

Intégration et modularité: évolution mosaïque et innovations évolutives

Modularity



Vincent Debat - MNHN

Plan

Introduction – historique – définitions

1/ Modularité et intégration morphologiques

Modularité génétique/développementale/fonctionnelle/évolutive

Comment identifier les modules?

Quel est l'impact de la modularité sur l'évolution?

2/ Modularité et intégration à l'échelle génétique et moléculaire

Matrice G

Architecture de réseaux d'interactions (protéines; gènes)

Gènes Hox, genetic toolkit : redéploiement de modules génétiques

Faire du neuf avec du vieux : modularité et innovations évolutives

Des références

Introduction

Les différents niveaux de variation qu'on a considérés = niveaux d'intégration = modules

Un organisme = un tout avec des parties

Comment varier en restant adapté? En d'autres termes : comment maintenir un fonctionnement harmonieux (l'intégration) tout en permettant le changement nécessaire à l'adaptation?

La modularité une stratégie pour minimiser les coûts de l'adaptation?

Évolution mosaïque

Allométrie

Réseaux

Co option / homologie / redéploiement d'un module développemental

Modularité et innovation

La modularité est-elle adaptative?

Intégration/modularité et macro evolution

Répétition des parties, spécialisation



Modularité

Historique

Cuvier et la méthode paléontologique : les mammifères sont des êtres vivants intégrés!
(Corrélation des parties – Ex. Sarrigue de Montmartre)



Théorie cellulaire de Swann (1839)

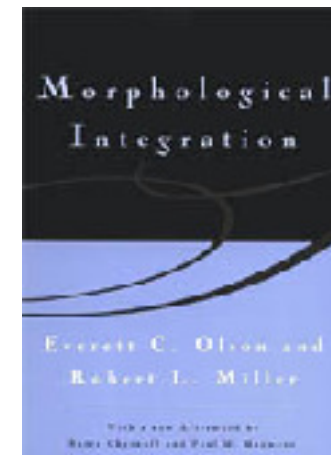
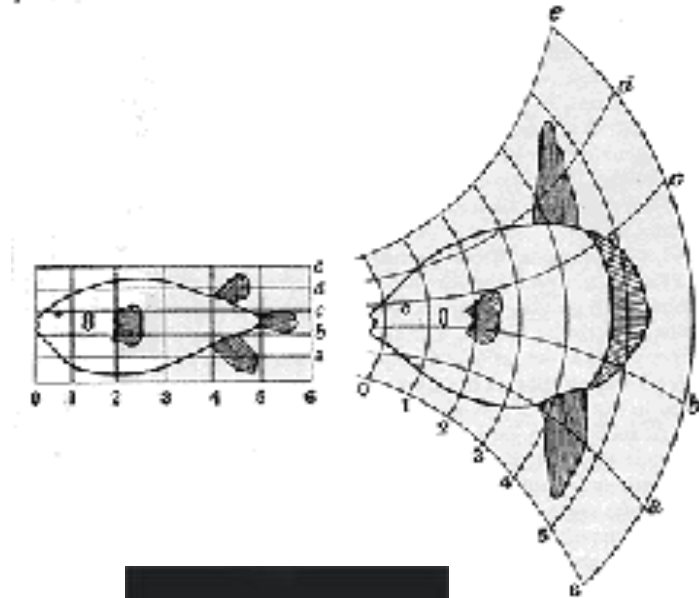
Allometrie

D'Arcy Thompson *On growth and form* (1917)

Olson and Miller (1958)

L'idée que les organismes sont composés d'unités très intégrées mais fonctionnant de façon partiellement autonome a été ravivée par les avancées de génétique moléculaire du développement :

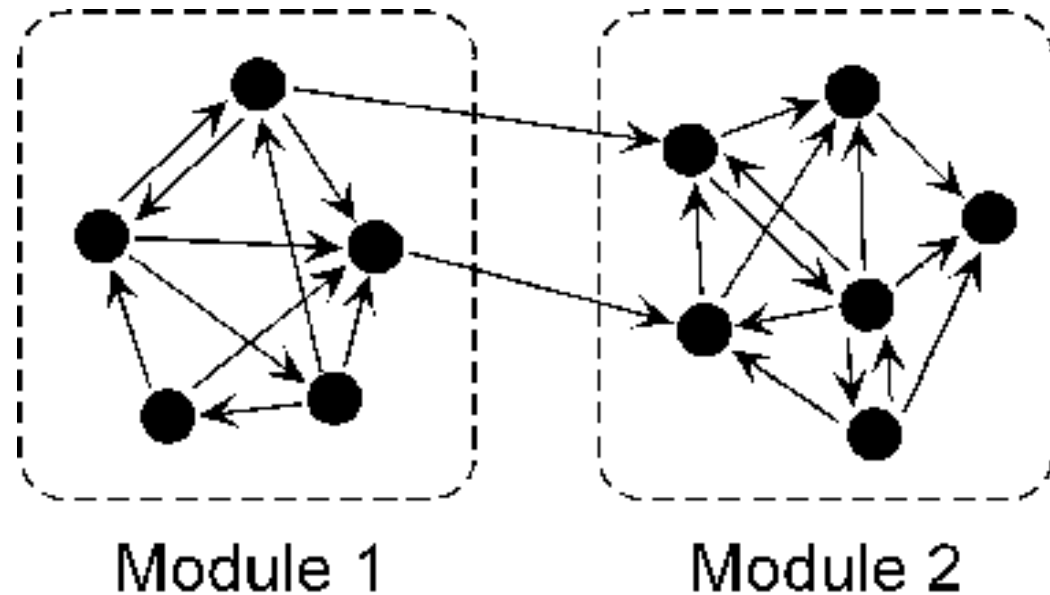
Des réseaux de régulation génétiques entiers sont conservés durant l'évolution, et réorganisés de nombreuses fois (gènes Hox!)



Definitions (Klingenberg (2008))

Intégration = cohésion entre traits résultant des interactions des processus biologiques impliqués dans leur production

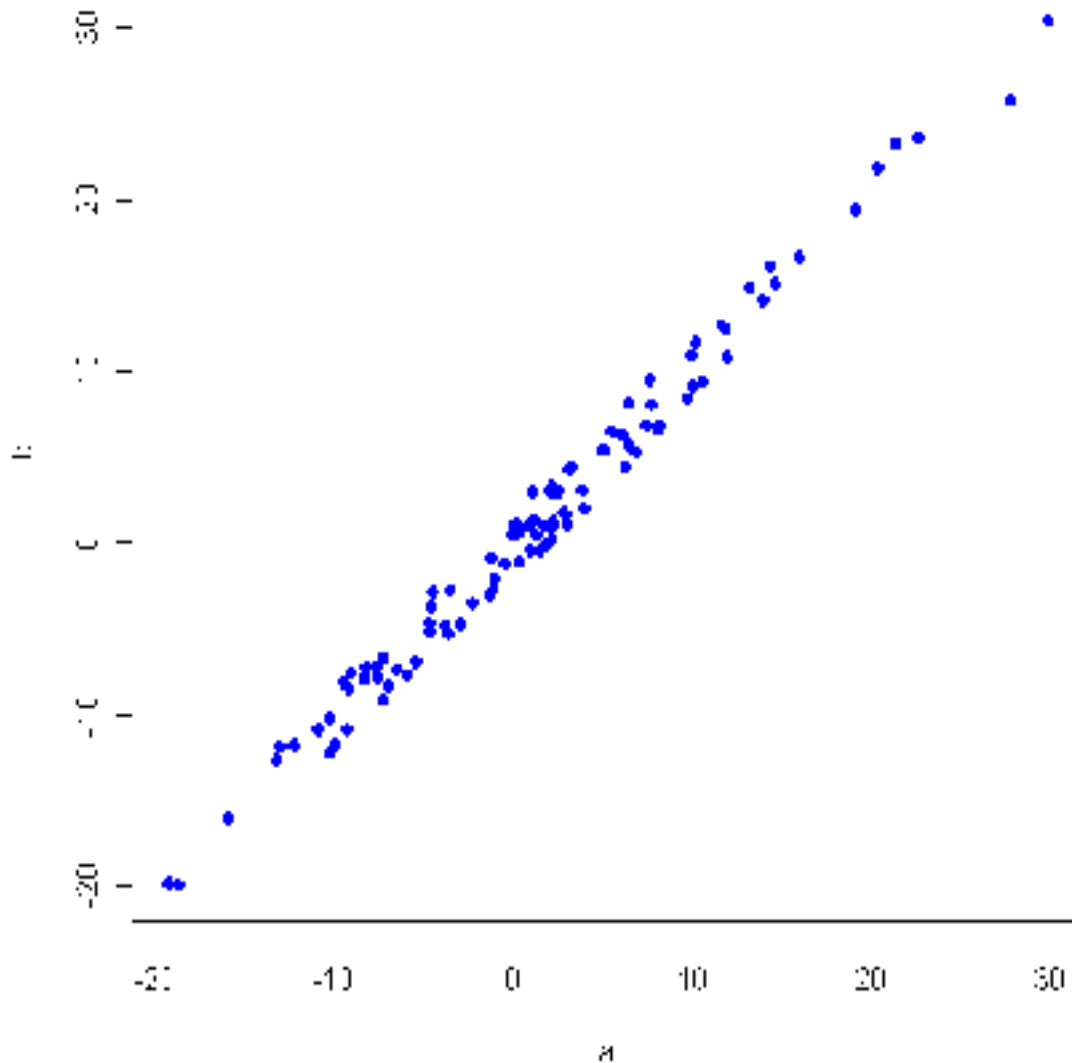
Modularité = degré relatif de connectivité des systèmes. Un module est une unité qui est intrinsèquement étroitement intégrée, mais relativement indépendante d'autres modules comparables.



La modularité est donc une affaire de différence de degré d'intégration des parties dans et entre des ensembles de caractères.

Intégration:

Force de l'intégration vs patterns d'intégration



Covariation entre parties

Si la covariation est parfaite, la dimensionnalité du système est égale à 1. Plus l'intégration est forte plus la dimensionnalité est réduite.

Ex : une ACP sur un jeu de variables parfaitement corrélées n'a qu'un seul axe principal.

Intégration:

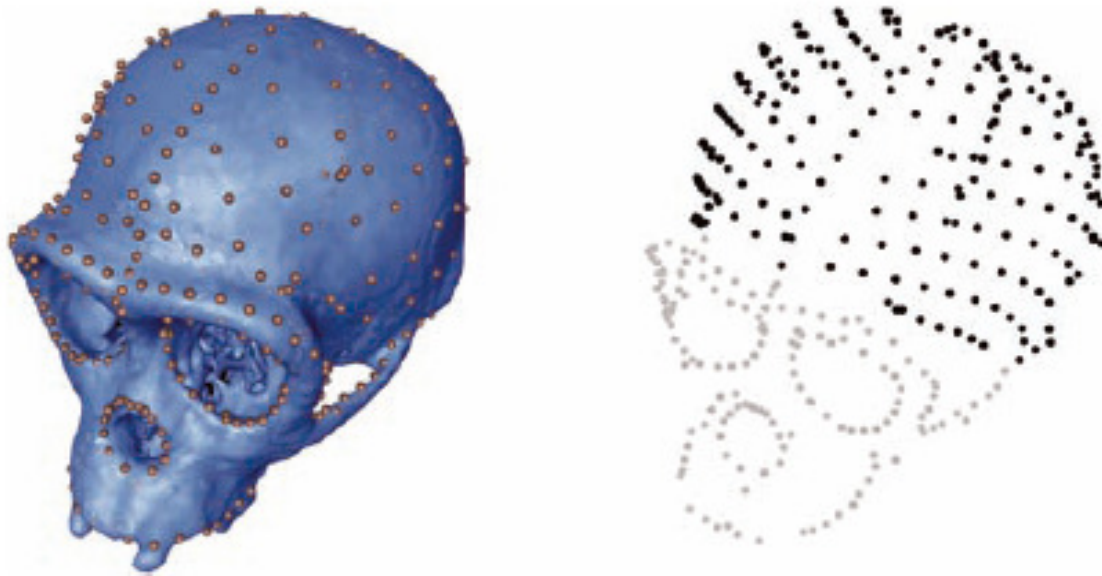
Patterns d'intégration

De plus en plus étudié, principalement grâce au développement des outils de la morphométrie géométrique.

Patterns de covariation entre différentes structures = patterns d'intégration

Question : comment visualiser cette covariation?

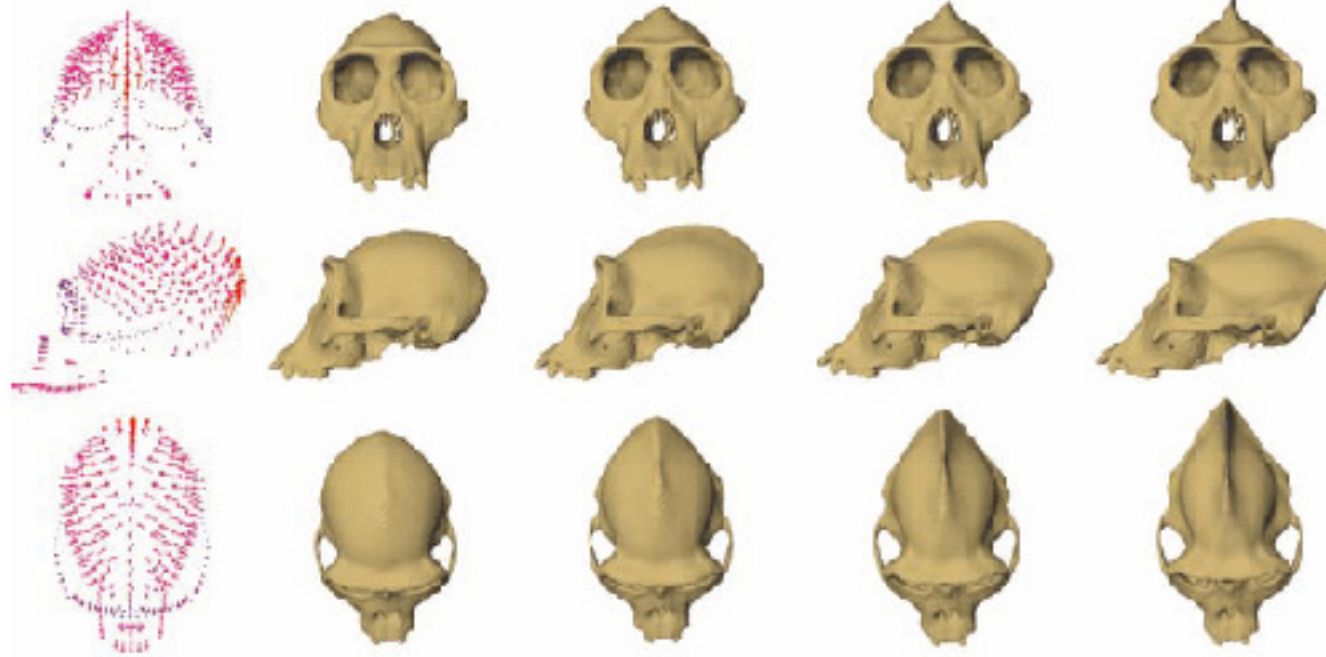
Morphométrie géométrique et PLS



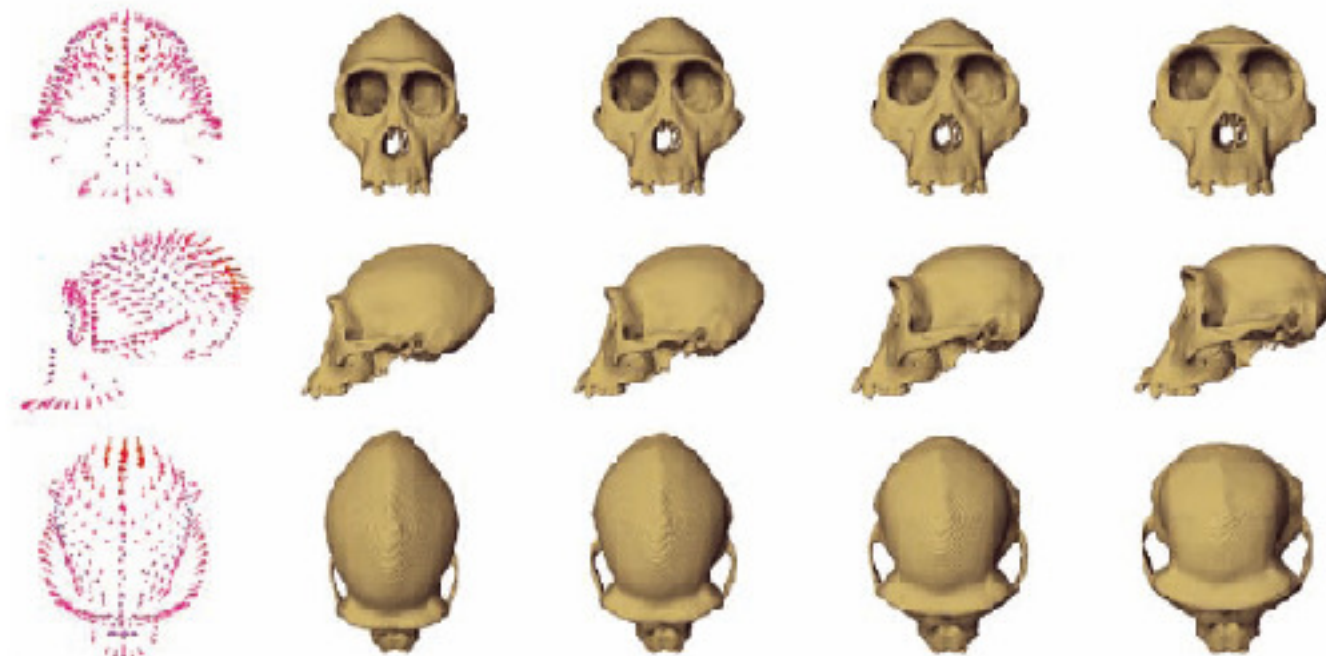
D'après Mitteroecker and Bookstein 2008

Patterns d'intégration

Singular Warp/Common factor 1



Singular Warp/Common factor 2



Modularité Morphologique

Utile d'y accoler un adjectif, pour préciser de quoi on parle: Génétique, développementale, fonctionnelle, évolutive...

Modularité développementale

Interaction entre tissus; différenciation; signalisation au cours du développement. Cette modularité peut structurer la variation génétique et/ou environnementale

Modularité génétique

Correspond aux effets conjoints des gènes sur des ensembles de traits (=pléiotropie). Influencée par le développement (et l'influence en retour).

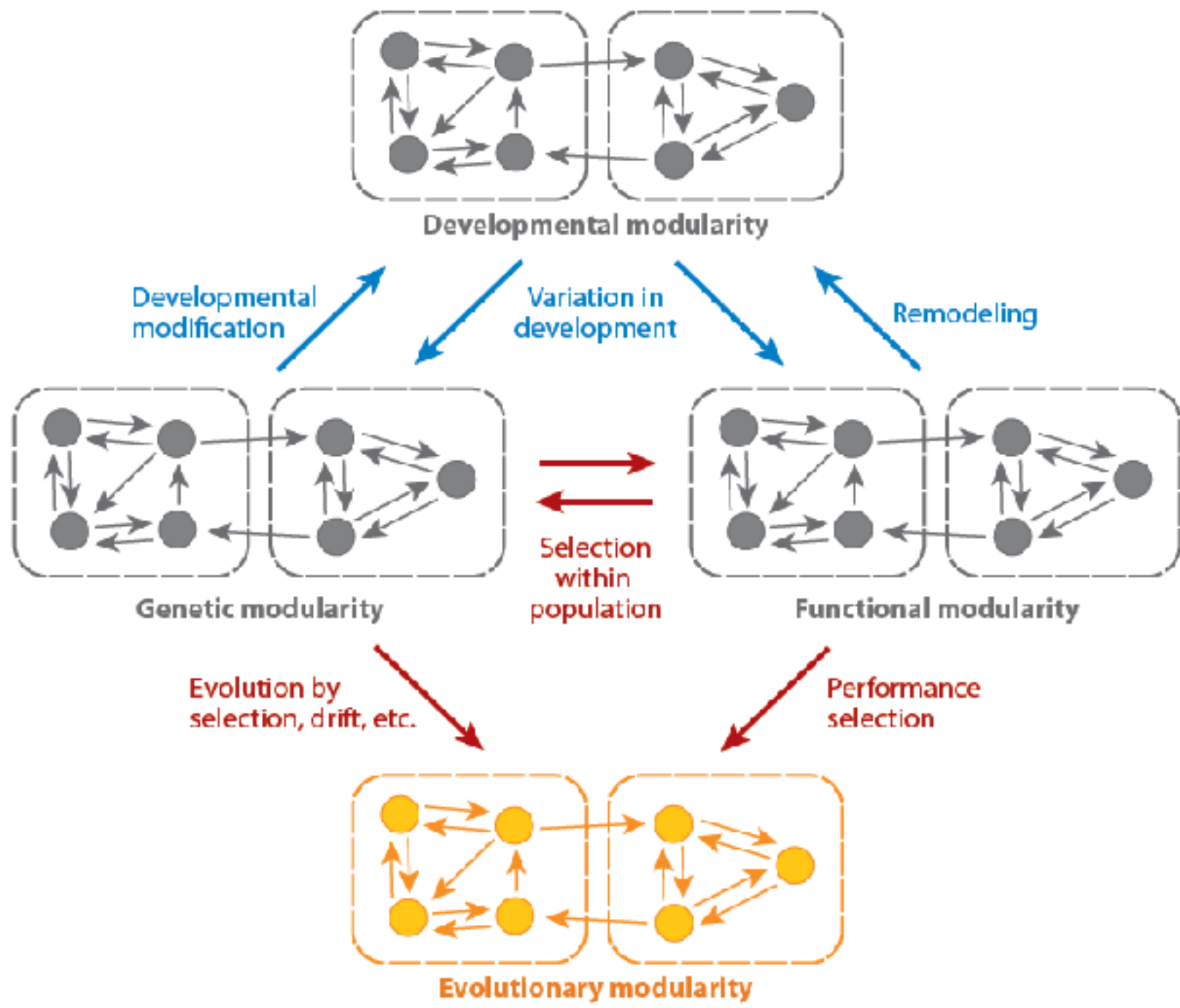
Modularité fonctionnelle

Interaction de caractères au cours de la réalisation d'une fonction. Interaction avec le développement.

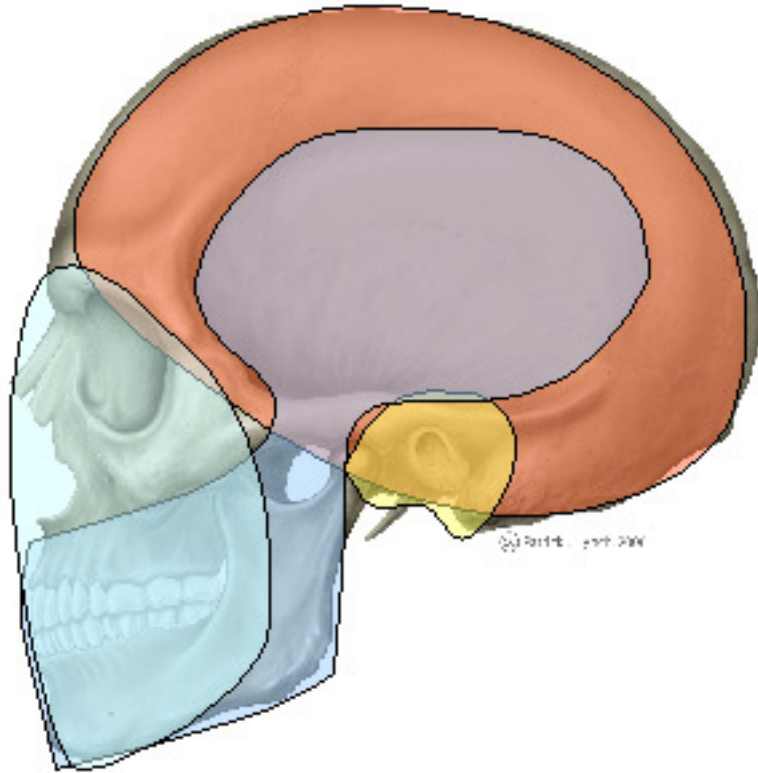
Modularité évolutive

Covariation de structures au cours de l'évolution. Influencée par modularité génétique (héritabilité) et fonctionnelle (sélection)!

La nature des interactions définissant le module dépend du type de modularité. Ex: Un réseau de gènes régulateurs implique des relations d'activation ou d'inhibition. Il est informatif de regarder si la modularité définie suivant différents critères est congruente ou non : cela permet de comprendre l'origine de la modularité.



Modules fonctionnels



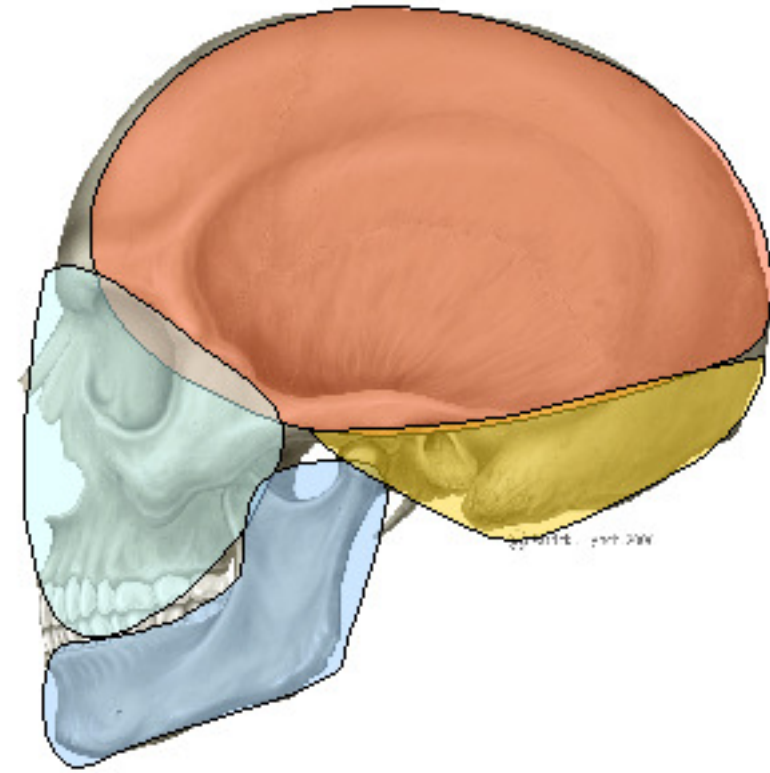
mastication

ouïe

intégration sensorielle-pensée

signalisation visuelle

Modules développementaux



Mandibule
Face

Voute crânienne
Base

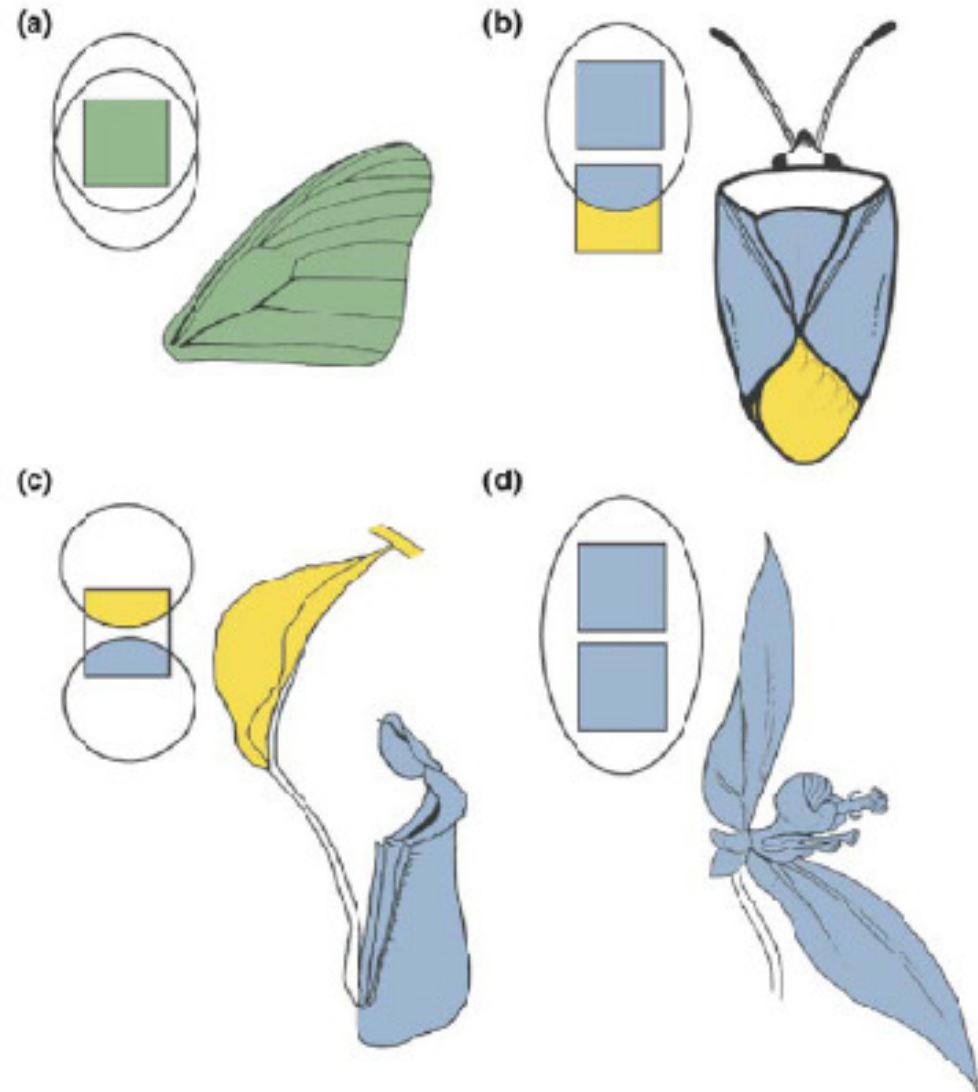
splanchnocrane

neurocrane

Non concordance entre modularité fonctionnelle et développementale

=> tester l'importance relative des contraintes développementales et fonctionnelles sur la structuration de la variation.

L'interaction de ces effets est d'ailleurs plus facile à appréhender

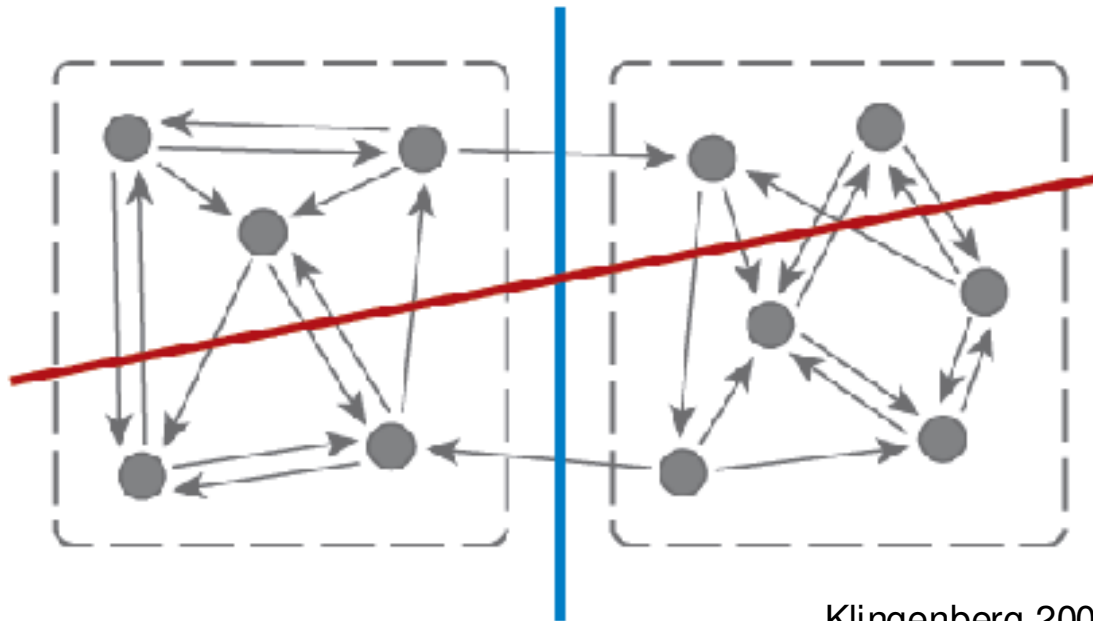


D'après Breuker, Debat and Klinbenberg, 2006.
Trends in Ecology and Evolution

Comment déterminer les modules??

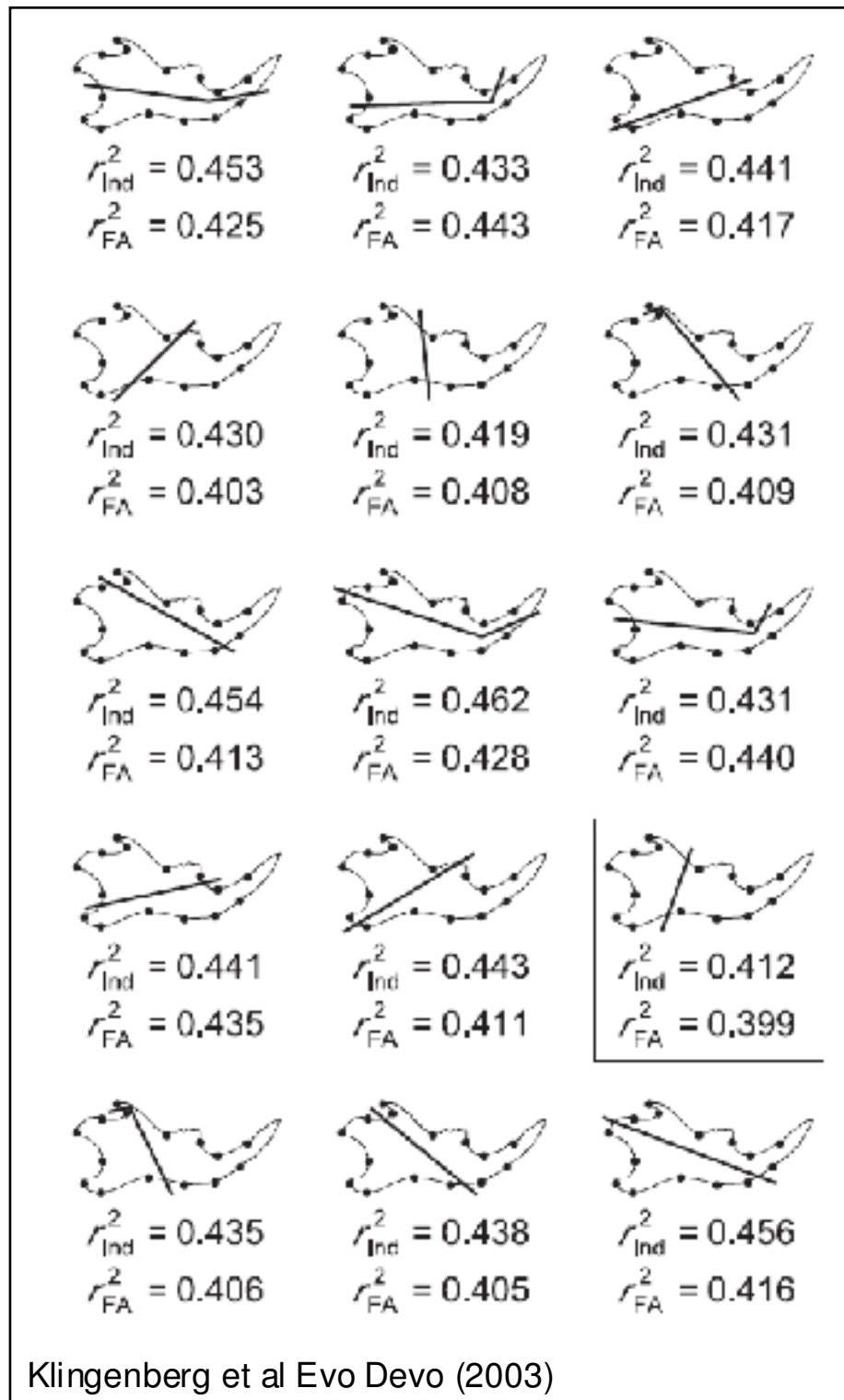
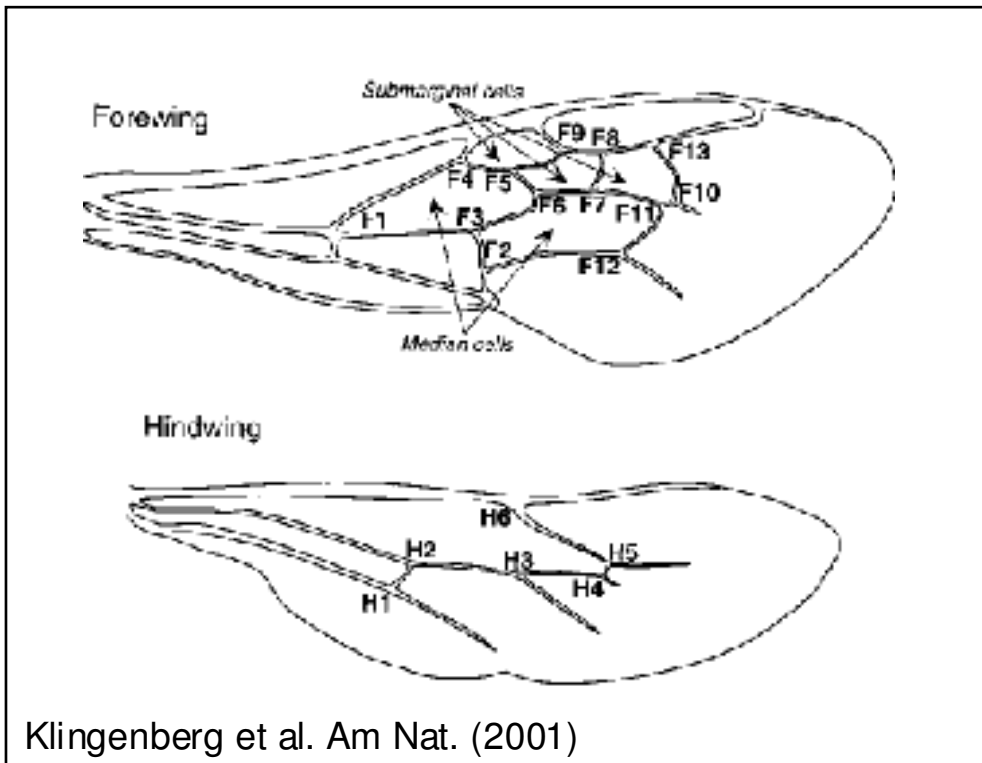
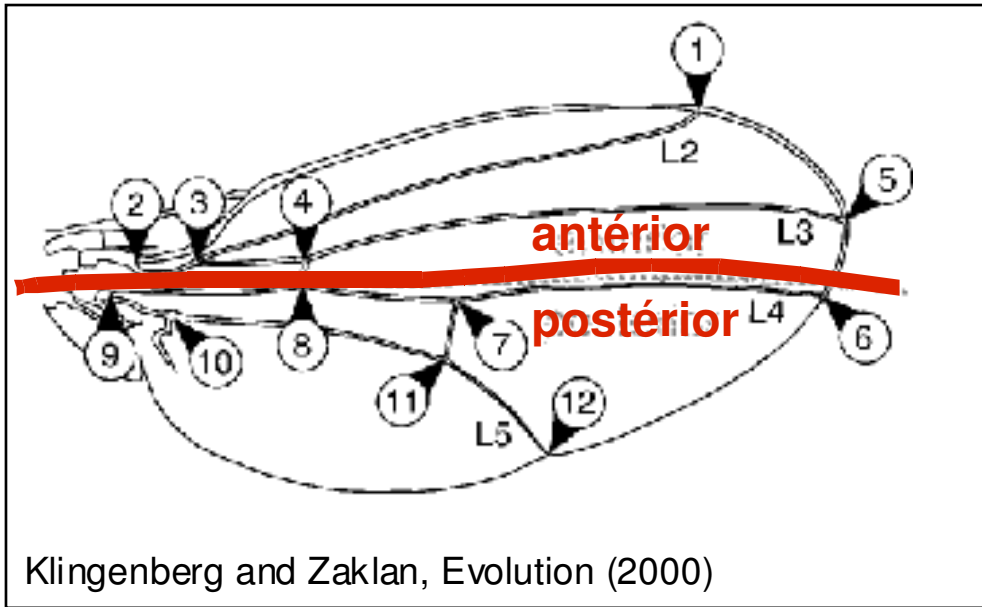
Une partition qui délimite les vrais modules ne doit rompre qu'un faible nombre d'interactions (ligne bleue).

Au contraire, une partition qui ne correspond pas à la délimitation des modules doit rompre un grand nombre d'interactions (ligne rouge)

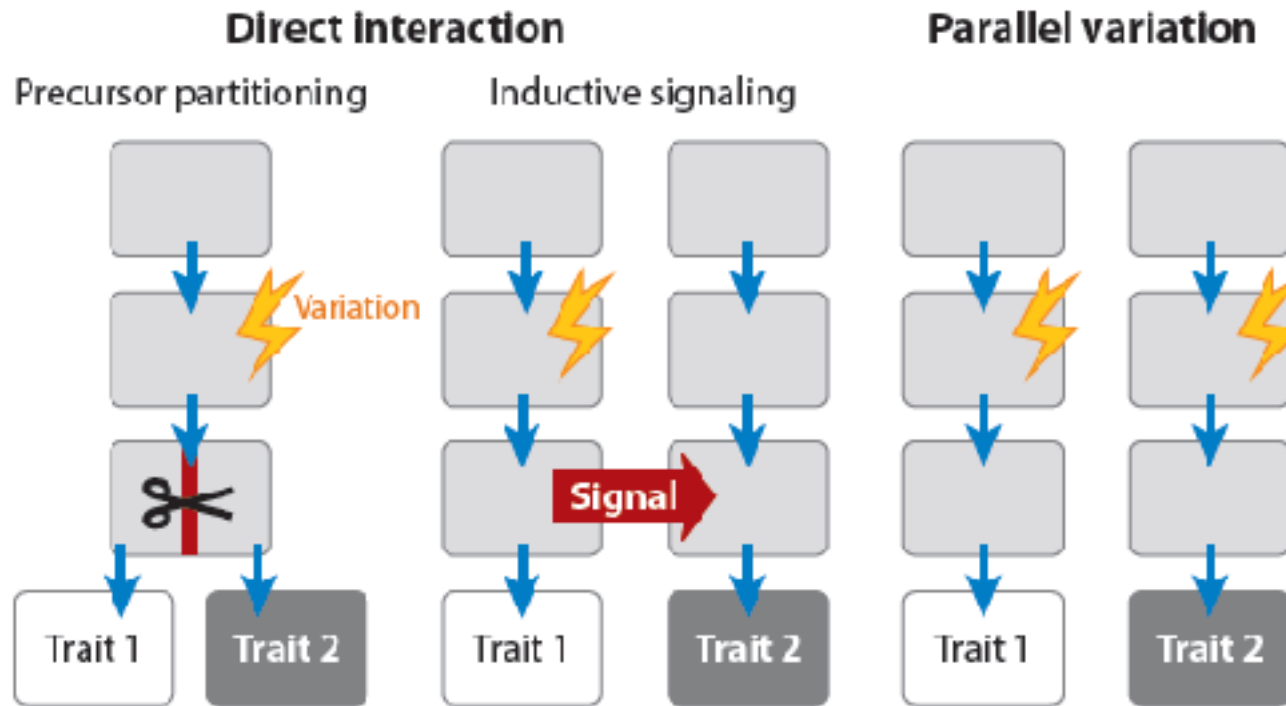


Concrètement, il suffit de quantifier la covariation entre les modules théoriques délimités. La partition correspondant à la plus faible covariation doit correspondre à la modularité « vraie ».

Exemples:



Origine développementale de la covariation morphologique

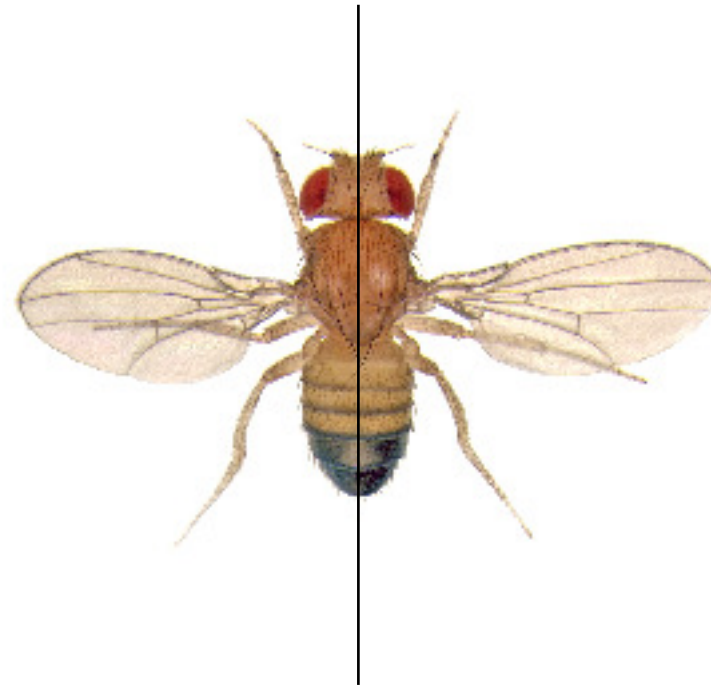


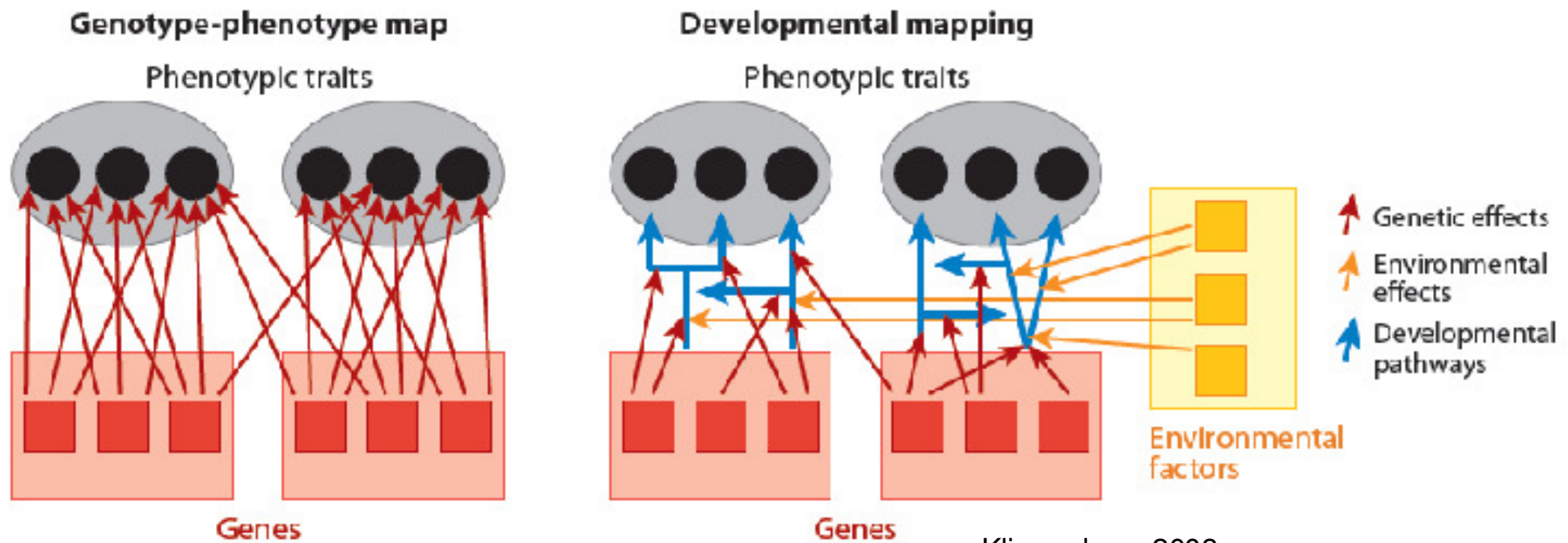
L'intégration des patterns d'asymétrie fluctuante permet de distinguer la covariation par interaction directe vs. variation parallèle

Deux côtés = même génotype et même environnement.
Les différences proviennent d'erreur aléatoires de développement.

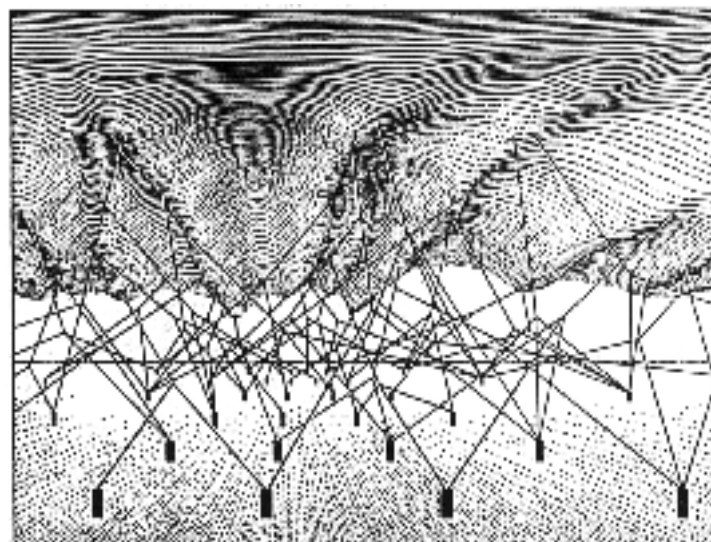
La variation parallèle est donc exclue.

Seules les asymmétries de caractères partageant des processus développementaux vont covarier





Klingenberg 2008



Waddington (*strategy of the genes*)

2/ Modularité à l'échelle génétique et moléculaire: Modules et molécules

La modularité concerne différents types d'éléments et de connexions:

Eléments : protéines, gènes, cellules;

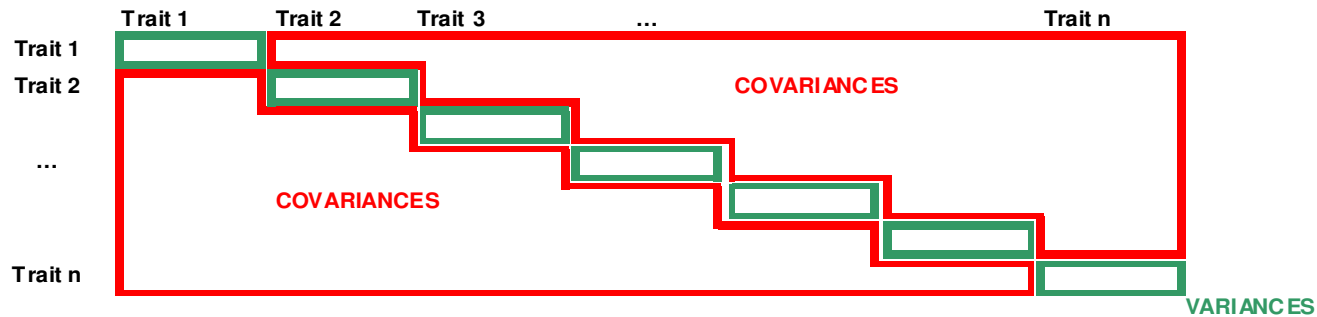
Connexions: physiques (ex : relation protéine-protéine), dynamiques (ex : voie de signalisation), statistiques (corrélation entre deux caractères)

Les différents niveaux sont liés:

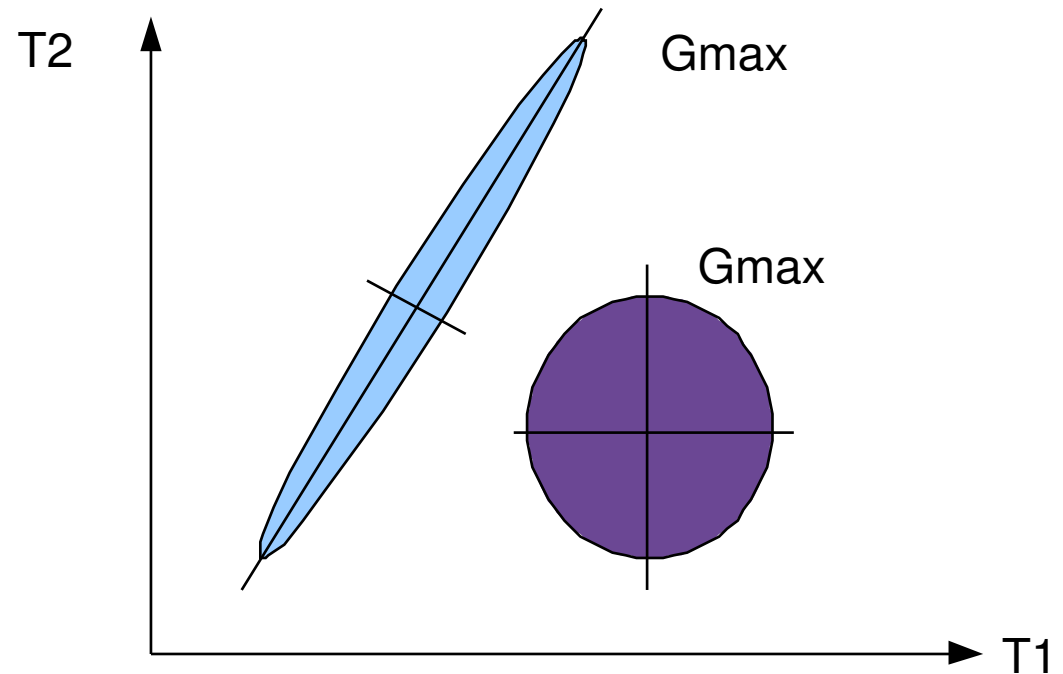
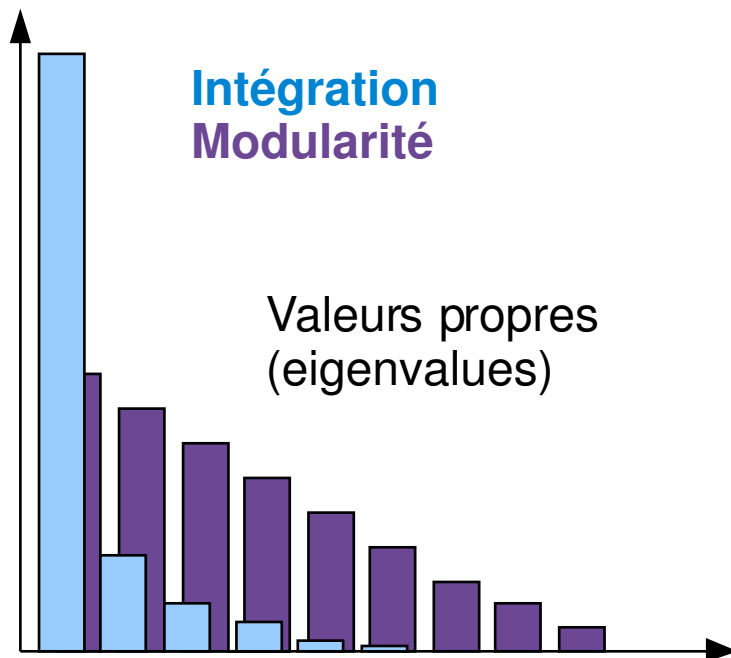
Relations moléculaires => relations dynamiques => relations statistiques

Integration et modularité : apport de la génétique quantitative

Matrice G : matrice des variances et covariances génétiques entre traits.



Le degré de covariance génétique est un indice du degré d'intégration entre deux traits. La dimensionalité de cette matrice estime le degré d'intégration de l'ensemble des traits.

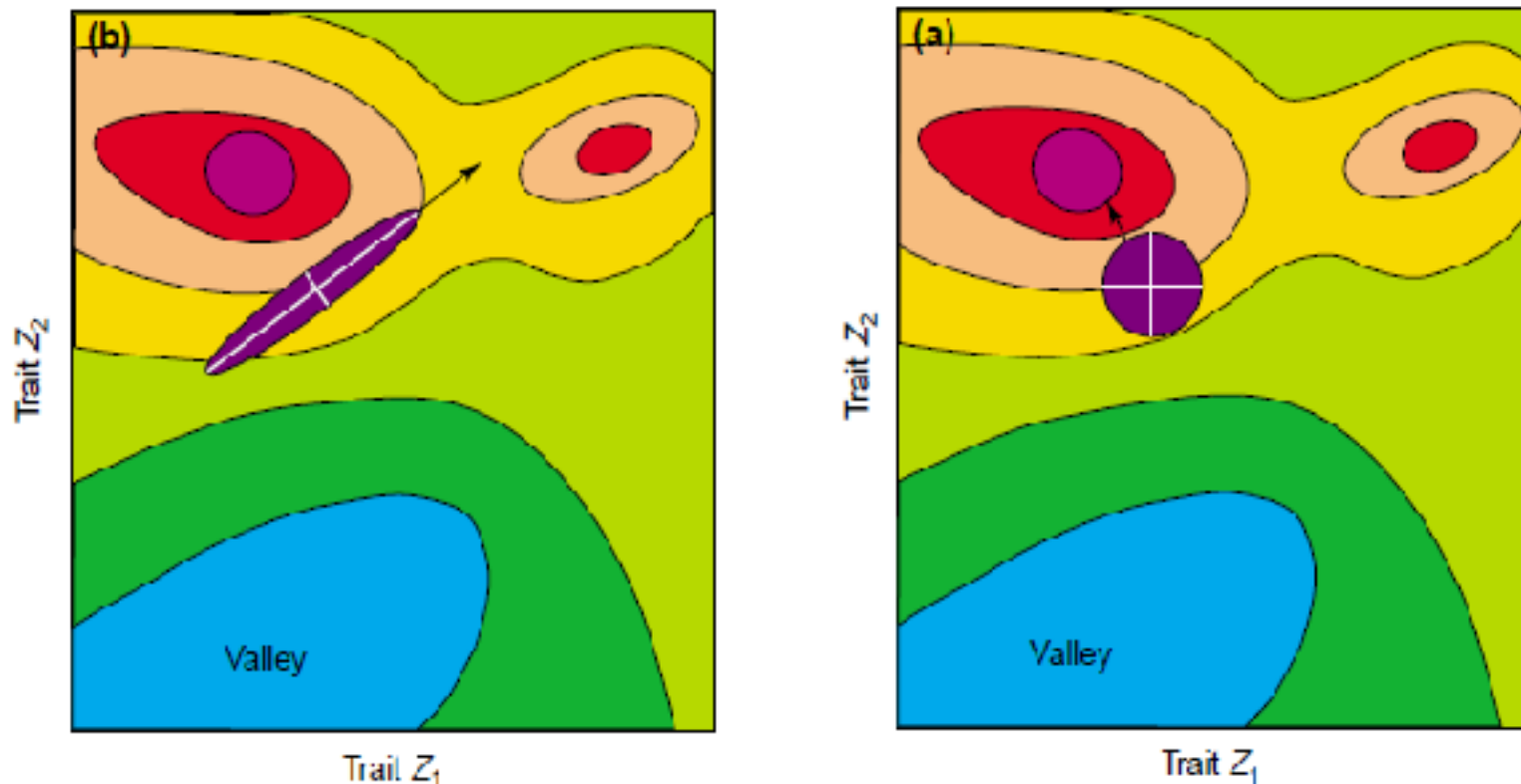


Intégration/modularité : entre contrainte et facilitation adaptatives

Intégration forte: G_{max} peut empêcher d'atteindre le pic adaptatif. (Absence de variation génétique dans la direction du pic). Par contre, si G_{max} est en direction du pic, l'adaptation pourra être très rapide!

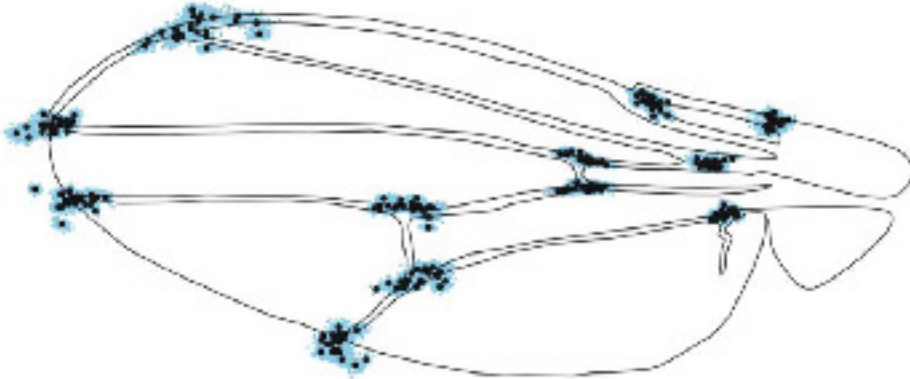
Une faible intégration (modularité) permettra la sélection vers le pic, même lentement!

Donc : trade-off entre intégration et modularité pour répondre à la fois vite (beaucoup de variation génétique suivant la direction sélectionnée), et permettre des ajustements)



Exemple : modularité et contrainte dans l'évolution de l'aile des Drosophilidae

D'après (Houle et al 2003 *BMC evol biol* et Mezey and Houle *Evolution* 2005)



La forme des ailes des Drosophilidae est extrêmement stable:

Positions des landmarks sur 25 espèces de (genres *Drosophila*, *Hirtodrosophila*, *Zaprionus*, *Chymomyza* et *Scaptodrosophila*)

Pourquoi cette stase ?

Sélection stabilisante? Contrainte développementale? Absence de variation génétique?

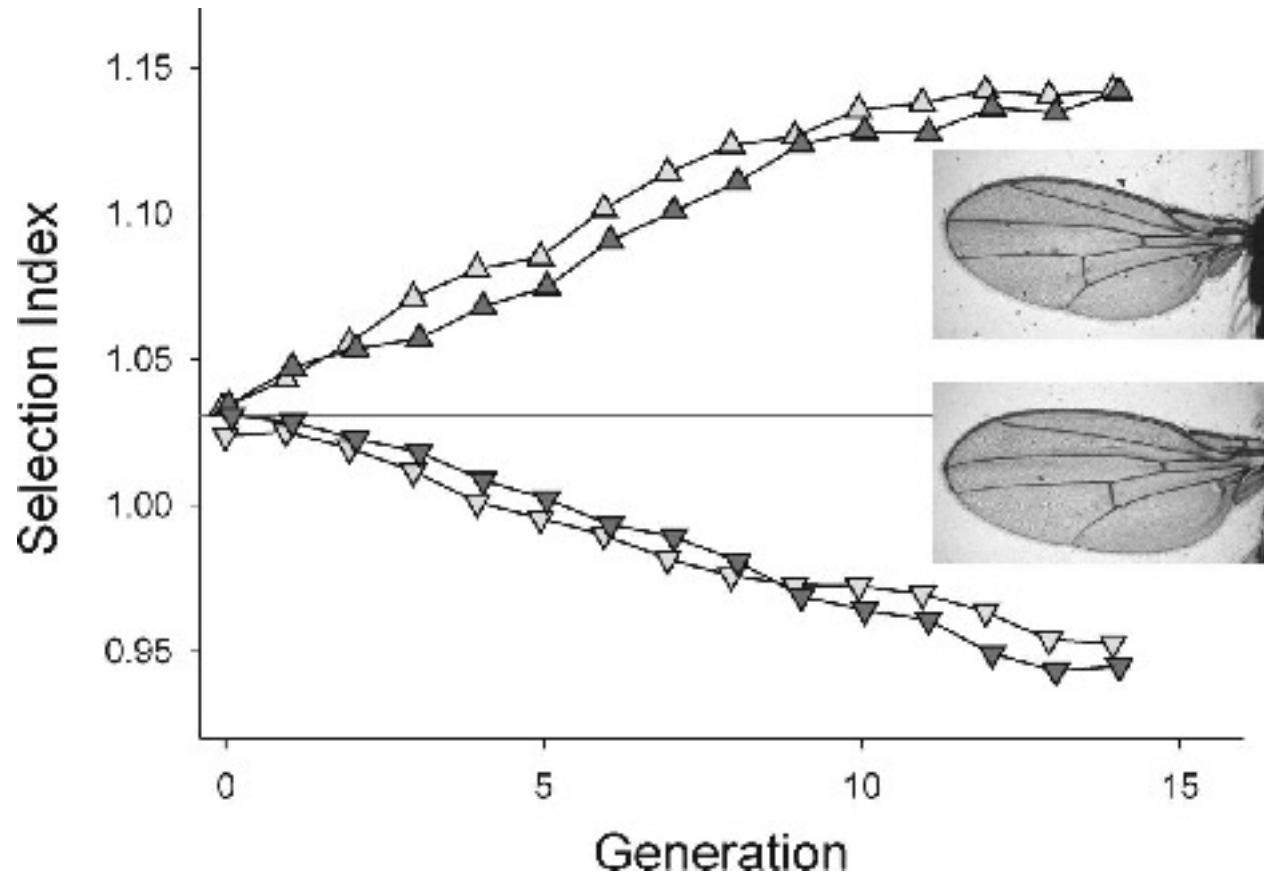
La question particulière de la variation génétique se pose de deux façons : Quantitative et qualitative.

Quantitative : Existe -t-il beaucoup ou pas de variation génétique?

Qualitative: Même si tous les aspects de la forme de l'aile peuvent présenter de la variation génétique, si ces aspects sont très corrélés, la variation ne s'exprimera que selon une seule direction : la sélection ne pourra donc favoriser qu'un type d'évolution. = intégration

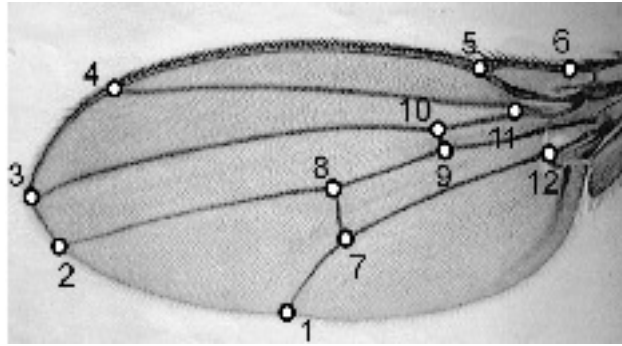
Effets de la sélection sur la forme de l'aile:

La réponse à la sélection est forte : il y a de la variation génétique additive pour la forme de l'aile.



L'extrême stabilité de forme n'est donc pas dûe à l'absence de variation génétique, ni à une contrainte développementale absolue (on n'aurait pas de variation phénotypique!)

Toutes les directions de variation morphologique sont elles possibles?

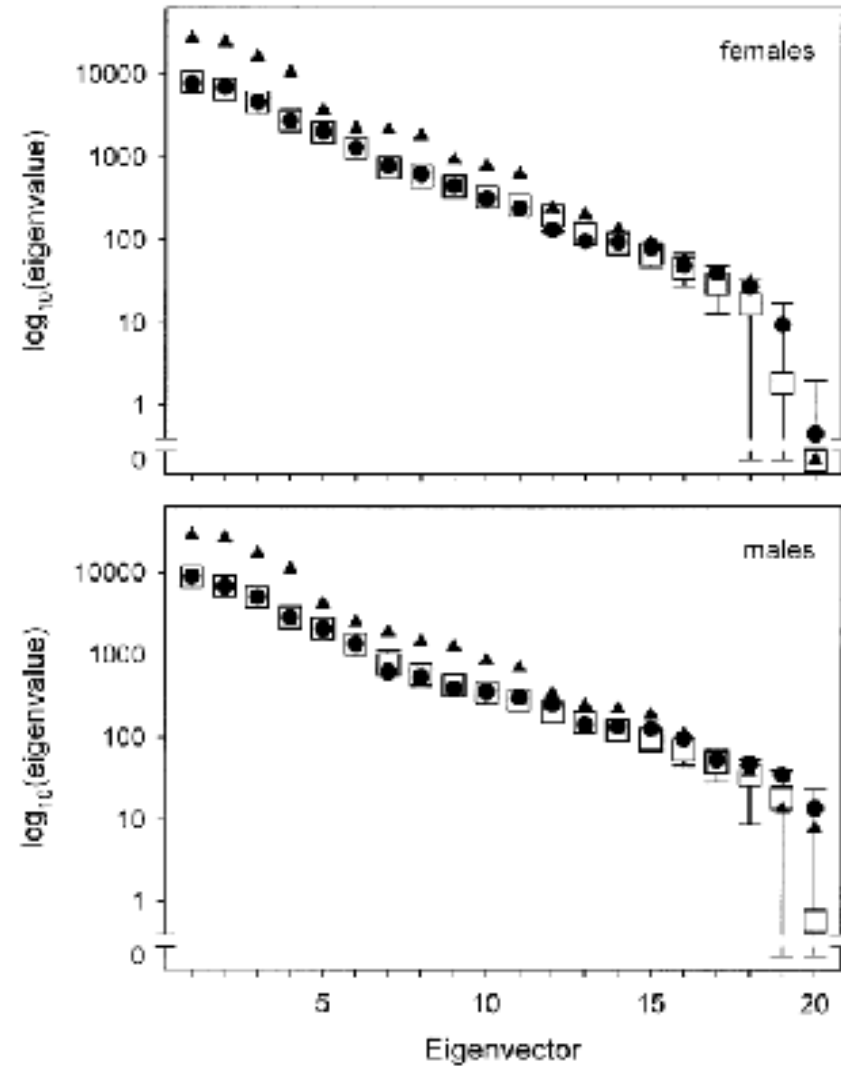


Les résultats montrent que les matrices sont presque de dimensionnalité maximale (12 landmarks en deux dimensions, 20 dimensions)

L'aile est donc génétiquement très modulaire!

La stase ne peut donc pas être expliquée par une trop forte intégration génétique

L'explication restante est l'existence d'une sélection stabilisante sur la forme de l'aile. Cette explication est pourtant surprenante étant donnée la diversité des modes de vies, des fonctions impliquées



Interactions protéine-protéine

Objectif: identifier et caractériser la structure de réseaux d'interactions (les modules protéiques)

Finding Hubs

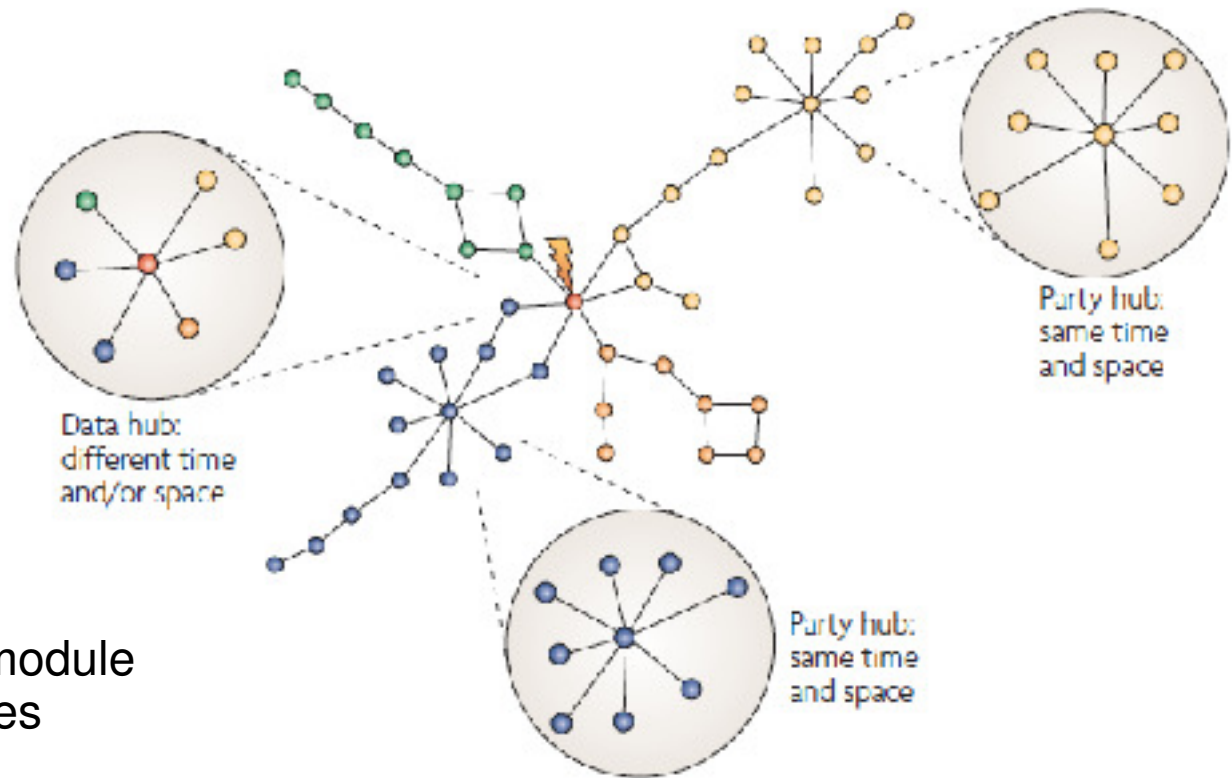
= trouver les protéines centrales (avec le plus de connexions).

Deux types de hubs :

- ceux qu'on retrouve partout, tout le temps (= 'party hubs')
- Ceux qu'on retrouve très localement, à des moments précis (= 'date hubs')

party hubs = intégration interne au module

date hubs = intégration entre modules



Modularité : une stratégie pour échapper à la pléiotropie

Les modèles de génétiques des populations montrent que les mutations sont presque toujours délétère. Même lorsqu'elles ont des effets positifs sur le caractère considéré, elle sont souvent contre sélectionnées à cause de leurs effets pléiotropes.

Une façon de contourner cette contrainte est de diminuer le coût de la pléiotropie.

Duplication/spécialisation = le cas des gènes Hox

En cas de duplication génique, ce coût est réduit du fait de la redondance.

Modularité du contrôle génétique

L'organisation modulaire des séquences régulatrices (régulation en cis) est susceptible de diminuer ce coût de la pléiotropie

Les mutations affectant ces régions modifient l'expression locale du gène, et non pas sa structure codante.

Répétition des parties, spécialisation



Modularité

Modularité de la régulation génétique

Hiérarchie du contrôle développemental

Gènes sélecteurs = facteurs de transcription qui déterminent l'identité d'un segment, d'un organe, d'un tissu.

Un exemple : le contrôle modulaire du développement de l'aile de Drosophile

1-T2 et T3 = 2 segments thoraciques. Leur identité respective est définie par le gène homéotique Ubx, exprimé dans le T3 et donc dans l'altère, mais pas dans T2 ni l'aile.

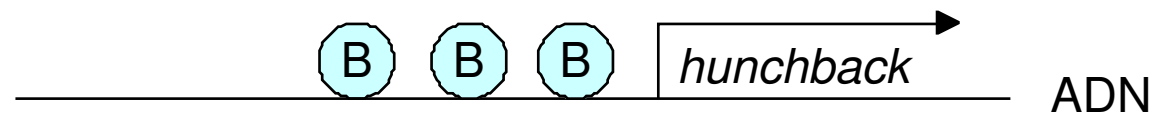
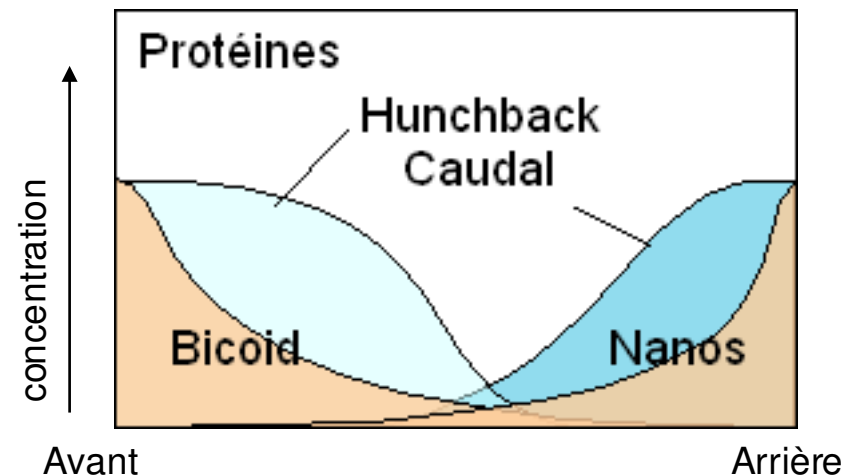
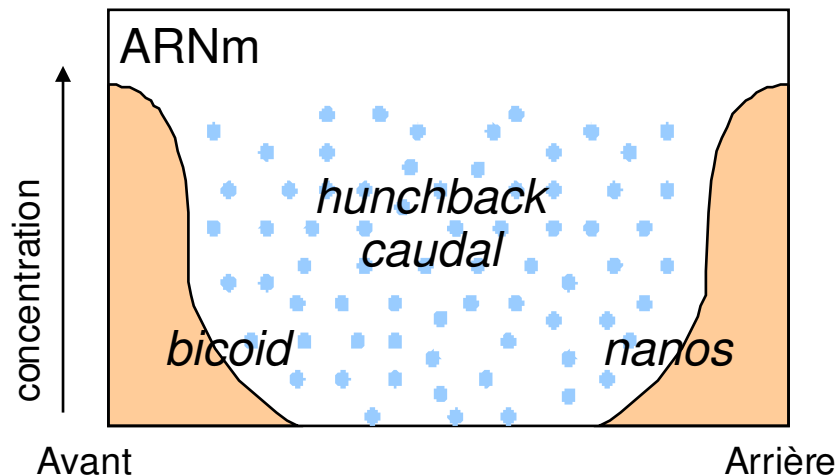
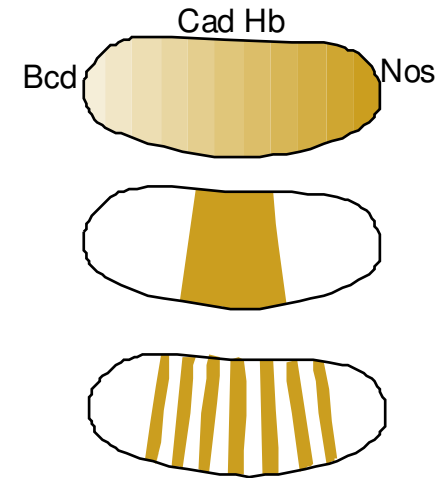
2- vestigial et scalloped sont ensuite exprimés

3- définition des compartiments antéropostérieurs et dorso ventral de chaque appendice : engrailed et apterous

4-Echelle de l'organe : achaete-scute = développement des neurones

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.

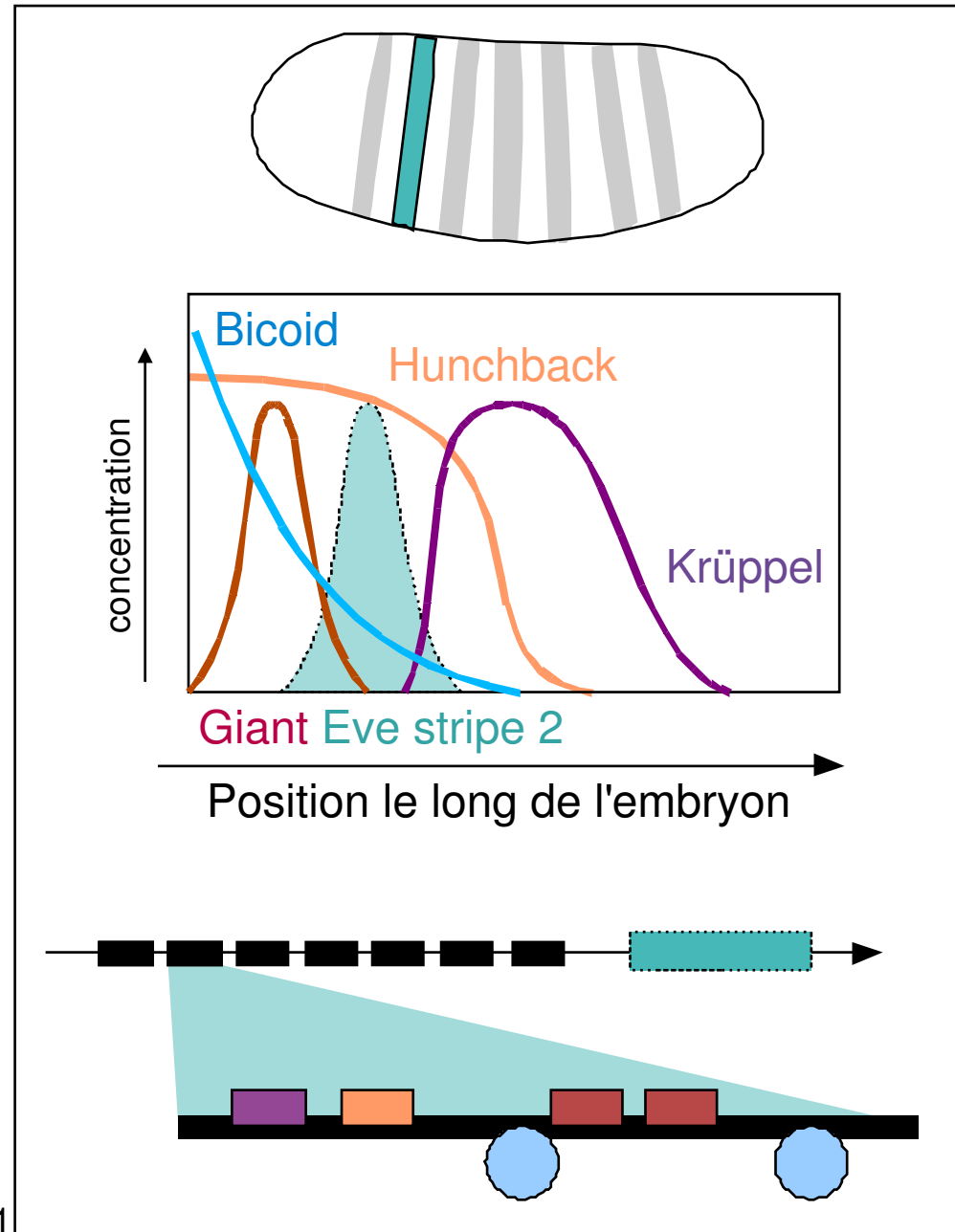
Expression périodique des « pair rule genes », ou comment générer des rayures à partir de gradients uniformes??

=> 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.

D'après Carroll et al 2001



Régulation des gènes de polarité segmentaire par les 'pair-rule genes'

Un système similaire est mis en place qui définit la polarité dorso ventrale.

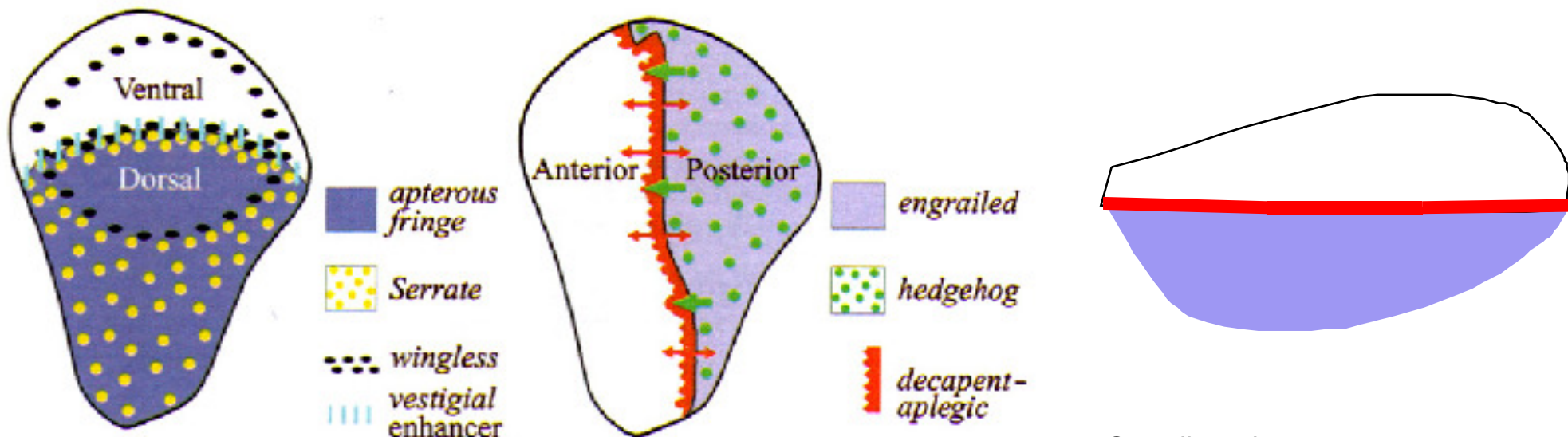
Enfin l'interaction (l'intégration) de ces deux systèmes de coordonnées détermine le positionnement des **champs secondaires**

Exemple de l'aile:

3 étapes :

- formation d'un nouveau système de coordonnées = polarités antéro-postérieure, dorso-ventrale et proximo-distale
- positionnement et spécification des différents éléments de la future aile
- différenciation

Même logique: hiérarchie de contrôles, dose-dépendants, médiés par la modularité des régulations en -cis



Régulation des gènes de polarité segmentaire par les 'pair-rule genes'

Un système similaire est mis en place qui définit la polarité dorso ventrale.

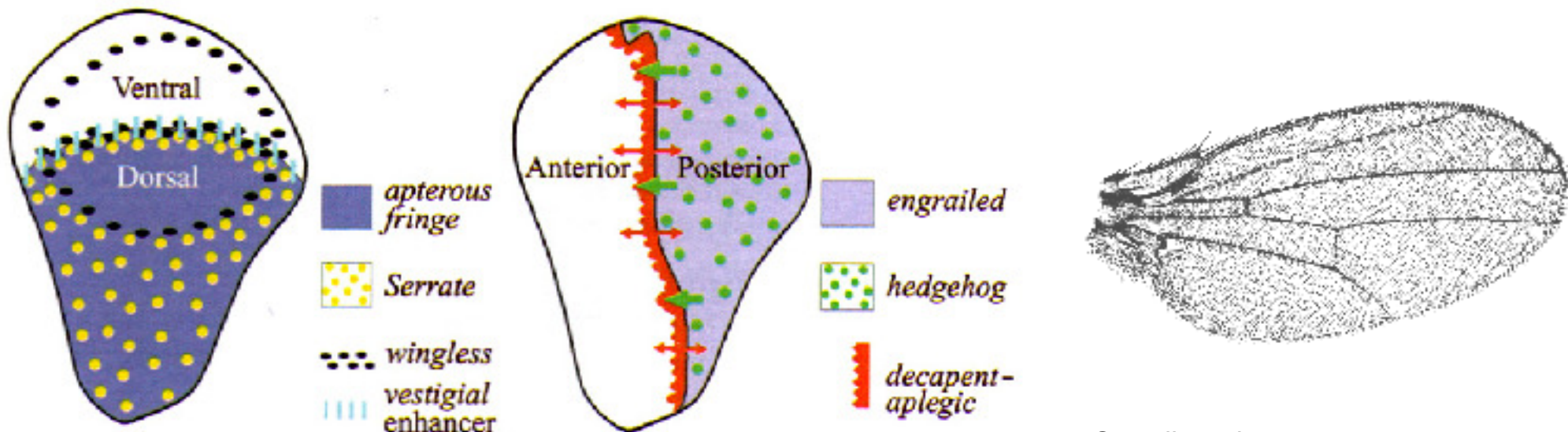
Enfin l'interaction (l'intégration) de ces deux systèmes de coordonnées détermine le positionnement des **champs secondaires**

Exemple de l'aile:

3 étapes :

- formation d'un nouveau système de coordonnées = polarités antéro-postérieure, dorso-ventrale et proximo-distale
- positionnement et spécificonn des différents éléments de la future aile
- différenciation

Même logique: hierarchie de contrôles, dose-dépendants, médiés par la modularité des régulations en -cis



Rôle des gènes Hox

Les cascades de régulation impliquées dans la formation de l'aile et de l'altère sont les mêmes. Idem pour l'antenne et les pattes. La différence est le rôle des gènes Hox.

L'aile n'implique pas de gènes Hox. Mais l'altère, oui. (Ubx)

L'antenne non plus, mais les pattes si. (Antp)

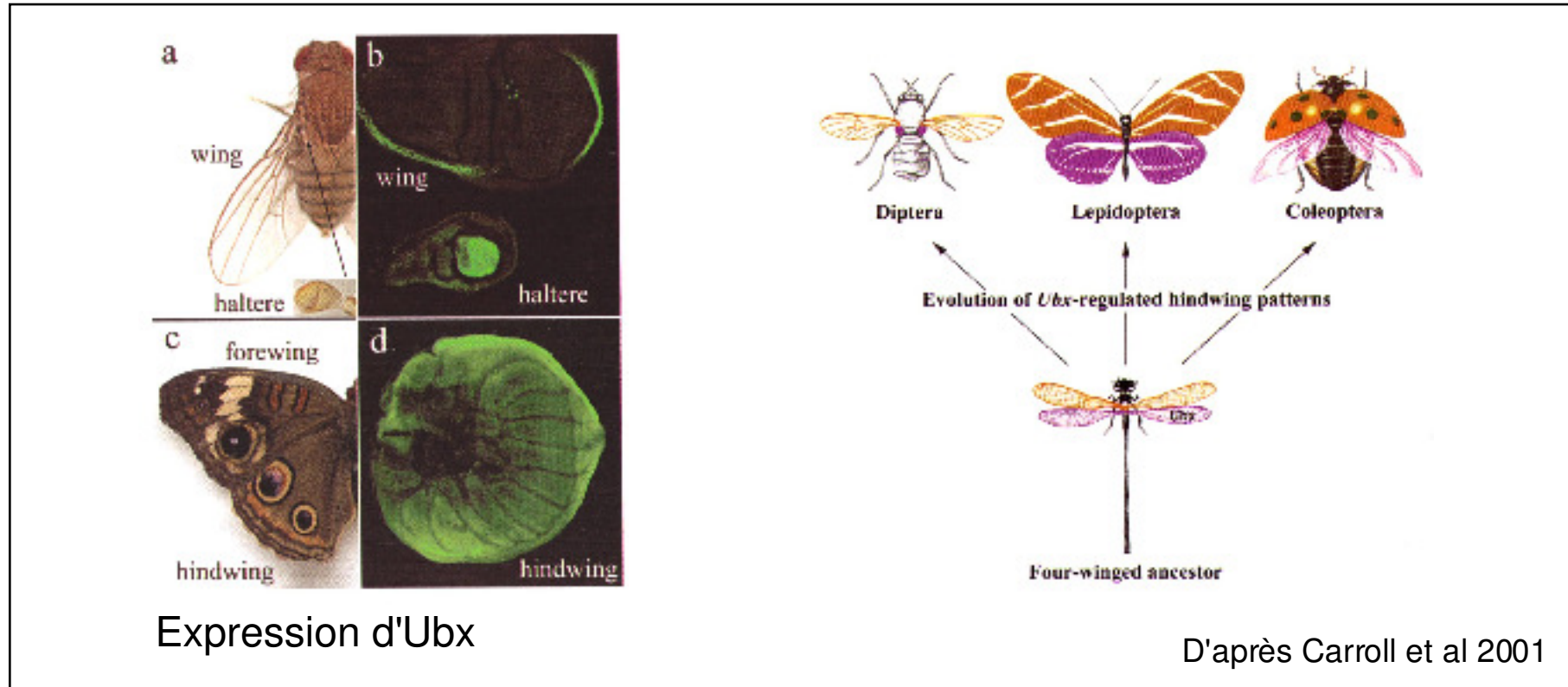
Les gènes Hox interviennent non pas en haut de la cascade de régulation, mais tout du long : ils modifient, en agissant sur la régulation en -cis, l'expression de nombreux gènes.

C'est la modularité du contrôle en cis qui permet cet effet fondamental.

Elle permet la ré-utilisation telle quelle de toute une série de voies de signalisation et leur modification en autre chose!

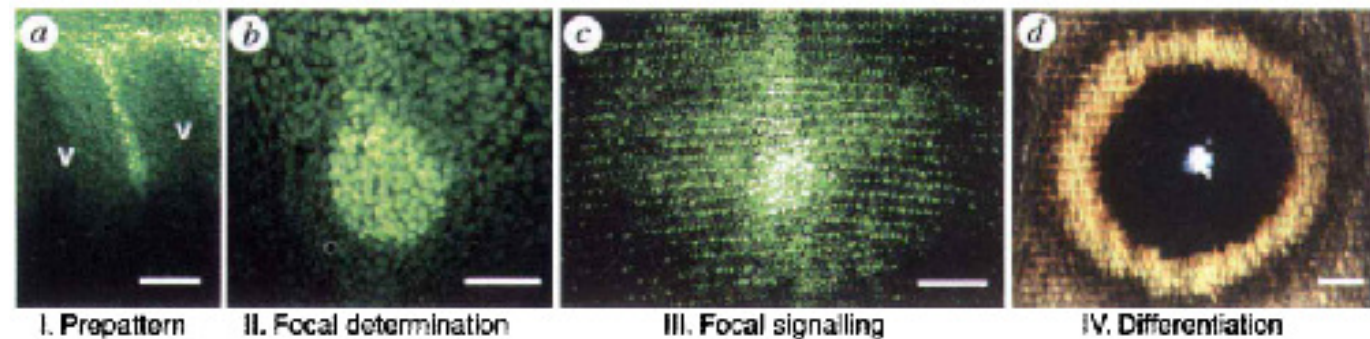


Modularité des régions cis régulatrices et macro évolution

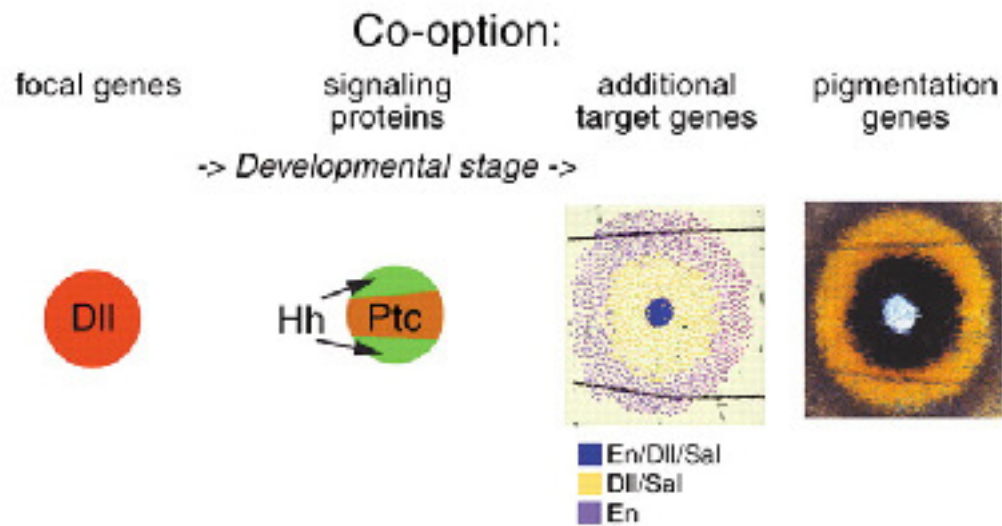
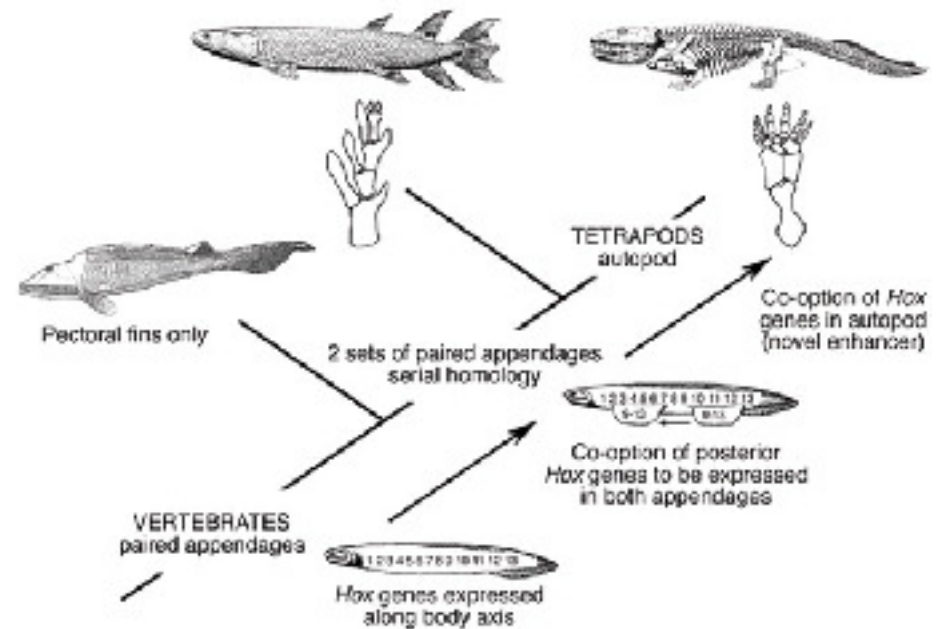
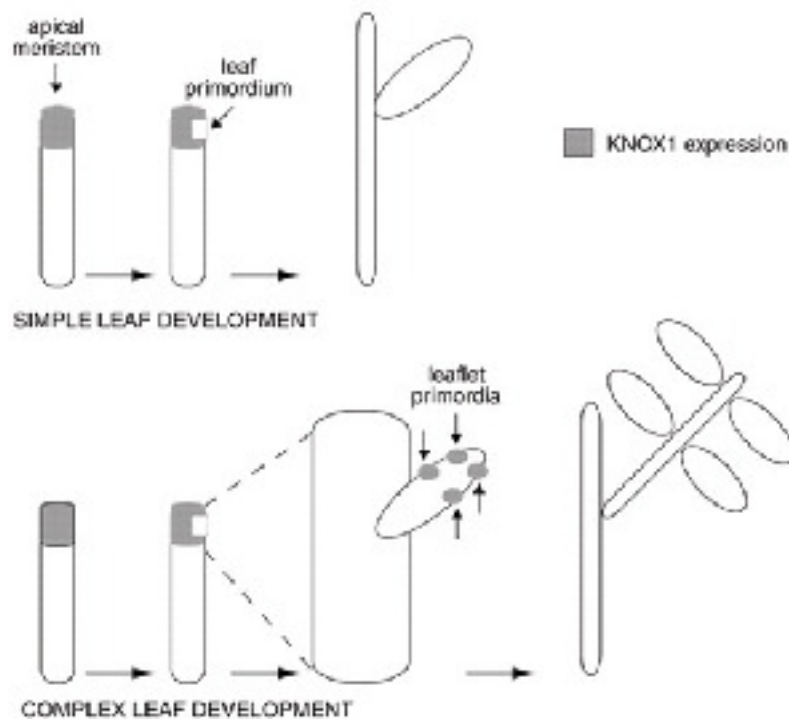
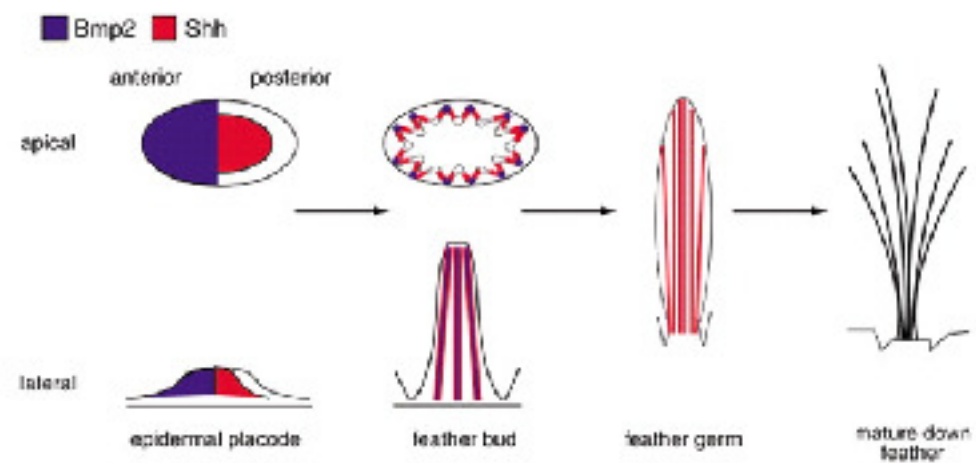


Innovation évolutive et redéploiement d'un module développemental

Exemple de Distal less : formation des ocelles de papillons



Brakefield et al 1996

A.**B.****C.****D.**

Pour (essayer) de conclure :

La modularité et l'intégration sont deux concepts généraux, qui correspondent chacun à un aspect fondamental de tout système complexe.

En ce qui concerne les organismes vivants, ces deux propriétés sont indispensables à la survie : il faut maintenir une intégrité face aux conditions externes (et internes) changeantes, tout en réalisant diverses fonctions qui requièrent chacune un certain degré de spécialisation.

Pendant longtemps, l'intégration a été la vision dominante (allométrie, coadaptation)
Ces dernières années (biologie moléculaire): « changement de paradigme », modularité!

Les deux ne sont évidemment pas mutuellement exclusives, mais au contraire, consubstantielles! Tout est affaire de degré...

Passer de l'une à l'autre – changer de perspective – peut donner des idées

Des références

C.P. Klingenberg 2008. Morphological intégration and bdevelopmental modularity. *Annual review of Ecology, Evolution and Systematics*

Olson EC. And R.L. Miller. 1958. *Morphological integration*. Chicago: Univ. Chicago Press

