

Les
Métabolites
secondaires

Les métabolites secondaires: définition

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

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

Les **métabolites secondaires**, composés organiques, ne sont pas par essence nécessaires, vitaux pour la cellule, l'organisme :

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

Les métabolites secondaires: écologie chimique

Il ont des fonctions très différentes :

-Protection de l'attaque des pathogènes ou des herbivores



-Attraction des pollinisateurs



-Ils participent à des réponses allélopathiques (compétition entre les plantes pour la germination et croissance)



Les métabolites secondaires: allélopathie

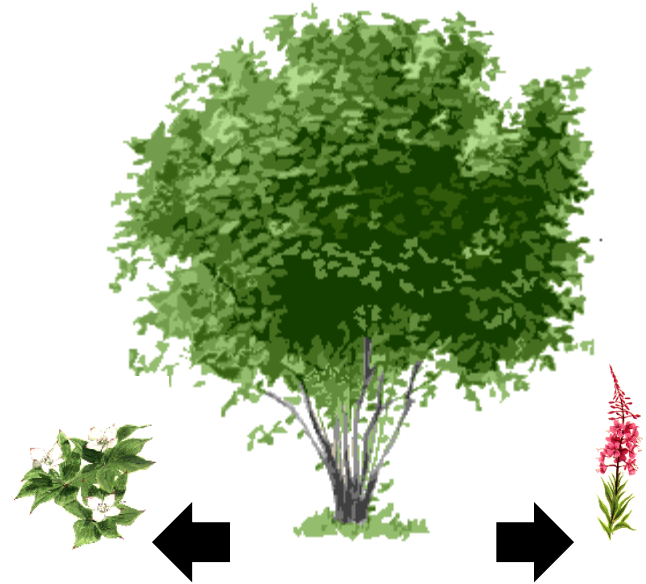
Réponses allélopathiques

L'allélopathie est l'ensemble des interactions biochimiques directes ou indirectes, positives ou négatives, d'une plante sur une autre (microorganismes inclus) au moyen de métabolites secondaires.

Les plantes compétent les unes avec les autres pour obtenir le soleil et les substances nutritives.

Elles ont mis en place des mécanismes pour conquérir leur propre espace.

Les composés allélopathiques sont libérés dans l'air ou dans le sol.

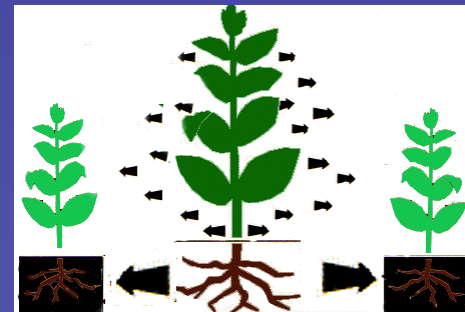


Les métabolites secondaires: allélopathie

Acacia pruinocarpa produit des composés allélopathiques qui empêchent la croissance des autres plantes compétitrices.



Quand une graine germe, elle peut libérer des substances qui inhibent la germination des autres plantes de la même espèce.



Des recherches envisagent l'utilisation des composés allélopathiques comme herbicides ou pesticides naturels.

Les métabolites II: intérêts pharmaceutiques

20 000 à 25 000 plantes sont utilisées dans la pharmacopée humaine.
75% des médicaments ont une origine végétale et 25% contiennent au moins une molécule active d'origine végétale.

Les médicaments peuvent être

- d'origine naturelle
- synthétiques
- hémisynthétiques

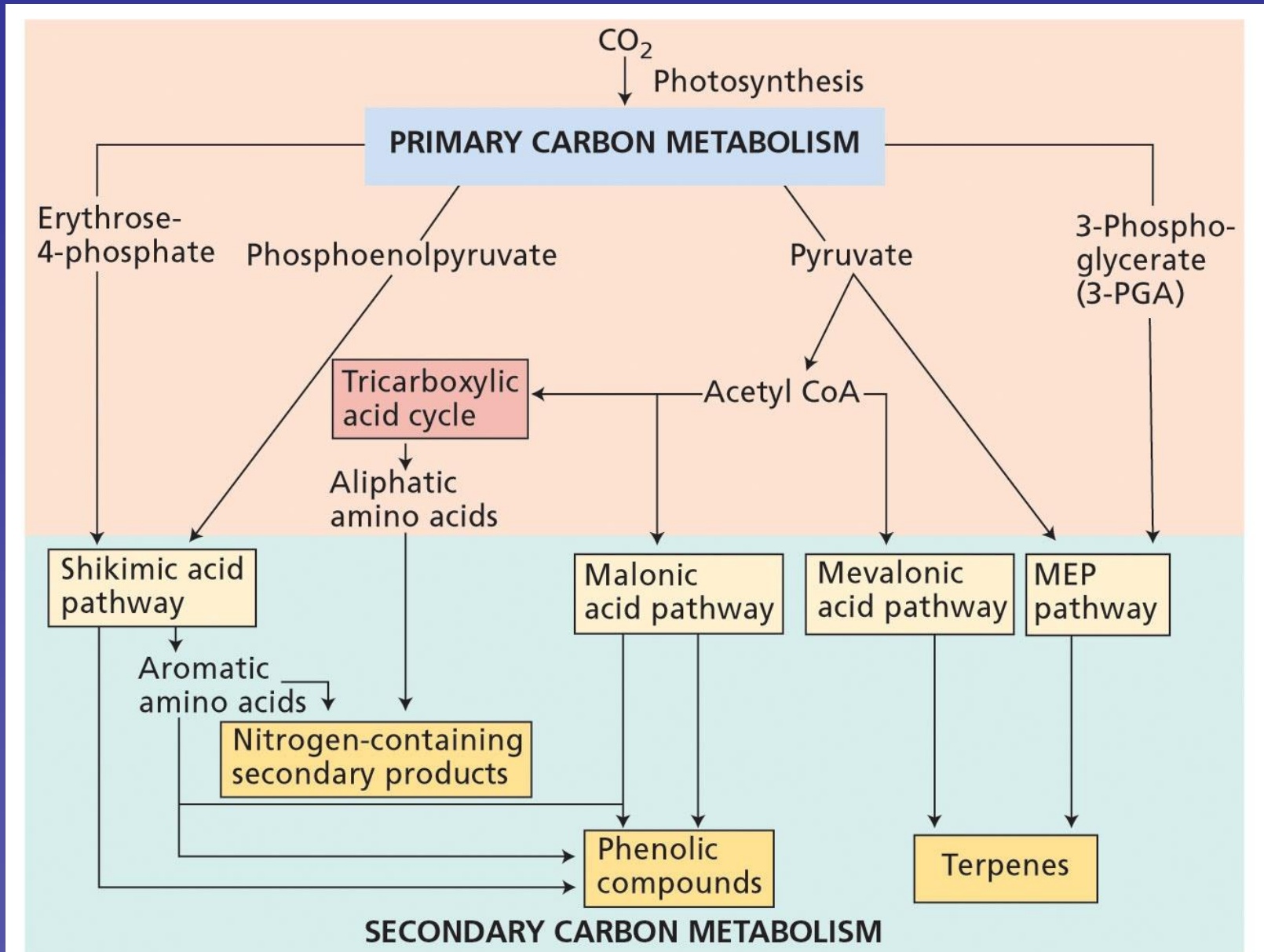


Les voies de biosynthèse des principaux métabolites II

On peut identifier trois types de métabolites secondaires:

	<i>Ils dérivent de:</i>	<i>Nb de molécules :</i>
- Terpénoïdes	l'IPP (isopentenyl diphosphate), une molécule à 5 C	25000
- Alcaloïdes	Acides aminés	12000
- Molécules phénoliques	Voie de l'acide shikimique et acétate/malonate	8000

Les voies de biosynthèse des principaux métabolites II



Les Terpénoïdes

Les terpénoïdes

On appelle terpènes un ensemble d'hydrocarbures cycliques ou à chaînes ouvertes, de formule brute : $(C_{10}H_{16})_n$

Le nom terpène a été forgé à partir de la térébenthine, matière de base de leur obtention et de la racine « ène » pour rappeler qu'il s'agit de composés insaturés.

Le nom terpénoïde désigne un ensemble de substances possédant le squelette des terpènes et une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone....)

Grandes diversités structurales et fonctionnelles

-Hormones

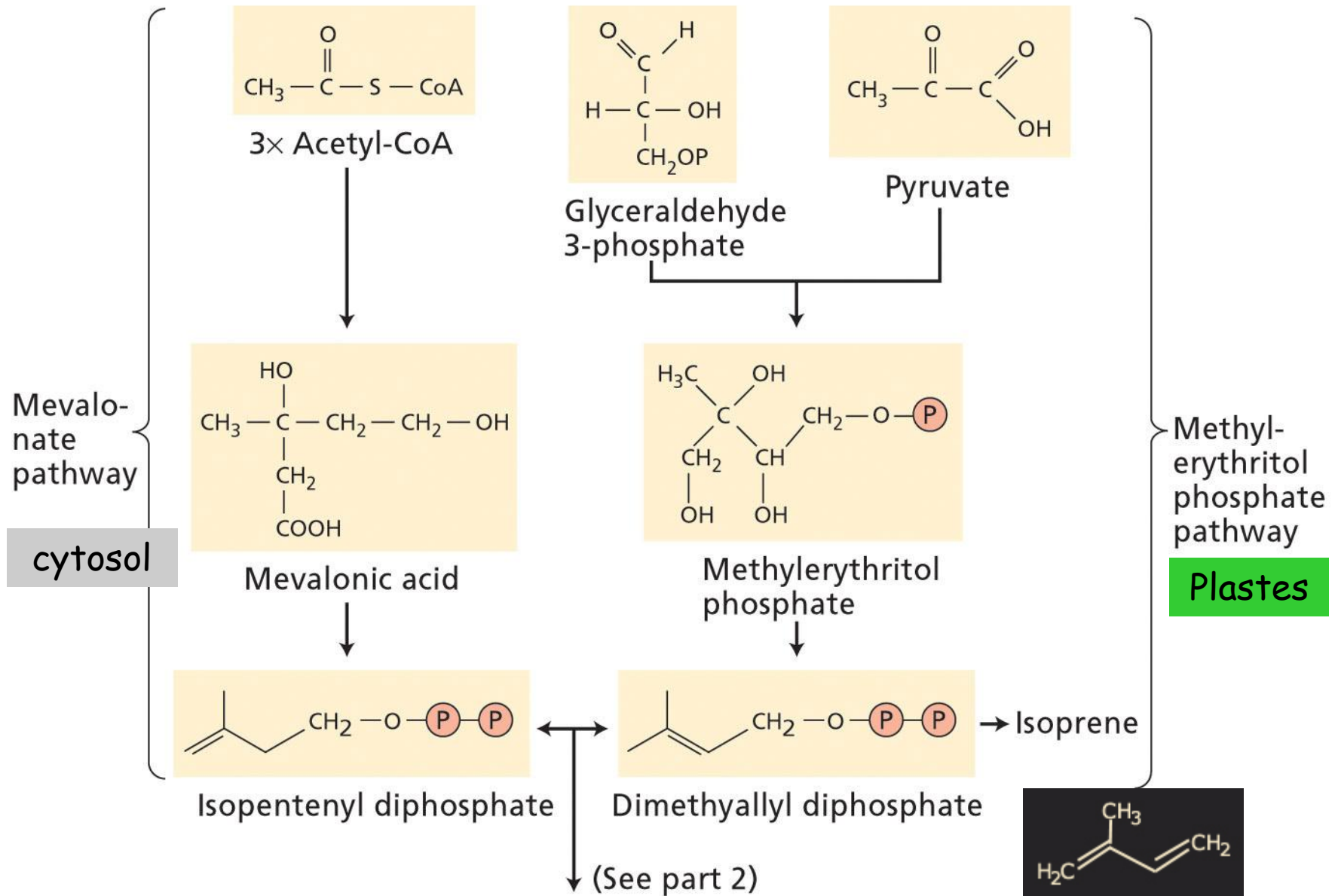
-Pigments

-Stérols

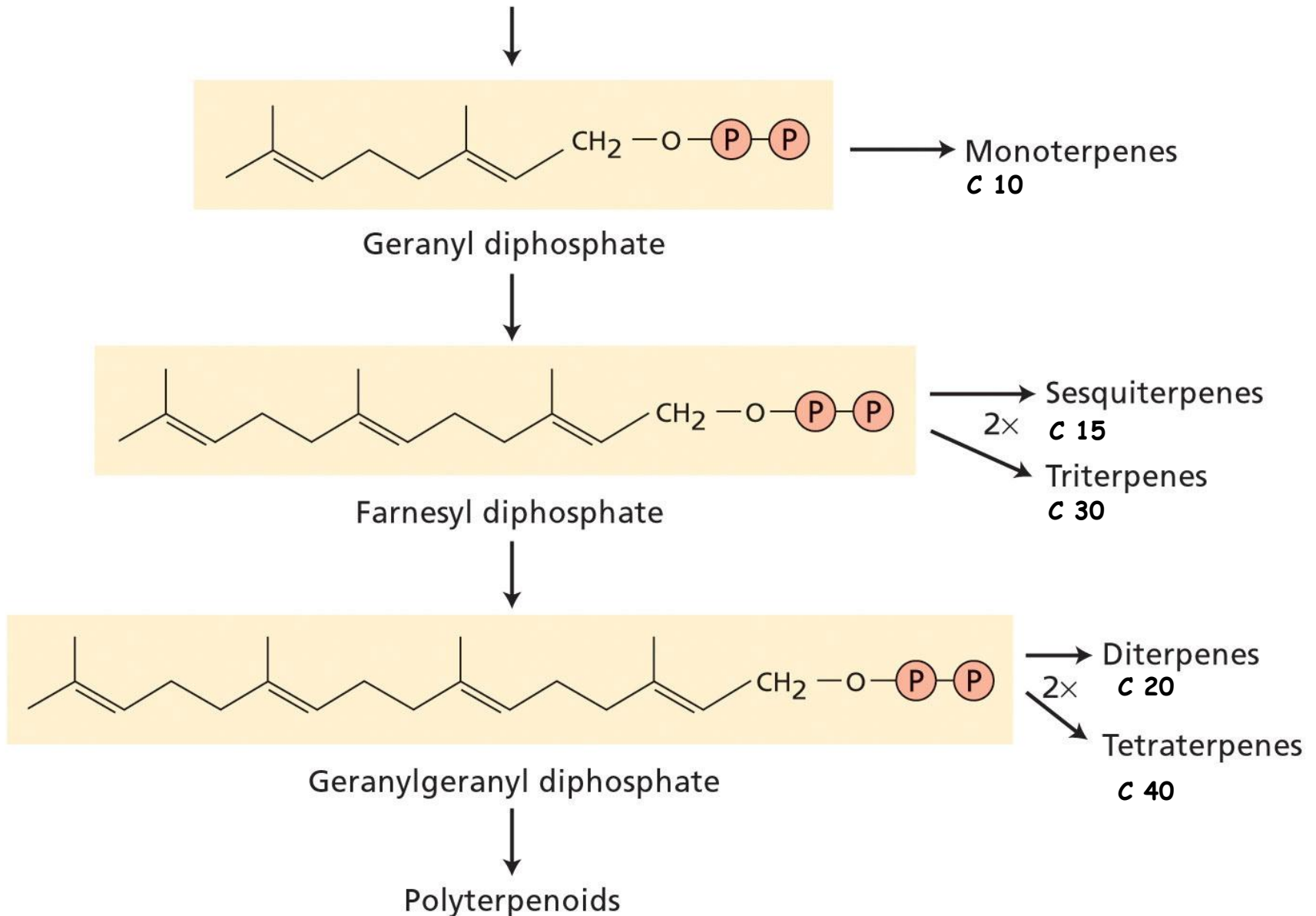
-Latex

-Huiles essentielles

La biosynthèse des terpénoïdes



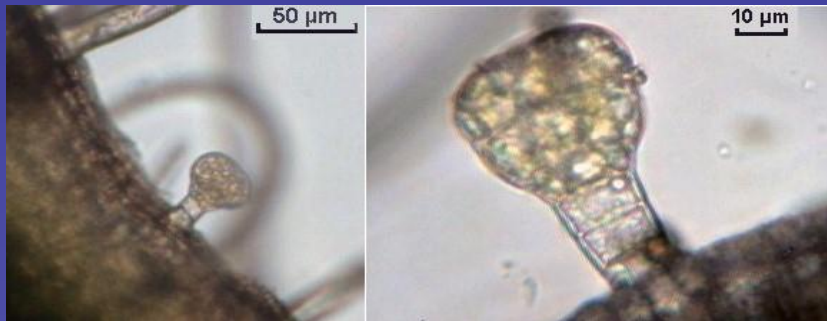
La biosynthèse des terpénoïdes



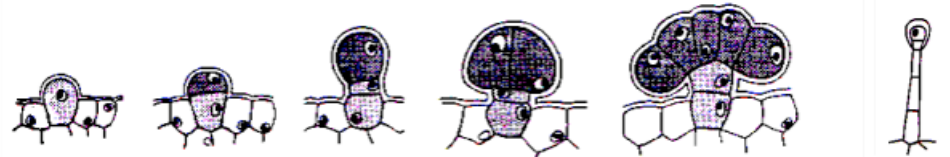
Les terpénoïdes : les poils sécréteurs

Beaucoup de composés secondaires sont toxiques, ils sont alors stockés dans des cellules spéciales, vésicules spécifiques ou dans la vacuole.

Poils sécréteurs stipités (*Pelargonium*) ou sessiles et à tête pluricellulaire (*Labiacées*).



Stades successifs du développement d'un poil sécréteur de *Lavandula angustifolia* Lamiacées



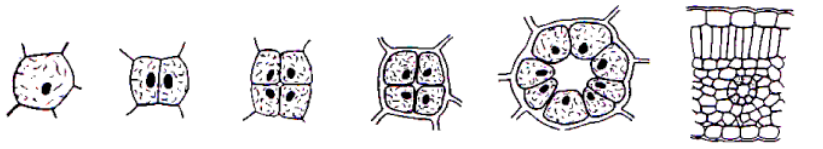
Poil sécréteur de *Pelargonium graveolens*, Géraniacées



Les terpénoïdes : les poches sécrétrices

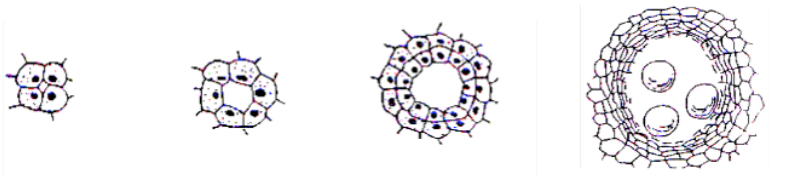
- *poche schizogène* : une cellule se partage en deux et c'est entre ces deux nouvelles cellules que se forme la poche (feuilles de myrtacées)
- *poche lysigène* : plusieurs cellules groupées forment une poche, par lyse de leur paroi.
- *poche schizolysigène* : formée par l'association des caractéristiques des deux types de poches précédentes (zestes de *Citrus*)
- *des canaux ou bandelettes sécrétrices* formées de poches sécrétrices allongées (bois de *Santalum album*, fruits et racines d'apiacées).

Poches schizogènes



Formation d'une poche sécrétrice schizogène d'*Hypericum perforatum*, Hypéricacées

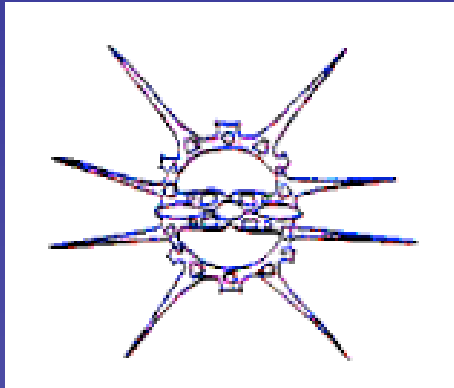
Poches schizolysigènes



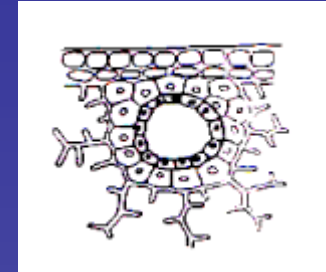
Formation d'une poche sécrétrice schizolysigène de *Citrus aurantium.*, Rutacées

Les terpénoïdes : les canaux sécréteurs

Canaux sécréteurs : Térébinthacées,
Ombellifères, Composées.



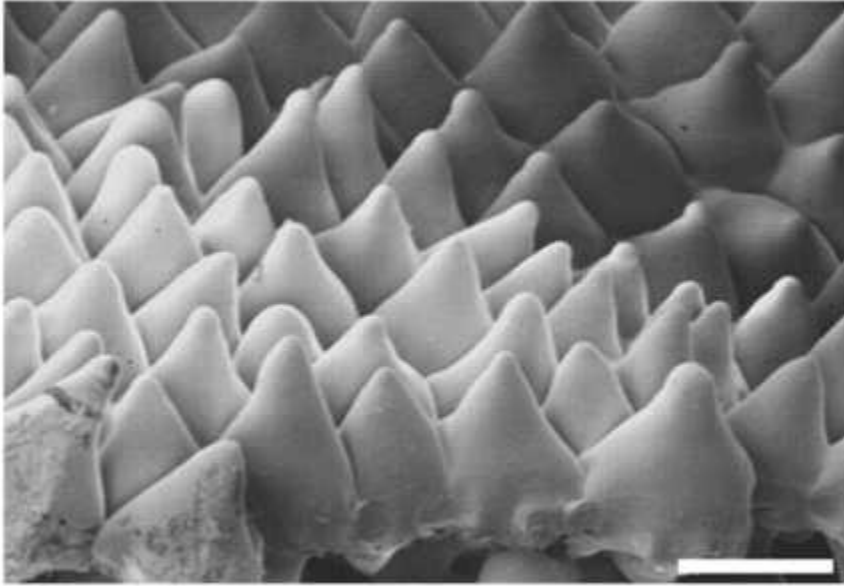
Canal sécréteur de *Daucus carota*,
Apiacées



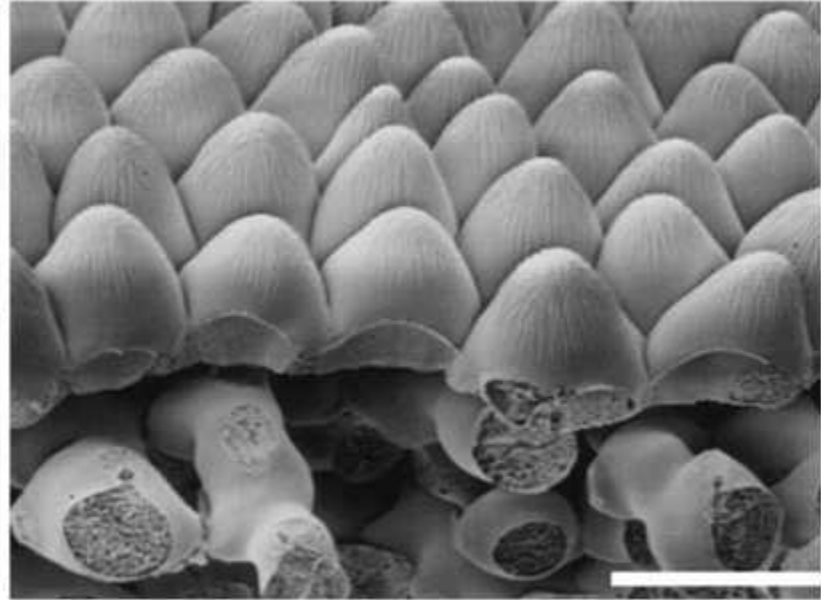
Canal sécréteur de *Pinus sylvestris*,
Abiétacées

Les terpénoïdes : les cellules à essence

Les cellules épidermiques: cellules à essences:
Lauracées, Zingibéracées



Cellules cônes de pétales de fleurs de tabac, à gauche *Nicotiana tabacum*



à droite *Arabidopsis thaliana*

**La synthèse a lieu dans le cytosol/ER : Sesqui (C15), Tri (C30), poly
ou les plastes : Isoprène, mono (C10), di (C20), tétra (C40).**

Les terpénoïdes

Terpènes	Propriétés pharmacodynamiques
pinènes	rubéfiant
azulène	anti-inflammatoire
géraniol linalol cinéol	antiseptique
ascaridol	vermifuge
thuyone	stupéfiant

Les terpénoïdes: la digitale



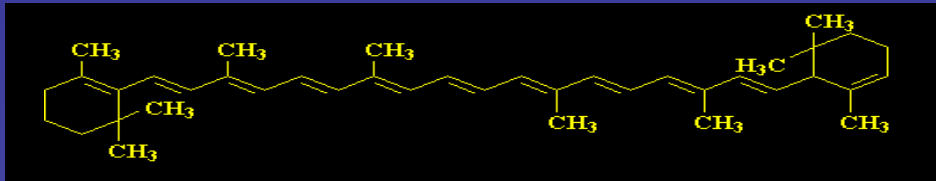
Feuilles:

- Saponosides
- Cardénolides ou glycosides cardiaques (digitoxigénine, gitaloxigénine, digitaline)

Les terpénoïdes: le carotène

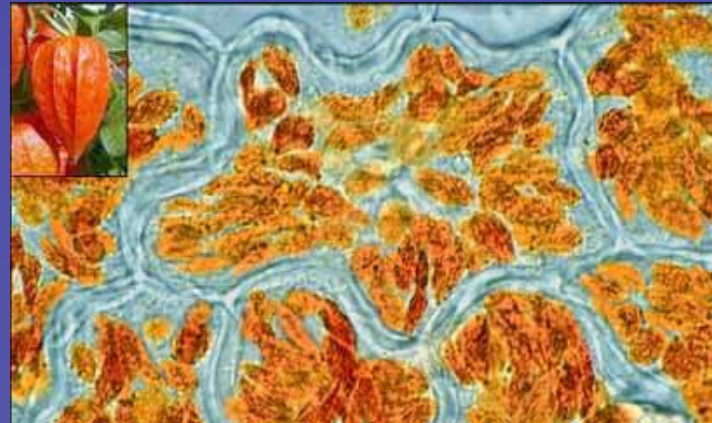
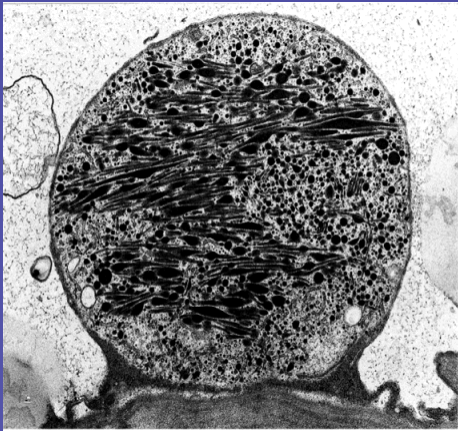
Le β -carotène est un tétraterpène.

C'est la plus connue des provitamines A, on la trouve dans beaucoup de fruits et légumes : melons, abricots, oranges, pêches, tomates, carottes, épinards, choux, brocolis, laitues...



Les caroténoïdes sont présent dans les chromoplastes et aussi en grande quantité chez les chloroplastes mais la couleur est couverte par celle des chlorophylles.

Les caroténoïdes sont organisés dans les chromoplastes en cristalloïdes; dans les chloroplastes ils sont liés à des protéines où ils ont une fonction notamment dans la photoprotection.



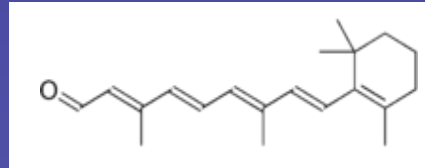
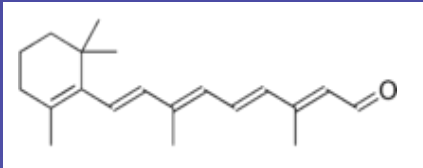
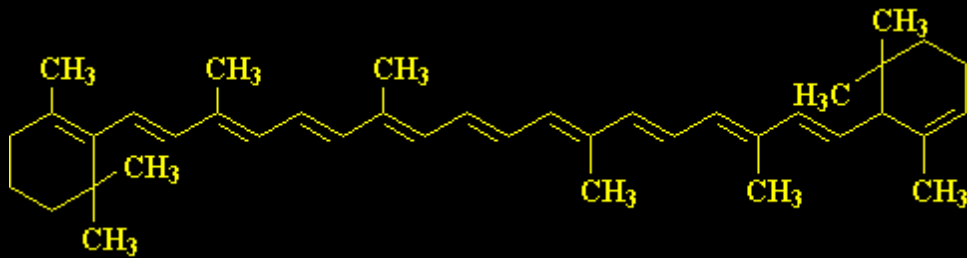
Les terpénoïdes: le carotène

Stocké principalement dans le tissu adipeux, il est métabolisé en cas de besoin en rétinol (**vitamine A**) en présence de graisses dans la paroi intestinale. Un excès de β -carotène dans le corps n'est pas dangereux contrairement à un excès de vitamine A.

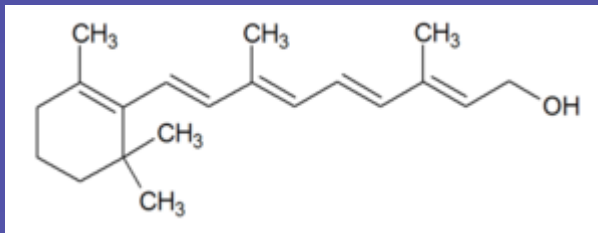
C'est un puissant anti-oxydant (encore plus efficace que la vitamine A), il neutralise de nombreux radicaux libres dont l'oxygène qui peuvent endommager les lipides, le collagène, l'ADN et conduire ainsi à des cancers. Il assure également une pigmentation de la peau et prévient ainsi les dégâts causés par les rayons ultraviolets.

Les terpénoïdes: la vitamine A

Son métabolisme donne en premier lieu 2 molécules de rétinal dont la réduction donne la **vitamine A** (rétinol). Le rétinal est une molécule indispensable au mécanisme de la vision. En effet, il s'associe avec une protéine (l'**opsine**) pour former un pigment photosensible (la **rhodopsine**) présent dans la rétine. Les transformations photochimiques de ce pigment sous l'action des photons de la lumière interviennent dans le mécanisme de la vision.



rétinal



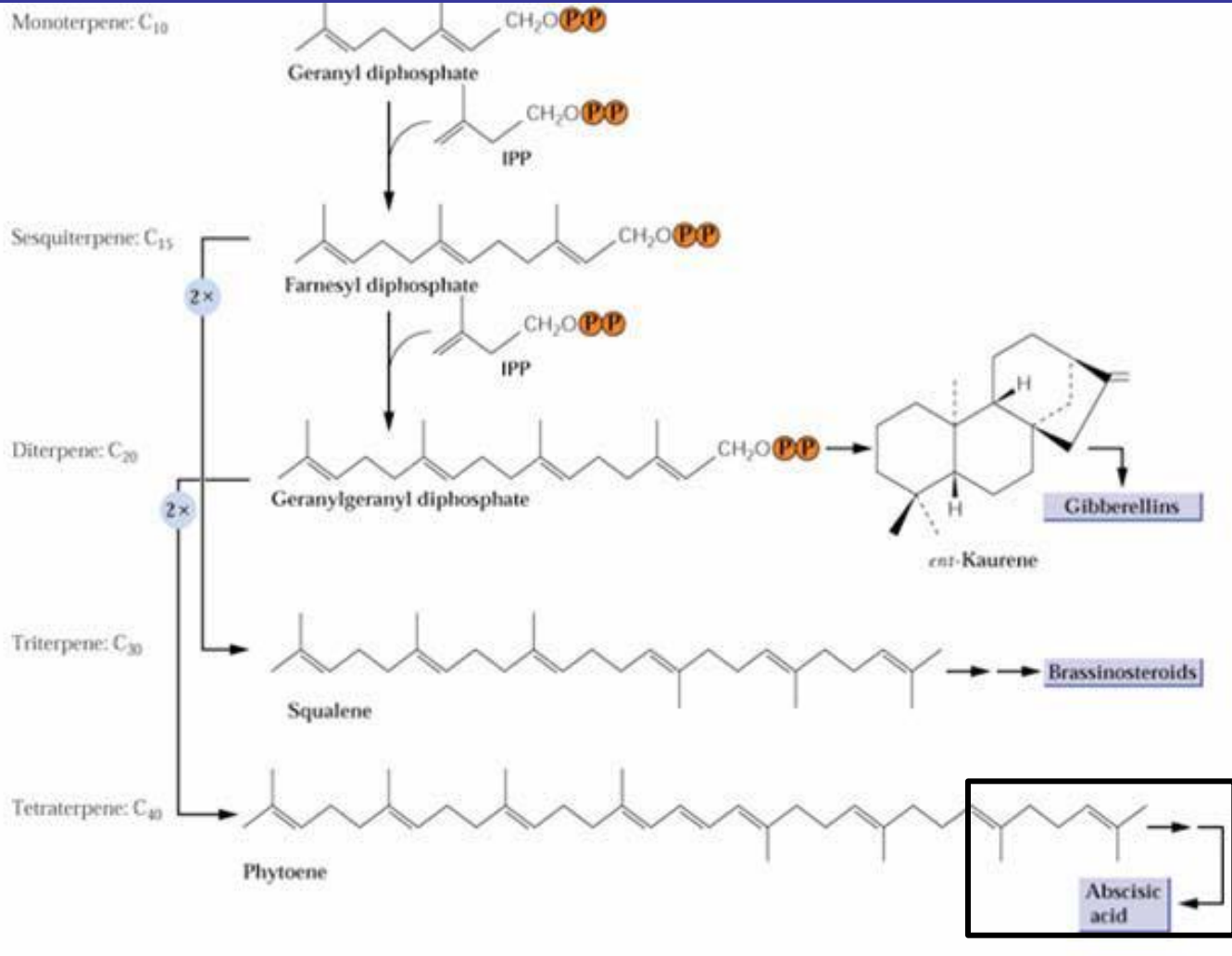
rétinol

Les terpénoïdes: la vitamine A

µg de rétinol/100g

carotte, oseille	1700
épinards, pissenlits	600
cresson, patate douce, brocoli, ciboulette	430
bette, poireau, brugnion, citrouille, scarole	285
abricot, endive	180
kaki, mangue, tomate	140
laitue	125
avocat	85
pêche	80
mandarine	55
haricots verts, courgette, melon	48
petits-pois	42

Les terpénoïdes: phytohormones



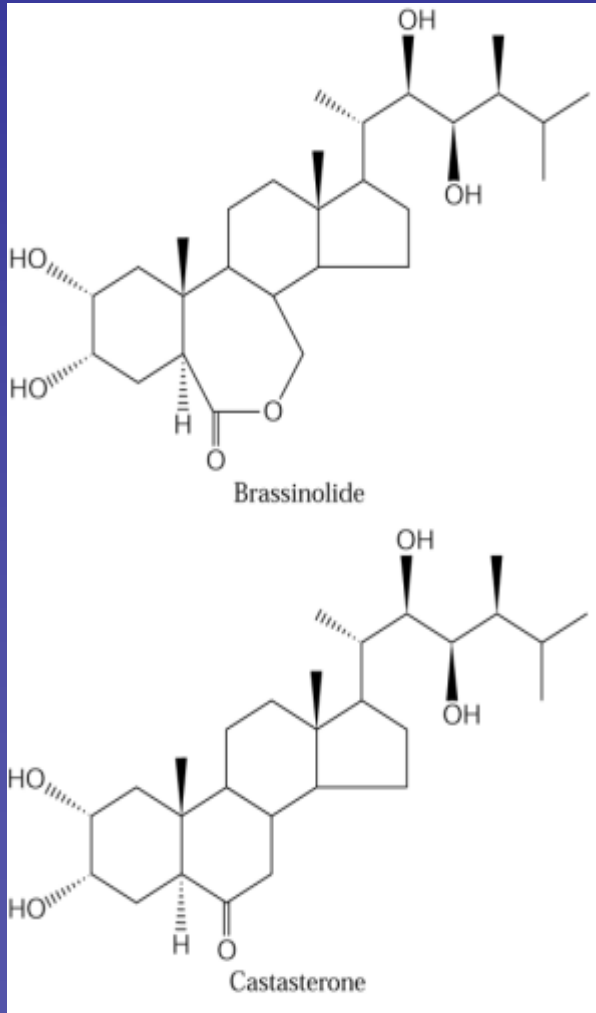
Gibbérellines

Brassinostéroïdes

Acide
abscissique

Les terpénoïdes: les brassinostéroïdes

Ce sont des triterpènes et des stéroïdes



Ils sont importants dans le développement morphologique des plantes

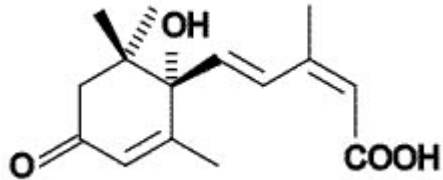
Plante sauvage

Plantes qui ne synthétise pas Brassinostéroïdes (naine)



Les terpénoïdes: l'ABA

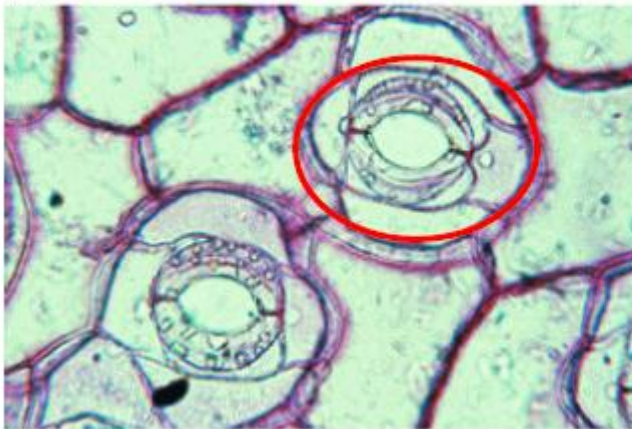
Il a 15 atomes de carbone (sesqui-terpène), mais il est synthétisé à partir des caroténoïdes (C40, tétra-terpènes)



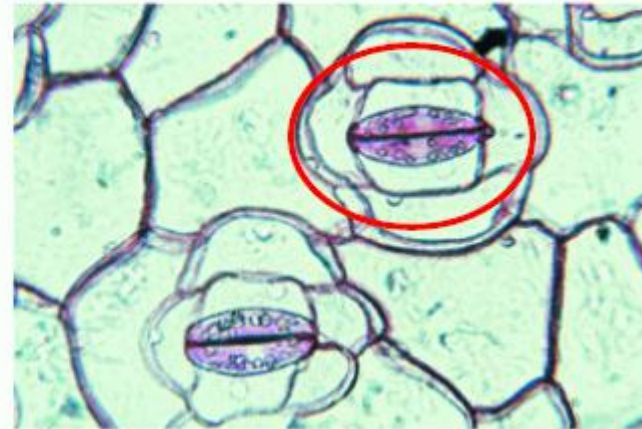
Il stimule différentes réponses:

- développement et maturation des graines
- tolérance de la déshydratation
- fermeture des stomates

(A) Feuille contrôle



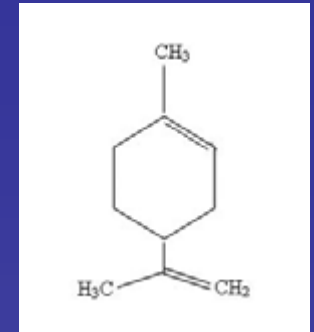
(B) Feuille traitée avec ABA



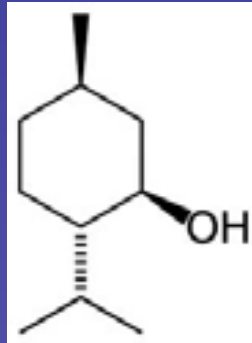
Les terpénoïdes: les huiles essentielles

Terpènes volatiles qui ont souvent une fonction de défense contre les insectes et herbivores.

Ils sont souvent utilisés pour leur fonction antiseptique ou pour leur odeur comme arômes ou parfums.



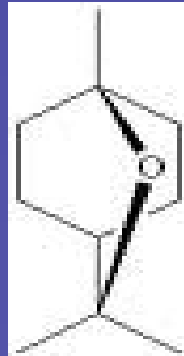
Limonène



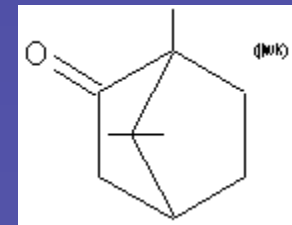
Menthol



Camphre



Eucalyptol



Les terpénoïdes: latex et caoutchouc

Les latex ont une double fonction de défense. Quand un insecte ravageur (termite, chenille...) pénètre dans l'écorce d'un arbre producteur de latex ou mange l'une de ses feuilles, l'arbre envoie un jet de gel collant.

Même si l'insecte survit à cette première forme de défense, le latex contient des substances chimiques qui le tuent.

Le caoutchouc naturel est un dérivé du latex (400 à 100 000 unités d'isoprène). Il provient de la coagulation du latex de plusieurs plantes, principalement de l'hévéa (*Hevea brasiliensis*, famille des Euphorbiacées).



Hévéa (*Hevea brasiliensis*)



caoutchouc (*Ficus elastica*)



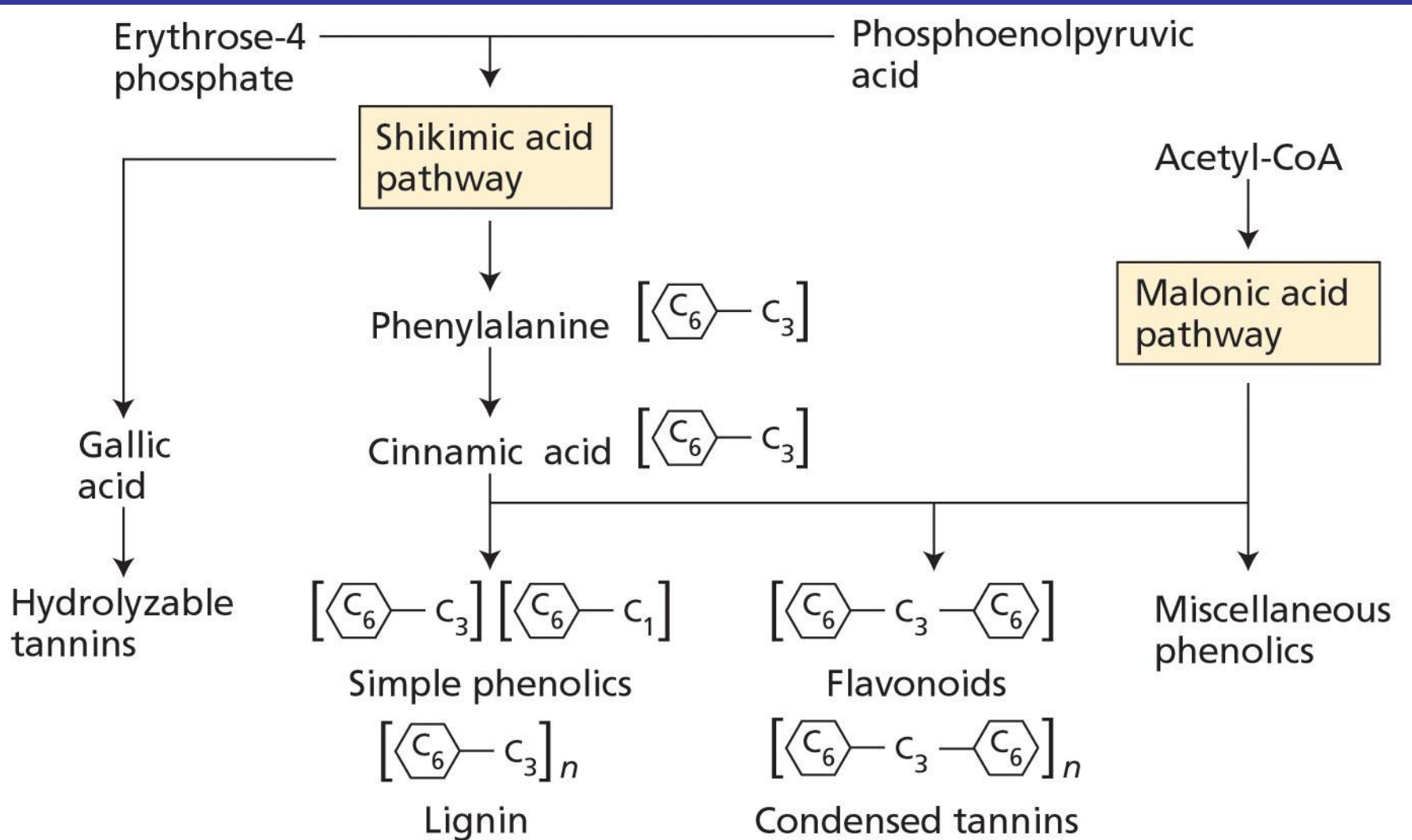
guayule (*Parthenium argentatum*)



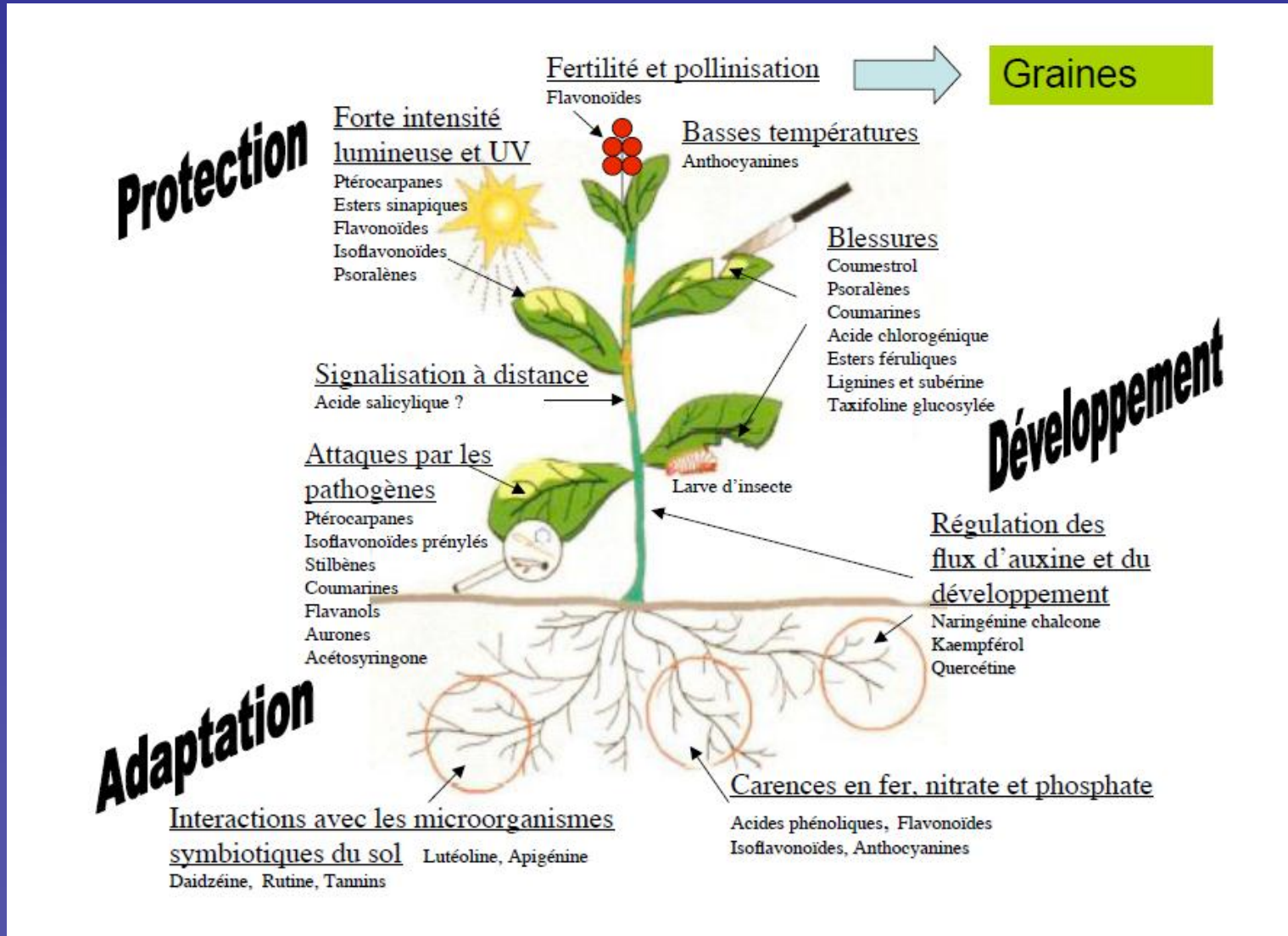
pissenlit de Russie (*Taraxacum kok-saghyz*)

Les Composés phénoliques

Les composés phénoliques

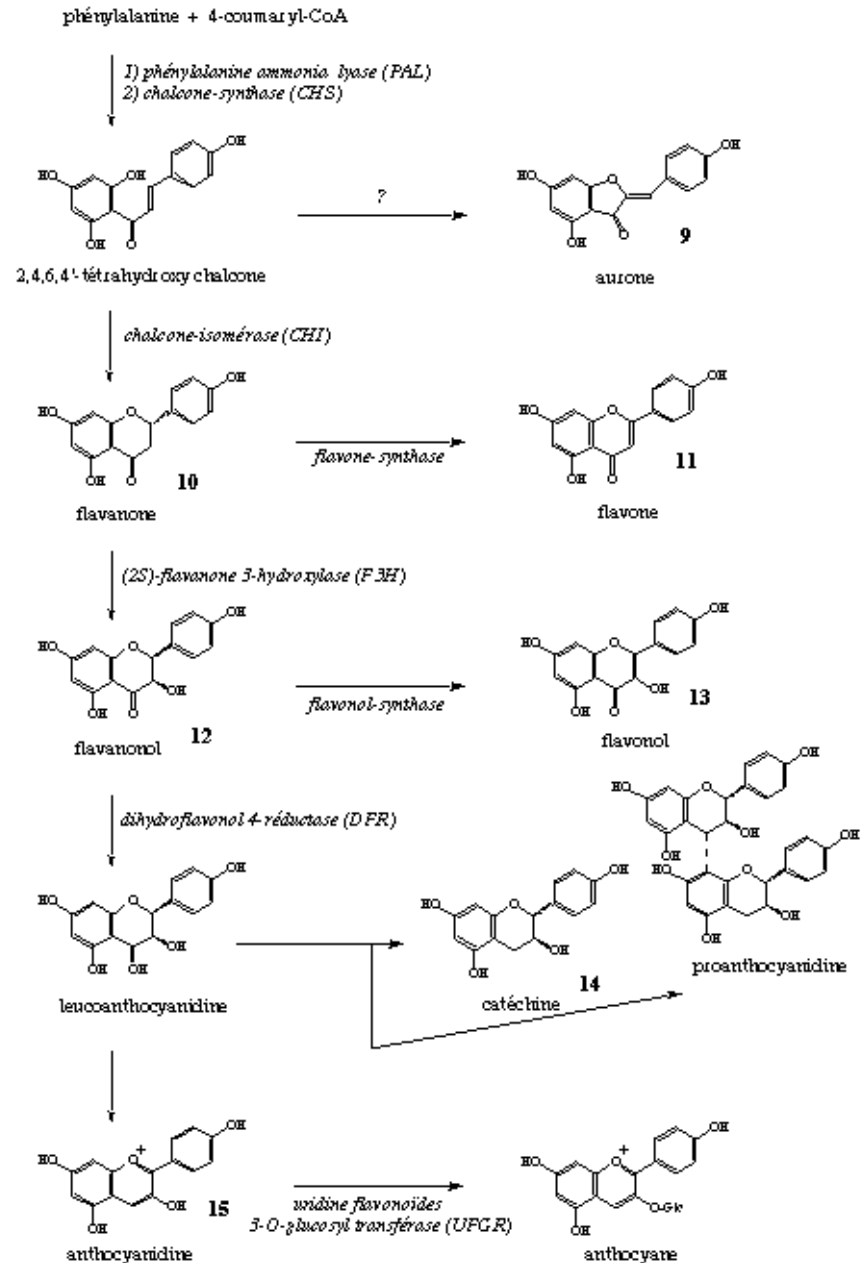
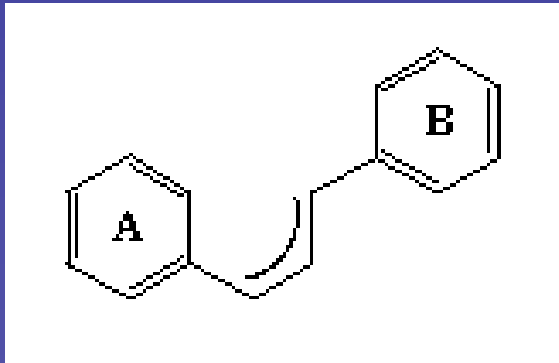


Les composés phénoliques



Les flavonoïdes

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone constitué de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3.

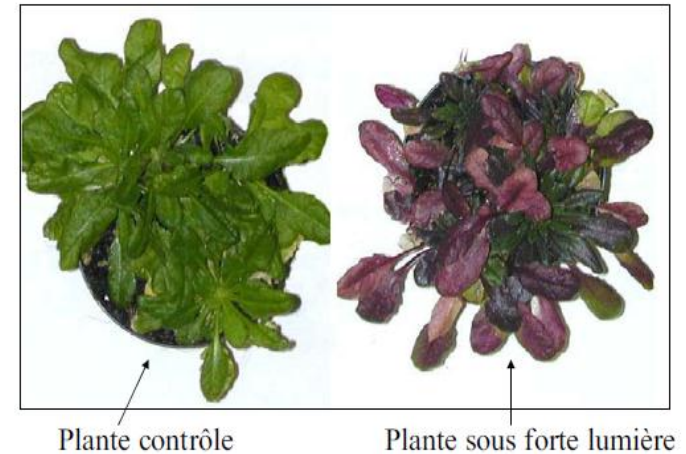


Les flavonoïdes

Rôles des flavonoïdes:

- ▶ Pigments anthocyaniques.
- ▶ Des colorants, des agents de protection et des arômes et des goûts variés.
- ▶ Anti-oxydante et anti-radicalaire.
- ▶ Activité anti-allergique
- ▶ Activité protectrice vasculaire

Protection du rayonnement UV



Les flavonoïdes du cacao : effet protecteur sur la santé cardiovasculaire:

- Inhibition de l'oxydation du cholestérol LDL.
- Anticoagulant.
- Régulation des réponses inflammatoires et immunitaires dans la paroi des vaisseaux sanguins qui peut être anormale en cas de maladie cardiovasculaire.
- Régulation du tonus vasculaire ou degré de constriction des petits vaisseaux sanguins qui contribue à l'hypertension.

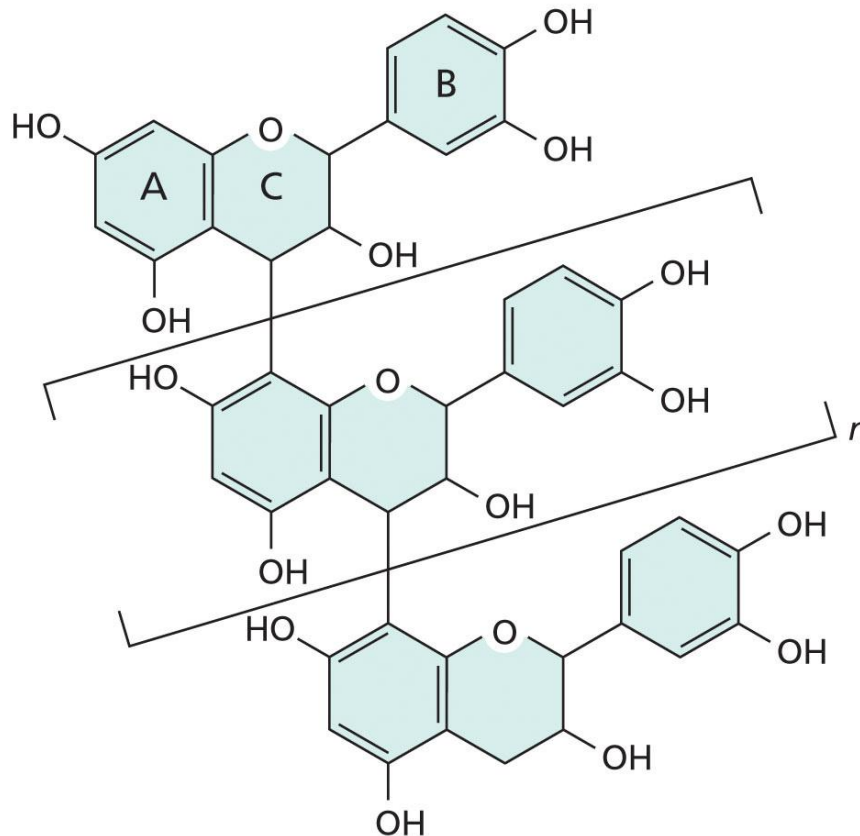


Les composés phénoliques: les tanins

Il existe deux sortes de tanins:

- ▶ **tanins condensés** (proanthocyanidines)
- ▶ **tanins hydrolysables**

(A) Condensed tannin

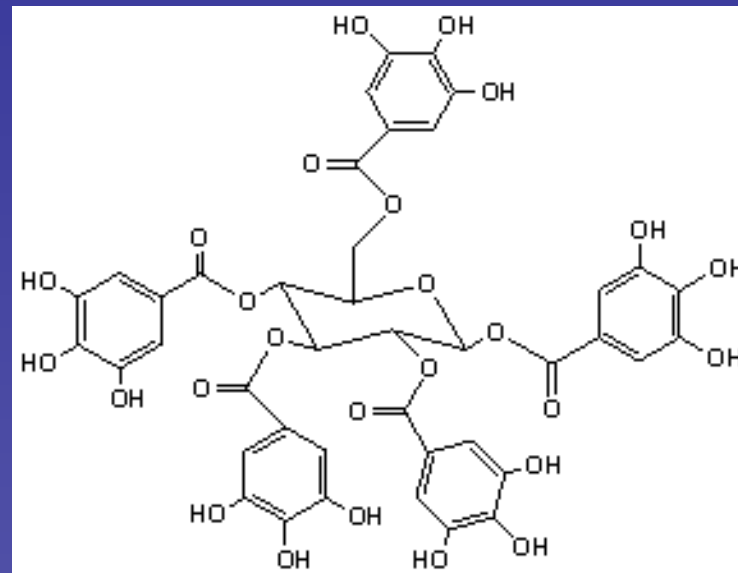
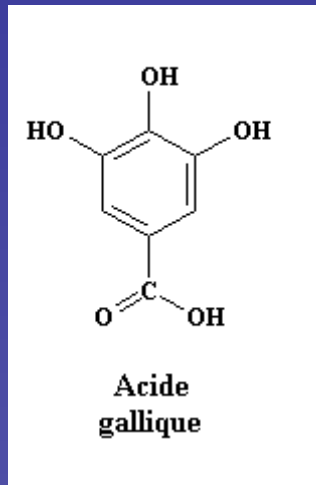


Polymères de
flavonoïdes
(catéchine)

Les composés phénoliques: les tanins

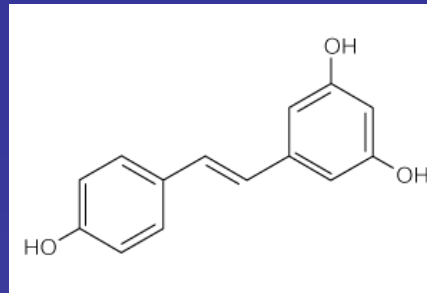
Les **tanins hydrolysables** sont des dérivés de l'acide gallique estérifiés à un sucre.

Les **gallotanins** sont les plus simples (polygalloyl ester de glucose).



- ▶ Les tanins précipitent les protéines et la gélatine.
- ▶ Ils emprisonnent aussi les sels des métaux lourds.
- ▶ Les tanins ont des effets astringents
- ▶ Les plantes à tanins sont utilisées pour les plaies ouvertes.

Les composés phénoliques: le resvératrol



Le **resvératrol** (trans-3,5,4'-trihydroxystilbene) est une **phytoalexine** présente notamment dans le tégument du raisin rouge mais aussi la myrtille et les cacahuètes.

Jusqu'à **50-100 µg/g** de peau du raisin muscat.

Composé antibiotique produit par la plante comme système de défense contre certains pathogènes

Le resvératrol est un puissant antioxydant (encore plus efficace que les vitamines C and E) qui joue un rôle:

► en inhibant la formation du mauvais cholestérol et l'**athérosclérose**.

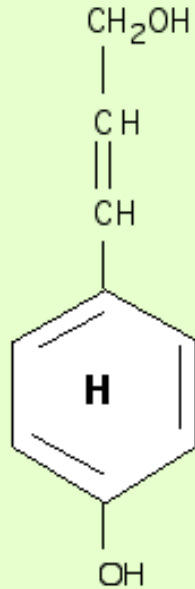
► en **cancérologie** en empêchant la formation de cellules cancéreuses et arrêtant la prolifération des cellules malignes. Il optimise l'action des traitements chimiothérapeutiques.

Les composés phénoliques: la lignine

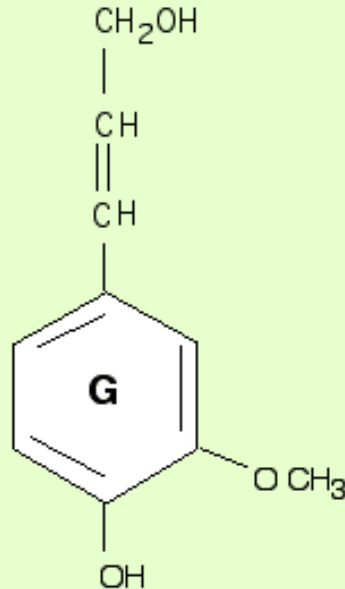
La **lignine** est le deuxième **biopolymère** le plus abondant sur terre.

C'est l'un des composants principaux du bois.

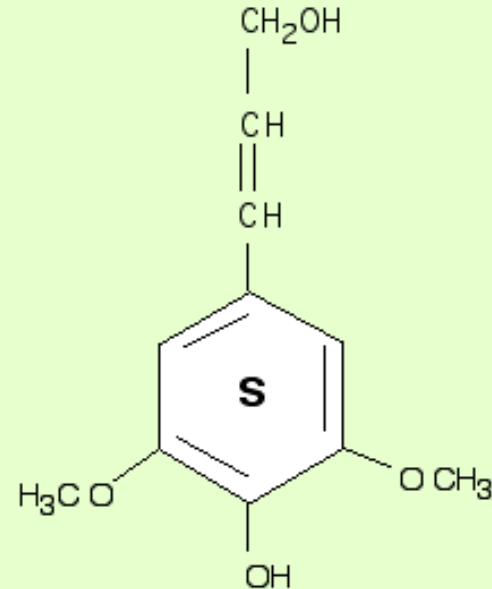
La lignine est un polymère phénolique **complexe**, non **linéaire**, formé de monomères constitués d'un squelette **phenyl-propane** (cycle de 6 carbones . chaîne à 3 carbones)



alcool coumarylique

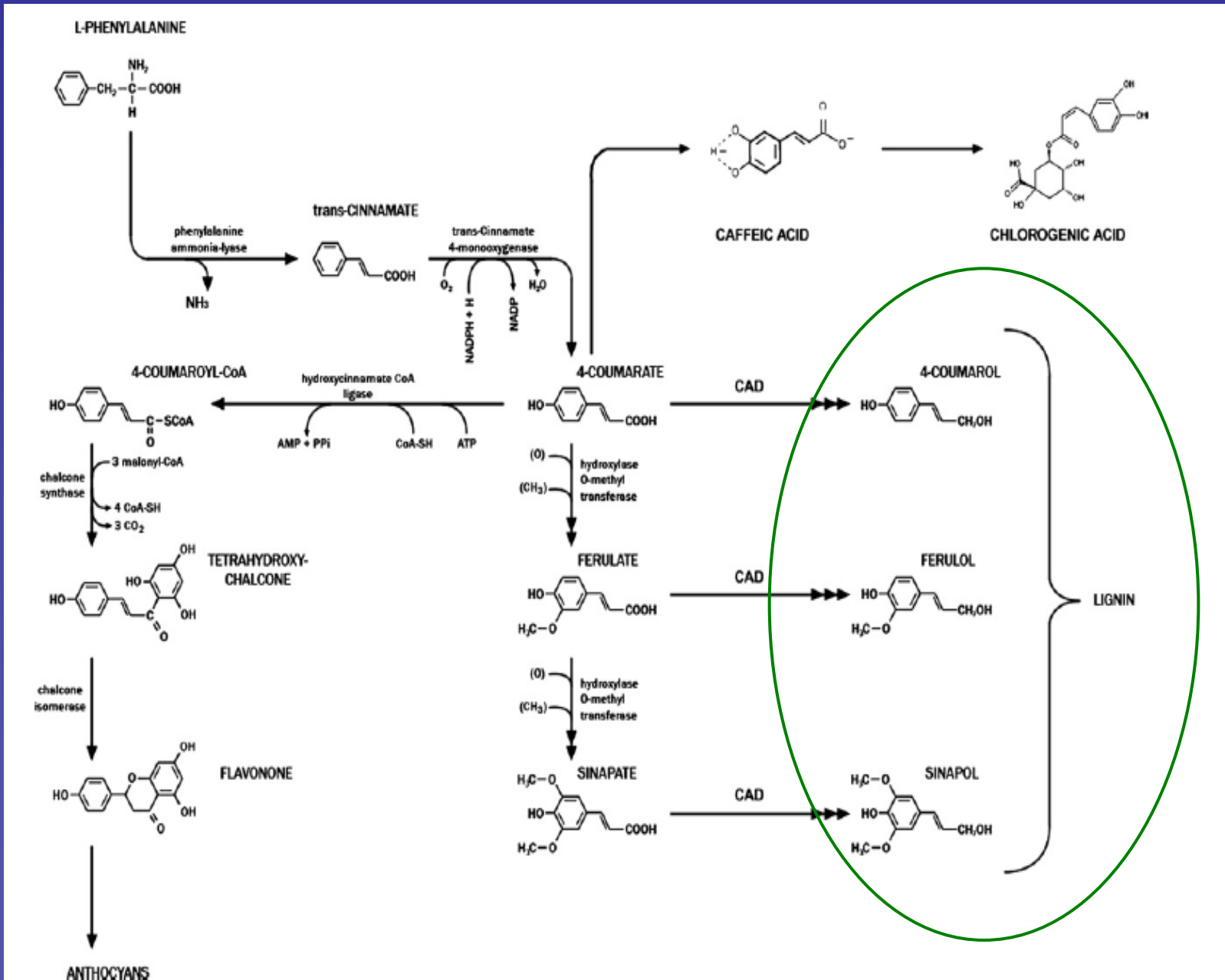


alcool coniférylique



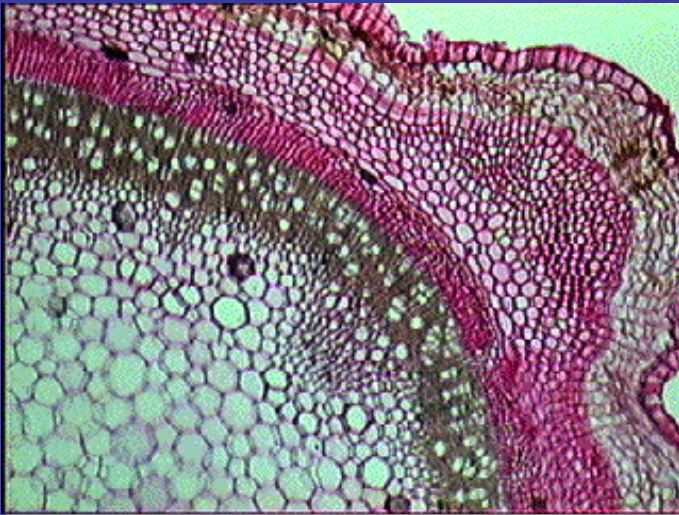
alcool sinapylique

Les composés phénoliques: la lignine

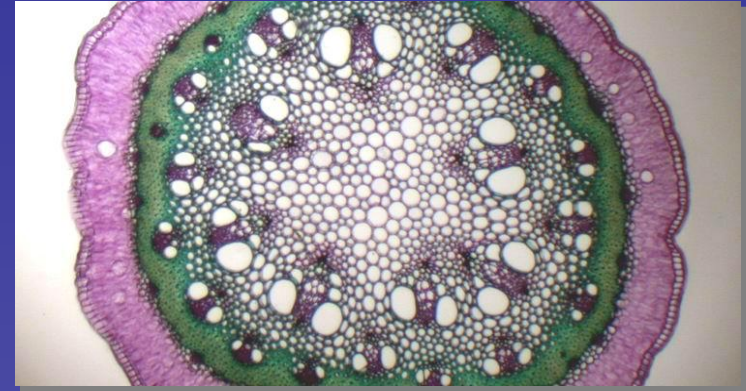


Les composés phénoliques: la lignine

La lignine se dépose dans la paroi secondaire de certaines cellules végétales induisant une augmentation de sa rigidité et imperméabilité.



Xylème I et II



Sclérenchyme

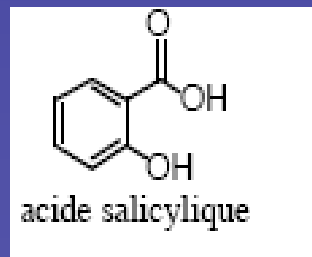
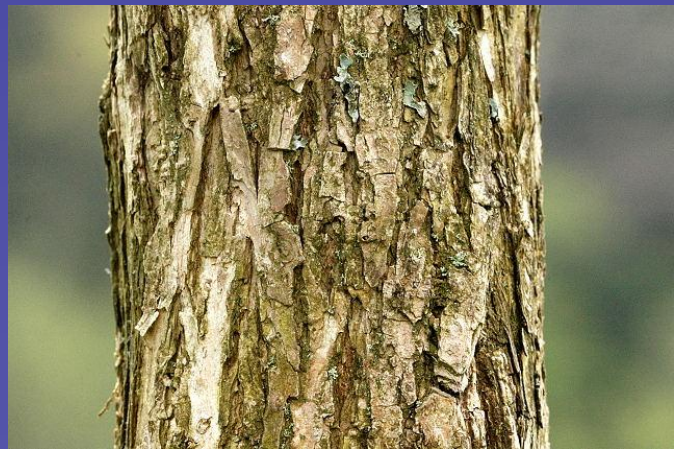
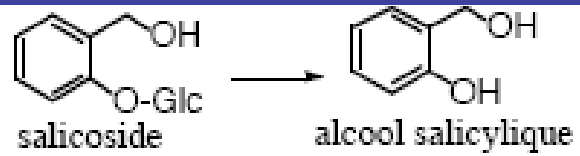
Xylème I

Colorant spécifique de la lignine : **Wiesner** (phloroglucinol)

: **Maüle** (lignine S)

Le salicoside

L'écorce du saule (*Salix alba*)
contient un hétéroside
phénolique: le salicoside



Les alcaloïdes

Les alcaloïdes

Molécules organiques hétérocycliques azotées à caractère légèrement basique soluble dans l'eau.

Nicotine	Tabac (<i>N.tabacum</i>)	Feuille	Vasoconstriction
Caféine	Café (<i>C.arabica</i>)	Graine	Stimulant général et de la pression sanguine
	<i>Ilex paraguayensis</i>	Feuille séchée	
Théophylline	Thé (<i>Camellia sinensis</i>)	Graine	
Théobromine	Cacao	Graine	
Solanine	Pomme de terre	Fruit	
Atropine	<i>Atropa belladonna</i>	Fruit	Soins oculaires
Quinine	Quinquina	Ecorce	Antipaludéen
Strychnine (curare)	Noix vomique	graines	Effets sur les muscles
Colchicine	Colchique	Fruit	Antimitotique, contre la goutte
Vincamine	Pervenche (<i>V. minor</i>)	Fleur	Oxygénateur des vaisseaux
Alcaloïde dimère	<i>Catharanthus sp.</i>	Fleur	Anti-cancer du sang
Alcaloïdes opiacés (morphine, ...)	Pavot	Fruit immature	Analgésique, calmant
Cocaine	Coca (<i>E.coca</i>)	Feuilles	Anesthésique
mescaline	Peyolt (<i>Lophophora</i>)	Tiges	Hallucinogène
Cathine	Khat	feuilles	Stimulant
Coniine	Ciguë	Racine	Poison
Aconitine	Aconit napel	Racine	Poison



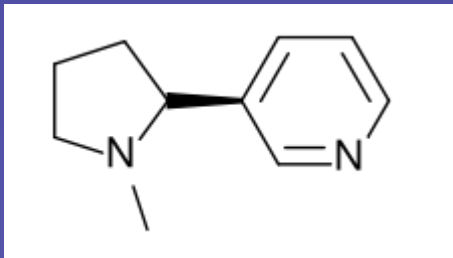
Chondrodendron tomentosum: curare



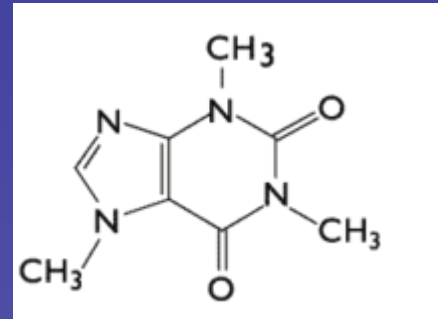
Les alcaloïdes



La nicotine est un alcaloïde contenu en grande concentration dans les feuilles de tabac (5% du poids de la plante).



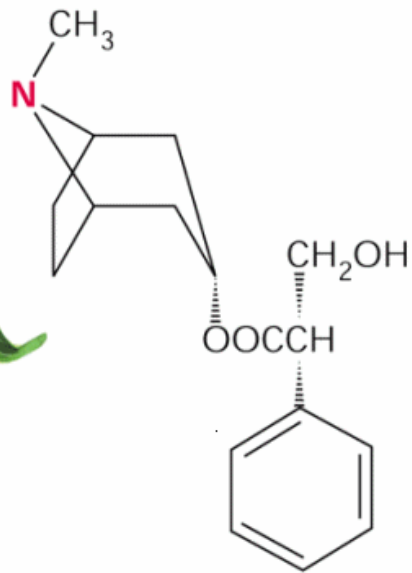
La caféine est présente dans les grains de café, le thé, le cacao, la noix de lola, le maté ou la graine de guarana. Elle est bien connue pour ses propriétés de stimulant du système nerveux central et du système cardiovasculaire.



Les alcaloïdes



Hyoscyamus niger



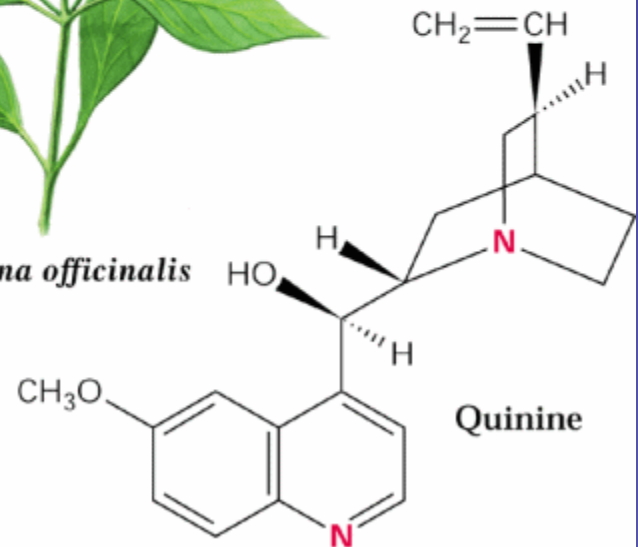
Atropine

alcaloïde naturel
ayant des propriétés
antipaludique et
analgésiques

Présente dans diverses solanacées.
Entraîne une accélération cardiaque, une diminution des sécrétions, un relâchement des muscles lisses. Utilisée en ophtalmologie pour faciliter l'examen de l'oeil



Cinchona officinalis



Quinine

Les alcaloïdes: le pavot



Papaver somniferum

Plante herbacée

Fleurs solitaires $2S + 4P + xE$

Appareil sécréteur de latex

Le latex contient ~25 alcaloïdes.

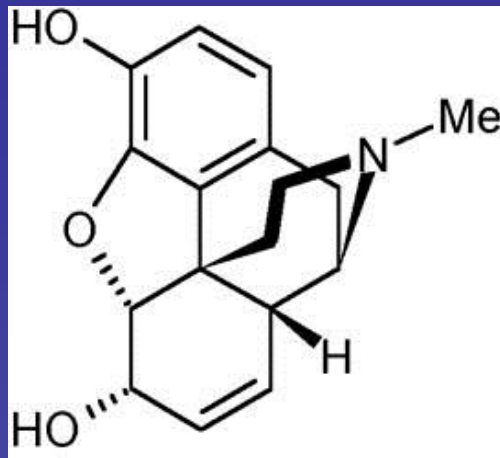
- ▶ la morphine (10%)
- ▶ la codéine
- ▶ la papavérine (0,01%)



Les alcaloïdes: le pavot



Les alcaloïdes: la morphine



C'est un analgésique dont le mode d'action exact reste inconnu.

Agit sur le système nerveux central (par saturation des récepteurs aux opiacés, impliqués dans le phénomène de perception de la douleur en mimant les effets de substances endogènes (les enképhalines).

Comme tout opiacé la morphine est susceptible de provoquer une dépendance.

Le surdosage de morphine est grave (0,1g).

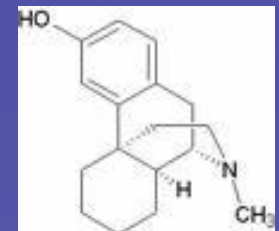
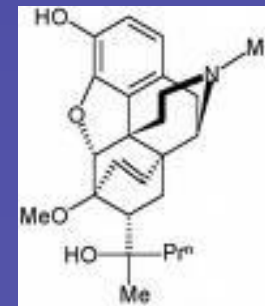
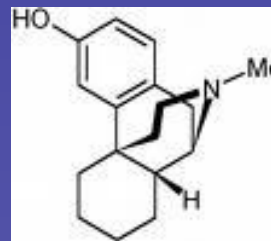
construction de molécules énantiomères (isomères optiques): substances dont la structure tridimensionnelle est proche mais dont les effets pharmacologiques peuvent être différents :

Lévorphanol: puissant analgésique

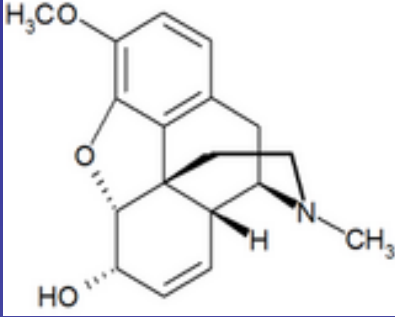
Etorphine, puissant analgésique;

Dextrorphan est dépourvu

d'effet analgésique

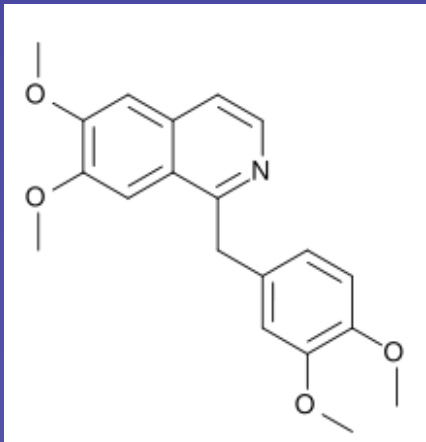


Les alcaloïdes: la codéine et la papavérine



La codéine est utilisée comme antalgique et comme antitussif.

Un cytochrome appelé [CYP2D6](#) est une enzyme hépatique catalysant la transformation de la codéine en [morphine](#). L'effet analgésique de la codéine est beaucoup plus long que celui de la morphine, à cause de cette transformation. Administrée par voie orale en sirop contre la toux .



La papavérine est utilisée comme antispasmodique, musculotrope (favorise le relâchement des muscles involontaires) et comme vasodilatateur.

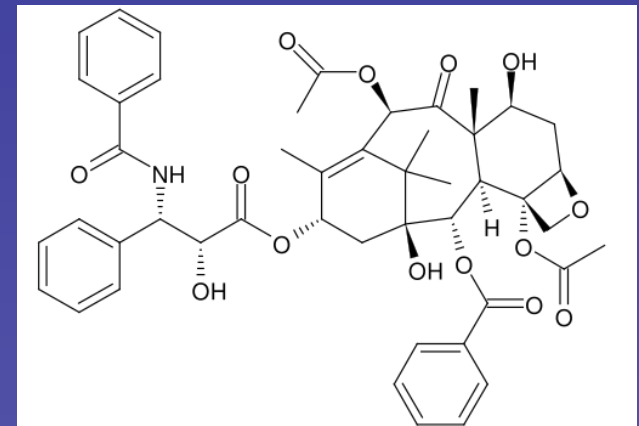
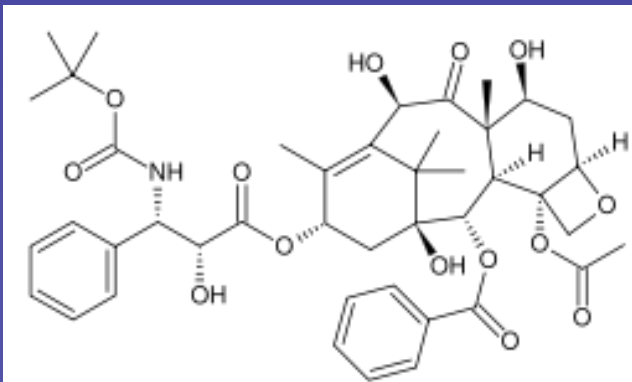
Les alcaloïdes: le taxol



L'if est une espèce dioïque.

L'if *Taxus brevifolia* contient dans son écorce un alcaloïde en faible quantité: le paclitaxel (taxol®).

Taxus baccata, l'if européen contient de la 10-désacétylbaccatine III en forte concentration dans les feuilles.



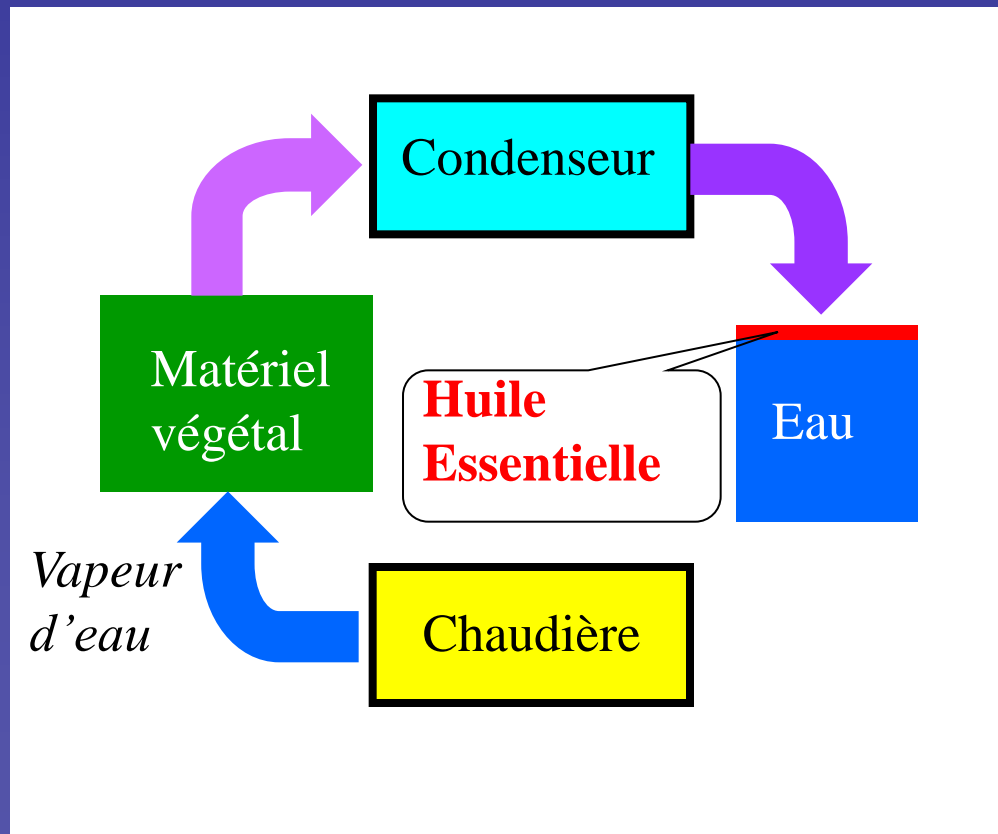
Production par hémisynthèse à partir de la 10-désacétylbaccatine III de Taxotère® (docétaxel)



Extraction des métabolites II

Par entraînement à la vapeur d'eau et Hydrodistillation

Substances *non miscibles* à l'eau, de volatilité moyenne, thermostables



Turbodistillation

Hydrodistillation accélérée en discontinu.

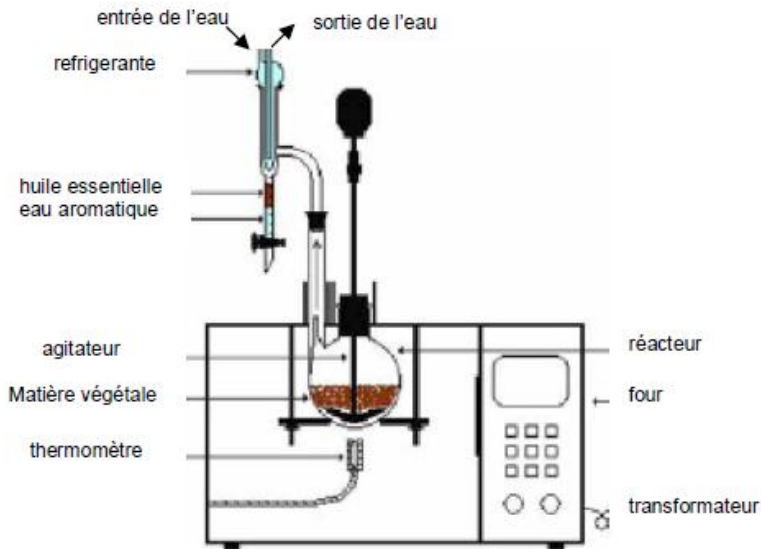
Limite les inconvénients d'une longue durée d'extraction ou d'une surpression



Autres techniques

L'hydrodistillation assistée par micro ondes

sariette, marjolaine, sauge (*Salvia officinalis*) et thym, menthe poivrée..



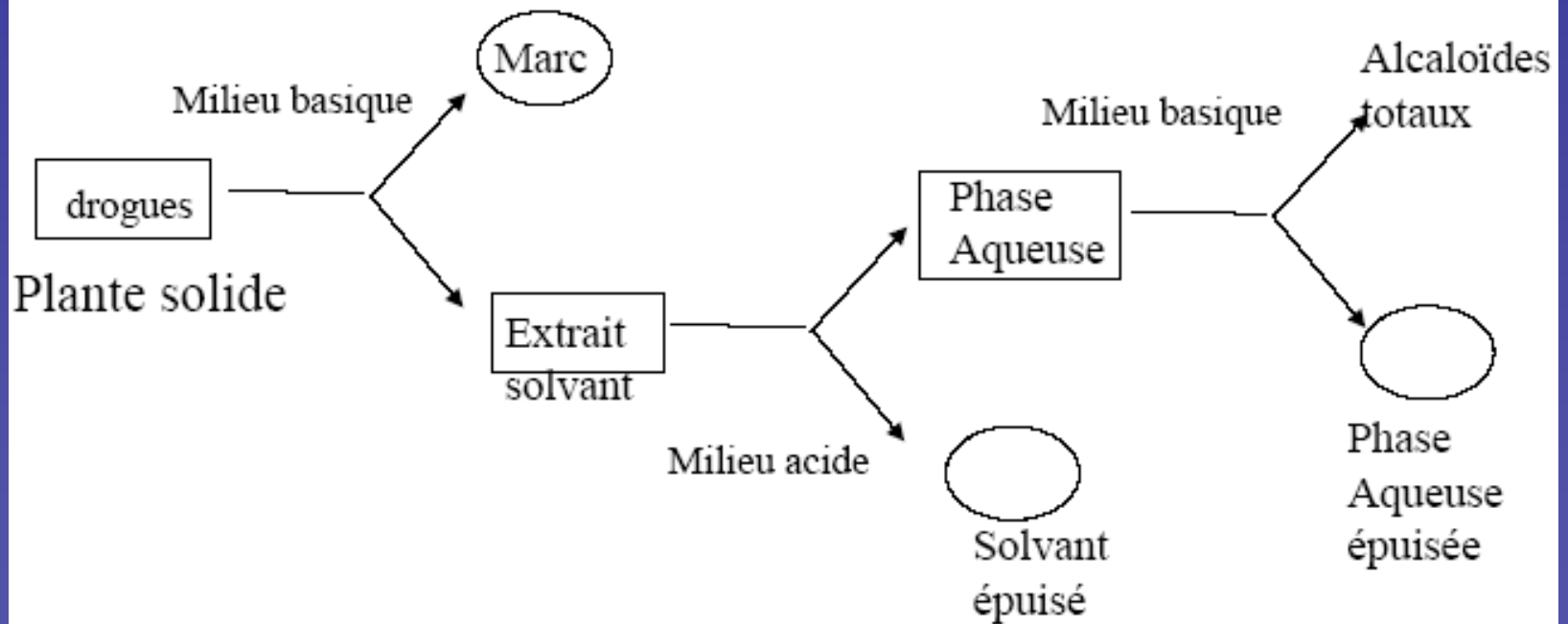
L'hydrodistillation assistée par ultrasons

fenouil (*Foeniculum vulgare*), houblon (*Humulus lupulus*), menthe (*Mentha piperita*), tilleul (*Tilia cordata*), menthe, camomille (*Camomilla commune*), arnica (*Arnica montana*), sauge (*Salvia officinalis*), coriandre (*Coriandrum sativum*), aneth...

Les alcaloïdes: extraction

Extraction d'un alcaloïde

Basée sur les caractères acide-bases



Extraction des métabolites II

Utilisation de bioréacteurs

- 1- la déstabilisation des membranes afin de libérer les métabolites secondaires
- 2- l'augmentation de l'efflux de métabolites
- 3- la restauration de l'intégrité membranaire.



Extraction des métabolites II

Prix Pierre Potier - Bercy, 29 juin 2006 Page 10

PAT « Plantes à Traire »® une nouvelle technologie de production d'actifs végétaux.

Le règne végétal constitue un vaste réservoir de composés chimiques bio-actifs. Les secteurs pharmaceutique et cosmétique utilisent les capacités des plantes à synthétiser ces molécules. Classiquement ces composés sont isolés à partir de biomasse par extraction avec des solvants. A cause de la difficulté d'accéder aux parties souterraines, la diversité chimique des racines est moins étudiée et moins exploitée que celle des parties aériennes, alors qu'une grande diversité de molécules y est produite, accumulée et excrétée (5 à 30% du carbone fixé par la photosynthèse des plantes est restitué au sol par les racines).

La technologie brevetée* **PAT « Plantes à Traire »®** permet d'accéder aux composés bio actifs racinaires en cultivant les plantes en hydroponie. C'est un procédé continu et non destructif, qui permet des récoltes répétitives de ces composés en réutilisant les mêmes plantes.



Extraction des métabolites II

Le système « PLANTES A TRAIRE »

