

**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**  
**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**  
**UNIVERSITE MOULOU D MAMMERI DE TIZI OUZOU**  
**FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES ET DES SCIENCES AGRONOMIQUES**  
**Département des sciences agronomiques**



**Mémoire**

**En vue de l'obtention du Diplôme de Master Académique  
en Sciences Alimentaires**

**Spécialité : Agroalimentaire et contrôle qualité**

**Thème :**

**LES PEPTIDES BIOACTIFS DU LAIT  
ET LES PRODUITS LAITIERS**

**Réalisé par : M<sup>elle</sup> MERZOUK KAHINA**

**Devant le Jury :**

**Président : Mr Amir Youcef**

**Professeur à l'UMMTO**

**Promoteur : Mr Moualek Idir**

**Maitre de conférences classe A à L'UMMTO**

**Examineur : Mr Msela Amine**

**Maitre-assistant classe A à L'UMMTO**

**Année Universitaire 2020/2021**

## **Remerciements**

Je remercie Dieu de m'avoir donné la force et la bonne santé, la patience, la volonté et le courage de mener à bon terme ce modeste travail.

Je tiens également à exprimer ma profonde gratitude et mes sincères remerciements à mon promoteur Mr MOUALEK IDIR Maître-assistant classe A chargé de cours département sciences biologiques de l'UMMTO pour son aide et ses conseils et orientations pour l'achèvement de ce travail.

Je tiens à exprimer mon entière reconnaissance à mes responsables de travail au niveau de l'entreprise SOCOTHYD pour leur autorisation et encouragements afin de pouvoir continuer mes études et réaliser ce travail.

Mes remerciements les plus sincères vont également à Monsieur Amir Youcef Professeur à L'UMMTO pour avoir accepté de présider le jury.

J'exprime mes sincères remerciements à Monsieur Msela Amine Maître-assistant classe A à L'UMMTO pour avoir accepté d'examiner ce travail.

Mes remerciements les plus chaleureux s'adressent à ma famille pour son soutien et son encouragement tout au long de mon cursus.

Que tous ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à ce travail soient assurés de mes vives reconnaissances.



## **DEDICACE**

*A l'aide de Dieu j'ai pu réaliser ce modeste travail*

*Je dédie affectueusement cette thèse :*

*A mes très chers parents Qui m'ont soutenu le long de mon parcours*

*A mes chers Frères : MOKRANE,  
MOHAMED, YACINE*

*A mes tantes et oncles : ouardia, Baya, fatiha,  
Rachid, Rezki, Amine, Ahcene*

*A tous mes amis et camarades de promotion*

*Merzouk KAHINA*

## Résumé :

L'objectif de ce travail est d'étudier l'activité des peptides du lait et les produits laitiers, ainsi que leurs bénéfices pour la santé humaine et les différentes utilisations dans le domaine Agroalimentaire.

Depuis des décennies, le lait de différentes espèces est exploité pour l'isolement de divers ingrédients fonctionnels indépendamment de sa source, le lait est considéré comme un aliment complet, car il fournit les nutriments essentiels dont le corps a besoin.

Les protéines et leurs fractions sont des sources précieuses de peptides bioactifs qui peuvent jouer un rôle bénéfique pour la santé humaine, comme l'immunomodulation, l'activité antioxydante, l'activité inhibitrice de l'ECA, l'activité antinéoplasique, antimicrobienne.

Dans le lait, les peptides bioactifs peuvent être présents sous leur forme naturelle ou libérés de leurs protéines parentales en raison d'un processus enzymatique.

L'intérêt croissant des chercheurs pour les peptides bioactifs a récemment connu un intérêt grandissant pour les espèces laitières mineures telle que le bovin, l'ovin, le caprin, le camelin, équin et le lait humain.

Le lait a été longtemps utilisé comme boisson médicinale dans les sociétés du Moyen Orient, d'Asie et Afrique. C'est une matière alimentaire qui a des propriétés nutritionnelles importantes, avec une composition équilibrée en nutriment de base (glucides, lipides, protéides), une grande teneur en vitamine C et en fer, ainsi qu'une richesse particulière en substances antibactériennes (lactoferrine, lysozyme, lactoperoxydase, immunoglobulines) qui permettent sa conservation quelques jours à 30 °C.

Le présent mémoire met en évidence les résultats significatifs de la recherche sur les peptides bioactifs du lait et des produits laitiers.

**Mots-clés :** peptides bioactifs/ activités biologiques/santé/lait.

## **Abstract**

The objective of this work is to study the activity of peptides from milk and milk products, as well as their benefits for human health and the different uses in the Agro-food field.

For decades, milk from different species has been exploited for the isolation of various functional ingredients regardless of its source, milk is considered a complete food, as it provides the essential nutrients that the body needs.

Proteins and their fractions are valuable sources of bioactive peptides that can play a beneficial role in human health, such as immunomodulation, antioxidant activity, ACE inhibitory activity, antineoplastic, antimicrobial activity.

In milk, bioactive peptides can be present in their natural form or released from their parent proteins due to an enzymatic process.

The growing interest of researchers in bioactive peptides has recently seen an increase in interest in minor dairy species such as bovine, ovine, caprine, camel, equine and human milk.

Milk has been used since ancient times as a medicinal drink in the societies of the Middle East, Asia and Africa. It is a food material with valuable nutritional properties, with a balanced composition in basic nutrients (carbohydrates, lipids, proteins), a higher content of vitamin C and iron, as well as its richness in antibacterial substances (lactoferrin, lysozyme, lactoperoxidase, immunoglobulins) that easily allows it to be preserved for a few days at 30 °C.

This dissertation highlights the significant results of research on bioactive peptides from milk and dairy products.

**Keywords: bioactive peptides/ biological activities/ health/ milk.**



# **SOMMAIRE**

Résumé

Liste des abréviations

List des figures

Liste des tableaux

Introduction : ..... 1

**Chapitre I Généralités Sur Le Lait.....**

1 Le Lait : ..... 3

1.1 Définition : ..... 3

1.2 Composition Du Lait : ..... 3

1.2.1 Eau : ..... 6

1.2.2 Matières Grasses : ..... 6

1.2.3 Protéines : ..... 7

1.2.4 Caséines : ..... 8

1.2.5 Enzymes : ..... 8

1.2.6 Lactose : ..... 9

1.2.7 Minéraux : ..... 10

1.2.8 Vitamines : ..... 10

1.3 Propriétés Physico-Chimiques Du Lait : ..... 12

**Chapitre II Les Peptides Bioactifs .....**

1 Les Peptides Bioactifs : ..... 13

1.1 Définition : ..... 13

1.2 Origine Des Peptides Bioactifs Du Lait Et Leur Profil D'activité : ..... 13

1.2.1 Digestion Gastro-Intestinale : ..... 15

1.2.2 Fermentation Microbienne : ..... 15

1.2.3 Activité Enzymatique : ..... 15

2 La Nature Des Peptides Bioactifs : ..... 17

2.1 Le Système Protéique Du Lait : ..... 17

2.1.1 Les Protéines Sériques : ..... 17

2.1.2 Les Caséines : ..... 18

2.1.2.1 Caractéristiques Générales : ..... 20

2.2 Utilisations Industrielles : ..... 20

2.2.1 Caractéristiques Générales : ..... 21

3 Les Peptides Bioactifs Et Leur Rôle Dans La Santé Humaine : ..... 22

---

3.1	Peptides A Activité Antimicrobienne :.....	22
3.2	Peptides A Activité Immunomodulateurs : .....	23
3.3	Peptides A Activité Antioxydantes : .....	25
<b>Chapitre III Activité Biologique Des Peptides Bioactifs.....</b>		
1	Les Peptides Bioactifs Et Leur Rôle Dans La Santé Humaine : .....	27
1.1	Peptides A Activité Antimicrobienne :.....	27
1.2	Peptides A Activité Immunomodulateurs : .....	28
1.3	Peptides A Activité Antioxydantes : .....	29
1.4	Peptides A Activités Opiacées :.....	30
1.5	Peptides A Activité Anti-Hypertensive : .....	32
1.6	Effet Satiétogène : .....	33
1.6.1	Effet Sur Le Syndrome Métabolique : .....	15
1.7	Effet Sur Le Système Nerveux : .....	34
1.8	Effet Sur Le Système Digestif :.....	34
<b>Chapitre IV Valorisation Des Peptides Bioactifs .....</b>		
1	Domaines D'application Des Hydrolysats Et/Ou Fractions D'hydrolysats Protéiques : ..	37
1.1	Applications Dans Le Domaine De La Nutrition : .....	37
1.2	Applications En Texturation De Produits Alimentaires :.....	38
1.2.1	Fromages, Lait Fermentés : .....	38
1.2.2	Applications Dans Le Secteur De La Santé Et Des Nutraceutiques :.....	39
1.2.2.1	Peptides Bioactifs Et Allergies :.....	41
1.2.2.2	Hydrolysats De Lait Fermentés Et Bienfaits Des Peptides Pour La Santé : .....	42
2	Commercialisation Des Peptides Bioactifs : .....	43
Conclusion : .....		45
Références bibliographiques		

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

ECA	Enzyme de conversion de l'angiotensine
$\beta$ -LG	beta-lactoglobuline
$\alpha$ -LA	$\alpha$ -lactalbumine
GMP	Glyco-caseinomacropéptide
$\kappa$ -CN	Caséine $\kappa$
$\beta$ -CN	Beta-caséine
CN	Caséine
CN- $\alpha$ S1	Caséine $\alpha$ S1
nm	nanomètre
MM	Masse moléculaire
IgE	Immunoglobuline E

## Liste des figures

N°	Intitulé	Page
1	Composition de la matière grasse du lait	07
2	Structure d'une sub-micelle caséique	08
3	Mécanisme de libération des peptides bioactifs à partir de protéines de lait	16
4	Le mécanisme de libération des peptides bioactifs à partir des produits dérivés du lait, camembert, yaourt.	16
5	Modèle de micelle (A), de la submicelle de caséines (B) et pontage de deux submicelles le phosphate de calcium (C)	19
6	Représentation schématique du gène CSN2 de la $\beta$ -CN cameline et bovine	23
7	Comparaison de séquences de signal peptides de la $\beta$ -CN cameline et bovine	24
8	Séquence primaire de $\beta$ -caséine cameline	25
9	Peptides bioactifs et système cardiovasculaire	32
10	Les classes de peptides bioactifs	35
11	Rôle des peptides bioactifs dérivés du lait dans le système corporel	36

## Liste des Tableaux

N°	Intitulé	Page
1	Composition moyenne du lait entier	05
2	Composition lipidique du lait	06
3	Caractéristiques des principaux enzymes du lait	09
4	Composition minérale du lait de vache	10
5	Composition vitaminique moyenne du lait cru	11
6	Caractéristiques physico-chimiques du lait de femme lait de chamelle et lait de vache	12
7	Teneurs en protéines sériques dans les laits camelin, bovin et humain	17
8	Caractéristiques physico-chimiques des caséines camelines et bovines	22
9	Comparaison des $\beta$ -casomorphines du lait de différentes espèces avec le prédictif $\beta$ -casomorphine de la caséine $\beta$ cameline	31
10	Peptides opioïdes de la $\beta$ -caséine de différentes espèces	31
11	Quelques exemples de peptides bioactifs issus des caséines	43

A decorative border resembling a scroll, with a blue outline and small circular flourishes at the corners and ends of the horizontal lines.

# **INTRODUCTION GENERALE**

Les peptides biologiquement actifs dans la séquence protéique sont définis comme des fragments qui restent inactifs dans les séquences protéines précurseurs, mais lorsqu'ils sont libérés par l'action d'enzymes protéolytiques, ils peuvent interagir avec des récepteurs sélectionnés et réguler les fonctions physiologiques de l'organisme, l'effet exercé par les peptides peut être positif ou négatif (Schlimme and Meisel, 1995; Meisel and Bockelmann, 1999).

Le lait contient environ 3.5% de protéines, dont 80% de caséines et 20% de protéines de lactosérum (Attia *et al.*,2001).

Les caséines ont été classées  $\alpha$ ,  $\beta$  -et  $\kappa$  -caséines. Le lactosérum contient de la  $\beta$  -lactoglobuline, de l' $\alpha$ -lactalbumine et plusieurs protéines mineurs ayant des activités biologiques différentes, telles que des enzymes, des minéraux et des acides gras, comme les enzymes, les propriétés de liaison aux minéraux et les immunoglobulines (Ramet 2001,Bornaz *et al.*,2009) .

Les propriétés multifonctionnelles des peptides du lait sont de plus en plus reconnues. Elles pourraient avoir un impact positif sur la physiologie humaine et le métabolisme de l'homme, soit directement, soit par hydrolyse enzymatique in vivo ou in vitro (Kitts et Weiler, 2003).

L'activité des peptides est basée sur leur composition et leur séquence d'acides aminés inhérentes.

La taille des séquences peptidiques bioactives connues pour posséder des propriétés multifonctionnelles peut varier de deux à vingt résidus d'acides aminés (Meisel et Fitzgerald, 2003).

Les enzymes protéases sont naturellement présentes dans les produits alimentaires comme le lait, la plasmine hydrolyse les protéines et libèrent des fragments bioactifs pendant le traitement ou le stockage.de nombreux types de bactéries utilisés dans la production de produits alimentaires fermentés et se trouvant naturellement dans le tractus gastro-intestinal sont capables de produire des peptides biologiquement actifs (PESCUMA *et al.*, 2011 ; ASSEM *et al.*, 2018).

Une fois que ces peptides bioactifs sont libérés, ils peuvent servir à influencer de nombreuses réponses physiologiques, notamment cardiovasculaires, digestives, endocriniennes et immunitaires, neurologiques (CLARE et SWAISGOOD, 2003) .

En regard de son contenu en énergie métabolisable, le lait présente une forte concentration en nutriments ; il est considéré donc comme un aliment de forte densité nutritionnelle. Le lait n'est cependant pas un aliment parfait car il ne contient pas à l'état naturel de fibres et que son contenu en certains nutriments, dont le fer et la vitamine D, demeurent relativement faibles ( El-Hatmi *et al.*,2015).

Le lait et les produits laitiers constituent un des quatre grands groupes reconnus d'une alimentation saine. Ces recommandations reposent surtout sur le fait que le lait et les produits laitiers constituent une bonne et même une excellente source de certains nutriments qui se retrouvent en concentration élevée dans ces aliments. Ce sont donc ces nutriments qui ont une signification particulière pour la santé, autant en ce qui concerne la croissance normale des enfants que le maintien en santé et la prévention des maladies à tout âge de la vie ( Sahli,2013).

Par ailleurs, les concentrations ou l'intégrité de ces mêmes nutriments peut subir des modifications à la suite des différents traitements industriels appliqués au lait (AMIOT *et al.* 2002).

A decorative border resembling a scroll, with a blue outline and rounded corners, framing the central text.

# **CHAPITRE I :**

## **GENERALITES SUR LE LAIT**

## 1 Le lait :

### 1.1 Définition :

Le lait est le produit intégral de la traite totale et ininterrompue d'une femelle laitière bien portante, bien nourrie et non surmenée. Il doit être recueilli proprement et ne doit pas contenir de clostrum. « Définition adoptée par le 1er congrès international pour la répression de la fraude alimentaire tenue à Genève en 1908). (Pougheon et Goursaud, 2001).

### 1.2 Composition du lait :

FRANWORTH et MAINVILLE (2010) évoquent que le lait est reconnu depuis longtemps comme étant un bon aliment pour la santé. Source de calcium et de protéines, il peut être ajouté à notre régime sous plusieurs formes.

Les laits sont les seuls aliments naturels complets qui existent, chacun d'eux étant adapté à la race qu'il permet de développer (MITTAINE, 1980).

Selon FAVIER (1985), le lait est une source importante de protéines de très bonne qualité, riches en acides aminés essentiels, tout particulièrement en lysine qui est par excellence l'acide aminé de la croissance. Ses lipides, caractérisés par rapport aux autres corps gras alimentaires par une forte proportion d'acides gras à chaîne courte, sont beaucoup plus riches en acides gras saturés qu'en acides gras insaturés. Ils véhiculent par ailleurs des quantités appréciables de cholestérol et de vitamine A ainsi que de faibles quantités de vitamine D et E.

Les principaux constituants du lait par ordre croissant selon POUGHEON et GOURSAUD (2001) sont :

- ✓ L'eau, très majoritaire ;
- ✓ Les glucides principalement représentés par le lactose ;
- ✓ Les lipides, essentiellement des triglycérides rassemblés en globules gras ;
- ✓ Les sels minéraux à l'état ionique et moléculaire ;
- ✓ Les protéines, caséines rassemblées en micelles, albumines et globulines solubles ;
- ✓ Les éléments à l'état de trace mais au rôle biologique important, enzymes, vitamines et oligoéléments.

La composition moyenne du lait entier est représentée dans le tableau 1.

FREDOT (2006) rappelle que le lait est constitué de quatre phases :

- ✓ Une émulsion de matières grasses ou phase grasse constituée de globules gras et de vitamines liposolubles (A, D) ;
- ✓ Une phase colloïdale qui est une suspension de caséines sous forme de micelle ;
- ✓ Une phase aqueuse qui contient les constituants solubles du lait (protéines solubles, lactose, vitamines B et C, sels minéraux, azote non protéique) ;
- ✓ Une phase gazeuse composée d'O<sub>2</sub>, d'azote et de CO<sub>2</sub> dissous qui représentent environ 5% du volume du lait.

**Tableau 1** : Composition moyenne du lait entier (FREDOT,2006)

<b>Composants</b>	<b>Teneurs (g/100g)</b>
<b>Eau</b>	89.5
<b>Matières azotés</b>	3.44
<b>Protéines</b>	3.27
<b>Caséines</b>	2.71
<b>Protéines solubles</b>	0.56
<b>Azote non protéique</b>	0.17
<b>Matières grasses</b>	3.5
<b>Lipides neutres</b>	3.4
<b>Lipides complexes</b>	<0.05
<b>Composés liposolubles</b>	<0.05
<b>Glucides</b>	4.8
<b>Lactose</b>	4.7
<b>Gaz dissous</b>	5% du volume du lait
<b>Extrait sec Total</b>	12.8g

### 1.2.1 Eau :

D'après AMIOT *et al*, (2002), l'eau est le constituant le plus important du lait, en proportion. La présence d'un dipôle et de doublets d'électrons libres lui confère un caractère polaire. Ce caractère polaire lui permet de former une solution variée avec les substances Polaires telles que les glucides, les minéraux et une solution colloïdale avec les protéines hydrophiles du sérum. Puisque les matières grasses possèdent un caractère non polaire (ou hydrophobe), elles ne peuvent se dissoudre et former une émulsion du type huile dans l'eau. Il en est de même pour les micelles de caséines qui vont former une suspension colloïdale puisqu'elles sont solides.

### 1.2.2 Matières grasses :

Les matières grasses du lait se compose principalement de triglycérides, de phospholipides et d'une fraction insaponifiable constituée en grande partie de cholestérol et de  $\beta$ -carotène.

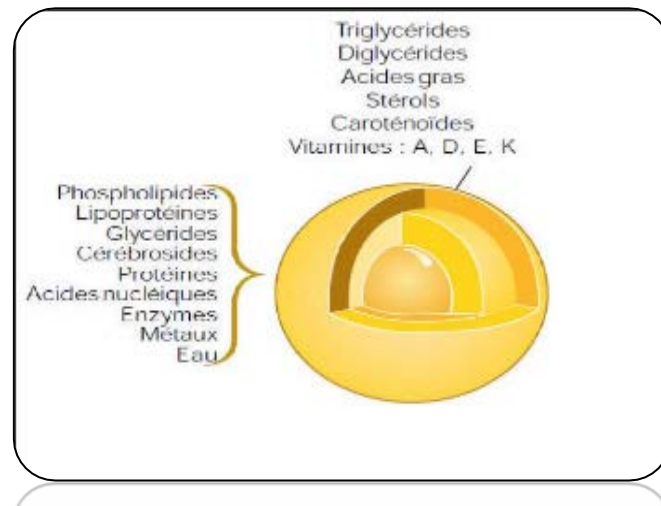
Elle est produite principalement à partir des acides gras volatils (acides acétique et butyrique). Le premier est formé principalement à partir des glucides pariétaux des fourrages (cellulose) et le second à partir des glucides rapidement fermentescibles (sucre de betterave). Une partie de la matière grasse du lait provient de la mobilisation des réserves lipidiques de la vache (jusqu'à 60 kg). Sous certaines conditions, des graisses alimentaires peuvent également contribuer à la formation de la matière grasse du lait (STOLL, 2003).

Le Tableau 2 indique les proportions des différents constituants de la fraction lipidique du lait.

**Tableau 2 :** Composition lipidique du lait (GRAPPIN, R., POCHET, S., 1999).

Constituant	Proportion de lipides du lait (%)
Triglycérides	98
Phospholipides	01
Fraction insaponifiable	01

La figure 1 présente un globule gras du lait. La membrane est constituée de phospholipides, de lipoprotéines, de cérebrosides, de protéines, d'acides nucléiques, d'enzymes et d'oligoéléments (métaux) et d'eau (BYLUND,1995)



**Figure 1** : composition de la matière grasse du lait (BYLUND,1995)

Les phospholipides représentent moins de 1% de la matière grasse, sont plutôt riches en acides gras insaturés. Le lait de vache est pauvre en acides gras essentiels (acide linoléique C18 :2 et acide linoléique C18 :3) par rapport au lait de femme (1,6% contre 8,5% en moyenne) (JEANTET *et al*, 2007).

### 1.2.3 Protéines :

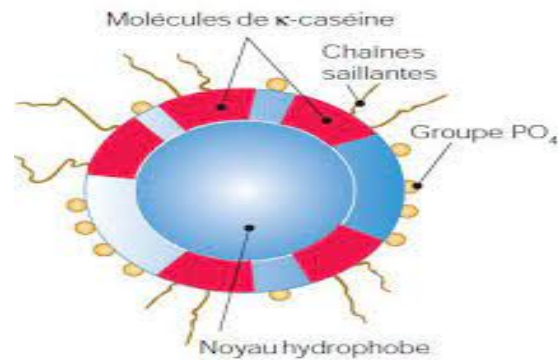
Selon JEANTET *et al*, (2007), le lait de vache contient 3.2 à 3.5% de protéines réparties en deux fractions distinctes :

- Les caséines qui précipitent à pH 4,6 représentent 80% des protéines totales
- Les protéines sériques solubles à pH 4.6 représentent 20% des protéines totales.

### 1.2.4 Caséines :

JEAN et DIJON (1993) rapportent que la caséine est un polypeptide complexe, résultat de la polycondensation de différents aminoacides, dont les principaux sont la leucine, la proline, l'acide glutamique et la sérine. Le caséinate de calcium, de masse molaire qui peut atteindre 56000 g mol<sup>-1</sup>, forme une dispersion colloïdale dans le lait. Les micelles protéiques ont un diamètre de l'ordre de 0.1 µm dans le lait de vache (Figure 2).

La caséine native à la composition suivante : Protéine 9%, calcium 3%, phosphore 2.2%, acide citrique 0.5% et magnésium 0.1% (ADRIAN *et al*, 2004).



**Figure 2:** Structure d'une sub-micelle caséique (BYLUND,1995)

### 1.2.5 Enzymes :

Une grande partie se retrouve dans la membrane des globules gras mais le lait contient de nombreuses cellules (leucocytes, bactéries) qui élaborent des enzymes (POUGHEON , 2001).

**Tableau 3:** Caractéristiques des principaux enzymes du lait (VIGNOLA,2002)

Groupe d'enzyme	Classes d'enzymes	PH	Température (°C)	Substrats
Hydrolases	Estérases			
	Lipases	8,5	37	Triglycérides
	Phosphatase alcaline	9-10	37	Esters phosphoriques
	Phosphatase acide	4,0-5.2	37	Esters phosphoriques
	Protéases			
	Lysozyme	7.5	37	Parois cellulaire
	Plasmine	8	37	microbienne Caséines
Déshydrogéné Oxydases	Sulfhydrile oxydase	7 8,3	37	Protéines, peptides Bases puriques
	Xanthine oxydase		37	
Oxygénases	Lactoperoxydase	6.8	20	Composés
	Catalase	7	20	réducteurs+H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>

### 1.2.6 Lactose :

MATHIEU (1999) évoque que le lait contient des glucides essentiellement représentés par le lactose, son constituant le plus abondant après l'eau. Sa molécule C<sub>12</sub>H<sub>22</sub>O<sub>11</sub>, est constituée d'un résidu galactose couplé un résidu glucose. Le lactose est synthétisé dans les cellules des acini à partir du glucose sanguin. Celui-ci est en grande partie produit par le foie.

Le lactose est quasiment le seul glucide du lait de vache et représente 99% des glucides du lait de monogastriques. Sa teneur est très stable entre 48 et 50 g/l dans le lait de vache. Cette teneur présente de faibles variations dans le sens inverse des variations du taux butyreux. (HODEN et COULON, 1991).

### 1.2.7 Minéraux :

Selon ( GAUCHERON, 2004), le lait contient des quantités importantes de différents minéraux. Les principaux minéraux sont : le calcium, le magnésium, le sodium et le potassium pour les cations et le phosphate, le chlorure et le citrate pour les anions (Tableau 4).

**Tableau 4:**Composition minérale du lait de vache (JEANTET *et al.*,2007)

Eléments minéraux	Concentration (mg.kg <sup>-1</sup> )
<b>Calcium</b>	1043-1283
<b>Magnésium</b>	97-146
<b>Phosphate inorganique</b>	1805-2185
<b>Citrate</b>	1323-2079
<b>Sodium</b>	391-644
<b>Potassium</b>	1212-1681
<b>Chlorure</b>	772-1207

### 1.2.8 Vitamines :

Selon VIGNOLA (2002), les vitamines sont des substances biologiquement indispensables à la vie puisqu'elles jouent le rôle de cofacteurs dans un nombre important de réactions enzymatiques et dans les échanges membranaires.

L'organisme humain n'est pas capable de les synthétiser. Le lait en général est une bonne source en ces biomolécules, particulièrement en vitamines hydrosolubles (vitamine du groupe B et vitamine C) en quantité constantes, mais aussi en vitamines liposolubles (A, D, E et K).

Nous présentons dans le tableau V, la composition moyenne du lait cru. (JEANTET *et al.*, 2007).

**Tableau 5:** Composition vitaminique moyenne du lait cru (AMIOT *et al.*,2002)

<b>Vitamines</b>	<b>Teneur moyenne</b>
<b>Vitamine liposoluble :</b>	
<b>Vitamine A (+ carotènes)</b>	40µg/100ml
<b>Vitamine D</b>	2,4µg/100ml
<b>Vitamine E</b>	100µg/100ml
<b>Vitamine K</b>	5µg/100m
<b>Vitamines hydrosolubles :</b>	
<b>Vitamine C (acide ascorbique)</b>	2mg/100ml
<b>Vitamine B1 (thiamine)</b>	45µg/100ml
<b>Vitamine B2 (riboflavine)</b>	175µg/100ml
<b>Vitamine B6 (pyridoxine)</b>	50µg/100ml
<b>Vitamine B12 (cyanocobalamine)</b>	0,45µg/100ml
<b>Niacine et niacinamide</b>	90µg/100ml
<b>Acide pantothénique</b>	350µg/100ml
<b>Acide folique</b>	5,5µg/100ml
<b>Vitamine H (biotine)</b>	3,5µg/100ml

### 1.3 Propriétés physico-chimiques du lait :

Les caractéristiques physico-chimiques du lait englobent le pH, l'acidité titrable, et la densité (AMIOT *et al.*,2002).

**Tableau 6:** Caractéristiques physico-chimiques du lait de femme (LENTNER,1981), lait de chamelle et lait de vache (KAMOOUN,1995).

Caractéristiques	Lait de femme	Lait de chamelle	Lait de vache
<b>PH à 20° c</b>	7.01	6.51	6.65
<b>Acidité titrable °D</b>	8.5	15.6	16
<b>Densité à 20 C°</b>	1.031	1.028	1.032

A decorative border in the shape of a scroll, with a blue outline and rounded corners, framing the chapter title.

## **CHAPITRE II :**

# **LES PEPTIDES BIOACTIFS**

## **1 Les peptides bioactifs :**

### **1.1 Définition :**

Les peptides bioactifs peuvent être définis comme des fragments de protéines qui sont inactifs au sein de leur protéine d'origine ayant des impacts positifs sur les fonctions ou les conditions du corps, ce qui peut finalement influencer la santé (KITTS et WEILER, 2003).

### **1.2 Origine des peptides bioactifs du lait et leur profil d'activité :**

Les peptides du lait dérivent des protéines du lait par dégradation enzymatique par des enzymes digestives ou par des enzymes protéinases produites par les lactobacillus au cours de la fermentation du lait (Jauhiainen et Korpela, 2007) exerçant diverses fonctions telles que les activités antioxydantes, les activités anticancéreuses, la réduction de la tension artérielle, les activités opioïdes, la stimulation de la croissance (CLARE et SWAISGOOD, 2000)

Ils agissent aussi comme antithrombotiques et immunomodulateurs (ATANASOVA et IVANOVA, 2014).

Par conséquent les peptides issus des caséines présentent aussi des activités biologiques, Ils réduisent le risque de maladie cardiaque, de diabète et de cancer (RIVAL *et al.*, 2001).

Les peptides dérivés de la caséine ont été également étudiés pour leur activité antioxydante (JUNG *et al.*, 1995).

Généralement, chaque peptide bioactif présente une seule fonction, mais plusieurs peptides ont des activités multifonctionnelles (ASSEM *et al.*, 2018).

Les peptides bioactifs sont retrouvés dans toutes les protéines laitières, que ce soit les caséines ou les fractions majeurs (( $\beta$ -LG , $\alpha$ -LA,)) ou mineurs (lactoferrine) des protéines solubles du lait. Ce sont libérés après hydrolyse enzymatique (par les enzymes endogènes du lait et/ou des bactéries lactiques au cours de la fermentation microbienne et /ou gastro-intestinale) (FERRANTI *et al.*, 2004).

Les peptides bioactifs sont présents dans les protéines de toutes les espèces laitières (vache, bufflesse, chèvre.), ainsi que dans plusieurs produits laitiers comme le yaourt, le fromage, laits standardisés, beurre et crèmes (Poth *et al.*, 2008).

Ils sont généralement formés de 2 à 20 acides aminés, mais des peptides bioactifs de plus longue taille tel que le glyco-caseinomacropéptide (GMP, séquence 106-169 de la caséine capa) de 64 acides aminés, libéré dans le lactosérum (Farrell *et al.*, 2004).

Les peptides bioactifs agissent sur différentes cibles physiologiques et peuvent moduler des mécanismes reliés à de grandes fonctions de l'organisme : immunitaire, digestive, cardiovasculaire et nerveuse (Bruck *et al.*, 2003).

Ils présentent ainsi un profil d'activité large. Ils agissent sur le système immunitaire par leur activité immunomodulatrice. Et toujours en relation avec le système immunitaire, certains peptides ont des activités antimicrobiennes par leur action bactéricide et /ou bactériostatique.

D'autres sont porteurs d'activités antivirale en inhibant la fixation des virus ou d'activités antitumorale en induisant l'apoptose (Zucht *et al.*, 1995).

Les actions sur le système cardiovasculaire concernant des peptides porteurs d'activités antithrombotique par leur action inhibitrice sur l'activation des plaquettes et la formation du clou plaquettaire (Carrasco-Castilla *et al.*, 2012).

D'autres présentent une activité antihypertensive en étant capables d'inhiber l'enzyme de conversion de l'angiotensine impliqué dans la régulation de la pression artérielle (Quan *et al.*, 2008).

Des activités agonistes d'opioïde qui inhibent la motilité du tractus gastro-intestinal et agissent sur les cinétiques de digestion (Calvo *et al.*, 2000; Sturner and Chang, 1988).

Certains peptides bioactifs ont aussi des activités antagonistes d'opioïde capables de reverser les actions agonistes sur le tube digestif. Des peptides ont une action sur des hormones digestives comme la cholécystokinine ou sur la production du mucines intestinales ((Lindmark Mansson and Kesson, 2000).

### 1.2.1 Digestion gastro-intestinale :

Les peptides bioactifs peuvent être libérés *in vivo* au cours de la digestion gastro-intestinale par l'action d'enzymes digestives telles que la pepsine, trypsine, ou la chymotrypsine.

Les protéines alimentaires subissent une dénaturation en présence d'acide chlorhydrique (HCL) sécrété par les cellules pariétales de l'estomac, cet acide active le pepsinogène et le transforme en sa forme active, la pepsine. La pepsine agit sur les protéines pour les métaboliser en acides aminés.

Et la digestion gastro-intestinale permet l'action conséquente des enzymes présentes dans l'intestin grêle, telles que la pepsine, la trypsine ou la chymotrypsine, qui sont responsables de l'hydrolyse des protéines (*Korhonen et Pihlanto, 2003*).

### 1.2.2 Fermentation microbienne :

La libération de peptides bioactifs par fermentation du lait à l'aide de différents micro-organismes protéolytiques ou enzymes dérivés des micro-organismes protéolytiques telles que les bactéries lactiques suivantes *Lactococcus Lactis*, *Lactobacillus helveticus* .

Ce système se compose d'un certain nombre de peptidases intracellulaires distinctes, y compris les endopeptidases, amino-peptidases, di-peptidases et tri-peptidases (*Christensen et al., 1999*).

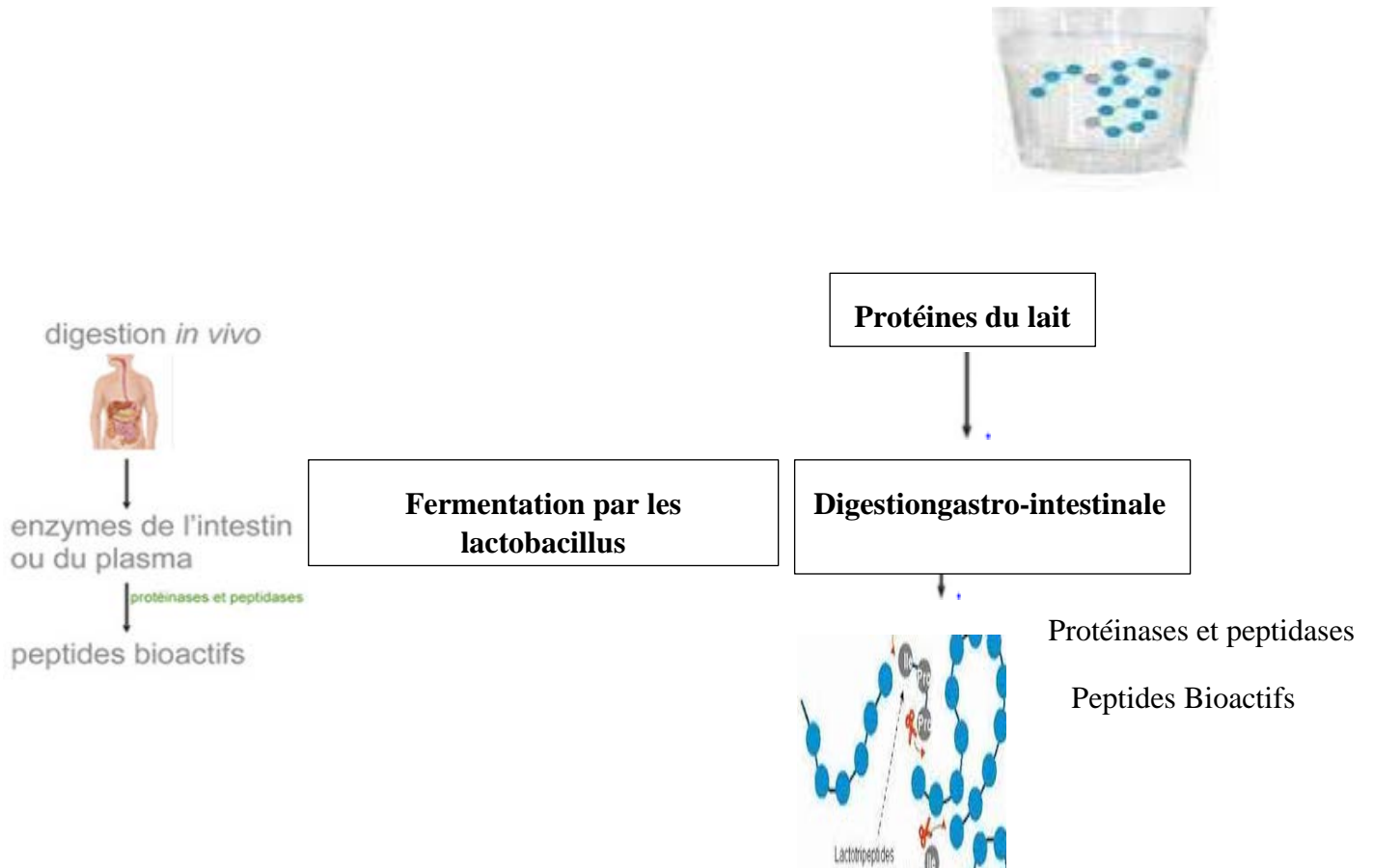
De nombreuses études récentes ont mis en évidence un nombre important de peptides bioactifs issus de la protéolyse microbienne (agent antimicrobien, immunomodulateur, antioxydant et inhibiteur de l'ECA) (*Gobbetti et al., 2004 ; Korhonen et Pihlanto, 2003*).

### 1.2.3 Activité enzymatique :

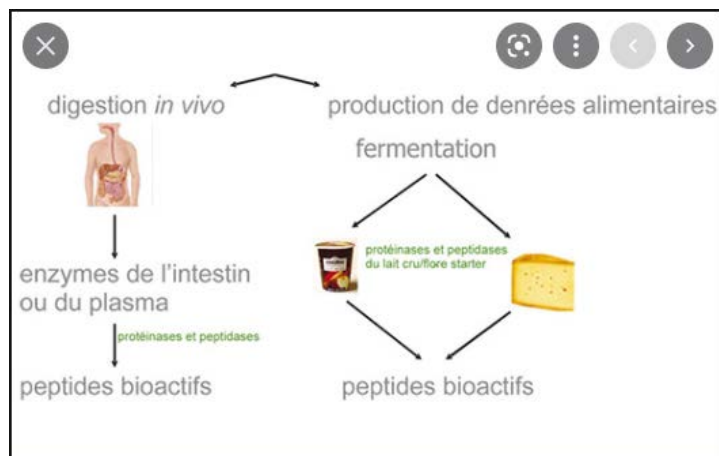
La méthode la plus courante pour produire des peptides bioactifs à partir du lait est l'hydrolyse enzymatique de la protéine entière molécules.

Les enzymes digestives et les combinaisons de différentes protéinases, y compris l'alcalase, la chymotrypsine, la pepsine et la théromolysine, ainsi que des enzymes d'origine bactérienne et fongique. Ont également été utilisées pour générer des peptides bioactifs à partir de diverses protéines (***Korhonen and Pihlanto, 2003***).

Le schéma suivant représente le mécanisme de libération des peptides bioactifs à partir des protéines du lait.



**Figure 1 :** Mécanisme de libération des peptides bioactifs à partir de protéines de lait (MOHANTY *et al*,2015).



**Figure 2:** le mécanisme de libération des peptides bioactifs à partir des produits dérivés du lait, camembert, yaourt. (Konuspayeva *et al.*, 2008).

## 2 La nature des peptides bioactifs :

### 2.1 Le système protéique du lait :

Les protéines du lait constituent un groupe hétérogène de composés dont la composition et les propriétés diffèrent. Comme pour les autres types de lait, la fraction protéique du lait camelin est composée de deux sous-fractions : caséines et protéines du lactosérum. La teneur totale en protéines varie de 2,15 à 4,90 % (Konuspayeva *et al.*, 2008) contre une composition moyenne de 3 % pour le lait de vache.

#### 2.1.1 Les protéines sériques :

Elles représentent la fraction du lait qui reste soluble après précipitation au pH isoélectrique (pH 4,6 pour le lait bovin). Les protéines de lactosérum représentent 20 à 25 % de protéines totales (Ereifej *et al.*, 1011). Dans le lait de dromadaire, ces protéines sont constituées principalement des Immunoglobulines, de l'Albumine sérique, de l' $\alpha$ -Lactalbumine, de la Lactophorine (appelée aussi molécule d'adhésion cellulaire) de la lactoferrine et d'autres protéines mineures et enzymes.

Au regard de la composition inter-espèces (tableau 7), les laits camelin et humain se singularisent par l'absence de la  $\beta$ -Lactoglobuline (protéine sérique majeure du lait bovin) et la présence dans cette fraction de l' $\alpha$ -Lactalbumine et de la lactoferrine, à des teneurs plus élevées.

Le tableau suivant représente la teneur en protéines sériques dans les laits camelin, bovin, et humain.

**Tableau 7 : Teneurs en protéines sériques dans les laits camelin, bovin et humain**

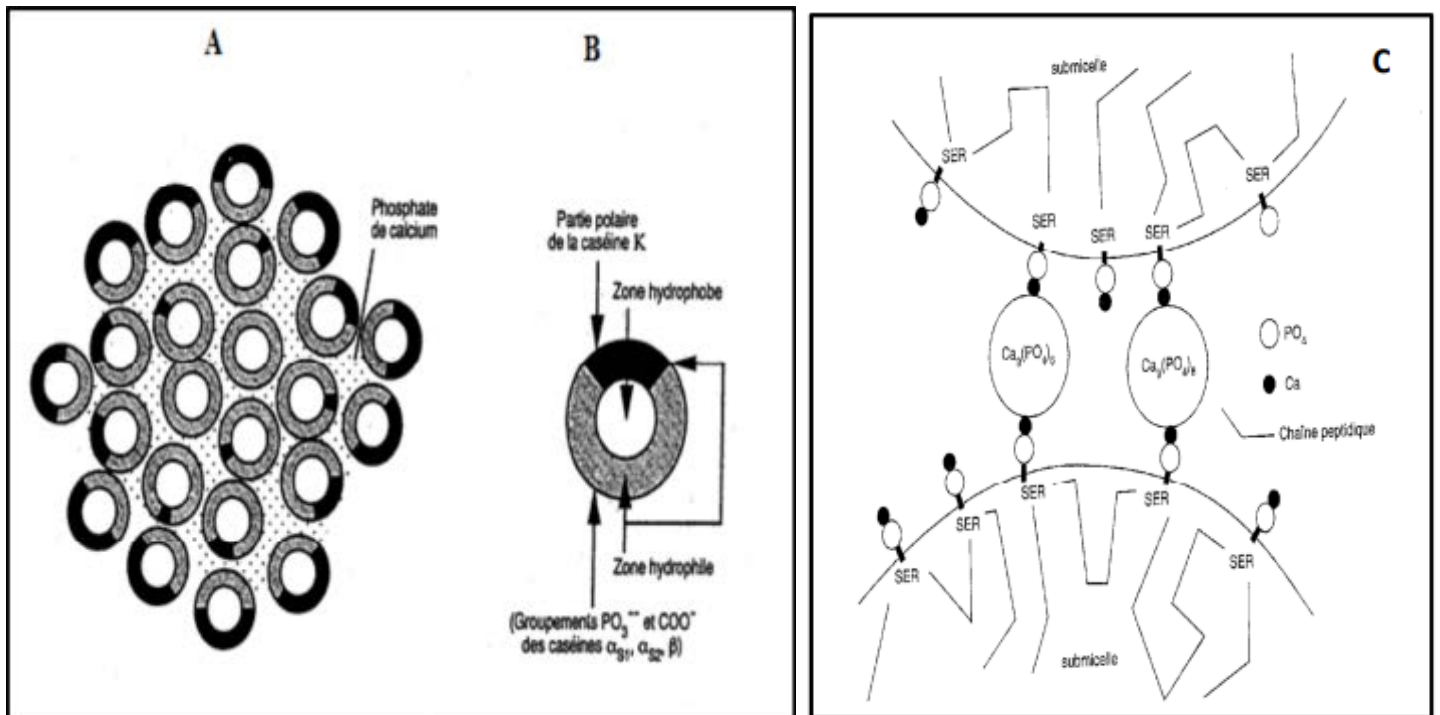
	Teneurs (g/L)		
	Camelin	Bovin	Humain
<b><math>\beta</math>-Lactoglobuline</b>	Absente	3,1(53,6%) <sup>a,b</sup>	Absente <sup>c</sup>
<b><math>\alpha</math>-Lactalbumine</b>	2,3(27%) <sup>c</sup>	1,1(20,1%) <sup>a,b</sup>	3,2(42%) <sup>a</sup>
<b>Sérum albumine</b>	2,2(26%) <sup>c</sup>	0,35(6,2%) <sup>a</sup>	0,57(7,5%) <sup>a</sup>
<b>Immnglobulines(IgA, IgG, IgM)</b>	1,5(18%) <sup>d</sup>	0,20(3,5%) <sup>c</sup>	1,4(18%) <sup>a,d</sup>
<b>GlyCAM-1</b>	0,95 (11%) <sup>h</sup>	0,30 (5,3%) <sup>c</sup>	Non détectable <sup>g</sup>
<b>Protéines sériques acide</b>	0,16(1,8%) <sup>h</sup>	Absente	Absence
<b>Lacto(trans)ferrine</b>	0,22 <sup>i</sup>	0,17	2,3(30%) <sup>j</sup>
<b>Lysozyme C</b>	0,00015 <sup>k</sup>	0,00007 <sup>k</sup>	0,13 (1,7%) <sup>g</sup>
<b>Lactoperoxidase</b>	nd	0,03(0,5%) <sup>k</sup>	0,004 (0,1%) <sup>g</sup>

### 2.1.2 Les caséines :

Les caséines (CN) sont les protéines majeures du lait des ruminants. Elles sont définies comme un groupe de phosphoprotéines précipitées du lait écrémé, à pH 4,6 à 20°C pour le lait bovin, (Thompson *et al.*, 2003) et à pH 4,3 et à 20 °C pour le lait camelin, (Wangoh *et al.*, 2000).

Ces protéines sont synthétisées par l'épithélium sécrétoire mammaire et des micelles contenant ces dernières se forment à l'intérieur des vésicules de l'appareil de Golgi (Mercier et Gaye, 1982 ; Patton, 2004). Ces micelles, qui permettent de transporter le phosphate et le calcium dans le lait, sont constituées de diverses entités protéiques, dont les caséines majeures  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  et  $\kappa$ .

Les travaux d'Attia *et al.* (2000) et ceux de Kherouatou *et al.* (2003) ont indiqué que l'organisation de la micelle de caséines du lait camelin est compatible avec le modèle moléculaire proposé par (Schmidt, 1980), Figure 1 pour le lait bovin. Dans ce modèle, la micelle (qui résulte elle-même d'une association non uniforme de submicelles liées par des ponts phosphocalciques) est constituée d'un cœur hydrophobe de caséines  $\alpha_1$  et  $\beta$  et d'une partie externe hydrophile, formée de caséines  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\kappa$  (Ono et Obata, 1989). La particularité de cette représentation est l'existence des parties polaires de la caséine  $\kappa$  en surface des micelles, ce qui rend sensible ce fragment à l'action de la chymosine (ou présure commerciale) en technologie fromagère.



**Figure5 :** Modèle de micelle (A), de la submicelle de caséines (B) et pontage de deux submicelles le phosphate de calcium (C) (Schmidt, 1980).

Toutes les micelles n'ont pas la même composition, ni les mêmes dimensions. Selon Farah et Fisher (2000) ; Attia *et al.* (2000) et Kherouatou *et al.* (2003), les micelles de caséine camelines possèdent un diamètre moyen (260-300 nm) plus élevé que celui mesuré dans les laits d'autres espèces : bovin (100 à 140 nm) ; caprin (260 nm), ovin (180 nm) et humain (60-80 nm) (Buchheim *et al.*, 1989 ; Bornaz *et al.*, 2009). Signalons que Kamal (2016) a quant à lui rapporté un diamètre égal à 468 ( $\pm 0,1$ ) nm pour la micelle de la caséine cameline.

Cette taille de la micelle de caséine est un des facteurs qui explique l'aptitude technologique limitée du lait camelin, notamment sa transformation dans la fabrication de fromage. En effet, il a été montré que la taille de la micelle est inversement proportionnelle avec la quantité de phosphate de calcium et la concentration de la  $\kappa$ -CN (Brulé *et al.*, 2000 ; Bornaz *et al.*, 2009). Cette dernière se trouverait en teneur plus faible : 3,5 Vs 13 %, respectivement dans le lait camelin et bovin (Davis et Law, 1980 ; Walsh *et al.*, 1998 ; Kappeler *et al.*, 2003). Ces différents aspects (teneurs en sels, en caséines et en  $\kappa$ -CN) concourent fortement à l'élévation du temps de coagulation constaté dans le lait de dromadaire (Bornaz *et al.*, 2009) et la formation d'un coagulum peu ferme et friable (Ramet 2001, Bornaz *et al.*, 2009).

### 2.1.2.1 Caractéristiques générales :

La teneur moyenne en caséines dans le lait camelin varie entre 1,63 et 2,76 %, ce qui constitue 52 à 87 % de protéines totales du lait, contre 83 % dans le lait bovin (Mehaia *et al.*, 1995 ; Khaskheli *et al.*, 2005). La  $\beta$ -CN est le principal constituant de la caséine du lait de dromadaire et représente environ 65 % de la caséine totale (contre 45 % dans le lait de vache) (Kappeler *et al.*, 2003 ; Farrell *et al.*, 2004 ; El Agamy, 2006). Cette abondance relative est retrouvée aussi dans le cas du lait humain.

La composition et les propriétés fonctionnelles des caséines varient en fonction de l'espèce, voire de la race considérée. Les caséines sont assez peu structurées, ce qui les rend très sensibles à la digestion protéolytique. Par contre, l'absence de contraintes conformationnelles les rend peu sensibles aux traitements thermiques ((Esmaili *et al.*, 2011).

## 2.2 Utilisations industrielles :

Les caséines ont une grande valeur nutritionnelle, en raison de leurs bons apports en acides aminés, notamment essentiels, en calcium et en phosphate (Korhonen, 2011). C'est des protéines qui sont caractérisées aussi par une bonne digestibilité. Elles permettent de ce fait la transformation industrielle du lait en fromage.

Bien que la vocation nutritionnelle de ces protéines n'est pas prête à être remise en cause, étant donné que le consommateur y puise des besoins azotés relativement bons marchés (en comparaison avec le prix des viandes et poissons), il y a lieu toutefois de signaler que les caséines sont aussi utilisées au niveau industriel, après neutralisation par des bases diverses, comme caséinates pour renforcer les propriétés fonctionnelles de produits alimentaires variés (produits carnés, confiseries, crèmes, sauces...etc) (Cayot et Lorient, 1998).

L'autre voie d'utilisation qui se dessine ces derniers temps est relative au fait que les caséines sont également une bonne source de peptides bioactifs, qui sont libérés dans l'estomac pendant la digestion (Chabane *et al.*, 1998 ; Silva et Macata, 2005) ou pendant les traitements technologiques par protéolyse. Ces peptides sont retrouvés à l'origine de diverses activités biologiques d'intérêt : antihypertenseurs, antithrombotiques, opioïdes, antimicrobiens, cytomodulateurs, immunomodulateurs (Korhonen et Pihlanto, 2006 ; Mils *et al.*, 2011 ; Phelan *et al.* 2009 ; Stuknyte *et al.* 2011).

Les avantages qui résultent de l'utilisation de produits naturels riches en substances bioactives ont suscité un intérêt croissant ces dernières années de la part des industries pharmaceutiques, alimentaires et cosmétiques. Ainsi, des progrès significatifs ont été réalisés dans la recherche en laboratoire sur les peptides bioactifs retrouvés dans les hydrolysats de protéines (Carrasco-Castilla *et al.*, 2012).

Pour l'ensemble de ces raisons, le marché mondial des produits de consommation et des ingrédients issus du lait ne cesse de croître. Les peptides bioactifs sont déjà utilisés dans la production d'aliments fonctionnels. Le tableau V répertorie les aliments fonctionnels ou ingrédients alimentaires disponibles dans le commerce qui contiennent des peptides bioactifs dérivés des caséines (Konuspayeva *et al.*, 2014 ; Qadeer *et al.*, 2015 ; Habtegebriel et Admassu, 2016).

### 2.2.1 Caractéristiques générales :

La teneur moyenne en caséines dans le lait camelin varie entre 1,63 et 2,76 %, ce qui constitue 52 à 87 % de protéines totales du lait, contre 83 % dans le lait bovin (Mehaia *et al.*, 1995 ; Khaskheli *et al.*, 2005). La  $\beta$ -CN est le principal constituant de la caséine du lait de dromadaire et représente environ 65 % de la caséine totale (contre 45 % dans le lait de vache) (Kappeler *et al.*, 2003 ; Farrell *et al.*, 2004 ; El Agamy, 2006). Cette abondance relative est retrouvée aussi dans le cas du lait humain.

Les fractions de la caséine cameline ont un certain nombre de caractères communs, tels que la présence de phosphore sous forme de groupements phosphorylés et la forte proportion de résidus apolaires. Elles se distinguent les unes des autres par le nombre de groupements phosphorylés, la présence ou non de cystéines, la présence ou non de glucides et leur caractère plus ou moins hydrophobe ( Pauciullo *et al.* ,2014)

Les ressemblances et les dissemblances entre les caséines ( $\alpha$ 1,  $\alpha$ 2,  $\beta$  et  $\kappa$ ) du lait de dromadaire et du lait de vache sont illustrées dans le tableau suivant.

**Tableau 8 :** Caractéristiques physico-chimiques des caséines camelines et bovines (Phelan, 2009 ; Carrasco-Castilla et al., 2012 ; Dziuba B et Dziuba M (2014)

Paramètres	CN- $\alpha$ s1		CN- $\alpha$ s2		CN- $\beta$		CN- $\kappa$		Références
	C	V	C	V	C	V	C	V	
Concentration (g/L)	5 (22%)	12 (40%)	2,2 (9,5%)	3 (10%)	15 (65%)	10 (45%)	0,8 (3,5%)	3,5 (13%)	Kappeler <i>et al.</i> (1998) ; Eigel <i>et al.</i> (1984)
Résidus d'a.a.	207	199	178	207	217	209	162	169	Kappeler <i>et al.</i> (1998) ; Farrell <i>et al.</i> (2004)
MM (kDa)	24,4	23	22	25	24,9	24	22,6	19	Kappeler <i>et al.</i> (1998) ; Farrell <i>et al.</i> (2004)
Point isoélectrique	4,41	4,26	4,58	4,78	4,76	4,49	4,11	3,97	Eigel <i>et al.</i> (1984) ; Kappeler <i>et al.</i> (1998)
Résidus cystéine	0	0	2	2	0	0	2	2	Kappeler <i>et al.</i> (1998) ; Farrell <i>et al.</i> (2004)
Groupements phosphoséryles /mole	6	8-9	9	10-13	4	5	1	1-2	Kappeler <i>et al.</i> (1998) ; Farrell <i>et al.</i> (2004)
Résidus proline	19	17	8	10	35	35	22	20	Eigel <i>et al.</i> (1984) ; Kappeler <i>et al.</i> (1998)
Présence de glucides	-		-		-		+		Kappeler <i>et al.</i> (1998)
Similitude de structure (%)	39		56		64		56		Kappeler <i>et al.</i> (1998)

La composition et les propriétés fonctionnelles des caséines varient en fonction de l'espèce, voire de la race considérée. Les caséines sont assez peu structurées, ce qui les rend très sensibles à la digestion protéolytique. Par contre, l'absence de contraintes conformationnelles les rend peu sensibles aux traitements thermiques.

### 3. Caractéristiques de la caséine $\beta$ ( $\beta$ -CN) :

#### 3.1 Abondance dans le lait :

La  $\beta$ -CN est le principal constituant de la caséine du lait de dromadaire et représente environ 65 % de la caséine totale (Kappeler et al., 1998). Il y a une abondance relative similaire de  $\beta$ -CN dans le lait camelin et dans le lait humain. D'autres études confirment ces teneurs. L'analyse quantitative effectuée par Kappeler *et al.* (2003) a montré une quantité plus élevée de  $\beta$ -CN dans le lait camelin (15 g/L) contre 10 g/L pour l'homologue bovin, alors que  $\kappa$ -CN (0,8 g/L contre 3,5 g/L) se trouve à des teneurs assez faibles. En 2016, Omar *et al.* ont séparé et quantifié les caséines camelines par électrophorèse capillaire. Les résultats donnent des teneurs protéiques suivantes :  $\beta$ -CN ( $12,78 \pm 0,92$  mg/mL),  $\alpha$ s-CN ( $2,89 \pm 0,29$  mg/mL) et  $\kappa$ -CN ( $1,67 \pm 0,01$  mg/mL).

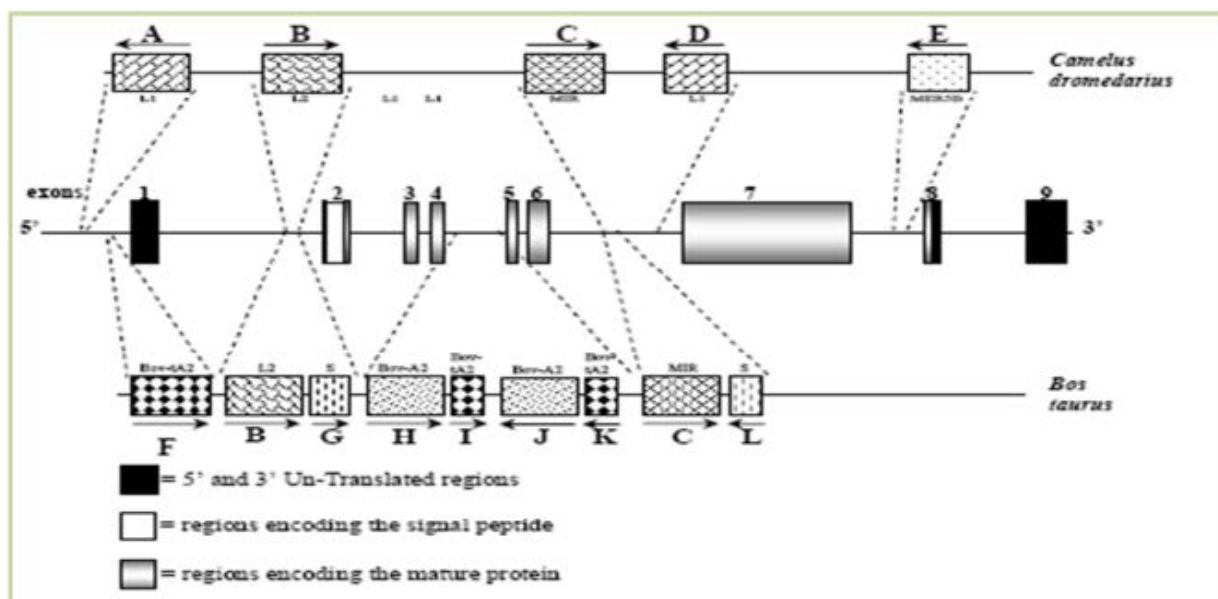
### 3.2 Structure moléculaire :

#### Gène de $\beta$ -CN :

Le gène codant pour la  $\beta$ -CN cameline est séquencé et la séquence a été déposée dans EMBL (numéro d'identification : HG969421) (Pauciullo *et al.*, 2014). La structure génétique de cette protéine (Figure 4) se caractérise par de nombreuses courtes séquences d'exon, qui sont généralement interrompues par des introns longs.

La séquence du gène de  $\beta$ -CN du lait de chamelle présente 78% d'homologie avec le gène homologue d'autres espèces tels la vache (EMBL ID : X14711), la bufflonne (EMBL ID : FN424088) et la chèvre (EMBL ID : AJ0111018). Avec le gène de  $\beta$ -CN du lait humain, le pourcentage rapporté est légèrement plus faible (70 %), (Kappeler, 1998).

Le gène de  $\beta$ -CN camelin est aussi caractérisé par une teneur élevée en A/T par rapport à G/C (66,5 % contre 33,4 %). Cette singularité se retrouve aussi dans le gène de la  $\kappa$ CN cameline (Pauciullo *et al.*, 2013) et, en général, semble être conservé parmi l'espèce (Ward *et al.*, 2000).



**Figure 6** :Représentation schématique du gène CSN2de la B-caséine cameline et bovine (pauciullo *et al.*,2014)

La séquence du peptide signal de toutes les caséines est fortement conservée entre les caséines camelines et bovines. Le peptide signal de la  $\beta$ -CN est constitué de 15 acides aminés (Kappeler *et al.*, 1998) (Figure 5).

Espèces	Séquence du signal peptide
Cameline	MKVLILACRVALALA
Bovine	MKVLILACLVALALA

**Figure 7:** comparaison de séquences de signal peptides de la *b* caséine cameline et bovine (Kappeler *et al.*, 1998)

Notons que deux allèles (CSN2 A et CSN2 B) ont été identifiés dans la  $\beta$ -CN cameline (Pauciullo *et al.*, 2014). Récemment, Ryskaliyeva *et al.* (2018) ont confirmé que cette protéine se présente sous la forme de deux variant génétiques A ( $\beta$ -CN-3P, MM 24 891 Da) et B ( $\beta$ -CN-4P, MM 24 970), avec la substitution d'un acide aminé (M186I) donnant une différence de masse de – 18 Da.

Comme la  $\beta$ -CN est l'entité protéique la plus abondante dans le lait considéré, tout allèle détecté au locus CSN2 pourrait avoir une influence potentielle sur la qualité et les propriétés technologiques de ce lait. A ce titres, l'allèle CSN2 B a été jugée plus favorable à la coagulation par la présure et à la qualité du fromage au lait camelin (Di Stasio et Mariani, 2000), alors que les allèles A1 et A2, qui ne diffèrent que par une transversion (A>C) engendrant une substitution d'acides aminés His→Pro (au codon 67), montrent des activités bio-peptidiques divergentes en conséquence d'une variation conformationnelle dans la structure secondaire de la protéine exprimée (Kaminski *et al.*, 2007).

Arg-Glu-Lys-Glu-Glu-Phe-Lys-Thr-Ala-Gly-Glu-Ala-Leu-Glu-Ser(P)-Ile-Ser(P)-Ser(P)-Ser(P)-Glu-Glu<sup>21</sup>  
 Ser-Ile-Thr-His-Ile-Asn-Lys-Gln-Lys-Ile-Glu-Lys-Phe-Lys-Ile-Glu-Glu-Gln-Gln-Gln-Thr-Glu-Asp-Glu-Gln<sup>46</sup>  
 Gln-Asp-Lys-Ile-Tyr-Thr-Phe-Pro-Gln-Pro-Gln-Ser-Leu-Val-Tyr-Ser-His-Thr-Glu-Pro-Ile-Pro-Tyr-Pro-Ile<sup>71</sup>  
 Leu-Pro-Gln-Asn-Phe-Leu-Pro-Pro-Leu-Gln-Pro-Ala-Val-Met-Val-Pro-Phe-Leu-Gln-Pro-Lys-Val-Met-Asp-Val<sup>96</sup>  
 Pro-Lys-Thr-Lys-Glu-Thr-Ile-Ile-Pro-Lys-Arg-Lys-Glu-Met-Pro-Leu-Leu-Gln-Ser-Pro-Val-Val-Pro-Phe-Thr<sup>121</sup>  
 Glu-Ser-Gln-Ser-Leu-Thr-Leu-Thr-Asp-Leu-Glu-Asn-Leu-His-Leu-Pro-Leu-Pro-Leu-Leu-Gln-Ser-Leu-Met-Tyr<sup>146</sup>  
 Gln-Ile-Pro-Gln-Pro-Val-Pro-Gln-Thr-Pro-Met-Ile-Pro-Pro-Gln-Ser-Leu-Leu-Ser-Leu-Ser-Gln-Phe-Lys-Val<sup>171</sup>  
 Leu-Pro-Val-Pro-Gln-Gln-Met-Val-Pro-Tyr-Pro-Gln-Arg-Ala-Met-Pro-Val-Gln-Ala-Val-Leu-Pro-Phe-Gln-Glu<sup>196</sup>  
 Pro-Val-Pro-Asp-Pro-Val-Arg-Gly-Leu-His-Pro-Val-Pro-Gln-Pro-Leu-Val-Pro-Val-Ile-Ala<sup>217</sup>

**Figure 8 :** Séquence primaire de B-caséine cameline (Kappeler et al .1998)

Cette structure principale présente une amphiphile conservée. Le domaine N-terminal est riche en résidus polaires, alors que son domaine C-terminal consiste en un résidu non polaire.

Les caséines sont préférentiellement phosphorylées par la caséine kinase de la glande mammaire, qui reconnaît le motif [Ser, (Thr)] - Xaa [SerP, Glu, (Asp)] - Xaa, avec Glu ou Asp en position +1 et +3, améliorant la phosphorylation (Swaigood, 1992). L'étude de Kappeler (1998) a montré que la  $\beta$ -CN cameline est phosphorylée aux niveaux des Ser15, Ser17 et Ser18. En 2014, Saadaoui *et al.* (2014) ont montré la présence d'un autre phosphate, probablement la Ser19 comme prédit par Kappeler *et al.* (1998).

### 3.3 Peptides bioactifs issus de $\beta$ -CN :

Les protéines alimentaires constituent une excellente source d'aliments fonctionnels dont le bénéfice santé est de plus en plus recherché ces derniers temps. Ces attributs peuvent être le fait de la protéine entière ou le plus souvent, des peptides issus de ces dernières par hydrolyse enzymatique

Ainsi, des peptides produits à partir de protéines alimentaires ont montré des effets notables sur la santé, en tant que facteurs de croissance, agent induisant la réduction de la tension artérielle, régulation de l'activité antioxydante, régulation des fonctions

immunomodulatrices, effet sur le taux de cholestérol pondéral et propriétés protectrices contre différents microorganismes et virus...etc.

Les peptides bioactifs peuvent être libérés des séquences de protéines du lait par des enzymes protéolytiques de différentes origines (natives, enzymes d'origine animale, végétale ou microbienne) (Hayes *et al.*, 2006; Korhonen et Pihlanto, 2006).

Les caséines du lait camelin peuvent être considérées comme une source prometteuse pour la production de peptides à activités biologiques. Plusieurs auteurs ont montré que les hydrolysats de caséines camelines ont des propriétés antioxydantes et suggèrent leur utilisation comme antihypertenseurs et antioxydants (Salami *et al.*, 2011 ; Jrad *et al.*, 2014 ; Kumar *et al.*, 2016 a ; Rahimi *et al.*, 2016). Cependant, les propriétés cardiovasculaires de ces hydrolysats n'ont pas encore été abordées.

Il est bien connu que la  $\beta$ -CN appartient à un groupe de protéine de lait source de peptides bioactifs, principalement des opioïdes dont on sait qu'ils jouent un rôle dans la réponse au stress et à la douleur (Kaminski *et al.*, 2007). Ceci étant, aucun peptide bioactif dérivé de  $\beta$ -CN cameline n'a été identifié jusqu'à l'heure actuelle.

A decorative border resembling a scroll, with a blue line and rounded corners, framing the chapter title.

**CHAPITRE III :**  
**Activité biologique des peptides bioactifs**

## 1 Les peptides bioactifs et leur rôle dans la santé humaine :

Les protéines alimentaires constituent une excellente source d'aliments fonctionnels dont le bénéfice santé est de plus en plus recherché ces derniers temps. Ces attributs peuvent être le fait de la protéine entière ou le plus souvent, des peptides issus de ces dernières par hydrolyse enzymatique (Farnaud and Evans, 2003; Pan *et al.*, 2007).

Ainsi, des peptides produits à partir de protéines alimentaires ont montré des effets notables sur la santé, en tant que facteurs de croissance, agent induisant la réduction de la tension artérielle, régulation de l'activité antioxydante, régulation des fonctions immunomodulatrices, effet sur le taux de cholestérol pondéral et propriétés protectrices contre différents microorganismes et virus...etc. (Vermeirssen *et al.*, 2004),

Plusieurs auteurs ont montré que ses hydrolysats de caséines ont des propriétés antioxydantes et antihypertenseurs (Salami *et al.*, 2011 ; Jrad *et al.*, 2014 ; Kumar *et al.*, 2016 a; Rahimi *et al.*, 2016).

### 1.1 Peptides à activité antimicrobienne :

Les casécidines sont issues de l'hydrolyse des caséines du lait bovin. Il s'agit de peptides polycationiques de haut poids moléculaire (Lahov et Regelson, 1996). Elles font partie des peptides anti-microbiens les plus purifiés actuellement, qui montrent une activité *in vitro* contre *Staphylococcus*, *Sarcina*, *Bacillus subtilis*, *Diplococcus pneumoniae* et *Streptococcus pyogenes*

La casécidine 15 et 17 sont deux peptides antimicrobiens purifiés à partir du colostrum bovin qui ont les séquences suivantes : YQEPVLGPVRGPFPI et YQEPVLGPVRGPFPIIV, respectivement et qui sont d'origine C-terminal de  $\beta$ -CN.

L'hydrolyse trypsique de la caséine  $\beta$  de lait de lapin a donné plusieurs peptides antimicrobiens (Baranyi *et al.*, 2003). Les peptides identifiés sont le fragment (50-56) (HVEQLLR) et le fragment (64-77) (ILPFIQSLFPFAER) et ce dernier était le peptide le plus actif mais uniquement sur les bactéries à Gram positif.

Un autre peptide est mis en évidence au sein des protéines laitières, qui est l'isracideine, séquence 1-23 de la caséine  $\alpha$ 1, a un large spectre d'action *in vitro* contre les bactéries Gram+ et Gram-, Notamment *Escherichia coli* MTCC82, *Aeromonas hydrophila* ATCC7966, *Salmonella typhi* MTCC3216, *Bacillus cereus* ATCC10702, etc., *Salmonella typhimurium* SB300, *Salmonella enteritidis* 125109, *Staphylococcus aureus* MTCC96 (Mohanty *et al.*, 2014)

Son activité antibactérienne a été confirmée *in vivo* chez la souris qui acquiert une plus grande résistance face à l'infection *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus Pyogenes* et *Listeria*

monocytogènes, et avec une efficacité similaire à celles des antibiotiques. En plus de leur action antibactérienne, d'autres peptides issus de la caséine<sup>2</sup> (région 150-188) présentent une activité antifongique. Le GMP (séquence 106-169 de la caséine k) est capable d'inhiber l'adhésion cellulaire d'agents pathogènes tels que le streptocoques ou les actinomyces.

Ces peptides bioactifs présentent une diversité de structures et de propriétés physico-chimiques par la nature de leur séquence qui peut être hydrophobe, amphiphile, chargée, riche en hélice  $\alpha$  ou encore porteuse de modification post-traductionnelle (phosphorylation, glycosylation) (Saito *et al.*, 2000).

Tout ceci laisse envisager une diversité de mode d'action qui met en jeu des interactions probables avec des molécules tels les lipopolysaccharides pour les bactéries à Gram-, l'acide lipoteichoïque pour les Gram+ ou encore avec la membrane cellulaire des bactéries qui, perméabilisée par ces anti-microbiens, provoque l'efflux des composants cellulaires. aucun phénomène de résistance n'a été reporté jusqu'à maintenant pour les peptides antimicrobiens d'origine laitière.

L'hydrolyse de la  $\beta$ -CN du lait humain par la protéase de *Lactobacillus helveticus* PR4 libéré un peptide correspondant au fragment (184-210) (QELLLNPTHQYPVTQPLAPVHNPISV) (Minervini *et al.*, 2003).

## 1.2 Peptides à activité immunomodulateurs :

(Jollès *et al.* (1981) ont été les premiers à mettre en évidence l'activité immunostimulante d'un hydrolysats tryptique de lait humain. Cette activité est portée par le fragment CN $\beta$ -f (63-68) (Parker *et al.*, 1984). Ce fragment a été aussi caractérisé dans la  $\beta$ -CN bovine. Ce peptide stimule *in vitro* la phagocytose des macrophages d'origine humaine ou murine et exerce une protection contre *Klebsiella pneumoniae* chez la souris (MiglioreSamour *et al.*, 1989). Un tel peptide a été également détecté dans le cas de la  $\beta$ -CN du lait camelin et se situe dans la région 63-68 de la protéine (Ashiq, 1993).

Dans le lait de dromadaire, ce fragment montre une homologie significative avec les peptides de  $\beta$ -CN humaine et bovine. Le changement n'est observé qu'avec Thr/Val au niveau de son résidu fertile. Le rôle biologique de ce fragment demande à être prouvé mais sur la base de l'homologie, Ashiq (1993) a supposé que ce fragment possède une fonction immunostimulante.

### 1.3 Peptides à activité antioxydantes :

Salami *et al.* (2011) ont montré que les activités antioxydantes et inhibitrices de l'enzyme de conversion de l'angiotensine de la caséine cameline entière et de la  $\beta$ -CN ont été améliorées après hydrolyse enzymatique par la pepsine, trypsine et chymotrypsine. Cheung *et al.* (1980) ont rapporté que les peptides avec des acides aminés C-terminaux hydrophobes avaient une activité inhibitrice élevée de cet enzyme. La fraction peptidique de la  $\beta$ -CN obtenue après action de la pepsine a montré une forte inhibition de l'enzyme de conversion de l'angiotensine. La fraction peptidique de la  $\beta$ -CN obtenue après action de la pepsine a montré une forte inhibition de l'ACE. La pepsine clive les liaisons peptidiques impliquant des résidus d'acides aminés hydrophobe et aromatique la B-CN a 46 sites potentiels de clivage pour la pepsine, plus nombreux que les sites tryptiques et chymotryptiques

De façon générale, les deux principales caractéristiques structurelles communes des peptides montrant une activité inhibitrice de l'ACE sont la présence d'un acide aminé hydrophobe dans la région C-terminale et la présence de nombreuse proline dans leur séquence (Otte *et al.*, 2007).

L'acide aminé le plus abondant dans B-CN cameline est la proline (17%). Lorsque cette protéine est soumise à la pepsine, certains des peptides qui se produisent possèdent des proline. Cela peut expliquer les importantes activités inhibitrices de L'ACE des peptides de la B-CN cameline. Une activité inhibitrice de l'ACE élevée a également été observée pour les peptides tryptiques de la b-CN, Ces résultats peuvent s'expliquer par la présence d'une quantité élevée de proline dans sa structure primaire.

La chymotrypsine clive les protéines après les acides aminés hydrophobes et aromatiques. L'étude de Salami *et al.* (2011) a montré que les activités antioxydantes les plus élevées ont été observées pour les hydrolysats de caséines, ce qui signifie que la structure primaire de la caséine joue un rôle important (Maelle Rajaonary, 2014).

Le mécanisme principal par lequel les peptides agissent dans le système alimentaire est le balayage des radicaux libres. Les acides aminés les plus efficaces sont Cys, Trp, Tyr, Met, Phe, His, ILE, Leu et Pro. Il faut signaler en outre que non seulement la composition en acides aminés d'une protéine est importante, mais aussi son accessibilité et le positionnement de ces acides aminés (Elias *et al.*, 2008 ; Arcan *et Yemenicioglu*, 2007) .

#### 1.4 Peptides à activités opiacées :

Des peptides ayant une activité opiacée ont été identifiés dans plusieurs fractions de caséines hydrolysées par des enzymes du tractus digestif (D.P. Mohanty ,2015). Ces peptides d'origine exogène nommés exorphines en référence aux endorphines, leurs homologues endogènes, possèdent des effets agonistes, et se lient sur les récepteurs de type opiacés  $\mu$ , ces exorphines présentent des profils d'activité opiacée similaires à ceux des opiacés exogènes ( morphine..) ou endogènes ( enképhalines,...) elles agissent sur la motricité et les échanges intestinaux, possédant des effets analgésiques, modulent diverses hormones, et agissent sur le système nerveux central et périphérique. Les effets physiologiques des peptides opiacés dérivés du lait ne sont pas encore totalement élucidés ( Korhonen et Pihlanto,2006).

Un fragment de la  $\beta$ -CN connu pour son activité opioïde a été identifié dans la caséine bovine et ovine (JRAD *et al.*, 2014), ce fragment est libéré, par action des enzymes comme la trypsine et chymotrypsine, principalement entre le 60<sup>ème</sup> et le 70<sup>ème</sup> résidu de la  $\beta$ CN bovine et ovine et entre 51 et 58<sup>ème</sup> dans la caséine humaine (Salami *et al.*,2011). Ce fragment possède dans sa structure des résidus de proline alternés. Un tel résultat a été obtenu pour la  $\beta$ -CN cameline dans la région 60-67<sup>ème</sup>, mais son activité biologique n'a pas été établie (Kumar *et al.*,2016). Le tableau VIII illustre la comparaison des  $\beta$ -casomorphines du lait de différentes espèces avec le prédictif  $\beta$ -casomorphine de la caséine  $\beta$  cameline.

Le tableau suivant illustre la comparaison des  $\beta$ -casomorphines du lait de différentes espèces avec le prédictif  $\beta$ -casomorphine de la caséine  $\beta$  cameline.

**Tableau 9 :** Comparaison des  $\beta$ -casomorphines du lait de différentes espèces avec le prédictif  $\beta$ -casomorphine de la caséine  $\beta$  cameline (Salami *et al.*,2011.)

Sources de $\beta$ -casomorphine	Structure								Position dans la séquence
<b>Chamelle</b>	Y	S	H	T	G	P	I	P	60-67
<b>Bovine</b>	Y	P	F	P	G	P	I	P	60-67
<b>Buffle</b>	Y	P	F	P	G	P	I	P	60-67
<b>Ovine</b>	Y	P	F	P	G	P	I	P	60-67
<b>Humaine</b>	Y	V	E	P	G	P	I	P	51-58

La comparaison des peptides à activité opioïde présents dans la  $\beta$ -CN cameline intacte avec les peptides des autres espèces montre que cette fraction du lait de chamelle est riche en peptides opioïdes. Elle renferme 9 peptides comme la  $\beta$ -CN humaine tandis que la  $\beta$ -CN bovine et ovine possède 6 et 4 peptides opioïdes, respectivement (Tableau 9).

**Tableau 10:** Peptides opioïdes de la  $\beta$ -caséine de différentes espèces (Salami *et al.*,2011.).

Sources	Position	Séquence							
<b>Chamelle</b>	52	F	P	Q	P	Q	R	L	
	64	Q	P	I	P	Y	P	I	
	136	L	P	L	P	L	L		
	148	I	P	Q	P	V	P	G	
	172	L	P	V	P	Q	Q	M	
	179	V	P	Y	P	Q	R	A	
	196	Q	P	V	P	P	P	L	
<b>Bovine</b>	206	H	P	V	P	Q	P	I	
	60	Y	P	F	P	G	P	I	
	110	M	P	F	P	K			
	150	Q	P	L	P	P	Y		
	172	L	P	V	P	E			
<b>Ovine</b>	159	V	P	Y	P	N			
	110	M	P	F	P	K			
	148	P	P	Q	P	L	P	P	
	172	L	P	V	P	E	K		
<b>Humaine</b>	204	G	P	F	P	I	L		
	45	N	P	N	P	L	I		
	51	Y	P	F	V	E	P	I	
	76	L	P	V	P	Q	P	E	
	125	L	P	L	P	L	L		
	138	V	P	Q	P	I	P	Q	
	156	V	P	E	P	K			
162	L	P	I	P	Q	E	V		
196	Y	P	V	P	E	P	S		

### 1.5 Peptides à activité anti-hypertensive :

Les peptides inhibant l'enzyme de conversion de l'angiotensine I (ECA) pourraient présenter une activité antihypertensive (Maelle Rajaonary, 2014).

L'ECA est une peptidyl-dipeptidase qui convertit l'angiotensine I en angiotensine II, un puissant vasoconstricteur, et qui inactive la bradykinine qui a une action vasodilatatrice. Tout ceci a pour conséquence une augmentation de la pression artérielle. Des peptides inhibiteurs de l'ECA issus des caséines, les casokinines, sont générés par hydrolyse de la CN $\alpha$ s1, de la CN- $\beta$  et de la CN- $\alpha$ s2 bovines (Maruyama et Suzuki, 1982 ; Maruyama *et al.*, 1987; Meisel et Schlimme, 1994 ; Tauzin *et al.*, 2002). Selon Maruyama *et al.* (1987), l'inhibiteur de l'ECA correspond à la région de 178 à 184 de la  $\beta$ -CN bovine. Ce même fragment a été aussi détecté dans la même région de  $\beta$ -CN de buffle, de femme et de brebis. Un tel segment existe dans la  $\beta$ -CN cameline. Le fragment inhibiteur d'ACE-1 prédit dans le lait de chamelle diffère des humains, des ovins, des bovins dans sa région N-terminale où la méthionine est remplacée par l'alanine. Il a 80 % d'homologie avec celui de la caséine  $\beta$ -bovine et humaine.

La Figure suivante représente l'action de peptides bioactifs sur l'enzyme de conversion de l'angiotensine

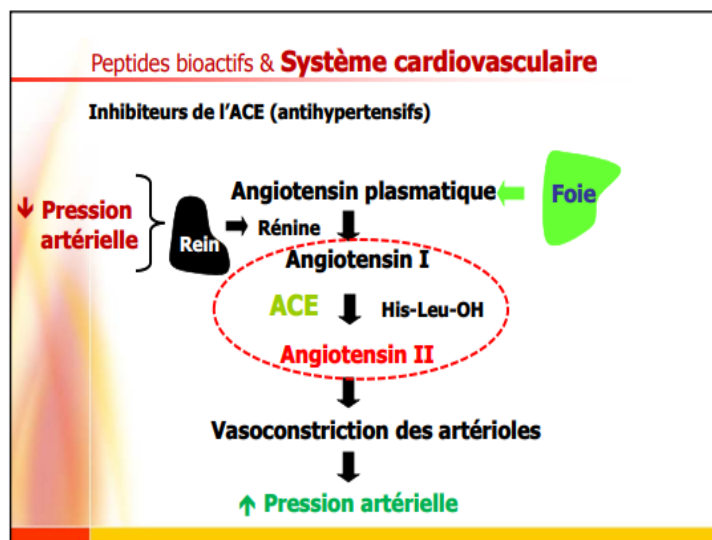


Figure 9 : Peptides bioactifs et système cardiovasculaire (saint-sauveur, 2009)

## 1.6 Effet Satiétogène :

Les protéines et les peptides bioactifs d'origines laitières ont un pouvoir satiétogène c'est-à-dire la capacité à moduler la prise alimentaire par leurs actions sur les hormones digestives, ces peptides pourraient être utile pour la prévention et la prise en charge du surpoids et l'obésité (Perpetuo *et al.*, 2003).

### 1.6.1 Effet sur le syndrome métabolique :

Donc ces peptides, ou les fractions de peptides enrichis en peptides bioactifs permettent de limiter les effets de syndrome métabolique, qui regroupe un certain nombre de perturbations de voies métaboliques conduisant à diverses pathologies (obésité, diabète, maladies cardiovasculaires) .( LindmarkMansson and Kesson, 2000).

Ces peptides peuvent présenter une approche thérapeutique efficace pour traiter l'obésité et les maladies associées en régulant l'hyperplasie et l'hypertrophie des adipocytes. Ils régulent la prolifération et inhibent la différenciation des adipocytes par leur capacité cytotoxique et antiproliférative. Des résultats montrent qu'un peptide (Val-Trp-VW) influe sur l'obésité par son effet sur la différenciation adipocytaire (Agrawel *et al.*, 2003 ; Hamad *et al.*, 2011 ; Ejtahed *et al.*, 2015 ; Shori, 2015).

Le diabète de type 2 peut être limité par inhibition de l' $\alpha$ -amylase et de l' $\alpha$ -glucosidase, ce qui ralentit la digestion des glucides et diminue leur absorption : la glycémie chez les patients diabétiques et présente une alternative aux molécules chimiques utilisées (comme l'acarbose, le miglitol). Suite à leurs utilisations, les troubles digestifs, les douleurs abdominales et les ballonnements disparaissent (Agrawel *et al.*, 2003).

Ces peptides bioactifs *in vitro* ont été testés chez un modèle animal : des souris atteintes d'obésité et d'athérosclérose. Le gain de poids et l'apport énergétique de souris LDLr/ApoB a été étudié après 12 semaines de régime alimentaire supplémenté ou non.

### 1.7 Effet sur le système nerveux :

Les peptides bioactifs du lait agissent sur le système nerveux et entraînent des effets biologiques de type anti-stress, anxiolytiques, antalgiques. Ces derniers exercent des fonctions régulatrices dans l'organisme humain, dans le cadre d'une alimentation équilibrée. Les cibles d'actions potentielles des peptides bioactifs du lait sont les systèmes cardiovasculaire, nerveux, digestif et immunitaire (Korhonen and Pihlanto, 2003)

Des études cliniques ont été réalisées :

- ✓ L'alpha-cazozépine ( 8mg par prise, 3 prises ) a été administrée par os .cela a entraîné une diminution de la pression artérielle lors d'un stress.

Ce traitement a induit une diminution significative des symptômes digestifs, cardiovasculaires, intellectuels, émotionnels et sociétaux dus au stress.

### 1.8 Effet sur le système digestif :

Un peptide bioactif issu des laits fermentés, modulateurs de la protection intestinale : le peptide beta-CN.

En cas d'infection par des microbiotes, des endotoxines sont libérées entraînant des pathologies intestinales. Les cellules à mucus et les cellules de Paneth jouent un rôle primordial dans la barrière intestinale.

Les cellules à mucus forment une barrière épithéliale fonctionnelle et l'altération de celle-ci au niveau des cellules à mucus est responsable de l'inflammation intestinale. Les cellules de Paneth impliquent la libération d'a-défensines (HD5,HD6) de phospholipase A2 et de lysozyme (Vermeirssen *et al.*, 2004).

Ces cellules jouent un rôle de défense antimicrobienne en contrôlant la composition du microbiote. De fait la barrière intestinale est une cible de peptides fonctionnels.

Le schéma suivant représente le rôle des peptides bioactifs du lait dans le système corporel

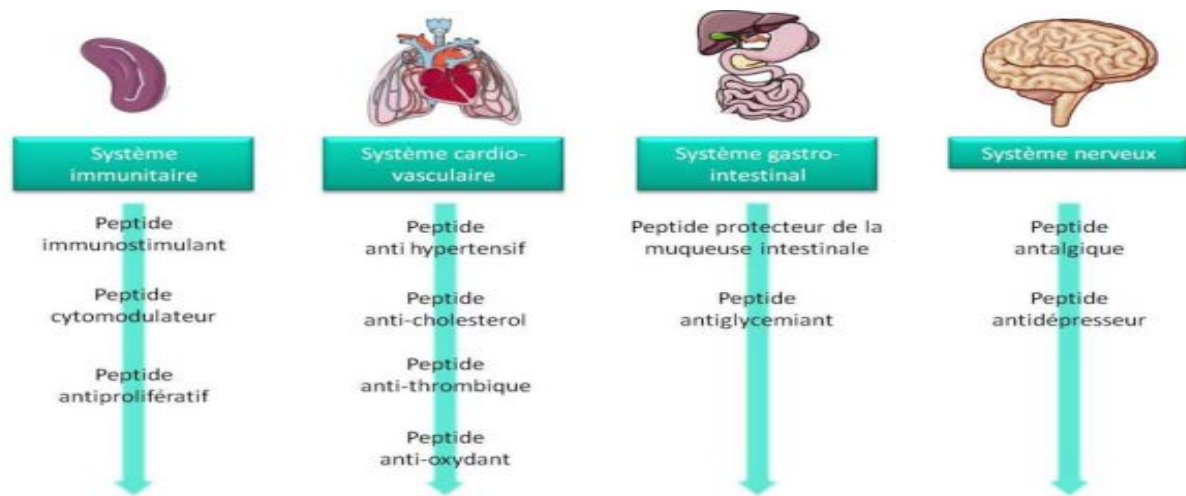
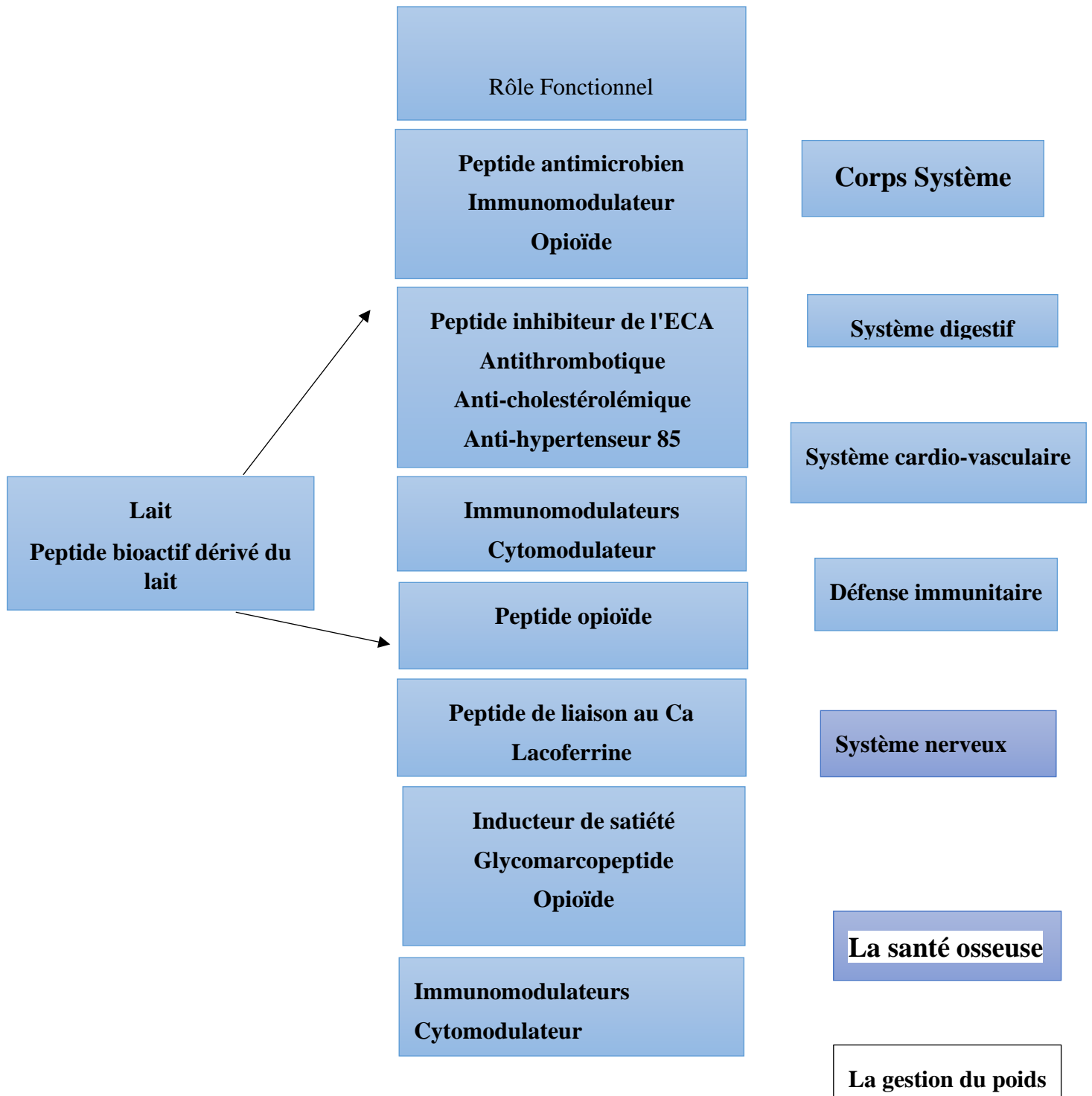


Figure 10: les classes de peptides bioactifs (Kim et Mendis,2006)



**Figure 11 :** Rôle des peptides bioactifs dérivés du lait dans le système corporel (Hall,2019)

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both with rounded ends and small loops at the corners.

**CHAPITRE IV :**  
**VALORISATION DES PEPTIDES**  
**BIOACTIFS**

## **1. Domaines d'application des hydrolysats et/ou fractions d'hydrolysats protéiques:**

Les peptides présentent des compositions en acides aminés, des propriétés physicochimiques, des séquences et ou des structures particulières qui permettent un éventail très large de fonctionnalités qui vont intéresser divers secteurs d'applications industrielles. La composition en acides aminés et la digestibilité de certains hydrolysats ou de fractions peptidiques vont conférer d'excellents propriétés nutritionnelles avec des applications dans le secteur de l'alimentation, voire de la santé. Les propriétés nutritionnelles avec des applications dans le secteur de l'alimentation, voire de la santé. Les propriétés physico-chimiques des peptides dues à la variété de fonctions chimiques des chaînes latérales exposés sont à l'origine des propriétés de texturation de produits agro-alimentaires (propriétés dites fonctionnelles) ou cosmétiques. (Laeticia Canabady, 2012).

Enfin, les activités biologiques portées par de nombreux peptides permettent d'envisager des applications dans le secteur de la santé ou des nutraceutiques. D'une manière générale, le contenu de la seconde session du congrès a permis d'établir le large spectre des possibilités d'application des peptides provenant de l'hydrolyse enzymatique de protéines issues d'agro-ressources (Khatoon et Najam, 2017 ; Mati *et al.*, 2017)

### **1.1 Applications dans le domaine de la nutrition :**

Deux conférences ont été proposées dans ce cadre d'application. L'une sur l'apport des hydrolysats dans les processus de synthèse musculaire et l'autre sur l'effet de la protéolyse enzymatique sur la réduction de l'allergénicité des protéines alimentaires.

La stimulation de la synthèse protéique par des protéines alimentaires, qui s'avère intéressante dans le cas des pertes musculaires (vieillesse, personnes à mobilité réduite, les patients atteints de sarcopénie, de diabète de type 2, ou de maladies cardiovasculaires) et aussi pour l'augmentation de la masse musculaire des sportifs. (Saint-sauveur, 2009).

Chaque jour, 1 à 2% de la fraction musculaire est synthétisée et l'ingestion alimentaire constitue le principal stimulus anabolique responsable de cette synthèse. Les hydrolysats protéiques favorisent la synthèse musculaire de manière dose-dépendante. L'apport de protéines et la contraction musculaire stimulent la synthèse protéique.

Ingestion de protéines suivant un exercice physique augmente l'accrétion de protéines musculaires

## **1.2 Applications en texturation de produits alimentaires :**

Les propriétés physico-chimiques particulières des protéines et des peptides liés à leurs propriétés nutritionnelles permettent une utilisation comme ingrédients de texturation de produits alimentaires formulés.

Valérie Gagnaire (INRA) a présenté dans ce cadre une conférence centrée sur l'implication de la présence de peptides hydrophobes de taille supérieure à dix résidus d'acides aminés sur les propriétés de filage de l'emmental.

### **1.2.1 Fromages, laits fermentés : une valorisation ancestrale, qui demeure majeure en quantité et innovante en qualité :**

En effet, les peptides bioactifs sont uniques par leur multifonctionnalité: dotées d'excellente valeur nutritionnelle, elles présentent aussi des propriétés technofonctionnelles (texturantes, émulsifiantes, organoleptiques ) qui les rendent incontournables comme ingrédients dans de nombreux produits alimentaires : produits laitiers, biscuiterie, charcuterie, aliments hypo- ou hyper-caloriques, pharmacie, Restauration hors foyer, cosmétologie, diététique, chocolaterie, sauces, crèmes glacées, dessert lactés, gâteaux, plats cuisinés, boissons énergétiques...) et naturellement comme ingrédient dans la nutrition infantile (Jeantet *et al.*, 2010).

Les recherches se poursuivent par ailleurs pour démontrer leurs implications dans la régulation des grandes fonctions physiologiques. (Boirie et al., 1997). Ces concentrés protéiques et leurs hydrolysats sont utilisés en nutrition infantile, médicale, sportive, dans les régimes protéiques, l'accroissement de la masse musculaire, le sommeil, l'hypertension, et le traitement de l'acné. (Hall,2011)).

Le cracking va aujourd'hui jusqu'à produire des protéines individuelles telles que l'alfa-lactalbumine, la beta-lactoglobuline, la lactoferrine, la lactoperoxydase, le lysozyme (figure 4),

des phospholipides (croissance cérébrale de l'enfant), des concentrés de calcium du lait, qui sont tous à forte valeur ajoutée (Korhonen, 2009).

De nombreux autres produits à haute valeur ajoutée sont en cours de développement : oligosaccharides naturels du lait (prébiotiques), facteurs de croissance (TGF beta, effet anti-psoriasis), ostéopontine et protéines associées (lutte contre l'ostéoporose), protéines de transport de vitamines, caséines individuelles, immunoglobulines (principalement extraites du colostrum, pour accroître les défenses immunitaires), ainsi que tous les dérivés du lactose : lactulose, lactitol, acide poly-lactique, galacto-oligo-saccharides, acide lactobionique....

En ajoutant une dernière génération d'ingrédients dit biofonctionnels, et qui répond directement aux préoccupations de santé. Elle est constituée par des protéines, hydrolysats et peptides bioactifs (Maubois et Léonil, 1989 ; Korhonen et Pihlanto, 2003), en effet les caséines et les protéines sériques contiennent des séquences bioactives, qui sont obtenues par hydrolyse ciblée, éventuellement par voie microbienne, et don't la valeur ajoutée atteint celle pratiquée dans l'industrie pharmaceutique, les procédés (fractionnement et séchage) affectent les propriétés fonctionnelles et nutritionnelles des protéines ou fractions des peptides bioactifs produites, et une meilleure prédictibilité et maîtrise dans ce domaine très attendues pour améliorer la valorisation Et sont donc l'objet de nombreuses recherches (Jeantet *et al.*, 2008 ; Schuck, 2009)

### **1.2.2 Applications dans le secteur de la santé et des nutraceutiques :**

Certains peptides ont la capacité d'interagir avec une cellule ou un type cellulaire et de déclencher une réaction physiologique. Ces peptides sont dits « peptides bioactifs ». Les différents types de peptides bioactifs ont été déclinés au cours de la conférence introductive de la session 1 (Romain Kapel, LRGP – UMR CNRS 7274, université de Lorraine), et de la présentation de Vincent Fournier, du groupe Diana Ingrédients, qui présente la variété importante des types de bioactivités portées par des peptides. De nombreuses bases de données regroupent les séquences de peptides bioactifs mis en évidences (à partir d'hydrolysats mais aussi isolés dans différents organismes vivants. Ces bases de données peuvent être utilisées pour prédire le potentiel d'intérêt de l'hydrolyse de certaines protéines contenant ces séquences dans leur séquence primaires.

Chaque type de bio activités a été exposé dans les présentations décrites ci- après. L'obtention de peptides bioactifs présentés a été obtenue dans la plupart

des cas par protéolyse enzymatique de protéines issues d'agro-ressources et/ou de coproduits d'origines variées (lait, végétaux, coproduits de la mer...), montrant bien l'intérêt de la valorisation de ce type de protéines par protéolyse enzymatique.

### 1.2.2.1 Peptides bioactifs et Allergies:

Les peptides bioactifs sont récemment utilisés comme des alicaments, l'utilisation des hydrolysats de protéines laitières après fermentation lactique dans le traitement de l'allergie aux protéines du lait de vache est une piste intéressante. ( Chatchatee *et al.*,2001; Ross *et al.*,2005)

Les allergies alimentaires représentent un problème de santé publique majeur. Elles concernent 2.5 % des enfants de moins de 3ans ( Chatchatee *et al.*,2001; Ross *et al.*,2005)

La plupart des études ont montré que les caséines et la B-lactoglobuline sont les principaux allergènes dans le lait de vache, L'hydrolyse des protéines laitières par la fermentation bactérienne pourrait diminuer certains effets indésirables de ces allergènes. (Cocco *et al.*,2003).

Différentes approches ont été utilisées pour réduire l'antigénicité/ allergénicité de ces allergènes. Une des approches possible serait l'utilisation des hydrolysats des protéines des laits fermentés ayant des propriétés physiologiques.

La palette de produits, de fractions et de molécules isolées du lait ne cessent de s'accroître. Les challenges scientifiques aujourd'hui relèvent d'une meilleure compréhension des mécanismes à l'origine de leurs fonctionnalités qu'elles soient technologiques ou biologiques. Il va falloir :

✓ Explorer les structures des protéines lactières dans différents contextes physico-chimiques et technologiques pour déterminer les clés de leurs fonctionnalités.

✓ Explorer leur capacité d'assemblages: les protéines lactières sont en effet capables d'autoassemblages (nano et microsphères, nanotubes, fibres) (Bouhallab *et al.*, 2011) et ces biopolymères naturels ouvrent de multiples perspectives d'applications.

Il est aujourd'hui démontré que la consommation régulière de lait cru semble prévenir le développement ultérieur d'asthme et l'allergie et les complexes immunologiques impliqués dans cette protection sont les peptides bioactifs du lait, l'effet de la protéolyse enzymatique sur la réduction de l'allergénicité des protéines alimentaires.

Les allergies alimentaires constituent un nouveau problème de santé publique. En effet, la prévalence des allergies alimentaires touche environ 3 à 5% de la population adulte et elle est en constante augmentation. 7 à 8% des enfants sont concernés et cela double tous les 5 ans. Les allergies sont de plus en plus sévères. Une allergie alimentaire se définit comme une réaction secondaire non-toxique, immunologique, médiée par des immunoglobuline (IgE). (Bouhallab *et al.*, 2011).

La réaction allergique présente des aspects multifactoriels. Elle est déclenchée par un allergène chez un individu atopique, sous certaines conditions d'exposition et de facteurs environnementaux.

Les allergènes alimentaires sont généralement des protéines avec une structure globulaire, compacte, stabilisée par des liaisons internes. Ils sont impliqués dans d'importantes fonctions métaboliques et activités biologiques.

Des méthodes immuno-chimiques permettent d'évaluer le potentiel allergène d'un produit en évaluant la capacité de liaison d'un peptide bioactif ou d'une protéine aux IgE humains.

L'effet de l'hydrolyse sur la réduction de l'allergénicité se manifeste à la fois sur des critères sérologiques et cliniques (prévention et thérapeutique). Néanmoins, la diminution de l'allergénicité n'est jamais totale et dépend de plusieurs facteurs: la protéine, le degré d'hydrolyse, le terrain génétique (sévérité de l'a.a et des formes de manifestations cliniques).

Cela implique divers mécanismes tels que la reassociation des peptides (Ponts S-S et /ou formation d'agrégats), et la taille des peptides. En effet, les petits peptides peuvent encore être IgE-réactifs et fonctionnels.

### 1.2.2.2 Hydrolysats de laits fermentés et bienfaits des peptides pour la santé :

Au cours des deux dernières décennies, l'intérêt de l'utilisation des hydrolysats de protéines laitières contenant des peptides bioactifs a été mis au point pour la prévention de certaines maladies chroniques et la protection contre certaines pathologies (ostéoporose, prévention de la sarcopénie de la personne âgée, stabilisation de l'évolution dégénérative de la maladie d'Alzheimer..) (Hernández-Ledesma *et al.*, 2014) .

Les peptides dérivés de la caséine ont été également étudiés pour leurs bienfaits contre la multiplication des cellules cancéreuses (JUNG *et al.*, 1995), Généralement, chaque peptide bioactif présente une seule fonction, mais plusieurs peptides ont des activités multifonctionnelles (ASSEM *et al.*, 2018).

## 2. Commercialisation des peptides bioactifs :

Actuellement, les composés bioactifs du lait offrent de nombreux débouchés commerciaux. Ainsi, l'activité antimicrobienne de la lactoferrine rend celle-ci idéale dans les préparations pour nourrissons, les tablettes nutritives et les produits pour sportifs et de performance. Le système lactoperoxydase est utilisé pour la préparation de produits contre l'acné, de shampoings, de dentifrices, de crème glacée molle et de crème pâtissière. Les hydrolysats protéiques de lactosérum entrent de leur côté dans la préparation de boissons pour sportifs et d'aliments nutritifs. Les caséinophosphopeptides sont aussi utilisés et sont ajoutés comme ingrédients ou fortifiants à certains aliments (gommes à mâcher), boissons, dentifrices, gels ou gargarismes (PATTERSON, 2008). Quelques exemples de peptides bioactifs commercialisés issus des caséines sont illustrés dans le tableau suivant

**Tableau 8:** Quelques exemples de peptides bioactifs issus des caséines

Laits	CN	Fragments peptidiques	Séquences	Activités biologiques	Références
LV	$\alpha$ S1	1-23	RPKHPIKHQGLPQEVLENLLRF	Activité antimicrobienne	LAHOV et REGELSON (1996)
		23-24	FF	Activité anti-hypertensive	MARUYAMA et SUSUKI (1982)
		144-149	YFYPQL	Activité antioxydante	SUETSUNA <i>et al.</i> (2000)
	$\alpha$ S2	164-179	LKKISQRYQKFALPQY	Activité antimicrobienne	RECIO et VISSER (1999)
	$\beta$	193-209	YQEPVLGPVRGPFPIIV	Activité antimicrobienne	SANDRE <i>et al.</i> (2001)
		74-76	IPP	Activité anti-hypertensive	NAKAMURA <i>et al.</i> (1995)
98-105		VKQAMAPK	Activité antioxydante	RIVAL <i>et al.</i> (2001b)	
LC	$\alpha$ S1	1-23	-	Activité antimicrobienne	HILL <i>et al.</i> (1974).
	$\alpha$ S2	203-208	-	Multifonctions	LOPEZ-EXPOSITO <i>et al.</i> (2007)
LB	$\beta$	25-29	RINKK	Multifonctions	LOPEZ-EXPOSITO <i>et al.</i> (2007)
	k	18-24	FSDKIAK	Multifonctions	LOPEZ-EXPOSITO <i>et al.</i> (2007)
LCH	K	-	IPP	Activité hypertensive	TAGLIAZUCCHI <i>et al.</i> (2016)

✓ Investir les potentialités d'innovation des lipides et de certains composants de la fraction mineure du lait, encore sous explorés, (Bourlieu *et al.*, 2009). Le séquençage du « milk genome » et la plateforme associée à disposition des chercheurs à l'IMGC aux USA est un atout pour identifier des molécules d'intérêt.

✓ Intensifier les démarches d'écoconception et la maîtrise des procédés; pour cela l'exploration des peptides bioactifs et la modélisation sont des approches nécessaires.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left side and a horizontal strip at the top and bottom. The corners are rounded and feature small scroll-like details.

## **CONCLUSION GENERALE**

## **Conclusion :**

Les peptides bioactifs ont suscité l'intérêt des chercheurs en tant que aliments fonctionnels favorisant la santé. Pourtant, les travaux sont limités dans ce domaine en raison du manque de technologies avancées, produits enrichis et d'approches moléculaires. Il est urgent de se concentrer sur le développement de Nouvelles installations, notamment les approches protéomiques avancées, les technologies d'enzymes recombinates et la fermentation microbienne, afin d'étudier les divers impacts des peptides bioactifs sur l'expression des gènes et également d'optimiser les effets de ces composés sur la nutrition et la santé. Par conséquent, l'allergénicité, la toxicité et la stabilité d'optimiser les effets de ces composés sur la nutrition et la santé.

En outre, les effets bénéfiques préliminaires des peptides bioactifs dérivés du lait sur des maladies cibles doivent être examinés attentivement avant de les formuler comme agents chimiothérapeutiques ou d'essayer de les utiliser directement dans leur état viable.

Par conséquent, la séparation et l'identification de ces peptides et leurs paramètres pharmacodynamiques sont nécessaires pour transférer leurs puissantes propriétés fonctionnelles dans des applications alimentaires et applications cliniques. Les recherches scientifiques et le développement industriel dans le sens de la recherche de nouveaux peptides bioactifs promettent de formuler plusieurs médicaments et aliments fonctionnels bénéfiques pour la santé.

Des études sont effectuées et ont montré les bienfaits des peptides bioactifs du lait utilisés d'une manière préventive contre certaines maladies comme l'autisme, le psoriasis, et le cancer.

A decorative border resembling a scroll, with a blue outline and rounded corners. The text is centered within this border.

# **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

## Références bibliographiques :

**Adler-Nissen, J., 1977.** Enzymatic hydrolysis of food proteins. *Process Biochemistry*, 12, 18–24.

**Adrian J. et Coll, R. (2004).** La science alimentaire de A à Z. Éditions Lavoisier, Paris.

**Agrawal P., Swami C., Beniwal R., Kochar K., Sahani S. & Tuteja C. (2003).** Effect of camel milk on glycemic control, risk factors and diabetes quality of life in type-1 diabetes: A randomised prospective controlled study. *Journal of Camel Practice and Research*, 10, 45-50.

**AIAIS,C,(1975).** Science du lait. Principe des techniques laitières. Paris: Edition sepaic.

**Amiot et coll., 2002.** Composition, propriétés physicochimiques, valeur nutritive, qualité technologique et techniques d'analyse du lait In VIGNOLA C.L, Science et technologie du lait Transformation du lait, École polytechnique de Montréal, ISBN:3-25-29).

**ASSEM F. M., ABD EL-GAWAD M. A. M., KASSEM J. M and ABD EL-SALAM M. H. (2018).** Proteolysis and antioxidant activity of peptic, tryptic and chymotryptic hydrolysates of cow, buffalo, goat and camel caseins. *International Journal of Dairy Technology*, 71, 236-242.

**ATANASOVA J. and IVANOVA I. (2014).** Antibacterial Peptides from Goat and Sheep Milk Proteins. *Biotechnology and Biotechnological Equipment*, 24, 1799-1803.

**ATTIA H., KHEROUATOU. N. and DHOUIB A. (2001).** Dromedary milk lactic acid fermentation: microbiological and rheological characteristics. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology*, 26, 263-270.

**Attia H., Kherouatou N., Nasri M. & Khorchani T. (2000b).** Characterization of the dromedary milk casein micelle and study of its changes during acidification. *Le Lait*, 80, 503-515.

**Bylund, G. (1995).** Dairy processing handbook-Tetra pak processing systems, editions Tetra Pak de Suède.

**Baranyi,M.,Thomas, U., & Pellegrini,A. (2003).** Antibacterial activity of casein -derived peptides isolated from rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) milk. *Journal of Dairy Research*, 70,189-197.

**Baranyi M., Thomas U. & Pellegrini A. (2003).** Antibacterial activity of casein-derived peptides isolated from rabbit (*Oryctolagus cuniculus*) milk. *Journal of Dairy Research*, 70, 189-197.

**Bornaz S., Sahli A., Attalah A. & Attia H. (2009).** Physicochemical characteristics and renneting properties of camels' milk: A comparison with goats', ewes' and cows' milks. *International Journal of Dairy Technology*, 62, 505-513.

**Bornaz S., Sahli A., Attalah A. & Attia H. (2009).** Physicochemical characteristics and renneting properties of camels' milk: A comparison with goats', ewes' and cows' milks. *International Journal of Dairy Technology*, 62, 505-513.

**Brulé G., Lenoir J., Remeuf F., Eck A., Gillis J.C. (2000).** The casein micelle and milk coagulation; in: "Cheese Making from Science to Quality Assurance", 7-40 (2nd Eds A Eck & JC Gillis), Intercept Ltd, New York.

**Buchheim W., Lund S. & Scholtissek J. (1989).** Comparative studies on the structure and size of casein micelles in milk from different species. *Kieler Milchwirtschaftliche Forschungsberichte* 41, 253-265.

**Bruck, W.M., Graverholt, G., Gibson, G.R., 2003.** A two-stage continuous culture system to study the effect of supplemental  $\alpha$ -lactalbumin and glycomacropeptide on mixed cultures of human gut bacteria challenged with enteropathogenic *Escherichia coli* and *Salmonella* serotype typhimurium. *J. Appl. Microbiol.* 95, 44–53.

**Brun LR, Brance ML, Rigalli A. 2012** Lumenal calcium absorption by modification of intestinal alkaline phosphatase activity. *Br J Nutr.*; 108:229-233.

**Calvo, C.F., Cesselin, F., Gelman, M., Glowinski, J., 2000.** Identification of an opioid peptide secreted by rat embryonic mixed brain cells as a promoter of macrophage migration. *Eur. J. Neurosci.* 12, 2676–2684.

**Carrasco-Castilla J., Hernández-Álvarez J., Jiménez-Martínez C., Gutinérez-López F. &**

**Clare, D.A., Catignani, G.L., Swaisgood, H.E., 2003.** Biodefense properties of milk: the role of antimicrobial proteins and peptides. *Curr. Pharm. Des.* 9, 1239-1255.

**Cayot P. & Lorient D. (1998).** Structures et Technofonctions des Protéines du Lait. Tec & Doc, Lavoisier, Paris.

**Cerrutti, A. & Rescigno, M., 2008.** The biology of intestinal immunoglobulin A responses. *Immunity*, 28, 740– 750.

- Chabane B., Marteau P., Rambaud J.C., Migliore-Samour D., Boynard M., Perrotin P., Guillet R., Jollés P. & Fiat M. (1998).** Casein peptide release and passage to the blood in humans during digestion of milk and yoghurt. *Biochimie*, 80, 155-165.
- Christensen, JE., Dudley, EG., Pederson, JA., Steede, dL.1999.** peptidases and amino acidcatabolism in lactic acid bacteria. *Antonie Van Leeuwen bock* 76, 217-246.
- Cicero AFG, Gerocarni G, Laghi L, Borghi C. 2011** Blood pressure lowering effects of lactotriptides assumed as functional foods: a meta-analysis of current available clinical trials. *J. Hum. Hypertens.*; 25: 425-436
- Copeland, S., Warren, H.S., Lowry, S.F., Calvano, S.E., Remick, D., 2005.** Acute inflammatory response to endotoxin in mice and humans. *Clinical and Vaccine Immunology*, 12(1), 60–67
- C.L., Hollar, C.M., Ng-Kwai-Hang, K.F., Swaisgood, H.E., 2004.** Nomenclature of the proteins of cows' milk—sixth revision. *J. Dairy Sci.* 87, 1641–1674.
- Davies D.T. & Law A.J.R. (1980).** The content and composition of protein in creamery milks in south-west Scotland. *Journal Dairy Research*, 47, 83-90.
- Dávila-Ortiz G. (2012).** Use of proteomics and peptidomics methods in food bioactive peptide science and engineering. *Food Engineering Reviews*, 4, 224-243
- Dziuba B. & Dziuba M. (2014).** Milk proteins-derived bioactive peptides in dairy products: molecular, biological and methodological aspects. *Acta Scientiarum Polonorum Technologia Alimentaria*, 13(1), 5-25.
- El-Agamy I. (2006).** Camel milk in: “Hand Book of Milk of Non-Bovine Mammals”. 297- 344, Blackwell, USA.
- Ereifej K. I., Alu'datt M. H., AlKhalidy H. A., Alli I. & Rababah T. (2011).** Comparison and characterisation of fat and protein composition for camel milk from eight Jordanian locations. *Food Chemistry*, 127, 282–289.
- Esmaili M., Ghaffari S.M., Moosavi-Movahedi Z., Atri S., Sharifizadeh A., Farhadi M., Yousefi R., Chobert J-M., Haertlé T. & AkbarMoosavi-Movahedi A.(2011).** Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application. *LWT-Food Science and Technology*, 44 (10), 2166-2172.

**Farnadu, S., Evans, R.W., 2003.** Lactoferrin – a multifunctional protein with antimicrobial properties. *Mol. Immunol.* 40, 395–405.

**FERRANTI P., TRAISCI M. V., PICARIELLO G., NASI A., BOSCHI V., SIERVO M., FALCONI C., CHIANESE L. and ADDEO F. (2004).** Casein proteolysis in human milk: tracing the pattern of casein breakdown and the formation of potential bioactive peptides. *Journal of Dairy Research*, 71, 74-87.

**Farah Z. & Fisher A. (2004):** Milk and Meat from the camel: Handbook on Products and Processing. VdfHochschulverlag AG an der ETH Zürich. Zürich/Singen.

**Farrell, H.M., Jimenez-Flores, R., Bleck, G.T., Brown, E.M., Butler, J.E., Creamer, L.K., Hicks,**

**Flotz M, Maynen EE, Bianco, Van Platering C, Koning TMMG, Kloek J ( 2007) .** Angiotensin converting enzyme inhibitory peptides from a lactotripeptides-enriched milk beverage are absorbed intact into the circulation. *J. Nutr* 137: 953-958.

**Farrell Jr. H.M., Jimenez-Flores R., Bleck G.T., Brown E.M., Butler J.E., Creamer L.K., Hicks C.L., Hollar C.M., Ng-Kwai-Hang K.F., Swaisgood H.E. (2004).** Nomenclature of the proteins of cows' milk-sixth revision. *Journal of Dairy Science*, 87, 1641-1674.

**FAVIER J. C., (1985).** Composition du lait de vache-Laits de consommation

**Favier.,1985.** Composition du lait de vache-Laits de consommation, <http://www.horizon.documentation.fr>.

**Franworth et Mainville., 2010.** Les produits laitiers fermentés et leur potentiel thérapeutique, Centre de recherche et de développement sur les aliments, Saint-Hyacinthe. <http://www.dos.transf.edwa.pdf>

**FREDOT E., (2006).** Connaissance des aliments-Bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique, Tec et Doc, Lavoisier: 25 (397 pages).

**FREDOT., 2006.** Connaissance des aliments-Bases alimentaires et nutritionnelles de la diététique, Tec et Doc, Lavoisier:10-14.

**FOX, P. F. (2001).** Milk proteins as food ingredients. *International Journal of Dairy Technology*, 54(2), 41-55.

**Gaucheron, F. (2004).** Minéraux et produits laitiers. Éditions Lavoisier, Paris.

**Gauthier, S.F., Pouliot, Y., Saint-Sauveur, D., 2006.** Immunomodulatory peptides obtained by the enzymatic hydrolysis of whey proteins. *International Dairy Journal*, 16, 1315–1323.

**Gobbetti,M.,Minervini,F.,Rizzillo,c.G.,2004** Angiotensin I Converting-enzyme- inhibitory and antimicrobial bioactive peptides.Int.j. Dairy tecnol .57, 172-188

**Hall, 2019** , thèse ,Caractérisation génétique et biochimique du système protéolytique de *Streptococcus thermophilus* : étude de la variabilité des systèmes de transport d'oligopeptides ; caractérisation des phénomènes d'ancrage, de maturation et de libération de la protéase PrtS ; production de peptides bioactifs à partir de caséines bovines.

**Hamad M., Abdel-Rahim A. & Romeih A. (2011).** Beneficial effect of camel milk on liver and kidneys function in diabetic Sprague-Dawley rats. International Journal of Dairy Science, 6, 190-197.

**Hoden, P., Coulon, H. (1991).** Composition chimique du lait.(Ed), INRA, Paris, France.

**Jauhiainen,T., Korpela,R.,2007**-Milk peptides and blood pressure.J.Nutm.137,825-829.

**Jeantet, R., Coll, T. (2008).** Les produits laitiers. Éditions Lavoisier, Paris.

**Jeantet, R. et Coll, T. (2007).** Science des aliments-technologie des produits alimentaires Éditions Lavoisier, Paris.

**JEANTET R., CROGUENNEC T., SCHUCK P. et BRULE G., (2007).** Science des aliments-technologie des produits alimentaires tec et doc, Lavoisier : 17 (456 pages).

**JEAN C., et DIJON C., (1993).** Au fil du lait, ISBN 2-86621-172-3.

**Jean, C., Dijon, C. (1993)** .Au fil du lait, Éditions l'IRD, Paris..

**JUNG M. Y., KIM S. K. and KIM S. Y. (1995).** Riboflavin-sensitized photooxidation of ascorbic acid: kinetics and amino acid effects. Food Chemistry, 53, 397–403.

**Kaminski S., Cieslinska A. & Kostyra E. (2007).** Polymorphism of bovine beta-casein and its potential effect on human health. Journal Applied of Genetic, 48, 189198

**KAPPELER S. (1998).** Compositional and structural analysis of camel milk proteins with emphasis on protective proteins.Doctorat Thesis, Swiss Federal Institute of Technology, Zurich, Suisse.

**KAPPELER, S. R., FARAH, Z., & PUHAN, Z. (2003).** 5'-Flanking regions of camel milk genes are highly similar to homologue regions of other species and can be divided into two distinct groups. Journal of Dairy Science, 86(2), 498-508.

**Khatoon H. & Najam R. (2017).** Bioactive compounds in camel milk; in: “Nutrients in Dairy and their Implications on Health and Disease”, Academic Press, USA.

**Khaskheli M., Arain M.A., Chaudhry S., Soomro H. & Qureshi T.A. (2005).** Physico chemical quality of camel milk. *Journal of Agricultural and Social Sciences*, 2, 164-166.

**Kherouatou N., Nasri M. & Attia H. (2003).** A study of the dromedary milk casein micelle and its changes during acidification. *Brazilian Journal of Food Technology*, 6, 237-244.

**Kitts,D.D.,Weiler,K.,2003,** Bioactive proteins and peptides from food sources. Applications of bioprocess used in isolation and recovery.cum.pharm.Des.9.1309-1323.

**KONUSPAYEVA, G., FAYE, B., LOISEAU, G., & LEVIEUX, D. (2008).** Lactoferrin and immunoglobulin contents in camel's milk (*Camelus bactrianus*, *Camelus dromedarius*, and Hybrids) from Kazakhstan. *Journal of Dairy Science*, 90(1), 38-46.

**Konuspayeva G., Lemarie E., Faye B., Loiseau G. & Montet D. (2008).** Fatty acid and cholesterol composition of camel's (*Camelus bactrianus*, *Camelus dromedarius* and hybrids) milk in Kazakhstan. *Dairy Science and Technology*, 88 327-340.

**Korhonen H & Pihlanto-Leppälä A. (2006).** Bioactive peptides: production and functionality. *International Dairy Journal*, 16 (9), 945-960.

**korhonen, H.,Pihlanto, A., 2007.** Technological options for the production of health-promoting proteins and peptides derived from milk and colostrum. *Curr. Pharm.Design* 13,829-8434.

**Korhonen,H.,Pihlanto,A.,2003.**Food-derived bioactive peptides opportunities for designing future foods. *Curr. Pharm.Des.*9, 1297-1308.

**Kumar D., Kumar Chatli M., Singh R., Mehta N. & Kumar P. (2016a).** Antioxidant and antimicrobial activity of camel milk casein hydrolysates and its fractions. *Small Ruminant Research*, 139, 20-25.

**Lahov,E.,Regelson,w.,1996.**Antibacterial and immunostimulating casein-derived substances from milk: caseins isracidin peptides food Chem.Toxical.34,131-145.

**Lindmark-Mansson, H., Kesson, B., 2000.** Antioxidative factors in milk. *Br. J. Nutr.* 84, 103–110.

**Lindmark-Mansson, H., Kesson, B., 2000.** Antioxidative factors in milk. *Br. J. Nutr.* 84, 103–110.

**Wangoh J., Farah Z. & Puhan Z. (2000).** Iso-electric focusing of camel milk proteins. *International Dairy Journal*, 8, 617-621.

**Maëlle Rajaonary, 2014 ,thèse** Etude des effets d'un extrait de peptides du lait sur la réponse immune chez la souris saine.Quebec-canada.

**MATHIEU J., (1999).** Initiation à la physicochimie du lait, Tec et Doc, Lavoisier, Paris: 3-190 (220 pages).

**Mehaia M.A., Hablas M.A., Abdel-Rahman K.M. & El-Mougy S.A. (1995).** Milk composition of Majaheim, Wadah and Hamra camels in Saudi Arabia. Food Chemistry, 52, 115-122.

**Mercier J.C., Maubois J.L., Poznanski S. & Ribadeau-Dumas B. (1982).** Preparative Fractionation of caseins from cattle and sheep by chromatography on D.E.A.E. using urea and 2-mercaptoethanol. Bulletin de la Société de Chimie Biologique, 50, 521-530.

**Minervini F., Algaron F., Rizzello C.G., Fox P.F., Monnet V. & Gobetti M. (2003).** Angiotensin I-Converting-Enzyme-Inhibitory and antibacterial peptides from Lactobacillus helveticus PR4 Proteinasehydrolyzed caseins of milk from six species. Applied and Environmental Microbiology, 69, 5297-5305.

**Meisel, H.,Bockelmann, W.,1999.**Bioactive peptides encrypted in milk proteins: proteolytic activation and thropho-functional prop-erties. Antonie Van Leeuwenhoek 76, 207-215.

**Meisel, H., FitzGerald, R.J., 2003.** Biofunctional peptides from milk proteins: mineral binding and cytomodulatory effecs. Curr.Pharm. Des. 9, 1289-1295.

**Mittaine., 1980.** Les laits autres que le lait de vache, [http://whqlibdoc.who.int/monograph/ who\\_mono](http://whqlibdoc.who.int/monograph/who_mono).

**Mohanty,Dp., Tripathy, Po,Mohapatra,S.,Samantaray,P p.,2014** Bioactive potential assessment of antibacterial peptide produced by lactobzcillus isolated.

**Mohanty,D.P., Tripatgy, P.,Mohapatra, Revue S.,Samantaray,D.P.,2014.**

Bioactive potential assessment of antibacterial peptide produced by Lactobacillus isolated from milk and milk products. Int. J.Curr.Microbiol.Appl.Sci. 3, 72-80

**MOHANTY D.P., MOHAPATRA S., MISRA S. et SAHU P.S. (2015).** Milk derived bioactives peptides and their impact on human health. Saudi Journal of Biological Sciences (2015) xxx.

**MOHANTY D.P., MOHAPATRA S., MISRA S. et SAHU P.S. (2015).** Milk derived bioactives peptides and their impact on human health. Saudi Journal of Biological Sciences (2015) xxx.

**M., Niasari-Naslaji A., Saboury A.A., Chobert J-M. & Haertlé T. (2011).** Biological activity of camel milk casein following enzymatic digestion. Journal of Dairy Research, 78, 471-478.

- Omar A., Harbourne N. & Oruna-Concha M.J. (2016).** Quantification of major camel milk proteins by capillary electrophoresis. *International Dairy Journal*, 1-5.
- Ono T. & Obata T. (1989).** A model for the assembly of bovine casein micelles from F2 and F3 subunits. *Journal of Dairy Research*, 453-461.
- Ono T. & Obata T. (1989).** A model for the assembly of bovine casein micelles from F2 and F3 subunits. *Journal of Dairy Research*, 453-461
- Pan, Y., Rowney, M., Guo, P., Hobman, P., 2007.** Biological properties of lactoferrin: an overview. *Aust. J. Dairy Technol.* 62, 31–42.
- Patton S. (2004).** *Milk: Its Remarkable Contribution to Human Health and Well-Being*, Transaction Publishers, New Brunswick, NJ.
- Patton S. (2004).** *Milk: Its Remarkable Contribution to Human Health and Well-Being*, Transaction Publishers, New Brunswick, NJ.
- Pauciullo A., Giambra I. J., Iannuzzi L. & Erhardt G. (2014).** The  $\beta$ -casein in camels: Molecular characterization of the CSN2 gene, promoter analysis and genetic variability. *Gene*, 547, 159-168.
- Perpetuo, E.A., Juliano, L., Lebrun, I., 2003.** Biochemical and pharmacological aspects of two bradykinin-potentiating peptides obtained from tryptic hydrolysis of casein. *J. Protein Chem.* 22, 601–606.
- Philanto,A.,2003-** Food-derived bioactive peptides opportunités for designing future foods. *Food Bioprocess Technol.* 9, 1297-1308.
- Plaisancie P, Claustre J, Estienne M, Henry G, Boutrou R, Paquet A, Leonil J, 2013** A novel bioactive peptide from yoghurts modulates expression of the gel-forming MUC2 mucin as well as population of goblet cells and Paneth cells along the small intestine. *J Nutr Biochem* 24(1) : 213-21
- Poth A.G., Deeth H.C., Alewood P.F. & Holland J.W. (2008).** Analysis of the human casein phosphoproteome by 2-D electrophoresis and MALDI-TOF/TOF MS reveals new phosphoforms. *Journal of Proteome Research*, 7, 5017-5027.
- Pougheon et Goursaud., 2001.** Le lait caractéristique physicochimiques In DEBRY G., *Lait, nutrition et santé*, Tec et Doc, Paris : p 6. –
- Pougheon, J., (2001).** Le lait caractéristiques physicochimiques in *Lait nutrition et santé*. Editions INRA, Paris.

**Pougheon et Goursaud., 2001.** Le lait caractéristiques physicochimiques In DEBRY G., Lait, nutrition et santé, Tec et Doc, Paris : p 6.

**Quan S., Tsuda H. & Miyamoto T. (2008).** Angiotensin I-converting enzyme inhibitory peptides in skim milk fermented with lactobacillus Helvetius 130B4 from camel milk in Mongolia, China. Journal Science of Food and Agricultural, 88, 2688-2692.

**Ramet J. P. (2001).** The technology of making cheese from camel milk (Camelus dromedarius). Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2001.

**Ramet J. P. (2001).** The technology of making cheese from camel milk (Camelus dromedarius). Food and Agriculture Organization of the United Nations Rome, 2001.

**RIVAL S. G., FORNAROLI S., BOERIU C. G. and WICHERS H. J. (2001b).** Caseins and casein hydrolysates. 1. Lipoxygenase inhibitory properties. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 287–294.

**Rival, S.G., Boeriu, C.G., Wichers, H.J., 2001.** Caseins and casein hydrolysates. 2. Antioxidative properties Peroral calcium dosage of infants. Acta Med. Scand. 55,247-255.

**Saadaoui B., Bianchi L., Henry C., Miranda G., Martin P. & Cebo C. (2014).** Combining proteomic tools to characterize the protein fraction of llama (Lama glama) milk. Electrophoresis, 35(10),1406-1418.

**Saint-Sauveur, D., 2009b.** In: Thèse de doctorat : Propriétés immunomodulantes des protéines et peptides du lactosérum. Université Laval, Québec, 253 pages.

**Saito, T., Nakamura, T., Kitazawa, H., Kawai, Y., Itoh, T., 2000.** Isolation and structural analysis of antihypertensive peptides that exist naturally in gouda cheese. J. Dairy Sci. 83, 1434–1440..

**Salami M., Moosavi-Movahedi A. A., Moosavi-Movahedi F., Ehsani M. R., Yousefi R., Farhadi**

**SALMEN, S. H., ABU-TARBOUSH, H. M., AL-SALEH, A. A., & METWALLI, A. A. (2012).** Amino acids content and electrophoretic profile of camel milk casein from different camel breeds in Saudi Arabia. Saudi journal of biological sciences, 19(2), 177-183.

**Schlimme, E., Meisel, H., 1995.** Bioactive peptides derived from milk proteins. Structural, physiological and analytical aspects, Nahrung 39, 1-20.

**Schmidt D. G. (1980).** Colloidal aspects of casein. Netherlands Milk and Dairy Journal, 34, 42-64.

**Stuknyte M., De Noni I., Gugliemetti S., Minuzzo M. & Mora D. (2011).** Potential immunomodulatory activity of bovine casein hydrolysates produced after digestion with proteinase of lactic acid bacteria. *International Dairy Journal*, 21, 763-769.

**Shori A.B. (2015).** Camel milk as a potential therapy for controlling diabetes and its complications: A review of in vivo studies. *Journal of Food and Drug Analysis*, 23(4), 609-618.

**Silva S.V. & Malcata F.X. (2005).** Caseins as source of bioactive peptides. *International Dairy Journal*, 15 (1), 1-15.

**Stoll, W. (2003),** Vaches laitières-l'alimentation influence la composition du lait , Éditions agri.france.

**Suetsuna,K., Ukeda, H., Ochi, H.,2000.** Isolation and characterization of free radical scavenging activities peptides derived from casein.*J Nutr. Biochem.*11,128-131.

**Swaisgood H. E. (1992).** Chemistry of the caseins, in: “Advanced Dairy Chemistry-I: Proteins”. P. F. Fox, ed. Elsevier Applied Science, New York, NY. pp. 63-110.

**Thompson M.P., Tarassuk N.P., Jenness R., Lillevik H.A., Ashworth V.S. & Rose D. (2003).** Nomenclature of the proteins of cow's milk. Second revision. *Journal of Dairy Science*, 48, 159-169.

**Tulipano G, Sibilia V, Caroli AM, Cocchi D. 2011** Whey proteins as a source of dipeptidyl peptidase IV inhibitors (dipeptidyl peptidase-4). *Peptides*; 32:835-838.

**Vermeirssen, V., Van, C.J., Verstraete, W., 2004.** Bioavailability of angiotensin I converting enzyme inhibitory peptides. *Br. J. Nutr.* 92, 357–366.

**Vignola, C-L. (2002).** *Science et technologie du lait.* Transformation du lait. Editions Ecole Polytechnique de Montréal, Paris.

**Walsh C.D., Guinee T.G., Reville W.D.,Harrington D., Murphy J.J., TO’Kennedy B., Gerald R. (1998).** Influence of  $\kappa$ -Casein Genetic Variant on Rennet Gel Microstructure, Cheddar Cheesemaking Properties and Casein Micelle Size. *International Dairy Journal*, 8(8), 707-711

**Zucht, H.D., Raida, M., Adermann, K., Magert, H.J., Forssman, W.G., 1995.** Casocidin-I: a casein as<sub>2</sub>-derived peptide exhibits antibacterial activity. *FEBS Lett.* 372, 185–188.