

Les multiples facettes de la relation génotype-phénotype

Dominique de Vienne

PLAN

I – Les principaux concepts (perspective historique)

II – Le modèle métabolique (mais pas que)

III – Relation GP et effets génétiques

I – Les principaux concepts (perspective historique)

La notion d'émergence

Définition et exemples en biologie

Emergences « forte » et « faible »

Emergence : relier les niveaux

Pourquoi c'est difficile

Deux *success stories*

L'émergence en génétique : la relation génotype-phénotype (I)

La notion d'émergence

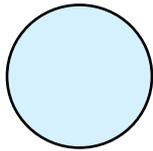
J. S. Mill (1843), G. H. Lewes (1875), S. Alexander (1910),
C. L. Morgan (1923), C. D. Broad (1925)

« Le tout est plus que la somme de ses parties »

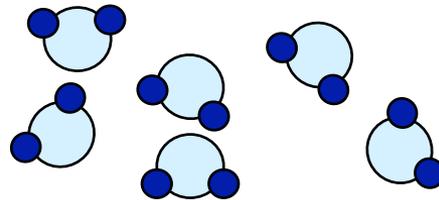
Les propriétés d'un système ne sont pas réductibles aux (pas
prédictibles à partir des) propriétés de ses parties



H



O

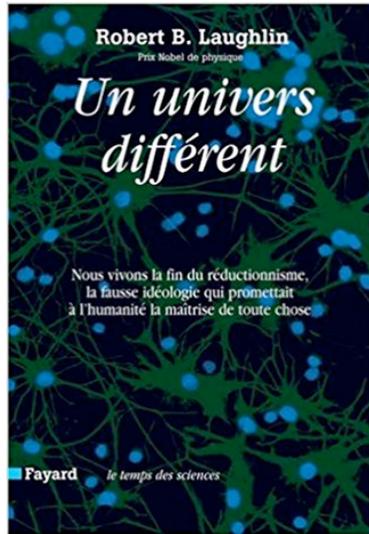


H₂O

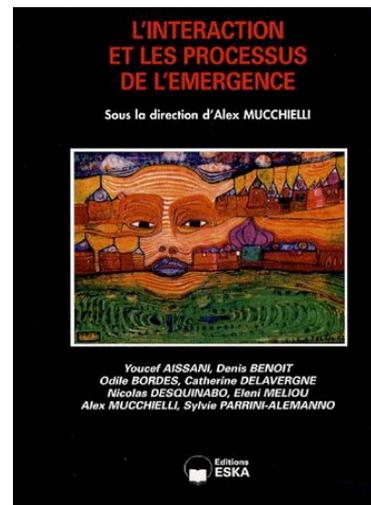


Liquidité, transparence,
viscosité, cristallisation, etc.

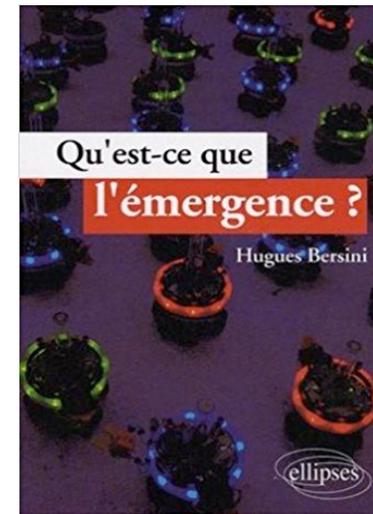
Quelques livres...



2005



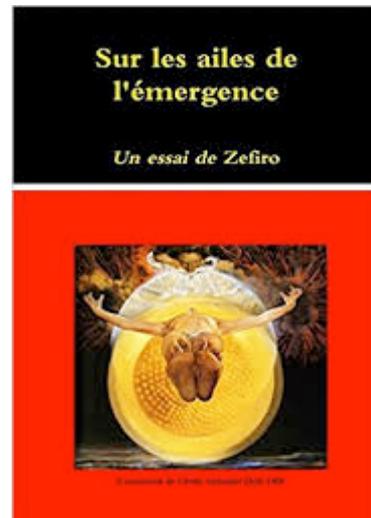
2007



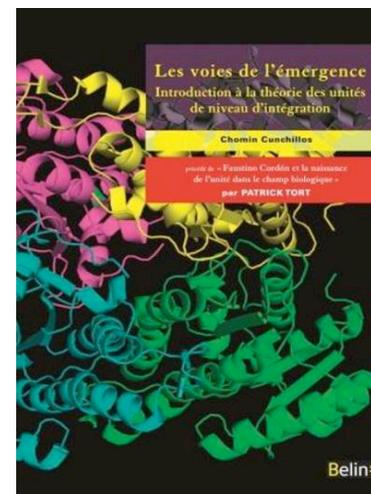
2007



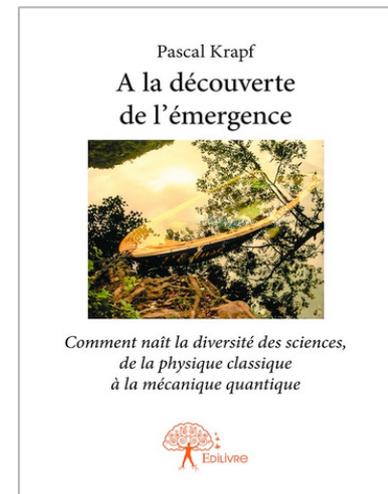
2012



2013



2014



2014

... et colloques sur la question

**Conférence « Emergence : enjeux du réductionnisme en philosophie des sciences »
MSHA, Bordeaux/Pessac, 10 novembre 2011**

Christophe Malaterre, "La transparence de l'eau, une propriété émergente? »

Cédric Brun, Bordeaux 3, "Du corpuscularisme classique à l'émergentisme, quelle continuité ? »

Thomas Pradeu, Paris 4, "**Émergence et évolution** »

Jean Pierrel, Bordeaux 1, "Entre émergence et réductionnisme : le cas de la relation structure---fonction lors du premier séquençage complet de génome à Gand (1963--1976) »

Pascal Ludwig, Paris 4, "Conscience, émergence et gouffre explicatif »

Isabelle Drouet, Paris 4, "Explication causale et mécanismes générateurs en sciences sociales »

**Colloque « L'émergence dans les sciences »
Université Paris-Sorbonne, 11 décembre 2012**

Daniel Andler, Paris IV Paris-Sorbonne "The meanings of 'emergence'"

Anouk Barberousse, Lille 1 & **Julie Jebeile**, IHPST UPMC "Emergence and the computational turn"

Hervé Zwirn, Paris 7 et ENS Cachan "Emergence and computational irreducibility"

Mark Bedau, Reed College, USA "A defense of pluralism about emergence"

Hugues Bersini, Professeur, Université libre de Bruxelles "**Emergent phenomena only belong to biology**"

Stéphane Chauvier, Paris IV Paris-Sorbonne "Emergence and transubstantiation"

Philippe Huneman, IHPST "Making sense of emergence through simulations: predictability, causation and transitions"

Anaïs Soubeyran, Université Paris IV Paris-Sorbonne "Emergent phenomena: from computational irreducibility to functional irreducibility"

Notion de niveau d'organisation

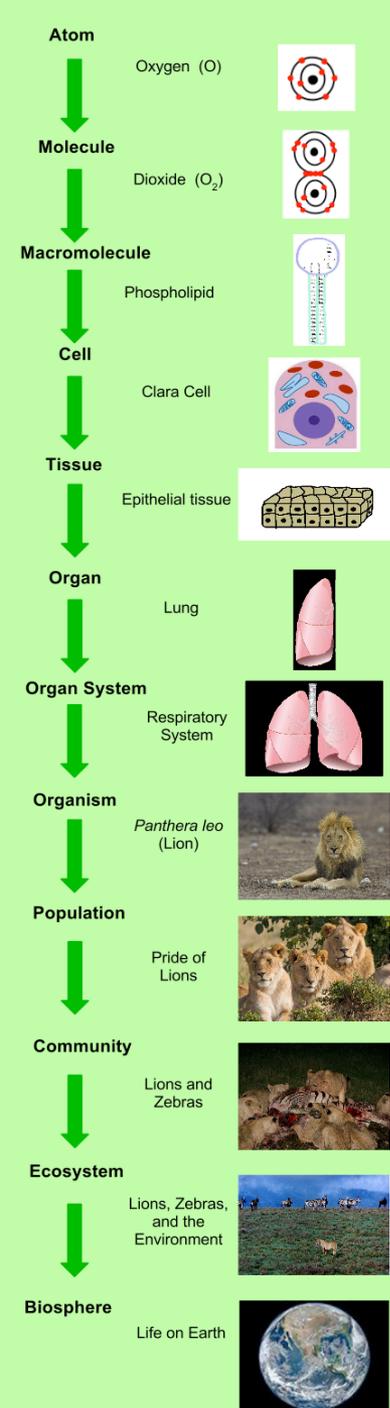
Niveaux d'intégration

Niveaux hiérarchiques

Paliers

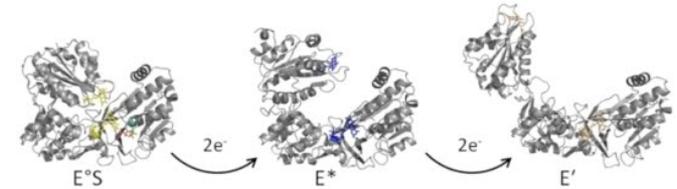
« Intégrons » : paliers d'intégration
relativement autonomes (François
Jacob, *La logique du vivant*, 1970).

Pour le généticien : ADN, chromosomes, noyaux/organites, cellules, etc.

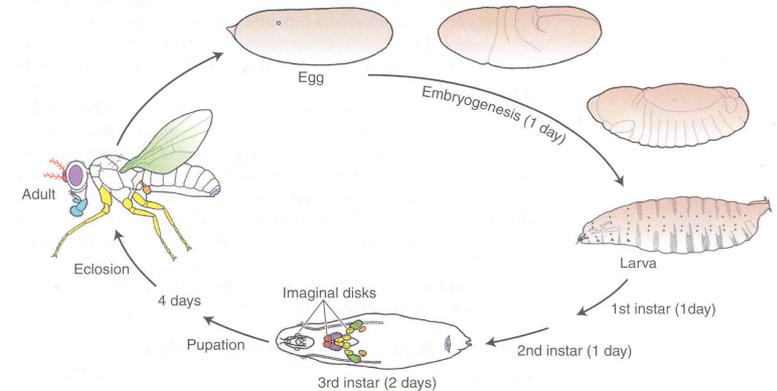
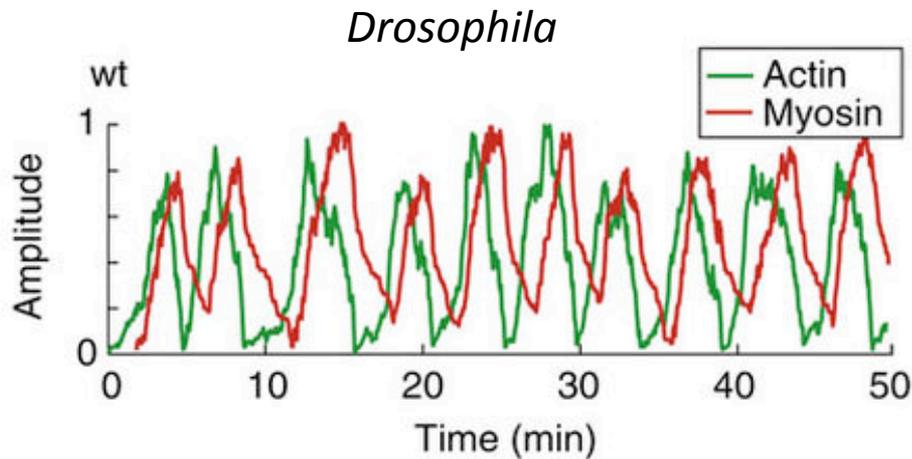


Emergence : quelques exemples en biologie

Catalyse enzymatique

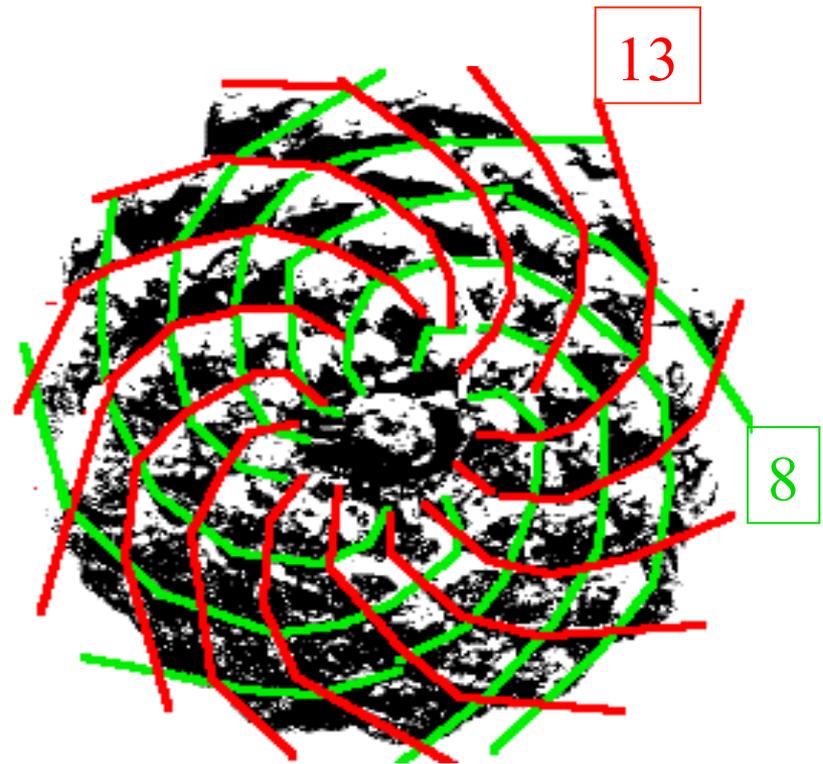
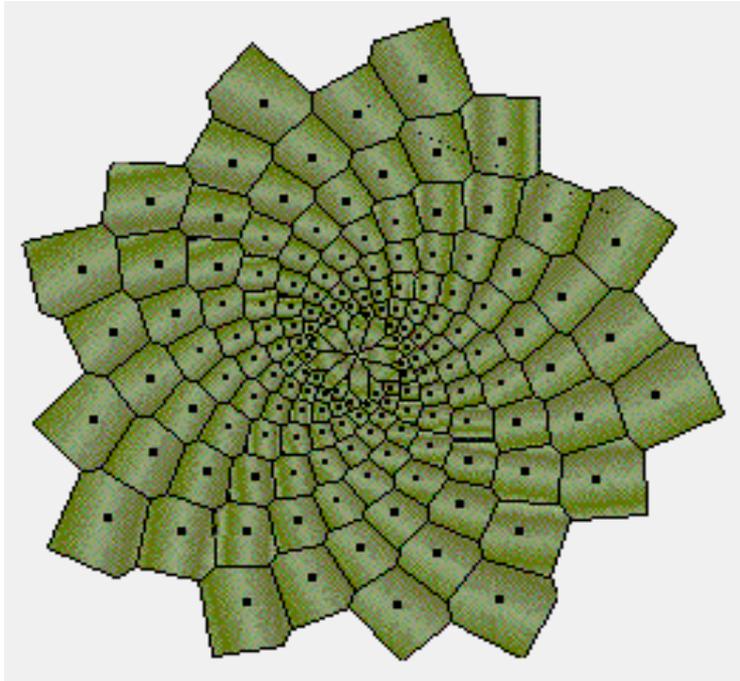


Rythmes (circadiens, oscillations)



Emergence : quelques exemples en biologie

La phyllotaxie



1 1 2 3 5 8 13 21 34 55 ... 144 233
Suite de Fibonacci : $u_n = u_{n-1} + u_{n-2}$ (avec $u_0 = u_1 = 1$)

A. Braun, 1831

Emergence : quelques exemples en biologie

L'hétérosis (ou vigueur hybride)



P_1
Homozygous line



F_1 hybrid
Increased vigor
 $F_1 > (P_1, P_2)$



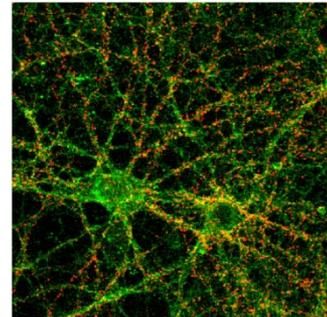
P_2
Homozygous line

Emergence : quelques exemples en biologie

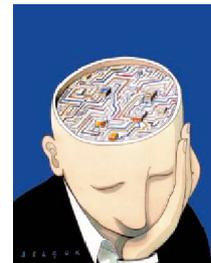
L'odorat



La mémoire. Il n'y a pas de « molécules de la mémoire »



La conscience



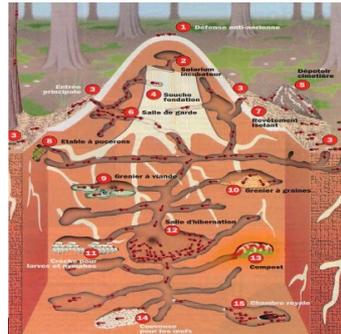
Emergence : quelques exemples en biologie

Comportement sociaux

Vols d'oiseaux



Nids d'insectes sociaux, villes



**La vie, son évolution,
sa diversité**



Emergences « faible » et « forte »

Emergence « forte »

Les propriétés d'un niveau donné « émergent » du niveau sous-jacent. Ces propriétés émergentes sont *par nature* « irréductibles » aux propriétés des entités sous-jacentes.

Emergence « faible »

Les propriétés d'un niveau donné résultent de celles du niveau sous-jacent. Ces propriétés *ne sont pas irréductibles* aux propriétés des entités sous-jacentes (mais sont souvent difficiles, parfois impossibles, à prédire).

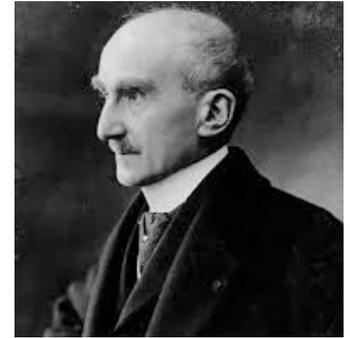
L'émergence forte a ses partisans (et non des moindres)

- **Samuel Alexander (1859–1938)**. « *Une propriété de haut niveau [...] démontre un nouvel ordre d'existence, autonome, avec ses propres lois comportementales* ».
- Pour **Karl Popper (1902–1994)** et **John Eccles (1903–1997)**, esprit et cerveau seraient de nature différente : la conscience serait extérieure au cerveau.
- **Ernst Mayr (1904–2005)**. « *[Les] processus de niveau supérieur sont souvent largement indépendants de ceux que l'on trouve à des niveaux inférieurs* ».
- **Stephen J. Gould (1941–2002)**. « *Les principes de la physique et de la chimie ne suffisent pas à expliquer les objets biologiques complexes car de nouvelles propriétés émergent comme un résultat de l'organisation et des interactions à l'intérieur de ces objets* ».
- **Axel Kahn (1944–)**. « *Lorsque des qualités nouvelles naissent de l'interaction de plusieurs éléments, il semble légitime de parler de sauts qualitatifs et donc d'introduire l'existence d'une discontinuité, qui n'est en rien compatible avec une tentative d'explication matérielle des phénomènes* ».
- **Hugues Bersini (1961–)**. Un phénomène émergent est « *autonome par rapport aux parties qui le constituent* ».

Deux problèmes avec l'émergence forte

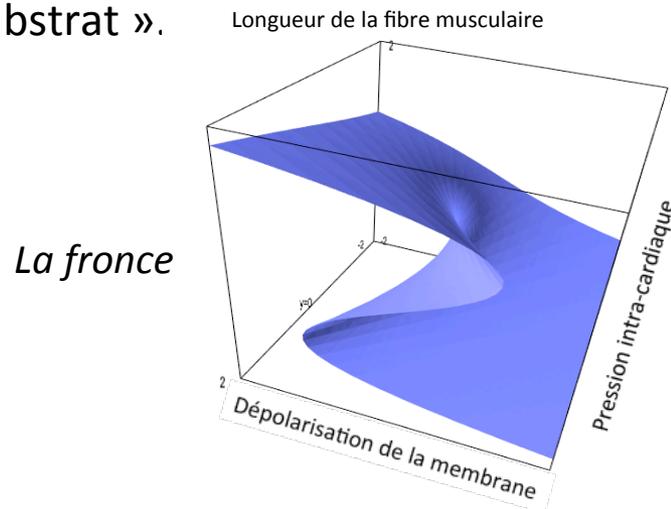
1 – Parfum de mystère, voire de « vitalisme ».

Vitalisme : la vie = physico-chimie + quelque chose de plus, une substance immatérielle, qui insuffle la vie à la matière inerte (« principe vital », « force vitale », « élan vital », etc.).



H. Bergson
1859–1941

2 – Si les propriétés émergentes sont définitivement irréductibles aux propriétés sous-jacentes, quel est la nature du lien entre les niveaux ? Ce lien est-il même nécessaire ? Cf. René Thom : « La vie est indépendante de son substrat ».



1923–2002
Médaille Fields 1958
*Père de la « théorie
des catastrophes »*

Emergence faible : relier les niveaux

Francis Crick « *La signification scientifique d'émergence [...] reconnaît que, bien que le tout puisse être autre chose que la simple addition des parties séparées, son comportement peut, en principe, être compris à partir de la nature et des comportements de ses parties, plus de la connaissance de la manière dont ses parties interagissent.* »

Relier les niveaux est souvent très complexe, pour trois raisons non exclusives :

- 1) Nombre de paramètres
- 2) L'enchevêtrement des niveaux
- 3) L'imprévisibilité intrinsèque

Pourquoi est-il si difficile de relier les niveaux ?

- 1) **Le nombre de paramètres** à prendre en compte est en général incommensurable, au-delà de nos capacités cérébrales, au-delà de la capacité des ordinateurs.



Pierre-Simon de Laplace (1749-1827) : *Nous devons donc envisager l'état présent de l'univers comme l'effet de son état antérieur et comme la cause de celui qui va suivre. Une intelligence qui, pour un instant donné, connaîtrait toutes les forces dont la nature est animée et la situation respective des êtres qui la composent, si d'ailleurs elle était assez vaste pour soumettre ces données à l'analyse, embrasserait dans la même formule les mouvements des plus grands corps de l'univers et ceux du plus léger atome : rien ne serait incertain pour elle, et l'avenir, comme le passé, serait présent à ses yeux.* Essai philosophique sur les probabilités, 1814.

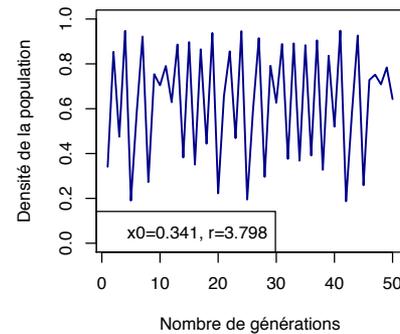
Pourquoi est-il si difficile de relier les niveaux ?

3) Imprévisibilité intrinsèque

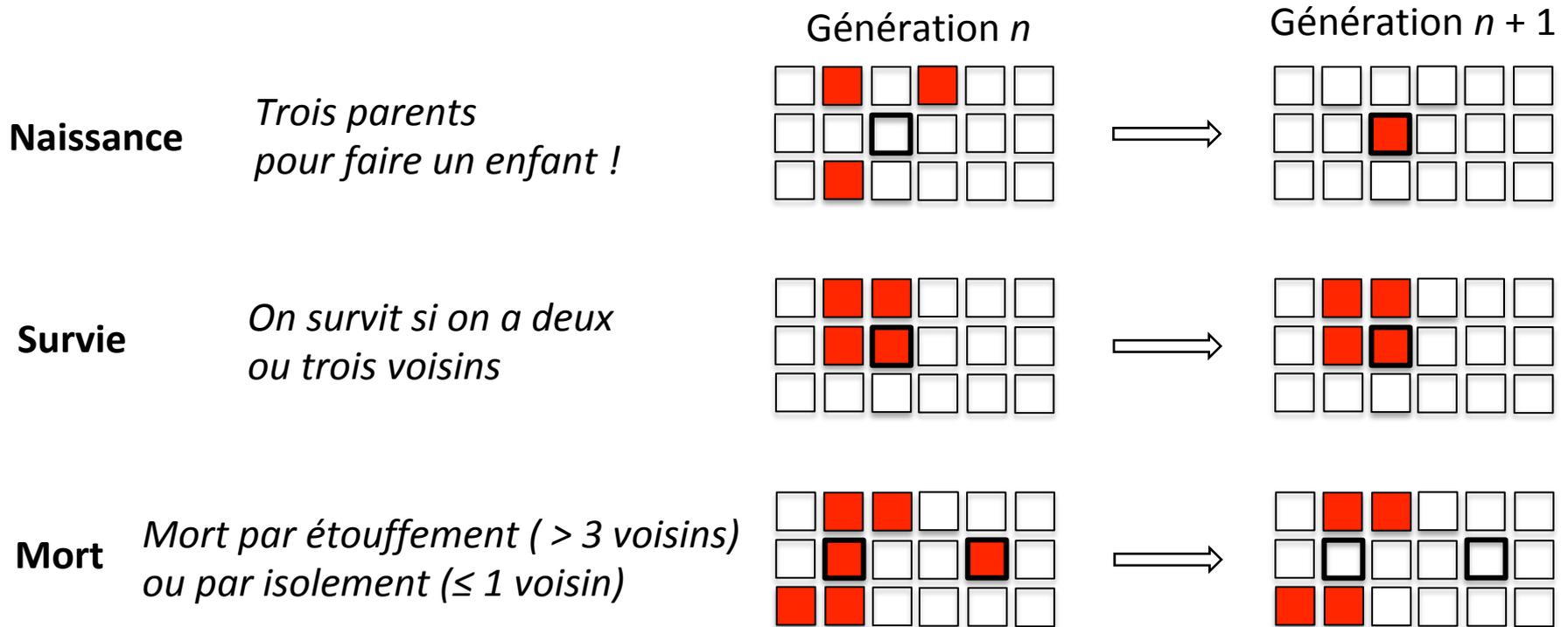
– Jeu de la vie (John H. Conway)



– Phénomènes chaotiques



Règles du jeu de la vie de Conway



[file:///localhost/Users/dominiquedevienne/Documents/Dom-Dom/DIAPOSITIVES/CONGRES/Conférence_6-septembre-2017/epic conway's game of life.m4v](file:///localhost/Users/dominiquedevienne/Documents/Dom-Dom/DIAPOSITIVES/CONGRES/Conférence_6-septembre-2017/epic%20conway's%20game%20of%20life.m4v)

Analogies diverses : mangeurs, fourmis, navettes, pulsars, planeurs, canons, oscillateurs, etc.

Processus totalement déterministe, mais *imprédictible* et *irréversible*

Phénomènes chaotiques

Exemple de la suite logistique
(modèle de Verhulst en temps discret)

Densité de poissons Facteur de croissance Mortalité

$$x_{n+1} = r x_n (1 - x_n)$$



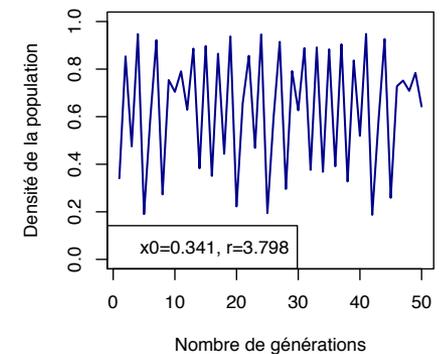
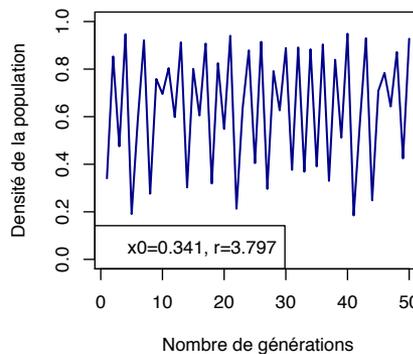
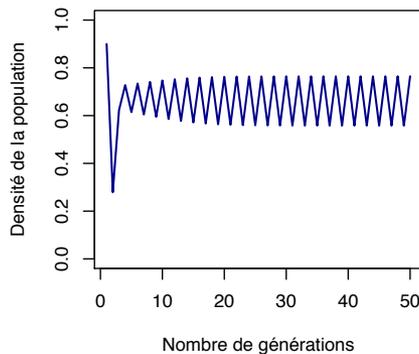
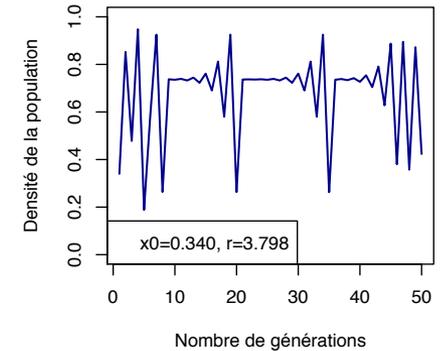
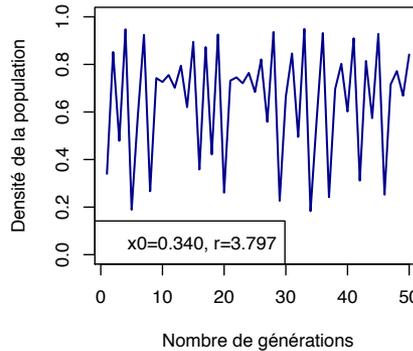
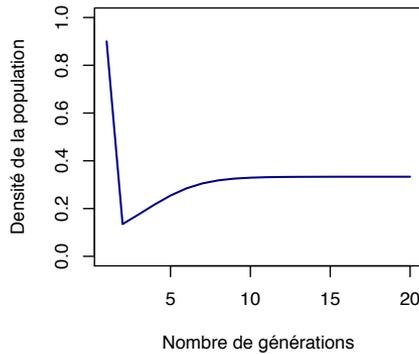
Phénomènes chaotiques

$$x_{n+1} = r x_n (1 - x_n)$$



En deçà d'une certaine valeur de r ($r=3,57\dots$), le résultat est prévisible

Au-delà d'une certaine valeur de r , le résultat est chaotique



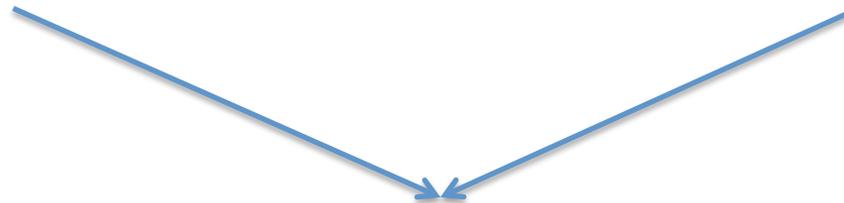
Comment analyser/expliquer les phénomènes émergents en biologie ?

Approches **réductionnistes**

Les phénomènes ou structures complexes sont réduits à leurs composants élémentaires, jugés fondamentaux et explicatifs. => *approches « fonctionnelles »*, aux niveaux moléculaire, génomique, cellulaire.

Approches **holistiques**

L'objet constitue un tout aux propriétés spécifiques, étudiées en tant que telles (niveaux individuel, populationnel, spécifique, écologique).

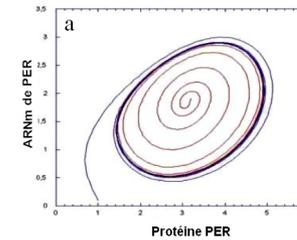


Approche intégrée des systèmes vivants

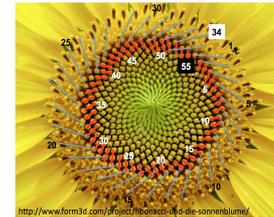
=> **Modélisation**

Emergence : deux *success stories* en biologie

1) Systèmes oscillants

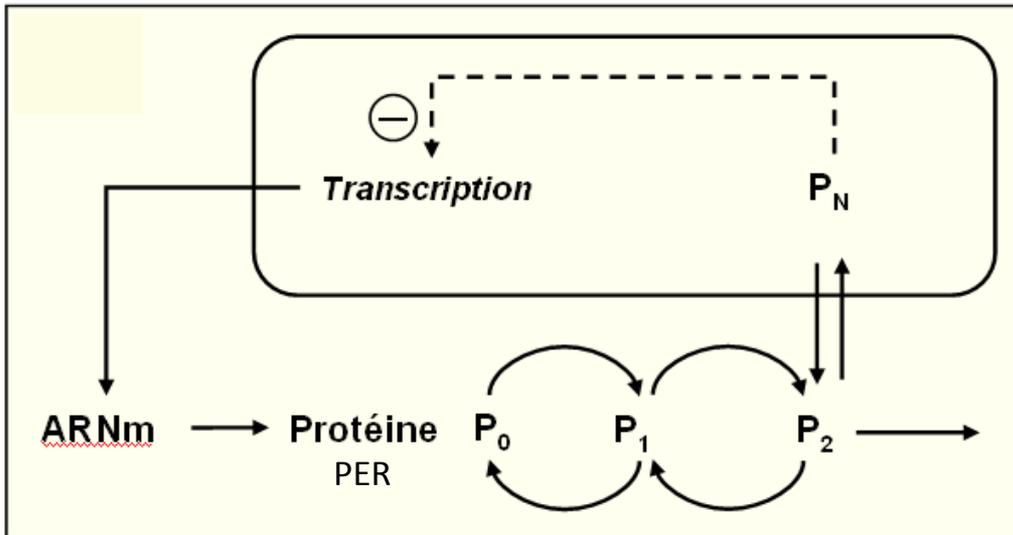


2) Phyllotaxie

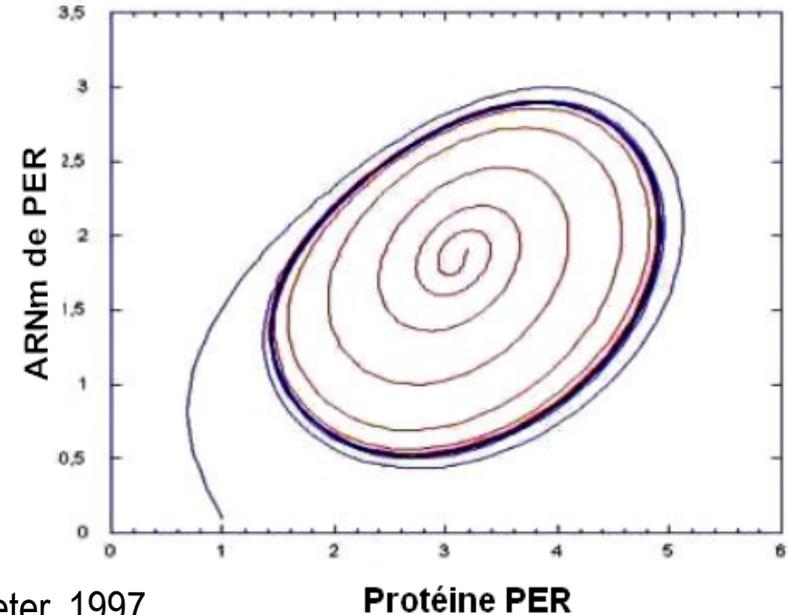


Un système oscillant (expliqué avec les mains)

Mécanisme



Plan des concentrations

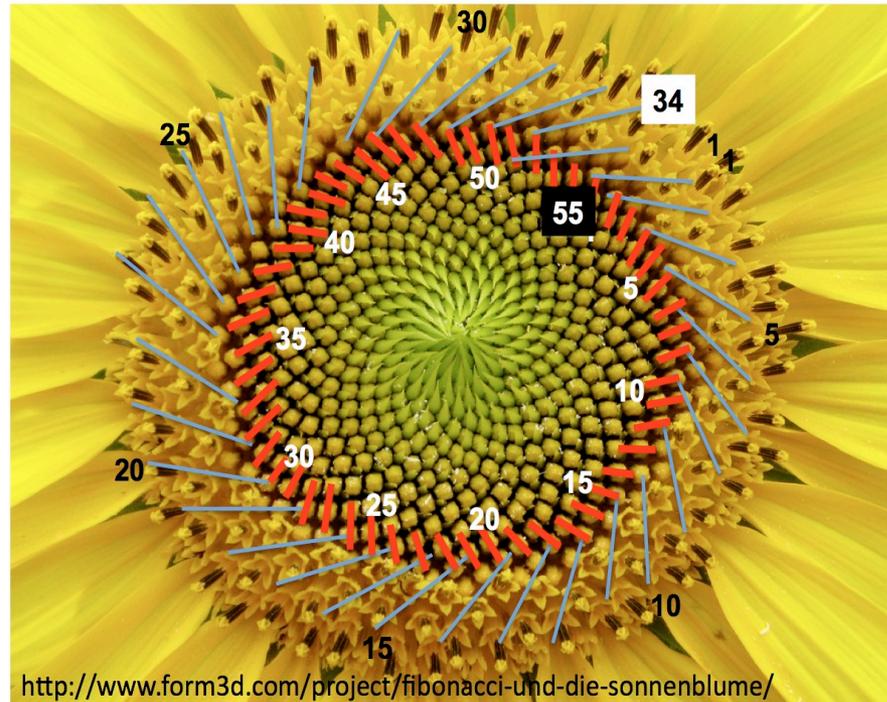


D'après A. Goldbeter, 1997.

Cf. Prix Nobel de médecine 2017 à Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash et Michael W. Young pour leurs travaux sur le contrôle des rythmes circadiens.



Phyllotaxie

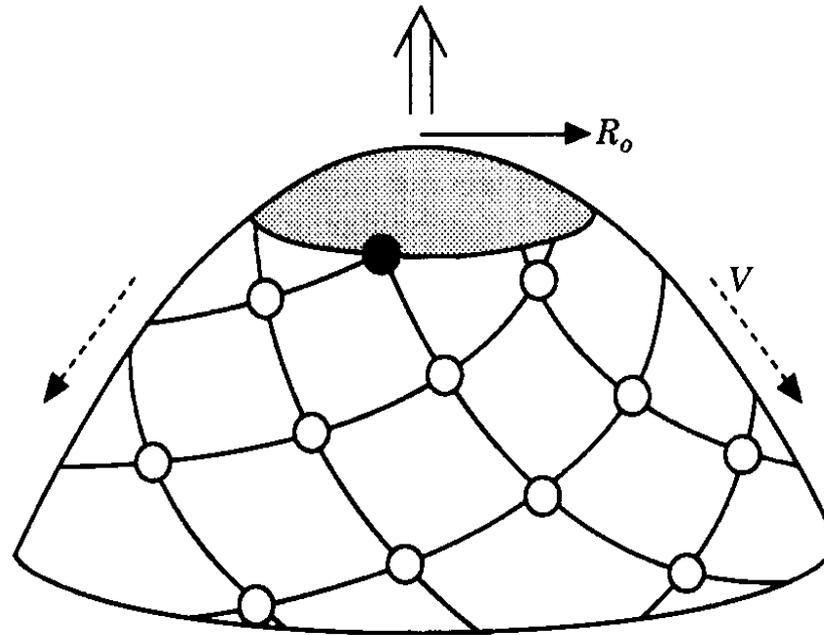


1 1 2 3 5 8 13 21 34 55 ... 144 233

Les primordia apparaissent *périodiquement*, dans le *plus grand espace* disponible entre l'apex et les primordia précédents. *W. Hofmeister (1868)*.

Phyllotaxie : le modèle physique

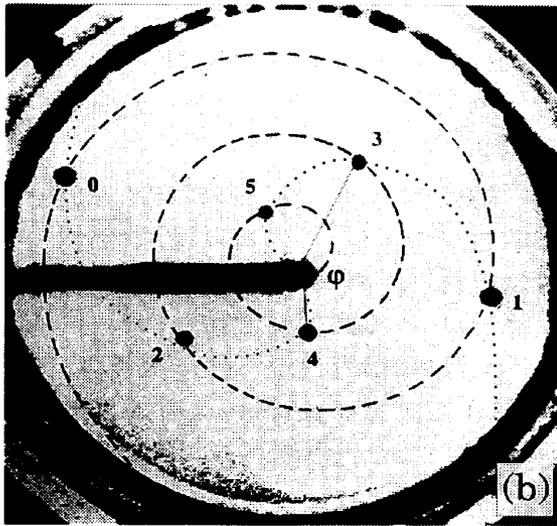
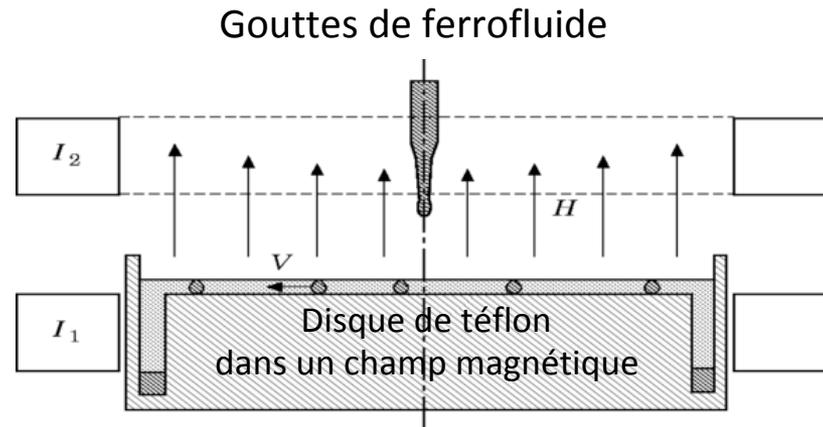
Douady S. and Couder Y. 1996. Phyllotaxis as a Dynamical Self Organizing Process (Part I, II, III), *J. Theor. Biol.* 139, 178-312.



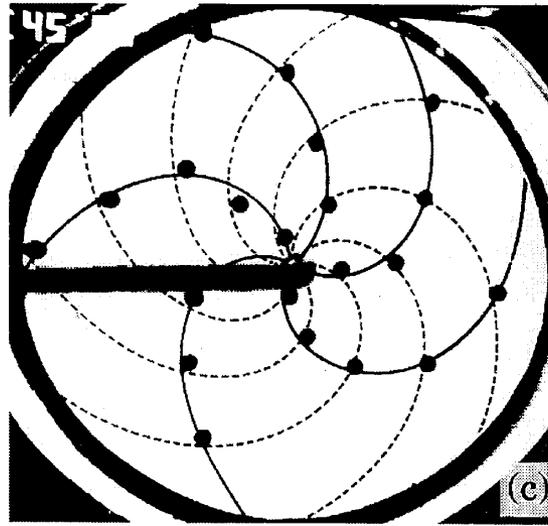
Paramètres : V (vitesse), T (temps), R_0 (rayon)

=> Paramètre sans dimension : $G = VT/R_0$

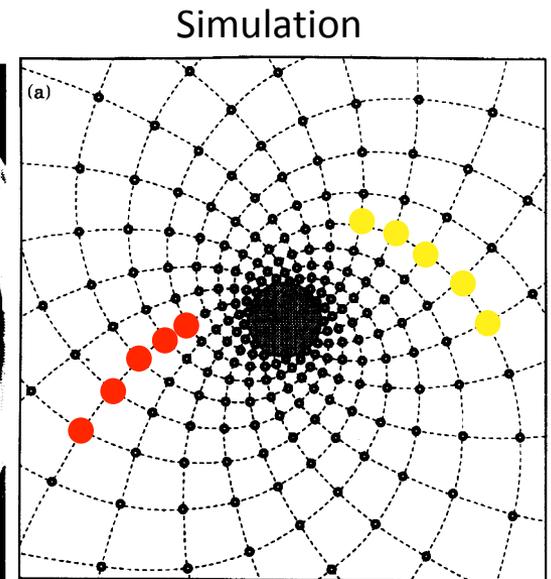
Phyllotaxie : le modèle physique



Phyllotaxie 1-2
 $G \approx 0,7$



Phyllotaxie 5-8
 $G \approx 0,1$



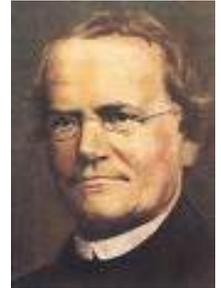
Phyllotaxie 13-21
 $G \approx 0,05$

L'émergence en génétique : la relation génotype-phénotype

=> On introduit la **variabilité génétique** dans le système

Nota : *la variation **continue** des caractères est la règle, pas l'exception.*

Variation continue des caractères : G. J. Mendel, 1865.



“Versuche über Pflanzen-Hybriden”

§10. “Expériences avec des hybrides d’autres espèces de plantes”

Phaseolus nanus (fleurs blanches) x *Phaseolus multiflorus* (fleurs pourpres)

Résultats “énigmatiques” : série complète de couleurs, du blanc au pourpre



L'hypothèse de Mendel pour expliquer ses résultats « énigmatiques »

« Si la couleur des fleurs A était composée de caractères indépendants $A_1 + A_2 + \dots$ donnant comme effet d'ensemble une coloration rouge, il devrait se former par fécondation avec le caractère différentiel couleur blanche a , les combinaisons hybrides $A_1a + A_2a + \dots$, [...] chacune étant indépendante des autres. On voit donc facilement que, de la combinaison des différentes séries des formes évolutives, devrait provenir une série complète de couleurs.

Si, par exemple, $A = A_1A_1 + A_2A_2$, alors les hybrides A_1a et A_2a forment les séries [...] :

$$1A_1A_1 + 2A_1a + 1aa$$

$$1A_2A_2 + 2A_2a + 1aa$$

L'hypothèse de Mendel pour expliquer ses résultats « énigmatiques »

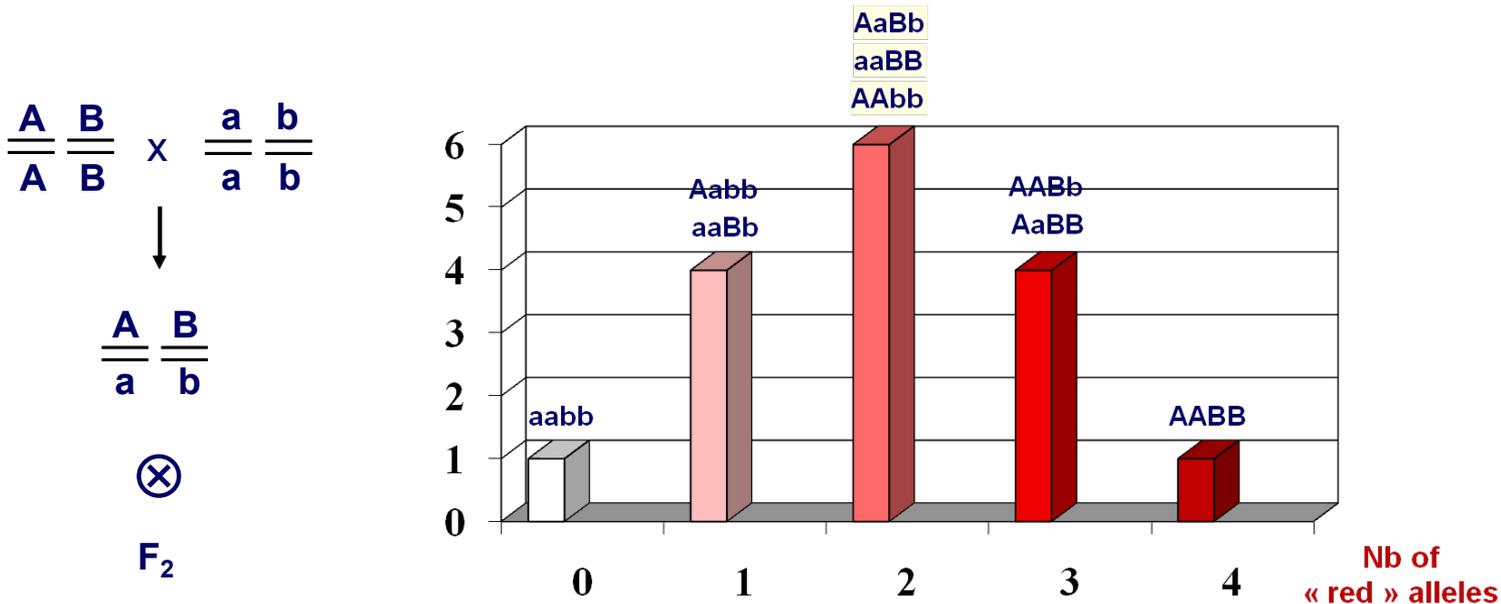
« Les membres de cette série peuvent donner 9 combinaisons différentes, chacune d'entre elles montrant une couleur spécifique :

1 $A_1A_1A_2A_2$ [4]	2 $A_1aA_2A_2$ [3]	1 aaA_2A_2 [2]
2 $A_1A_1A_2a$ [3]	4 A_1aA_2a [2]	2 aaA_2a [1]
1 A_1A_1aa [2]	2 A_1aaa [1]	1 $aaaa$ [0]

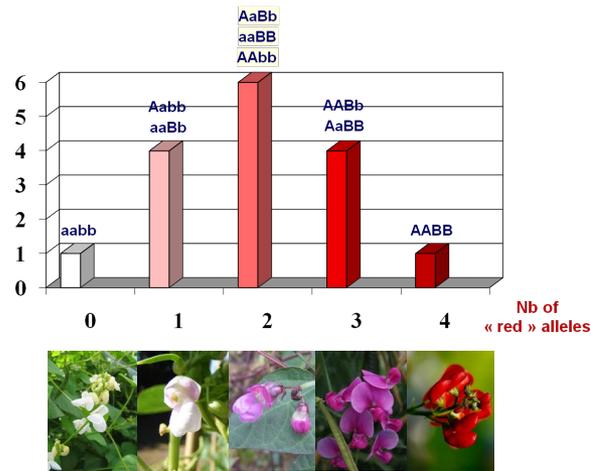
Les chiffres placés devant chaque combinaison indiquent aussi combien il y a, dans la série, de plantes avec la coloration correspondante : il y en a au total 16. Donc, sur la moyenne, chaque groupe de 16 plantes *comprendra toutes les couleurs, mais [...] dans des proportions inégales* ».

L'hypothèse de Mendel pour expliquer ses résultats « énigmatiques »

Deux facteurs indépendants, A–a et B–b, avec A ou B : 1 « dose » de rouge



« Ainsi devrions-nous comprendre la signification de *l'extraordinaire variété de coloration* de nos fleurs ornementales ».



G. J. Mendel a déjà l'idée que la variation continue est due à l'action de **nombreux facteurs** en ségrégation.

Il évoque la question du rôle du milieu sur les caractères, mais ne l'introduit pas dans son modèle.

Il faudra attendre près de 40 ans.

Après la redécouverte des lois de Mendel (1900)



Controverse sur **l'évolution** :
comment apparaissent les nouvelles espèces :
graduellement ou par sauts brusques ?



K. Pearson, W.F.F. Weldon...

« *Biométriciens* »

vs.



H. De Vries, W. Bateson...

« *Mutationnistes* »

Deux difficultés

- Statut des « petites fluctuations » ?
- Tous convaincus de l'incompatibilité de la génétique mendélienne avec l'hérédité des caractères à variation continue !

La percée conceptuelle majeure de Wilhelm Johannsen



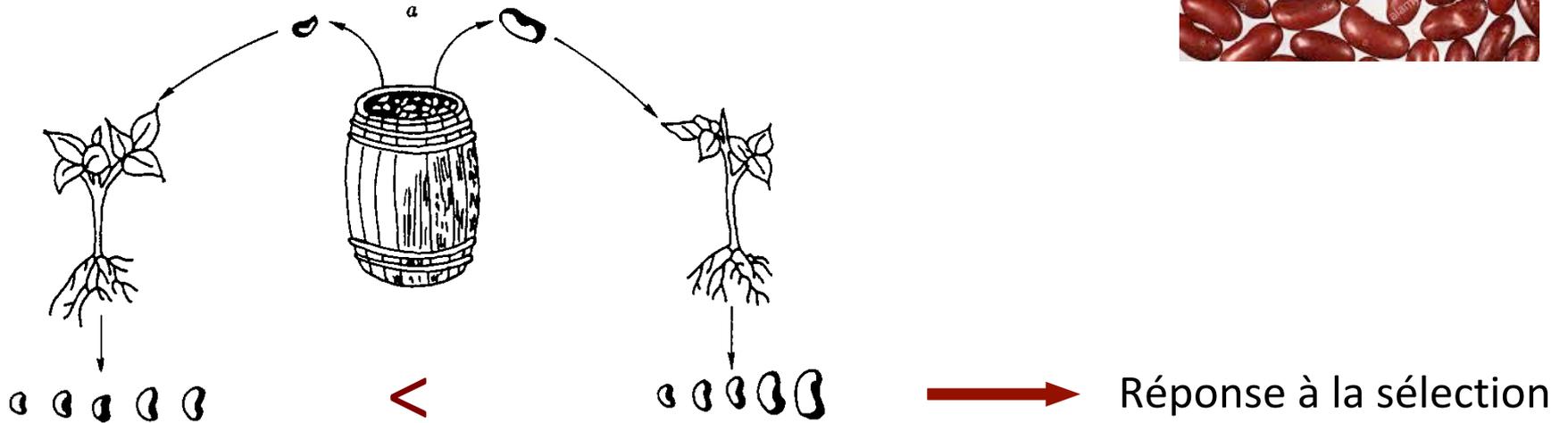
1857–1927

Botaniste et généticien danois.

L'expérience de W. Johannsen

Erblichkeit in Populationen und in reinen Linien (1903)

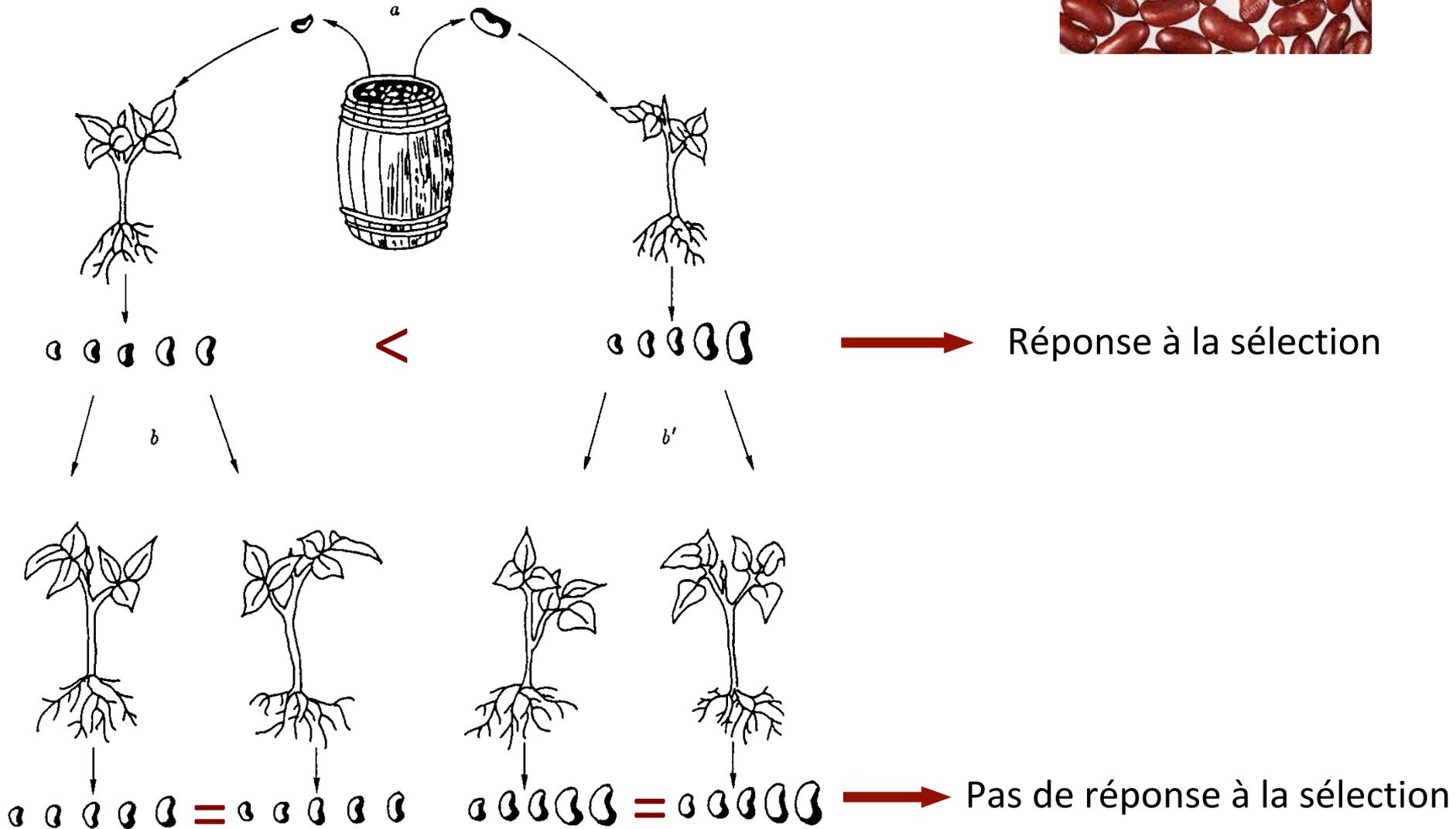
[Hérédité dans les populations et les lignées pures]



L'expérience de W. Johannsen

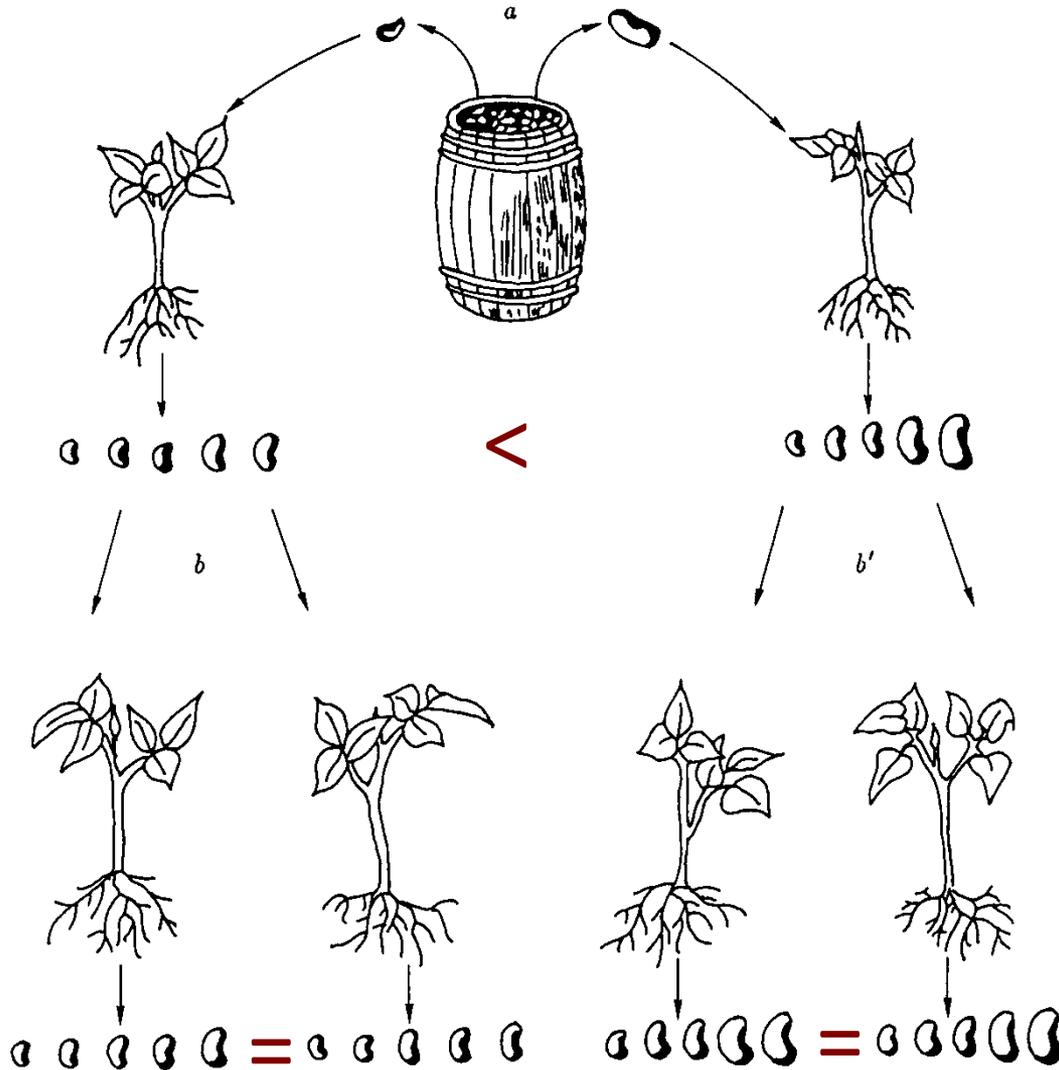
Erblichkeit in Populationen und in reinen Linien (1903)

[Hérédité dans les populations et les lignées pures]



L'expérience de W. Johannsen

Erblichkeit in Populationen und in reinen Linien (1903)
[Hérédité dans les populations et les lignées pures]



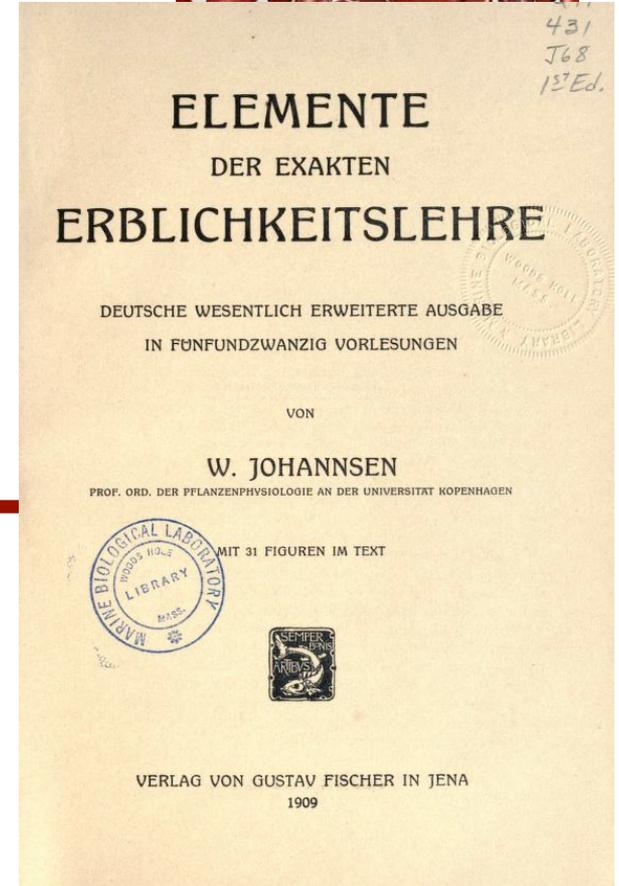
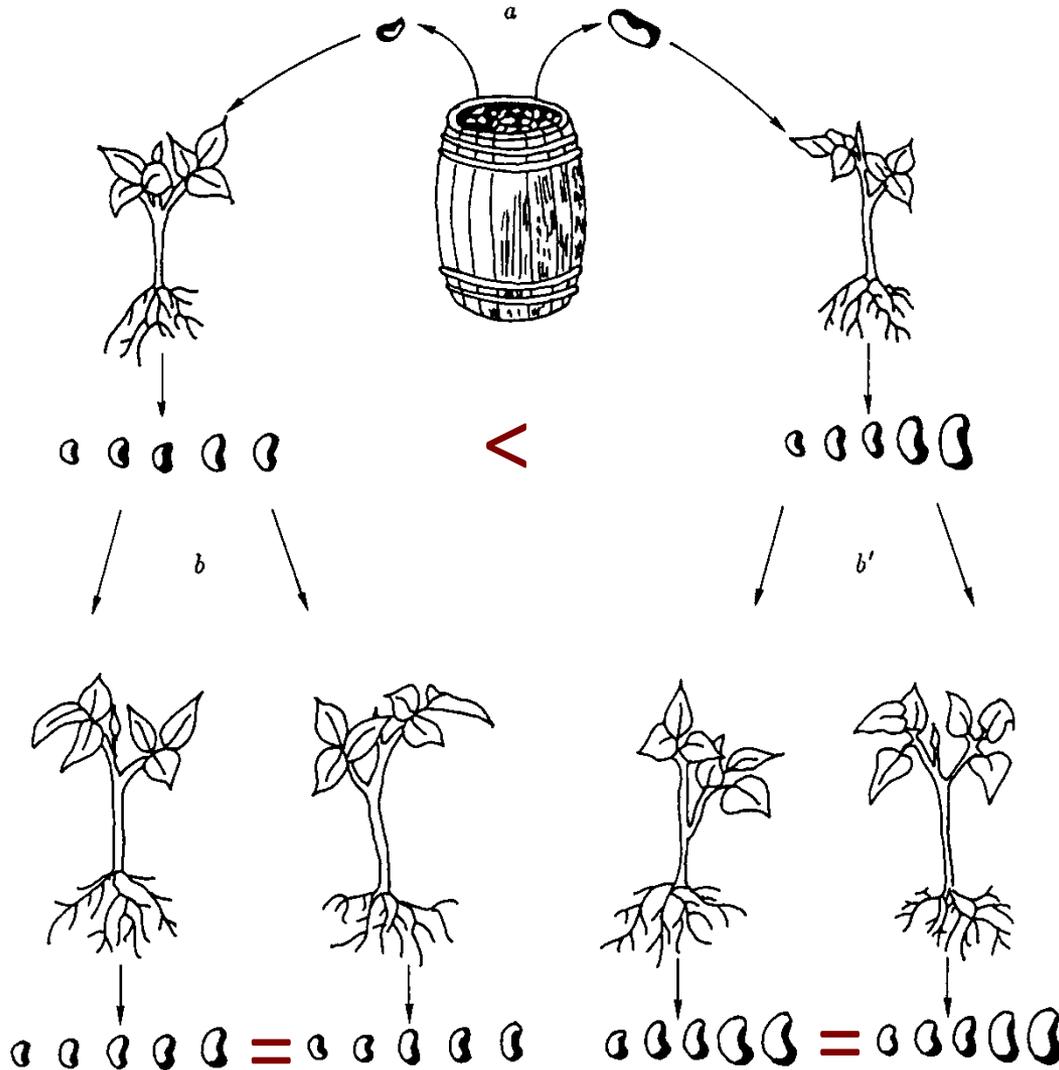
→ Réponse à la sélection

=> Notions de **génotype**
et de **phénotype**

→ Pas de réponse à la sélection

L'expérience de W. Johannsen

Erblichkeit in Populationen und in reinen Linien (1903)
[Hérédité dans les populations et les lignées pures]



Eléments d'hérédité exacte. 1909

Pas de réponse à la sélection

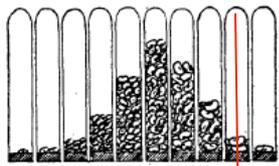
THE GENOTYPE CONCEPTION OF HEREDITY¹

PROFESSOR W. JOHANNSEN

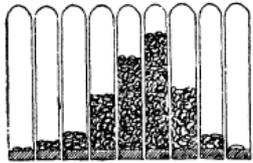
UNIVERSITY OF COPENHAGEN

DIAGRAMMES MONTRANT CINQ LIGNÉES PURES DIFFÉRENTES DE HARICOT ET UNE « POPULATION » FORMÉE PAR LEUR UNION.

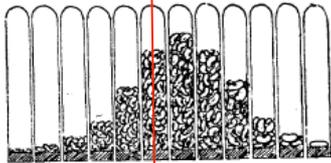
Dans chaque cas les haricots [...] sont rassemblés en classes de tailles égales ; les classes identiques sont superposées. Les lignées pures montrent des variations transgressives : il est presque impossible de dire par simple observation de haricots individuels la lignée à laquelle il appartient [...].



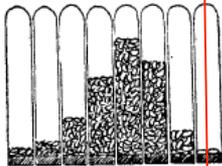
1



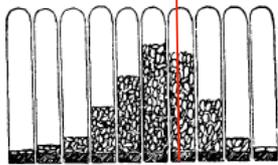
2



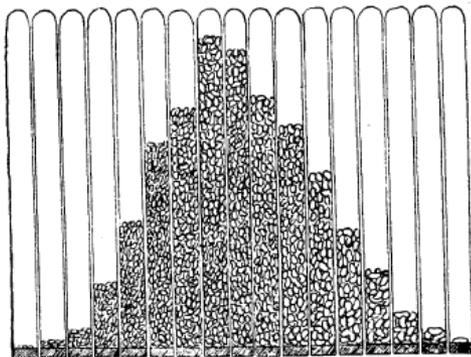
3



4



5



Mélange
des cinq
lignées

Un génotype => des phénotypes

Un phénotype => des génotypes

THE
AMERICAN NATURALIST

VOL. XLV

March, 1911

No. 531

THE GENOTYPE CONCEPTION OF HEREDITY¹

PROFESSOR W. JOHANNSEN

UNIVERSITY OF COPENHAGEN

« The "**gene**" is nothing but a very applicable little word, easily combined with others [...]. »

« A "**genotype**" is the sum total of all the "genes" in a gamete or in a zygote »

« All "types" of organisms, distinguishable by direct inspection or only by finer methods of measuring or description, may be characterized as "**phenotypes**". »

« A "**pure line**" may be defined as the descendants from one single homozygotic organism, exclusively propagating by self-fertilization. »

Génotype et phénotype

Génotype

Constitution génétique d'un individu. Dans un sens plus restreint, c'est la composition allélique d'un ou de plusieurs locus étudiés chez un individu.

Phénotype [*Petit Robert : du grec phainein « paraître » et -type*]

Expression du génotype dans un environnement donné. C'est la manière dont nous apparaît un individu, ou un caractère particulier, dans cet environnement.

Le gène est longtemps resté une abstraction

Si le phénotype est une réalité concrète, pendant 50 ans le génotype va rester une abstraction.

Les gènes sont des positions sur les chromosomes, repérés via l'effet de leurs mutations sur le phénotype.

C'est le règne de la génétique « formelle ».

On ne sait pas comment entrer dans la « boîte noire »



On observe couramment qu'il n'y a ***pas de relation bi-univoque*** entre un gène et un caractère.

Thomas Hunt Morgan (1866-1945)

Etudes systématiques de liaisons génétiques chez la Drosophile

=> théorie chromosomique de l'hérédité (Prix Nobel 1933).



The Mechanism of Mendelian Heredity, 1915

The Theory of the Gene, 1926

T. H. Morgan et la relation gène-caractère

Il n'y a **pas de relation bi-univoque** entre un gène et un caractère :

– Des individus de **même** génotype peuvent avoir des phénotypes **différents**.



– Un caractère peut être affecté par **plusieurs** gènes (≈ 25 mutations de la couleur de l'œil, situés à différents locus).



– **Pléiotropie**. Ex. : une mutation « yeux blancs » affecte aussi la durée de vie de la mouche et son comportement.

– **Epistasie**. Ex. : si la mouche est homozygote *white/white* au locus 1, on ne distingue pas les différents génotypes (allèles *vermillion* et *pink*) au locus 2.

Les prémisses de la génétique physiologique

On essaye d'entrer dans la boîte noire



Sewall Wright

Généticien et évolutionniste



1889–1988

PHYSIOLOGICAL AND EVOLUTIONARY THEORIES OF DOMINANCE¹

PROFESSOR SEWALL WRIGHT

DEPARTMENT OF ZOOLOGY, THE UNIVERSITY OF CHICAGO

Wright, 1934. Am. Nat. 68, 24-53

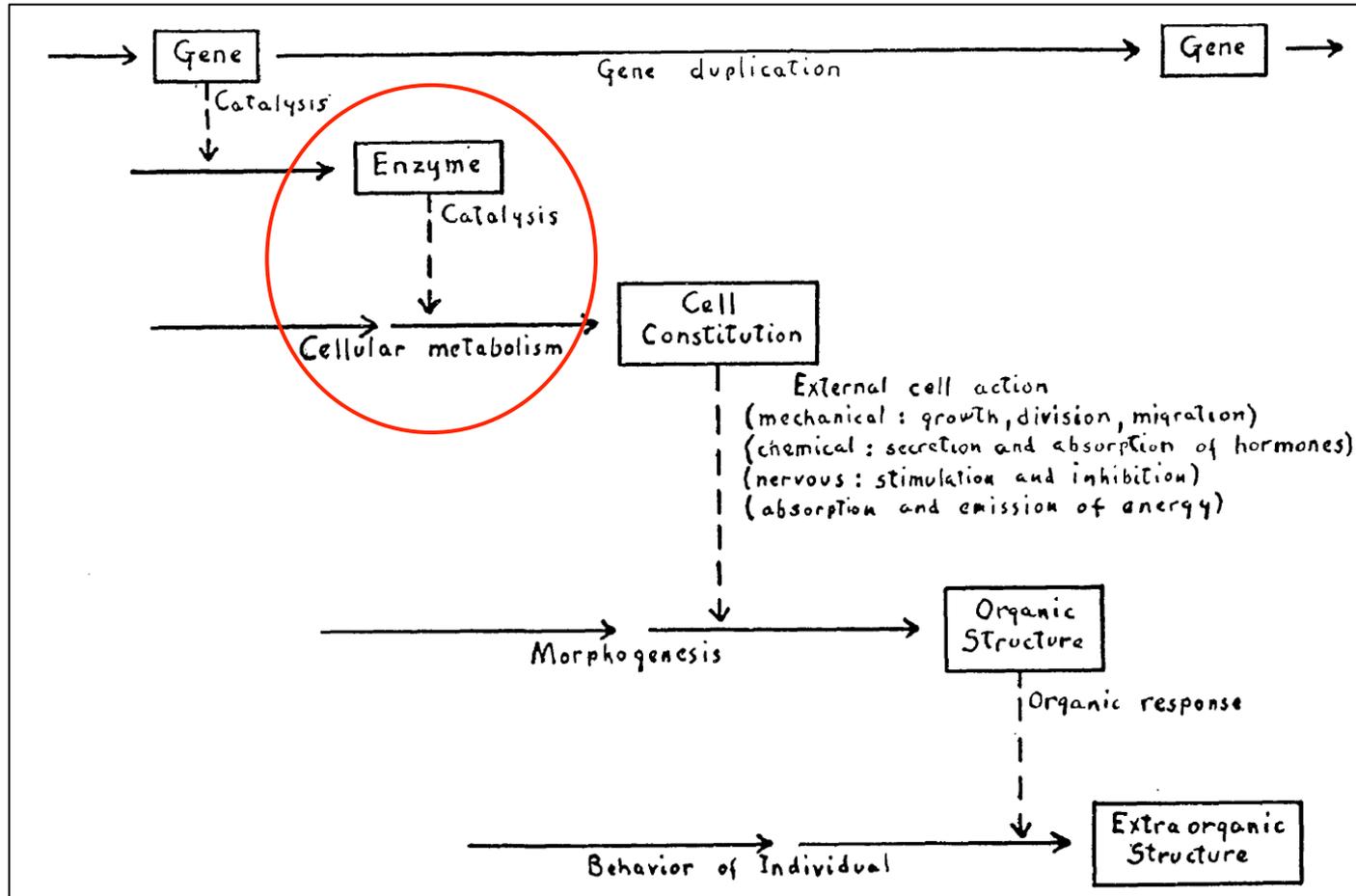
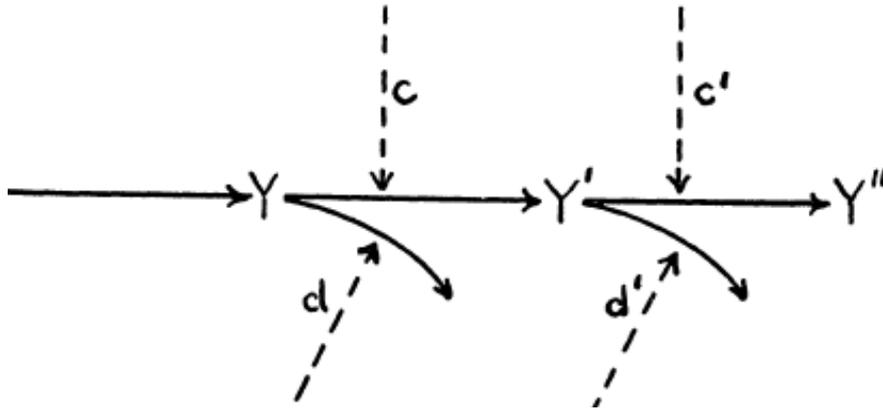


Diagram illustrating the chain of processes relating the immediate physiological action of a gene to characters at different levels

Le modèle physiologique de la dominance



$$\frac{dY}{dt} = C - (c + d)Y = 0$$

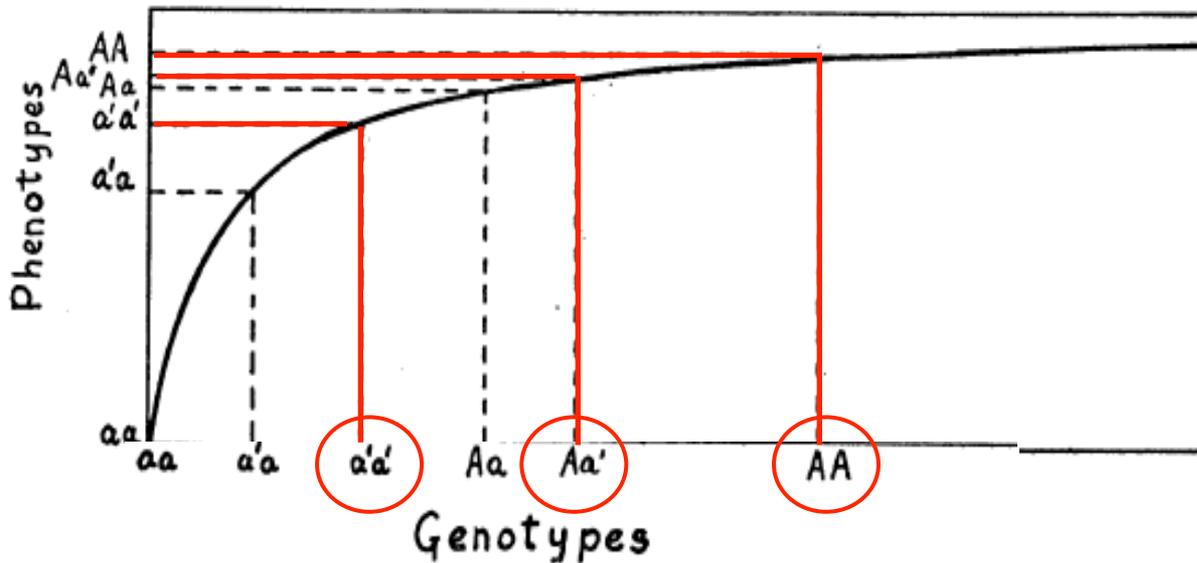
$$\frac{dY'}{dt} = cY - (c' + d')Y' = 0$$

$$\frac{dY''}{dt} = c'Y'$$

$$Y = C \left(\frac{1}{c + d} \right)$$

$$Y' = C \left(\frac{c}{c + d} \right) \left(\frac{1}{c' + d'} \right)$$

$$Y'' = C \left(\frac{c}{c + d} \right) \left(\frac{c'}{c' + d'} \right)$$



Wright S. 1934.
Amer. Nat. 68:24-63

La relation génotype-phénotype

Au sens strict

Genotype => phenotype 1 => phenotype 2 => phenotype 3 => ...

ADN => *mRNA* => *Protein* => *Flux* =>



Plus généralement, on inclut aussi les relations phénotype-phénotype

Genotype => phenotype 1 => phenotype 2 => phenotype 3 => ...

ADN => *mRNA* => *Protein* => *Flux* =>



La relation génotype-phénotype

Point de vue de la biologie et physiologie moléculaires

Gènes-enzymes  Phénotypes

A. E. Garrod, 1902-1909

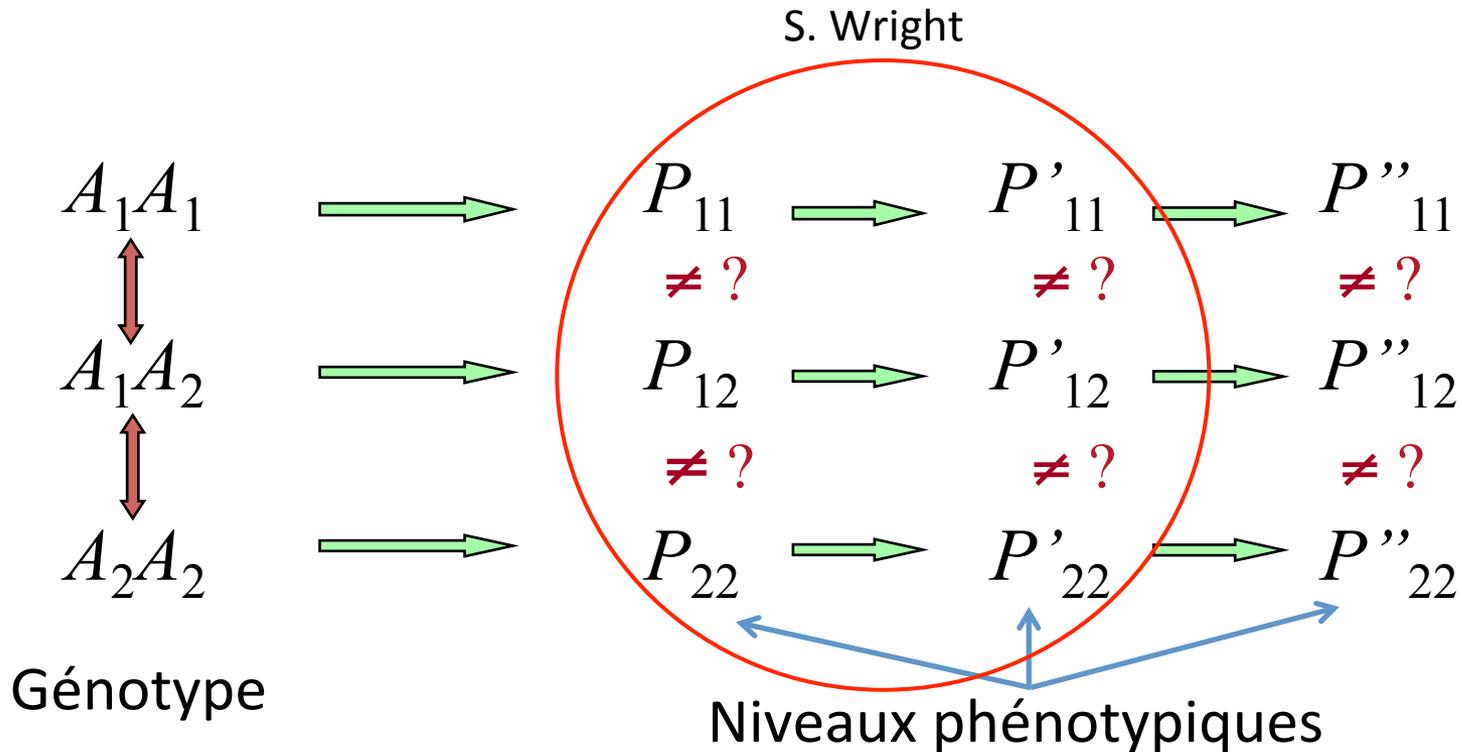
L. Cuénot, 1903

Gènes  Enzymes  Phénotypes

Watson & Crick 1953, etc.

La relation génotype-phénotype

Point de vue de la génétique évolutive et quantitative



On ne fait pas de la génétique des caractères,
mais des **variations** des caractères

T. H. Morgan et la relation gène-caractère

« Le facteur mendélien (le gène) correspond à la *différence* que la mutation introduit dans le caractère, *et non à ce caractère* lui-même ». La découverte du multiallélisme va conforter ce point de vue.

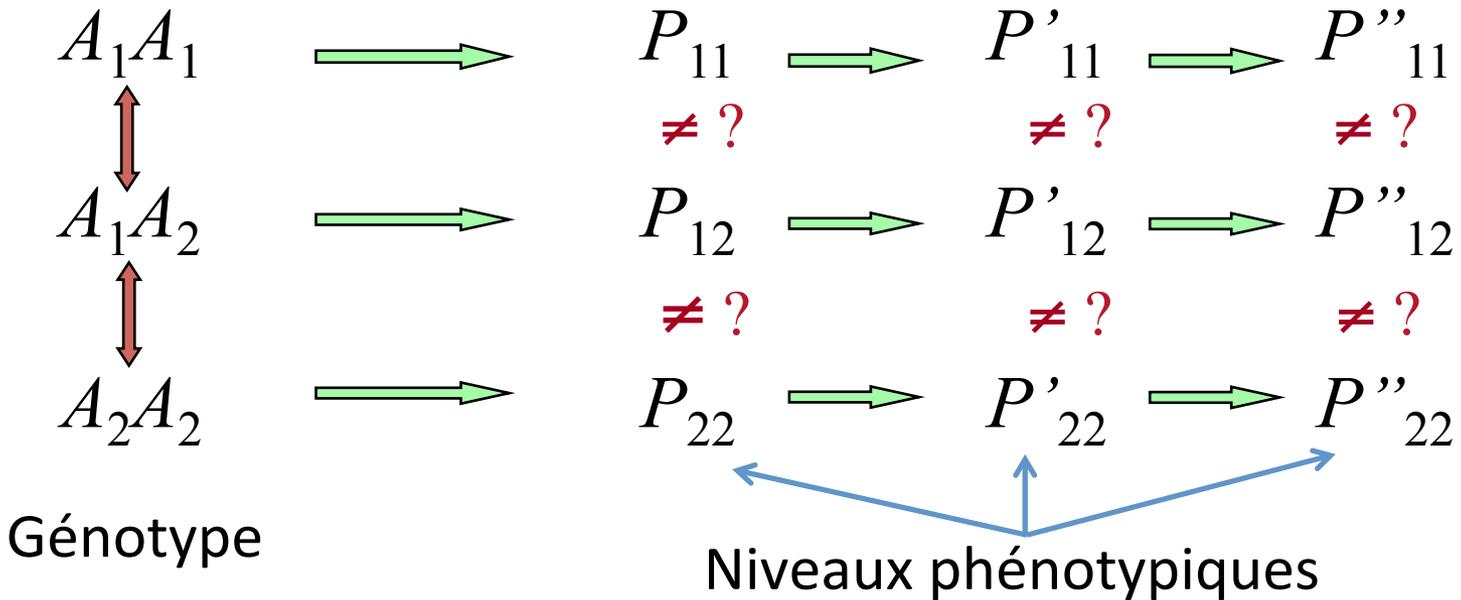
HYPOTHESIS AND THEORY ARTICLE

Front. Genet., 19 May 2015 | <https://doi.org/10.3389/fgene.2015.00179>

The differential view of genotype–phenotype relationships

 [Virginie Orgogozo^{1*}](#),  [Baptiste Morizot²](#) and  [Arnaud Martin³](#)

Comment le phénotype répond-il à la *variation* génotypique ?



Valeur phénotypique



Paramètre génotypique

Comment le phénotype répond-il à la *variation* génotypique ?

Réponse (correcte !) : ça dépend du gène, du fonds génétique, du niveau phénotypique, du caractère, de l'environnement...

... mais on peut observer **deux grands types de réponses** :

- 1) Pas de réponse
- 2) Réponses non-linaires *d'un certain type*

Deux grands types de réponses

1) Pas de réponse

Motoo Kimura

« La plupart des polymorphismes moléculaires sont phénotypiquement et sélectivement neutres » (1969)



1924–1994

=> *Théorie neutraliste de l'évolution moléculaire*

Pus de 20 ans de controverse entre « neutralistes » et « sélectionnistes »...

AS EXEMPLIFIED BY THE TYPE OF ALCOHOL DRINKERS

酒飲みに例えれば

ONLY THE BEST



〈ダーウィンの進化論〉

Le « sélectionniste »

AS EXEMPLIFIED BY THE TYPE OF ALCOHOL DRINKERS

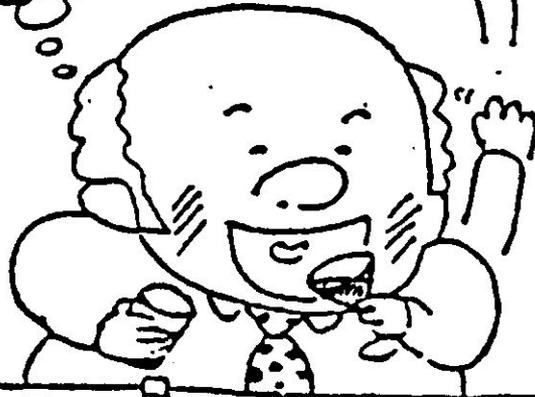
SO LONG AS IT ISN'T BAD

酒飲みは例えれば

ONLY THE BEST

悪いものでなければ

良いものだけを



〈中立言説〉

〈ダーウインの進化論〉

Le « neutraliste »

Le « sélectionniste »

Deux grands types de réponses

2) Réponses non-linaires *d'un certain type*

Passer du génotype au phénotype

Modèle additif (*Fisher, 1918*)

$$P = \sum_{q=1}^Q (a_q + a_q^*) + \varepsilon \quad \text{- Modèle de référence}$$

Modèle multiplicatif (*Dillmann & Foulley, 1998*)

$$P = \prod_{q=1}^Q (a_q + a_q^*) + \varepsilon \quad \begin{array}{l} \text{- Réponse à la sélection accélérée} \\ \text{- Très sensible à la dérive génétique} \end{array}$$

Modèle métabolique (*Wright, 1934, Kacser & Burns, 1981, Bost et al., 1999 et 2001*)

$$P = \frac{\varepsilon}{\sum_{q=1}^Q \frac{1}{(a_q + a_q^*)}}$$

Bases biochimiques de

- la distribution en « L » des effets des QTL
- la dominance, heterosis et épistasie

PLAN

I – Les principaux concepts (perspective historique)

II – Le modèle métabolique (mais pas que)

III – Relation GP et effets génétiques

Henrik Kacser (1918–1995)

THE MOLECULAR BASIS OF DOMINANCE

HENRIK KACSER AND JAMES A. BURNS

Department of Genetics, University of Edinburgh, Edinburgh

Genetics (1981) 97: 639-666.



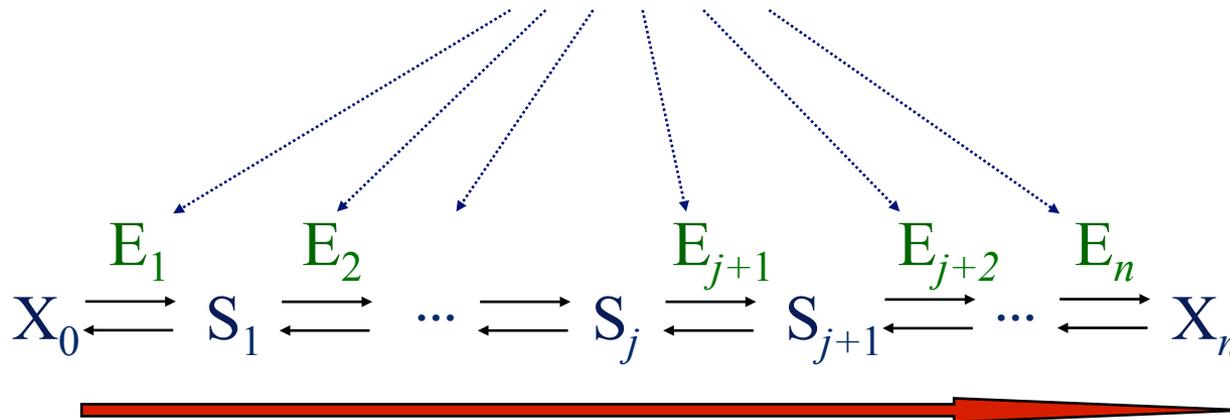
Démarche d'interface biochimie/mathématiques/génétique : implications génétiques de la théorie du contrôle métabolique

Kacser & Burns, 1973 et Heinrich & Rapoport 1974

“The problem is the investigation of systems, i.e. components related or organised in a specific way. The properties of a system are [...] “more” than (or different from) the sum of the properties of its components, a fact often overlooked in zealous attempts to demonstrate “additivity” of certain phenomena. It is with these “systemic properties” that we shall mainly be concerned.” (1957)

Les deux niveaux considérés par Kacser et Burns (1981)

Le « **génotype** » :
concentrations et paramètres cinétiques des enzymes



Le « **phénotype** » : le flux J
(vitesse de la réaction globale)

Génétiquement variables

- Paramètres cinétiques (k_{cat}, K_m, K_i)
- Concentrations $[E]$

Invariables

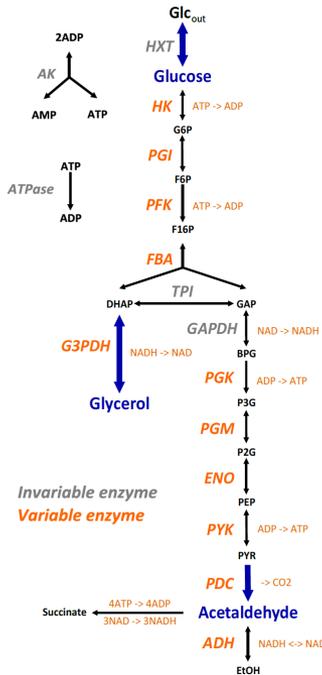
Constantes physico-chimiques K_{eq}, K_{diff}

***Question centrale* : comment répond le flux aux variations génétiquement déterminées des paramètres enzymatiques ?**

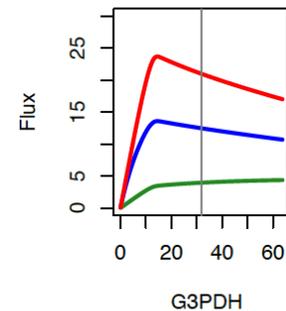
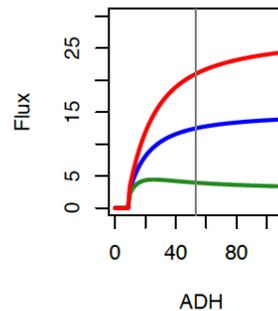
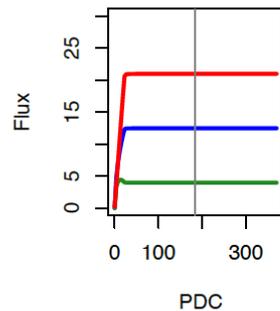
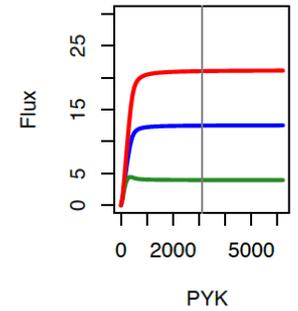
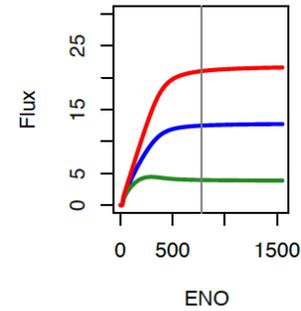
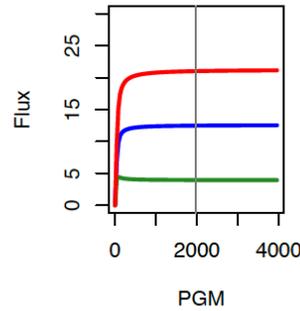
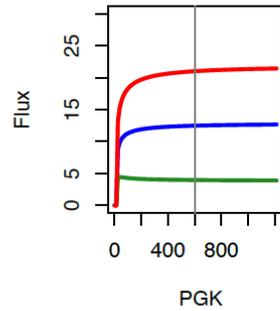
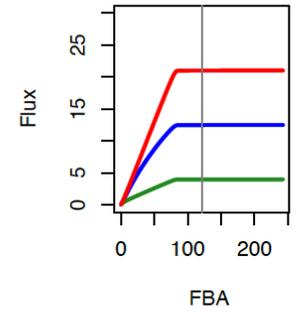
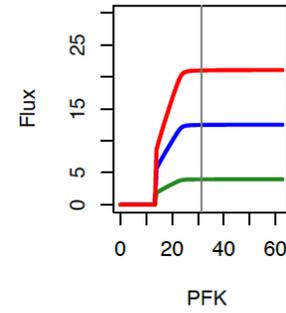
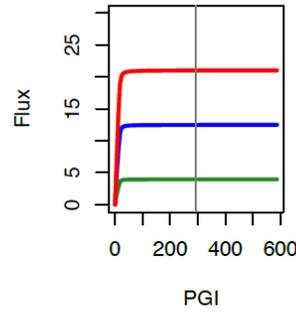
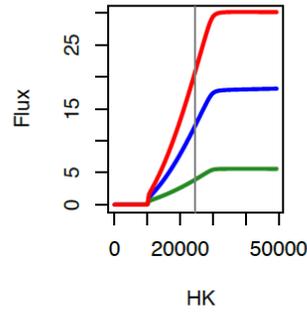
Modélisation explicite :
système d'équations différentielles

Exemple : glycolyse

Glycolyse : relations enzymes-flux



$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} c_{glc}^{ex} &= \varphi^{feed} (c_{glc}^{feed} - c_{glc}^{ex}) + \psi^{pulse} - \frac{c_x}{\rho_x} r_{PERM} \\ \frac{d}{dt} c_{glc}^{cyt} &= r_{PERM} - r_{HK} - \mu c_{glc}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{g6p}^{cyt} &= r_{HK} - r_{PGI} - r_{PGM} - r_{G6PDH} - \mu c_{g6p}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{f6p}^{cyt} &= r_{PGI} - r_{PFK} - r_{TA} - r_{TKB} - \mu c_{f6p}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{f16p}^{cyt} &= r_{PFK} - r_{ALDO} - \mu c_{f16p}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{gap}^{cyt} &= r_{ALDO} - r_{RES} + r_{TIS} + r_{TKB} + r_{TA} - \mu c_{gap}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{dhap}^{cyt} &= r_{ALDO} - r_{G3PDH} - r_{TIS} - \mu c_{dhap}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{glyc3p}^{cyt} &= r_{G3PDH} - r_{GLYPHOS} - \mu c_{glyc3p}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{glyc}^{ex} &= \frac{c_x}{\rho_x} r_{GLYPHOS} - D c_{glyc}^{ex} \\ \frac{d}{dt} c_{pep}^{cyt} &= r_{RES} - r_{PK} - \mu c_{pep}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{pyr}^{cyt} &= r_{PK} - r_{PDH} - r_{PDC} - r_{TRPYR} - \mu c_{pyr}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{pyr}^{ex} &= \frac{c_x}{\rho_x} r_{TRPYR} - D c_{pyr}^{ex} \\ \frac{d}{dt} c_{ald}^{cyt} &= r_{PDC} - r_{ADH} - \mu c_{ald}^{cyt} \\ \frac{d}{dt} c_{etoh}^{ex} &= \frac{c_x}{\rho_x} r_{ADH} - D c_{etoh}^{ex} \end{aligned}$$



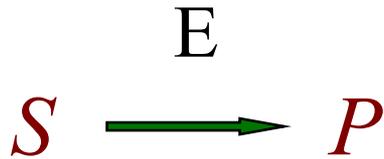
■ Acetaldehyde
■ Glucose
■ Glycerol

Approche puissante, mais ...

- Un problème : accès aux paramètres cinétiques et à leurs valeurs
- Une question : comportements généraux ?

=> *Metabolic control theory*

Quelques rappels...



$$v = \frac{V_{\max} S}{K_m + S}$$

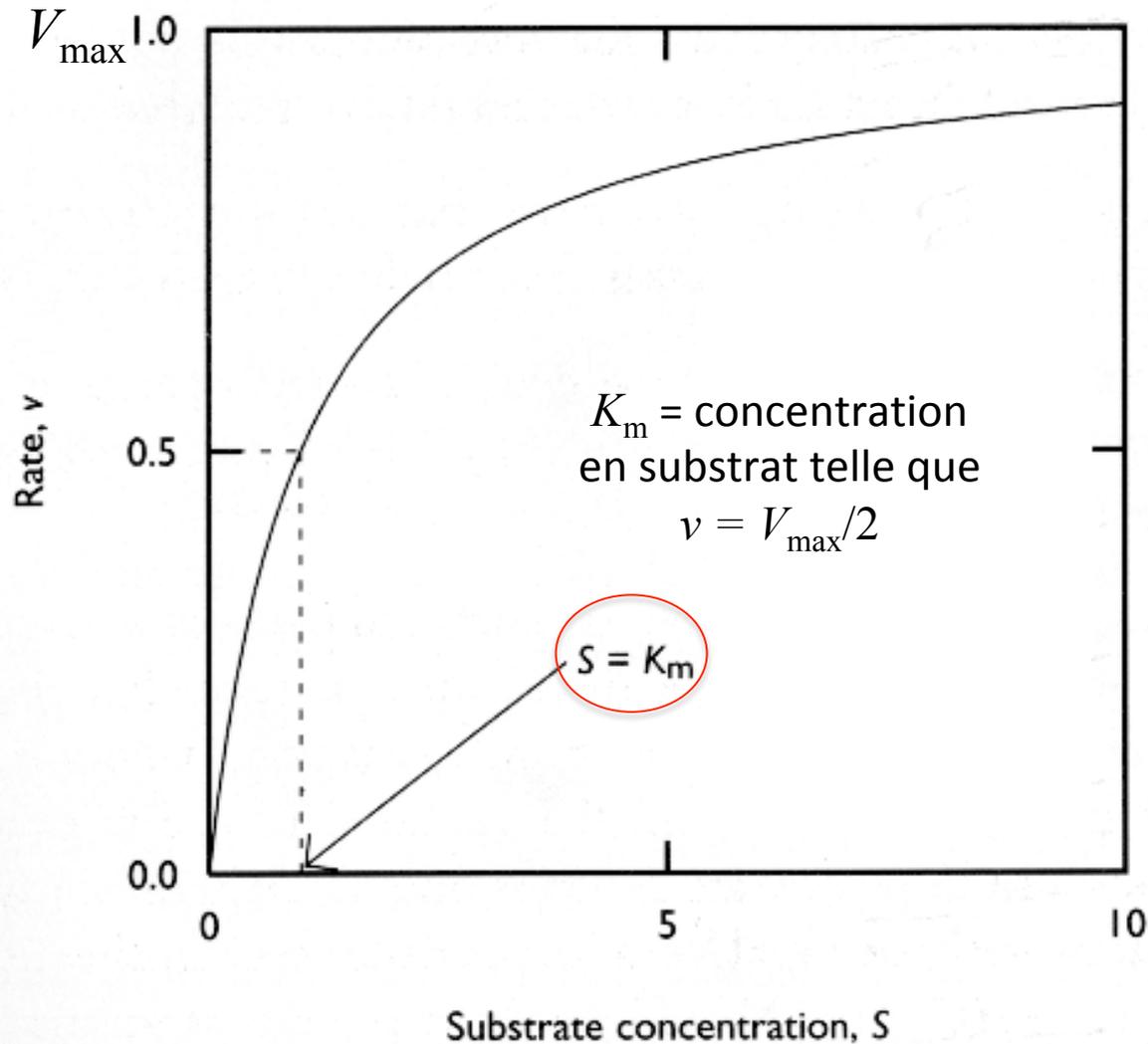
v , vitesse de la réaction

V_{\max} , vitesse maximale = $[E] * k_{\text{cat}}$

S , concentration en substrat

K_m , constante de Michaelis-Menten

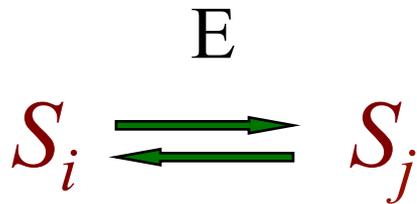
Relation entre la concentration en substrat (S) et la vitesse (v)



Cas général

P n'apparaît pas dans la relation $v = \frac{V_{\max} S}{K_m + S}$

⇒ Cas général (Haldane, 1930) :

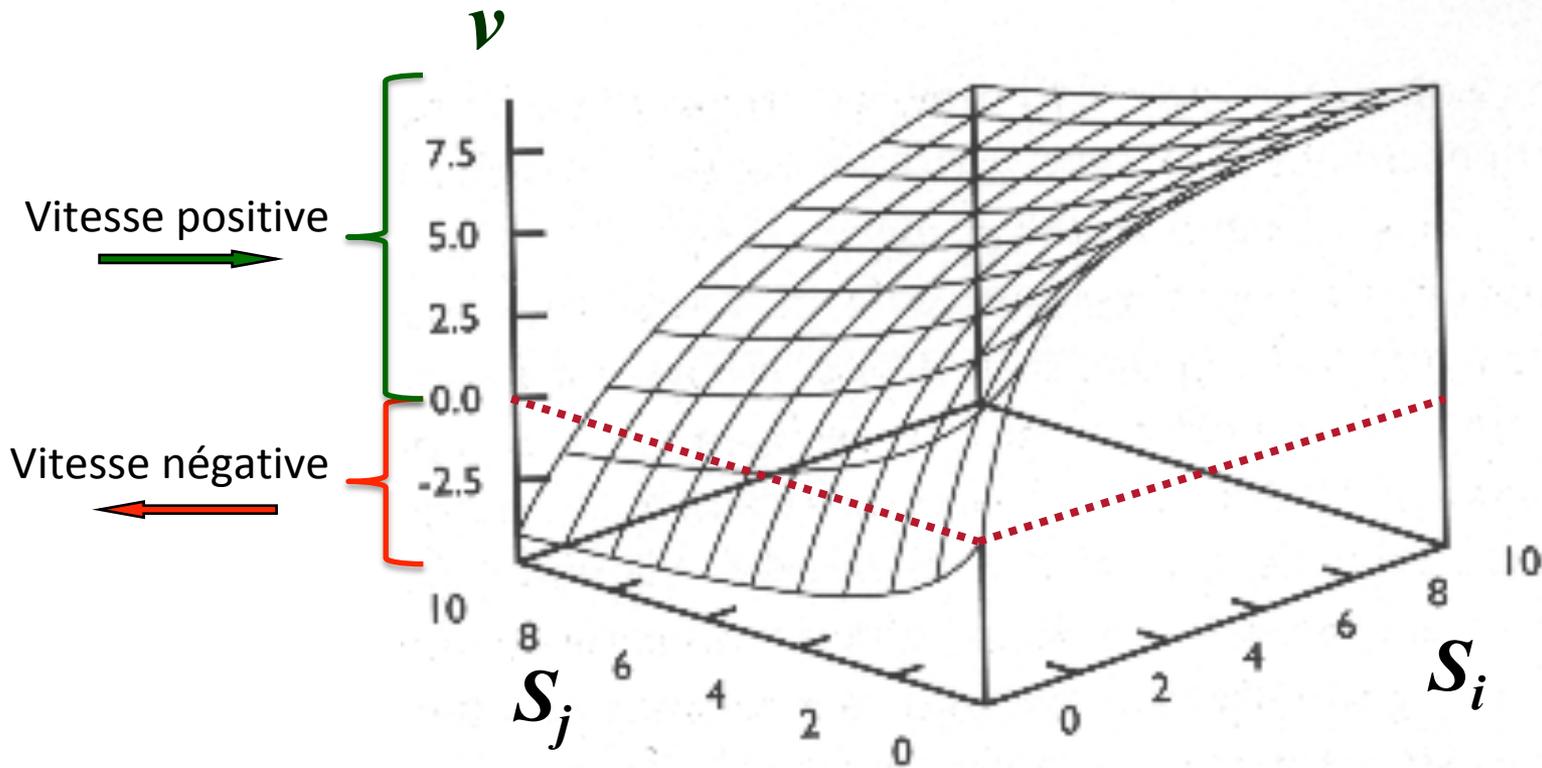


$$v = \frac{(V_{\max_i} / K_{m_i}) (S_i - S_j / K_{eq})}{1 + S_i / K_{m_i} + S_j / K_{m_j}}$$

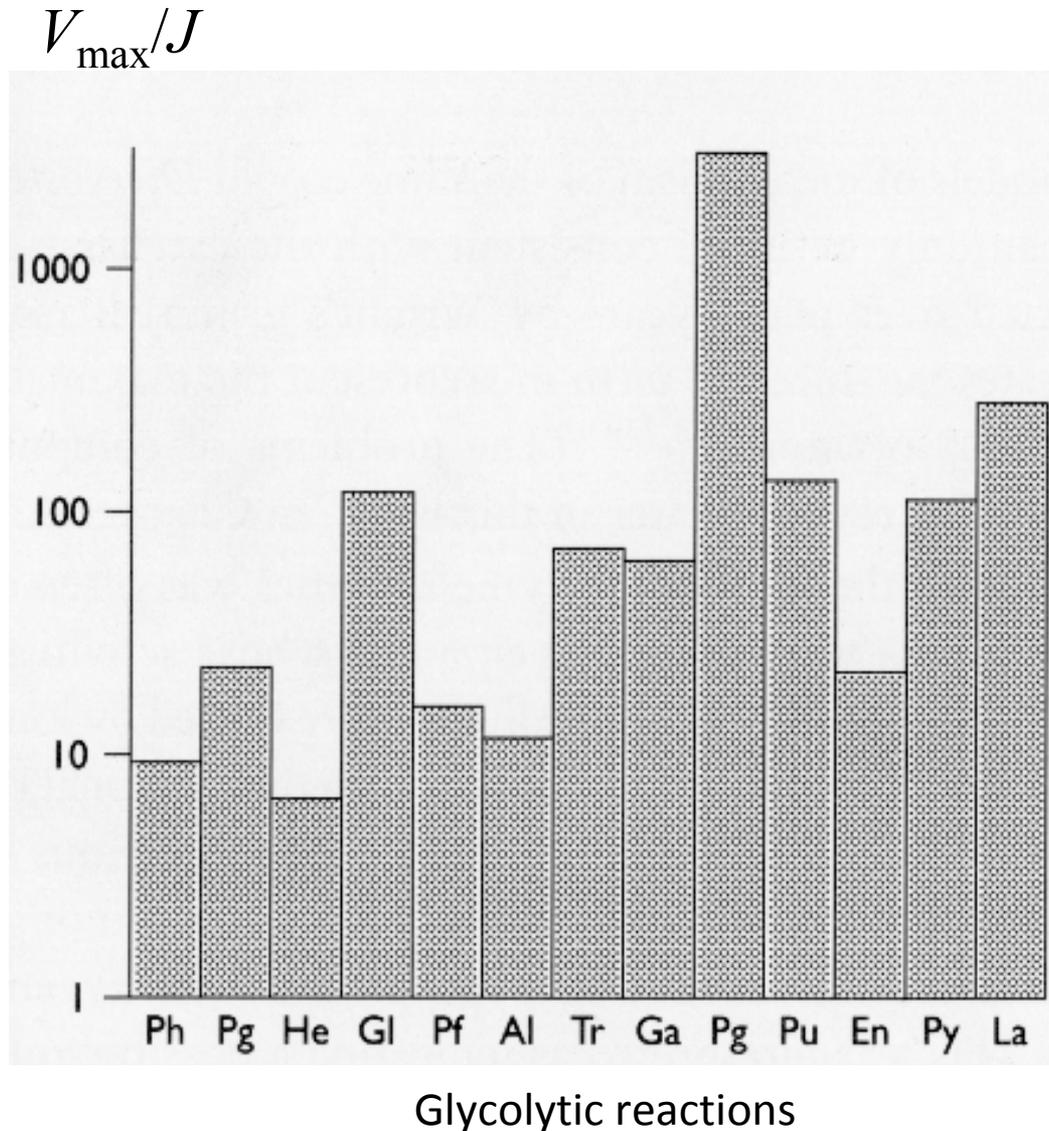
où $K_{eq} = \frac{[S_j^\circ]}{[S_i^\circ]}$ est la *constante d'équilibre* de la réaction

V_{\max} / K_m est « l'efficacité physiologique »

La vitesse de la réaction et sa direction dépendent des concentrations relatives du substrat et du produit



Les enzymes fonctionnent en général loin de leur V_{\max}



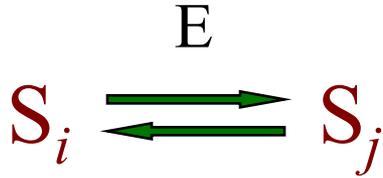
$$v = \frac{(V_{\max_i}/K_{m_i})(S_i - S_j/K_{eq})}{1 + S_i/K_{m_i} + S_j/K_{m_j}}$$

Si $S \ll K_m$,

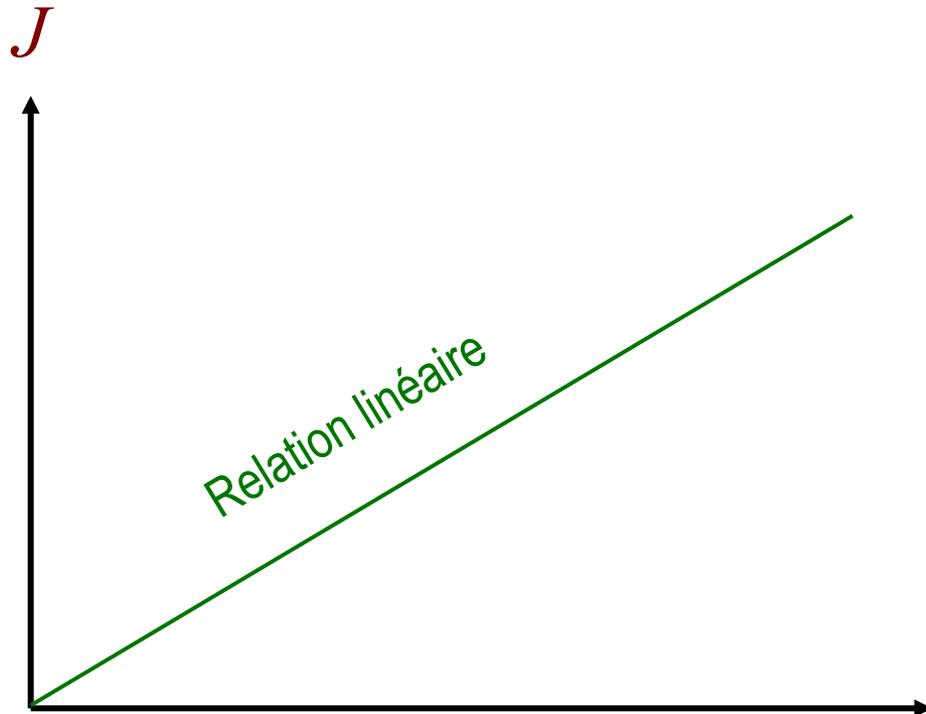
$$v \approx \frac{(S_i - S_j/K_{eq})}{\frac{K_{m_i}}{V_{\max_i}}}$$

Comment répond le flux aux variations génétiquement déterminées des paramètres enzymatiques ?

Cas trivial : le système ne comporte qu'une réaction



$$J = v \approx \frac{(S_i - S_j / K_{eq})}{\frac{K_{m_i}}{V_{\max_i}}}$$

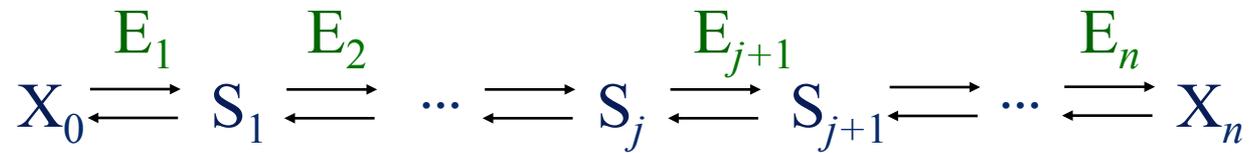


$-V_{\max} = E \times k_{cat}$
où E est la concentration de l'enzyme,
et k_{cat} sa constante de catalyse

V_{\max} , ou E , ou k_{cat} , ou V_{\max}/K_m
(génétiquement déterminés)

Cas déjà moins trivial : chaîne linéaire

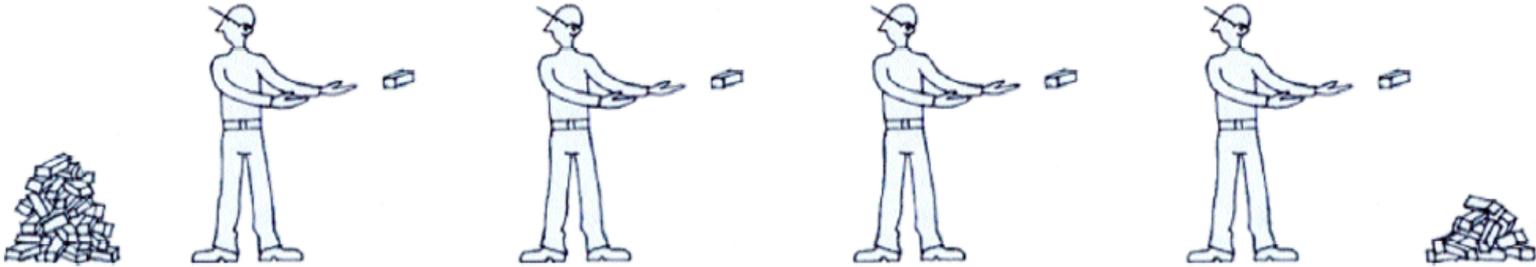
$$J = v \approx \frac{(S_i - S_j / K_{eq})}{\frac{K_{m_i}}{V_{\max_i}}}$$



Origine intuitive de la non-linéarité

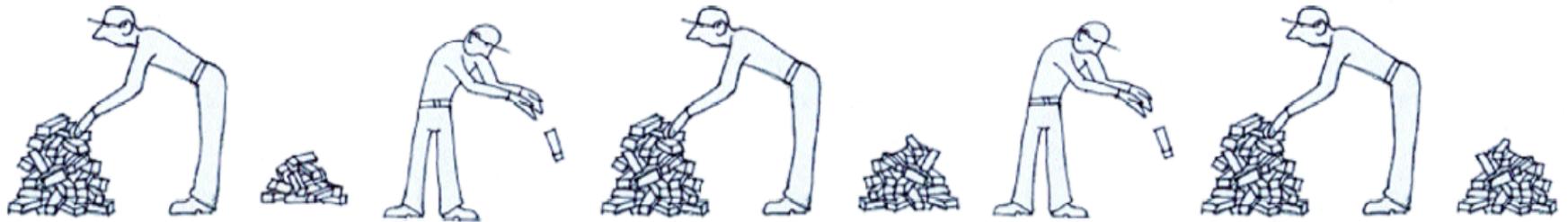
La métaphore des tas de briques

a



Origine intuitive de la non-linéarité

La métaphore des tas de briques



b

Origine intuitive de la non-linéarité

La métaphore des tas de briques

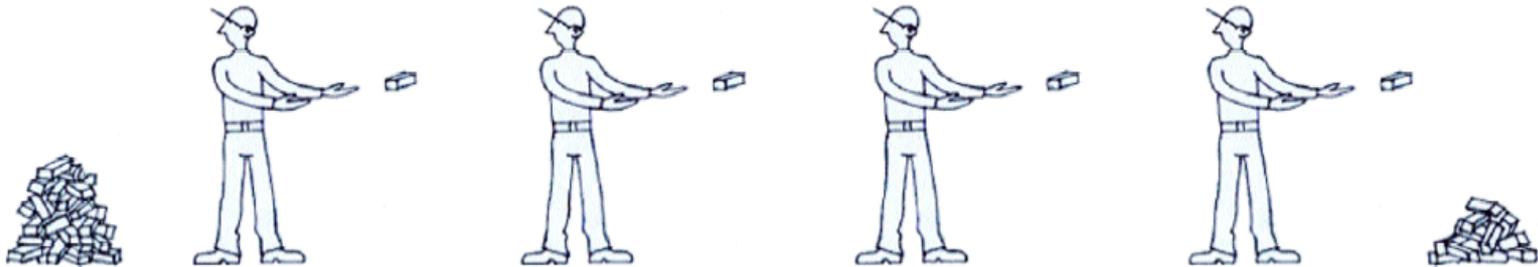
c



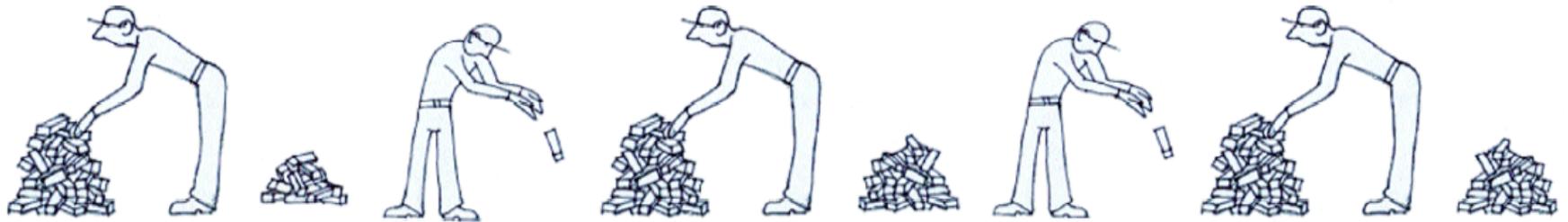
Origine intuitive de la non-linéarité

La métaphore des tas de briques

a



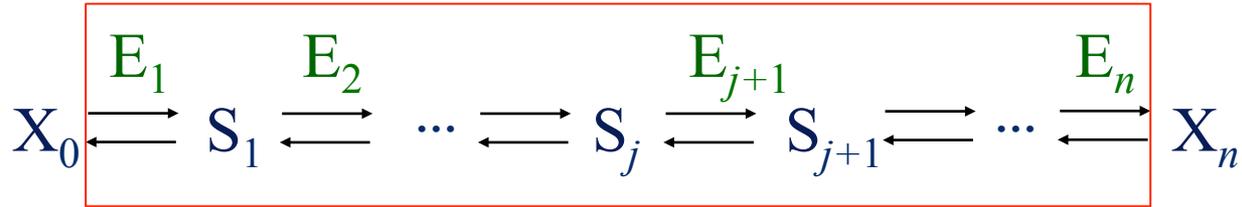
b



c



Expression du flux



$$v_1 \approx \frac{(X_0 - S_1 / K_{01})}{\frac{K_{m_1}}{V_{\max_1}}}$$

$$v_2 \approx \frac{(S_1 - S_2 / K_{12})}{\frac{K_{m_2}}{V_{\max_2}}}$$

⋮

$$v_n \approx \frac{(S_{n-1} - X_n / K_{n-1,1})}{\frac{K_{m_n}}{V_{\max_n}}}$$

A l'état stationnaire : $J = v_1 = v_2 = \dots = v_n$

=> On peut de proche en proche éliminer les S_j .

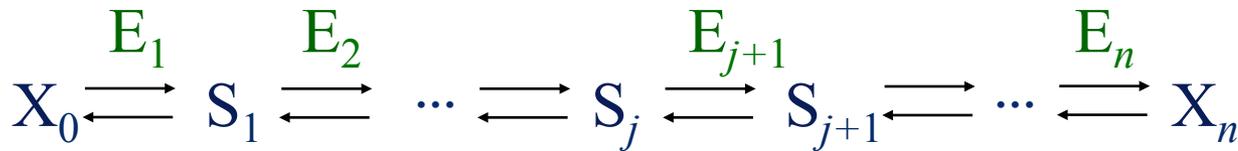
$$J = \frac{X_0 - X_n / K_{0n}}{\sum_j \frac{K_{m_j}}{V_{\max_j} K_{0,j-1}}} = \frac{X_0 - X_n / K_{0n}}{\sum_j \frac{K_{m_j}}{k_{cat_j} K_{0,j-1} E_j}}$$

$$J = \frac{X}{\sum_j \frac{1}{A_j E_j}} \quad \text{où} \quad A_j = \frac{k_{cat_j} K_{0,j-1}}{K_{m_j}}$$

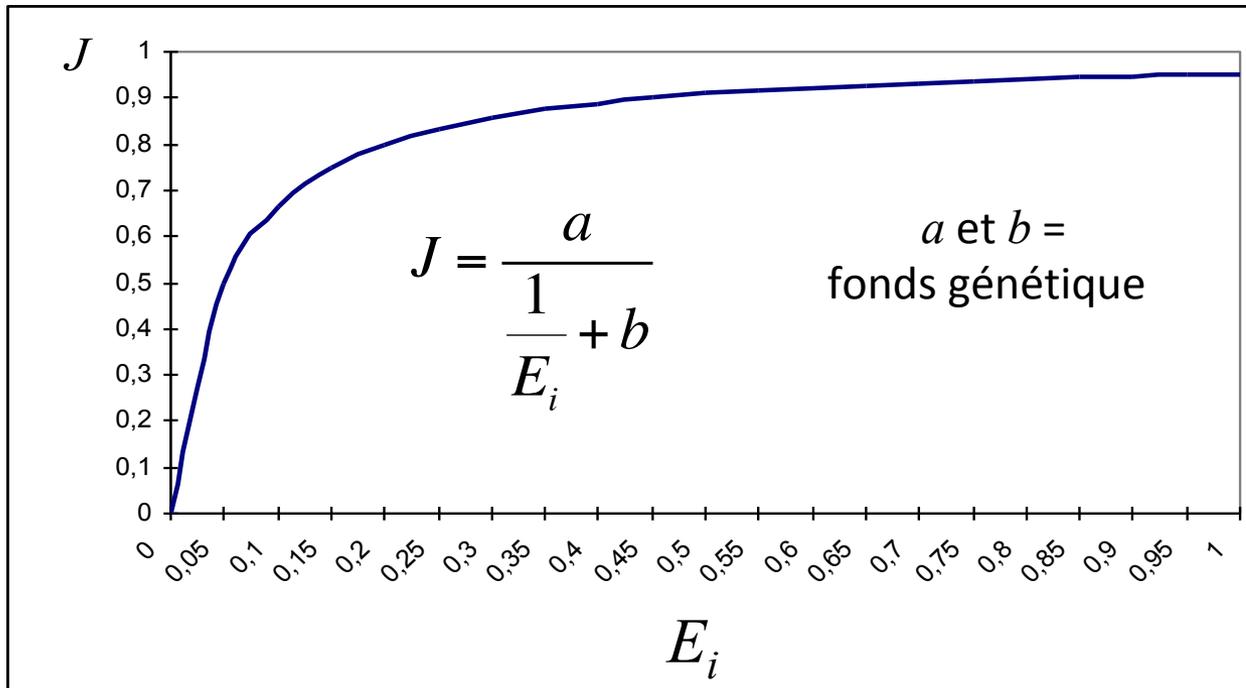
De $P = \mu + G + e$
à $P = \mu + e/G!$

Réponse du flux à la variation d'une enzyme

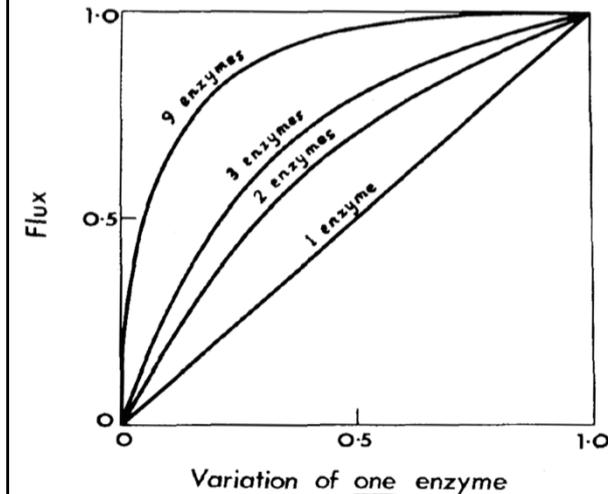
La relation entre les activités des enzymes et les flux métaboliques est concave, et tend vers une asymptote horizontale (« courbe de saturation »)



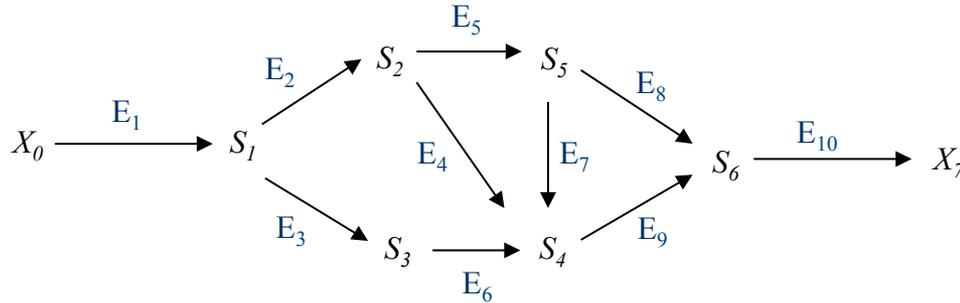
$$J = \frac{X}{\sum_j \frac{1}{A_j E_j}}$$



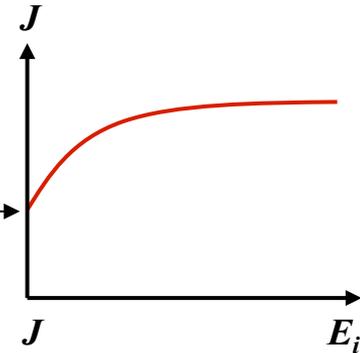
← $J = a/b$



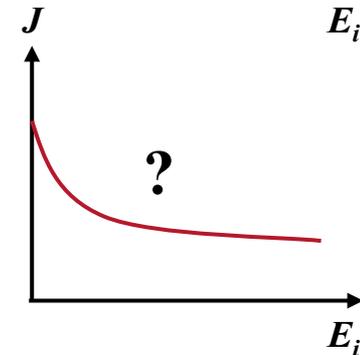
Réponse du flux à la variation d'une enzyme dans un réseau



(i) L'inactivation de certaines enzymes n'annule pas le flux.



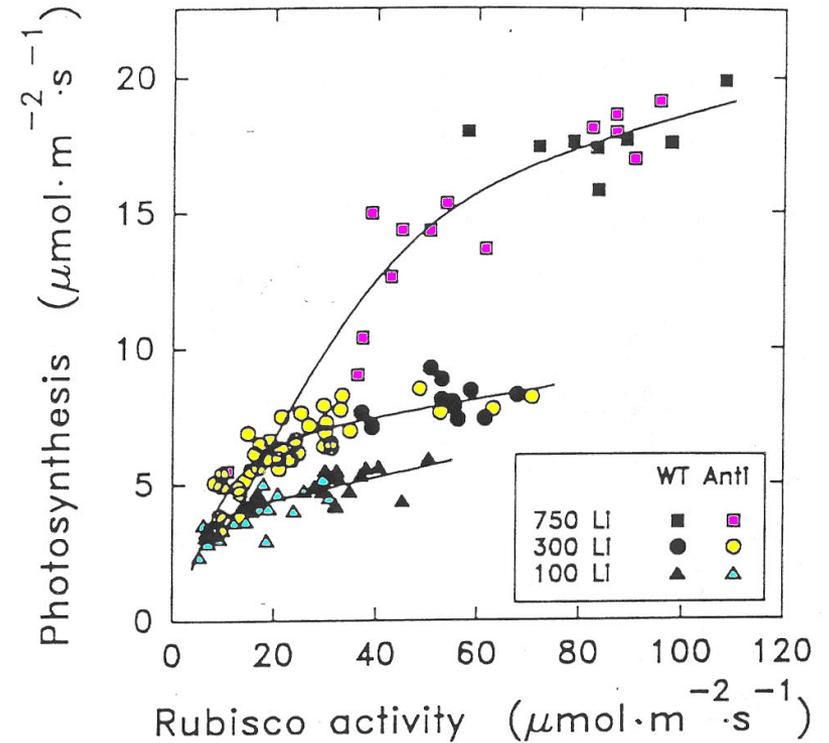
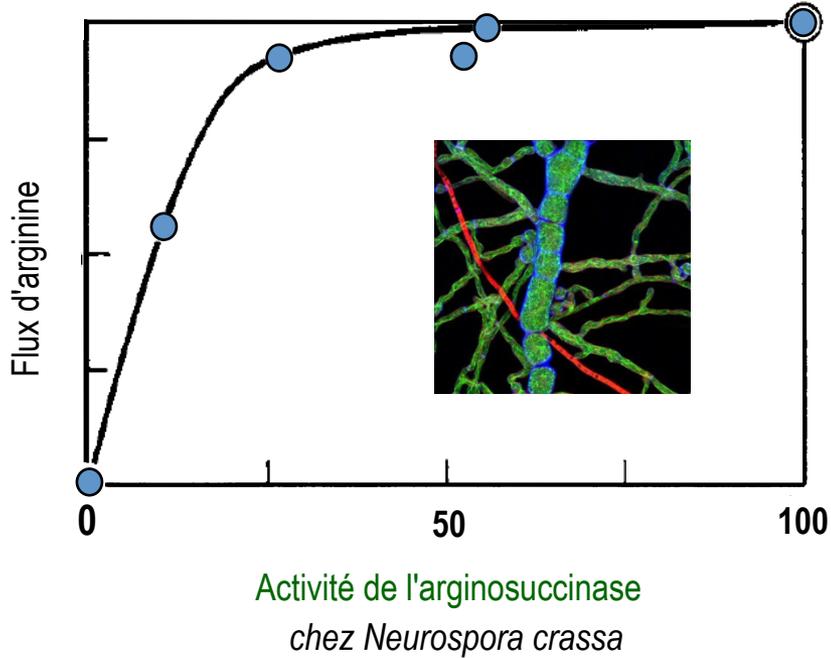
(ii) Le flux peut-il *décroître* quand la valeur d'un paramètre d'une enzyme *augmente* ?



Oui, mais c'est rare (cycles « futiles », enzymes dans boucles de feed-back)

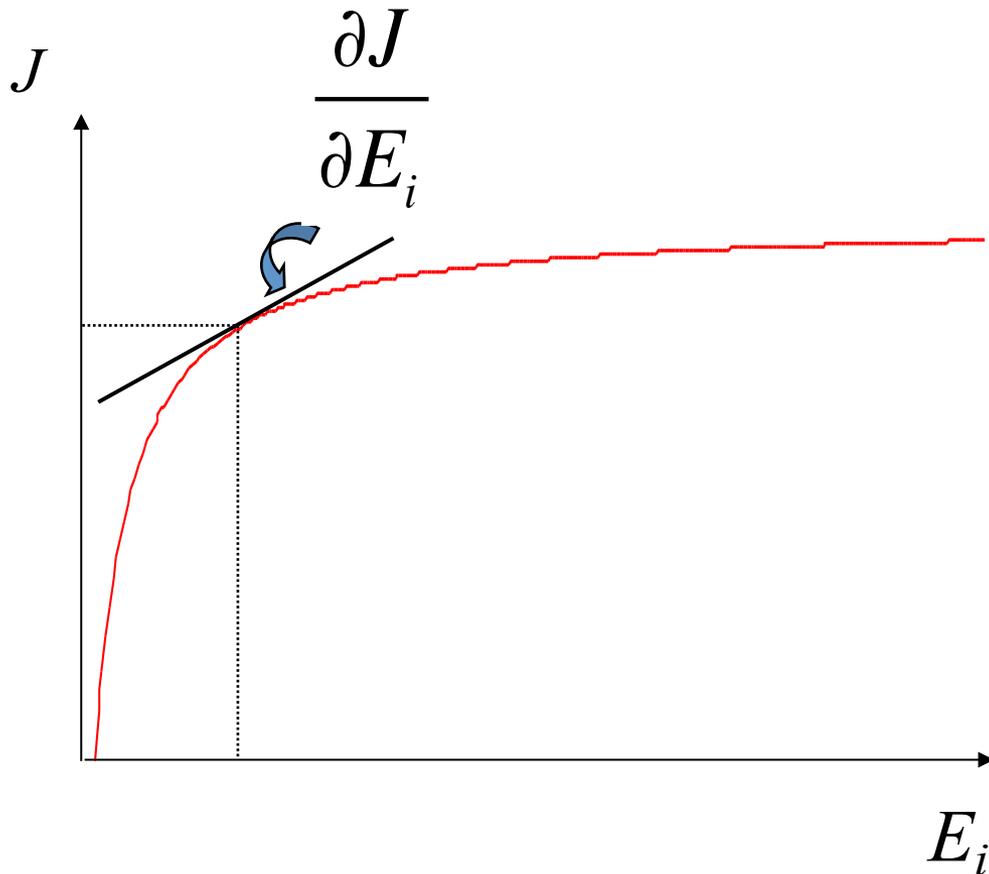
Observations les plus courantes pour la relation enzyme-flux

$$J = \frac{X}{\sum_j \frac{1}{A_j E_j}}$$



Comment quantifier la sensibilité d'un flux à la variation d'une enzyme ?

=> Notion de coefficient de contrôle

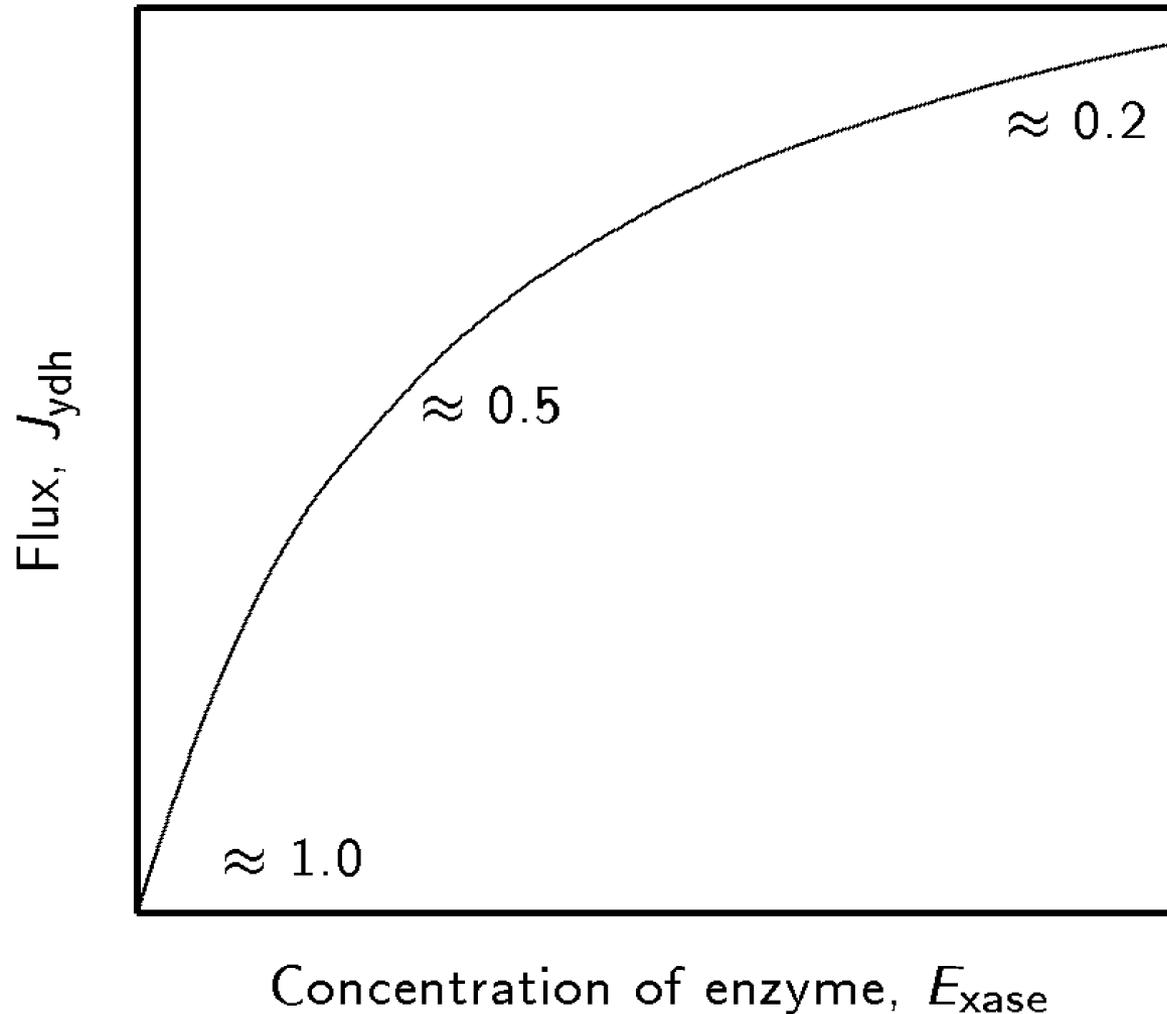


$$C_{E_i}^J = \frac{\partial J / J}{\partial E_i / E_i}$$

Exemple:

$$C_{E_i}^J = \frac{\frac{2}{1000}}{\frac{1}{100}} = 0,2$$

La valeur du coefficients de contrôle du flux dépend de la concentration de l'enzyme



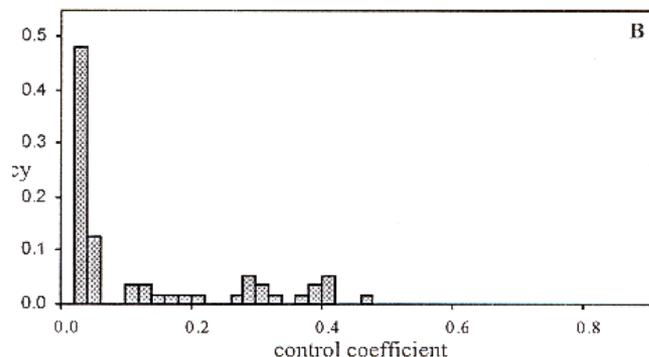
La propriété de sommation des coefficients de contrôle du flux

$$J = \frac{X}{\sum_j \frac{1}{A_j E_j}}$$

$$C_{E_i}^J = \frac{1}{\frac{A_i E_i}{\sum_j \frac{1}{A_j E_j}}} \quad 0 < C_{E_i}^J < 1$$

$$\sum_j C_{E_j}^J = 1$$

- Propriété *très robuste* ! (H. Kacser, C. Reder)
- Le contrôle est *distribué* entre toutes les enzymes.
En moyenne, $C = 1/n$

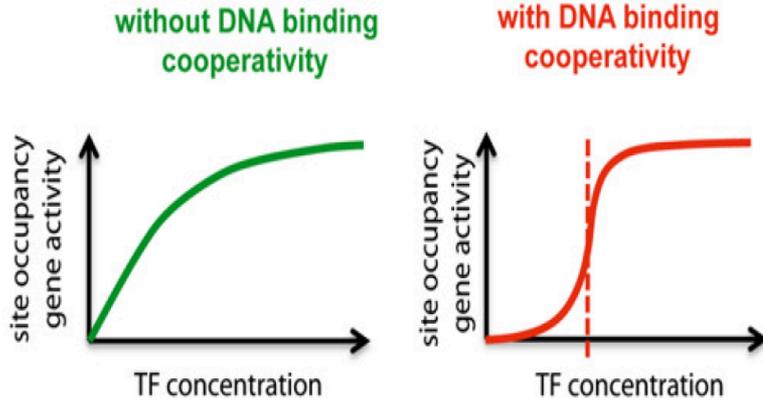


Voie d'oxydation du succinate dans des mitochondries de cotylédons de concombre.
Flux : consommation d'O₂. Hill *et al.* 1993.

**Qu'en est-il de la forme de la relation génotype-phénotype
en dehors du modèle métabolique ?**

Réponses non linéaires à d'autres niveaux

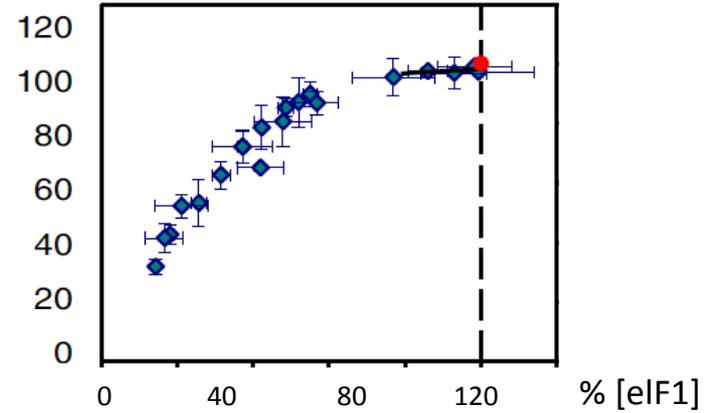
Transcription



Giorgetti et al. 2010

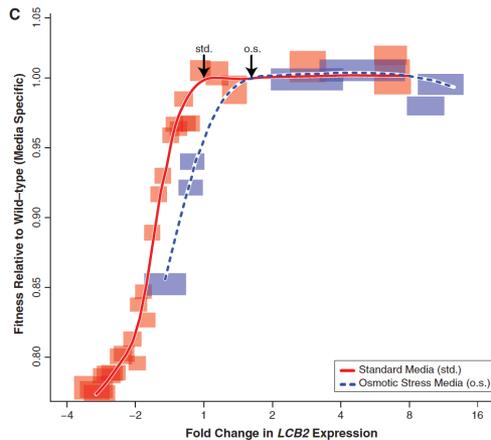
Traduction

Taux de synthèse protéique (levure)

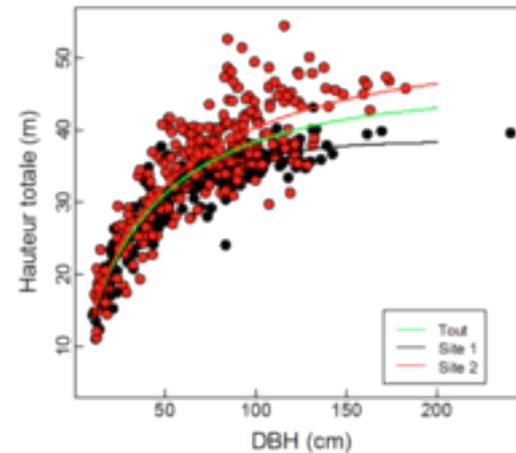


Firczuk et al. 2013.

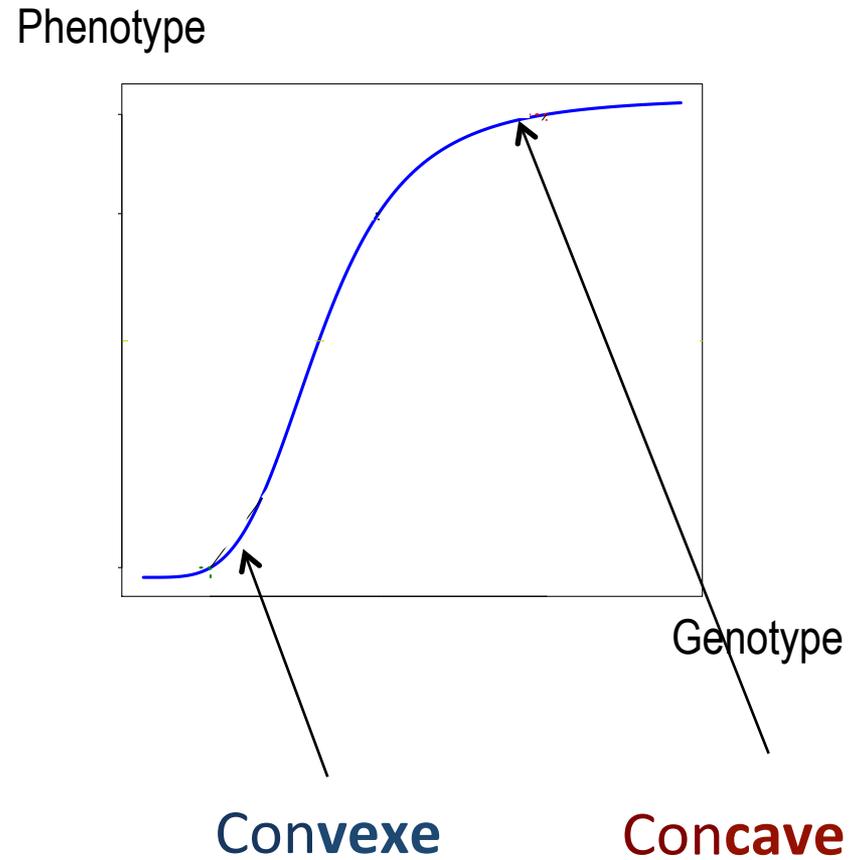
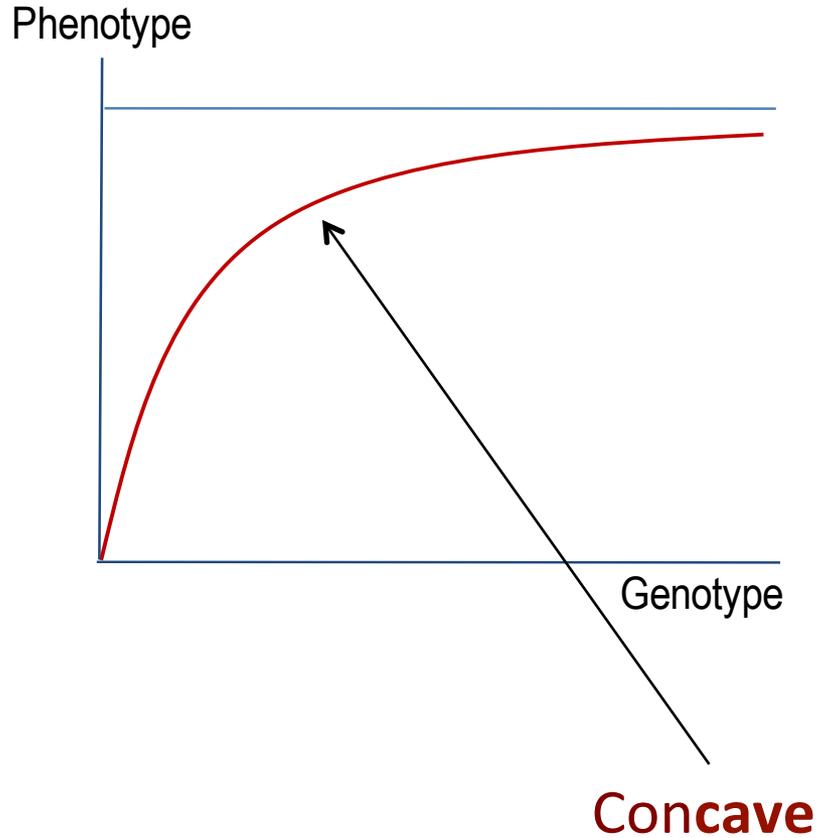
Taux croissance



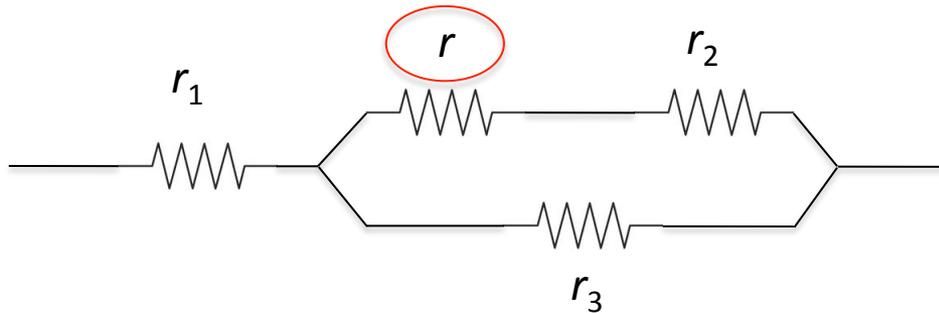
Allométrie



La relation est le plus souvent **concave** ou **sigmoïdale**, avec saturation

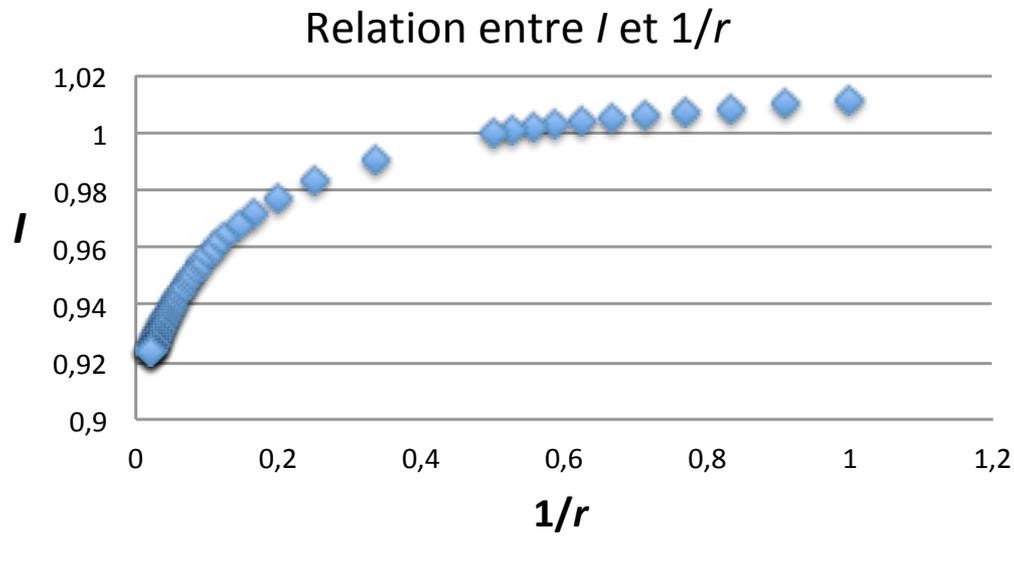


Analogie circuit électrique – circuit métabolique



$$R = r_1 + \frac{rr_3 + r_2r_3}{r + r_2 + r_3}$$

L'intensité qui passe dans le système (le « flux ») est $I = U/R$. On a pris $U = 1$, donc $I = 1/R$. On a fait varier la résistance r . La conductance $1/r$ est l'analogue d'une activité enzymatique.



PLAN

I – Les principaux concepts (perspective historique)

II – Le modèle métabolique (mais pas que)

III – Relation GP et effets génétiques

Conséquences génétiques de la non-linéarité

⇒ Dominance

⇒ Neutralité

⇒ Hétérosis

⇒ Epistasie

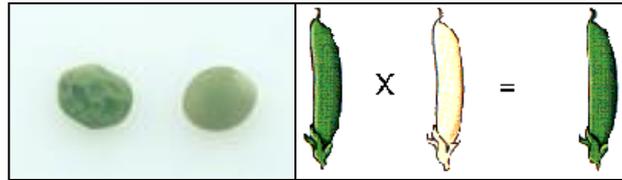
} 1 locus variable

} 2 ou plus locus variables

Dominance

Trois observations

- La plupart des mutations délétères sont récessives



- Il y a ~ semi-dominance entre mutations fortement délétères
- Il y a ~ semi-dominance entre mutations faiblement délétères

Quelques chiffres

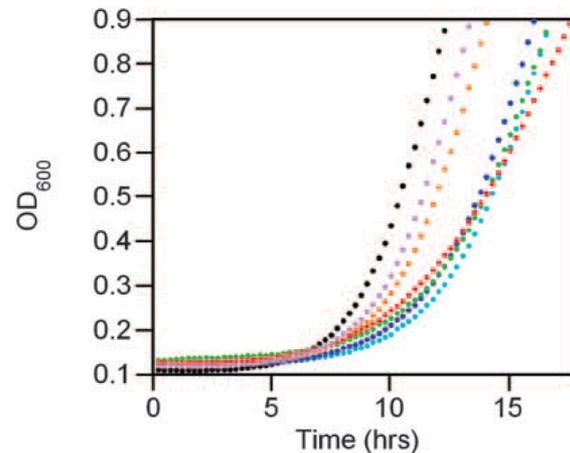
	Dominant	Semi-dominant	Récessif
 Drosophile <i>Fisher, 1928</i>	208	13	0
 Chlamydomonas <i>Orr, 1991</i>	52 (24)	7 (1)	0 (0)*

*Mutations des flagelles

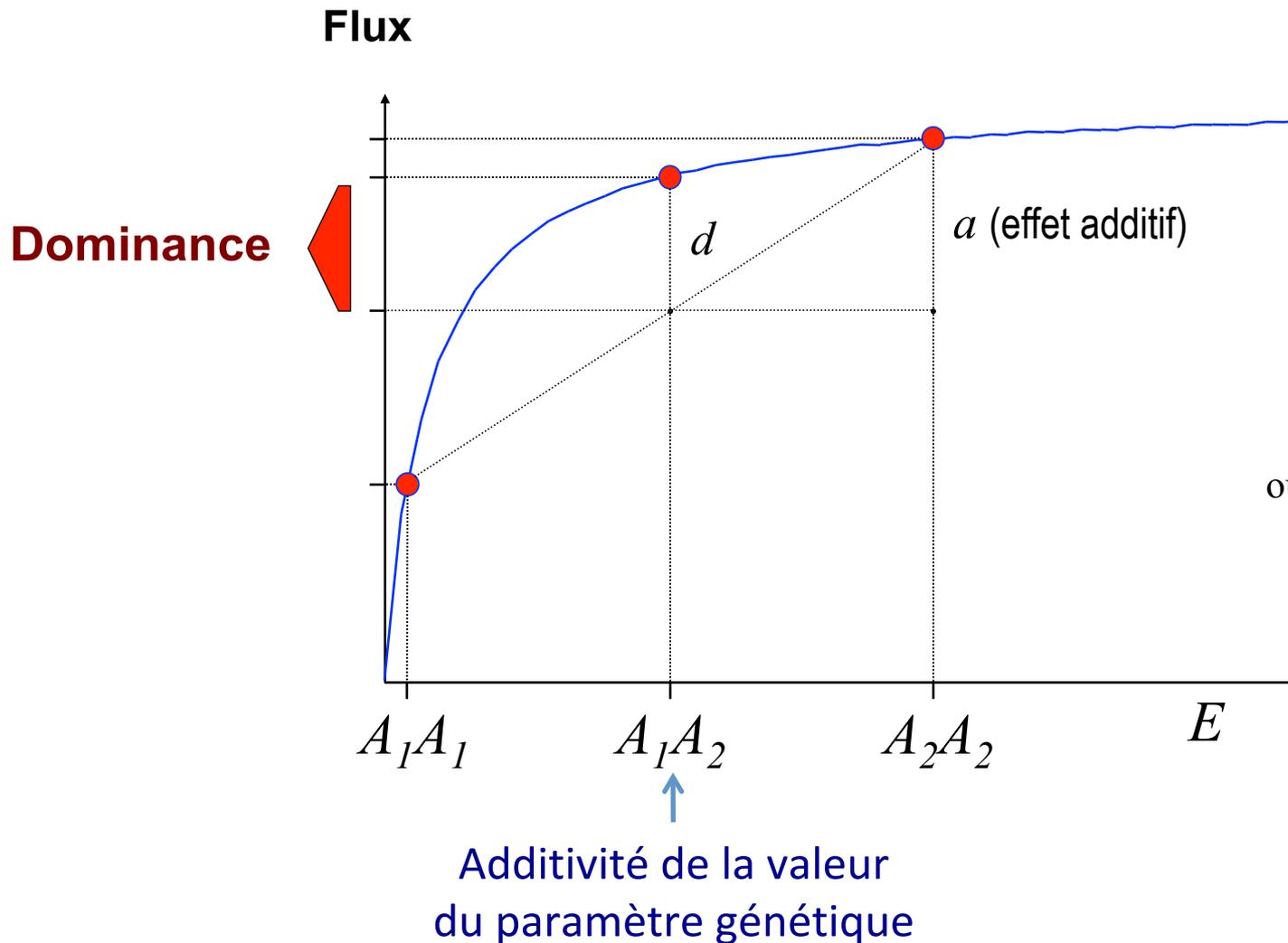
L'haploinsuffisance n'affecte que ~3% des gènes chez la levure

Deutschbauer et al. 2005. Genetics 169: 1915

- A
- wildtype
 - *rpb8Δ/RPB8*
 - *sro9Δ/SRO9*
 - *cct2Δ/CCT2*
 - *rpl22aΔ/RPL22A*
 - *act1Δ/ACT1*
 - *sui3Δ/SUI3*



Conséquences génétiques de la concavité : Dominance

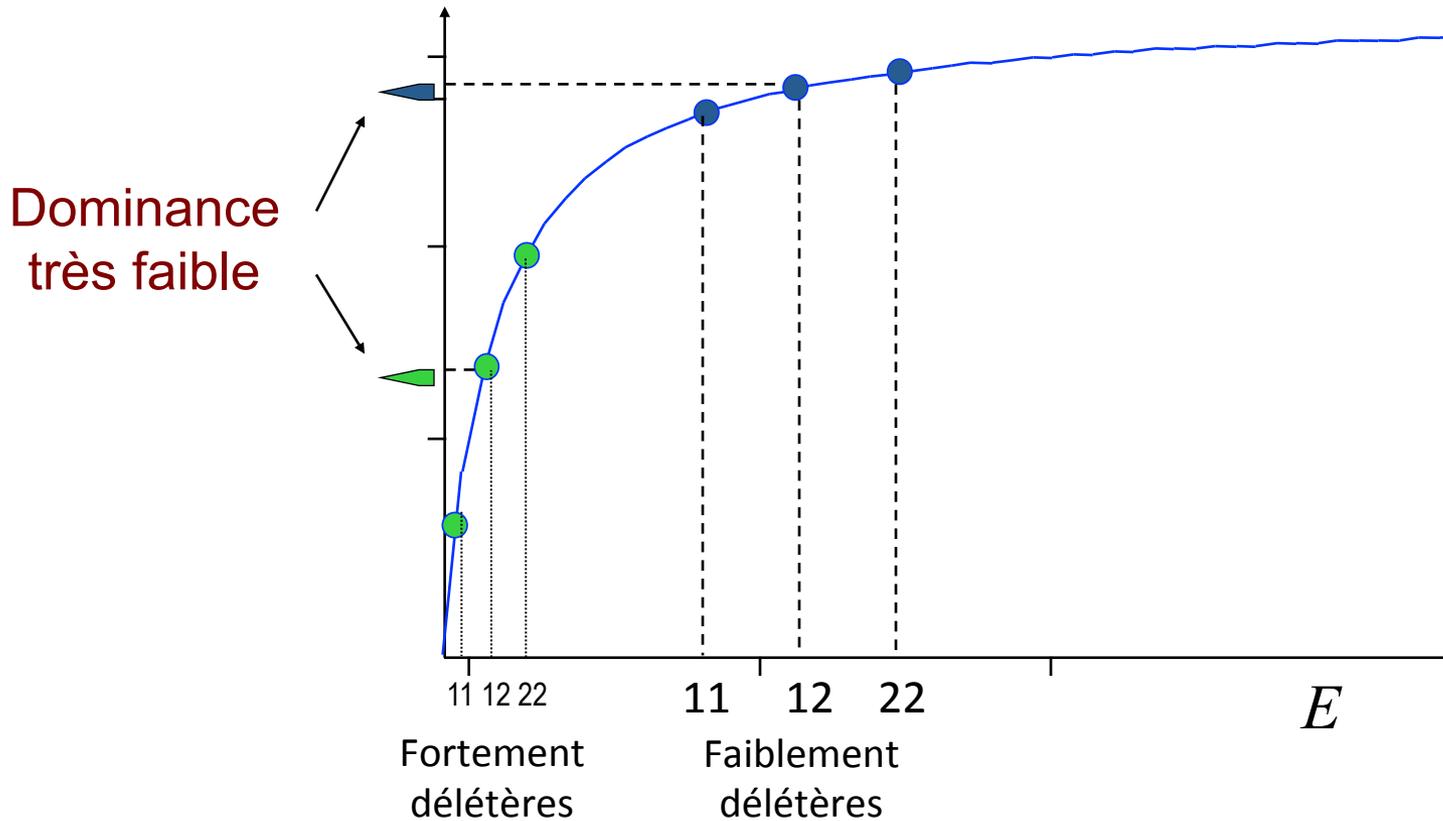


$$\frac{d}{a} = \frac{(\gamma - 1)}{(\gamma + 1)}$$

$$\text{où } \gamma = C_1 + (1 - C_1) \frac{E_2}{E_1}$$

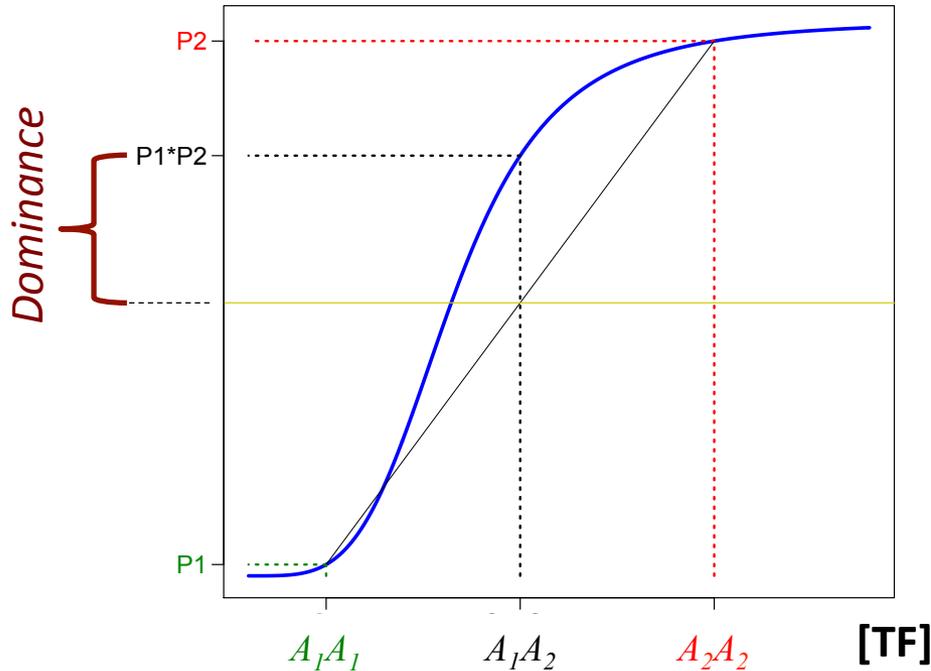
Conséquences génétiques de la concavité : *Dominance*

Flux

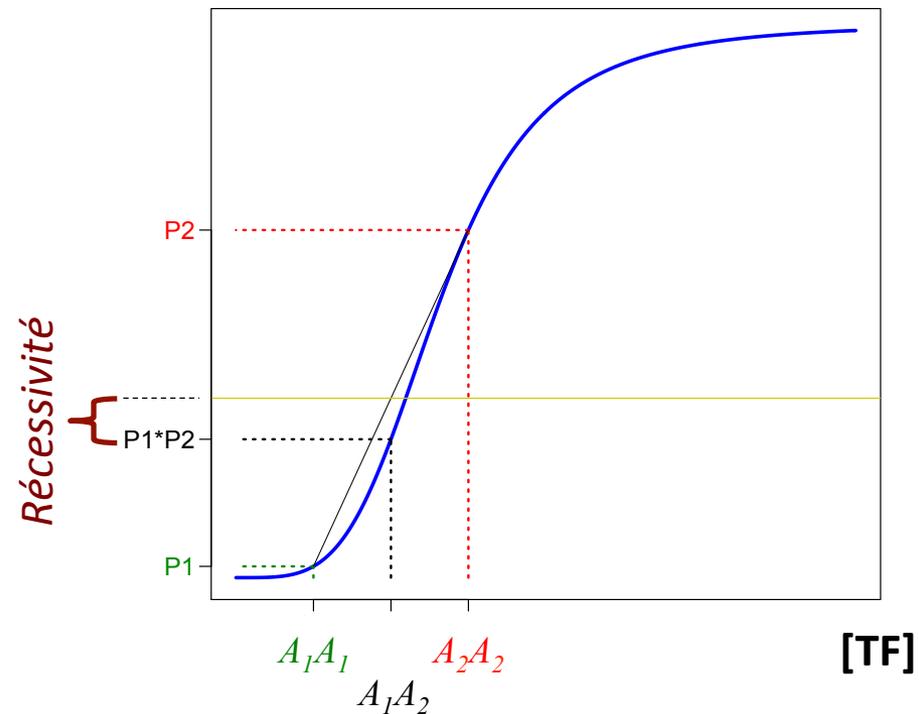


Pour les relations sigmoïdales : *Dominance ou récessivité*

Taux de synthèse
mRNA/protéine



Taux de synthèse
mRNA/protéine

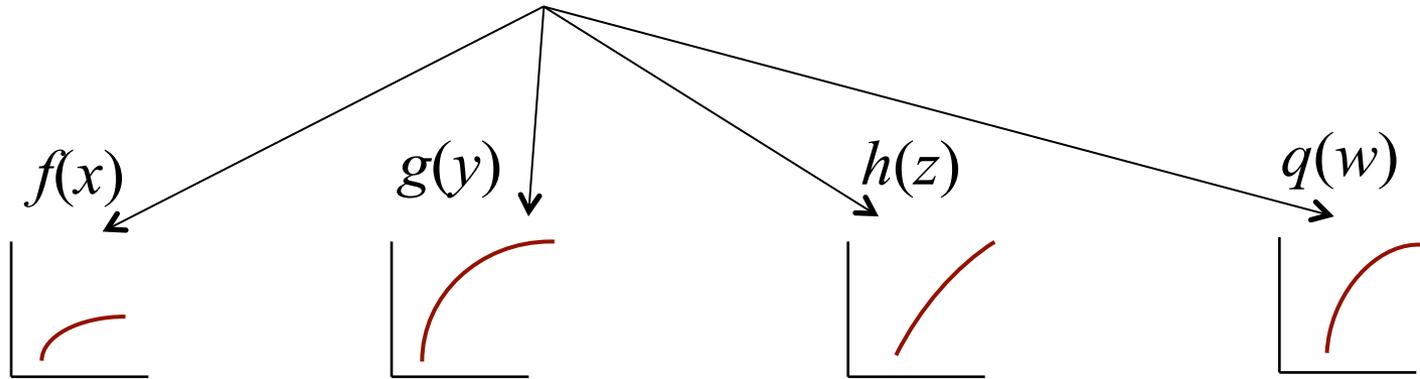


Bost et Veitia, 2013. Bioessays 36: 84–92

Les allèles « forts » sont beaucoup plus souvent dominants que récessifs

Genetic consequences of the cascade of concave relationships

Different functions



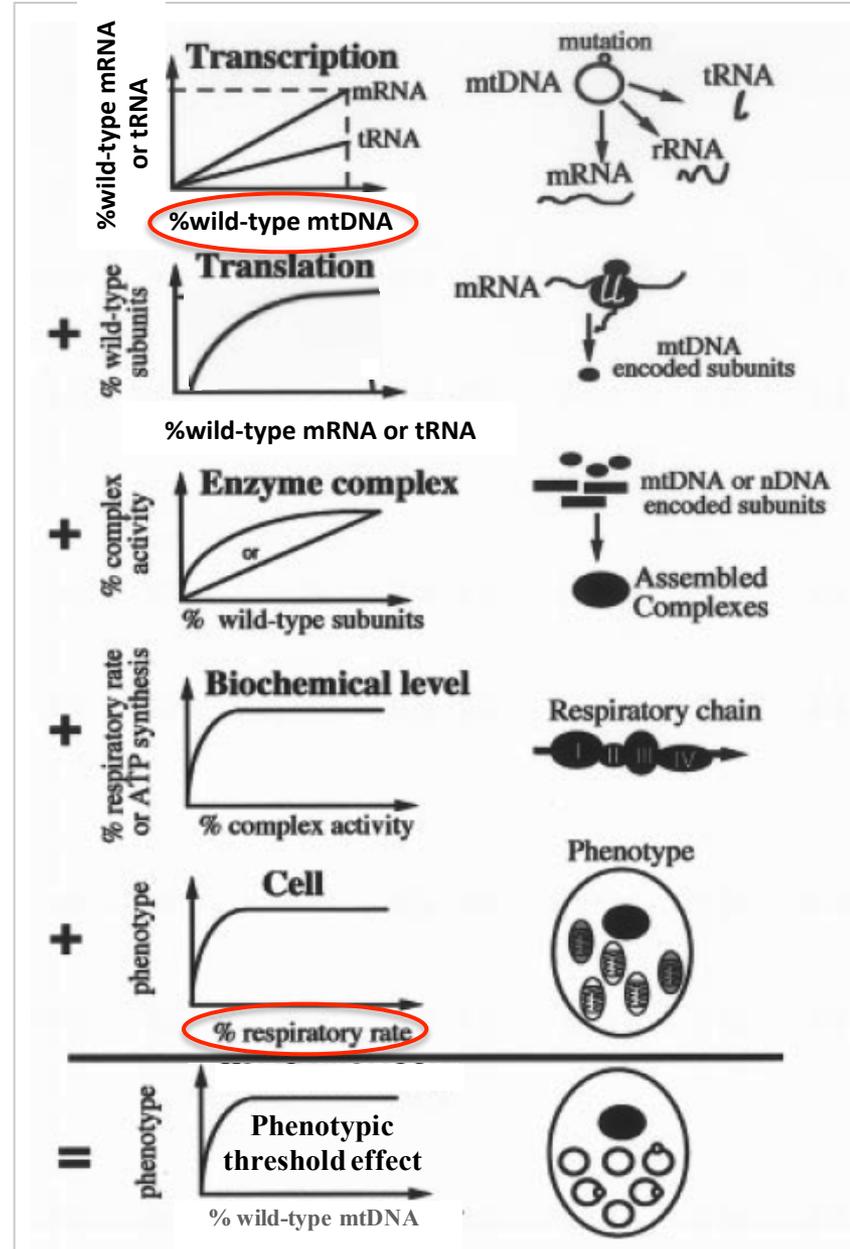
Genotype \Rightarrow phenotype 1 \Rightarrow phenotype 2 \Rightarrow phenotype 3 \Rightarrow ...

ADN \Rightarrow *mRNA* \Rightarrow *Protein* \Rightarrow *Flux* \Rightarrow

Qualitative approach of Mazat's group

Concave relation at four levels of the expression of a mtDNA mutations causing mitochondrial diseases (Rossignol *et al.* 2003).

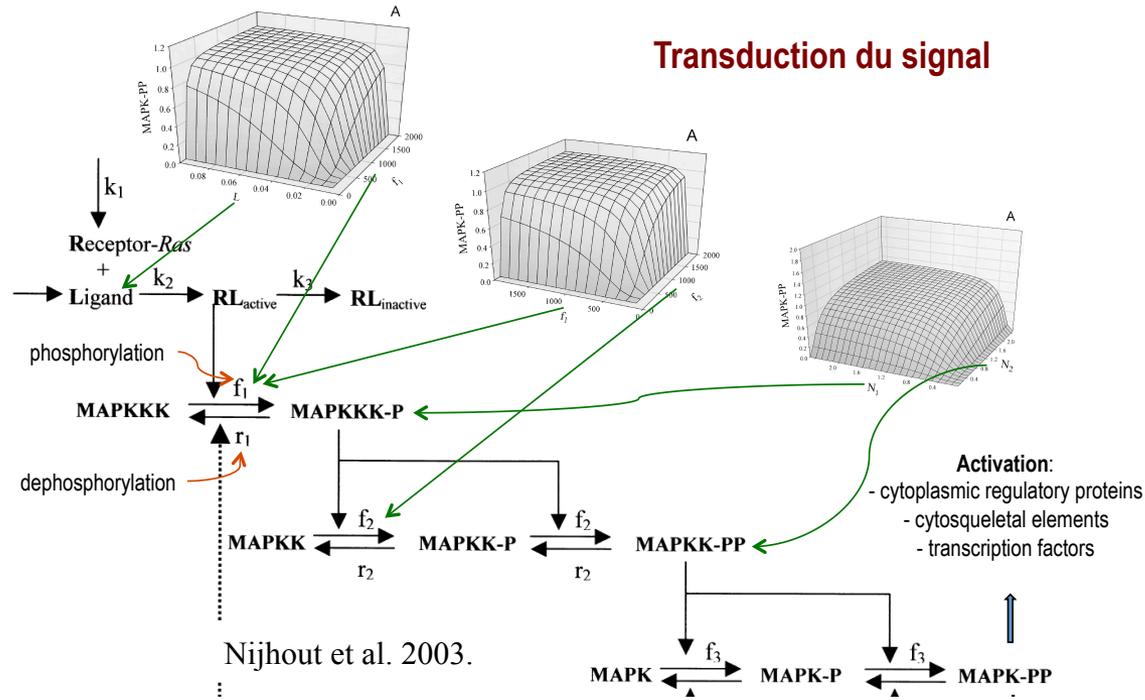
Macroscopic symptoms of the mitochondrial disease =>



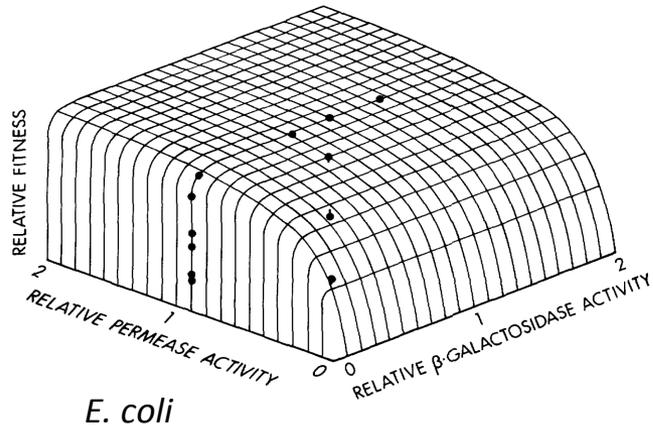
Du monogénique au polygénique

Plusieurs paramètres génétiques variables

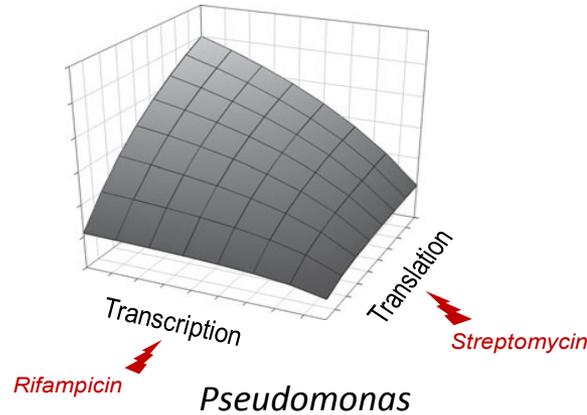
Du monogénique au polygénique



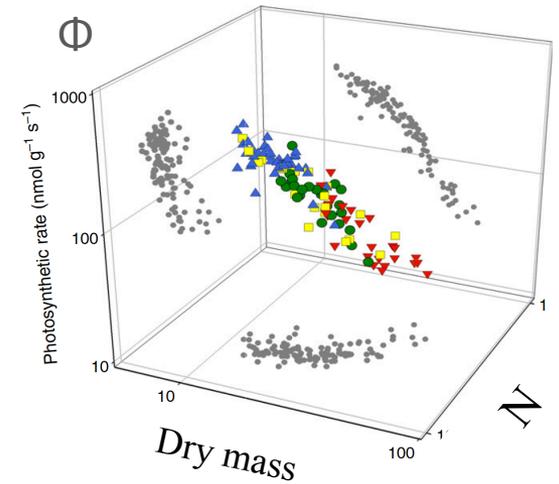
Fitness



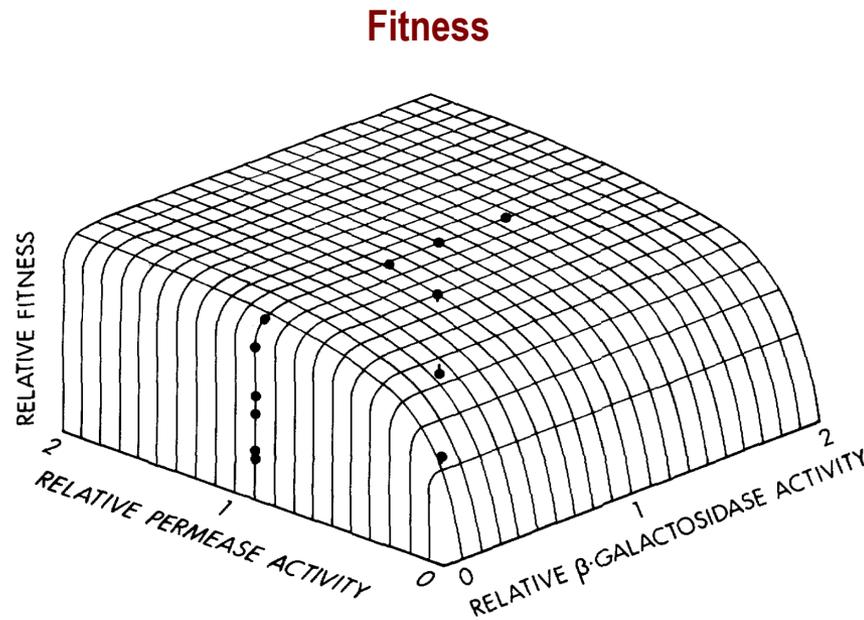
Fitness



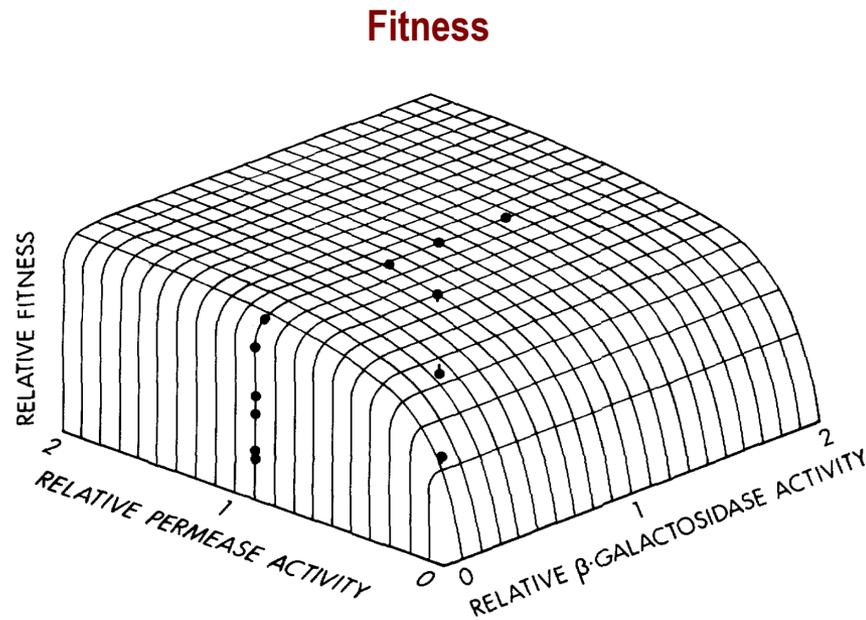
Photosynthesis



La courbure de la surface phénotypique
a deux conséquences structurellement liées,
l'hétérosis et l'épistasie



La courbure de la surface phénotypique
a deux conséquences structurellement liées,
l'hétérosis et l'épistasie



Conséquences génétiques de la concavité : Hétérosis (vigueur hybride)



P₁ Homozygous line F₁ hybrid *Increased vigor* F₁ > (P₁, P₂) P₂ Homozygous line

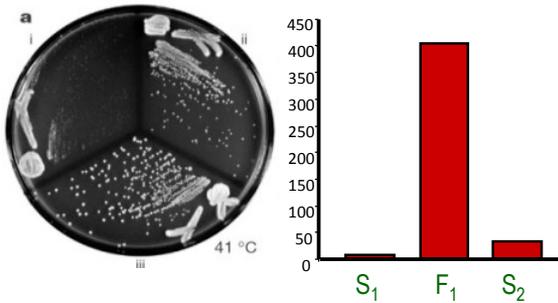


At (Col) F1 At (C24)

Ni 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*

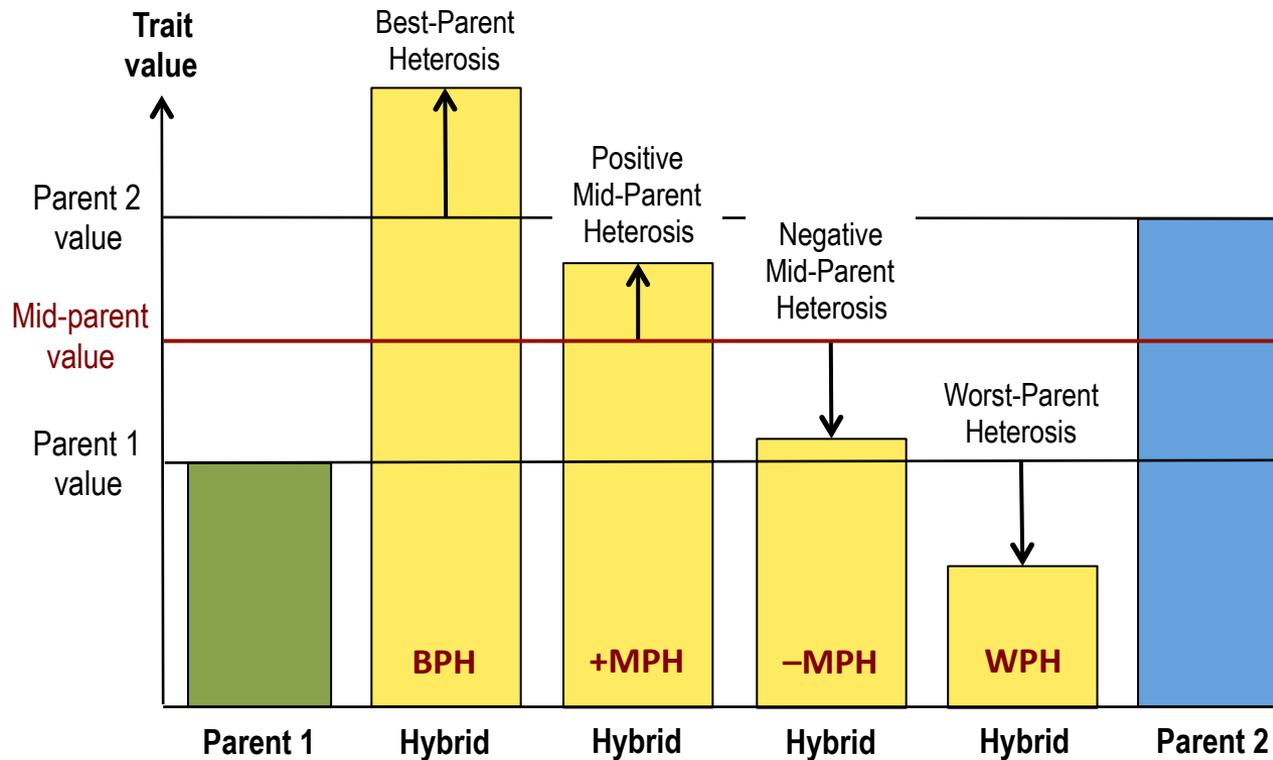


Mule Duck

Mingroni M. A. 2007. *Flynn effect in human ?*



Généralisation du modèle de dominance => hétérosis



Quatre possibilités

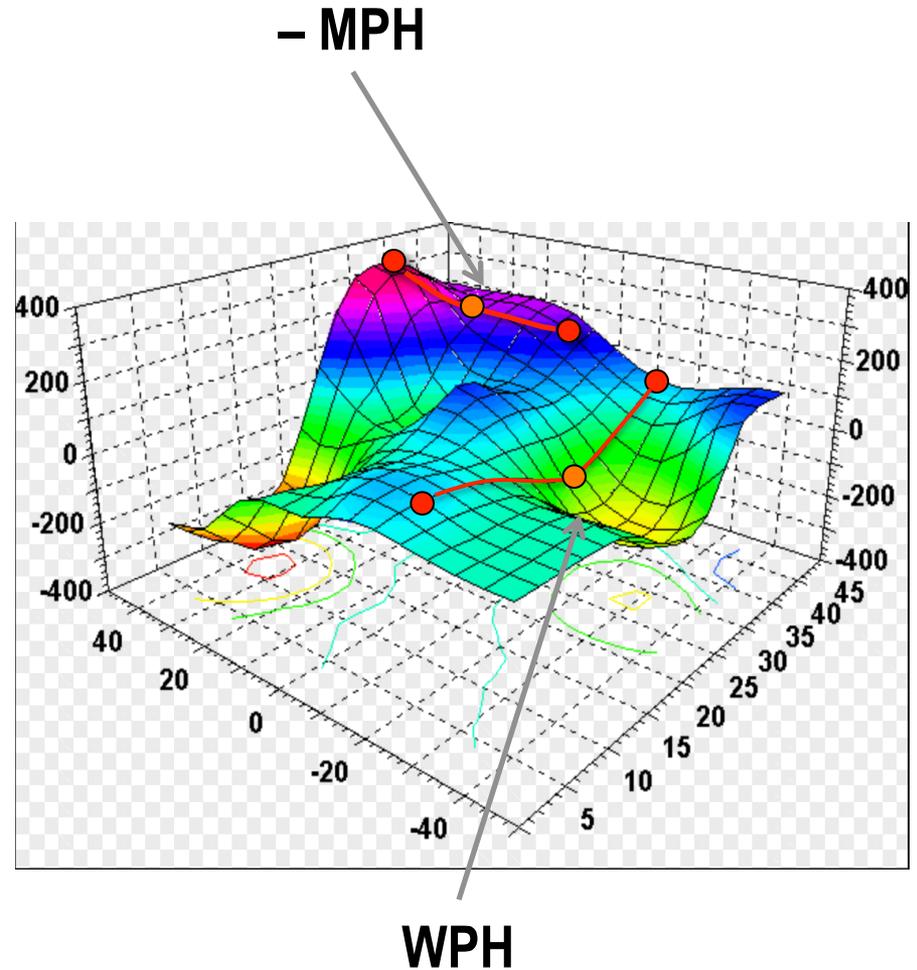
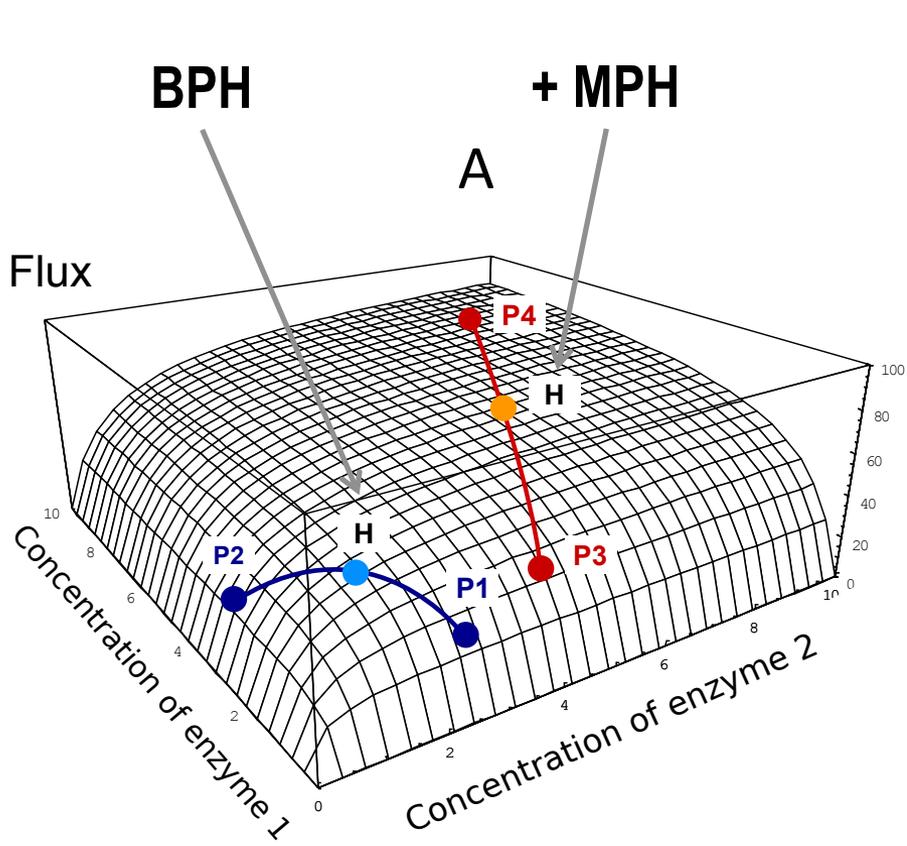
- Best-parent heterosis : **BPH**
- Positive Mid-parent heterosis : **+ MPH**
- Negative mid-parent heterosis : **- MPH**
- Worst-parent heterosis : **WPH**

Indice d'hétérosis

$$H_{BP} = \frac{\text{hybride} - \text{meilleur parent}}{\text{meilleur parent}}$$

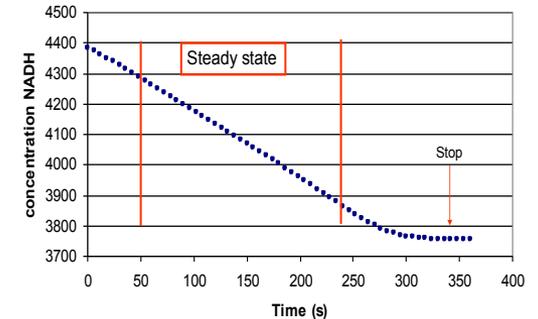
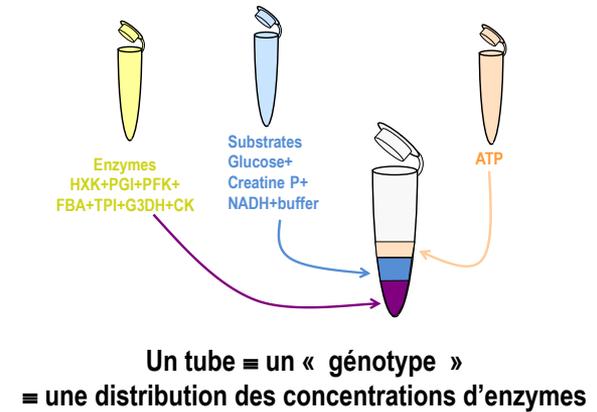
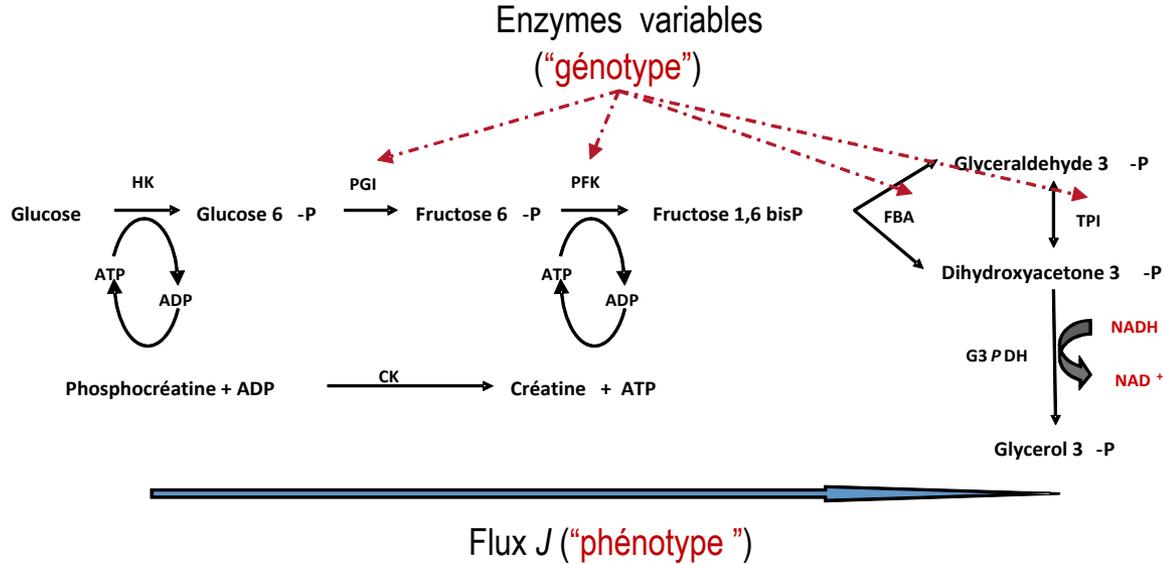
Si $H_{BP} > 0 \Rightarrow$ il y a BPH

De la dominance à l'hétérosis



La preuve par une expérience de génétique *in vitro*

Reconstitution *in vitro* de l'amont de la glycolyse

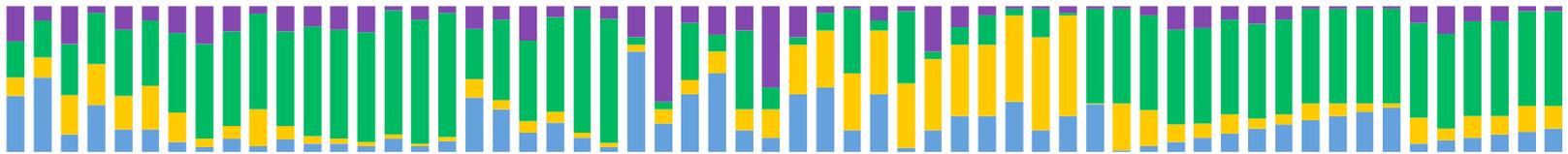


Fiévet *et al.* 2006. *Biochem. J.* 396, 317–326

Création de « parents » et d'« hybrides »

Population de parents

PGI PFK FBA TPI

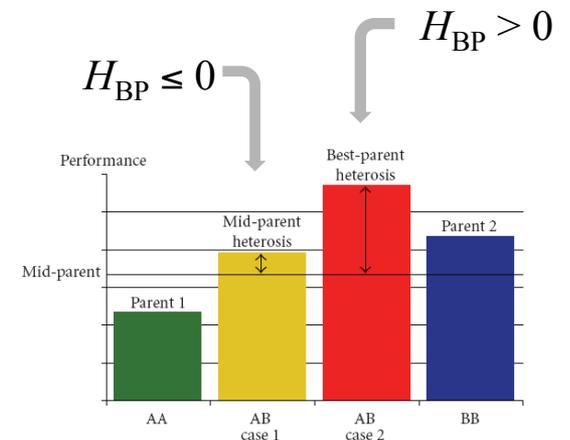


Hybrides

- Un hybride : mélange 1:1 du contenu des tubes parentaux.

Création de 61 hybrides, et calcul de l'hétérosis :

$$H_{BP} = \frac{J_{1*2} - \max(J_1, J_2)}{\max(J_1, J_2)}$$



Hétérosis *in vitro*

Hétérosis meilleur parent

Hétérosis parent moyen

Additivité

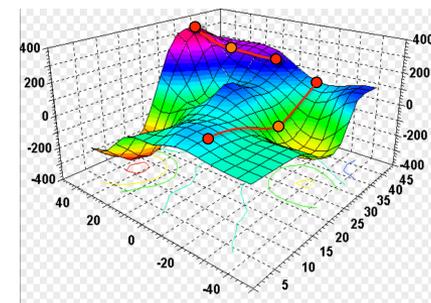
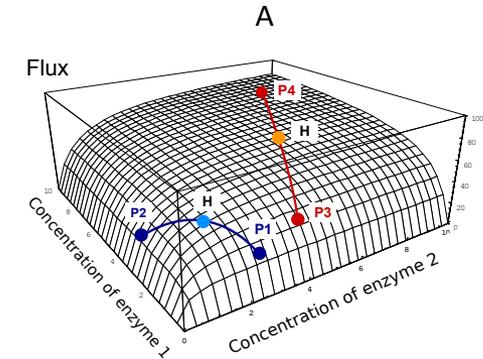
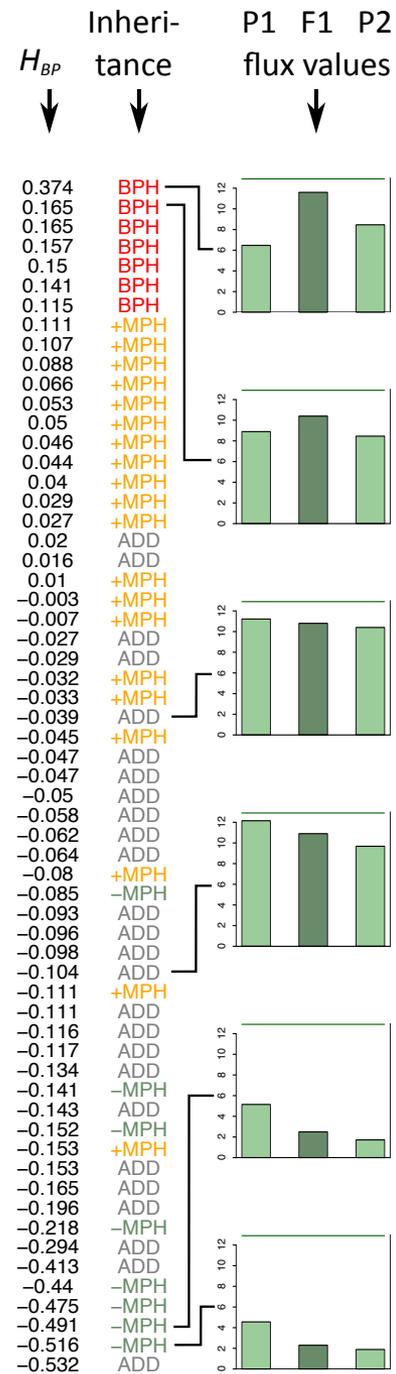
Hétérosis négatif

7 (11.5%)

20 (32.8%)

26 (42.6%)

8 (13.1%)



La preuve par une expérience de génétique *in silico*

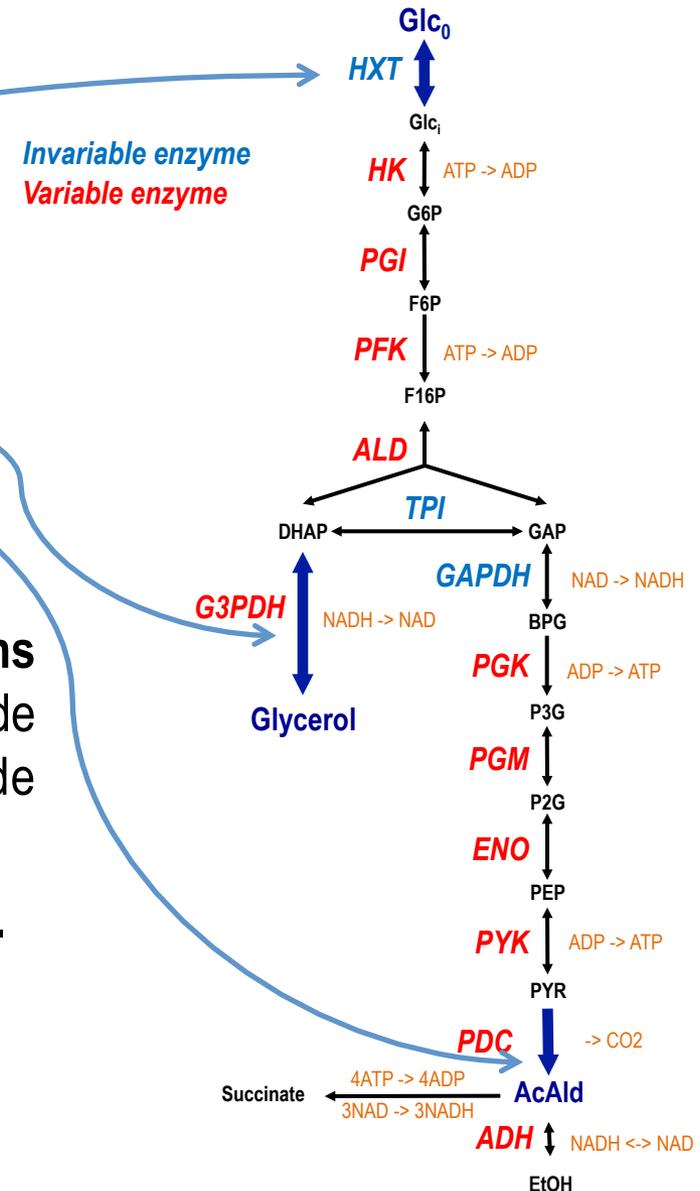
- **Un flux entrant** : consommation de glucose
- **Deux flux sortant** : glycérol et acétaldéhyde

Génétique *in silico* :

Un « parent » = un vecteur de 11 concentrations d'enzymes, tirées dans des Gamma, avec des cv de 0.1 à 0.7, E_{tot} libres ou fixées. Milliers de croisements.

Additivité des concentrations dans les hybrides.

Comparaison flux hybrides – flux parentaux.

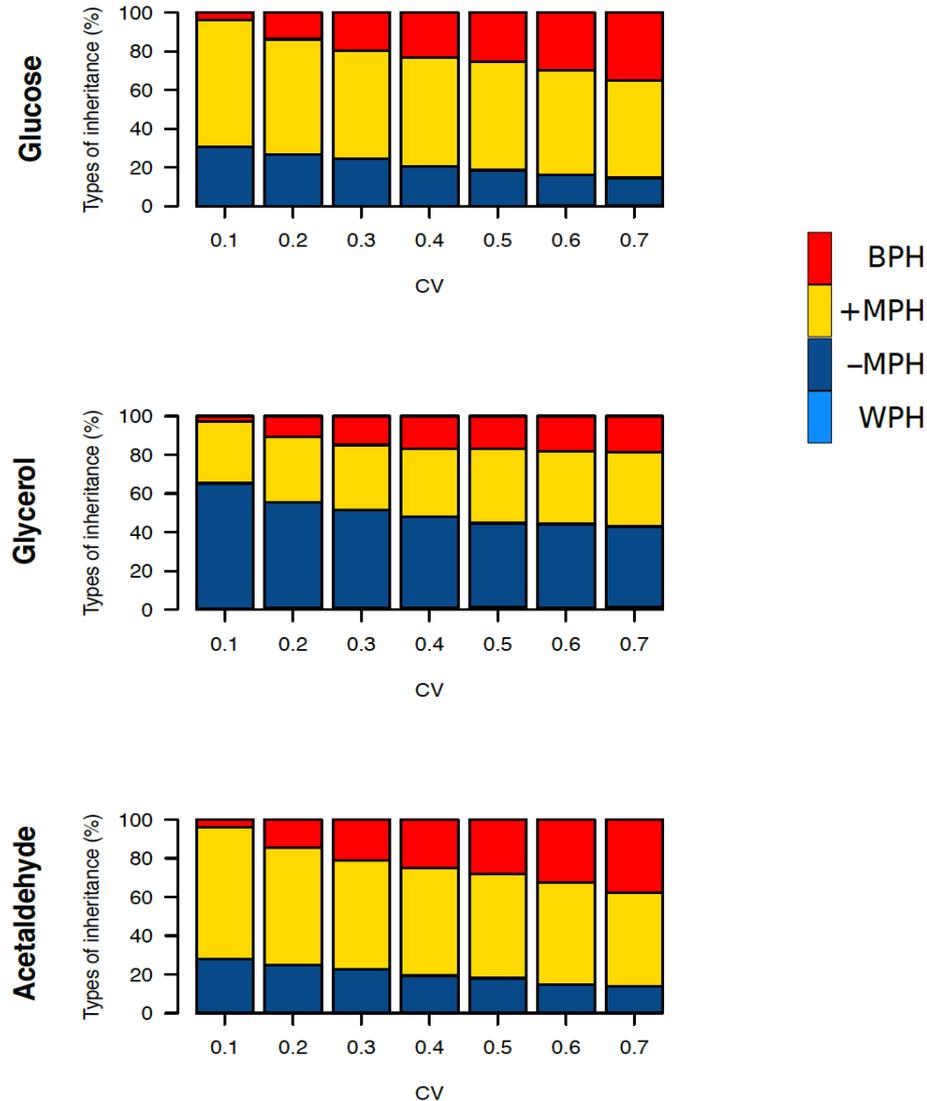


Systeme équations différentielles

Pourcentages des différents types d'hérédité pour 10 000 croisements

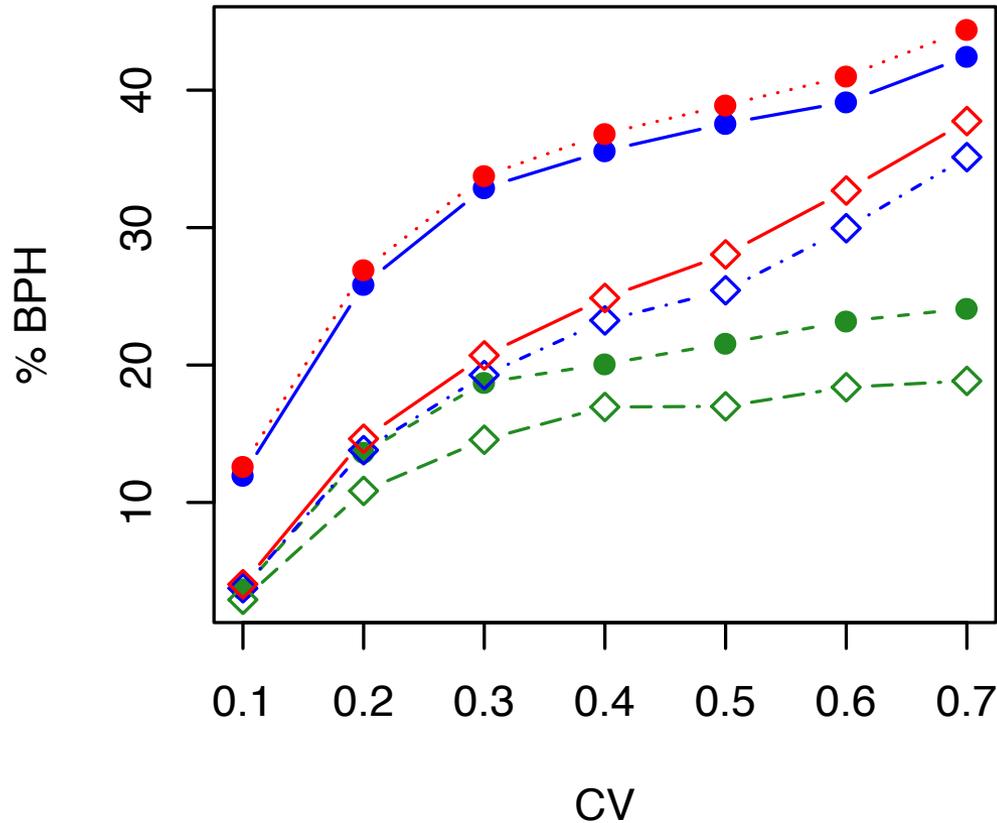
Tous les types d'hétérosis sont observés, avec un fort biais vers BPH et +MPH (WPH est très rare)

Le % d'hétérosis positif (BPH et +MPH) augmente avec le cv

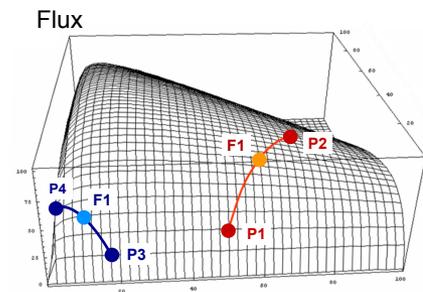
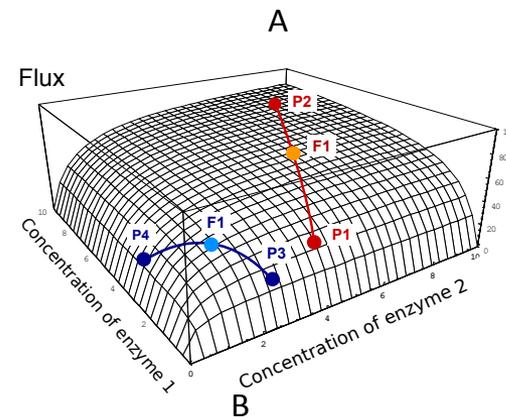


Quels sont les facteurs qui favorisent le BPH ?

- La variabilité enzymatique
- La contrainte sur la concentration totale d'enzymes

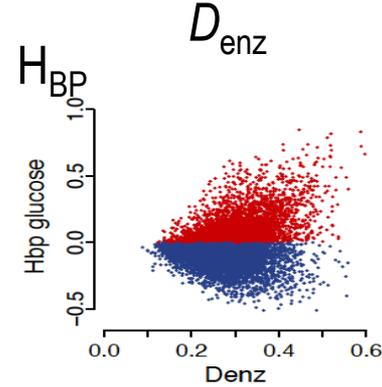
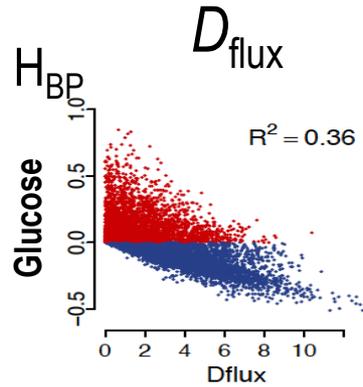


- Glu_Fixed Etot
- Gly_Fixed Etot
- AcAld_Fixed Etot
- ◇ Glu_Free Etot
- ◇ Gly_Free Etot
- ◇ AcAld_Free Etot



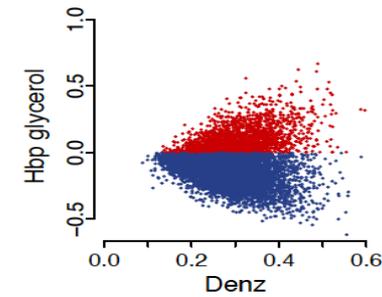
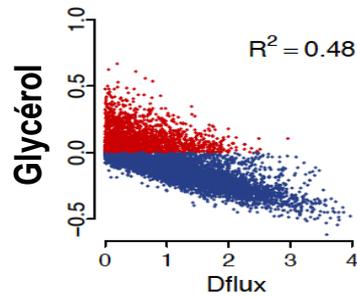
Quels sont les facteurs qui favorisent le BPH ?

- Une faible différence phénotypique (D_{flux})
- Une forte distance génétique (D_{enz}) (nécessaire mais pas suffisant !)

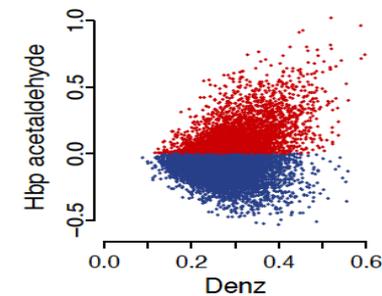
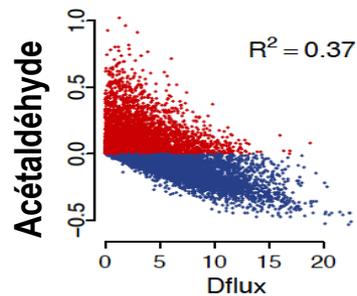


Influence conjointe de D_{flux} et D_{enz} sur % BPH

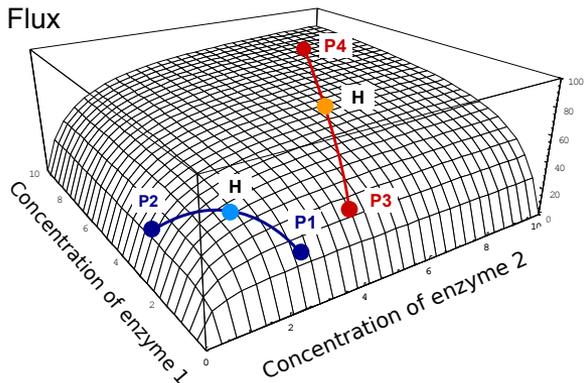
D_{flux} \ D_{enz}	1	2	3	4
4	0	0	0	0
3	0	2.5	6.8	11.6
2	3.2	8.2	14.5	21.3
1	17.7	27.9	37.9	50.6



D_{flux} \ D_{enz}	1	2	3	4
4		0	0	0
3	0	1.5	2	2.8
2	1.8	5.8	9.2	7.8
1	14.8	20.5	26.5	35.1

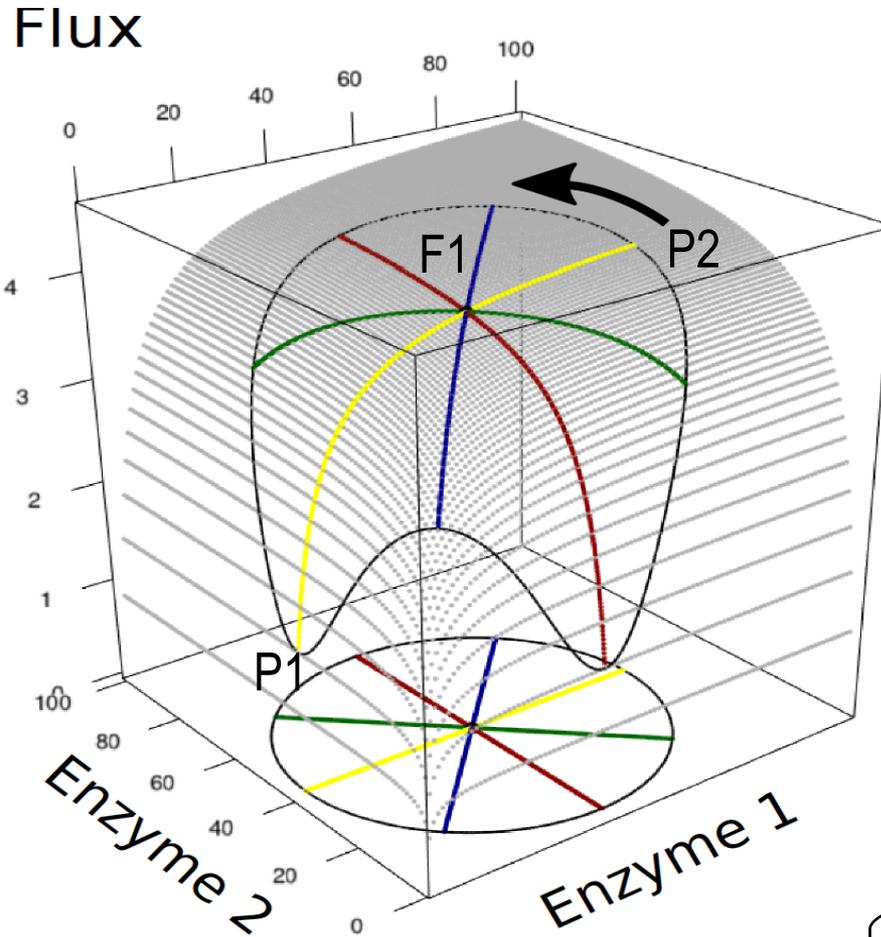


D_{flux} \ D_{enz}	1	2	3	4
4	0	0	0	0
3	0	2.9	5.6	15.8
2	3.3	8.8	15.2	20.9
1	18.4	29.3	40.2	51.8

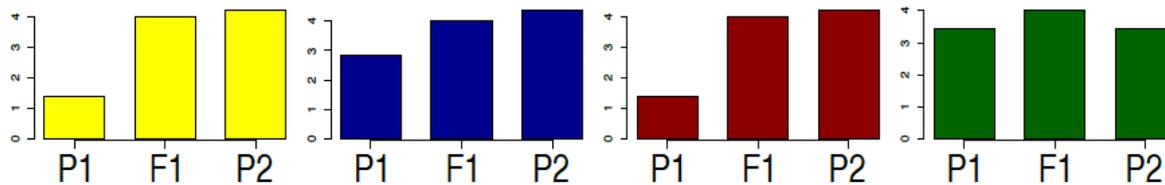


Quels sont les facteurs qui favorisent le BPH ?

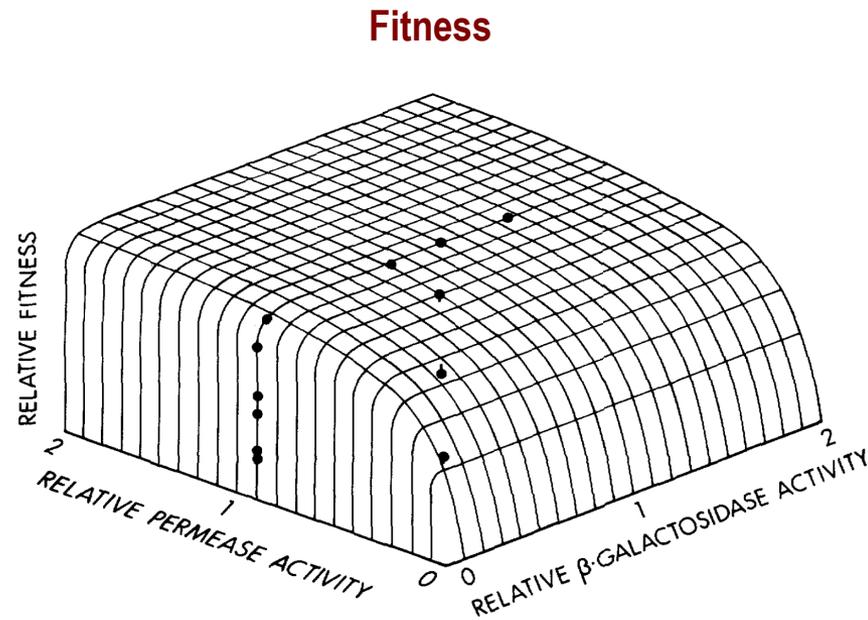
Une distance enzymatique forte est nécessaire mais pas suffisante



Fiévet JB, Nidelet T, Dillmann C and de Vienne D (2018) Heterosis Is a Systemic Property Emerging From Non-linear Genotype-Phenotype Relationships: Evidence From in Vitro Genetics and Computer Simulations. *Front. Genet.* 9:159. doi: 10.3389/fgene.2018.00159



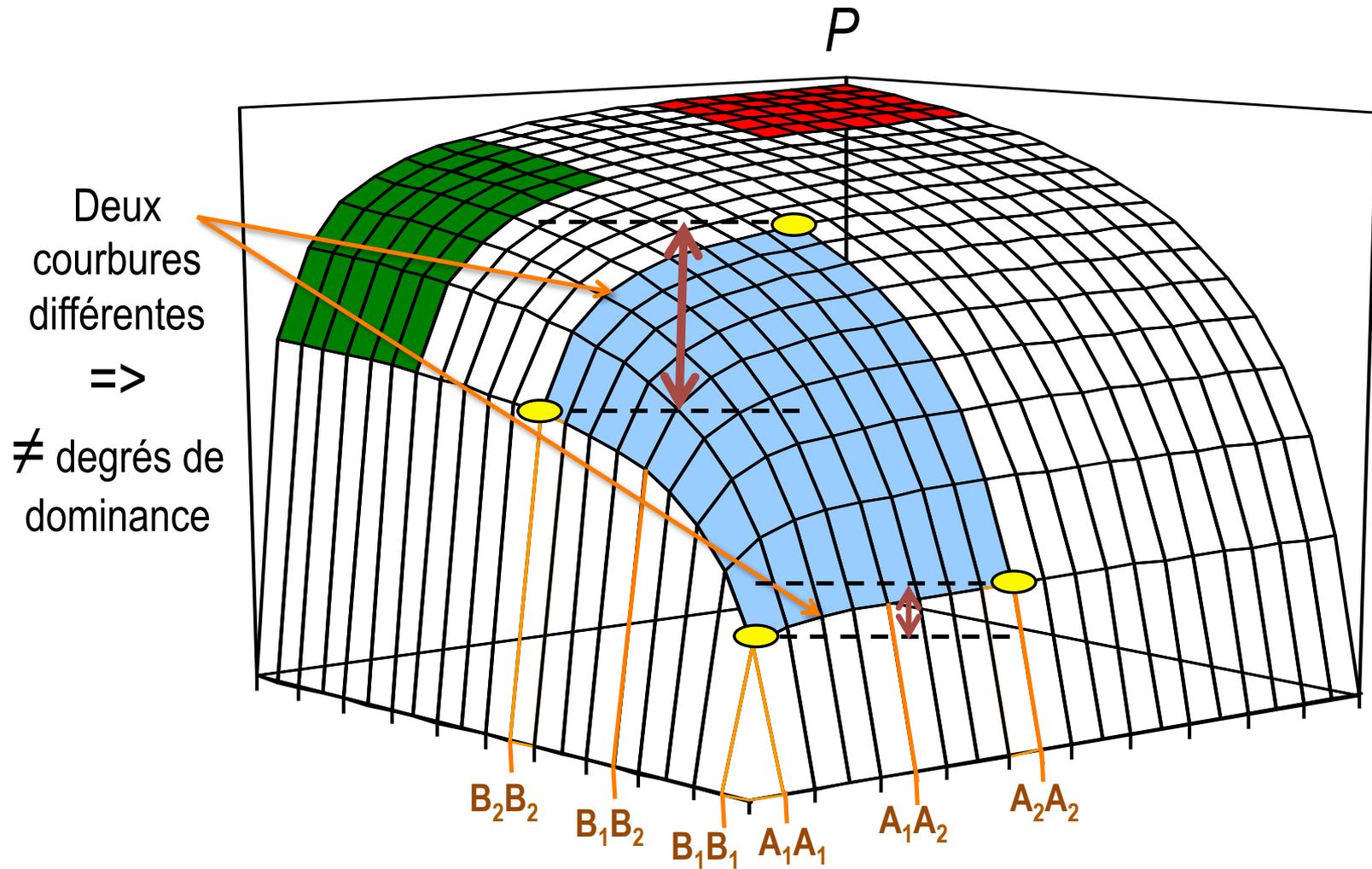
La courbure de la surface phénotypique
a deux conséquences structurellement liées,
l'hétérosis et l'épistasie



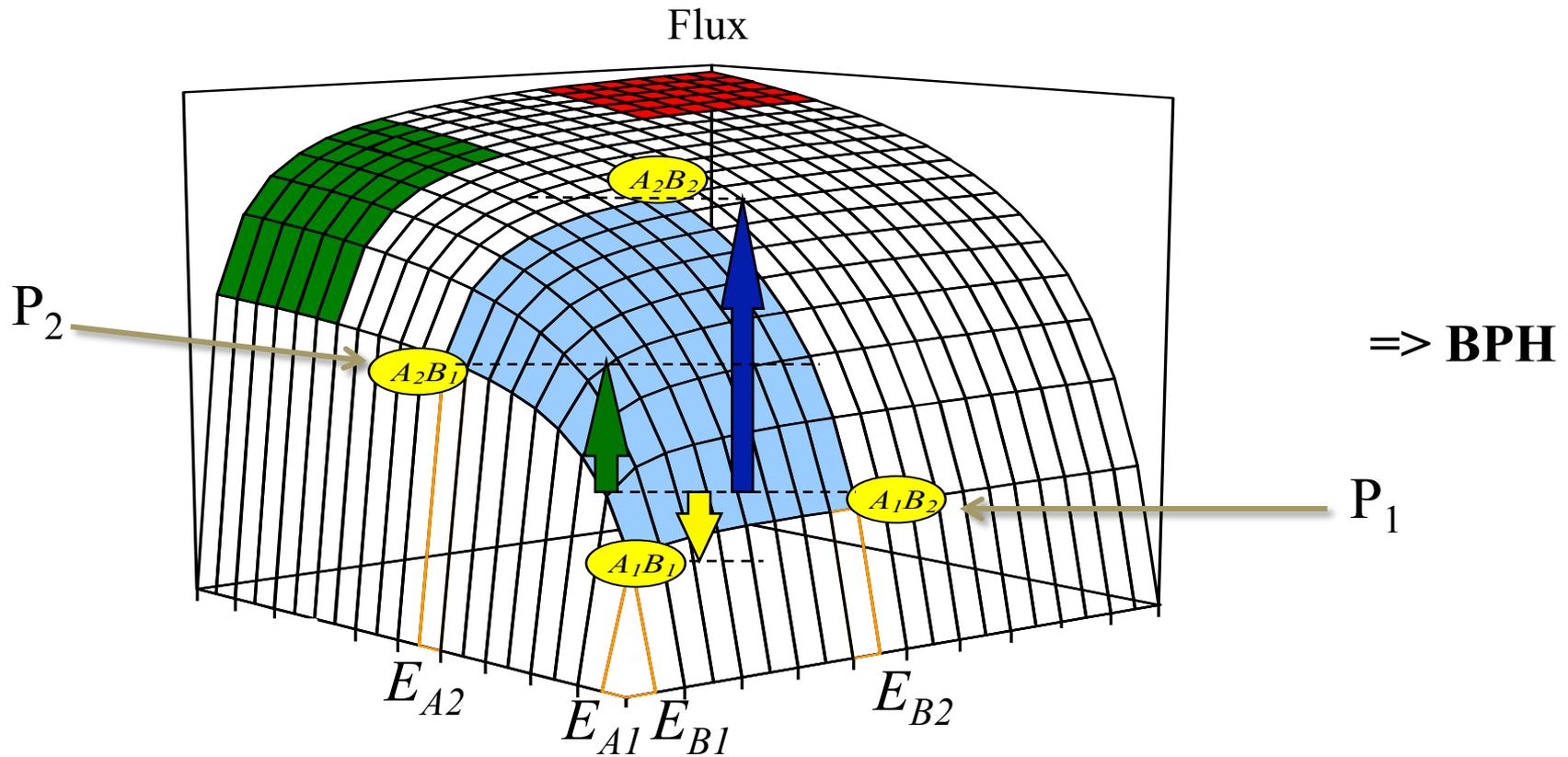
Epistasie

- R. A. Fisher (1918) : « Il n'est pas toujours possible de prédire le phénotype quantitatif d'un génotype particulier à deux locus en additionnant simplement les effets des locus ensemble ».
- *Une substitution en un locus modifie les effets d'une substitution en un autre locus.*
- *L'effet d'une substitution en un locus dépend du fonds génétique.*

L'effet des QTL et la dominance dépendent du fonds génétique



Epistasie antagoniste



L'effet de la double substitution est **inférieur** à celui de la somme des effets des substitutions individuelles

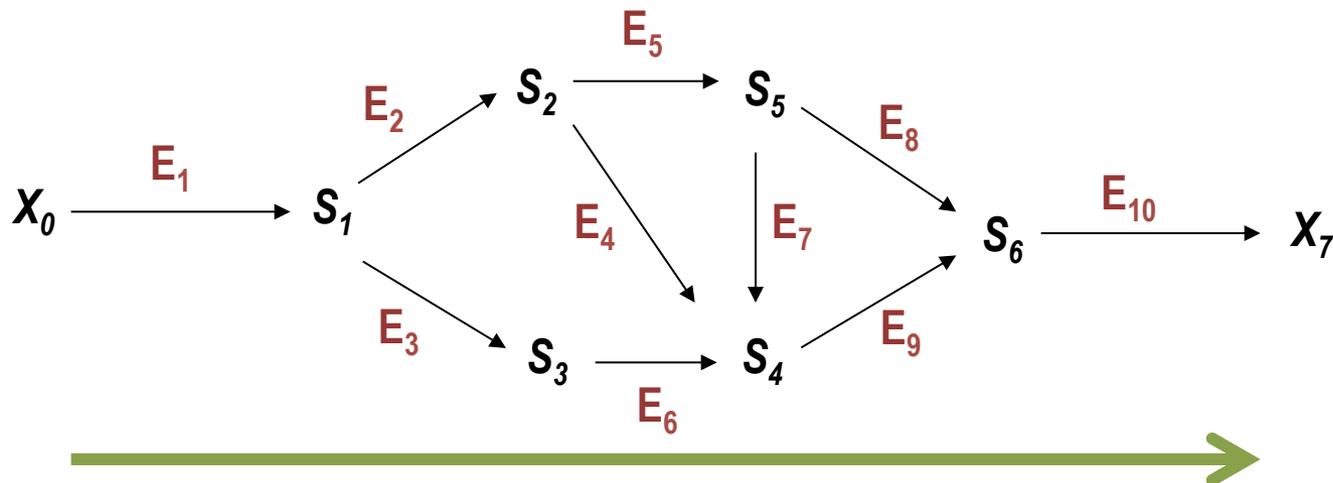
Relation épistasie-hétérosis

On a un indice d'hétérosis : $H_{BP} = \frac{\text{hybride} - \text{meilleur parent}}{\text{meilleur parent}}$

Comment quantifier l'épistasie ?

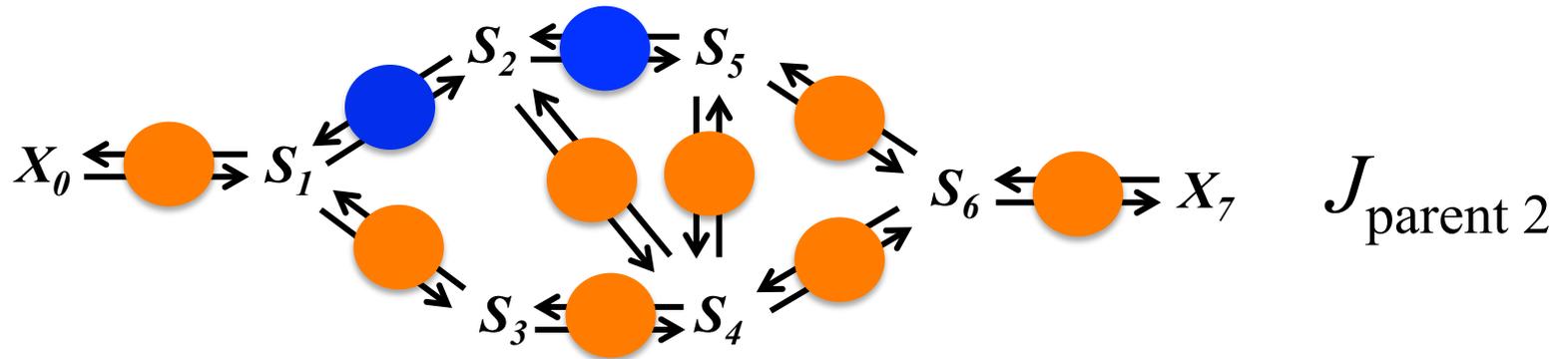
Exemple avec un réseau de 11 enzymes

Génotype : concentrations/activités des enzymes

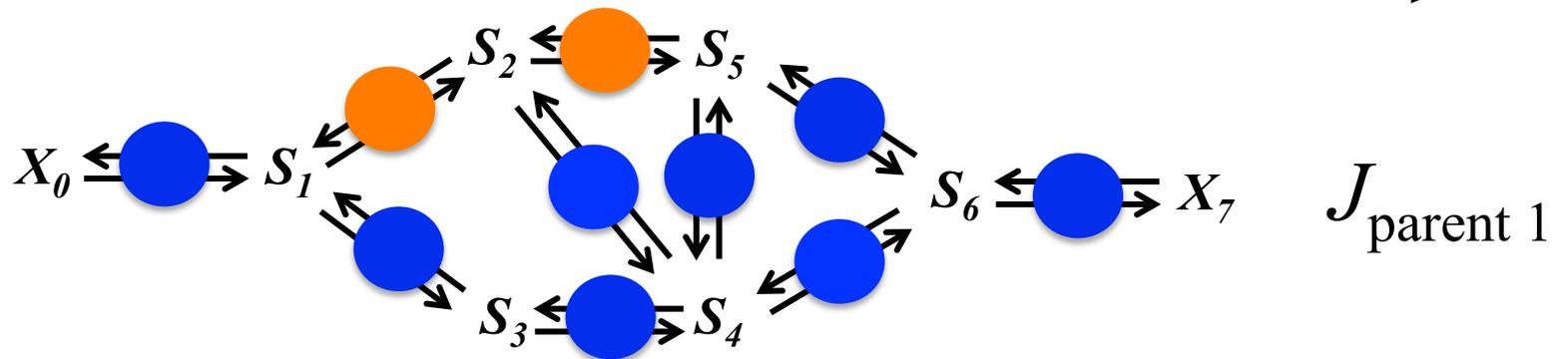


Phénotype : flux J à travers le système

Un génotype = un assortiment d'allèles forts et d'allèles faibles

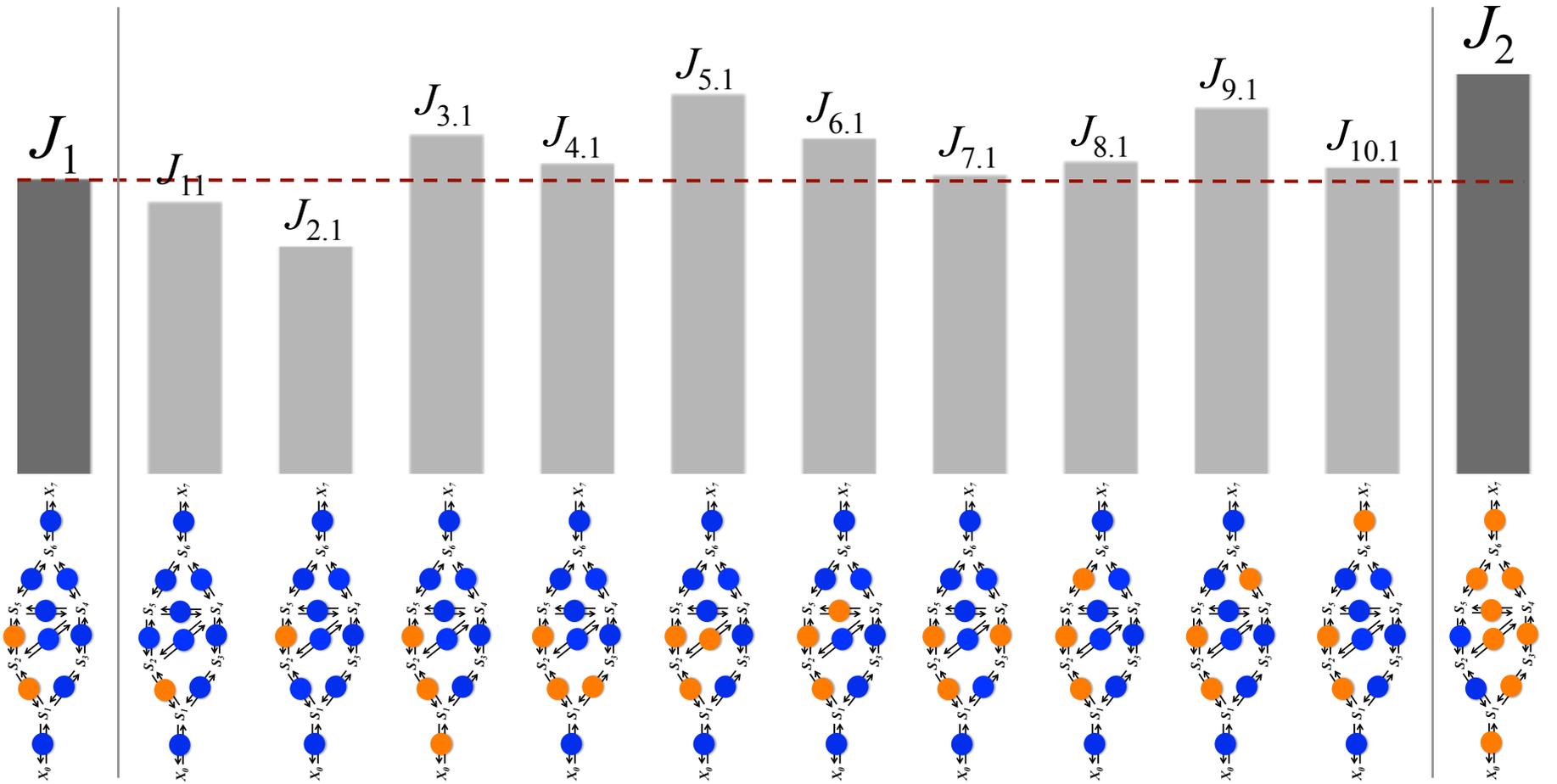


>

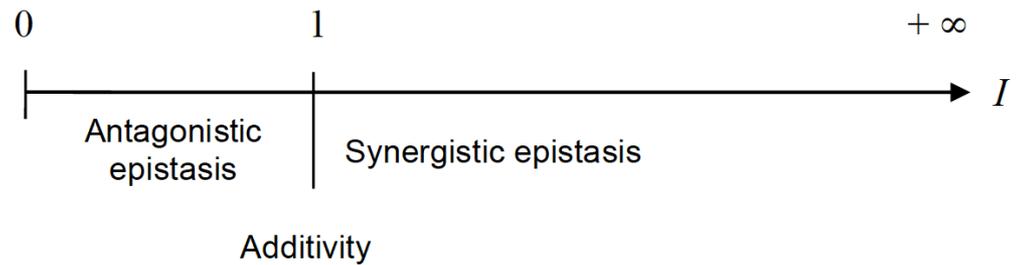


 Faible valeur  Forte valeur

Effet des substitutions d'enzymes sur le flux

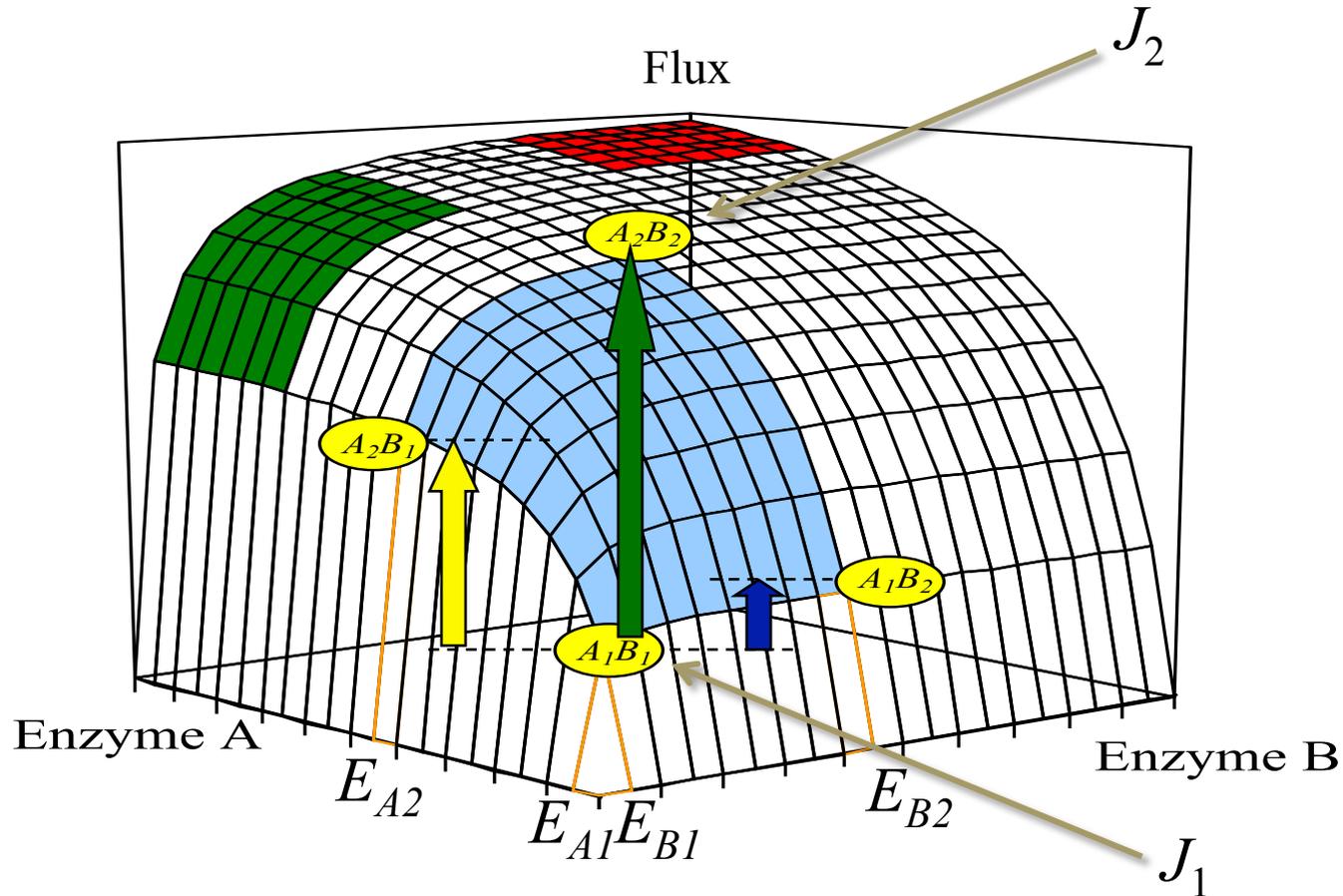


Indice d'épistasie :
$$I = \frac{J_2 - J_1}{\sum_{i=1}^{i=n} (J_{i1} - J_1)}$$



$$I > 1$$

Epistasie synergique

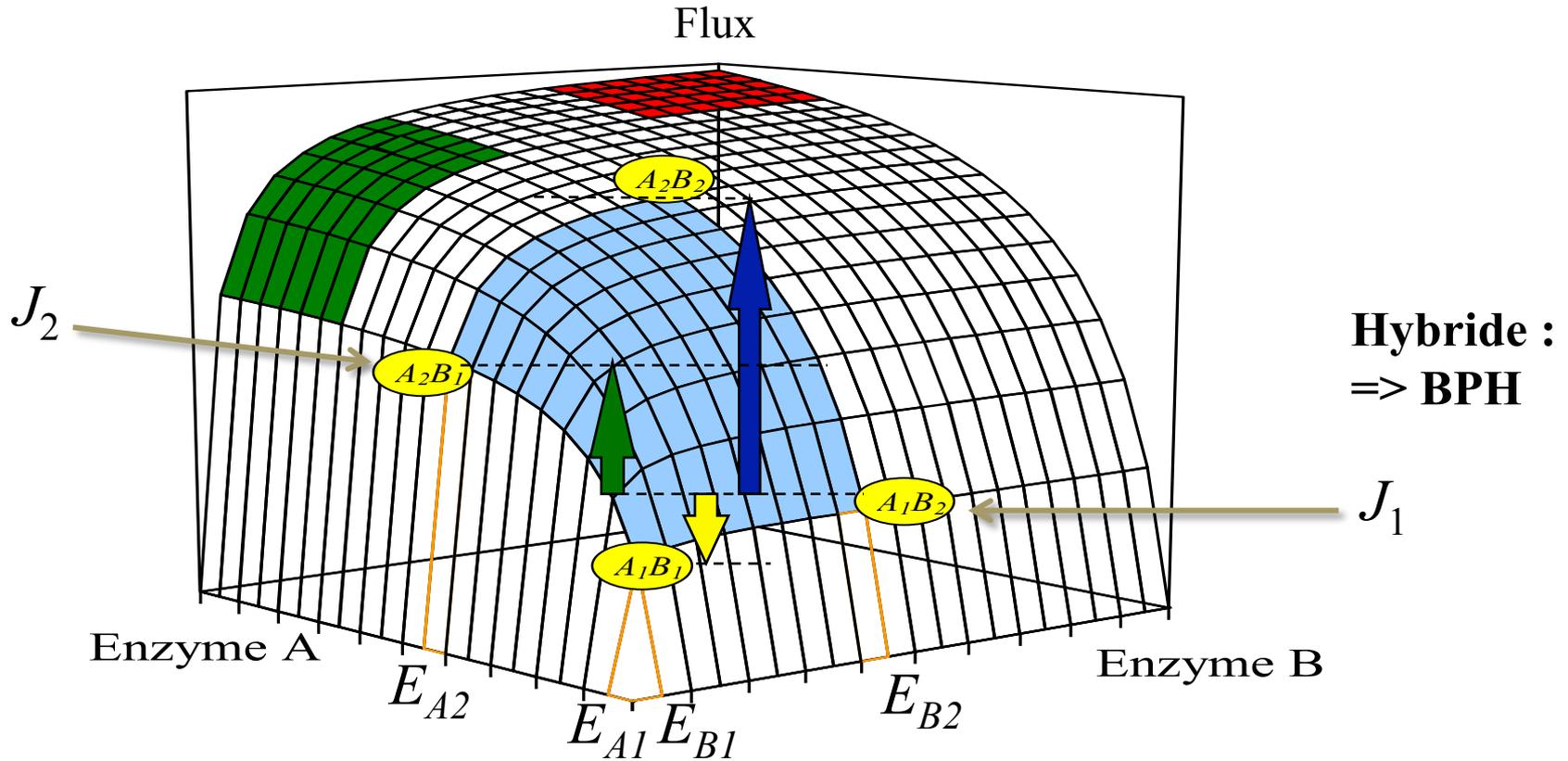


Hybride :
=> MPH

L'effet de la double substitution est **supérieur** à celui de la somme des effets des substitutions individuelles

$$I = \frac{10,4}{5,5 + 1,7} \approx 1,44$$

$0 < I < 1$ Epistasie antagoniste

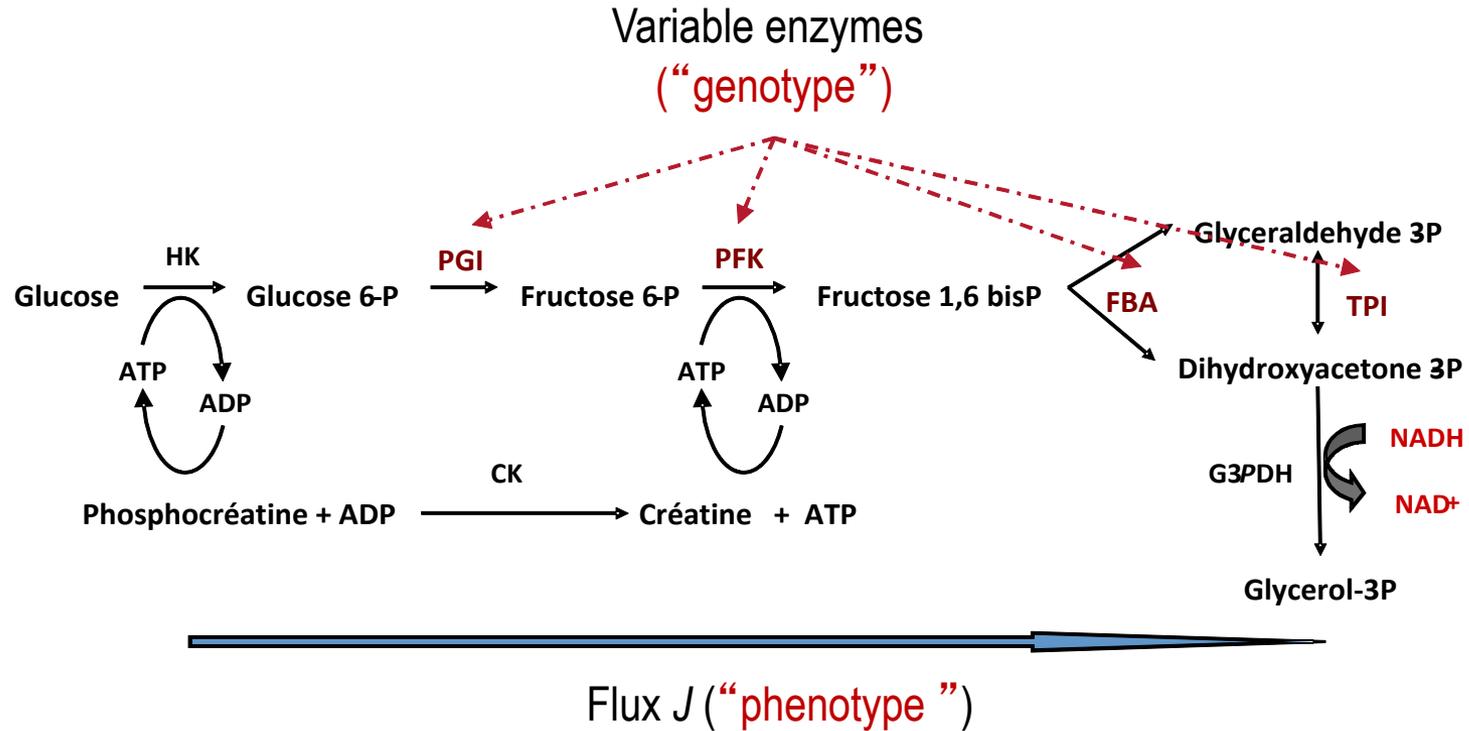


L'effet de la double substitution est **inférieur** à celui de la somme des effets des substitutions individuelles

$$I = \frac{3,8}{-2 + 8,5} \approx 0,58$$

Simulations

The upstream part of glycolysis



Empirical equation:
$$J = \frac{X}{\sum_{j=1}^n \frac{1}{a_j E_j + d_j E_{\text{tot}}}}$$

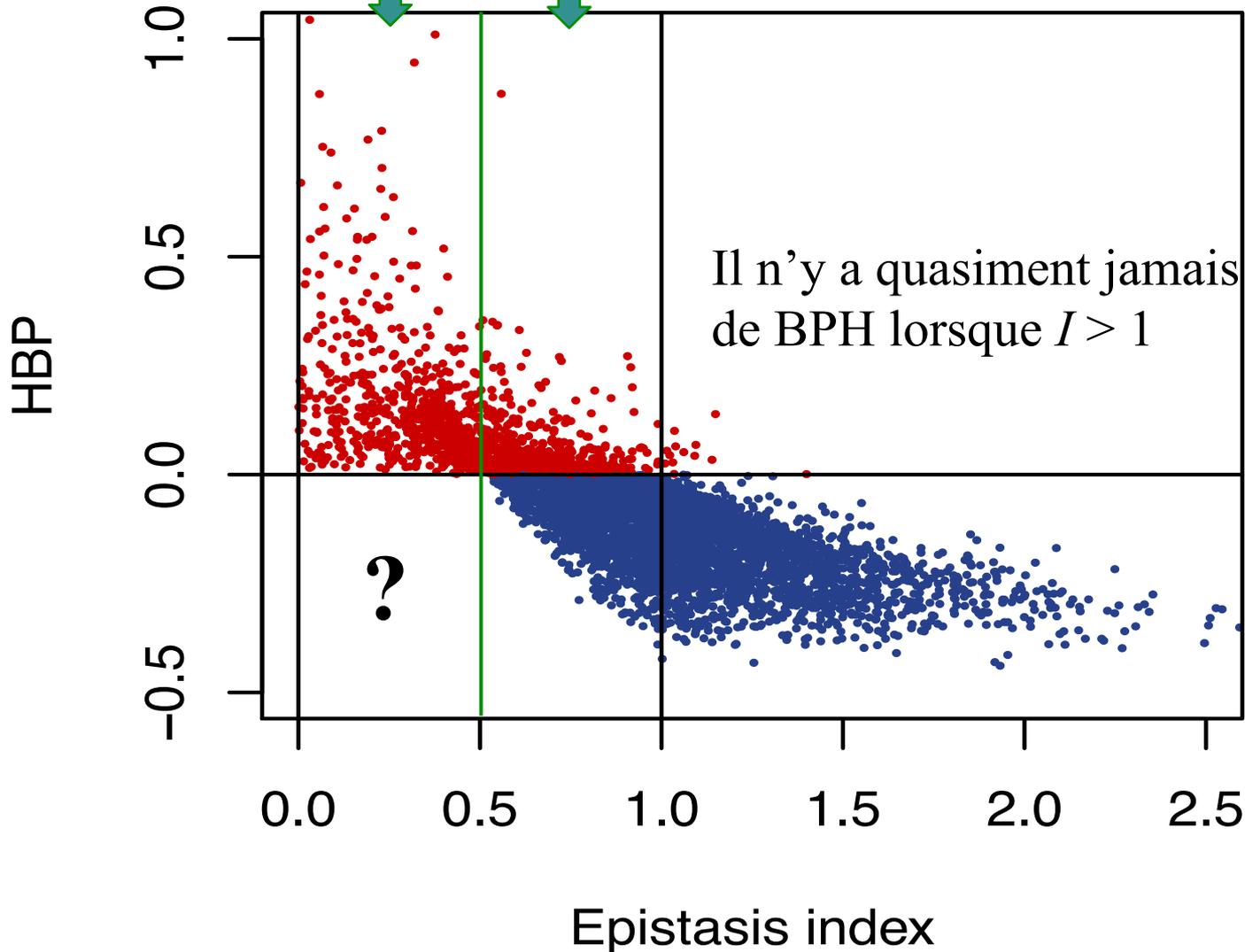
Randomly drawn, cv=0.6

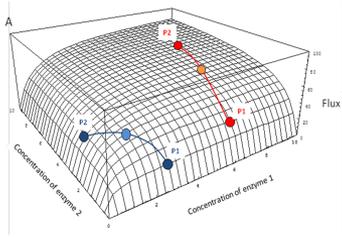
5000 couples de parents => $\begin{vmatrix} D_{\text{flux}} \\ H_{\text{BP}} \\ I \end{vmatrix}$

Le BPH est associé à l'épistasie antagoniste

Lorsque $0 < I < 0.5$,
il n'y a que BPH

Lorsque $0.5 < I < 1$,
il y a BPH ou MPH





Take-home messages

- L'approche réductionniste est (le plus souvent) indispensable, mais rarement suffisante dès lors que l'on s'intéresse à des niveaux un tant soit peu intégrés.
- Les relations génotype-phénotype sont très généralement concave, notamment aux niveaux phénotypiques les plus intégrés.
- La dominance, l'hétérosis et l'épistasie sont des propriétés émergentes de cette concavité.

Collaborations

Julie Fiévet, Thibault Nidelet et Christine Dillmann



« En science, on n'est jamais sûr que ce que l'on fait ne servira à rien. »

Roger Penrose, découvreur (entre autres) des pavages non périodiques.

Merci de votre attention