



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université A.MIRA-BEJAIA  
Faculté Des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département des Sciences Alimentaires

# **Polycopié de cours**

**2<sup>ème</sup> Cycle : Master**  
**Spécialité : Qualité des produits et sécurité alimentaire**

**Matière :**

**Approche du métabolisme secondaire des végétaux  
supérieurs**

Présenté par :  
**Dr BRAHMI Fatiha**  
Enseignante-Chercheur

**Année Universitaire : 2017/2018**

# Avant-propos

Ce polycopié est le support écrit d'une grande partie du cours ``Substances Bioactives Appliquées à l'Agroalimentaire``. Il est intitulé : Approche du métabolisme secondaire chez les végétaux supérieurs et il est assuré pour les étudiants de master II Qualité des Produits et Sécurité Alimentaire (QPSA). Ce cours suppose connues des notions élémentaires de la biochimie métabolique tels que la glycolyse, la transformation du pyruvate en acétyl-CoA et le cycle de Krebs. Il porte sur les notions plus avancées de la biosynthèse de différentes classes de métabolites secondaires: composés phénoliques, terpenoïdes et composés azotés dont les alcaloïdes. Au préalable, ces métabolites secondaires ont été définis, leurs structures sont données, cela est illustré par des exemples de chaque type. Bien sûr, chacune de ces notions ne sera vue que partiellement, mais l'ensemble de ces chapitres se veut représenter un bagage pour tout étudiants de différentes spécialités du domaine sciences biologiques.

C'est ensuite au laboratoire qu'ils pourront saisir la démarche expérimentale. Ce cours peut-être utile pour la préparation des mémoires de fins de cycles.

# Plan de cours

<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
I. Terpénoïdes .....	2
I.1. Définition .....	2
I.2. Classification .....	2
I.3. Biosynthèse des isoprénoïdes .....	3
I.4. Différents types de terpènes .....	7
I.4.1. Monoterpènes .....	7
I.4.2. Sesquiterpènes .....	8
I.4.3. Diterpènes .....	9
I.4.4. Triterpènes .....	10
I.4.5. Tétraterpènes .....	12
I.4.6. Polyterpènes .....	13
II. Composés phénoliques .....	14
II .1. Définition .....	14
II.2. Biosynthèse de composés phénoliques .....	15
II.2.1. Formation des structures de base .....	15
II.2.1.1. Voie du shikimate .....	16
II.2.1.2. Voie acétate-malonate .....	18
II.3. Composés phénoliques les plus importants .....	18
II.3.1. Dérivés de l'acide shikimique .....	18
II.3.2. Dérivés de l'acide phénylpyruvique .....	20
II.3.2.1. Acide cinnamique et ses dérivés .....	21
II.3.3. Dérivés mixtes en C <sub>6</sub> - C <sub>1</sub> (C <sub>2</sub> ou C <sub>3</sub> )-C <sub>6</sub> .....	28
II.3.3.1. Composés divers .....	29
II.3.3.2. Dérivés des flavanes ou flavonoïdes .....	30
III. Alcaloïdes .....	36
III.1. Historique .....	36
III.2. Définition .....	36
III.3. Etat naturel. Répartition botanique .....	37
III.4. Propriétés physico-chimiques .....	37
III.5. Propriétés pharmacologiques et activités biologiques .....	37
III.6. Classification .....	38

III.6.1. Classification structurale .....	38
III.6.2. Classification biogénétique .....	39
III.7. Biogenèse.....	44
III.8. Bétalaïnes.....	48
IV. Hétérosides.....	49
IV.1. Introduction .....	49
IV.2. Définition et différents types .....	49
IV.2.1. Hétérosides à génines phénoliques.....	50
IV.2.2. Hétérosides à génines triterpénique .....	51
IV.2.2. Hétérosides à génine provenant d'acide aminé .....	53

## Liste des figures

<b>Figure 1.</b> Principaux classes des métabolites secondaires végétaux .....	1
<b>Figure 2.</b> Formule développée de l'isoprène .....	2
<b>Figure 3.</b> La voie de mévalonate pour la formation de l'IPP .....	4
<b>Figure 4.</b> Voie de biosynthèse des terpenoïdes chez les végétaux .....	5
<b>Figure 5.</b> Formation de diméthylallyle pyrophosphate à partir de l'IPP .....	5
<b>Figure 6.</b> Biosynthèse de différentes classes de terpenoïdes à partir de l'IPP .....	6
<b>Figure 7.</b> Exemples de monoterpènes .....	8
<b>Figure 8.</b> Exemples de sesquiterpènes .....	9
<b>Figure 9.</b> Exemples de diterpènes .....	10
<b>Figure 10.</b> Squelettes de base des triterpènes .....	10
<b>Figure 11.</b> Biosynthèse du squalène et formation des stérols .....	12
<b>Figure 12.</b> Exemples de tétraterpènes.....	13
<b>Figure 13.</b> Structure de caoutchouc et de gutta-percha .....	14
<b>Figure 14.</b> Structure de groupement phénol .....	14
<b>Figure 15.</b> Rôle central de la voie de l'acide shikimique dans la synthèse de différents métabolites primaires et secondaires.....	16
<b>Figure 16 :</b> Formation de composés phénoliques via la voie de l'acide shikimique.....	17
<b>Figure 17.</b> Voie acétate-malonate.....	18
<b>Figure 18.</b> Exemple de composés en $C_6C_1$ .....	19
<b>Figure 19.</b> Formation des acides gallique et protocatéchique .....	19
<b>Figure 20.</b> Exemple de tannoïdes .....	20
<b>Figure 21.</b> Formation des composés en $C_6C_1$ à partir de l'acide cinnamique.....	20
<b>Figure 22.</b> Squelette phénylpropanoïdes ( $C_6C_3$ ) .....	21
<b>Figure 23.</b> Voie de biosynthèse des phénylpropanoïdes .....	21
<b>Figure 24.</b> Formation des acides cinnamique et <i>para</i> -coumarique à partir des acides aminés aromatiques .....	22
<b>Figure 25.</b> Quelques dérivés directs de l'acide cinnamique.....	23

<b>Figure 26.</b> Réaction d'hydroxylation de l'acide cinnamique .....	23
<b>Figure 27.</b> Biosynthèse de la coumarine .....	24
<b>Figure 28.</b> Formation de l'acide chlorogénique .....	24
<b>Figure 29.</b> Principaux types de lignanes.....	25
<b>Figure 30.</b> Biosynthèse des lignanes .....	26
<b>Figure 31.</b> Alcools constitutifs des lignines .....	27
<b>Figure 32.</b> Formation des alcools <i>p</i> -hydroxycinnamique, conifénilique et sinapylique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine .....	28
<b>Figure 33.</b> Squelette phénylpropanoïdes-acétate (C <sub>6</sub> C <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> ) avec des noyaux dérivés de phénylpropanoïdes (C <sub>6</sub> C <sub>3</sub> ) et d'acétate (3×C <sub>2</sub> ) .....	28
<b>Figure 34.</b> Synthèse de resvératrol .....	29
<b>Figure 35.</b> Formation des xanthones .....	30
<b>Figure 37.</b> Principales classes de flavonoïdes .....	32
<b>Figure 38.</b> Formation du noyau chalcone .....	32
<b>Figure 39.</b> Schéma illustrant les différentes réactions enzymatiques conduisant aux principales familles des flavonoïdes .....	33
<b>Figure 40.</b> Structure des tannins condensés.....	34
<b>Figure 41.</b> Schéma général de la biosynthèse des composés phénoliques .....	35
<b>Figure 42.</b> Exemples d'hétérocycles azotés constituant le noyau de base d'alcaloïdes .....	38
<b>Figure 43.</b> Exemple d'un alcaloïde vrai : la strychnine dérivée du tryptophane.....	40
<b>Figure 44.</b> Exemple d'un proto-alcaloïde : la colchicine dérivée du L-phénylalanine .....	40
<b>Figure 45.</b> Exemple d'un pseudo-alcaloïde : la caféine dérivée d'inosine monophosphate ...	40
<b>Figure 46.</b> Synthèse de la coniine à partir du malonyl-CoA .....	45
<b>Figure 47.</b> Synthèse de nicotinate.....	45
<b>Figure 48.</b> Synthèse de la mescaline et de l'anhalamine à partir de la tyrosine .....	46
<b>Figure 49.</b> Biosynthèse de la morphine .....	47
<b>Figure 50.</b> Formation de la strictosidine.....	48
<b>Figure 51.</b> Exemples de bétalaïnes .....	48
<b>Figure 52.</b> Différents types de liaisons hétérosidiques.....	49
<b>Figures 53.</b> Exemples d'oses particuliers rencontrés chez les hétérosides.....	50
<b>Figure 54.</b> Formation de saligénol.....	50

<b>Figure 55.</b> Hétérosides à base de flavonols .....	51
<b>Figure 56.</b> Exemples d'hétérosides à génine triterpénique.....	52
<b>Figure 57.</b> Exemple de saponoside, la « saponine D » .....	52
<b>Figure 58.</b> Mécanisme d'ajout des oses lors de la synthèse des hétérosides.....	52
<b>Figure 59.</b> Structure de la digitoxine .....	53
<b>Figure 60.</b> Biosynthèse des hétérosides cyanogènes .....	54
<b>Figure 61.</b> Exemple d'hétérosides cyanogènes .....	54
<b>Figure 62.</b> Hétérosides cyanogènes .....	55
<b>Figure 63.</b> Hydrolyse des Hétérosides soufrés (thioglucosides) .....	55
<b>Figure 64.</b> Biosynthèse des glucosinolates.....	56

## Liste des tableaux

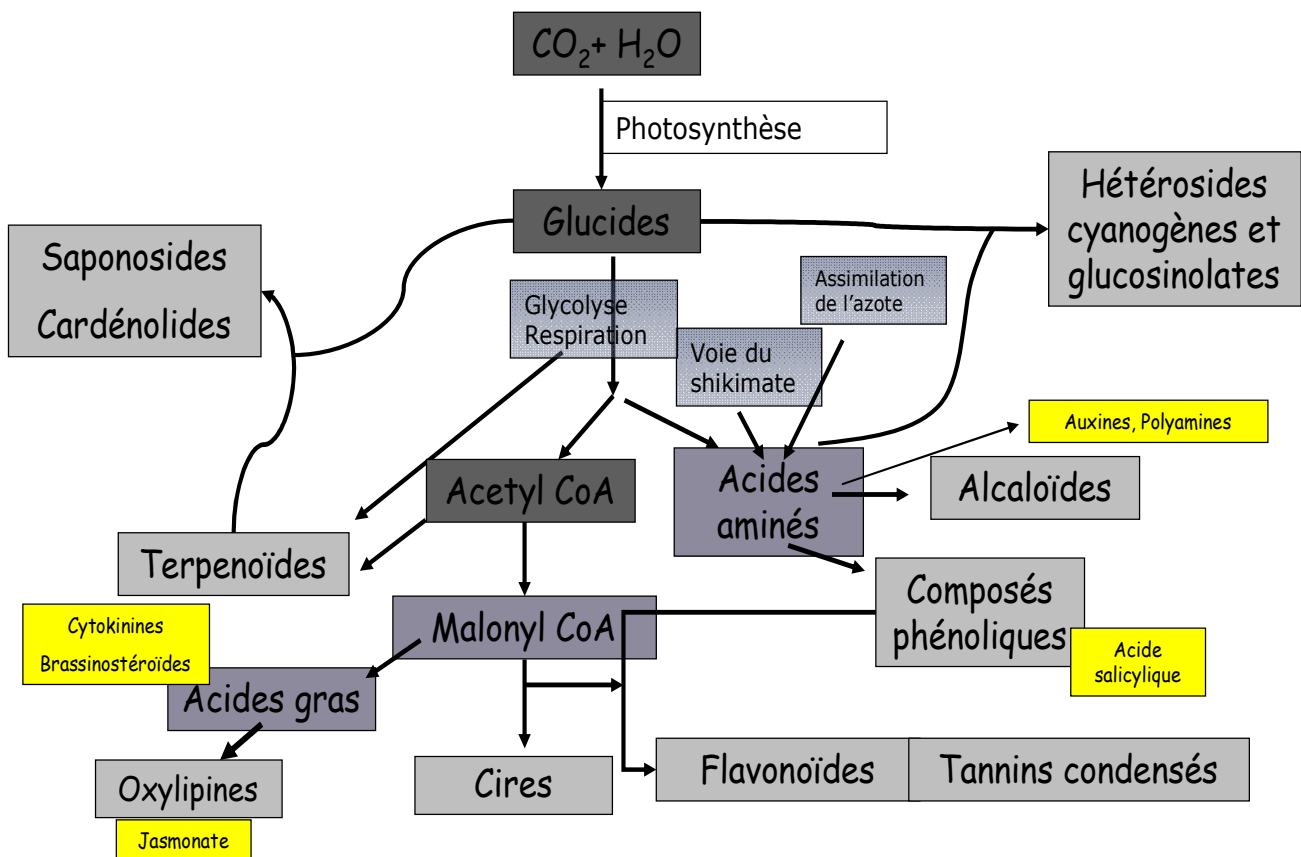
<b>Tableau I.</b> Classification des terpenoïdes.....	3
<b>Tableau II.</b> Exemples de groupes d'alcaloïdes.....	39
<b>Tableau III.</b> Classification biogénétique des alcaloïdes.....	39
<b>Tableau IV.</b> Classification des alcaloïdes selon Tadeusz Aniszewski.....	41



## Introduction

Les plantes possèdent des métabolites dits « secondaires » par opposition aux métabolites primaires qui sont les protéines, les glucides et les lipides. Ces composés diffèrent en fonction des espèces et, bien que leurs rôles soient encore mal connus, il est cependant clair qu'ils interviennent dans les relations qu'entretient la plante avec les organismes vivants qui l'entourent. Ils sont probablement des éléments essentiels de la coévolution des plantes avec les organismes vivants, tels que parasites, pathogènes et prédateurs, mais aussi pollinisateurs et disséminateurs. Ces différentes relations ont donné lieu à une extrême diversification des composés secondaires <sup>[1, 2]</sup>.

Parmi les métabolites secondaires on a pu mettre en évidence certains pigments, les phytohormones, les substances de défense. Il existe plus de 100 000 substances identifiées appartenant à trois classes principales : les composés phénoliques, les terpènes et stéroïdes et les composés azotés dont les alcaloïdes (**Figure 1**). Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine <sup>[1]</sup>.



**Figure 1.** Principales classes des métabolites secondaires végétaux <sup>[3]</sup>.

## I. Terpénoïdes

### I.1. Définition

Les terpénoïdes sont formés par la polymérisation des unités à 5 atomes de carbone. Le nom a origine historique car les premiers membres du groupe ont été isolés de la térébenthine (terpentin). Ils sont appelés aussi isoprénoïdes car leur dégradation thermique libère le gaz isoprène <sup>[4]</sup>.

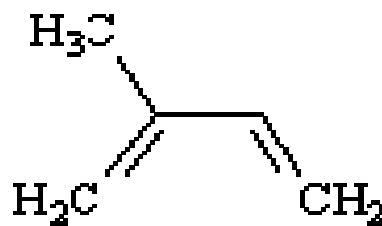
Ils sont rencontrés chez les végétaux mais la synthèse des terpènes n'est pas propre à la plante, car on peut rencontrer certains terpènes chez les animaux.

**Exemple :** le squalène, le cholestérol ou encore des sesquiterpènes et des diterpènes se rencontrent chez les animaux.

Cependant, l'extrême diversité des terpénoïdes chez les végétaux contraste avec le petit nombre détecté chez les animaux <sup>[5]</sup>.

#### ▪ L'isoprène

Unité de base commune est le méthylbutadiène qui est un hydrocarbure insaturé diénique comprenant cinq atomes de carbone avec une ramification méthyle. La formule brute  $C_5H_8$  et la formule développée est la suivante <sup>[6]</sup> (**Figure 2**):



**Figure 2.** Formule développée de l'isoprène <sup>[6]</sup>.

### I.2. Classification

Ils sont distingués dans des différentes classes selon le nombre d'unités isopréniques qu'ils contiennent. L'unité de numération est basée sur le premier terpénoïde isolé en 1850 qui était un C10.

Selon le nombre d'unités isoprénique qui constitue les terpènes on distingue :

- Monoterpènes : association de deux isoprènes (10C).
- Sesquiterpènes : association de trois unités isoprénique (15C).
- Diterpènes : association de deux monoterpènes ou quatre isoprènes (20C).
- Triterpènes, tetraterpènes, pentaterpènes.....polyterpènes <sup>[3, 7]</sup> (**Tableau I**).

**Tableau I** : Classification des terpenoïdes <sup>[4]</sup>.

Nom	N° unité 5 x C	Exemple de molécule
<b>Emiterpènes</b>	1	Isoprène
<b>Monoterpènes</b>	2	Aromes volatiles, parfums
<b>Sesquiterpènes</b>	3	Phytoalexines
<b>Diterpènes</b>	4	Phytol, gibberellines, phytoalexines
<b>Triterpènes</b>	6	Brassinostéroïdes, stérols de membranes, certaines toxines
<b>Tétraterpènes</b>	8	Caroténoïdes
<b>Polyterpènes</b>	> 8	Plastoquinones, ubiquinones, polymère (latex)

### I.3. Biosynthèse des isoprénoïdes

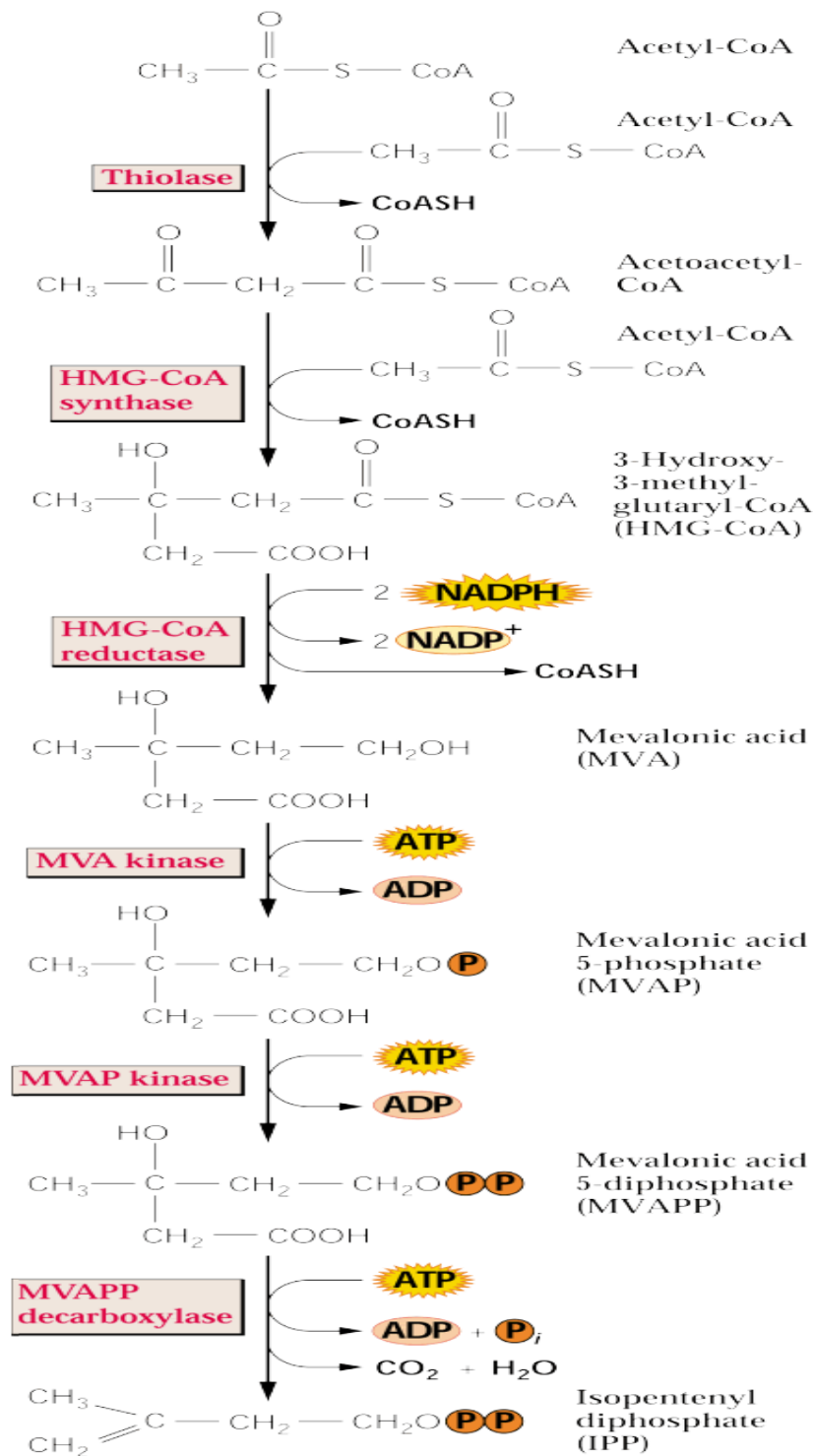
Les isoprénoïdes résultent de la polymérisation de l'*isopenténylpyrophosphate* (IPP) qui constitue l'unité isoprénique d'enchaînement.

Chez les végétaux supérieurs **deux voies** de biosynthèse coexistent <sup>[8]</sup>.

- L'une, commune aux végétaux et aux animaux, est la **voie de mévalonate**, à l'origine des triterpènes et des stéroïdes. Elle utilise comme précurseur l'*acétyl-CoA* du cytosol, lequel provient de la glycolyse *via* le pyruvate : deux molécules d'acétyl-CoA réagissent sous l'influence d'une *β-cétothiolase* pour donner de l'acétoacétyl-CoA, lequel, en présence d'une *enzyme condensante*, fixe une troisième molécule l'acétyl-CoA avec formation de *β-hydroxy β-méthylglutaryl-CoA* <sup>[8]</sup>.

La réduction de carboxyle en alcool par une *hydroxy-méthyl-glutaryl réductase* (HMG réductase) conduit au mévalonate (MVA). Cette réduction se fait en trois étapes: dans un premier temps, il se forme un aldéhyde qui n'apparaît pas à l'état libre mais reste fixé sur l'enzyme assurant la réduction.

Le mévalonate est alors phosphorylé par l'ATP qui lui cède, en deux étapes, deux groupements phosphate formant un pyrophosphate. Ainsi activé, et en présence d'une nouvelle molécule d'ATP, le mévalonate est converti en pyrophosphate d'isopentényle avec perte de CO<sub>2</sub>, libération de phosphate et d'ADP <sup>[8]</sup> (**Figure 3**).

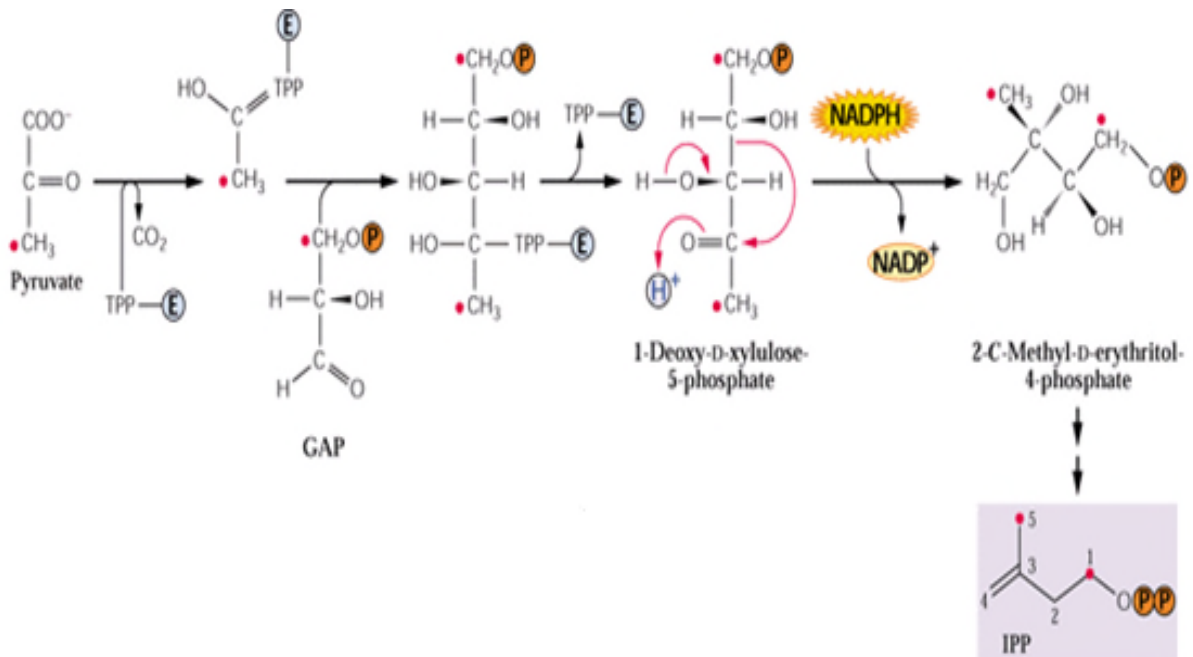


**Figure 3.** La voie de mévalonate pour la formation de l'IPP, le composé de base à 5 atomes de carbones pour la biosynthèse des terpénoides ; la synthèse de chaque unité IPP nécessite trois molécules d'acétyl-CoA <sup>[9]</sup>.

- L'autre spécifique des végétaux **voie du MEP** ou encore nommée **voie indépendante du mévalonate** a lieu dans le chloroplaste. Cette voie n'a été mise en évidence qu'à la fin des

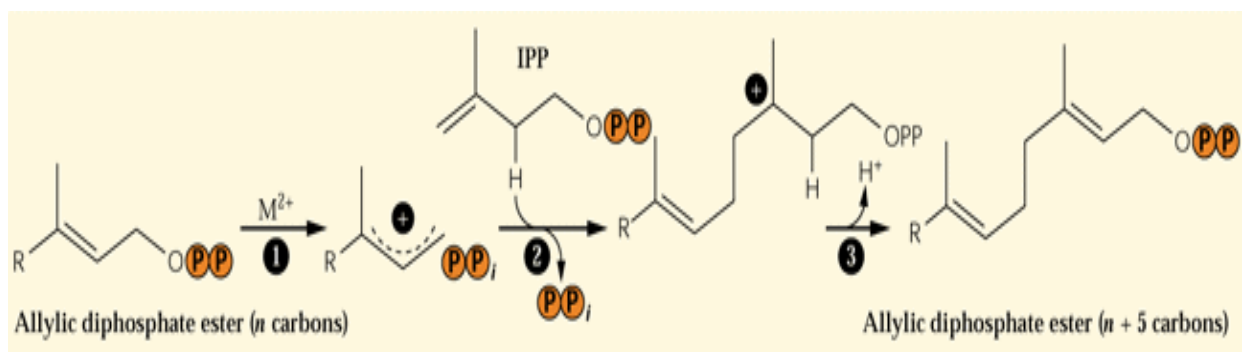
années 90, elle est absente de la plupart des manuels antérieurs à l'année 2002. Elle est à l'origine de la majorité des terpènes végétaux [3, 10].

Les précurseurs, issus de la photosynthèse, sont glyceraldéhyde 3-phosphate (AGP) (C3) et le pyruvate (C3) qui, par une réaction de type transacétylation, donnent un ose en C5, le 1-désoxyxylulose 5-P. Ce composé grâce à un arrangement, conduit à un ose en C4, le 2-méthylérythritol 4-P (MEP), puis par des réactions intermédiaires, à l'IPP<sup>[8]</sup> (Figure 4).



**Figure 4.** Voie de biosynthèse des terpenoïdes chez les végétaux [9].

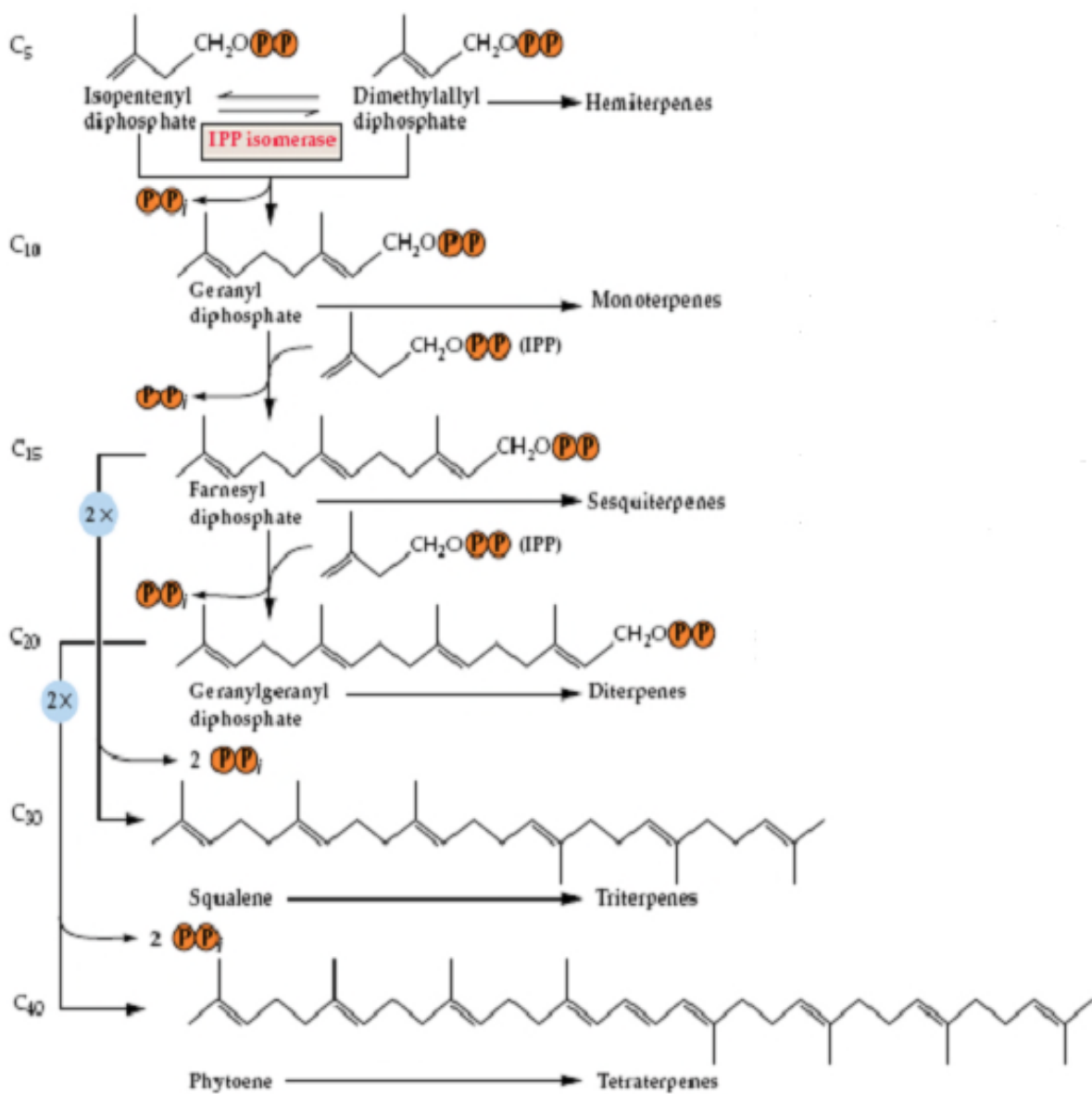
- l'IPP s'isomérisé en pyrophosphate de diméthylallyle (DMAPP) qui va constituer le « starter »<sup>[8]</sup> (Figure 5).



**Figure 5.** Formation de diméthylallyle pyrophosphate à partir de l'IPP [9].

Ensuite, une nouvelle molécule d'IPP se combine au DMAPP en donnant de *pyrophosphate de géranyle* (GPP) en C<sub>10</sub>, une addition similaire d'IPP conduit au pyrophosphate de farnésyle (FPP) en C<sub>15</sub> ; puis au pyrophosphate géranylgéranyle (GGPP) en C<sub>20</sub> [8].

Au niveau des chloroplastes la polymérisation de l'IPP se limite à la formation de mono-, sesqui- et de diterpènes, lesquels, par dimérisation tête à tête, sont à l'origine des caroténoïdes. L'IPP du chloroplaste, non utilisé, migre dans le réticulum endoplasmique au niveau de diverticules spécialisés. Dans ces diverticules, la polymérisation de l'IPP va jusqu'aux polyterpènes [8] (**Figure 6**).



**Figure 6.** Biosynthèse de différentes classes de terpénoïdes à partir de l'IPP [9].

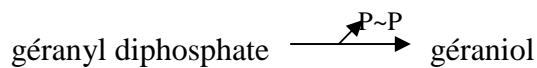
## I.4. Différents types de terpènes

**I.4.1. Monoterpènes :** composés à 10 carbones, souvent volatils, aromatiques (sens olfactif) et biologiquement actifs (bactériostatiques, signalisation plantes-insectes). Ils sont largement présents dans les résines et les huiles essentielles <sup>[10]</sup>.

Cyclisés en méthylcyclopentanes et glycosylés, ils constituent les iridoïdes. La glycosylation les rendant solubles, on les trouve non pas dans des appareils sécréteurs mais dans toutes les parties de la plante <sup>[1]</sup>. On distingue les monoterpènes linéaires, des monoterpènes monocycliques et bicycliques (**Figure 7**) <sup>[8]</sup>:

### ➤ Monoterpènes linéaires

**Exemple :** le géraniol c'est une huile essentielle qui forme un alcool monoterpénique acyclique. Il se forme probablement par élimination enzymatique du diphosphate du géranyl diphosphate



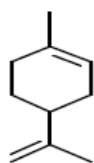
Il existe certains dérivés aldéhydique, cétonique ou acide

**Exemple:** dérivé aldéhyde : **citral** extraite de citron ou de la verveine.

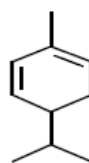
### ➤ Monoterpènes cycliques

- monoterpènes monocycliques **exemple :** limonène extrait de citron
- monoterpènes bicycliques **exemple :** camphène (camphrier), pinène (pin).

➤ **Carbures monocycliques**



limonène



phellandrène

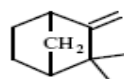
➤ **Carbures bicycliques**



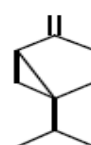
α-pinène



β-pinène

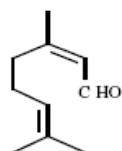


camphène

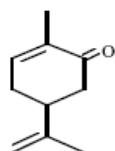


sabinène

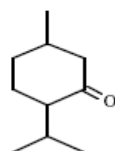
➤ **Composés oxygénés** (alcools, aldéhydes, cétones....)  
acyclique, monocycliques, bicycliques



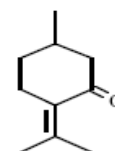
citral



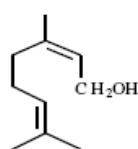
carvone



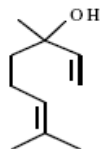
menthone



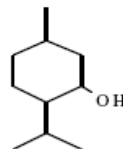
pulégone



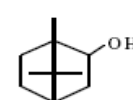
géraniol



linalol



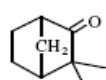
menthol



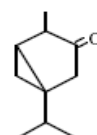
bornéol



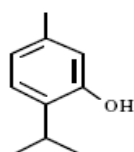
camphre



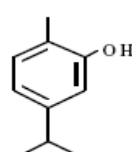
fenchone



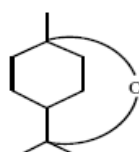
thuyone



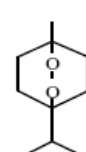
thymol



carvacrol



cinéole



ascaridole

**Figure 7.** Exemples de monoterpènes de type carbures monocycliques, bicycliques et composés oxygénés [8, 11].

#### I.4.2. Sesquiterpènes

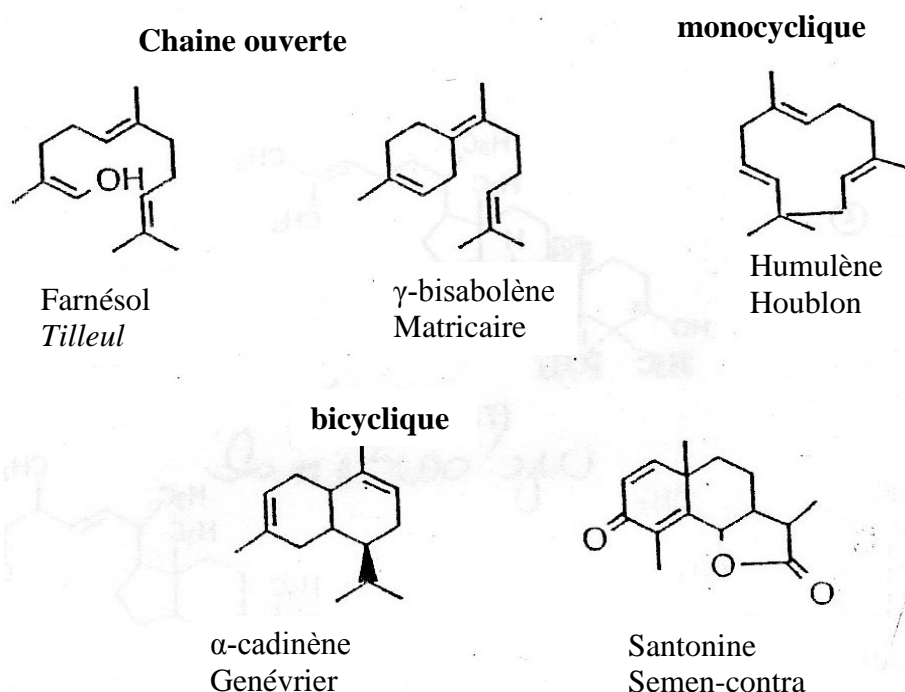
Les sesquiterpènes formés à partir du farnésyl-PP sont souvent des molécules impliquées dans les mécanismes de défense des végétaux. On distingue également les sesquiterpènes monocycliques et polycycliques (**Figure 8**) [8]:



➤ **Sesquiterpènes linéaires, exemple:** le farnésol qui se retrouve dans de nombreuses huiles essentielles, abondamment utilisé en parfumerie.

➤ **Sesquiterpènes cyclique**

- Sesquiterpènes monocyclique : acide abscissique ; une phytohormone présente dans les bourgeons, les feuilles et les graines, elle intervient dans la chute des feuilles et fruits et la dormance des graines, elle a un rôle antagoniste de l'hormone de croissance.
- Sesquiterpènes bicyclique, **exemple:**  $\alpha$ -cadinène (genévrier), caryophyllène (en partie responsable du piquant du poivre).

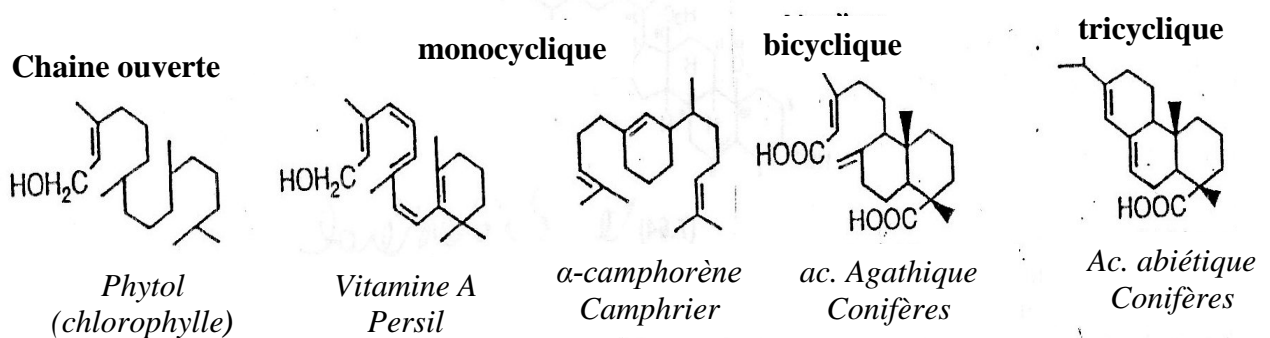


**Figure 8.** Exemples de sesquiterpènes à chaine ouverte, monocycliques et bicycliques <sup>[8]</sup>.

### I.4.3. Diterpènes

Le précurseur de synthèse est le géranyl-géranyl diphosphate. Ces composés sont particulièrement abondants chez les Lamiaceae et les Asteraceae même si certains, telles les gibberellines, à rôle d'hormone de croissance, sont universels. Ils peuvent être acycliques ou bi- ou tri-cycliques (**Figure 9**) <sup>[8]</sup>. Les plus intéressants sur le plan pharmacologique sont les diterpènes tricycliques à noyau taxane. On retrouve parmi les dérivés de diterpènes la queue phytol des chlorophylles a et b et les résidus terpéniques du tocophérol (vitamine E) et de la phylloquinone (vitamine K1) <sup>[3]</sup>.

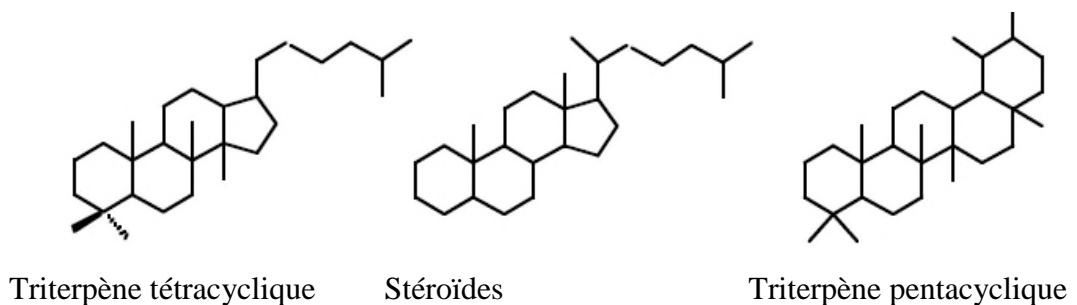
- **diterpènes linéaires, exemple :** phytol (synthèse de chlorophylle)
- **diterpènes cyclique :**
  - **diterpènes monocyclique :** vitamine A extraite de persil
  - **diterpènes bicyclique :** acide agathique (conifères)
  - **diterpènes polycyclique :** acide gibbérellique c'est une phytohormone elle a un rôle dans :
    - stimulation de la croissance en longueur
    - induction et augmentation de la division cellulaire de certains tissus
    - induction de la floraison chez certaines espèces <sup>[5, 8]</sup>.



**Figure 9.** Exemples de diterpènes à chaîne ouverte, monocyclique, bicyclique et tricyclique [8].

#### I.4.4. Triterpènes

Les triterpènes sont des composés en C<sub>30</sub> (**Figure 10**) issus de la cyclisation de l'époxysqualène ou du squalène (par dimérisation du FPP) puis par oxydation en oxydosqualène; on trouve dans ce groupe des stéroïdes, des saponines, des hormones stéroïdes, des régulateurs de croissance, les brassinostéroïdes et des composants des cires de surface [10].



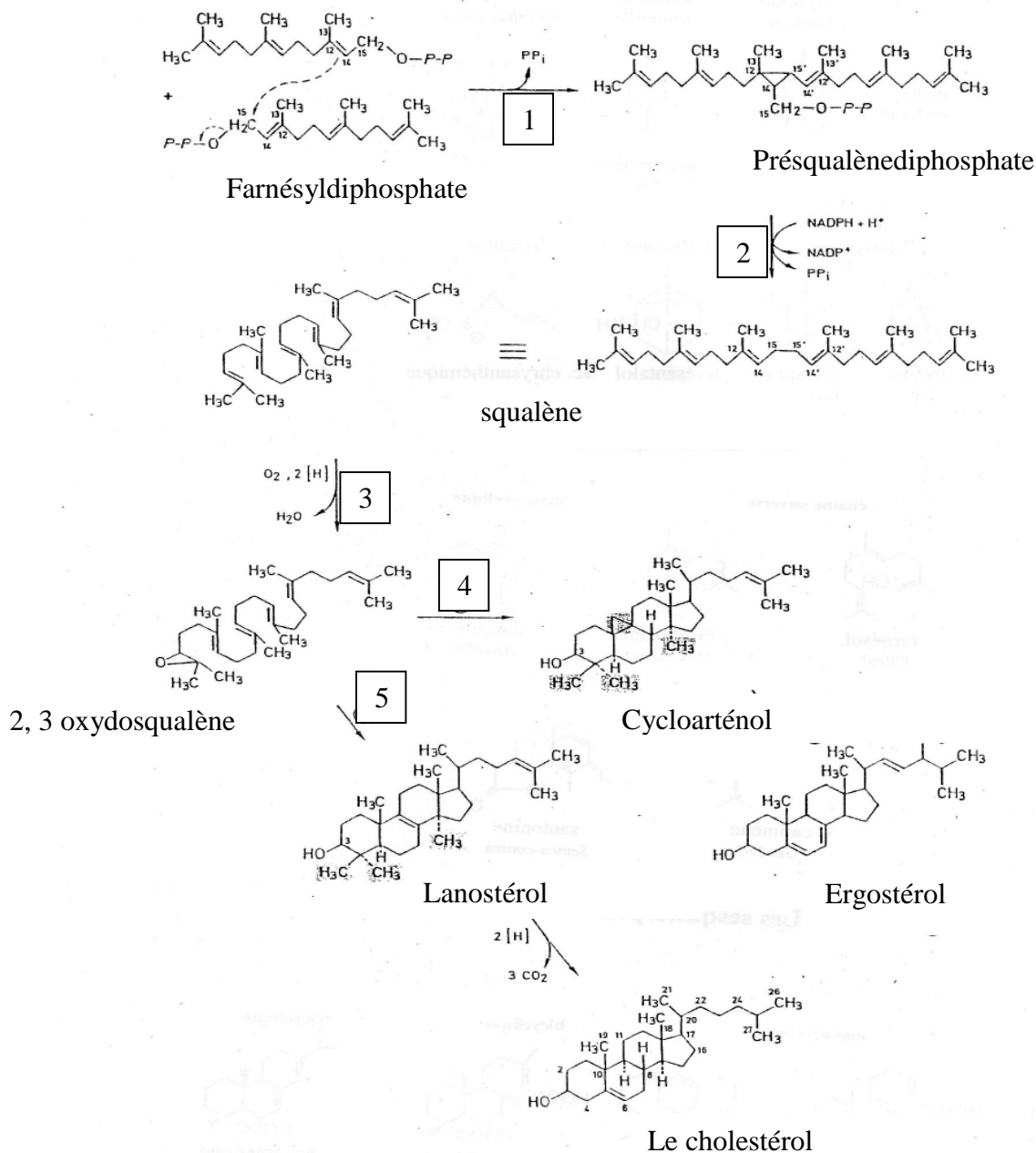
**Figure 10.** Squelettes de base des triterpènes <sup>[12]</sup>.

- **triterpènes linéaires** : squalène (phytostérol) joue un rôle important dans la synthèse des triterpènes cycliques. Il se forme par un assemblage queue à queue de deux unités de farnésyl diphosphate en C<sub>15</sub>. Il apparaît tout d'abord le présqualène diphosphate, qui est ensuite transformé en squalène <sup>[5, 8]</sup> (**Figure 11**).
- **triterpènes cycliques** : cycloarténol constitue le précurseur pour les stérols caractéristiques des plantes supérieures, les *phytostérols*. Ceux-ci constituent, en commun avec les lipides, les biomembranes des cellules végétales.

Les triterpènes se rencontrent à l'état libre (squalène, phytostérols, triterpènes pentacycliques ou sous forme d'hétérosides (saponosides).

Les phytostérols sont caractéristiques des végétaux. Leur biosynthèse comporte outre des hydrogénations partielles, la création d'une fonction alcool et la perte de trois groupements méthyle, étapes commune à tous les stérols- une alkylation en C<sub>24</sub>, ce qui les distingue des stérols des animaux. Ces carbones additionnels résultent de méthylations réalisées par la SAM. Les phytostérols rencontrés plus fréquemment sont le stigmastérol et les β et γ sitostérols ; ce sont des « 24-éthyl-cholestérols » ; comme métabolites secondaires ils rentrent dans la constitution des cires.

Aux phytostérols se rattachent des stéroïdes caractérisés par l'existence de cycles supplémentaires : sapogénines stéroïdiques, alcaloïdes stéroïdiques, génine des hétérosides cardiotoniques. Ces différents stéroïdes se trouvent dans la vacuole à l'état d'hétérosides <sup>[5]</sup>.



**Figure 11.** Biosynthèse du squalène et formation des sterois vegetaux et animaux caractéristiques  
 Enzymes responsables : 1 et 2 : squalène synthase ; 3 : squalène monooxygénase ; 4 : 2, 3-  
 oxydosqualène-lanostérol cyclase <sup>[5]</sup>.

#### I.4.5. Tétraterpènes

Cette famille de terpènes à 40 carbones, compte en particulier les caroténoïdes qui sont des pigments soit en rouge, orange, jaune,... qui diffèrent d'une plante à une autre, responsables de la couleur de certains nombre d'organes végétaux. On les retrouve également dans les feuilles vertes mais ils sont masqués par la présence de la chlorophylle. Les caroténoïdes sont synthétisés dans les plastes (chloroplastes), ils ont un aspect cristallin, on les trouve sous

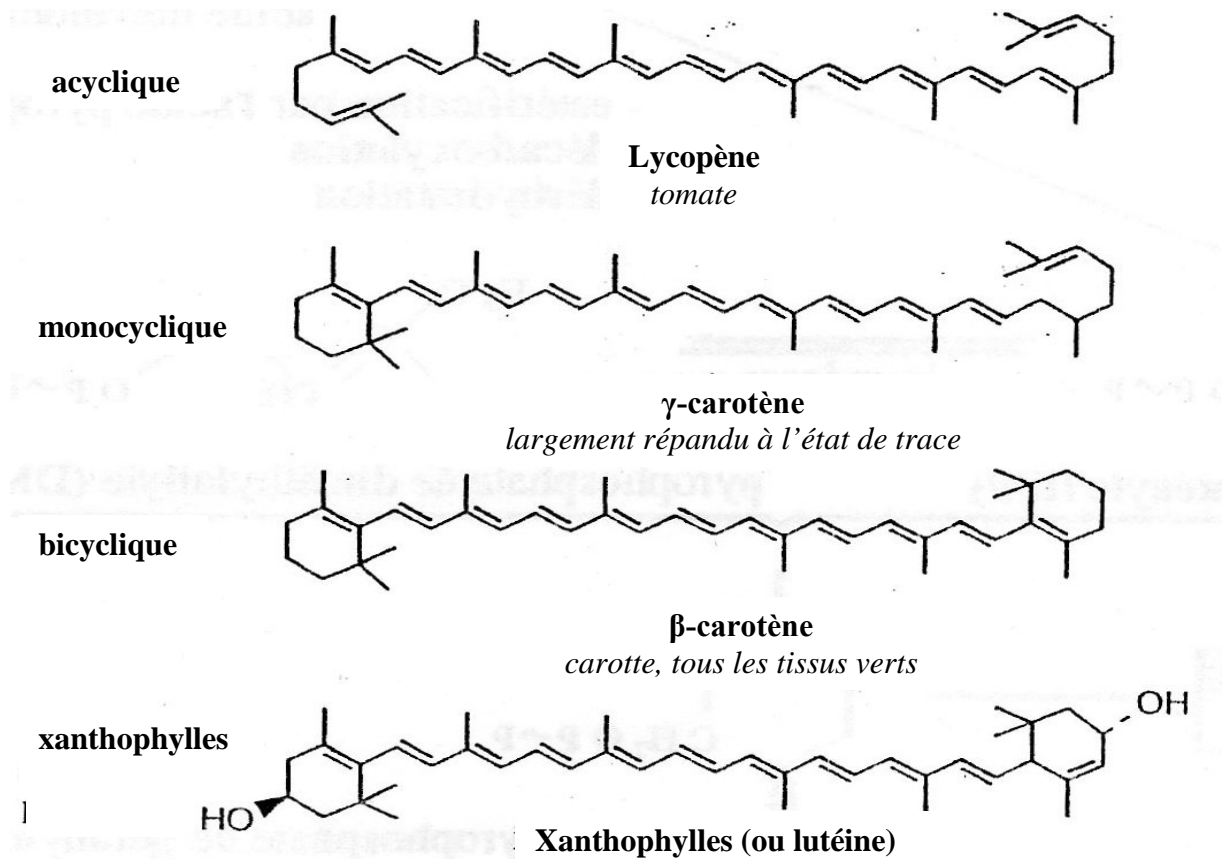
forme soit de carbures (série de CH<sub>3</sub>, CH<sub>2</sub>) soit à l'état de dérivés hydroxylés (OH sur la chaîne) ou des dérivés cétoniques (**Figure 12**).

Parmi les dérivés carbures :

**Lycopène** : c'est un tétraterpène acyclique rencontré chez la tomate.

**Carotène** : c'est un tétraterpène bicyclique, il existe le α-carotène et le β-carotène, c'est le β-carotène qui se rencontre essentiellement dans les carottes.

**Xanthophylle** : c'est un tétraterpène hydroxylé, un dérivé de caroténoïde, il est bicyclique, responsable de la coloration jaune de maïs [8].



**Figure 12.** Exemples de tétraterpènes à chaîne ouverte, monocyclique, bicyclique et des xanthophylles [8].

**I.4.6. Polyterpènes** : quelques composés macromoléculaires importants du point de vue technique se situent au terme de la séquence des réactions de synthèse des isoprénoides ; on peut citer :

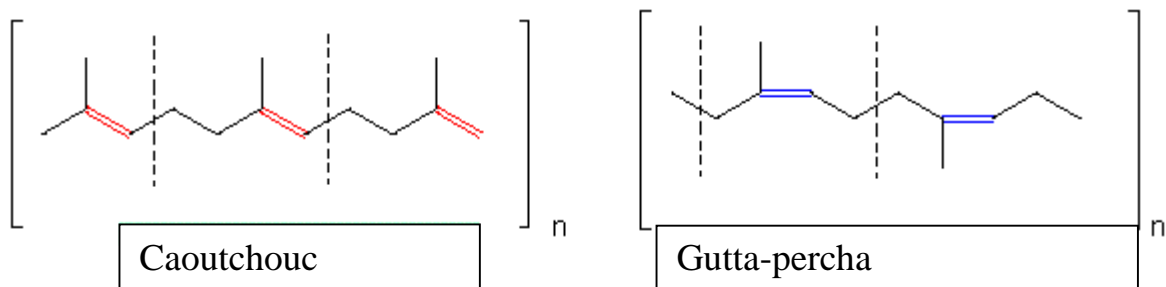
## ▪ Les dérivés quinones

-ubiquinone : c'est un C<sub>50</sub>

-plastoquinone : c'est un C<sub>45</sub>

- **Caoutchouc** : la molécule de caoutchouc est constituée par un polyterpène de 500 à 5000, et plus, unités d'isoprène groupées dans des chaînes non ramifiées (**Figure 13**). La masse moléculaire relative est de 350 000 environ.

Il existe 2000 espèces de plantes supérieures qui contiennent de caoutchouc qui se localise dans leur latex <sup>[8]</sup>.

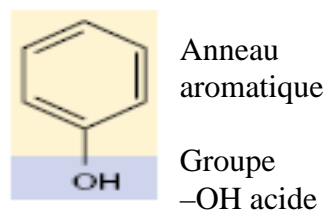


**Figure 13.** Structure de caoutchouc (*cis*-poly-1,4-isoprène) et de gutta-percha (*trans*-poly-1,4-isoprène <sup>[13]</sup>.

## II. Composés phénoliques

### II .1. Définition

Les molécules phénoliques sont des composés qui contiennent un groupe phénol (anneau aromatique avec un groupe hydroxyle) (**Figure 14**). Ils peuvent avoir plusieurs différents substituants. Souvent, les composés phénoliques se présentent liés à des glucosides. Ils sont présents dans presque toutes les plantes et s'accumulent dans toutes les parties de l'organisme. Les composés phénoliques sont décrits comme potentiellement actifs, ils représentent une famille très diversifiée <sup>[5, 14]</sup>.



**Figure 14.** Structure de groupement phénol <sup>[9]</sup>.

## II.2. Biosynthèse de composés phénoliques

La biosynthèse du noyau aromatique est un processus fondamental de la biochimie végétale.

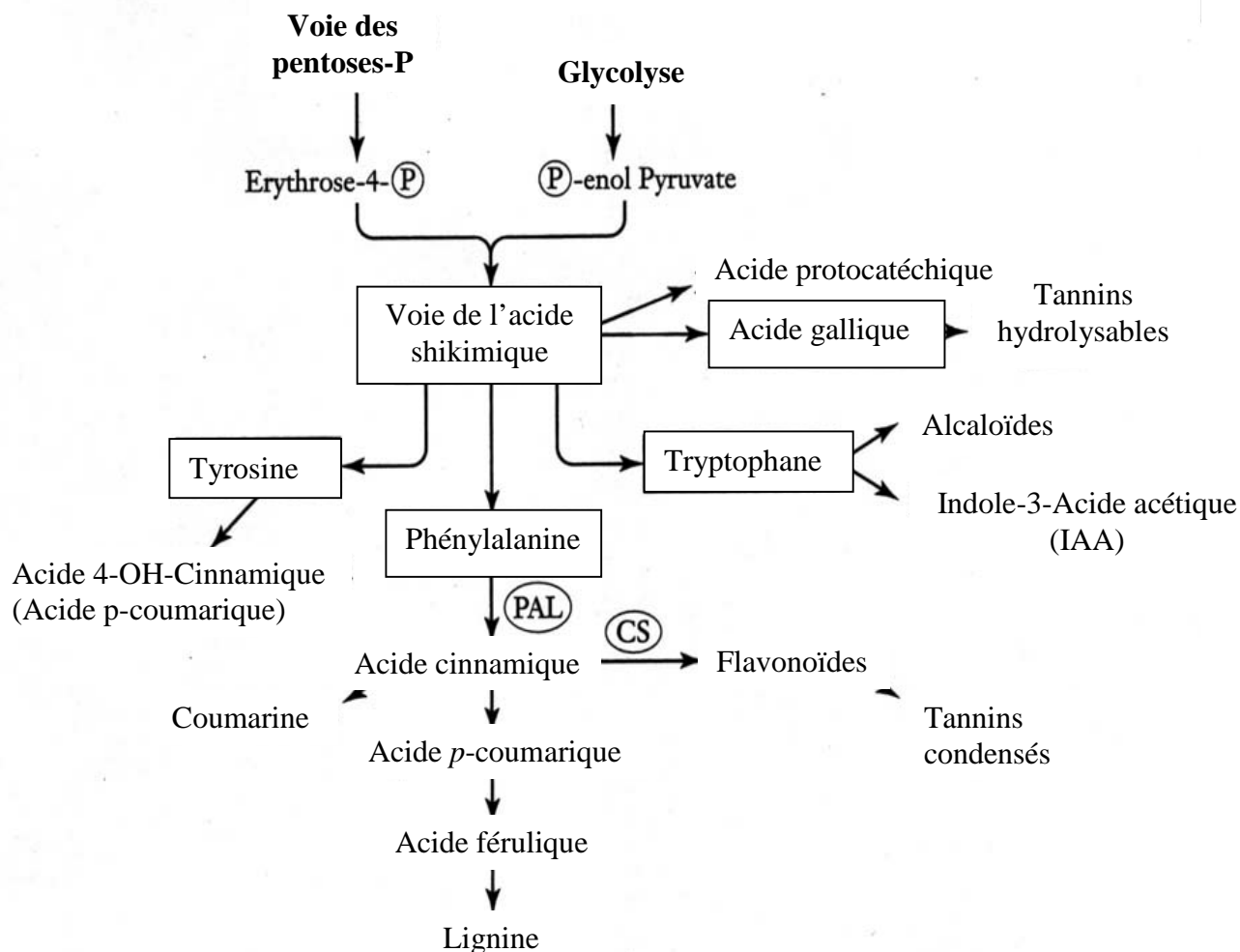
**Birch et Donovan (1953)**, ont apporté la première confirmation de la possibilité de formation du noyau aromatique à partir d'unités acétates.

**Davis (1955)**, a démontré la formation des composés aromatiques à partir des glucides par l'intermédiaire de l'acide shikimique.

**Richter (1993) et Chavez (1996)** ont décrit la biosynthèse des phénols naturels des plantes par deux voies majeures : la voie shikimate et la voie acétate ou leur combinaison.

### II.2.1. Formation des structures de base

La formation de ces composés peut être issue de deux voies biosynthétiques. La plus courante est celle de l'acide shikimique ; cette voie est aussi responsable de la synthèse des acides aminés. Cette route biosynthétique conduit aux acides benzoïques, acétophénones, lignanes, lignines et coumarines (**Figure 15**). L'autre voie, celle des acétogénines (polyacétates), utilise comme précurseur l'acide acétique activé sous forme d'acétyl-S-coenzyme A. Le couplage des unités acétates conduit à la formation des poly-3-cétoesters qui, après cyclisation, donnent naissance aux composés mono ou polycycliques. Les xanthones, et les flavonoïdes en sont des exemples <sup>[5]</sup>.



**Figure 15.** Le rôle central de la voie de l'acide shikimique dans la synthèse de différents métabolites primaires et secondaires. PAL = phénylalanine ammonia lyase. CS= chalcone synthase <sup>[15]</sup>.

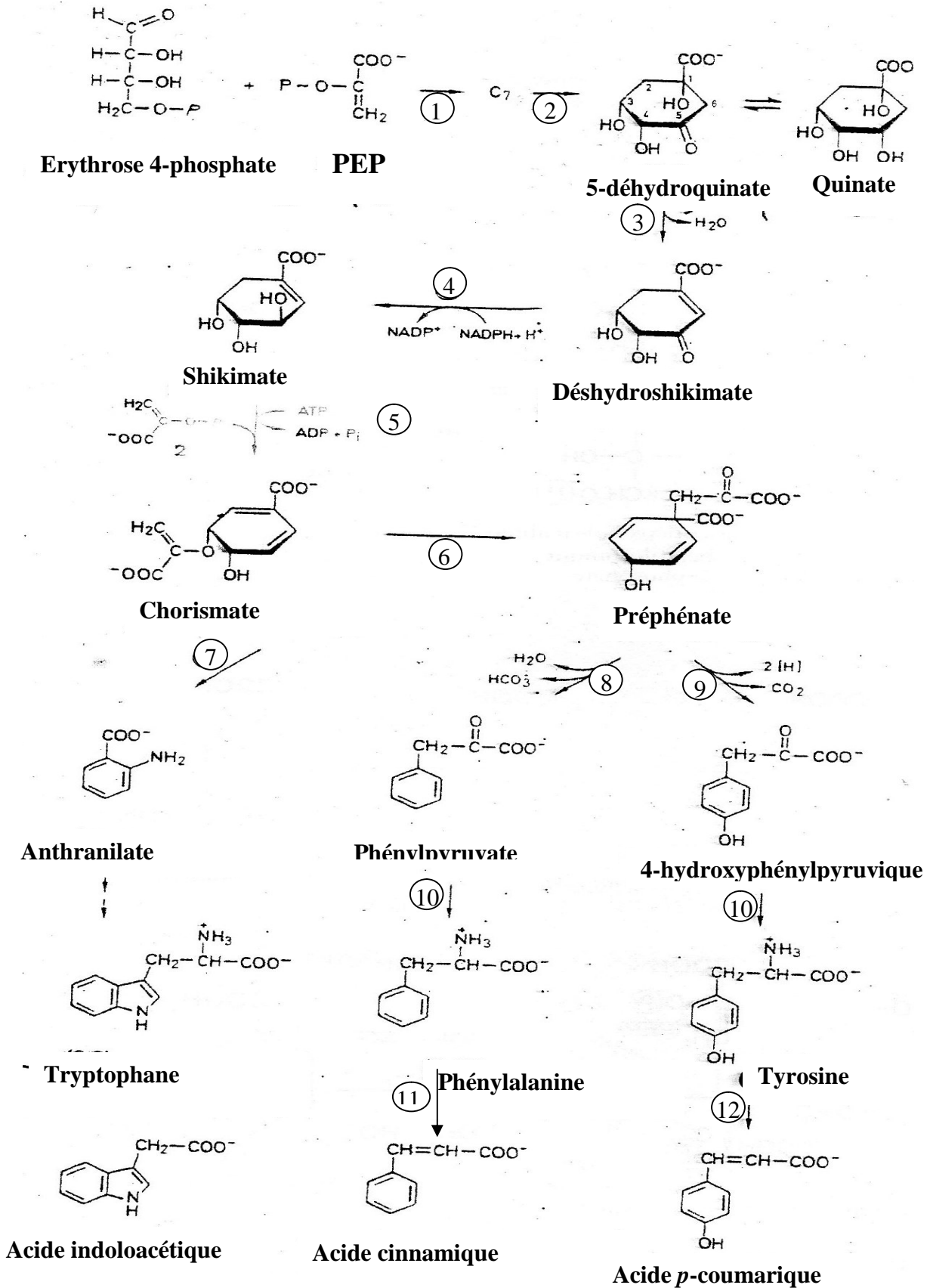
### II.2.1.1. Voie du shikimate

La voie de l'acide shikimique est à l'origine de la formation de la phénylalanine et de la tyrosine et la désamination de ces acides aminés conduit aux acides hydroxycinnamiques dont les esters CoA sont à leur tour à l'origine de la plupart des classes de composés phénoliques.

Le principal mode de la formation du noyau aromatique (cyclogénèse) emprunte l'acide shikimique (acide en C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>) lequel donne naissance à l'acide phénylpyruvique (acide en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>). Elle débute par la condensation de l'acide phosphoénolpyruvique avec l'érythrose-phosphate. Les réactions suivantes (**Figures 16**) conduisent à la formation de l'acide shikimique et de chorismate.

La cyclogénèse aurait lieu au niveau du réticulum endoplasmique. Un complexe multienzyme interviendrait <sup>[5]</sup>.



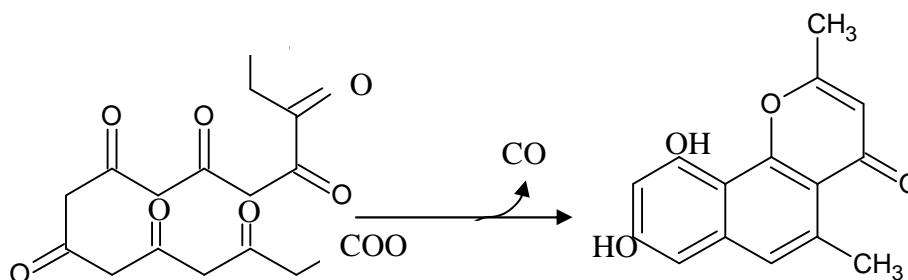


**Figure 16 :** Formation de composés phénoliques via la voie de l'acide shikimique

1- aldolase,3-désoxy-D arabinoheptulosonate 7 phosphate synthase ou DHAP synthase 2-déshydroquinat synthase ; 3- déshydroquinat déshydratase ; 4-shikimate déshydrogenase ; 5-complexe shikimate kinase ; 6-chorismate kinase ; 7-anthralinate synthase ; 8-préphénate déshydratse ; 9-préphénate déshydrogénase ; 10-aminotransférases ; 11-phénylalanine ammonia-lyase ; 12- tyrosine ammonia-lyase <sup>[5]</sup>.

### II.2.1.2. Voie acétate-malonate

Une seconde voie de biosynthèse, consiste à réaliser non plus un seul noyau benzénique, mais un ensemble de noyaux aromatiques par cyclisation de chaînes polycétoniques, elles mêmes obtenues par condensation de groupements acétate. Par exemple, l'éléuthérinol, une chromone provient de la condensation de groupements acétates <sup>[16]</sup> (**Figure 17**):



**Figure 17.** Voie acétate-malonate <sup>[16]</sup>.

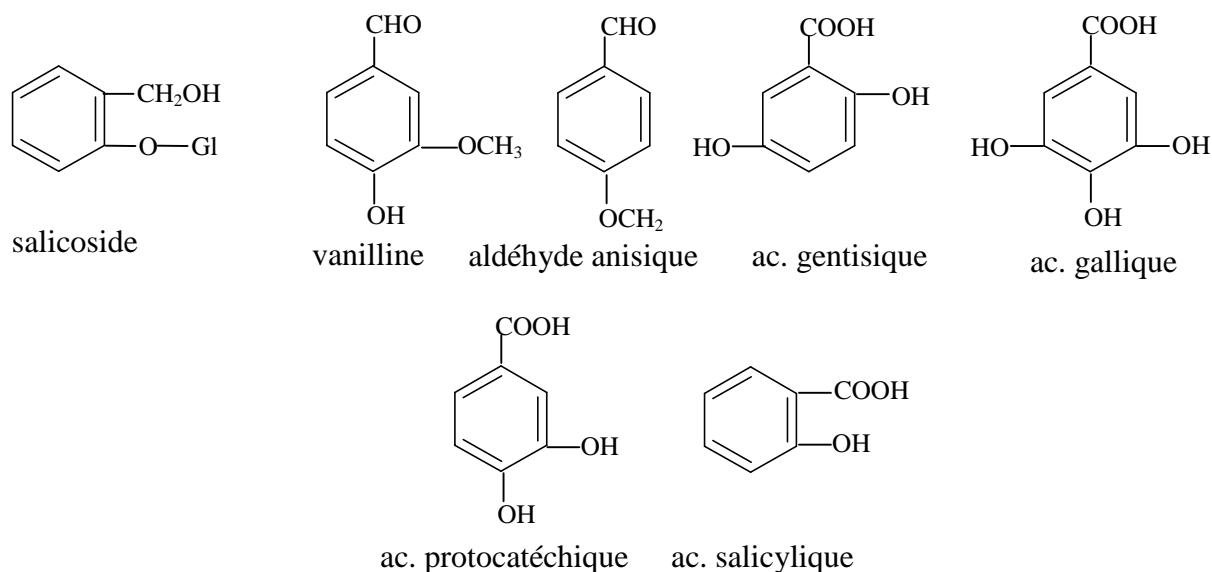
Chez les végétaux supérieurs, cette voie des polyacétates concerne un petit nombre de composés. En revanche cette seconde voie intervient pour réaliser un second noyau benzénique chez les végétaux supérieurs pour de nombreux composés possédant déjà un noyau aromatique obtenu par la voie du shikimate : ce sont les composés mixtes dont les représentants les plus importants sont les flavonoïdes.

C'est la malonyl-CoA qui fournit, par décarboxylation, les unités en C<sub>2</sub> pour allonger le complexe acyl-CoA. L'acide polycétonique formé se referme en un cycle portant une chaîne latérale. Le cycle A de la structure flavane est construit sur ce principe ; il est ensuite complété à l'aide de dérivés de l'acide cinnamique, par un hétérocycle central, puis par un second cycle aromatique (cycle B). Ainsi, les deux voies responsable de la biosynthèse des composés phénoliques se rejoignent <sup>[5, 8, 16]</sup>.

## II.3. Composés phénoliques les plus importants

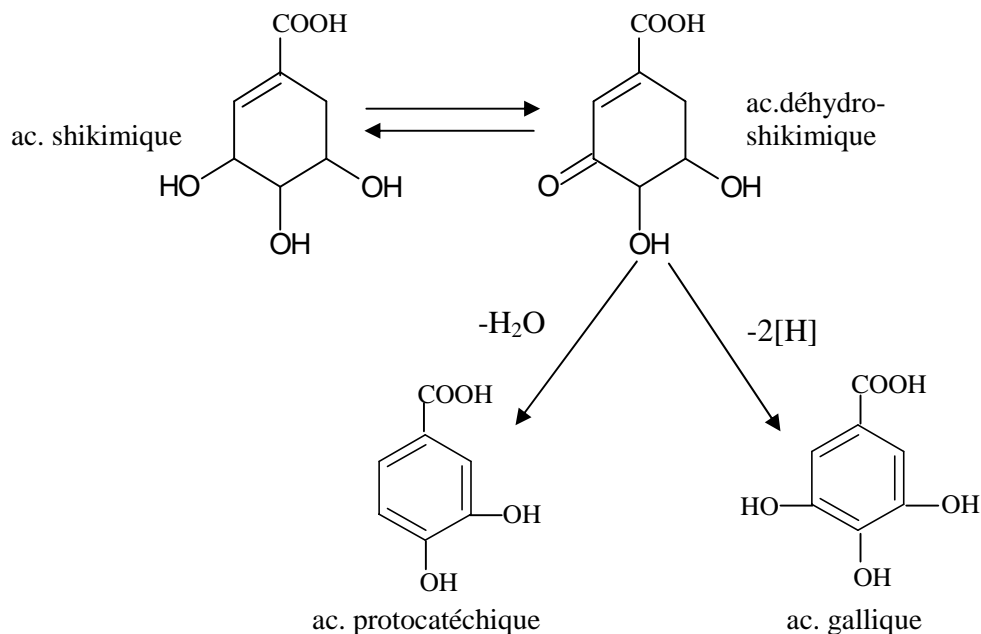
### II.3.1. Dérivés de l'acide shikimique : composés en C<sub>6</sub>C<sub>1</sub>

L'acide benzoïque, l'alcool benzylique, l'aldéhyde benzoïque et leurs dérivés hydroxylés (acide protocatéchique, acide gallique, vanilline) (**Figure 18**) sont largement répandus dans le règne végétal <sup>[16]</sup>.



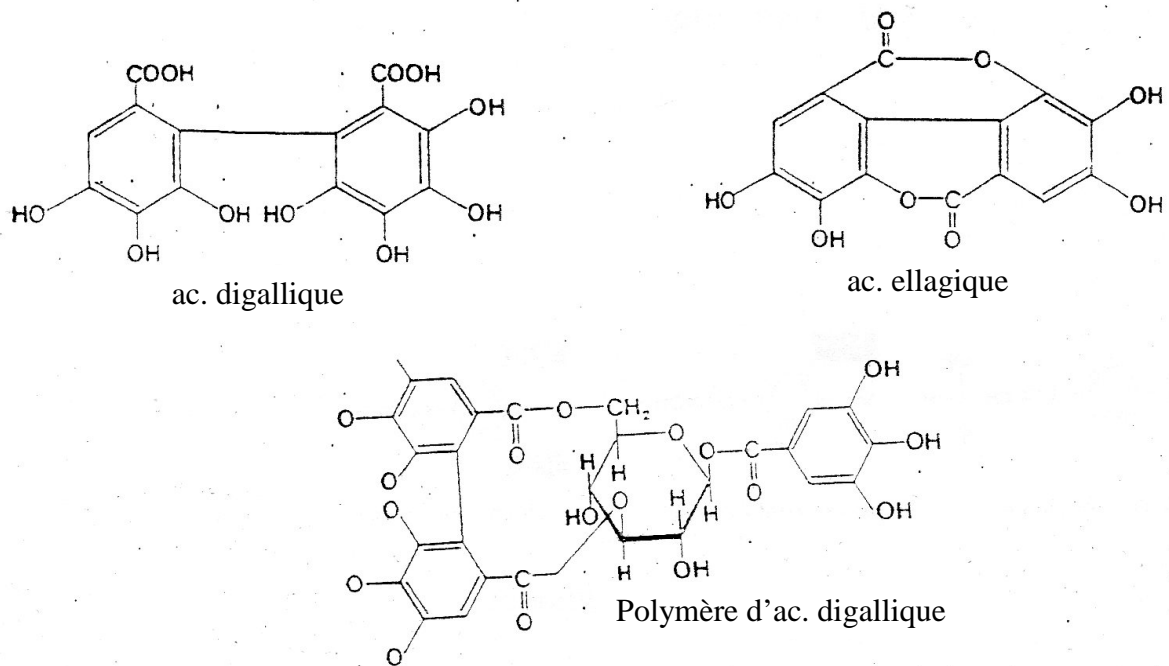
**Figure 18.** Exemple de composés en  $C_6C_1$  <sup>[16]</sup>.

En réalité, peu de ces composés dérivent de l'acide shikimique. Nous citerons l'acide gallique et l'acide protocatéchique (**Figure 19**):



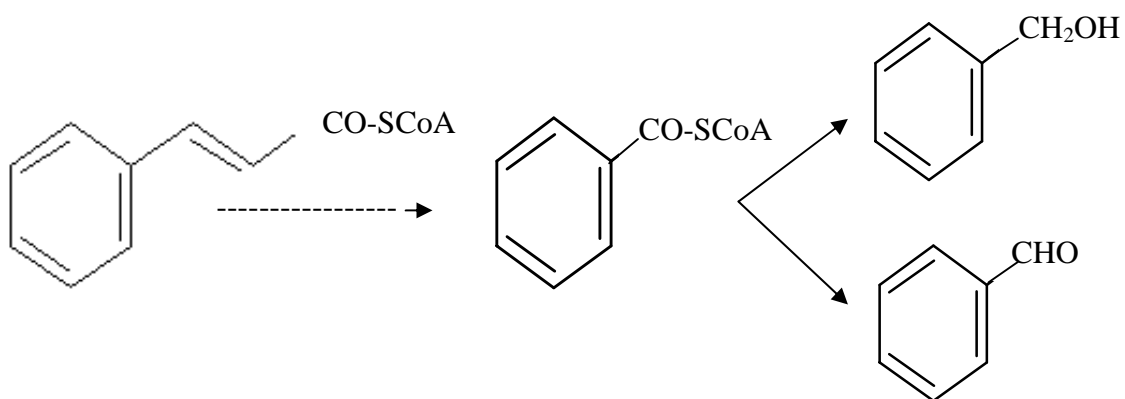
**Figure 19.** Formation des acides gallique et protocatéchique <sup>[16]</sup>.

L'acide gallique peut produire des dimères (acide digallique, acide ellagique...) et des polymères (**Figure 20**) qui, combinés au glucose, représentent le type des tannins hydrolysables.



**Figure 20.** Exemple de tannoïdes <sup>[16]</sup>.

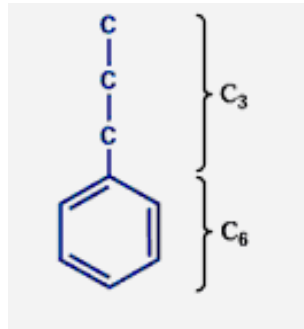
La plupart des composés en  $C_6C_1$  proviennent de la dégradation de l'acide cinnamique, corps en  $C_6C_3$ , (et de ses dérivés hydroxylés) par la  $\beta$ -oxydation (**Figure 21**):



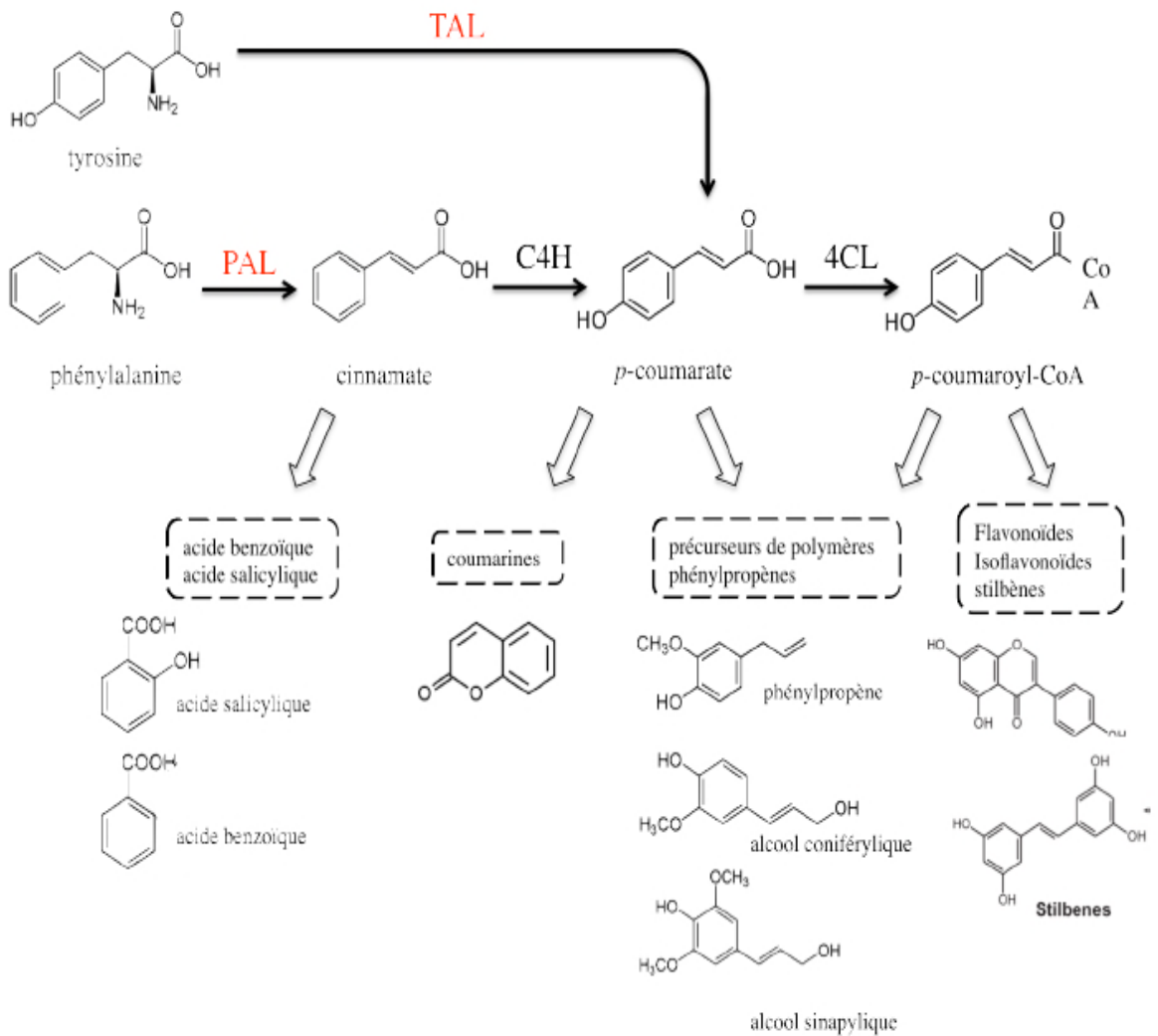
**Figure 21.** Formation des composés en  $C_6C_1$  à partir de l'acide cinnamique <sup>[16]</sup>.

### II.3.2. Dérivés de l'acide phénylpyruvique : composés en $C_6C_3$

Les phénylpropanoïdes, sont des composés organiques possédant un squelette carboné de type  $C_6-C_3$  (**Figure 22**). La synthèse de ces composés phénoliques est initiée par la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), qui convertit l'acide aminé phénylalanine en acide cinnamique, par un processus de déamination <sup>[3]</sup> (**Figure 23**).



**Figure 22.** Squelette phénylpropanoïdes (C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>)<sup>[9]</sup>.



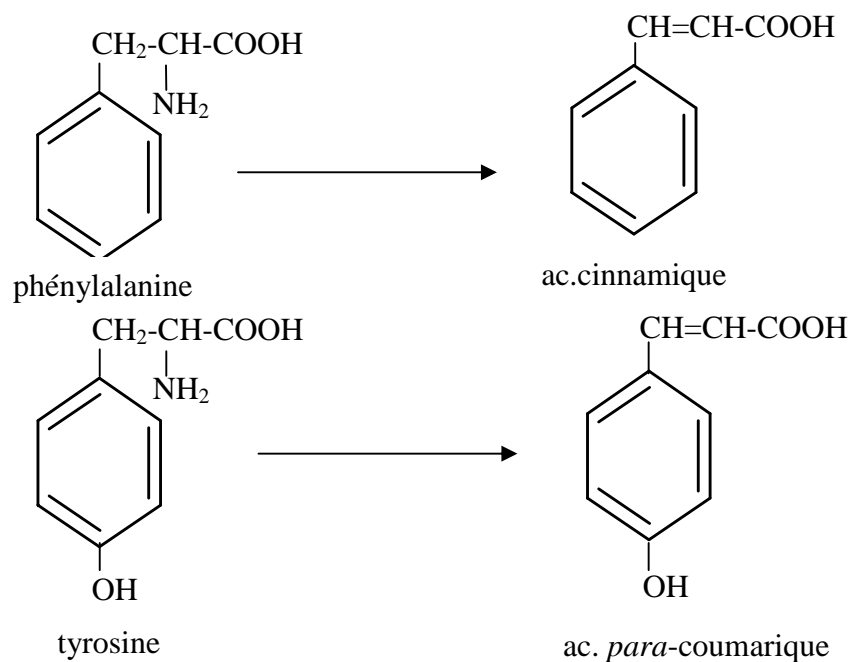
**Figure 23.** Voie de biosynthèse des phénylpropanoïdes <sup>[17]</sup>.

**PAL** : phénylalanine amonya-lyase ; **TAL** : Tyrosine amonya-lyase ; **C4H**: cinnamate 4-hydroxylase ; **4CL** : 4-coumarate CoA ligase

### II.3.2.1. Acide cinnamique et ses dérivés

La désamination, par une *ammonia-lyase*, de la phénylalanine et de la tyrosine produit respectivement de l'acide *trans*-cinnamique et de l'acide hydroxy-cinnamique (ou acide

coumarique), ceux-ci à l'origine de nombreux composés, typiques de la cellule végétale (**Figure 24**):



**Figure 24.** Formation des acides cinnamique et *para*-coumarique à partir des acides aminés aromatiques <sup>[16]</sup>.

Nous en distinguerons des dérivés directs, des dimères ou lignanes et des polymères constituant les lignines.

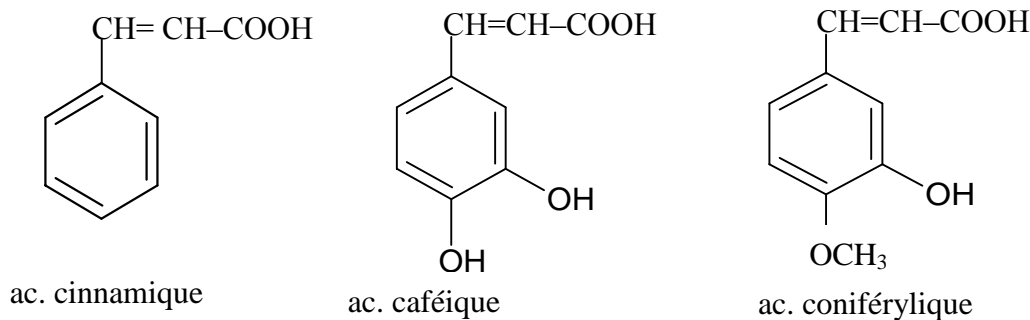
L'acide cinnamique et ses dérivés hydroxylés sont également à l'origine de composés en  $\text{C}_6\text{C}_1$  et  $\text{C}_6\text{C}_2$  lorsqu'il y a dégradation de leur chaîne latérale. Ils peuvent en outre, se condenser avec 1, 2, ou 3 groupements acétate.

La phénylalanine ammonia-lyase (PAL), présente chez les plantes supérieures et les champignons, est absente des cellules animales et des bactéries. C'est l'enzyme-clé du métabolisme des composés aromatiques <sup>[16]</sup>.

**a) Dérivés directs :** constitués essentiellement de phénylpropanoïdes

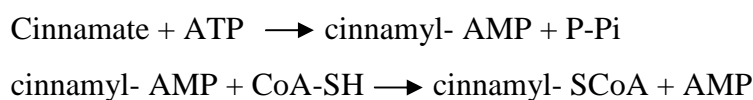
Ces composés (**Figure 25**) se distinguent entre eux par :

- la position que prend la double liaison de la chaîne latérale,
- par leurs degrés d'oxydation (alcools, aldéhydes ou cétones, acides),
- par le nombre et la disposition des groupements OH ou hydrométhyle sur le noyau benzénique <sup>[16]</sup>.

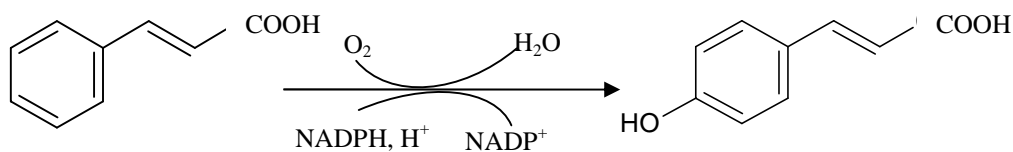


**Figure 25.** Quelques dérivés directs de l'acide cinnamique <sup>[16]</sup>.

L'activation du carboxyle à lieu par l'intermédiaire de l'ATP et du coenzyme A :



La création de groupements hydroxyles sur le noyau benzénique se ferait en présence d'O<sub>2</sub> et de NADPH, H<sup>+</sup> ; ainsi l'hydroxylation en *para* de l'acide cinnamique est réalisée par un *acide cinnamique 4-hydroxylase* (CAM) <sup>[16]</sup> (**Figure 26**):



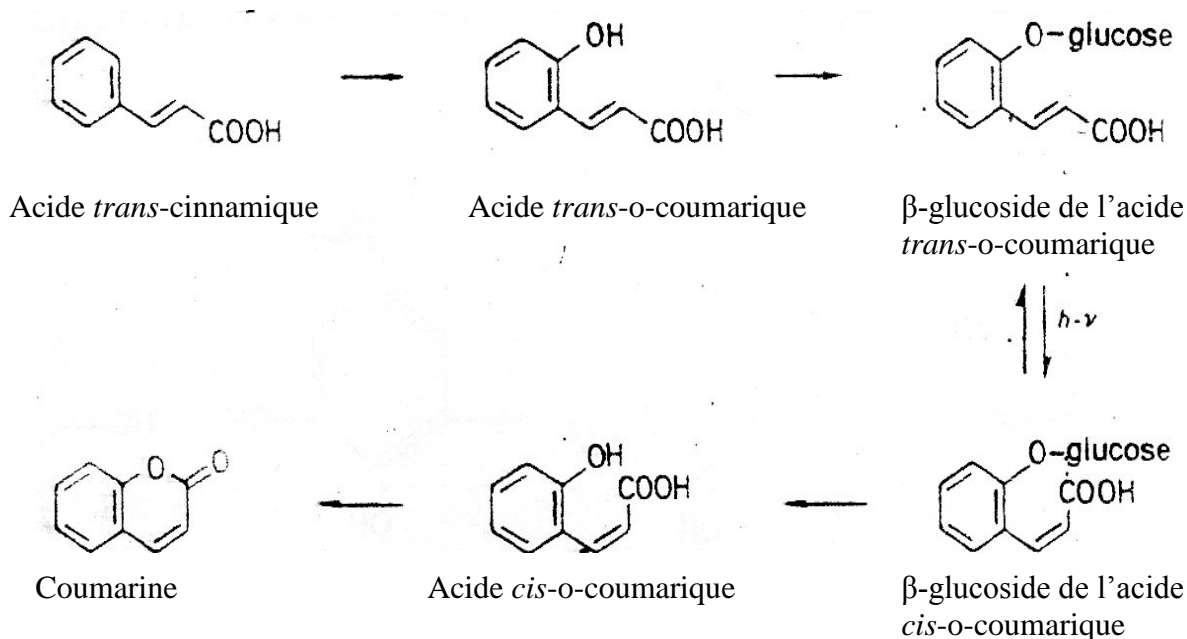
**Figure 26.** Réaction d'hydroxylation de l'acide cinnamique <sup>[16]</sup>.

La méthylation, assez fréquente, des groupements hydroxyles est réalisée par la méthionine.

- La cyclisation de l'acide ortho-hydroxycinnamique conduit à la formation de coumarines.

Les coumarines sont très répandues chez les dicotylédones ; notamment dans les racines et dans les écorces. Ils sont souvent synthétisés en réponse à des attaques pathogènes. Plusieurs coumarines ont des propriétés bactériostatiques, ces composés représentent donc des phytoalexines chez un certain nombre de plantes. La coumarine est une molécule aromatique (au sens olfactif). Elle est présente sous forme glycoconjuguée chez certaines graminées, mais c'est lorsque les tissus sont endommagés par la coupe que les glycosidases libères la coumarine libre à l'origine de l'odeur de foin coupé. La coumarine est utilisée dans la composition de nombreux parfums et pour aromatiser des alcools <sup>[3]</sup>.

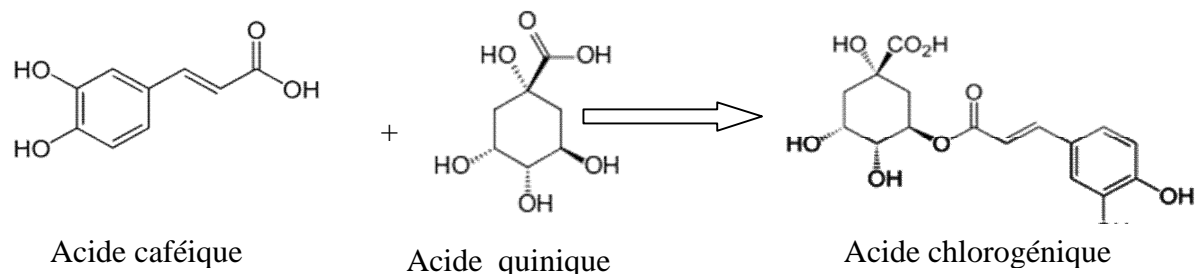
Biosynthèse des coumarines à partir de l'acide *trans*-Cinnamique (**Figure 27**).



**Figure 27.** Biosynthèse de la coumarine [8].

### b) Dimères

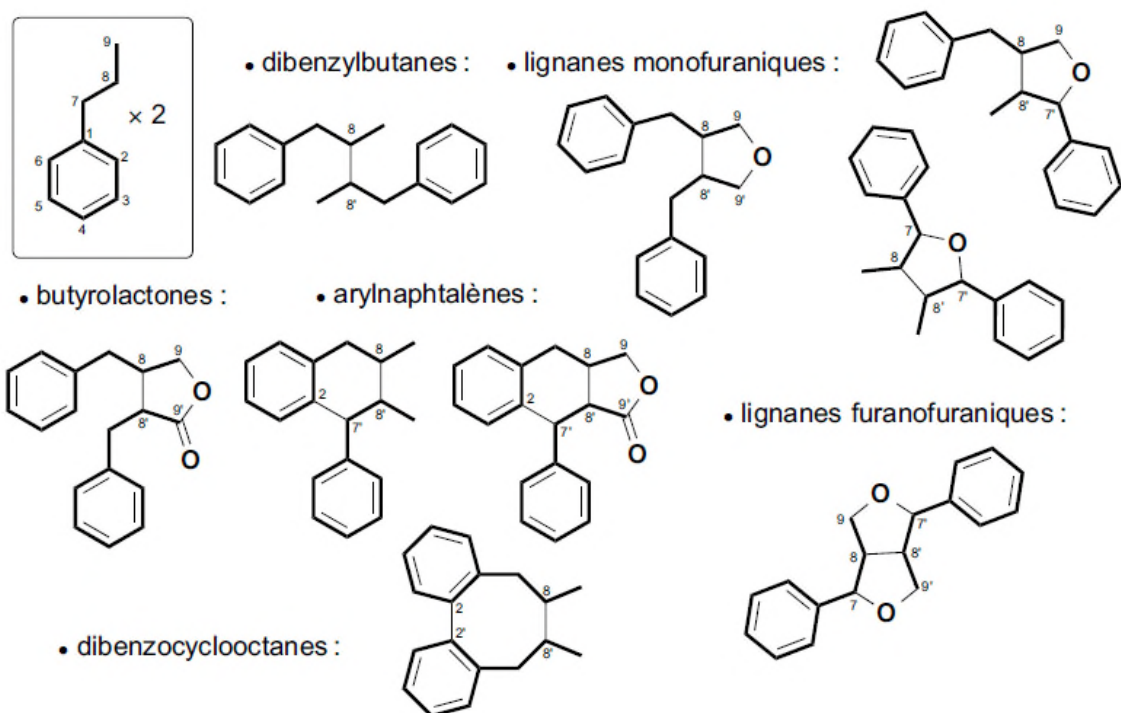
La condensation de l'acide caféique avec de l'acide quinique conduit à l'acide chlorogénique, qui est présent dans l'ensemble du règne végétal (**Figure 28**).



**Figure 28.** Formation de l'acide chlorogénique [8].

On obtient, par dimérisation des composés formés de deux unités  $C_6C_3$  réunis par une liaison carbone-carbone ou *lignanes*. On dit aussi que ce sont des dimères d'alcools ou d'acides cinnamiques dont les principaux types sont illustrés dans la **figure 29** :

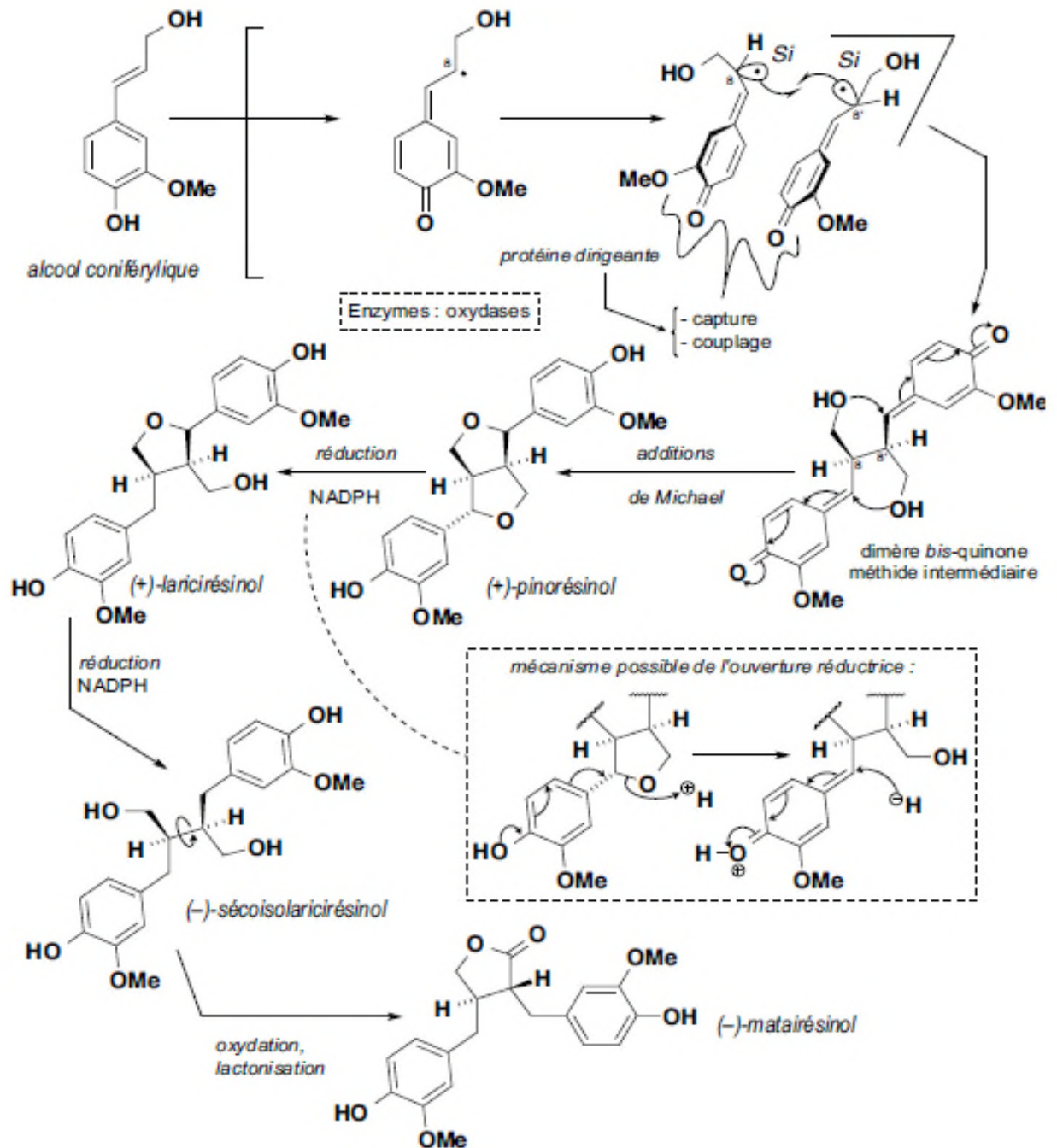




**Figure 29.** Principaux types de lignanes <sup>[14]</sup>.

#### ▪ Biosynthèse des lignanes

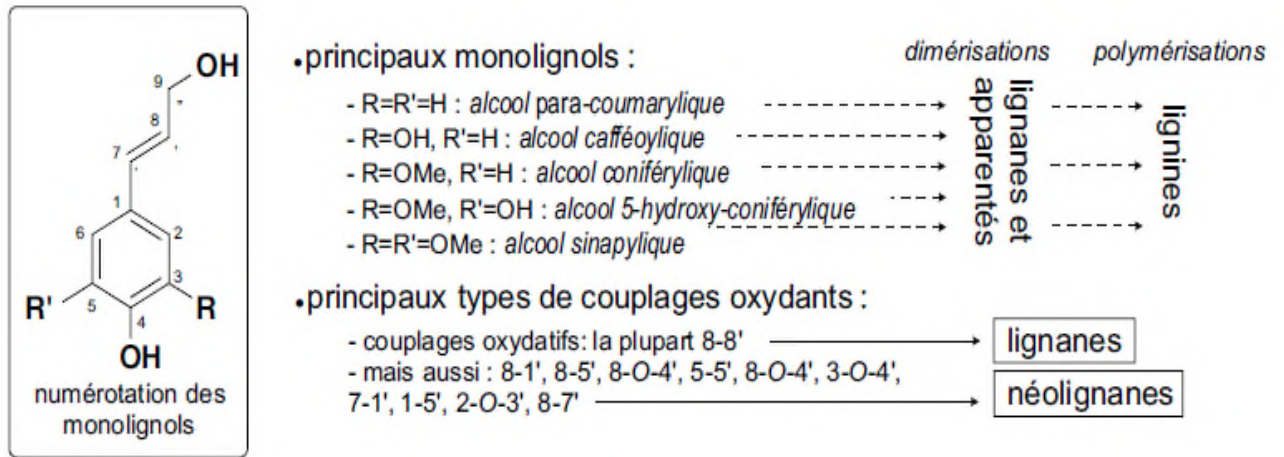
Les lignanes résultent d'un couplage stéréospécifique des carbones C-8. Des protéines particulières appelées « protéines dirigeantes », sans activité enzymatique et indépendantes des oxydases prennent en charge les monomères oxydes sous forme radicalaire en assurant le couplage 8-8'. Que deux protéines portant chacune une unité en C6-C3 sous forme radicalaire s'associent ou — comme proposé récemment — qu'un même site actif au sein d'une même protéine puisse accueillir deux radicaux libres, le résultat est un rapprochement spatial dans un environnement chiral permettant la formation de la liaison carbone-carbone de façon stéréosélective tel qu'illustre avec la biosynthèse du (+)-pinorésinol à partir de l'alcool coniférylique (**Figure 30**) <sup>[14]</sup>.



**Figure 30.** Biosynthèse des lignanes : exemple du (+)-pinorésinol et apparentés <sup>[14]</sup>.

c) **Polymères (lignines)** : se déposent au niveau de paroi secondaire en lui conférant une grande résistance et une rigidité. La proportion de la lignine dans la paroi cellulaire dépasse 20% à 35%. Du point de vue chimique, les lignines sont des mélanges de polymères fondamentaux qui sont (**Figure 31**):

- les alcools hydroxycinnamylique (*p*- coumarylique) ;
- les alcools coniférylique ;
- les alcools sinapylique <sup>[5]</sup>.



**Figure 31.** Alcools constitutifs des lignines <sup>[14]</sup>.

La proportion de ces alcools variés d'une espèce à une autre

**Par exemple :**

Chez les granulés c'est l'acool coumarylique qui est plus important ;

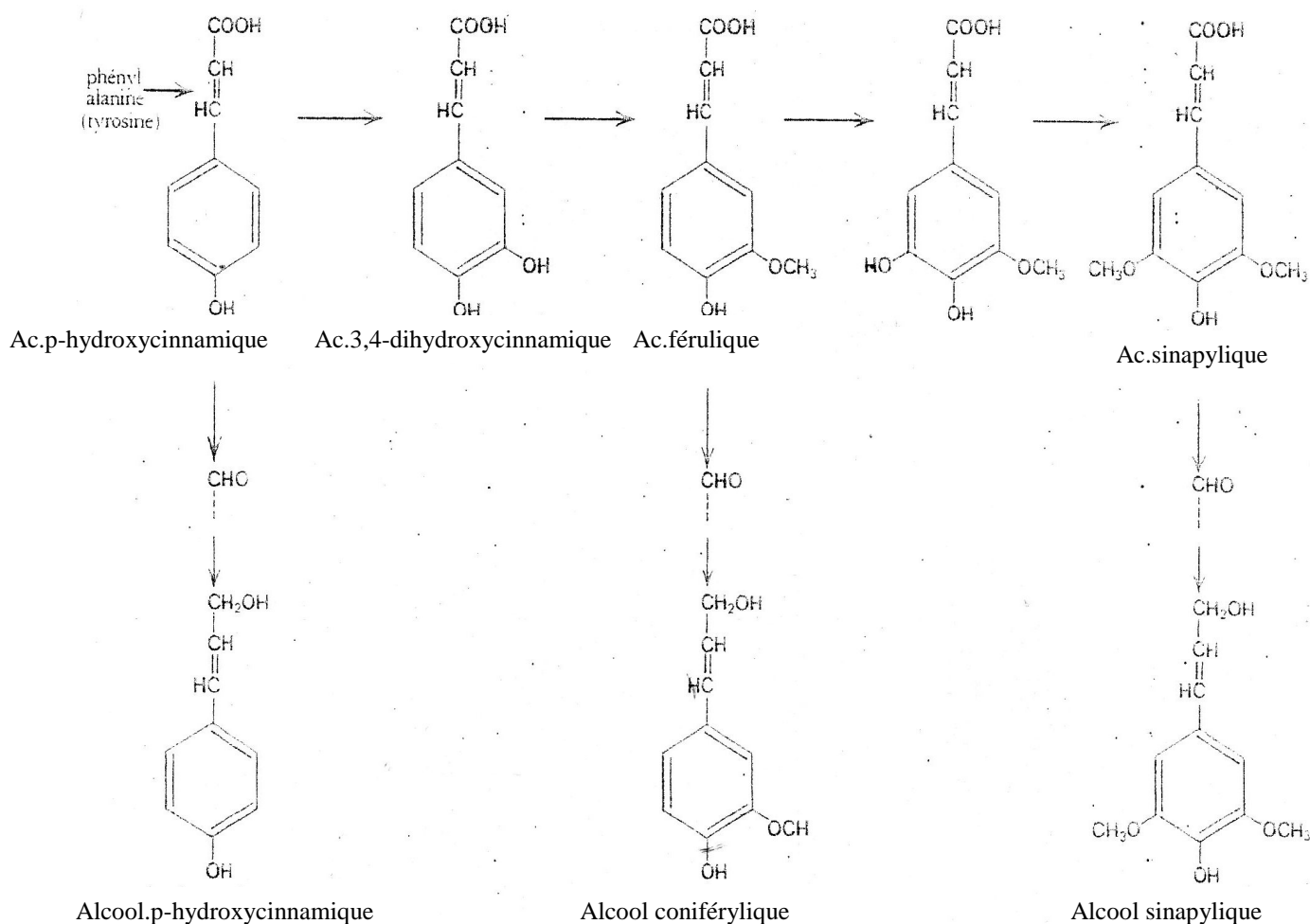
Chez les conifères c'est l'acool coniférylique qui est plus important ;

Dans le bois de feuilles, l'acool sinapylique domine.

Dans les deux groupes d'angiospermes on a remarqué que :

Chez les monocotylédones c'est le coumaryl, chez les dicotylédones c'est le sinapyl.

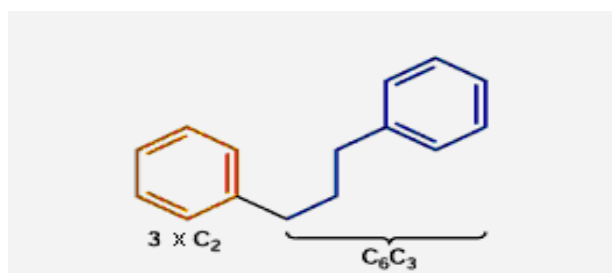
Ces 3 phénylpropanoïdes proviennent de l'acide *p*-hydroxycinnamique, lui-même issu de la désamination des acides aromatiques (phénylalanine essentiellement, tyrosine) <sup>[16]</sup> (**Figure 32**).



**Figure 32.** Formation des alcools *p*-hydroxycinnamique, coniférylique et sinapylique à partir de la phénylalanine et de la tyrosine <sup>[5]</sup>.

### II.3.3. Dérivés mixtes en C<sub>6</sub>- C<sub>1</sub> (C<sub>2</sub> ou C<sub>3</sub>)-C<sub>6</sub>

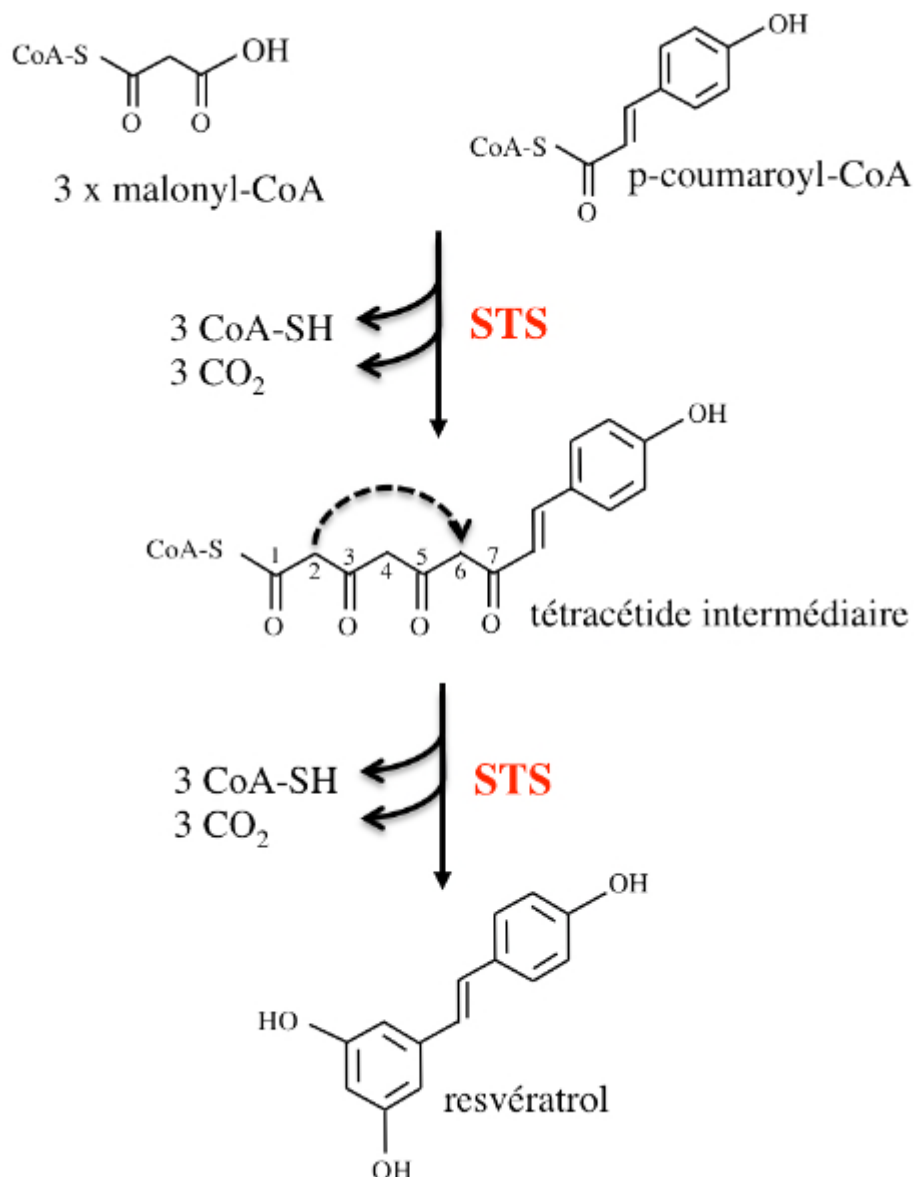
A l'acide cinnamique (ou ses dérivés hydroxylés), peut s'adjoindre 1,2 ou 3 groupes acétates, formant ainsi une chaîne latérale qui, très généralement, se cyclise (**Figure 33**) pour donner naissance à toute une série de composés (dérivés xanthoniques, dérivés du stilbène...) et aux flavonoïdes <sup>[16]</sup>.



**Figure 33.** Squelette phénylpropanoïdes-acétate (C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>) avec des noyaux dérivés de phénylpropanoïdes (C<sub>6</sub>C<sub>3</sub>) et d'acétate (3 x C<sub>2</sub>) <sup>[9]</sup>.

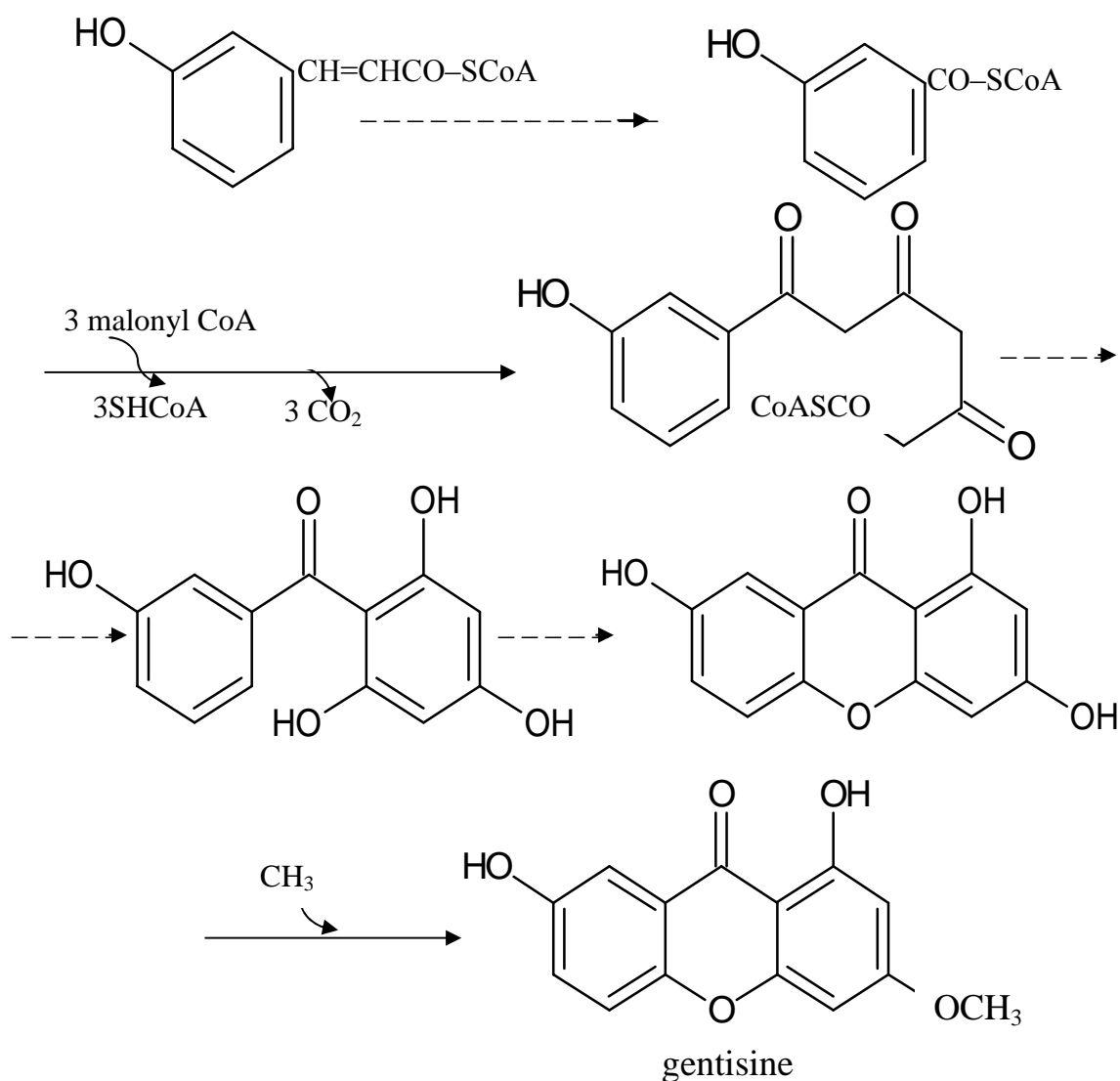
### II.3.3.1. Composés divers. Donnons quelques exemples et de leur formation :

- addition de 3 C<sub>2</sub> (suivie d'une cyclisation). Citons le resvératrol, à noyau stilbène (**Figure 34**). La *stilbène synthase* permet la synthèse de resvératrol (3, 5, 4'-trihydroxystilbène) à partir de 3 molécules de malonyl-CoA et d'un dérivé ester-CoA d'acide hydroxy cinnamique (le *p*-coumaroyl-CoA). La réaction est complexe et implique la condensation de 3 unités de malonyl-CoA au niveau de l'ester-CoA d'acide hydroxycinnamique, la formation subséquente d'un polycétide intermédiaire qui sera par la suite cyclisé par une condensation du carbone 2 sur le carbone 7, accompagnée d'une étape de carboxylation<sup>[17]</sup>.



**Figure 34.** Synthèse de resvératrol, STS : La stilbène synthase <sup>[17]</sup>.

- addition de 3 C<sub>2</sub> (précédé d'une réduction de la chaîne latérale de l'acide cinnamique). Prenons pour exemple l'acide *m*-hydroxy-cinnamique qui, dans le processus de formation des dérivés xanthoniques, est préalablement réduit en un composé en C<sub>6</sub>C<sub>1</sub>, par β-oxydation, lequel se condense avec 3 groupements acétate (**Figure 35**) [16].



**Figure 35.** Formation des xanthones [16].

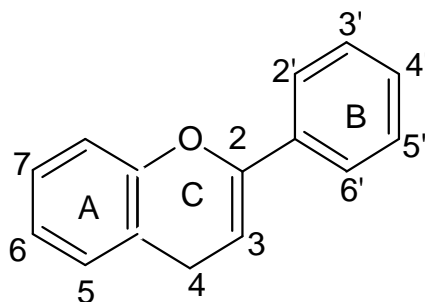
### II.3.3.2. Dérivés des flavanes ou flavonoïdes

Le terme flavonoïde rassemble une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Leur fonction principale semble être la coloration des plantes (au-delà de la chlorophylle, des caroténoïdes et des bétalaines), ce qui explique leur intérêt commercial dans l'industrie alimentaire. Ce n'est que depuis quelques années que certaines

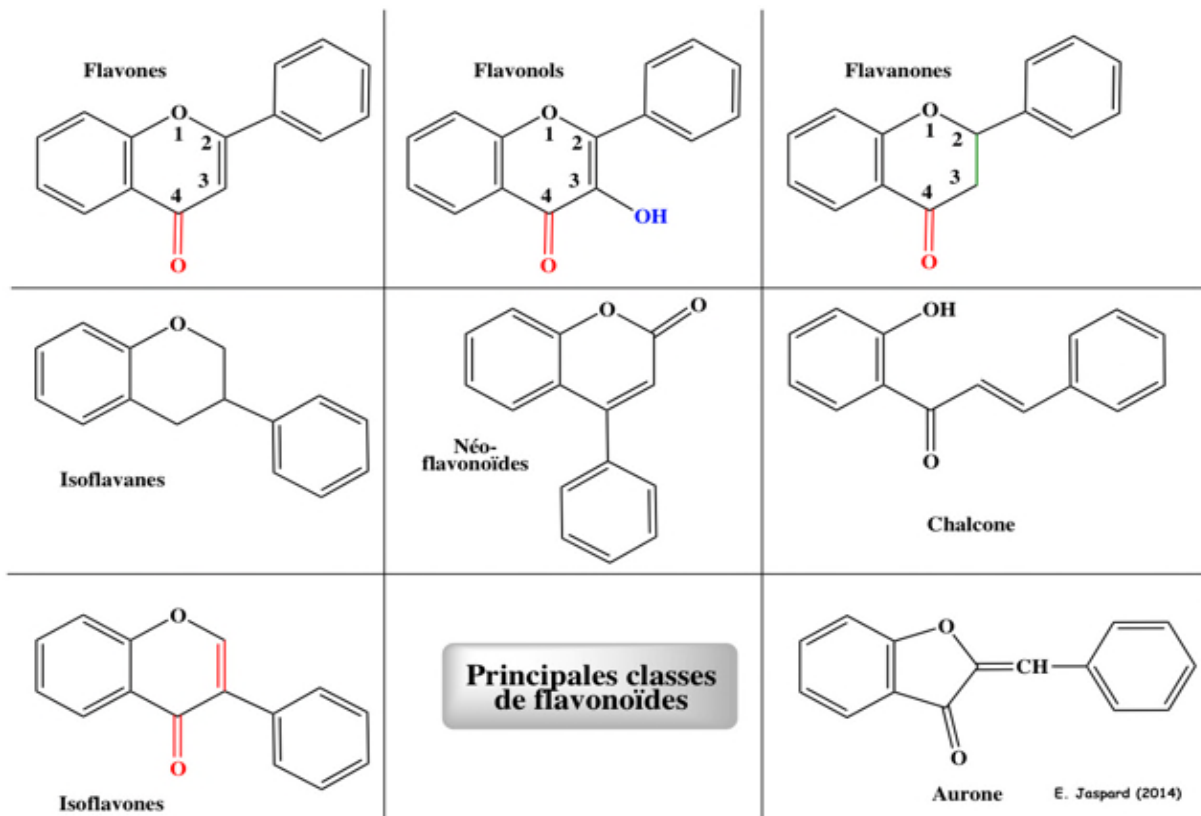
propriétés pharmacologiques ont pu être mises en évidence et que leur étude a pris un nouvel essor. De nombreux flavonoïdes présents dans des produits de consommation présentent un intérêt d'un point de vue de la santé humaine et font l'objet de nombreuses allégations concernant la santé, particulièrement de par leur caractère anti-oxydant <sup>[16, 18, 19]</sup>.

#### ▪ Structures et biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en C<sub>6</sub> (A et B) reliés par une chaîne en C<sub>3</sub> (**Figure 36**). La configuration variée de ce dernier permet une classification utile en sous groupes ou familles, dont les membres peuvent porter des substituants différents au niveau du cycle B (**Figure 37**). La variété des composés est essentiellement liée au degré d'hydroxylation/méthylation/glycosylation de chacun des trois cycles des molécules de base <sup>[3]</sup>.

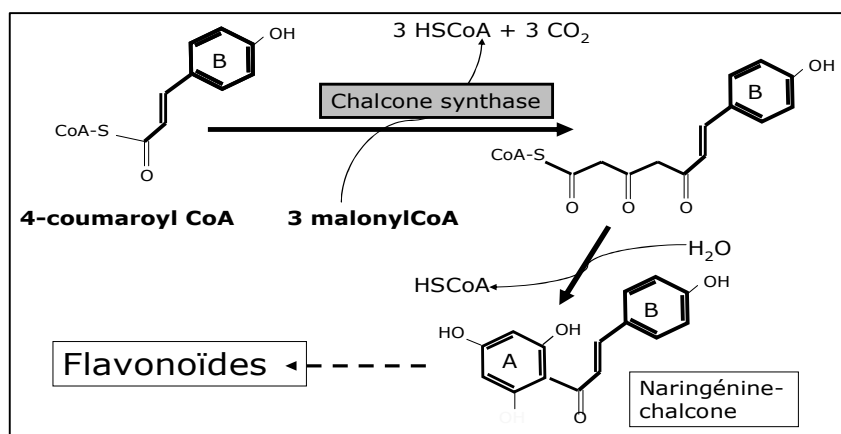


**Figure 36:** Squelette de base des flavonoïdes <sup>[3]</sup>.



**Figure 37.** Principales classes de flavonoïdes <sup>[18]</sup>.

Les flavonoïdes proviennent de l'addition de 3 groupement en C<sub>2</sub> à l'acide *p*-hydroxycinnamique (ou acide coumarique) (**Figure 38**).

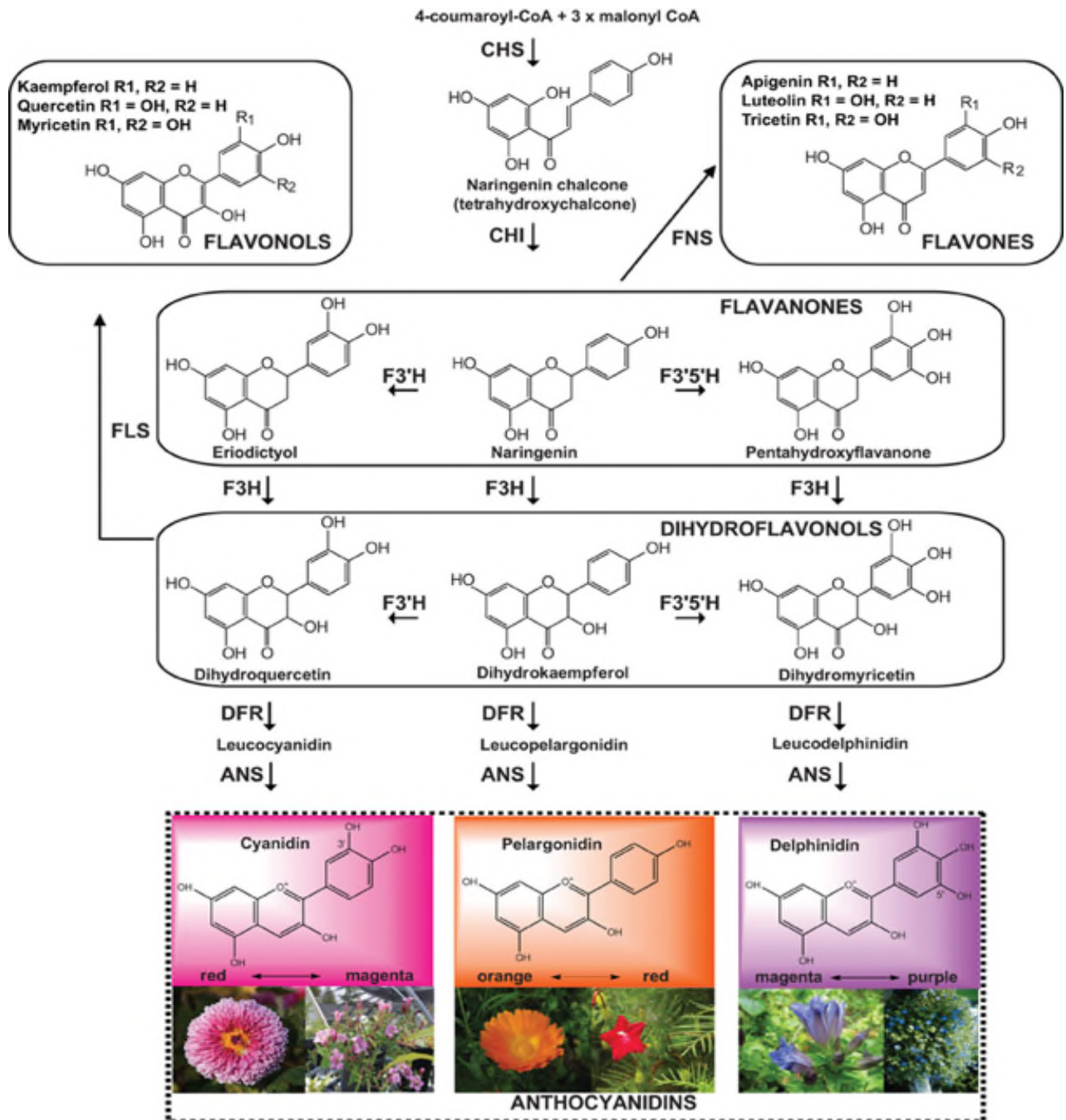


**Figure 38.** Formation du noyau chalcone, point de départ de la synthèse des autres flavonoïdes <sup>[3]</sup>.

Leur biosynthèse (**Figure 39**) se fait alors à partir d'un précurseur commun, la 4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone. Par l'action d'enzymes, cette chalcone de couleur jaune, est métabolisée en différentes classes de flavonoïdes: flavanone, aurone (jaune), 2,3-dihydroflavonol ou



flavanonol, flavone (ivoire), anthocyanidine (rouge-bleu), flavonol (jaune), catéchine ... Des étapes ultérieures, surtout de glycosylation et d'acylation, amènent les flavonoïdes à la forme définitive dans laquelle ils se trouvent *in vivo* [19].



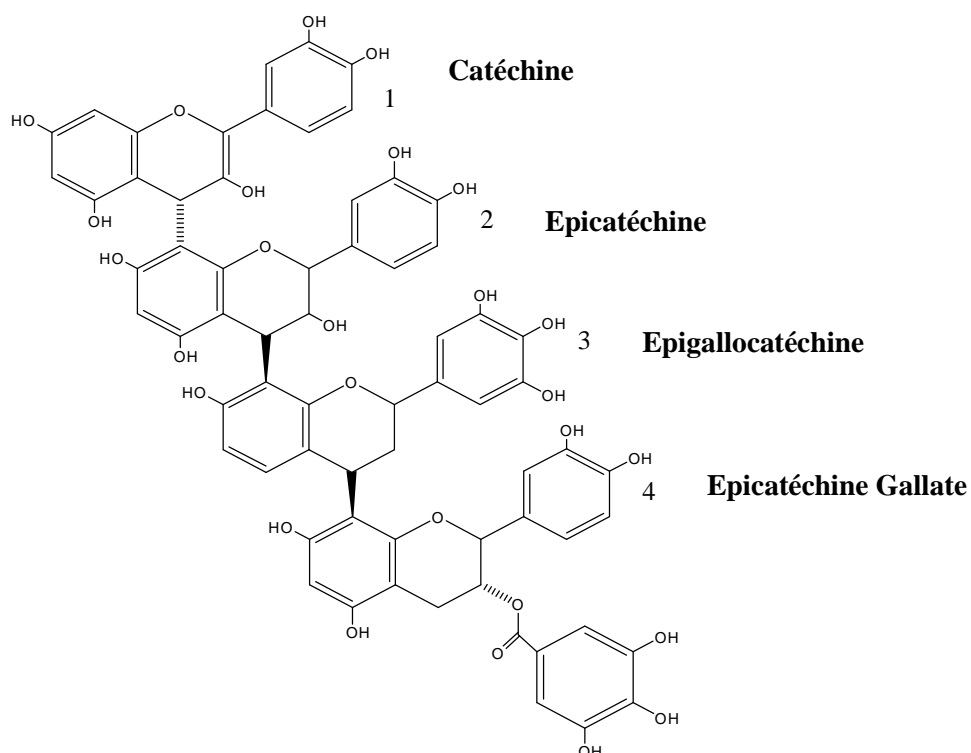
**Figure 39.** Schéma illustrant les différentes réactions enzymatiques conduisant aux principales familles des flavonoïdes [18].

CHS : Chalcone synthase, CHI : chalcone isomerase, PN : flavone synthase, F3H : flavonoïde-3-hydroxylase, F3'H : flavonoïde-3'-hydroxylase, F3'5'H : flavonoïde 3', 5'-hydroxylase, FLS : flavonol synthase, DFR : dihydroflavonol 4-réductase, ANS : anthocyanidine synthase

Parmi les flavonoïdes présentant le plus d'intérêt, nous citerons <sup>[18]</sup>:

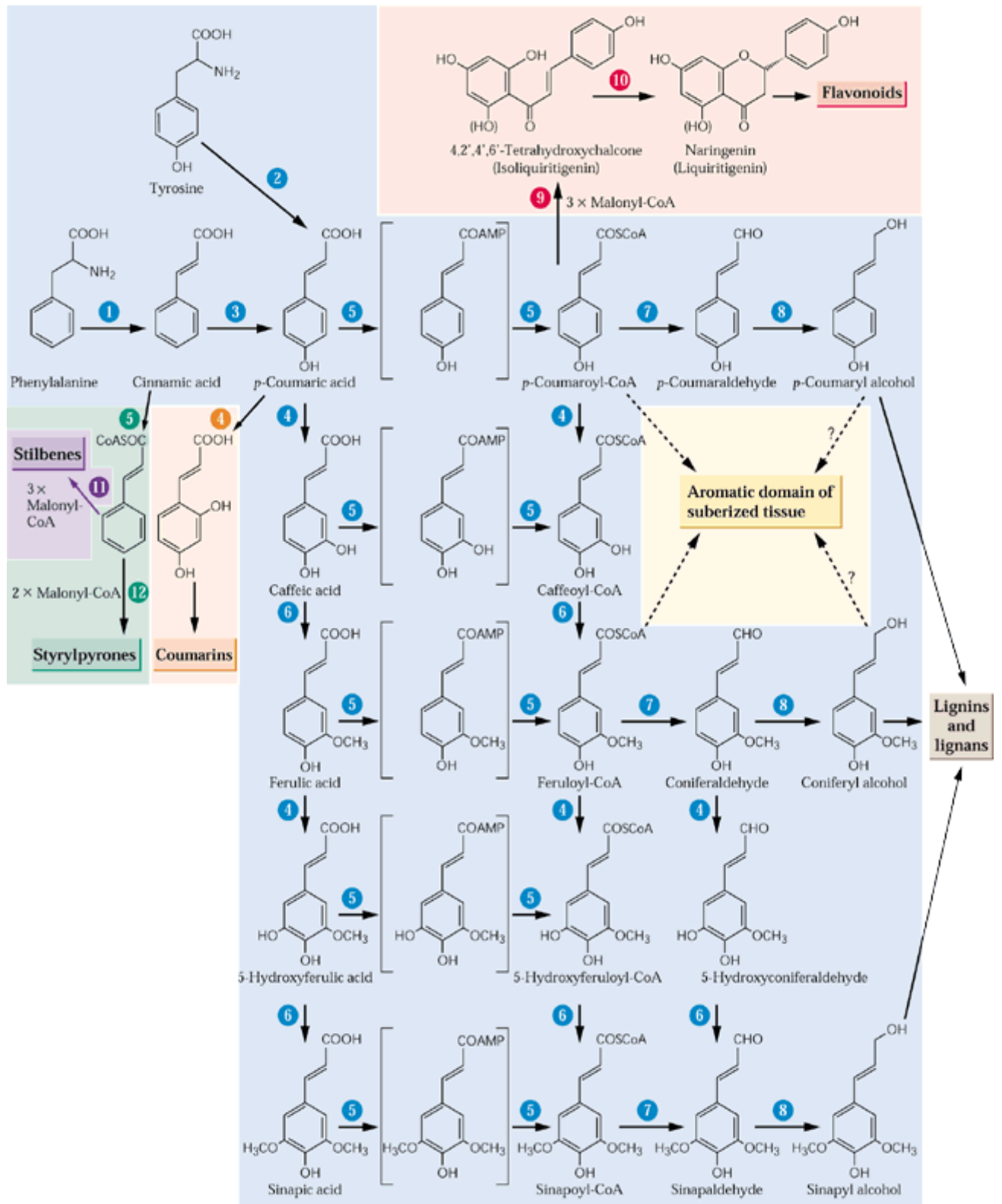
- **Les anthocyanes** : qui présentent des couleurs différentes. La couleur dépend du nombre d'OH non méthylés (la pélagonidine qui ne porte qu'un seul OH est rouge-orange ; la cyanidine – à 2 OH- est rouge cramoisi-magenta ; la delphinidine – à 3 OH – est bleu mauve). Les anthocyanes jouent chez les plantes à fleurs un rôle évident d'attraction dans les mécanismes de pollinisation par les insectes.
- Les **leuco-anthocyanes**, incolores, se rencontrent fréquemment dans les tiges et dans les feuilles.

Les tannins non hydrolysables sont des polymères de certains flavanols et de leucoanthocyanes (**Figure 40**).



**Figure 40.** Structure des tannins condensés <sup>[20]</sup>.

Un schéma général illustrant comment sont synthétisées les différentes classes de composés phénoliques est donné en figure 41.



**Figure 41.** Schéma général de la biosynthèse des composés phénoliques.

1. PAL ; 2.PAL ; 3.cinnamate- 4- hydroxylase; 5.CoA ligase ; 6. Ométhyl-transférase (SAM) ; 7.cinnamyl CoA ; Cinnamoyl alcool dehydrogenases ; 9.chalcone synthase ; 10.chalcone isomerase ; 11.stilbene synthase ; 12.styrylpyrone synthase <sup>[9]</sup>.

### III. Alcaloïdes

#### III.1. Historique

Le terme « alcaloïde » est créé en 1819 par un pharmacien de Halle, Wilhelm Meissner (1792-1853). Il est attesté en français en 1827, peut être décomposé par la racine *alcali* signifiant "base ou à caractère alcalin ou basique" et le suffixe *-oïde* signifiant, "semblable à, de même forme, de même comportement" [21-23].

La connaissance et l'usage des plantes à alcaloïdes, comme le pavot à opium ou l'aconit, sont très anciens, mais la connaissance de leurs substances actives ne date que du début du XIX<sup>e</sup> siècle. En 1803, Charles Derosne, pharmacien et industriel français, est le premier à isoler un alcali végétal en extrayant de l'opium un mélange de narcotine et de morphine. L'année suivante, en 1804, Armand Seguin rapporte avoir trouvé un procédé de préparation de la morphine, mais il ne publie ses résultats qu'en 1814. Enfin, en 1805 en Westphalie, un assistant en pharmacie, Friedrich Sertürner, reconnaît la nature alcaline du principe somnifère de l'opium. Une dizaine d'années plus tard, il le nommera *morphium* en référence à Morphée, divinité des rêves dans la Grèce antique. Entre 1817 et 1820, deux pharmaciens français, Pelletier et Caventou, découvrent une impressionnante série de composés actifs : caféine, émétine (de l'ipéca), strychnine (de la noix vomique), quinine et cinchonine (de l'écorce de quiquina) [21-23].

#### III.2. Définition

Plusieurs définitions du terme alcaloïde ont pu être données depuis son apparition, où W. Meissner a défini les alcaloïdes comme étant des substances dérivées de plantes qui réagissent comme des alcalis. Cette définition est aujourd'hui très réductrice car les alcaloïdes ne sont pas isolés simplement des plantes mais également des champignons et du règne animal et n'ont pas forcément un caractère basique. Au 20<sup>ème</sup> siècle, des tournures différentes sont utilisées, la plus récente étant celle de S. W. Pelletier en 1983 : un alcaloïde est un composé organique cyclique contenant un atome d'azote dans un degré d'oxydation négatif qui a une distribution limitée à certains organismes vivants [21, 22].

Les alcaloïdes peuvent se trouver dans toutes les parties de la plante, mais selon l'espèce de la plante, ils s'accumulent uniquement dans les écorces, dans les racines, dans les feuilles ou dans les fruits. Dans la pomme de terre, les tubercules comestibles ne contiennent pas d'alcaloïdes, tandis que les parties vertes contiennent la solanine toxique. La partie dans

laquelle les alcaloïdes s'accumulent n'est pas forcément celle où ils sont synthétisés. Dans le tabac par exemple, la nicotine est produite dans les racines mais transférée ensuite vers les feuilles où elle est stockée. C'est le fruit qui contient les alcaloïdes du pavot, l'écorce ceux du quinquina, la graine ceux du caféier, etc. <sup>[21-22]</sup>.

### **III.3. Etat naturel. Répartition botanique**

Les alcaloïdes sont Largement répandus dans le règne végétal, surtout dans certaines familles de Dicotylédones : *Papaveraceae*, *Apocynaceae*, *Solanaceae*, *Rubiaceae*,....

Leur teneur est très variable (de 0,01% à 10%) ; ils se présentent souvent sous forme de mélange complexe de plusieurs alcaloïdes de structures voisines = « alcaloïdes totaux » (A.T.). Dans la cellule végétale, les alcaloïdes sont dissous dans le suc vacuolaire, très rarement sous forme libre mais associés à des constituants cytologiques : acides organiques ou tannins <sup>[23]</sup>.

### **III.4. Propriétés physico-chimiques**

Basicité plus ou moins marquée : formation des sels avec les acides.

Solubilités différentes des bases et des sels. En milieu **alcalin** : les alcaloïdes sont à l'état de bases (forme non ionisée) ; ils sont solubles dans les solvants organiques apolaires et les alcools, insolubles dans l'eau ; en milieu **acide** : les alcaloïdes sont à l'état de sels (forme ionisée) ; ils sont solubles dans l'eau et les alcools, insolubles dans les solvants organiques apolaires <sup>[23, 24]</sup>.

### **III.5. Propriétés pharmacologiques et activités biologiques**

Du fait de leurs rôles physiologiques ou de leurs activités biologiques spécifiques, les molécules alcaloïdes restent des importants réactifs biologiques. Elles présentent un intérêt toujours actuel en thérapeutique. Si la recherche des principes actifs continue activement en ce qui concerne les plantes médicinales et/ou toxiques, les alcaloïdes connus sont des produits de base de la pharmacie. Ils agissent sur le système nerveux centrale (SNC) ; SN autonome ; système cardiovasculaire. Ce sont également des anesthésiques locaux ; des antiparasitaires et anticancéreux. Certains alcaloïdes comme la nicotine sont des insecticides végétaux naturels. Toutefois, une toxicité souvent notable, parfois très élevée est notée <sup>[23]</sup>.

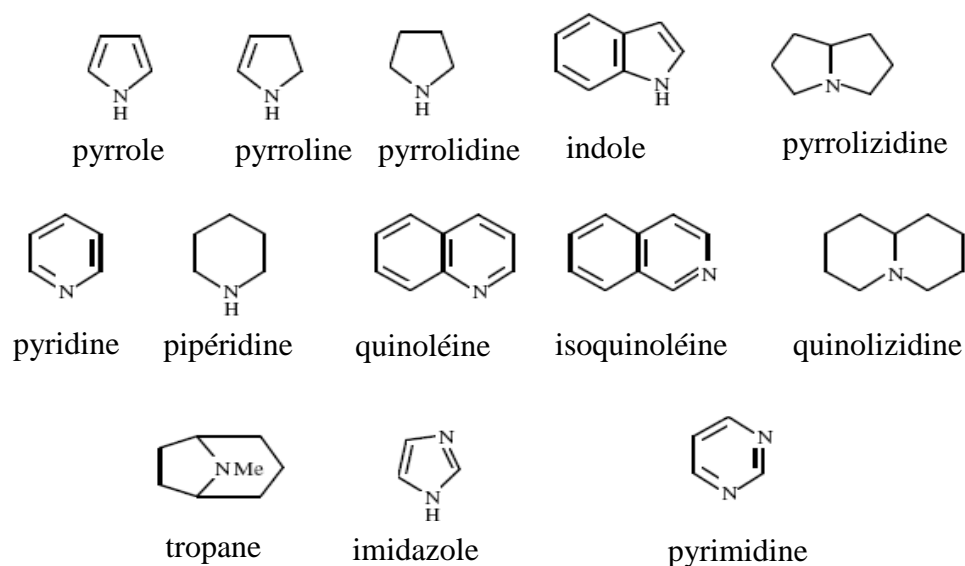
### III.6. Classification

On estime actuellement que plus de 15 000 alcaloïdes différents ont été isolés. Trois types de classification des alcaloïdes ont été proposées suivant <sup>[21]</sup>:

1. leurs activités biologiques et écologiques,
2. leurs structures chimiques,
3. leurs voies de biosynthèse.

#### III.6.1. Classification structurale

Ils ont longtemps été catégorisés et nommés en fonction du végétal ou de l'animal dont ils étaient isolés. Après, ils sont catégorisés en fonction de leur structure chimique. Structures très diverses, toujours azotées (en général un seul atome d'azote, sous forme d'amine de classe variée) ; l'azote est le plus souvent intracyclique (**Figure 42**). Exemples de classes d'alcaloïdes selon le squelette de base de l'hétérocycle azoté constitutif : Alcaloïdes tropaniques, quinoléiques, isoquinoléiques, indoliques, ... ; ces squelettes de base peuvent être inclus dans des ensembles structuraux plus complexes. Le tableau II nous donne les noms de certains alcaloïdes appartenant à ces classes <sup>[21]</sup>.



**Figure 42.** Exemples d'hétérocycles azotés constituant le noyau de base d'alcaloïdes <sup>[24]</sup>.

**Tableau II:** Exemples de groupes d'alcaloïdes <sup>[25]</sup>.

<b>Groupes d'alcaloïdes</b>	<b>Exemples</b>
<b>Pyrrolidines</b>	Hygrine
<b>Azines</b>	Pipéridine, nicotine
<b>Tropanes</b>	Atropine, hyoscyamine, cocaïne, ecgonine, scopolamine
<b>Quinoléines</b>	Acridine, quinine
<b>Isoquinolines</b>	Morphine, codéine
<b>Phényléthylamines</b>	Mescaline, éphédrine
<b>Indoles</b>	Sérotonine, réserpine
<b>Purines</b>	Caféine, théobromine
<b>Terpénoïdes</b>	Aconitine, solanine
<b>Bétaïnes</b>	Muscarine, choline, neurine
<b>Pyrazoles</b>	

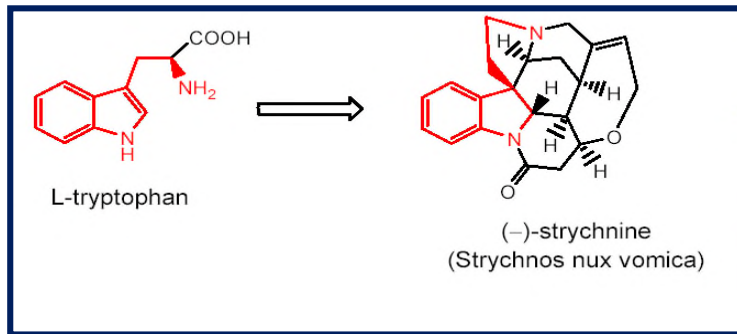
### III.6.2. Classification biogénétique

Les alcaloïdes peuvent être classés en fonction de leur précurseur avant leur synthèse dans une voie biologique. On distingue alors trois grandes classes (**Tableau III**) selon qu'ils possèdent ou non un acide aminé comme précurseur direct, et qu'ils comportent ou non un atome d'azote dans un hétérocycle <sup>[21]</sup>.

**Tableau III.** Classification biogénétique des alcaloïdes <sup>[21]</sup>.

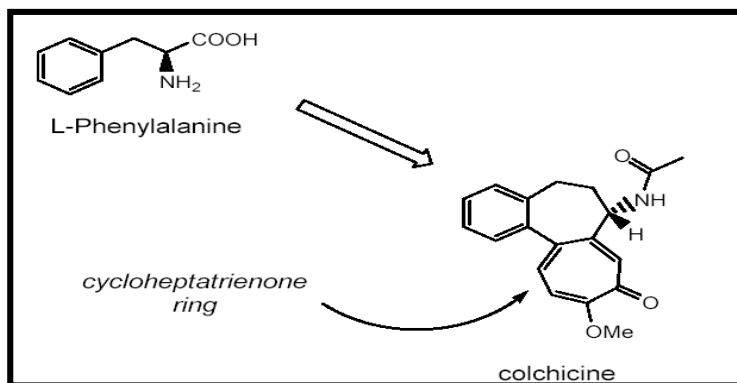
	<b>Dérivé d'acide aminé</b>	<b>Hétérocycle azoté</b>
Alcaloïdes vrais	Oui	Oui
Proto-alcaloïdes	Oui	Non
Pseudo-alcaloïdes	Non	

Les **alcaloïdes vrais** dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique: exemple la strychnine dérivée du tryptophane (**Figure 43**) <sup>[3]</sup>. Ce sont des substances douées d'une grande activité biologique, même à faibles doses. Ils apparaissent dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme d'un sel, soit comme N-oxide <sup>[21]</sup>.



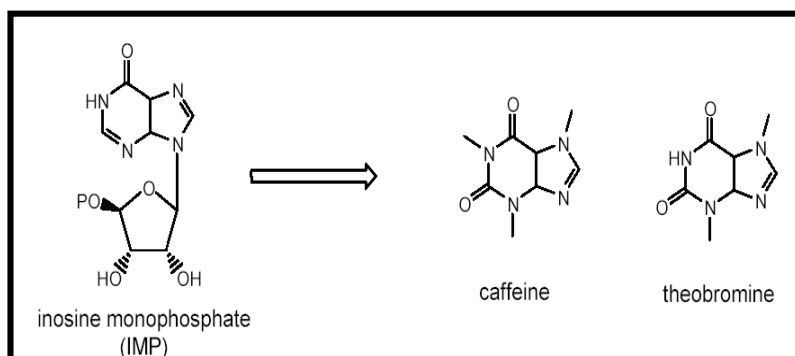
**Figure 43.** Exemple d'un alcaloïde vrai : la strychnine dérivée du tryptophane <sup>[3]</sup>.

Les **proto-alcaloïdes** sont des amines simples, dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle. Ils dérivent aussi d'acides aminés <sup>[3, 21]</sup>. Exemple : la colchicine (**Figure 44**) :



**Figure 44.** Exemple d'un proto-alcaloïde : la colchicine dérivée du L-phenylalanine <sup>[3]</sup>.

Les **pseudo-alcaloïdes** ne sont pas dérivés d'acides aminés. Ils peuvent cependant être indirectement liés à la voie des acides aminés par l'intermédiaire d'un de leurs précurseurs, ou d'un de leurs postcurseurs (dérivés). Ils peuvent aussi résulter d'amination, ou de réaction de transamination dans une voie connectée avec les précurseurs ou les postcurseurs d'acides <sup>[21]</sup>. Exemple : la caféine (**Figure 45**):

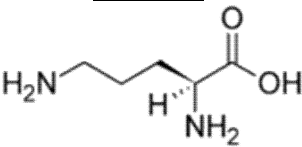

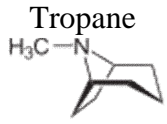
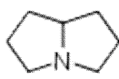
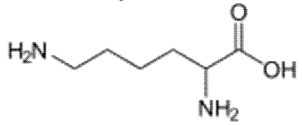
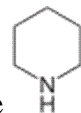
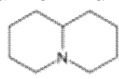
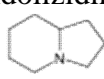
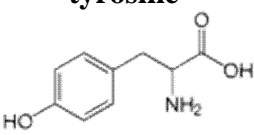


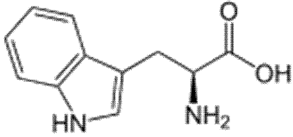
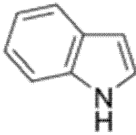
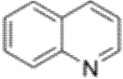
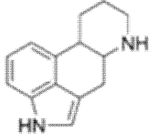
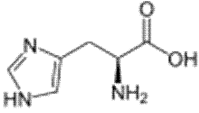

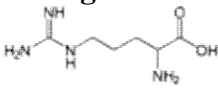
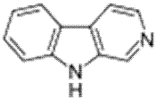
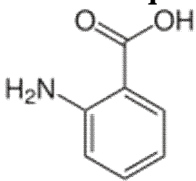
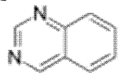
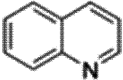
**Figure 45.** Exemple d'un pseudo-alcaloïde : la caféine dérivée d'inosine monophosphate <sup>[3]</sup>.

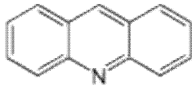
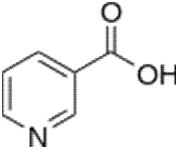




Tadeusz Aniszewski propose la classification suivante, basée sur les précurseurs dans la voie biologique de synthèse (**Tableau IV**) [21].

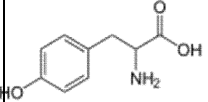
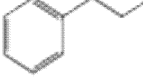
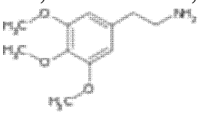
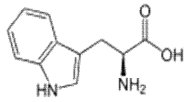
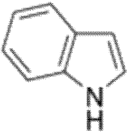
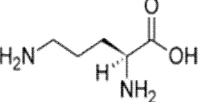
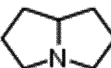
**Tableau IV.** Classification des alcaloïdes selon Tadeusz Aniszewski [21].

ALCALOÏDES VRAIS			
Précurseur	Groupe d'alcaloïdes	Noyau caractéristique	Exemples
<p><b>L-ornithine</b></p> 	Alcaloïdes pyrrolidiniques	<p>Pyrrolidine</p> 	Cuscohygrine, Hygrine
	Alcaloïdes tropaniques	<p>Tropane</p> 	Atropine, Cocaïne, Hyoscyamine, Scopolamine
	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	<p>Pyrrolizidine</p> 	Acétyl-lycopsamine, Europine, Homospermidine, Ilamine, Mételoidine, Rétronécine
<p><b>L-lysine</b></p> 	Alcaloïdes pipéridiniques	<p>Pipéridine</p> 	Anaférine, conine, Lobélanine, Lobéline, Pelletièreine, Pipéridine, Pipérine, Sédamine
	Alcaloïdes quinolizidiniques	<p>Quinolizidine</p> 	Cytisine, Lupinine, Spartéine
	Alcaloïdes indolizidiniques	<p>Indolizidine</p> 	Castanospermine, Swansonine
<p><b>L-tyrosine</b></p> 	Alcaloïdes tétrahydroisoquinoliniques simples	<p>Benzyltétrahydroisoquinoline</p>	Codéine, Morphine, Norcoclaurine, Papavérine, Tétrandine, Thébaïne, Tubocurarine
<p><b>L-tyrosine ou L-phénylalanine</b></p>	Alcaloïdes phényléthylisoquinoliniques	Alcaloïdes des Amaryllidacées	Crinine, Floramultine, Galantamine, Lycorine

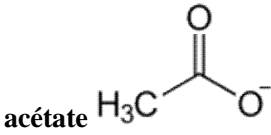
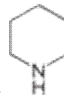
<p><b>L-tryptophane</b></p> 	Alcaloïdes indoliques	<p>Indole</p> 	Arundacine, Psilocine, Sérotonine, Tryptamine, Zolmitriptan - Elaeagnine, Harmine - Ajmalicine, Catharantine, Tabersonine
	Alcaloïdes quinoléiniques	<p>Quinoléine</p> 	Chloroquinine, Cinchonidine, Quinine, Quinidine
	Alcaloïdes pyrroloindoliques	<p>Indole</p>	A-yohimbine, Chimonanthéine, Corynanthéidine
	Alcaloïdes de l'ergot de seigle	<p>Ergoline</p> 	Ergotamine, Ergokryptine
<p><b>L-histidine</b></p> 	Alcaloïdes imidazoliques	<p>Imidazole</p> 	Histamine, Pilocarpine, Pilosine
	Alcaloïdes manzaminiques	<p>Xestomanzamine</p>	Xestomanzamine A et B
<p><b>L-arginine</b></p> 	Alcaloïdes marins	<p><math>\beta</math>-carboline</p> 	Saxitoxine, Tétrodotoxine
<p><b>Acide anthranilique</b></p> 	Alcaloïdes quinazoliniques	<p>Quinazoline</p> 	Péganine
	Alcaloïdes quinoléiniques	<p>Quinoléine</p> 	Acutine, Bucharine, Dictamine, Folioline, Perforine, Skimmianine

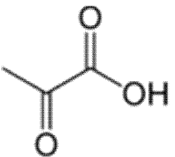
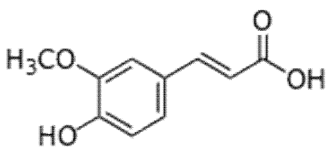
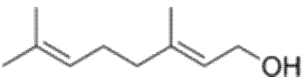
	Alcaloïdes acridoniques	Acridine 	Acronycine, Rutacridone
Acide nicotinique 	Alcaloïdes pyridiniques	Pyridine  Pyrrolidine 	Anabasine, Cassinine, Evoline, Nicotine, Wilforine

**PROTO-ALCALOÏDES**

Précurseur	Groupe d'alcaloïdes	Noyau caractéristique	Exemples
L-tyrosine 	Alcaloïdes phényléthylaminés	Phényléthylamine 	Adrénaline, Anhalamine, Dopamine, Noradrénaline, Hordenine, Mescaline : 
L-tryptophane 	Alcaloïdes indoloterpéniques	Indole 	Yohimbine
L-ornithine 	Alcaloïdes pyrrolizidiniques	Pyrrolizidine 	4-hydroxy-stachydrine, Stachydrine

**PSEUDO-ALCALOÏDES**

Précurseur	Groupe d'alcaloïdes	Noyau caractéristique	Exemples
acétate 	Alcaloïdes pipéridiniques	Pipéridine 	Conine, Conicéine, Pinidine
	Alcaloïdes sesquiterpéniques	Sesquiterpène	Cassinine, Évonine, Maymysine, Wilforine

<p>acide pyruvique</p> 	Alcaloïdes de l'Ephédra	Phényle C	Cathine, Cathinone, Éphédrine, Noréphédrine
<p>acide férulique</p> 	Alcaloïdes aromatiques	Hényle	Capsaïcine
<p>géraniol</p> 	Alcaloïdes terpéniques	Terpénoïdes	Aconine, Aconitine, Méthyllycaconitine, Actinidine, Atisine, Gentianine
<p>saponines</p>	Alcaloïdes stéroïdiques		Cholestane, Conessine, Jervine, Etioline, Prégnénolone, Solanidine

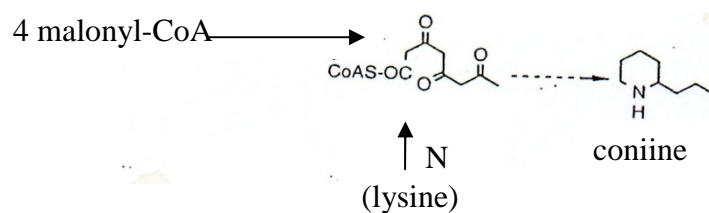
### III.7. Biogenèse

Pas de processus biogénétique général, mais formation à partir d'acides aminés pour la majorité des alcaloïdes : ornithine, tyrosine, tryptophane,... Dans certains cas, intervention d'un fragment structural provenant de la voie biogénétique des composés terpéniques ou de celle des composés aromatiques.

La synthèse des alcaloïdes a lieu au niveau du réticulum endoplasmique ; les alcaloïdes se concentrent ensuite dans la vacuole.

Les grandes lignes de la biosynthèse des alcaloïdes sont connues. Certaines réactions intermédiaires restent toutefois hypothétiques, de même que certains mécanismes biogénétiques. Dans tous les cas une des premières étapes est la décarboxylation des aminoacides par des *décarboxylases spécifiques*.

Exceptionnellement, l'azote n'est incorporé qu'en dernier. C'est le cas de la coniine (**Figure 46**) dont le squelette carboné, résultant de la condensation de quatre unités acétates, n'acquiert qu'ensuite son hétéroatome <sup>[8]</sup>.

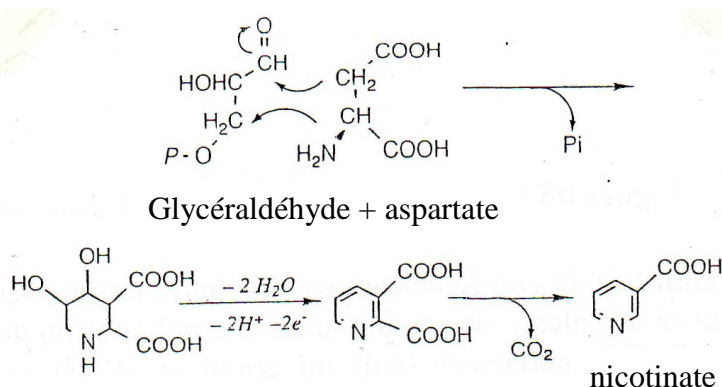


**Figure 46.** Synthèse de la coniine à partir du malonyl-CoA <sup>[8]</sup>.

C'est également le cas des alcaloïdes d'origine terpénique. Alcaloïdes sesquiterpénique des nénuphars, ceux stéroïdiques des Liliacées (vératre) et des Solanacées (solanidine) <sup>[8]</sup>.

### a/ Aminoacides et corps apparentés précurseurs des alcaloïdes

L'ornithine et la lysine, aminoacides diaminés, la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane, aminoacides aromatiques, sont le point de départ de la synthèse de nombreux alcaloïdes ; plus rarement l'asparagine, la proline, le glutamate, l'histidine auquel il faut ajouter des corps de structure voisine comprenant un carboxyle et un azote, c'est le cas de la synthèse de nicotinate (**Figure 47**) <sup>[8]</sup>.



**Figure 47.** Synthèse de nicotinate <sup>[8]</sup>.

L'ornithine et la lysine sont à l'origine des alcaloïdes à cycle *pyrrolizidine quinolizine* : on trouve la cocaïne de cocaïer.

Le nicotinate est à l'origine du cycle *pyridinique* caractéristiques de la nicotine et de l'anabasine du tabac.

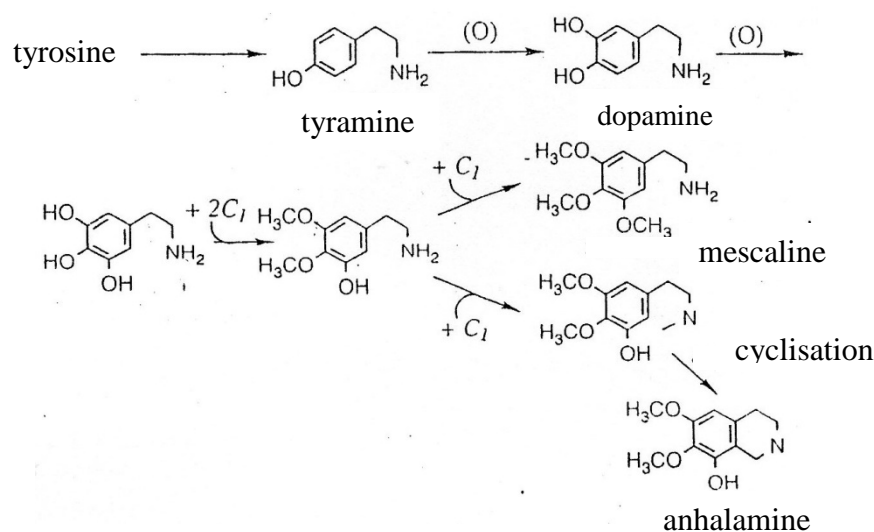
L'histidine forme le noyau *imidazole* de la pilocarpine, alcaloïde des Rutacées. La proline, le glutamate ne sont pas à l'origine d'un cycle particulier mais ils participent à la structure d'un certain nombre d'alcaloïdes, par exemples aux alcaloïdes isoquinoléiques spécifiques des Liliacées.

La majorité des alcaloïdes est liée à la formation du noyau aromatique. La tyrosine et la phénylalanine, sont les précurseurs de l'important groupe des alcaloïdes *isoquinoléiques*. Le tryptophane, est à l'origine de la quasi-totalité des alcaloïdes *indoliques* [8].

### b/ Alcaloïdes provenant d'un seul aminoacide

Un certain nombre d'alcaloïdes, notamment les protoalcaloïdes à chaîne aliphatique, dérivent d'un seul aminoacide par décarboxylation, oxydation, couplage éventuel avec un groupement acétate. Une cyclisation ultérieure peut être à l'origine d'un hétérocycle.

Exemple : la synthèse de la mescaline et de l'anhalamine (**Figure 48**) [8].



**Figure 48.** Synthèse de la mescaline et de l'anhalamine à partir de la tyrosine [8].

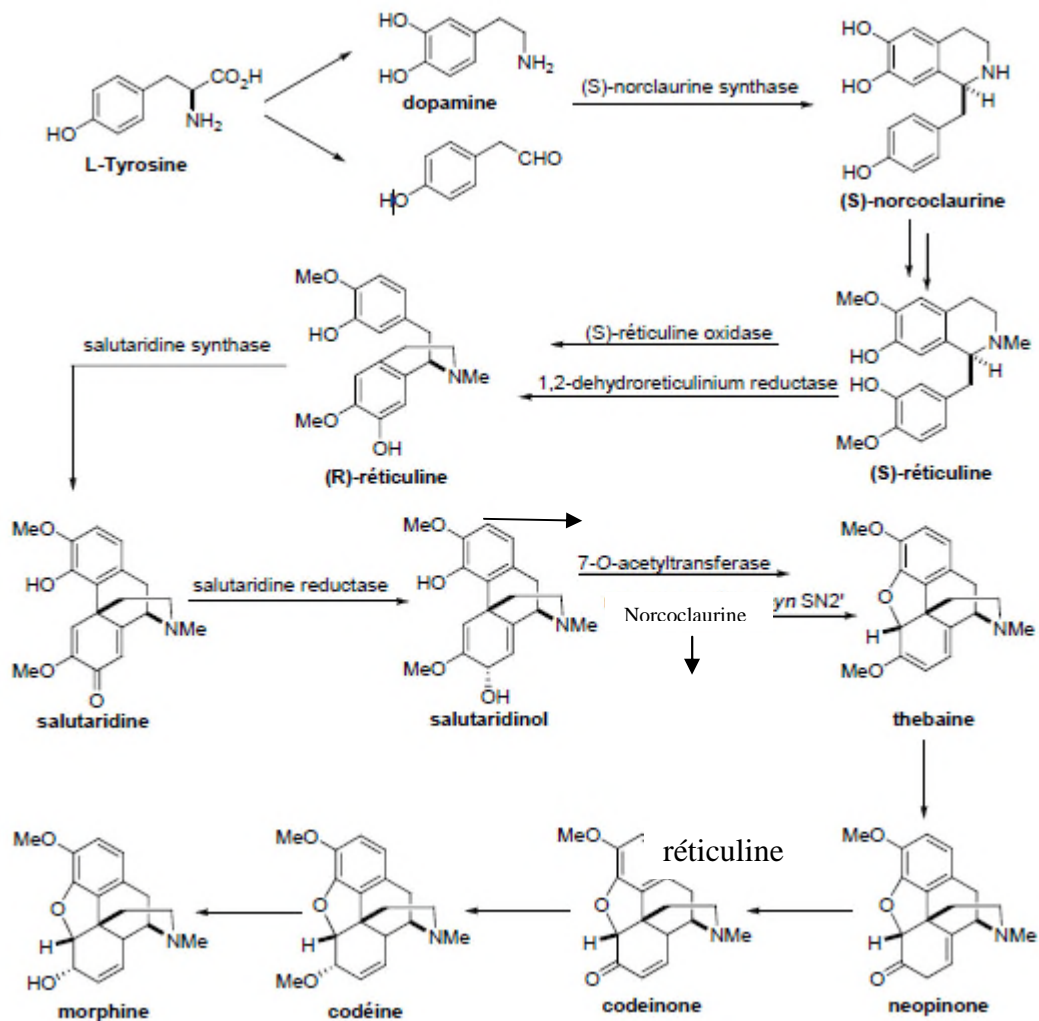
### c/ Alcaloïdes provenant de la condensation de plusieurs chaînes carbonées

La très grande majorité des alcaloïdes résultent de la condensation de deux chaînes carbonées provenant, soit de deux aminoacides, soit du couplage d'une chaîne azotée et d'un ou plusieurs restes non aminés.

Exemple de la condensation de deux amino-acides : la morphine (**Figure 49**) [8].

Deux molécules de tyrosine sont nécessaires au commencement de la synthèse. Elles subissent l'action de deux enzymes différentes qui vont permettre d'une part leur transformation en dopamine, et d'autre part de donner un équivalent de *p*-hydroxyphénylacétaldéhyde. Ces deux agents vont se coupler. Le composé obtenu subit une oxydation puis une méthylation pour donner la (*S*)-réticuline. Cette (*S*)-réticuline serait transformée par la suite en (+)-morphine, composé inconnu dans le milieu naturel. L'étape suivante est donc la conversion de la (*S*)-réticuline en son énantiomère (*R*) par une séquence d'oxydation/réduction.

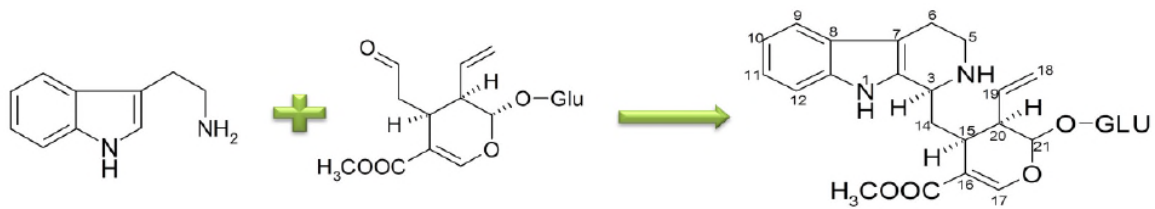
Se produit ensuite l'étape clé de la biosynthèse, un couplage phénolique oxydatif réalisé par la *salutaridine synthase* (un cytochrome P450 NADPH-dépendant), qui permet de former le cycle B et le carbone quaternaire. Quelques étapes de fonctionnalisation amènent la synthèse à terme, réduction de la salutaridine en salutaridinol, acétylation de l'alcool allylique et SN2' pour former le 5ème cycle, déméthylation de la thébaine puis isomérisation en codéine et enfin une réduction et déméthylation donnent la morphine [22].



**Figure 49.** Biosynthèse de la morphine [22].

Exemple d'alcaloïdes provenant de la condensation d'un aminoacide et d'un reste non aminé  
Alcaloïdes indolo-monoterpéniques

La caractéristique la plus remarquable des alcaloïdes de ce groupe est sans doute leur origine biogénétique commune = la strictosidine : une molécule issue de la condensation d'un acide aminé la tryptamine et d'un aldéhyde monoterpénique le sécologanoside (**Figure 50**) [26].



Tryptamine

Sécologanoside

Strictosidine

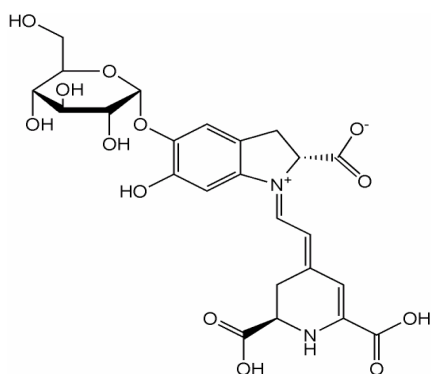
Figure 50. Formation de la strictosidine [26].

### III.8. Bétalaïnes

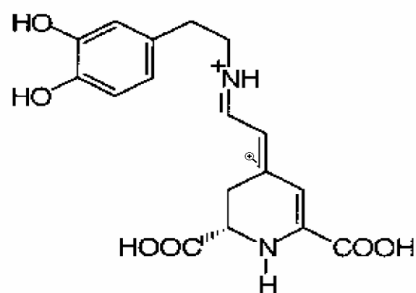
Ces composés sont inclus par certains auteurs parmi les alcaloïdes malgré une faible activité biologique. Les bétalaïnes sont des pigments hydrosolubles à hétérocycles azotés dérivés de la tyrosine et qui s'accumulent dans les vacuoles. On distingue deux sous-familles (Figure 51):

- les bétaxanthines (pigments jaunes, non glycosylés)
- les bétacyanines (pigments pourpre/rouge, le plus souvent les molécules sont glycosylées) dans les pétales ou les tissus d'un certain nombre de plantes comme la betterave (*Chenopodiaceae*), les cactus (*Cactaceae*) et la lavande de mer (*Limonium vulgare*, une *Plombaginaceae*). Deux caractéristiques des bétalaïnes ont suscité beaucoup d'intérêt d'un point de vue taxonomique et phylogénétique :

- 1 : Les plantes accumulant des bétalaïnes ne contiennent pas d'anthocyanes et vice-versa ;
- 2 : Presque toutes les espèces contenant des bétalaïnes appartiennent aux Caryophyllales, bien que certaines familles comme les *Caryophyllaceae* n'en synthétisent pas et contiennent à la place des anthocyanes (Oeillets)<sup>[3]</sup>.



Exemple de bétacyanine : la bétanine



Exemple de bétaxanthine : la myxanthine

Figure 51. Exemples de bétalaïnes [3].



## IV. Hétérosides

### IV.1. Introduction

Les hétérosides résultent de la combinaison, avec élimination d'eau, de l'hydroxyle réducteur d'un ose avec une substance non glucidique, l'aglycone ou génine. Ils sont, avec les alcaloïdes, les substances du métabolisme secondaire les plus anciennement connues. Ils constituent les principes actifs de plusieurs drogues végétales [27].

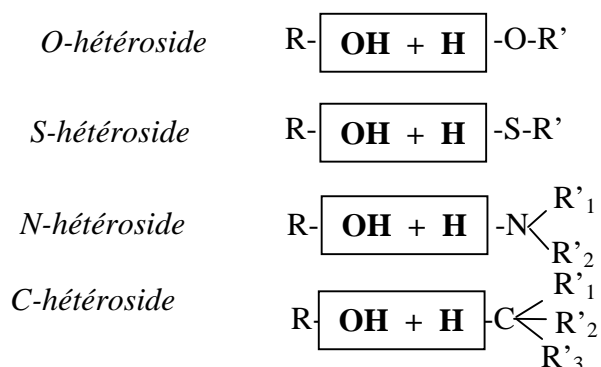
L'osidification assure l'hydrophilie de molécules peu solubles comme les dérivés phénoliques et terpéniques. Les molécules, ainsi solubilisées, peuvent entrer dans le métabolisme ou être emmagasinées dans la vacuole. On pense que les génines sont de simples produits d'excrétion : comme tels, elles seraient toxiques et c'est pour les neutraliser que des glucides s'associeraient à elles, formant un hétéroside non toxique [28].

### IV.2. Définition et différents types

La diversité des hétérosides vient de leur génines, appartenant à tous les groupes de métabolites secondaires, du mode de liaison entre la génine et le (ou les) ose(s), et de la partie glucidique, également variée.

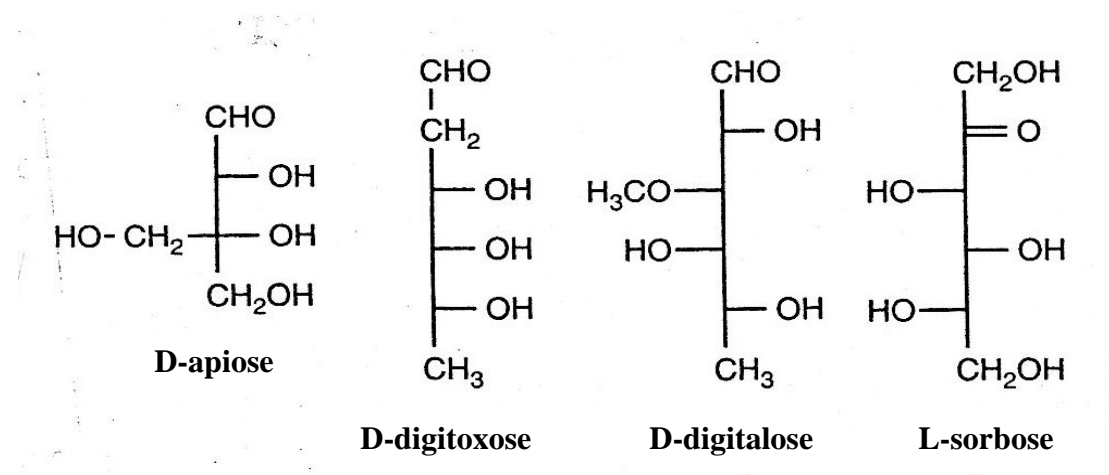
La liaison hétérosidique se produit (**Figure 52**) :

- entre la fonction réductrice de l'ose et groupement hydroxyle (alcoolique ou phénolique) de l'aglycone ; ce sont les O-hétérosides ;
- entre la fonction réductrice de l'ose et un thiol : S-hétérosides ;
- entre la fonction réductrice de l'ose et un groupement aminé : N-hétérosides.
- union du sucre avec la génine par une liaison carbone-carbone [8].



**Figure 52.** Différents types de liaisons hétérosidiques [8].

Le ou les oses qui entrent dans la constitution des hétérosides sont variées : fréquemment c'est le D-glucose, mais ça peut être un autre hexose (fructose, galactose, sorbose, mannose), un pentose (arabinose, xylose, ribose), très souvent un 6-désoxyhexose (rhamnose) et, chez les hétérosides cardiotoniques, un désoxysucre (digitoxose, cymarose, digitalose) (**Figure 53**)<sup>[8]</sup>:

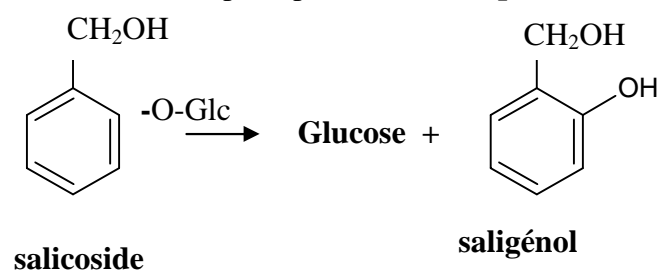


**Figures 53.** Exemples d'oses particuliers rencontrés chez les hétérosides<sup>[8]</sup>.

On subdivise les hétérosides en hétérosides à génine phénoliques, hétérosides à génine triterpéniques et hétérosides à génine provenant d'acide aminé :

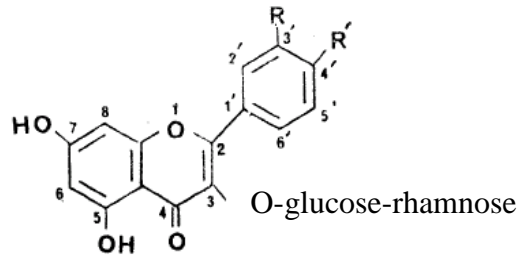
#### IV.2.1. Hétérosides à génines phénoliques

Ils sont les plus nombreux ; la première catégorie est représentée par les hétérosides à génines aromatiques simples (phénols). **Exemple** : du salicoside (**Figure 54**)<sup>[16]</sup>.



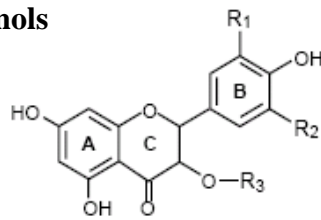
**Figure 54.** Formation de saligénol<sup>[16]</sup>.

C'est chez les flavonols que la diversité structurale des hétérosides est la plus grande. On connaît plus d'une centaine d'hétérosides du quercétol et autant pour le kaempférol (**Figure 55**).



Structure de kaempférol-3-O rhamnoglucoside

**- Flavonols**



- formes 3-O-glycosylées du quercétol (R<sub>1</sub> = OH et R<sub>2</sub> = H)
- hyperoside R<sub>3</sub> = galactose
- avicularine R<sub>3</sub> = arabinose
- quercitrine R<sub>3</sub> = rhamnose
- reynoutrine R<sub>3</sub> = xylose

**Figure 55.** Hétérosides à base de flavonols <sup>[8]</sup>.

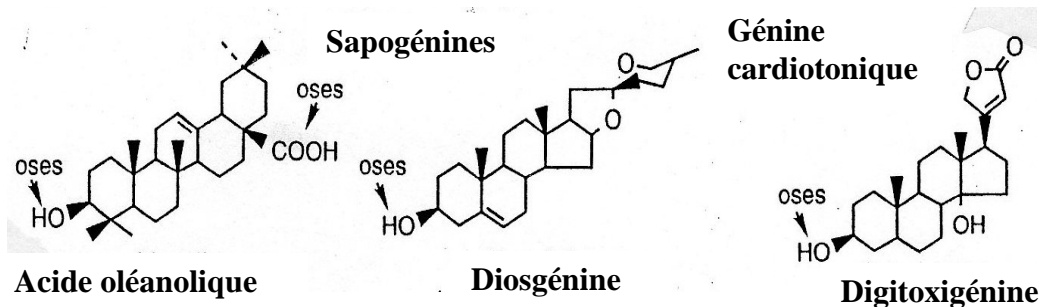
#### IV.2.2. Hétérosides à génines triterpénique

Ils ne se rencontrent que chez certains taxons. Ce type est représenté par les saponosides et les hétérosides cardiotoniques. Par amertume et leur toxicité (action sur le cœur des hétérosides cardiotoniques, effet hémolysant des saponines) ils protègent la plante contre les prédateurs <sup>[8]</sup>.

##### ▪ Saponosides

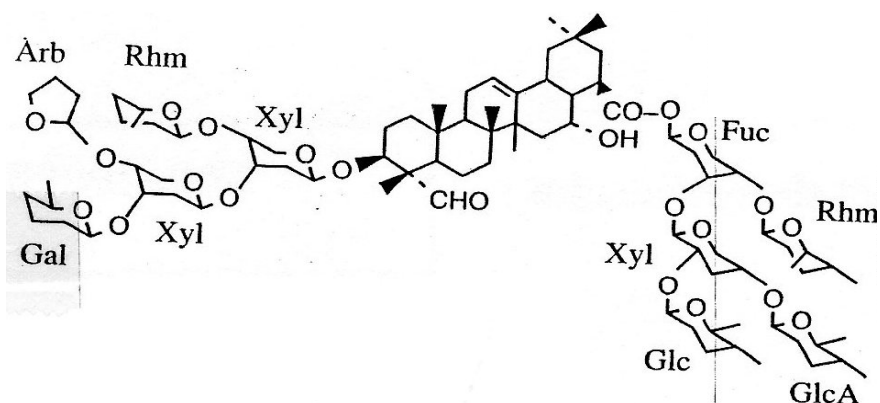
On parle également de saponines. Hétérosides formés d'une génine de type triterpène appelée sapogénine, et de groupements osidiques. Il s'agit de composés souvent amers, amphiphiles aux propriétés tensioactives qui ont pu être mises à profit pour la confection de détergents. On distingue :

- les **saponosides à génine triterpénique pentacyclique (Figure 56)**
- les **saponosides à génine stéroïde**
- les **saponosides à alcaloïde stéroïdiens** qui correspondent aux **glucoalcaloïdes** qu'on retrouve par exemple chez les Solanacées <sup>[3]</sup>.



**Figure 56.** Exemples d'hétérosides à génine triterpénique <sup>[8]</sup>.

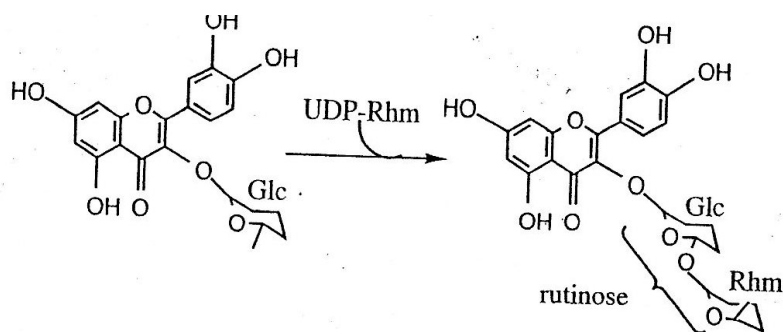
Les saponosides ou « saponines », plus largement répandus. Exemple saponine D (**Figure 57**).



**Figure 57.** Exemple de saponoside, la « saponine D » <sup>[8]</sup>.

La partie osidique et la génine sont synthétisées isolément puis combinées entre elles. Cette combinaison se fait parfois en utilisant une liaison osidique déjà existante par le jeu de transférases. De façon générale, la combinaison ose –génine, puis la condensation éventuelle de plusieurs oses, sont réalisées par les NDP-ose, comme pour les polysides.

Par exemple, le rutoside résulte de la condensation du quercitroside avec l'UDP-rhamnose (**Figure 58**).

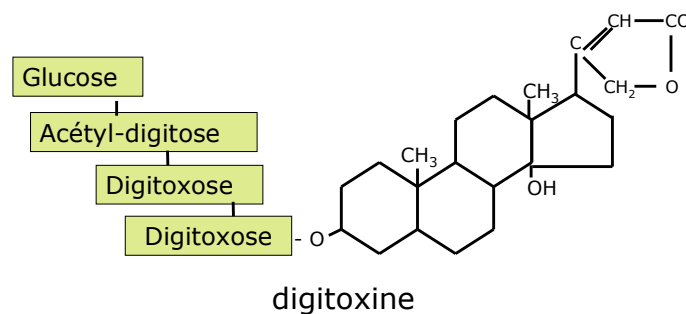


**Figure 58.** Mécanisme d'ajout des oses lors de la synthèse des hétérosides <sup>[8]</sup>.

Plusieurs enzymes, qui assurent la dégradation des polyosides, sont capables d'hydrolyser les hétérosides :  $\alpha$ -glucosidase,  $\beta$ -glucosidase...L'hydrolyse est relativement spécifique mais souvent partiel : ainsi la rhamnodiastase sépare de leur génine non des oses élémentaires mais des diosides : l'hydrolyse du rutoside donnera du rutinose (rhamnose + glucose) [8].

#### ▪ Hétérosides cardiotoniques

Les hétérosides cardiotoniques caractérisent un petit nombre de famille. Il s'agit de composés semblables aux saponosides, formés d'une génine stéroïdique ayant la particularité de contenir **un cycle lactone à 4 ou 5 carbones** (cardénolides et bufanolides). De plus la fraction osidique des hétérosides cardiotonique est constituée **d'oses particulièrement rares**, dont certains ne sont présents naturellement que dans ce type de molécules (exemple du digitoxose de la digitoxine (**Figure 59**), un hétéroside cardiotonique de la digitale). Les hétérosides cardiotoniques sont largement utilisés pour leur **action sur le cœur**, liée à leur activité d'inhibition des ATPases  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  [3].



**Figure 59.** Structure de la digitoxine [3].

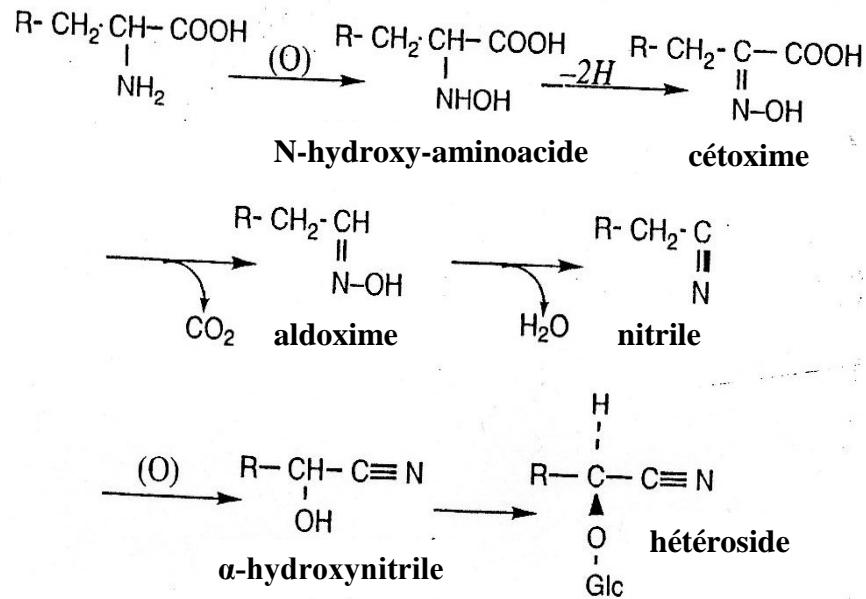
#### IV.2.2. Hétérosides à génine provenant d'acide aminé

##### ▪ Hétérosides cyanogènes

Très toxique pour la cellule dont il inhibe la cytochrome-oxydase, il ne se rencontre pas à l'état libre, mais sous forme d'hétérosides cyanogènes dont deux milles environ sont connus.

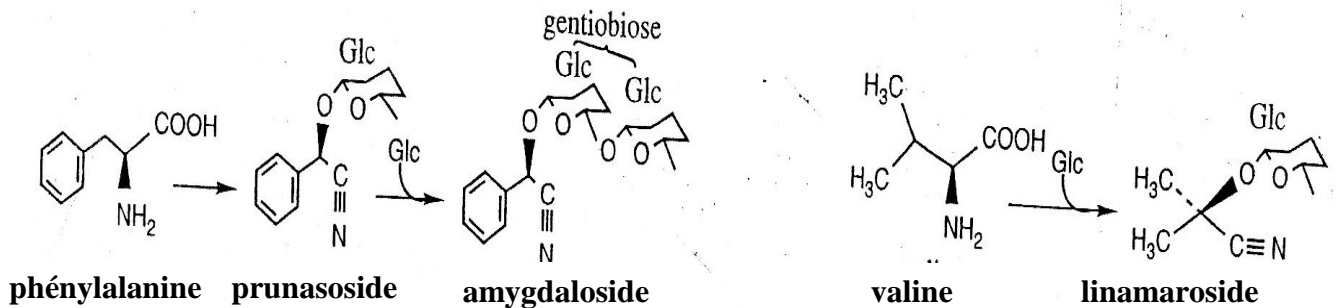
Les aminoacides sont des précurseurs du groupement nitrile ; il se forme transitoirement une  $\alpha$ -cétoxime, décarboxylée en aldoxime.

L'osidification est précédée d'une oxydation à l'origine du groupement  $\alpha$ -hydroxyle (**Figure 60**) [8].



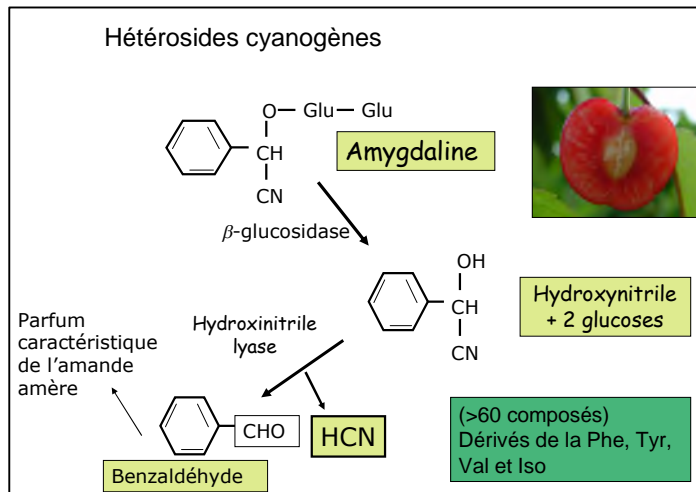
**Figure 60.** Biosynthèse des hétérosides cyanogènes [8].

La phénylalanine est ainsi le précurseur de l'amygdalose et du prunasoside, la valine du linamaroside (**Figure 61**).



**Figure 61.** Exemple d'hétérosides cyanogènes [8].

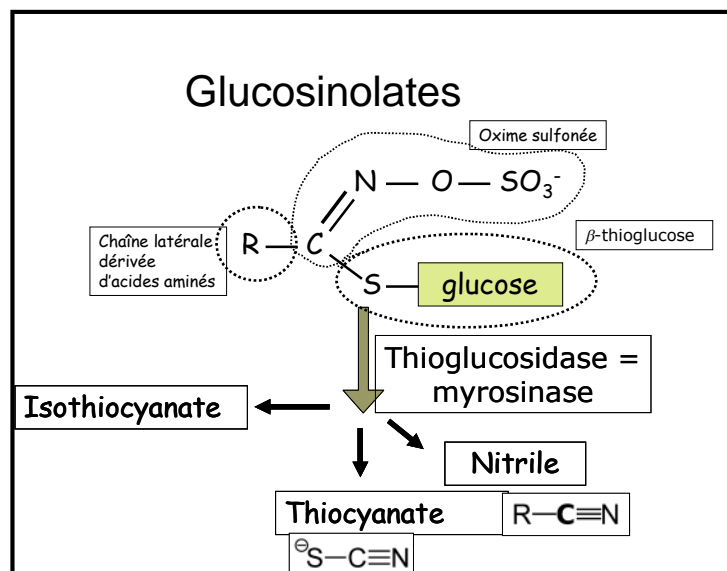
Hétérosides dérivés d'acides aminés capables de libérer de l'acide cyanhydrique suite aux actions successives de deux enzymes : une  $\beta$ -glucosidase qui libère la fraction glucidique, et une hydroxynitrile lyase qui libère l'acide cyanhydrique (toxique) + la fraction aglycone. Dans le cas de l'amygdaline, un hétéroside cyanogène présent dans les noyaux de certaines Rosacées, la fraction aglycone correspond à du benzaldéhyde responsable d'un arôme caractéristique d'amande amère (**Figure 62**) [3].



**Figure 62.** Hétérosides cyanogènes [3].

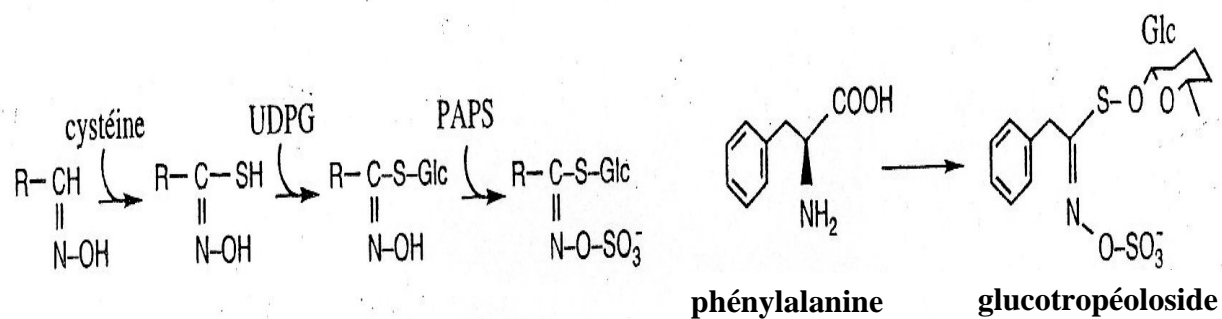
▪ **Glucosinolates**

Hétérosides soufrés (thioglucosides) dont les génines sont dérivées d'acides aminés, relativement caractéristiques des plantes de l'ordre des Brassicales et responsables du goût âcre caractéristique des choux, de la moutarde. L'hydrolyse de ces composés par des enzymes spécifiques des plantes qui les synthétisent produit différents composés toxiques: l'isothiocyanate, le thiocyanate et du nitrile (**Figure 63**). Ces composés ont un effet goitrogène lié à l'inhibition du métabolisme de l'iode dans la thyroïde. Ces composés sont également des phagodétendants puissants [3].



**Figure 63.** Hydrolyse des Hétérosides soufrés (thioglucosides) [3].

Leur synthèse passe par le stade aldoxime comme pour les hétérosides cyanogènes, mais ici la glucosylation est réalisée avant la transformation du groupement azoté et elle a lieu sur le carbone directement adjacent (**Figure 64**).



**Figure 64.** Biosynthèse des glucosinolates <sup>[8]</sup>.

Au stade glucosinolate, des interconversions par oxydation, clivage de groupe méthyle acylation ou N-sulfonation, permettent la grande variété des glucosinolates <sup>[8]</sup>.



## Bibliographie

1. Krief S. Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Sciences du Vivant [q-bio]. Museum national d'histoire naturelle - MNHN PARIS, 2003. Français. <tel-00006170>
2. Bouabid, B., El Yahyaoui, O., Sammama, A., Kerrouri, S., Ould Abdellahi, L., Ait Ouaziz, N., Lrhorfi, A., Quyou, A., Bengueddour, R. 2016. Screening phytochimique de deux variétés de pamplemousse: citrus paradisi yellow et bloodInternational Journal of Innovation and Applied Studies. ISSN 2028-9324 Vol. 17 No, pp. 506-512.
3. <http://p.21-bal.com/biolog/2708/index.html>
4. <https://www.doc-developpement-durable.org/file/Agriculture-Lutte-Biologique/Allelopathie/MetabolismeSecondaire.pdf>
5. Richter, G., 1993. Métabolisme des végétaux : Physiologie et biochimie. Edition Presses Polytechniques et Universitaires Romandes : 318-338.
6. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Isoprène>
7. <http://www.universalis.fr/encyclopedie/terpenes/>
8. Guignard, J-L. 2000. Biochimie végétale. Edition Dunod, Paris. 274p.
9. Croteau, R., Kutchan, T. M., Lewis, N. G. 2000. Natural products (secondary metabolites). Biochemistry and molecular biology of plants, 24, 1250-1319.
10. Métabolites secondaires. <https://perso.univ-rennes1.fr/antoine.gravot/index.../Métabolites%20secondaires.doc>
11. Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., Idaomar, M. 2008. Biological effects of essential oils – A review. Food and Chemical Toxicology, 46, 446–475.
12. Seghiri, R. Recherche et détermination structurale des métabolites secondaires du genre *Centaurea* : *C. africana*, *C. nicaensis*. Thèse de doctorat en chimie organique - Option Phytochimie. Université de Constantine. 248p.
13. <http://www.societechimiquedefrance.fr/isoprene.html>
14. Bruneton, J. 2009. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Technique et documentation Lavoisier, Paris, 915 p.
15. Macheix J-J. 1996. Les composés phénoliques des végétaux: quelles perspectives à la fin du XXème siècle?, Acta Botanica Gallica, 143:6, 473-479, DOI: 0.1080/12538078.1996.10515344

16. Guignard, J.-L. 1996. Biochimie végétale. Masson, Paris, 255 p.
17. Parage, C. 2013. Génomique fonctionnelle de la biosynthèse des stilbènes chez la vigne (*Vitis vinifera*). Thèse de doctorat de l'université de Strasbourg. 232p.
18. <http://biochimej.univangers.fr/Page2/COURS/Zsuite/6BiochMetabSUITE/2MetabolismeSecondaire/1MetabolismeSecondaire.htm>
19. Marfak, A. 2003. Radiolyse Gamma des Flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : formation de depsides. Thèse de Doctorat Univ. Limoges ; Ecole Doctorale Sciences Biologie Santé, Faculté de Pharmacie.
20. Hagerman, A. E. 2002. Hydrolyzable tannin structural chemistry. Tannin Handbook (<http://www.users.muohio.edu/hagermae/tannin.pdf>).
21. <https://fr.wikipedia.org/wiki/Alcaloides>
22. Dunet, J. 2009. Réactions de Michael et de Mannich appliquées à des arylcyclohexa-2,5-diènes en vue de la synthèse d'alcaloïdes de type aspido-perma et morphinanes. Thèse de doctorat: Chimie organique. L'université Bordeaux I. École doctorale des sciences chimiques. 263p.
23. <http://courspharmacie2015.blogspot.com/2015/07/les-alcaloides-cours-pharmacognosie.html>
24. Weniger, B. 2010. Plantes à alcaloïdes et produits apparentés. Pharmacognosie et Molécules Naturelles Bioactives, UMR 7200, Lab. d'Innovation Thérapeutique, Faculté de Pharmacie - Université de Strasbourg. Master biologie et valorisation des plantes. Parcours valorisation des ressources végétales.
25. Muniz M N. Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+)-anatoxine-a et la (-)-camptothécine. Autre. Université Joseph-Fourier - Grenoble I, 2006. Français. <tel-00129103>
26. [sahraoui.univ-ency-education.com/.../pharm3an\\_pharmacognosie19-alcaloides\\_indolomonoter..](http://sahraoui.univ-ency-education.com/.../pharm3an_pharmacognosie19-alcaloides_indolomonoter..)
27. Harborne J.B, Swain T. 1969, Perspectives In Phytochemistry, Academic Press, London, New Yo
28. <http://lf-medecinenaturelle-fitness.over-blog.com/article-2les-principes-actifs-des-plantes-47113696.html>