

# Epistasie et évolution des composantes de la variance.

C. Dillmann, D. de Vienne, A. Le Rouzic, M. Pettrizelli

April 3, 2018

# Le paradoxe de l'épistasie

## *Un phénomène biologie universel :*

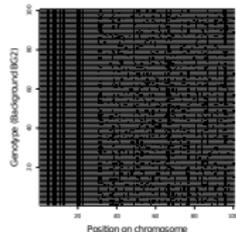
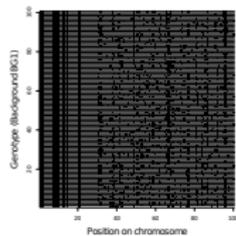
- L'effet phénotypique d'un allèle à un locus dépend du contexte génétique.
- L'effet d'un gène est masqué par un autre gène.
- Interactions entre gènes conduisant à des effets non linéaires.

## *Statistiquement indétectable :*

- Se transmet en partie d'une génération à l'autre.
- Défini comme un résidu (écart à l'additivité).
- Fortement dépendant des fréquences alléliques.

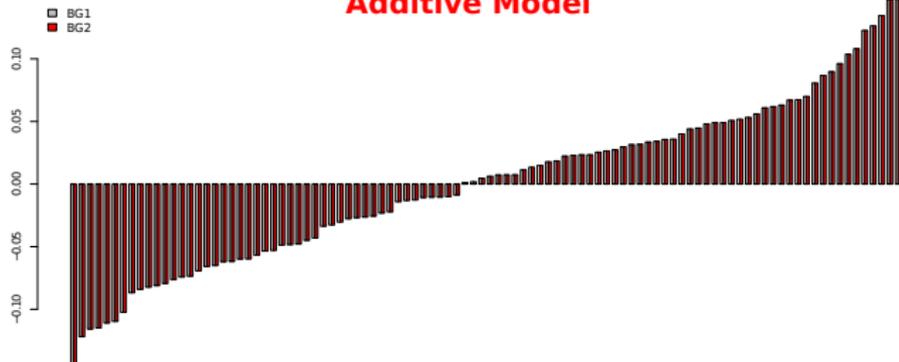
Dans une population, la composante génétique de la variance est majoritairement additive pour la plupart des caractères.

# Effet du fond génétique : Modèle additif



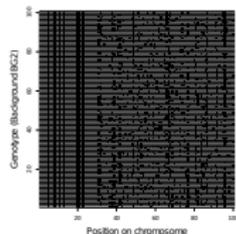
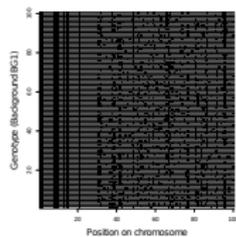
Phenotypic value of the different genotypes  
in the two genetic backgrounds

**Additive Model**



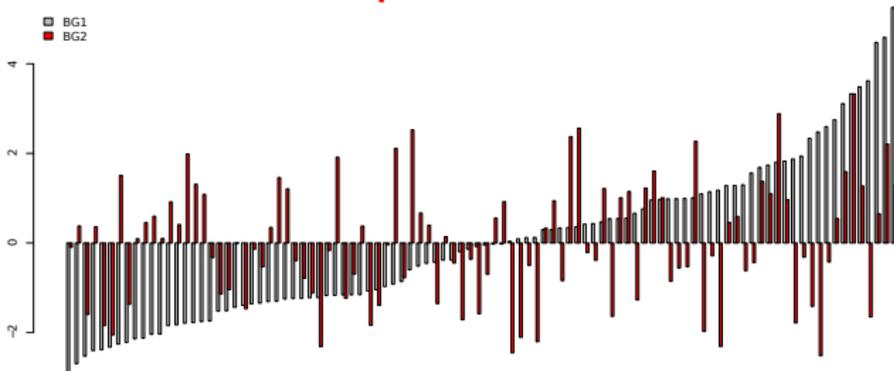
ADD : Le classement des valeurs phénotypiques est indépendant du contexte génétique.

# Effet du fond génétique : interactions aléatoires



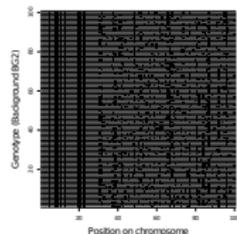
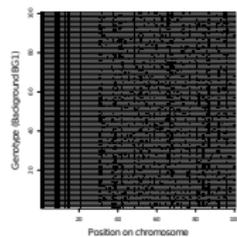
Phenotypic value of the different genotypes  
in the two genetic backgrounds

## Epistatic Model



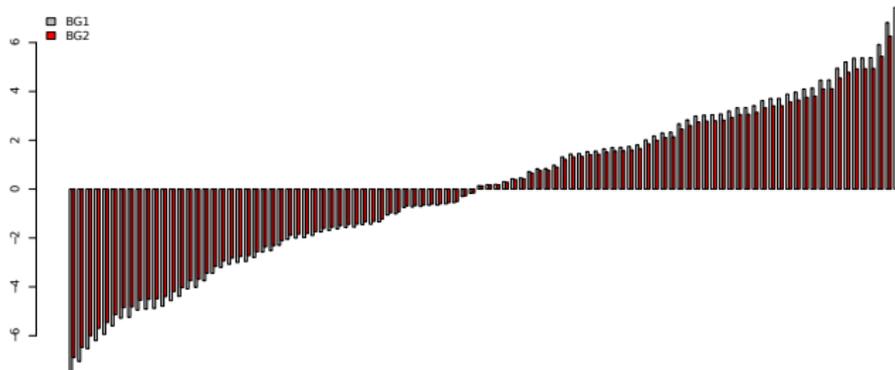
EP : Le classement des valeurs phénotypiques est fortement modifié par le contexte génétique.

# Effet du fond génétique : modèle multiplicatif



Phenotypic value of the different genotypes  
in the two genetic backgrounds

## Multiplicative Model



MULT : Le classement des valeurs phénotypiques est indépendant du contexte génétique, qui détermine l'amplitude des variations.

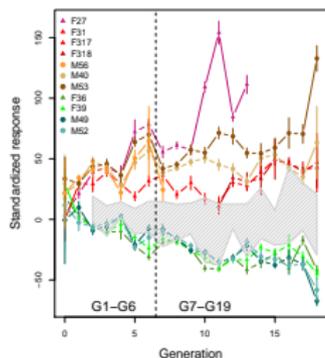
# Composantes de la variance

En présence d'épistasie, la **variance additive** dépend à la fois de l'effet des allèles **polymorphes** et de celui des allèles **fixés** (contexte génétique).

→ Le paysage adaptatif change au cours du temps.

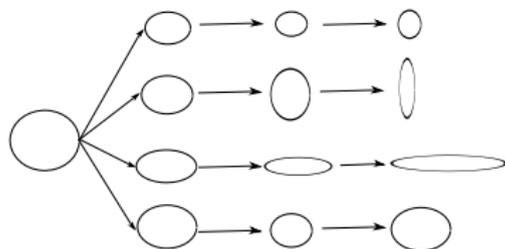
## Assymétrie de la réponse à la sélection

Le Rouzic A., 2014, Front. Genet.



## Augmentation de l'imprédictabilité

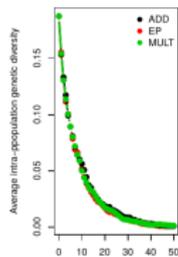
Dillmann, C. Foulley J.L., 1998, GSE



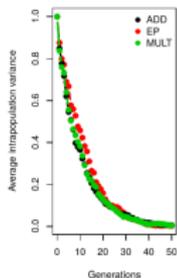
Epistasie + Dérive génétique = variance de la variance génétique additive ?

# Epistasie et dérive génétique

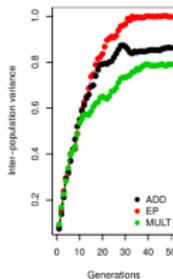
Evolution dans un modèle en île, sans sélection, sans migration.



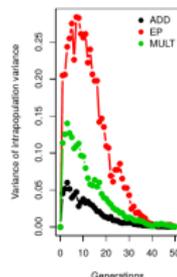
Diminution de la diversité génétique moyenne intra-population.



Diminution de la variance additive moyenne intra-population.



Augmentation de la diversité génétique moyenne inter-population.

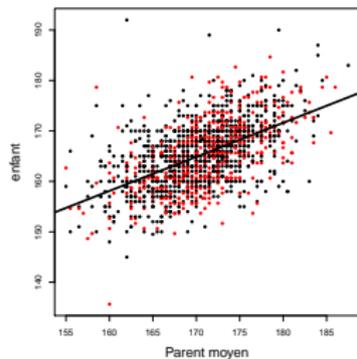


Augmentation transitoire de la variance de la variance additive.

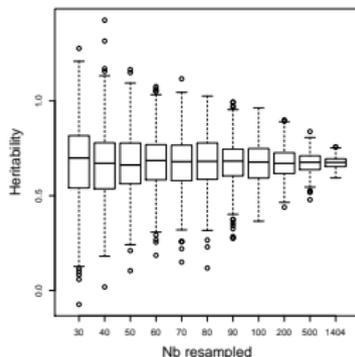
- En présence d'épistasie, forte augmentation de la variance de la variance génétique additive.
- Le potentiel de réponse à la sélection change de façon aléatoire.

# Indice d'épistasie : sensibilité à la dérive génétique

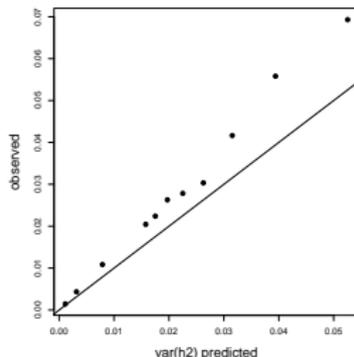
Données sur la taille humaine recueillies entre 2012 et 2017 chez des étudiants de Licence Bio.



Héritabilité  $\approx 0.68$  dans l'échantillon total de 1404 étudiants.



Echantillons de taille décroissante.



La variance de la variance additive augmente plus vite qu'attendu lorsque la taille de l'échantillon diminue.

Mise en évidence *statistique* de l'importance de l'épistasie dans le déterminisme génétique de la taille chez l'homme.

# Héritabilité manquante

Il est difficile de trouver les gènes responsables de la variation des caractères quantitatifs, même lorsqu'il s'agit de caractères très héréditaires, au sens de la génétique quantitative :

- Excès de variants génétiques rares dans les populations
- Variabilité dans la mesure des caractères d'une étude à l'autre
- Les effets génétiques sont en réalité épigénétiques
- Modèle infinitésimal = la variation est due à l'effet cumulé d'un très grand nombre de gènes d'effet individuel faible.
- Prédominance des interactions entre allèles (épistasie).



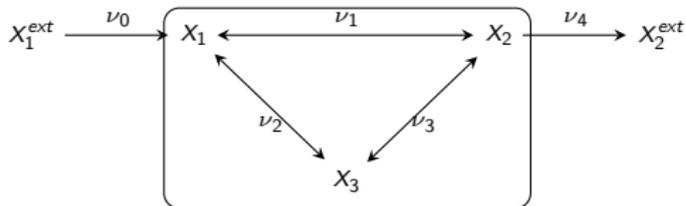
Isabelle Olivieri

*Mais les gènes ne sont pas très importants pour faire des prédictions sur l'évolution des traits d'histoire de vie.*

- Modéliser la construction du phénotype (interactions).
- Ne pas oublier le hasard → modéliser la distribution de la variance génétique.

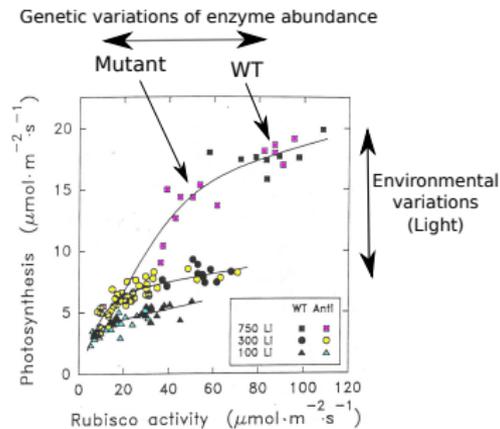
# Relation G-P : Théorie du contrôle métabolique

**Cas simples** : résolution analytique du système d'équations différentielles ordinaires. **Cas général** : équation empirique.



$$J = \nu^{ext} = \frac{X}{\sum_i \left( \frac{1}{A_i \cdot E_i + d_i} \right)}$$

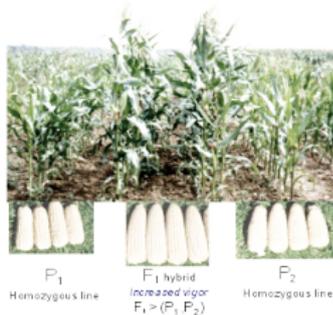
Kacser and Burns, 1973; Heinrich and Rapoport, 1974, Fiévet et al, 2006



Laurer et al, 1993

Le flux augmente de façon non linéaire avec l'abondance d'une enzyme. Le flux maximum dépend à la fois du milieu et des autres enzymes du réseau.

# Hétérosis ou vigueur des hybrides

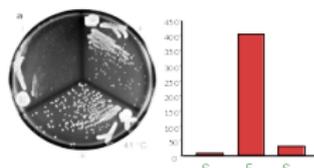


At (Col)    F1    At (C24)

Niet et al. 2009. Rosette size in *Arabidopsis*



Li et al. 2008. Yield in *Laminaria*



Steinmetz et al. 2002. Growth rate in yeast



Planade et al. 2009.  
Tadpole resistance to parasites



Proops L. et al. 2009.  
Mule cognition



Mule Duck

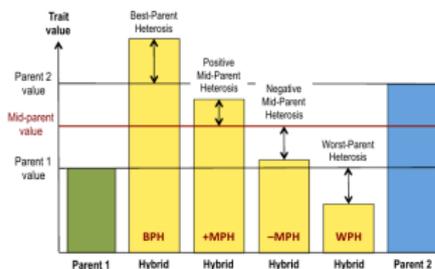
Mingroni M. A. 2007.

Flynn effect in human ?

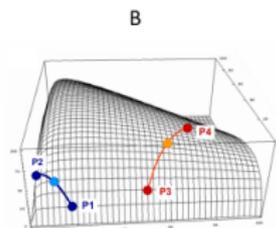
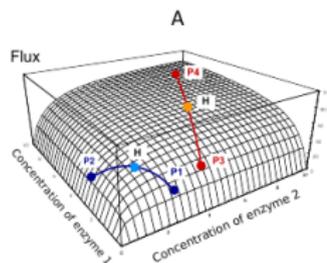


Le phénomène d'hétérosis est universel

# Bases moléculaires de l'hétérosis



Différents indices permettent de comparer la valeur des hybrides à celle de leurs parents.



De Vienne et al, 2018?

La non-linéarité de la relation génotype-phénotype permet d'expliquer la vigueur des hybrides par des mécanismes de *complémentation* entre locus (épistasie).

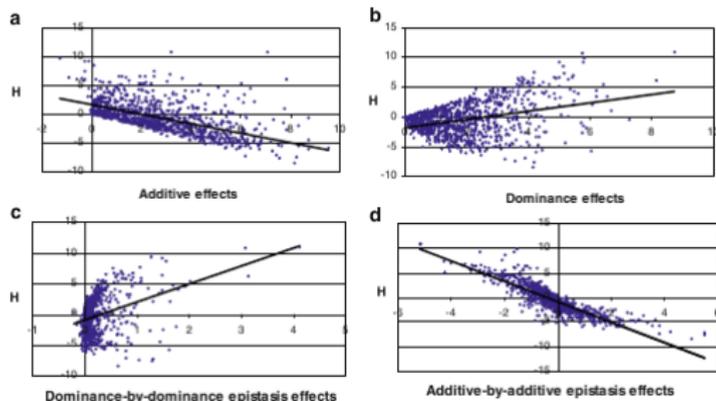
# Hétérosis et épistasie

Les parents diffèrent entre-eux pour l'abondance des enzymes. Si l'on connaît le génotype et le flux de chaque génotype possible, on peut relier l'hétérosis aux effets des gènes et à leurs interactions.

Décomposition des effets des gènes à deux locus :

	$A_1A_1$	$A_1A_2$	$A_2A_2$
$B_1B_1$	$\mu - a_A - a_B + e_{AB}$	$\mu - a_B + d_A - e_{Bd_A}$	$\mu + a_A - a_B - e_{AB}$
$B_1B_2$	$\mu - a_A + d_B - e_{Ad_B}$	$\mu + d_A + d_B + e_{d,d_B}$	$\mu + a_A + d_B + e_{Ad_B}$
$B_2B_2$	$\mu - a_A + a_B - e_{AB}$	$\mu + a_B + d_A + e_{Bd_A}$	$\mu + a_A + a_B + e_{AB}$

Relation entre les effets des gènes et l'hétérosis



Fievet et al, 2010, TAG

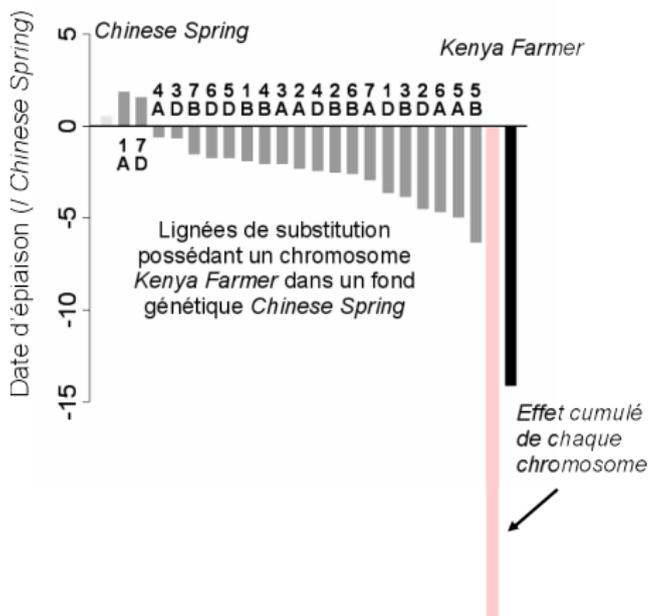
L'hétérosis est reliée aux interactions épistatiques non-additives entre locus.

# Epistasie : l'effet d'un allèle dépend du fonds génétique

## Lignées de substitution chez le blé:



On remplace un chromosome d'une lignée (Chinese Spring, tardive) par celui d'une autre lignée (Kenya farmer, précoce).



Tous les chromosomes du blé participent au déterminisme de la date de floraison. Les interactions épistatiques entre locus sont de type *moins qu'additives*.

# Génétique des populations : conflits entre pressions évolutives

*Dans les populations naturelles, le polymorphisme génétique est le résultat de conflits entre pressions évolutives. (J.B.S. Haldane)*

- Sélection *versus* mutation  $\implies$  Cryptopolymorphisme.
- Sélection *versus* ségrégation (Superdominance, **hétérosis**).
- Fitness *versus* abondance  $\implies$  Fréquence-dépendance.
- sélection variable entre formes haploïdes et diploïdes  $\implies$  Conflit Génétique.
- sélection *versus* migration  $\implies$  Clines.
- sélection dans différentes directions  $\implies$  Polymorphisme protégé.

# Fardeau génétique

**Fitness (Valeur sélective)** : Contribution moyenne d'un individu de génotype donné au pool génétique de la génération suivante.

La fitness d'un génotype se manifeste à travers son phénotype et peut changer selon l'environnement.

**Fardeau génétique :**

- Différence entre la fitness d'un individu de génotype moyen dans la population et la fitness d'un génotype de référence, qui peut être le meilleur de la population ou un génotype optimal.
- Réduction de la fitness moyenne de la population par rapport à la situation où tous les individus auraient le génotype de fitness maximale.

$$L = 1 - \frac{\bar{w}}{w_{max}}$$

Tous les mécanismes générant du polymorphisme sélectionné entraînent nécessairement l'apparition d'un fardeau génétique dans les populations.

# Fardeaux génétiques

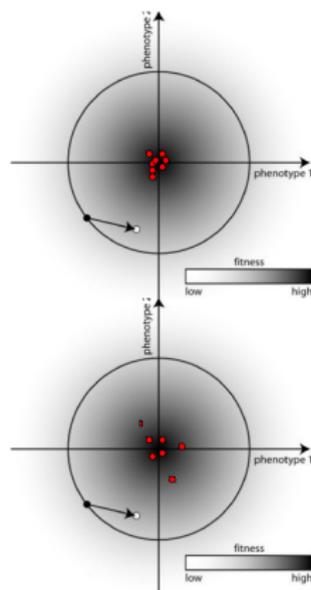


Illustration du fardeau de dérive dans un paysage adaptatif à deux dimensions.

**Causes :** mutations défavorables, dérive génétique, recombinaison, ségrégation.

$$L_{mut} = 1 - \exp(-U)$$

où  $U$  est le taux de mutation génomique.

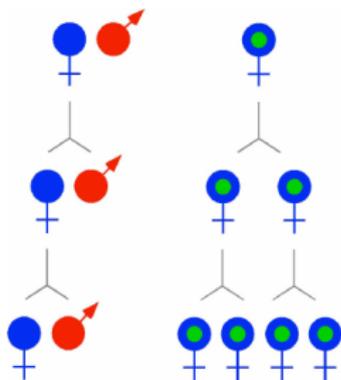
**Conséquences :**

- Evolution du sexe
- Régimes de reproduction : allogamie/autogamie
- Evolution de la ploïdie
- Devenir des petites populations

Les mécanismes permettant de réduire le fardeau génétique (et d'augmenter la valeur sélective moyenne de la population) seront favorisés par la sélection naturelle.

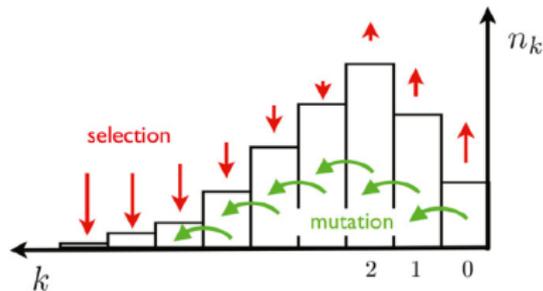
# Evolution des régimes de reproduction

## Le coût du sexe



Un individu transmet deux fois mieux ses gènes par autofécondation. Une mutation favorisant l'autofécondation augmentera mécaniquement en fréquence dans une population allogame.

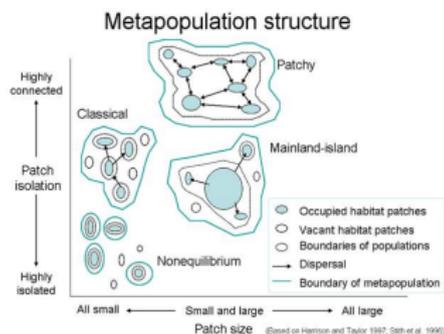
## Le Cliquet de Muller



The term “Muller’s Ratchet” has been coined to describe the phenomenon of almost irreversible (other than exact back mutation) accumulation of deleterious mutations in asexual populations.

# Rôle de la dérive génétique

Le concept de métapopulation :



**Fardeau génétique en populations structurées :**

- **Dépression de consanguinité :**

$$\delta_{IS} = 1 - \overline{\left( \frac{w_{1,i}}{w_{0,i}} \right)}$$

- **Hétérosis :**

$$\delta_{ST} = 1 - \frac{\bar{w}_{1,i}}{w_b}$$

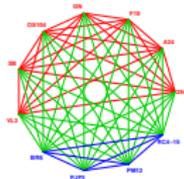
- $w_{1,i}$  fitness d'un individu issu d'autofécondation (intra-dème)
- $w_{0,i}$  fitness moyenne d'un individu issu d'allofécondation (intra-dème)
- $w_b$  fitness moyenne d'un individu issu d'allofécondation (inter-dème) (Roze et Rousset, 2004)

- L'autofécondation diminue la dépression de consanguinité ET l'hétérosis.
- La structure diminue la dépression de consanguinité et AUGMENTE l'hétérosis.

# Hétérosis chez la levure (ANR HeterosYeast)

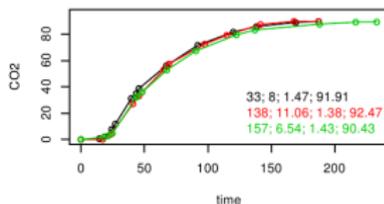
Chez la levure, la fermentation alcoolique est majoritairement assurée par deux espèces, *Saccharomyces cerevisiae* (Sc) et *Saccharomyces uvarum* (Su).

Croisement dialèle intra- et inter-spécifique



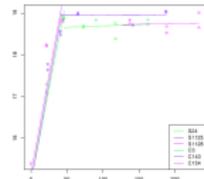
Fermentations à deux températures.  
11 parents, 54 hybrides F1.  
*ScxSc* *SuxSu* *ScxSu*

mesure de la cinétique fermentaire



Dégagement de CO<sub>2</sub> durant la fermentation

Trajet d'histoire de vie



taille des populations, taille des cellules, viabilité

Produits de fermentation et arômes

Mesurés par spectrométrie de masse à la fin du processus fermentaire.

Protéomique quantitative

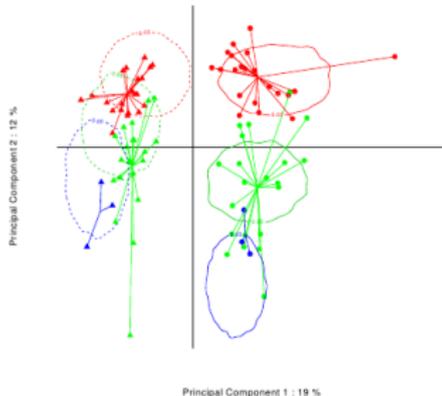
Gel-free, Label-free (spectrométrie de masse) au V<sub>max</sub>.

Bases métaboliques de la variation des caractères intégrés et de l'hétérosis ?

# Complexité de la relation génotype-phénotype

## Caractères fermentaires (niveau intégré)

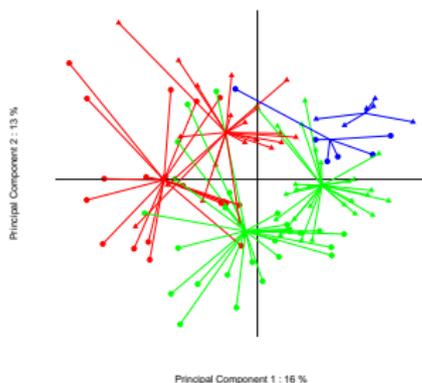
Les hybrides interspécifiques sont intermédiaires.



Représentation de la variabilité phénotypique dans un espace en deux dimensions. Chaque dimension correspond à une combinaison linéaire des phénotypes.

## Protéome (phénotype moléculaire)

Les hybrides interspécifiques sont identifiés par une combinaison de protéines *hétérotiques*.

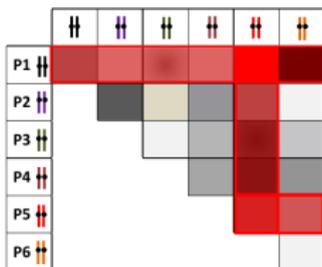
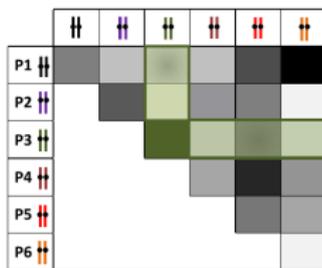


Représentation de la variabilité protéomique dans un espace en deux dimensions. Chaque dimension correspond à une combinaison linéaire des abondances des protéines.

Pour comprendre la relation entre le niveau protéique et des phénotypes plus intégrés, il faut prendre en compte le fonctionnement du réseau métabolique.

# Diallèle : dépression de consanguinité et hétérosis

Thèse Marianyela Petrizzelli.



- Souches parentales

$$Y_{ij} = \mu + A_i^w + B_j + \epsilon_i$$

La **dépression de consanguinité** mesure la différence moyenne entre la valeur phénotypique d'une souche et sa valeur moyenne en croisement.

- Hybrides intraspécifiques

$$Y_{ij} = \mu + (A_i^w + A_j^w)/2 + H_{ij}^w + \epsilon_i$$

- Hybrides interspécifiques

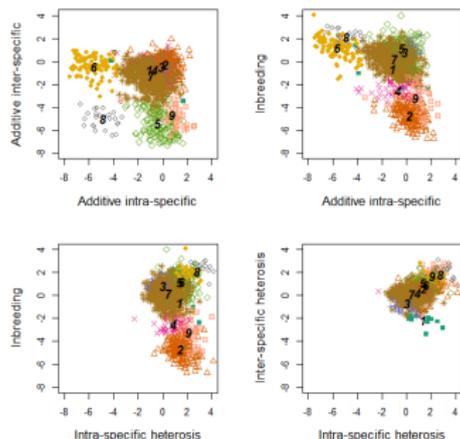
$$Y_{ij} = \mu + (A_i^b + A_j^b)/2 + H_{ij}^b + \epsilon_i$$

L'**hétérosis** mesure la différence moyenne entre la valeur phénotypique d'un hybride et la valeur moyenne des hybrides formés à partir de ses parents.

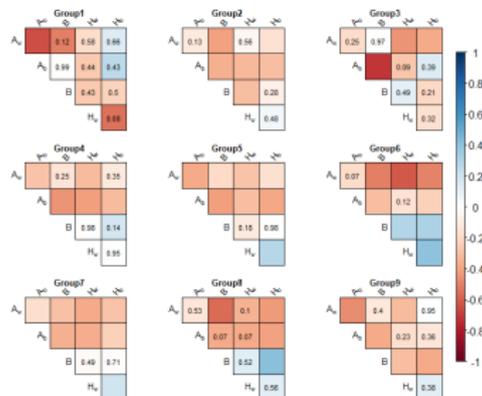
# Composantes de la variance

Corrélations entre composantes de la variance pour les abondances de protéines (un point = une protéine).

Classification des groupes de protéines



Corrélations intra-groupe entre composantes de la variance.

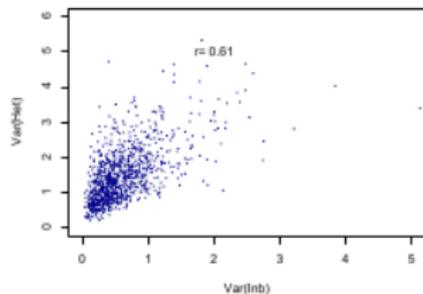


- Il est possible d'identifier des groupes de protéines sur la base de leurs composantes de la variance.
- La variance d'inbreeding n'est pas forcément corrélée à la variance d'hétérosie.

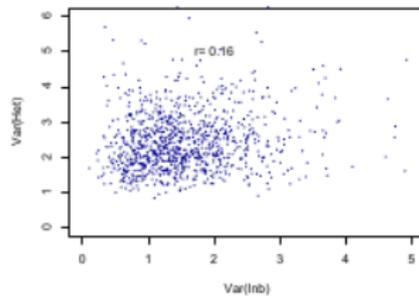
# Simulations

Simulations, effets des gènes inégaux, dominance.

Sans épistasie



Avec épistasie



L'épistasie moins qu'additive permet d'expliquer la persistance de l'hétérosis dans les populations par le découplage entre dépression de consanguinité (intra-pop) et hétérosis (inter-pop).

## Conclusions : les effets pervers de l'épistasie

- aléa de la réponse à la sélection dans les petites populations
- bases moléculaires de l'hétérosis
- les composantes de la variance dépendent de l'histoire évolutive des populations et du lien entre les caractères observés et la fitness.