

Bases génétiques de la variation morphologique



Vincent Debat - MNHN

Plan

Introduction – historique – concepts

1 – Des gènes pour contrôler la variation?

Mutators

Evolutionary capacitors

Gènes de plasticité

2 – Du phénotype au génotype: Des gènes qui contrôlent la valeur moyenne des caractères morphologiques

Origines mendéliennes

Génétique évolutive : génétique des populations et quantitative

Biologie moléculaire et théorie : modèle géométrique?

3 – Du génotype au phénotype : le 'genetic toolkit'

Principes généraux

L'exemple de la drosophile

Des références

Introduction

L'échelle génétique = hérédité = importance particulière pour l'évolution.

Q : Morphologie vs physiologie vs comportement?

Quels sont les gènes, parmi les milliers que chaque espèce possède, qui contrôlent la morphologie? (Carroll et al 2001). Réponse évodévo = « **common genetic toolkit** »

Contrainte historique :

étude du phénotype pour en comprendre les bases génétiques.

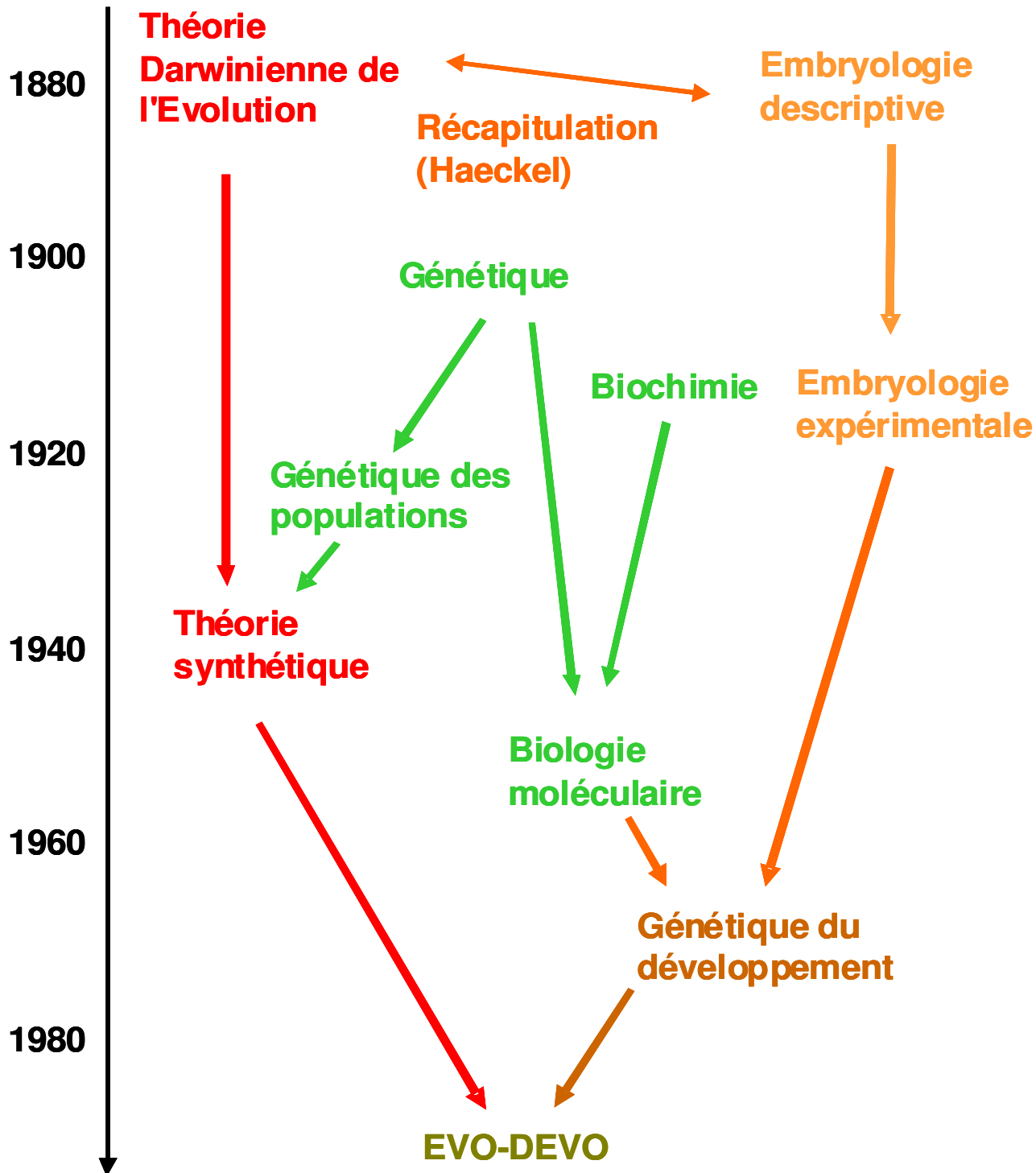
En retour, via les méthodes d'accès direct aux gènes, on essaye de comprendre la relation entre les gènes et la morphologie.

On a inféré un type de relation gène-caractère par l'analyse des caractères, et on utilise ce cadre théorique qui est parfois dépassé comme support aux analyses modernes.

Par exemple, la question qu'est ce qu'un gène? N'a pas eu de réponse précise avant... aujourd'hui (toujours discuté!)

L'ADN, code génétique = très récent. Le fonctionnement des gènes, les interactions, le contrôle du développement = encore plus récent. Pourtant plus de 100 ans de génétique!!

Comment intégrer ces nouvelles données dans le cadre hérité de ce siècle de génétique?



Genotype phenotype map

Une source de confusion possible:

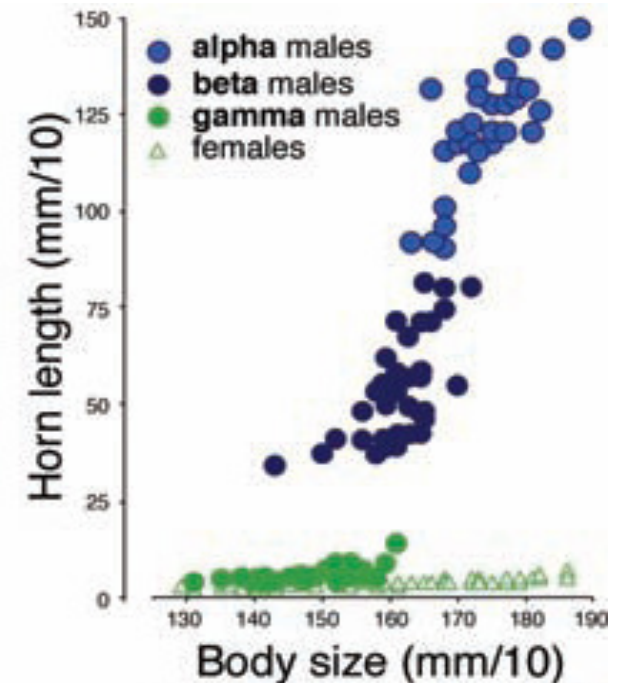
Si 1 gène = 1 caractère, VM = VG

Bases génétiques de la variation morphologique = variation génétique !

Or, la relation génotype phénotype est loin de cette linéarité.

On peut avoir de la variation génétique sans effet morphologique (et vice versa!)

Exemple : caractères à seuil. Variation génétique continue / variation morpho discrète



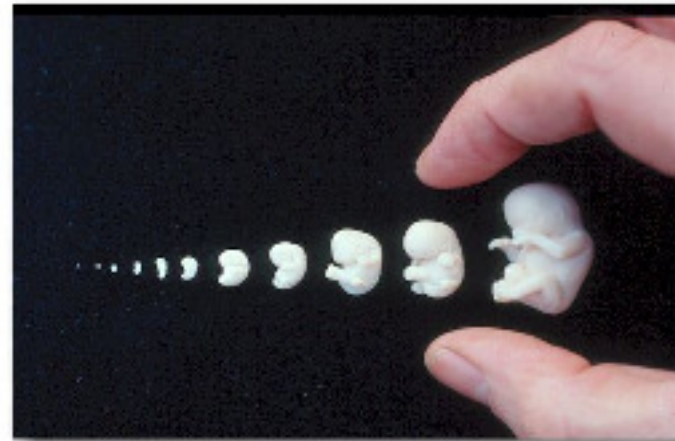
Méthodes : comment analyser les bases G de la V M ?

1) Décrire la variation - comprendre comment elle se structure - pour rechercher les facteurs explicatifs (pas la même chose si deux formes très différentes ou continuum)
=génétique évolutive (génétique des populations et génétique quantitative)



2) Comprendre comment la morphologie est produite, pour comprendre où la variation peut trouver son origine
=génétique moléculaire du développement

Dichotomie entre causes proximales et distales... Qui a ses raisons historiques : manque de connaissance au niveau proximal



Pas un cours de génétique mendélienne, ni de génétique des populations, ni quantitative ni du développement. Etablir des liens entre tout ça, pour fixer un cadre général

Pour comprendre l'état actuel des connaissances, comprendre le cadre *historique* et *conceptuel* dans lequel elles ont été obtenues

1-Des gènes pour contrôler la variation?

A - Mutators = allèles qui affectent le taux de mutation

Plupart des mutations sont délétères. Pourquoi le taux de mutation n'évolue t-il pas vers zéro?

- une pop sans mutation s'éteint au moindre changement environnemental
- mutations qui affectent le taux de mutations ont des effets pleiotropes sur la fitness. La fitness est donc optimale pour des taux de mutations non nuls = 'coût de la fidélité'

4 points de contrôle où la sélection peut moduler le taux de mutation:

- Fidélité de réplication de l'ADN: (1 erreur pour 10^8 à 10^{10} paires de bases) grâce à des **ADN polymérase** haute fidélité
- Exposition à des mutagènes (endo et exogènes). Existence d'**agents anti mutagènes**: superoxide dismutase (contre effets catalytique); mélanine (contre UV).
- Efficacité des **systèmes de réparation de l'ADN**
- Systèmes de tampon** des effets mutationnels: au niveau de l'ARN, systèmes de dégradation des ARN non sens; niveau des protéines, protéine chaperonnes

Il a été suggéré que des stress environnementaux peuvent induire une augmentation des taux de mutations = adaptation (Bjedov et al 2003; Wright, 2004)

B- Evolutionary capacitors: Hsp90 (Rutherford and Lindquist, *Nature* 1998)

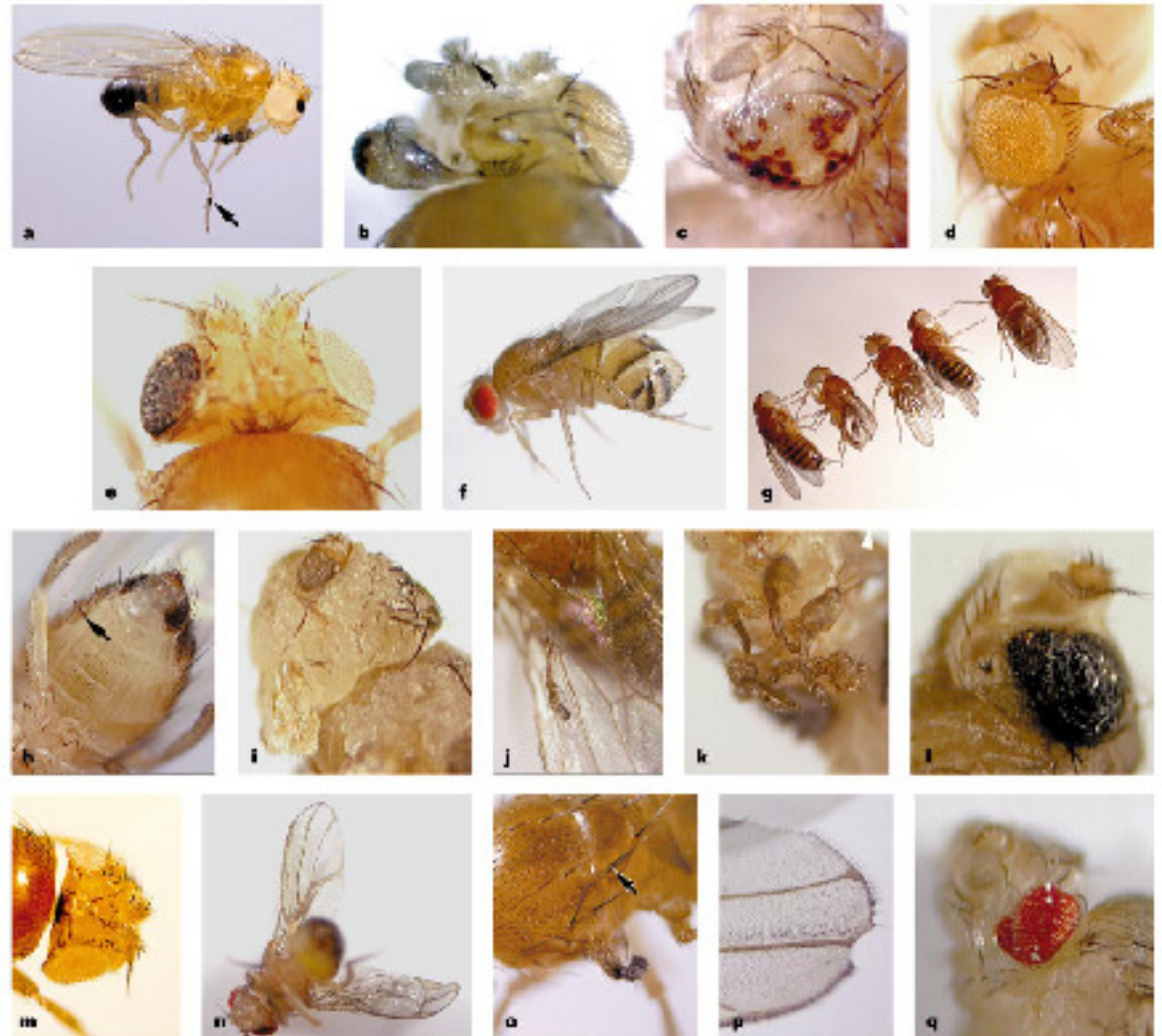
Hsp 90 = heat shock protein 90 kDA
=proteine chaperonne.

Se fixe de façon non spécifique sur un grand nombre de protéines instables, qu'elle stabilise et auxquelles elle permet de maintenir leur activité.

Corolaire: ces protéines peuvent accumuler de la variation, qui est rendue neutre par l'effet 'chaperon' d'Hsp90 : une variance génétique cryptique peut donc s'accumuler.

Corolaire suivant : si Hsp90 est perturbée et ne joue plus son rôle, la variance génétique est révélée.

Hsp90 peut donc agir comme un agent de stockage/re-largage de variation génétique.



C- Gènes de plasticité?

La plasticité = capacité à produire un phénotype différent (de la VM) en fonction de l'environnement.

S'il existe des gènes de plasticité, ils correspondent bien à la notion de base génétique de VM!

La question a été très vivement débattue (voir cours sur la plasticité)

Sensibilité allélique vs gènes de plasticité.

Ce qui est sûr c'est que l'environnement affecte l'expression des gènes, certains plus que d'autres : cet effet est fondamental et doit être pris en compte!

Interaction G x E en Génétique quantitative (voir plus loin)



2 – Du phénotype au génotype: Des gènes qui contrôlent la valeur moyenne des caractères morphologiques

A- Origines mendéliennes (ou “Quand la variation est discrète »)

Choix de l'espèce *Pisum sativum*

Grande variété de forme de graines (pois) facilement identifiable

















Reproduction sexuée soit

- autofécondation
- pollinisation croisé



Tiré du cours de génétique de F. Malagnac

Sept caractères étudiés par G. Mendel

Graines	Cosses	Fleurs	Plantes
 lisses  ridées  vertes  jaunes	 pleines  plissées  vertes  jaunes	 axiales  apicales  blanches  pourpres	 grandes tiges  petites tiges

LIGNEE PURE = lignée pour laquelle les caractères se retrouvent inchangés d'une génération à l'autre



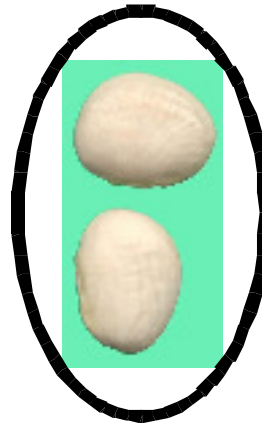
Lignée pois
graines lisses



Lignée pois
graines ridés



Première génération = F1

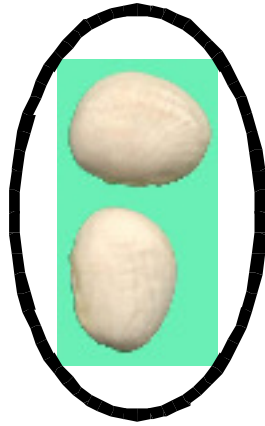


F1 homogène :
100% descendance pois lisses

Dominance



Croisement des individus issus de la F1 entre eux
plantes = autofécondation



Plante à
graines lisses
F1



Deuxième génération = F2



75%

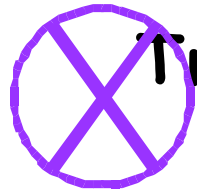
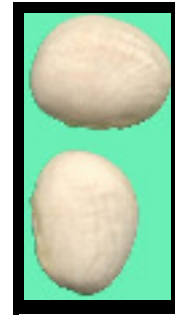


25%

F2 PAS homogène = ségrégation des caractères

Plantes à graines ridés F2

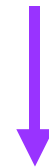
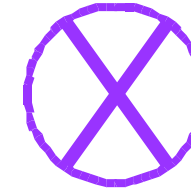
Plantes à graines lisses F2



Troisième génération

=

F3



100%



100%



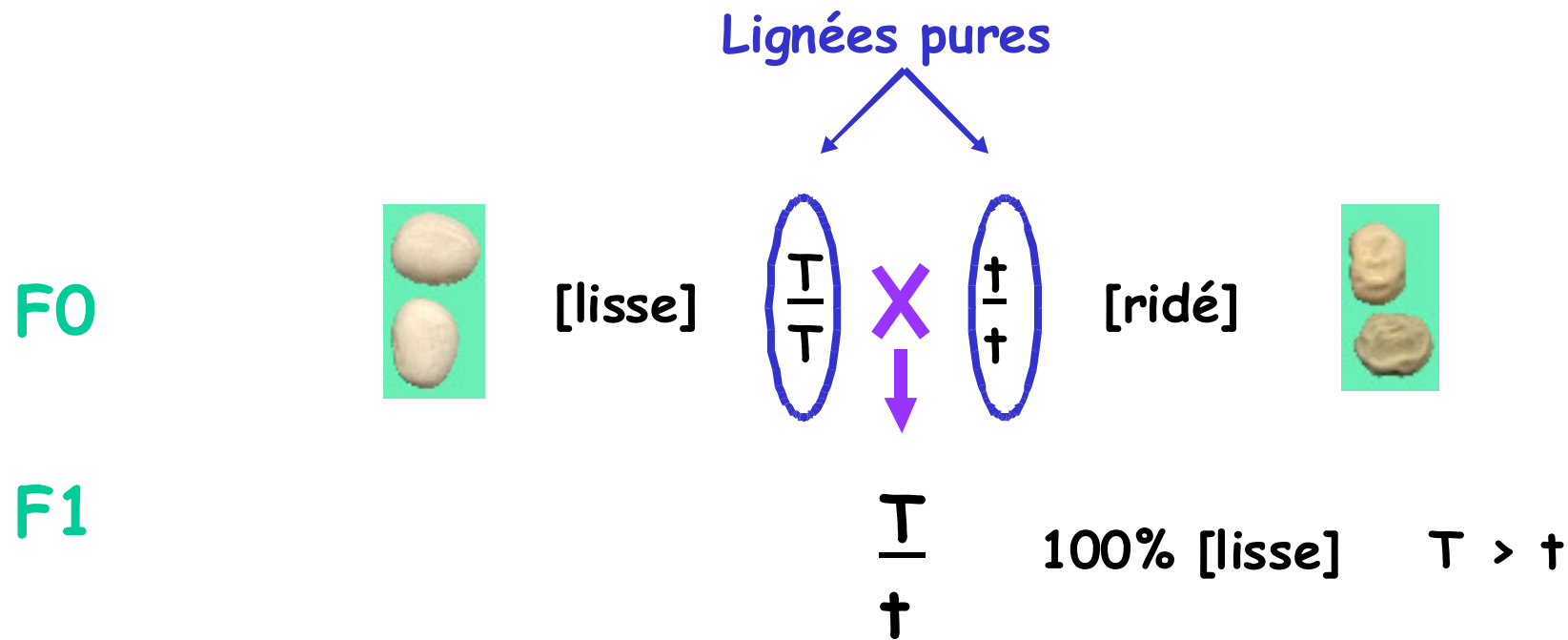
75%



25%

Hypothèses de Mendel

- Le pois possède 2 copies de l'information
 - Le pois reçoit une copie de chacun de ses parents
 - Chacune des copies est transmise avec la même probabilité
- Soit 1 entité texture * copie T [lisse]
* copie t [ridé]



** Uniformité des hybrides de première génération*

-> chaque gamète ne contient toujours qu'un seul facteur héréditaire pour un caractère donné

Première loi de Mendel

F1

$\frac{T}{t}$

100% [lisse]

$T > t$

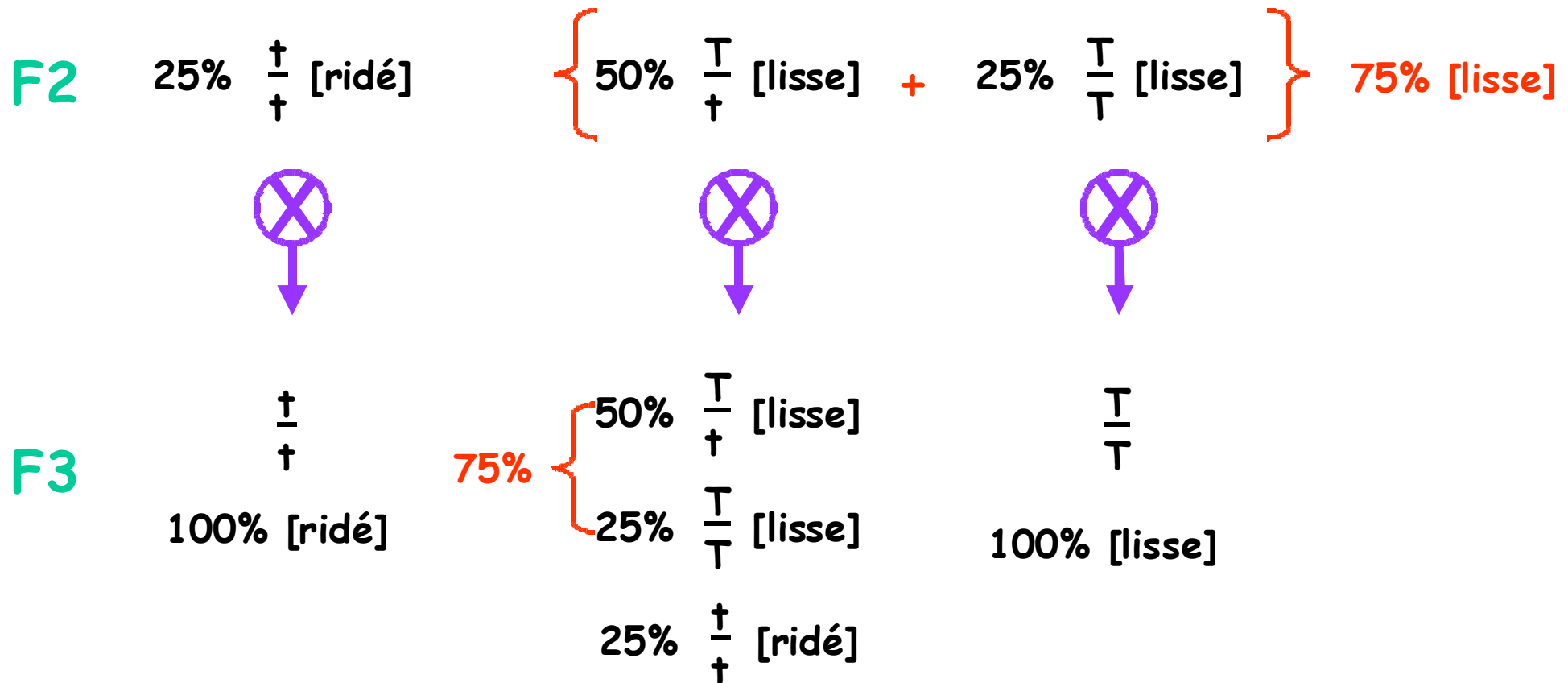


	T	t
T	$\frac{T}{T}$	$\frac{T}{t}$
t	$\frac{T}{t}$	$\frac{t}{t}$

F2

25% $\frac{t}{t}$ [ridé]

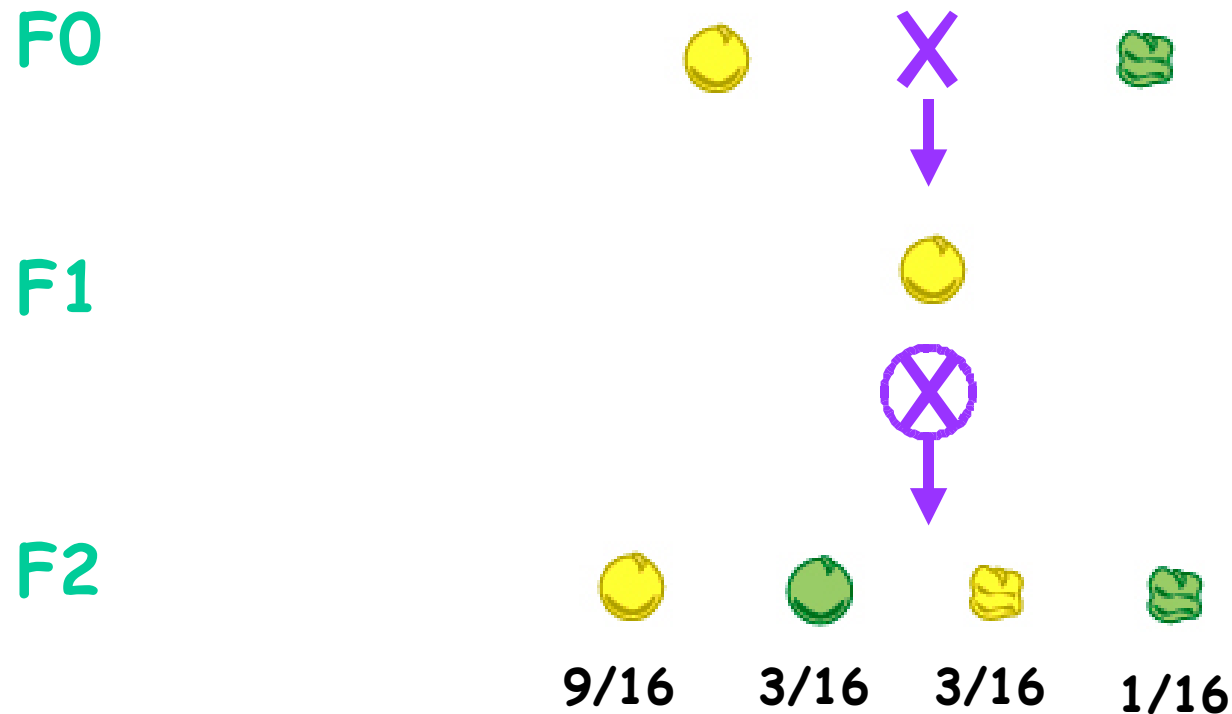
$\left\{ 50\% \frac{T}{t} \text{ [lisse]} + 25\% \frac{T}{T} \text{ [lisse]} \right\} 75\% \text{ [lisse]}$



-> Les différentes versions d'un caractère se séparent et se réassortissent indépendamment

Deuxième loi de Mendel

Ségrégation de deux caractères indépendants



➤ Soit 1 entité texture * copie T [lisse]
* copie t [ridé]

Soit 1 entité couleur * copie C [jaune]
* copie c [vert]

F0

$\frac{T}{T} \frac{C}{C}$



$\frac{t}{t} \frac{c}{c}$

F1



$\frac{T}{t} \frac{C}{c}$



F2

	$T C$	$T c$	$t C$	$t c$
$T C$	$\frac{T}{T} \frac{C}{C}$	$\frac{T}{T} \frac{c}{C}$	$\frac{t}{T} \frac{C}{C}$	$\frac{t}{T} \frac{c}{C}$
$T c$	$\frac{T}{T} \frac{C}{c}$	$\frac{T}{T} \frac{c}{c}$	$\frac{t}{T} \frac{C}{c}$	$\frac{t}{T} \frac{c}{c}$
$t C$	$\frac{T}{t} \frac{C}{C}$	$\frac{T}{t} \frac{c}{C}$	$\frac{t}{t} \frac{C}{C}$	$\frac{t}{t} \frac{c}{C}$
$t c$	$\frac{T}{t} \frac{C}{c}$	$\frac{T}{t} \frac{c}{c}$	$\frac{t}{t} \frac{C}{c}$	$\frac{t}{t} \frac{c}{c}$



9/16



3/16



3/16



1/16

Ségrégation de deux caractères indépendants

-> *Disjonction indépendante des caractères en F2*

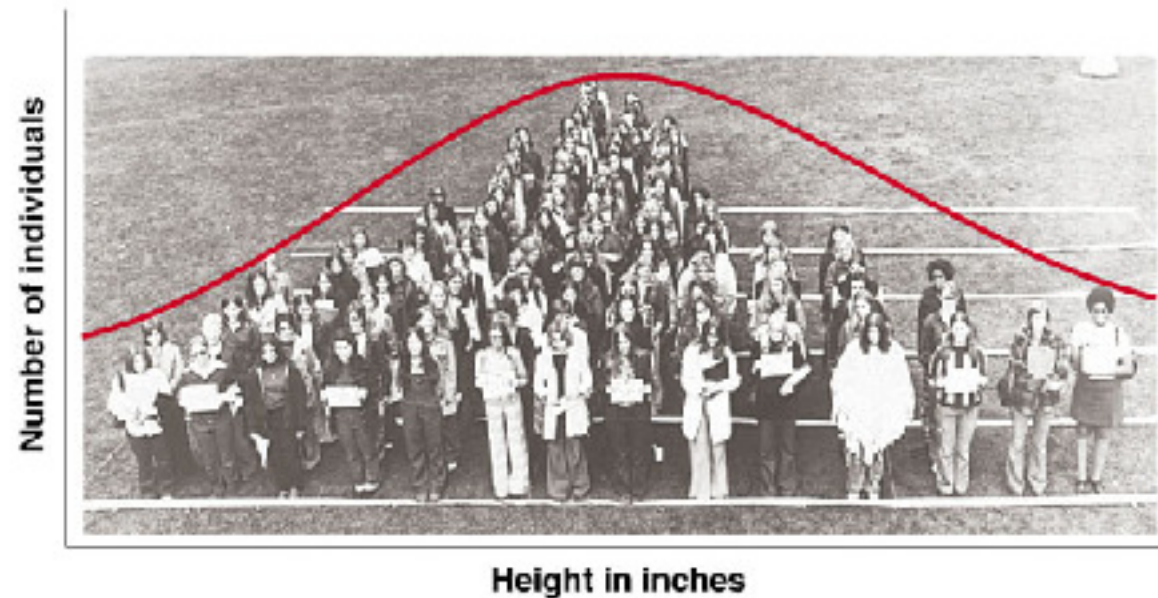
Troisième loi de Mendel

B - Génétique évolutive : génétique des populations et quantitative

La question de la variation discrète vs continue se confond avec la controverse sur l'évolution discrete vs continue

Caractères étudiés par Mendel sont discrets. Que fait pour les caractères qui varient de façon continue?

Tobin/Dusheck, *Asking About Life*, 2/e
Figure 16.6



Génétique des caractères continus

Lois de Mendel redécouvertes en 1900 par Hugo de Vries, Karl Correns et Erich Von Tschermak Seisenegg

Opposition entre les **mendéliens** (Bateson, de Vries, Johannsen, Morgan) et les **biométriciens** (Galton (cousin de Darwin) puis Pearson et Weldon)

La question est bien celle de la continuité. Les biométriciens réfutent la génétique mendélienne (discrète): leurs mesures de biométrie leurs montrent que la variation et donc l'évolution, sont continues et graduelles! (Ce qui est en accord avec les positions de Darwin)

Pour les mendéliens, qui sont convaincus - à juste titre - que le mode d'hérédité décrit par Mendel est juste, la question ne fait plus débat. Ils se radicalisent, et défendent l'idée d'une évolution par saut (saltationisme). De Vries invente le mot **mutation**.

Bateson: 'En suggérant que les changements par lesquels se fait l'adaptation sont graduels et indécélables, on s'épargne toute difficulté : Si l'on considère que les espèces se forment de façon si graduelle qu'elle en est imperceptible, Il est clairement inutile de se fatiguer à essayer de percevoir ces changements.'

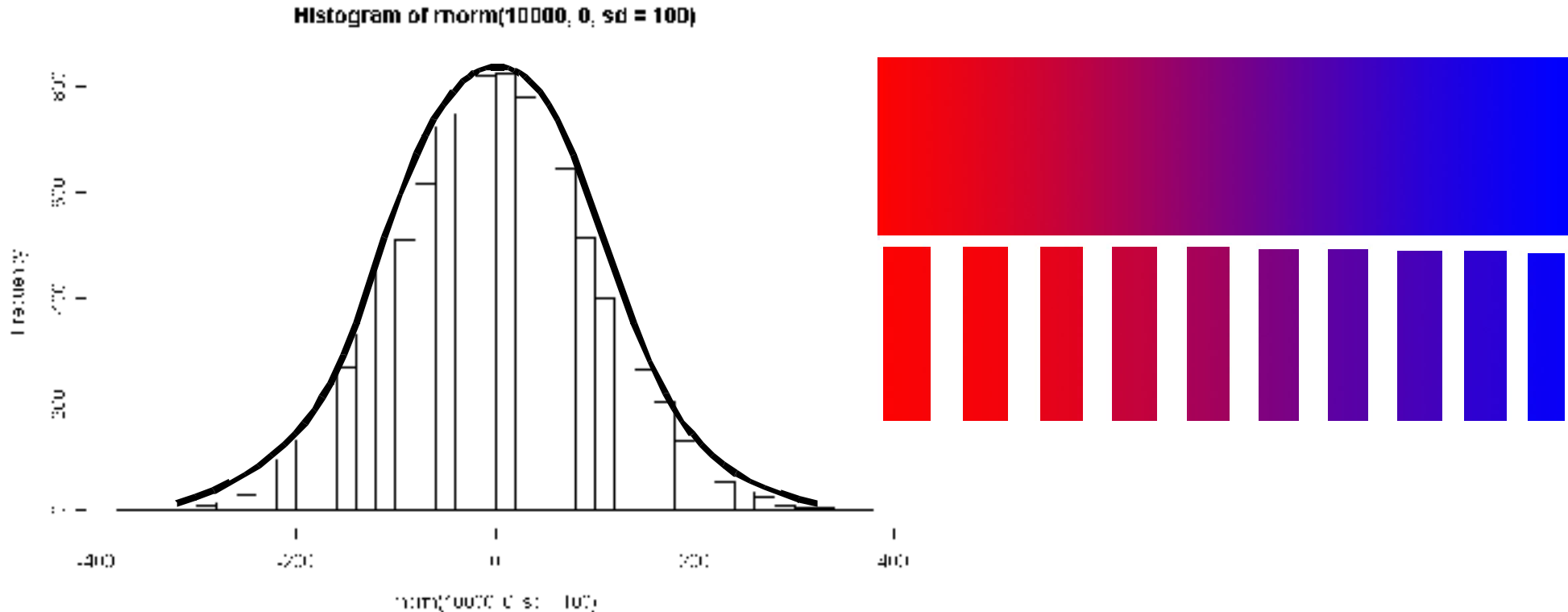
Paradoxalement, alors que la génétique mendélienne s'impose, c'est la conception biométricienne d'une évolution graduelle qui va dominer tout le vingtième siècle.

Ronald Fisher a permis de réconcilier les deux

= modèle génétique infinitésimal:

'Au lieu de suivre les effets de gènes individuels sur la caractère étudié, on peut calculer leurs effets cumulés sous l'hypothèse que ce caractère est influencé par un nombre infini de gènes à effets additifs, chacun contribuant pour une part infinitésimale'.

Orr (2005)



Génétique des populations = extension de la génétique mendélienne aux populations

Pour chaque locus, les alleles ségrègent dans la population. Comprendre l'évolution des phénotypes et de leur variation = comprendre l'évolution des fréquences alléliques. (NB: sans bien définir ce qu'est un allèle)

Modélisation des facteurs affectant la fréquence allélique

- mode de reproduction
- mutation/recombinaison
- sélection
- hasard (dérive)
- taille et structure spatiale des populations
- migrations

Modèles prédictifs et explicatifs très puissants, mais caractères à déterminisme génétique très simple...

Rappels de génétique quantitative

Approche univariée : composantes de variation

$$P = G + E$$

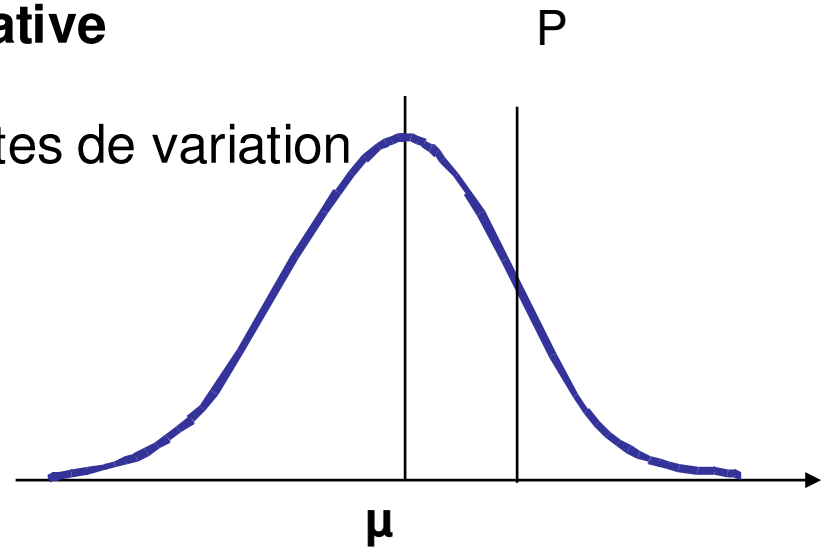
$$P = A + D + I + E$$

$$V_p = V_g + V_e (+ V_{g \times e})$$

$$V_g = V_a + V_d + V_i$$

$$V_i = V_{a \times a} + V_{d \times d} + V_{a \times d}$$

Plus, bien sur, tous les composants d'interaction $g \times e$



Lors de la reproduction sexuée, la contribution d'un parent se limite à la transmission d'un gamète haploïde issu de méiose et résultant d'une recombinaison. Les interactions génotypiques sont rompues et chaque allèle est transmis indépendamment:

–A: La valeur génétique additive est transmise à la descendance

–D: Le résidu de dominance n'est pas transmis à la descendance dans un gamète haploïde

–I: Le résidu d'interaction épistatique n'est pas transmis à la descendance dans un gamète haploïde

C' est pourquoi la composante A revet une importance particulière

Rappels de génétique quantitative

Approche univariée: Héritabilité

Héritabilité : un concept central

Part de variation phénotypique attribuable à des différences génétiques:

Héritabilité au sens large:

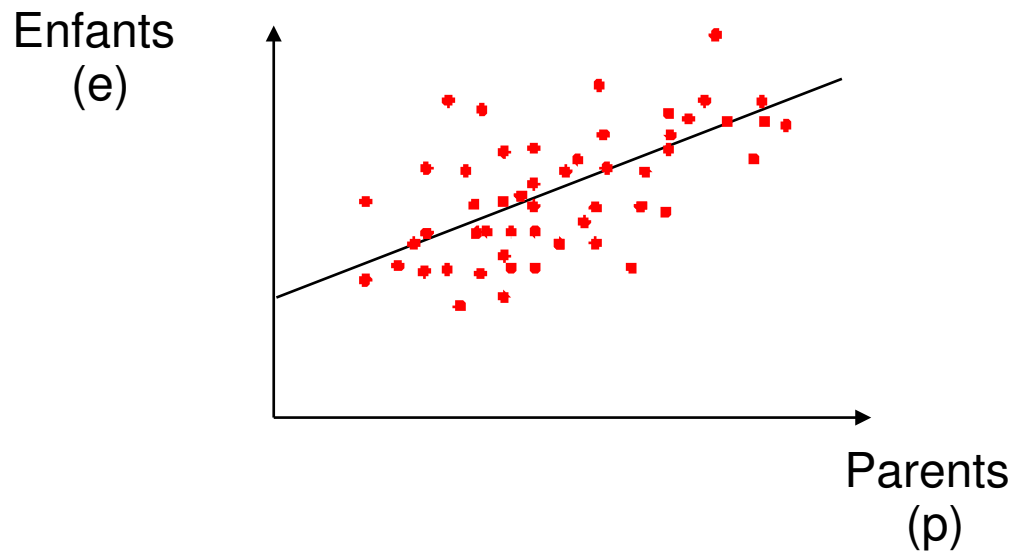
$$H^2 = V_G / V_P$$

Héritabilité au sens restreint:

$$h^2 = V_A / V_P$$

Rappels de génétique quantitative

Approche univariée : régression parents-enfants



$$y = ax + b$$

$$Y = aX + b$$

$$y - Y = a(x - X)$$

$$(y - Y)(x - X) = a(x - X)^2$$

$$\text{Cov}(xy) = a \text{Var}(x)$$

$$a = \text{Cov}(xy) / \text{Var}(x)$$

$$h^2 = \text{Cov}(pe) / \text{Var}(p)$$

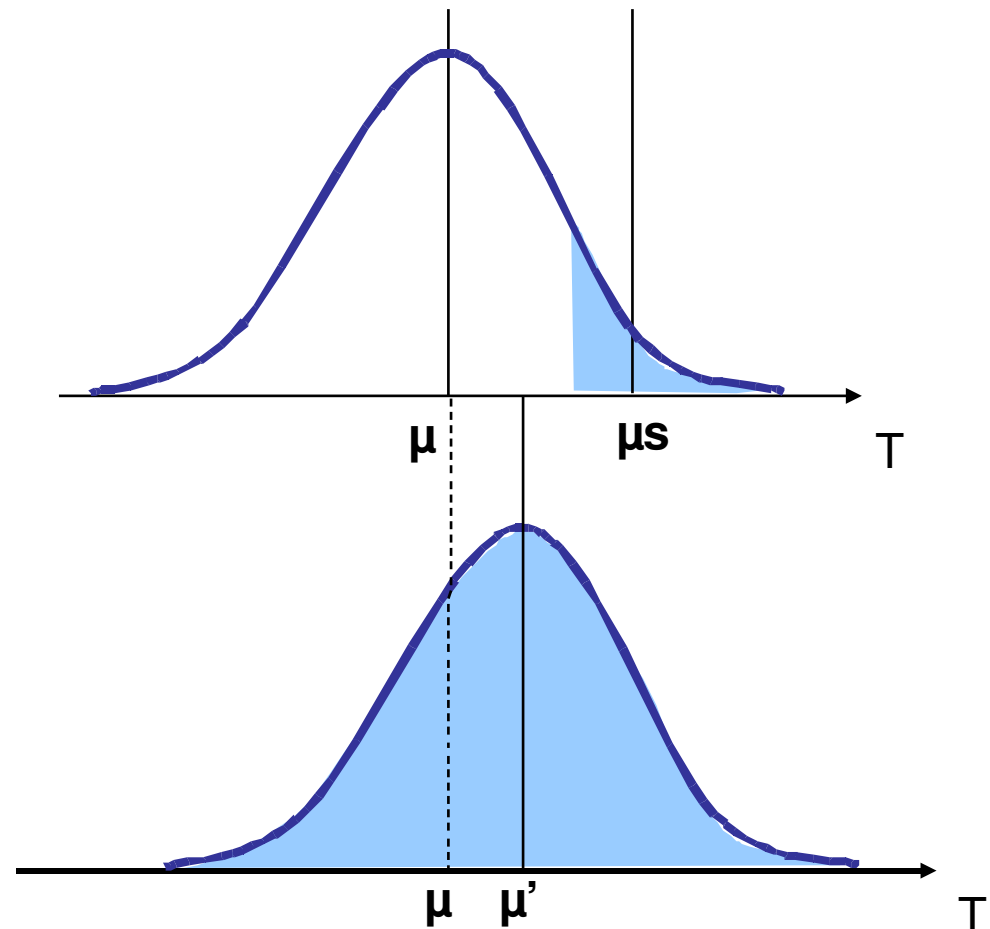
Rappels de génétique quantitative

Approche univariée : sélection

$$R = h^2S$$

S = différentiel de sélection = $\mu_s - \mu$

R = réponse à la sélection = $\mu' - \mu$



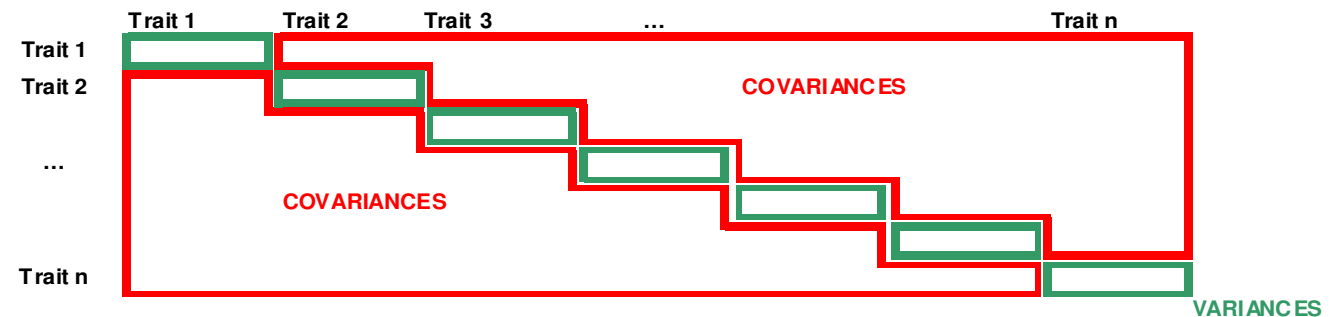
Rappels de génétique quantitative

Généralisation : approche multivariée

Plusieurs, qui covarient. Si les sources de variation sont les mêmes, il faut prendre en compte

la matrice de variance-covariance P:

	Trait 1	Trait 2	...	Trait n
Trait 1	$V_{\text{Trait 1}}$	$\text{Cov}(\text{Trait 1 Trait 2})$	$\text{Cov}(\text{Trait 1 x ...})$	$\text{Cov}(\text{Trait 1 x Trait n})$
Trait 2	$\text{Cov}(\text{Trait 2 x Trait 1})$	$V_{\text{Trait 2}}$		
...	$\text{Cov}(\text{Trait 1 x ...})$...	
Trait n	$\text{Cov}(\text{Trait 1 x Trait n})$			$V_{\text{Trait n}}$

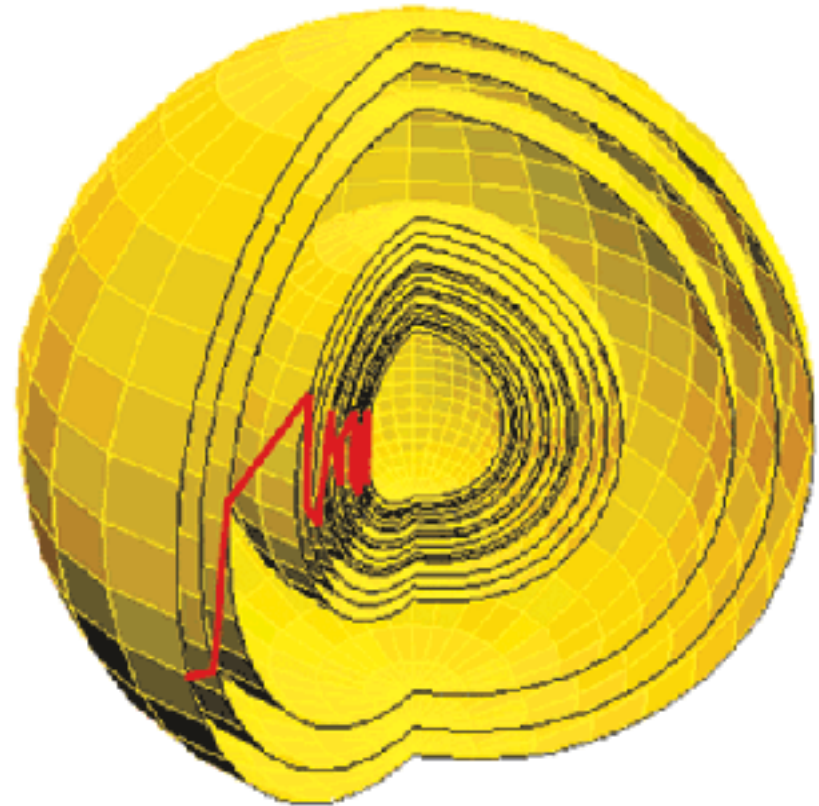


Quel est le rythme de l'évolution : graduel et lent, ou rapide et ponctué?

Micro ou macro mutations??

Modèle géométrique de Fisher :
Pic de fitness = centre de la sphère.
Comment la sélection peut elle permettre de s'en approcher? A grand ou petits pas?
Fisher montre que les mutations à effets réduits sont plus probables.
= micromutationisme (1958)

Kimura 1983 : les mutations à faible effet ont également une probabilité de fixation faible. Les mutations a effet intermédiaire jouent un rôle évolutif important



Bases génétiques de la variation morphologique : une question résolue?

Darwin : '*La sélection naturelle n'opère qu'en utilisant des variations légères et successives: elle ne s'arrête jamais, mais avance lentement et à petits pas.*'

Although a few biologists have suggested an evolutionary role for mutations of large effect (Gould 1980; Maynard Smith 1983; Gottlieb 1984; Turner 1985), the neo-Darwinian view has largely triumphed, and the genetic basis of adaptation now receives little attention. Indeed, the question is considered so dead that few may know the evidence responsible for its demise.

Here we review this evidence. We conclude—unexpectedly—that there is little evidence for the neo-Darwinian view: its theoretical foundations and the experimental evidence supporting it are weak, and there is no doubt that mutations of large effect are sometimes important in adaptation.

We hasten to add, however, that we are not “macromutationists” who believe that adaptations are nearly always based on major genes. The neo-Darwinian view could well be correct. It is almost certainly true, however, that some adaptations involve many genes of small effect and others involve major genes. The question we address is, *How often* does adaptation involve a major gene? We hope to encourage evolutionists to reexamine this neglected question and to provide the evidence to settle it.

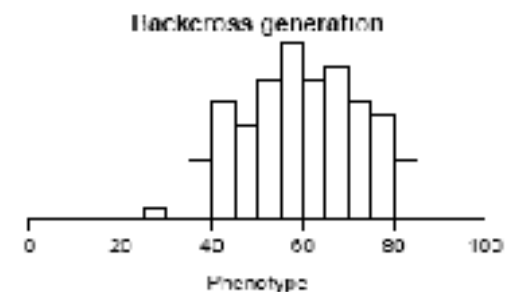
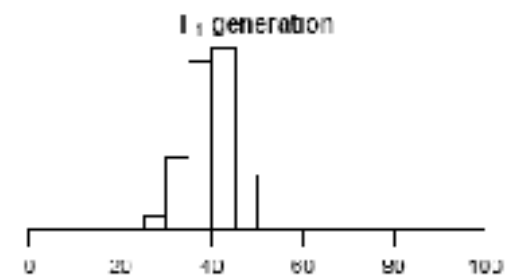
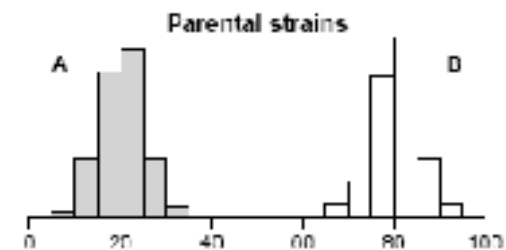
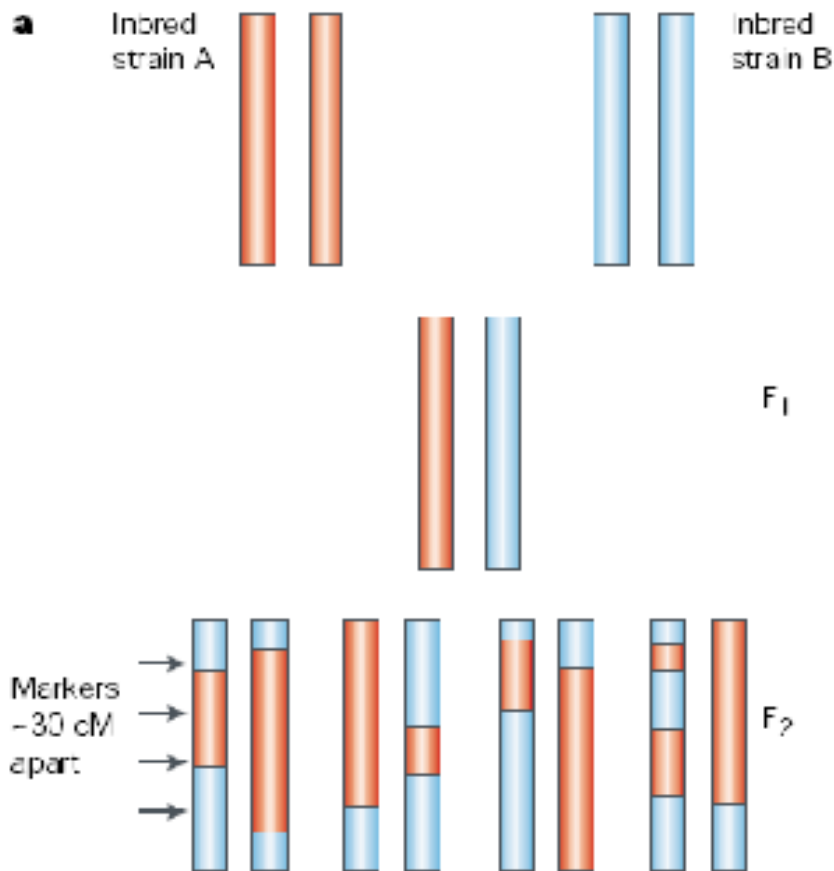
Orr H.A. and J.A. Coyne 1992. The genetics of adaptation : a reassessment. *Am. Nat.* 140: 725–742

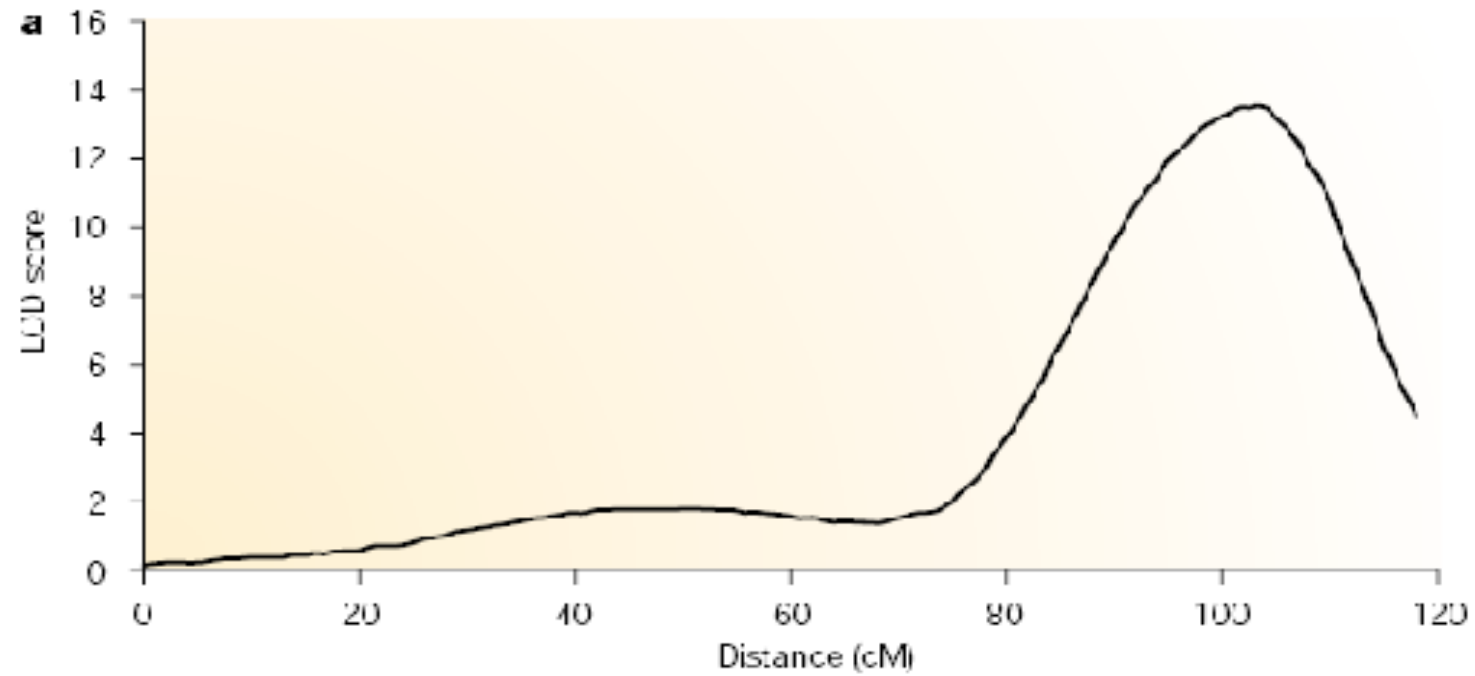
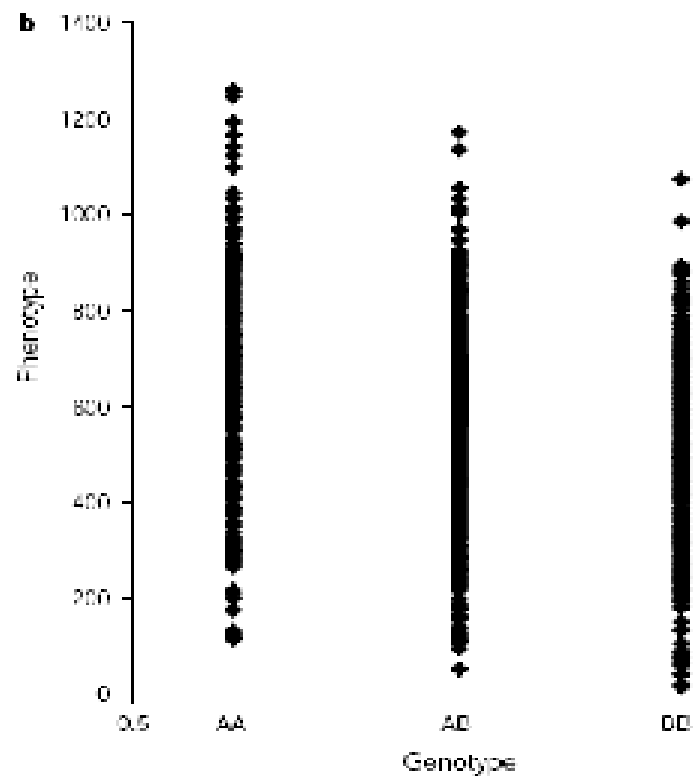
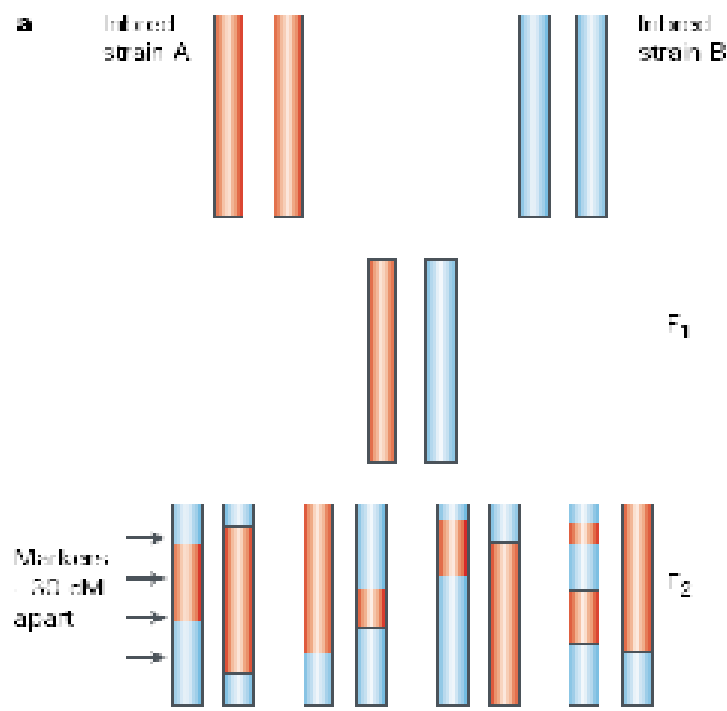
C- Génétique quantitative moléculaire et théorie : modèle géométrique?

QTL mapping (= localiser des locus qui influencent un caractère quantitatif)

=> repose sur l'association de deux phénotypes: le phénotype d'intérêt et un phénotype dit « marqueur » dont on connaît la position physique du locus sur le chromosome.

La covariation de deux phénotypes suggère que le QTL recherché est physiquement proche du marqueur. Aujourd'hui, multitude de marqueurs moléculaires (RFLP, microsatellites)





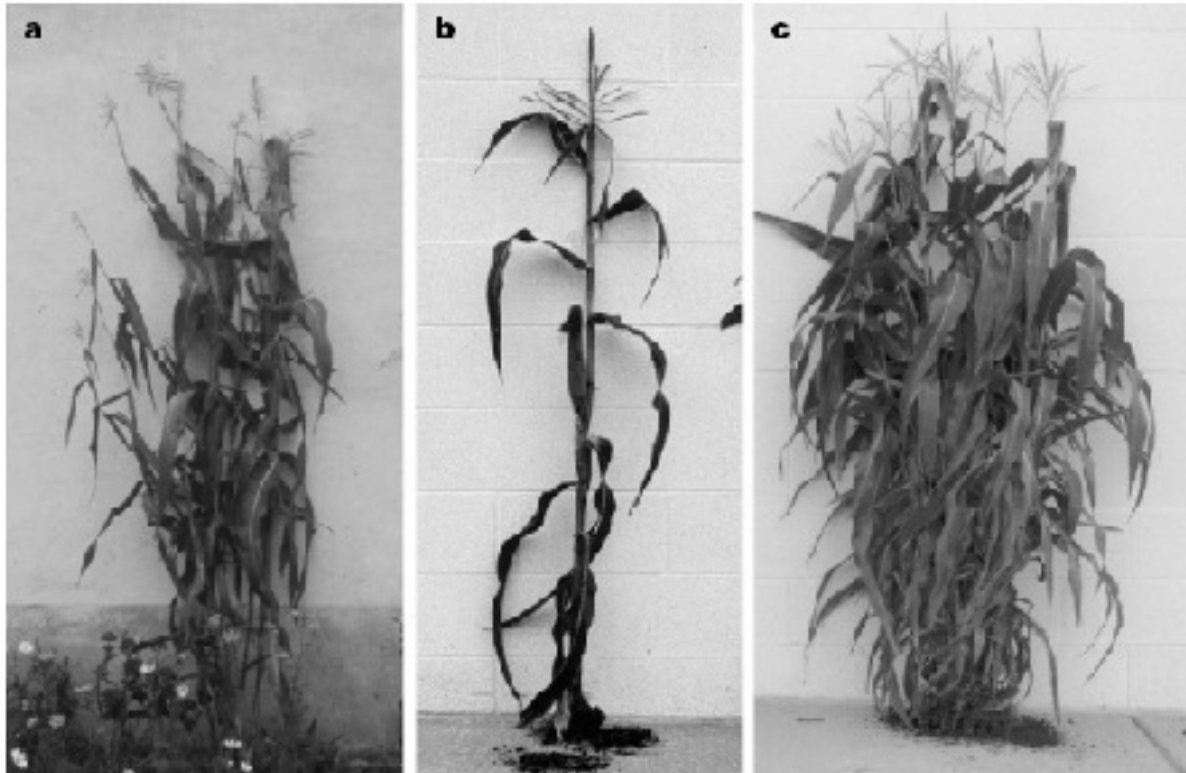
Exemple 1 : différences entre le Maïs et la téosinte

Doebley and Stec (1991) *Genetics*; Dorweiler et al (1993) *Science*

Il existe beaucoup de différences quantitatives (la morphologie des fruits, le patron de branchement des feuilles, etc.

Ils détectent de nombreux QTL (contrôle polygénique) mais un quelques uns à effets majeurs.

Il parviennent à identifier ces gènes : *tga1* (teosinte glumed architecture 1) ou *tb1* (teosinte branched 1)



Exemple 2

Evolution de la réduction de l'armure osseuse et des épines peviennes des épinoches (threespine sticklebacks) *Gatserosteus aculeatus*

Shapiro et al Nature 2004; Nature 2006; Colosimo et al Plos Biol 2004; Science 2005

= poissons de mer capturés dans des lacs d'amérique du nord. Formes marines = armures et épines très développés, formes lacustres, protection réduite. (Pertes répétées et indépendantes dans divers lacs) Probablement adaptatif.

Genome wide linkage mapping : peu de QTL sont détectés. Dans deux études successives, deux QTL à effets majeurs sont identifiés. Un gène pour la réduction du pelvis, et un pour la réduction des plaques latérales :respectivement *Pitx1* et *Ectodisplasin (EDA)*.

Le séquençage montre qu'il n'y a pas de variation de séquence chez *Pitx1*, ce qui suggère que la variation morphologique observée est l'effet d'un polymorphisme dans la régulation de ce gène (cis-regulation)

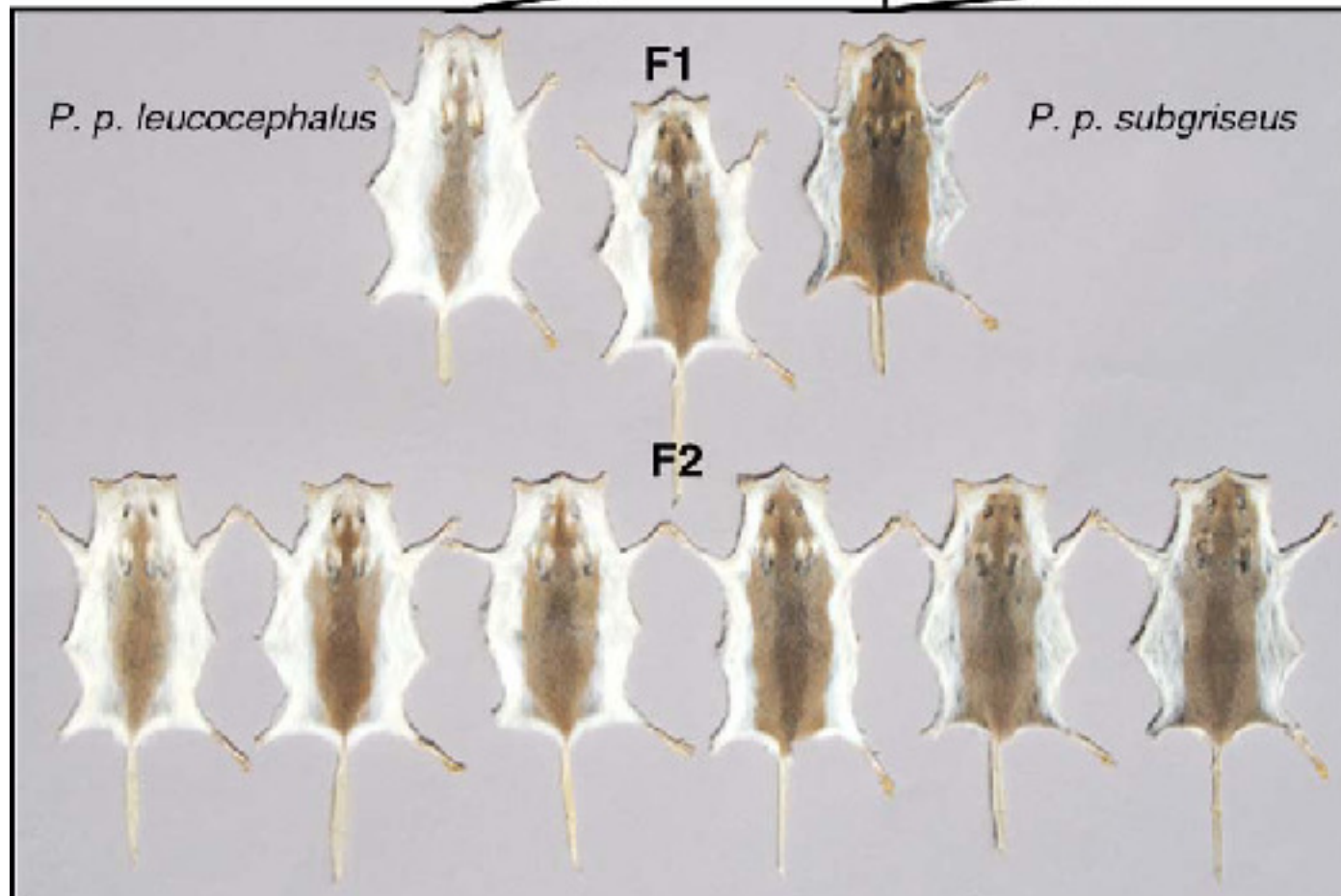
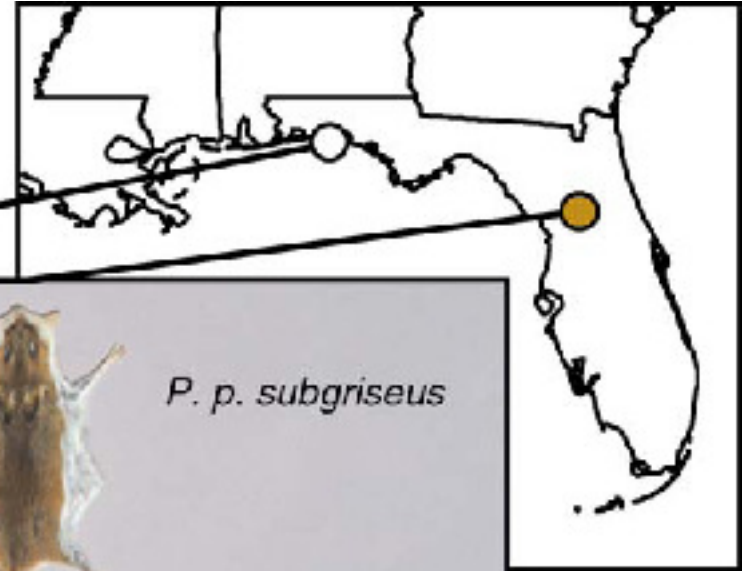


Exemple 3

Patrons de coloration du pelage chez *Peromyscus* (Hoekstra et al *Science* 2006; Steiner et al *Plos biol* 2007)

Trois QTL identifiés dont deux à effets majeurs, coïncidant avec deux gènes candidats : agouti signaling protein (agouti) et melanocortin receptor 1 (Mc1r).

Mutation de la région codante de Mc1r, mais changement d'expression d'agouti.

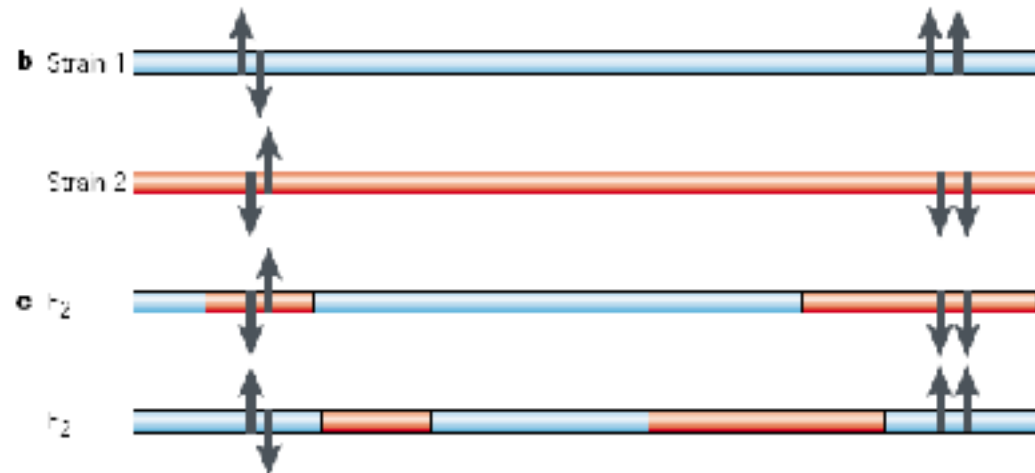
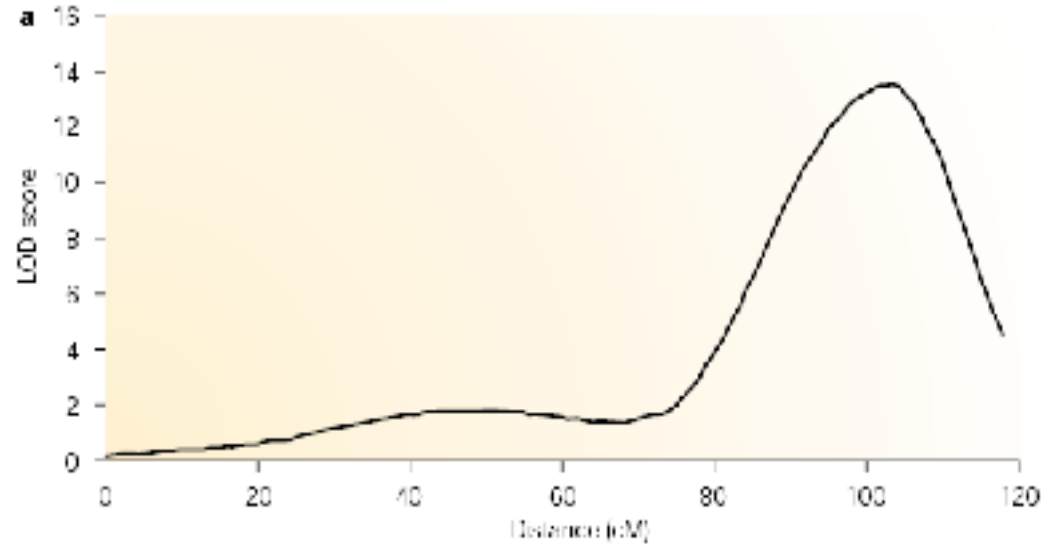


Limite de cette approche : biais méthodologique

un QTL [+] avec un QTL [-] = pas détecté

Plusieurs QTL[+] très proches = un QTL majeur

On sous évalue donc le nombre des QTL et on sur évalue leur effet



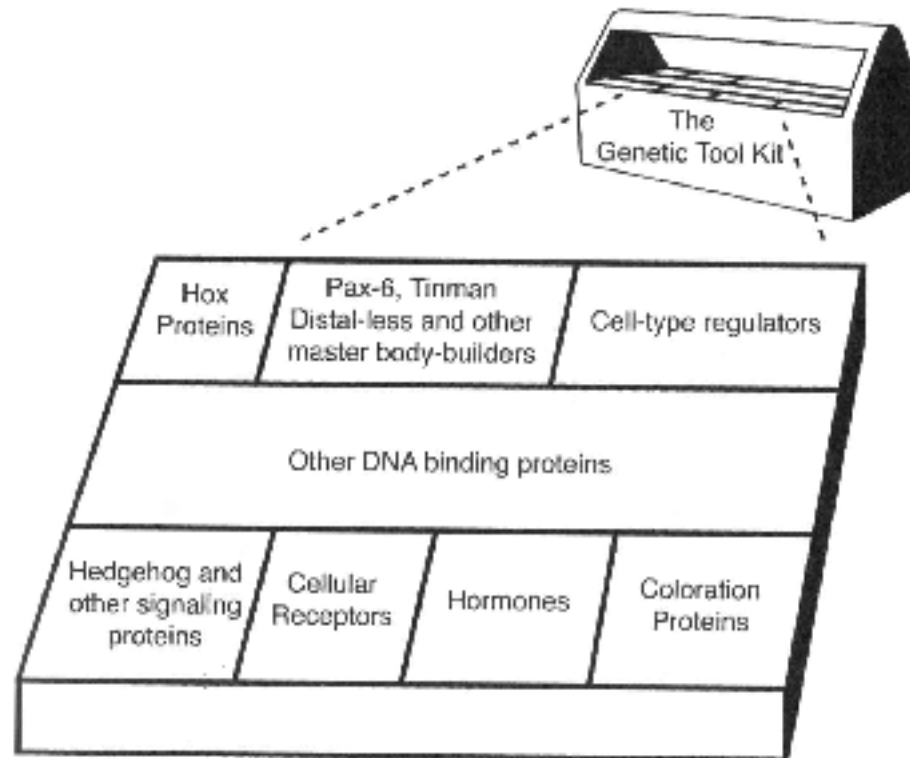
Congruence entre modèle théorique et QTL?

Le modèle de Fisher n'est pas satisfaisant (modèle infinitésimal + modèle géométrique). Le modèle géométrique modifié par Kimura puis Orr semble plus en adéquation avec les faits. (mutations à effets intermédiaires puis fins)

Besoin de données empiriques.

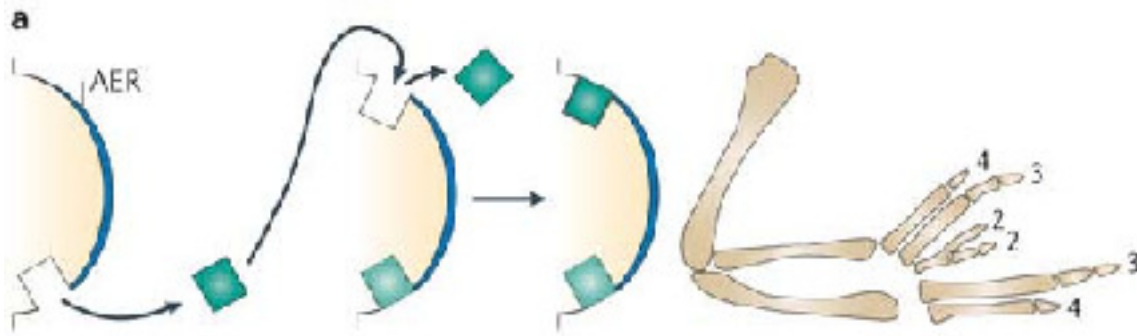
Importance relative des mutations affectant les séquences codantes vs régulatrices est ouverte (cf Virginie Orgogozo)

3 – Du génotype au phénotype : une boîte à outil génétique ('genetic toolkit') pour du bricolage évolutif

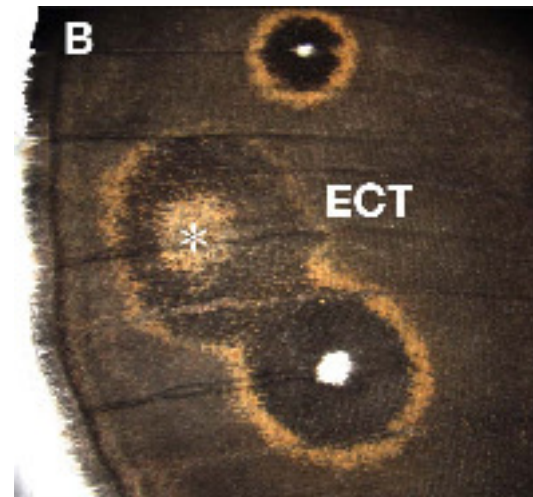


Les origines : Embryologie expérimentale

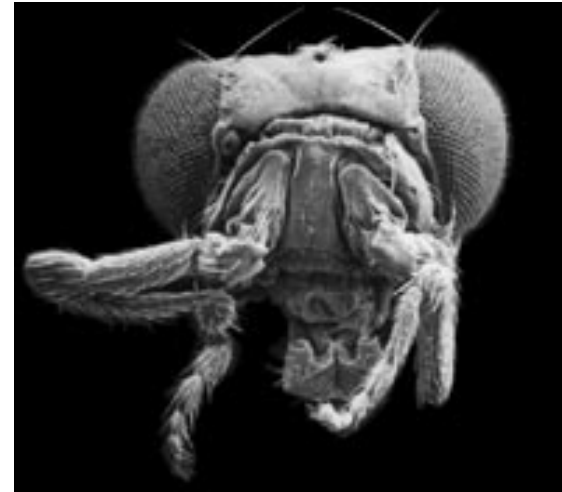
Notion de centre organisateur



Spemann et Mangold
induction



Mutants et gènes homéotiques chez la drosophile



Années 80: Séquençage. Découverte de l'homéodomaine, ou homéoboîte:

8 Hox chez la Drosophile, en deux complexes:

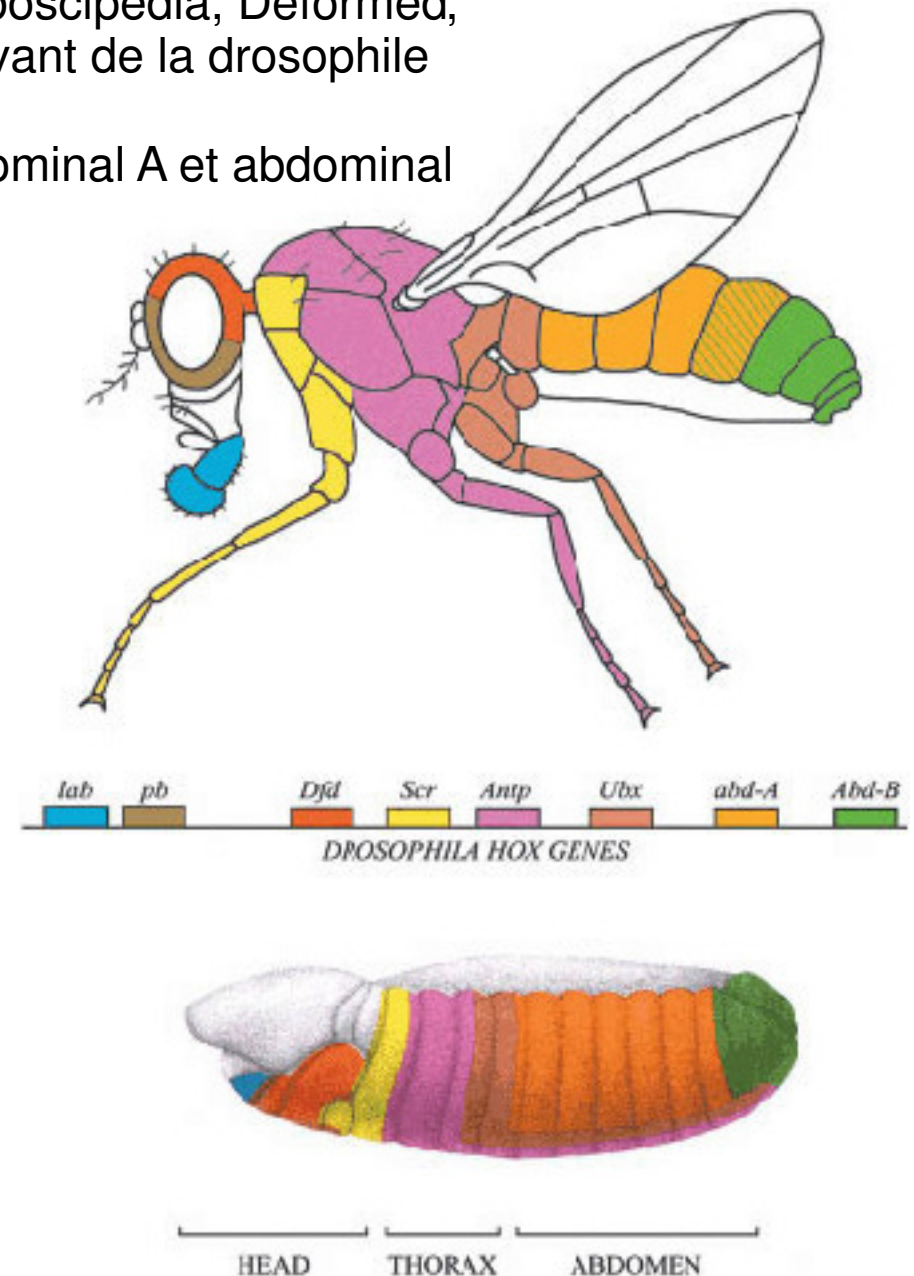
Complexe Antennapedia = 5 gènes (Labial, Proboscipedia, Deformed, Sex comb reduced, Antennapedia) => affectent l'avant de la drosophile

Complexe bithorax = 3 gènes (ultrabithorax, abdominal A et abdominal B) => affectent l'arrière de la drosophile

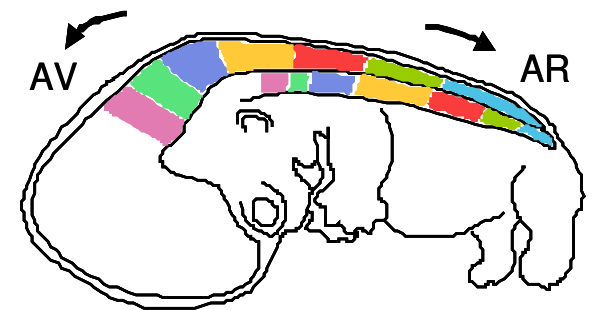
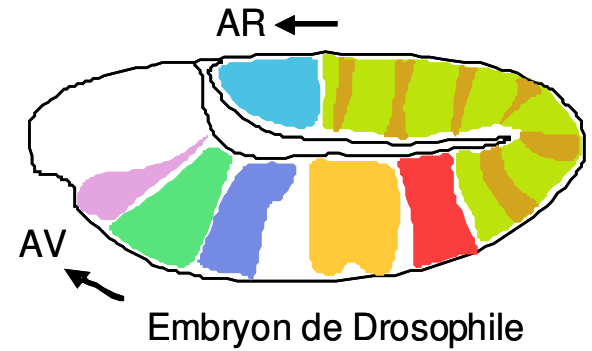
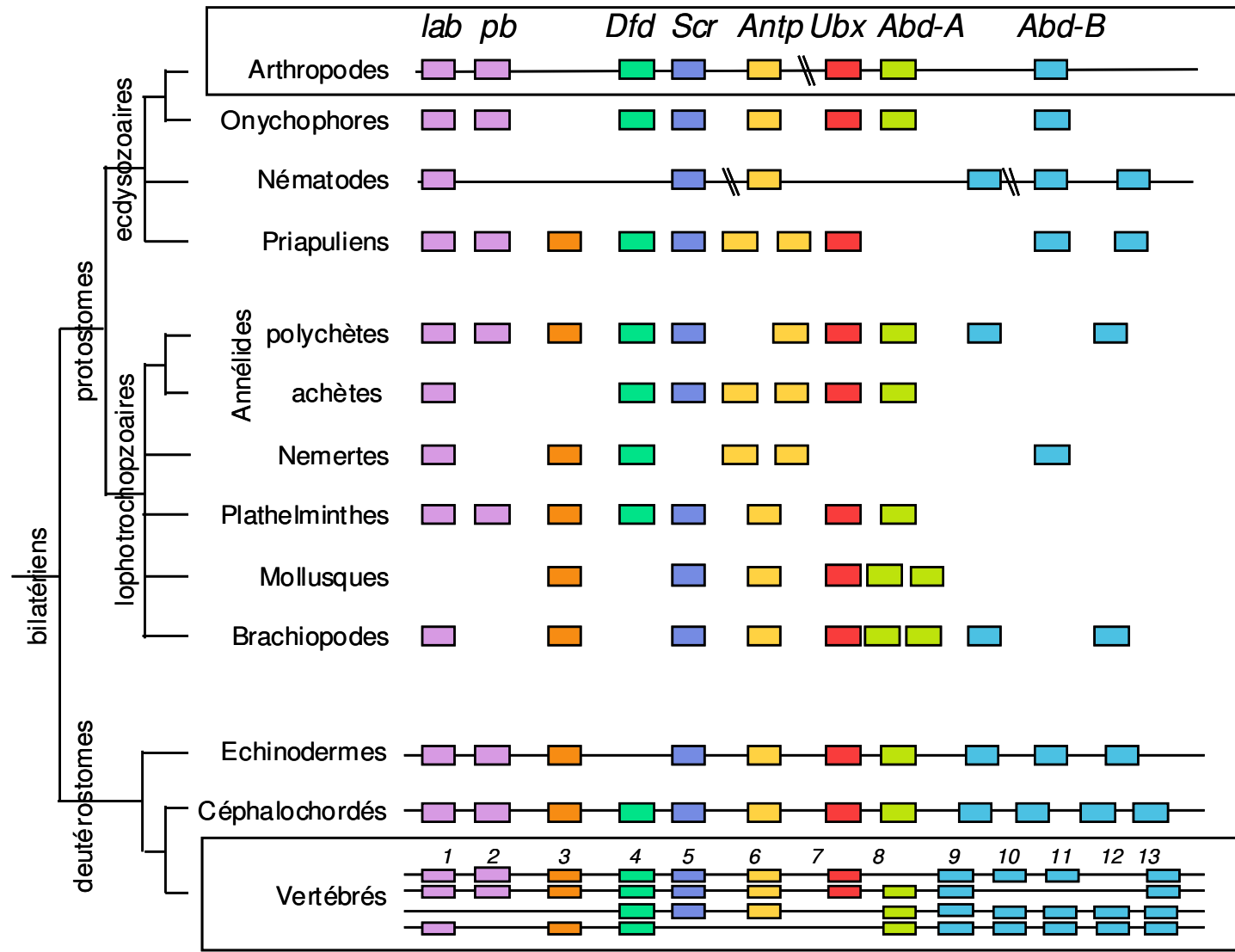
Plus généralement, les « Toolkit genes » contrôlent le développement

Leurs caractéristiques:

- peu nombreux
- facteurs de transcription ou impliqués dans des voies de signalisation = contrôlent l'activation d'autres gènes
- corrélation entre leur expression temporelle et spatiale et les régions de l'animal qu'ils affectent
- on peut les classer selon les effets causés par leur mutation
- ils sont généralement conservés entre phyla



« Il semble que la nature a formé tous les êtres sur un plan unique »
 Geoffroy St Hilaire



Selector genes : des gènes qui déterminent « qui fait quoi, où et quand? »

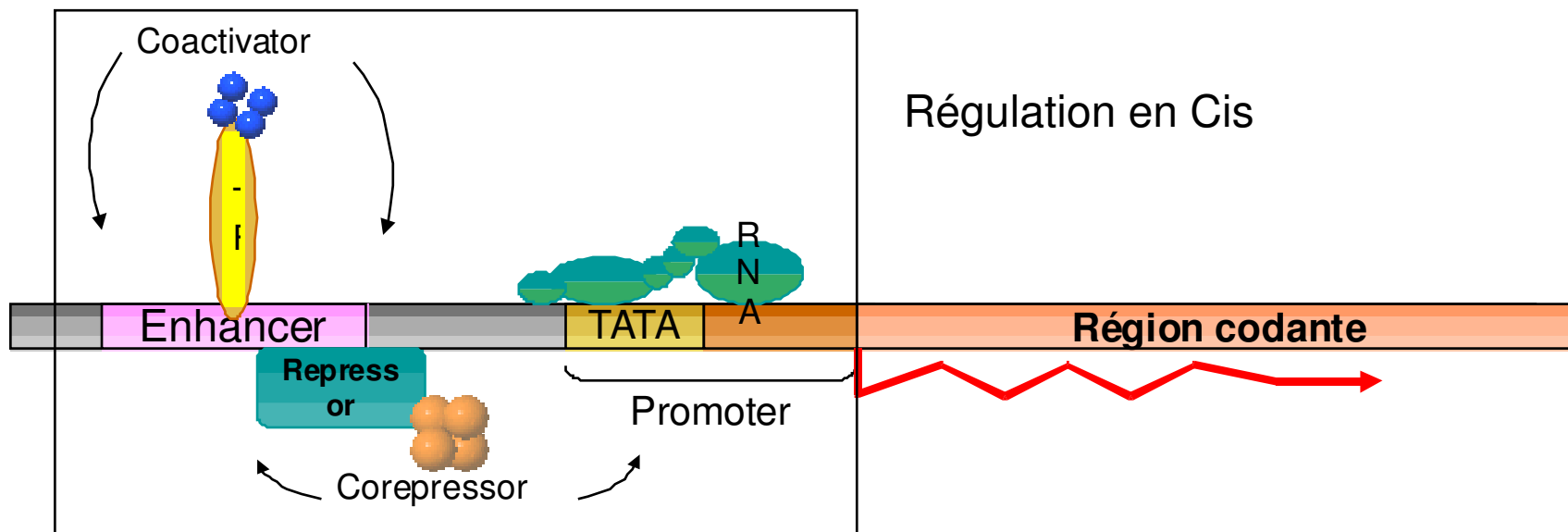
Exemples de eyeless (ey = Pax 6) et distalless (dll = Dlx)

Ey fait des yeux. Partout, tout le temps.
(Pax 6, l'homologue mammalien de ey, contrôle le développement de l'œil chez les vertébrés)

Dll fait des pattes, ou n'importe quoi qui sort du corps...

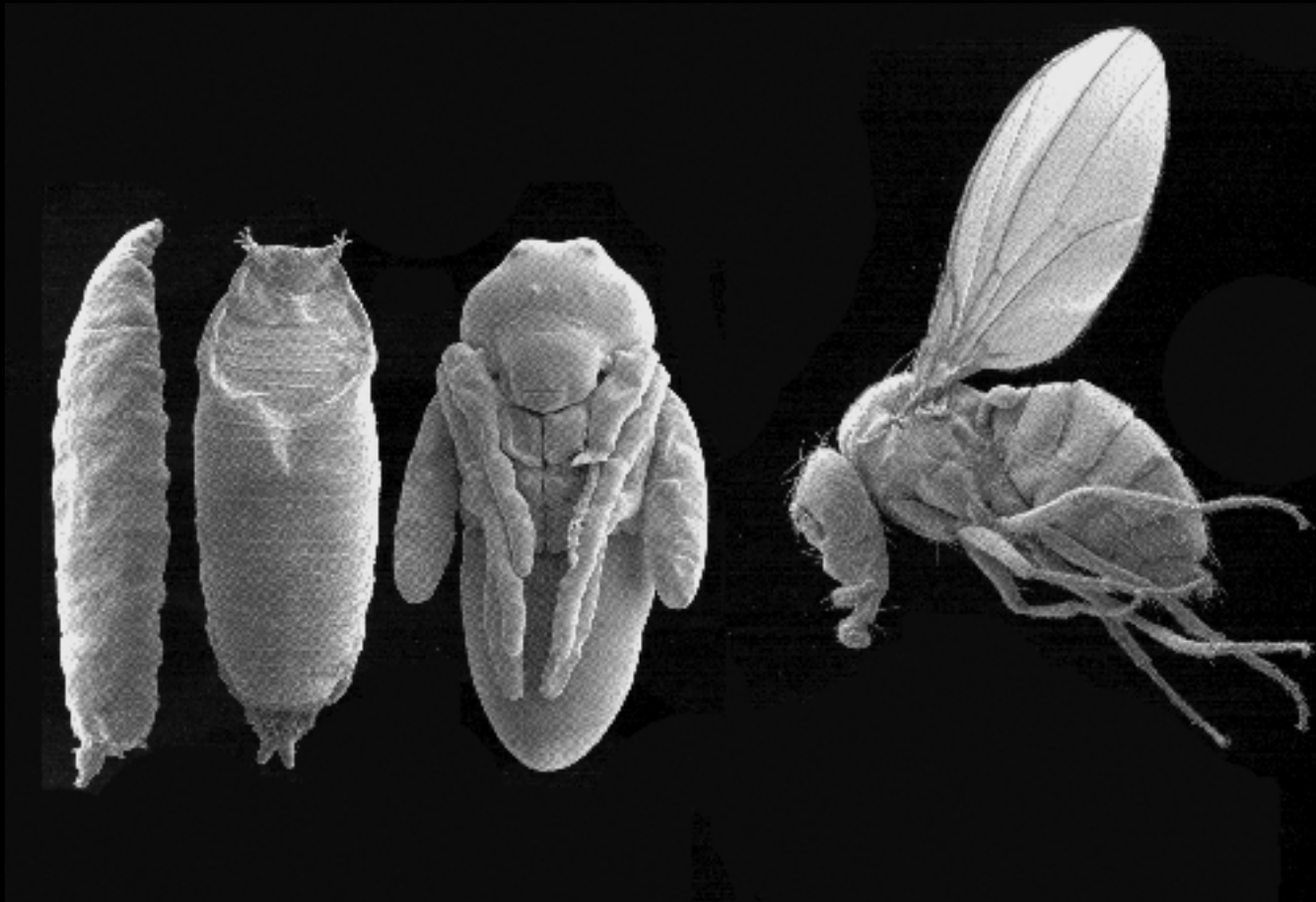


Comment ça marche?



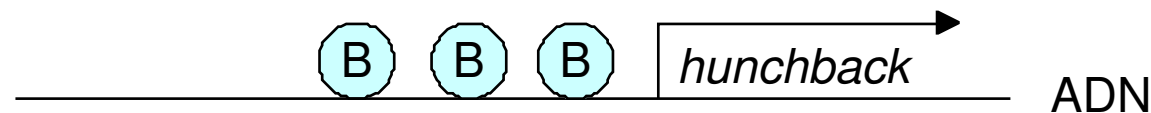
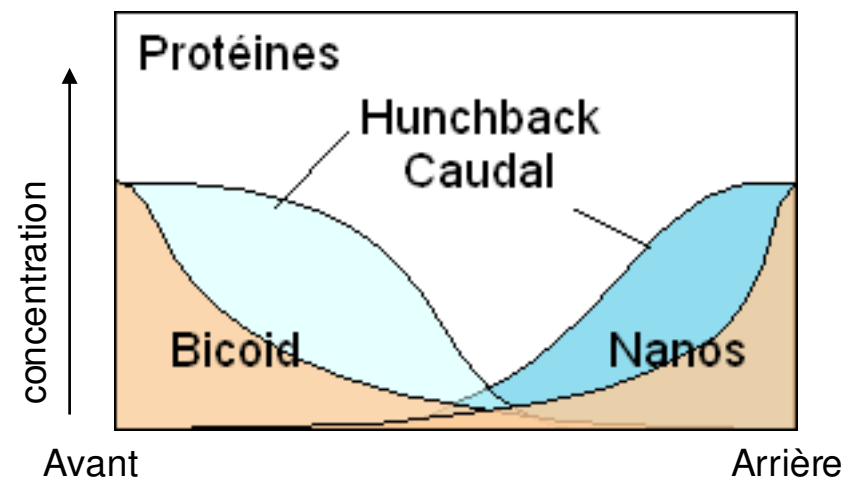
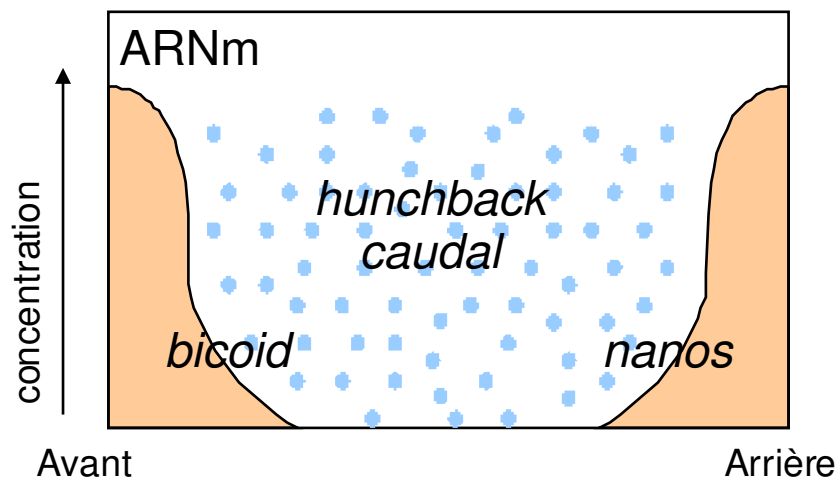
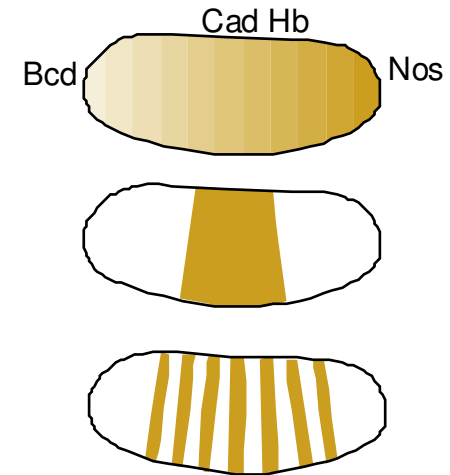
L'exemple de la drosophile

Construction d'une mouche:
Définition de repères spatiaux successifs en « poupées russes »



Quatre étapes dans la constitution de la segmentation de la drosophile :

- 1- formation de gradients de facteurs de transcriptions maternels
- 2-Activation transcriptionnelle des « gap genes » et leur régulation croisée
- 3-régulation transcriptionnelle des « pair-rule genes » en 7 bandes par l'action combinée des protéines maternelles et gap
- 4-régulation de l'expression des « segment polarity genes » par les protéines pair rule



Cis-regulation of *hunchback* by Bicoid

Les gènes gap sont les premiers gènes du zygote à être exprimés.

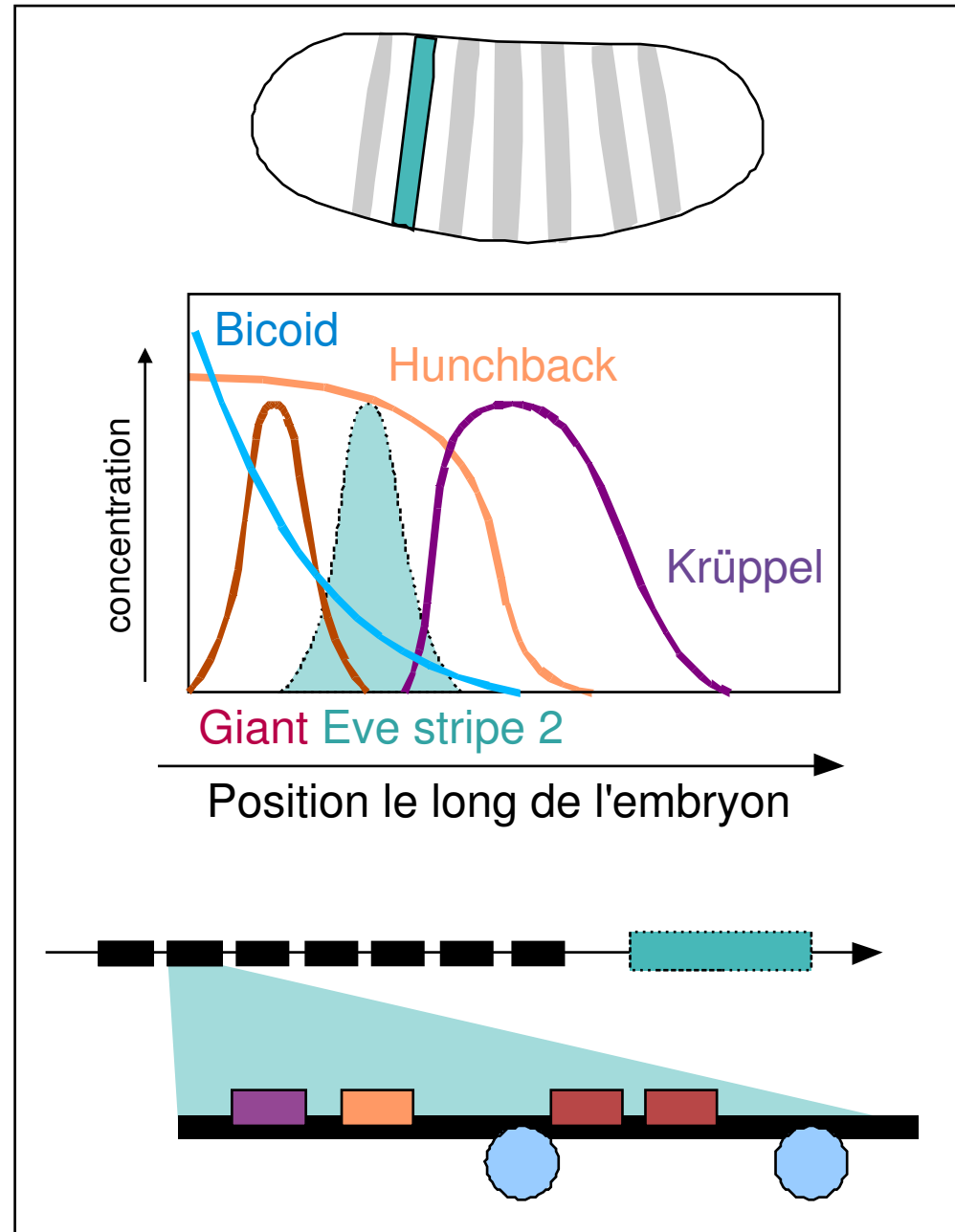
Bcd, Hb, Cad initient leur régulation. Celle-ci est dite « coopérative » : elle est concentration dépendante.

Expression périodique des « pair rule genes », ou comment générer des rayures à partir de gradients uniformes??

=> contrôle indépendant de différents sites de régulation en cis d'un même gène

Il y a 7 bandes d'expression d'even-skipped (un des pair rule genes). Il y a 7 sites de régulation en cis (en amont) du gène even-skipped. Chaque site contient une combinaison de récepteurs des différents gap genes.

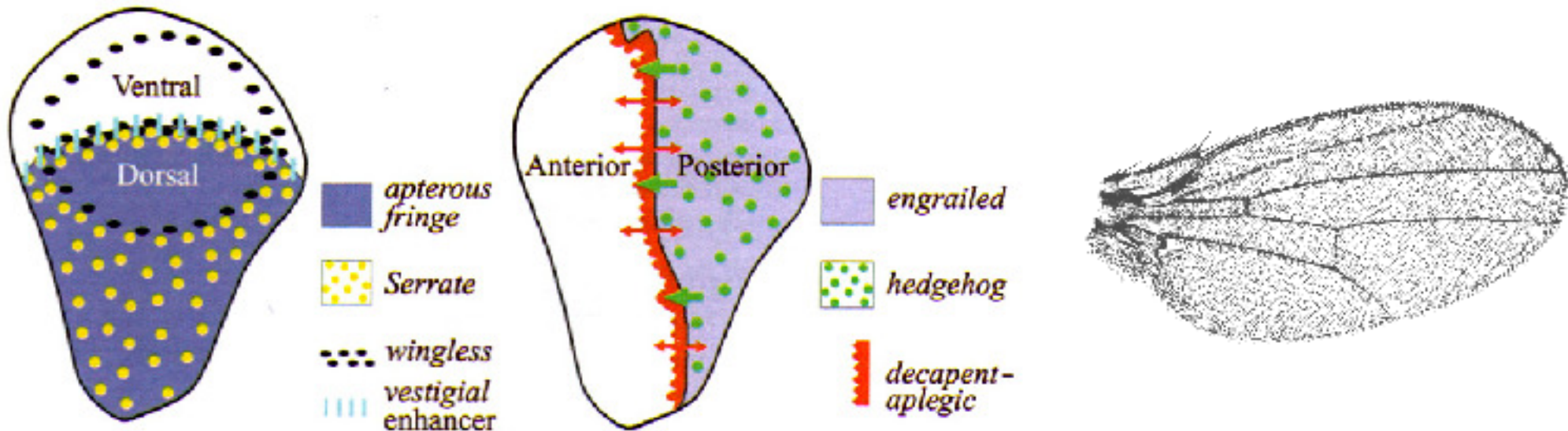
En fonction de la concentration relative de ces différents gènes, c'est telle ou telle bande qui sera formée.



= définition de l'axe antéro postérieur et régionalisation
Il existe le même type de repère définissant l'axe dorso-ventral

Développement des champs secondaires = localisation des structures telles les pattes, ailes, cœur, etc..

Leur développement proprement dit requiert à nouveau la mise en place d'un système de coordonnées: exemple de l'aile.



Du point de vue de la génétique du développement, la variation morphologique provient:

Des duplications qui permettent la divergence de fonctions.
=>Modularité

De changements de régulation en cis des gènes du développement
(mais cette idée est discutée! Voir intervention de V. Orgogozo)

Mais il s'agit essentiellement de variation pertinente à l'échelle macro évolutive... Qu'en est il de la micro évolution?

Les recherches de QTL ne font que commencer...

Des références

