i>
Nisin ANisin V	<i>L. lactis</i> NZ9700 <i>L. lactis</i> NZ9800nisA:M21V	<i>Listeria monocytogenes</i>
Pediocin A	<i>Pediococcus pentosaceus</i> FBB61	<i>Clostridium perfringens</i>
Enterocin M	<i>Enterococcus faecium</i> ALA1	<i>Campylobacter</i> spp., <i>Clostridium</i> spp.
Enterocin CLE34	<i>Enterococcus faecium</i> CLE34	<i>Salmonella pullorum</i> <i>Salmonella enterica</i> serovar <i>Enteritidis</i> , <i>S. enterica</i> serovar <i>Choleraesuis</i> , <i>S. enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> , <i>S. enterica</i> serovar <i>Gallinarum</i> , <i>E. coli</i> O157:H7, <i>Yersinia enterocolitica</i> , <i>S. aureus</i> , <i>Campylobacter jejuni</i>
Enterocin E-760	<i>Enterococcus durans</i> , <i>Enterococcus faecium</i> , <i>Enterococcus hirae</i>	<i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. agalactiae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>S. uberis</i> , <i>Mycobacterium avium</i> subsp. <i>paratuberculosis</i>
Lacticin 3147	<i>Lactococcus lactis</i> DPC3147.	<i>S. agalactiae</i> , <i>S. dysgalactiae</i> , <i>S. uberis</i> , <i>S. aureus</i>
Macedocin ST91KM	<i>Streptococcus gallolyticus</i> subsp. <i>macedonicus</i> ST91KM	

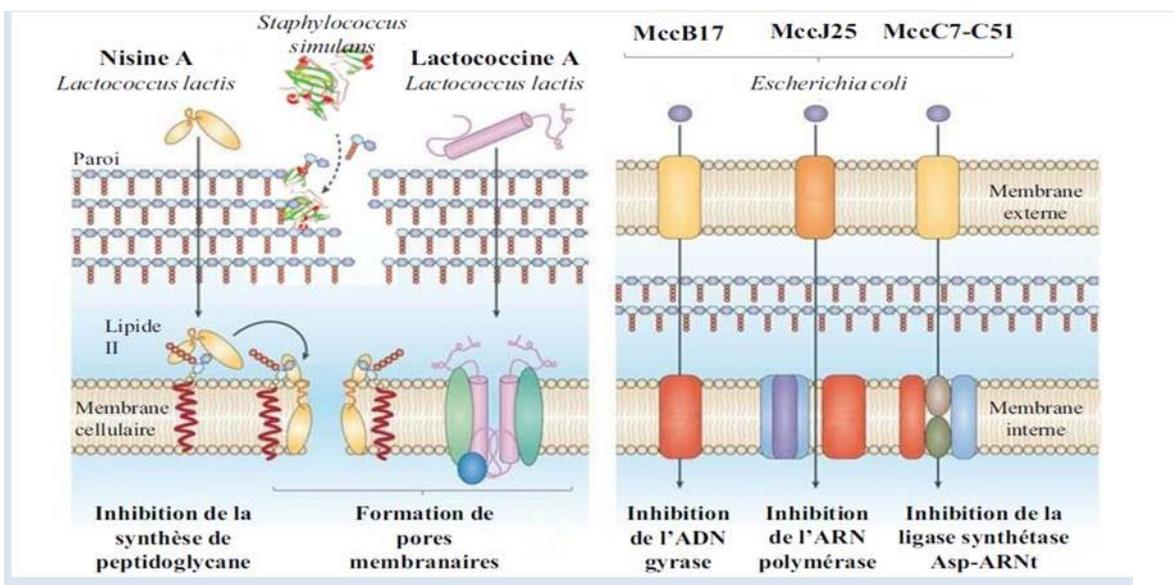


Fig 2. :mécanisme d'action des bactériocine A : les bactériocine agissant sur les gram positive ciblant leur enveloppe cellulaire , en induisant la lyse de la couche du peptidoglycane , on inhibant la synthèse du peptidoglycane via une liaison avec le transporteurs de ses sous-unité (lipide II)soit en formant des pores au niveau de la membranes cytoplasmique , B les bacteriocine inhibant les bactérie a gram négatif ,interférant avec des enzymes essentiel au mécanisme de réplcation ,transcription et traduction (Cotter et al . ;2013)

La nisine

La nisine produit par certaines bactéries Gram-positives telles que les *Lactococcus* et les *Streptococcus* (Lubelski et al., 2008) active contre les pathogènes Gram-positifs et Gram-négatifs ; les propriétés anti-biofilm de la nisine agit en synergie en combinée avec des médicaments elle peut prévenir la croissance de *S. aureus*, *S. pneumoniae*, entérocoques et *Clostridium difficile* résistantes à la méthicilline. (Shin et al., 2016) deux composés qui sont des systèmes de transduction spécifiques aux bactéries sont impliqués dans la résistance à plusieurs bactériocines chez *S. aureus*. Nisine A est une des bactériocines produites par *L. lactis* et est utilisée comme une perspective d'aliment (Matsuo et al., 2021)

la nisine inhibe la biosynthèse des peptidoglycane et former des pores dans la membrane bactérienne. (Simons et al., 2020)

Alors que *Lactococcin A* utilise le système mannose phosphotransférase comme récepteur, et formant ainsi un pore dans la membrane bactérienne voir fig.

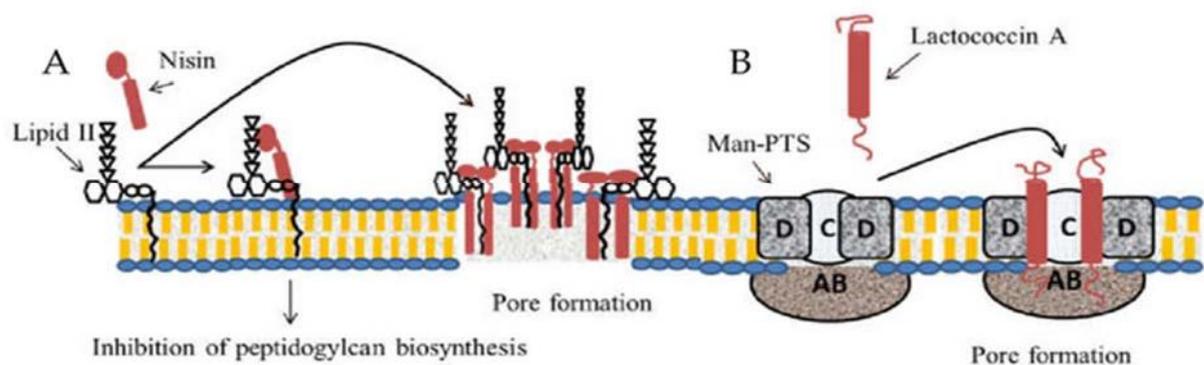


Fig 2. :mécanisme d'action des bactériocine A : les bactériocine agissant sur les gram positive ciblant leur enveloppe cellulaire , en induisant la lyse de la couche du peptidoglycane , on inhibant la synthèse du peptidoglycane via une liaison avec le transporteurs de ses sous-unité (lipide II)soit en formant des pores au niveau de la membranes cytoplasmique , B les bacteriocine inhibant les bactérie a gram négatif ,interférant avec des enzymes essentiel au mécanisme de réplication ,transcription et traduction (Cotter et al . ;2013)

La colicine

La colicine produites par des Gram-négatifs (*E. coli* et *P. aeruginosa*) portant un plasmide colicinogène qui est un déterminants génétiques bien caractérisées et spécifiques à l'espèce, (Brown et al., 2012) inhibe la synthèse des peptidoglycanes. Les colicines nucléases hydrolysent les brins d'ADN ou d'ARN, les substances antibactériennes sont utilisées par les Pathogènes pour coloniser leurs hôtes, le microbiote intestinal exerce un contrôle pour empêcher sa colonisation (Kamada et al. (2013)

Elles s'adherenta un récepteur sur la membrane externe de la bactérie cible, puis sont internalisées dans la cellule cible à l'aide de complexes multiprotéiques impliqués dans le transport macromoléculaire à travers l'enveloppe bactérienne, système Tol ou Ton (.Chérier et al., 2021) fig.

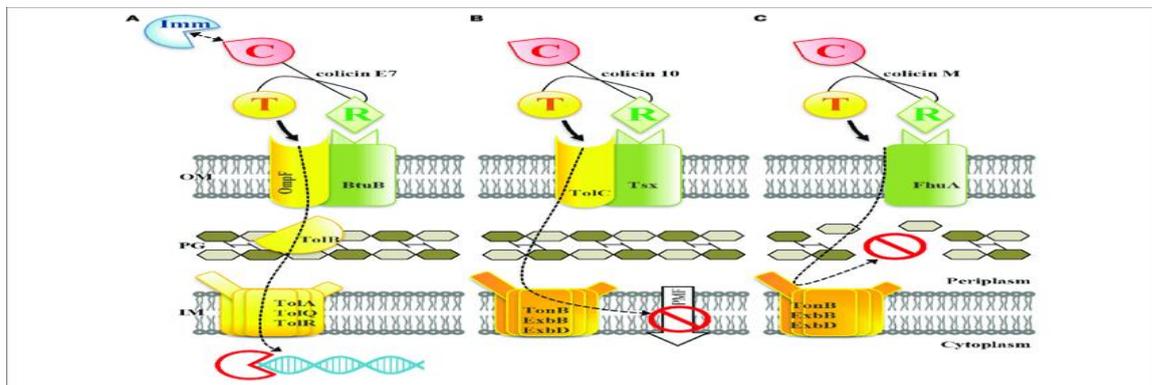


Fig 3: Mécanismes d'action de la nisine et de la lactococcine A. (A) En ciblant le lipide II, la nisine peut inhiber la biosynthèse des peptidoglycanes et former des pores dans la membrane bactérienne. (B) La lactococcine A utilise le système mannosephosphotransférase (Man-PTS) comme récepteur, entraînant une ouverture incontrôlée de ce récepteur et formant ainsi un pore dans la membrane bactérienne. (. Simons et al., 2020)

Les probiotiques

L'amélioration des bactéries probiotiques dans ces écosystèmes est avantageuse par rapport aux antibiotiques (Alexandre et al., 2014) elles

servent comme barrière aux pathogènes, en stabilisant le microbiote (Rios-Covian et al., 2015) Leurs métabolites présentent de multitude actions anti-

SARM par la production de nombreux composés antagonistes (Basava prabhu 2021) elles représentent une alternative efficace à l'utilisation de produits thérapeutiques.(Lohith and Appaiah ;2017) C'est une stratégie prometteuse pour prévenir diverses maladies chez l'homme et l'animal (Souza et al ;2017) De plus le peptide P ZY4montre une excellente activité contre la résistance de *P. aeruginosa* et *A. baumannii*, (Mwangi et al .,2019)

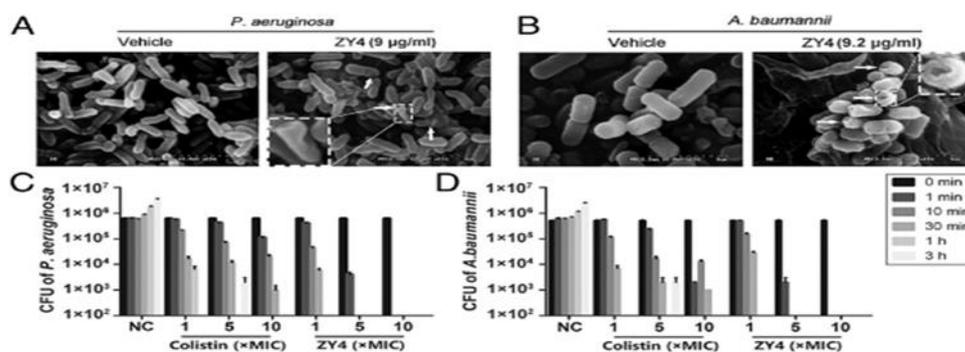


Fig 4. Mécanismes d'action antimicrobienne des colicines avec des activités de nucléase (A), de formation de pores (B) et d'inhibition de la synthèse de la muréine (C). Le domaine de liaison au récepteur (R) de la colicine se lie au récepteur de la membrane externe (OM) de la cellule cible(Cascales et al. (2007); Kleanthous (2010), Kim et al.) 2014)

Le microbiome intestinal

En exercent une interactions entre espèces par la production d'antimicrobien (Abt and Pamer ;2014) on peut moduler le microbiote intestinal (Bhalodi et al.,2019, Moya and ferrer ;2016) en exploite ainsi les produits dérivés des bactéries hôtes et commensales Corsi et al.,2016) la concurrence par interaction dans l'intestin est l'une des mécanisme dela communauté microbiennes qui est importante pour délétère d'autres microorganismes (Bäumlerand Sperandio ;2016).

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

L'exemple d'*E. coli* Nissle limite l'expansion des entérobactéries concurrentes., y compris *E. coli* invasif et *S. Typhimurium* (Buffie et al., 2015) on trouve les interactions qui impliquent la production de substances antagonistes qui nuisent à la croissance des pathogènes (Ramia et al., 2020)

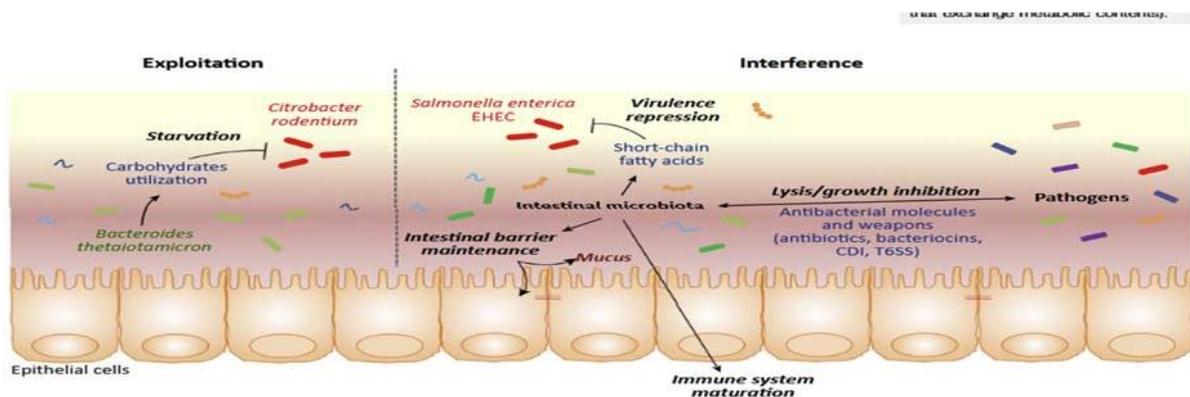


Fig 5., Résistance à la colonisation médiée par le microbiote commensal dans l'intestin EHEC, E coli entérohémorragique (Chassaing and Cascales ;2018)

Le tractus gastro- intestinal humain

le microbiote intestinal.. agissant comme barrière contre l'invasion d'agents pathogènes et à d'importantes fonctions métaboliques (Prakash et al., 2011), l'effet du *Lactobacillus* constitue une nouvelle source prometteuse pour le développement d'agents anti-infectieux qui agissent de manière isolée à partir du microbiote intestinal humain (Le Moal and. Servin ;201) une modulation de ce microbiote est la conséquence d'un transfert intense de matériel génétique entre les espèces de Bacteroidales dans l'intestin (Coyne et al., 2014). Car l'intestin représente le plus grand compartiment du système immunitaire; les interactions au sein de l'intestin ont un rôle de tolérance envers le microbiote commensal et de protection contre le pathogène (Chassaing and Cascales ;2018).

Rôle du tube gastro intestinal dans les infections nosocomiales

Un microbiote intestinal sain contribue à la résistance de l'hôte à l'infection par son implication dans le développement du système immunitaire de l'hôte (Koll *et al.*, 2006) les interactions hôte-pathogène-microbiote facilite la compréhension du processus d'infection d'une stratégie thérapeutique plus efficace. (sekirov and Finlay. ;2009). Son rôle est la protection contre les maladies infectieuses en particulier ceux recevant une chimiothérapie, courent un risque accru d'infection provenant du tractus gastro-intestinal

Rôle intestinal dans l'immunité

L'interaction entre le microbiote intestinal et les TLR aide à maintenir l'immunité intestinale et que cette interaction peut impliquer à la fois une régulation métabolique et immunologique (Yiuet *al.* ;2017) les récepteurs Toll-like (TLR) sont les plus anciens classe, avec le spectre le plus étendu de reconnaissance des agents pathogènes (Nie *et al.*, 2018) caractérisées par des granulomes et des lésions tissulaires, et une accumulation/production de leucocytes/cytokines inflammatoires (Majles *et al.*, 2017).

La régulation métabolique de TLR et le microbiote intestinale

Les TLR modulent l'immunité de l'hôte dans leur états innée et adaptative via l'interaction avec le microbiote intestinal (Carvalho *et al.*, 2012) Les récepteurs de type Toll (TLR) sont une classe de récepteurs de reconnaissance de formes (PRR) qui initient la réponse immunitaire innée en détectant des modèles moléculaires conservés pour une reconnaissance immunitaire précoce d'un agent pathogène. (Zhao *et al.*, 2018)

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

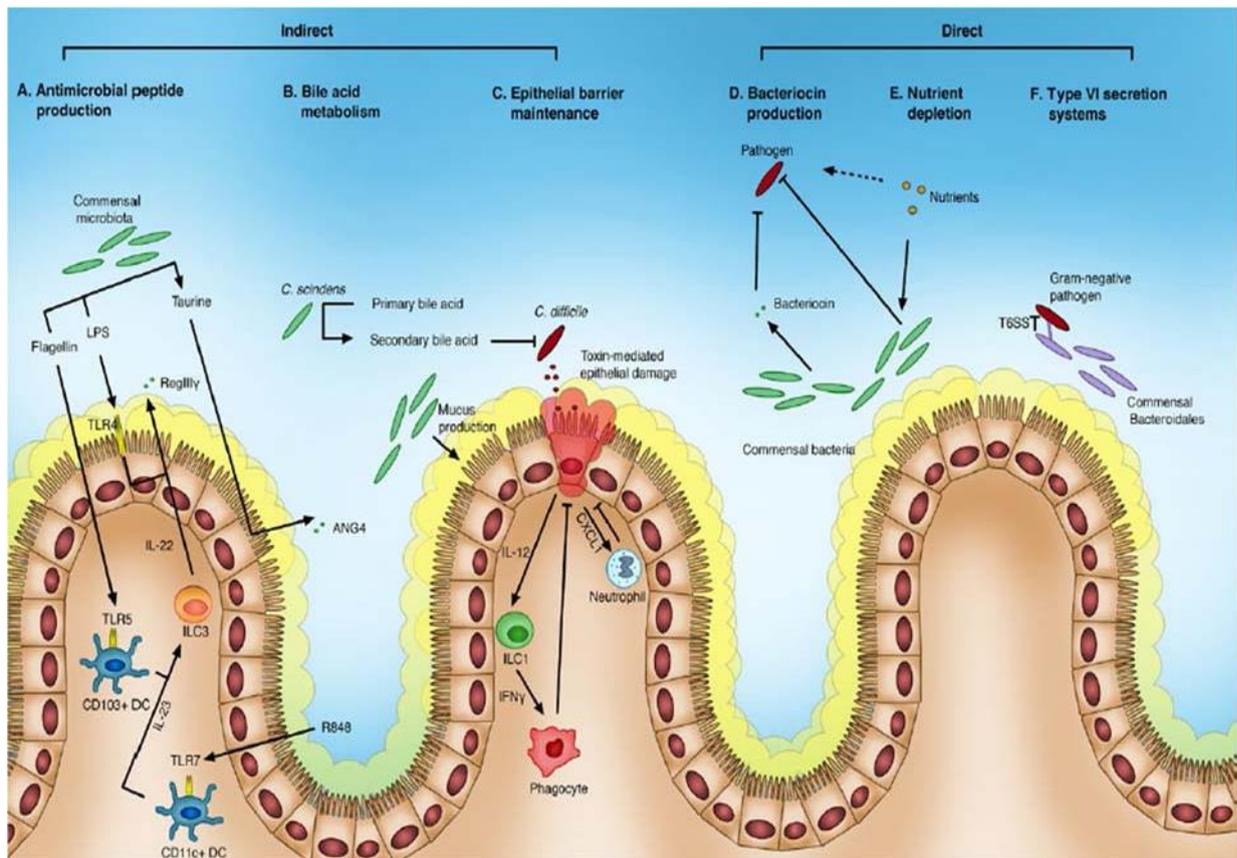


Fig.6 le microbiote intestinal dans la voie d'interaction hôte-cellule médier par le système immunitaire (Zhaonet al.,2018)

Bacillus thuringiensis, sécrète une thuricine CD ciblant les bacilles et les clostridies sporulés, dont *C. difficile*(Rea et al.,2014)

Les bactéries commensales habitent les surfaces muqueuses chez l'homme ; agissent sur le système immunitaire de l'hôte pour inter agissent avec les facteurs de l'hôte pour fournir une résistance indirecte à la colonisation (Kim et al.,2018) ,ces bactéries inhibent la croissance en produisant des antimicrobiens (khan e al.,2019).ces bactéries peuvent être exploitées à des fins Prophylactiques et thérapeutiques (,Khan et al.,2019) qui pourras fournir de nouvelles appointe au développement de vaccins et de thérapies ciblent (Cardinget al .,2015)

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

Les bactéries commensales agissent sur le système immunitaire de l'hôte pour induire des réponses protectrices qui empêchent la colonisation et l'invasion par les pathogènes. (Khan *et al.*, 2019).

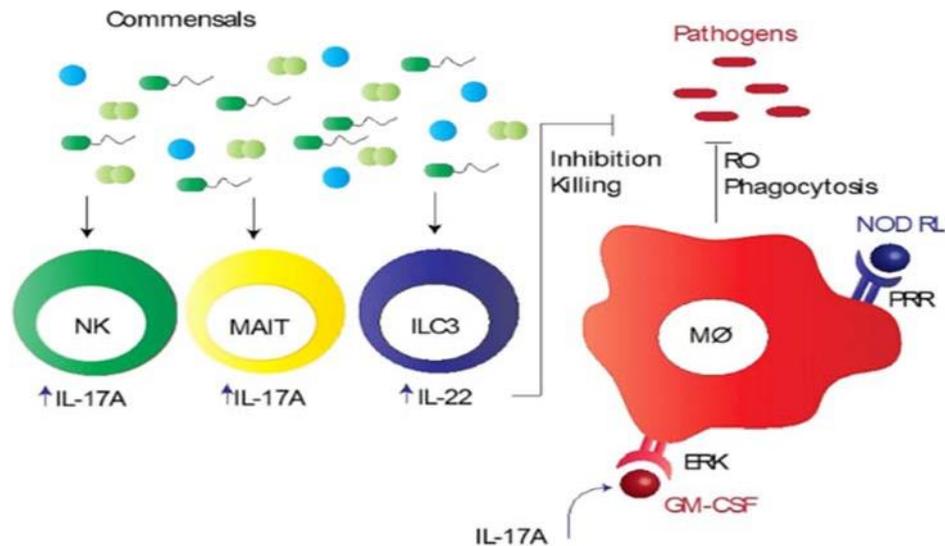


FIG.,7 | les bactéries commensales stimulent diverses cellules immunitaires innées, en particulier les macrophages alvéolaires ($M\phi$), les cellules T invariantes associées à la muqueuse (MAIT), les cellules lymphoïdes innées du groupe 3 (ILC3) et les cellules tueuses naturelles (NK), pour induire une protection précoce. Ces bactéries favorisent la destruction des agents pathogènes via le facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages GM-CSF qui stimule la destruction et la clairance des agents pathogènes par les alvéoles macrophages ($M\phi$) par phagocytose, réduction des espèces

les bactéries produisent des bactériocines, exercent une toxicité sur les cellules voisines ; des mécanismes d'antagonisme inter bactérien nécessitant un contact de cellule à cellule ont été identifiés (Klein *et al.*, 2020) cette forme de compétition est médiée par des toxines antibactériennes dont la délivrance aux bactéries cibles utilise des appareils de sécrétion de protéines intégrés dans l'enveloppe cellulaire des bactéries productrices de toxines. (Ross *et al.*, 2019) L'antagonisme bactérien médié par des molécules et des systèmes associées à l'hôte. (Bayona and Comstock; 2018)

Les bactéries antagonistes

en sécrétant des toxines antibactériennes les bactéries peuvent entrer en contact avec d'autres bactéries délivrées (Aoki et al., 2005) interagissent avec leur environnement sur les stratégies d'obtention de nutriments et de résistance aux stress abiotiques. (Moghaddam et al ; 2019) y compris les systèmes de sécrétion spécialisés pour leur contribution aux interactions hôte-pathogène (peterson et al ; 2020) l'antagonisme peut restreindre des signaux qui indiquent que les nutriments sont limitants ou qu'ils peuvent être attaqués par d'autres membres de la communauté bactérienne et leurs impacts sur leur écosystème naturel. (Russell et al., 2014) La flore bactérienne normale fournit une certaine défense contre le pathogène par l'inhibition d'un organisme bactérien par un autre grâce à l'antagonisme microbien (Kannapan et al . ; 2020)

Antagonisme intra et inter espèces Antagonisme inter espèce

les communautés dominées par des interactions antagonistes sont plus stables que ceux dans lesquels les interactions coopératives sont plus répandues (Faith et al ., 2013) des systèmes sécréter par les communautés antagonistes peuvent promouvoir la diversité par leur production des antimicrobiens comme la colicine par *E coli* (Wong et al., 2016)

De nombreuses bactéries de microbiote intestinal, y compris *Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*, *E. coli*, *Enterococcus spp.* et *Bacteroides spp.*— produisent un ou plusieurs types de systèmes de toxines antagonistes (Zimmer et al., 2012)

Les interactions entre les espèces bactériennes sont abondantes. dans le système gastro-intestinal (kim et al., 2014) De nombreuses infections des voies respiratoires sont considérées comme polymicrobiennes l'exemple de *P.*

aeruginosa et *A. fumigatus* isolés des voies respiratoires de la fibrose kystique (Reece et al ;2018) Cette interaction peut augmenter la morbidité et la mortalité par rapport à une infection à une seule espèce comme *P aeruginosa* contre *Candida albicans* (Fourie and pohl ;2019)

l'antagonisme Contact-dépendant est médié par une multitude de systèmes de sécrétion, y compris les voies de type IV, V et VI dans Les organismes Gram-négatifs et le système de sécrétion de Bactéries à Gram positive (Cao et al.,2016)Chacun de ces systèmes délivre des protéines effectrices toxiques aux cellules voisines et des protéines d'immunité apparentées pour prévenir l'intoxication de soi et de la famille.(Souza et al.,2015)

La diversité et l'ubiquité des voies antagoniste

Tous les principaux embranchements bactériens possèdent des voies antagonistes, y compris à la fois dépendantes du contact et -des mécanismes indépendants dans de nombreux cas, Les toxines diffusibles identifiées englobent les petite molécules antimicrobiennes (Peterson et al, 2020).

Les toxines doivent surmonter la tolérance résultante des défenses cellulaires agissent sur les molécules cytoplasmiques qui doivent percer l'enveloppe cellulaire ;les toxines antibactériennes répondent à chacun des conditions par exemple *P aeruginosa*_productrice de toxine (pyocine) en présence (ou en l'absence).(Gorter et al.,2021)

Tab 3.. Voies d'antagonisme interbactérien dépendantes du contact.

Mechanism	Distribution	Model organisms	Target range	Diagnostic features	Other characteristics
Contact dependent inhibition (CDI)	Proteobacteria	<i>E. coli</i> , <i>Burkholderia thailandensis</i>	Intraspecies	Mediated by CdiA/CdiB two-partner secretion proteins	Mechanism requires only transient cell-cell contact, functions under fluid conditions
Type VI secretion system (T6SS)	Proteobacteria Bacteroidetes Acidobacteria	<i>P. aeruginosa</i> , <i>Serratia marcescens</i> , <i>Vibrio cholerae</i> , <i>E. coli</i>	Interphyla, Gram-negative	Seven structural genes are shared between antibacterial T6SSs in Proteobacteria and Bacteroidetes	Effectors often contain recognizable domains or motifs (VgrG, PAAR, Hcp, RHS, MIX)
Type IV secretion system (T4SS)	Proteobacteria	<i>Xanthomonas citri</i>	Interspecies, within Proteobacteria	Distinguishable from non-antimicrobial T4SSs by carboxy-terminal extensions in the VirB7 and VirB8 subunits and by homology to the <i>X. citri</i> system	Effectors contain a conserved carboxy-terminal XVIP domain
Esx secretion system	Firmicutes Actinobacteria	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus intermedius</i>	Intraspecies (<i>S. aureus</i>) or interspecies within Firmicutes	Most antibacterial Esx substrates appear to contain amino-terminal LXG domains	Reports differ as to whether cell-cell contact is required for Esx-mediated intoxication
Contact-Dependent Inhibition by Glycine Zipper Proteins (CDZ)	Proteobacteria	<i>Caulobacter crescentus</i>	Closely related species	One or two small proteins containing glycine zipper motifs encoded adjacent to a type I secretion system homologous to CdzAB	Secreted bacteriocins that form large aggregates on the cell surface
WapA proteins	<i>B. subtilis</i>	<i>B. subtilis</i>	Intraspecies	YD-repeat proteins with a carboxy-terminal toxin domain	Distantly related to Rhs toxins of Gram-negative bacteria
Multiple Adhesin Family (Maf)	<i>Neisseria</i> spp.	<i>N. meningitidis</i> and <i>N. gonorrhoeae</i>	Closely related species	MafB toxins containing a signal peptide, an amino-terminal DUF1020 and a variable carboxy-terminal toxin domain	Alternative MafB carboxy-terminal toxin domain genes and accompanying immunity genes are often found in Maf genomic islands

Système de sécrétion des métabolites antagoniste

Les bactéries nécessitent des mécanismes pour conquérir de nouveau territoire ou persister dans une niche écologique. Parmi les mécanismes qui aident à la lutte contre d'autres espèces bactériennes sont les systèmes de sécrétion) (Hood et al., 2010).

Le système de sécrétion bactérienne de type VI utilise un organite multicomposant pour percer la paroi cellulaire des cellules voisines et les effecteurs de transport de protéines dans la cellule eucaryote ou procaryote ciblée (une inhibition de la croissance ou la mort de la cellule (Hayes et al. , Burkinshaw, et al 2011 ; Kawaset al., 2012)

Le fait que ces systèmes libèrent des toxines entre les cellules bactériennes on se demande comment les pathogènes et les non-pathogènes interagissent les uns avec les autres, que ce soit à l'intérieur ou à l'extérieur de l'hôte (Hood et al., 2017)

des systèmes de sécrétion protéiques situées dans les enveloppes cellulaires des procaryotes. Fournissent une voie fondamentale par laquelle les bactéries interagissent avec leur environnement. (Alcock and Palmer ;2021)

Les différents types de systèmes de sécrétions

Système de virulence

Système de sécrétions type 1 (T1SS)

Répondu chez les Gram négative en particulier chez les bactéries pathogènes ; en sécrétant des protéines piégeant de fer ;lipases ;protéase utilisé pour les biofilm (RTX) (Morgan et al., 2017)

Système de sécrétions type 2 (T2SS)

lié à la membrane et est utilisé pour les protéine présente dans le cytoplasme des bactéries à Gram négative dans l'espace extracellulaire ;chez *P. aeruginosa* et *Vibrio cholerae* transloquent les facteur de virulence ;les toxines ;les enzymes (Korotkov et al., 2012)

Système de sécrétion type 3(T3SS)

Des agents pathogènes partagent de nombreuses caractéristiques structurelles, ce qui suggère qu'une seule classe de molécules. T3SS est exploré comme stratégie thérapeutique pour de nouveaux antibiotiques., *Yersinia* spp. Sert d'organisme modèle en raison de leurs T3S(Duncan et al., 2012) Sans T3SS, de nombreuses bactéries pathogènes sont incapables de provoquer des maladies, elles utilisent le T3SS pour injecter des protéines effectrices directement dans les cellules hôtes cibles, (Kim et al., 2014)

lorsque le T3SS n'est pas fonctionnel, la plupart des bactéries exprimant le T3SS sont facilement éliminées par le système immunitaire de l'hôte (Viboud GI and Bliska .2005)

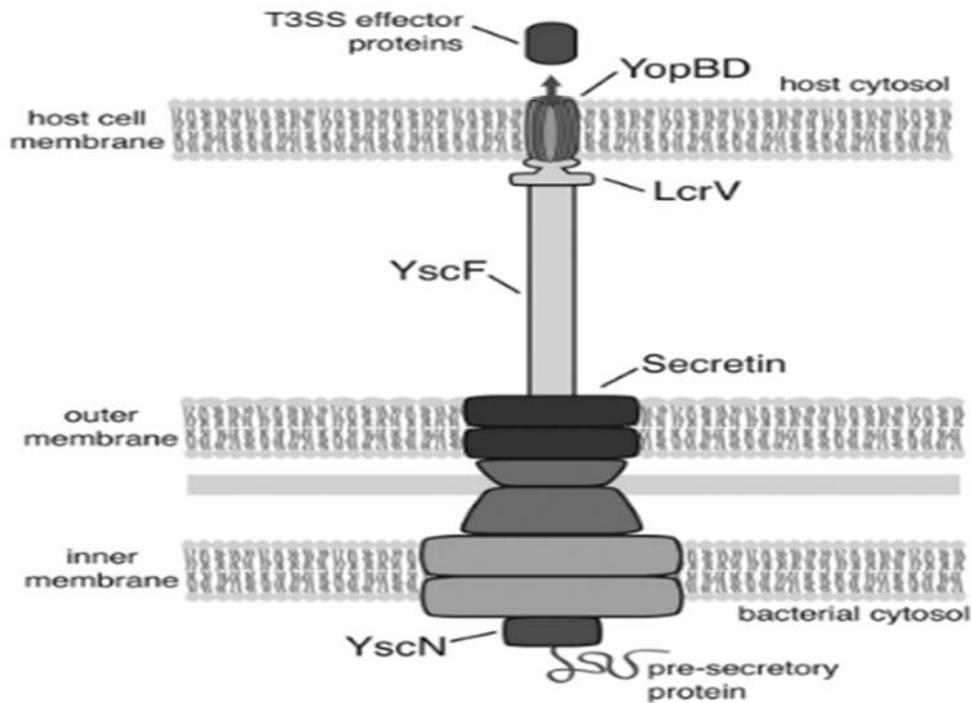


Fig 8. Système de sécrétion Yersinia type III. Le T3SS est composé d'un corps basal, d'une structure d'aiguille et d'un complexe de pointe d'aiguille. Le corps basal couvre les membranes bactériennes interne et externe et est composé de protéines, y compris la protéine de sécrétine YscC et l'ATPase YscN (47)

Système de sécrétions type 4 (T4SS)

Les T4SS sont les plus polyvalents des systèmes de transport macromoléculaires, essentiels à la colonisation de l'hôte par de nombreux microbes (Ge et al., 2011) le T4SS en tant que médiateur de l'antagonisme interbactérien dépendant du contact, *Xanthomonas citri*, un phytopathogène fournit la capacité de tuer d'autres espèces Gram-négatifs en contact. (Souza et al., 2015) un autre T4SS impliqué dans un antagonisme interbactérien dépendant du contact a été identifié chez le pathogène opportuniste *Stenotrophomonas maltophilia* (Santos et al ., 2019)

Système de sécrétions type 5 (T5SS)

Le système antagoniste dépendant du contact à caractériser, cdiBAI, a été découvert dans *E. coli*, mais des systèmes similaires sont répandus dans Protéobactéries (Jamet et al., 2015).

CdiA et CdiB sont les composants d'une sous-classe de système de sécrétion de type V appelée sécrétion à deux partenaires. CdiB est une membrane externe transporteur b-baril qui assure la médiation translocation de CdiA à la surface cellulaire (Webb et al., 2013)

Systeme de CDI

Un mécanisme de la compétition interbactérienne est l'inhibition de la croissance dépendante du contact (CDI), dans laquelle certaines bactéries Gram-négatives utilisent des protéines de sécrétion à deux partenaires CdiB/CdiA pour supprimer la croissance des cellules cibles voisines, (Willett et al., 2015) Les systèmes CDI fonctionnels et les gènes codant pour les protéines CDI sont identifiés dans de nombreux espèces bactériennes dont *E. coli*, *Bacillus*, *Listeria*, *Clostridium* et *Streptococcus* (Holberger, et al., 2012 Ruhe, et al., 2018)

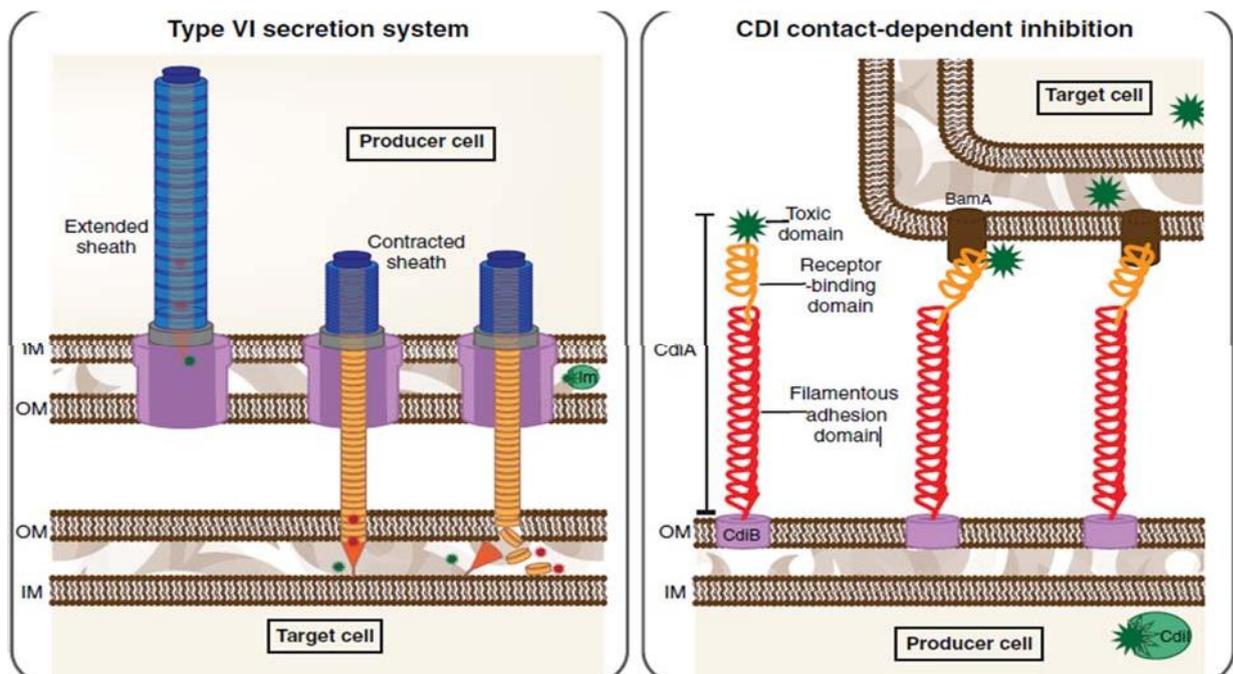


Fig9: Schéma du mécanisme tuant les systèmes du système bactérien pour la sécrétion du système VI dépendante du contact des cellules cibles et productrices (inhibition dépendante du contact CDI: domaines CdiA et CdiB) (Zhang et al., 2012)

Système antiviral (T6SS /T7SS)

le système de secretion type VI est une nano machine protéique trans membranaire utilisé par de nombreuses bactéries Gram négative pour transloquer directement les effecteurs dans la cellule adjacente

ce système a un rôle dans l'antagonisme inter bactérien à la fois dans la compétition et les interactions bactérienne-hôte (Yang et al., 2021)

le rôle principal du T6SS est d'utiliser pour inhiber et éliminer les bactéries non-immunes voisines pour lesquelles les protéines antibactériennes sont secrétées directement dans le périplasme de la cellule cible bactérienne après contact

(Alsopp et al., 2019)

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

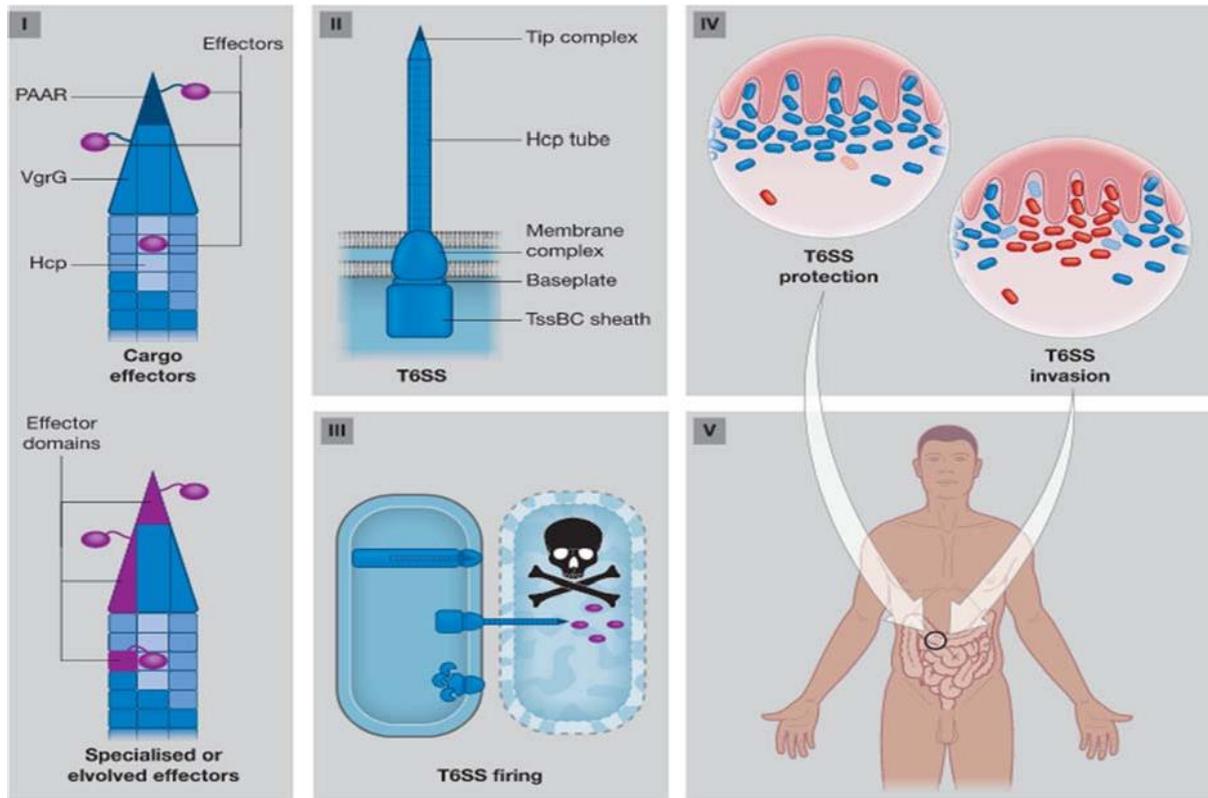


Fig.10, Schéma du T6SS de la livraison de l'hôte à l'effecteur : (I) couplage des effecteurs pour la livraison du T6SS. Les effecteurs « cargo »

L'antagonisme d'interaction inter bactérienne du T6SS dans l'intestin empêche l'invasion d'agent pathogène (Zhang et al., 2017) exemple de *Shigella sonnei*, code pour ce système offrant un avantage concurrentiel dans l'intestin contre *E. coli* et *S. flexneri* à la fois *in vitro* et *in vivo*. (Anderson et al., 2017) l'interaction du T6SS-dépendante de *V. cholerae* avec une sélection d'isolats commensaux de l'intestin humain, appauvri les genres des Proteobacteria *in vitro*, cette résistance du T6SS a été médiatisée par la production de machinerie T6SS (Flaunatti et al., 2021) Malgré la létalité du T6SS, les bactéries possédant ou non le T6SS pourraient cohabiter dans le même environnement, comme le microbiote intestinal (Russell et al., 2014; Zhao et al., 2018).

mécanisme d'action du T6SS dans l'immunité

Tab4 Résume la concurrence bactérienne in vivo du t6SS et les pathogènes(Chassaing and Cascales ;2018)

Bacterium	Weapon	Target cell	Toxin / Activity
<i>Salmonella enterica</i> Typhimurium	T6SS	<i>Klebsiella oxytoca</i>	Tae4 (amidase)
<i>Bacillus thuringiensis</i>	Bacteriocin thuricin CD	Spore-forming Bacilli and Clostridia, including <i>C. difficile</i>	pore-forming
<i>Burkholderia thailandensis</i>	T6SS	unknown	unknown
EHEC	T6SS	-	Catalases
<i>Shigella sonnei</i>	T6SS	<i>S. flexneri</i>	Unknown
<i>Shigella sonnei</i>	ColE1 colicin	<i>E. coli</i>	Pore-forming
<i>E. coli</i> Nissle	Microcins M and H47	Enterobacteriaceae, including pathogens such as AIEC and <i>S. Typhimurium</i>	unknown
<i>Bacteroides fragilis</i>	T6SS	<i>B. fragilis</i> , gut microbiota and pathogenic bacteria	Bte2
<i>V. cholerae</i>	T6SS	commensal <i>E. coli</i>	unknown

Les effecteurs antibactériens T6SS produisent des protéines immunitaires qui interagissent avec l'effecteur apparenté protéines et inhibent leur activité toxique (MacIntyre, et al.,2010) Les effecteurs sécrétés par les T6SS sont classés selon leurs cibles et leurs fonctions (Russell, Peterson, & Mougous, 2014).ciblent les fonctions cellulaires bactériennes vitales et entraînent une stase de croissance ou la mort des bactéries concurrentes Ces effecteurs sont codés en paires effecteur-immunité(Coulthurst, 2019).

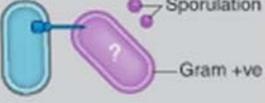
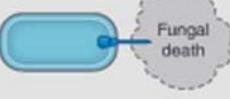
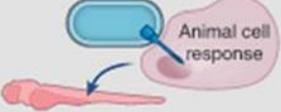
Parmi les cibles des effecteurs antibactériens figurent les acides nucléiques clivés par les nucléases (Ma, Hachani, Lin, Filloux, & Lai, 2014; Pissaridou et al., 2018),Des études en *V. cholerae* (Borgeaud, Metzger, Scignari, & Blokesch, 2015) et *A. baylyi* montrent que la régulation du T6SS et de l'absorption d'ADN est liée. Cela permet une mise à mort coordonnée de proies et d'acquisition d'ADN à partir de bactéries lysées, ce qui favorise le transfert horizontal des gènes (Ringel, Hu, & Basler, 2017)

L'incorporation de matériel génétique permet l'acquisition de nouveaux gènes de résistance aux antimicrobiens, les pathogénicité, ou paires

L'antagonisme bactérien une alternative a l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

effecteurs/immunité T6SS, qui pourraient toutes fournir un avantage évolutif (Blokesch, 2017) L'espece *Bacteroides fragilis* produisent des T6SS qui déploient des toxines non décrites auparavant capables de s'opposer à de nombreuses espèces de Bacteroidales intestinales humaines (Vassallo et al., 2017.)

tab 5 Impact fonctionnel clé et les rôles du T6SS dans la modulation de chaque cellule (Allsop et al., 2020)

Number	Function	Description	Model	References
I	General secretion	T6SS effector secretion into the environment, e.g. secretion of nutrient scavenging proteins		(Lin et al., 2017)
II	Growth stasis	Effector delivery into competing bacteria for growth inhibition		(Whitney et al., 2015)
III	Bacterial death	Effector delivery resulting in bacterial cell death, e.g. killing of bacteria releases nutrients, DNA or enables niche access. Immunity proteins facilitate kin cell recognition		(Russell et al., 2011)
IV	Gram positive impact	T6SS+ results in higher sporulation of Bacillus. Unknown if this is mediated by effectors		(Molina-Santiago et al., 2019)
V	Fungal death	Effector delivery induces fungal cell death		(Trunk et al., 2018)
VI	Effector driven cell level response	Effectors result in a cell level response, e.g. killing of amoebae or promoting internalisation		(Hachani et al., 2016)
VII	Effector driven organ response	Effector results in organism level response, e.g. VgrG-1 delivery triggers Zebra fish intestinal contractions, dispelling microbiota, enhancing colonization		(Logan et al., 2018)
VIII	Indirect host effects	Indirect modulation of the host via T6SS, e.g. T6SS bacterial killing results in host inflammation and increased colonization		(Fast et al., 2018; Zhao et al., 2018)

.LOCUS du system T6SS (GA3)

Les loci T6SS se séparent en trois architectures génétiques (GA) distinctes. Les loci GA1 et GA2 sontb partagés entre divers espèces de Bacteroidales intestinales humains qui sont confinés à *Bacteroides fragilis*. Locus GA3 T6SS permettent à la souche productrice de *B. fragilis* de créer une niche protégée dans le côlon humain.(Livani et al.,2016)

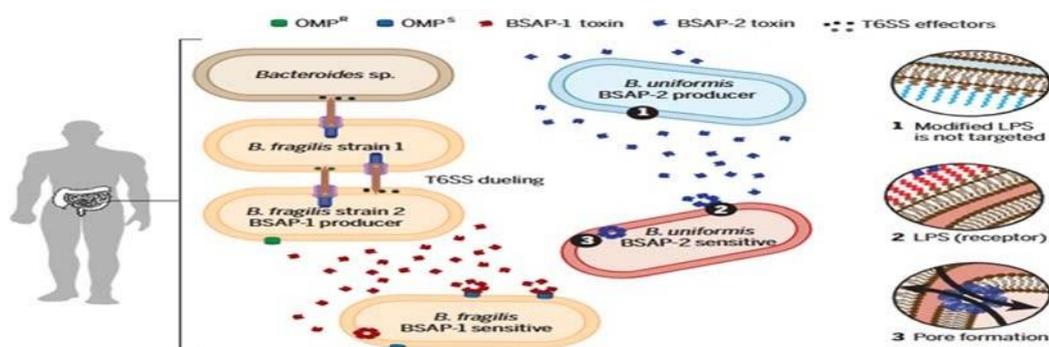


Fig11: Antagonisme intra- et inter-espèces - l'exemple des espèces de Bacteroides dans l'intestin humain. Bacteroides fragilis et Bacteroides uniformis utilisent les toxines MACPF (complexe d'attaque membranaire / perforine) - BSAP-1 et BSAP-2, respectivement - pour tuer des espèces. Les souches productrices portent un récepteur modifié [protéine de la membrane externe (OMP) ou lipopolysaccharide (LPS) glycané](Bayona and Comstock* ;2018)

Système de sécrétions T7SS

Il est maintenant reconnu que les bactéries développent des réponses antivirales complexes (Ting et al,2022) Enterococcus faecalis possède un antibactérien qui est le T7SS activé par la transcription à travers une membrane. intrigant avec l'activation du T6SS antibactérien chez les bactéries Gram-négatives comme le cas d'Enterococcus, (Kristich et al .,2007)

La communication cellule-cellule permet aux bactéries au delà des systèmes de sécrétion et aux antimicrobiens de réguler l'expression des gènes à l'échelle de la population. (Singhi and Preeti., 2020)

Protéine du cytosquelette

Les grandes fonctions exercées par le cytosquelette bactérien sont : (1) organiser spatialement le contenu des cellules, (2) relier la cellule biochimiquement et physiquement à l'environnement extérieur (3) ont un rôle clé dans la motilité, le changement de forme et la division cellulaire. Ces fonctions sont assurées par les activités dynamiques et coordonnées des protéines du cytosquelette (Shih et Rothfield, 2006). Les protéines du cytosquelette de *Salmonella* fluencens la motilité et la colonisation des bactéries (Bulmer et al., 2012).

contact dépendant (système de sécrétion /protéine cytosquelette) entre cellule intra-inter espèces

Chez les pathogènes à Gram négatif Les T4SS nécessitent un contact de cellule à cellule entre l'émetteur. Ce contact est médié par la surface cellulaire adhésives de protéines de surface de la cellule hôte (Hayes et al., 2010). Les interactions des cellules bactériennes entraînent l'évolution de mécanismes qui déploient des protéines et des effecteurs d'acide nucléique qui manipulent le comportement de l'organisme cible, et donc l'inhibition de la croissance ou la mort cellulaire (Hayes et al ; Burkinshaw, et al 2014)

L'antagonisme dans le domaine médical

FimH est un facteur de virulence c'est l'une des cibles thérapeutiques pour les infections des voies urinaires et la maladie de Crohn. L'adhésine FimH joue un

rôle dans antagonisme on se liant au mannose, inhibant sa fonction ainsi l'infection de FimH antagonistes comme traitement de la maladie de Crohn (Mydock *et al.*, 2017)

Domaine lutte biologique (phytopathogène)

La découverte des relations antagonistes pour la lutte biologique contre les maladies des plantes consiste à supprimer populations de phytopathogènes nuisibles par des organismes vivants tels que des champignons. Il serait donc possible d'éliminer ces germes en favorisant le développement des métabolites antimicrobiens (Heimpel and Mills, 2017) diverses applications biomédicales contre les micro-organismes infectieux, lutte biologique contre les champignons phytopathogènes et les insectes nuisibles à la santé qui représentent les utilisations prometteuses (Köhl *et al.*, 2019)

Antagonisme inter bactérien dans l'environnement (phytopathogène)

la biodiversité du monde des plantes et de leurs dérivés, montre la capacité de certaines molécules potentielles et des systèmes éliminent ainsi le pathogène. (Iseppi *et al.* 2021)

Le T6SS en compétition interbactérienne d'*Agrobacterium tumefaciens*, à Gram négatif qui vit dans la phyllosphère, par l'expression du T6SS par spécificité dans *A. tumefaciens* montrent qu'elle est impliquée à la fois en intra et compétition interspécifique (Maman and coll ;2014)

A. tumefaciens par son T6SS pourrait éliminer donc *E. coli*, elle utilise Tde comme effecteurs pour attaquer à la fois les cellules sœurs et *P. aeruginosa* pour finalement obtenir un avantage concurrentiel. Une telle condition physique dépendante du T6SS acquise *in vivo* et conservation des couples Tde-Tdi chez les bactéries allume une arme antibactérienne répandue bénéfique comme lutte biologique (Ma *et al.* 2014).

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

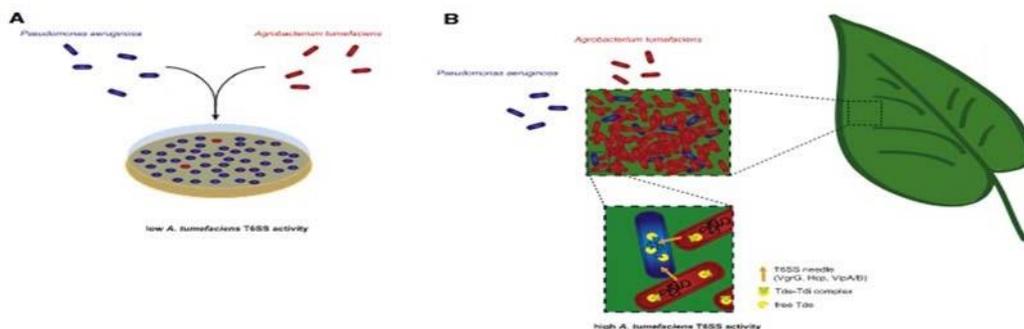


Fig 12. L'habitat naturel permet à *A. tumefaciens* de surpasser les bactéries adverses via l'activité T6SS (A et B) Duels bactériens entre *Agrobacterium tumefaciens* et *P. aeruginosa*. Surpassent efficacement *Agrobacterium tumefaciens* in vitro (A), tandis que le résultat de la compétition interbactérienne est inversé in planta (B). Ici, un signal environnemental inconnu augmente vraisemblablement l'activité T6SS d'*A. tumefaciens*, conduisant à une délivrance efficace d'effecteurs Tde qui dégradent l'ADN chromosomique des cellules concurrentes. La protéine immunitaire Tdi inactive la Tde et protège *A. tumefaciens* de l'auto-intoxication. (Ma et al., 2014)

Les Endophytes

les bactéries peuvent être le principal facteur déterminant l'amélioration des effets des plantes médicinales sur le fonctionnement du système immunitaire. L'endophyte aide à la croissance des plantes (PGP) considéré ainsi comme agents de lutte biologique (Santoyo et al. ; Muller et al. 2016).

Des endophytes spécifiques sont capables de améliorer la croissance des plantes hôtes produisant des enzymes extracellulaire capables de contrôler les agents pathogènes des plantes (Passari et al. 2016) des déterminants d'une telle activation. sur la stimulation des macrophages a également été mise en évidence (Todd and coll. 2015).

les gènes endophytes asso stimulent la production des auxines et des gibbérellines et protègent la plante contre les agents pathogènes. les métabolites secondaires de la plante exercent une action sélective dans la détermination de la composition du microbiote végétal (Castronovo et al. 2021)

L'antagonisme bactérien une alternative a l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

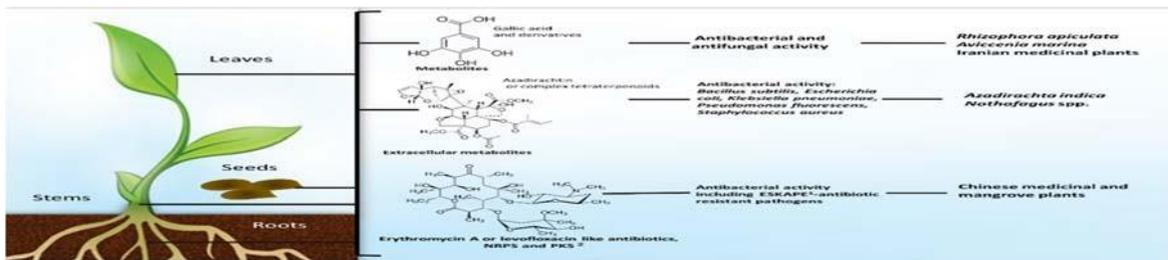


Fig.i 13 | Production de métabolites par les endophytes parmi les tissus végétaux. 1Les « pathogènes bactériens » (*A baumannii*, *Enterobacter* spp., *Enterococcus faecium*, *K pneumoniae*, *P aeruginosa* et *S aureus*) sont les principaux agents infectieux nosocomiaux dans le monde. 2Métabolites synthétisés par des peptides synthétases non ribosomiques (NRPS) ou polykétide synthase (PKS). Informations détaillées sur les métabolites antimicrobiens

Les *Trichoderma* spp. produisent de protéines et de métabolites secondaires a activités antagonistes contre les phytopathogènes (Vinale et al.,2008)Elle libère une diversité de composés organiques volatils (COV), qui déterminent la communication inter-espèces. ses COV inhibent la croissance de certains pathogènes(Guo, et al.,2019) Après reconnaissance de l'hôte, *Trichoderma* spp. S'attache a l'hôte par enroulement et pénètrent dans la paroi cellulaire en sécrétant des enzymes dégradant la paroi cellulaire (Gajera et al .,2012)

Les Algicides

Le développement de bactéries algicides ou de composés dérivés de bactéries pour le contrôle des efflorescences algales nuisibles est examinée en mettant l'accent sur l'environnement (Coyne et al.,2022)

L'antagonisme bactérien une alternative à l'antibiothérapie : approche moléculaire des systèmes de sécrétions

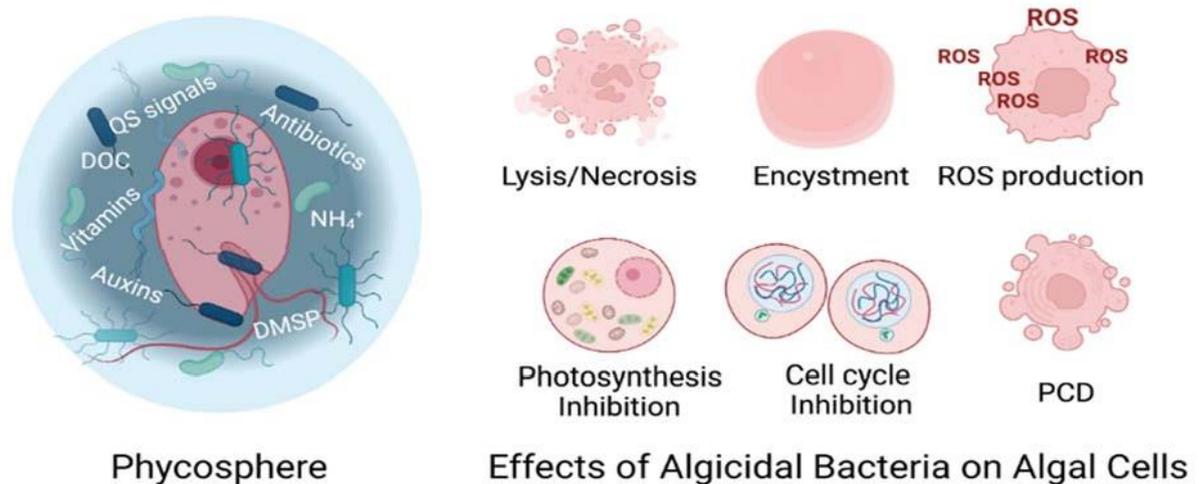


FIG 14 | Les interactions bactéries-algues se produisent dans la phycosphère où les produits chimiques sont échangés. Les bactéries algicides peuvent exercer un contrôle sur la croissance et la viabilité des cellules algales par contact physique direct ou indirectement par la production de composés algicides. (À droite) La réponse des algues aux bactéries algicides varie. Les interactions algicides peuvent provoquer une lyse, ou nécrose, dans laquelle la cellule algale est lysée par des moyens chimiques ou physiques. Les cellules d'algues peuvent également former des kystes temporaires comme mécanisme de défense. Les composés chimiques produits par les bactéries algicides peuvent induire la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS),.

L'utilisation d'agent antimicrobien dans le domaine industrielles

les bactéries, les actinomycètes, les levures et les champignons sont efficace et utilisable dans le domaine industriel. exemple des actinomycètes sont colonisent les tissus des plantes sans montrer de pathogénicité et se sont avérés producteurs d'un nouvel antibiotique. (Kumar et Jadeja, 2016) les peptides antimicrobiens ont été utilisés comme agents thérapeutiques, leur utilisation est limitée à l'administration intraveineuse ou à l'application topique en usage clinique(duncan et al.,2019)

Référence bibliographique

1. **Abt.M.I ..and Eric G. Pame ;(2014)**;Commensal bacteria mediated defenses against pathogens , *Curr Opin Immunol*29, 16-22
2. **Adeniyi. A. Bolanle, Adewale Adetoye, Funmilola A. Ayeni ;(2015)**;Antibacterial activities of lactic acid bacteria isolated from cow faeces against potential enteric pathogens; *African Health Sciences* Vol 15 Issue 3
3. **Annunziato, G.(2019,)**"Strategies to Overcome Antimicrobial Resistance (AMR) Making Use of Non-Essential Target Inhibitors: A Review." *International journal of molecular sciences* vol. 20,23 5844. 21 Nov.
4. **Alakomi H.-L., E. Skyttä, M. Saarela, T. Mattila-Sandholm, K.Latva-Kala, I. M.Helander ;(2000)** ; Lactic Acid Permeabilizes Gram-Negative Bacteria by Disrupting the Outer Membrane *APPLIED AND ENVIRONMENTAL MICROBIOLOGY* Vol. 66, No. 5
5. **Allsopp.L. P Patricia Bernal | Laura M. Nolan | Alain Filloux ;(2019)** ;Causalities of war: The connection between type VI secretion system and microbiota;*WILEY ; M I C R O R E V I E*
6. **Anderson .C. Mark, Pascale Vonaesch,Azadeh Saffarian, Benoit S. Marteyn,Philippe J. Sansonetti (2017)** ; Shigella sonnei Encodes a Functional T6SS Used forInterbacterial Competition and Niche Occupancy ;*Cell Host & Microbe* 21, 769-776
7. **Aoki, S.K., Pamma, R., Hernday, A.D., Bickham, J.E., Braaten, B.A., andLow, D.A. (2005)**.Contact-dependent inhibition of growth in *Escherichia coli*. *Science* 309, 1245-1248.
8. **AzmanA.-S, · Iekhsan Othman · Chee-Mun Fang 3 · Kok-Gan Chan · Bey-Hing Goh 1,5 · Learn-Han Lee;(2017)**;Antibacterial, Anticancer and Neuroprotective Activities of Rare Actinobacteria from Mangrove Forest Soils vol 57(2):177-187
9. **Basler M, Mekalanos JJ. (2012)**; Type 6 secretion dynamics within and between bacterial cells. *Science*. 337(6096):815
10. **Bäumler A.J, V. Sperandio, (2016)**Interactions between the microbiota and pathogenic bacteria in the gut. *Nature* 535, 85-93

11. [Bhalodi. A , Tjitske S. R. van Engelen , Harjeet S. Virk and W. Joost Wiersinga;\(2019\)](#);impact of antimicrobial therapy on the gut microbiome , *J Antimicrob Chemother* 74 Suppl vol 1: i6-i15
12. [Brown.C, Karen Smith, Laura McCaughey, DanielWalker;\(2012\)](#);Colicin-like bacteriocins as noveltherapeutic agents for the treatment of chronic biofilm-mediated infection vol 1549-1552
13. [Bayona, G L., Guo, M.S., and Laub, M.T. \(2017\)](#).Contact-dependent killing by *Caulobacter crescentus* via cell surface-associated, glycine zipper proteins. *eLife* 6, e24869
14. [García-Bayona, L., & Comstock, L. E. \(2018\)](#). Bacterial antagonism in host-associated microbial communities. *Science*, 361(6408), eaat2456.
15. [Beaudoin, T., Stone, T. A., Glibowicka, M., Adams, C., Yau, Y., Ahmadi, S., ...& Deber, C. M. \(2018\)](#).Activity of a novel antimicrobial peptide against *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. *Scientific reports*, 8(1), 1-12.
16. [Cao, Z., Casabona, M.G., Kneuper, H., Chalmers, J.D., and Palmer, T.\(2016\)](#).The type VII secretion system of *Staphylococcus aureus* secretes a nuclease toxin that targets competitor bacteria. *Nat. Microbiol.* 216183
17. [Carding S, Verbeke K, Vipond DT, Corfe BM, Owen LJ. \(2015\)](#) ,Dysbiosis of the gut microbiota in disease. *Microb Ecol Health Dis.* 26:26191
18. [Carvalho FA, Aitken JD, Vijay-Kumar M, Gewirtz AT \(2012\)](#)Toll-like receptor-gut microbiota interactions: perturb at your own risk! *Annu Rev Physiol* 74:177-198
19. [Cazoto L. Luciana, Dorival Martins, Marcio Garcia Ribeiro, Nelson Durán, Gerson Nakazato ;\(2011\)](#) ; Antibacterial activity of violacein against *Staphylococcus aureus* isolated from Bovine Mastitis *The Journal of Antibiotics* 397
20. [Castronovo, L. M., Vassallo, A., Mengoni, A., Miceli, E., Bogani, P., Firenzuoli, F., ... & Maggini, V. \(2021\)](#).Medicinal plants and their bacterial microbiota: A review on antimicrobial compounds production for plant and human health. *Pathogens*, 10(2), 106.

21. Chérier, D., Patin, D., Blanot, D., Touzé, T., & Barreteau, H. (2021). The Biology of Colicin M and Its Orthologs. *Antibiotics*, 10(9), 1109.
22. Chassaing, B., & Cascales, E. (2018). Antibacterial weapons: targeted destruction in the microbiota. *Trends in microbiology*, 26(4), 329-338.
23. Cheng .K., Hsiang-Chun Hsiao 1, Yu-Chen Hou 5, Chang-Wei Hsieh 6 , Hsien-Yi Hsu 7,8,9 , Hung-Yueh Chen 1 and Shin-Ping Lin ;(2022);Improvement in Violacein Production by Utilizing Formic Acid to Induce Quorum Sensing in *Chromobacterium violaceum* vol 11, 849
24. Choi, S.Y.; Kim, S.; Lyuck, S.; Kim, S.B.; Mitchell, R.J. High(2015), -level production of violacein by the newly isolated *Duganella violaceinigra* str. NI28 and its impact on *Staphylococcus aureus*. *Sci. Rep.* 5, 15598
25. Coutinho, T. A. (2015). *Pantoea ananatis* utilizes a type VI secretion system for pathogenesis and bacterial competition. *Molecular Plant-Microbe Interactions*, 28(4), 420-431.
26. 27. 28. Sassone-Corsi, M., Chairatana, P., Zheng, T., Perez-Lopez, A., Edwards, R. A., George, M. D., ...& Raffatellu, M. (2016). Siderophore-based immunization strategy to inhibit growth of enteric pathogens. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(47), 13462-13467.
29. Coyne, K. J., Wang, Y., & Johnson, G. (2022). Algicidal Bacteria: A Review of Current Knowledge and Applications to Control Harmful Algal Blooms. *Frontiers in Microbiology*, 13, 871177-871177.
30. DanquahC. , Prince Amankwah Baffour Minkah, Isaiah Osei Duah Junior , Kofi Bonsu Amankwah 4 and Samuel Owusu Somuah ;(2022);Antimicrobial Compounds from Microorganisms ref 11, 285

. Duncan, M. C., Wong, W. R., Dupzyk, A. J., Bray, W. M., Linington, R. G., & Auerbuch, V. (2014). An NF- κ B-based high-throughput screen identifies piericidins as inhibitors of the *Yersinia pseudotuberculosis* type III secretion system. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 58(2), 1118-1126

31. **Elfarash A, Wei Q, Cornelis P.(2012)**; The soluble pyocins S2 and S4 from *Pseudomonas aeruginosa* bind to the same FpvAI receptor. *Microbiologyopen* 1: 268-75
32. **Elissawy, A.M.; Dehkordi, E.S.; Mehdinezhad, N.; Ashour, M.L.; Pour, P.M. (2021)**, Cytotoxic Alkaloids Derived from Marine Sponges: A Comprehensive Review. *Biomolecules*, vol (11, 258.)
33. **Flaugnatti, N., Rapisarda, C., Rey, M., Beauvois, S. G., Nguyen, V. A., Canaan, S., ... & Journet, L. (2020)**. Structural basis for loading and inhibition of a bacterial T6 SS phospholipase effector by the VgrG spike. *The EMBO journal*, 39(11), e104129.
34. **Fourie, R., & Pohl, C. H. (2019)**. Beyond antagonism: the interaction between *Candida* species and *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of Fungi*, 5(2), 34.
35. **Padilla-Gálvez, N., Luengo-Urbe, P., Mancilla, S., Maurin, A., Torres, C., Ruiz, P., ... & Urrutia, H. (2021)**. Antagonistic activity of endophytic actinobacteria from native potatoes (*Solanum tuberosum* subsp. *tuberosum* L.) against *Pectobacterium carotovorum* subsp. *carotovorum* and *Pectobacterium atrosepticum*. *BMC microbiology*, 21(1), 1-17.
36. **Gajera, H., Domadiya, R., Patel, S., Kapopara, M., & Golakiya, B. (2013)**. Molecular mechanism of *Trichoderma* as bio-control agents against phytopathogen system-a review. *Curr. Res. Microbiol. Biotechnol*, 1(4), 133-142.
37. **Ghequire MG, De Mot R. (2014)**; Ribosomally encoded antibacterial proteins and peptides from *Pseudomonas*. *FEMS Microbiol Rev* 38: 523-68.
38. **Granato, E. T., Meiller-Legrand, T. A., & Foster, K. R. (2019)**. The evolution and ecology of bacterial warfare. *Current biology*, 29(11), R521-R537.
39. **Ge, Y., & Rikihisa, Y. (2011)**. Subversion of host cell signaling by *Orientia tsutsugamushi*. *Microbes and Infection*, 13(7), 638-648.
40. **Gorter, F., Mafla, C. T., Kassen, R., & Schoustra, S. (2021)**. **Data for: Gorter et al., 2021**. Experimental evolution of interference competition. *Frontiers in microbiology*.

41. [Hammami R, Fernandez B, Lacroix C, Fliss I. \(2013\)](#); Anti-infective properties of bacteriocins: An update. *Cell Mol Life Sci.*; 70(16):2947-2967
42. [Hayes, C. S., Aoki, S. K., & Low, D. A. \(2010\)](#). Bacterial contact-dependent delivery systems. *Annual review of genetics*, 44(1), 71-90.
43. [Heimpel, G. E., & Mills, N. J. \(2017\)](#). *Biological control*. Cambridge University Press.
44. [Hood, R.D., Singh, P., Hsu, F., Guvener, T., Carl, M.A., Trinidad, R.R., Sil-verman, J.M., Ohlson, B.B., Hicks, K.G., Plemel, R.L., et al. \(2010\)](#). A typeVI secretion system of *Pseudomonas aeruginosa* targets a toxin to bac-teria. *Cell Host Microbe* 7, 25-37
45. [Iseppi A. D, Giovanna Lomolino Matteo Marangon^a Andrea Curioni](#) ;(2020) ; Current and future strategies for wine yeast lees valorization; food research international vol 137
46. [Kawase M, He F, Kubota A, Yoda K, Miyazawa K, Hiramatsu M. Heat-\(2012\)](#) , killed *Lactobacillus gasseri* TMC0356 protects mice against influenza virus infection by stimulating gut and respiratory immune responses. *FEMS Immunol Med Microbiol*. Vol 64:280-8.
47. [Klein, T. A., Ahmad, S., & Whitney, J. C. \(2020\)](#). Contact-dependent interbacterial antagonism mediated by protein secretion machines. *Trends in microbiology*, 28(5), 387-400.
48. [Kinnebrew MA, Buffie CG, Diehl GE, Zenewicz LA, Leiner I, Hohl TM, Flavell RA, Littman DR, Pamer EG.\(2012\)](#); Interleukin 23 production by intestinal cd103(+)cd11b(+) dendritic cells in response to bacterial flagellin enhances mucosal innate immune defense. *Immunity*. 36(2):276-287
49. [Khan, R., Petersen, F. C., & Shekhar, S. \(2019\)](#). Commensal bacteria: an emerging player in defense against respiratory pathogens. *Frontiers in immunology*, 10, 1203.
50. [Khan Z, Kim SG, Jeon YH, Khan HU, Son SH, Kim YH. \(2008\)](#); A plant growth promoting rhizobacterium, *Paenibacillus polymyxa* strain GBR-1, suppresses root-knot nematode. *Bioresour Technol.*; vol 99:3016-3023

51. Köhl, J., Kolnaar, R., & Ravensberg, W. J. (2019). Mode of action of microbial biological control agents against plant diseases: relevance beyond efficacy. *Frontiers in plant science*, 845.
52. Korotkov, K. V., Sandkvist, M., & Hol, W. G. (2012). The type II secretion system: biogenesis, molecular architecture and mechanism. *Nature Reviews Microbiology*, 10(5), 336-351.
53. Lagrèfeuille, R., Miquel, S., Balestrino, D., Varelle-Delarbre, M., Chain, F., Langella, P., & Forestier, C. (2018). Opposing effect of *Lactobacillus* on in vitro *Klebsiella pneumoniae* in biofilm and in an in vivo intestinal colonisation model. *Beneficial Microbes*, 9(1), 87-100.
54. Liévin-Le Moal, V., & Servin, A. L. (2014). Anti-infective activities of *Lactobacillus* strains in the human intestinal microbiota: from probiotics to gastrointestinal anti-infectious biotherapeutic agents. *Clinical microbiology reviews*, 27(2), 167-199.
55. Chatzidaki-Livanis, M., Geva-Zatorsky, N., & Comstock, L. E. (2016). *Bacteroides fragilis* type VI secretion systems use novel effector and immunity proteins to antagonize human gut Bacteroidales species. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(13), 3627-3632.
56. Little, A. E. F., C. J. Robinson, S. B. Peterson, K. F. Raffa,
57. J. Handelsman, (2008); Rules of engagement: Interspecies interactions that regulate microbial communities. *Annu. Rev. Microbiol.* Vol :62, 375-401.
- Lubelski, J., Rink, R., Khusainov, R., Moll, G. N., & Kuipers, O. P. (2008). Biosynthesis, immunity, regulation, mode of action and engineering of the model lantibiotic nisin. *Cellular and molecular life sciences*, 65(3), 455-476
58. Ma, L. S., Hachani, A., Lin, J. S., Filloux, A., & Lai, E. M. (2014). *Agrobacterium tumefaciens* deploys a superfamily of type VI secretion DNase effectors as weapons for interbacterial competition in planta. *Cell host & microbe*, 16(1), 94-104.

59. **Maghembe, R.; Damian, D.; Makaranga, A.; Nyandoro, S.S.; Lyantagaye, S.L.; Kusari, S.; Hatti-Kaul, R. (2020);** Omics for Bioprospecting and Drug Discovery from Bacteria and Microalgae. *Antibiot*, vol ;9, 229.
60. **MacIntyre, D. L., Miyata, S. T., Kitaoka, M., & Pukatzki, S. (2010).** The *Vibrio cholerae* type VI secretion system displays antimicrobial properties. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(45), 19520-19524.
61. **Morgan, J. L., Acheson, J. F., & Zimmer, J. (2017).** Structure of a type-1 secretion system ABC transporter. *Structure*, 25(3), 522-529.
62. **Moya, M. Ferrer, (2016) ;** Functional redundancy-induced stability of gut microbiota subjected to disturbance. *Trends Microbiol.* vol 24, 402-413
63. **Mülle .R. Dietmar et al.,(2016) ;** Ocean Basin Evolution and Global-Scale Plate Reorganization Events Since Pangea Breakup; *Rev. Earth*
64. *Planet.* vol. 44:107-38
65. **Mwangi J., Yizhu Yin Gan Wang, Min Yang Ya Li Zhiye Zhang , and Ren La ;(2019);** The antimicrobial peptide ZY4 combats multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* infection ; vol. 116
66. **Nataraj, B. H., & Mallappa, R. H. (2021).** Antibiotic resistance crisis: an update on antagonistic interactions between probiotics and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *Current Microbiology*, 78(6), 2194-2211.
67. **Nie. Xiang et al.,(2018),** The Innate Immune Receptors TLR2/4 Mediate Repeated Social Defeat Stress-Induced Social Avoidance through Prefrontal Microglial Activation ; vol 8;99(3
68. **Parisi O. I., M. Fiorillo, A. Caruso et al., (2014).** "Enhanced cellular uptake by "pharmaceutically oriented devices" of new simplified analogs of Linezolid with antimicrobial activity," *International Journal of Pharmaceutics*, vol. 461, no. 1-2, pp. 163-170,
69. **Prakash.S, Laetitia Rodes, Michael Coussa-Charley, Catherine Tomaro-Duchesneau ;(2011) ;** Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics 5, 71.
70. **Prisca G.II et al.,(2022);** Microbiota medicine: towards clinical revolution *Journal of Translational Medicine* vol 20:111

71. Ramia N. e. , Cécile Mangavel , Claire Gaiani , Aurélie Muller-Gueudin , Samir taha , Anne-Marie Revol-Junelles1 & Frédéric Borges ;(2020) ; Nested structure of intraspecific competition network in *Carnobacterium maltaromaticum* .*Scientific reports*, 10(1), 1-9.
72. Rea MC, Sit CS, Clayton E, O'Connor PM, Whittal RM, Zheng J, Vederas JC, Ross RP, Hill C. Thuricin cd, (2010) ,a posttranslationally modified bacteriocin with a narrow spectrum of activity against *clostridium difficile*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.*; 107(20):9352-9357
73. Reygaert. W. C (2018);An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria
74. Ross, Benjamin D. et al.,(2019) ; Human gut bacteria contain acquired interbacterial defence systems
75. Russell, A.B., et al. (2014). A type VI secretion-related pathway in bacteroidetes mediates interbacterial *Cell host & microbe*, 16(2), 227-236.
76. Santoyo a,G.*, Gabriel Moreno-Hagelsieb b ,Ma. del Carmen Orozco-Mosqueda ,Bernard R. Glick ;(2016);Plant growth-promoting bacterial endophytes; *Microbiological Research* 183 (92-99)
77. Sekirov .I and Brett Finlay;(2009;)The role of the intestinal microbiota in enteric infection *587(17)*, 4159-4167.
78. Shekhar. S, Khan. R, Schenck K, Petersen F.C. (2019).Intranasal immunization with the commensal *Streptococcus mitis* confers protective immunity against pneumococcal lung infection. *Appl Environ Microbiol.* 85(6), e02235-18.
79. Singhi .D. and Srivastava Preeti ; (2020)Role of Bacterial Cytoskeleton and Other Apparatuses in Cell Communication;64, 401-412
80. Shin M., Ji Won Gwak, Pachiyappan Kamarajan, J. Christopher Fenno, Alexander H. Rickard3, and Yvonne L. Kapila;(2016);Biomedical Applications of Nisin ,*J Appl Microbiol*, vol 1449-1465
81. Simons .A. Kamel Alhanout and Raphaël E. Duval ;(2020);Bacteriocins, Antimicrobial Peptides from Bacterial Overview of their Biology and their Impact Against Multidrug-Resistant Bacteria8(5),

82. Sinicropi. M. S, A. Caruso, F. Conforti et al. (2009). "Synthesis, inhibition of NO production and antiproliferative activities of some indole derivatives," *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, vol. 24, no. 5, pp. 1148-1153,
83. Souza, D. P., Oka, G. U., Alvarez-Martinez, C. E., Bisson-Filho, A. W., Dunger, G., Hobeika, L., ... & Farah, C. S. (2015). Bacterial killing via a type IV secretion system. *Nature communications*, 6(1), 1-9.
84. SiX.A, Khedidja Mosbahi Madhuri Barge , Colin Kleanthous , Thomas Evans and Daniel Walker;(2021); Pyocin efficacy in a murine model of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis *J Antimicrob Chemother*, vol 2317-2324
85. Tortorella, E.; et al.,(2018),Antibiotics from Deep-Sea Microorganisms: Current Discoveries and Perspectives. *Mar. Drugs* 16, 355
86. Turbay, M. B. E., Rey, V., Dorado, R. D., Sosa, M. C., & Borsarelli, C. D. (2021). Silver nanoparticle-protein interactions and the role of lysozyme as an antagonistic antibacterial agent. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, 208, 112030.
87. Vassallo, C.N., Cao, P., Conklin, A., Finkelstein, H., Hayes, C.S., and Wall, D. (2017). Infectious polymorphic toxins delivered by outer membrane exchange discriminate kin in myxobacteria. *eLife* 125-152
88. Veerapandian .M. and K. Yun,(2011). "Functionalization of biomolecules on nanoparticles: specialized for antibacterial applications," *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 90, no. 5, pp. 1655-1667,
89. Vieira AT, et al. (2016);Control of *Klebsiella pneumoniae* pulmonary infection and immunomodulation by oral treatment with the commensal probiotic *Bifidobacterium longum* 5(1A). *Microbes Infect.* 98(4)
90. Venegas .A. francisco et al (2019);the Bacterial product Violacein exerts an immunostimulatory Effect Via TLR8 ; Scientific Reports 4-9 *Scientific Reports*, 9(1), 1-17
91. Vinale . F. et al., (2008);A novel role for *Trichoderma* secondary metabolites in the interactions with plants;*Physiological and molecular plant pathology*, 72(1-3), 80-86.

92. [Webb J. S. et al., \(2013\)](#). Delivery of CdiA nuclease toxins into
93. target cells during contact-dependent growth inhibition PLOS vol ONE 8, e57609
94. [Wong et al., \(2016\)](#). Microbial herd protection mediated by antagonistic interaction in polymicrobial communities. Appl. Environ. Microbiol. 82, 6881-6888
95. [Yang ;X ,Hai Liu , Yanxiong Zhang , Xihui Shen ;\(2021\)](#);Roles of Type VI Secretion System in Transport of Metal Ions *Frontiers in Microbiology*, 12.
96. [Yuan Guo, Andrea Ghirardo¹, Baris Weber¹, Jörg-Peter Schnitzler, J. Philipp Benz and Maaria Rosenkranz;\(2019\)](#);Trichoderma Species Differ in Their Volatile Profiles and in Antagonism Toward Ectomycorrhiza *Laccaria bicolor* *Frontiers in microbiology*, 10, 89
97. [Yiu, J. H.C. Bernhard Dorweiler, Connie W. Woo \(2017\)](#) ; Interaction between gut microbiota and toll-like receptor: from immunity to metabolism 29(10), 1490.
98. [Zhang .B., Yanping Wang, Zhongfang Tan , Zongwei Li, Zhen Jiao, Qunce Huang ;\(2016\)](#) Screening of Probiotic Activities of Lactobacilli Strains Isolated from Traditional Tibetan Qula, A Raw Yak Milk Cheese Asian-Australasian Journal of Animal Sciences (AJAS;. Volume 29(10)
99. [Zhao.W., Florence Caro, William Robins, John J Mekalanos ;\(2018\)](#) ;Antagonism toward the intestinal microbiota and its effect on *Vibrio cholerae* virulence 359(6372), 210-213.
100. [Zelaya H, Tada A, Vizoso-Pinto MG, Salva S, Kanmani P, Agüero G, et al. \(2015\)](#), Nasal priming with immunobiotic *Lactobacillus rhamnosus* modulates inflammation-coagulation interactions and reduces influenza virus-associated pulmonary damage. *Inflamm Res*. 52-123
101. [Zoumpopoulou G, Papadimitriou K, Alexandraki V, Mavrogonatou E, Alexopoulou K, Anastasiou R, et al. \(2020\)](#);The microbiota of Kalathaki and Melichloro Greek artisanal cheeses comprises functional acid bacteria. *LWT-Food Sci Technol. LWT*, 130, 109570

102. Zimmer, J., Lange, B., Frick, J. S., Sauer, H., Zimmermann, K., Schwiertz, A., ...& Enck, P. (2012). A vegan or vegetarian diet substantially alters the human colonic faecal microbiota. *European journal of clinical nutrition*, 66(1), 53

ملخص

إن فهم مبادئ الأنظمة الإفرازية التي تساهم في استقرار التجمعات البكتيرية و تطورها من خلال التفاعلات التضادية عند الخلية البكتيرية . هي أساس لإنجاح و تطوير الكائنات الممرضة من خلال تكنولوجيا المتقدمة استعملت في فهم مشاركة البكتيريا الترممية باستعمال التضاد بين البكتيريا للتثبيط العوامل الممرضة و استعمالها كعلاج لأمراض النباتات و ذلك بـغية رفع الإنتاج الفلاحي و بالإمكان كذلك تطويرها من اجل استعمالات أخرى في المستقبل المنظور

Résumé

Les interactions antagonistes entre les individus de la communauté bactérienne sont essentielles pour réussir à modifier les paramètres des pathogènes. Une compréhension des principes des systèmes de sécrétion qui contribuent à la stabilité et développements des communauté bactériennes a travers les diverses interaction antagonistes dans l'individu est essentielle pour réussir a modifier le pathogènes a travers des technologies avancées qui sont appliquées pour évaluer la contribution des bactéries commensales. Pour l'utilisation des bactéries antagoniste pour l'inhibition des pathogènes est utilisées comme remèdes contre différentes pathologies non seulement pour l'homme, mais aussi pour d'autres êtres vivants tels que la santé animale et la productivité agricole et pourquoi pas sur le développement de nouvelles thérapies dans un futur proche

ABSTRACT

An understanding of the principles of secretion systems that contribute to the stability and development of the bacterial community through various antagonistic interactions in the individual is essential for success in modifying pathogenic through advanced research technologies that have been applied to assess the contribution of commensal bacteria. to the use of antagonist bacteria on the inhibition of pathogens and used as remedies against different pathologies not only for humans, but also for other living beings such as animal health and agricultural productivity and why not on the development of new therapies in the near future