

1- Antibiotiques

Environ 10000 **antibiotiques** différents ont été caractérisés, et environ 160 sont préparés industriellement et commercialisés. Les antibiotiques sont des substances organiques secrétées comme des métabolites secondaires par certains microorganismes ou produits par synthèse chimique. Les microorganismes producteurs d'antibiotiques sont en nombre très restreint. Les principaux groupes utilisés dans la production industrielle d'antibiotiques sont des bactéries filamenteuses du genre *Streptomyces* et des moisissures des genres *Penicillium* et *Cephalosporum*. L'expérience montre cependant que les bactéries présentant un cycle de vie incluant la formation de spores (des endospores ou d'autres types de spores) sont les plus efficaces pour la production d'antibiotiques utiles.

De nombreux antibiotiques sont actuellement disponibles pour la profession médicale, mais la recherche de nouveaux antibiotiques continue, notamment contre les bactéries, les champignons, les virus et les tumeurs. Un des problèmes majeurs dans l'utilisation des antibiotiques et des thérapeutiques chimiques est le développement de résistances chez les agents pathogènes. Des résistances aux antibiotiques apparaissent également par des processus de mutation et de sélection. Ainsi, la recherche d'antibiotiques se poursuit pour combattre les résistances qui se développent vis-à-vis de ceux actuellement utilisés. Il est clair que de nouveaux agents efficaces contre les bactéries, les champignons, les virus ou les tumeurs sont actuellement nécessaires.

1.1-Exemples de quelques antibiotiques produits par voie microbienne

1.1.1-Pénicilline : est produite par *Penicillium chrysogenum* et contient un cycle β -lactame inhabituel dans les systèmes biologiques. Cet antibiotique est utilisé depuis plus de 50 ans, et le développement de microorganismes résistants devient un réel problème. Des pénicillines semi-synthétiques sont plus efficaces contre les microorganismes résistants au produit naturel, et sont des antibiotiques de choix pour les applications cliniques.

pénicillinases produites par les microorganismes résistants à la pénicilline. Les céphalosporines sont produites par fermentation, et certains dérivés semi-synthétiques sont générés par modification chimique.

1.1.2-Streptomycine : de nombreux antibiotiques sont des dérivés de sucres, et la streptomycine est un antibiotique de ce groupe produit par *Streptomyces griseus*. Le milieu de fermentation employé contenant du soja avec du glucose comme source de carbone. La streptomycine est composée de sucres aminés liés à d'autres sucres par une liaison glycosidique. Sa découverte eut une grande importance médicale car ce fut le premier médicament efficace contre le fléau de la tuberculose. La résistance à la streptomycine a posé de sérieux problèmes dans les thérapies contre la tuberculose, et des combinaisons de médicaments sont maintenant administrées pendant un temps donné.

1.1.3-Érythromycine: c'est antibiotiques appartenant à la famille des macrolides, il possède de grands cycles lactone liée à des sucres. Il est produit par *Streptomyces erythreus*.

2-Les enzymes

Dans la nature, les microorganismes utilisent les enzymes pour dissocier les protéines, l'amidon, la pectine, les lipides et d'autres grandes molécules insolubles. Ces dernières sont réduisent en monomères, servant de sources de carbone et d'énergie pour eux-mêmes ou pour d'autres organismes présents dans l'environnement. Ces enzymes hydrolytiques sont généralement extracellulaires ou localisées sur la surface de bactéries ou de champignons. En tant qu'enzymes extracellulaires, elles peuvent être récupérées très aisément du milieu de culture. Les enzymes sont utilisées dans toutes les industries de la fermentation, que ce soit pour les produits agroalimentaires, dans l'industrie pharmaceutique (antibiotiques, acides divers, vitamines), l'industrie biomédicale (protéines recombinantes, réactifs), les industries du nettoyage et de la décontamination (détergents, traitement de l'eau et des surfaces).

La production de protéases bactériennes est un processus industriel important en volume et en valeur. Plus de 500 tonnes de ces enzymes sont produites chaque année. Elles sont majoritairement utilisées dans la fabrication de détergents et de fromages. Les enzymes utilisées dans les détergents sont des protéases de souches sélectionnées de *Bacillus amyloliquefaciens*. Elles sont ajoutées aux détergents pour augmenter la solubilisation des taches présentes sur le matériel à laver. Un des problèmes majeurs soulevés par l'utilisation de protéases dans les détergents est la réponse allergique aux protéines bactériennes.

La production industrielle des enzymes est obtenue à partir des cultures industrielles des bactéries et des champignons par fermentation, une fois la fermentation est achevée, les enzymes sont purifiées, et elles sont alors commercialisées sous des formes variées : liquide, concentrée,

poudre. Les enzymes les plus répandues, parmi celles qui sont produites à l'échelle industrielle sont les protéases et les amylases.

Dans l'utilisation industrielle des enzymes, qui sont de nature soluble, il est souvent bénéfique de les immobilisées sur un support insoluble. Les enzymes sont immobilisées de 3 manières principales :

Fixation : l'enzyme est fixée sur un support insoluble (charbon actif, cellulose modifié, verre poreux, etc.) par divers types de liaisons.

Inclusion : c'est l'incorporation physique des enzymes dans des structures semi-perméables : microcapsule, gels, dans ce type d'immobilisation, l'enzyme garde sa forme soluble initiale qui est bien sur la plus avantageuse.

Polymérisation : les molécules enzymatiques sont liées les uns aux autres en réseau, grâce à des agents de liaisons bifonctionnels tel que le glutaraldehyde, les liaisons entre enzymes sont covalentes et donnent des structures insolubles et à haut poids moléculaire.

2.1-Les amylases : sont des enzymes qui hydrolysent l'amidon. Plusieurs amylases microbiennes hydrolysent l'amidon par différentes voies pour générer des polymères de courte chaîne (dextrine) et du maltose. D'autres enzymes hydrolysent les dextrans et le maltose en glucose. Les α -amylases clivent les liaisons internes α -1,4 glycosidiques et sont produites par des bactéries thermophiles du genre *Bacillus*, formant des endospores. Des champignons tels que des espèces d'*Aspergillus* produisent également ces enzymes.

2.2-Les glucoamylases clivent le glucose de l'extrémité non réductrice de l'amidon. Ces enzymes sont commercialisées pour la fabrication des sirops de fructose. Le fructose est plus doux que le glucose et est le sucre préférentiel des sirops et des boissons sucrées. *Aspergillus niger* est un producteur de glucoamylase. La conversion du glucose en fructose peut être accomplie par une **glucose isomérase** bactérienne dont les producteurs principaux sont des espèces de *Streptomyces* et *Bacillus coagulans*.

2.3-Les protéases

Les protéases hydrolysent les protéines et les peptides, en leurs unités constitutives : les acides aminés. Les protéases alcalines sont utilisées dans l'industrie des lessives, industrie de la viande, industrie fromagère. Les microorganismes utilisés dans la fabrication industrielle d'enzymes

protéolytiques sont des bactéries appartenant aux genres *Bacillus*, *Pseudomonas*, *Streptomyces*, *Streptococcus* et des champignons des genres *Penicillium* et *Aspergillus*.

3-Les acides organiques : Les principaux acides organiques issus de l'industrie microbienne sont : l'acide acétique, l'acide glutamique, l'acide lactique, et surtout l'acide citrique. Ils totalisent une production annuelle supérieure au million de tonnes.

3.1-L'acide lactique : sa production à l'échelle industrielle est réalisée avec des cultures fermentaires d'*Aspergillus niger*, qui peuvent atteindre des rendements de 125 g/l du milieu.

3.2-L'acide glutamique : est industriellement fabriqué à partir de la fermentation des mélasses par *Clostridium glutamicum*.

3.3-L'acide citrique : c'est un acide organique important synthétisé par une fermentation microbienne. Plus de 130 000 tonnes sont produites par an dans le monde. L'acide citrique était extrait à l'origine à partir de citron (un citron contient 7 % à 9 % d'acide citrique). En 1923, une fermentation microbienne produisant des taux élevés d'acide citrique a été développée, et le prix a diminué avec l'augmentation de la production. Environ les deux tiers de l'acide citrique produit et commercialisé sont destinés aux aliments et aux boissons, tels que les boissons sucrées, les desserts, les confiseries, les fruits glacés, les compotes, les gelées et les crèmes glacées.

Dans l'industrie pharmaceutique, le citrate de fer constitue une source alimentaire de fer. L'acide citrique est également utilisé comme conservateur du sang stocké, de médicaments et de pommades. Le citrate a également remplacé les polyphosphates dans les détergents, en raison de l'élimination des phosphates qui constituent des polluants environnementaux.

La majorité de l'acide citrique provient de fermentations dans des grands fermenteurs en acier inoxydable, en utilisant des souches du champignon *Aspergillus niger*. Le saccharose est également le substrat pour la production de l'acide citrique en tant que métabolite secondaire au cours de l'idiophase. Durant la trophophase, le mycélium est produit et du CO₂ est libéré. Au cours de l'idiophase, le glucose et le fructose sont métabolisés directement en acide citrique. Peu de CO₂ est produit. Dans les conditions optimales, environ 70 % du sucre est converti en acide citrique. Les taux de fer et d'autres minéraux inhibiteurs constituent des facteurs critiques au

cours de la fermentation. Le fermenteur doit ainsi être en inox ou recouvert de verre, et l'utilisation du cuivre est prohibée.

3.4-L'acide itaconique : utilisé dans les résines à méthacrylate en tant que copolymère. L'ajout de ce produit à raison de 5 % à de l'encre d'impression augmente la capacité de celle-ci à se fixer sur le papier. C'est également un détergent potentiel. L'organisme impliqué dans la production de l'acide itaconique est une souche d'*Aspergillus terreus*. En fermentation submergée, le taux de production à partir de mélasses de betterave est de 85 % du taux théorique.

3.5-L'acide succinique est un intermédiaire du cycle de l'acide tricarboxylique et un des produits résultant du métabolisme anaérobie. Il est synthétisé par la majorité des cellules microbiennes, végétales et animales. De nombreuses recherches ont été menées pour développer des procédés de production biologiques d'acide succinique en utilisant des souches telles que *Aspergillus niger* ou *Saccharomyces cerevisiae* et des souches recombinantes d'*Escherichia coli* et en travaillant sur leur métabolisme pour améliorer les rendements de production.

Actuellement, parmi les bactéries, *Actinobacillus succinogenes* et *Mannheimia succiniciproducens* semblent être les meilleures souches productrices d'acide succinique. Cette production pourrait s'élever à plus de 66 g/l en 84 heures (pour une consommation de 98 g/l de glucose).

4-Les acides aminés : sont des produits industriels majeurs avec une production mondiale annuelle excédant les 400 000 tonnes. Les acides aminés sont utilisés pour améliorer la qualité des aliments, en médecine ou comme éléments de base pour la synthèse chimique. L'acide aminé produit en plus grande quantité est l'acide glutamique (80% de la production totale), suivi de la lysine (10%). La forme biologiquement active des acides aminés est la forme L, isomère produit par fermentation. La synthèse chimique conduit à un mélange des isomères D et L.

Les acides aminés sont synthétisés par des microorganismes qui se distinguent en fonction du métabolite précurseur utilisé comme élément de base pour la synthèse. Par mutation et sélection, des microorganismes ont été développés pour produire des quantités importantes de la plupart des acides aminés courants. La majorité des processus de fabrication des acides aminés ont été initiés au Japon et certaines souches utilisées industriellement. Les principaux microorganismes produisant l'acide glutamique nécessitent un apport en biotine.

5- Les vitamines

Les processus de mutation et de sélection pouvant conduire au développement de souches microbiennes prototrophes capables de produire en grande quantité quasiment toutes les vitamines B. Cependant, seules deux vitamines B, la riboflavine (vitamine B₂) et la cyanocobalamine (vitamine B₁₂), sont produites par fermentation, car la synthèse chimique des autres est moins coûteuse. La vitamine B₁₂ est une molécule complexe qui n'est synthétisée que par des microorganismes procaryotes. Nécessaire aux humains, elle est apportée par l'alimentation ou produite par la flore microbienne intestinale normale. Des anémies peuvent apparaître chez des humains présentant des taux insuffisants en vitamine B₁₂.

5.1-La vitamine B₁₂ : la production annuelle de vitamine B₁₂ est d'environ 10 000 kg. La vitamine B₁₂ non purifiée est ajoutée à l'alimentation des volailles à raison d'environ 12 mg par tonne, ceci montre son efficacité à des concentrations excessivement faibles. La vitamine B₁₂ est synthétisée par des bactéries à partir d'intermédiaire commun à la synthèse des hèmes. Les microorganismes impliqués dans la fabrication de la vitamine B₁₂ sont *Propionibacterium shermanii* et *Pseudomonas denitrificans*. Ce dernier produit environ 60 mg par litre dans des conditions de culture appropriées.

5.2-La riboflavine (vitamine B₂), est présente naturellement dans les œufs, le lait, la viande et d'autres aliments. Elle est ajoutée comme complément alimentaire dans le pain, le lait et d'autres aliments pour augmenter la valeur nutritionnelle. Des levures telles que *Ashbya gossypii* sont utilisés pour la fabrication industrielle de la riboflavine, qui peut alors produire des quantités excédant 7g par litre.