

Article

Influence du substrat sur l'activité enzymatique du *Cordyceps militaris* pour les applications en santé

Nguyễn Quang Trung ¹ , Nguyen Tien Dat ², Ho Ngoc Anh ³ , Quach Ngoc ³, Vu Thi Hanh Nguyen ³,
Ho Ngoc Bich Van ⁴, Nguyen Minh Nhat Van ⁵ Tung 5 et Truong Ngoc Minh ^{2,6,*} 

- ¹ Institut des sciences de l'environnement et de la santé publique, Académie vietnamienne des sciences et technologies, 18 rue Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi 100000, Vietnam ; nqtrung79@gmail.com
- ² Centre de recherche et de développement de haute technologie, Académie vietnamienne des sciences et technologies, 18 rue Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi 100000, Vietnam ; ntdat@cretech.vast.vn
- ³ Institut de biotechnologie, Académie vietnamienne des sciences et technologies, 18 rue Hoang Quoc Viet, Cau Giay, Hanoi 100000, Vietnam ; hongocanh1612@gmail.com (HNA); qn.tung@ibt.ac.vn (QNT); vhnghuyen@ibt.ac.vn (VTHN)
- ⁴ École Archimède, zone urbaine 23B, Dong Anh, Hanoi 100000, Vietnam ; samikiki1194@gmail.com
- ⁵ Université nationale d'éducation de Hanoi, 136 rue Xuan Thuy, Cau Giay, Hanoi 100000, Vietnam ; vannguyen18012008@gmail.com
- ⁶ Vicom Tam An Investment and Commercial Company Limited, 140 rue Nghia Dung, quartier Phuc Xa, district de Ba Dinh, Hanoi 111000, Vietnam * Correspondance : minhntn689@gmail.com

Résumé : Le *Cordyceps militaris*, bien connu pour son potentiel thérapeutique dans la gestion du diabète de type 2 grâce à l'inhibition des enzymes α -amylase et α -glucosidase, était au centre de cette recherche, qui étudiait l'influence de divers substrats de culture sur ses propriétés inhibitrices enzymatiques et teneur en composés bioactifs. Des études antérieures se sont principalement concentrées sur les avantages pharmacologiques généraux de *C. militaris*, mais n'ont pas exploré de manière approfondie la manière dont différents substrats affectent son profil bioactif et ses activités inhibitrices enzymatiques. Cette étude visait à évaluer l'impact de la sélection du substrat sur les activités d'inhibition des enzymes et les niveaux de composés bioactifs tels que la cordycépine et l'adénosine chez *C. militaris*, démontrant que la sélection du substrat affecte de manière marquée à la fois les activités d'inhibition de ces enzymes et les niveaux de composés bioactifs. En particulier, les fructifications de *C. militaris* cultivées sur *Brihaspa atrostigmella* présentaient les concentrations les plus élevées de cordycépine (2,932 mg/g) et d'adénosine (1,062 mg/g). Ce substrat présentait également l'inhibition de l' α -glucosidase la plus puissante avec une valeur IC₅₀ de $336,4 \pm 16,0$ μ g/mL et l'inhibition de l' α -amylase la plus efficace avec une valeur IC₅₀ de $504,6 \pm 4,2$ μ g/mL. À l'inverse, *C. militaris* cultivé sur les résidus solides de *Gryllus bimaculatus* a présenté la plus forte inhibition de la xanthine oxydase (XOD), avec la valeur IC₅₀ la plus basse de $415,7 \pm 11,2$ μ g/mL. Ces résultats mettent en évidence le rôle essentiel du choix du substrat dans l'amélioration des propriétés médicinales de *C. militaris*, ce qui suggère qu'une culture optimisée peut améliorer les propriétés bioactives pour des thérapies naturelles plus efficaces contre le diabète et d'autres troubles métaboliques. Cette étude élargit non seulement la compréhension du potentiel pharmacologique de *C. militaris*, mais illustre également son applicabilité au développement d'options de traitement personnalisées.

Mots clés : adénosine ; la cordycépine; *Cordyceps militaire* ; diabète; sélection du substrat



Référence : Trung, NQ ; Date, NT ; Ah, HN ; Toung, QN ; Nguyen, VTH; Van, HNB ; Van, NMN; Minh, Tennessee
Influence du substrat sur l'activité enzymatique du *Cordyceps militaris* pour les applications de santé. *Chimie* 2024, 6, 517-530. <https://doi.org/10.3390/chemistry6040030>

Rédacteur académique : George Grant

Reçu : 11 juin 2024

Révisé : 23 juin 2024

Accepté : 24 juin 2024

Publié : 28 juin 2024



Copyright : © 2024 par les auteurs.

Licencié MDPI, Bâle, Suisse.

Cet article est un article en libre accès distribué selon les termes et conditions des Creative Commons

Licence d'attribution (CC BY) (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Le genre *Cordyceps* est estimé pour sa valeur thérapeutique et nutritionnelle considérable et joue un rôle important à la fois dans la médecine traditionnelle asiatique et dans les pratiques de santé occidentales [1]. Parmi ses espèces, *C. militaris* se distingue par ses puissants effets pharmacologiques, tels que ses propriétés immunomodulatrices et anticancéreuses [2-4]. L'utilisation du *Cordyceps* pour traiter des maladies comme le cancer, les déficits immunitaires et les maladies liées à l'âge est soutenue par des recherches approfondies démontrant ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et

propriétés immunomodulatrices [5–7]. Ces caractéristiques soulignent la capacité du champignon à réguler les fonctions corporelles et à lutter efficacement contre les états pathologiques [8]. *C. militaris* parasite divers insectes pour produire des fructifications riches en phytochimiques essentiels, notamment la cordycépine, les polysaccharides et les composés phénoliques qui améliorent ses attributs bénéfiques pour la santé [9]. Avec une demande croissante de produits de santé naturels, le marché des extraits de Cordyceps s'est considérablement développé, évalué à plus de 473 millions de dollars en 2018, avec des prévisions de croissance continue [10]. Cette demande croissante a conduit à des innovations dans la culture artificielle de *C. militaris*, adaptées pour améliorer le rendement et la production de composés bioactifs. Les méthodes de culture actuelles utilisent divers substrats comme les céréales et les corps d'insectes, qui non seulement imitent les conditions naturelles de croissance du champignon, mais stimulent également des constituants bioactifs spécifiques connus pour leurs effets antitumoraux et immunomodulateurs notables [4].

Malgré ces avantages, la culture du Cordyceps est confrontée à des défis, notamment en ce qui concerne la durabilité et les impacts environnementaux [11]. La biomasse restante issue de la culture du Cordyceps présente des défis importants en matière de gestion des déchets, nécessitant des solutions innovantes telles que des techniques d'extraction par chromatographie sur colonne pour récupérer les composés précieux des substrats résiduels [12]. Le choix des hôtes de culture est crucial, car il affecte non seulement le rendement et la qualité des composés bioactifs, mais également la durabilité des pratiques de production. Chaque hôte offre un environnement physiologique unique qui influence les voies métaboliques de *C. militaris*, affectant la synthèse de composés essentiels tels que la cordycépine et les polysaccharides [13]. Par exemple, des recherches ont montré que les larves du ver à soie produisent des niveaux de cordycépine plus élevés que les autres hôtes, soulignant l'importance d'une sélection minutieuse de l'hôte pour améliorer les propriétés médicinales du champignon [14,15]. L'adaptation d'un large éventail d'hôtes, des arthropodes naturels aux milieux synthétiques, contribue à réduire les impacts écologiques et offre des opportunités économiques pour une production durable à grande échelle [16–18]. La diversité génétique parmi les souches de *C. militaris* joue également un rôle essentiel, influençant la compatibilité avec divers hôtes et l'efficacité de la synthèse de composés bioactifs [19]. Les progrès de la biologie moléculaire ont approfondi notre compréhension de la manière dont *C. militaris* ajuste ses voies métaboliques pour maximiser l'utilisation des ressources, optimisant ainsi l'efficacité de la culture [20].

Cette étude exploite ces vastes connaissances pour explorer l'impact de divers insectes comestibles en tant que substrats sur la production de cordycépine et d'autres composants bioactifs. En utilisant cinq insectes différents approuvés pour la consommation au Vietnam – Bombyx mori Pupae (pupes de vers à soie), Brihaspa atrostigmella (ver chit), Halyomorpha halys (punaise brune), Oxya chinensis (sauterelles) et Gryllus bimaculatus (grillon) – nous visons à élucider l'influence du choix du substrat sur les propriétés médicinales de *C. militaris*. Le riz brun a été fourni à tous les milieux comme substrat basal pour fournir les nutriments essentiels nécessaires à la croissance et au développement initiaux de *C. militaris* [21–23]. Chaque mélange d'insectes a servi de substrat supplémentaire pour améliorer la production de composés bioactifs tels que l'adénosine, la cordycépine, les phénols et les flavonoïdes [24]. Cette approche à double substrat a été conçue pour étudier les effets synergiques sur la croissance fongique et ses propriétés pharmacologiques. L'inclusion de mélanges d'insectes est particulièrement importante car ils fournissent des nutriments spécifiques et des composés bioactifs, tels que des protéines, des graisses, des vitamines et des minéraux, essentiels à l'optimisation des processus métaboliques chez *C. militaris* [25–27]. Ces nutriments améliorent potentiellement les activités biologiques du champignon, conduisant à une production accrue de composés bioactifs dotés de fortes activités antioxydantes et inhibitrices d'enzymes. Cette approche offre non seulement un aperçu de l'optimisation des pratiques de culture, mais met également en évidence le potentiel de développement de thérapies naturelles pour les troubles métaboliques, contribuant ainsi aux applications pharmacologiques plus larges de *C. militaris*. Cette enquête comprend une analyse des activités d'inhibition des antioxydants et de la xanthine oxydase, ainsi que des activités d'inhibition de l' α -amylase et de l' α -glucosidase des corps fructifères et des résidus solides.

Grâce à cette recherche, nous espérons contribuer à la compréhension pharmacologique du Cordyceps et fournir des informations sur les pratiques de culture durables qui pourraient améliorer l'efficacité thérapeutique de ce précieux champignon médicinaal. Ainsi, nous nous sommes lancés dans une démarche

2. Méthodes

2.1 Matériels et méthodes

2.1211. Matériau fonique et insectes comestibles

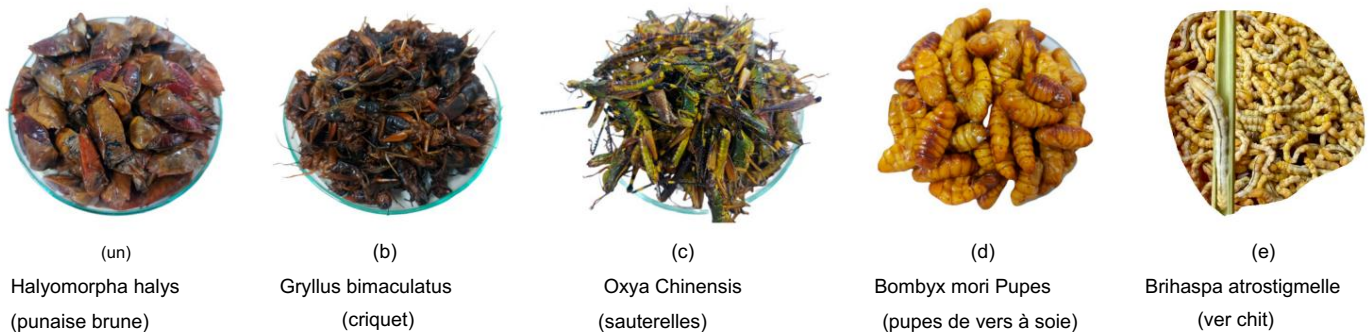
[illegible]

Figure 1. Insectes comestibles utilisés dans l'étude.

2.1.2.1 Culture de C. militaris VCGM 34117

C. *militaris* VCCM 34,117 a été initialement cultivé sur des plaques PDA en utilisant une inclinaison active. Pour perdurer jusqu'en 2022, 6 200 Pethe-bouchoud ont été réalisés à l'aide de disques de gélose géogélinés de 9 cm de diamètre. Les disques ont été transférés dans des flacons Erlenmeyer de 500 cm³. Et de moyenne 166 510 du milieu de culture 50 cm³ de grains (transférés dans 20 g/l de copeaux, 5 g/l d'extrait de levure 2 g/l de MgSO₄ 7H₂O, 0,5 g/l de K₂HPO₄, 0,5 g/l de NaCl et 6 g/l de sucre). Ces milieux ont été incubés à 22 °C pendant 4 jours, les cultures qui ont été obtenues ont été utilisées comme blanc liquide.

Tous les insectes comestibles ont été séchés à 60 °C et transformés en un mélange pour une fermentation à l'état solide. Des récipients plastiques ont été remplis de 30 g d'insecte séché et transformé en un mélange à chaque semaine. Les récipients ont été remplis de 30 g de riz brun (*Oryza sativa*), 10 g de mélange d'extrait de gel 40 cm³ de miel d'agave, 20 g d'huile de tournesol, 20 g d'huile de poisson, 40 g d'eau distillée, pH 6,0, extrait de levure, 2 g d'extrait de vitamines B, 9 g de sucre raffiné, 20 g de farine de maïs, 20 g de farine de blé, puis autoclave pendant 30 min à 121 °C. Après refroidissement à température ambiante, les résidus sont inoculés avec 1 ml de culture de graines et maintenus dans des conditions sombres et à 70 % humidité relative pendant 10 jours à 22 °C. On peut évaluer la croissance végétative comme proportionnelle à la formation de corps structurés, les échantillons ont été exposés à une intensité lumineuse de 1000 lx et des températures diurnes et nocturnes de 22 °C et 18 °C pendant 12 h par jour. À 22 °C, après 65 jours, les échantillons ont été collectés. Par conséquent, cinq types de *C. militaris* cultivés sur *Gryllus bimaculatus* (Figure 2b), *C. militaris* cultivé sur *Oxya chinensis* (Figure 2c), *C. militaris* cultivé sur des pupes de *Bombyx mori* (Figure 2d) et *C. militaris* cultivé sur *Braconia* (Figure 2e). Nous reconnaissons la méthodologie adoptée pour l'extraction de *C. militaris* cultivé sur des pupes de *Bombyx mori* (Figure 2d) et *C. militaris*, qui a été méticuleusement détaillé et exécuté en collaboration sous le code du projet UDSPM.01/22-23.

adoption pour l'extraction de *C. militaris*, qui a été méticuleusement détaillé et exécuté en collaboration sous le code du projet UDSPM.01/22-23.

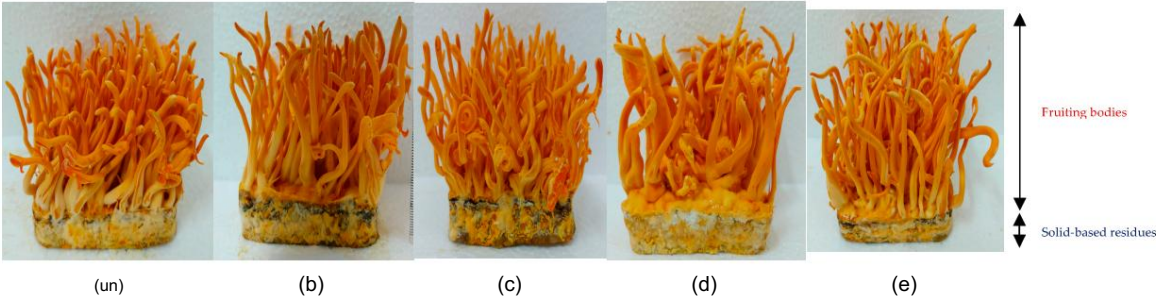


Figure 2. Fructifications et résidus solides de *C. militaris* cultivés sur divers insectes : Figure 2. Fructifications et résidus solides de *C. militaris* cultivés sur divers insectes : (a) *Halyomorpha halys*, (b) *Gryllus bimaculatus*, (c) *Oxya chinensis*, (d) *Bombyx mori* Pupa, et (e) *Brihaspa atrostromella*.

Les fructifications et les résidus solides ont été méticuleusement séparés, puis les sous-fructifications et les résidus solides ont été méticuleusement séparés, puis soumis à la lyophilisation et au broyage fin. Les matériaux résultants ont été filtrés sous vide pour être lyophilisés et broyés finement. Les matériaux résultants ont été filtrés sous vide (Whatman plc, Maidstone, UK), après quoi le filtrat a été évaporé temporairement. Les échantillons concentrés ont été conservés dans du méthanol à -20 ° C pour une analyse séquentielle. Pour garantir la reproductibilité et la fiabilité, toutes les procédures expérimentales ont été réalisées en triple. Pour plus de clarté, les abréviations utilisées tout au long de cette étude sont toutes détaillées dans le tableau 1.

Tableau 1. Caractéristiques nutritionnelles et contributions de certains insectes comestibles au *Cordyceps militaris* cultivation.

Insecte	Caractéristiques nutritionnelles	Contribution à <i>C. militaris</i>	Partie	Poids (g)	Code
Bombyx mori Pupa	Protéines (54 à 55 %) Graisses (25 à 30 %) Acides gras (25 à 30 %) Acides aminés essentiels Minéraux (K, Ca, Mg, Fe)	Fournit des nutriments robustes pour la croissance et la synthèse de composés bioactifs	Corps fruitier Résidu solide	1,32 ± 0,08 4,28 ± 0,12	FBMP SBMP
Brihaspa atrostromella (Ver Chit)	Vitamines (B) Minéraux (K, Ca, Mg, Fe) Riche en protéines Produit des micronutriments Composés antioxydants bioactifs	Prend en charge la production de cordycépine et adénosine	Corps fruitier Résidu solide	1,50 ± 0,10 4,50 ± 0,15	SBMP SBA
Brihaspa atrostromella	Graisses Protéines (jusqu'à 70%) Acides gras saines Vitamines (A, B, C, D, E) Minéraux (Fe, Mg, Zn)	Prend en charge la production de cordycépine et adénosine	Corps fruitier Résidu solide	1,24 ± 0,06 4,50 ± 0,15	FHH ASB
Halyomorpha halys (Pune punaise brune)	Protéines (jusqu'à 70%) Acides gras saines Vitamines (B12, E) Minéraux (Fe, Mg, Zn)	Favorise la synthèse des phénols et antioxydants	Corps fruitier Résidu solide	1,15 ± 0,05 4,50 ± 0,15	FOC SOC
Oxya Chinensis (Sauterelles)	Protéines (jusqu'à 70%) Acides gras saines Vitamines (B12, E) Minéraux (Fe, Mg, Zn)	Favorise la synthèse des phénols et antioxydants	Corps fruitier Résidu solide	1,15 ± 0,05 4,50 ± 0,15	FOC SOC
Gryllus bimaculatus (Criquet)	Protéines (jusqu'à 70%) Acides gras saines Vitamines (B12, E) Minéraux (Fe, Mg, Zn)	Améliore la xanthine oxydase et activité inhibitrice	Corps fruitier Résidu solide	1,15 ± 0,05 4,25 ± 0,13	FOC SGB

Oxya Chinensis (Sauterelles)
Gryllus bimaculatus (Criquet)
Les échantillons de résidus de Ceps militaris ont été soumis à une procédure d'extraction. Les échantillons au sol ont été extraits à l'aide d'une solution méthanol-eau (80:20, v/v) dans un rapport de 1:20 (p/v). Le mélange a été soniqué pendant 30 min à 25 °C, suivi d'une centrifugation à 5 000 tr/min pendant 15 min. Les supernatants ont été combinés et les résidus ont été filtrés sur papier filtre Whatman No. 1 et concentrés sous pression réduite à l'aide d'un évaporateur rotatif à 40 °C jusqu'à séchage. Le séchage a été effectué à 20 °C sous vide pendant 24 heures. Les échantillons lyophilisés de Cordyceps militaris ont été soumis à une procédure d'extraction. Les échantillons broyés ont été extraits à l'aide d'une solution méthanol-eau (80 :20, v/v) dans un rapport de 1 :20 (p/v). Le mélange a été soniqué pendant 30 minutes à 25 °C, suivi d'une centrifugation à 5 000 tr/min pendant 15 minutes.

2.2. Réactifs

Les réactifs utilisés pour toutes les expériences provenaient de Sigma-Aldrich Pte Ltd., Singapour, et comprenaient le 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl (DPPH), le 2,2'-azinobis-(acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique) (ABTS), diméthylsulfoxyde (DMSO), phosphate monopotassique, phosphate dipotassique, hydroxyde de sodium, acide chlorhydrique, xanthine, xanthine oxydase microbienne et allopurinol. De plus, tampon acétate (250 mM, pH 5,0), tampon phosphate (50 mM, pH 7,4), tampon phosphate de sodium (0,02 M, pH 6,9 avec NaCl 6 mM), amidon de blé, α -amylase, enzymes α -glucosidase, acarbose, le réactif Folin – Ciocalteu, le carbonate de sodium, le chlorure d'aluminium, le nitrite de sodium, l'hydroxyde de sodium et la catéchine ont également été utilisés. Tous les réactifs sont de qualité analytique.

2.3. Teneur en adénosine et en cordycépine chez *C. militaris*

La quantification de l'adénosine et de la cordycépine a été réalisée à l'aide d'un système HPLC, en suivant la méthode décrite par Li et al. [21]. Initialement, 5 ml d'extrait de résidu solide (SBR) (dans MeOH) ont été filtrés à travers un filtre hydrophile (0,2 μ m) avant injection dans le système HPLC (Thermo Ulti-Mate 3000, colonne Hypersil Gold 250 $\times$ 4,6 mm – 5 μ m, Thermo Fisher Scientific Inc., Waltham, MA, États-Unis). La séparation a été réalisée en utilisant deux systèmes de solvants : (A) de l'eau avec 10 mM d'acétate d'ammonium et 0,1 % d'acide acétique, et (B) 90 % de MeOH avec 10 mM d'acétate d'ammonium et 0,1 % d'acide acétique, dans un programme de gradient. Le programme a commencé par une phase de 20 minutes au cours de laquelle la concentration du solvant B a augmenté de 5 % à 95 %, puis a augmenté jusqu'à 100 % au cours des 5 minutes suivantes, pour finalement être ramenée à 5 % au cours des 5 minutes finales. Les paramètres HPLC comprenaient une longueur d'onde de détection de 260 nm, un débit de 1,6 ml/min, une température de colonne de 40 °C et une température d'échantillon de 15 °C.

2.4. Contenu phénolique total et évaluation de la teneur totale en flavonoïdes La

teneur phénolique de tous les échantillons a été déterminée à l'aide de la méthode Folin – Ciocalteu [22]. Les résultats ont été exprimés en milligrammes d'équivalent acide gallique (GAE) par gramme de poids sec (DW) après avoir établi une courbe d'étalonnage. Pour la quantification des flavonoïdes, la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) a été utilisée et la teneur totale en flavonoïdes a été mesurée à l'aide d'une courbe d'étalonnage, les résultats étant exprimés en milligrammes d'équivalent rutine par gramme de poids sec (DW) [23].

2.5. Activités antioxydantes et d'inhibition de la xanthine oxydase (XOD)

L'activité antioxydante a été déterminée en utilisant le piégeage des radicaux DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) et l'ABTS (2,2'-azinobis-(acide 3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)) essais de décoloration radicale des cations [24]. Des modifications ont été apportées aux techniques spectrophotométriques établies pour mesurer l'effet inhibiteur sur la xanthine oxydase (XO) pour tous les échantillons [25].

2.6. Test d'inhibition de l' α -amylase (AAI) et test d'inhibition de l' α -glucosidase (AGI)

L'effet inhibiteur de tous les échantillons sur l' α -amylase a été évalué à l'aide d'une méthode amidon-iodure, avec des mesures spectrophotométriques basées sur une méthode précédemment rapportée, incorporant des modifications mineures [25]. L'acarbose, un inhibiteur commercial du diabète, a été utilisé comme référence positive. Des solutions d' α -amylase et d'amidon soluble ont été préparées et utilisées le jour de l'expérience. De plus, l'activité anti- α -glucosidase de tous les échantillons a été évaluée à l'aide d'une méthode décrite précédemment [25], également avec quelques modifi

2.7. Les résultats de

l'analyse statistique sont exprimés en moyenne $\pm$ écart type (SD). La signification statistique a été évaluée à l'aide du test de Duncan avec un niveau de signification de 5 %. De plus, les différences dues au système de solvant ont été analysées par analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) à l'aide du logiciel statistique Minitab, Minitab® 21.2, basé à Philadelphie, Pennsylvanie, États-Unis.

3. Résultats

3.1. Analyse des concentrations d'adénosine et de cordycépine dans les cultivars de *C. militaris*

L'analyse de la teneur en adénosine et en cordycépine de différents cultivars de *C. militaris* cultivé sur divers insectes fournit des informations significatives sur l'influence des substrats sur la biosynthèse de ces composés (Tableau 2, Figures S1 – S13 et Tableau S1 (Supplémentaire Matériaux)).

Tableau 2. Analyse comparative des composés bioactifs chez *C. militaris*.

Code	Adénosine (mg/g)		Cordycépine (mg/g)	
FHH	0,984 ± 0,015	b	1,818 ± 0,012	b
FGB	0,810 ± 0,009	c	2,658 ± 0,006	un
FOC	0,774 ± 0,007	c	1,242 ± 0,004	
FBMP	0,572 ± 0,011	d	2,554 ± 0,010	un
Exploité par <i>Aspergillus</i>	une 1,062 ± 0,014		2,932 ± 0,011	un
CHUT	0,164 ± 0,015	e	0,303 ± 0,012	c
SGB	0,135 ± 0,006	e	0,443 ± 0,007	c
SOC	0,129 ± 0,008	e	0,207 ± 0,005	c
SBMP	f 0,053 ± 0,004		0,238 ± 0,006	c
SBA	0,130 ± 0,010	e	0,338 ± 0,011	c
HPLC	Normes			
Temps de rétention (min)	10,828 ± 0,108		11,236 ± 0,122	
LD (µg/mL)	0,274		0,366	
LOQ (µg/mL)	0,831		1.11	

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± écart type. Les regroupements statistiques sont indiqués par les lettres (a à f) suivantes à chaque valeur moyenne, représentant des groupes qui ne sont pas significativement différents les uns des autres au niveau 0,05, comme déterminé par un test post hoc.

La concentration d'adénosine varie de 0,053 mg/g dans le SBMP à 1,062 mg/g dans FBA, démontrant une variabilité substantielle en fonction du matériau hôte. Notamment, le L'échantillon FBA, qui implique une culture sur *B. atrostromella*, présente la concentration la plus élevée d'adénosine, indiquant une optimisation potentielle des conditions de croissance ou du métabolisme inhérent capacités du champignon lorsqu'il est cultivé sur cet hôte particulier. En revanche, le plus bas des concentrations d'adénosine se trouvent dans les résidus solides de *C. militaris* provenant des pupes de *B. mori* et *B. atrostromella* (SBMP et SBA), ce qui suggère que la composition ou la structure des éléments nutritifs de ces résidus pourraient être moins propices à la production d'adénosine. Le contenu en cordycépine affiche une tendance de variabilité similaire, avec des concentrations allant de 0,207 mg/g dans le SOC à 2,932 mg/g en FBA. Ce large éventail met en évidence l'impact significatif du choix de l'hôte sur accumulation de cordycépine, le FBA affichant à nouveau les niveaux les plus élevés. L'augmentation marquée dans la cordycépine dans des échantillons associés à *B. atrostromella* (à la fois les fructifications et les résidus) par rapport à d'autres substrats suggère que des composants spécifiques ou la nature physique de le substrat hôte pourrait améliorer la biosynthèse de la cordycépine. Le regroupement statistique indiqué par le test post hoc souligne ces observations, car des échantillons provenant de sources similaires les types d'hôtes ne présentent pas de différences significatives dans les concentrations de composés, ce qui souligne réponses métaboliques cohérentes à des conditions de culture similaires.

3.2. Variations des teneurs phénoliques et flavonoïdes selon les différents hôtes de *C. militaris*

L'analyse quantitative de la teneur totale en phénoliques (TPC) et de la teneur totale en flavonoïdes (TFC) chez différents hôtes de *C. militaris* est présenté à la figure 3. Les résultats démontrent un variation substantielle des concentrations de ces composés bioactifs, critiques pour leur activités antioxydantes, qui contribuent aux propriétés médicinales du champignon. Le la teneur phénolique la plus élevée a été observée dans le FBA, atteignant 92,77 mg GAE/g DW, ce qui a également montré une teneur en flavonoïdes relativement élevée à 29,32 mg RE/g DW. A l'inverse, le SHH présentait la teneur phénolique la plus faible à 15,63 mg GAE/g DW et une teneur faible en conséquence teneur en flavonoïdes de 12,12 mg RE/g DW. Le FGB s'est notamment démarqué par une action particulièrement

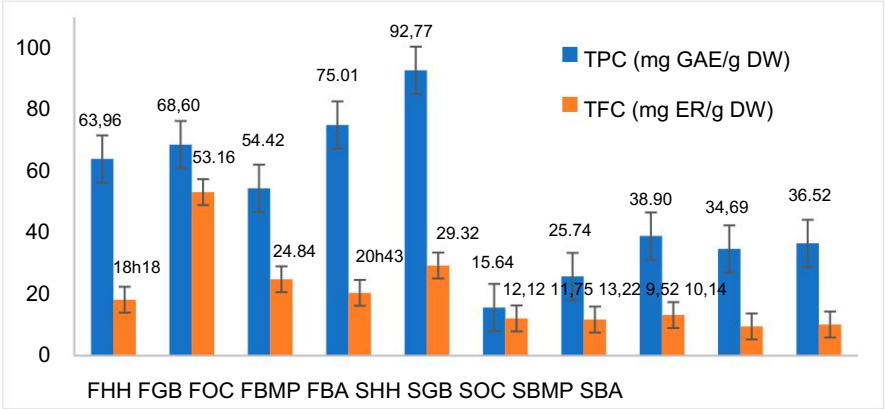


Figure 3. Contenu total en phénols et flavonoïdes de *C. militaris* cultivé sur divers hôtes.

3.3. Activités antioxydantes et inhibitrices de la xanthine oxydase des cultures de *Cordyceps militaris*

3.3.1. Activités antioxydantes et inhibitrices de la xanthine oxydase des cultures de *Cordyceps militaris*

Les capacités d'inhibition enzymatique de *C. militaris* cultivé sur divers substrats, soulignent leur potentiel dans les applications thérapeutiques, notamment dans la gestion du stress oxydatif et du contrôle glycémique. Les données présentées révèlent un spectre d'effets contre les effets indésirables des médicaments (DPPH), ABTS, xanthine oxydase (XOD), chacune donnant des résultats distincts (Tableau 3).

Tableau 3. Concentrations moyennes de *C. militaris* sur DPPH, ABTS, XOD et XOD.

Code	DPPH		ABTS		XOD	
	IC50 (µg/mL)	IC50 (µg/mL)	IC50 (µg/mL)	IC50 (µg/mL)	IC50 (µg/mL)	IC50 (µg/mL)
FHH	128,1 ± 9,2	128,1 ± 9,2	128,1 ± 9,2	128,1 ± 9,2	128,1 ± 9,2	128,1 ± 9,2
FGB	119,4 ± 8,5	119,4 ± 8,5	119,4 ± 8,5	119,4 ± 8,5	119,4 ± 8,5	119,4 ± 8,5
FOC	150,6 ± 10,8	150,6 ± 10,8	150,6 ± 10,8	150,6 ± 10,8	150,6 ± 10,8	150,6 ± 10,8
FBMP	109,2 ± 7,8	109,2 ± 7,8	109,2 ± 7,8	109,2 ± 7,8	109,2 ± 7,8	109,2 ± 7,8
CHUT	513,9 ± 20,2	513,9 ± 20,2	513,9 ± 20,2	513,9 ± 20,2	513,9 ± 20,2	513,9 ± 20,2
SGB	22,9 ± 3,8	22,9 ± 3,8	22,9 ± 3,8	22,9 ± 3,8	22,9 ± 3,8	22,9 ± 3,8
SOC	210,6 ± 15,1	210,6 ± 15,1	210,6 ± 15,1	210,6 ± 15,1	210,6 ± 15,1	210,6 ± 15,1
SBMP	230,8 ± 16,9	230,8 ± 16,9	230,8 ± 16,9	230,8 ± 16,9	230,8 ± 16,9	230,8 ± 16,9
SBA	224,4 ± 16,1	224,4 ± 16,1	224,4 ± 16,1	224,4 ± 16,1	224,4 ± 16,1	224,4 ± 16,1
Allopurinol*	18,78 ± 1,3	18,78 ± 1,3	18,78 ± 1,3	18,78 ± 1,3	18,78 ± 1,3	18,78 ± 1,3

Les lettres (a – h) à côté de chaque valeur moyenne indiquent des regroupements statistiques. Les valeurs suivies de la même lettre ne sont pas significativement différentes les unes des autres au niveau de 0,05, comme déterminé par un test post hoc. *BHT (butylé

l'hydroxytoluène) et l'Allopurinol sont des substances de référence pour les tests de mesure de l'activité antioxydante et de l'activité inhibitrice de la xanthine oxydase.

déterminé par les valeurs IC50, qui indiquent la concentration nécessaire pour inhiber 50 % du radical ou activité enzymatique, servent de référence pour comparer la puissance de différents échantillons. Des valeurs IC50 inférieures indiquent une puissance plus élevée. Pour le test DPPH, FBA (*C. militaris* fruiting corps cultivés sur *Brihaspa atrostromella*) présente l'activité la plus puissante avec une IC50 de 88,34 ± 6,3 µg/mL, suggérant de fortes capacités antioxydantes. Ceci est suivi de près par FBMP et FGB, indiquant que ces souches ou conditions de culture favorisent également des production d'antioxydants.

Dans le test ABTS, FBA montre à nouveau un résultat solide avec une IC50 de 247,3 ± 17,7 µg/mL, soulignant son potentiel dans l'élimination de différents types de radicaux libres. Cette puissante activité dans

les tests DPPH et ABTS mettent en évidence la robustesse du FBA dans la neutralisation des molécules oxydantes, ce qui est bénéfique pour prévenir les maladies liées au stress oxydatif.

Les résultats du test d'inhibition XOD sont cruciaux pour les applications dans le traitement de l'hyperuricémie et la goutte, où l'inhibition de la xanthine oxydase est bénéfique. L'échantillon FGB montre l'inhibition la plus puissante avec une CI50 de $415,7 \pm 11,2 \mu\text{g/mL}$. Ce résultat est significatif car cela suggère que le substrat ou les conditions dans lesquelles le FGB est cultivé sont particulièrement efficace pour améliorer la production de composés bioactifs qui inhibent xanthine oxydase.

3.4. Analyse de l'inhibition enzymatique par les cultures de *C. militaris* dans la gestion du diabète de type 2

Les résultats des tests d'inhibition de l'α-amylase et de l'α-glucosidase révèlent une variation notable dans les capacités inhibitrices de différentes cultures de *C. militaris*, qui peuvent potentiellement être exploité pour des applications thérapeutiques, notamment dans la gestion du diabète de type 2. Ces tests sont essentiels pour comprendre comment les différents substrats utilisés dans la culture de *C. militaris* peut influencer la production de composés bioactifs avec inhibition enzymatique propriétés. Pour l'inhibition de l'α-amylase, les valeurs IC50 indiquent que la fructification de *C. militaris* les corps et les résidus solides cultivés sur divers substrats présentent un large éventail de activités d'inhibition enzymatique (Tableau 4). Les résultats les plus notables ont été observés chez le *Cordyceps* cultivé sur *B. atrostigmella* et *B. mori* Pupae, montrant des valeurs IC50 significativement élevées ($3924,3 \pm 11,3 \mu\text{g/mL}$ et $3867,4 \pm 15,2 \mu\text{g/mL}$, respectivement), indiquant une diminution du taux d'enzymes efficacité d'inhibition. En revanche, la culture sur les fructifications d'*O. chinensis* a montré inhibition plus puissante ($504,6 \pm 4,2 \mu\text{g/mL}$).

Tableau 4. Activités inhibitrices des hôtes de *C. militaris* contre l'α-Amylase et l'α-Glucosidase.

Code	CI50 (μg/mL)	
	Inhibition de l'α-amylase	Inhibition de l'α-glucosidase
FHH	$631,1 \pm 6,1$ b	$450,7 \pm 18,4$ c
FGB	$895,4 \pm 5,7$ b	$746,2 \pm 21,0$ c
FOC	$887,9 \pm 7,2$	$591,9 \pm 14,5$ c
FBMP	$979,1 \pm 5,2$ b	$815,9 \pm 28,9$ c
<i>Exploité par Annona</i>	$504,6 \pm 4,2$ c	$336,4 \pm 16,0$ d
CHUT	$3538,7 \pm 25,1$ un	$2722,1 \pm 27,8$ b
SGB	$3867,4 \pm 15,2$ un	$2578,3 \pm 34,3$ b
SOC	$3808,8 \pm 10,0$ un	$2539,2 \pm 29,1$
SBMP	$un\ 3924,3 \pm 11,3$	$3018,7 \pm 11,6$ un
SBA	$3614,8 \pm 10,7$ 90,7 un	$2780,6 \pm 44,9$
Acarbose*	0,6 ±	$143,2 \pm 2,1$ e

Les lettres (a – e) à côté de chaque valeur moyenne indiquent des regroupements statistiques. Les valeurs suivies de la même lettre ne sont pas significativement différents les uns des autres au niveau de 0,05, comme déterminé par un test post hoc. *Acarbose comme référence standard pour les tests d'inhibition de l'α-amylase et de l'α-glucosidase.

De même, dans le test d'inhibition de l'α-glucosidase, les variations sont tout aussi significatives. La plus forte inhibition a été observée à nouveau chez les *Cordyceps* cultivés sur *B. atrostigmella*. fructifications ($3018,7 \pm 11,6 \mu\text{g/mL}$), ce qui suggère que le substrat pourrait enrichir des composés favorables à l'inhibition de cette enzyme spécifique. À l'inverse, les fructifications de *C. militaris* cultivé sur *B. atrostigmella* (FBA) a montré la valeur IC50 la plus basse ($336,4 \pm 16,0 \mu\text{g/mL}$), soulignant son potentiel en tant qu'inhibiteur naturel efficace de l' α-glucosidase. Ces découvertes suggèrent une corrélation directe entre le type de substrat utilisé pour la culture et le propriétés d'inhibition enzymatique du *C. militaris* résultant, indiquant la possibilité de adapter les processus de culture pour améliorer les propriétés bioactives spécifiques.

4. Discussion

Dans le domaine de la recherche mycologique, la sélection du substrat a été soulignée à plusieurs reprises comme facteur critique influençant la biosynthèse de composés bioactifs chez les champignons, en particulier dans des espèces comme *C. militaris*, connue pour ses propriétés médicinales [26-28]. Cette étude corrobore

découvertes antérieures en démontrant que différents substrats de culture affectent de manière significative à la fois les capacités d'inhibition des enzymes et les niveaux de composés bioactifs tels que la cordycépine et l'adénosine chez *C. militaris*. En particulier, les fructifications de *C. militaris* cultivées sur *B. atrostromella* présentaient les concentrations les plus élevées de cordycépine à 2,932 mg/g et d'adénosine à 1,062 mg/g, tout en présentant une puissante inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase. Cela concorde avec les conclusions de Li et al. (2019) qui ont noté que les propriétés physiques et chimiques des substrats influencent le métabolisme fongique en affectant des conditions telles que l'oxygénation et la teneur en humidité [29]. De plus, les travaux de Yu et al. (2023) met en évidence des variations similaires dans la production de composés bioactifs entre différentes souches de *Cordyceps*, confirmant ainsi nos observations concernant l'impact du choix du substrat [30]. En revanche, *C. militaris* cultivé sur un support solide sans ajout d'insectes comestibles produirait de très faibles quantités de cordycépine et d'adénosine [31]. Il est donc important d'utiliser des insectes comestibles pour la production commerciale de *C. militaris* et de ses métabolites bioactifs. Cette étude élargit non seulement la compréhension du potentiel pharmacologique de *C. militaris*, mais illustre également le rôle essentiel de la sélection optimisée du substrat dans l'amélioration de l'efficacité thérapeutique des composés bioactifs fongiques, offrant ainsi des informations précieuses pour le développement de thérapies naturelles plus efficaces contre le diabète et d'autres Troubles métaboliques.

L'inclusion de divers insectes comme substrats supplémentaires dans la culture de *C. militaris* exploite leurs riches profils nutritionnels pour améliorer la production de composés bioactifs [32]. Chaque insecte fournit un mélange unique de protéines, de graisses, de vitamines et de minéraux qui influencent de manière significative les voies métaboliques de *C. militaris*, conduisant potentiellement à une production accrue d'adénosine, de cordycépine, de phénols et de flavonoïdes [24]. Cette approche à double substrat explore les effets synergiques sur la croissance fongique et les propriétés pharmacologiques, optimisant les pratiques de culture pour des bienfaits médicaux accrus. Par exemple, les pupes de *B. mori* sont riches en protéines, en acides aminés essentiels, en graisses, en vitamines et en minéraux [14]. *B. atrostromella*, bien que moins documentée, fournit des protéines, des graisses et des composés bioactifs antioxydants [27]. *H. halys* offre une teneur élevée en protéines, des graisses saines et des vitamines et minéraux essentiels [33]. *O. chinensis* contient des niveaux élevés de protéines, de graisses insaturées et de vitamines et minéraux essentiels [33]. *G. bimaculatus*, riche en protéines et en graisses, fournit également des vitamines et des minéraux essentiels [34]. Ces profils soutiennent la production accrue de composés bioactifs chez *C. militaris*, contribuant à son potentiel médical.

Nos résultats montrent que *C. militaris* cultivé à partir de différents insectes présente des propriétés pharmacologiques variables [35,36]. Par exemple, les résidus solides de *B. mori* Pu-pae et *G. bimaculatus* ont montré des valeurs IC₅₀ significativement élevées, indiquant une efficacité d'inhibition enzymatique plus faible. En revanche, les fructifications cultivées sur *B. atrostromella* (FBA) présentaient la valeur IC₅₀ la plus basse de $336,4 \pm 16,0$ $\mu\text{g/mL}$, reflétant l'activité inhibitrice enzymatique la plus élevée. Ceci suggère que le substrat fourni par *B. atrostromella* améliore considérablement la production de composés bioactifs dotés de puissantes propriétés inhibitrices enzymatiques.

Le riche profil nutritionnel de *B. atrostromella* fournit probablement un environnement optimal pour la biosynthèse de ces composés, maximisant ainsi le potentiel médical de *C. militaris*. Les teneurs plus faibles en adénosine et en cordycépine dans les résidus solides par rapport aux corps fructifères pourraient être attribuées aux différentes voies métaboliques activées lors de la croissance fongique sur les résidus solides par rapport aux corps fructifères [9,37]. Les résidus solides peuvent manquer de certains nutriments ou conditions cruciaux pour la synthèse optimale de ces composés bioactifs [38].

Les teneurs en phénols et en flavonoïdes variaient également de manière significative selon les différents substrats. La teneur élevée en phénols et en flavonoïdes du FBA suggère que les conditions de culture de cet insecte pourraient optimiser la synthèse de ces composés, probablement en raison d'un profil nutritif riche ou de facteurs de stress environnementaux spécifiques qui induisent une activité métabolique plus élevée. Les phénols et les flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes, sont révélateurs des bienfaits potentiels de *C. militaris* pour la santé [39]. Plus précisément, les composés phénoliques tels que l'acide gallique, la catéchine et l'épicatéchine contribuent à ses puissantes activités antioxydantes, tandis que les flavonoïdes comme la quercétine, le kaempférol et la rutine améliorent son profil thérapeutique [38]. En revanche, les valeurs plus faibles enregistrées pour les SHH (résidus solides) indiquent un niveau sous-optimal.

conditions de synthèse de ces molécules bioactives. Le cas unique du FGB, où la production de flavonoïdes est significativement améliorée par rapport au contenu phénolique, ce qui indique que des voies métaboliques spécifiques sont préférentiellement activées en réponse aux propriétés uniques des insectes utilisés. Cette activation préférentielle pourrait être influencée par le nutriment spécifique la disponibilité et les facteurs environnementaux fournis par le substrat hôte, conduisant à une expression différentielle des enzymes métaboliques impliquées dans la biosynthèse de ces composés.

Comprendre la variabilité des teneurs phénoliques et flavonoïdes en fonction du substrat peut fournir des informations plus approfondies sur l'optimisation des conditions de culture pour améliorer les propriétés médicinales propriétés de *C. militaris*. Les études futures devraient se concentrer sur l'identification et la quantification de composés phénoliques et flavonoïdes individuels à l'aide de techniques analytiques avancées telles que comme la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et la spectrométrie de masse (MS) pour élucider davantage les profils bioactifs spécifiques de *C. militaris* cultivés sur différents substrats. Une telle caractérisation détaillée aidera à développer des stratégies de culture ciblées qui maximiser le potentiel thérapeutique de *C. militaris*. De plus, explorer la molécule mécanismes sous-jacents à la biosynthèse différentielle de ces composés en réponse à divers substrats fourniront des informations précieuses pour optimiser la culture fongique pour applications pharmaceutiques.

Ces résultats font non seulement progresser notre compréhension du métabolisme fongique, mais également mettre en évidence le potentiel de la manipulation des conditions de culture pour améliorer le rendement de composés bioactifs précieux. Cette approche pourrait avoir un impact significatif sur la culture commerciale stratégies, offrant une voie pour maximiser les propriétés bénéfiques pour la santé des produits de *C. militaris*. La comparaison avec des études antérieures révèle que nos résultats sont cohérents avec ceux connaissances établies concernant l'influence des substrats sur la production de composés bioactifs. Par exemple, des études antérieures ont démontré que les substrats riches en complexes les glucides et les protéines, comme *B. atrostromella*, constituent une riche source de précurseurs pour la synthèse d'analogues nucléosidiques et d'autres métabolites secondaires, conduisant à une rendements de ces composés [30,40]. De plus, la structure physique et la composition du substrat peut affecter la disponibilité de l'oxygène et des nutriments, ce qui influence la voies métaboliques fongiques et activités enzymatiques impliquées dans la dégradation du substrat matériaux sous des formes plus simples que le champignon peut facilement assimiler [41].

Recherche sur les profils d'expression génétique de *C. militaris* lorsqu'il est cultivé sur différents substrats révèle la régulation positive des gènes impliqués dans le métabolisme secondaire, qui sont crucial pour la synthèse de composés bioactifs [20]. Par exemple, la production accrue de cordycépine sur des substrats spécifiques est en corrélation avec l'activité accrue des enzymes. comme le phosphoramidate de cordycépine, qui joue un rôle direct dans la voie de biosynthèse de ce composé [42]. De plus, les facteurs de stress environnementaux associés à différents les substrats, tels que des niveaux de pH variables ou des carences en nutriments, peuvent induire des réponses au stress chez les champignons, conduisant à l'activation de voies de survie qui incluent la régulation positive de production de métabolites secondaires comme mécanisme de protection [43]. Les substrats qui peuvent induire un léger stress oxydatif, comme ceux contenant des types spécifiques de composés phénoliques, peuvent améliorer la production fongique d'antioxydants comme contre-mesure, ce qui à son tour augmente le rendement global en molécules bioactives aux propriétés antioxydantes [44]. Cet adaptatif La réponse au stress induit par le substrat est un facteur clé dans les niveaux élevés de bioactifs composés observés dans certaines cultures, comme le montrent nos expériences avec *O. chinensis* substrats qui ont conduit à de puissantes activités d'inhibition de l' α -glucosidase et de l' α -amylase [42,45]. L'interaction entre *C. militaris* et son substrat de culture incarne une interaction complexe de disponibilité des nutriments, de régulation génétique et de stress environnemental, qui tous convergent pour influencer le profil métabolique fongique. Cette compréhension globale permet la manipulation stratégique des conditions de culture pour maximiser la production souhaitée composés bioactifs, révolutionnant potentiellement l'utilisation de *C. militaris* en pharmacie et applications thérapeutiques. Les recherches futures devraient viser à approfondir les connaissances moléculaires. mécanismes en jeu, utilisant des technologies génomiques, protéomiques et métabolomiques avancées démêler la dynamique complexe qui régit l'interaction entre le métabolisme fongique et les caractéristiques du substrat [44].

Les implications de la culture de *C. militaris* sur divers substrats pour la gestion du diabète de type 2 sont profondes, offrant une nouvelle approche pour améliorer l'efficacité thérapeutique des interventions naturelles. Les propriétés d'inhibition enzymatique du Cordyceps, en particulier ses effets sur l' α -amylase et l' α -glucosidase, des enzymes essentielles dans le métabolisme des glucides, suggèrent son potentiel en tant que traitement complémentaire pour contrôler la glycémie (42).

Nos recherches démontrent que la sélection du substrat affecte de manière significative la capacité du champignon à produire des composés bioactifs comme la cordycépine et l'adénosine, qui jouent un rôle essentiel dans la modulation de l'activité enzymatique. Plus précisément, la puissante inhibition observée avec des substrats tels que *B. atrostromella*, qui a produit les niveaux les plus élevés de ces composés, indique une approche ciblée pour améliorer ces bioactivités. Ces résultats concordent avec des études récentes soulignant l'importance des produits naturels dans la gestion du diabète, où des composés présentant une action inhibitrice contre les enzymes hydrolysant les glucides peuvent réduire considérablement les pics de glycémie postprandiale, un facteur clé dans la gestion des symptômes et des complications du diabète [45,46]. De plus, la variabilité de l'inhibition enzymatique et de la production de composés bioactifs selon différents substrats suggère la possibilité de personnaliser les techniques de culture de *C. militaris* pour produire des composés spécifiques pouvant être exploités à des fins thérapeutiques (47). De plus, les avantages pharmacologiques du Cordyceps vont au-delà de la simple inhibition enzymatique. Les propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes de ses composants bioactifs contribuent à atténuer l'inflammation chronique et le stress oxydatif, qui font partie intégrante de la physiopathologie du diabète (48). En modulant ces processus sous-jacents, *C. militaris* peut proposer une approche multiforme des soins du diabète, abordant à la fois le contrôle glycémique et les perturbations systémiques plus larges qui accompagnent la maladie.

L'effet holistique du Cordyceps sur la santé métabolique, comme en témoignent nos recherches, souligne son intégration potentielle dans les protocoles de traitement du diabète, offrant une stratégie complémentaire aux produits pharmaceutiques conventionnels. Cette approche est particulièrement intéressante compte tenu de l'intérêt croissant et de la nécessité de traitements ayant moins d'effets secondaires et dérivés de sources naturelles. À cette fin, d'autres études et essais cliniques sont nécessaires pour quantifier l'impact exact de ces résultats en milieu clinique, confirmant ainsi l'efficacité de *C. militaris* en tant que traitement de soutien pour le diabète et potentiellement d'autres troubles métaboliques.

Les résultats de cette étude représentent une avancée significative dans notre compréhension de la manière dont la sélection du substrat peut optimiser la production de composés bioactifs chez *C. militaris*. L'inclusion de divers insectes comme substrats fournit une riche source de nutriments qui améliorent les propriétés médicinales de ce champignon. En reliant les disciplines de la mycologie, de la chimie nutritionnelle et de la pharmacologie, cette recherche offre de nouvelles perspectives sur les pratiques de culture durables et efficaces susceptibles de maximiser le potentiel thérapeutique de *C. militaris*.

Ces découvertes contribuent non seulement au domaine plus large de la chimie médicinale, mais mettent également en évidence les applications pratiques de cette recherche dans le développement de thérapies naturelles pour les troubles métaboliques tels que le diabète de type 2.

5. Conclusions

Cette étude élucide le rôle important des substrats de culture dans la modulation de l'efficacité inhibitrice enzymatique et de la synthèse de composés bioactifs de *C. militaris*, qui ont des applications potentielles dans la gestion du diabète de type 2 et d'autres troubles métaboliques. Nos résultats révèlent que la sélection du substrat influence de manière cruciale les niveaux de composés essentiels tels que la cordycépine et l'adénosine, les concentrations les plus élevées étant observées dans le Cordyceps cultivé sur *B. atrostromella*. Ce substrat a non seulement produit les plus grandes quantités de composés bioactifs, mais a également présenté la plus forte activité inhibitrice contre l' α -glucosidase et l' α -amylase, mettant en évidence la composition du substrat comme facteur clé dans l'amélioration des propriétés médicinales. À l'inverse, les Cordyceps cultivés sur des résidus solides de *G. bimaclatus* ont montré une inhibition remarquable de la xanthine oxydase, suggérant que différents substrats peuvent être optimisés pour cibler des résultats thérapeutiques spécifiques. Ces connaissances font progresser notre compréhension du potentiel pharmacologique de *C. militaris* et suggèrent un cadre pour de futures applications biotechnologiques visant à développer des thérapies naturelles efficaces. Cette recherche

des stratégies de culture adaptées pour maximiser les bienfaits de *C. militaris* sur la santé, promettant des options thérapeutiques améliorées pour la gestion des maladies chroniques.

Documents supplémentaires : Les informations complémentaires suivantes peuvent être téléchargées sur <https://www.mdpi.com/article/10.3390/chemistry6040030/s1>, Figure S1 (Courbe d'étalonnage pour la quantification de l'adénosine) ; Figure S2 (Courbe d'étalonnage pour la quantification de la cordycépine) ; Figure S3 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les résidus solides de *C. militaris* de *Halyomorpha halys*) ; Figure S4 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les résidus solides de *C. militaris* d'*Oxya chinensis*) ; Figure S5 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les résidus solides de *C. militaris* de *Gryllus bimaculatus*) ; Figure S6 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les résidus solides de *C. militaris* provenant de pupes de *Bombyx mori*) ; Figure S7 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les résidus solides de *C. militaris* de *Brihaspa atrostromella*) ; Figure S8 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les fructifications de *C. militaris* cultivées sur *Halyomorpha halys*) ; Figure S9 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les organes fruitiers de *C. militaris* cultivés sur *Oxya chinensis*) ; Figure S10 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les fructifications de *C. militaris* cultivées sur *Gryllus bimaculatus*) ; Figure S11 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les fructifications de *C. militaris* cultivées sur des pupes de *Bombyx mori*) ; Figure S12 (chromatogramme HPLC de l'adénosine et de la cordycépine dans les fructifications de *C. militaris* cultivées sur *Brihaspa atrostromella*) ; Figure S13 (spectroscopie UV-Vis et chromatogramme HPLC de *C. militaris*) et tableau S1 (temps de rétention et zones de pic d'adénosine et de cordycépine chez *C. militaris*).

Contributions des auteurs : Conceptualisation, NQT et TNM ; méthodologie, TNM, VTHN, QNT, HNBV, NMNV et HNA ; validation, VTHN, NTD, HNA et QNT ; analyse formelle, TNM ; enquête, QNT et HNA ; ressources, QNT ; conservation des données, HNBV, NMNV et TNM ; rédaction : préparation du projet original, TNM et HNBV ; rédaction – révision et édition, TNM, NMNV, NTD et NQT ; supervision, NQT ; acquisition de financement, TNM Tous les auteurs ont lu et accepté la version publiée du manuscrit.

Financement : Cette recherche a été financée par l'Académie vietnamienne des sciences et technologies sous le numéro de subvention THTEXS.02/21-24.

Déclaration du comité d'examen institutionnel : sans objet.

Déclaration de consentement éclairé : sans objet.

Déclaration de disponibilité des données : les données sont contenues dans l'article et les documents supplémentaires.

Remerciements : La souche fongique *C. militaris* VCCM 34117, fournie par la VAST Culture Collection of Microorganisms (VCCM), Vietnam Academy of Science and Technology (VAST), a été utilisée dans cette étude. En outre, le Centre de recherche et de développement de haute technologie, également sous VAST, est reconnu pour son soutien partiel en fournissant l'équipement nécessaire à cette recherche.

Conflits d'intérêts : L'auteur Truong Ngoc Minh était employé par la société Vicomi Tam An Investment and Commercial Company Limited. Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Les références

1. Shrestha, S. ; Shrestha, B. ; Parc, JH ; Lee, DY ; Cho, JG ; Baek, NI Constituants chimiques du Yarsagumba (*Ophiocordyceps sinensis* Berk.), une médecine traditionnelle himalayenne appréciée. *Nép. J. Sci. Technologie*. 2012, 13, 43-58. [Référence croisée]
2. Jeong, MH ; Lee, CM ; Lee, SW ; SEO, SY ; SEO, MJ ; Kang, PC ; Jo, WS Cordyceps militaris enrichi en cordycépine induit un retard d'immunomodulation et de croissance tumorale dans le cancer du sein dérivé de la souris. *Oncol. Rapport* 2013, 30, 1996-2002. [Référence croisée]
3. Liu, JY ; Feng, CP ; Li, X. ; Chang, MC ; Meng, JL ; Xu, LJ Activité immunomodulatrice et antioxydante des polysaccharides de Cordyceps militaris chez la souris. *Int. J. Biol. Macromol.* 2016, 86, 594-598. [Référence croisée] [Pub Med]
4. Lee, CT ; Huang, KS ; Shaw, JF ; Chen, JR ; Kuo, WS ; Shen, G. ; Yang, CH Tendances des effets immunomodulateurs du Cordyceps militaris : extraits totaux, polysaccharides et cordycépine. *Devant. Pharmacol.* 2020, 11, 575704. [Réf. croisée] [Pub Med]
5. Wolfe, D. *Superaliments : l'alimentation et la médecine du futur* ; Livres de l'Atlantique Nord : Berkeley, Californie, États-Unis, 2009.
6. Hanser, M. ; Hudson, SL *Thérapies alternatives : options croissantes dans la pratique infirmière* ; Centre national de formation continue, Inc. : Lakeway, Texas, États-Unis, 2006.
7. Munch, Mécanismes neuroprotecteurs AHABG : le stress oxydatif comme cible des thérapies neuroprotectrices dans la maladie d'Alzheimer et Parkinson. *Handb. Neurochimie. Mol. Neurobiol. Dégénérat. Dis. Nerveux. Système.* 2007, 84, 77-102.

8. Bains, A. ; Chawla, P. ; Kaur, S. ; Najda, A. ; Fogarasi, M. ; Fogarasi, S. Bioactifs des champignons : attributs de santé et alimentation applications industrielles. *Matériaux* 2021, 14, 7640. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
9. Jedrejko, K. ; Kala, K. ; Sułkowska-Ziaja, K. ; Cracovie, A. ; Zieba, P. ; Marzec, K. ; Sekara, A. ; Muszynska, B. Cordyceps militaris – Organes fruitiers, mycélium et suppléments : élément précieux de l'alimentation quotidienne. *Antioxydants* 2022, 11, 1861. [\[CrossRef\]](#)
10. Niego, AG; Rapier, S. ; Thongklang, N. ; Raspé, O. ; Jaidee, W. ; Lumyong, S. ; Hyde, KD Les macrochampignons comme source nutraceutique : composés bioactifs prometteurs et valeur marchande. *J. Champignons*. 2021, 7, 397. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
11. Chang, ST; Wasser, SP Tendances actuelles et futures de la recherche sur les applications agricoles et biomédicales des champignons médicinaux et des produits à base de champignons. *Int. J.Méd. Champignons* 2018, 20, 12. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
12. Phoungthong, K. ; Aiphuk, W. ; Maneerat, T. ; Suwunwong, T. ; Choto, P. ; Chomnunti, P. Utilisation du biocharbon d'épis de maïs en culture milieux pour la production de cordycépine et la biomasse de *C. militaris*. *Durabilité* 2022, 14, 9362.
13. Zeng, Z. ; Mou, D. ; Luo, L. ; Zhong, W. ; Duan, L. ; Zou, X. Différents environnements de culture affectent le rendement, la communauté bactérienne et les métabolites des cigales Cordyceps. *Devant. Microbiol.* 2021, 12, 669785. [\[CrossRef\]](#)
14. Aramwit, P. ; Bang, N. ; Ratanavarapom, J. ; Nakpheng, T. ; Srichana, T. Une cordycépine anticancéreuse produite par *Cordyceps militaris* poussant sur la larve morte du ver à soie *Bombyx mori*. *J. Agric. Sci.* 2014, 6, 41.
15. Li, YT ; Yao, HT; Huang, ZL; Gong, LC; Herman, RA; Wu, FA; Wang, J. La globuline des pupes de vers à soie favorise la fermentation du *Cordyceps militaris* : la régulation des voies métaboliques améliore la synthèse de la cordycépine et prolonge la phase de synthèse. *Biosciences alimentaires* . 2024, 59, 103971. [\[Réf. croisée\]](#)
16. Kaewkam, A. ; Sornchai, P. ; Chanpramé, S. ; Iamtham, S. Utilisation de *Spirulina maxima* pour améliorer le rendement et la teneur en cordycépine en culture artificielle de *Cordyceps militaris*. *Antioxydants* 2021, 11, 1861.
17. Li, X. ; Liu, Q. ; Li, W. ; Li, Q. ; Qian, Z. ; Liu, X. ; Dong, C. Une percée dans la culture artificielle du cordyceps chinois à grande échelle et son impact sur la science, l'économie et l'industrie. *Critique. Révérend Biotechnologie*. 2019, 39, 181-191. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
18. Dong, C. ; Guo, S. ; Wang, W. ; Liu, X. Industrie du cordyceps en Chine. *Mycologie* 2015, 6, 121-129. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
19. Liang, HH ; Cheng, Z. ; Yang, XL ; Li, S. ; Ding, ZQ; Zhou, TS ; Chen, JK Diversité génétique et structure des populations de *Cordyceps sinensis* provenant de vastes régions géographiques de Chine, révélées par des marqueurs de répétition de séquence inter-simples. *J. Microbiol.* 2008, 46, 549-556. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
20. Thananusak, R. ; Laoteng, K. ; Raethong, N. ; Koffas, M. ; Vongsangnak, W. Disséquer la régulation métabolique dans la croissance mycélienne et les stades de développement de la fructification du *Cordyceps militaris* grâce à l'analyse intégrative du transcriptome. *Biotechnologie. Ing. bioprocédés*. 2023, 28, 406-418. [\[Référence croisée\]](#)
21. Li, SP; Lèvre.; Dong, TT; Tsim, KW Détermination des nucléosides dans les mycéliums naturels de *Cordyceps sinensis* et de *Cordyceps* cultivés par électrophorèse capillaire. *Électrophorèse* 2001, 22, 144-150. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
22. Blainski, A. ; Lopes, GC; De Mello, JCP Application et analyse de la méthode Folin Ciocalteu pour la détermination de la teneur phénolique totale de *Limonium brasiliense* L. *Molécules* 2013, 18, 6852-6865. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
23. Matic, P. ; Sabljic, M. ; Jakobek, L. Validation des méthodes spectrophotométriques pour la détermination des polyphénols totaux et du total Teneur en flavonoïdes. *J. AOAC Int.* 2017, 100, 1795-1803. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
24. Fukuta, M. ; Xuan, TD; Déba, F. ; Tawata, S. ; Khanh, TD; Chung, IM Efficacité comparative in vitro des activités antibactériennes, fongicides, antioxydantes et herbicides des momilatonés A et B *J. Plant Interact.* 2007, 2, 245-251. [\[Référence croisée\]](#)
25. Minh, Tennessee ; Van, TM; Andriana, Y. ; Hau, DV; Duyen, DH; Guzman-Gelani, CD Antioxydant, Xanthine oxydase, α -Amylase et α -Glucosidase Activités inhibitrices des composés bioactifs de *Rumex crispus* L. Root. *Molécules* 2019, 24, 3899. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
26. Liang, ZC ; Liang, CH ; Wu, CY Divers substrats céréalières pour la production de fructifications et de composés bioactifs du champignon chenille médicinal, *Cordyceps militaris* (Ascomycètes). *Int. J.Méd. Champignons* 2014, 16, 6. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
27. Tao, SX; Xue, D. ; Lu, ZH; Huang, HL Effets des substrats sur la production de fructifications et de composants bioactifs par différentes souches de *Cordyceps militaris* (ascomycètes). *Int. J.Méd. Champignons* 2020, 22, 1. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
28. Couperet, PD ; Loomis-Powers, M. ; Patel, D. Analyse de la qualité et techniques d'hybridation du champignon médicinal *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. (Ascomycètes). *Int. J.Méd. Champignons* 2004, 6, 2.
29. Li, Y. ; Yang, H. ; Yang, H. ; Wang, J. ; Chen, H. Évaluation des méthodes de séchage sur la propriété physicochimique et l'activité antioxydante du *Cordyceps militaris*. *J. Mesures alimentaires. Caractère*. 2019, 13, 513-520. [\[Référence croisée\]](#)
30. Yu, J. ; Soleil, M. ; Wang, X. ; Qi, D. ; Han, C. Métabolisme des voies poly pour la cordycépine à haut rendement de *Cordyceps militaris*. *Bioméde. Chromatogr.* 2023, 37, e5551. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
31. Turc, A. ; Abdelhamid, MA; Yeon, SW ; Ryu, SH; Lee, S. ; Ko, SM ; Kim, BS; Pack, SP ; Hwang, PAR; Lee, MK Champignon Cordyceps avec une teneur accrue en cordycépine grâce à la culture sur des insectes comestibles. *Devant. Microbiol.* 2022, 13, 1017576. [\[CrossRef\]](#) [\[Pub Med\]](#)
32. Krishna, KV ; Balasubramanien, B. ; Parc, S. ; Bhattacharya, S. ; Kadanthottu Sebastian, J. ; Liu, WC; Malaviya, A. Conservation du *Cordyceps sinensis* en voie de disparition grâce à des stratégies de culture artificielle de *Cordyceps militaris*, une alternative. *Mol. Biotechnologie*. 2024. [\[Référence croisée\]](#) [\[Pub Med\]](#)
33. Néphale, LE ; Moyo, Caroline du Nord ; Rapatsa, MM Stinkbug diététique (*Encosternum delegorguei*) Effets des repas sur les performances de croissance, la chimie du sang, l'histologie hépatique et intestinale du tilapia juvénile du Mozambique (*Oreochromis mossambicus*). *Agriculture alimentaire convaincante*. 2023, 9, 2253717. [\[Réf. croisée\]](#)

34. Murugu, Danemark ; Onyango, AN ; Ndiritu, AK ; Osuga, IM ; Xavier, C. ; Nakimbugwe, D. ; Tanga, CM De la ferme à l'assiette : les grillons comme source alternative de protéines, de minéraux et de vitamines. *Devant. Nutr.* 2021, 8, 704002. [[Réf. croisée](#)] [[Pub Med](#)]
35. Woolley, Virginie-Occidentale ; Teakle, GR; Prince, G. ; de Moor, CH; Chandler, D. Cordycepin, un métabolite du *Cordyceps militaris*, réduit l'expression des gènes liés au système immunitaire chez les insectes. *J. Invertébr. Pathol.* 2020, 177, 107480. [[Réf. croisée](#)] [[Pub Med](#)]
36. Phull, AR ; Ahmed, M. ; Park, HJ *Cordyceps militaris* comme source alimentaire biofonctionnelle : potentiel pharmacologique, actions anti-inflammatoires et mécanismes moléculaires associés. *Microorganismes* 2022, 10, 405. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
37. Minh, Tennessee ; Ah, LV ; Trung, NQ; Minh, BQ; Xuan, TD Efficacité des solvants d'extraction verts sur les potentiels antioxydants, xanthine oxydase et inhibiteurs végétaux des résidus solides (SBR) de *Cordyceps militaris*. *Souline* 2023, 3, 11-21. [[Référence croisée](#)]
38. Osemwegie, OO; Adetunji, Colorado ; Ayeni, EA; Adejobi, OI; Lève-toi, RO ; Nwonuma, Colorado ; Oghenekaro, AO Exopolysaccharides issus de bactéries et de champignons : état actuel et perspectives en Afrique. *Héliyon* 2020, 6, 6. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
39. Wen, TC; Kang, C. ; Meng, ZB ; Qi, YB; Hyde, KD ; Kang, JC Production améliorée de cordycépine par fermentation à l'état solide de *Cordyceps militaris* en utilisant des additifs. *Chiang Mai J. Sci.* 2016, 43, 972-984.
40. Sripilai, K. ; Chaicharoenaudomrung, N. ; Phonchai, R. ; Chueaphromsri, P. ; Kunhorm, P. ; Noisa, P. Développement d'une source d'azote sans animaux pour la culture en surface liquide de *Cordyceps militaris*. *Lett. Appl. Microbiol.* 2023, 76, ovad053. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
41. Zu, Z. ; Wang, S. ; Zhao, Y. ; Fan, W. ; Li, T. L'activité des enzymes intégrées et le transcriptome révèlent l'effet de la mélatonine exogène sur la dégénérescence de la souche de *Cordyceps militaris*. *Devant. Microbiol.* 2023, 14, 1112035. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
42. Qu, S. ; Wang, Q. ; Wang, Y. ; P'tit, Zhu, L. ; Kuang, X. ; Dai, H. Conception, synthèse, activité antibactérienne/antitumorale et stabilité in vitro de nouveaux dérivés de cordycépine avec chaîne d'acides gras insaturés. *EUR. J.Pharm. Sci.* 2023, 187, 106466. [[Réf. croisée](#)]
43. Hoang, CQ; Duong, GH ; Tran, MH; Vu, Texas ; Tran, tuberculose ; Pham, HT Mécanismes moléculaires sous-jacents à la dégénérescence phénotypique *Cordyceps militaris* : aperçus de la réanalyse du transcriptome et des études sur le stress osmotique. *Sci. Rep.* 2024, 14, 2231. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
44. Soraksa, N. ; Heebkaew, N. ; Promjantuek, W. ; Kunhorm, P. ; Kaokéan, P. ; Chaicharoenaudomung, N. ; Noisa, P. Cordycepin, un composé bioactif de *Cordyceps* spp., modère la pathologie associée à la maladie d'Alzheimer via le stress anti-oxydatif et l'activation de l'autophagie. *J. Asiatique Nat. Prod. Rés.* 2024, 26, 583-603. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]
45. Qiao, L. ; Liu, J. ; Zhou, Z. ; Li, Z. ; Zhou, Y. ; Xu, S. ; Zou, X. Effets positifs de la colonisation de *Cordyceps cateniannulata* sur le tabac : promotion de la croissance et résistance au stress abiotique. *Devant. Microbiol.* 2023, 14, 1131184. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
46. Liu, JS ; Huang, RY; Wei, YJ; Tsai, GJ; Huang, CH Influence des extraits de substrat de grains fermentés de *C. militaris* sur le soulagement des allergies alimentaires chez la souris. *Héliyon* 2023, 9, 12. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
47. Pereira, L. ; Valado, A. Produits naturels dérivés des algues dans le diabète et ses complications : progrès actuels et futurs Perspectives. *Vie* 2023, 13, 1831. [[CrossRef](#)] [[Pub Med](#)]
48. Soltani, M. ; Malek, RA; Elmarzugli, NA; Mahomoodally, MF; Oui, D. ; Leng, OM; El-Enshasy, HA Cordycépine : Une molécule biothérapeutique issue d'un champignon médicinal. *En biologie des macrochampignons ; Springer : Berlin/Heidelberg, Allemagne, 2018 ; pp. 319-349.* [[Référence croisée](#)]
49. Zhang, Y. ; Liu, SJ *Cordyceps* comme agents thérapeutiques potentiels pour l'athérosclérose. *J. Intégré. Méd.* 2024, 22, 102-114. [[Référence croisée](#)] [[Pub Med](#)]

Avis de non-responsabilité/Note de l'éditeur : Les déclarations, opinions et données contenues dans toutes les publications sont uniquement celles du ou des auteurs et contributeurs individuels et non de MDPI et/ou du ou des éditeurs. MDPI et/ou le(s) éditeur(s) déclinent toute responsabilité pour tout préjudice corporel ou matériel résultant des idées, méthodes, instructions ou produits mentionnés dans le contenu.