

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 «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,

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.

L'ESSENTIEL

● Les bactéries sont la cible de virus particuliers, les bactériophages.

● Pourtant, certaines bactéries du microbiote intestinal semblent épargnées par ces prédateurs bien présents.

● Cet état de fait résulte d'une répartition des deux populations dans deux espaces biogéographiques de l'intestin bien distincts.

● Les bactéries sont à l'abri dans le mucus, tandis que les virus hantent la lumière intestinale.

LES AUTEURS



LORENZO CHAFFRINGEON est doctorant à Sorbonne Université, au Centre de recherche Saint-Antoine et à l'Institut Pasteur, à Paris.



LAURENT DEBARBIEUX est directeur de recherche et responsable de l'équipe Bactériophage, bactérie, hôte, à l'Institut Pasteur, à Paris.



LUISA DE SORDI est maîtresse de conférences à Sorbonne Université, au Centre de recherche Saint-Antoine, à Paris.



H

aut dans le ciel, un aigle plane, scrutant les prairies qu'il survole. Soudain, c'est le piqué. À une vitesse vertigineuse, le rapace fond sur un lièvre imprudemment sorti de son terrier. Il s'envolera avec dans ses serres son futur dîner. Cet épisode, dramatique pour l'un des protagonistes, illustre un modèle de dynamique des populations dit « source-puits » selon lequel une hétérogénéité spatiale crée des refuges pour les proies alors inaccessibles aux prédateurs. Au sein de ces sanctuaires, les proies peuvent se reproduire à l'abri et former une source. Au gré de leurs déplacements, une partie de ces proies sont parfois exposées aux prédateurs, hôtes du puits. Valable pour les lièvres et les aigles, ce modèle l'est tout autant pour les bactéries du microbiote intestinal et les bactériophages, des virus qui les utilisent pour se reproduire à leurs dépens. Explication.

L'intestin est un organe hétérogène en diamètre, longueur et forme. Physiquement, on y distingue des villosités (les replis), des cryptes (les creux) et le lumen, nom donné au centre de la cavité intestinale. Ces structures sont soumises à une succession de contractions grâce auxquelles le bol alimentaire progresse. La paroi de l'intestin, barrière entre le contenu du lumen et le sang, est principalement composée de cellules spécialisées dans l'absorption de nutriments, les entérocytes, et de cellules dites

« mucipares » productrices de mucus. Cette substance visqueuse faite de sucres et de protéines contribue à la fonction de barrière qui, en tapissant les cellules de l'épithélium, les protège. Ensemble, ces structures sont autant de territoires distincts du « continent » que représente l'intestin (voir la figure page suivante).

Les habitants, c'est-à-dire les nombreux microorganismes du microbiote intestinal, remplissent des rôles de mieux en mieux connus : faciliter l'absorption des nutriments, contribuer au métabolisme intestinal et même éduquer le système immunitaire. Cependant, la plupart des études concernant le microbiote se concentrent sur les bactéries et ignorent souvent les autres microorganismes telles que les levures et plus encore les virus. Pourtant, comme tout environnement hébergeant des microorganismes, l'intestin renferme de nombreux virus dont les plus abondants sont les bactériophages qui ont pour cible les bactéries.

DES VIRUS À BACTÉRIES

Découverts au début du ^{xx}e siècle, ces virus ne peuvent pas infecter les cellules humaines. Mais ils se comportent comme n'importe quel autre virus à l'égard des bactéries. D'abord, ils reconnaissent des motifs composés de protéines ou de sucres exposés à la surface de l'hôte bactérien. Ces motifs varient entre chaque espèce bactérienne et même souvent entre chaque souche et confèrent donc une spécificité d'hôtes à chaque bactériophage. Une fois la bactérie reconnue, le bactériophage injecte son génome dans le cytoplasme, qui reconfigure la machinerie cellulaire de la bactérie afin qu'elle produise de nouveaux virus. Au terme du processus, la bactérie meurt et libère des bactériophages prêts à infecter d'autres bactéries.

Depuis plus d'un siècle, les travaux sur les bactériophages en laboratoire ont notablement éclairé le fonctionnement des cellules et des virus. Mais l'étude de ces agents infectieux dans l'environnement, qu'il s'agisse des océans, ➤