

auquel ils appartiennent, à l'instar de certaines cyanobactéries filamenteuses composées de cellules capables de produire de l'énergie et d'autres de se reproduire.

Combien de formes sélectionnables, et non pas combien de cellules bactériennes, les microbiomes abritent-ils? Cette interrogation, inspirée notamment des travaux du philosophe de la biologie Frédéric Bouchard, n'est pas qu'un exercice de métaphysique. L'univers des microbes, qu'on imagine volontiers peuplé de créatures unicellulaires, à l'image de l'emblématique d'*Escherichia coli*, est peut-être en réalité un monde fondamentalement multicellulaire, structuré en d'innombrables collectifs émergents et en sociétés microbiennes, dont l'évolution est par définition mal modélisée par toute théorie qui postule que la sélection naturelle agit au niveau des seules cellules.

DES MICROBES PLURICELLULAIRES?

La question des individus évolutifs cachés (biofilms solidaires, consortiums multispécifiques réunis autour d'un cycle métabolique, communautés unies par la division du travail...) dans les microbiomes est bel et bien du ressort de la science. Elle est ouverte et testable, par exemple en analysant la robustesse et la résilience des interactions microbiennes dans la nature. Certaines associations microbiennes résistent-elles bien au changement? D'autres se répètent-elles malgré les perturbations environnementales? Et du fait de cette robustesse et de cette résilience, d'autres encore augmentent-elles en fréquence dans les microbiomes, comme si elles étaient sélectionnées?

Cette capacité à persister et à se recréer, à former des liens de plus en plus fréquents, fournit de nouvelles mesures pratiques de la valeur sélective. Ici l'attention est portée sur la survie des plus aptes: persister mieux, et pas seulement se reproduire plus, signifie être adapté. Pour débusquer ces curieux êtres, comme des associations microbiennes pérennes et des microbes pluricellulaires, l'analyse des réseaux d'interactions entre microbes apparaît depuis peu comme un outil de choix.

Ainsi, les réseaux de cooccurrence où les microbes retrouvés ensemble dans divers environnements sont directement connectés forment des objets mathématiques encore sous-exploités. Dans ces réseaux, il est possible d'identifier les associations qui tirent leurs épingles du jeu, les liens robustes et les liens résilients entre microbes d'espèces différentes. Ils permettraient par exemple de savoir, dans nos intestins ou dans les océans, quels groupements d'espèces bactériennes se renforcent au cours du temps.

Initialement centrées sur l'étude de l'origine et de l'évolution des espèces, pratiquement

concentrées sur la mesure des capacités de reproduction des membres d'une population, la théorie de l'évolution et ses méthodes classiques pourraient alors fortement évoluer pour intégrer de plein droit les études de l'origine et de l'évolution des symbioses, et la mesure des capacités de persistance de communautés. Dans ce contexte, les études du microbiome ont un rôle majeur à jouer en révélant non seulement de nouveaux acteurs de l'évolution: des microbes et des virus de l'environnement jamais cultivés en laboratoire, mais aussi de nouveaux individus et de nouvelles relations, par exemple des symbioses cachées, des sociétés microbiennes et des transitions évolutives masquées.

ET L'HUMAIN DANS TOUT ÇA?

Ces réflexions sur le devenir évolutif des interactions microbiennes pourraient bien concerner jusqu'à notre espèce! Les études des microbiomes révèlent que nous sommes tous pris dans les mailles d'un réseau d'interactions, connectés notamment à de très nombreux microbes et virus, ainsi qu'à notre environnement. Selon l'évolutionniste Ford Doolittle, nous nous trouvons par conséquent dans une position unique: conscients d'appartenir à un réseau d'interactions qui conditionne l'avenir de notre espèce.

Comme l'atteste la pandémie de Covid-19, nos interactions avec les virus, par exemple, ne sont manifestement pas nécessairement stables ni confortables pour la survie de notre espèce. Là où certains politiques soulignent l'importance d'apprendre à vivre au quotidien dans un monde où frappent et frapperont les pandémies, Ford Doolittle, lui, souligne que sur le long terme, il pourrait être encore plus pertinent d'apprendre à évoluer avec les microbes.

Il est également essentiel de comprendre quelles propriétés architecturales des réseaux qui nous englobent favorisent leur évolution et leur stabilité. Les travaux sur les microbiomes contiennent en la matière des informations indispensables pour penser notre avenir commun, pas seulement sous forme antagoniste. En étudiant les microbiomes, on trouvera peut-être des pistes pour développer des interactions robustes ou résilientes avec certains microbes, de façon à développer des symbioses hommes-microbes adaptées. On pourrait même, comme nous y invite Ford Doolittle, chercher à réaliser une nouvelle transition évolutive, quitte à sacrifier certains de nos intérêts égoïstement humains à la stabilité et à l'évolution d'un collectif biologique et environnemental plus large, plutôt que d'essayer de régner seuls dans une nature surpeuplée de microbes et de virus parfois hostiles.

L'avenir d'*Homo sapiens* passerait alors par son inscription comme composant d'un être multispécifique complexe, largement microbien, conscient d'évoluer et soucieux de sa persistance. ■

BIBLIOGRAPHIE

W. DOOLITTLE, *Could this pandemic usher in evolution's next major transition?*, *Current Biology*, vol. 30, pp. R841-R870, 2020.

Le feu sacré de la vie

La domestication du feu a eu notamment pour conséquence un inattendu allongement de la longévité. Au cœur de cette surprise de l'évolution : le microbiote !

L'ESSENTIEL

- L'homme se distingue des autres animaux notamment par la cuisson de ses aliments.
- Ce procédé entraîne la fabrication de composés plus ou moins toxiques dont beaucoup sont identiques à ceux produits pendant le vieillissement.
- Cette coïncidence a créé une pression de sélection pour nettoyer le corps humain de ces substances nocives.
- Le microbiote est un acteur majeur de cet assainissement en profondeur qui, par accident, a prolongé notre durée de vie.

L'AUTEUR



ANTOINE DANCHIN est chercheur aux Kodikos Labs, à l'institut Cochin, à Paris, et fondateur de la société Stellate Therapeutics.

C'

est dimanche et l'heure du déjeuner approche. Des odeurs de cuisine vous mettent en appétit : le poulet rôti, le pain chaud... Ces effluves résultent de la réaction de Maillard, par laquelle, sous l'effet de la chaleur, se transforment plusieurs composés des aliments. Ces molécules font partie de notre quotidien depuis la domestication du feu par nos ancêtres il y a quelque 1,5 million d'années. Cependant, cette réaction chimique n'a pas que des avantages, car elle



Nos ancêtres savaient-ils
qu'en cuisant leurs aliments
ils gagneraient
en espérance de vie ?

produit de nombreuses substances plus ou moins nocives. Pour s'en prémunir, nous pouvons compter sur le microbiote avec qui nous coévoluons depuis toujours. Et cette association contre les effets indésirables du feu a peut-être eu une conséquence inattendue : l'allongement spectaculaire de la durée de vie de notre espèce. Par quel truchement ? C'est une longue histoire...

UN RÉGIME À PART

... Qui commence par une observation. Le tube digestif humain est bien plus court que celui des autres grands singes et plus encore que celui des ruminants par exemple (*voir la figure page suivante*). Associée à une mâchoire plus petite et moins puissante que celle de nos cousins, cette particularité trahit une différence notable dans notre alimentation : essentiellement végétale chez les singes et omnivore chez nous. Le microbiote intestinal se nourrissant pour l'essentiel de ce qu'ingère son hôte a évolué en conséquence.

Chez les Primates, y compris l'homme, l'apport essentiel en carbone est fourni par les sucres complexes des végétaux. Or ceux-ci ne peuvent être directement digérés en raison du nombre

limité d'enzymes dégradant ces polymères (les glycosidases) codées par nos génomes. Le microbiote, généralement très riche en ces enzymes, comble cette lacune et devient essentiel. Peu de familles bactériennes codent un grand nombre de glycosidases, mais celle des *Bacteroidaceae* est de celles-là, et elle est justement un composant majeur du microbiote intestinal des Primates.

Pourtant, l'homme dépend nettement moins de cet apport microbien que les autres singes. C'est qu'il est un animal original, car non seulement il est omnivore, mais il mange sa nourriture *cuite*. Cette pratique unique, et curieusement ignorée de la quasi-totalité des études consacrées aux microbiotes humains, accélère et simplifie considérablement la digestion des sucres complexes qui dépend donc moins de la flore intestinale. Cuire extrait aussi de nombreuses vitamines et permet à un intestin relativement court de remplir efficacement son office.

Ce changement dans les pratiques alimentaires au cours du processus d'homínisation a donc été suivi en parallèle d'une modification progressive et finalement importante des microbiotes associés, qui nous distinguent désormais ➤

- de nos cousins. De fait, notre diversité microbienne est bien inférieure à la leur.

Autre particularité humaine, cuire sa nourriture a conduit notre espèce à abandonner un comportement alimentaire pourtant prisé par beaucoup d'autres mammifères : la coprophagie, c'est-à-dire la consommation de selles. Cette habitude, surprenante à nos yeux, devient pourtant très compréhensible quand on pense qu'elle permet à l'animal de se réensemencer en microbes utiles. D'ailleurs, on remarque que les adeptes de cette pratique choisissent avec soin les excréments qu'ils consomment.

Cette habitude a néanmoins un coût : elle transmet inmanquablement divers parasites. Cela explique pourquoi, chez l'homme, elle peut avoir disparu, mais indique là encore que le rôle de notre microbiote est certainement moins crucial que chez les autres animaux. Alimentation omnivore, cuisson, abandon de la coprophagie... explorons plus en profondeur cette coévolution entre mode de vie et microbiote.

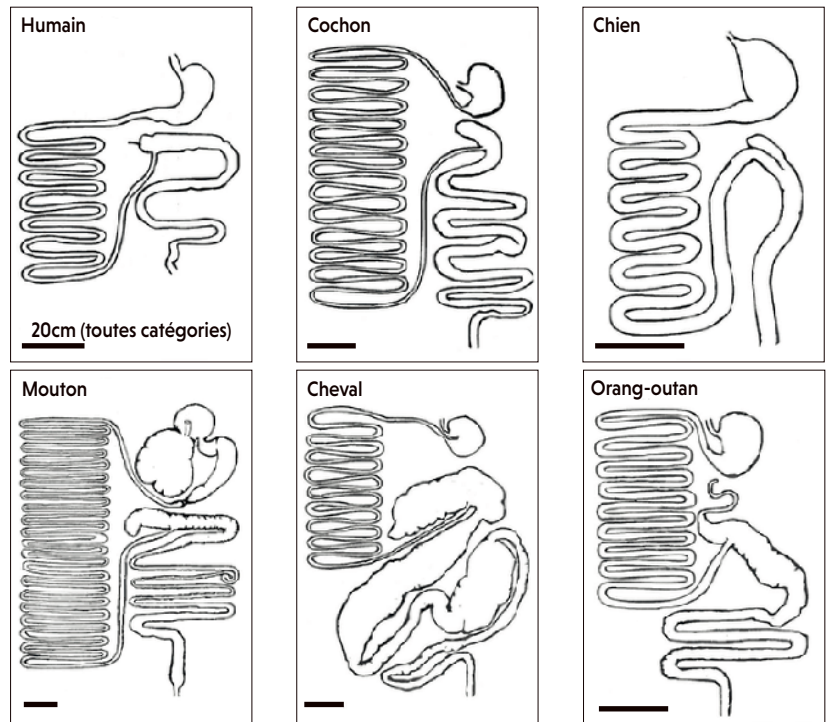
Si notre microbiote a une importance moindre, c'est que nos habitudes alimentaires diminuent notre dépendance à cet égard. Pour autant, reste-t-il des apports essentiels de notre microbiote intestinal ? Pour le savoir, voyons comment nous avons accès à un métabolite essentiel à notre survie, et spécifiquement synthétisé par des microbes : la vitamine B₁₂.

AVEC OU SANS COENZYMES ?

Sous l'étiquette «B₁₂», on regroupe une famille de composés exclusivement synthétisés par certaines espèces de bactéries et d'archées. Ce sont des coenzymes, c'est-à-dire des molécules indispensables à l'activité catalytique d'enzymes. En l'occurrence, celles en question ici sont cruciales : la méthionine synthase, qui produit l'acide aminé méthionine, dont l'apport par la nourriture est insuffisant, et la méthylmalonyl-CoA mutase mitochondriale, enzyme de détoxification très importante. On commence aussi à découvrir d'autres activités dépendant de la B₁₂ qui retarderaient le vieillissement.

Puisque d'origine bactérienne, il faut bien que la B₁₂ provienne d'un microbiote. L'hypothèse la plus simple serait qu'elle soit produite par notre microbiote intestinal, et plutôt par celui qui se trouve au début de l'intestin grêle pour qu'elle puisse être absorbée, mais est-ce bien le cas ? Une autre source possible est l'alimentation, qui apporterait de la B₁₂ fabriquée ailleurs par les bactéries et archées qui en sont capables, mais quelle alimentation ? Les plantes terrestres, comme beaucoup de bactéries, ne fabriquent ni n'utilisent de B₁₂, mais c'est au prix d'un coût métabolique considérable : sans B₁₂, les méthionines synthases végétales ont une activité si faible qu'elles doivent être produites en grande quantité.

Au contraire, utiliser la B₁₂ est très efficace. Cependant, la synthèse de ces coenzymes par



Comparé aux autres animaux, et particulièrement aux herbivores, l'être humain a l'un des tubes digestifs les plus courts. Nos habitudes alimentaires comme l'omnivorie l'explique.

les bactéries et les archées est génétiquement très coûteuse, puisqu'il faut des enzymes codées par plus de 30 gènes pour y parvenir. On le voit, la synthèse de la méthionine conduit à un cas remarquable d'équilibre entre exigences contradictoires, où les microbiotes jouent un rôle central. Les plantes ont opté pour l'indépendance vis-à-vis de la B₁₂, alors que les animaux ont choisi de l'extraire de leur environnement, mais au prix d'une association nécessaire avec des microbes.

Le résultat de ces stratégies différentes confère un rôle tout particulier aux microbiotes intestinaux. En ce qui concerne l'homme, nous avons étudié la contribution possible du microbiote d'un ensemble d'individus vivant dans des conditions très différentes, puis évalué quantitativement la présence de microorganismes producteurs de B₁₂. L'analyse semble sans appel, même si elle est limitée au microbiote fécal : le microbiote humain est généralement trop pauvre en bactéries productrices de B₁₂ pour répondre aux besoins de l'hôte. Problème. Nous n'avons pas assez de microbes fabriquant de la B₁₂ et les plantes en sont dépourvues. Comment dès lors se procurer ces coenzymes indispensables à notre métabolisme et dont la carence a des conséquences notables sur la santé, le vieillissement et les capacités cognitives ?

À partir d'une alimentation non végétale. En effet, une source majeure de B₁₂ est la consommation de produits animaux (la coprophagie en est une autre), en particulier de mammifères polygastriques, comme la vache. C'est sans doute l'une des raisons de l'importance de la domestication ancienne de ces animaux. Dotés d'un

microbiote complexe de grande taille, ils ont un intestin structurellement apte à un développement microbien considérable, et leur corps (et donc leur viande) est le plus souvent riche en vitamine B₁₂. Cet exemple le montre, à l'inverse de bien d'autres espèces, c'est la nourriture et non notre microbiote, malgré son rôle important pour bien d'autres aspects, qui nous apporte l'essentiel de nos ressources alimentaires.

CUIRE ET VIEILLIR

L'être humain, nous l'avons dit, est sans équivalent à cet égard puisque la base de son alimentation est faite de nourriture cuite. Bien que certains animaux sachent utiliser le feu, comme certains oiseaux prédateurs qui s'emparent de tisons pour propager un incendie, affolant les animaux terrestres qui sont alors des proies faciles, le genre *Homo* est le seul à l'avoir domestiqué, bien avant l'apparition de l'homme moderne. Le feu a été utilisé à la fois pour chasser, pour confectionner des outils, et pour cuire les aliments, qu'ils soient végétaux ou animaux. Or, la cuisson altère fortement les molécules organiques et, lorsqu'elle n'est pas trop poussée, les rend bien plus digestes, tout en permettant la libération de vitamines essentielles.

Une conséquence majeure de la cuisson est qu'il fallait beaucoup moins de nourriture pour satisfaire nos besoins quotidiens. Cette révolution a dégagé beaucoup de temps, utilisable pour des activités non essentielles à la survie et propices au développement de cultures complexes. Par ailleurs, depuis la domestication du feu, des processus de sélection génétique positifs tenant compte des altérations chimiques résultant de la cuisson, se sont développés. Et c'est à cette chimie que fait aussi face notre microbiote intestinal!

La cuisson produit des composés originaux résultant de la réaction dite «de Maillard», qui en fait rassemble plusieurs réactions chimiques (voir la figure ci-contre). Cette famille de réactions découvertes en 1911 se produit lorsque des acides aminés et certains sucres réagissent ensemble, sous l'effet du chauffage, engendrant une série d'intermédiaires réactifs de plus en plus complexes à mesure que la cuisson avance. On doit à cette réaction la caramélisation des aliments, la texture et la couleur de la croûte du pain, le doré des viandes rôties... Souvenez-vous du repas dominical de l'introduction.

De façon remarquable, les produits de la réaction de Maillard sont savoureux. Cela leur confère un rôle positif dans les habitudes alimentaires. Même les singes et les souris, par exemple, les apprécient alors qu'ils ne cuisent pas leurs aliments! On en déduit à la fois que ces animaux ont les récepteurs gustatifs adéquats, mais aussi qu'ils peuvent en tirer profit.

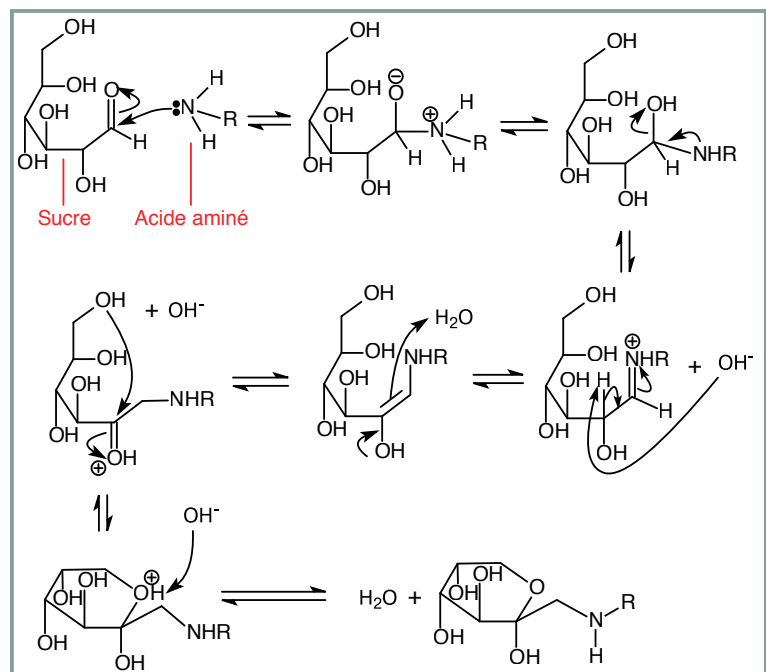
La raison de cette situation apparemment paradoxale est que les réactions que nous constatons lors de la cuisson ont en réalité lieu dans

NOTRE ESPÈCE A ABANDONNÉ UN COMPORTEMENT ALIMENTAIRE POURTANT PRISÉ PAR BEAUCOUP D'AUTRES MAMMIFÈRES: LA COPROPHAGIE

toutes sortes de circonstances et pas seulement lors d'un chauffage. Ce sont des «accidents» métaboliques inévitables dus à la réactivité des composants de la cellule. Elles sont simplement plus lentes à froid qu'à chaud. Elles contribuent au goût «faisané» longtemps apprécié des tables royales. Les animaux charognards y sont très sensibles. Mieux, l'«umami» des Japonais, le cinquième goût, serait associé à certains dérivés de la réaction de Maillard.

Pourtant ces composés sont loin d'être systématiquement bénéfiques. Ils évoluent ensuite via une série de réactions impliquant des réarrangements dits «d'Amadori» (voir la figure ci-dessous), communs à une variété de substances chimiques, dont certaines sont présentes aussi dans certaines réactions enzymatiques naturelles. Les réarrangements d'Amadori produisent des produits dits «de glycation avancée» (notés AGE, pour *advanced glycation endproducts*) qui participent à de nombreux types de réactions inflammatoires et interfèrent avec le métabolisme général du glucose. Ils sont une cause

Les réactions de Maillard consistent, schématiquement, en la condensation d'un sucre et d'un acide aminé, suivie de nombreux réarrangements (dits «d'Amadori») conduisant à la formation de molécules odorantes : celles de la viande rôtie et du pain chaud.



► possible de la résistance à l'insuline dans les adipocytes et les cellules musculaires, caractéristique de l'obésité et du diabète.

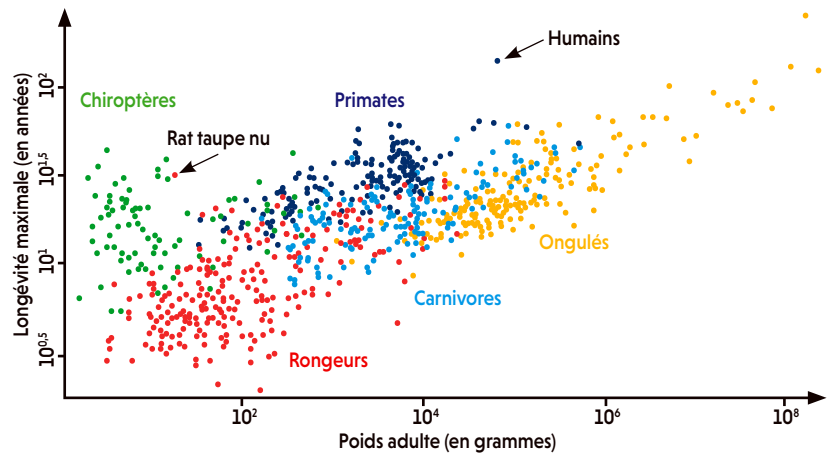
D'autres conséquences de la cuisson des aliments ont été moins souvent prises en considération, mais sont tout aussi importantes. Les molécules asymétriques, comme les acides aminés, existent sous deux formes, images l'une de l'autre dans un miroir, notées L et D, la première étant largement prédominante chez les êtres vivants. Or la cuisson accélère les processus de racémisation, c'est-à-dire des réarrangements moléculaires transformant ici les formes normales L en leur image D aboutissant à un équilibre entre les deux. Ce n'est pas anodin quand on sait par exemple que les formes D des acides aminés aspartate et sérine sont des neuromédiateurs. Le chauffage dénature aussi les protéines : elles perdent leur conformation tridimensionnelle normale et se replient sous des formes anormales qui s'aggrègent, ce phénomène étant par ailleurs associé à la neurodégénérescence, par exemple. Là encore, ces deux réactions ont aussi lieu naturellement au sein des cellules, elles sont juste plus lentes en l'absence de chaleur.

Ainsi, avantageuse en termes d'extraction des nutriments, la cuisson des aliments crée néanmoins une charge métabolique importante. Plus précisément, l'ensemble des réactions accélérées par la chaleur (Maillard, racémisation...) produit des composés associés par ailleurs au vieillissement, naturel et plus étalé dans le temps, des cellules. La chimie de la cuisson n'est pas très différente de celle du vieillissement !

Il s'ensuit que l'espèce humaine a évolué, pendant des millions d'années, en parallèle avec une activité qui la conduisait quotidiennement à côtoyer un nombre important de produits issus des conséquences chimiques du vieillissement. Il est donc concevable que la sélection naturelle ait intégré peu à peu cette situation au sein du génome humain, recrutant pour ce faire des activités présentes auparavant, et dont le rôle était la gestion des inévitables accidents métaboliques. C'est là qu'entre en scène la longévité humaine.

D'UNE PIERRE DEUX COUPS

La mode du transhumanisme prône l'idée que la vie humaine est courte, trop courte et qu'il sera facile de la prolonger. Mais en nous comparant aux autres mammifères et même aux autres primates, nous découvrons avec surprise que nous vivons déjà nettement plus longtemps que ce que laissent présager divers paramètres comme la taille de notre corps ou le volume de notre cerveau (voir la figure ci-dessus). L'exploration de la longévité des animaux nous apprend encore plus : ce sont les animaux volants (oiseaux, chauve-souris...) qui, proportionnellement à leur taille, vivent le plus longtemps. Cette observation semble paradoxale, car les processus métaboliques nécessaires au vol produisent des dérivés



Lorsqu'on s'intéresse à la longévité des espèces animales en fonction de leur poids, on observe une relation mathématique (peu ou prou une loi de puissance) à laquelle se conforment de nombreux groupes (rongeurs, ongulés, carnivores...). Cependant, deux types d'animaux s'en écartent : ceux qui volent, comme les chauves-souris (les chiroptères, en vert) et... l'être humain. Les deux bénéficient d'un métabolisme efficace pour éliminer les produits nocifs liés au vol ou à la cuisson des aliments.

très réactifs de l'oxygène responsables d'un «stress oxydant» nocif, mais universel. De fait, ces composés sont aussi incriminés dans le vieillissement. Voler procure un avantage considérable en ouvrant l'accès à une troisième dimension du monde. On comprend donc que cette aptitude soit apparue plusieurs fois, et de façon convergente, au cours de l'évolution. Mais il y a une contrepartie : voler requiert une consommation d'énergie considérable et disponible immédiatement. Cela suppose une organisation unique du métabolisme énergétique, fondée à la fois sur un stockage efficace de réserves, sur la mobilisation d'une énorme quantité d'oxygène pour la mise en œuvre de ces réserves et, plus encore, sur un indispensable processus de remédiation aux conséquences néfastes du stress oxydant produit par le métabolisme énergétique. L'efficacité de ce dernier est la clé de longévité des animaux volants.

La leçon à tirer est que la coévolution entre une chimie biologique potentiellement toxique et un comportement animal conduit à l'émergence de solutions efficaces dont les conséquences dépassent largement le processus à l'origine de la sélection du nouveau comportement. Dans le cas de l'homme moderne, sa coévolution avec l'utilisation de nourriture cuite potentiellement toxique a conduit au recrutement d'activités enzymatiques détoxifiantes, préexistantes et destinées initialement à un usage différent. La nourriture cuite et les produits du vieillissement étant de même nature, ces activités ont donc, accidentellement, conduit à accroître de manière importante la longévité du dernier maillon de la chaîne, à savoir l'homme moderne. On retrouve là un heureux hasard, un de ces «écoinçons» de la basilique Saint-Marc (*spandrel* en anglais) par lequel le paléontologue américain Stephen Jay Gould explique comment une propriété connexe (ici, la longévité) peut apparaître à côté de la sélection d'une autre (le vol ou l'adaptation à la cuisson des aliments).

D'où vient cette activité détoxifiante qui prolonge notre longévité ? La première barrière contre la toxicité des dérivés de la cuisson est

LA CHIMIE DE LA CUISSON N'EST PAS TRÈS DIFFÉRENTE DE LA CHIMIE DU VIEILLISSEMENT

formée par le microbiote intestinal. Et de fait, les quelques analyses menées en ce sens montrent une action positive du microbiote dont le rôle protecteur est lié à sa capacité à métaboliser les composés toxiques issus de la cuisson, notamment ceux résultant du processus de glycation lié à la réaction de Maillard. D'ailleurs les gènes et les microorganismes impliqués servent aussi à neutraliser les poisons végétaux.

Le rôle de ces gènes et de ces microorganismes est cependant difficile à mesurer, car ils contribuent aussi à la modulation de la réponse immunitaire contre certains microbes, ainsi qu'au contrôle du caractère pro-inflammatoire des dérivés AGE. Les molécules les plus grosses ne passent pas la barrière de l'épithélium intestinal, mais il en va autrement des petits métabolites comme les acides aminés modifiés par les sucres. Les quelques études sur le microbiote des personnes très âgées n'ont pas été orientées pour comprendre cet aspect du métabolisme. Il s'ensuit qu'on ne sait pas encore vraiment quels gènes sont associés à une longévité significative. On sait néanmoins que beaucoup de bactéries identifiées dans ces conditions possèdent des «déglycases» qui pourraient avoir un rôle important.

Une fois le filtre microbien passé, les métabolites caractéristiques de la cuisson traversent l'épithélium intestinal et se retrouvent dans la circulation, en sus des analogues liés au vieillissement produits par le métabolisme normal de l'hôte. Pouvons-nous identifier des gènes qui auraient contribué à assurer le nettoyage de ces molécules potentiellement nuisibles et ainsi auraient favorisé une longévité humaine supérieure à celle des autres Primates?

Ce qui est en jeu ici, c'est le recrutement d'une structure préexistante dont l'activité a évolué peu à peu pour satisfaire au mieux une nouvelle fonction. On s'attend donc à trouver, dans la collection des gènes qui gèrent le fardeau du métabolisme de la nourriture cuite, certains gènes connus pour remplir d'autres fonctions, par exemple neutraliser la toxicité d'un grand nombre de plantes. Si les hommes de Néanderthal et les Denisoviens ont acquis quelques variants de gènes conférant une résistance accrue à ces composés toxiques, la majeure partie de la résistance aux produits de cuisson était sans doute déjà présente chez nos ancêtres communs, ne serait-ce que parce qu'il fallait bien que les cellules gèrent les inévitables accidents métaboliques universels, dont les glycations, par exemple, font naturellement partie.

L'analyse de génomes anciens a mis en évidence des gènes soumis explicitement à une pression positive ou négative durant l'évolution du genre *Homo*. En dehors de gènes liés au système immunitaire, cette liste est très courte. Elle comprend des systèmes d'export de métabolites toxiques, des systèmes de réparation de produits oxydés, mais aussi une famille de déglycases,

importantes pour la réparation des protéines modifiées par les sucres réactifs. On trouve enfin un récepteur des produits de type AGE, qui déclenche toute une cascade de régulations protectrices. Ces deux derniers exemples sont directement impliqués dans la maladie de Parkinson et celle d'Alzheimer.

LE MICROBIOTE PROTECTEUR

Le microbiote joue un rôle tampon important pour diminuer la charge en dérivés toxiques issus de la cuisson dans le sang et plusieurs études ont démontré un effet protecteur explicite de ce microbiote spécialisé chez les rongeurs et peut-être chez les personnes très âgées. Il est cependant difficile de faire le lien avec le vieillissement, en particulier parce que le régime alimentaire change avec l'âge, et les résultats des études dans ce domaine sont souvent contradictoires.

Il n'empêche, le scénario général est là, et on peut le récapituler. La longévité maximale humaine est exceptionnelle, et pour l'expliquer on doit trouver dans les relations entre l'animal humain et son environnement quelque chose qui le distingue de ses cousins. L'une d'elles est la cuisson des aliments. Cette opération entraîne la production de composés, dont beaucoup sont identiques aux métabolites produits lors du vieillissement. La coévolution de ces accidents du métabolisme et d'habitudes originales a créé une pression de sélection pour se débarrasser de la charge chimique correspondante, et des fonctions *ad hoc* préexistantes ont été recrutées à cette fin, avec une participation importante du microbiote en première ligne. Il en a résulté un nettoyage général du corps humain des composés nocifs, ce qui a prolongé notre durée de vie.

Aller plus loin nécessite des études microbiologiques nouvelles et spécifiques où l'art de la cuisson serait explicitement pris en compte. Elles doivent aussi impérativement porter sur notre espèce, car l'utilisation d'animaux modèles comme les rongeurs, ou même les singes, ne peut donner d'indications sérieuses sur ce qui arrive à l'homme. Or c'est le cas de la plupart des études... Au lieu d'utiliser ce qu'on a sous la main pour l'adapter aux questions posées, il conviendrait de procéder à l'envers, et de construire et choisir ses modèles en fonction de la question que l'on se pose. En attendant, profitons de notre extraordinaire longévité... notamment pour nous régaler de plats délicieusement cuits! ■

BIBLIOGRAPHIE

S. RAMPELLI ET AL., Shotgun metagenomics of gut microbiota in humans with up to extreme longevity and the increasing role of xenobiotic degradation, *MSystems*, vol. 5, pp. e00124-20, 2020.

V. CEPAS ET AL., Redox signaling and advanced glycation endproducts (AGEs) in diet-related diseases, *Antioxidants*, vol. 9, p. 142, 2020.

T. B. BO ET AL., Coprophagy prevention alters microbiome, metabolism, neurochemistry, and cognitive behavior in a small mammal, *ISME J.*, prépublication en ligne, 2020.

A. MOELLER, The shrinking human gut microbiome, *Current Opinion in Microbiology*, vol. 38, pp. 30-35, 2017.

J. GOWLETT, The discovery of fire by humans: a long and convoluted process, *Phil. Trans. R. Soc. B*, vol. 371, 20150164, 2016.

Cache-cache dans l'intestin

Comment les bactéries du microbiote intestinal échappent-elles aux bactériophages, les virus qui les ciblent ? En s'en tenant à distance. Et gare au moindre écart.



Les interactions entre les populations de lièvres et d'aigles éclairent les mécanismes de coexistence de bactéries et de bactériophages dans l'intestin.