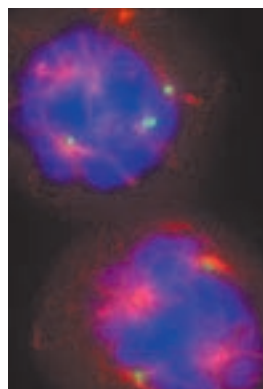


> De nombreux médicaments ont été générés à partir de produits naturels isolés des plantes vasculaires, les Trachéophytes. Cependant, la découverte de nouveaux archétypes structuraux est devenue rare, suggérant que la diversité chimique associée à la biodiversité des végétaux supérieurs n'est peut-être pas aussi élevée qu'on le pensait. Il est alors tentant d'étudier des plantes différentes, comme les Bryophytes (mousses, hépatiques, anthocérotes), colonisatrices d'écosystèmes particuliers et plus rarement étudiées puisqu'à ce jour, moins de 10 % des Bryophytes ont fait l'objet d'investigations phytochimiques, souvent succinctes. Des substances biologiquement actives, parfois de structure phytochimique originale, ont été isolées. Les différents groupes de Bryophytes ont-ils le même intérêt pharmacologique ? Quelles sont les difficultés associées à leur étude ? Quelles sont les possibilités de succès des investigations futures en terme de médicament ? <

Les Bryophytes, source potentielle de médicaments de demain ?

Lucie Krzaczkowski, Michel Wright,
 Jean Edouard Gairin



Centre de Recherche en Pharmacologie-Santé, UMR2587 CNRS-Pierre Fabre, Institut de Sciences et Technologies du Médicament de Toulouse, 3, rue des Satellites, BP 94244, 31432 Toulouse Cedex 4, France.
lucie.krzaczkowski@istmt.cnrs.fr
jean-edouard.gairin@istmt.cnrs.fr

Originalité évolutive

Groupe hétérogène de 12 000 mousses, 8 000 hépatiques et 300 anthocérotes (Figure 1), les Bryophytes constituent le second plus important *phylum* de plantes terrestres après les Angiospermes (voir lexique) [1]. Malgré leur petite taille, leurs caractères morphologiques sont relativement complexes, permettant une colonisation d'habitats variés dans toutes les régions climatiques. Elles possèdent un cycle de vie où la phase haploïde prédomine, contrairement aux Trachéophytes pour lesquelles la phase diploïde est privilégiée (Figures 2B et 2C). Bryophytes et Trachéophytes ont divergé d'un ancêtre commun il y a 400 millions d'années (Figure 2A) et ont évolué parallèlement en développant des stratégies différentes d'adaptation au milieu terrestre. Bien que classiquement regroupées dans les Bryophytes, mousses et hépatiques ont aussi divergé très tôt au cours de l'évolution et se différencient par de nombreux caractères morphologiques et chimiques qui conduisent à les traiter de façon distincte.

Utilisation en médecine traditionnelle

Le mot « hépatique » tire son origine du grec « *hêpar* » qui signifie foie, en référence aux feuilles évoquant les trois lobes principaux de cet organe. Cette ressemblance a conduit à les employer pour traiter les affections du foie selon la Doctrine des Signatures [2]. Des Bryophytes ont été utilisées comme rembourrage, dans des décoctions ou encore en pommades, broyées et mélangées à des huiles ou à du miel, pour soigner les plaies et les brûlures [3, 4]. Asakawa en 1995 énumère une vingtaine de mousses et d'hépatiques utilisées en médecine traditionnelle chinoise contre la tuberculose pulmonaire, les saignements gingivaux, les coupures, etc. Elles sont également dites posséder des propriétés diurétiques, antipyrétiques, antiseptiques, anti-poisons [5]... Une même mousse a souvent des applications variées, comme *Rhodobryum giganteum* (maladies cardiovasculaires, nervosité) ou *Haplocladium catillatum* (angines, bronchites, cystites).

Sources de métabolites particuliers et de substances bioactives

Les années 1970 marquent le début des études phytochimiques destinées à identifier les métabolites secondaires produits par les Bryophytes, essentiellement par les hépatiques. Ces dernières synthétisent des

composés aromatiques, particulièrement des bibenzyls et des bisbibenzyls spécifiques, et des composés terpéniques, notamment des di- et sesquiterpènes originaux contenus dans des organites des cellules foliaires limités par une seule membrane et appelés oléocorps (Figure 1F). Les mousses et les anthocérotes, dépourvues d'oléocorps, possèdent majoritairement des métabolites plus classiques : lipides, terpènes, flavonoïdes dont des biflavonoïdes spécifiques pour les mousses, sesquiterpènes et quelques composés aromatiques pour les anthocérotes.

L'isolement de composés nouveaux et originaux sur le plan phytochimique laisse entrevoir la découverte potentielle de nouvelles têtes de série actives. Cette approche revêt un intérêt tout particulier dans le domaine des médicaments antitumoraux, antibactériens et antifongiques où des phénomènes de résistance sont récurrents. Dans ces domaines, la recherche de produits nouveaux est indispensable pour améliorer l'approche thérapeutique.

Caractérisation de composés actifs issus des Bryophytes

La caractérisation de composés bioactifs issus des Bryophytes suit deux démarches. L'une consiste à identifier de nouvelles entités chimiques en purifiant les produits majoritaires qui sont ensuite soumis à des essais pharmacologiques. L'autre passe par la sélection d'un extrait actif puis la caractérisation des substances responsables de l'activité (suivi bioguidé). Quelques activités ont ainsi été décrites [5-7] : insecticide, molluscicide, piscicide, cardiotonique, neurotrophique,

myorelaxante, de régulation de la croissance des plantes, d'inhibition d'enzymes, d'inhibition de la libération de superoxydes (impliqués dans diverses angiopathies) (Figure 3). Des études plus nombreuses ont porté sur les activités antibiotiques et antifongiques des Bryophytes, propriétés décrites dans la revue *Science* dès 1960 [8]. Les substances actives (flavonoïdes, biflavonoïdes, terpènes, dérivés d'acides gras, bibenzyls et bisbibenzyls) constituent pour les plantes une « barrière chimique » contre les agressions des micro-organismes, ce qui justifie leurs utilisations traditionnelles contre les infections et maladies cutanées [9]. Parfois, une espèce possède plusieurs substances actives avec des spectres d'action différents et les produits isolés présentent une activité plus faible que celle de l'extrait total suggérant des effets synergiques [5, 10].

Exemple de substances cytotoxiques extraites des Bryophytes

Les propriétés cytotoxiques de substances isolées chez les Bryophytes constituent une part importante des investigations phytochimiques et pharmacologiques de ces végétaux. Dans cette revue, nous utilisons cet exemple pour illustrer la variété et l'originalité de produits issus des Bryophytes, puis les difficultés associées

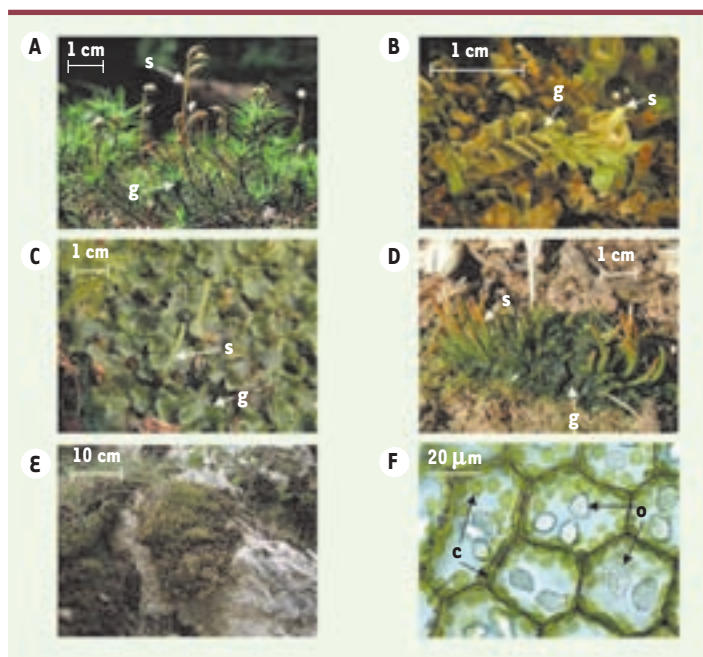
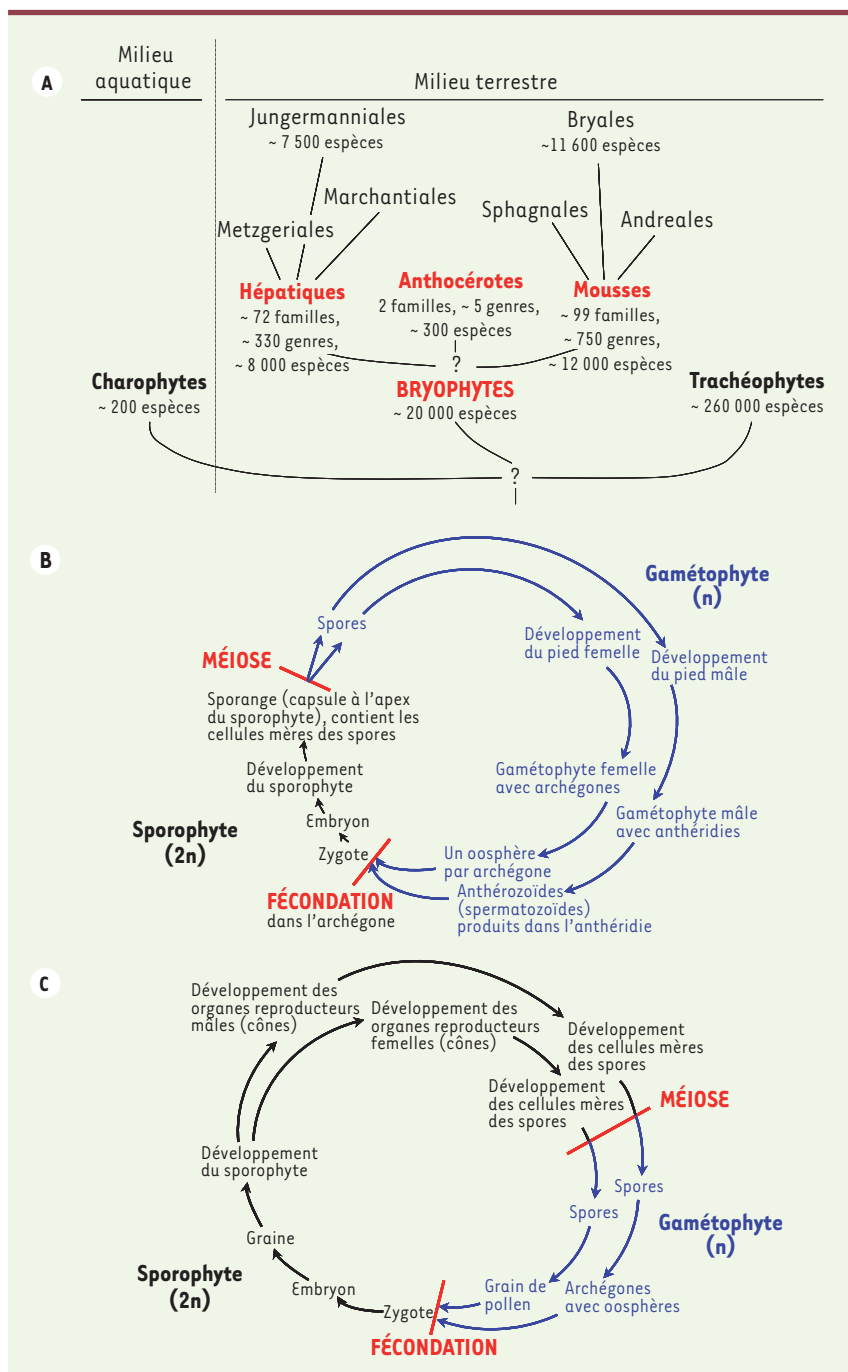


Figure 1. Exemples de Bryophytes. Les Bryophytes sont de petites plantes aux caractères morphologiques particuliers. g : gamétophyte, s : sporophyte. **A.** Mousse du genre *Polytrichum*. L'appareil végétatif correspond au gamétophyte (vert) qui se présente sous forme d'un pseudo-cormus comprenant un axe avec des organes foliacés. L'image montre des « fructifications » qui correspondent aux sporophytes (bruns) vivant aux dépens du gamétophyte. **B.** Hépatique à feuilles (*Jungermannia*) du genre *Jungermannia*. Le gamétophyte est pourvu de feuilles insérées sur deux rangées latérales et porte le sporophyte. **C.** Hépatique à thalle (*Metzgeria*) du genre *Pellia*. L'appareil végétatif correspond au gamétophyte qui se présente sous forme d'un thalle chlorophyllien ramifié et qui repose sur le substrat. **D.** Anthocérote du genre *Phaeoceros*. Le gamétophyte est un thalle aplati et rigide qui porte les sporophytes allongés et dressés. Ils sont verts à la base en raison de la présence de chlorophylle. **E.** Mousse du genre *Neckera* poussant sur un bloc rocheux. Les Bryophytes diffèrent des Trachéophytes par l'absence de tissu lignifié, de racine et souvent de tissu conducteur, ce qui limite leur taille. Elles possèdent

des rhizoïdes qui leur permettent de s'installer sur des surfaces impénétrables aux racines des Trachéophytes et de coloniser des habitats variés dans toutes les régions climatiques (excepté le milieu marin). **F.** Cellules foliaires d'une hépatique du genre *Nardia* montrant des oléocorps (o) et des chloroplastes (c). Les oléocorps sont des organites caractéristiques des hépatiques, absents des autres végétaux (mousses, anthocérotes et plantes supérieures). Ils sont incolores, granuleux et au centre des cellules foliaires chez *Nardia*, tandis que les chloroplastes sont verts et localisés à la périphérie cellulaire. Les échelles sont indiquées de façon approximative (les photos A à E ont été reproduites avec l'aimable autorisation de Michael Lüth et sont issues du CD-ROM *Bilder von Mossen*, <http://www.milueth.de>).



à leurs études. Avant les années 1980, la cytotoxicité des Bryophytes reste peu étudiée. La connaissance d'utilisations traditionnelles, les premiers produits bioactifs isolés, la cytotoxicité de quelques Bryophytes, incitent le *National Cancer Institute* (NCI) à mener une campagne de criblage focalisée sur ces plantes au début des années 1980. Sur les 208 extraits évalués dans des tests de cytotoxicité *in vitro*, *in vivo* et sur l'inhibition de l'assemblage des microtubules, 39 extraits de mousses et 4 d'hépatiques ont été trouvés

actifs [11]. Au laboratoire, nous avons récemment criblé une banque d'échantillons de Bryophytes en utilisant un test phénotypique basé sur l'observation des effets de perturbation de la mitose dont certains éléments sont déjà des cibles antitumorales [12, 13]. Sur 232 spécimens extraits à l'acétate d'éthyle puis testés, 42 perturbent la mitose (Figure 4). Les Bryophytes peuvent ainsi être considérées comme une source potentielle de molécules susceptibles d'être soumises à des essais antitumoraux.

Peu de substances cytotoxiques ont été caractérisées à partir des mousses, uniquement des benzonaphthoxanthénones, composés

aromatiques [5], et des analogues de la maytansine, comme l'ansamitocine P-3, actif sur plusieurs lignées tumorales humaines (ED50 autour de 10-12 M) [14, 15]. Très minoritaires dans les extraits, ces molécules sont présentes en quantités inférieures au ppm (de l'ordre de 1 mg pour 10-30 kg de mousse sèche).

En revanche, les hépatiques ont permis l'isolement de plusieurs composés aromatiques (notamment des bisbibenzyls caractéristiques de ces végétaux), di- et sesquiterpéniques cytotoxiques [5] dont certains ont des squelettes nouveaux et parfois originaux. C'est le cas de diterpènes de type atisane et secokaurane fortement oxygénés possédant des IC50 comprises entre 0,3 et > 40 µM et des activités différentielles selon les lignées cellulaires tumorales [16-18]. D'autres diterpènes sont des agents antitumoraux potentiels, notamment ceux possédant un squelette de type kaurane, car ils ont un rôle bien caractérisé dans l'inhibition de la voie NF-κB et induisent ainsi l'apoptose. Certains composés issus d'espèces de *Jungermannia* ont une activité cytotoxique inférieure à 1 µM et dans un cas, les voies de signalisation caspase-8 et caspase-9 sont activées [19-21]. Des sesquiterpènes cytotoxiques ont également été identifiés par suivi bioguidé à partir

de *Chiloscyphus rivularis* avec des IC50 de l'ordre de 10 µM sur différentes lignées cellulaires. Un des produits montre une activité sélective dans un test de dommages à l'ADN et n'agit pas comme inhibiteur des topoisomérases I ou II [22]. D'autres composés nouveaux ont été isolés d'hépatiques, comme le glaucescenolide ou des bisbibenzyls connectés à un noyau sesquiterpénique [23]. Bien que certaines substances soient faiblement cytotoxiques, l'originalité de leurs structures incite toutefois à chercher et/ou synthétiser des analogues plus actifs.

Difficultés des études chimiques et pharmacologiques

L'étude des Bryophytes se heurte à des difficultés rencontrées dès la récolte des échantillons et lors de l'isolement des produits actifs. Tout d'abord, la petite taille des Bryophytes rend délicate l'identification

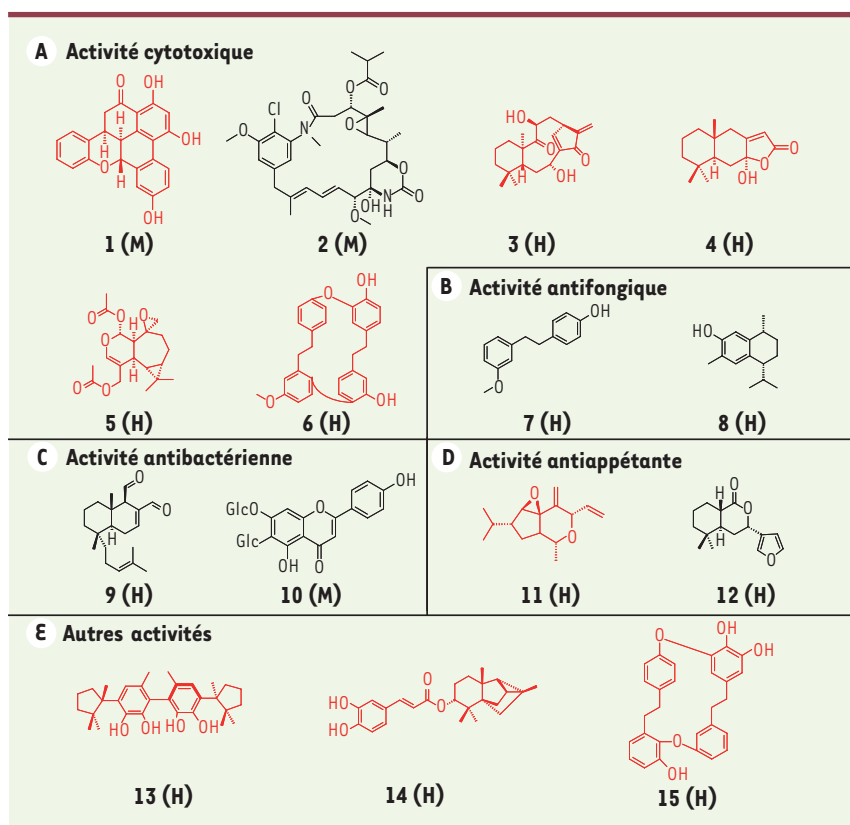


Figure 3. Diversité et originalité chimiques de quelques substances bioactives isolées à partir d'extraits de mousses (M) et d'hépatiques (H).

En rouge : molécules aux squelettes originaux par rapport à celles isolées des végétaux supérieurs ; Glc = glucose. La configuration des molécules 2 et 14 est absolue ; la configuration des autres molécules chirales est relative. 1 : ohioensine A, benzonaphthoxanthénone isolée de *Polytrichum ohioense* (M), ED₅₀ = 2,7 µM sur P388 [5] ; 2 : ansamitocine P-3, maytansinoïde isolé de *Claopodium crispifolium* (M), ED₅₀ = 0,6 pM sur A549 [14, 15] ; 3 : 8,9-secokaurane, diterpène isolé de *Lepidolaena taylorii* (H), IC₅₀ = 0,5 µM sur P388 [17] ; 4 : glaucescenolide, lactone sesquiterpénique isolée de *Schistochila glaucescens* (H), IC₅₀ = 9 µM sur P388 [23] ; 5 : plagiochiline A, sesquiterpène isolé de plusieurs espèces de *Plagiochila* (H), IC₅₀ = 0,8 µM sur cellules KB [5] ; 6 : riccardine A, bisbibenzyl isolé de *Riccardia multifida* (H), IC₅₀ = 23 µM sur cellules KB [5] ; 7 : bibenzyl isolé de plusieurs espèces de *Radula* (H), inhibe *Trichophyton mentagrophytes* à 270 µM [5] ; 8 : 7-hydroxycalamène,

sesquiterpène isolé de *Bazzania trilobata* (H), IC₅₀ = 4 µM contre *Phytophthora infestans* [10] ; 9 : sacculatal, diterpène isolé de *Pellia endiviifolia* (H), inhibe *Streptococcus mutans* à 26 µM [6] ; 10 : saponarine, flavonoïde isolé de *Plagiomnium cuspidatum* (M), inhibe *Pseudomonas aeruginosa* à 30 µM [5] ; 11 : hodgsonox, sesquiterpène isolé de *Lepidolaena hodgsoniae* (H), activité insecticide [7] ; 12 : ricciocarpine A, sesquiterpène isolé de *Ricciocarpus natans* (H), activité molluscicide [5] ; 13 : mastigophorène A, sesquiterpène isolé de *Mastigophora diclados* (H), activité neurotrophique [5] ; 14 : cyclomylytaryl-3-caféate, sesquiterpène isolé de *Bazzania japonica*, inhibe la libération de superoxyde [6] ; 15 : marchantine A, bisbibenzyl isolé de plusieurs espèces de *Marchantia* (H), possède entre autres des activités cardiotonique, de relaxation musculaire et d'inhibition de la calmoduline [5].

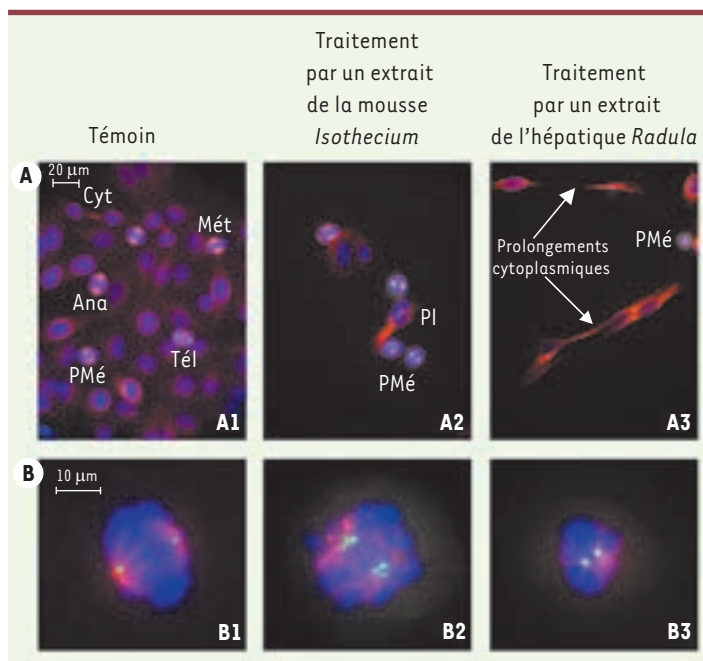


Figure 4. Effets d'extraits de Bryophytes sur des cellules cancéreuses humaines en culture (HeLa). Les cellules HeLa sont marquées par immunofluorescence. Les microtubules (tubuline α/β) sont marqués par un fluorochrome rouge, les centrosomes (tubuline γ) par un fluorochrome vert, et l'ADN par un fluorochrome bleu. Les images présentées résultent de la superposition des trois marquages conduisant à une coloration jaune (superposition du rouge et du vert) des centrosomes quand ceux-ci nucléent les microtubules (A1, A2, A3 et B1). En revanche, lorsque la nucléation des microtubules est inhibée, les centrosomes apparaissent en vert (B2 et B3). **A.** Aspect général à faible grossissement. **B.** Aspect de cellules mitotiques en prométaphase à fort grossissement. Contrôle (1^{re} colonne) : les cellules interphasiques sont reconnaissables à leur noyau elliptique et à leur forme allongée (A1). Les cellules mitotiques sont arrondies et toutes les phases de la mitose sont observées : prométaphase (PMé), métaphase (Mêt), anaphase (Ana), télophase (Tél). Des cytokinèses (Cyt) sont également visibles. En prométaphase (B1), les cellules possèdent deux centrosomes (jaunes) d'où se développent les microtubules

(rouges) formant ainsi les deux pôles du fuseau mitotique ; l'ADN est condensé en chromosomes répartis entre ces deux pôles. Traitement de 24 h par un extrait de la mousse *Isotheticium myosuroides* (2^e colonne) : la densité cellulaire est plus faible (cytotoxicité ?) et l'index mitotique (rapport entre le nombre de cellules en mitose sur le nombre de cellules total) est augmenté (A2). Les cellules en interphase sont soit arrondies, soit plurinucléées (PI). Les cellules en mitose (B2), bien que majoritairement bipolaires, sont aberrantes : elles présentent diverses anomalies comme une fragmentation des centrosomes (verts) et un fuseau mitotique désorganisé. Traitement de 12 h par un extrait de l'hépatique *Radula perrottetii* (3^e colonne) : la densité cellulaire est plus faible (effet cytotatique ?) et en interphase, la plupart des cellules possèdent de longues protrusions cytoplasmiques (A3). Les cellules en prométaphase (B3) ont un fuseau pseudo-monopolaire avec deux centrosomes peu éloignés l'un de l'autre.

sur le terrain, d'autant plus que plusieurs espèces de Bryophytes poussent généralement en mélange. À leur récolte s'associe celle du substrat et de débris végétaux nécessitant ensuite un tri minutieux. De plus, l'isolement et la caractérisation de substances bioactives par suivi bioguidé (voir ci-dessus) exigent de grandes quantités de plantes sèches (entre 10 et 250 g pour les hépatiques, entre 2 et 20 kg pour les mousses). La faible biomasse disponible rend donc nécessaire la récolte en plusieurs endroits. Or la composition chimique d'une même espèce peut varier selon le lieu de la récolte, ce qui rend aléatoires les collectes à grande échelle [20, 24]. Les substances d'intérêt pharmacologique sont parfois présentes en quantité insuffisante pour déterminer leur structure. En effet, *in vitro*, les effets d'extraits actifs peuvent être détectés à des concentrations inférieures à 10 $\mu\text{g/ml}$. Or, l'activité d'un extrait brut dépend du nombre de produits actifs présents, de la quantité de chaque composé et de l'activité biologique intrinsèque de ces substances. Si la sensibilité des essais pharmacologiques permet de déceler un produit actif en faible quantité (de l'ordre du nanogramme pour une molécule active au nanomolaire comme le paclitaxel [Taxol®]), il en faut mille fois plus

pour le caractériser par RMN (résonance magnétique nucléaire). Nous nous sommes heurtés à plusieurs reprises à cette difficulté de caractériser la molécule associée à une activité biologique lors de l'étude de mousses perturbant la mitose. La question des quantités de substances biologiquement actives devient cruciale si l'on envisage des essais *in vivo* afin d'étudier leur activité antitumorale. Pour une première évaluation chez la souris, ces essais nécessitent généralement entre 200 et 500 mg de produit en fonction de la dose optimale efficace et du schéma d'administration. Des quantités de l'ordre du gramme sont ensuite requises pour confirmer et étendre les essais.

Origine des produits bioactifs

Des bactéries, des cyanophycées, des champignons, vivent souvent en association avec les Bryophytes formant dans plusieurs cas des associations spécifiques [25-27]. Il est donc difficile d'exclure que les activités observées dans les extraits ne soient pas dues aux éléments associés à ces végétaux. Dans le cas des hépatiques, les produits bioactifs isolés jusqu'ici font partie des produits majoritaires et sont donc des substances propres à ces végétaux. La variabilité des constituants chimiques constatée au sein d'une espèce est occasionnelle et limitée à des lieux de collecte géographiquement éloignés. En revanche, les mousses synthétisent des composés

simples et peu originaux ; l'origine des substances bioactives peut être discutée. En effet, nous avons remarqué que différents lots d'une même espèce récoltée en des endroits proches (< 1 m) peuvent exprimer des degrés de toxicité différents. Les composés actifs sont souvent très minoritaires. Ils peuvent être synthétisés par des organismes associés, ou éventuellement être modifiés par la mousse elle-même, voire être produits par la mousse en réponse à des substances issues des organismes associés. Les dérivés de la maytansine en constituent un exemple significatif chez les mousses (Figure 3A, composé 2) mais aussi chez les Trachéophytes, car il est établi qu'un micro-organisme associé est impliqué dans leur biosynthèse [28]. Même si les produits actifs proviennent d'organismes associés, les mousses pourraient constituer des indicateurs de biocénose¹ permettant la découverte de nouveaux organismes producteurs de substances originales.

Perspectives et potentialités thérapeutiques

Les études phytochimiques et pharmacologiques actuelles montrent que mousses et hépatiques n'ont pas le même intérêt. Les métabolites produits par les mousses ne sont pas d'une originalité particulière par rapport à ceux issus des autres végétaux. Leur petite taille et l'absence de racine les rendent très sensibles à la composition physico-chimique de la couche superficielle des sols et entraînent une micro-répartition beaucoup plus complexe que celle rencontrée pour les Trachéophytes. Les mousses constituent plutôt des indicateurs de la biodiversité encore inexploités : leur association avec des organismes spécifiques pourrait permettre d'isoler les micro-organismes associés, potentiellement nouveaux et producteurs de substances originales, puis de les cultiver afin d'obtenir les molécules actives en quantités importantes. Contrairement aux mousses, les hépatiques synthétisent des métabolites caractéristiques possédant pour certains des squelettes chimiques originaux. L'activité de ces composés a été évaluée *in vitro*, mais les essais *in vivo* sont rares et les mécanismes d'action non élucidés, ce qui est le principal obstacle à leur développement pharmaceutique. La faible biomasse des hépatiques représente un autre facteur limitant dans l'obtention de quantités suffisantes de produits pour leurs analyses biologiques. Cette difficulté peut être surmontée par l'utilisation de processus de synthèse chimique, comme c'est le cas de bisbenzyls antifongiques [29] ou de bibenzyls cytotoxiques [30], ou par la culture *in vitro* des hépatiques ou de leurs cellules. En effet, ces cultures produisent qualitativement et quantitativement les mêmes métabolites secondaires que les végétaux récoltés dans la nature [31]. Il deviendrait alors possible d'obtenir des substances bioactives en quantité suffisante afin non seulement d'élucider leur mécanisme d'action mais également de procéder aux essais *in vivo*. Des applications dans le domaine pharmaceutique pourront ensuite être envisagées par la synthèse ou l'hémisynthèse des produits retenus. Dans ce contexte, il est intéressant de rapprocher les difficultés décrites et les stratégies

envisagées aujourd'hui avec les Bryophytes de celles rencontrées, il y a 25 ans, avec certains végétaux supérieurs, comme l'if *Taxus brevifolia* qui a fourni un anticancéreux majeur, le paclitaxel. En effet, l'activité cytotoxique de l'extrait de *Taxus* a été établie en 1962 mais la structure originale de la molécule active, le paclitaxel, n'a été déterminée qu'en 1971. Les essais cliniques ont été tardifs (1984) pour des questions d'approvisionnement d'abord, de solubilité ensuite. Le paclitaxel, mis sur le marché en 1992, est aujourd'hui produit par une approche semi-synthétique ainsi que par la culture de cellules végétales [32]. En 1962, l'exploitation thérapeutique de l'activité cytotoxique des extraits de *Taxus* semblait improbable ; pourtant aujourd'hui le paclitaxel contribue largement au traitement de cancers et 33 analogues sont en développement pré-clinique ou clinique. Cette référence historique aux difficultés rencontrées lors de la découverte et du développement de ce médicament anticancéreux majeur ne peut que renforcer et valider l'intérêt qu'il nous faut porter aujourd'hui aux Bryophytes. ♦

SUMMARY

Bryophytes, a potent source of drugs for tomorrow's medicine?

Although secondary plant metabolites provided numerous leads for the development of a wide array of therapeutic drugs, the discovery of new drugs with novel structures has declined in the past few years. Indeed higher plants have a similar evolutionary history and so produce similar metabolites. Search for novel sources of new therapeutic compounds within unexplored parts of biodiversity is thus an attractive challenge. Bryophytes, a group of small terrestrial plants remain relatively untouched in the drug discovery process whereas some have been used as medicinal plants. Studies of their secondary metabolites are recent but reveal original compounds, some of which not synthesized by higher plants. However investigations often meet difficulties during harvest or isolation of active compounds. In consequence, small quantities of substances obtained may be the main reason for the lack of biological tests. Strategies to overcome those troubles may exist and then lead to innovative medicinal applications. ♦

REMERCIEMENTS

Nous remercions Michael Lüth pour ses photographies de Bryophytes (<http://www.milueth.de>) et le Dr Georges Massiot pour ses commentaires et sa lecture critique du manuscrit. Lucie Krzaczkowski a bénéficié d'une bourse BDIE CNRS-Pierre Fabre.

¹ Biocénose : totalité des êtres vivants (animaux et végétaux) qui peuplent un écosystème donné.

GLOSSAIRE

Angiospermes : ensemble des plantes à graines enfermées dans une cavité close, comme par exemple le colchique ou le tilleul.

Gamétophyte : individu haploïde issu de la germination d'une spore et qui produit les gamètes.

Sporophyte : individu diploïde issu de la fécondation de gamètes et qui, à maturité, donne naissance par méiose à des spores haploïdes.

Thalle : appareil végétatif aux tissus peu différenciés, propre aux plantes non vasculaires.

Trachéophytes : ensemble des plantes possédant des tissus conducteurs (Angiospermes et autres plantes vasculaires) comme l'If (Figure 2C).

RÉFÉRENCES

- Shaw AJ, Goffinet B. *Bryophyte biology*. Cambridge : Cambridge University Press, 2000 : 476 p.
- De Sloover JL. *Hépatiques, mousses et muscinées*. Namur : Presses Universitaires, 1997 : 194 p.
- Glime JM, Saxena D. *Uses of Bryophytes*. New Delhi : Today and Tomorrow's Printers and Publishers, 1991 : 100 p.
- Glime JM. Medicines and antibiotics. In : *Bryophyte ecology*, vol. 5, 2007. <http://www.bryoecol.mtu.edu/>.
- Asakawa Y. *Chemical constituents of the bryophytes*. Wien-New York : Springer Verlag, 1995 : 618 p.
- Asakawa Y. Biologically active compounds from bryophytes. *Pure Appl Chem* 2007 ; 79 : 557-80.
- Ainge GD, Gerard PJ, Hinkley SF, et al. Hodgsonox, a new class of sesquiterpene from the liverwort *Lepidolaena hodgsoniae*. Isolation directed by insecticidal activity. *J Org Chem* 2001 ; 66 : 2818-21.
- McCleary JA, Sypher PS, Walkington DL. Mosses as possible sources of antibiotics. *Science* 1960 ; 131 : 108.
- Kahn A. Des plantes et des hommes. *Med Sci (Paris)* 2001 ; 17 : 825-8.
- Scher JM, Speakman JB, Zapp J, et al. Bioactivity guided isolation of antifungal compounds from the liverwort *Bazzania trilobata* (L.) S.F. Gray. *Phytochemistry* 2004 ; 65 : 2583-8.
- Spjut RW, Suffness M, Cragg GM, et al. Mosses, liverworts, and hornworts screened for antitumor agents. *Econ Bot* 1986 ; 40 : 310-38.
- Arnal I, Sassooin I, Tournebise R. Dynamique du fuseau : vers une cible anti-cancéreuse. *Med Sci (Paris)* 2002 ; 18 : 1227-35.
- Pommier Y, Kohn KW. Cycle cellulaire et points de contrôle : nouvelles cibles thérapeutiques. *Med Sci (Paris)* 2003 ; 19 : 173-86.
- Sakai K, Ichikawa T, Yamada K, et al. Antitumor principles in mosses : the first isolation and identification of maytansinoids, including a novel 15-methoxyansamitocin P-3. *J Nat Prod* 1988 ; 51 : 845-50.
- Suwanborirux K, Chang CJ, Spjut RW, et al. Ansamitocin P-3, a maytansinoid, from *Clopodium crispifolium* and *Anomodon attenuatus* or associated actinomycetes. *Experientia* 1990 ; 46 : 117-20.
- Perry NB, Burgess EJ, Tangney RS. Cytotoxic 8,9-secokaurane diterpenes from a New Zealand liverwort, *Lepidolaena taylorii*. *Tetrahedron Lett* 1996 ; 37 : 9387-90.
- Perry NB, Burgess EJ, Baek SH, et al. 11-oxygenated cytotoxic 8,9-secokauranes from a New Zealand liverwort, *Lepidolaena taylorii*. *Phytochemistry* 1999 ; 50 : 423-33.
- Perry NB, Burgess EJ, Baek SH, et al. The first atisane diterpenoids from a liverwort : polyols from *Lepidolaena clavigera*. *Org Lett* 2001 ; 3 : 4243-5.
- Nagashima F, Kasai W, Kondoh M, et al. New ent-kaurane-type diterpenoids possessing cytotoxicity from the New Zealand liverwort *Jungermannia* species. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2003 ; 51 : 1189-92.
- Nagashima F, Kondoh M, Fujii M, et al. Novel cytotoxic kaurane-type diterpenoids from the New Zealand Liverwort *Jungermannia* species. *Tetrahedron* 2005 ; 61 : 4531-44.
- Kondoh M, Nagashima F, Suzuki I, et al. Induction of apoptosis by new ent-kaurane-type diterpenoids isolated from the New Zealand liverwort *Jungermannia* species. *Planta Med* 2005 ; 71 : 1005-9.
- Wu C, Gunatilaka AA, McCabe FL, et al. Bioactive and other sesquiterpenes from *Chiloscyphus rivularis*. *J Nat Prod* 1997 ; 60 : 1281-6.
- Scher JM, Burgess EJ, Lorimer SD, et al. A cytotoxic sesquiterpene and unprecedented sesquiterpene-bisbenzyl compounds from the liverwort *Schistochila glaucescens*. *Tetrahedron* 2002 ; 58 : 7875-82.
- Spjut RW, Cassidy JM, McCloud T, et al. Variation in cytotoxicity and antitumor activity among samples of the moss *Clopodium crispifolium* (Thuidiaceae). *Econ Bot* 1988 ; 42 : 62-72.
- Davey ML, Currah RS. Interactions between mosses (Bryophyta) and fungi. *Can J Bot* 2006 ; 84 : 1509-19.
- Opelt K, Berg G. Diversity and antagonistic potential of bacteria associated with bryophytes from nutrient-poor habitats of the Baltic sea coast. *Appl Environ Microbiol* 2004 ; 70 : 6569-79.
- Read DJ, Duckett JG, Francis R, et al. Symbiotic fungal associations in « lower » land plants. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2000 ; 355 : 815-31.
- Cassidy JM, Chan KK, Floss HG, et al. Recent developments in the maytansinoid antitumor agents. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2004 ; 52 : 1-26.
- Siddiqui IR, Singh PK, Singh J. Synthesis and fungicidal activity of novel 4,4'-bis(2' '-aryl-5' '-methyl/unsubstituted-4' '-oxo-thiazolidin-3' '-yl) bibenzyl. *J Agric Food Chem* 2003 ; 51 : 7062-5.
- Barrero AF, Herrador MM, Quilez del Moral JF, et al. Couplings of benzylic halides mediated by titanocene chloride : synthesis of bibenzyl derivatives. *J Org Chem* 2007 ; 72 : 2251-4.
- Hohe A, Reski R. From axenic spore germination to molecular farming. One century of bryophyte *in vitro* culture. *Plant Cell Rep* 2005 ; 23 : 513-21.
- Kingston DG. Taxol and its analogs. In : Cragg GM, Kingston DG, Newman DJ, eds. *Anticancer agents from natural products*. Boca Raton : CRC Press, 2005 : 89-122.

TIRÉS À PART

J.E. Gairin



Tarifs d'abonnement M/S - 2008

Abonnez-vous

à Médecine/Sciences

> Grâce à *m/s*, vous vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

Bulletin d'abonnement page 928 dans ce numéro de *m/s*

