



**HAL**  
open science

## Fonctionnalisation de terpènes biosourcés par biocatalyse enzymatique pour des applications en pharmacologie et en biocontrôle

Juan Mosheim, Philippe Hance, Egon Heuson, Jean-Louis Hilbert, Rénato Froidevaux

► **To cite this version:**

Juan Mosheim, Philippe Hance, Egon Heuson, Jean-Louis Hilbert, Rénato Froidevaux. Fonctionnalisation de terpènes biosourcés par biocatalyse enzymatique pour des applications en pharmacologie et en biocontrôle. Bio2Active, Jul 2022, Quimper, France. hal-04562071

**HAL Id: hal-04562071**

**<https://hal.univ-lille.fr/hal-04562071v1>**

Submitted on 28 Apr 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.

# Fonctionnalisation de terpènes biosourcés par biocatalyse enzymatique pour des applications en pharmacologie et en biocontrôle

Juan MOSHEIM<sup>1</sup>, Philippe HANCE<sup>1</sup>, Egon HEUSON<sup>2</sup>, Jean-Louis HILBERT<sup>1</sup> et Rénato FROIDEVAUX<sup>1</sup>

<sup>1</sup>UMR Transfrontalière 1158 BioEcoAgro, Univ. Lille, INRAE, Univ. Liège, UPJV, JUNIA, Univ. Artois, Univ. Littoral Côte d'Opale, ICV-Institut Charles Viollette, F-59000 Lille, France.

<sup>2</sup>Univ. Lille, CNRS, Centrale Lille, Univ. Artois, UMR 8181 – UCCS – Unité de Catalyse et Chimie du Solide, F-59000 Lille, France

## CONTEXTE

Les terpènes sont la classe la plus abondante et diverse de produits naturels. Largement distribués dans le règne végétal, ils sont issus du métabolisme spécialisé et sont synthétisés à partir d'unités isoprène en C5 selon des mécanismes enzymatiques complexes et répétés, à la base de leur diversité structurale: monoterpènes, diterpènes, sesquiterpènes, stérols ou encore caroténoïdes. Ces composés participent aux fonctions écophysiologiques de la plante, notamment comme substances allélochimiques (phytoalexines, hormones) et trouvent de nombreuses applications dans les activités humaines (caoutchouc, arômes, principes actifs). Au regard de leur stéréochimie et des diverses activités biologiques qu'ils exercent, les terpènes végétaux suscitent également un intérêt comme molécules plateforme pour la découverte de nouveaux principes actifs pharmacologiques biosourcés. La chicorée industrielle (*Chicorium intybus*, famille des Astéracées) est une plante largement cultivée dans la région du nord de la France et exploitée à des fins alimentaires du à son haute teneur en inuline au niveau de la racine. De plus, elle est également connue pour son amertume causée par la présence de terpenoïdes de type lactones sesquiterpéniques (LST).

L'utilisation d'enzymes en tant que catalyseurs d'origine biologique pour augmenter la diversité structurale des terpenoïdes est une approche prometteuse. Dans le cas de la chicorée, la valorisation des métabolites secondaires (principalement LST) présents dans la racine, *via* la synthèse de nouveaux dérivés, peut constituer une porte d'entrée vers de nouveaux domaines d'application dans les secteurs de l'agroalimentaire, la cosmétique et la pharmacologie.

## RESULTATS ET DISCUSSION

Ce projet consiste à mettre en place des méthodes enzymatiques permettant d'augmenter la diversité structurale des terpenoïdes biosourcés de façon à obtenir des nouveaux dérivés pouvant avoir des activités biologiques supérieures à celles des molécules parentes, notamment en tant qu'antimicrobiens.

Les lipases (famille des hydrolases) font partie des enzymes ayant été utilisées dans la modification des terpénoides. Celles-ci sont capables de réaliser des réactions d'acylation (estérification, transestérification) au niveau des fonctions alcool, motif largement représenté

chez l'ensemble des terpénoïdes. La stratégie consiste donc à utiliser des lipases pour fonctionnaliser des terpénoïdes *via* l'acylation de leur fonction alcool libre, l'introduction d'une nouvelle chaîne permet de moduler un certain nombre de propriétés de la molécule (lipophilie) ainsi que d'introduire des nouveaux groupements fonctionnels qui pourraient faciliter d'autres fonctionnalisations par la suite.

En vue de la faible disponibilité des lactones sesquiterpéniques de la chicorée, des monoterpénoïdes plus simples ont été utilisés en tant que composés modèle dans le but d'explorer et de mettre au point les conditions expérimentales optimales pour certaines de ces réactions n'ayant jamais été décrites antérieurement.

La réaction d'estérification entre l'alcool périllique, un monoterpénoïde cyclique possédant une fonction alcool de type allylique ainsi que des propriétés anticancéreuses, et l'acide pyruvique permet la synthèse d'un  $\alpha$ -cétoester terpénique. Cette réaction est efficacement catalysée par la lipase B de *Candida antarctica* dans un solvant organique tel que l'acétonitrile avec 100-150mM d'alcool périllique et 3 équivalents de donneur d'acyle en présence d'un tamis moléculaire de 5 Ångström afin de limiter la présence/activité de l'eau dans le milieu et donc défavoriser la réaction d'hydrolyse du produit. Un rendement de l'ordre de 50% est obtenu après 72h de réaction dans des conditions « douces » (50°C, 30 tours par minute, 1atm) avec une absence de sous-produits. Le produit de la réaction est confirmé *via* GC-MS.

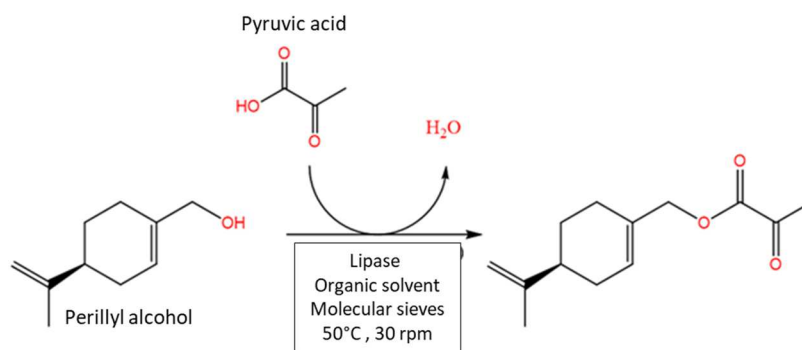


Figure 1 Bilan réactionnel de la réaction de formation de l' $\alpha$ -céto-ester de l'alcool périllique

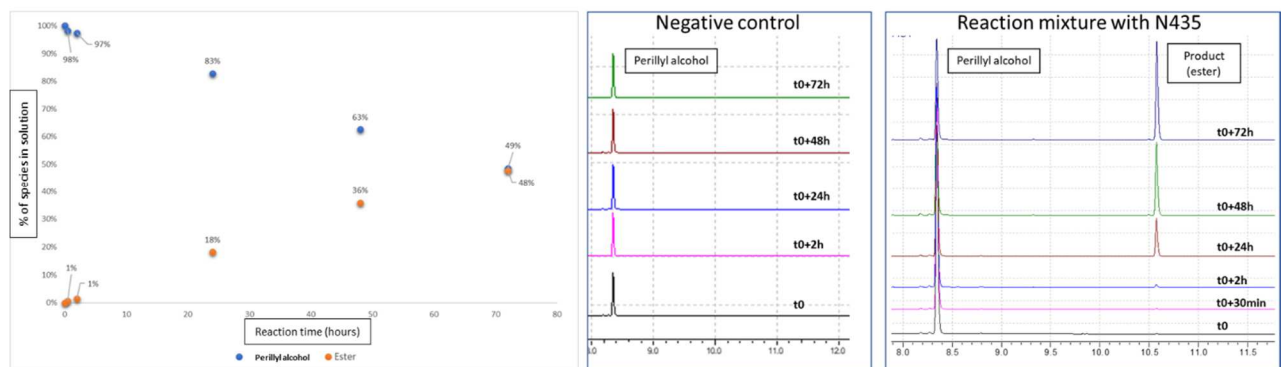


Figure 2 Suivi réactionnel de la réaction d'estérification entre l'alcool périllique et l'acide pyruvique (réalisé via GC-FID)

Le deuxième objectif du projet consiste à appliquer les réactions enzymatiques, préalablement maîtrisées sur l'alcool périllique, aux terpénoïdes issus de la racine de chicorée. Pour ceci, le but est de travailler sur des extraits riches en terpènes issus de la racine, plutôt que de réaliser les modifications sur des molécules isolées et de tester l'activité antimicrobienne avant et après action enzymatique. Ceci nous permet d'étudier la réactivité des lactones sesquiterpéniques et de l'ensemble des molécules présentes dans l'extrait vis-à-vis des enzymes utilisées, ainsi que de profiter d'un éventuel effet d'entourage qui pourrait donner lieu à une amélioration de l'activité biologique du mélange.

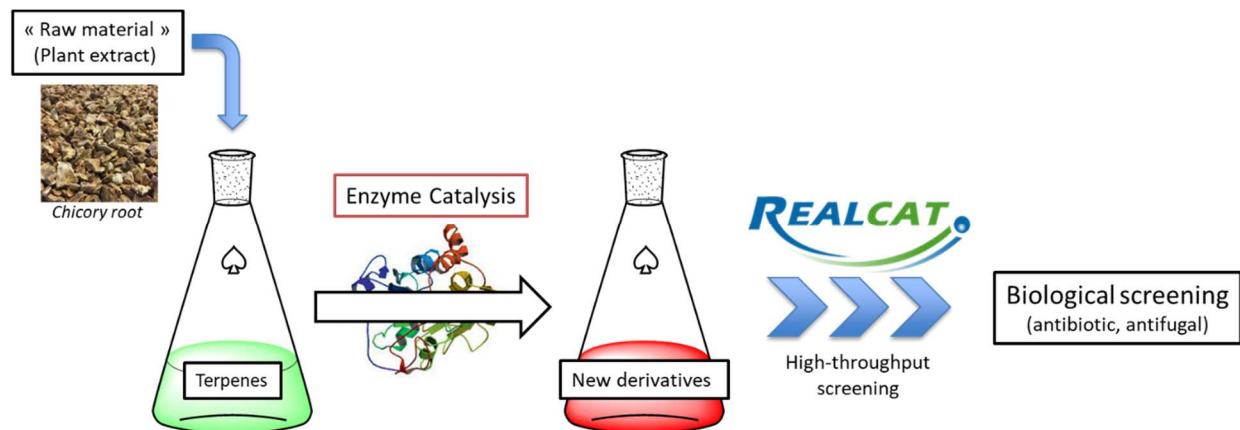


Figure 3 Schéma illustrant la stratégie envisagée sur les extraits de racine de chicorée industrielle

Les extraits riches en terpènes sont obtenus par macération dans l'eau à 30°C pendant 2h en utilisant une poudre de racine préalablement lyophilisée en tant que matière première. Une analyse de cet extrait par HPLC avec détection UV à 254nm montre la présence d'un certain nombre de lactones sesquiterpéniques ainsi que de ses dérivés conjugués (oxalates, glycosyles).

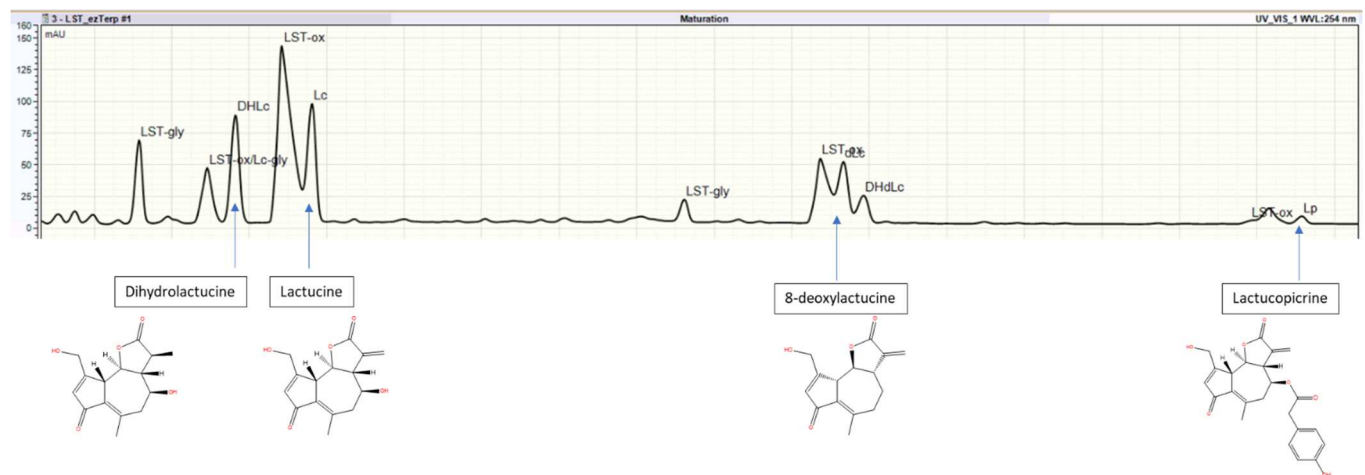


Figure 4 Chromatogramme d'un extrait de racine de chicorée industrielle