

## IX. Métabolisme secondaire microbien

Le métabolisme secondaire est défini comme l'ensemble des voies permettant la synthèse de petites molécules, non essentielles mais pouvant procurer un avantage sélectif dans certaines conditions. Ces molécules sont appelées métabolites secondaires. Le métabolisme secondaire est généralement opposé au métabolisme primaire qui regroupe l'ensemble des voies cataboliques et anaboliques indispensables à la survie et à la reproduction de la cellule.

Il existe une grande variété de métabolites secondaires pouvant avoir des structures chimiques diverses et complexes et de très nombreuses activités biologiques. Ils sont largement utilisés en thérapeutique comme agents préventifs antiviraux, antimicrobiens, antiseptique, anticancéreux et anti-oxydants.

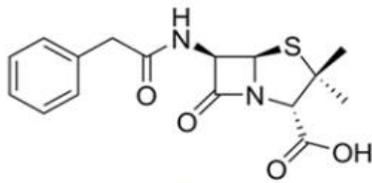
Ils sont souvent synthétisés après avoir terminé la phase de croissances tardives (idiophase) quand des stress de différentes natures commencent à s'exercer.

### IX.1. Types de métabolites secondaires

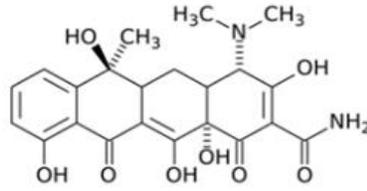
La recherche de métabolites secondaires a débuté avec Fleming en 1928, marquant le début de l'ère des antibiotiques après la découverte de la pénicilline chez *Penicillium notatum* et de la streptomycine chez *Streptomyces griseus* par Waksman en 1944. Certains genres bactériens et fongiques, tels que *Penicillium*, *Aspergillus* et les actinomycètes comme *Streptomyces*, sont connus pour leur richesse en métabolites secondaires.

#### 1. Antibiotiques

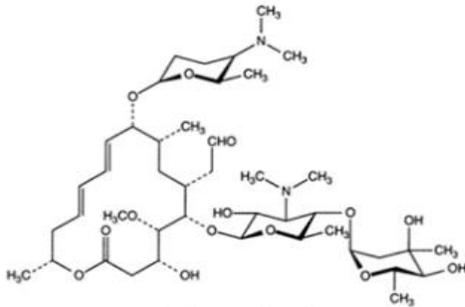
Les antibiotiques, dérivés du grec signifiant "contre la vie", sont des molécules sélectives capables d'éliminer ou d'inhiber la croissance des bactéries sans affecter les organismes eucaryotes. Leur utilisation a révolutionné le traitement de nombreuses maladies, telles que la tuberculose, contribuant ainsi à l'augmentation de l'espérance de vie. Diverses familles d'antibiotiques existent, agissant principalement sur la synthèse du peptidoglycane, la réplication de l'ADN ou la synthèse des protéines. Parmi ces familles, on retrouve les  $\beta$ -lactames, les cyclines, les macrolides et les aminoglycosides, chacune ciblant spécifiquement les processus vitaux des bactéries pour les éliminer efficacement.



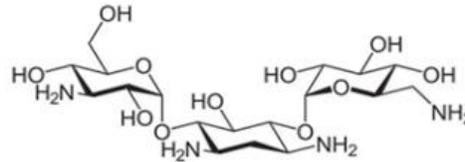
**Pénicilline**  
( $\beta$ -lactame, *Penicillium notatum*)



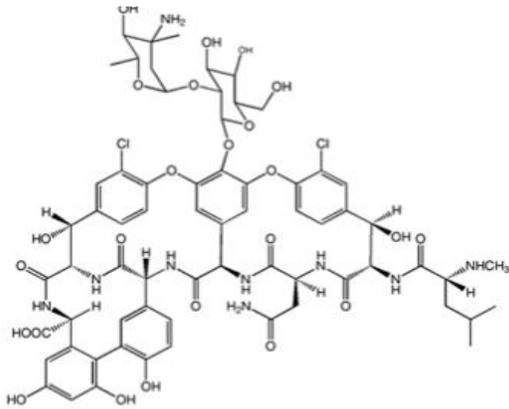
**Tétracycline**  
(cycline, *Streptomyces rimorus*)



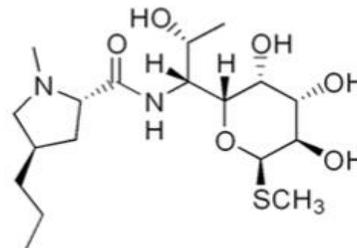
**Spiramycine I**  
(macrolide, *Streptomyces ambofaciens*)



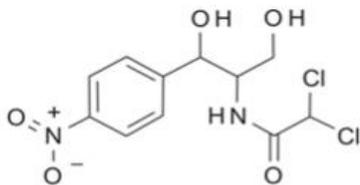
**Kanamycine**  
(aminoglycoside, *Streptomyces kanamyceticus*)



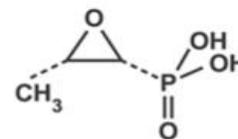
**Vancomycine**  
(glycopeptide, *Amycolatopsis orientalis*)



**Lincomycine**  
(lincosamide, *Streptomyces lincolnsis*)



**Chloramphénicol**  
(phénicol, *Streptomyces venezuelae*)

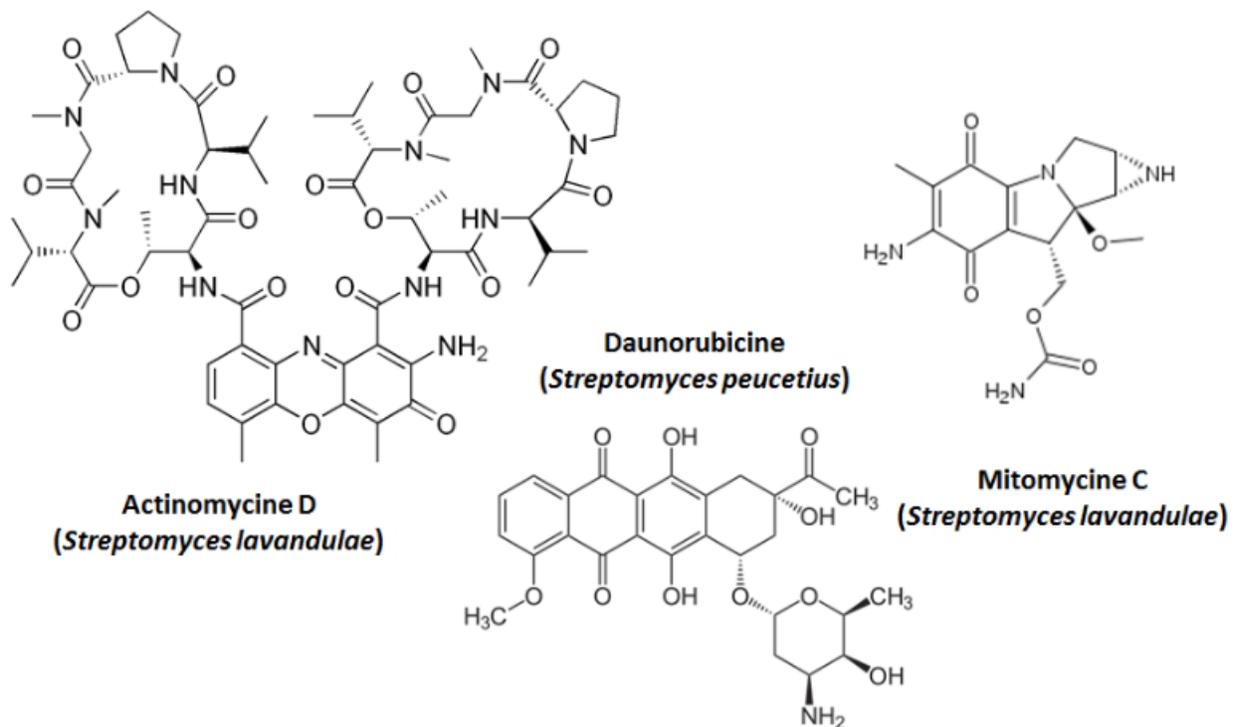


**Fosfomycine**  
(*Streptomyces fradiae*)

**Figure :** Structures de différentes classes d'antibiotiques.

## 2. Agents antitumoraux

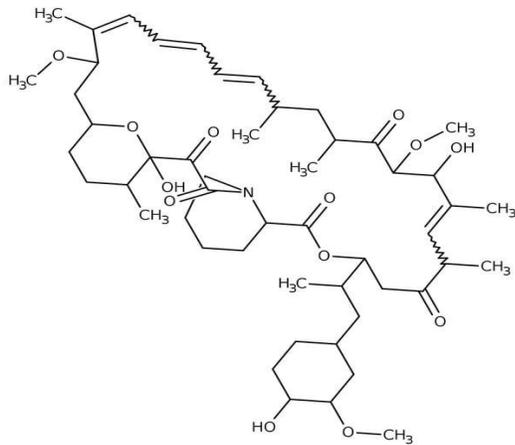
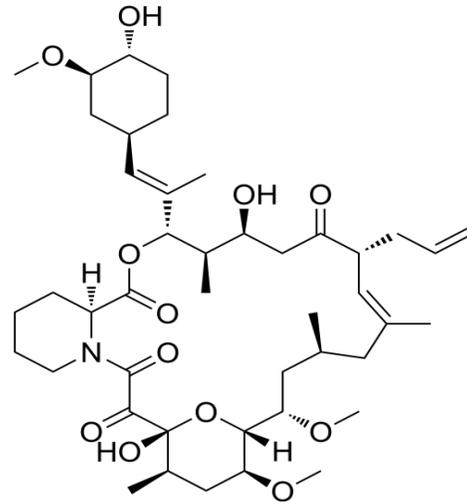
Le cancer constitue l'une des pathologies humaines responsables d'un grand nombre de décès chaque année. Parmi les métabolites secondaires, certaines molécules se révèlent capables d'inhiber la multiplication des cellules cancéreuses. On peut citer l'actinomycine D, les anthracyclines (daunorubicine, doxorubicine), la bléomycine ou encore la mitomycine C (Figure). Ces composés agissent en se fixant sur l'ADN. L'actinomycine D, par exemple, se fixe au niveau du complexe d'initiation de la transcription et empêche l'élongation par l'ARN polymérase.



**Figure :** Structures de quelques produits naturels ayant des propriétés anticancéreuses.

## 3. Immunosuppresseurs

Certains métabolites agissent en inhibant le système immunitaire, ce qui est utile pour traiter les maladies auto-immunes ou prévenir le rejet d'organes transplantés. Par exemple, la rapamycine provenant de *Streptomyces hygroscopicus* est utilisée pour ses effets immunosuppresseurs et antiprolifératifs lors de greffes rénales. Le tacrolimus, également connu sous le nom de FK506 ou fujimycine, extrait de *Streptomyces tsukubaensis*, est utilisé à de faibles doses pour les transplantations hépatiques depuis 1994.

Rapamycine (*Streptomyces hygroscopicus*)Tacrolimus (*Streptomyces tsukubaensis*)

#### 4. Antifongiques et antiparasitaires

Les antifongiques sont des composés qui tuent ou ralentissent la croissance des champignons, souvent utilisés en médecine. Par exemple, la nystatine, provenant de *Streptomyces noursei*, est utilisée pour traiter les infections à levures comme celles causées par *Candida*. Les antiparasitaires agissent contre divers organismes eucaryotes, bénéfiques en médecine humaine, vétérinaire et agriculture. Les métabolites insecticides réduisent les pertes de récoltes et sont moins toxiques que les produits chimiques. Les spinosynes, produites par *Saccharopolyspora spinosa*, sont sélectives et sûres pour les animaux. L'ivermectine, issue de *Streptomyces avermitilis*, combat certains parasites sans nuire aux mammifères ni à la flore intestinale, utilisée pour traiter diverses infections chez l'homme et les animaux.

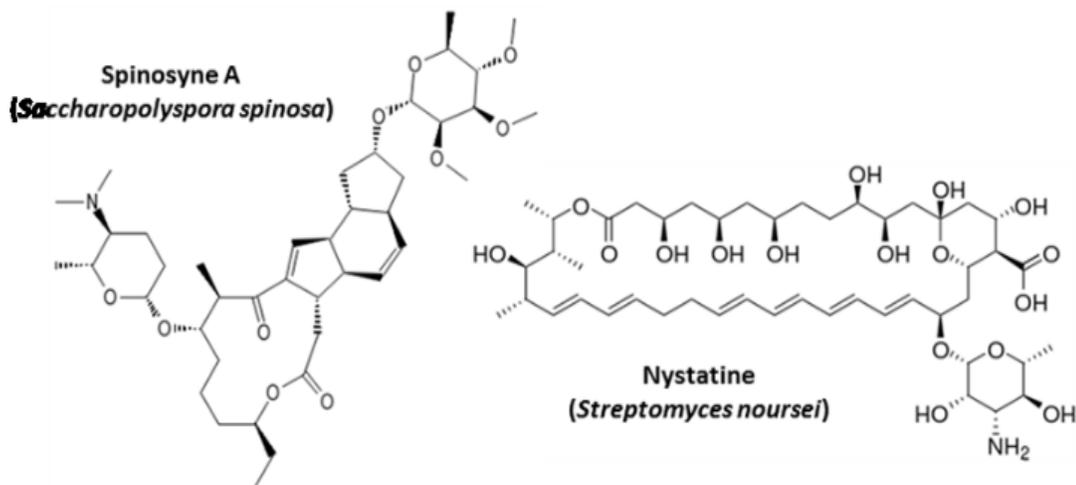


Figure : Exemples de structure de molécules aux propriétés antiparasitaires (spinosyne) et antifongiques (nystatine)

## 5. Inhibiteurs d'enzymes

Certains métabolites secondaires peuvent réduire l'efficacité des enzymes du métabolisme de base, offrant diverses applications médicales. Par exemple, la lovastatine, extraite d'*Aspergillus terreus*, inhibe une enzyme clé dans la synthèse du cholestérol, bénéfique pour les maladies cardiovasculaires. D'autres métabolites, comme l'acarbose de *Streptomyces glaucescens*, traitent le diabète de type 2 en ralentissant la digestion des sucres, réduisant ainsi la quantité de glucose absorbée par l'intestin et abaissant le taux de sucre dans le sang.

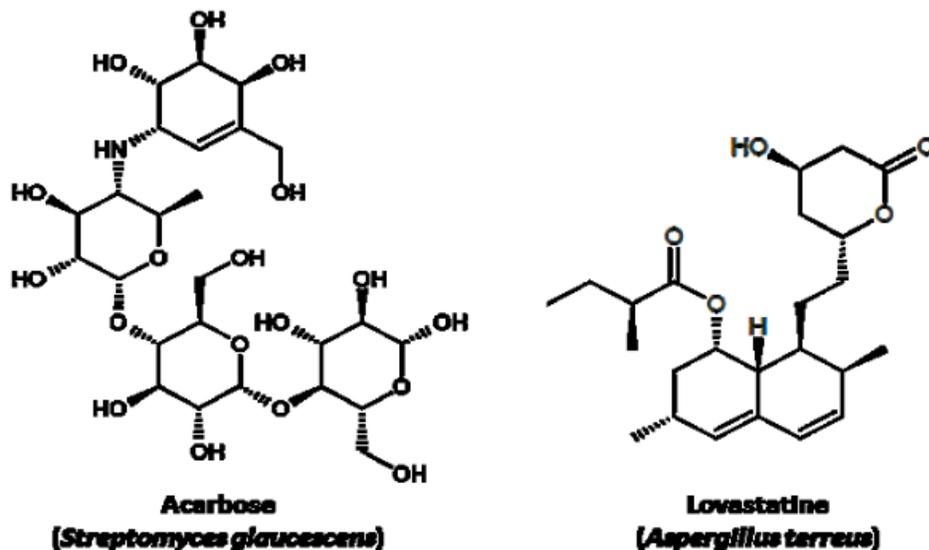


Figure : Quelques structures de produits naturels ayant des activités inhibitrices d'enzymes

## 6. Toxines

Certaines bactéries et moisissures excrètent des toxines. Dans certains cas, la production industrielle de ces toxines présente un grand intérêt car cela permet la fabrication d'antigènes, de vaccins et d'antitoxines qui sont utilisés en médecine.

Chez les bactéries on distingue deux types de toxines :

- **Les exotoxines**, de nature protéique, très actives mais thermolabiles, excrétées généralement pendant la croissance et rencontrées essentiellement chez des bactéries Gram positives. Les principales sont la toxine diphtérique (*Corynebacterium diphtheriae*), les entérotoxines staphylococciques (*Staphylococcus aureus*), la toxine tétanique (*Clostridium tetani*), les toxines

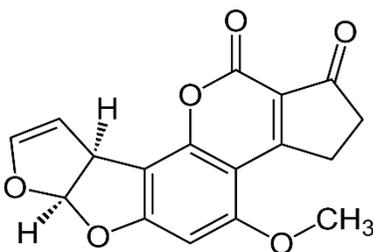
botuliques (*Clostridium botulinum*), les toxines de *Clostridium perfringens*. Elles sont utilisées comme source d'antigènes mais surtout comme source d'antioxines (vaccins).

- **Les endotoxines**, de nature plus complexe (glucidolipidoprotéiques), moins actives et thermostables, libérées par lyse des cellules et rencontrées surtout chez les bactéries Gram négatives. Les principales sont l'entérotoxine cholérique (*Vibrio cholerae*) et l'endotoxine typhoïdienne (*Salmonella*).

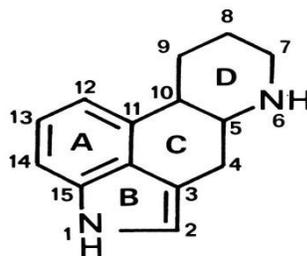
Certains produits bactériens peuvent jouer un grand rôle dans la lutte biologique. Dans le processus de sporulation de *Bacillus thuringiensis* intervient une protéine qui est très toxique pour les insectes. Cette protéine est fabriquée industriellement par culture de ce bacille.

Diverses moisissures excrètent aussi des substances toxiques :

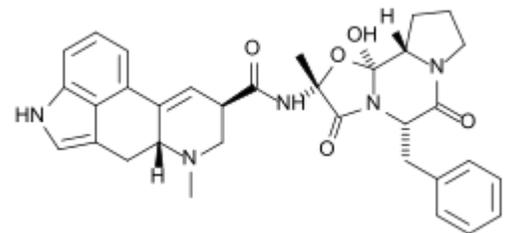
- **Alcaloïdes de l'ergot du seigle.** Ces substances sont produites par *Claviceps purpurea*. Il s'agit de composés à cycle ergoline synthétisés à partir de la condensation de molécules de tryptophane et d'acide mévalonique. La production s'effectue à la fin de la phase exponentielle et la phase stationnaire de croissance. Les alcaloïdes de l'ergot sont dotés de propriétés pharmacologiques et ont un intérêt médical.
- **Aflatoxines et autres mycotoxines.** Les aflatoxines dérivées de la coumarine sont produites par *Aspergillus flavus*. De nombreuses autres moisissures produisent des mycotoxines. L'intérêt de la production de ces mycotoxines est faible.



Aflatoxine B1



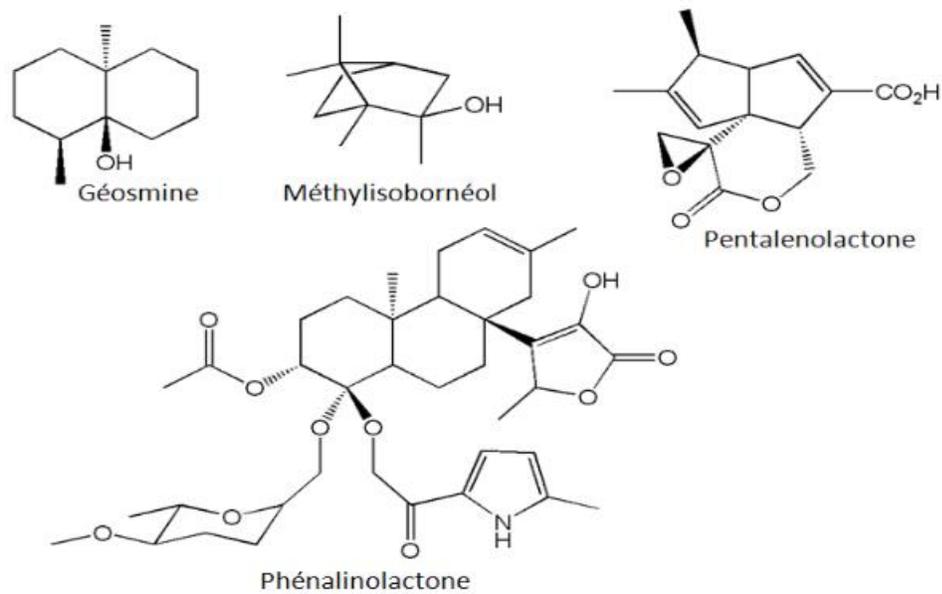
Ergoline



Ergotamine

## 7. Terpènes

Les terpènes constituent une vaste famille de métabolites secondaires présents dans divers organismes, principalement les plantes mais aussi les bactéries telles que les Actinobactéries comme les *Streptomyces*. Ces molécules variées peuvent présenter différentes activités biologiques. Certains terpènes sont odorants, comme la géosmine qui confère aux *Streptomyces* une odeur de "terre humide", tandis que d'autres ont des propriétés antibiotiques, tels que le pentalenolactone ou le terpène glycoside phénalinolactone.



**Figure :** Structures de quelques terpènes.