



**UNIVERSITE DES SCIENCES ET DE LA
TECHNOLOGIE HOUARI BOUMEDIENE
FACULTE DES SCIENCES BIOLOGIQUES**



Cours de Biotechnologies et applications *2^{ème} année licence BS*

Présentée par: Dr Radia Chemlal

2022-2023

Chapitre III

***Métabolites microbiens
d'importances économiques:***

1-Enzymes.

2-Ethanol.

3-Acide citrique.

4-Antibiotiques.

Les enzymes

La production mondiale d'enzymes représentait, en 1995, un chiffre d'affaires estimé à 600 millions de dollars. Environ 60% des enzymes ont une utilisation dans les industries agroalimentaires. 16 enzymes sont à l'heure actuelle considérées comme enzymes industrielles et correspondent à 90% du marché.

Les enzymes utilisés dans les industries divers (pharmacie, textile, tannerie) peuvent avoir plusieurs sources (tableau 1):

- Une origine végétale;**
- une origine animale;**
- une origine microbienne.**

Les enzymes utilisées en agroalimentaires et pharmaceutiques font l'objet d'une solide réglementation concernant leur production, leur pureté chimique, biochimique et microbiologique. Leur présentation commerciale est soit sous forme plus ou moins diluée, soit fixée sur des supports inertes.

Tableau 1: Enzymes industrielles et leurs utilisations (Charnock et Mc Cleary,2005).

■ Tableau 1 : Enzymes industrielles et leurs utilisations.

Enzyme	Application	Secteur
Protéase	Dégradation des protéines	Détergents
Cellulase	Dégradation du cellulose	Détergents
Lipase	Dégradation des lipides	Détergents
Amylase	Dégradation de l'amidon	Détergents
Amylase	Conversion de l'amidon en glucose	Traitement de l'amidon
Glucoamylase	Conversion de l'amidon en glucose	Traitement de l'amidon
Glucose Isomérase	Production du sirop de glucose à haute teneur en fructose	Traitement de l'amidon
Xylanase	Améliorer l'assimilation des nutriments chez les volailles	Aliments pour animaux
Phytases	Améliorer la disponibilité des nutriments	Aliments pour animaux
Protéases	Améliorer la digestion des protéines	Aliments pour animaux
Xylanase	Élimination du lignine « blanchiment biologique »	Papeterie
Arabinanase	Élimination du trouble après macération	Traitement des fruits et légumes
Amylase	Élimination du trouble d'amidon dans les jus	Traitement des fruits et légumes
Polygalacturonanase	Augmenter le rendement en jus	Traitement des fruits et légumes
Hydrolases	Casser les gels de biopolymères	Gaz et pétrole
Chymosine	Caillage lors de la production de fromages	Produits laitiers
Uréase	Élimination de l'urée	Vin
Pectinase	Augmenter le rendement en jus	Vin
Protéase	Attendrissement des viandes	Boucherie
Amylase	Désencollage	Textiles
Amylase	Contrôle de procédé	Boulangerie
Beta-glucanase	Éviter les problèmes de filtration	Bière
Protéase	Augmenter le rendement de surface	Tannerie

Origine végétale

Les enzymes d'origine végétale et spécialement les protéases sont par ordre décroissant en technologie:

La papaïne provenant des **papayes**(fruits).

La broméline extraite de **l'ananas**.

La ficine issue de **la figue**.

Ces enzymes exigent la présence du groupe « SH » libre dans leur site actif pour exercer une activité protéolytique.

Papaïne

La papaïne brute ou purifiée présente de nombreuses applications industrielles ou thérapeutiques, elle est extraite des papayes (fruits). Le latex riche en papaïne brute (un latex frais contient environ 12% en poids de papaïne), est obtenu en incisant les papayes avant maturité. La préparation de la papaïne industrielle se fait par la récolte et le stockage du latex, puis après agitation, dilution, centrifugation, filtration et atomisation sous vide, on obtient une poudre blanche.

La composition de la papaine industrielle est mise en évidence par l'électrophorèse sur acétate de cellulose. Elle contient trois éléments dont deux nous intéressent:

La chymopapaine (E.C.3.4.22.2);

la papaine stricto sensu (E.C.3.4.22.2).

La papaine (E.C.3.4.22.2): c'est une protéine à groupe sulfhydryle comportant 211 acides aminés et d'un poids moléculaire de 23000 Daltons.

La papaine industrielle se caractérise par une température optimale d'action de 55-60°C, par une bonne thermostabilité (zone critique 65-70°C) et enfin par une plage de pH assez large (5 à 7) ce qui facilite grandement son utilisation en technologie.

Utilisation industrielle de la papaine

- Dans l'industrie de la viande.
- Fabrication des hydrolysats de poissons, de têtes de poulets destinés à l'alimentation animale.
- Dans l'industrie pharmaceutique.
- Les injections intraveineuses de solution de papaine juste avant l'abattage de poules (5mn) permettent d'attendrir leur viande à la cuisson.
- Du lait d'arachide hydrolysé par la papaine dans la stabilisation physico-chimique du jus de raisin et de pomme.

Le taux d'utilisation peut varier sérieusement en fonction de la législation alimentaire en vigueur dans chaque pays.

Origine animale

La présure industrielle

La présure, produit ancestral, était déjà utilisée il y a plusieurs milliers d'années pour coaguler le lait. Elle sert encore aujourd'hui pour toutes les fabrications des meilleurs fromages français et étrangers, et en particulier ceux qui portent le label AOP (appellation d'origine protégée) (Collin, 2015).

La présure est commercialisée, depuis la fin du XIXe siècle, sous différentes formes (caillettes sèches, présures liquide, en pâte ou en poudre) et sous différentes concentrations.

Définition

La présure est une enzyme extraite de la caillette des veaux préruminants (Fig.1). La solution obtenue contient 2 enzymes: la chymosine et la pepsine-bovine en proportions variables.

Chymosine (EC.3.4.223.4): est sécrétée inactive sous forme de prochymosine dans la caillette. Sous l'action de l'acidité sécrétée par cet organe, il ya transformation en chymosine active. C'est une holoprotéine, de 35 000 Da, appartenant au groupe des protéases acides et comporte 323 acides aminés, stable en pH acide: 5.3 à 6.3 et inactive à pH basique vers 7.5. L'inactivation thermique a lieu dès 50°C.

Pepsine bovine (EC3.4.23.1): la pepsine bovine est sécrétée par la caillette en quantité importante après le sevrage des bovidès, alors que la chymosine disparaît. Son action protéolytique est voisine de celle de la chymosine, mais les conditions d'action sont différentes.

La Chymosine et la pepsine n'ont pas les mêmes aptitudes d'action en fonction du pH, les propriétés protéolytiques n'étant pas les mêmes, la chymosine provoque la déstabilisation des caséines du lait qui coagule dans la caillette, organe que l'on peut qualifier de réacteur enzymatique naturel.

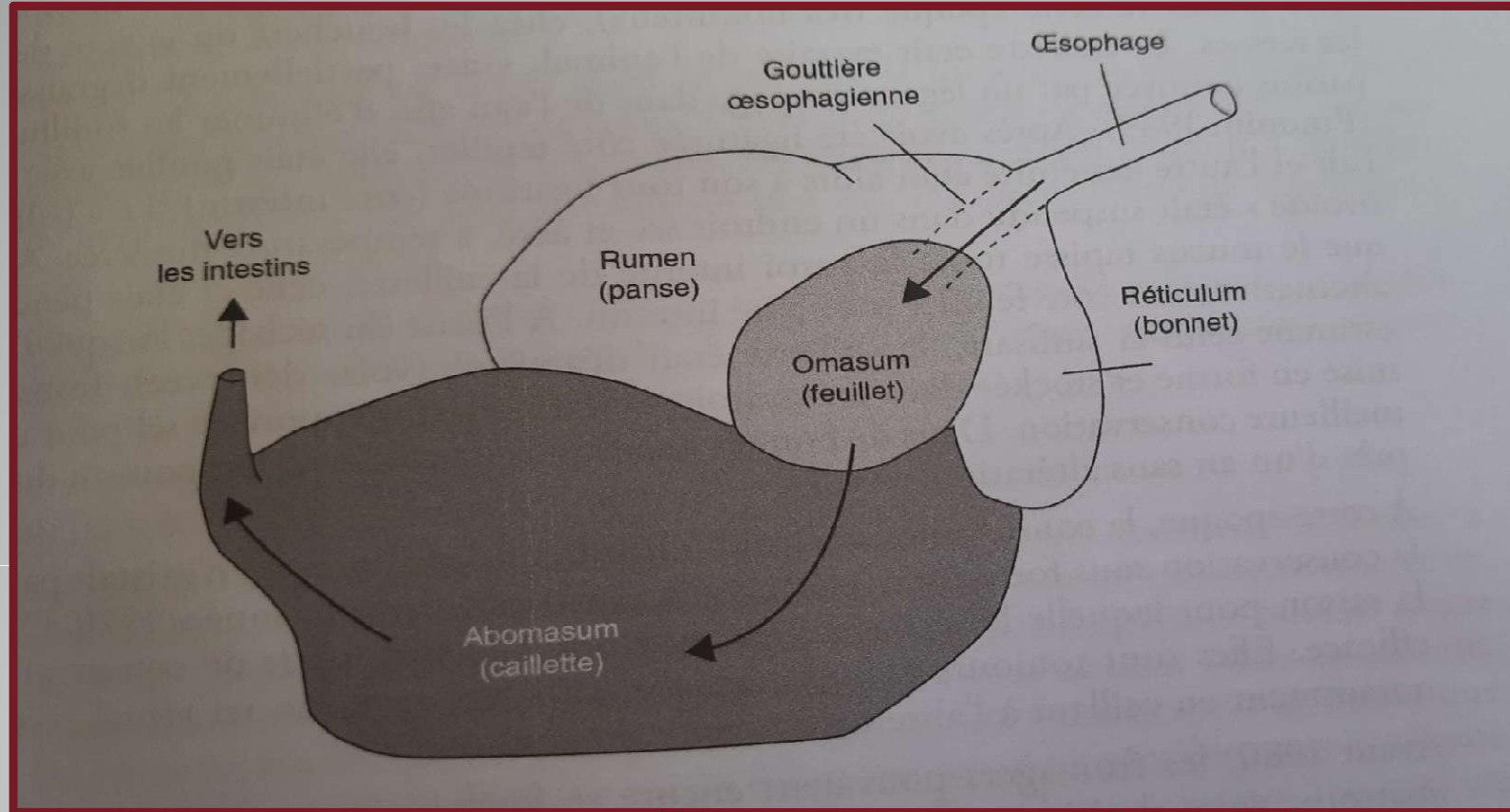


Fig.1. Les 4 estomacs des ruminants (Collin, 2015).



Caillettes de veaux (Collin, 2015).

Origine microbienne

Dès que le développement de la microbiologie a permis de mieux comprendre les systèmes qui président à la synthèse des enzymes chez les microorganismes, la production industrielle s'est orientée vers les processus fermentaires. Les principaux avantages des enzymes de fermentation par rapport aux enzymes d'extraction sont les suivants:

- une production indépendante des contraintes saisonnières et géographiques;
- une possibilité d'utilisation de la matière première bon marché;
- des rendements de production pouvant être augmentés de façon importante par l'amélioration des souches microbienne et l'optimisation des conditions de fermentation.

Les enzymes d'origine microbienne présentent des propriétés et des spécificités diverses. Ces avantages l'ont emporté sur les inconvénients liés aux industries de fermentation (lourd investissement, consommation d'énergie, risque de contamination) et un nombre important de fermentations productrices d'enzymes se sont développées au cours des quarante dernières années.

Définition de l'enzyme recherchée

La production d'une enzyme industrielle répondant à une exigence potentielle des utilisateurs, il est nécessaire de déterminer les propriétés que cette enzyme devra posséder.

- **La spécificité:** en industrie, les enzymes sont utilisées pour hydrolyser les macromolécules complexes dont les sites de coupures sont souvent inconnus, l'effet global recherché implique généralement l'utilisation d'un type d'enzyme précis. Un développement récent et important est la combinaison de trois enzymes d'origine microbienne l'alpha-amylase, la glucoamylase et la glucose isomérase pour obtenir un composé édulcorant à haute teneur en fructose à partir d'amidon de maïs.
- **L'optimum de pH:** ce facteur a une influence variable selon les enzymes puisque certaines comme la protéase alcaline sont actives à pH=10 alors que les enzymes fongiques fonctionnent à pH=3.
- **L'optimum de température:** les utilisateurs souhaitent disposer d'enzymes supportant des températures élevées, une telle température préservant en partie la stérilité du milieu.

Sélection d'une souche microbienne

Les microorganismes qui sont capables de produire des enzymes de dégradation de certains composés sont localisés où ces substances sont abondantes. Ces microorganismes doivent présenter un certain nombre de caractéristiques comme:

- Se développer sur milieu simple et de bon marché.
- Produire le moins possible de métabolites secondaires (comme les antibiotiques).
- Excréter l'enzyme de façon à ce que celle-ci soit facilement séparée et purifiée.
- Ne pas conduire à différents polluants.
- Ne pas être pathogène ou produire des composés toxiques.

Si les enzymes sont destinées à entrer en contact avec des aliments, la souche doit avoir le caractère « alimentarité », c'est-à-dire faire partie des souches GRAS (generally recognized as safe).

Une fois que la souche est retenue, les microbiologistes vont chercher à améliorer la production d'enzymes par les souches soit par **la mutation** ou par **le génie génétiques**.

Enzymes coagulantes d'origine fongique cas de la présure

La pénurie de présure suite à l'augmentation de la demande par une industrie fromagère croissante, impose la recherche de produits de remplacement. Ceux-ci peuvent être obtenus à partir de cultures fongiques. La chymosine produite par fermentation a été pour la première fois introduite sur le marché en 1990. La part de marché des différentes chymosine produite par fermentation n'a depuis lors cessé d'augmenter pour représenter plus de 50% des enzymes coagulantes utilisées aujourd'hui dans le monde.

Les moisissures utilisables:

- ✓ *Endothia parasitica.*
- ✓ *Mucor pusillus lindt.*
- ✓ *Mucor miehei.*

Les solutions d'enzymes extraites des culture doivent répondre à des critères de pureté (absence de mycotoxines) et d'identification.

Les conditions d'emploi en fromagerie sont:

- le mélange des enzymes coagulantes d'origine fongique et la présure est interdit;
- seuls les fromages au lait de vache peuvent être coagulés avec ces préparations;
- les fromages à appellation d'origine sont obligatoirement coagulés par la présure.

Les enzymes coagulantes extraites à partir de *Mucor miehei* sont les plus souvent utilisées pour la préparation industrielle. Citons les noms commerciaux des principales préparations: Fromase, Hannilase, Marzyme et Rennilase.

Exemple: le clonage du gène de **la chymosine** de veau chez ***Kluveromyces***, ce qui permet l'obtention de la présure pour la fromagerie à partir de culture microbienne au lieu de l'extraction à partir de la caillette des veaux. ***Kluveromyces lactis***, levure laitière était déjà un organisme de production industriel connu pour l'élaboration d'enzymes utilisées par l'industrie laitière, en particulier la lactase. Depuis de nombreuses souches ont été modifiées, La chymosine produite par fermentation d'un microorganisme hôte (microorganisme génétiquement modifié) est identique à la chymosine naturelle.

Références et webographies

Collin.J.C (2015). Présure et coagulants de substitution. Comment faire le bon choix?.191p. Savoir faire. édition Quae.

Scriban. R., (1999), Biotechnologie. 1042p. 5^e édition, Editions TEC et DOC.

Charnock et Mc Cleary (2005). Les enzymes: applications industrielle et analytiques). Extrait de la revue des œnologues n°116.1-5.-https://prod-media.megazyme.com/media/pdf/6e/da/3e/enzymes_industrial_and_analytical_appliation_eng.pdf
-<https://www.btb.termiumplus.gc.ca/tpv2alpha/alpha-fra.html?lang=fra&i=&index=frt&srchtxt=ENZYME%20ORIGINE%20MICROBIENNE>

L'éthanol chimique

Produire des molécules équivalentes à celles issues du pétrole à partir d'autres biais est un vrai défi. Il en devient d'autant plus intéressant lorsque ces molécules peuvent être produites à partir de matière renouvelable sous-valorisée.

La production d'éthanol à partir de substances variées en tant que produit chimique de base est un procédé biocatalytique très répandu: environ 30 milliards de litre par an sont produits dans le monde.

Aux Etats Unis, la majorité de l'éthanol est produite par fermentation d'amidon de maïs au moyen de levures. L'amidon, transformé en glucose par des enzymes, devient fermentescible. L'éthanol est récupéré par distillation à partir du jus de fermentation. Dans d'autres pays, comme au Brésil, on utilise à coté du maïs d'autres substances fermentescibles comme la canne à sucre, le sérum de fromagerie, les betteraves à sucre et même les déchets de bois et papier recyclés. La cellulose du bois est traitée pour donner du glucose fermentescible.

En Europe, la production d'éthanol comme biocarburant à partir de betteraves à sucre est lancée. L'éthanol est utilisé comme solvant industriel et comme additif jusqu'à 10% à l'essence sans plomb. La combustion d'alcool produit de moindres quantités de monoxyde de carbone et d'oxydes nitriques, contribuant ainsi à la réduction de la pollution et de l'effet de serre dus à ces composés. Plusieurs levures sont utilisées, parmi les espèces de ***Saccharomyces cerevisiae***, ***Klyveromyces*** et ***candida***, mais c'est ***Saccharomyces cerevisiae*** qui sert principalement aux Etats-Unis.

Depuis fin 2012, la Commission européenne limite l'utilisation de matière végétale alimentaire (amidon ou oléagineux) pour la production de biocarburants, afin de ne pas rentrer en concurrence directe avec l'alimentation. Cet environnement réglementaire est très porteur pour les **biocarburants de seconde génération** issus des matières cellulosiques telles que le bois, les feuilles et les tiges des plantes ou celles issues de déchets. **La première génération** utilise des ressources riches en cellulose, amidon ou hémicellulose. **La deuxième génération** recourt à de la biomasse riche en lignocellulose qui n'entre pas en concurrence avec les besoins alimentaires.

La **bactérie déinocoque** a été isolée pour la première fois en 1956, à l'intérieur d'une boîte de conserve qui avait été irradiée en vue de sa stérilisation. Malgré ce traitement puissant, le déinocoque a survécu. L'intérêt d'une bactérie présentant de telles propriétés de résistance à des fins industrielles a été exploité à partir de 2006, en particulier pour convertir de la biomasse non alimentaire en produits d'intérêt industriel, (des molécules bio-sourcées) tels que le **bioéthanol**.

Les procédés classiques de production de **bioéthanol** combinent l'utilisation d'enzymes particulièrement coûteuses pour l'hydrolyse de la biomasse en sucres simples et d'un micro-organisme pour la fermentation de ces sucres. Le micro-organisme déinocoque est capable d'effectuer les deux opérations en une seule étape, grâce à son activité **cellulolytique** et **xylanolytique**. Elle permet d'envisager un procédé tout-en-un d'hydrolyse de la matière lignocellulosique (cellulose/hémicellulose) en sucres simples, **hexoses C₆** et **pentoses C₅**, ces derniers étant co-assimilés simultanément par la bactérie et transformés en d'autres composés chimiques à haute valeur ajoutée. Le rendement en termes d'utilisation de la biomasse est optimisé.

Différents substrats sont testés afin d'adapter la bactérie à une variété de matières premières (biomasse lignocellulosique, résidus agricoles et forestiers, déchets organiques ménagers, cultures énergétiques dédiées).

Acide citrique

L'acide citrique est très utilisé comme additif en industrie agroalimentaire dans les domaines des boissons, des confiseries, de la pharmacie et en tant qu'agent levant du pain et remplaçant des phosphates dans les détergents.

Production d'acide citrique par *Aspergillus niger*

La production se fait par fermentation industrielle aérobie en culture submergée. La production de l'acide citrique est liée au cycle de l'acide citrique. Toutefois, chez certains microorganismes comme *Aspergillus niger*, on peut obtenir de grandes quantités d'acide citrique en faisant pousser le champignon en aérobiose sur un milieu carencé en fer. La déficience en fer oblige *Aspergillus niger* à surproduire de l'acide citrique pour séquestrer le fer dont elle a besoin dans le milieu par chélation avec l'acide citrique produit. Le milieu de production est donc traité pour être déficient en fer ainsi que les fermenteurs inox, qui peuvent être recouverts d'une couche de verre interne pour éviter tout lessivage de fer des parois au pH acide généré par l'accumulation d'acide citrique durant la production.

Plusieurs autres acides sont produits par des champignons, dont l'acide itaconique, employé dans la production des résines acryliques, et l'acide gluconique, servant à la production de gluconate de calcium dans le traitement des déficiences humaines en calcium et comme agent de lavage adoucissant.

On compte, parmi d'autres produits chimiques importants produits par des bactéries, le sorbose, produit au moyen de l'oxydation du sorbitol par ***Acetobacter*** et utilisé dans la fabrication de l'acide ascorbique (Vitamine C), et l'acide lactique, fabriqué par de nombreuses bactéries et employé comme acidifiant alimentaire.

Les antibiotiques

Les produits pharmaceutiques sont les produits commerciaux les plus importants issus des microorganismes. La production des antibiotiques est une énorme industrie mondiale, l'une de celles où les principes les plus importants de cultures à grande échelle ont été développés.

Isolement et caractérisation des ATBs

Les antibiotiques sont produits par les microorganismes pour tuer ou inhiber la croissance d'autres microorganismes. Ce sont des métabolites secondaires typiques. Ils sont produits principalement par des champignons filamenteux et des bactéries du groupe des actinomycètes. Le tableau 2 liste les plus importants des antibiotiques produits à grande échelle.

Tableau 2: Antibiotiques produits industriellement
(Madigan et Martinko, 2007).

Antibiotique	Micro-organisme producteur ^b
Bacitracine	<i>Bacillus licheniformis</i> (BS)
Céphalosporine	<i>Cephalosporium</i> spp.
Chloramphénicol	Synthèse chimique (auparavant par <i>Streptomyces venezuelae</i>)
Cycloheximide	<i>Streptomyces griseus</i>
Cyclosérine	<i>Streptomyces orchidaceus</i>
Érythromycine	<i>Streptomyces erythreus</i>
Griséofulvine	<i>Penicillium griseofulvium</i>
Kanamycine	<i>Streptomyces kanamyceticus</i>
Lyncomycine	<i>Streptomyces lincolnensis</i>
Néomycine	<i>Streptomyces fradiae</i>
Nystatine	<i>Streptomyces noursei</i>
Pénicilline	<i>Penicillium chrysogenum</i>
Polymyxine B	<i>Bacillus polymyxa</i> (BS)
Streptomycine	<i>Streptomyces griseus</i>
Tétracycline	<i>Streptomyces rimosus</i>

1. Recherche de nouveaux ATBs

Bien que les sociétés pharmaceutiques découvrent aujourd'hui leurs nouveaux produits par modélisation informatique, les ATBs ont été découverts traditionnellement par criblage ou screening. Dans cette approche, un grand nombre de souches produisant potentiellement des ATBs de façon naturelle sont isolées en culture pure. Elles ont ensuite testées pour leur production de composés inhibiteurs de bactéries témoins choisies pour être représentatives ou très proches de bactéries pathogènes. Les isolats qui montrent antibiotiques sont ensuite testés afin de savoir si cet ATB est nouveau, ce qui réclame beaucoup de temps et de ressources, car la plupart des ATBs ainsi découverts sont déjà connus. S'il est nouveau, l'antibiotique est produit en quantités suffisante pour des études de structure, de toxicité et d'activité clinique sur les animaux infectés. Quelques-uns de ces nouveaux ATBs connaissent effectivement une activité in vivo sur l'animal et sont susceptibles d'une production commerciale. Cependant, la recherche continue car on estime par exemple à plus de cent mille le nombre d'ATBs différents produits par le seul genre ***Streptomyces***.

2-Purification

Pour produire un antibiotique commercial, il faut d'abord le développement à grande échelle (*scale up*) et ensuite le purifier de façon efficace. Comme l'antibiotique est présent à faible concentration dans le bouillon de fermentation, des méthodes d'extraction et de purification élaborées sont nécessaires (Fig.3). Si l'ATB est soluble dans un solvant organique, il sera relativement simple à purifier dans un volume de solvant qui sera réduit par évaporation. S'il n'est pas soluble, il faudra faire appel à des techniques de chromatographie d'adsorption, d'échange d'ions ou de précipitation chimique. Dans tous les cas, le but est d'obtenir un produit cristallisé de haute pureté.

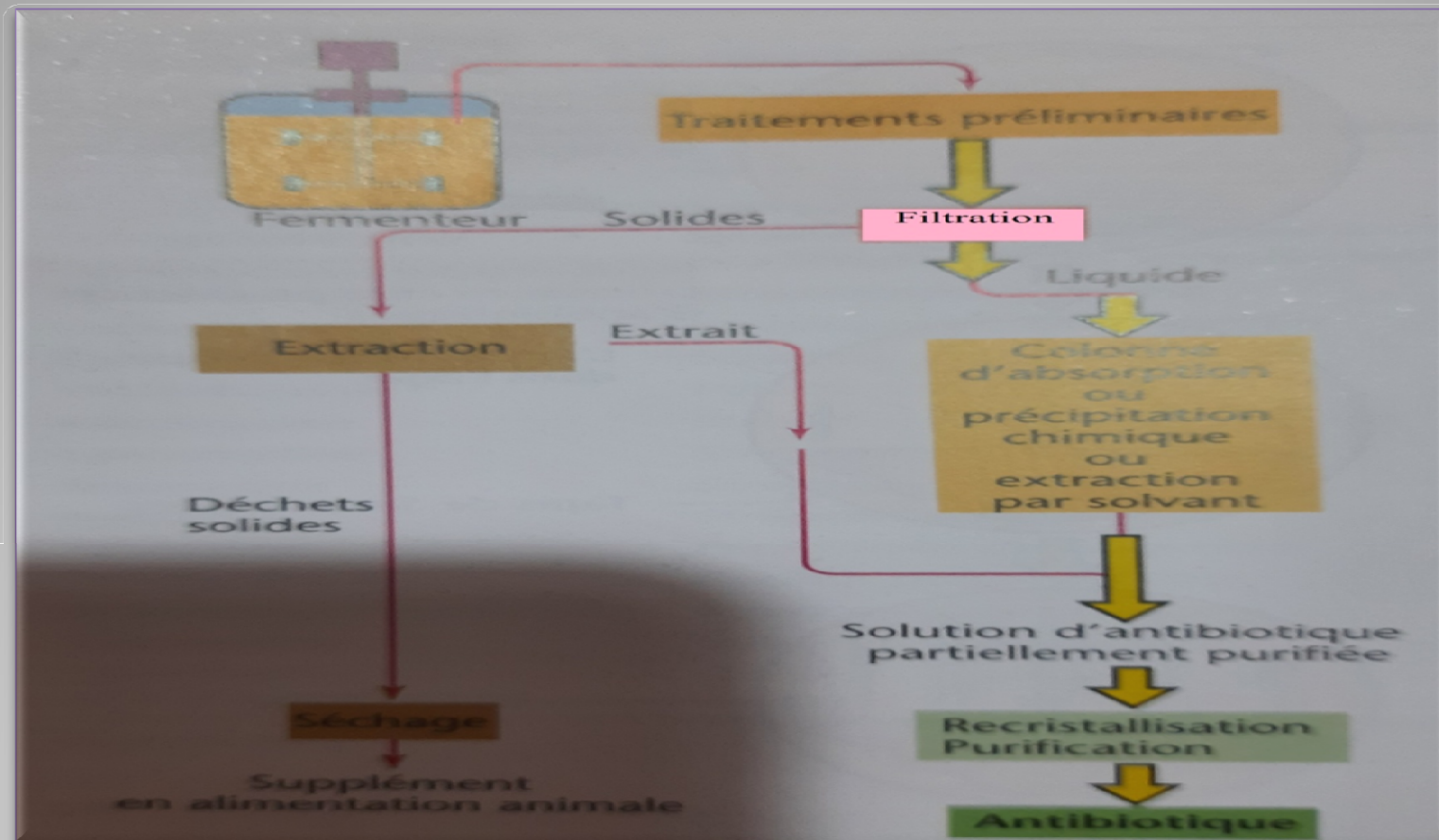


Fig.3: Purification d'un antibiotiques (Madigan et Martinko, 2007).

3- Augmentation du rendement

Les rendements en antibiotiques des souches naturelles sont souvent faibles et il faut les sélectionner des souches à haut rendement. Pour obtenir de telles souches, il faut procéder à une mutagenèse de la culture initiale.

Le génie génétique a permis de gagner beaucoup de temps sur ce processus très long. Par exemple, l'amplification des gènes rend possible l'insertion de copies additionnelles du gène intéressant dans la cellule au moyen d'un vecteur du type plasmide. Les altérations des processus de régulation permettent aussi d'augmenter les rendements.

Le rendement final (après purification) est une donnée commerciale critique de tous les produits pharmaceutiques. Même après démarrage de la production commerciale d'un antibiotique, la recherche continue souvent pour identifier ou produire des souches à haut rendement ou pour modifier le processus de façon à l'augmenter. La durée de vie d'un antibiotique avant qu'il ne tombe dans le domaine public est de dix ans, au bout desquels la molécule pourra être produite par un concurrent ou par une filiale de la même société comme médicament générique.

Production industrielle de pénicillines

Une fois que la structure d'un nouvel antibiotique a été caractérisée, que son efficacité et sa non-toxicité ont été prouvées en expérimentation animale. Il reste à effectuer les essais cliniques humains. Si ces derniers sont concluants, l'antibiotique est prêt pour la production commerciale. Ces obstacles ont été levés depuis longtemps pour la pénicilline qui a été produites par tonnes pour des usages médicaux et vétérinaires.

Antibiotiques à cycle bêta lactame: pénicilline et dérivés.

Les pénicillines sont une classe d'ATB caractérisée par leur classe bêta lactame et sont produites par un grand nombre de moisissures des genres ***Penicillium*** et ***Aspergillus***. Ainsi que par certains procaryotes. Les pénicillines utilisables en médecine sont de plusieurs types et beaucoup sont issues de réactions catalytiques avec modification chimique ultérieure. Ceci a permis la synthèse d'une série de pénicillines, chacune ayant ses propres propriétés cliniques.

La structure de base de la pénicillines est l'acide 6-aminopénicillanique (6-APA), composé d'un anneau thiozolidine associé à un cycle bêta lactame.

Pour produire les pénicillines contre les bactéries Gram négatif, on utilise une approche combinée de fermentation et de chimie. Dans ce cas, une pénicilline naturelle issue de fermentation est coupée par voie enzymatique ou chimique pour donner 6-APA; ce dernier est ensuite modifié chimiquement par addition d'une chaîne latérale (Fig.3). **Ces pénicillines semi-synthétiques** ont beaucoup d'avantages cliniques: elles ont typiquement un large spectre d'activité. La variation des chaînes latérales permet également de contrecarrer les phénomènes d'apparition de résistance à un ATB donné. C'est pourquoi les pénicillines semi-synthétiques représentent la majorité des pénicillines produites.

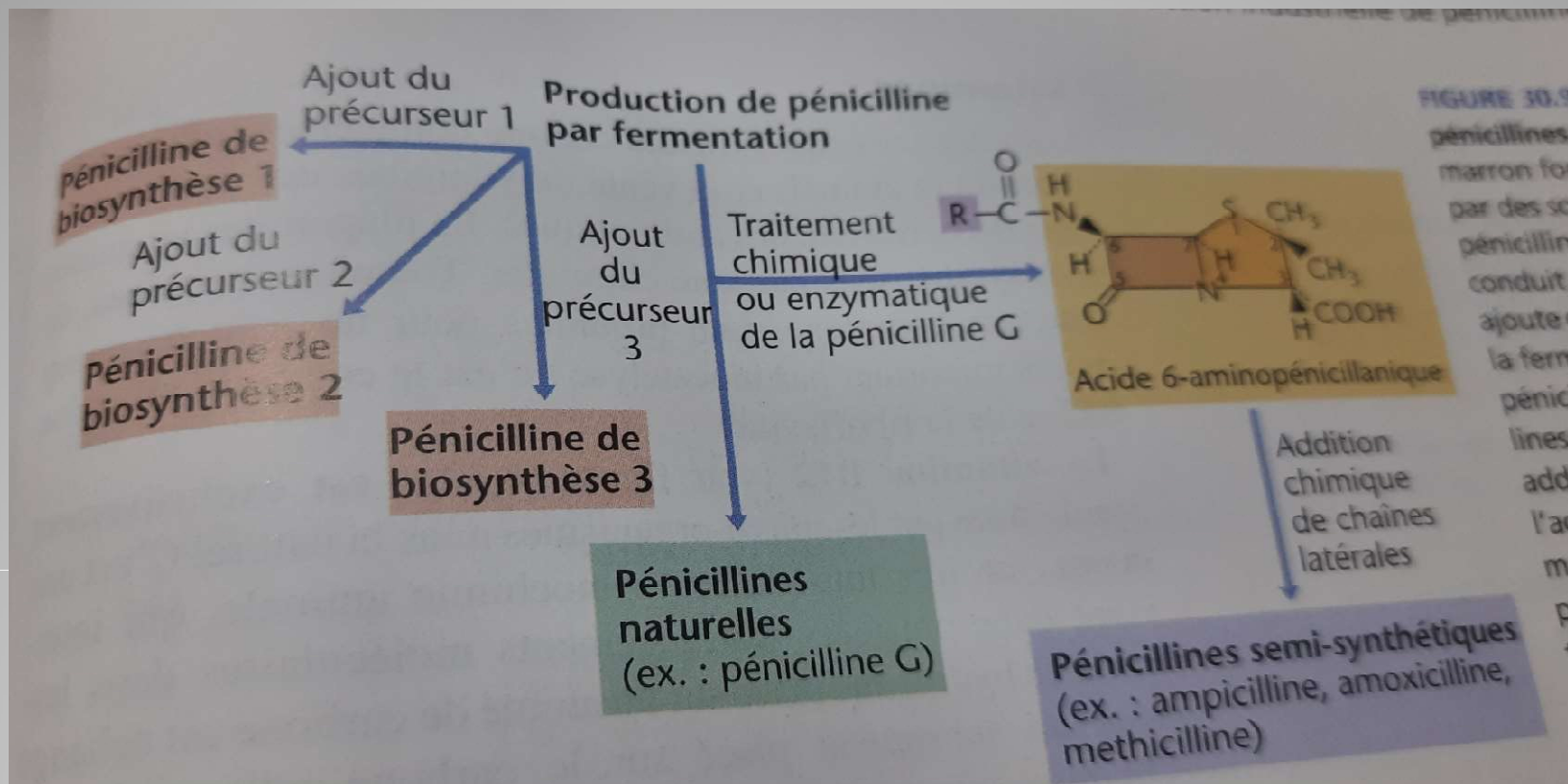


Fig.3. Production industrielle de pénicillines (Madigan et Martinko, 2007).

Production d'antibiotiques à cycle bêta lactame

La pénicilline G est produite par *Penicillium chrysogenum* dans des fermenteurs de 40000 à 200000 L. C'est un métabolite secondaire qui n'a apparait qu'une fois la source de carbone presque épuisée. En ajoutant du carbone et de l'azote au niveau adéquat, la production peut être poursuivie pendant plusieurs jours. L'un des ingrédients majeurs des milieux de culture pour produire de la pénicilline est la liqueur de trempage de maïs, qui contient de l'azote et des facteurs de croissance. La source de carbone est le lactose, obtenu généralement à partir des sérums de fromagerie. Hormis la question du cout, des concentrations élevées en glucose réprimerait la production de pénicilline. Le glucose n'est donc ajouté que quand le lactose devient limitant et que la biomasse est devenue importante afin d'obtenir un rendement maximal en pénicilline. La pénicilline est excrétée dans le milieu; après élimination des cellules par filtration, on abaisse le pH pour faciliter son extraction dans un solvant organique. Après concentration dans le solvant, l'antibiotiques est ré-extrait dans une phase aqueuse basique, à nouveau concentré puis cristallisé.

Autres antibiotiques à cycle bêta-lactame

On trouve parmi ceux-ci les céphalosporines, produites par le champignon ***Cephalosporium acremonium***, mais un certain nombre d'autres champignons ainsi que des procaryotes produisent des ATBs avec ce type de cycle. Un grand nombre de céphalosporines synthétiques sont produites de la même façon que les pénicillines semi-synthétiques. Elles sont intéressantes d'un point de vue clinique car peu toxiques et pourvues d'un large spectre d'activité.

Références et webographies

Madigan , M; Martinko, M (2007). Brock Biologie des microorganismes. Traduction française coordonnée par Daniel Prieur. 1047p. Pearson Education.

Scriban. R., (1999), Biotechnologie. 1042p. 5^e édition, Editions TEC et DOC.

<https://www-techniques-ingenieur-fr.sndl1.arn.dz/glossaire/bioethanol>

<https://www-techniques-ingenieur-fr.sndl1.arn.dz/base-documentaire/innovation-th10/innovations-en-materiaux-avances-42186210/production-de-molecules-d-interet-a-partir-de-biomasse-non-alimentaire-fi10/>