

Des Champignons et des Hommes (3)

DES SUBSTANCES ANTI-CHOLESTÉROL D'ORIGINE FONGIQUE

Jean-Jacques Sanglier

1. Les champignons producteurs de substances bioactives.

Les champignons sont une source importante d'antibiotiques. Des micromycètes (champignons filamenteux microscopiques) sont, par exemple, producteurs de pénicilline, de céphalosporine.

Les champignons synthétisent en fait toute une série de métabolites secondaires (substances qui ne sont pas d'importance vitale primaire pour le microorganisme). Plus de 2.000 substances d'origine fongique ont été décrites. L'activité de ces produits n'est pas limitée à une action antibactérienne ou antifongique; certains composés ont une activité pharmacologique (les alcaloïdes de l'ergot du seigle ou la cyclosporine) ou agronomique (la gibberelline). Une recherche intense se poursuit dans divers laboratoires pour découvrir de nouvelles molécules bioactives d'origine fongique.

2. L'hypercholestérolémie.

L'hypercholestérolémie (taux trop élevé de cholestérol dans le sang) est une des causes principales d'athérosclérose (obturation progressive des artères) et de problèmes coronaires (accidents cardiaques). C'est une maladie répandue dans les pays à haut niveau de vie. La cause principale est une alimentation trop riche en graisses animales (beurre, viandes, abats). Cet effet peut être renforcé par le tabagisme.

Cependant, nous produisons nous-même du cholestérol. Environ 50% du cholestérol dans un corps humain provient de notre propre synthèse (= synthèse de novo).

Pour lutter contre des taux trop élevés en cholestérol, deux voies sont possibles:

- diète: éliminer de son alimentation les sources principales de cholestérol,
- inhibition de la synthèse du cholestérol humain.

Si une diète constitue la thérapie la plus adéquate à long terme, il faut dans certains cas également bloquer la synthèse du cholestérol afin d'obtenir plus rapidement une baisse de la concentration sanguine.

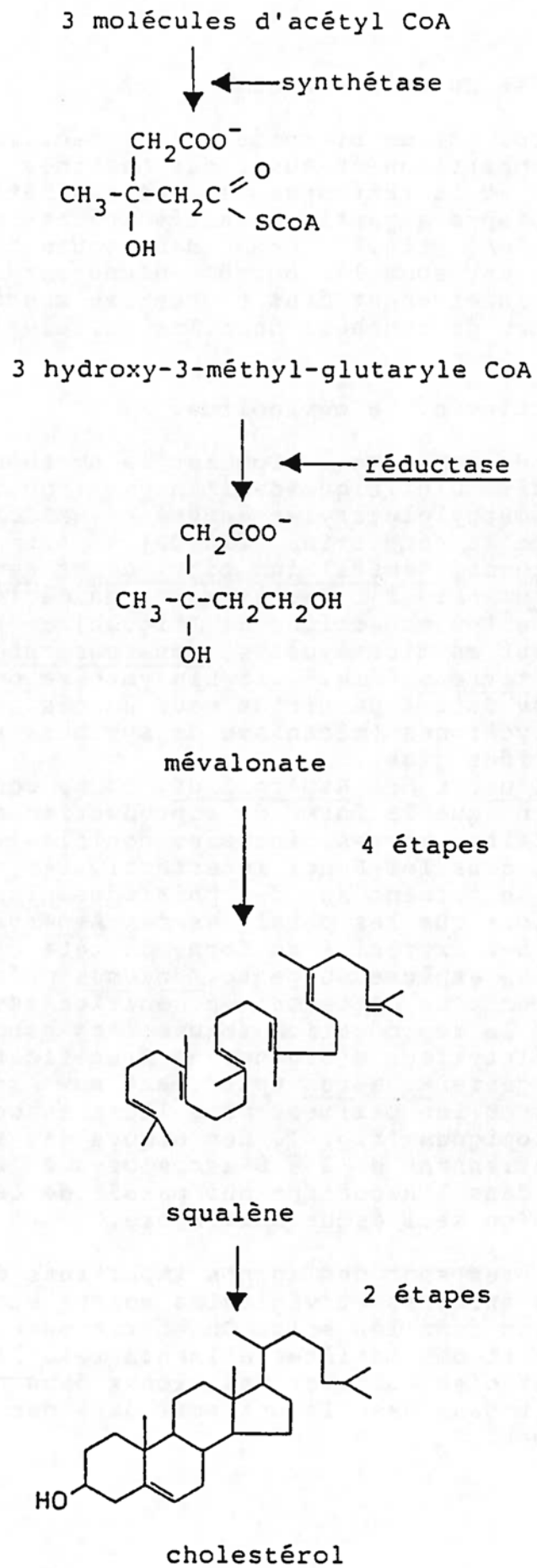


Figure 1: Biosynthèse du cholestérol

3. La synthèse du cholestérol

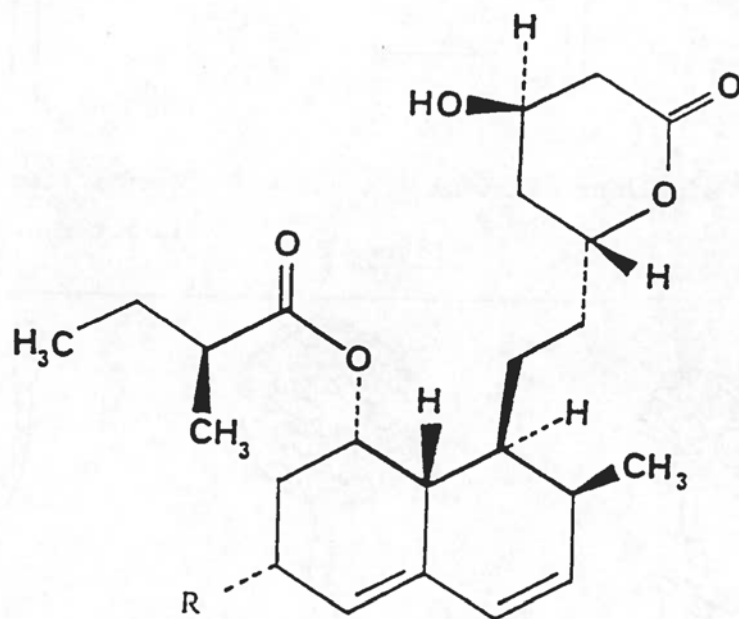
Le cholestérol est un stéroïde. Cette famille de substances, à laquelle appartiennent aussi des hormones comme la progestérone et la testostérone, est synthétisée en de nombreuses étapes à partir d'unités acétate activées par le coenzyme A (CoA) (fig.1). Comme dans toute biosynthèse, chaque étape est sous le contrôle d'une enzyme (protéine métabolique intervenant dans toutes les réactions de dégradation ou de synthèse dans les cellules).

4. La compactine et la mévinoline

Un criblage de substances bloquant la synthèse du cholestérol interne au niveau critique de l'enzyme réductase du 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-coenzyme A (HMGCoA) a permis la découverte de la compactine (fig.2a) à partir de cultures de deux champignons, Penicillium citrinum et Penicillium brevicompactum (fig.3). Par la suite un dérivé plus puissant la mévinoline (ou monacoline K) (fig.2b) a été isolé de cultures d'autres micromycètes, Monascus ruber (fig.4) et Aspergillus terreus (fig.5). La biosynthèse de ces substances naturelles se fait à partir de neuf unités acétate, par la voie des polycétones (mécanisme de synthèse semblable à celle des acides gras).

Des Penicillium et des Aspergillus, on ne connaît habituellement que la forme de reproduction asexuée appelée aussi imparfaite (spores dénommées conidies). Pour cela, ils sont classés dans les Fungi imperfecti. Les conidies des Penicillium se forment sur des phialides disposés en éventail, alors que les phialides des Aspergillus se développent à l'extrémité en forme de tête d'une hyphes sporogène. Les espèces du genre Monascus présentent normalement en plus de cette reproduction asexuée, des spores provenant de la reproduction sexuée, les ascospores (spores formées à l'intérieur d'organes de fructification appelés asques). Le genre Monascus appartient aux Ascomycètes, comme les morilles ou les pezizes, mais leurs ascocarpes pédicellés sont microscopiques (fig.4). Les asques des espèces du genre Monascus contiennent de 2 à 8 ascospores et sont rapidement évanescents dans l'ascocarpe qui paraît de ce fait ne renfermer qu'un seul asque multispore.

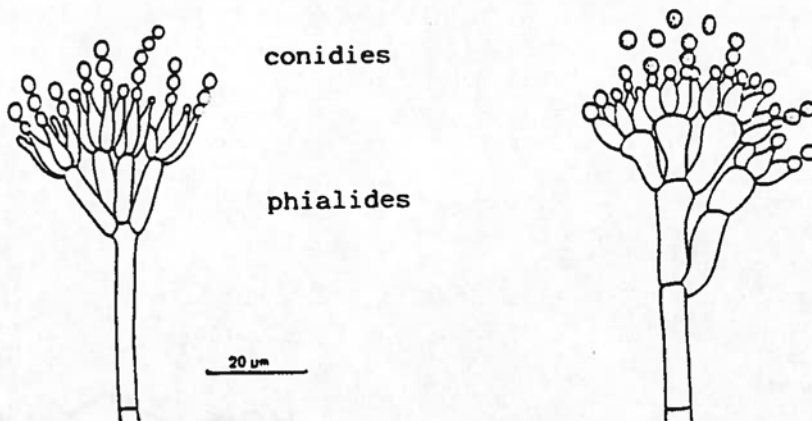
Ces micromycètes sont des agents importants de la dégradation des matières animales et végétales mortes et de l'humification dans les sols. On en retrouve aussi dans l'air, l'eau et des matières alimentaires. Il est possible de les isoler et d'en cultiver des clones dans des milieux liquides soit dans des flacons soit dans des bioréacteurs de grands volumes.



a = R = H

b = R = CH₃

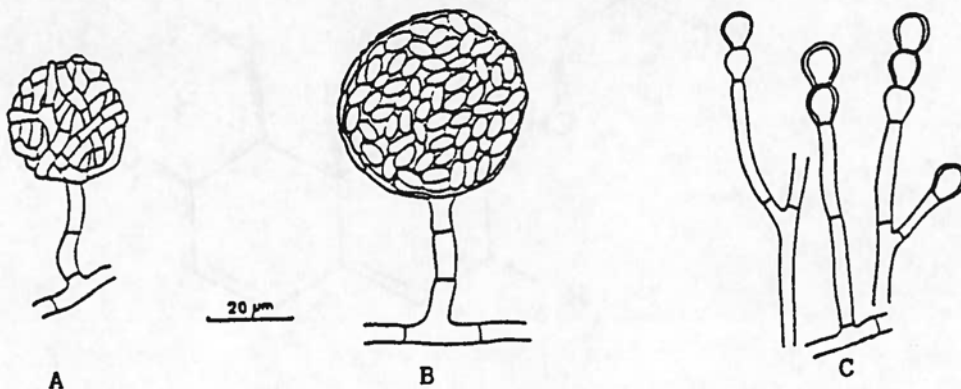
Figure 2: Structure chimique de la compactine (a)
et de la mévinoline (b)



A *Penicillium citrinum*

B *Penicillium brevicompactum*
(d'après A. Breton)

Figure 3



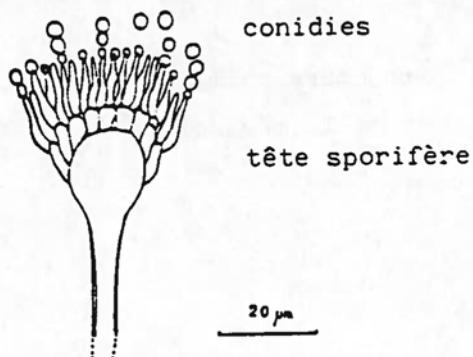
A jeune ascocarpe

B ascocarpe et ascospores

C structure conidienne
(d'après A. Breton)

Monascus ruber

Figure 4



Aspergillus terreus
(d'après A. Breton)

Figure 5

Des dérivés de la mévinoline plus actifs ont été trouvés, notamment un composé hydroxylé. Cette hydroxylation de la molécule en position 3 peut s'effectuer avec d'autres champignons (Syncephalastrum nigricans et Mucor hiemalis). En effet, les champignons sont de puissants producteurs d'enzymes. Grâce à eux, il est donc possible d'effectuer des biotransformations de substances, c.à.d. d'en modifier la structure.

La réponse thérapeutique à ces substances est nette après 2 semaines et maximale après 4 à 6 semaines de traitement.

Le produit a été mis sur le marché américain en 1985. Le dérivé dénommé simvastine (nom de marque: Lodal) a été récemment lancé en France.

Le chiffre d'affaires total pour ce groupe de produits pourrait rapidement dépasser le milliard de dollars.

5. Autres champignons influant le taux en cholestérol

Divers chercheurs ont décrit l'effet positif de l'ingestion de certains Basidiomycètes (champignons supérieurs à spores sexuelles externes, par exemple le champignon de Paris, le bolet) sur le taux en cholestérol.

C'est principalement le cas du Lentinus edodes (Shii-Take) (fig.6), champignon du bois cultivé intensément au Japon (plus de 130.000 tonnes par an, deuxième production après le champignon de Paris) et en vente dans de nombreux magasins européens. En japonais, take signifie champignon et shii désigne l'arbre sur lequel ce lentin pousse communément, le Castanopsis cuspidata. Le chapeau a un diamètre de 5 à 12 cm, de couleur ochracée à brune, avec de nombreuses squamules. La chair est épaisse, blanchâtre, d'odeur agréable. Les lames sont blanches, nombreuses, adnées (adhérant au pied mais ne descendant pas le long de celui-ci). Le pied est central ou légèrement excentrique, blanchâtre, épais, souvent incurvé, de 3 à 5 cm (rarement 9) de long, souvent couvert de squames sous l'anneau. L'anneau est étroit et fugace. Les spores sont hyalines, à surface lisse, elliptiques, et de dimensions de l'ordre de $5 \times 2 \mu\text{m}$. Les lentins appartiennent à la famille des Pleurotaceae.

Deux substances ont été isolées de carpophores du Shii-Take qui démontrent une tendance à abaisser le taux de cholestérol sanguin: [2(R),3(R)-dihydroxy-4-(9-adényl)-butyrate et 2(R)-hydroxy-4-(9-adényl)-butyrate. Leur mode d'action n'a pas encore été déterminé.

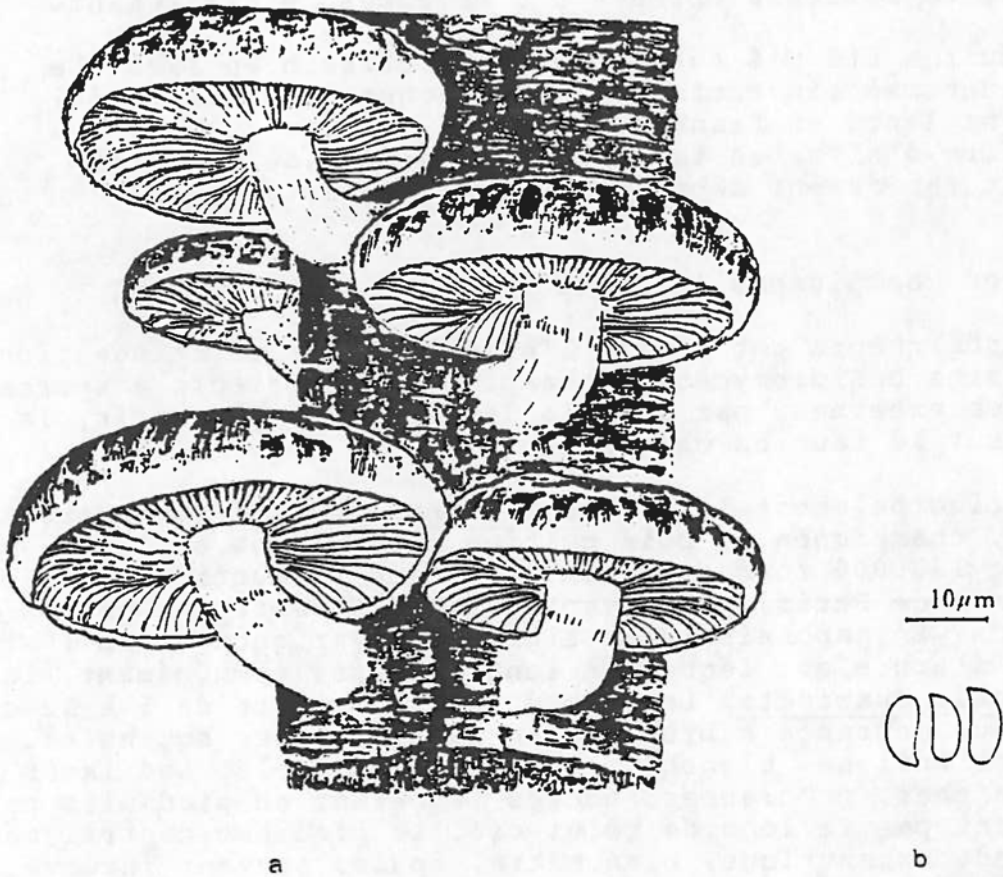


Figure 6: *Lentinus edodes* a) carpophores (réduits environ de moitié)
b) spores
(d'après J. Ying et al.)

En Chine, de la poudre du carpophore ou du mycélium cultivé dans des milieux liquides de Ganoderma lucidum (ganoderme luisant)(fig.7) servent à la confection de différentes préparations pour le traitement de diverses maladies telles un taux élevé en cholestérol sanguin, l'asthme, la bronchite chronique. Il y a peu des acides ganodériques (fig.8), du groupe des triterpènes, ont été isolés de ce polypore. Leur structure de base est semblable à celle d'un stéroïde, donc du cholestérol. Ils possèdent un effet inhibiteur sur la synthèse du cholestérol mais l'effet se révèle plus marqué chez certains dérivés obtenus chimiquement. L'action inhibitrice se situe à un stade avancé de la synthèse du cholestérol, au niveau du 24-25-dihydro-lanostérol. Ce blocage à un stade terminal de la biosynthèse du cholestérol pourrait constituer un avantage. En effet lors d'une inhibition à un stade précoce de cette biosynthèse, la synthèse d'autres substances est également inhibée, ce qui peut provoquer des effets secondaires. Ces substances semblent également posséder des propriétés antitumorales. Ganoderma lucidum est une espèce lignicole principalement de feuillus, coriace, avec un chapeau brun-rouge entièrement vernissé (comme laqué), réniforme (en forme de rein) à suborbiculaire (quasi circulaire), allant jusque 20 cm, des pores blanchâtres et un stipe (=pied) concolore au chapeau ou plus sombre, latéral, perpendiculaire au chapeau, jusqu'à 20 cm de long. Les spores sont finement verruqueuses, à base tronquée, de 12 X 8 μm .

En Chine, depuis la dynastie Chin (environ 100 ans avant l'ère chrétienne), ce champignon constitue le symbole d'une bonne santé, de bonheur et de longévité. Il est dénommé "ling chih", c.à.d. le champignon divin de l'immortalité. Il a été repris avec les mêmes qualités dans la tradition japonaise sous le nom de "reishi".

Le ganoderme luisant est aussi utilisé en décoration.

Récemment des substances actives, la xéruline, la dihydroxéruline et l'acide xérulinique (fig.9), ont été isolées de cultures en laboratoire de Xerula melanotricha. Les xérules sont des champignons peu charnus, à chapeau sec, à spores blanches, présentant des caulocystides (= des cystides sur la surface du pied). Ils appartiennent au grand groupe des collybies, plus précisément à la famille des Dermolomataceae. Les substances isolées inhibent les stades initiaux de la biosynthèse du cholestérol, au niveau de la synthétase et de la réductase du HMG-CoA.

Toutefois, l'index thérapeutique (= dose thérapeutiquement active sur dose toxique) de ces différentes substances doit encore être déterminé exactement avant de pouvoir envisager une quelconque application.

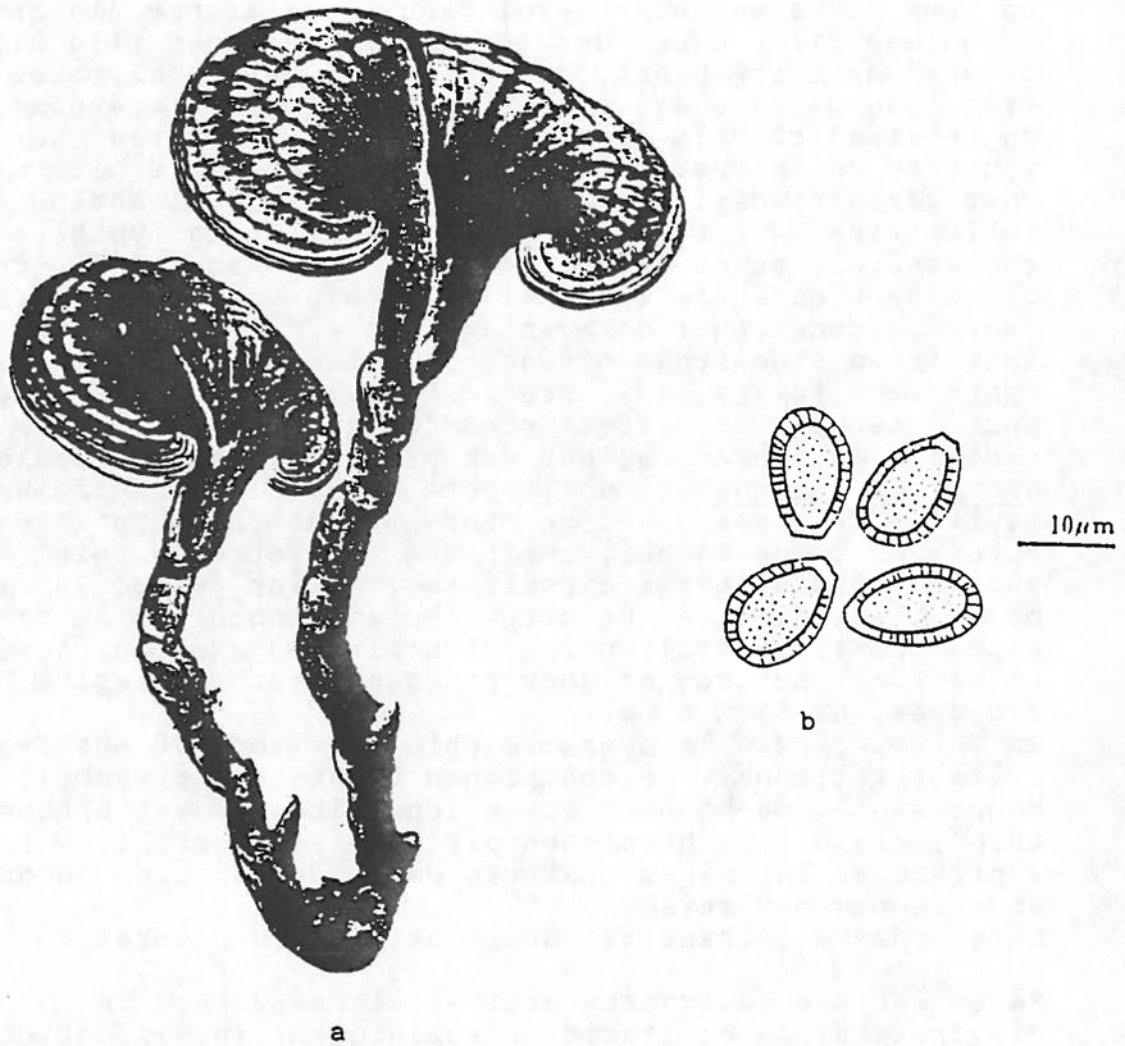


Figure 7: *Ganoderma lucidum* a carpophores (réduits d'environ un tiers)
b spores

(d'après J. Ying et al.)

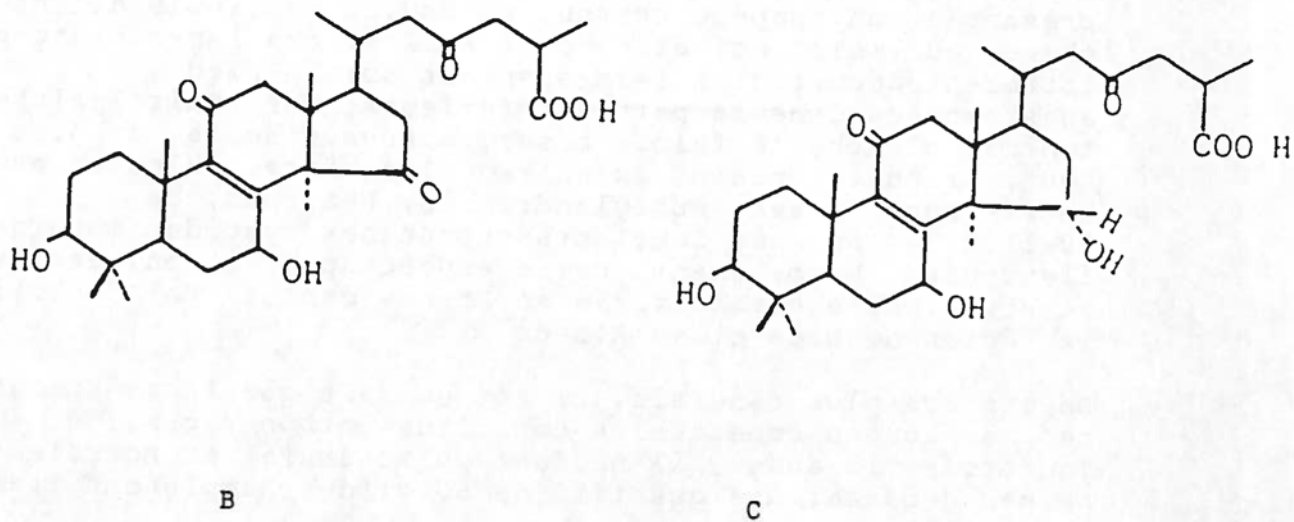
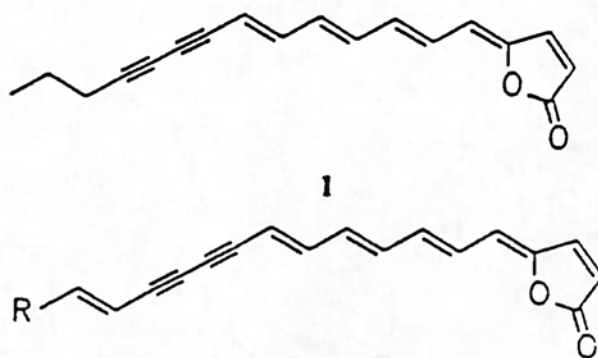


Figure 8: Acides ganodermiques



- 2 R = CH₃
3 R = COOH

Figure 9: 1 = dihydroxéruline 2 = xéruline
3 = acide xérulinique

L'ingestion de pleurotes (Pleurotus ostreatus) a également un effet positif sur le taux de cholestérol. Dans ce cas, les substances actives n'ont pas encore été isolées. La pleurote en huitre (ou en coquille, ou noiret) est une espèce lignicole, cespiteuse (= en touffes assez denses) présentant un chapeau charnu, de couleur variable allant du chamoi au violet noirâtre, de 4 à 12cm, des lames blanc-crème fortement décurrentes (= descendant sur le pied), anastomosées dans la partie inférieure, une chair épaisse, tendre, blanche, à faible odeur, à saveur douce, un pied court, robuste, plein, excentré, blanchâtre, velouté. Les spores sont lisses, subcylindriques, hyalines, de 10-11 X 3-4 μ m. Les lames présentent des cystides marginales, flexueuses. Normalement, cette espèce apparaît en automne et en hiver. Elle est cultivée en France dans le Val de Loire, la région de Nice et en Alsace.

De manière plus générale, il est un fait que la consommation de champignons comestibles constitue un bon régime. Toutefois, là aussi, il ne faut point abuser et normalement ne pas dépasser une quantité de 500gr de champignons frais par semaine.

6. Références

- Anke, T. (1986): Further secondary products of biotechnological interest. dans "Biotechnology" vol.4 (H.J.Rehm et G.Reed, eds), pp 611-628, VCH, D-6940 Weinheim
- Bobel, P., Ginter, E., Ozdin, L., Cerven, J. (1990): Hypocholesterolemic effect of oyster mushroom (Pleurotus ostreatus in rat with hereditary increased sensitivity to dietary cholesterol. *Biologia (Bratisl)* 45, 961-966.
- Botton, B., Breton, A., Fèvre, M., Gauthier, S., Guy, P., Larpent, J.P., Reymond, P., Sanglier, J.J., Vayssier, Y. et Veau, P. (1990): Moisissures utiles et nuisibles: Importance industrielle. Masson, Paris.
- Endo, A. (1984): Specific non-sterol inhibitors of HMG-CoA reductase. dans "Regulation of HMG-CoA reductase" (B.Preiss, ed.), Academic Press, New York.
- Findlay, W.P. (1982): Fungi: folklore, fiction and fact. The Richmond Pub. Co, Richmond, Surrey TW9 4PD, Angleterre.
- Komoda, Y., Shimizu, M., Sonoda, Y., Sato, Y. (1989): Ganideric acid and its derivatives as cholesterol synthesis inhibitors. *Chem.Pharma.Bull. (Tokyo)* 37, 531-533.
- Kuhnt, D., et 7 coll. (1990): New inhibitors of cholesterol biosynthesis from cultures of Xerula melanotricha Doerfelt. *J.Antibiot.* 43, 1413-1420.
- Sanglier, J.J. (1986): La cyclosporine. *Bull.Soc.Mycol.Haut-Rhin* 3, 21-27.
- Sanglier, J.J. (1987) L'ergot de seigle. *Bull.Soc.Mycol.Haut-Rhin* 4, 18-27.
- Ying, J., Mao, X., Ma, Q., Zong, Y., Wen, H. (1987) Icones of medicinal fungi from China. Science Press, Beijing, China.