

Génétique quantitative et normes de réaction

- ⇒ La génétique mendélienne décrit mal l'hérédité des **caractères continus**
- ⇒ Niveau d'intégration : l'individu

Comment aborder leur évolution ?

- démarche réductionniste : relations gènes-caractère
 - ⇒ **génétique du développement**
 - comportement 'macroscopique' des caractères héréditaires
 - ⇒ **génétique quantitative**
-
- ⇒ Les traits sont supposés être régulés par plusieurs gènes, chacun ayant un petit effet
 - ⇒ quantifie l'importance des gènes et de l'environnement dans le phénotype produit
 - ⇒ pas d'hypothèse quant aux mécanismes impliqués

Exemple : 1 trait sous la dépendance de 4 locus, avec 2 allèles/locus, sans dominance :

- 1 allèle accroît d'1 unité la valeur métrique du trait (+)
- l'autre allèle n'ajoute rien (-)
- 3 génotypes par locus : ++, +-, --, avec des effets +2, +1, 0
- Sur les 4 loci : $3^4 = 81$ génotypes diploïdes de 8+ à 0 avec seulement 9 classes de phénotypes
- Plus les locus sont nombreux, plus les classes phénotypiques le sont, plus les intervalles de classe sont étroits

Avec quelques locus et une certaine quantité de plasticité, la distribution phénotypique est assimilable à une courbe normale.

Principales statistiques utilisées en génétique quantitative

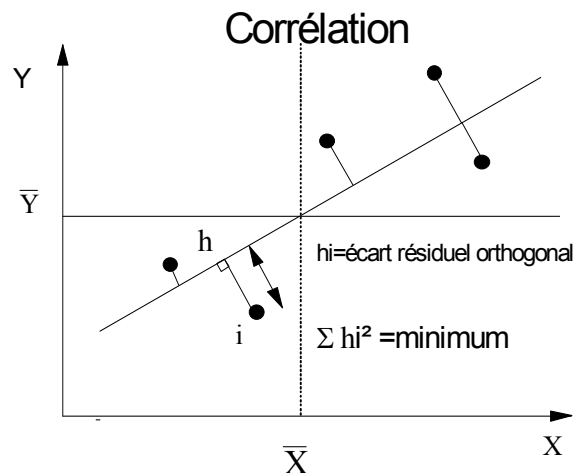
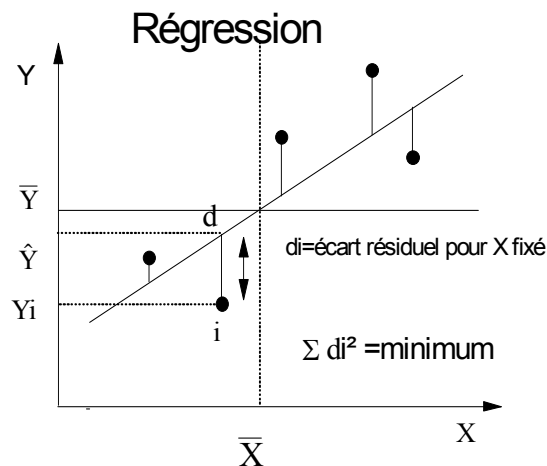
1. Variance totale (mesure de la variation phénotypique d'une population)

$$V_p = 1/(n-1)\sum (y_i - \mu_y)^2$$

2. Covariance et corrélation linéaire

⇒ 2 sources de covariation :

- 1 seule variable mesurée sur des couples (ex : parents-descendants)
- 2 variables mesurées sur chacun des n individus d'un échantillon



$$\sigma_{x,y} = \frac{\sum_i (x_i - \mu_x)(y_i - \mu_y)}{N}$$

$$\mu_x = \bar{X} \quad \mu_y = \bar{Y}$$

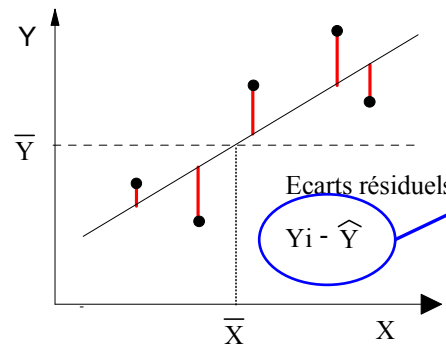
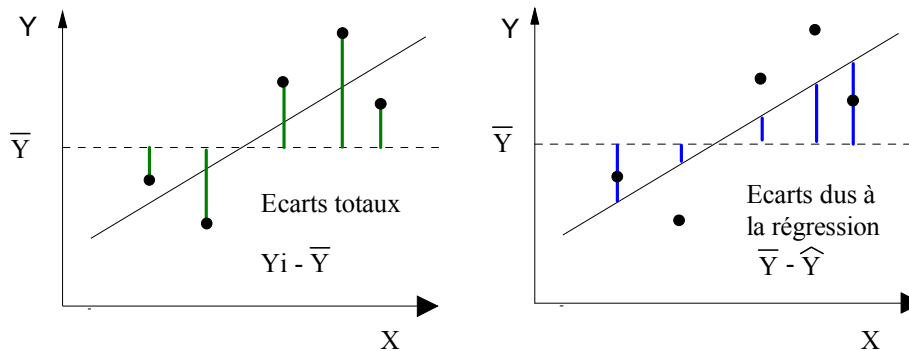
$$\Rightarrow \rho_{X,Y} = \frac{\sigma_{X,Y}}{\sigma_X \sigma_Y}$$

3. Régression linéaire

=> **Expliquer** les variations observées sur une variable Y (dépendante) par une variable X (indépendante, *explicative*), à l'aide d'une **relation linéaire**.

=> Le modèle complet s'écrit : $Y_i = a X_i + b + e_i$ (e_i = résidus)

=> Les paramètres s'estiment par la méthode des moindres carrés :



$\Sigma e_i^2 = \text{minimum}$

$$\left\{ \begin{array}{l} a = \frac{\sum (Y_i - \bar{Y})(X_i - \bar{X})}{\sum (X_i - \bar{X})^2} \\ b = \bar{Y} - a\bar{X} \end{array} \right.$$

Facteurs génétiques agissant les traits quantitatifs

- **additivité** : chaque allèle a une valeur métrique spécifique qui s'ajoute au phénotype
- **dominance** : les génotypes homozygote dominant et hétérozygote contribuent de la même manière au phénotype
- **épistasie** : interaction entre 2 gènes contrôlant un trait

$$\text{Mais : } P = G + E$$

- cf. Normes de réaction et interactions génotype-environnement

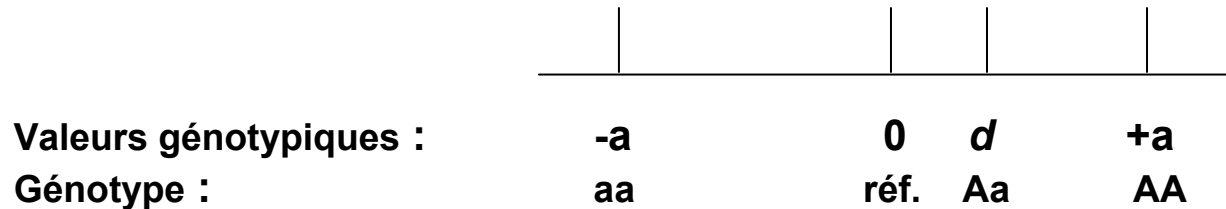
2 concepts majeurs : l'héritabilité et la corrélation génétique

Pour les comprendre : prenons le problème à l'envers

- ⇒ **Héritabilité** = proportion de la variance phénotypique totale entre individus due à la variance génétique additive
- ⇒ **Variance génétique additive** = variance des valeurs reproductives (entre individus)
- ⇒ **Valeur reproductrice** d'un individu = 2 x l'écart entre ses descendants et la moyenne (M_x) de sa population (panmictique) ou effets moyens de ses allèles sommés sur tous les locus impliqués
- ⇒ **Effet moyen d'un allèle** = écart moyen entre M_x et individus ayant reçu l'allèle A d'1 parent, l'autre étant extrait au hasard de la population ou changement de M_x produit par la substitution de tous les allèles B par A.
Mesuré au moyen des valeurs génotypiques

⇒ **Valeur génotypique / génétique** (cas d'un clone en environnement constant) = écart entre un clone et la valeur moyenne de tous les clones.

Ds le cas d'un locus à deux allèles :



d = degré de dominance (A dominant sur a)

- $d = 0$: pas de dominance

- $d = \pm a$: dominance complète

Moyenne d'une population : intégration des fréquences alléliques :

$$M = a(p-q) + 2 dpq$$

Gamme de phénotypes de +a (p=1) à -a (q=1) => 2a

=> pour plusieurs locus (effets additifs) :

$$M = \sum a(p-q) + 2\sum dpq$$

Gamme de phénotypes de $\sum a$ (p=1) à $\sum a$ (q=1) => $2\sum a$

Effet moyen

Les enfants reçoivent de leurs parents des gènes, pas des génotypes

L'effet moyen d'un gène A_1 est obtenu en considérant les zygotes issus d'un gamète A_1 et d'un gamète tiré au hasard de la population :

Type de gamète	Génotypes (valeurs, fréquences)			Valeur moy. des génotypes	Moyenne de la population	Effet moyen du gène
	$A_1 A_1$	$A_1 A_2$	$A_2 A_2$			
	a	d	$-a$			
A_1	p	q		$pa + qd$	$-[a(p-q) + 2dpq]$	$q[a + d(q-p)]$
A_2		p	q	$-qa + pd$	$-[a(p-q) + 2dpq]$	$-p[a + d(q-p)]$

En terme d'effet moyen d'une substitution allélique :

$$\alpha = a + d(q - p)$$

équivalent à

$$\alpha = \alpha_1 - \alpha_2$$

soit : $\alpha_1 = q\alpha$ et $\alpha_2 = -p\alpha$

Valeur reproductive

- Effets moyens (d'allèles isolés) = abstractions théoriques
- Valeur d'un individu (jugée par la valeur moyenne de sa progéniture) = valeur reproductive. Elle se mesure.
- Cette mesure n'a de sens que pour l'individu et la population dans laquelle il s'est reproduit.

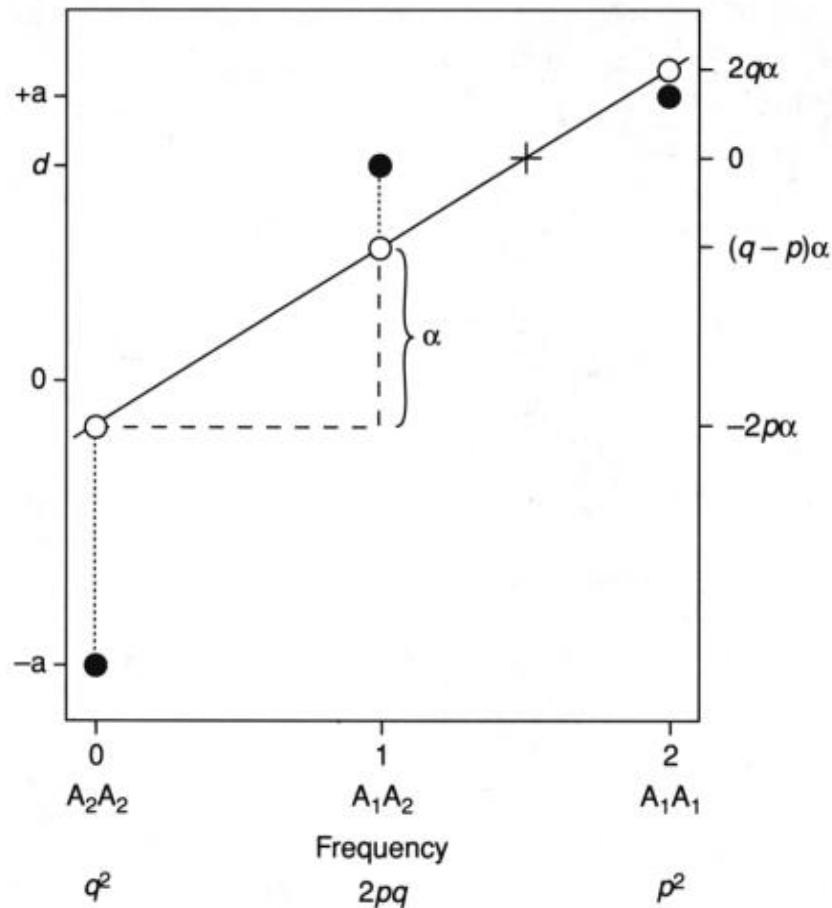
La valeur reproductive d'un individu est la somme des effets moyens des gènes qu'il porte.

Pour un locus à 2 allèles :

$$\begin{array}{l} \text{-----} \\ \mathbf{A_1 A_1} : \quad \mathbf{2\alpha_1 = 2q\alpha} \\ \mathbf{A_1 A_2} : \quad \mathbf{\alpha_1 + \alpha_2 = (q-p)\alpha} \\ \mathbf{A_2 A_2} : \quad \mathbf{2\alpha_2 = -2p\alpha} \\ \text{-----} \end{array}$$

La variation des valeurs reproductives (= 'génotypes additifs') est appelée **variation génétique additive**.

Les effets non additifs incluent la **dominance**, les interactions entre locus et parfois les **effets maternels** (covariance génotype x environnement)



Le modèle de base

$$P = G + E$$

⇒ **2 origines** : (i) **normes de réaction** (environnement au sens large = conditions de vie) => justifie qu'un clone ou des lignées consanguines restent variables, (ii) **effets additifs des gènes** (G)

⇒ **1 principe de base** : les descendants ressemblent à leurs parents plus qu'à un individu tiré au hasard de leur population => variable utile = **différence de taille entre un individu et la moyenne de la population** = déviation phénotypique (P)

Variabilité du phénotype mesurée par la dispersion de P autour de sa moyenne (0) : V_P

- $V_P = V_G + V_E$

- $V_G = V_A + V_D + V_I$

- V_A : variance additive

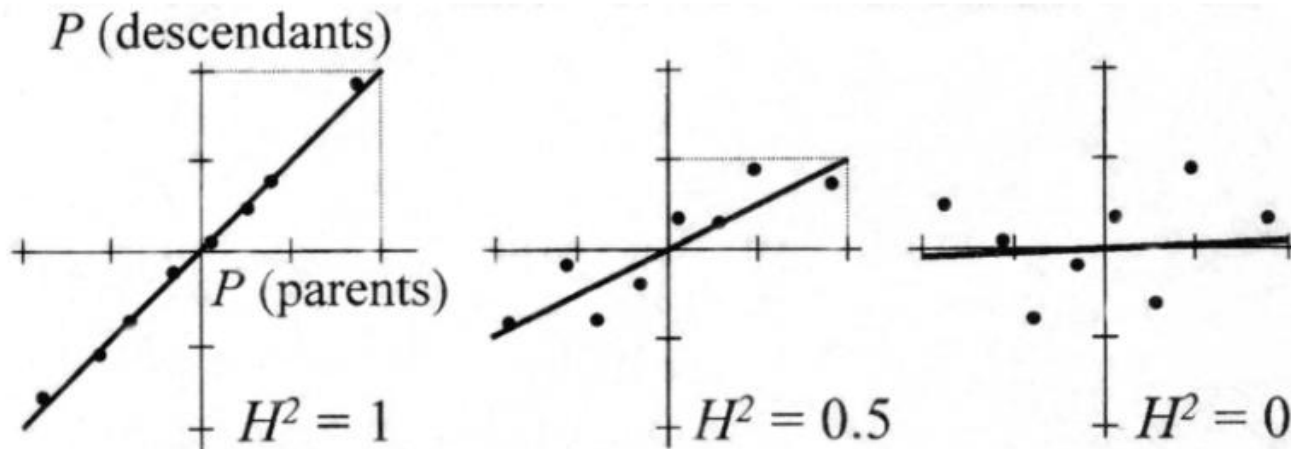
- V_D : variance de dominance

- V_I : variance d'interaction

Comment estimer ces composantes de la variance ?

Héritabilités

- **Héritabilité au sens large : $H^2 = V_G / V_P$**
 - Proportion de variance phénotypique sous contrôle génétique => si V_P proche de V_G , le caractère est essentiellement déterminé par des gènes
 - inclut effets maternels, environnements communs et interactions entre gènes
 - pour la mesurer :
 - (i) ressemblance entre apparentés (régression parent moyen-enfants ; corrélations entre apparentés)
 - (ii) Réponse à la sélection



- $H^2 \Rightarrow P$ d'un individu dont on connaît le(s) parent(s). Pour une reproduction sexuée, G n'est pas transmise en totalité :
 - la moitié des gènes sont transmis
 - relations de dominance (interactions entre allèles d'un même locus) détruites par la méiose (cf descendances des homozygotes dominants vs. hétérozygotes)
 - relations d'épistasie (interactions entre loci) modifiées par la recombinaison

- **Héritabilité au sens étroit** : $V_A / V_P = h^2$ utilisée quand reproduction sexuée
=> proportion de la variation phénotypique due à la variation entre valeurs reproductives

Une application : la sélection artificielle raisonnée

- **Domestication** : sélection non rationnelle très forte sur des caractères d'intérêt généralement continus
- **Sélection dirigée** (outils de la génétique quantitative) : **prédiction de la réponse à la sélection** => changement de la moyenne du phénotype par génération de sélection artificielle

➤ 3 concepts :

⇒ **S** : différentiel de sélection

= **moyenne des parents sélectionnés – moyenne population**

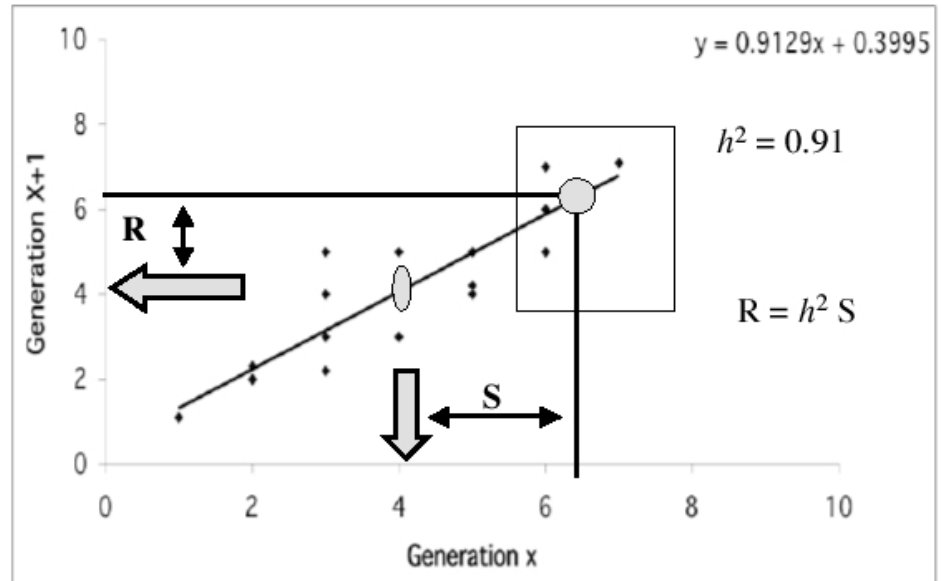
⇒ **R** : réponse à la sélection

= **moy. des descendants – moy. pop de la génération précédente**

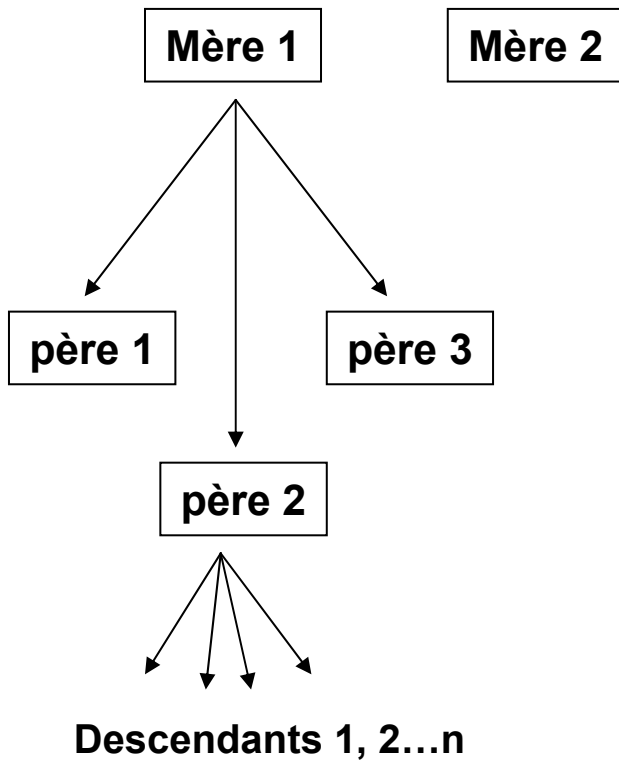
⇒ **I** : intensité de la sélection

= **S / écart-type phénotypique de la pop des parents**

$$R = h^2 S$$



Ressemblance entre apparentés



Environnement A



ANOVA (modèle mixte emboîté) :

$$Y = \mu + X_{(\text{mère}; \text{envt})} + X_{(\text{père}; \text{mère}, \text{envt})} + e$$

$$\Rightarrow h^2 = 4\sigma^2_{\text{père}} / \sigma^2_{\text{totale}}$$

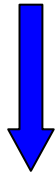
Environnement B

Un exemple célèbre de sélection artificielle : l'huile de maïs

➤ isolement de lignées de plus en plus riches (resp. pauvres) en huile durant 76 générations

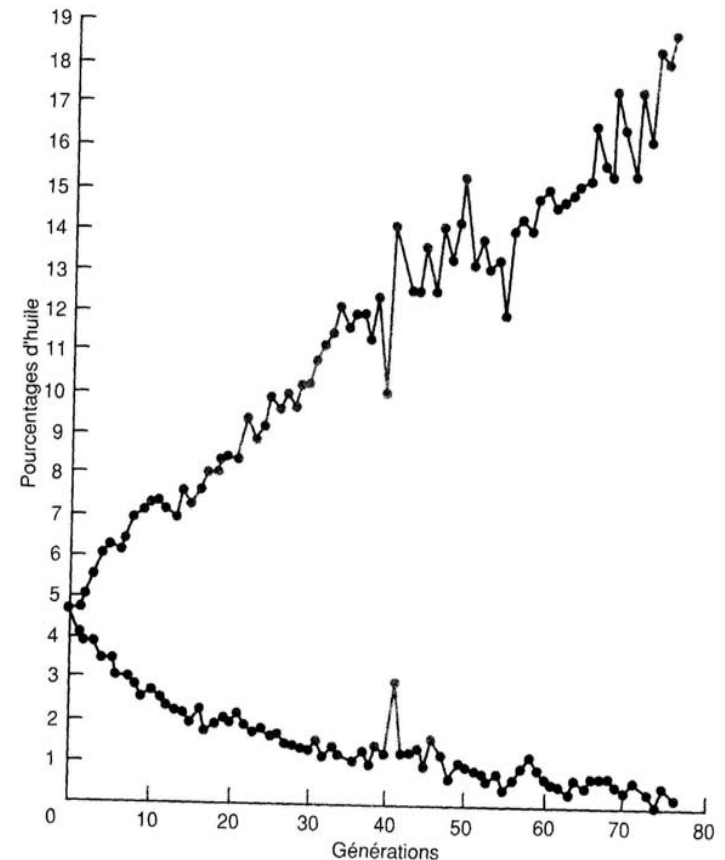
➤ contenu initial moyen : 5%

➤ contenu 'final' dans les 2 lignées : 20% vs. 0.4%



➤ ↘ de la réponse : héritabilités passées respectivement de 0.3 à 0.12 (lignée grasse) et de 0.5 à 0.15 (lignée maigre)

➤ La fréquence des allèles 'stimulant' le caractère recherché ↗ : épuisement de la variation génétique



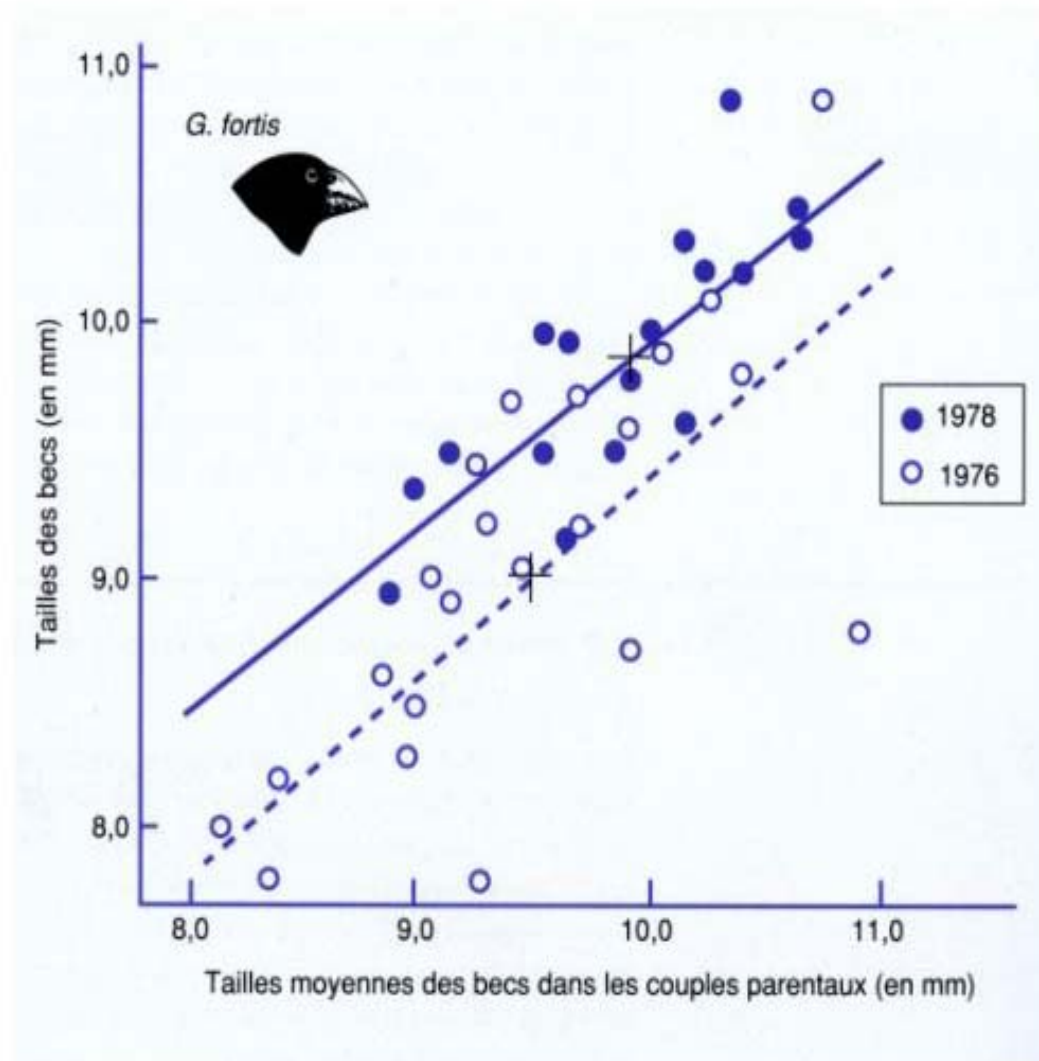
Génétique quantitative et sélection naturelle : les pinsons de Darwin (revus par Grant & Grant)

- **Traits de vie** = caractères quantitatifs dotés généralement d'une faible h^2 comparés aux caractères morphologiques ou physiologiques
 - la génétique quantitative permet de comprendre la SN et d'étudier ses effets à court terme
 - valeurs d'héritabilité déterminées expérimentalement (comparaison parent-enfant)

- **Effets de la sélection** :
 - Une sélection forte supprime la variation génétique : les traits intervenant dans la fitness subissent 1 sélection directionnelle ou stabilisante
 - Les gènes codant pour des traits sélectionnés seront à terme fixés ($h^2 \neq 0$)...
 - Le 'terme' dépend de la taille de la population

- 1 espèce = 1 taille (et 1 forme) de bec => consommation optimale d'une classe de graines.

Ex : *Geospiza fortis* consomme préférentiellement de petites graines



$h^2 \# 0,70$

- **Alternance irrégulière d'années sèches et humides (événement climatique = 'El Nino')**
=> Action d'une sélection directionnelle facile à observer

- **1977- 81** : sécheresse => peu de graines produites et chute d'effectif de 1200 à 180 affectant particulièrement les femelles (1/6) : pourquoi ?
 - **au début : toutes tailles de graines disponibles**
 - **à la fin : les petites ont disparu => avantage aux pinsons les plus grands, plus efficaces pour exploiter les grosses graines => ↗ de la taille moyenne à la génération suivante (+ 4%)**

- **1983** : 'El Nino' énorme (pluies) => production de petites graines énorme :
direction du changement évolutif inversée ?
 - **maturation plus rapide (3 mois au lieu d'un an) et survie plus grande des petits mieux adaptés à l'exploitation de petites graines (cf marquage) => pinsons nés en 85 : becs 2.5% plus petits**

En chiffres :

- ⇒ Estimation d'un différentiel de sélection S pour plusieurs caractères :
Moyenne des survivants (parents) – moyenne de la pop
 - becs moins longs légèrement favorisés (survie \nearrow) : $S = -0.3 \text{ mm}$
 - becs moins larges très favorisés : $S = -0.17 \text{ mm}$

- ⇒ Héritabilités hauteur- longueur- largeur du bec : $0.65 < h^2 < 0.79$

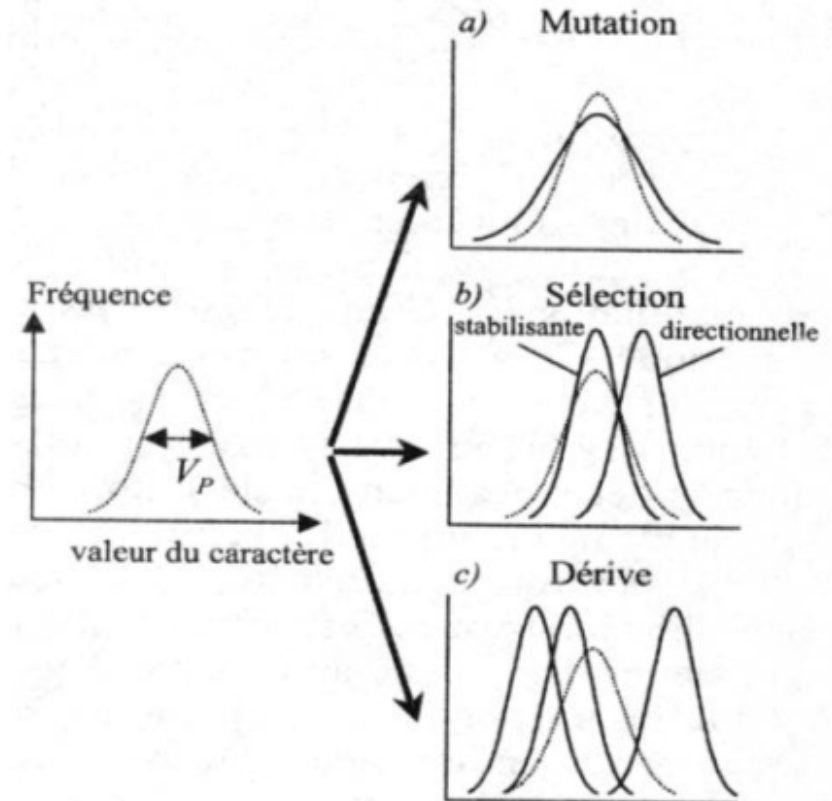
- ⇒ Sachant $R = h^2 S$, on prédit 1 réponse à la sélection indétectable pour la longueur (-0.02mm), mesurable pour la largeur (-0.15mm). Confirmé par les mesures effectuées :
 - pas de changement pour la longueur
 - \searrow de 0.12mm de la largeur moyenne

Erosion naturelle de la variabilité génétique

- ⇒ Comme en génétique des pops, la variabilité génétique dans les populations naturelles est maintenue grâce aux mutations mais réduite par la dérive et la SN
- ⇒ La dérive entraîne une diversité interpopulation

Qu'elle soit mesurée par H (hétérozygotie pour les caractères qualitatifs) ou par V_p (variance phénotypique), la diversité génétique répond de la même manière aux 3 pressions évolutives majeures

Ces effets interviennent simultanément dans la nature



in David & Samadi (2000)

Génétique quantitative et génétique mendélienne sont-elles vraiment si différentes ? Non !

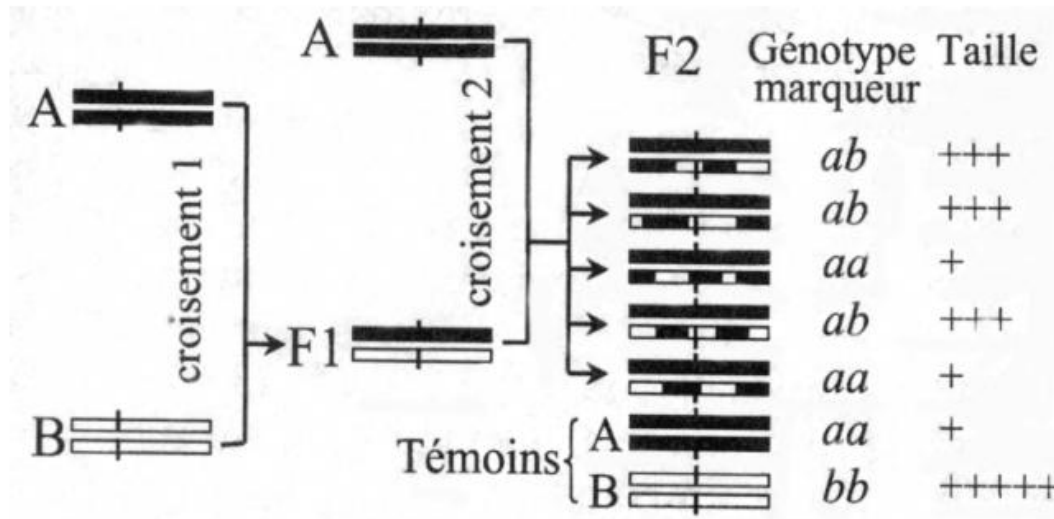
Les calculs le prouvent

- ⇒ R. Fisher aborda le problème : la transmission mendélienne des gènes assure une transmission des phénotypes selon le modèle de régression parent-enfant.
- ⇒ On a vu l'intervention de la génétique des pops dans le calcul des effets moyens
- ⇒ *E* n'a, à tort, pas d'équivalent mendélien
- ⇒ Un nombre limité de locus conduit à 1 distribution normale du caractère

Les méthodes empiriques aussi : la technique des QTL

- ⇒ localisation des locus (ou des régions chromosomiques) déterminant la variation quantitative
- ⇒ un petit exemple

➤ **Expérience => 2 souches A et B différant par leur taille :**



in David & Samadi (2000)

- quelque part sur le B : gènes d'1 grande taille
 - 2 croisements : A x B puis un 'backcross' A x F1 => le chromosome mosaïque peut receler 1 fragment blanc porteur des gènes 'grand' se répercutant sur la taille de l'individu
 - si les individus ayant hérité d'1 fragment blanc dans une certaine région sont en moyenne plus grands que ceux qui ont hérité d'1 noir => région comportant 1 locus impliqué dans la taille
- **Repérer ces régions : marqueurs génétiques (microsat.) répartis le long du chromosome (allèle *a* pour la souche A, *b* pour B)**