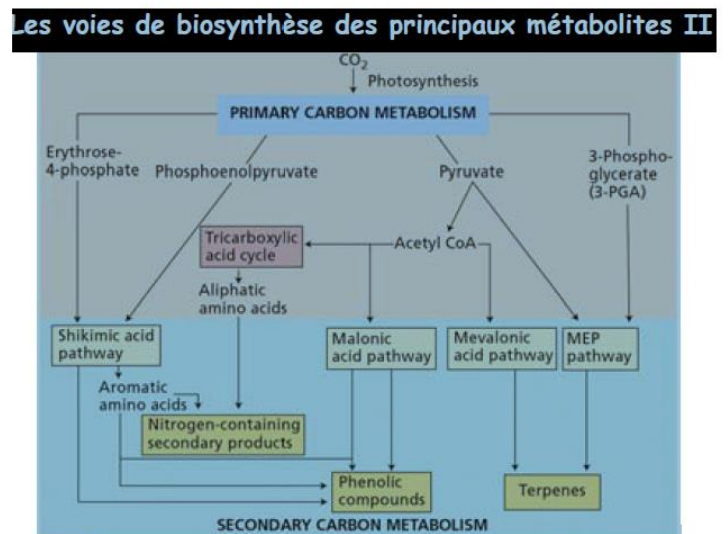
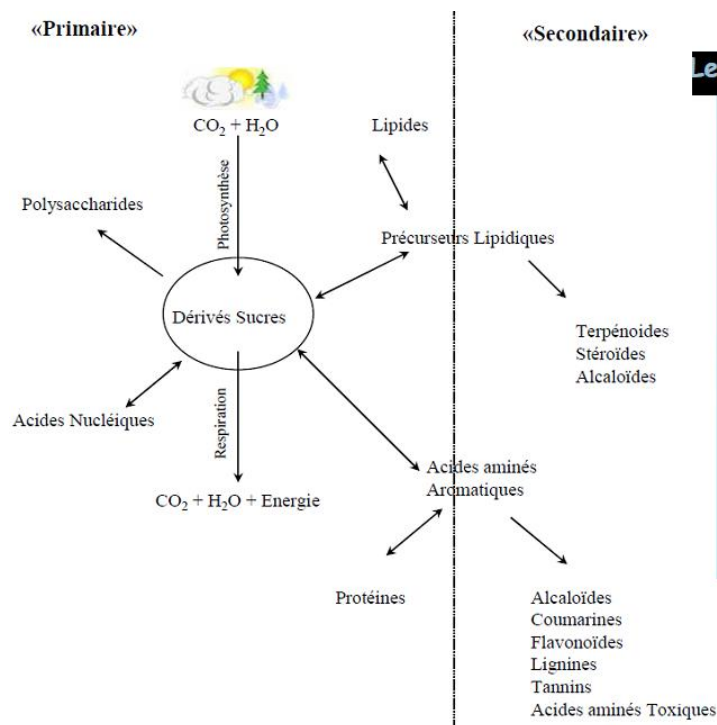


PHARMACOGNOSIE ET CHIMIE DES PRODUITS NATURELS



I. LES METABOLITES PRIMAIRES

Un métabolite primaire est un type de métabolite qui est directement impliqué dans la croissance, le développement et la reproduction normale d'un organisme ou d'une cellule. Ce composé a généralement une fonction physiologique dans cet organisme, c'est-à-dire une fonction intrinsèque. Un métabolite primaire est typiquement présent dans de nombreux organismes taxonomiquement éloignés. Il est également désigné par métabolite central, qui prend même le sens plus restrictif de métabolite présent dans tous les organismes ou cellules en croissance autonome.

Inversement, un métabolite secondaire n'est pas directement impliqué dans ces processus physiologiques fondamentaux (indispensables) d'un organisme, mais possède typiquement une fonction *écologique* importante, c'est-à-dire une fonction relationnelle. Un métabolite secondaire est typiquement présent dans un ensemble taxonomiquement restreint d'organismes (Plantes, Champignons, Bactéries...).

Les métabolites primaires sont caractérisés par leur caractère nécessaire et vital à la survie de la cellule, de l'organisme :

- les acides aminés, source primaire de construction des Protéines
- les glucides, source d'énergie, paroi cellulaire
- les lipides, source d'énergie, membranes cellulaires

1. Les protéines

Une protéine est une macromolécule biologique composée d'une ou plusieurs chaînes d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques (chaîne polypeptidique). En général, on parle de protéine lorsque la chaîne contient au moins 20 acides aminés, et de peptide pour des assemblages de plus petite taille. Les protéines sont des éléments essentiels de la vie de la cellule : elles peuvent jouer un rôle structurel (comme l'actine), un rôle dans la mobilité (comme la myosine), un rôle catalytique (les enzymes), un rôle de régulation de la compaction de l'ADN (les histones) ou d'expression des gènes (les facteurs de transcription), etc. En somme, l'immense majorité des fonctions cellulaires sont assurées par des protéines.

a. Synthèse : Les protéines sont assemblées à partir des acides aminés en fonction de l'information présente dans les gènes. Leur synthèse se fait en deux étapes :

- La transcription où la séquence d'ADN codant le gène associé à la protéine est transcrite en ARN messenger
- La traduction où l'ARN messenger est traduit en protéine, au niveau du ribosome, en fonction du code génétique

L'assemblage d'une protéine se fait donc acide aminé par acide aminé de son extrémité N-terminale à son extrémité C-terminale. Après sa synthèse par le ribosome, la protéine peut subir des modifications post-transcriptionnelles, clivages, maturations. Enfin, chez certains organismes des processus d'épissage alternatif de l'ARN messenger peuvent faire que plusieurs formes différentes d'une protéine peuvent être produites à partir d'un même gène.

b. Structure : La fonction des protéines est conférée par leur structure tridimensionnelle, c'est-à-dire la manière dont les acides aminés sont agencés les uns par rapport aux autres dans l'espace. L'ordre dans lequel les acides aminés s'enchaînent est codé par le génome et constitue la structure primaire de la protéine. La protéine se replie sur elle-même pour former des structures secondaires, dont les plus importantes quantitativement sont l'hélice alpha et le feuillet bêta, ce qui permet de créer des liaisons hydrogènes entre les atomes de carbone et d'azote des deux liaisons peptidiques voisines. Puis, les différentes structures secondaires sont agencées les unes par rapport aux autres pour former la structure tertiaire, souvent renforcée par des ponts disulfure. Les forces qui gouvernent ce repliement sont les forces physiques classiques. Dans le cas des protéines formées par l'agencement de plusieurs chaînes, la structure quaternaire décrit la position relative des sous-unités les unes par rapport aux autres.

1.1. Propriétés physico-chimiques des protéines

Une protéine est dénaturée lorsque sa conformation tridimensionnelle spécifique est changée par rupture de certaines liaisons sans atteinte de sa structure primaire. Il peut s'agir, par exemple, de la désorganisation de zones en hélice α . La dénaturation peut être réversible ou irréversible. Elle entraîne une perte totale ou partielle de l'activité biologique.

Les agents de dénaturation sont nombreux : agents physiques : température, radiations, pH et agents chimiques: solution d'urée qui forme de nouvelles liaisons hydrogène dans la protéine, solvants organiques, détergents...

1.2. Fonctions cellulaires

- La forme des cellules et des tissus ainsi que leur résistance aux contraintes physiques est procurée par les protéines de structure, comme le collagène ou les protéines du cytosquelette.
- Les protéines contractiles composant le muscle, actine et myosine, sont à l'origine des mouvements cellulaires, ainsi que de la mitose. Les protéines sont aussi constitutives des flagelles de locomotion des spermatozoïdes et de certaines bactéries.
- La communication intercellulaire est d'une importance cruciale pour le développement et le fonctionnement coordonné de l'organisme. On retrouve des protéines ayant une fonction de Récepteur d'hormone. Dans le cas d'hormones hydrophiles (ne pouvant traverser la membrane cellulaire
- Toute une série de protéines permettent de convoier l'information depuis l'origine jusqu'à la cible finale. Ce sont les enzymes de signalisation cellulaire. L'un des mécanismes les plus souvent rencontrés est la phosphorylation de cibles effectuées par un groupe de protéines appelées protéines kinases. La déphosphorylation, tout aussi importante, est le fait de phosphatases.
- Plusieurs protéines possèdent une fonction de transport : l'hémoglobine pour le transport du dioxygène, la transferrine pour le transport du fer. Un autre type de transport est assuré par les canaux ioniques. Ils permettent le transport d'ions à travers la membrane cellulaire.
- Les catalyseurs de réactions chimiques : elles permettent à des réactions chimiques de se dérouler rapidement dans les conditions de température et de pression conformes à la vie. Ces protéines sont alors appelées enzymes.

2. LES GLUCIDES

2.1. Définition

Les glucides forment 1 à 2% de la masse cellulaire. Ils contiennent du carbone, de l'hydrogène et de l'oxygène. Ces deux derniers atomes sont présents dans le même rapport 2 :1 que dans l'eau, c'est pourquoi les glucides sont parfois appelés hydrates de carbone. Ce sont des molécules organiques caractérisées par la présence de chaînons carbonés porteurs de groupements hydroxyles, et de fonctions aldéhydes ou cétoniques.

En fonction de leur volume et de leur solubilité, les glucides sont classés en *monosaccharides* ou *oses* (1 sucre), en *disaccharides* ou *osides* (2 sucres), et en *polysaccharides* ou *polyosides* (nombreux sucres).

- Les monosaccharides sont les unités de base de tous les autres glucides. En règle générale, plus la molécule de glucide est grosse, moins elle est soluble dans l'eau. Les monosaccharides, ou *sucres simples*, sont

formés d'une seule chaîne (linéaire ou cyclique) contenant 3 à 6 atomes de carbones. Leur formule générale est $(CH_2O)_n$, n étant le nombre d'atomes de carbone. Les oses les plus abondants portent 5 ou 6 atomes de carbone, on les appelle des pentoses ($n = 5$, ex. le ribose et le désoxyribose) ou des hexoses ($n = 6$, ex. le glucose, le fructose et le galactose).

- Les disaccharides : Un disaccharide est formé par la combinaison de 2 monosaccharides au cours d'une réaction de synthèse. Les deux molécules sont liées par une *liaison osidique* ou *liaison glycosidique* résultant de l'union de deux groupements hydroxyles avec perte d'une molécule d'eau. Les plus importants, de formule $C_{12}H_{22}O_{11}$, sont le saccharose, le maltose et le lactose. Le **saccharose** est un solide blanc, cristallisé à l'état anhydre et très soluble dans l'eau, le saccharose est abondant dans la racine de betterave, le maltose est constitué par l'union de 2 molécules d' α -glucose en positions , **Le lactose** est soluble dans l'eau, le lactose se trouve dans les laits des Mammifères (4 à 5 % dans le lait de vache et 5 à 7 % dans le lait de la femme).

- Les polysaccharides : Ce sont les produits de polymérisation du glucose qui sont représentés par l'amidon, le **glycogène** et la cellulose. **L'amidon** est la principale réserve glucidique des végétaux et l'aliment glucidique le plus important pour l'homme. **Le glycogène** est le correspondant animal de l'amidon. Il représente la principale forme de réserve glucidique des animaux. Abondant chez les Vertébrés (muscles et foie). **La cellulose** C'est un constituant uniquement végétal qui ne représente pas une substance de réserve mais un matériel structural ayant un rôle de soutien.

2.2. Les aliments riches en glucides

Les aliments contenant des glucides complexes sont énergiquement riches et ils fournissent aussi des protides, des lipides, des vitamines et des sels minéraux. Exemples : le pain, les céréales, les féculents (pommes de terre, riz, pâtes, semoule), les racines tubéreuses (carottes, betteraves), les légumes secs (pois, haricots, lentilles). Les aliments à base de sucre raffiné sont moins intéressants du point de vue diététique. Ils sont riches en calories mais pauvres pour les autres éléments nutritifs. Exemples : la confiture, le chocolat, les pâtisseries, les boissons sucrées

3. LES LIPIDES

3.1. Définition

Les lipides sont des graisses qui se trouvent dans la nature sous deux formes :

- les triglycérides qui ont essentiellement un rôle énergétique

- les phospholipides formés à partir de diglycérides qui ont un rôle physiologique au niveau des membranes cellulaires.

- les stérols dans laquelle on trouve le célèbre cholestérol. Ce sont aussi les composants essentiels de certaines hormones (les stéroïdes) et de la membrane cellulaire des eucaryotes. .

- Les acides gras saturés les acides gras saturés qui sont principalement d'origine animale ont une forme linéaire. Ils sont généralement solides à température normale. Ces molécules forment des structures compactes qui ont tendance à rigidifier les membranes cellulaires et à limiter les échanges.

- les acides gras insaturés (monoinsaturés et poly-insaturés) ont une forme en V ou en U qui favorisent la fluidité membranaire car l'empilement des phospholipides est moins compact. Les acides gras polyinsaturés sont

généralement liquides à la température de la pièce et se retrouvent principalement dans les huiles végétales (maïs, soja, tournesol, noix, lin).

3.2. Classification des lipides

➤ Les lipide simples (neutres)

Homolipides

- corps ternaires (C, H, O)
- classés selon l'alcool qui estérifie l'acide gras :
 - Glycérol : **Acyglycérols**
 - Alcools à longue chaîne (alcool gras) : **Cérides**
 - Stérols (alcool polycyclique) : **Stérides**

➤ Les lipides complexes (polaires)

Hétérolipides

- Contiennent des groupes phosphate ou sulfate ou azote ou glucidique
- classés par rapport à la molécule qui fixe les acides gras :
 - Glycérolphosphate : **phosphoglycérolipides**
 - Sphingosine : **sphingolipides**

II. LES METABOLITES SECONDAIRES

Les métabolites secondaires ne participent pas directement aux processus vitaux de la cellule, mais assurent néanmoins des fonctions écologiques importantes. Chez les plantes, les métabolites secondaires sont importants à la survie et à la propagation de l'espèce. Il joue chez celles-ci différents rôles, comme des phéromones ou des signaux chimiques permettant à la plante de s'adapter à l'environnement, de moyens de défense contre les herbivores, les pathogènes ou les compétiteurs. D'autres protègent la plante des radiations solaires ou encore facilitent la dispersion du pollen et des graines.

N.B. Les phéromones sont des substances chimiques comparables aux hormones. Mais, tandis que les hormones *classiques* (insuline, adrénaline, etc.) sont produites par les glandes endocrines et circulent uniquement à l'intérieur de l'organisme en participant à son métabolisme, les phéromones sont généralement produites par des glandes exocrines, et servent de messagers chimiques entre individus. Elles peuvent être volatiles (perçues par l'odorat), ou agir par contact (composés cuticulaires des insectes par exemple, perçues par les récepteurs gustatifs). Elles jouent un rôle primordial lors des périodes d'accouplement, et chez certains insectes sociaux, telles les fourmis ou les abeilles ces phéromones sont indispensables au bon fonctionnement du groupe.

Les métabolites secondaires sont des composés organiques :

- Molécules existant en très grand nombre, d'une variété structurale extraordinaire
- Marquent l'identité d'une espèce, familles ou genres
- Impliquées dans une écologie chimique inter-espèces
- Applications pharmaceutiques

TYPES ET ORIGINE DES METABOLITES SECONDAIRES

On peut identifier trois types de métabolites secondaires:

- Molécules (phénoliques Voie de l'acide shikimique et acétate/malonate).
- Alcaloïdes (Acides aminés).
- Terpénoïdes (l'IPP (isopentenyl diphosphate), une molécule à 5 C).

1. Les polyphénols

Les polyphénols constituent un des groupes le plus nombreux et largement distribué des substances dans le royaume des végétaux, avec plus de 8000 structures phénolique connues. Ils résultent de deux voies synthétiques principales : la voie shikimate et acétate. Les polyphénols possèdent plusieurs groupement phénoliques, avec ou sans d'autres fonctions (OH, carboxyle, ...).

Les polyphénols peuvent être subdivisés en 03 classes principales : les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins.

1.1. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques se trouvent dans un certain nombre de plantes agricoles et médicinales. Comme exemple d'acides phénoliques, on cite : acide caffeique, acide protocatechique, acide ferulique, acide

sinapique et acide gallique. Ils sont considérés comme substances phytochimiques avec des effets prebiotique, antioxydant, antibactérien, antifongique, anti-inflammatoire et chélateurs.

1.2. Les tannins

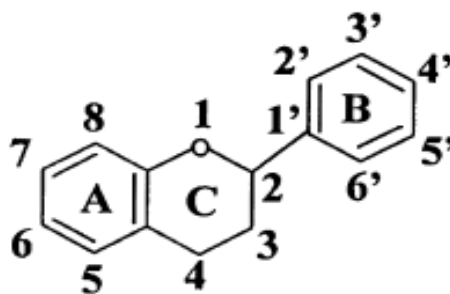
Ce sont des polyphénols polaires d'origine végétale, existent dans presque chaque partie de la plante : écorce, bois, feuilles, fruits et racines, leurs poids moléculaire s'étendent de 500 à 3000 et ils peuvent avoir plusieurs activités biologiques dont l'activité antioxydante, anti-inflammatoire, antifongique, antitumorale, antivirale et antidiarrhéique.

1.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent une classe de métabolites secondaires largement répandus dans le règne végétal. Presque toujours hydrosolubles, ce sont des pigments quasiment universels des végétaux et sont en partie responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. Les flavonoïdes sont susceptibles d'assurer la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement UV, ils jouent aussi un rôle dans la défense des plantes contre les micro-organismes pathogènes, dans la fertilité des plantes et dans les interactions plante-microbe. Ces pigments représentent des signaux visuels qui attirent des animaux pollinisateurs (les anthocynes, les aurones et les chalcones). Les flavonoïdes sont largement abondants dans les légumes, les feuilles (salade, chou, épinards, etc.), ainsi que dans les téguments externes des fruits.

1.3.1. Structure chimique, classification et biosynthèse

Plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés, ils ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbones, constitué de deux unités aromatiques, deux cycles en C₆ (A et B), reliés par une chaîne en C₃. Le pont à 3 carbones entre les deux phényles forme généralement un troisième cycle pyrone. (**Figure**). Le réarrangement de ce squelette selon un motif 1, 2-diphénylpropanique permet d'engendrer des isoflavonoïdes ;



Squelette de base des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent être regroupés en une douzaine de classes selon le nombre, la position et la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles et autres) sur les deux cycles aromatiques A

et B et la chaîne en C3 intermédiaire. Dans les plantes, les flavonoïdes peuvent être présents sous forme C- ou O-glycosylés. La partie du flavonoïde autre que le sucre est appelée aglycone ou génines .

a. Flavones et Flavonols

Elles représentent 80% des flavonoïdes, plus de 90% de cette classe ont le cycle A est substitué par deux hydroxyles phénoliques en C-5 et en C-7 .

b. Flavanones et Dihydroflavonols

Les flavanones et les dihydroflavonols sont caractérisés par l'absence de la double liaison C2-C3 et par la présence de centres d'asymétrie en C2. Les dihydroflavonols se distinguent des flavanones par l'hydroxylation de la position C-3. Les flavanones naturelles, existent sous forme libre ou sous formes glycosylées. Sous forme libre, les carbones en position 5 et 7 sur le cycle A peuvent être hydroxylées ou méthoxylées.

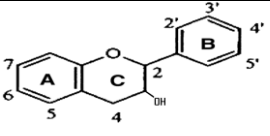
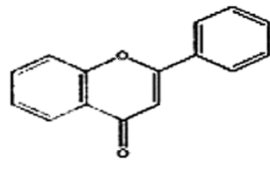
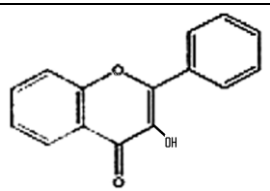
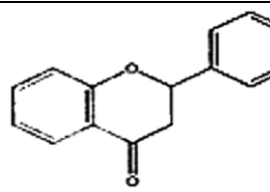
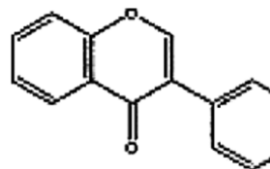
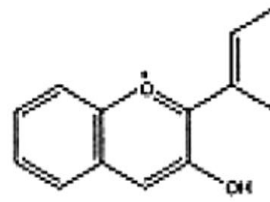
c. Flavan-3-ols, Flavan-3,4-diols et Anthocyanidols

Ces trois groupes sont toujours hydroxylés en position 3 et se caractérisent par l'absence du groupe carbonyle en C-4 .

d. Chalcones et Aurones

Les chalcones sont différents des autres types de flavonoïdes par l'ouverture du noyau pyranique central, les deux cycles A et B sont reliés par une chaîne tricarbonée cétonique α , β -insaturée Les positions 2', 4' et 6' du cycle A peuvent être hydroxylées ou méthoxylées. Des dérivés glycosylés existent mais essentiellement O-glycosylés. Les aurones sont caractérisées par une structure de 2-benzylidène coumaranone

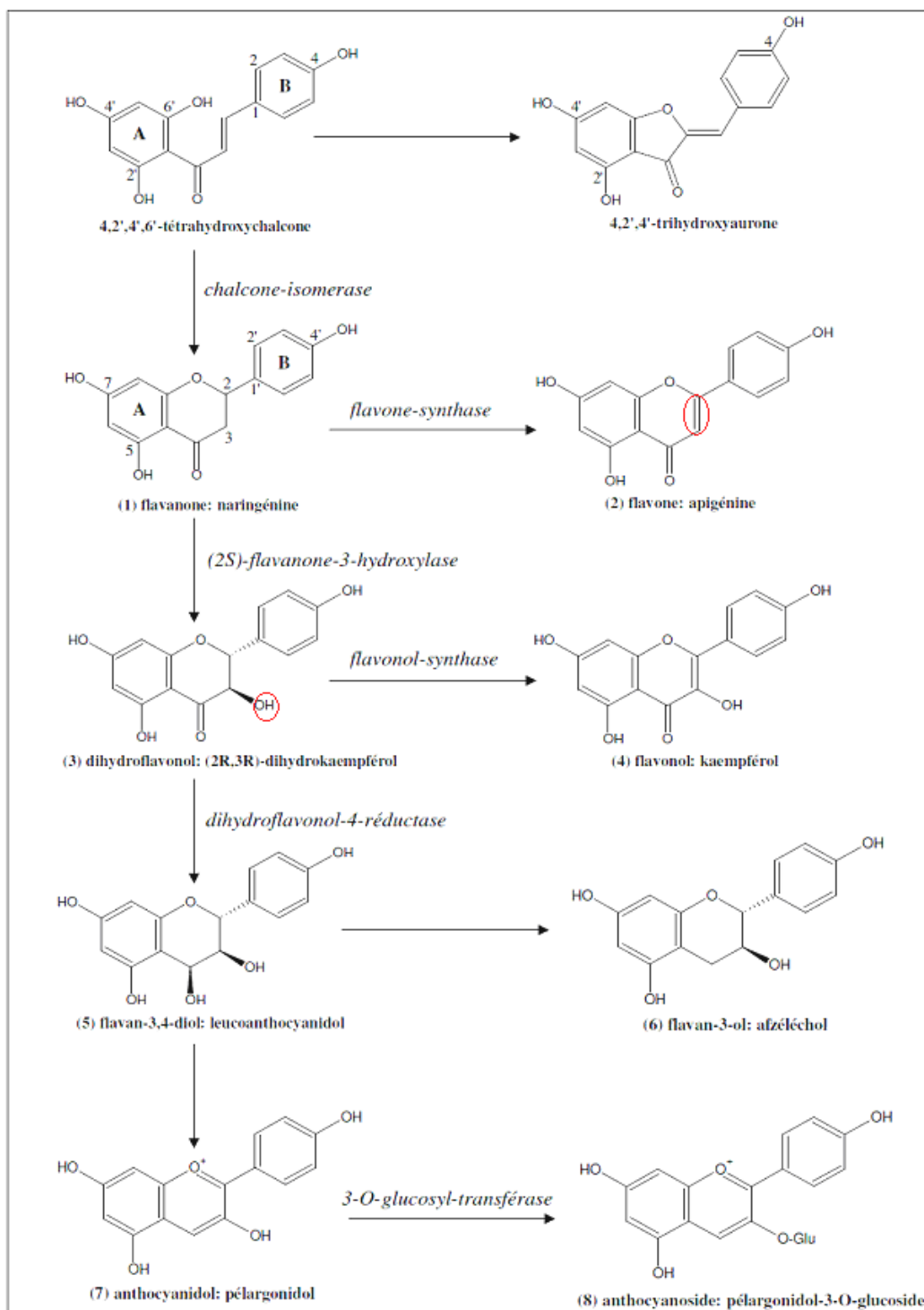
Tableau 2 : Classification et structure des flavonoïdes

Classe	Structure générale	Flavonoïde	Substituant
Flavanol		catéchine epicatéchine	3, 5, 7, 3', 4'-OH 3, 5, 7, 3',4'-OH
Flavone		chryisine apigénine rutine luteoline	5,7-OH 5, 7, 4'-OH 5, 7, 3', 4'-OH, 3- rutosine 5, 7, 3', 4'-OH
Flavonole		kaempferole quercétine myricétine tamarixétine	3, 5, 7, 4'-OH 3, 5, 7, 3', 4'-OH 3, 5, 7, 3', 4', 5'-OH 3, 5, 7, 3'-OH, 4-OMe
Flavanone (dihydroflavone)		naringène naringénine taxifoline	5,4'-OH,7rhamnoglucose 5, 7, 4'-OH 3, 5, 7, 3', 4'-OH
Isoflavone		genistéine genistéine daïdzine daïdzeine	5, 4'-OH, 7-glucose 5, 7, 4'-OH 4'-OH, 7-glucose 7, 4'-OH
Anthocyanidines		apigénidine cyanidine	5, 7, 4'-OH 3, 5, 7, 4'-OH, 3, 5- OMe

La biosynthèse des flavonoïdes se fait à partir d'un précurseur commun, la 4,2',4',6'tétrahydroxychalcone. Cette chalcone de couleur jaune est métabolisée sous l'action d'enzyme, la chalcone isomérase, en flavanone (1) : naringénine. Cette chalcone peut également se cycliser en

aurone. La flavone synthase ou la (2S)-flavanone-3-hydroxylase agit ensuite sur la flavanone pour donner la flavone (2) : apigénine ou le dihydroflavonol (3) : dihydrokaempférol, respectivement. Le dihydroflavonol, en présence de la flavonol synthase ou la dihydroflavonol-4-réductase, se métabolise en flavonol (4) : kaempférol ou en flavan-3,4-diol (5) : leucoanthocyanidol, respectivement. Ce dernier semble être le précurseur des flavan-3-ols (6) et anthocyanidols (7). Le pélargonidol (7), sous l'action de la 3-O-glycosyltransférase, se transforme en anthocyanoside (8): pélargonidol-3-O-glucoside

La biosynthèse des flavonoïdes



1.3.2. Activité biologiques des flavonoïdes

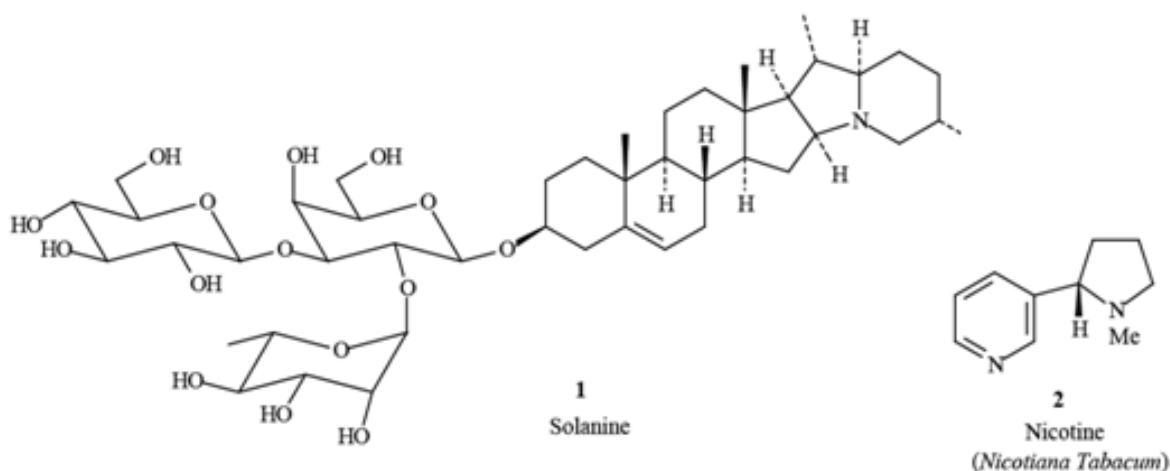
L'activité antioxydante des flavonoïdes, dont leur capacité à piéger les radicaux libres, chélation des ions métalliques ou inhiber les enzymes responsables de la formation des radicaux, a permis de leur attribuer plusieurs activités biologiques ; Antiallergiques Anti-inflammatoires

Anti-ulcéreux Anticancéreux Antidiabétique Antiviral Anticarcinogène Hypotenseur et diurétique Antispasmodique, Anti-bactérien, Hépatoprotectrice, Vasodilatateur.

2. LES ALCALOÏDES

Les alcaloïdes sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Depuis l'identification du premier alcaloïde - à savoir la morphine - à partir de l'opium en 1806, plus de dix mille alcaloïdes ont été isolés des plantes. Les alcaloïdes sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques animaux comme les fourmis, les grenouilles et les coccinelles. Ce sont des composés relativement stables qui sont stockés dans les plantes en tant que produits de différentes voies biosynthétiques, la plupart du temps à partir des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane. Quelques structures sont relativement simples, tandis que d'autres sont tout à fait complexes. 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 (*Solanum Tuberosum*)(1).

La partie dans laquelle les alcaloïdes s'accumulent n'est pas forcément celle où ils sont synthétisés. Dans le tabac par exemple, la nicotine (*Nicotiana Tabacum*) (2) est produite dans les racines mais transférée ensuite vers les feuilles où elle est stockée.



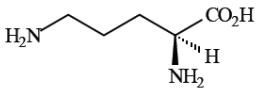
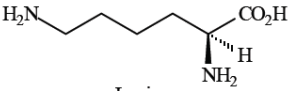
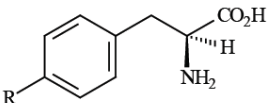
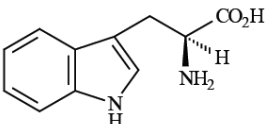
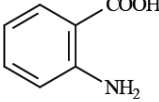
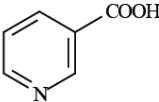
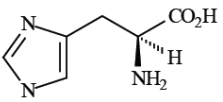
2.1. Le rôle des alcaloïdes dans les plantes

Le rôle des alcaloïdes dans les plantes est souvent inconnu, et leur importance dans le métabolisme de la plante n'est pas très bien définie. Une plante peut contenir plus de cent alcaloïdes différents, mais en général leur concentration ne représente pas plus de 10% du poids sec. L'existence de plantes ne contenant pas d'alcaloïdes démontre que ces composés ne sont apparemment pas essentiels à leur reproduction. Pourtant, plusieurs alcaloïdes sont très toxiques et offrent, par conséquent, un arsenal chimique de défense des plantes contre l'attaque des herbivores et des micro-organismes. La nicotine empêche la croissance des larves du tabac. Le composé pur est également appliqué comme insecticide efficace. En outre, des alcaloïdes protègent les plantes contre les dommages provoqués par la lumière UV. Ils constituent aussi une réserve de substances capables de fournir l'azote ou d'autres fragments nécessaires au développement de la plante. Parfois, ils n'ont pas de rôle précis et sont simplement des sous-produits du métabolisme végétal.

2.2. La classification des alcaloïdes

On estime qu'il y a plus de 10 000 alcaloïdes différents déjà isolés (ou détectés) à partir de sources végétales, animales ou de micro-organismes. Proposer une classification pour les alcaloïdes est une tâche difficile, en raison du grand nombre de composés connus et surtout à cause de la diversité structurale. L'atome d'azote dans les alcaloïdes provient, en général, d'un acide aminé dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la structure finale de l'alcaloïde. Une façon raisonnable est alors de classer les alcaloïdes en groupes, selon leur précurseur biosynthétique. Il existe cependant un grand nombre d'alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur. Dans ces cas-là, l'atome d'azote est incorporé à un stade avancé de la biosynthèse par réactions d'amination sur des intermédiaires aldéhydes ou cétones (tableau)

Tableau 1 : quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur acide aminé

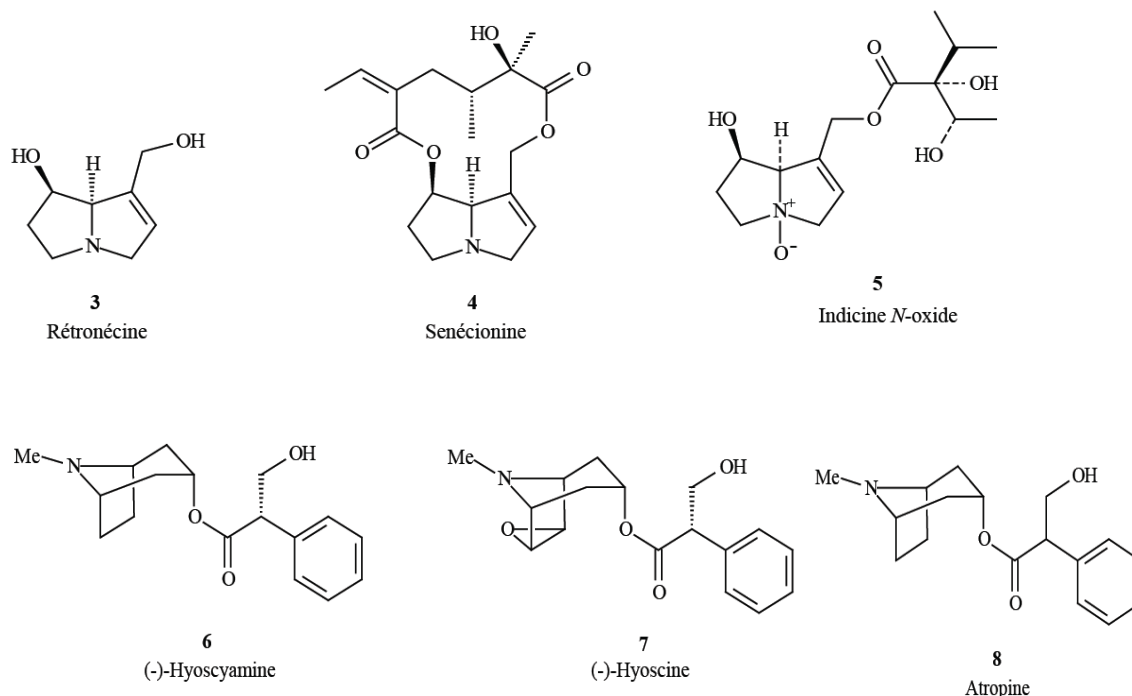
Acide aminé	Type d'alcaloïde
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, pyrrolizidines, tropanes
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, quinolizidines, indolizidines
 <p>R = H, Phénylalanine R = OH, Tyrosine</p>	Alcaloïdes du type éphédrine, isoquinoléines
 <p>Tryptophane</p>	Indoles
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, quinazolines, acridines
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines
 <p>Histidine</p>	Imidazoles
Via aminations	Alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens

2.3. Structure et activités biologiques de quelques alcaloïdes

Les alcaloïdes constituent une classe de produits naturels présentant une grande diversité structurale. Leurs propriétés biologiques, aussi variées que leurs structures, continuent à être bénéfiques dans les traitements de différentes maladies ou des dysfonctionnements de l'organisme humain. Afin de donner un aperçu des différentes structures, nous présenterons ici un bref descriptif de quelques alcaloïdes les plus connus et cliniquement intéressants.

2.3.1. Alcaloïdes dérivés de l'ornithine

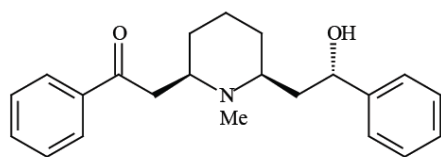
Dans ce groupe, les pyrrolizidines et les tropanes sont les plus importants. Les pyrrolizidines, très répandues dans la nature, sont présentes dans les plantes qui font partie des familles botaniques *Asteracea*, *Boraginaceae*, *Fabaceae* et *Orchidaceae* très toxiques (souvent hépatotoxiques),



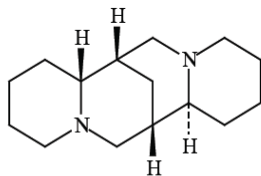
La cocaïne (**9**) est un alcaloïde peu abondant présent dans les plantes de l'espèce *Erythroxylum*. La source la plus importante de ce composé est l'*Erythroxylum coca*, utilisé depuis l'antiquité comme anesthésique local. Elle a été beaucoup utilisée dans le domaine de l'odontologie, mais aujourd'hui, en raison de ses propriétés neurotoxiques elle a été remplacée par d'autres drogues moins toxiques

2.3.2. Alcaloïdes dérivés de la lysine

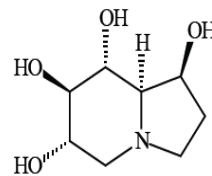
Dans ce groupe nous trouvons les composés pipéridiniques, quinolizidiniques et indolizidiniques. La lobéline (**10**), extraite de la *Lobelia inflata*, est utilisée dans les préparations pour lutter contre le tabagisme. L'extrait brut de la plante est largement employé dans le traitement de l'asthme et de la bronchite.



10
Lobéline



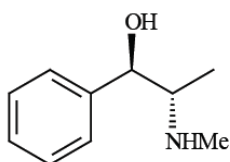
11
Sparteine



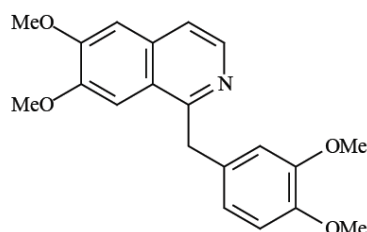
12
Castanospermine

2.3.3. Alcaloïdes dérivés de la tyrosine et de la phénylalanine

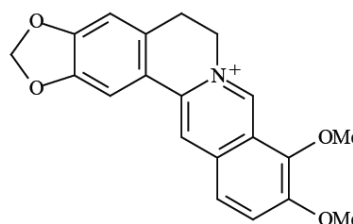
Les principales classes d'alcaloïdes de ce groupe sont des composés monocycliques simples comme l'éphédrine (**13**), les isoquinoléines telles que la papavérine (**14**) et la berbérine (**15**), les benzyltétrahydroisoquinoléines modifiées telles que la morphine (**16**), et aussi les alcaloïdes de la famille des *Amaryllidacées* telles que la galanthamine (**17**).



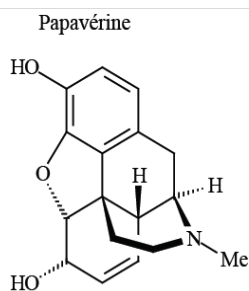
13
Éphédrine



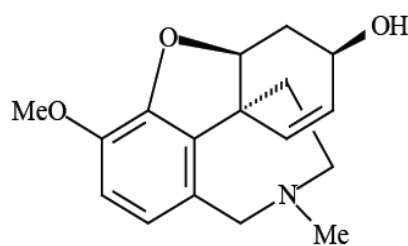
14
Papavérine



15
Berbérine



16
Morphine

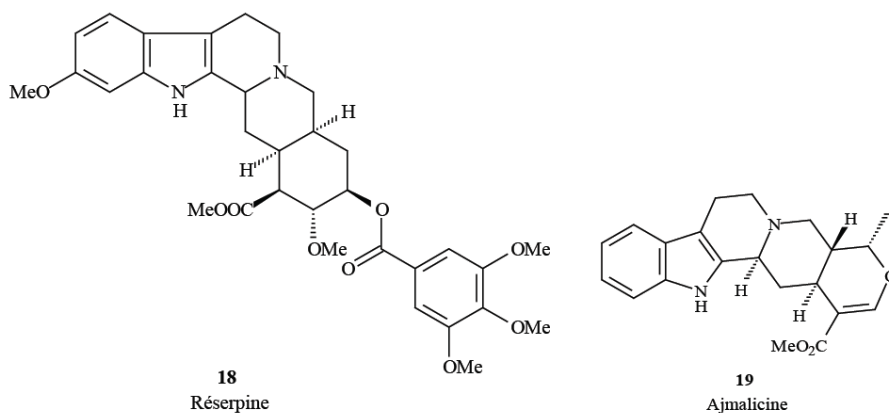


17
Galanthamine

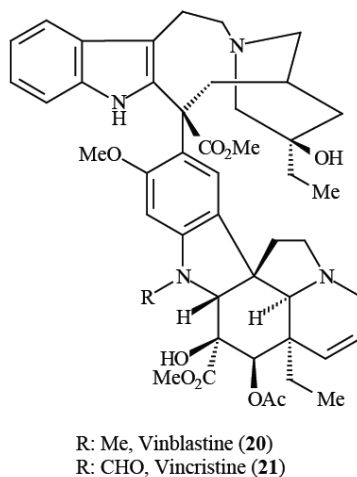
2.3.4. Alcaloïdes dérivés du tryptophane

Ils existent des alcaloïdes indoliques, quelques structures quinoléiniques et les pyrroloindoles. Parmi les indoles, ceux qui présentent une structure terpénoïde sont les plus répandus et également les plus complexes d'un point de vue structural. Les plantes des familles botaniques *Rubiaceae*, *Apocynaceae* et *Logoniaceae* sont des sources riches en alcaloïdes de ce type. La réserpine (**18**) et l'ajmalicine (**19**),

rencontrées dans les plantes de l'espèce *Rauwolfia*, sont toutes les deux efficaces dans le traitement de l'hypertension.

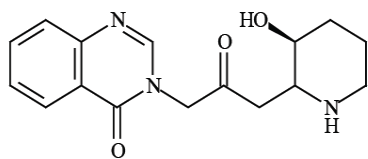


La vinblastine (**20**) et la vincristine (**21**), isolées de *Catharanthus roseus*, sont très populaires dans le domaine de la chimiothérapie anticancéreuse.⁶ La première est particulièrement active dans le traitement de la maladie de Hodgkin, tandis que la deuxième est active dans les leucémies aiguës de l'enfant, avec un taux de rémission très élevé.

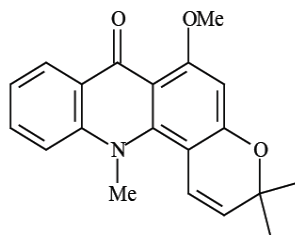


2.3.5. Alcaloïdes dérivés de l'acide anthranilique

L'acide anthranilique contribue à l'élaboration de quinazolines, de quinoléines et également d'acridines. Pour donner quelques exemples dans ce groupe, nous pouvons citer la fébrifugine (**30**) isolée de *Dichroa febrifuga*, et l'acronycine (**31**) isolée d'*Acronychia baueri*. La première présente d'excellentes propriétés antipyrétiques et antiparasitaires tandis que la deuxième présente une activité antitumorale remarquable sur différents modèles de tumeurs humaines du poumon, du colon et des ovaires.



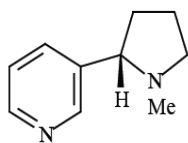
30
Febrifugine



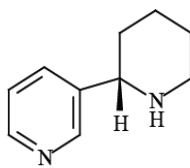
31
Acronycine

2.3.6. Alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique

Les composés de cette série comportent une structure pyridine centrale et se trouvent principalement dans les feuilles du tabac. Les représentants majeurs sont la nicotine (**2**) qui présente un motif pyrrolidine, et l'anabasine (**32**) qui présente un motif pipéridine. On trouve quelques utilisations bénéfiques de la nicotine en tant que stimulant respiratoire ou encore comme agent aidant le processus de sevrage tabagique. Des études plus récentes ont montré que la nicotine pouvait améliorer la mémoire, en stimulant la transmission d'impulsions nerveuses. Cela peut d'ailleurs expliquer la faible incidence de la maladie d'Alzheimer chez les fumeurs.



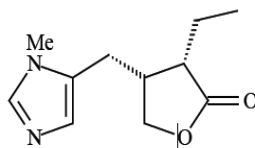
2
Nicotine



32
Anabasine

2.3.7. Alcaloïdes dérivés de l'histidine

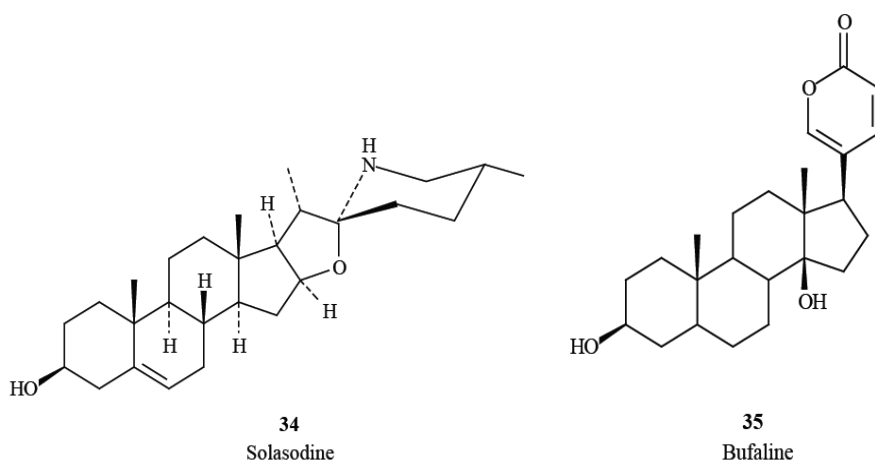
L'histidine comporte un motif imidazole et il est donc probable que cet aminoacide soit le précurseur des imidazoles naturels. Mais peu d'évidences confirment de façon définitive cette hypothèse. Un composé de ce groupe, important dans le domaine médical, est la pilocarpine (**33**), utilisée en ophtalmologie dans le traitement du glaucome



33
Pilocarpine

2.3.8. Alcaloïdes produits à partir de réactions d'amination

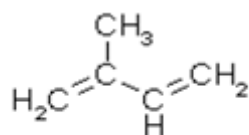
Les alcaloïdes terpéniques et les alcaloïdes stéroïdiens entrent dans cette catégorie. La solasodine (**34**) isolée de *Solanum laciniatum*, et la bufaline (**35**) isolée d'une grenouille, sont intéressants d'un point de vue pharmacologique, en raison de leurs propriétés anticancéreuses. Tandis que la solasodine est utilisée dans le traitement de certains cancers de la peau, la bufaline est active contre la leucémie, les tumeurs hépatiques et le cancer de la prostate.



3. LES TERPENOÏDES

3.1. Définition

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte : leur formule brute est $(C_5H_X)_n$ dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et n peut prendre des valeurs (1-8) sauf dans les polyterpènes qui peut atteindre plus de 100 (le caoutchouc). La molécule de base est l'isoprène de formule C_5H_8 . Le terme terpénoïde désigne un ensemble de substances présentant le squelette des terpènes avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone, etc.)



La molécule d'isoprène

3.2. Classification

Dans le règne végétal, les terpénoïdes sont classés dans la catégorie des métabolites secondaires (avec les flavonoïdes et les alcaloïdes). Leur classification est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène : hémiterpènes (C_5), monoterpènes (C_{10}), sesquiterpènes (C_{15}), diterpènes (C_{20}), sesterpènes (C_{25}), triterpènes (C_{30}), tetraterpènes (C_{40}) et polyterpènes (**Figure**).

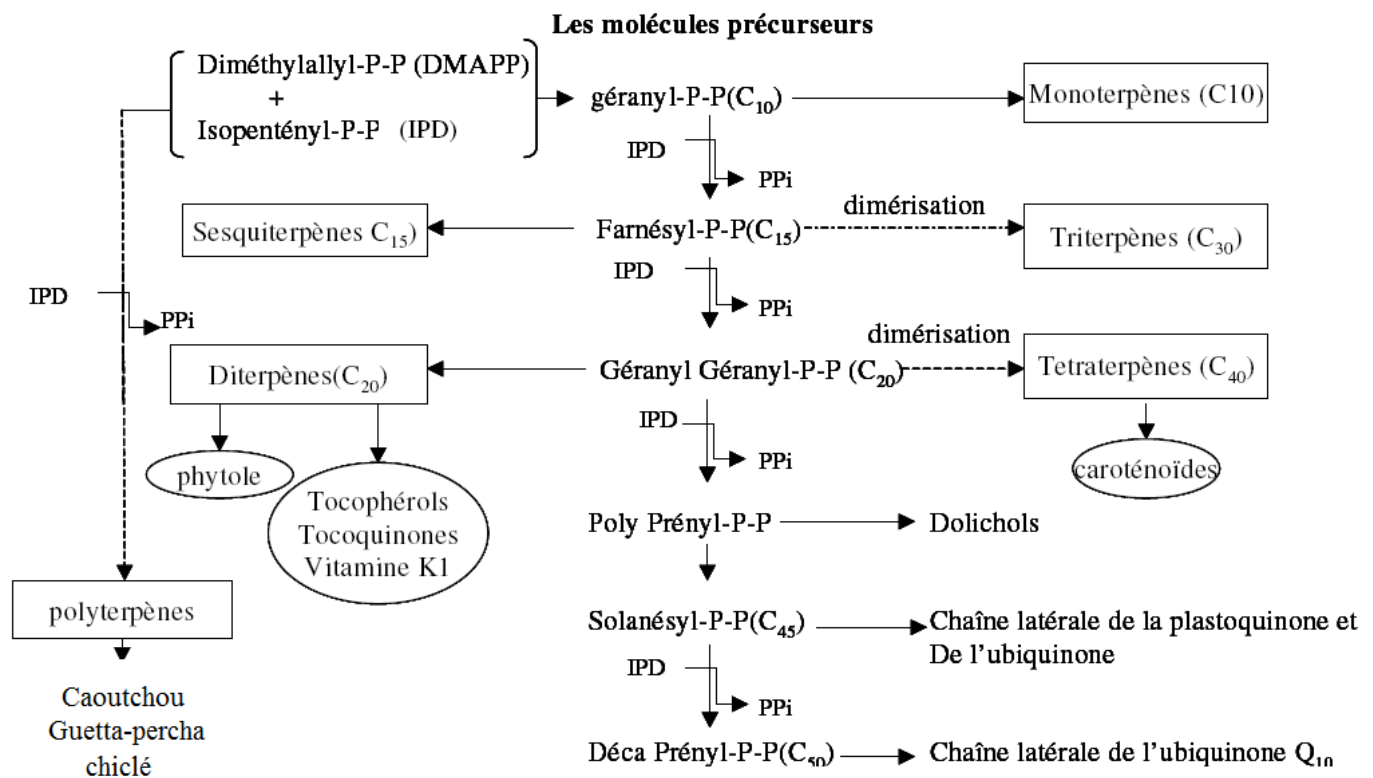


Figure : La voie métabolique globale de la synthèse de différentes classes de terpènes

3.2.1. Hémiterpènes

Dans la nature, il existe peu de composés naturels ayant une formule de C₅ ramifiée; parmi certains composés naturels trouvés chez les plantes qui peuvent être considérés comme hémiterpène, seul l'isoprène a toutes les caractéristiques biogénétiques des terpènes.

3.2.2. Monoterpènes

Plus de 900 monoterpènes connus se trouvent principalement dans 3 catégories structurales : les monoterpènes linéaires (acyclique), les monoterpènes avec un cycle unique (monocycliques) et ceux avec deux cycles (bicycliques) (fig.B2). Ils résultent d'une fusion typique tête-à-queue des unités d'isoprène.

a) Les monoterpènes acycliques

Le géranyl pyrophosphate (GPP), le premier composé issu du mévalonate est le précurseur de cette catégorie de monoterpènes. Dans ce groupe, le géraniol est le plus répandu dans le règne végétal.

b) Les monoterpènes monocycliques

Ces composés sont formés à partir du néryl pyrophosphate (NPP) ou du géranyl pyrophosphate (GPP). Les composés aromatiques sont les plus importants dans cette catégorie, comme le p-cymène et ses

dérivés hydroxyles qui se trouvent associés avec le α -terpinène. On distingue 4 groupes dans cette catégorie:

- 1- Les hydrocarbures en $C_{10}H_{16}$ contenant deux doubles liaisons: D-limonène et les phellandrènes sont les représentants les plus connus de cette famille.
- 2- Les hydrocarbures en $C_{10}H_{18}$ contenant une double liaison: les terpinéols sont les plus fréquents dans cette famille
- 3- Les hydrocarbures en $C_{10}H_{20}$: les menthanes (hydrocarbures saturés) n'existent pas à l'état naturel, mais on trouve leurs dérivés alcool et cétone correspondants: le menthol et la menthone.
- 4- Les hydrocarbures en $C_{10}H_{20}$ contenant un oxyde: dans cette famille, le cinéole ou l'eucalyptol sont très abondants.

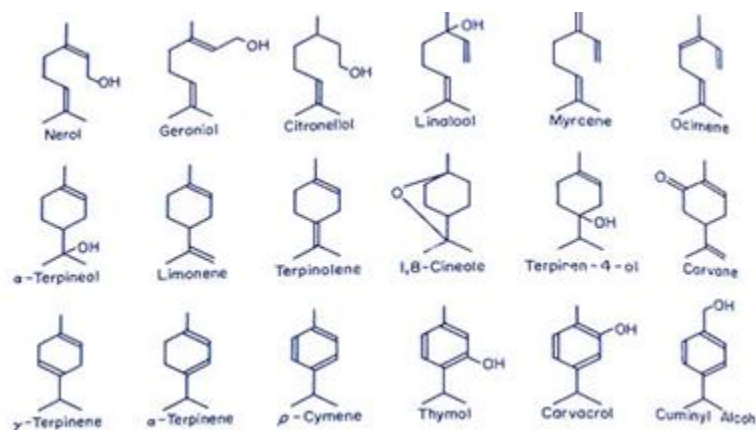


Figure 3: Certaines molécules représentatives des monoterpènes acycliques et monocycliques

c) Les monoterpènes bicycliques

Ces composés se trouvent dans un grand nombre d'huiles essentielles, surtout celles issues des conifères. La plupart de ces monoterpènes font partie des familles pinane, bornane ou thujane tandis que les familles fenchane et carane sont moins représentées. Les monoterpènes majeurs issus du pinane sont l'pinène et le pinène qui sont largement distribués dans les plantes. Le bornéol, l'isobornéol et le camphre sont les terpènes les plus importants dans la famille bornane. Les terpènes les plus communs de thujane sont les cétones thujone et isothujone, les alcools et les hydrocarbures associés. Le 17 fenchone (cétone) et les alcools (α -fenchol et β -fenchol) sont des constituants majeurs de la famille fenchane. Enfin, le car-3-ène est le seul monoterpène commun de la famille carane.

3.2.3. Sesquiterpènes

Il s'agit de la classe la plus diversifiée des terpènes puisqu'elle contient plus de 3000 molécules dont les plus caractéristiques sont présentées à la figure B3. Les sesquiterpènes se divisent en plusieurs catégories structurales, acyclique, monocyclique, bicyclique, tricyclique, polycyclique.

a) Les sesquiterpènes acycliques

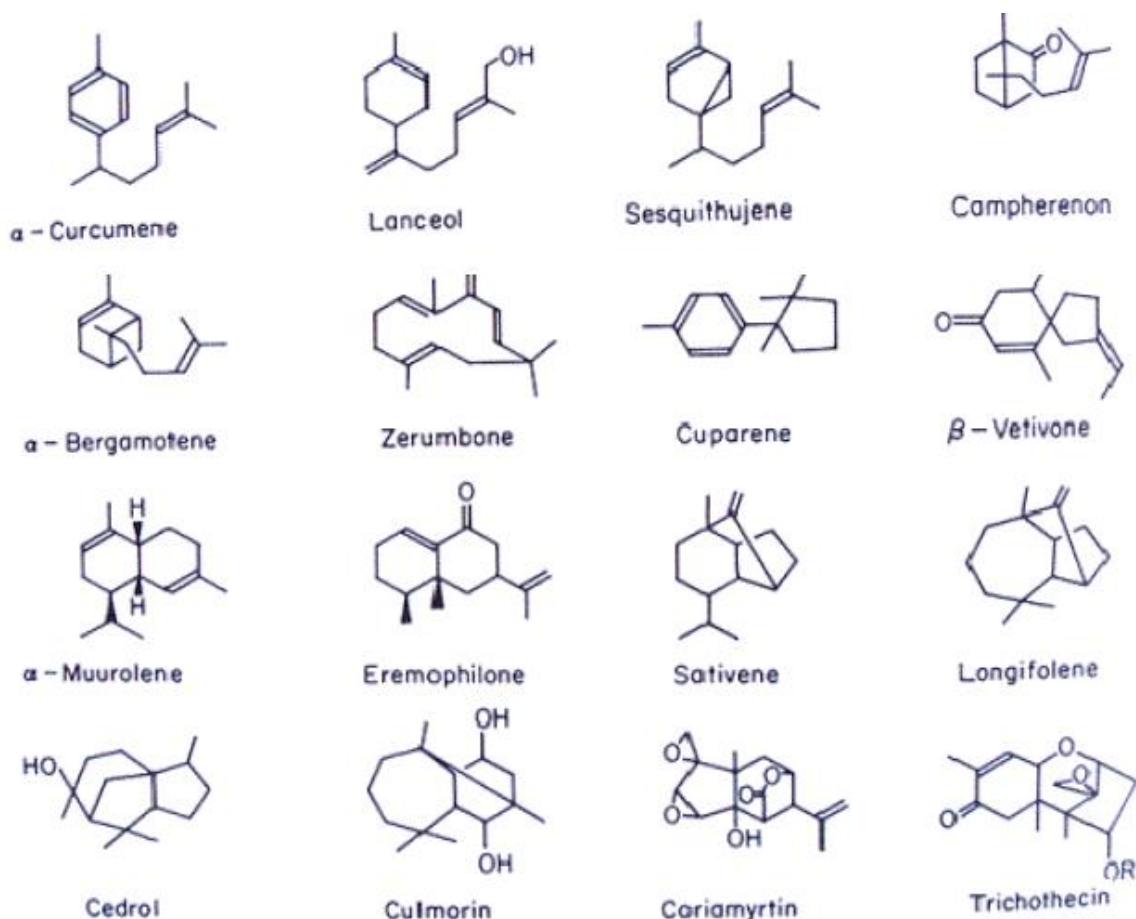
Ils sont susceptibles d'être dérivés de *trans, trans-farnésyl pyrophosphate* (FPP) qui constitue l'analogue de la génération des monoterpènes acycliques à partir de GPP. Généralement tous les monoterpènes acycliques ont un analogue sesquiterpène direct.

b) Les sesquiterpènes monocyclique

Les sesquiterpènes monocycliques sont divisés principalement en 4 familles: Bisabolan, Germacran, Eleman et Humulan (figure B4). Le zingibérène est un exemple de la famille du Bisabolan, que l'on retrouve par exemple dans l'essence de Gingembre. Le periplanone dérivé du germacrane est une phéromone sexuelle chez la blatte.

c) Les sesquiterpènes polycycliques

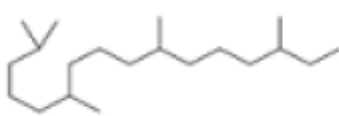
Parmi les sesquiterpènes polycycliques, le caryophyllène est le plus important, que l'on retrouve principalement dans le poivre et certaines épices.



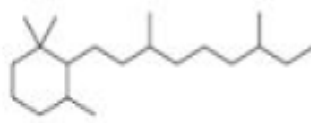
Principaux sesquiterpènes

3.2.4. Diterpènes

Les diterpènes sont des substances avec 20 atomes de carbone (C₂₀) élaborées à partir de 4 unités d'isoprène ; ils se forment à partir de leur précurseur, le géranylgeranylpyrophosphate (GGPP). Ces composés sont principalement présents dans les plantes supérieures dans les résines ou les gibbérellines, ainsi que dans les champignons. Il existe environ 2700 diterpènes dans la nature dont la majorité est sous forme cyclique. Parmi les diterpènes linéaires, on rencontre la famille Phytane dont le phytol est le représentant le plus connu dans la chlorophylle ou dans les vitamines K et E. Les diterpènes cycliques sont des dérivés de cyclophytane. Le rétinol et le rétinol, deux formes de la vitamine A sont les plus connus dans cette famille.



Phytane



Cyclophytane

3.2.5. Sesterpènes

Les sesterpènes sont des composés en C₂₅, construits à partir de 5 unités d'isoprène. L'acide mévalonique (MVA) semble être le précurseur de cette classe. Ils ont été isolés des plantes, des champignons, des insectes, et des éponges. Il y a plus de 150 sesterpènes bien connus, parmi lesquels une trentaine a une structure de furfurane, dérivé du 3,7,11,15,19- Pentaméthyleicosane.

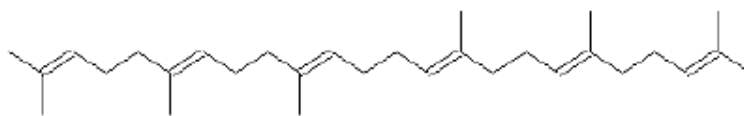
Les sesterterpènes sont plutôt rares dans la nature ; ils se trouvent soit sous forme linéaire soit cyclique, avec un, deux, trois ou quatre cycles.



7: 3,7,11,15,19-Pentaméthyleicosane

3.2.6. Triterpènes

Les triterpènes en C₃₀ sont produits à partir de deux molécules de farnésylpyrophosphate (FPP) par une fusion de tête-à-tête. Il y a plus de 1700 triterpènes dans la nature dont la majorité est sous forme tétracyclique ou pentacyclique, la forme acyclique étant très rare. Parmi les triterpènes acycliques, le squalène (figure B8) est le précurseur des autres triterpènes, et aussi des stéroïdes végétaux. La plupart de triterpènes sont des alcools, sous forme libre ou glycoside (les saponines) ou ester. Les triterpènes libres sont des composants principaux des résines ou du latex des végétaux. La vitamine D₂ est un produit dérivé de triterpène.



Structure moléculaire de squalène

3.2.7. Tetraterpènes

Les caroténoïdes sont des tetraterpènes, les plus typiques étant les apocaroténoïdes, les diapocaroténoïdes, les mégastigmanes.

3.2.8. Polyterpènes

En général, les polyterpènes ou polyisoprènes se composent de plus de 8 unités d'isoprène. Ces terpènes se trouvent souvent sous deux formes isomériques cis- et trans. Le cis-polyisoprène se trouve dans le caoutchouc indien, alors que le polyisoprène-trans est la partie principale de gutta-percha. En plus Chicle représente un mélange de 1:2 de deux isomères cis- et trans-. Les prenylchoinones sont des polyterpènes comptant jusqu'à 10 unités d'isoprène, parmi eux, on rencontre les vitamines K1 et K2 et la vitamine E

3.3. Les huiles essentielles

Depuis l'antiquité, certaines caractéristiques et fonctions biologiques de terpènes étaient connues pour l'homme et celles-ci ont été utilisées indirectement par l'exploitation des épices en tant que parfums et conservateurs. Plus tard, la recherche sur les composés actifs a abouti à l'extraction des terpènes notamment volatils à partir des plantes. Ces extraits végétaux dont les composants majeurs sont les mono- et sesquiterpènes s'appellent les huiles essentielles (HES).

Les HES ou les volatiles, sont des liquides aromatiques obtenus à partir de différentes parties de plantes (fleurs, bourgeons, graines, feuilles, brindilles, écorce, fruits, herbes et bois) le plus souvent par la méthode de distillation à la vapeur d'eau. Les terpénoïdes et les phénylpropanoïdes constituent les composants actifs les plus importants des HES, dont les mono- et sesquiterpénoïdes forment la majeure partie.

3.4. La répartition et la synthèse des terpènes dans le monde vivant

Les terpènes ont été isolés chez les champignons, des algues marines et des insectes, mais la plus grande partie de ces substances est retrouvée dans les plantes. La synthèse des terpénoïdes est généralement associée à la présence de structures histologiques spécialisées, souvent situées sur ou à proximité de la surface de tissus des plantes. Les principales structures cellulaires produisant les terpénoïdes sont soit des cellules à essence, soit des poils sécréteurs stipités ou sessiles, soit des poches sécrétrices, soit enfin des canaux sécréteurs. Le réticulum endoplasmique et dans certains cas les plastides sont les organites dans lesquels les terpénoïdes sont synthétisés.

3.5. Les fonctions biologiques de terpénoïdes

Les plantes produisent une grande variété de produits formés à base d'isoprène, certains d'entre eux sont des métabolites primaires comme des stéroïdes et des groupes prosthétiques des enzymes et vitamines en chaînes latérales (vitamine K, E). Certains sont des hormones végétales comme l'acide abscisique ou les gibbérellines (diterpènes). Cependant la majorité des composés terpéniques sont des métabolites secondaires sans fonction directe dans la croissance des végétaux. Ces métabolites sont responsables de la couleur et l'odeur des plantes et des épices (piments, curies), certains d'entre eux ont des fonctions écologiques importantes mais la majorité (les mono- et sesquiterpènes) possèdent une activité antimicrobienne contre un large éventail des bactéries et champignons. Par ailleurs, un certain nombre de terpènes ont des propriétés toxiques, répulsives ou attractives pour d'autres organismes, ce qui a conduit à la conviction qu'ils ont des rôles écologiques dans les interactions antagonistes ou mutualistes entre les plantes et plantes-animaux. Ici nous avons évoqué deux rôles principaux des tetrpénoïdes connus dans la nature. Certains terpènes sont toxiques vis-à-vis de certains insectes ou nématodes. Cette action pouvant s'effectuer par une action directe sur les récepteurs du goût.