



SEI-SICITE 2021

Pesquisa e Extensão para um mundo em transformação

XI Seminário de Extensão e Inovação  
XXVI Seminário de Iniciação Científica e Tecnológica  
08 a 12 de Novembro - Guarapuava/PR



## Metabólitos Secundários nas Plantas – Revisão sobre Terpenóides

### *Secondary Metabolites in Plants – Review of Terpenoids*

Emilly Vitória dos Santos\*, Adriana Maria Meneghetti†,

#### RESUMO

O sistema planta - metabólitos é complexo e dinâmico e está em constante transformação, devido aos processos naturais e as características físicas, químicas e biológicas que o constitui. É fato também que o homem consegue manipular algumas características das plantas e torná-las mais suscetíveis ao desenvolvimento. Embora a ação antrópica não possa controlar totalmente como se dá essa interação e não se pode desconsiderar a ação de substâncias químicas, produto do metabolismo secundário das plantas, as quais afetam a capacidade de competição e sobrevivência das plantas, agindo como protetores contra herbívoros e patógenos, podem ser atrativos ou repelentes, agentes na competição planta-planta e na simbiose planta-microrganismos; podem influenciar a interação entre a matéria vegetal e organismos do solo. Entre essas substâncias, os terpenóides são destacados como a família química mais diversa estruturalmente da classe de metabólitos secundários que compõem os produtos naturais. O objetivo dessa revisão foi apresentar a diversidade que compõem os terpenóides e seu metabolismo.

**Palavras-chave:** Metabolismo secundário, Interações. Diversidade Estrutural.

#### ABSTRACT

The plant-metabolite system is complex and dynamic and is in constant transformation, due to natural processes and the physical, chemical and biological characteristics that constitute it. It is also a fact that man is able to manipulate some plant characteristics and make them more susceptible to development. Although anthropic action cannot fully control how this interaction takes place and the action of chemical substances, a product of the secondary metabolism of plants, which affect the plants' ability to compete and survive, acting as protectors against herbivores and pathogens, cannot be disregarded. , can be attractive or repellent, agents in plant-plant competition and plant-microorganism symbiosis; can influence the interaction between plant matter and soil organisms. Among these substances, terpenoids are highlighted as the most structurally diverse chemical family of the class of secondary metabolites that make up natural products. The objective this review was to present the diversity that make up terpenoids and their metabolism.

**Keywords:** Secondary metabolism. Interactions. Structural diversity.

\* Colégio Estadual Humberto de Alencar Castelo Branco, Santa Helena, Paraná, Brasil; emillyvitoriasantos4321@gmail.com

† Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Campus Santa Helena (Santa Helena); [adrianam@utfpr.edu.br](mailto:adrianam@utfpr.edu.br)



## 1 INTRODUÇÃO

Os metabólitos secundários de plantas podem ser divididos em três grupos quimicamente distintos: compostos fenólicos, compostos nitrogenados e os terpenóides (TAIZ et al., 2017). Os terpenóides, também conhecidos como isoprenóides ou terpenos, constituem a família quimicamente mais diversa estruturalmente da classe de metabólitos secundários que compõem os produtos naturais. O termo terpenóide deve ser preferencialmente utilizado, em detrimento de terpeno, que deve ser usado para compostos que sejam alcenos. A palavra terpeno tem origem inglesa *terpene*, e as primeiras estruturas conhecidas (dos terpenos) foram  $\alpha$ -pineno e cânfora, isoladas da terebintina (TETALI, 2019).

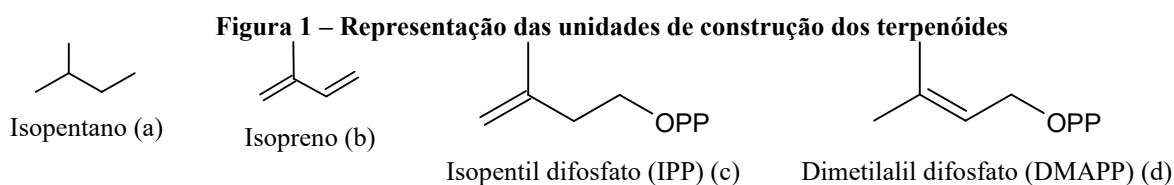
Conforme ZHOU; PICHERSKY (2020), CHRISTIANSON (2017), PRIYA et al. (2018), já são mais de 80.000 compostos de terpenóides de forma que sua terpenoma é responsável por quase um terço de todos os compostos caracterizado no Dicionário de Produtos Naturais (<http://dnp.chemnetbase.com>). Esses compostos exercem amplas funções fisiológicas incluindo respiração, fotossíntese, crescimento, desenvolvimento, reprodução, defesa e sensoriamento ambiental (ZHOU; PICHERSKY, 2020; CHOMEL et al. 2016; OLIVOTO et al. 2017; CHRISTIANSON, 2017, PRIYA; KUMARI; YADAV, 2016). Há ainda os terpenóides derivados de animais (colesterol, dolicol, ubiquinona), os quais estão envolvidos na formação de membranas celulares, biossíntese de glicoproteínas e transporte intracelular de elétrons (TARKWSKA; STRNAD, 2018). E os derivados de plantas (tocoferol, brassinólida e giberelina), são os terpenóides responsáveis pela regulação do crescimento e defesa celular (THOLL, 2015), e uma infinidade de funções ecológicas (monoterpenos voláteis atraem polinizadores e sesquiterpenos estão presentes em aromas florais) (ZHOU; PICHERSKY, 2020). Frequentemente, esses compostos voláteis desempenham papel essencial no sistema de defesa de plantas, tanto direta como indiretamente, na forma de compostos voláteis repelentes ou de atração para outros insetos, respectivamente (TETALI, 2019; KUMARI et al., 2013).

Na natureza eles desempenham um papel significativo nas interações planta-ambiente, comunicação planta-planta e interações planta-inseto e planta-animal (PICHERSKY; GERSHENZON, 2002; AHARONI et al., 2006). Isoprenóides ou terpenóides não servem apenas como aleloquímicos vitais na defesa da planta, mas também em vários outros processos metabólicos secundários e comunicação de plantas. Alguns são comercialmente úteis, como produtos farmacêuticos, aromatizantes, biocombustíveis, nas indústrias alimentícias, cosmética e agrícola (AJIKUMAR et al. 2008; IMMETHUN et al. 2013; TIPPMANN et al., 2013; ZHOU; PICHERSKY, 2020).

Os terpenóides também podem servir como fonte de novos medicamentos ou como protótipos para o desenvolvimento de agentes farmacoterapêuticos eficazes (ZHANG; HONG, 2020; DINIZ et al., 2021).

## 2 DIVERSIDADE ESTRUTURAL DOS TERPENÓIDES

Apesar de sua diversidade estrutural, todos os terpenóides derivam da ligação repetitiva de cinco carbonos ramificados, o isopentano (Fig. 1 a), esses monômeros são referidos como unidades de isopreno (Fig. 1 b). Os terpenóides começam com dois blocos de construção semelhantes ao isopreno, o isopentenil difosfato (IPP) (Fig. 1 c) e dimetilalil difosfato (DMAPP) (Fig. 1 d), (AHARONI, et al. 2006; BORGES; AMORIM, 2020; WANG; QUAN; XIAO, 2019).



Fonte: Autoria própria (2021).



Esses isômeros isoprênicos são agrupados em categorias de produtos naturais com base em sua estrutura por duas vias para a sua biossíntese, e evoluíram em organismos taxonomicamente diferentes (PULIDO et al., 2012). Geralmente, as plantas utilizam duas vias separadas metabolicamente, para a biossíntese de IPP e DMAPP em compartimentos celulares diferentes, a via mevalonato e a não-mevalonato (WANG; QUAN; XIAO, 2019; LIAO et al., 2016).

A via não-mevalonato, também conhecida como via 2-C-metil-D-eritritol 4-fostato (MEP) ou 1-desoxi-D-xilulose 5-fostato (DXP) produz simultaneamente o IPP e DMAPP à partir de reação de condensação entre uma molécula de piruvato e gliceraldeído 3-fostato, localizada nos plastídeos, enquanto a via do ácido mevalônico (MVA), sintetiza IPP à partir de reação de três moléculas de Acetil-CoA, para formar ácido mevalônico e este, após sofrer reações de piro-fosforilação, descarboxilação e desidratação, resulta em IPP e se distribui entre o citoplasma, retículo endoplasmático e peroxissomos nos eucariontes (TETALI, 2019; CHRISTIANSON, 2017; PULIDO et al. 2012; LIAO et al., 2016), e apesar dessa compartimentalização, há evidência de troca limitada de precursores comuns entre os plastídeos e citosol (AHARONI, et al. 2006; BORGES; AMORIM, 2020; WANG; QUAN; XIAO, 2019).

O IPP que é um composto ativado de fósforo se converte em seu isômero DMAPP, o qual é biossintetizado pela rota do MEP que ocorre nos cloroplastos e possui um grupo oxigênio-pirofostato (OPP). Após a protonação de seu oxigênio e formação de cátion alélico, ocorre a dimerização, com formação de geranyl difosfato (GPP) (DEWICK, 2009; GARCIA, CARRIL 2009; CHATZIVASILEIOU et al., 2019).

Os terpenóides são derivados dos compostos precursores do IPP e DMAPP e podem ser classificados de acordo com a quantidade de resíduos de isopreno e existem como hemiterpenóide de unidade única (C5), monoterpénóide (C10), sesquiterpenóide (C15), diterpenóide (C20), sesterterpenóide (C25), triperenóide (C30), tetraterpenóide (C40), e politerpenóides (>C40) e sub-classificados em termos do grau de ciclização em acíclicos, monocíclicos ou bicíclicos (TETALI, 2019; DEWICK, 2009).

A formação dos terpenóides acontece pela adição completa de seus blocos de construção (IPP e DMAPP), que são equivalentes biológicos do isopreno, acontecendo primeiramente uma condensação cabeça com cauda de IPP e DMAPP, produzindo geranyl difosfato (GPP), precursor do monoterpénóide. A sucessiva adição de IPP resulta na formação de precursores de sesquiterpenóide e diterpenóide, o farnesil difosfato (FPP) e difosfato geranylgeranyl (GGPP), respectivamente. Nesta base o FPP e o GGPP são condensados frente e frente para formar esqualieno e fitoeno, respectivamente. Em seguida esses precursores linearizados são ciclizados e modificados por oxidação e acetilação para formar vários terpenóides (WANG; QUAN; XIAO, 2019; KARINE 2012; KUMARI et al., 2013). HENRY et al. (2015), LIAO et al. (2016) e WANG; QUAN; XIAO (2019), informam que as plantas abrigam a via MVA no citoplasma para formar sesquiterpénóides e triterpenóides, e a via MEP em plastídeos para formar monoterpénóides, diterpenóides e triterterpenóides, respectivamente.

Rotas sintéticas também foram relatadas, além das naturais (KANG et al. 2016; CHATZIVASILEIOU et al. 2019; CLOMBURG et al., 2019). As estruturas centrais dos terpenos são, então, pós-modificadas pelos citocromos P450s (P450s), que desempenham um papel vital em doar várias bioatividades aos terpenóides.

### **3 BIOSÍNTESE DO IPP (ISOPENTIL DIFOSTATO) E DMAPP (DIMETILALILDIFOSTATO)**

#### **3.1 A Via do Ácido Mevalônico (MVA)**

A Via do Ácido Mevalônico (MVA), produz uma molécula de IPP, consome 3 acetil-CoAs, 3 ATPs e redução de 2 NADPH e começa com a condensação de duas moléculas de acetil-CoA para formar acetoacetil-CoA, reação catalisada pela acetil-CoA acetiltransferase (AACT). Em seguida ocorre a condensação adicional de uma terceira molécula de acetil-CoA para a produção de 3-hidroxi-3-metil-glutaril-CoA (HMG-Coa), reação catalisada por hidroximetilglutaril-CoA sintase (HMGS). A etapa limitante da taxa do fluxo de carbono através da via MVA é a redução de HMG-CoA, no retículo endoplasmático, para



mevalonato, pela HMG-CoA redutase (HMGR) consumindo duas moléculas de NADPH no processo (CHATZIVASILEIOU et al. 2019; CLOMBURG et al., 2019).

O MVA resultante é ativado por duas etapas de fosforilação catalisadas por mevalonato quinase (MVK) e fosfomevalonato quinase (PMK). A etapa final da via do MVA é a descarboxilação dependente de ATP catalisada por mevalonato pirofosfato descarboxilase (MPD) para render IPP como o produto. Duas IPP estruturalmente não relacionadas: isomerases DMAPP (IDI-1 e IDI-2) são então responsáveis pela interconversão de IPP e DMAPP (CHANG et al. 2013; KUMARI et al. 2013; ZHAO et al. 2013; BERGMAN; DAVIS; PHILLIPS, 2019).

### 3.2 A Via do Metileritritol-fostato (MEP)

A via do mevalonato foi aceita exclusivamente, como fonte de biossíntese para isoprenóides, porém inconsistências foram observadas em experimentos com marcação isotópica, que demonstraram falta de incorporação específica para um presumível início de materiais e intermediários de diversos terpenóides (FRANK; GROL, 2017; TIPPMANN et al., 2013).

Enquanto, uma potencial, via de acetolactato era refutada, algumas propostas se assemelhavam a biossíntese baseada em MVA, ou não podiam ser comprovadas experimentalmente, no entanto, repetidamente se concluía que a Acetil-CoA servia como precursor universal de IPP (FRANK; GROL, 2017; ROHMER, 2007).

Em 1996, Michel Rohmer descobriu a primeira etapa da via alternativa de MEP, encontrada nos plastídeos de procaríotos (mas não presente em humanos), essa via produz IPP e DMAPP para a síntese de terpenóides, ao qual D-gliceraldeído-3-fosfato (GAP) e piruvato sofrem condensação e redução, à custa de 3 ATPs e 3 NADPH equivalentes. A condensação de piruvato e D-gliceraldeído 3-fostato (GAP) para se obter 1-desoxi-D-xilulose-5-fosfato (DXP) é uma reação catalisada pela enzima dependente de tiamina-difosfato, 1-desoxi- D-xilulose 5-fosfato sintase (DXS). Após a formação de DXP, este é redutivamente isomerizado pela DXP reduto-isomerase (DXR) em 2-C-metil- D- eritritol 4-fosfato (MEP), do qual a via MEP recebe seu nome. MEP é então ativado pela enzima 2-C-metil-D-eritritol-2,4-ciclodifosfato (MEcPP) sintase (MDS) e então ocorre a subsequente ciclização de MEcPP (KUMARI et al. 2013; TIPPMANN et al., 2013).

As duas etapas finais são catalisadas por duas enzimas contendo ferro-enxofre, e o MEcPP é reduzido a 1-hidróxi-2-metil-2-butenil-4-difosfato (HMBPP) pela proteína ferri-enxofre HMBPP sintase (HDS) e a novamente a redutase (HDR) é responsável pela abertura do anel e desidratação redutiva de MEcPP para produzir 4-hidroxi-3-metilbutenil 1-difosfato (HMBPP), e por desidratação redutiva de HMBPP para produzir IPP e DMAPP. Assim, em muitos organismos que utilizam a via MEP, o IDI não é essencial para a sobrevivência, embora possa desempenhar um papel na modulação da razão IPP/DMAPP na célula (BERGMAN; DAVIS; PHILLIPS, 2019; CHANG et al. 2013; KUMARI et al. 2013; FRANK; GROLL, 2017; ROHMER, 2007; BERTHELOT et al. 2012; ZHAO et al., 2013).

## 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os metabólitos secundários são compostos naturais produzidos em plantas com objetivo de proteção a estresses abióticos e bióticos, além de possuírem valores nutricionais e farmacológicos importantes, aditivos aromáticos e corantes e bem como pela sua atividade biológica contra herbívoros e micro-organismos, essas substâncias são pesquisadas. Esses compostos são divididos em três grupos principais: terpenóides, compostos fenólicos e compostos nitrogenados, sendo abordado na revisão a classe e biossíntese dos terpenóides.

## REFERÊNCIAS





- AHARONI, A.; JONGSMA, M. A.; KIM, T.; R I, M.; GIRI, A. P.; FRANCEL W. A. VERSTAPPEN, F. W. A.; SCHWAB, W.; BOUWMEESTER. H. J. Metabolic engineering of terpenoid biosynthesis in plants . *Phytochemistry Reviews*, v.5, p.49-58, 2006.
- AJKUMAR, P. K.; TYO, K.; CARLSEN, S.; MUCHA, O.; PHON, T. H.; STEPHANOPOULOS, G. Terpenoids: Opportunities for Biosynthesis of Natural Product Drugs Using Engineered Microorganisms. *Molecular Pharmaceutics*, v.5, p.167-190, 2008.
- BERGMAN, M. E.; DAVIS, B.; PHILLIPS, M. A. Medically useful plant terpenoids: biosynthesis, occurrence, and mecanismo of action. *Molecules*, v. 24, p. 3961, 2019.
- BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. *Revista Agrotecnologia*, v.11, p.54-67, 2020.
- CHANG, W.; SONG, H.; LIU, H.; LIU, P. Current development in isoprenoid precursor biosynthesis and regularion. *Current Opinion in Chemical Biology*, v.17, p. 571-579, 2013.
- CHATZIVASILEIOU, A. O.; WARD, V.; EDGAR, S. M. E.; STEPHANOPOULOS, G. Two-step pathway for isoprenoid synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* v. 116, p.506-511, 2019
- CHOMEL, M.; GUITTONNY-LARCHEVÊQUE, M.; FERNANDEZ C.; GALLET, CHRISTIANE; DESROCHERS, A.; PARÉ, D. JACKSON, G. B.; BALDY, VIRGINIE. Plant secondary metabolites: a key driver of litter decomposition and soil nutriente cycling. *Jounal of Ecology*, v.104, p.1527-1541, 2016.
- CHRISTIANSON, D. W. Structural and chemical ciology of terpenoid cyclases. *Chemical Reviews*, v.117, p.11570-11648, 2017.
- CLOMBURG, J. M.; QIAN, S.; TAN, Z.; CHEONG, S. E.; GONZALEZ, R. The isoprenoid alcohol pathway, a synthetic route for isoprenoid biosynthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, v.116, p.12810-12815, 2019.
- DEWICK, P. M. *Medical Natural Product: A biosynthetic approach*. 3 ed. Jonh Wiley & Sons, Chichester, 546 p. 2009.
- DINIZ L. R. L.; PEREZ-CASTILLO Y.; ELSHABRAWY H. A.; FILHO C. D. S. M. B; de SOUSA D. P.; Bioactive Terpenes and Their Derivatives as Potential SARS-CoV-2 Proteases Inhibitors from Molecular Modeling Studies. *Biomolecules*,v.7, p.74. 2021
- FRANK, A.; GROLL, M. The methylerythritol fosfato pathway to isoprenoids. *Chemical Reviews*, v.117, p. 5675-5703, 2017.
- GARCÍA, A. A.; CARRIL, E. P. Metabolismo secundário de plantas. *Reduca (Biología)*. Serie Fisiologia Vegetal, v2, p.119-145, 2009.
- HENRY, L. K.; THOMAS, S. T.; WIDHALM, J. R.; LYNCH, J. H.; DAVIS, T. C.; KESSLER, S. A.; BOHLMANN, J.; NOEL, J. P.; DUDAREVA, N. Contribution of isopentenyl phosphate to plant terpenoid metabolism. *Natural Plants*, v.4, p.721-729, 2018.
- IMMETHUN, C. M.; HOYNES-O'CONNOR, A. G.; BALASSY, A.; MOON, T. S. Microbial production of isoprenoids enabled by synthetic biology. *Frontiers in Micriobiology*, v.4, p.75, 2013.
- KUMARI, S.; PRIYA, P.; MISRA, G.; YADAD, G. Scructural and biochemical perspectives in plant isoprenoid biosynthesis. *Phytochemistry Reviews*, v.12, p.255-291, 2013.
- KANG, A.; GEORGE, K.W.; WANG, G.; BAIDOO, E.; KEASLING, J. D. E.; LEE, T. S. Isopentenyl diphosphate (IPP)-bypass mevalonate pathways for isopentenol production. *Metabolic Engineering*, v.34, p.25-35, 2016.
- KARINE, B.; YANNICK, E.; ALAIN, D; FRÉDÉRIC, P. Isopentenyl diphosphate isomerase: a checkpoint to isoprenoid biosynthesis. *Biochimie*, v.94, p.1621-1634, 2012.
- LIAO, P.; HEMMERLIN, A.; BACH, T. J.; CHYE, M. L. The potential of the mevalonate pathway for enhanced isoprenoid production. *Biotechnology Advances*, v.34, p.697-713, 2016.
- OLIVOTO, T.; NARDINO, M.; CARVALHO, I. R.; FOLLMANN, D. N.; SZARESKI, V. J.; FERRARI, M.; PELEGRIN, A. J. de; SOUZA, V. Q. de. Plant secondary metabolites and its dynamical systems of induction in response to environmental factors: A review. *African Journal fo Agricultural Research*,v.12, p.71-84, 2017.
- PHILLIPS, M. A.; CROTEAU, R. B. Resin-based defenses in conifers . *Trends in Plant Science* 1999, 4, 184-190.



SEI-SICITE 2021

Pesquisa e Extensão para um mundo em transformação

- PICHERSKY, E.; GERSHENZON, J. The formation and function of plant volatiles: perfumes for pollinator attraction and defense. *Current Opinion in Plant Biology*, v.5, p.237-243, 2002.
- PRIYA, P.; KUMARI, S.; YADAV, G. Quantification of the plant terpenome: predicted versus actual emission potentials. *Indian Journal of Plant Physiology*, v.21, p.569-575, 2016.
- PRIYA, P.; YADAV, A.; CHAND, J.; YADAV, G. Terzyme: a tool for identification and analysis of the plant terpenome. *Plant Methods*, v.4, p.2-18, 2018.
- PULIDO, P.; PERELLO, C.; RODRIGUEZ-CONCEPCION, M. New insights into plant isoprenoid metabolism. *Molecular Plant*, v.5, p.964-967, 2012.
- ROHMER, M. Diversity in isoprene unit biosynthesis: The methylerythritol phosphate pathway in bacteria and plastids. *Pure and Applied Chemistry*, v.7, p.739-751, 2007.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E.; MØLLER, I. M.; MURPHY, A. *Fisiologia e desenvolvimento vegetal*. Artmed, 6ª ed. 888p. 2017.
- TIPPMANN, S.; CHEN, Y.; SIEWERS, V.; NIELSEN, J. From flavors and pharmaceuticals to advanced biofuels: production of isoprenoids in *Saccharomyces cerevisiae*. *Biotechnology Journal*, v.8, p.1435-1444, 2013.
- TARKOWSKÁ, D.; STRNAD, M.; Isoprenoid-derived plant signaling molecules: biosynthesis and biological importance. *Planta*, v.247, p.1051-1066, 2018.
- TETALI, S. D. Terpenes and isoprenoids: a wealth of compounds for global use. *Planta*, v. 249, p.1-8, 2019.
- THOLL, D. Biosynthesis and biological functions of terpenoids in plants. *Biotechnology of Isoprenoids*, v.148, p.63-106, 2015.
- WANG, Q.; QUAN, S.; XIAO, H. Towards efficient terpenoid biosynthesis manipulating IPP and DMAPP supply. *Bioresources and Bioprocessing* 2019, 6, 2-13.
- ZHANG, C.; HONG, K.; Production of Terpenoids by Synthetic Biology Approaches. *Frontiers Bioengineering and Biotechnology* 2020, 8, 347.
- ZHAO, L.; CHANG, W.; XIAO, Y.; LIU, H.; LIU, P. Methylerythritol phosphate pathway of isoprenoid biosynthesis. *Annual Review of Biochemistry* 2013, 82,497-530.
- ZHOU, F.; PICHERSKY, E. More is better: the diversity of terpene metabolism in plants. *Current Opinion in Plant Biology* 2020, 55, 1-10.

## AGRADECIMENTOS

Ao Programa Institucional de Bolsas em Iniciação Científica e Tecnológica – PIBIC-EM – CNPq2020/2021.