

Or, ici, les mutations des toxines qui suivent la dérive génétique apparaissent non pas neutres, mais délétères pour l'animal: elles rendent les toxines moins efficaces. On s'attendrait donc à ce qu'elles disparaissent, par sélection négative. Pourquoi, alors, ces variations se comportent-elles comme des mutations neutres? Agneesh Barua, Alexander Mikheyev et leurs collègues ont montré que la réponse se trouve dans le niveau d'expression des gènes. En effet, l'*overkilling* est le résultat d'une importante surexpression des gènes de toxines, qui fournit une quantité considérable de protéines. Réfléchissons alors en dynamique, en imaginant une toxine qui subit une mutation légèrement délétère. Elle sera un peu moins efficace, mais comme elle est surexprimée, elle continuera à agir comme auparavant. Que l'*overkilling* passe de 12 000 à 10 000 cochons d'Inde par morsure ne change rien à la puissance de prédation de l'animal.

Ainsi, parce que les gènes des toxines sont surexprimés, les mutations délétères, mais sans effet apparent sur les serpents et donc transparentes à la sélection naturelle, se comportent comme des mutations neutres. La dynamique de la sélection est donc modulée par le niveau d'expression des gènes: les contraintes sélectives étant levées sur des protéines très abondantes, les mutations délétères s'accumulent.

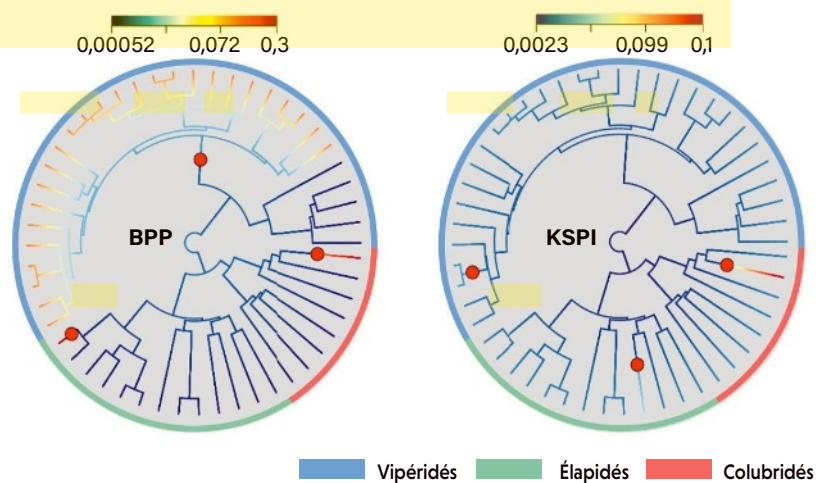
Ainsi a été démasquée l'utilité évolutive de l'*overkilling*. D'un côté, la sélection naturelle optimise l'efficacité du venin à court terme; de l'autre, le relâchement des contraintes sélectives sur les mutations délétères conduit à un renouvellement rapide des protéines, et donc à une exploration d'un vaste espace de phénotypes de venins. Cela explique l'abondance des duplications de gènes de toxines et l'apparition fréquente de pseudogènes – des gènes devenus inactifs par accumulation d'altérations génétiques. Avec, malgré tout, souvent les mêmes combinaisons de gènes, comme s'il y avait peu de formules optimales.

DES PROTÉINES DÉTOURNÉES

Pour aller plus loin, en 2020, Agneesh Barua et Alexander Mikheyev ont testé la dynamique évolutive d'une dizaine de gènes de toxines chez 52 serpents venimeux – des colubridés (serpents des arbres, serpents liane...), des élapidés (serpents corail, mambas, cobras) et des vipéridés (vipères, crotales...). Ils

UNE ÉVOLUTION À CHANGEMENTS DE VITESSE

En examinant la dynamique évolutive d'une dizaine de gènes de toxines de venin (ici les toxines BPP et KSPI), Agneesh Barua et Alexander Mikheyev ont montré que la vitesse d'évolution de chacun de ces gènes a subi de multiples changements brusques (points rouges), de même que des variations (plus la couleur est chaude, plus la vitesse est élevée), chez de nombreux serpents venimeux. Pour la plupart des toxines, ces changements ont augmenté dans les lignées modernes de serpents (à la périphérie de l'arbre). L'évolution des gènes des toxines est si rapide qu'il est impossible de les utiliser pour construire des phylogénies moléculaires des serpents.



démontrent que l'évolution est rapide, avec des changements brusques des vitesses d'évolution, ce qui confirme leurs conclusions précédentes... et anéantit en revanche tout espoir d'utiliser les gènes des toxines pour construire des phylogénies moléculaires (voir l'encadré ci-dessus).

Restait une question: pourquoi les gènes des toxines sont-ils surexprimés? Pour le savoir, les deux biologistes se sont focalisés non pas sur les venins, mais sur le réseau de régulation génique qui contrôle l'expression des gènes de toxines. Ils ont alors trouvé un réseau très conservé, identique à celui agissant dans les glandes salivaires des autres amniotes, comme les mammifères et les oiseaux. Chez les ancêtres des serpents, tout s'est donc passé comme si ce réseau avait tout d'abord surexprimé des protéines toxiques communes dans la salive, telles que des kallikréines. Ingerées avec les aliments, ces protéases activent la vasodilatation, ce qui favorise l'assimilation des aliments par un afflux de sang autour du tube digestif. Injectées à des proies, elles influent aussi sur l'inflammation et la coagulation sanguine. Ces protéines bénéfiques ont ainsi été recrutées comme toxines – de même que bien d'autres plus tard. ■

BIBLIOGRAPHIE

A. Barua et A. Mikheyev, **Toxin expression in snake venom evolves rapidly with constant shifts in evolutionary rates**, *Proc. R. Soc. B*, vol. 287, article 20200613, 2020.

A. Barua et A. Mikheyev, **An ancient, conserved gene regulatory network led to the rise of oral venom systems**, *PNAS*, vol. 118, article 14e2021311118, 2020.

A. Barua et A. Mikheyev, **Many options, few solutions: over 60 My snakes converged on a few optimal venom formulations**, *Mol. Biol. Evol.*, vol. 36(9), pp. 1964-1974, 2019.

S. D. Aird et al., **Population genomic analysis of a pitviper reveals microevolutionary forces underlying venom chemistry**, *Genome Biol. Evol.*, vol. 9(10), pp. 2640-2649, 2017.