

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

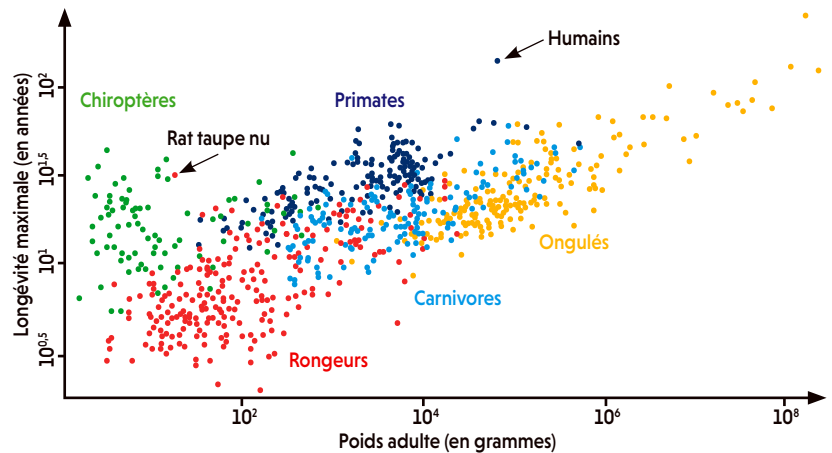
D'autres conséquences de la cuisson des aliments ont été moins souvent prises en considération, mais sont tout aussi importantes. Les molécules asymétriques, comme les acides aminés, existent sous deux formes, images l'une de l'autre dans un miroir, notées L et D, la première étant largement prédominante 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 «écoïçons» 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

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 «déglycasses» 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 déglycasses,

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

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.