

CHAPITRE. 5. LES HÉTÉROSIDES ou GLUCOSIDES

Un fruit sucré peut contenir du poison, mais un médicament amer peut sauver la vie

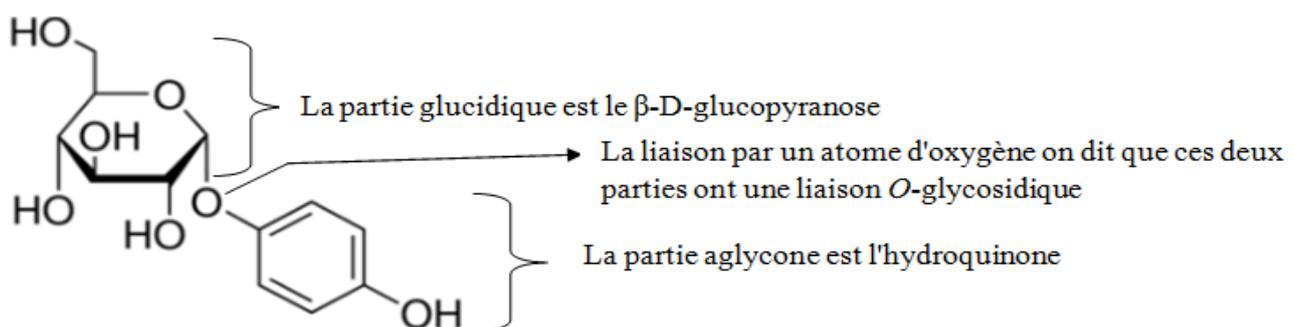
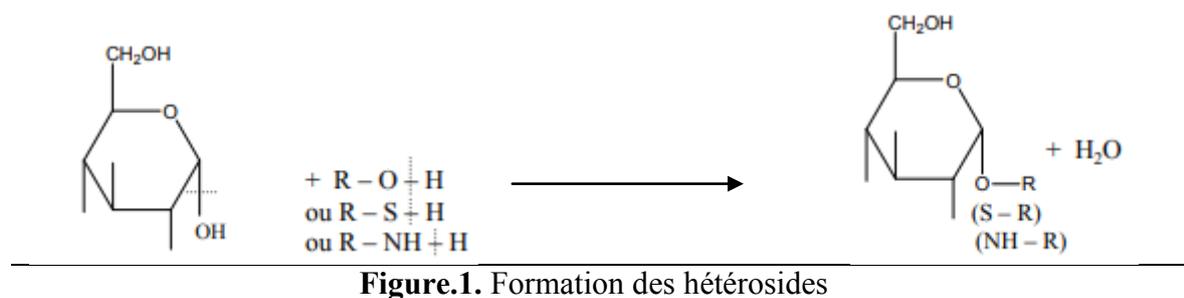
1. Généralités

On regroupe sous ce terme des molécules qui résultent de l'association covalente de glucides avec d'autres types de molécules. Cependant, les hétérosides qui comportent une partie glucidique associée à une partie non glucidique appelée **aglycone ou génine** (Fig1). La partie glucidique et l'aglycone sont reliés par une liaison **osidique** dans laquelle est impliqué un groupement réducteur d'ose ou d'oside ainsi qu'un groupement de l'aglycone (R) qui peut être de trois natures (Fig.2) :

- hydroxyle (-OH) alcoolique ou phénolique : on parle de **O-hétérosides**
- groupement thiol (-SH): on parle de **S-hétérosides**
- groupement aminé (-NH₂) : on parle de **N-hétérosides**.

Les hétérosides sont de petites molécules dans lesquels parties glucidiques et aglycones sont de faible masse moléculaire, ce sont des **oligohétérosides**. Lorsque les molécules sont de tailles beaucoup plus importantes, on parlera plutôt d'**hétéroglycanes**. Ces substances essentiellement végétales entrent dans la composition des gommages et des mucilages et participent à la constitution des enveloppes cellulaires bactériennes et des capsules.

Le nom de tous les hétérosides, qui rappelle généralement la plante d'origine, se termine par le suffixe **oside** et non **ine** qui indique des substances azotées.



2. Répartition botanique, localisation dans la plante

Les hétérosides sont très répandus dans le règne végétal, on les trouve à peu près dans tous les organes, racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits ; leur teneur est très variable, non seulement suivant la partie du végétal envisagé mais au cours de la végétation, suivant la nature du terrain, les conditions climatiques, et même le sexe de la plante.

À l'échelle cellulaire, ils se trouvent généralement dans le suc vacuolaire. Ils se sont localisés dans des cellules bien déterminées (épiderme, endoderme, péricycle, etc. Une même plante peut contenir plusieurs glucosides (cas de la Digitale par exemple), et inversement un même hétéroside peut se retrouver dans des plantes très différentes (cas du rutoside qui a été caractérisé dans une cinquantaine d'espèces appartenant à 23 familles. Les plantes riches en ces composés sont les plantes à fruits rouges, les maniocs, les aloès, les plantes herbacées, les plantes rampantes et les plantes à feuilles épaisses. Parmi les drogues riches en hétérosides anthracéniques, on peut noter :

- Feuilles et gousses de séné (*Cassia angustifolia* Vahl.)
- Suc d'aloès (*Aloe vera* L. et *Aloe ferox* Mill.)
- Rhizome de rhubarbe (*Rheum* spp.)
- Ecorce de tige et des bronches de bourdaine (*Rhamnus frangula* L.)
- Ecorce de cascara (*Rhamnus purshiana* DC.)

3. Structure chimique et classification

La classification des hétérosides peut être rangée soit d'après la nature de la partie glucidique ou de l'aglycone, soit des effets sur l'organisme ou même d'après le mode de liaison de la génine et sa structure. Ce dernier mode de classification est le plus généralement adopté, car il existe des types de génines très différents, imprimant à la molécule des propriétés particulières.

3.1. LES HÉTÉROSIDES

3.1.1. Les O-hétérosides

La fonction réductrice de l'ose est liée avec un groupement hydroxyle (alcoolique ou phénolique) de la génine (liaison hémi-acétique). Ce groupe est constitué de :

1/ Hétérosides d'alcools simples

L'aglycone est lié à l'ose par une fonction alcool secondaire. Ex : **Hétéroside cyanogénétique** des amandes amères, Hétéroside stérolique de la digitale ou **digitaline**, Hétéroside antibiotique : **la streptomycine**.

Ils sont rares, on les retrouve chez les algues Floridées ex: floridosides (galactoside du glycérol) et on rattache à ce groupe les hétérosides cyanogénétiques qui sont des hétérosides de nitriles-alcools

2/ Hétérosides phénoliques simples

Ils sont nombreux et très variés. La fraction phénolique peut être simple ou polycyclique. Ce sont des pigments végétaux (jaune, rouge...) que l'on retrouve dans de nombreux fruits et leurs dérivés. Ex: l'arbutoside chez les Ericaceae et la salicoside chez la Saule.

3/ Les hétérosides stéroïdiques

C'est un groupe très important qui comprend:

- ✚ **Les hétérosides cardiotoniques**: dont la génine dérive de la cardénolide ou de la bufadenolide
- ✚ **Les saponosides**: des hétérosides à génines stéroïdiques dérivant du spirostane ou à génine

triterpénique dérivant de l' α ou β amyrine.

- ✚ **Les gluco-alcaloïdes** des Solanaceae (azastéroïdes): se sont des saponosides à génines stéroïdiques azotées

4/ Les hétérosides à génine à noyau hétérocyclique

- **Des hétérosides coumariniques:** sont des dérivés de la benzo- α -pyrone.
- **Des hétérosides flavonoliques:** très répandus chez les plantes, les génines sont des dérivés de la phénylchromone.
- **Des hétérosides anthocyaniques:** composés à génine dérivant du phényl-2- benzopyrylium.
- **Des anthracénosides:** des hétérosides dont la génine est un polyphénol à noyau anthracénique.

5/ Les hétérosides divers

- Il existe des hétérosides chromogéniques ou iridoïdes donnant par hydrolyse des génines triterpéniques instables qui s'oxyde à l'air
- Beaucoup d'antibiotiques sont des hétérosides dont la génine peut être une base azotée (streptidine) ou un macrolide, unis à plusieurs oses.

3.1.2. Les S-hétérosides ou Glucosinolates

La fonction réductrice de l'ose est liée à un groupement thiol de la génine. Ces composés sont rencontrés principalement chez les Brassicacées. Ses hétérosides sous l'action d'une enzyme (Myrosinase) libèrent des essences sulfurées volatiles : les isothiocyanates ou sénévol à propriétés rubéfiantes. Ex: sinigraside de graine de Moutarde noir

3.1.3. Les N-hétérosides

On retrouve ici les dérivés du ribose et du désoxyribose que sont les nucléosides. Il s'agit de l'association d'un ose et d'une base aminée (Adénine, Thymine, Guanine, Cytidine, Uracile...).

Les esters mono-phosphoriques de ces hétérosides sont les nucléotides qui entrent dans la composition des acides nucléiques (ADN, ARN). Les esters di ou tri-phosphoriques des mêmes hétérosides sont des molécules très riches en énergie qui servent souvent d'intermédiaires métaboliques (ATP, ADP, CTP, GDP, UDP...)

3.1.4. Les C-hétérosides

La liaison de l'ose avec la génine s'établit par une liaison Carbone – Carbone. Les oses peuvent être liés à la génine en des points différents, mais le plus souvent en un seul point sous forme de biosides, de triosides ou de tétraosides ...

Quelques C-hétérosides sont présents chez les hétérosides anthracéniques telle que l'aloïne de l'Aloès et chez les flavonosides telle que le scoparoside du Genêt à balai.

3.2. LES HETEROGLYCANES

Ce sont des macromolécules de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de Kilo-Daltons (KDa). La partie non glucidique est soit une protéine (intracellulaire, de surface cellulaire ou sécrétée) soit un lipide inséré dans la bicouche lipidique de la membrane plasmique.

La partie glucidique est composée de différents oses et de leur dérivés parmi lesquels on retrouve souvent : le glucose (Glc), la N-acetylglucosamine (GlcNAc), le galactose (Gal), la N-acetylgalactosamine (GalNAc), le Mannose (Man) le Fucose (Fuc) et les acides sialiques (ex : acide 5 N-acétyl Neuraminique : Neu5Ac).

Ces oses s'organisent en glycanes ou glycosaminoglycanes (GAGs) de plusieurs dizaines à plusieurs centaines de résidus associés en chaînes ramifiées ou non. Ces glycanes sont liés de façon covalente à l'aglycone par l'intermédiaire d'un seul ose situé en début de chaîne. Un même aglycone peut porter un seul, quelques ou plusieurs dizaines de glycanes.

On peut schématiser la structure globale des glycanes en la subdivisant artificiellement en trois régions. La région située près de la protéine ou du lipide porteur du glycanes est appelée *Noyau* ou "*core*" en anglais. La région intermédiaire, la plus importante, est constituée de motifs répétés qui constitue des chaînes de longueur variable (ex : poly N-acetyllactosamine [Gal β 1-3GlcNAc]_x). La région périphérique, le bout de la chaîne, peut présenter des structures glucidiques terminales variées, souvent antigéniques (ex : antigènes de groupes sanguins), et dans lesquelles on retrouve souvent l'acide sialique (Neu5Ac).

3.2.1. Les Glycoprotéines

Ces composés sont constitués d'une **partie protéique majoritaire** et d'une **partie glucidique**. Quasiment toutes les protéines sont glycosylées et portent un ou plusieurs glycanes (1 à 60 % en masse). Les glycoprotéines portent des O-glycanes (liés par des liaisons O-glycosidiques) et/ou des N-glycanes (liés par des liaisons N-glycosidiques). Les osides sont fixés sur les protéines par deux types de liaisons :

1/ Les N-glycoprotéines

On appelle N-glycanes, les macromolécules glucidiques associées à des protéines par une liaison N-osidique, qui implique le groupement réducteur d'un ose du glycanes et la fonction amine libre d'une asparagine (acide aminé basique) présente dans la chaîne protéique. Ce sont les protéines que l'on trouve dans les récepteurs membranaires, des molécules d'adhérence cellulaire, les immunoglobulines.

Les N-glycanes ont plusieurs rôles biologiques selon le contexte envisagé :

- Dans le réticulum endoplasmique, ils participent à la **mise en bonne conformation** spatiale des protéines en agissant comme témoin du bon repliement (structure tertiaire) de l'axe peptidique.
- Au niveau du réseau trans-golgien, la présence de certaines formes de N-glycanes permet d'orienter les protéines vers leur site de destination (endosome, lysosome, vacuole d'exocytose...). On parle de **régulateurs du trafic intracellulaire**.
- A la surface cellulaire, les N-glycanes sont, d'une façon générale, les molécules qui portent des marqueurs ou antigènes spécifiques (structures périphériques). Ces structures sont susceptibles d'être reconnues par d'autres cellules et donc de jouer un rôle dans la **reconnaissance et la communication intercellulaire**.
- Les protéines plasmatiques sont aussi porteuses de N-glycanes. Lorsque les structures périphériques de ces N-glycanes sont désialylées (perte d'acide sialique) elles sont reconnues par des récepteurs spécifiques des hépatocytes qui peuvent capter ces protéines (ou asialoglycoprotéines) pour les retirer de la circulation et les détruire. C'est le phénomène de **clearance hépatique**.

2/ Les O-glycoprotéines

On appelle O-glycanes, les macromolécules glucidiques associées à des protéines par une liaison O-osidique, qui implique le groupement réducteur d'un ose du glycanes et une fonction alcoolique libre du radical d'une sérine ou d'une thréonine (acides aminés alcooliques) présente dans la chaîne protéique. Ces protéines sont retrouvées dans les sécrétions des muqueuses (salivaires, bronchiale, intestinale).

Rôles biologiques des O-glycanes :

- De part les structures périphériques qu'ils portent, les O-glycanes portés par les protéines de la surface cellulaire, permettent à la cellule d'exprimer un certain nombre de marqueurs qui sont autant de signaux dans le contexte de la **communication intercellulaire**.

- Certaines protéines secrétées, telles que les mucines, sont très riche en O-glycanes (20 à 50 % des acides aminés porteurs de O-glycanes). Ces mucines sont secrétées tout au long du tractus digestif (glandes salivaires, estomac, intestin...) ainsi que dans le lait maternel. Elles sont un **constituant important du mucus** dont la viscosité est due à la forte densité des O-glycanes.
- Les structures osidiques sont notamment très immunogènes et donc reconnues par le système immunitaire et en particulier par les anticorps. C'est le cas des **antigènes de groupe sanguin ABO**.

3.2.2. Les Protéoglycanes ou mucopolysaccharides

Les protéoglycanes sont une famille très hétérogène de molécules ayant une double origine biochimique : protéique et glycosidique. Sur le noyau protéique sont greffés des glycosaminoglycanes en nombre et composition variable. La majorité de ces composés sont retrouvés dans la matrice extracellulaire (tissu conjonctif) et dans les membranes plasmiques. Ce sont des molécules à caractère acide très marqué, se comportant comme des polyanions au pH intracellulaire.

3.2.2.1. Les glycosaminoglycanes (GAGs)

Ce sont de longues chaînes glycaniques de 20 à 25 KDa, composées de répétitions d'un motif disaccharidique qui comprend un acide uronique (ex : acide glucuronique GlcAU) et une osamine N acétylée (ex GlcNAc ou GalNAc). Ces chaînes peuvent également être sulfatées, ce qui leur confère une charge globale négative (groupes sulfates et acétyles) et donc un caractère acide. Certains de ces GAGs sont secrétés tandis que d'autres interviennent dans la structure de la plupart des tissus conjonctifs. Exemple : l'acide hyaluronique, l'héparine

3.2.2.2. Les protéoglycanes (PGs)

Ils sont donc issus de l'association covalente d'un tronc protéique et de un à plusieurs centaines de GAGs qui peuvent être de même nature ou de natures différentes. Certains des ces PGs sont extracellulaire et entre dans la composition de la matrice extracellulaire, d'autres sont membranaires et joue un rôle à la surface des cellules.

On peut les classer arbitrairement selon leur taille :

- **Les PGs de petite taille** : protéines de 10 à 50 KDa porteuses de 1 à 3 GAGs. Ex : biglycane, décorine et perlecanne.
- **Les PGs de taille moyenne** : protéines de 30 à 50 Kda porteuses de 5 à 10 GAGs environ. Ex : serglycine, syndécanne, glypicanne.
- **Les PGs de grande taille** : protéines étirées de 250 Kda et plus pouvant porter plus de 100 GAGs. Ex : versicane, agrécanne.

3.2.3. Les Glycolipides

Ils résultent de l'association d'une chaîne glycanique (1 à 10 oses) à une molécule lipidique de la bicouche membranaire. Une liaison covalente est créée entre la fonction réductrice d'un premier ose et la tête hydrophile du lipide. Comme la synthèse des O-glycanes, l'élongation des chaînes glycaniques des glycolipides se fait de façon séquentielle avec passage par des intermédiaires communs que l'on peut qualifier de noyau. Les glycolipides semblent plus répandus dans les tissus nerveux (central et périphérique) que dans le reste du corps mais on connaît encore peu de chose concernant leur fonction.

4. Propriétés physico-chimiques

Les hétérosides sont généralement des solides bien cristallisés, parfois colorés, souvent de saveur amère.

- **Solubilité**: les hétérosides sont généralement solubles dans l'eau et les solutions hydroalcooliques, peu

soluble dans les solvants organiques apolaire. Les génines sont le plus souvent insolubles dans l'eau.

- **Pouvoir rotatoire:** les hétérosides sont actifs sur la lumière polarisée, fréquemment lévogyres.
- **Hydrolyse:** Les hétérosides sont des substances altérables, susceptible de s'hydrolyser plus ou moins facilement libérant ainsi les oses et les génines. L'hydrolyse s'effectue soit par **des enzymes** ou bien par **des acides**. Dans la plante fraîche, on retrouve les hétérosides primaires, riche en sucres n'ayant pas subit l'action des enzymes végétales. Par contre, dans la drogue sèche, les hétérosides primaires sont partiellement dégradés en hétérosides secondaires sous l'action des enzymes, perdant au moins un ose (le plus souvent le glucose terminal)

L'hydrolyse acide est une hydrolyse non spécifique est totale, elle permet de dissocier tous les constituants de l'hétéroside. C'est une hydrolyse qui s'effectue par des acides minéraux dilués avec ébullition et la rupture dépend de la nature de la liaison hétérosidique:

- Les O-hétérosides sont facilement hydrolysables
- les C-hétérosides s'hydrolysent difficilement (en présence d'un oxydant FeCl₃).

L'hydrolyse acide entraîne fréquemment des altérations de la génine et même de la partie osidique (formation de dérivés du furfural)

5. Intérêt pharmacologique

Les hétérosides sont doués de propriétés cardiotoniques (hétérosides cardiotoniques), purgatifs (hétérosides anthracéniques), toniques veineux (hétérosides flavoniques), diurétiques (arbutosides, saponosides, flavonoides), astringents (tannosides), antimicrobiens (arbutoside, hétéroside des streptomycetes), des antirhumatismaux (salicosides) ...

Les plantes utilisent ces composés comme défense contre des agents pathogènes extérieurs. Ils sont utilisés en matière colorante et en agents de pigmentation de la peau.

Selon la dose utilisée, les hétérosides anthracéniques ont une action laxative, purgative ou drastique. Ils traitent la constipation, les insuffisances cardiaques et augmentent la contraction du muscle cardiaque. Ils jouent un rôle antiseptique urinaire et intestinal.

Ils peuvent également être très toxiques telle que les hétérosides cardiotoniques et cyanogénétiques. L'activité est essentiellement du à la génine mais la partie osidique module cette activité et intervient dans l'absorption tissulaire, elle est le plus souvent nécessaire pour l'action in situ. Le plus souvent c'est les hétérosides qui sont employés en thérapeutique pour leur action pharmacologique ou en industrie pour l'extraction des génines.