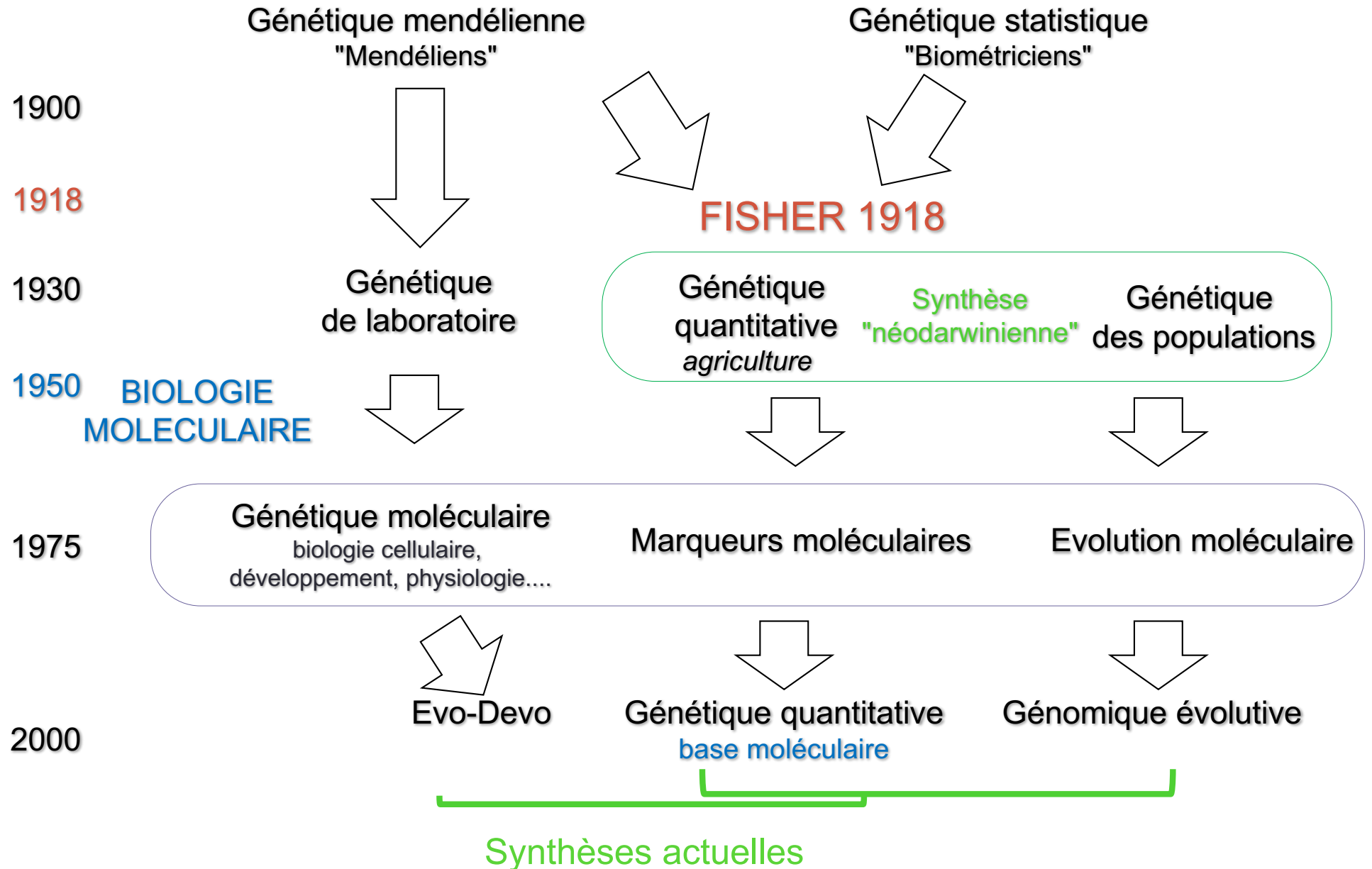




USAGES ET ENJEUX EN GÉNÉTIQUE QUANTITATIVE ET EVOLUTIVE

Article fondateur

Divergences et synthèses



Usages de "Fisher 1918" en génétique

Partie I. Décomposition de la variance phénotypique

Variance génétique comme un **facteur global**

Partie II. Modèle infinitésimal ... mais locus détectables

Cartographie de QTL, Génétique d'association

Héritabilité d'un SNP

Décomposition de la variance phénotypique

$$P = \mu + G + \varepsilon$$

en unité de phénotype, ex: cm

variance phénotypique

variance phénotypique
d'origine génétique

"erreur", résidu

$$V_P = V_G + \varepsilon$$

en unité de phénotype au carré, ex: cm²

On s'intéresse
à la variance génétique additive
(reste = bruit)

Fisher

$$V_G = V_A + V_D + V_{G \times G}$$

additif dominance interaction

"main
effect"

additif

Héritabilité

au sens large $H^2 = V_G/V_P$

au sens strict $h^2 = V_A/V_P$

Décomposition de la variance phénotypique

$$P = \mu + G + E + G \times E + \varepsilon$$

en unité de phénotype, ex: cm

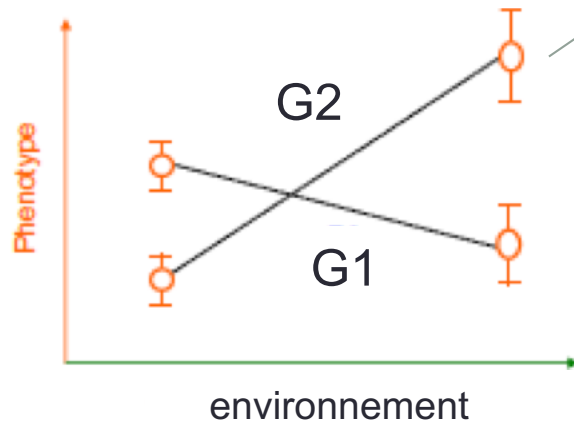
variance phénotypique

variance phénotypique
d'origine génétique

variance phénotypique
d'origine environnementale

en unité de phénotype au carré, ex: cm²

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + 2 \text{cov}(G, E) + \varepsilon$$



dans des conditions contrôlées de laboratoire
G et E peuvent être considérées comme non corrélées
mais pas dans la nature et pour l'homme

variance due à l'interaction génotype-environnement

Décomposition de la variance phénotypique

à votre choix:

$$V_P = V_G + \varepsilon$$

$$V_P = V_A + V_D + V_{G \times G} + \varepsilon$$

additif dominance interaction

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

$$V_P = V_A + V_D + V_{G \times G} + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

$$V_P = V_G + V_{E \text{ among}} + V_{E \text{ within}} + V_{G \times E \text{ among}} + V_{G \times E \text{ within}} + \varepsilon$$

$$V_P = V_{G \text{ locus1}} + V_{G \text{ locus2}} + V_{G \text{ locus1} \times G \text{ locus2}} + \varepsilon$$

etc...

Usage de l'ANOVA

TABLE 1
ANOVA of olfactory behavior of a population of
41 wild-derived inbred lines

	Source	d.f.	MS	<i>F</i>	<i>P</i>	σ^2
G	Line (<i>L</i>)	40	14.539	6.55	<u>0.0001</u>	<u>0.0937</u>
	Sex (<i>S</i>)	1	2.674	4.11	<u>0.0493</u>	—
E	Food (<i>F</i>)	2	4.034	1.28	0.2841	—
	Concentration (<i>C</i>)	1	251.194	139.11	< <u>0.0001</u>	—
	<i>L</i> × <i>S</i>	40	0.650	0.85	0.6882	0.0000
	<i>L</i> × <i>F</i>	80	3.155	1.22	0.2003	0.0207
	<i>L</i> × <i>C</i>	40	1.806	0.63	0.9437	0.0000
	<i>S</i> × <i>F</i>	2	1.784	3.35	<u>0.0399</u>	—
	<i>S</i> × <i>C</i>	1	0.225	0.28	0.5974	—
	<i>F</i> × <i>C</i>	2	13.609	5.19	<u>0.0076</u>	—
	<i>L</i> × <i>S</i> × <i>F</i>	80	0.532	0.95	0.5866	0.0000
	<i>L</i> × <i>S</i> × <i>C</i>	40	0.795	1.42	0.0909	0.0048
	<i>S</i> × <i>F</i> × <i>C</i>	2	0.894	1.60	0.2082	—
	<i>L</i> × <i>F</i> × <i>C</i>	80	2.623	4.69	< <u>0.0001</u>	<u>0.0887</u>
	<i>L</i> × <i>S</i> × <i>F</i> × <i>C</i>	80	0.559	1.44	<u>0.0066</u>	<u>0.0166</u>
	Error	4428	0.388			0.3879

un tel tableau n'indique pas
la direction de l'effet

Significant *P*- and σ^2 -values are underlined. Correlation of line means across sexes, concentrations, and food sources is $r_{GE} = 0.4708$. d.f., degrees of freedom; MS, mean squares.

Conditions et extensions

- Conditions d'application

- ✓ Résidus distribués de manière gaussienne
- ✓ Variances homogènes entre groupes
- ✓ Indépendance : Problème de la covariance G , E

- Extensions

- ✓ GLM (modèle linéaire généralisé) pour des distributions non-gaussiennes
- ✓ Modèles mixtes, estimation des paramètres par BLUP, maximum de vraisemblance, Bayes
- ✓ Multivarié pour plusieurs phénotypes. Matrices G , E . → Covariance et Pléiotropie

Limites de l'interprétation

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

1. Relation variationnelle pas pour un individu

"Programme génétique" de la bio. mol.: gène → phénotype



alors que relation variationnelle: Δ gène ~~→~~ Δ phénotype



2. N'adresse pas la causalité

3. Covariance G & E à prendre en compte

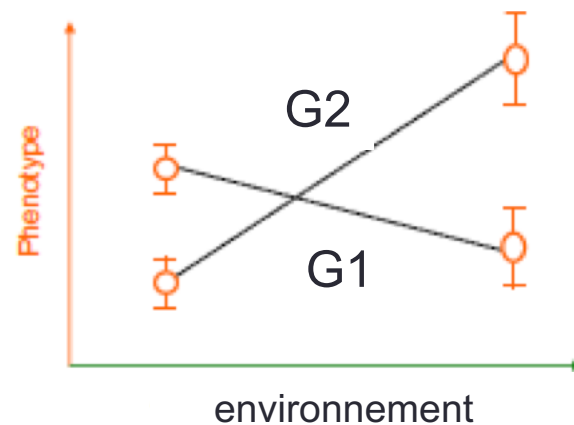
$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + 2 \text{cov}(G, E) + \varepsilon$$

dans des conditions contrôlées de laboratoire
G et E peuvent être considérées comme non corrélées
mais pas dans la nature et pour l'homme

Limites de l'interprétation

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

1. Relation variationnelle
2. N'adresse pas la causalité
3. Covariance G & E :
Designs contrôlés versus organismes dans la nature
4. $V_{G \times E}$ peut être un composant majeur



RICHARD
C. LEWONTIN
La triple
hélice
Les gènes, l'organisme,
l'environnement



The Analysis of Variance and the Analysis of Causes

R. C. LEWONTIN¹
Am. J. Hum. Genet. 1974

G et E :

Les deux sont inextricablement liés
dans la construction du phénotype.

On ne peut déterminer une part relative
dans la construction d'un individu.

THE MIRAGE OF A SPACE
BETWEEN NATURE AND NURTURE



EVELYN FOX KELLER

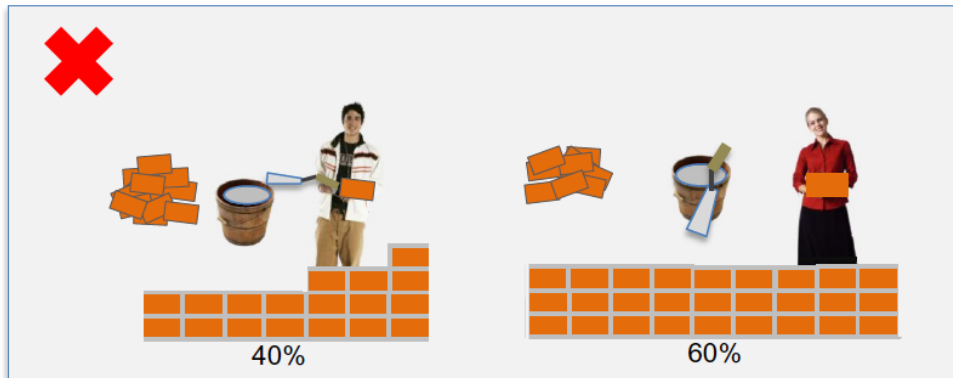
The Ontogeny of Information

Developmental Systems
and Evolution

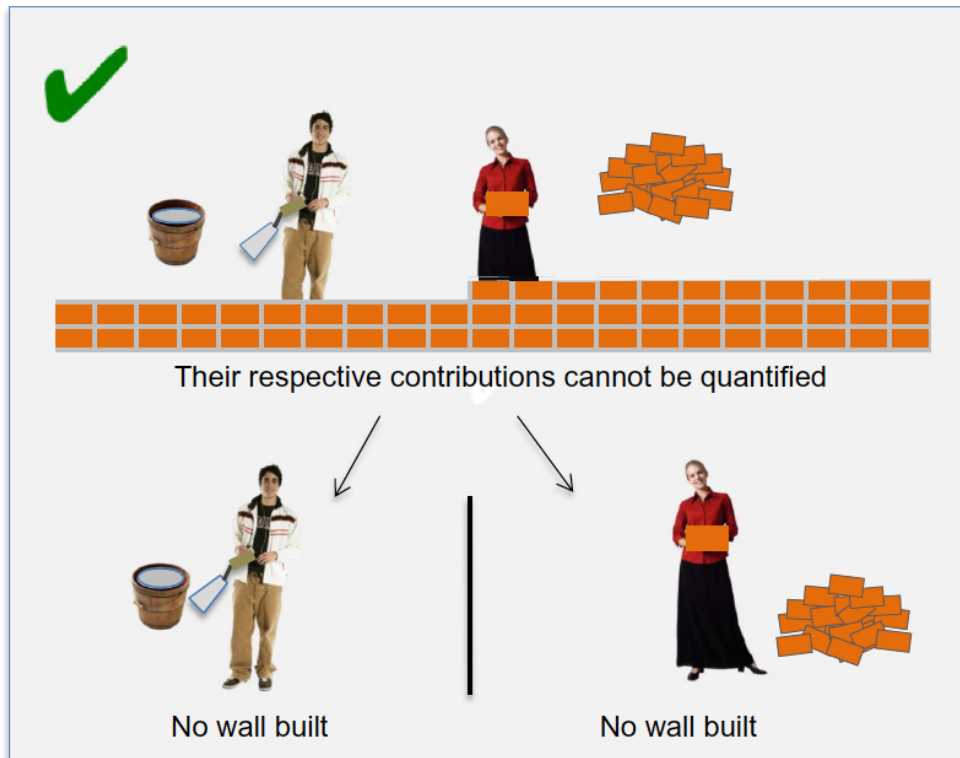


Susan Oyama

G et E sont inextricablement liés dans la construction du phénotype



Si les deux personnes mettent mortier et briques:
on peut quantifier leur part respective du travail



Si l'un met le mortier,
l'autre les briques:
on ne peut pas quantifier leur part respective

d'après Lewontin 1974

Asymétrie et congruence entre G et E

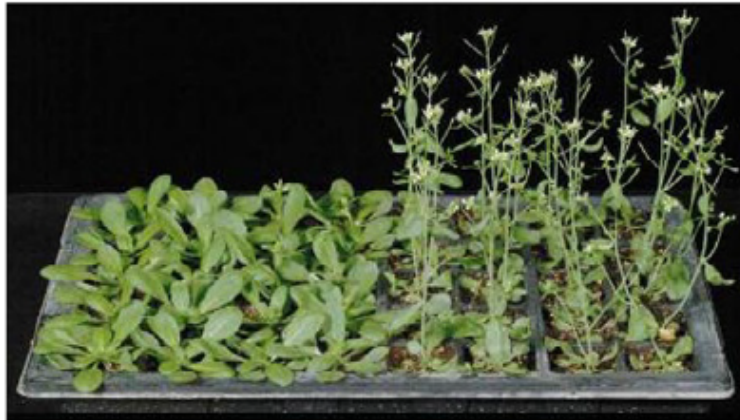
- Symétrie de principe dans l'ANOVA
- Asymétrie dans l'importance accordée par les généticiens
- Asymétrie dans les outils (mutagenèse au hasard, dirigée, systématique d'une banque de KO, génotypage, séquençage)
- Montrer un effet environnemental ne donne pas de mécanisme ni d'outil moléculaire pour le comprendre
- Asymétrie de la structure de l'espace de variation

MAIS Congruence

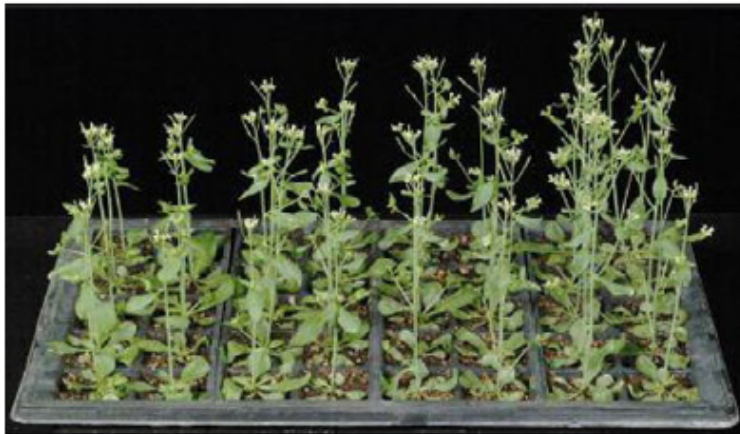
Gènes et environnement peuvent agir
au niveau de la même réaction biochimique

GxE dans l'induction florale

Arabidopsis thaliana



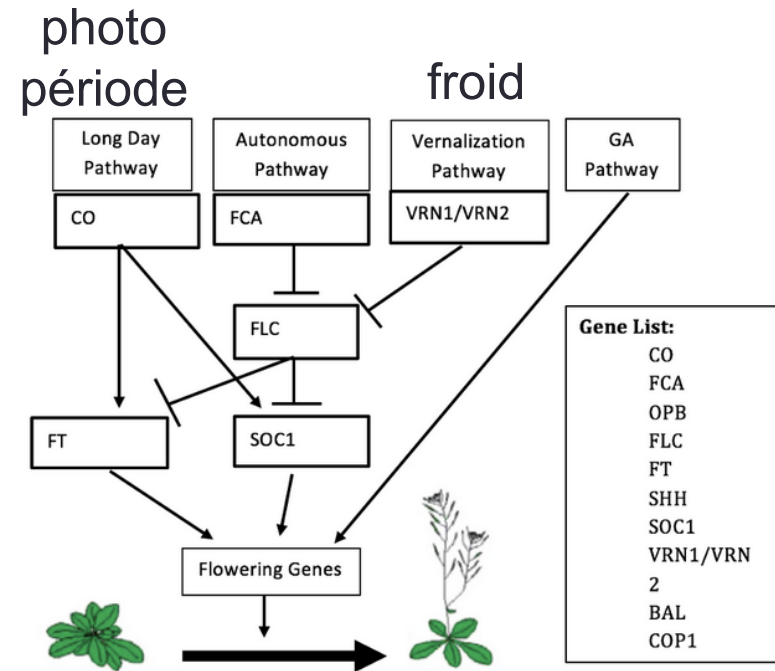
G1
FLC+



G2
replicates
Landsberg
FLC(rf)

E1 0
E2 1
E3 3
E4 6

semaines au froid



Limites de l'interprétation

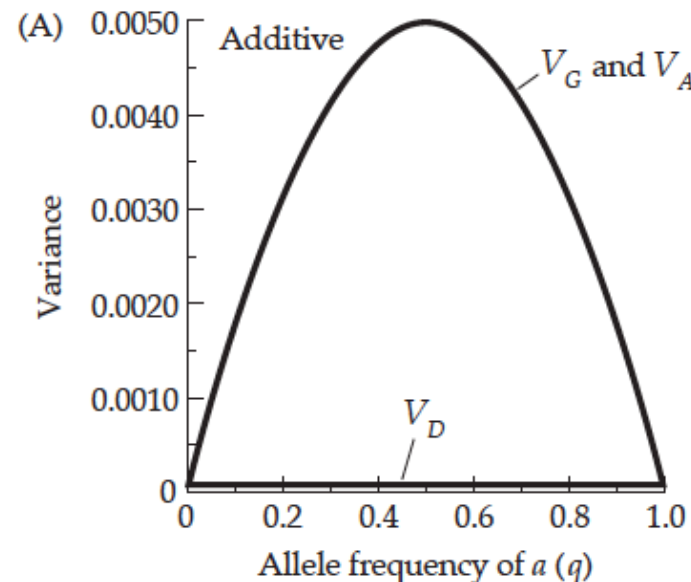
et donc de l'héritabilité

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

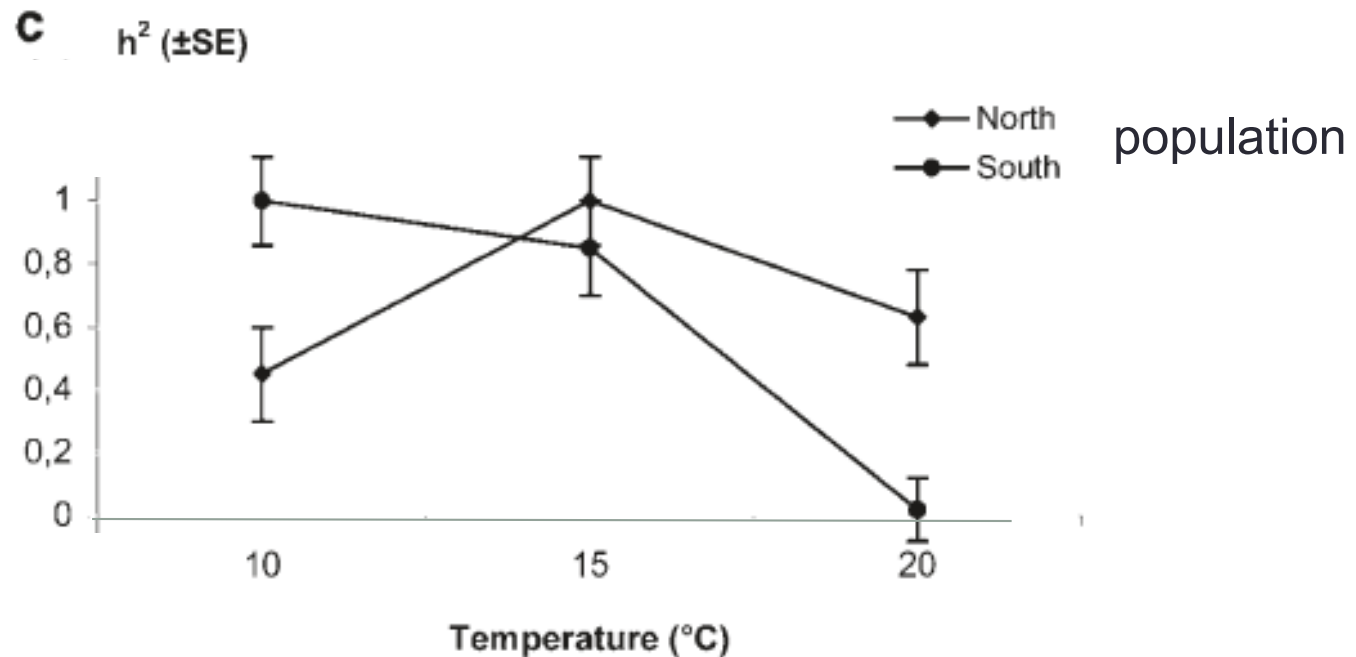
$$h^2 = V_A / V_P$$

1. Relation variationnelle
2. N'adresse pas la causalité
3. Covariance G & E
4. $V_{G \times E}$ peut être un composant majeur
5. Dépend de la fréquence des allèles dans la population

Dépendance de V_G et V_A
à la fréquence des allèles
dans un population



L'héritabilité h^2 dépend de la population et de son environnement



Croissance (en g)
des têtards de *Rana temporaria*

Uller et al. Heredity 2002

Limites de l'interprétation

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

et donc de l'héritabilité

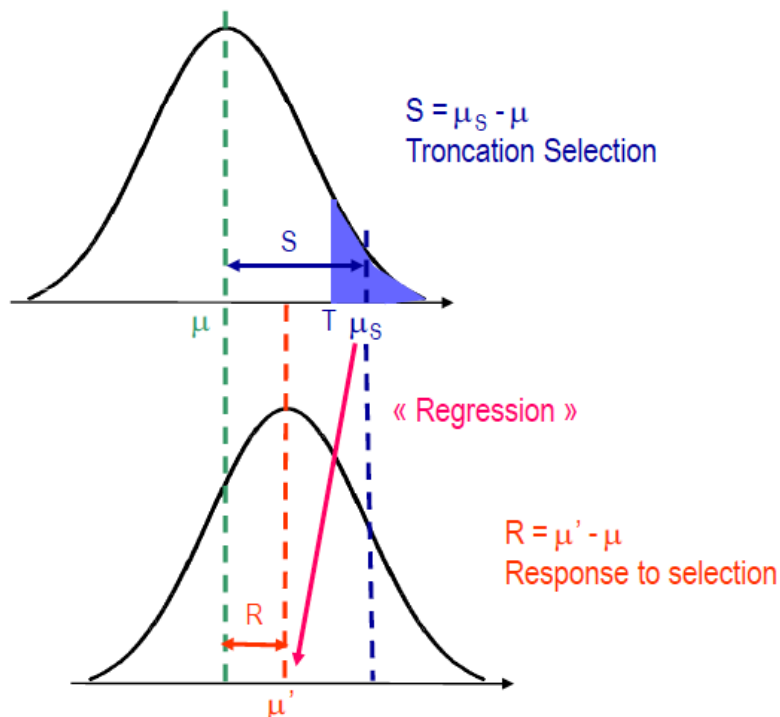
$$h^2 = V_A / V_P$$

1. Relation variationnelle
2. N'adresse pas la causalité
3. Covariance G & E
4. $V_{G \times E}$ peut être un composant majeur
5. Dépend de la fréquence des allèles dans la population

→ mesure locale, ne s'applique qu'à une population

Usages et enjeux dans l'amélioration des plantes et animaux pour l'agriculture

Sélection artificielle se fait sur V_A
But: prédire l'efficacité de cette sélection

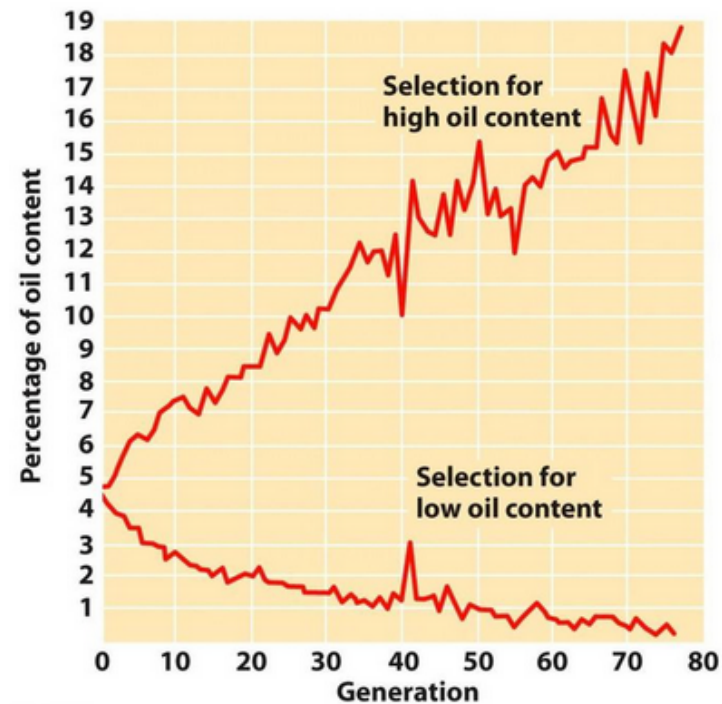


$$R = h^2 S \quad \text{réponse à la sélection}$$

Breeding value : basée sur V_A
2x déviation du P de la descendance
par rapport à la moyenne de la population

Sélection génomique

Sélection artificielle Maïs, U Illinois



depuis 1896

Figure 24.22
Genetics: A Conceptual Approach, Fifth Edition
© 2014 W. H. Freeman and Company

Besoin de complexifier les modèles

- effets interindividuels
- effets parentaux

Indirect Genetic Effects for Survival in Domestic Chickens (*Gallus gallus*) Are Magnified in Crossbred Genotypes and Show a Parent-of-Origin Effect

K. Peeters,^{*†} T. T. Eppink,^{*} E. D. Ellen,^{*} J. Visscher,[†] and P. Bijma^{*}

^{*}Animal Breeding and Genomics Centre, Wageningen University, 6700 AH Wageningen, The Netherlands, and [†]Institut de Sélection Animale B.V., Hendrix Genetics, 5830 AC Boxmeer, The Netherlands

Usages et enjeux pour la biologie moléculaire

Aucun!

- Peu de notion de variation en biologie "moléculaire" (jusqu'à récemment)
- Variance globale versus réduction au gène
- Possibilité de synthèse depuis que les variations moléculaires à la base de l'évolution peuvent être atteintes (15 ans).

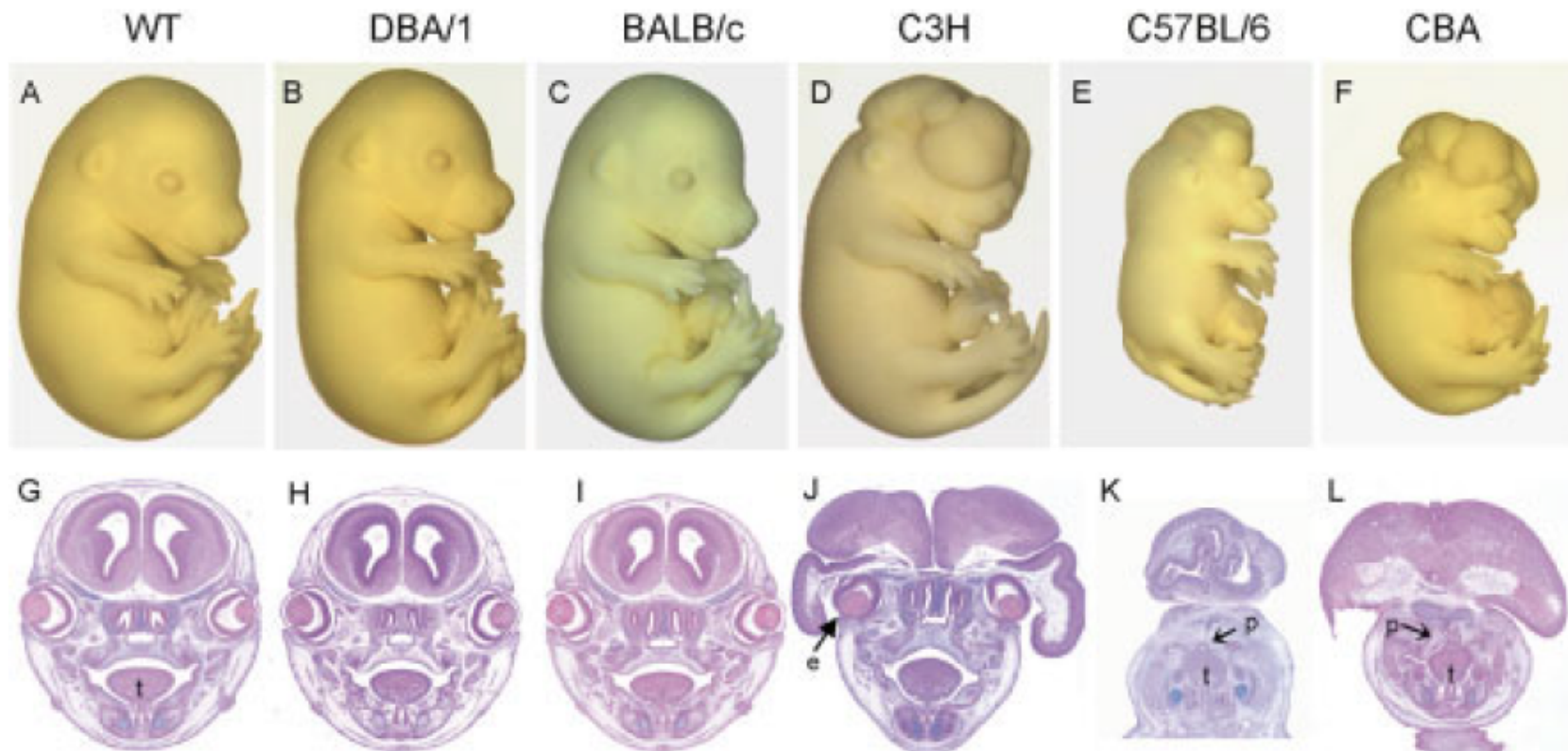
en particulier de tests au laboratoire
qui sont d'intérêt pour la génétique quantitative / évolutive

Interactions GxG, GxE détectées facilement au laboratoire

Variation dans l'expressivité d'un allèle
en fonction du reste du génome

Tcof1^{-/-} heterozygote mice

G x G



Interactions GxG, GxE détectées facilement au laboratoire

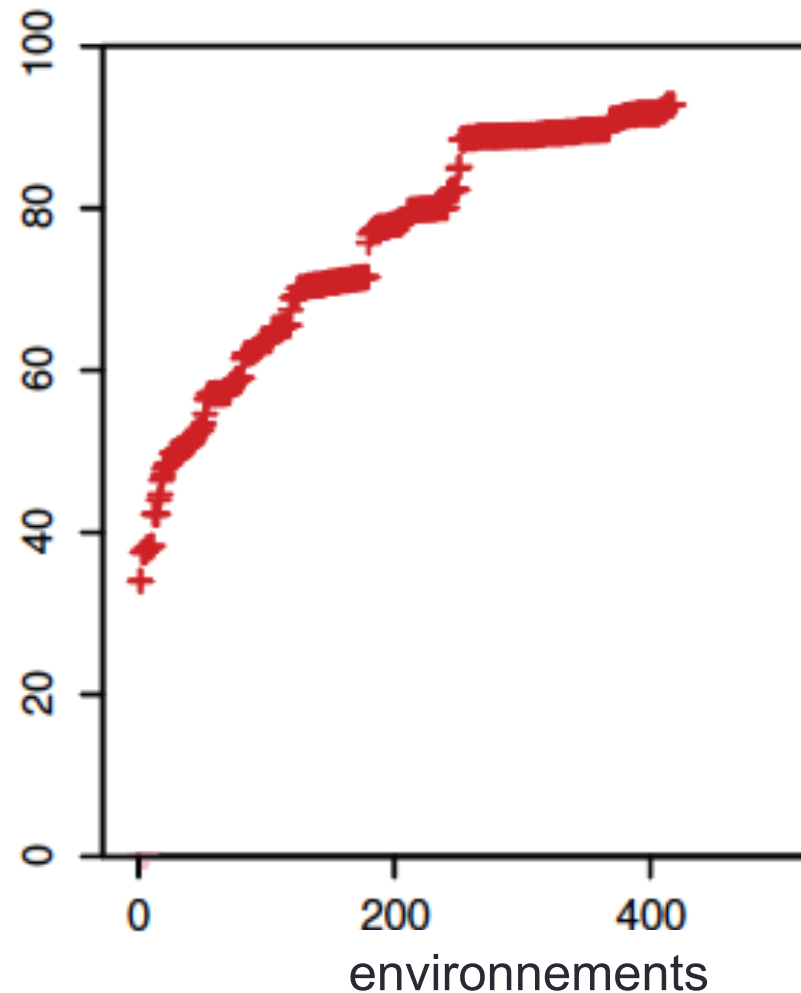
The Chemical Genomic Portrait of Yeast: Uncovering a Phenotype for All Genes

Maureen E. Hillenmeyer, *et al.*
Science **320**, 362 (2008)

S. cerevisiae

% de
KO de gènes
avec un phénotype

G x E



Interactions GxG, GxE détectées facilement au laboratoire

S. cerevisiae

Phenotype = sporulation %

4 biallelic SNPs

× 2 wild genomic backgrounds
($2^5 = 32$ genotypes)

× 8 environments

× 3 replicates

$n = 15,000$ cells/replicate

But: tester l'existence de ce que
les généticiens humains négligent

OPEN ACCESS Freely available online

2010

PLoS GENETICS

Gene–Environment Interactions at Nucleotide Resolution

Justin Gerke, Kim Lorenz, Shelina Ramnarine, Barak Cohen*

Department of Genetics, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, United States of America

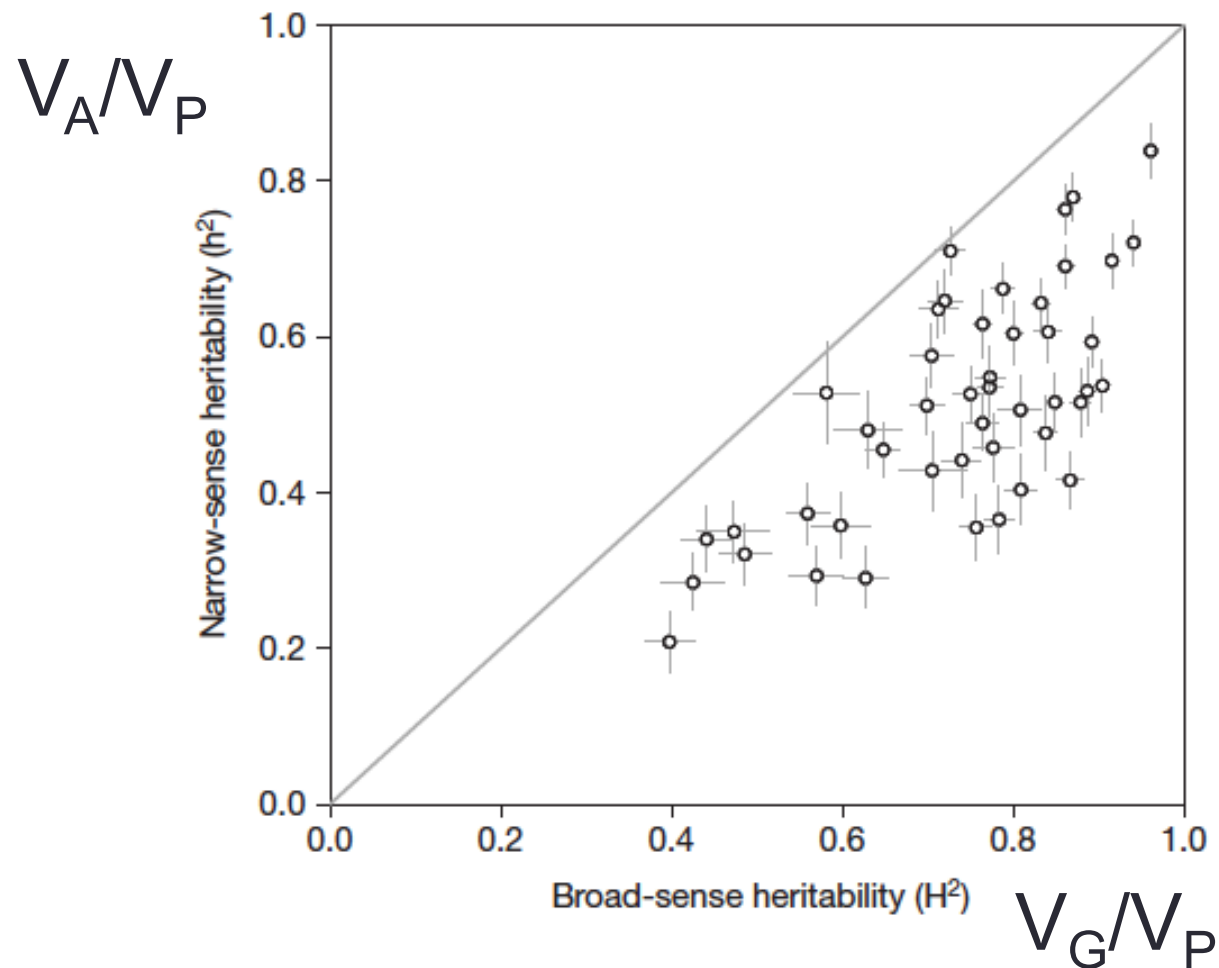
interactions à 4 facteurs
QTN:QTN:Env:Fonds génétique

Organismes modèles en conditions contrôlées

Finding the sources of missing heritability in a yeast cross

Nature 2013

Joshua S. Bloom^{1,2}, Ian M. Ehrenreich^{1,3}, Wesley T. Loo^{1,2}, Thúy-Lan Võ Lite^{1,2} & Leonid Kruglyak^{1,4,5}



Organismes modèles en conditions contrôlées

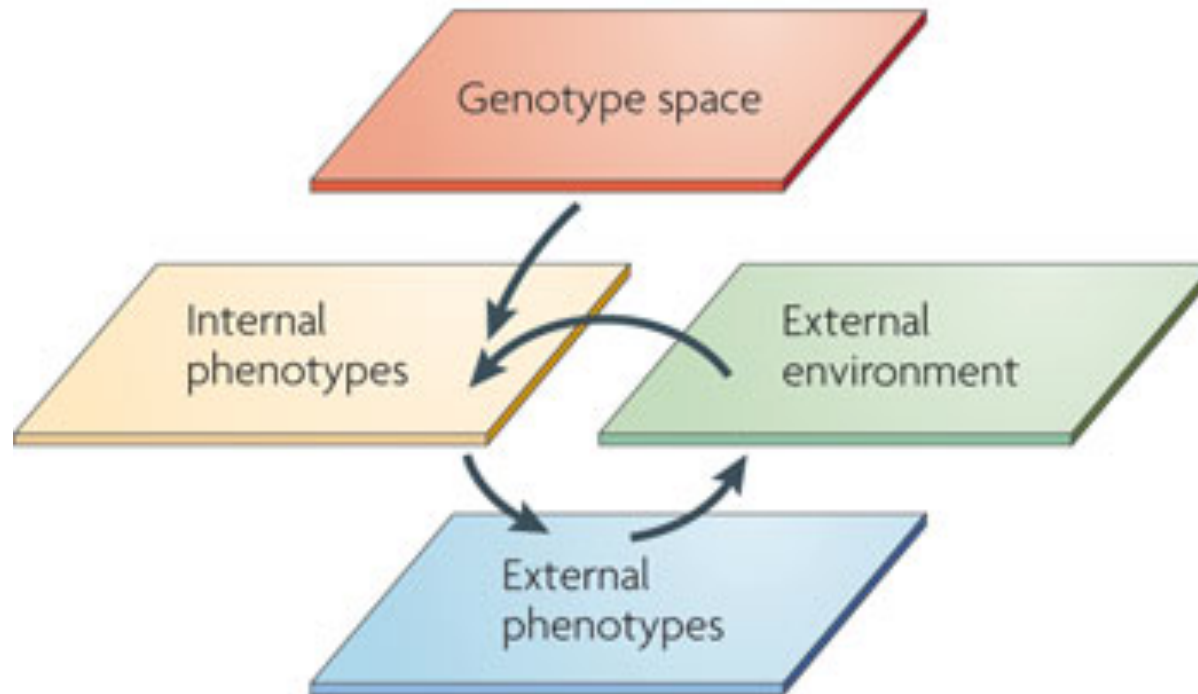
Epistasis dominates the genetic architecture of *Drosophila* quantitative traits

Wen Huang^a, Stephen Richards^b, Mary Anna Carbone^a, Dianhui Zhu^b, Robert R. H. Anholt^c, Julien F. Ayroles^{a,1}, Laura Duncan^a, Katherine W. Jordan^a, Faye Lawrence^a, Michael M. Magwire^a, Crystal B. Warner^{b,2}, Kerstin Blankenburg^b, Yi Han^b, Mehwish Javaid^b, Joy Jayaseelan^b, Shalini N. Jhangiani^b, Donna Muzny^b, Fiona Ongerib, Lora Perales^b, Yuan-Qing Wu^{b,3}, Yiqing Zhang^b, Xiaoyan Zou^b, Eric A. Stone^a, Richard A. Gibbs^b, and Trudy F. C. Mackay^{a,4}

Polygenicity and Epistasis Underlie Fitness-Proximal Traits in the *Caenorhabditis elegans* Multiparental Experimental Evolution (CeMEE) Panel

Luke M. Noble,^{*.1} Ivo Chelo,[†] Thiago Guzella,[‡] Bruno Afonso,^{†,‡} David D. Riccardi,^{*} Patrick Ammerman,^{*} Adel Dayarian,[§] Sara Carvalho,[†] Anna Crist,[‡] Ania Pino-Querido,[†] Boris Shraiman,^{§,**} Matthew V. Rockman,^{*.1} and Henrique Teotónio^{‡,1}

Relation Génomotype-Phénotype



Nature Reviews | **Genetics**

Houle et al. 2010

Dissociation historique entre biologie cellulaire / du développement et biologie évolutive

Utilisation de phénotypes intermédiaires

Inférence causale
basée sur la propagation
de la variation

- Niveau d'expression de gènes
- Idem par tissu
- Protéome
- Métabolome
- Paramètres physiologiques
- Taille – Poids
- Maladie

de variables environnementales modélisées dans le même cadre

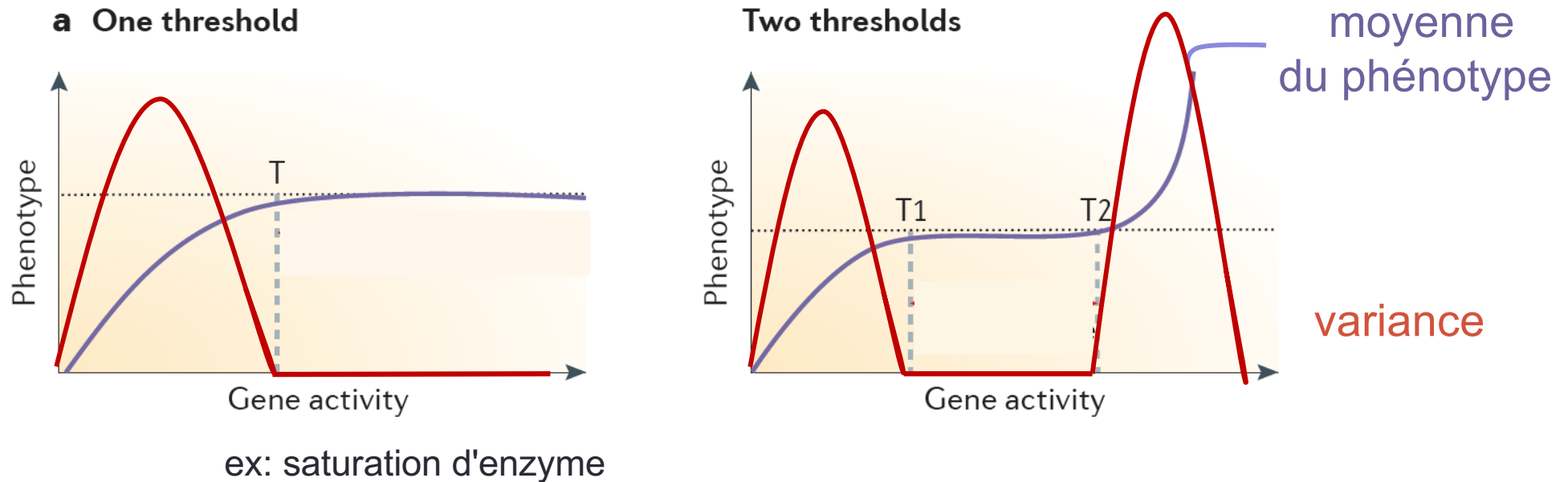
- Nutrition
- Infection
- etc...

auparavant domaines
d'autres départements

ex: Greg Gibson

Relations non-linéaires dans la construction du phénotype

Hartl, de Vienne & Dillmann, Nijhout, Cheverud & Hallgrímsson, etc...



- La variance dépend de la moyenne :
Conséquences sur dominance, épistasie, effets environnementaux
- Additivité à un niveau de la relation génotype-phénotype n'implique pas l'additivité à un autre niveau de phénotype

Limites de l'interprétation

$$V_P = V_G + V_E + V_{G \times E} + \varepsilon$$

et donc de l'héritabilité

$$h^2 = V_A / V_P$$

1. Relation variationnelle
2. N'adresse pas la causalité
3. Covariance G & E
4. $V_{G \times E}$ peut être un composant majeur
5. Dépend de la fréquence des allèles dans la population

→ mesure locale, ne s'applique qu'à une population

