



**HAL**  
open science

# PETIT GUIDE DE CHIMIE POUR L'ÉCOLOGIE CHIMIQUE

Nicolas Barthes, Olivier P Thomas

► **To cite this version:**

Nicolas Barthes, Olivier P Thomas. PETIT GUIDE DE CHIMIE POUR L'ÉCOLOGIE CHIMIQUE. 2020. hal-04485021

**HAL Id: hal-04485021**

**<https://hal.science/hal-04485021v1>**

Submitted on 1 Mar 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

# PETIT GUIDE DE CHIMIE POUR L'ÉCOLOGIE CHIMIQUE

II - Les bases de chimie pour appréhender les grandes  
voies métaboliques

Olivier Thomas, Nicolas BARTHES

2020



Dans le cadre du GDR MediatEC du CNRS et pour faire suite au document « Les analyses multivariées en écologie chimique », il nous a paru utile de rédiger, sur le même principe, quelques bases de chimie pour mieux appréhender les grandes voies du métabolisme spécialisé des molécules impliquées dans la communication chimique.

En effet, les méthodes d'analyses chromatographiques sont maintenant couramment utilisées dans notre discipline et, bien que le travail d'échantillonnage et d'analyse d'échantillon soit primordial dans l'étude des phénomènes biologiques observés, la phase d'interprétation des données analytiques reste souvent la plus difficile à mettre en œuvre. « Les analyses multivariées en écologie chimique » nous a donné un guide afin de choisir et comprendre les traitements statistiques disponibles pour exploiter les quantités importantes de données issues de nos expériences. Toutefois, un résultat statistiquement significatif peut n'avoir aucune signification biologique : nous voulons, dans ces documents, apporter quelques pistes afin de rester vigilants au moment de la construction du jeu de données ou de l'interprétation des résultats statistiques faisant suite à des analyses chimiques.

Afin de mieux appréhender ce second tome, nous vous recommandons vivement de prendre

connaissance du [premier traitant de la nomenclature et de la stéréochimie](#).

Vous trouverez dans ce second document un aperçu des grandes voies métaboliques conduisant aux métabolites spécialisés.

Ce document n'a absolument pas l'ambition d'être complet mais il devrait néanmoins vous donner les bases pour aller plus loin si vous en avez besoin et si vous le souhaitez bien sûr.



Cette oeuvre, création, site ou texte est sous licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International. Pour accéder à une copie de cette licence, merci de vous rendre à l'adresse suivante <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/> ou envoyez un courrier à Creative Commons, 444 Castro Street, Suite 900, Mountain View, California, 94041, USA.





# Sommaire

Les voies du métabolisme spécialisé .....	1
Briques de construction - grandes réactions .....	1
Voie Acétate .....	11
Voies Mévalonate et MEP .....	21
Voie Shikimate .....	45
Alcaloïdes .....	57
Mise en pratique par l'exemple.....	73
Exemple 1 .....	74
Exemple 2 .....	74
Références .....	77
Table des illustrations .....	81





---

# LES VOIES DU METABOLISME SPECIALISE

Nous allons vous présenter dans ce chapitre les principales voies métaboliques conduisant aux métabolites spécialisés. Cette présentation, bien que déjà longue, est succincte ; **il faut donc garder en tête qu'il existe de nombreuses exceptions à ces quelques règles générales.**

Mais avant de plonger dans les voies de biosynthèses, les voies d'assemblages du vivant, jetons un œil aux briques élémentaires disponibles et que nous pourrons ensuite reconnaître pour estimer l'origine biosynthétique d'un métabolite.

## BRIQUES DE CONSTRUCTION - GRANDES REACTIONS

Tous les organismes vivants ont besoin de transformer la matière organique ou minérale que leur fournit leur environnement. Ces processus de conversion leur permettent de développer leurs tissus et leur fournissent de l'énergie, généralement sous forme d'ATP.

Les principales sources organiques, communes à tous les êtres vivants, sont les sucres, les protéines, les acides nucléiques et les acides gras. Il est à noter que mis à part les acides gras, il s'agit de polymères de « briques élémentaires » plus simples.

Bien que les organismes vivants aient des capacités différentes à produire et utiliser ces molécules, leurs voies de synthèse ou modification sont très similaires. C'est pourquoi ces voies métaboliques sont souvent regroupées sous le terme de « métabolisme primaire » qui caractérise l'unité de notre monde vivant. Ces voies métaboliques sont assez bien décrites, du moins dans leurs grandes lignes à travers le domaine scientifique appelé biochimie.

En Ecologie chimique, nous nous intéressons souvent à des métabolites plus spécifiques d'un organisme, ou groupe d'organismes. Ces molécules ne sont pas forcément produites en continu et leurs rôles, couvrent des applications vastes telles que la toxicité, la dissuasion ou, au contraire, l'attraction. On regroupe ces molécules sous le terme « métabolites spécialisés » (ou secondaires relativement aux métabolites primaires, bien que leurs rôles soient également essentiels à la survie de l'organisme) et ils correspondent à un domaine scientifique proche mais distinct de la biochimie qui est habituellement nommé chimie des substances naturelles.

Attention toutefois car la limite entre métabolisme primaire et spécialisé est particulièrement floue et devrait plutôt s'appuyer sur l'utilisation faite de la

molécule que sur la voie de biosynthèse l'ayant produite.

Les 4 « briques élémentaires » non azotées issues du métabolisme primaire et utilisées pour produire un grand nombre de métabolites spécialisés sont dérivés de l'acétyl-coenzyme A (Acétyl-CoA), de l'acide shikimique, de l'acide mévalonique et du méthylerythritol phosphate (MEP) (Figure 1). Dans les chapitres suivants, nous vous présenterons les grandes voies métaboliques liées à ces briques puis nous nous intéresserons ensuite aux alcaloïdes qui possèdent un atome d'azote.

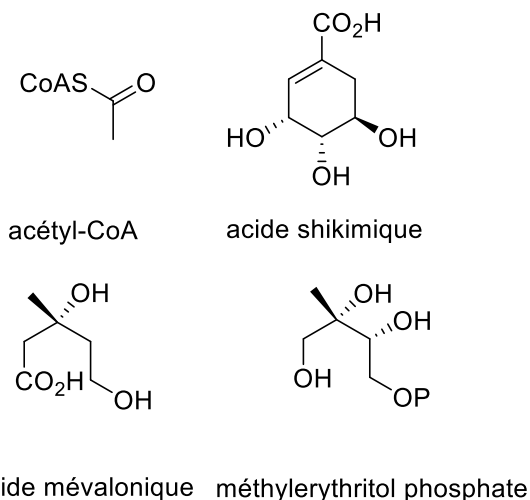


Figure 1. Briques élémentaires non azotées du métabolisme spécialisé

L'acétyl-CoA est issu de la glycolyse (par décarboxylation de l'acide pyruvique) mais également de la dégradation d'acides gras. L'acide shikimique est produit à partir de phosphoénolpyruvate, intermédiaire de la glycolyse, et d'érythrose 4-phosphate, produit de la voie des pentoses phosphate. L'acide mévalonique est produit à partir de 3 unités acétyl-CoA et le méthylerythritol phosphate à partir d'intermédiaires de la glycolyse. En plus de ces 4 briques principales, on retrouve fréquemment des dérivés d'acides aminés qui entrent dans la synthèse de nombreux alcaloïdes aromatiques ou non comme l'ornithine et la lysine (Figure 2).

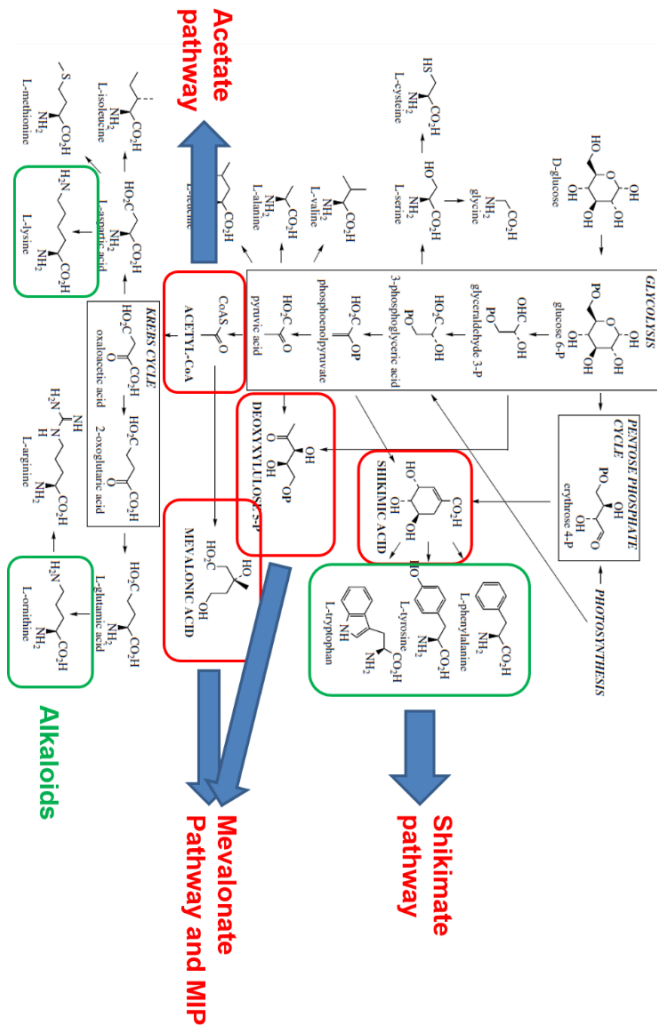


Figure 2. Voies métaboliques primaires et secondaires

Malgré la complexité structurale des métabolites spécialisés, les principales briques élémentaires correspondant à l'essentiel du métabolisme spécialisé sont au nombre de **8** et indiquées dans le Tableau 1. A chaque brique correspond une unité qui montre le nombre **d'atomes de carbone et d'azotes** qu'elles apportent à la substance naturelle finale (pas H et O !).

Tableau 1. Les briques élémentaires du métabolisme spécialisé

Units	Building blocks	Units	Building blocks
<b>C<sub>1</sub></b>	SAM	<b>C<sub>6</sub>C<sub>2</sub>N</b>	Phenylalanine Tyrosine
<b>C<sub>2</sub></b>	AcetylCoA	<b>IndoleC<sub>2</sub>N</b>	Tryptophan
<b>C<sub>5</sub></b>	DMAPP, IPP	<b>C<sub>4</sub>N</b>	Ornithine
<b>C<sub>6</sub>C<sub>3</sub></b>	Phenylalanine Tyrosine	<b>C<sub>5</sub>N</b>	Lysine

Les structures de ces briques élémentaires sont indiquées sur la Figure 3.

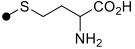



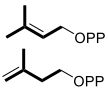
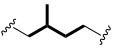
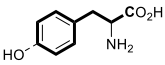
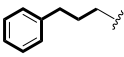
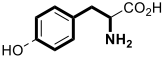
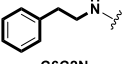
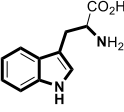
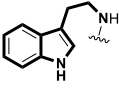
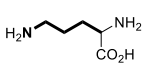
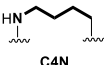
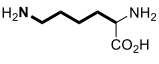
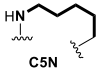
Briques elementaires	Nom	Unite	Voie metabolique	Famille
	SAM S-Adenosylmethionine	 <b>C1</b>	-	
	AcetylCoA	 <b>C2</b>	Acetate	Acides gras, polycetides...
	DMAPP Dimethylallyldiphosphate IPP Isopentenylidiphosphate	 <b>C5</b>	Mevalonate or MIP	Terpenoids, steroids...
	Phenylalanine ou	 <b>C6C3 (C6C2 or C6C1)</b>	Shikimate	Lignanes...
	Tyrosine	 <b>C6C2N</b>		Alcaloides aromatiques Isoquinoleine...
	Tryptophane	 <b>IndoleC2N</b>	Shikimate	Alcaloides aromatiques Indoliques
	Ornithine	 <b>C4N</b>	Ornithine	Alcaloides non aromatiques Pyrrolidine
	Lysine	 <b>C5N</b>	Lysine	Alcaloides non aromatiques Piperidine

Figure 3. Structure des 8 briques élémentaires du métabolisme spécialisé.



Il est intéressant en Ecologie chimique d'estimer rapidement l'origine biosynthétique d'une molécule identifiée dans une analyse afin d'appréhender un peu mieux son intérêt biologique. Pour cela, il s'agit de repérer les différentes briques présentées ci-dessus dans le squelette carboné.

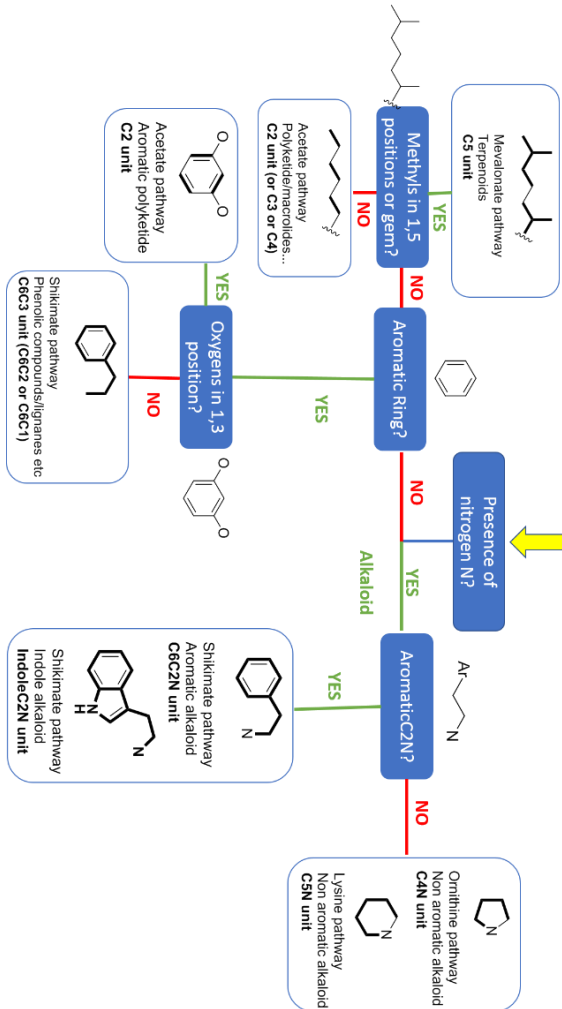
- $C_1$  : un méthyle, généralement positionné sur un oxygène ou un azote, parfois sur un carbone ou un atome de soufre, provient du S-méthyle de la L-Méthionine ;
- $C_2$  : une unité à 2 carbones provient de l'acétyl-CoA et se retrouve sous forme d'un groupement acétyle ou forme un squelette carboné plus long (acides gras) ou complexe (phénols) ;
- $C_5$  : une unité à 5 carbones provient de l'acide mévalonique ou du MEP et forme une chaîne carbonée ramifiée dite « unité isoprenoïque » ;
- $C_6C_3$  : il s'agit d'une unité phénylpropyle obtenue à partir de L-Phénylalanine ou L-Tyrosine, produits de la voie shikimate. La chaîne aliphatique peut être saturée, insaturée, oxygénée ou non et parfois raccourcie en  $C_6C_2$  ou  $C_6C_1$  ;
- $C_6C_2N$  : cette unité est également un produit de la voie shikimate par l'intermédiaire de L-Phénylalanine ou, majoritairement, L-Tyrosine.
- indole. $C_2N$  : cette unité est apportée par le troisième acide aminé aromatique, le L-Tryptophane, produit de la voie shikimate ;
- $C_4N$  et  $C_5N$  : ces deux unités sont issues respectivement de la L-Ornithine et de la

L-Lysine. Ces unités se trouvent souvent sous leur forme cyclique pyrrolidine ou piperidine.

Maintenant que les principaux motifs sont identifiés (et donc les voies de biosynthèse engagées dans la synthèse de ces molécules), voyons quelles réactions sont en jeu pour leur assemblage et la construction des métabolites spécialisés. **Il est important de signaler que dans un certain nombre de cas plusieurs voies sont impliquées.** Nous allons passer en revue les différentes voies métaboliques mentionnées ci-dessus.

Mais avant cela voici un Tableau 2 qui permet de retrouver très rapidement certaines voies métaboliques juste en analysant la structures des métabolites. Bien évidemment ce tableau n'est pas exhaustif et vise juste à donner quelques pistes rapides.

Tableau 2. Quelques pistes pour identifier les origines biosynthétiques de métabolites spécialisés.



## VOIE ACETATE

La voie acétate conduit aux polycétides et acides gras et regroupe de vastes classes de molécules naturelles ayant un point de départ biosynthétique commun. Il s'agit formellement de la condensation de nombreuses unités d'acetylCoA pour former des chaînes « poly-β-céto ester » par une réaction clé appelée **condensation de Claisen** (Figure 4).

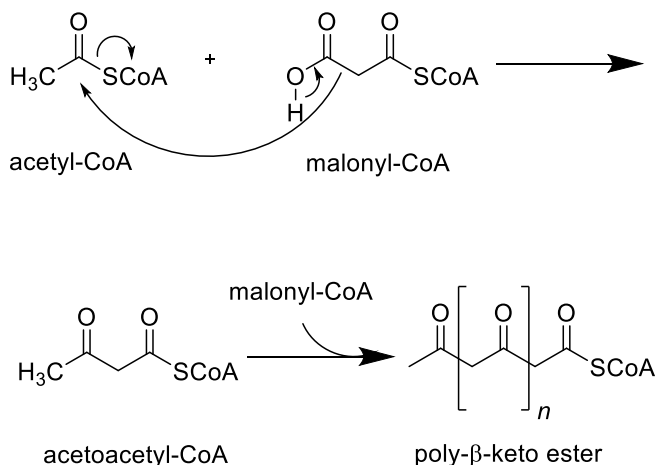


Figure 4. Condensation de Claisen

Ces chaînes de longueur variable et ces fonctionnalités conduisent aux acides gras, prostaglandines, thromboxanes, différents macrocycles et de nombreux composés aromatiques.

Les voies de biosynthèse des polycétides et des acides gras divergent assez rapidement. La cascade de réaction présentée peut se poursuivre jusqu'à conduire à des molécules de haut poids moléculaire qui cyclisent en polycétides aromatiques. En revanche, dans la biosynthèse des acides gras, les fonctions carbonyles sont réduites avant l'addition du malonyl-CoA suivant (Figure 5).

Les produits de réductions partiels conduisent eux à de nombreuses macrolactones cycliques (macrolides).

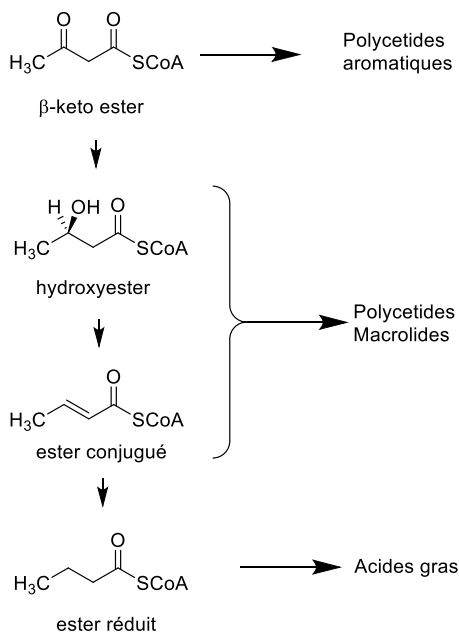


Figure 5. Différentes familles de molécules produites par la voie acétate

## ***Biosynthèse des acides gras***

Les acides gras sont des acides carboxyliques à « longue » chaîne carbonée saturée (pas de double liaison).

Leur voie de biosynthèse est présente aussi bien chez les animaux que les végétaux ou les champignons et bactéries. Les métabolites issus de cette voie sont donc courants dans les analyses chimiques en écologie mais doivent donc interroger quant à leur provenance.

Une conséquence directe de leur mécanisme de biosynthèse (condensations successives d'unités malonyl-CoA) est que **les acides gras ont un nombre pair de carbones**, même s'il existe quelques rares exceptions ayant pour point de départ d'autres acides à nombre impair de carbones (par exemple l'acide propanoïque – C<sub>3</sub>). Les acides gras peuvent ainsi contenir de 4 à plus de 30 carbones. Cependant, les plus courants, dépendant de la configuration des enzymes impliquées, sont les acides palmitique (C<sub>16</sub>) et stéarique (C<sub>18</sub>).

Concernant les acides gras insaturés (comportant une ou plusieurs doubles liaisons), il est à noter qu'on les rencontre en quantités assez importantes chez les végétaux ainsi que dans les poissons. Les animaux terrestres possèdent majoritairement des acides gras saturés (sans double liaison) (Figure 6).

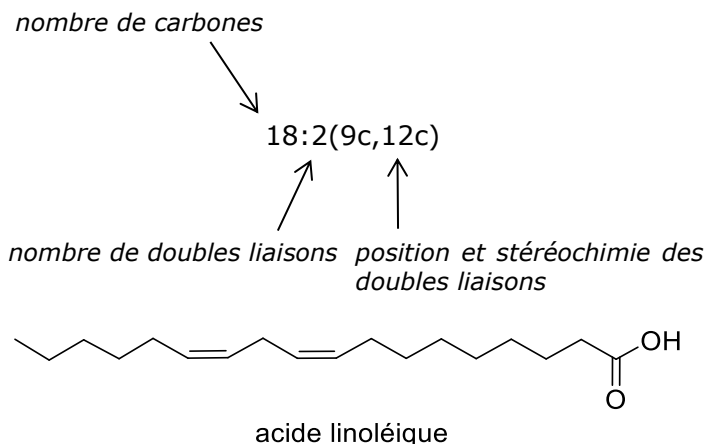


Figure 6. Structure d'acides gras

Leur nomenclature triviale est utilisée couramment et une codification particulière a même été développée pour s'affranchir des noms systématiques assez lourds à manipuler. Acide (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoïque, acide linoléique ou acide gras 18:2(9c,12c) nomment par exemple la même molécule (Figure 6).

Que ce soit chez les plantes ou les animaux, les acides gras insaturés sont formés à partir de leur homologue saturé par désaturation enzymatique. Même s'il existe une grande variété d'acides gras insaturés, la première insaturation est quasi-systématiquement en position 9. De même les doubles liaisons sont très majoritairement de configuration Z et non-conjuguées même s'il existe quelques exceptions à ces règles empiriques (les produits issus des ruminants en particulier peuvent contenir des

acides gras à double liaison *trans/E* provenant de fermentations).

La position des insaturations suivantes est dépendante des organismes : les animaux, et principalement les mammifères, possèdent des enzymes qui désaturent les acides gras entre la première insaturation et la fonction acide carboxylique alors que les plantes désaturent entre la première insaturation et le méthyle terminal de l'acide gras. Cela implique par exemple que des acides comme les acides linoléique 18:2(9c,12c) et  $\alpha$ -linoléique 18:3(9c,12c,15c), pourtant essentiels aux animaux dans la biosynthèse des prostaglandines, ne peuvent provenir que d'organismes végétaux.

Les acides gras insaturés permettent de maintenir la fluidité des différentes structures (stockage sous forme d'huiles et membranes) auxquelles ils sont incorporés. De ce fait, on en trouve une proportion plus importante dans les milieux froids où des acides gras saturés à longue chaîne se solidifieraient.

Bien que la grande majorité des acides gras soient linéaires et non substitués, des modifications peuvent avoir lieu après leur libération de l'enzyme. Le rôle de ces acides gras est alors généralement d'intervenir dans le métabolisme secondaire de l'organisme. Ces modifications peuvent être une hydroxylation (généralement à proximité d'une insaturation), une époxydation ou une méthylation (sur une double liaison existante).



Parmi les grandes familles de molécules provenant d'acides gras subissant des modifications post-synthèse, on trouve les prostaglandines. Il s'agit de molécules provenant de la modification de l'acide arachidonique - C<sub>20</sub>:<sub>4</sub>(5c,8c,11c,14c). Elles sont présentes dans la plupart des tissus animaux à de très faibles concentrations et ont des rôles très importants dans la régulation de la pression sanguine, l'agrégation plaquettaire, la production de sécrétions gastriques, etc. Les prostaglandines ont une structure générale globale présentée en Figure 7.

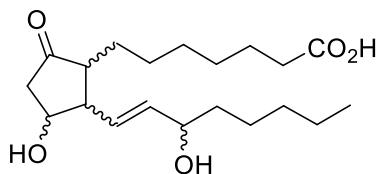
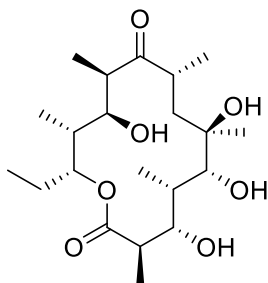


Figure 7. Structure de prostaglandine

### ***Biosynthèse des polycétides***

Les polycétides regroupent entre autres les familles de composés **aromatiques** (pour lesquels les fonctions cétoniques ne sont pas réduites) ainsi que les macrolactones cycliques ou **macrolides** (pour lesquels les fonctions cétoniques sont partiellement réduites). Par exemple, l'erythronolide B comportant 14 atomes est un antibiotique (Figure 8).



erythronolide B  
précurseur de l'érythromycine A

Figure 8. Structure d'un macrolide

Bien que classés dans les composés issus de la voie acétate, les **macrolides** sont généralement constitués d'un mélange d'unités acétyl-CoA et propanoyl-CoA ou butanoyl-CoA. Les unités propanoyl-CoA introduisent donc un substituant méthyle sur la chaîne synthétisée et butanoyl-CoA ethyle. Les réductions partielles des cétones introduisent quant à elles les substituants hydroxyles sur la chaîne. La position de ces fonctions est caractéristique de la voie de biosynthèse « acétate » et certaines d'entre elles permettent par la suite un couplage du macrocycle à un ou plusieurs sucres par glycosylation.

Une autre voie de stabilisation pour ces polycétides linéaire est **l'aromatisation** de la structure. Celle-ci a lieu durant l'élongation de la chaîne, dès que celle-ci est assez longue pour réagir. La Figure 9 présente les une structure aromatiques envisageable pour la condensation d'un acétyl-CoA et de 3 unités malonyl-CoA.

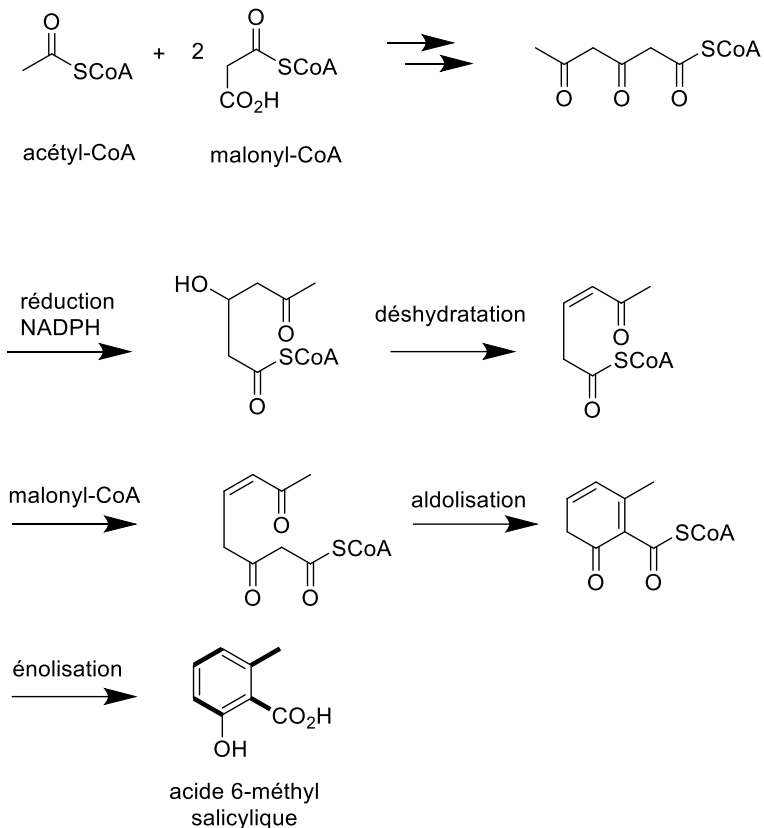


Figure 9. Exemple de polycétide aromatique

Une caractéristique principale de cette voie de synthèse par rapport à celle des macrolides présentée ci-dessus est que les atomes d'oxygène sont ici majoritairement conservés dans la molécule finale.

Comme pour les voies de biosynthèses présentées plus haut, de nombreuses modifications post-synthèse ont également lieu sur les composés issus de cette voie : décarboxylation, *O*-méthylation, oxydation de méthyle en carbonyle, *etc.* Ces modifications mènent par exemple aux dérivés d'antraquinones.

**En général, les substances naturelles issues de cette voie seront caractérisées par des oxygènes alternés sur des carbones en position 1 et 3 mais bien évidemment pas toujours. De façon assez générale aussi les petits acides gras et polycétides aromatiques seront détectés en GC-MS alors que les autres plus lourds comme les macrolides seront analysés en HPLC-MS.**



## VOIES MEVALONATE ET MEP

Ces deux voies conduisent aux **terpènes** et **stéroïdes** ainsi qu'à tous leurs dérivés. Les terpènes et leurs dérivés sont les substances naturelles les plus abondants dans la nature. Ils sont dérivés d'unités en  $C_5$  qui polymérisent et sont classés en fonction du nombre d'unités : hemiterpènes ( $C_5$ ), monoterpènes ( $C_{10}$ ), sesquiterpènes ( $C_{15}$ ), diterpènes ( $C_{20}$ ), sesterterpènes ( $C_{25}$ ), triterpènes ( $C_{30}$ ), *etc.* Les terpènes au-delà de  $C_{25}$  sont principalement produits par couplage de 2 unités terpéniques ( $C_{15} + C_{15} \rightarrow C_{30}$ ) et non par additions successives d'unités  $C_5$ . Dès le stade monoterpène, les molécules sont suffisamment longues pour permettre des repliements et des cyclisations.

Les unités en  $C_5$  conduisant à tous les terpènes sont apportées par des esters phosphorylés, diméthylallyl diphosphate (DMAPP) et isopentényl diphosphate (IPP). En revanche, leurs précurseurs diffèrent selon que l'organisme utilise la voie mévalonate ou la voie non-mévalonate, dite du MEP (MéthylErythritol Phosphate). La réaction de couplage entre plusieurs unités en  $C_5$  en cette fois une réaction d'Addition Electrophile car le diphosphate est un bon groupe partant (Figure 10). La présence de ces carbocations qui peuvent subir des réarrangements produit une grande diversité de structures.

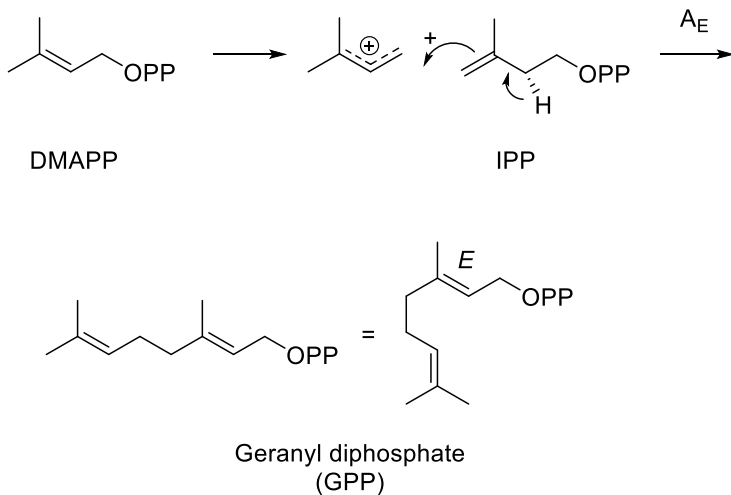


Figure 10. Réaction d'addition électrophile chez les terpènes.

Les animaux et champignons ne possèdent pas la voie du MEP et utilisent exclusivement la voie mévalonate. Les végétaux et certaines bactéries utilisent la voie du MEP en complément de la voie mévalonate. Ces deux voies de biosynthèse sont alors compartimentées, dans le cytosol pour la voie mévalonate et dans les chloroplastes pour la voie du MEP. Lorsque les deux voies sont présentes, la voie mévalonate conduit aux sesquiterpènes donc aux triterpènes et stéroïdes alors que la voie du MEP conduit principalement aux monoterpènes, diterpènes et tetraterpènes, bien qu'il y ait de nombreuses exceptions à cela.

Les hémiterpènes sont principalement des unités de base à la construction de terpènes plus complexes. L'hémiterpène le plus produit est sans aucun doute l'isoprène, émis par de nombreux arbres en très grosses quantités. L'isoprène est directement dérivé du DMAPP (Figure 11).

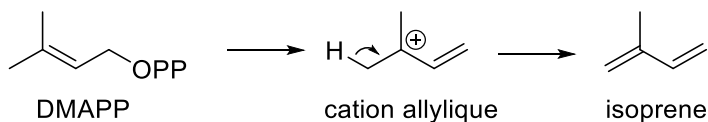


Figure 11. Isoprène

Les **monoterpènes en C10** sont tous dérivés du couplage d'un IPP et d'un DMAPP qui conduit au géranyl diphosphate. Ce dernier peut s'isomériser en linalyl diphosphate ou en néryl diphosphate dont dérivent ensuite d'autres monoterpènes (Figure 12).

En plus des modifications présentées en Figure 12, les monoterpènes peuvent également cycliser (principalement à partir du linalyl diphosphate qui possède la configuration la plus favorable) pour conduire à de nouvelles structures. Les cyclisations les plus courantes sont présentées en Figure 13.



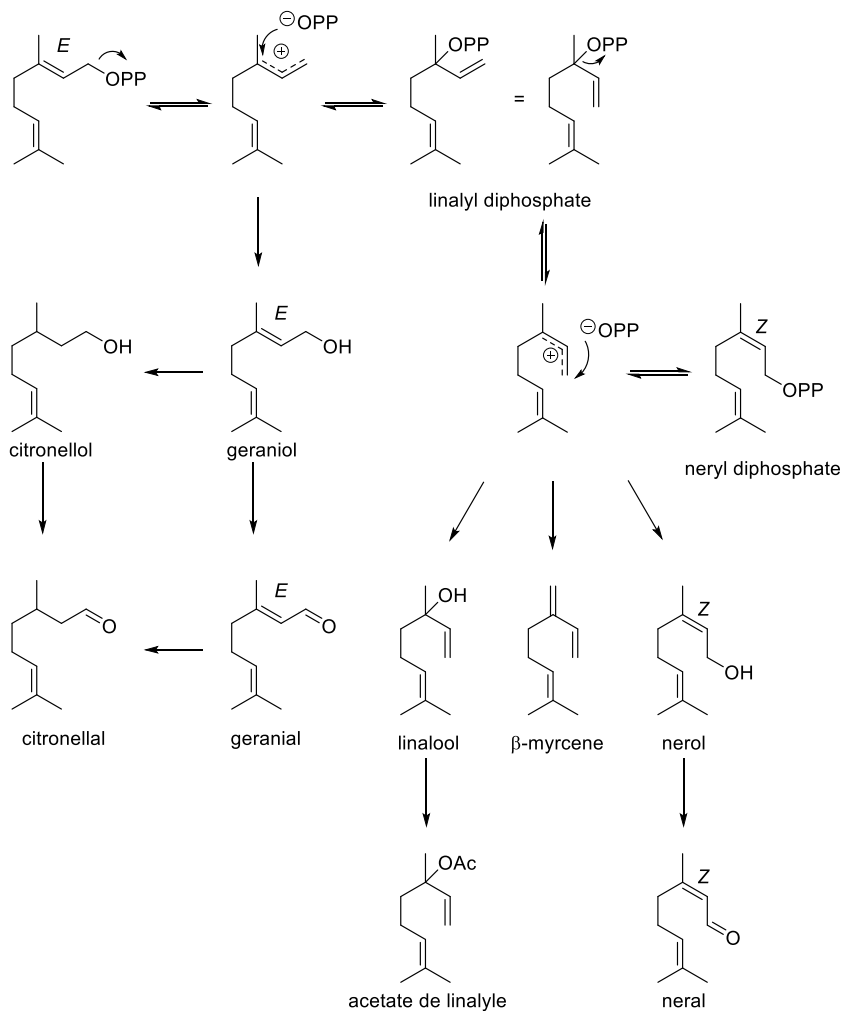


Figure 12. Monoterpènes acycliques

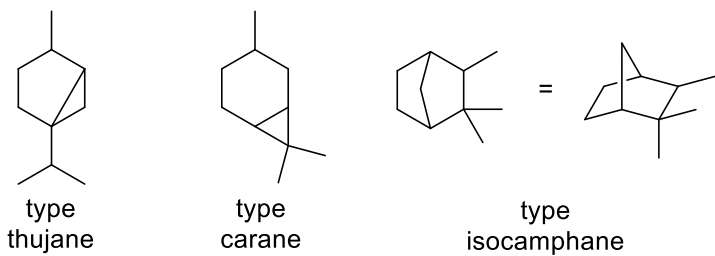
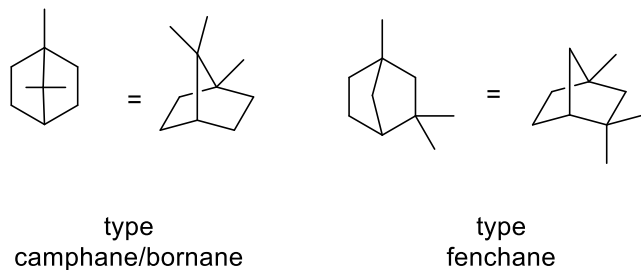
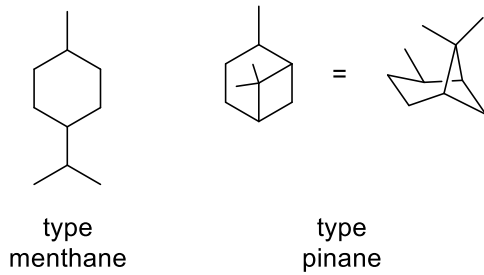


Figure 13. Monoterpènes cycliques

Dans la famille des monoterpènes cycliques on retrouve les terpinéols, le limonène, le cinéole, les phellandrènes, la carvone, les menthols, les pulegones ou les terpinènes (type menthane), les pinènes (type pinane), le camphre ou le borneol (type camphane/bornane), le camphène (type isocamphane), le car-3-ène (type carane) ainsi que le sabinène ou la thujone (type thujane).

En plus des modifications post-cyclisation fréquentes telles des oxydations, on trouve de manière exceptionnelle des déshydrogénations conduisant à quelques terpènes aromatiques, par exemple les *p*-cymène, thymol et carvacrol (Figure 14). Ces terpènes aromatiques sont naturellement très peu fréquents, les composés cycliques aromatiques étant normalement synthétisés par les voies shikimate ou acétate.

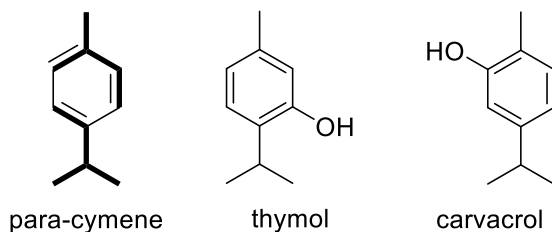
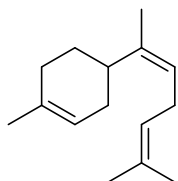


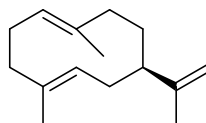
Figure 14. Monoterpenes aromatiques

**Les sesquiterpènes en C15** sont synthétisés selon les mêmes mécanismes que les monoterpènes : addition d'un IPP sur le GPP. L'intermédiaire commun aux sesquiterpènes est alors le farnésyl diphosphate. Généralement, les sesquiterpènes sont produits par la

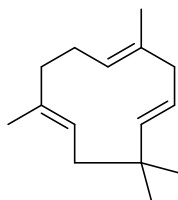
voie mévalonate. Etant donnée la longueur de la chaîne carbonée, les possibilités de cyclisations sont décuplées : mono, bi, tri-cycles. De plus, comme pour les monoterpènes, la double liaison la plus proche du diphosphate, initialement de configuration *E*, peut être isomérisée en *Z*. On trouve par exemple parmi ces sesquiterpènes les dérivés du bisabolène (monocycle à 6 carbones), du germacrène (monocycle à 10 carbones), humulène (monocycle à 11 carbones), caryophyllène (bicycle à 9 et 4 carbones) (Figure 15).



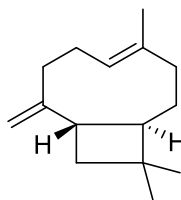
$\alpha$ -bisabolène



germacrène A



$\alpha$ -humulène



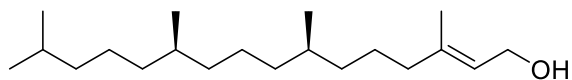
$\beta$ -caryophyllène

Figure 15. Exemples de sesquiterpènes

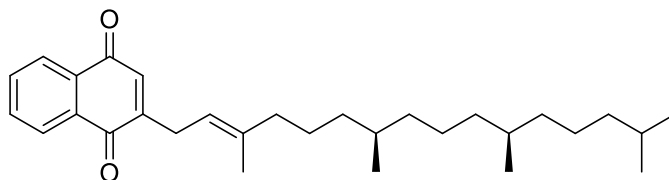
Comme pour les monoterpènes, les cyclisations sont accompagnées d'oxydations, d'isomérisations et également exceptionnellement d'aromatisation.

**Les monoterpènes et sesquiterpènes sont généralement analysés en GC-MS même si certains sesquiterpènes oxydes peuvent être analysés en HPLC-MS. Au-delà, les analyses seront faites en HPLC-MS.**

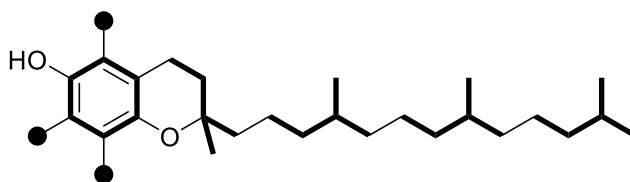
**Les diterpènes en C<sub>20</sub>** ont pour intermédiaire de synthèse commun le géranylgeranyl diphosphate. Il résulte de l'addition d'un IPP sur le farnésyl diphosphate. Le diterpène le plus simple mais aussi le plus important est le phytol, une forme partiellement réduite du GGPP. Cette molécule constitue la chaîne latérale de la chlorophylle *a* liée à l'hème, de l' $\alpha$ -tocophérol (vitamine E) ou de la phylloquinone (vitamine K<sub>1</sub>) (Figure 16).



phytol



phylloquinone



$\alpha$ -tocophérol

Figure 16. Exemples de diterpènes et dérivés.

Comme pour les sesquiterpènes, les possibilités de cyclisation sont aussi très variées. Un diterpène tricyclique conduit par exemple au taxadiène, précurseur du paclitaxel ou taxol, utilisé dans le traitement de cancers et extrait des écorces d'ifs (Figure 17).

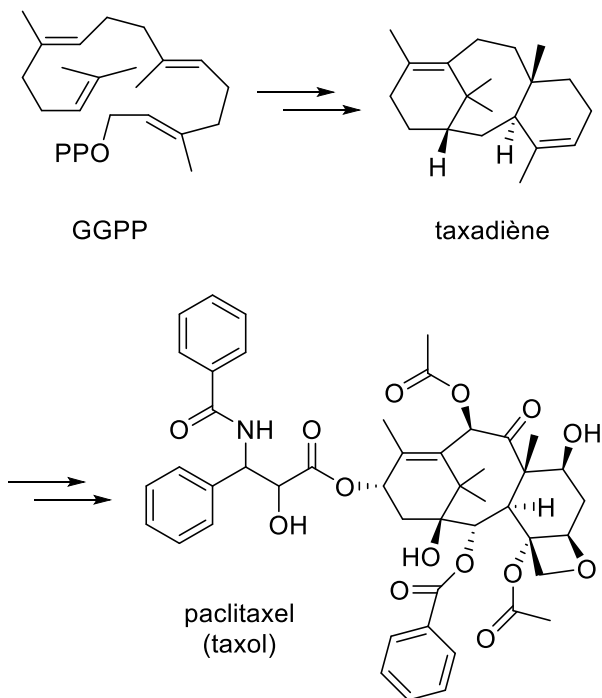
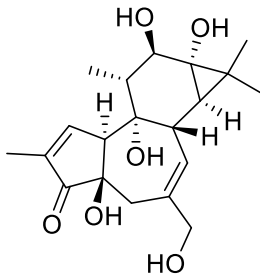
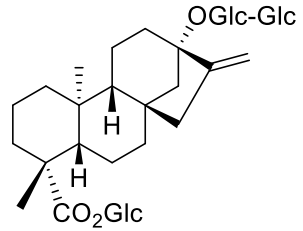


Figure 17. Taxol, un diterpene anticancéreux

Un diterpène tétracyclique, le phorbol est lui présent dans le latex de certaines Euphorbes et les rend toxique pour les animaux. Un autre diterpène tetracyclique est lui précurseur de stéviocide, molécule au goût sucré (Figure 18).



phorbol



stévioside

Figure 18. Autres exemples de diterpènes

Les **sesterterpènes en C<sub>25</sub>** se trouvent souvent sous forme cyclique et sont principalement produits par les champignons ou les organismes marins (comme la sclarine - Figure 19) à partir du géranylfarnésyl diphosphate.



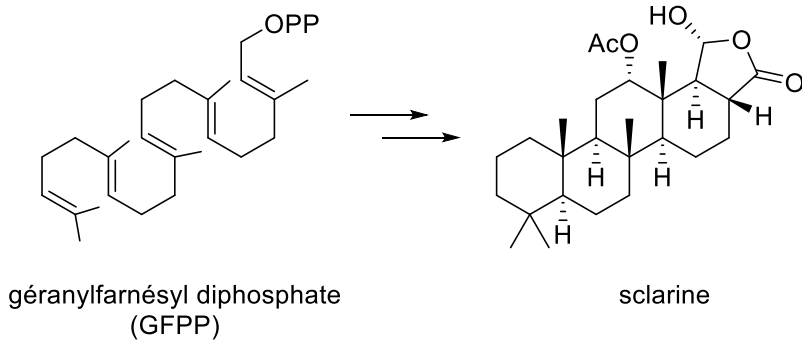


Figure 19. Exemple de sesterterpène

Les **triterpènes en C<sub>30</sub>** ne sont eux pas formés par addition d'un IPP sur le GFPP mais par l'assemblage de deux FPP. Le squalène cyclise ensuite comme les terpènes précédents et forme en particulier le lanostérol, précurseur des stérols animaux et champignons ou le cycloartenol pour les végétaux (Figure 20). Etant donnée la longueur de la chaîne latérale, ces molécules peuvent continuer à cycliser et former des structures tétra- ou penta-cycliques. Des modifications (oxydations, isomérisations, méthylations, etc.) viennent par la suite plus ou moins fonctionnaliser ces structures.

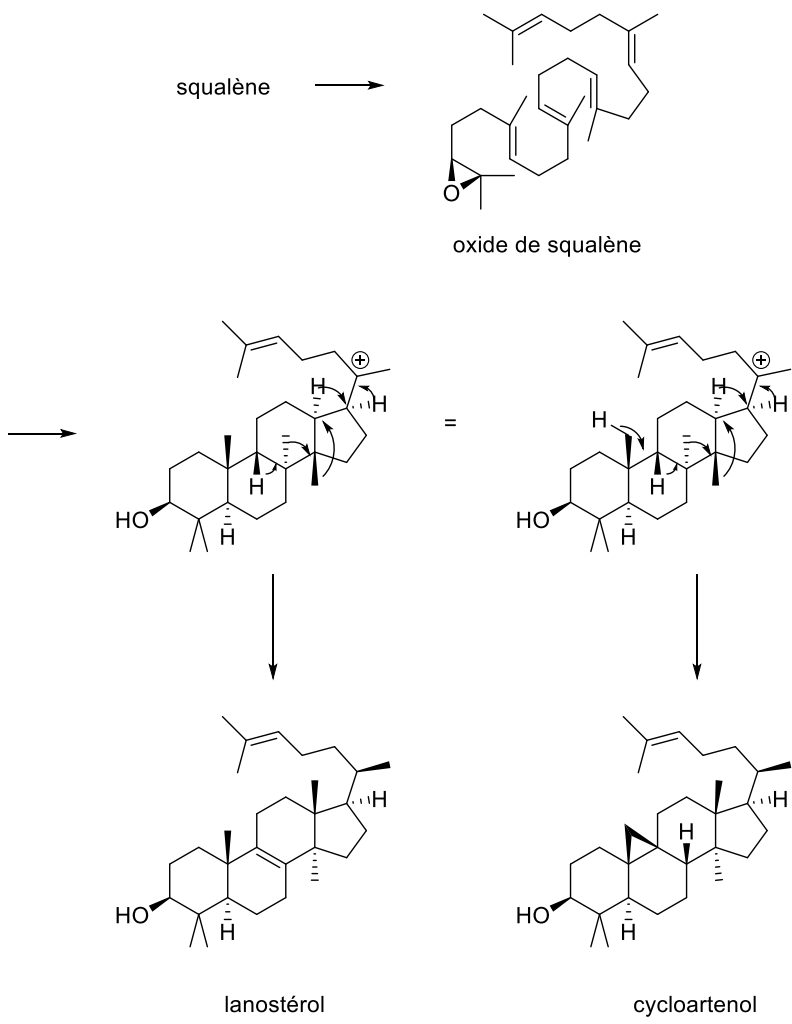


Figure 20. Exemples de triterpènes

Les triterpénoïdes peuvent également, par l'intermédiaire des nombreux oxygènes présents sur leurs cycles, être couplés à des sucres (un à six sucres en général ; glucose, galactose, rhamnose, arabinose, acide glucuronique et galacturonique) et forment ainsi la famille des **saponines**. Étant donné leur pouvoir surfactant semblable au savon, les saponines forment facilement de la mousse en milieu aqueux. Les saponines sont très toxiques en intra-veineuse (lyse des globules rouges) mais inoffensives par voie orale : le pH très acide de l'estomac hydrolyse les saponines en sucres et aglycones (dérivés de triterpénoïdes). On trouve par exemple dans cette famille de saponines les ginsenosides (composé actif du Ginseng) ou la glycyrrhizine (qui donne son arôme caractéristique à la réglisse).

Chez les bactéries, ce sont les hopanoïdes (Figure 21), des triterpènes penta-cycliques, qui jouent le rôle de stabilisateur des membranes cellulaires. Ces molécules cyclisent directement à partir du squalène (selon les mêmes mécanismes que les stérols) et ne possèdent donc pas la fonction alcool en position 3. On retrouve le même type de structure chez les protozoaires avec le tétrahymanol.

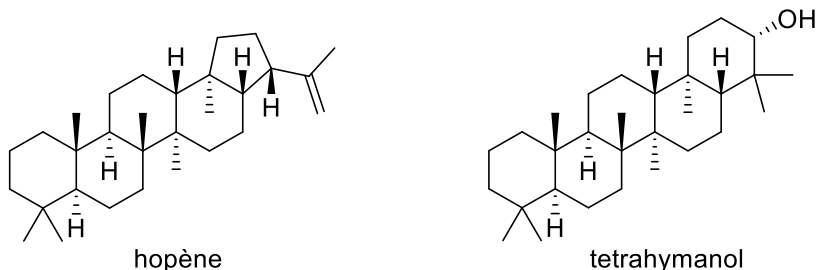


Figure 21. Exemples de triterpènes.

Une autre famille particulièrement importante dérivée des triterpénoïdes est celle des **stéroïdes**. Ils sont formés du noyau du lanostérol sur lequel manquent (éliminés par oxydation et décarboxylation) trois méthyles en positions 4 et 14 (Figure 22). La chaîne latérale est très variable et conduit aux stérols, saponines stéroïdiennes, glycosides cardio-actifs, acides biliaires, corticostéroïdes et hormones sexuelles mammifères.

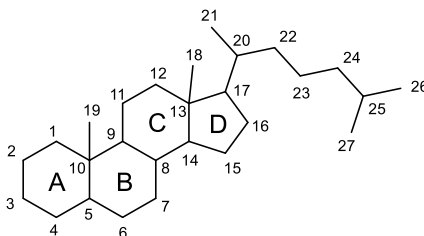


Figure 22. Squelette stéroïde en C-27

Chez les végétaux, la famille des stéroïdes provient du cycloartenol et l'on retrouve donc des stéroïdes

avec ou sans ouverture du cyclopropane. Lorsque le cyclopropane est ouvert, des isomérisations successives de la double liaison créée par l'ouverture du cycle conduisent au cholestérol.

Chez les mammifères, le stérol principal est le cholestérol (Figure 23). Chez les plantes, champignons et algues, bien que présent, le cholestérol n'est qu'un intermédiaire vers des dérivés comportant des modifications sur la chaîne latérale. Pour les végétaux, le campesterol possède un méthyle en position 24, le sitostérol un groupement éthyle sur cette même position alors que le stigmastérol possède ce groupement éthyle et une insaturation supplémentaire entre les carbones 22 et 23. Chez les champignons, le stérol prédominant est l'ergostérol alors que chez les algues brunes, il s'agit du fucostérol.

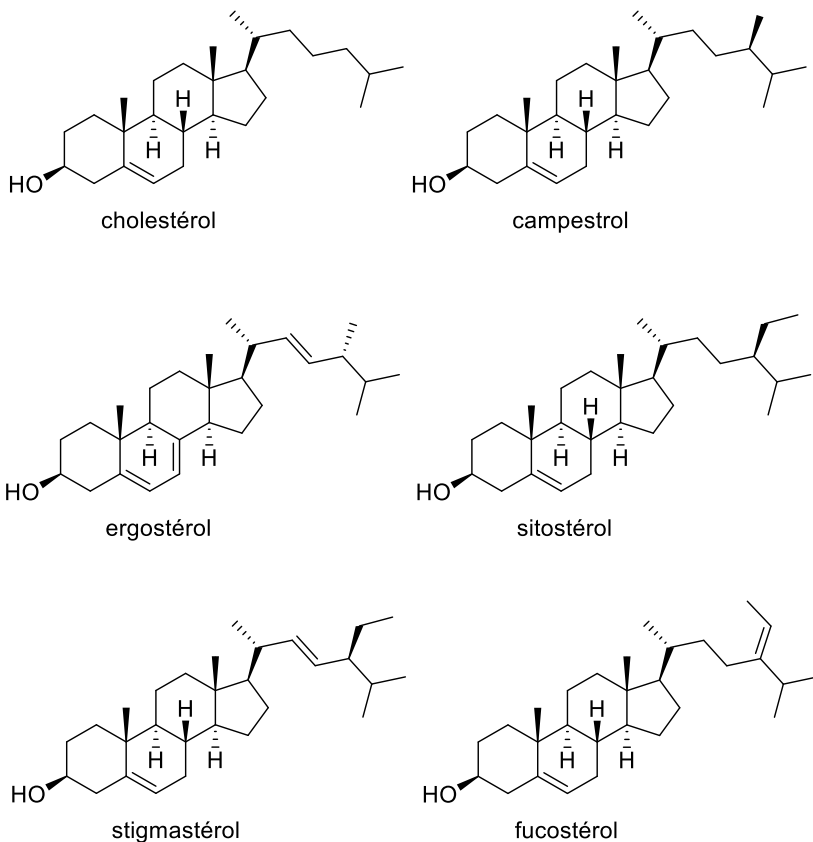


Figure 23. Exemples de stéroïdes

Chez les animaux, le cholestérol est métabolisé en acides biliaires pour son élimination. Ces acides améliorent la digestion en créant des émulsions avec les graisses absorbées. Un des acides principaux, l'acide cholique se trouve principalement dans

l'organisme sous forme de sels de sodium et la fonction acide carboxylique modifiée par une liaison amide à la glycine (glycocholate de sodium) ou à la taurine (taurocholate de sodium) (Figure 23).

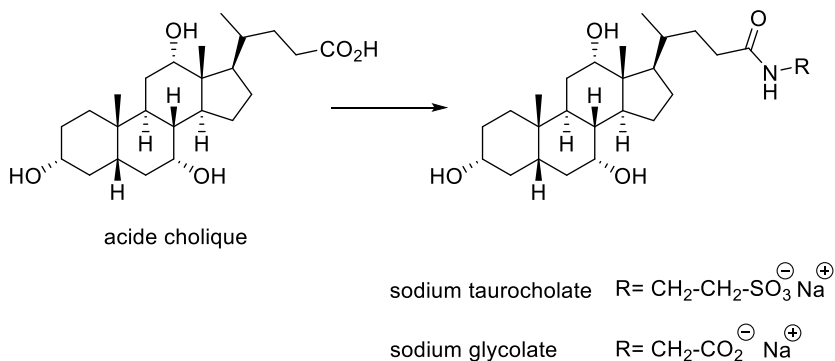


Figure 24. Acides biliaires

Via les intermédiaires pregnénolone et progestérone, le cholestérol conduit également chez les animaux à toute la famille des corticostéroïdes (Figure 25). Celle-ci se partage en deux sous-catégories en fonction de leur activité : les glucocorticoïdes (comme le cortisol – rôle dans la synthèse des sucres à partir des protéines et dans la réponse inflammatoire) et les minéralocorticoïdes (impliqués dans le contrôle des flux d'ions  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  et  $\text{K}^+$ ).

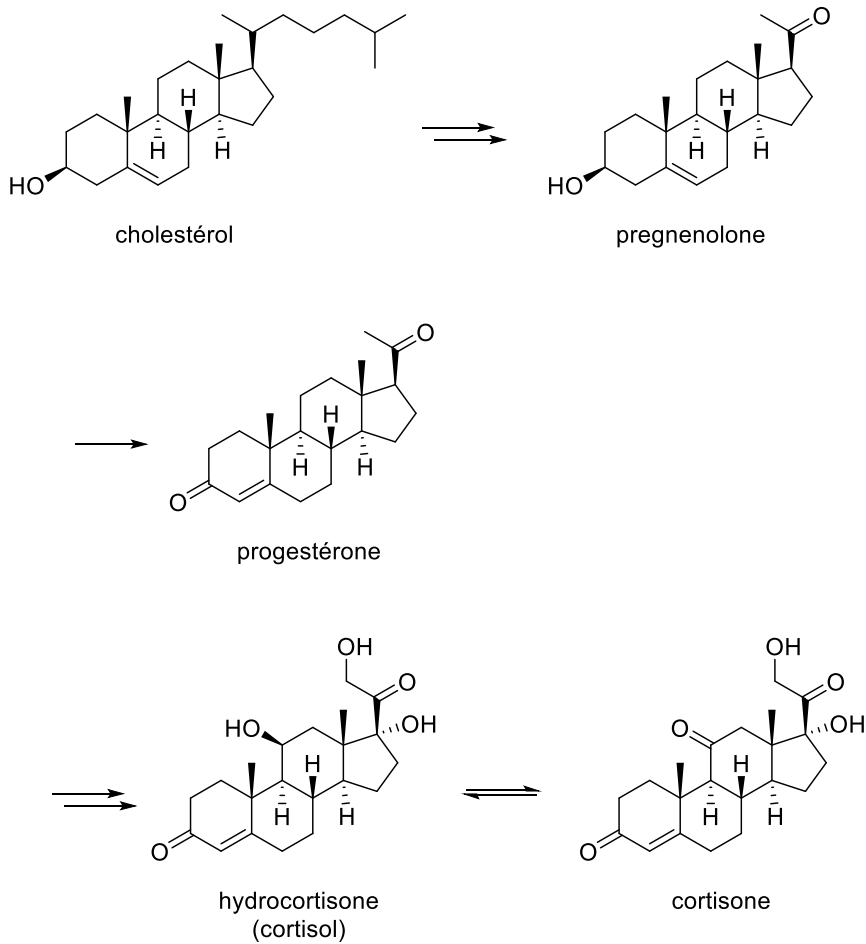


Figure 25. Biosynthèse de la cortisone



La progestérone, avec les œstrogènes, sont les principales hormones sexuelles féminines. Chez la femme, ces hormones sont produites en très forte concentration de manière cyclique par les ovaires, et le placenta pendant une grossesse. Elles sont responsables des caractères sexuels primaires féminins. L'œstradiol et l'œstrone sont les principaux œstrogènes chez les mammifères mais on en retrouve également chez certaines plantes (phyto-œstrogènes) (Figure 26). La testostérone est l'hormone sexuelle masculine et possède une activité anabolique qui confère aux hommes leurs caractères principaux (taille, développement musculaire, etc.).

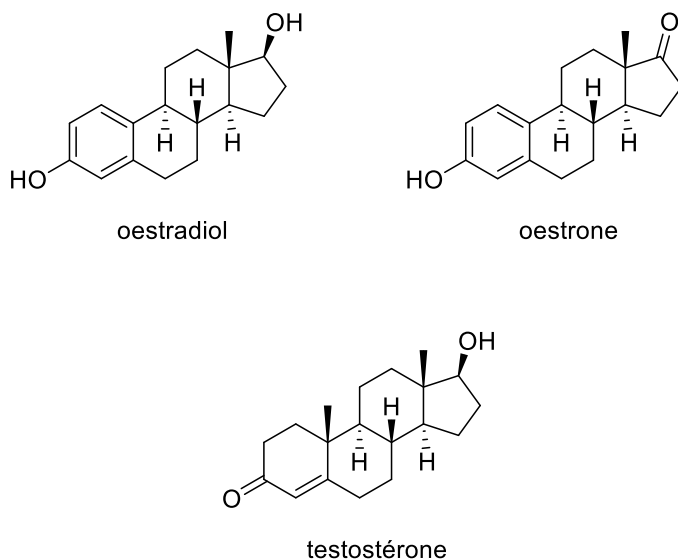


Figure 26. Exemples d'hormones humaines

Dernière famille de terpènes présentée, les **tetraterpènes en C40** ne possèdent qu'un seul type connu de molécules : les caroténoïdes. Ils sont présents dans les systèmes photosynthétiques des plantes mais aussi chez les bactéries et champignons. Les caroténoïdes proviennent du couplage de deux géranylgeranyl diphosphates pour conduire au phytoène et ont pour intermédiaire, comme pour la formation de squalène, une molécule cyclopropanique (Figure 27).

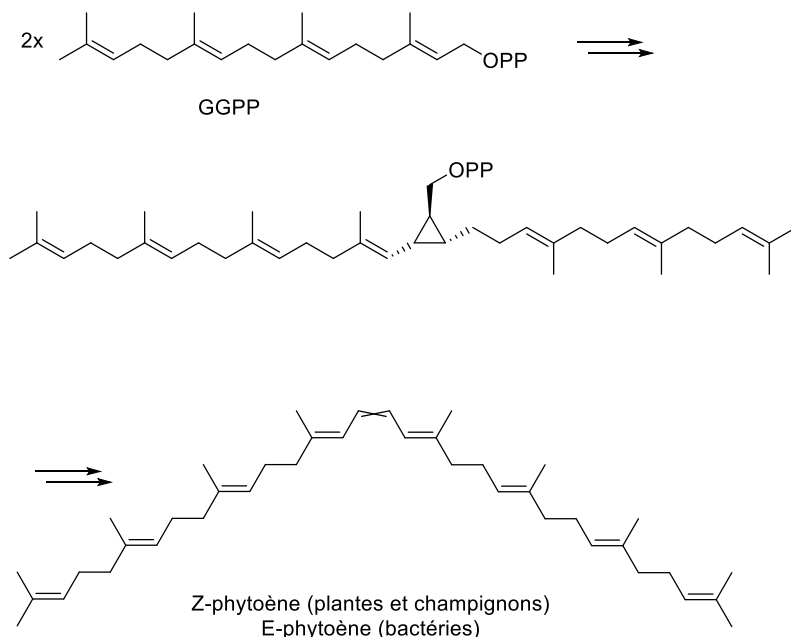


Figure 27. Phytoènes

Le phytoène est incolore mais cet intermédiaire évolue rapidement vers des molécules à système de doubles liaisons conjuguées tel le lycopène (Figure 28). C'est ce long système de doubles liaisons conjuguées qui confère aux caroténoïdes les couleurs caractéristiques rouge-orange à forte concentration.

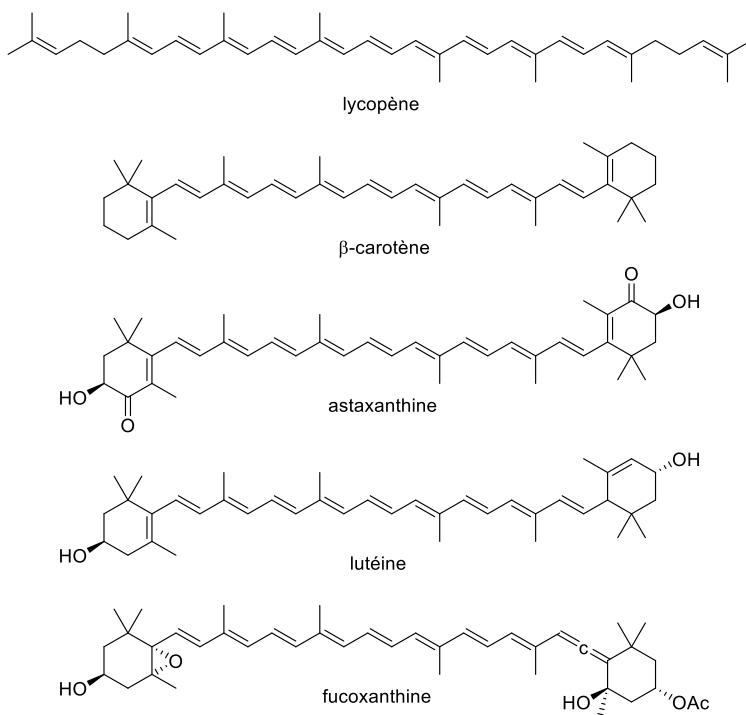


Figure 28. Exemples de carotenoides

Chaque extrémité de la chaîne peut aussi cycliser, de manière symétrique comme pour le  $\beta$ -carotène (carottes) ou l'astaxanthin, ou asymétrique comme pour la lutéine ou la fucoxanthine (algues brunes). L'astaxanthine est accumulée par les animaux marins et leur confère leur coloration rose-rouge (crustacés, saumons, microalgues, etc.). La lutéine est, elle, accumulée par les légumes ou les animaux pour colorer, par exemple, le jaune d'œuf.

Cette capacité à absorber certaines longueurs d'onde les rendent efficaces dans la photosynthèse (pour les plantes) mais également dans la protection contre le stress photo-oxydant, en piégeant les radicaux libres générés. C'est généralement dans ce but que les animaux les accumulent. Ils produisent à partir de ces structures les dérivés de vitamines A. Le rétinol, un diterpène, est ainsi produit à partir de  $\beta$ -carotène par oxydations des doubles liaisons.

Enfin, il existe de manière exceptionnelle des terpènes à longueur de chaîne supérieure ( $C_{40}$  à  $C_{65}$ ) aux tétraterpènes. Ces molécules rentrent par exemple dans la synthèse des ubiquinones ou plastoquinones et peuvent posséder des doubles liaisons *Z* inhabituelles. Également le caoutchouc naturel est un polymère d'unités isoprènes en  $C_5$ .



## VOIE SHIKIMATE

La voie shikimate est la seconde voie de biosynthèse des composés aromatiques. A la différence de la voie acétate (*cf.* p.11), la voie shikimate n'est présente que chez les plantes, les organismes marins et les micro-organismes. Cette voie conduit, par exemple, à 3 des 4 acides aminés aromatiques protéinogéniques<sup>1</sup> : Phénylalanine (Phe - F), Tyrosine (Tyr - Y) et Tryptophane (Trp - W). Leur voie de biosynthèse explique donc, comme pour d'autres molécules issues de cette voie, que ces 3 acides aminés sont dits « essentiels » pour l'Homme puisque la voie shikimate n'est pas présente chez les mammifères.

La voie shikimate conduit à de nombreuses structures aromatiques, telles que les dérivés d'acide benzoïque, les phénylpropanoïdes (lignine, coumarines) mais aussi des flavonoïdes, stilbènes, dérivés isoquinoléine ou quinones (vitamines E ou K). Par l'intermédiaire du Tryptophane, cette voie conduit également à un grand nombre des alcaloïdes aromatiques.

---

<sup>1</sup> Le 4<sup>ème</sup> acide aminé aromatique, l'Histidine (His - H), provient lui de modification de l'adénosine triphosphate (ATP).

### *Biosynthèse des dérivés d'acide benzoïque*

L'intermédiaire commun aux molécules issues de cette voie de biosynthèse est l'acide 3-deshydroshikimique. Celui-ci est synthétisé à partir de phosphoénolpyruvate (PEP) et de D-erythrose-4-phosphate, tous deux issus du métabolisme primaire des sucres. Parmi les molécules synthétisées à partir de l'acide 3-deshydroshikimique (Figure 29) on trouve l'acide gallique. Il entre dans la composition de nombreux tanins, de la famille des gallotanins.

L'acide shikimique est également un intermédiaire important de cette voie de biosynthèse. Après phosphorylation et incorporation d'une seconde molécule de PEP, l'acide shikimique conduit à l'acide chorismique. Ce dernier est à son tour intermédiaire de synthèse pour la plupart des dérivés d'acides benzoïque tel l'acide salicylique, l'acide 4-hydroxybenzoïque ou l'acide *para*-aminobenzoïque.

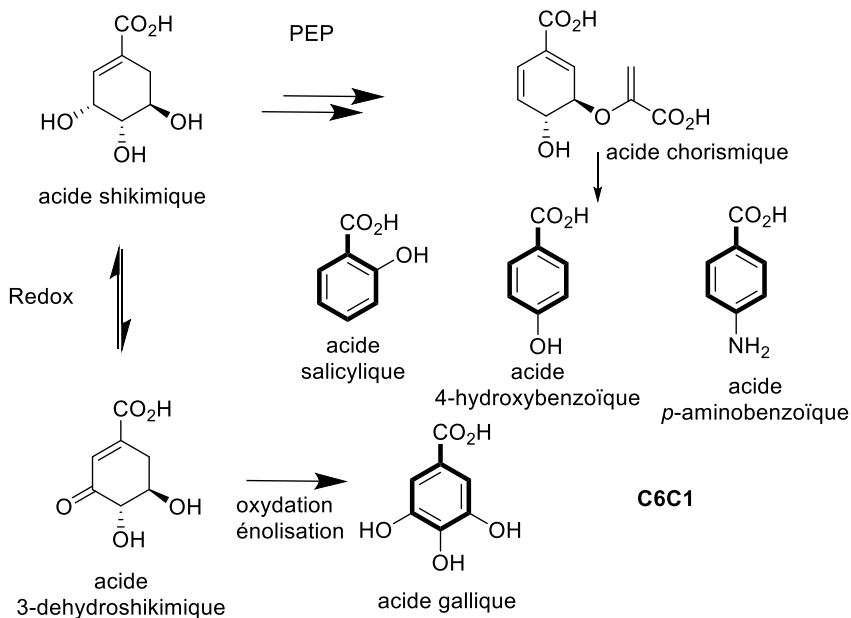


Figure 29. Intermédiaires clés de la voie shikimate pour les unités en C6C1

L'acide chorismique peut être converti en acide *p*-aminobenzoïque (PABA) ou son isomère l'acide anthranilique, la fonction aminée étant apportée par une glutamine (Figure 30). Le PABA intervient ensuite dans la synthèse de la vitamine B9 et l'acide anthranilique joue le rôle d'intermédiaire dans la synthèse du L-Tryptophane.



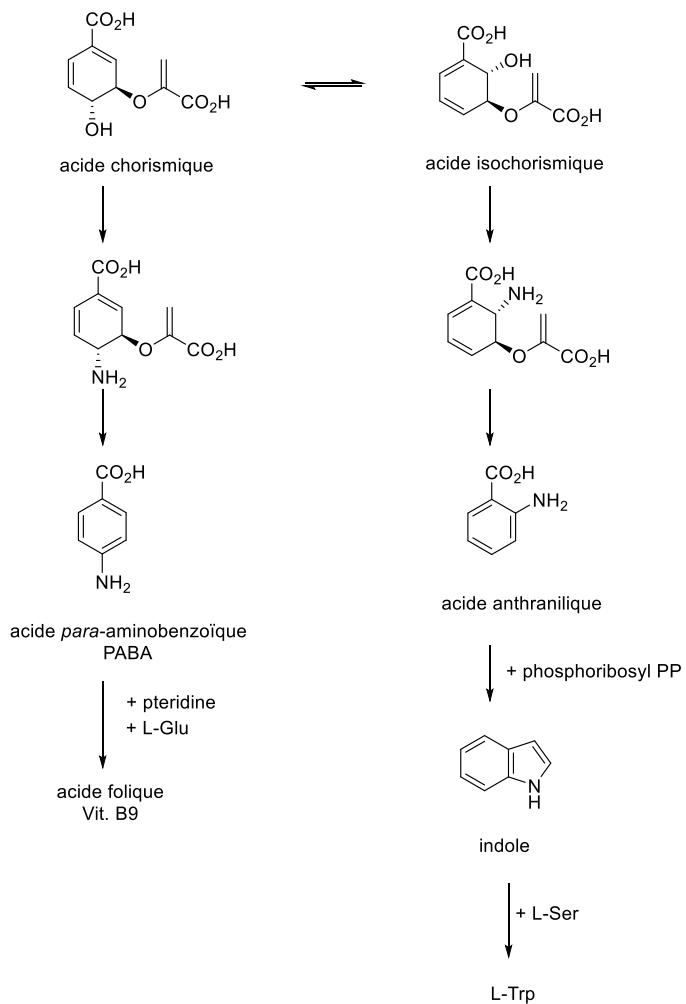


Figure 30. Voies métaboliques du tryptophane et de l'acide folique

### *Biosynthèse des phénylpropanoïdes*

L'acide chorismique est aussi le précurseur des phénylpropanoïdes par l'intermédiaire de l'acide prephenique. Ce dernier est obtenu suite à un réarrangement de Claisen et est précurseur de la Phénylalanine et de la Tyrosine (Figure 31).

Comme précisé dans la Figure 31, les animaux, qui ne possèdent pas la voie shikimate et acquièrent la L-Phénylalanine et la L-Tyrosine par leur alimentation, ont tout de même la capacité à transformer ces deux acides aminés, en particulier pour la synthèse de la L-DOPA, précurseur des catécholamines (adrénaline, noradrénaline) ou des pigments cutanés mélaninés.

Chez les plantes, la L-Phénylalanine et la L-Tyrosine sont directement impliquées dans la synthèse de dérivés d'acide cinnamique qui polymérisent pour former les lignines (Figure 32) et les coumarines (Figure 33).

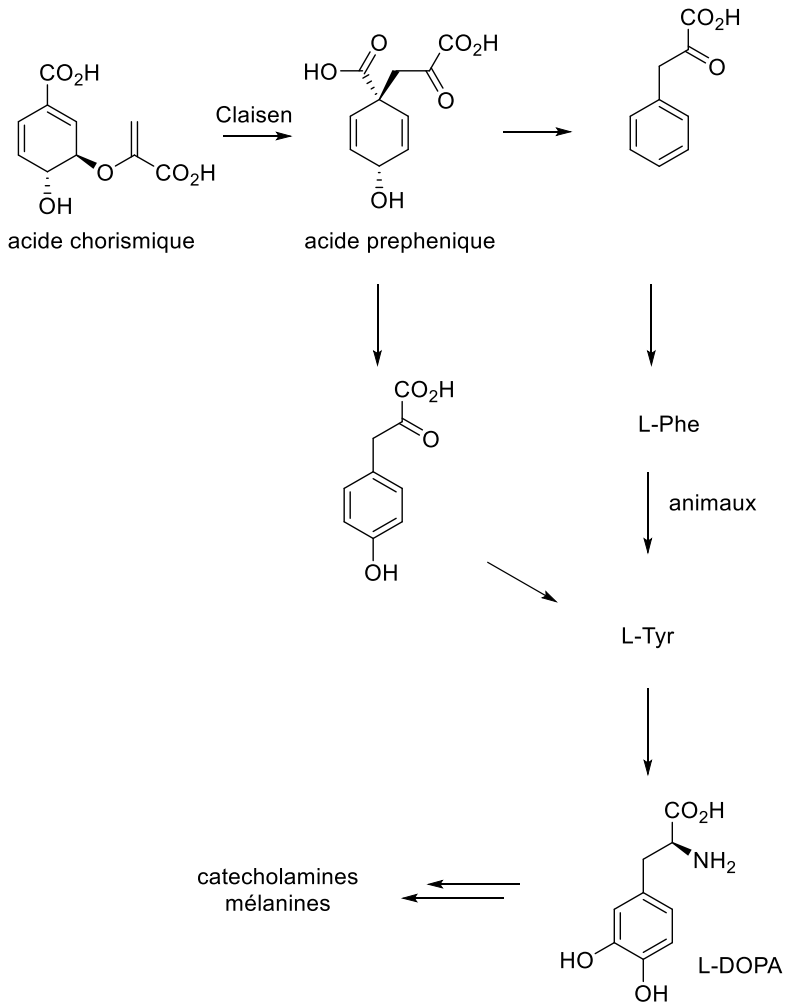


Figure 31. Biosyntheses de la phénylalanine et de la tyrosine

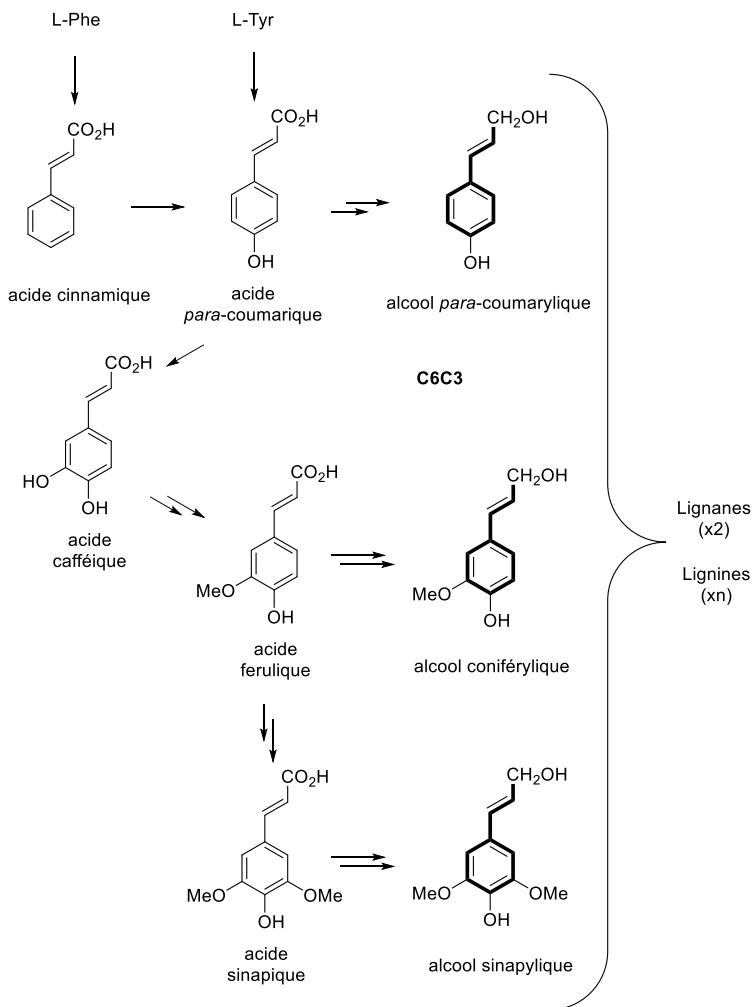


Figure 32. Biosynthèse des lignanes et lignines en C6C3

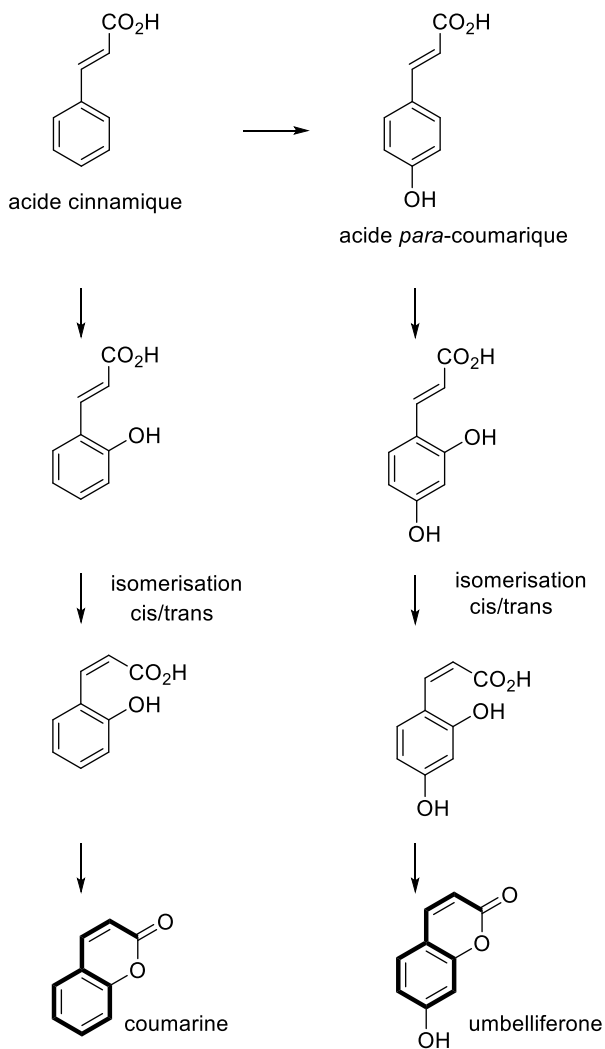


Figure 33. Biosynthèse des coumarines en C6C3

Les coumarines sont produites par la plupart des plantes (sous formes libres ou glycosylées) et sont caractéristiques de l'odeur d'herbe fraîchement coupée. En effet, la coumarine est libérée par mécanisme enzymatique lors de la coupure des tissus végétaux (herbivorie, fauchage, etc.).

Enfin, il est à noter que chez certains organismes, des dérivés de l'acide benzoïque (par ex. l'acide salicylique) peuvent être produits à partir de l'acide cinnamique par  $\beta$ -oxydation et réaction de rétro-Claisen.

### *Biosynthèse des stilbènes et flavonoïdes*

La fonction acide carboxylique de l'acide cinnamique (et de ses dérivés) peut être activée sous forme d'esters de Coenzyme A et la chaîne latérale peut ainsi s'allonger selon le principe de la voie acétate (page 11) par additions de malonyl-CoA successives. L'addition de 3 unités malonyl-CoA sur l'acide *para*-coumarique conduit aux flavonoïdes et stilbènes (Figure 34). Si le composé de départ est identique, un repliement dans l'espace différent conduit à deux familles de molécules différentes. Les stilbènes possèdent des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, antifongiques et sont inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire. Ils sont

présents en grande quantité dans les raisins et participent, avec les flavonoïdes (anti-oxydants), aux bienfaits avérés de la consommation modérée de vin rouge.

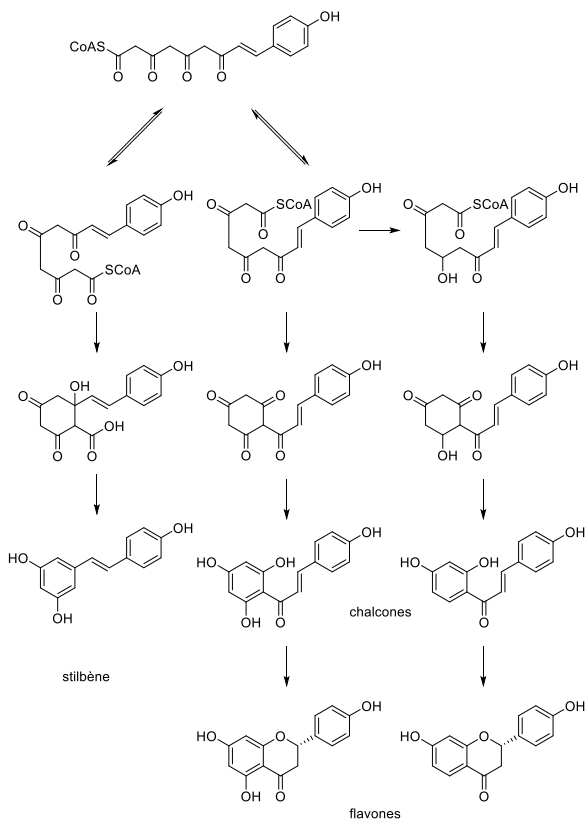


Figure 34. Flavonoïdes et stilbènes : voie mixte shikimate et acétate

### *Biosynthèse des quinones*

Certaines quinones peuvent être produites par la voie acétate (page 11) mais la voie shikimate permet généralement l'accès à ces structures. Il est par ailleurs assez courant que des quinones produites par la voie shikimate soient couplées durant la biosynthèse à des dérivés terpéniques. Ces composés jouent un rôle important dans le transport d'électrons pour les systèmes de respiration ou de photosynthèse. On trouve dans cette famille de molécules les ubiquinones ou coenzyme Q, présentes dans les systèmes mitochondriaux de tous les organismes (Figure 35). Les bactéries les produisent directement à partir d'acide chorismique alors que les végétaux et animaux utilisent la L-Phénylalanine ou la L-Tyrosine pour les synthétiser. Les plastoquinones (utilisées pour la photosynthèse des végétaux), les tocophérols (vitamines E, produits par les végétaux), les phylloquinones (vitamine K1, produites par les végétaux et algues) et les menaquinones (vitamine K2, produites par les bactéries et champignons) complètent la liste des composés les plus courants de cette famille.



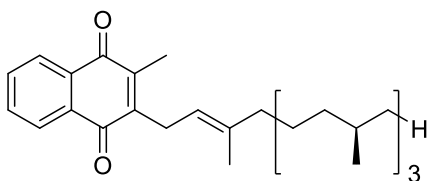
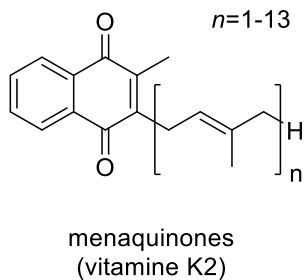
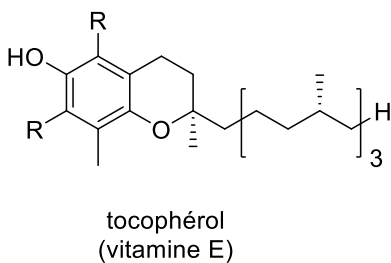
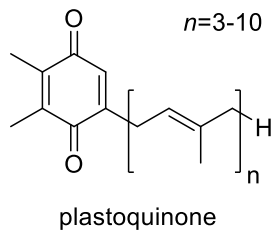
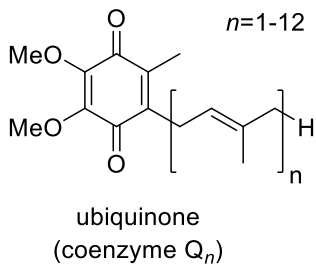


Figure 35. Quinones issues de la voie shikimate

# ALCALOÏDES

Les alcaloïdes (**alkaloids**) sont des substances naturelles contenant un ou plusieurs atomes d'azote basique généralement dans un cycle. On les trouve principalement chez les plantes (plus de 75% des alcaloïdes décrits) mais également chez les microorganismes et les animaux. Ils sont généralement de faible poids moléculaire et le (les) atome(s) d'azote, généralement sous forme d'amine, provien(nen)t d'acides aminés.

Une des propriétés principales des alcaloïdes est de se protoner sous forme d'aminium à pH physiologique. Leur nom provient donc de la façon de les extraire en condition acido-basique précises.

Les alcaloïdes sont souvent classés selon la source d'acide aminé apportant l'atome d'azote. Ces derniers sont assez peu nombreux : ornithine, lysine, acide nicotinique, tyrosine, tryptophane, acide anthranilique et histidine. En général, la structure de l'acide aminé est conservée, même s'il est souvent décarboxylé. Cependant, il existe une partie des alcaloïdes acquérant leur azote par transamination : la fonction amine est apportée par un acide aminé mais elle est transférée sur une structure carbonée provenant d'une autre voie de synthèse (acétate, shikimate ou terpénique).

## Les alcaloïdes aromatiques

Un grand nombre d'alcaloïdes aromatiques simples dérivés de la **tyrosine** sont très importants et agissent comme neurotransmetteurs. On peut ainsi citer l'adrénaline ou la mescaline isolée du cactus peyote au Mexique mais aussi en Amérique du Sud (Figure 36). C'est aussi un hallucinogène (comparable au LSD) à consommer avec prudence donc ! Ces composés sont biosynthétisés directement à partir de la tyrosine par de simples réactions de décarboxylation utilisant le cofacteur PLP puis des méthylations ou des oxydations en *ortho* sur le cycle aromatique.

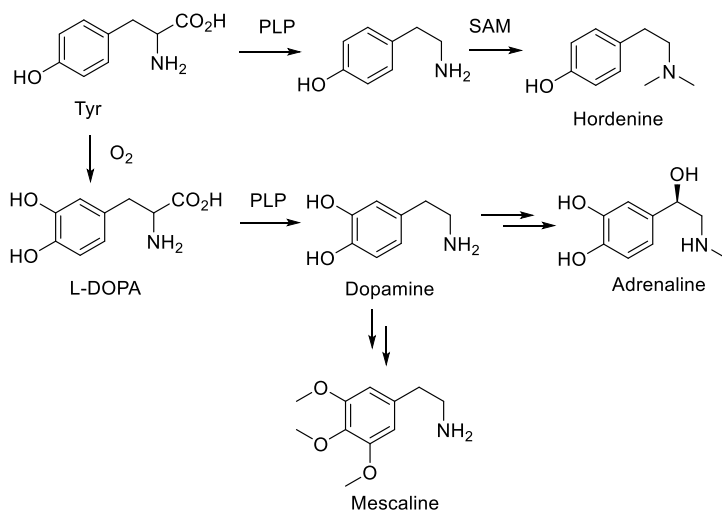


Figure 36. Structure d'alcaloïdes aromatiques simples dérivées de la tyrosine.

La principale réactivité d'une amine terminale est souvent une condensation avec un dérivé aldéhydique pour conduire à une imine (ou iminium) aussi appelée base de Schiff. Ces intermédiaires sont des électrophiles très réactifs et réagissent souvent rapidement avec un cycle aromatique riche en électrons (oxygéné) à travers une réaction clé de la chimie des alcaloïdes aromatiques la réaction de Pictet-Spengler. On forme ainsi un grand nombre de dérivés possédant un hétérocycle de type isoquinoléine après aromatisation. De nombreux dérivés de type opioïdes sont formés par cette voie de biosynthèse comme la papavérine ou la morphine (Figure 37). Dans ce cas les aldéhydes sont aussi issus de la voie shikimate mais sont des unités C6C2 obtenus par décarboxylation à partir de C6C3.

Des types de réactions similaires peuvent avoir lieu non pas à partir de la tyrosine mais à partir du **tryptophane**. En particulier des condensations avec la secologanine (issue de la voie mévalonate en C10) conduisent à un intermédiaire clé dans la biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpeniques, la strictosidine après une réaction de Pictet-Spengler (Figure 38). Les alcaloïdes incolomonoterpeniques sont des substances naturelles souvent très actives comme la réserpine, l'ajmaline, l'ajmalicine, ou encore la strychnine ou la vinblastine un anticancéreux bien connu.

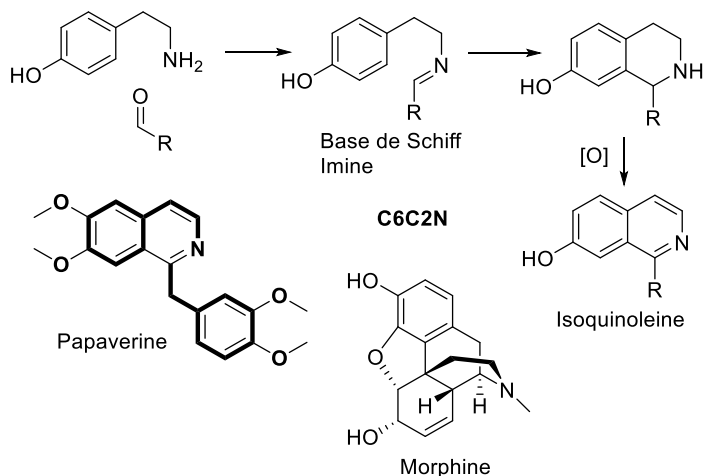


Figure 37. Réaction de Pictet Spengler conduisant aux dérivés opioïdes de type isoquinoleine.

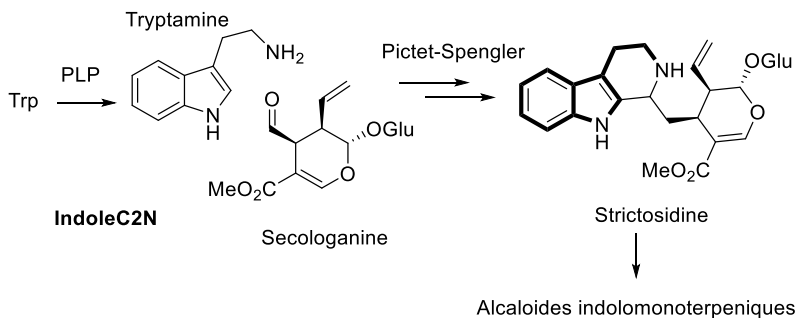


Figure 38. Biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpeniques.

L'indole étant un motif aromatique sensible à l'oxydation il conduit à des composés de types quinoleines comme la camptothécine (anticancéreux) ou la quinine (antifièvre).

### *Alcaloïdes non-aromatiques*

Les dérivés de **l'ornithine**. L'ornithine (Figure 39) est un acide aminé non protéinogénique produit à partir d'arginine chez les animaux et d'acide glutamique chez les plantes. L'ornithine possède deux amines primaires en  $\alpha$  et  $\delta$ . Ces deux amines sont parfois conservées comme dans les polyamines simples, présentes chez tous les organismes vivants. Ces polyamines sont formées encore par condensation amine primaire aldéhyde. Elles y régulent la multiplication, la différenciation ou la mort cellulaire. Chez les cellules eucaryotes, les polyamines principales sont la spermidine, la spermine et la putrescine.

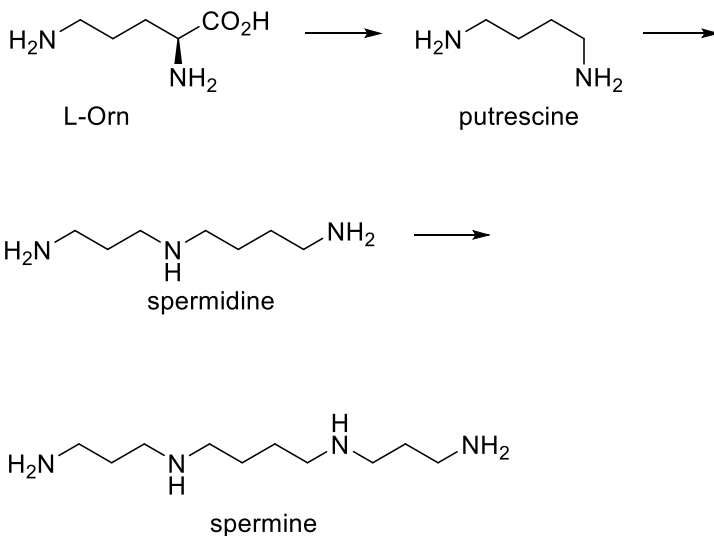


Figure 39. Polyamines

Dans les structures de type pyrrolidine ou cycle « tropane », seule l'amine en  $\delta$  est conservée (brique élémentaire  $\text{C}_4\text{N}$  - Figure 40). La position en alpha de l'azote est particulièrement réactive car pouvant correspondre au carbone d'une base de Schiff. Ainsi une alkylation en alpha de l'azote peut se produire à travers la **réaction de Mannich** (équivalent de Pictet Spengler mais avec un énolate au lieu d'un aromatique). L'énolate électrophile est souvent issu de la voie acétate. On peut ainsi former des bicycles comme le motif tropane.

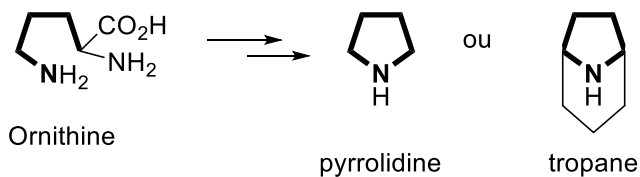


Figure 40. Squelettes cycliques d'alcaloïdes non aromatiques.

Les molécules « types » de ces deux formes cycliques pyrrolidine et tropane sont par exemple l'hygrine et la cocaïne (Figure 41).

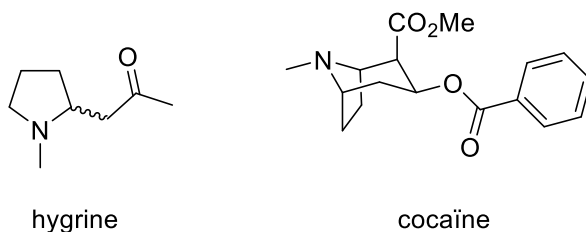


Figure 41. Molécules types de la voie ornithine

Ces structures proviennent de la méthylation du groupement amine en  $\delta$  de la putrescine avant cyclisation en un cation *N*-méthylpyrrolidinium sur lequel viennent s'additionner deux acétyl-CoA. L'hydrolyse de la chaîne « acéto-acétyl-CoA » conduit à l'hygrine (*R*-(+) ou *S*-(-)) alors que sa cyclisation intramoléculaire conduit à la tropine pour l'isomère (*R*) ou, après estérification du bicyclic par un benzoyl-CoA, à la cocaïne pour l'isomère (*S*) (Figure 42).



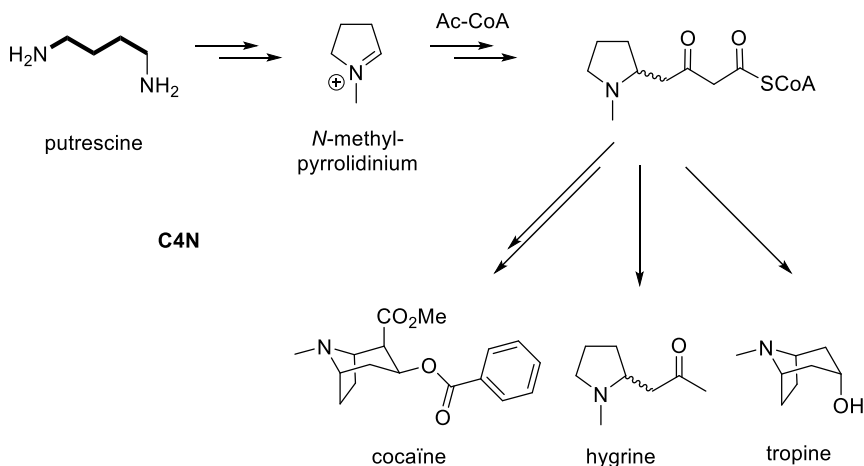
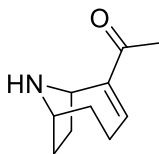


Figure 42. Biosynthèse de différents alcaloïdes de la voie de l'ornithine en C4N

La tropine conduit par réarrangements, estérifications et/ou hydroxylations à de multiples structures comme la littorine, l'hyoscyamine ou la scopolamine. Ces molécules sont les alcaloïdes les plus utilisés en médecine et sont particulièrement abondantes chez les solanacées.

Dans la famille des tropanoïdes, on trouve également l'anatoxine-a produite par de nombreuses cyanobactéries selon les mêmes mécanismes que ceux présentés ci-dessus. La putrescine cyclise en pyrrolidine (pas de méthylation) et conduit à l'anatoxine-a après addition d'acétyl-CoA (Figure 43).



anatoxin-a

Figure 43. Structure de l'anatoxine-a issue de la voie en C4N

Parmi ces dérivés d'ornithine, on rencontre également des squelettes de type pyrrolizidine. Ce squelette bicyclique est formé à partir de putrescine et spermidine. Les composés de cette famille sont produits par quelques familles de végétaux et sont rarement trouvés sous forme libre. En effet, l'aldéhyde latéral est facilement réduit en alcool qui est très souvent estérifié par un acide de la famille des acides neciques. Ces acides sont généralement dérivés d'acides aminés (Figure 44). Ces composés sont généralement toxiques ; les plantes les accumulent donc sous forme de *N*-oxydes, formes non-toxiques qui permettent leur stockage. La réaction inverse, réduction douce des formes *N*-oxydes en formes aminées libres, se produit par exemple dans l'intestin des herbivores et conduit à des empoisonnements du bétail par toxicité hépatique.

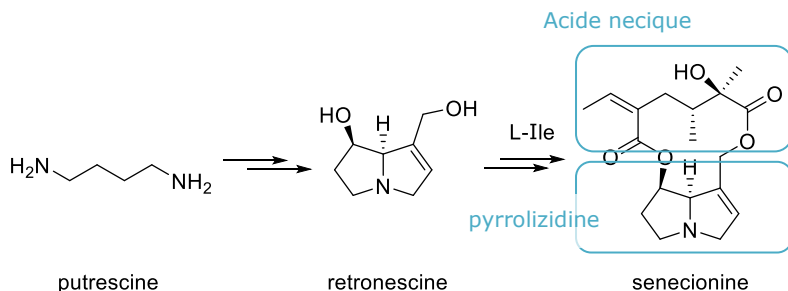


Figure 44. Alcaloïdes pyrrolizidines issue de la voie en C4N de l'ornithine

Les alcaloïdes dérivés de la lysine. La lysine est l'homologue de l'ornithine correspondant à une unité en C5N et forme donc des structures cycliques à 6 chaînons de types pipéridine, quinolizidine ou indolizidine (Figure 45).

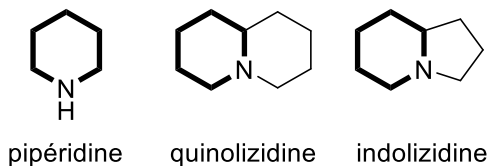


Figure 45. Structures cycliques issues de la lysine en C5N

Parmi les composés de type pipéridine, on trouve les homologues de l'hygrine ou la tropinone : *N*-méthylpelletierine and pseudopelletierine. La diamine de départ de leur biosynthèse est alors la cadavérine (Figure 46).

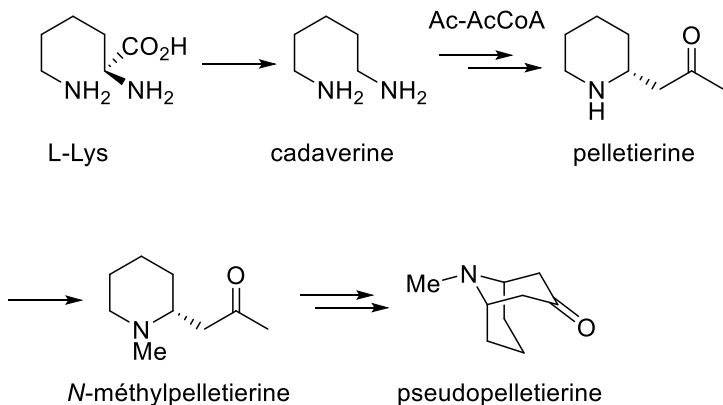


Figure 46. Quelques structures issues de la voie de la lysine

Si le benzoylacetyl-CoA (dérivé de l'acide cinnamique) remplace l'acétoacetyl-CoA dans cette synthèse, les alcaloïdes produits sont alors la lobeline ou la sedamine (Figure 47). La lobeline a été utilisée en substitution de la nicotine pour des sevrages tabagiques. En effet, elle stimule elle aussi les récepteurs nicotiques de l'acétylcholine mais de manière plus douce. Enfin, le piquant du poivre noir est dû à un alcaloïde de cette famille, la pipérine. La pipéroyl-CoA remplace ici l'acétoacétyl-CoA. Là aussi les positions en alpha de l'azote sont alkylées par réaction de Mannich mais cette fois avec des dérivés issus de la voie shikimate.

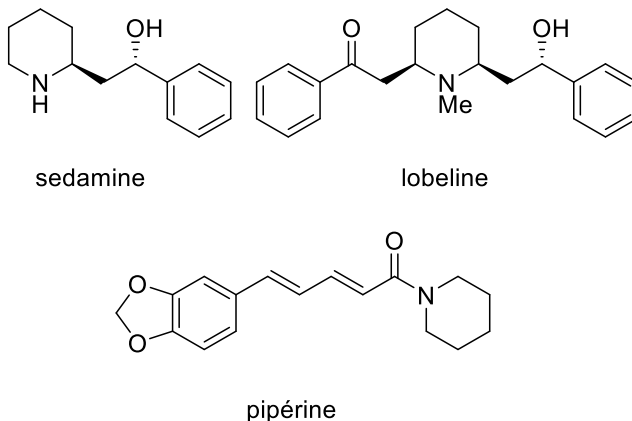


Figure 47. Substances issues d'une voie mixte lysine/shikimate

Dans la famille des dérivés de quinolizidine, on trouve principalement la lupinine et ses dérivés (lupanine et spartéine). Ces composés sont responsables de la toxicité des lupins. Ce bi-cycle est formé à partir de plusieurs molécules de cadavérine (Figure 48).

Tout comme la lobeline, la spartéine est un inhibiteur des récepteurs nicotiniques de l'acétylcholine, plus puissant même que la nicotine.

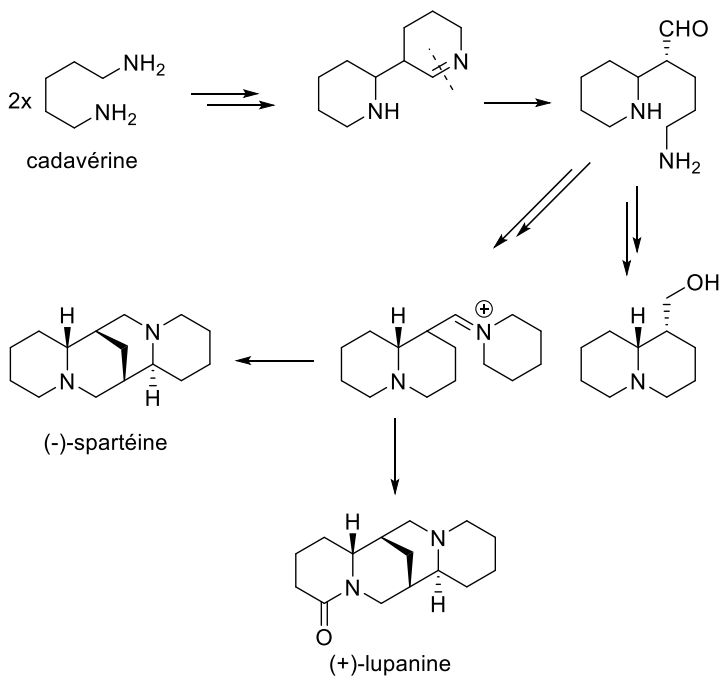


Figure 48. Alcaloïdes issus de la voie de la lysine

Enfin, la famille des indolizidines regroupe des molécules formées d'un cycle à 6 atomes joint à un cycle à 5 atomes : swainsonine ou castanospermine par exemple. Contrairement aux deux familles précédentes, les indolizidines ne sont pas produites à partir de cadavérine mais de Lysine directement pour le cycle à 6 chaînons. Le cycle à 5 chaînons provient lui de la réaction du malonyl-CoA sur l'acide carboxylique de l'acide pipecolique formé à partir de Lysine (Figure 49).

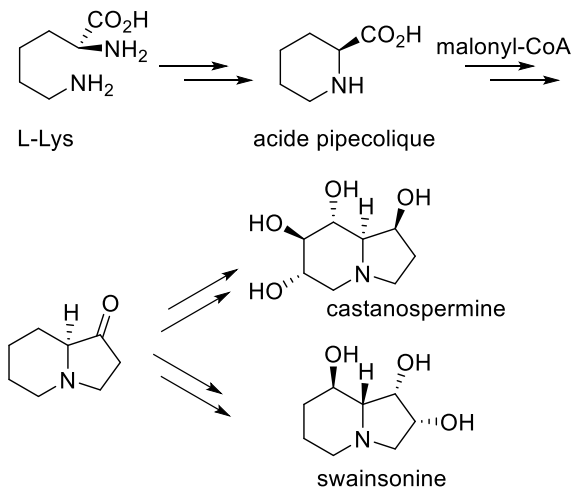


Figure 49. Structures indolizidines issues de la lysine et de la voie acétate

La castanospermine ou la swainsonine sont de bons inhibiteurs de glycosidases et possèdent ainsi une activité pharmaceutique intéressante dans le traitement du VIH ou des hépatites. Cette classe de molécules est présente chez les plantes mais également chez certains champignons.







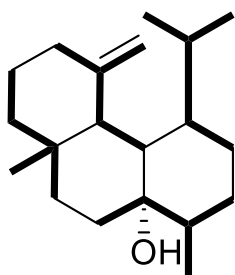
---

# MISE EN PRATIQUE PAR L'EXEMPLE

## EXEMPLE 1

Le Gersemiol A est un diterpène produit par un corail de l'Atlantique nord, le *Gersemia fruticosa*.

On retrouve les 4 unités en C5 caractéristiques de la voie mévalonate.



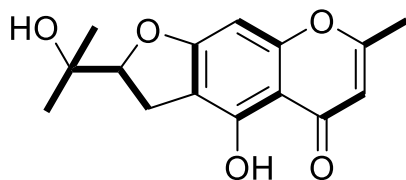
Gersemiol A (1)



## EXEMPLE 2

Le visamminol est produit par *Cimicifuga*, utilisé depuis très longtemps en médecine chinoise en tant qu'antispasmodique.

Le visamminol comporte une unité C5 de la voie du MEP. Le polycétide aromatique est quant à lui issu de la voie acétate.



visamminol





---

# REFERENCES

Cadel-Six, S.; Iteman, I.; Peyraud-Thomas, C. et al. Identification of a polyketide synthase coding sequence specific for anatoxin-a-producing *Oscillatoria* cyanobacteria. *Applied and environmental microbiology* **2009**, *75*, 4909–4912.

Charpentier, M. J. E.; Barthes, N.; Proffit, M. et al. Critical thinking in the chemical ecology of mammalian communication: roadmap for future studies. *Functional Ecology* **2012**, *26*, 769-774.

Dewick, P. M. Medicinal natural products: a biosynthetic approach. *Wiley* **2002**.

Dubey, V. S.; Bhalla, R. and Luthra, R. An overview of the non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis in plants. *Journal of biosciences* **2003**, *28*, 637–646.

Magnard, J.-L.; Rocchia, A.; Caissard, J.-C. et al. Biosynthesis of monoterpene scent compounds in roses. *Science* **2015**, *349*, 81–83.

Méjean, A.; Mann, S.; Maldiney, T. et al. Evidence that biosynthesis of the neurotoxic alkaloids anatoxin-a and homoanatoxin-a in the cyanobacterium *Oscillatoria* PCC 6506 occurs on a modular polyketide synthase initiated by L-proline. *Journal of the American Chemical Society* **2009**, *131*, 7512–7513.

Méjean, A.; Paci, G.; Gautier, V. et al. Biosynthesis of anatoxin-a and analogues (anatoxins) in cyanobacteria. *Toxicon* **2014**, *91*, 15–22.

Cladière, L.; Delage, L.; Leroux, C. J.-J. et al. Structure/function analysis of a type III polyketide synthase in the brown alga *Ectocarpus siliculosus* reveals a biochemical pathway in phlorotannin monomer biosynthesis. *The Plant Cell Online* **2013**, *25*, 3089–3103.

Rohmer, M. The discovery of a mevalonate-independent pathway for isoprenoid biosynthesis in bacteria, algae and higher plants. *Natural product reports* **1999**, *16*, 565–574.

Rohmer, M.; Seemann, M.; Horbach, S. et al. Glyceraldehyde 3-phosphate and pyruvate as precursors of isoprenic units in an alternative non-mevalonate pathway for terpenoid biosynthesis. *Journal of the American Chemical Society* **1996**, *118*, 2564–2566.

Schéma synthétique des voies de biosynthèses,  
Designed by Donald Nicholson ; Prepared and  
published by Sigma-Aldrich Co. LLC, St.Louis, MO ;  
©2002 International Union of Biochemistry and  
Molecular Biology <https://www.sigmaaldrich.com/life-science/metabolomics/learning-center/metabolic-pathways.html>





---

# TABLE DES ILLUSTRATIONS

Tableau 1. Les briques élémentaires du métabolisme spécialisé	6
Tableau 2. Quelques pistes pour identifier les origines biosynthétiques de métabolites spécialisés.	10
Figure 1. Briques élémentaires non azotées du métabolisme spécialisé	3
Figure 2. Voies métaboliques primaires et secondaires	5
Figure 3. Structure des 8 briques élémentaires du métabolisme spécialisé.	7
Figure 4. Condensation de Claisen	11
Figure 5. Différentes familles de molécules produites par la voie acétate	12
Figure 6. Structure d'acides gras	14
Figure 7. Structure de prostaglandine	16
Figure 8. Structure d'un macrolide	17
Figure 9. Exemple de polycétide aromatique	18
Figure 10. Réaction d'addition électrophile chez les terpènes.	22

Figure 11. Isoprène	23
Figure 12. Monoterpènes acycliques	24
Figure 13. Monoterpènes cycliques	25
Figure 14. Monoterpènes aromatiques	26
Figure 15. Exemples de sesquiterpènes	27
Figure 16. Exemples de diterpènes et dérivés.	29
Figure 17. Taxol, un diterpene anticancéreux	30
Figure 18. Autres exemples de diterpènes	31
Figure 19. Exemple de sesterterpène	32
Figure 20. Exemples de triterpènes	33
Figure 21. Exemples de triterpènes.	35
Figure 22. Squelette stéroïde en C-27	35
Figure 23. Exemples de stéroïdes	37
Figure 24. Acides biliaires	38
Figure 25. Biosynthèse de la cortisone	39
Figure 26. Exemples d'hormones humaines	40
Figure 27. Phytoènes	41
Figure 28. Exemples de caroténoïdes	42
Figure 29. Intermédiaires clés de la voie shikimate pour les unités en C6C1	47
Figure 30. Voies métaboliques du tryptophane et de l'acide folique	48
Figure 31. Biosyntheses de la phénylalanine et de la tyrosine	50
Figure 32. Biosynthèse des lignanes et lignines en C6C3	51
Figure 33. Biosynthèse des coumarines en C6C3	52
Figure 34. Flavonoïdes et stilbènes : voie mixte shikimate et acétate	54

Figure 35. Quinones issues de la voie shikimate	56
Figure 36. Structure d'alcaloïdes aromatiques simples dérivées de la tyrosine.	58
Figure 37. Réaction de Pictet Spengler conduisant aux dérivés opioïdes de type isoquinoleine.	60
Figure 38. Biosynthèse des alcaloïdes indolomonoterpéniques.	60
Figure 39. Polyamines	62
Figure 40. Squelettes cycliques d'alcaloïdes non aromatiques.	63
Figure 41. Molécules types de la voie ornithine	63
Figure 42. Biosynthèse de différents alcaloïdes de la voie de l'ornithine en C4N	64
Figure 43. Structure de l'anatoxine-a issue de la voie en C4N	65
Figure 44. Alcaloïdes pyrrolizidines issue de la voie en C4N de l'ornithine	66
Figure 45. Structures cycliques issues de la lysine en C5N	66
Figure 46. Quelques structures issues de la voie de la lysine	67
Figure 47. Substances issues d'une voie mixte lysine/shikimate	68
Figure 48. Alcaloïdes issus de la voie de la lysine	69
Figure 49. Structures indolizidines issues de la lysine et de la voie acétate	70



