



Monarque (*Danaus plexippus*)
Envergure des ailes : 9-10 cm

Si la vie larvaire du monarque a lieu exclusivement sur des asclépiades, le papillon adulte diversifie sa nourriture.

EN CHIFFRES

4 000 KM

À l'automne, le papillon monarque parcourt jusqu'à environ 4 000 kilomètres lors de sa migration du nord-est de l'Amérique au centre du Mexique.

4,5 CM

La chenille du monarque subit cinq mues avant de se métamorphoser en papillon, chaque stade larvaire qu'elles délimitent durant trois à cinq jours. À la dernière mue, elle mesure jusqu'à 4,5 centimètres de long, contre 2 à 6 millimètres à la première.

78 %

L'enzyme Na⁺-K⁺-ATPase, cible du poison de l'asclépiade, est très conservée dans le règne animal. Ses séquences protéiques présentent 78 % d'identité entre insectes et mammifères, et 87 % d'identité entre les insectes.

Le cardinal à tête noire (environ 19 centimètres de long) est l'un des prédateurs du monarque. Oiseau migrateur, il rejoint comme le papillon le centre du Mexique à l'automne, mais en provenance du nord-ouest de l'Amérique.



Mais c'est une chose d'observer que des prédateurs sont insensibles à la toxine, une autre de prouver qu'ils utilisent le même mécanisme.

D'abord, quel est ce mécanisme ? C'est une difficile enquête, amorcée par différents laboratoires américains au début de ce siècle, qui a permis de décrypter l'action du glycoside sur l'enzyme. La toxine se lie à une boucle de cette protéine, ce qui bloque son activité (voir l'encadré page 94). Or, chez le monarque, l'enzyme présente une très faible affinité pour le glycoside, en raison – au moins partiellement – de la substitution, dans une boucle spatialement proche de la première, de l'acide aminé en position 122 (les acides aminés

sont les constituants des protéines), une asparagine, par un autre (une histidine).

D'autres insectes étant aussi connus pour résister au glycoside, en 2012, Susanne Dobler, à l'université de Hambourg, en Allemagne, et ses collègues ont voulu savoir si le mécanisme en jeu était le même. Ils ont donc étudié, outre le monarque, 17 insectes insensibles provenant de quatre branches différentes de l'arbre du vivant. À leur grande surprise, ils n'ont trouvé la même substitution d'acide aminé que chez un seul coléoptère. Chez les autres insectes, les substitutions différaient. Ainsi, pour acquérir une telle adaptation, les insectes, dont les branches ont divergé depuis 300 millions d'années, ont suivi des

chemins évolutifs différents, ce que l'on appelle des « convergences ».

Pourtant, en examinant chez les 18 insectes les substitutions sur l'ensemble de la boucle qui, chez le monarque, présente une mutation en position 122, l'équipe a repéré que chez 11 d'entre eux, l'acide aminé en position 111 (normalement une glutamine) est remplacé par un autre. Elle a alors décidé d'expérimenter sur des cellules de drosophile et d'y réaliser des substitutions aux positions 122 et 111. Elle a ainsi constaté qu'introduire une valine en 111 et une histidine en 122 accroissait de manière inattendue la résistance au glycoside, bien plus que la somme des deux

substitutions prises individuellement. Il y avait donc un effet de synergie entre les deux mutations, ce qu'on appelle en génétique de «l'épistasie».

Enthousiasmé par ces travaux, Noah Whiteman s'est à son tour impliqué dans cette recherche, en se focalisant sur la compréhension des phénomènes de convergence. En premier lieu, son groupe a découvert qu'il fallait ajouter la position 119 aux deux autres pour compléter la liste des sites clés de la résistance au glycoside. Se posait alors une question: les trois substitutions se sont-elles réalisées indépendamment les unes des autres au fil de l'évolution, ou y a-t-il eu un ordre privilégié, un chemin évolutif particulier?

Les études comparatives chez les insectes montrent que les substitutions des sites 111 et 122 sont souvent associées. La substitution du site 119 a un statut particulier. Elle paraît coévoluer avec celle du site 111, mais, seule, ne provoque aucune résistance au glycoside, et on la trouve fréquemment chez d'autres insectes qui ne sont pas confrontés à cette molécule. Des chemins mutationnels privilégiés semblent donc exister. Mais quels sont-ils?

Si de tels chemins existent, ils doivent répondre à trois prédictions: l'adaptation au glycoside doit augmenter au fur et à mesure des mutations (par exemple par une tolérance à des concentrations de poison de plus en plus élevées); par ailleurs, une séquestration de plus en plus importante du glycoside doit être autorisée; enfin, l'épistasie doit jouer pour augmenter la résistance au glycoside. Vu l'ampleur du travail, Noah Whiteman et ses collègues se sont focalisés sur le chemin mutationnel du monarque, en tentant de le mimer chez la drosophile au moyen de la nouvelle technique d'édition du génome nommée CRISPR-Cas9. Ils ont ainsi trouvé un chemin possible qui permet d'obtenir une «drosophile-monarque» en satisfaisant pas à pas aux trois prédictions: tout d'abord la substitution en 111; en même temps ou après, celle en 119, puis celle en 122. Mais il est vraisemblable que d'autres existent.

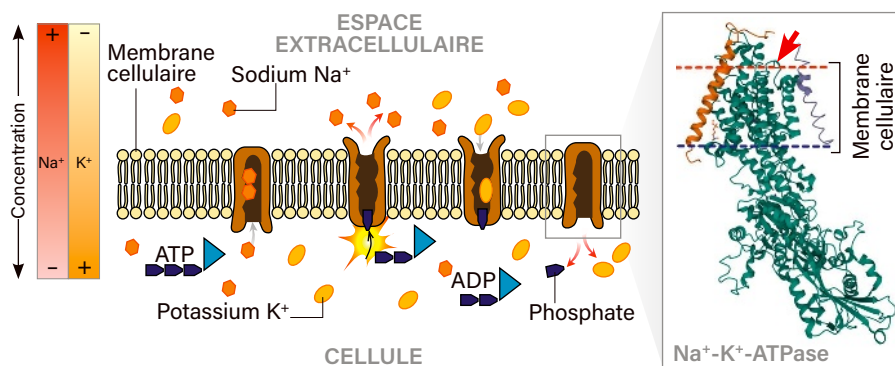
LE CARDINAL DÉMASQUÉ

C'est alors seulement que Noah Whiteman et Simon Groen se sont interrogés sur les prédateurs des monarques: ces insectivores pouvaient-ils, à leur tour, acquérir une protection contre le glycoside? Les deux chercheurs ont donc séquencé chez certains prédateurs la portion du gène de l'enzyme correspondant

LE RÔLE ESSENTIEL DE LA POMPE $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$

Toute cellule vivante présente un potentiel de membrane (une différence de charges électriques, la face interne étant négative et la face externe, positive), assuré par un déséquilibre ionique entre le cytoplasme et l'extérieur de la cellule. Les ions potassium K^+ , entre autres, sont majoritaires à l'intérieur de la cellule et les ions sodium Na^+ , majoritaires à l'extérieur. Moyennant une dépense énergétique, la protéine $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$ maintient continuellement ces différences de concentration en rejetant des ions Na^+ hors de la cellule et en faisant entrer des ions K^+ dans la cellule. Le schéma ci-dessous présente les quatre états importants de l'enzyme. La pompe a une forte affinité avec l'ATP (source d'énergie) et les ions Na^+ ; elle récupère un groupe phosphate de l'ATP (phosphorylation), ce qui la referme sur trois ions Na^+ ; son affinité augmente alors pour les ions K^+ ; elle libère les trois ions Na^+ et gagne deux ions K^+ ; une déphosphorylation spontanée a alors lieu, qui libère les ions K^+ et rend à l'enzyme son état initial.

L'enzyme est une protéine complexe composée de plusieurs sous-unités. L'unité notée α comporte dix segments transmembranaires qui forment le pore par où voyagent les ions. Le glycoside toxique de l'asclépiade se lie à une boucle extracellulaire de cette unité (flèche), ce qui obture en partie le pore et altère le fonctionnement de la pompe.



à la fameuse boucle où, chez le monarque, ont lieu les substitutions. Résultat: les sites 111 et 119 sont substitués chez le cardinal à tête noire! C'est aussi le cas chez la souris à oreilles noires. Et même chez la guêpe parasitoïde *Trichogramma pretiosum*, qui pond ses œufs dans la chenille du monarque.

Curieusement, toutes les espèces de nématodes (de minuscules vers) séquencées présentaient de telles substitutions, alors que bon nombre ne sont jamais confrontées au glycoside. Seule l'une d'elles, *Steinernema carpocapsae*, portait en plus une substitution au site 122. Une espèce justement connue pour consommer sans souci les chenilles du monarque... Ainsi, des prédateurs aussi différents que oiseaux, mammifères, insectes ou nématodes paraissent avoir suivi un chemin mutationnel mimant celui du monarque, de manière incomplète ou complète. D'un point de vue écologique, on assiste à un effet domino avec des convergences évolutives étonnantes. Jusqu'où ira-t-il? ■

BIBLIOGRAPHIE

- S. Groen et N. Whiteman, **Convergent evolution of cardiac-glycoside resistance in predators and parasites of milkweed herbivores**, *Curr. Biol.*, 2021.
- M. Karageorgi et al., **Genome editing retraces the evolution of toxin resistance in the monarch butterfly**, *Nature*, 2019.
- N. Whiteman et K. Mooney, **Insects converge on resistance**, *Nature*, 2012.
- S. Dobler et al., **Community-wide convergent evolution in insect adaptation to toxic cardenolides by substitutions in the $\text{Na},\text{K}\text{-ATPase}$** , *PNAS*, 2012.