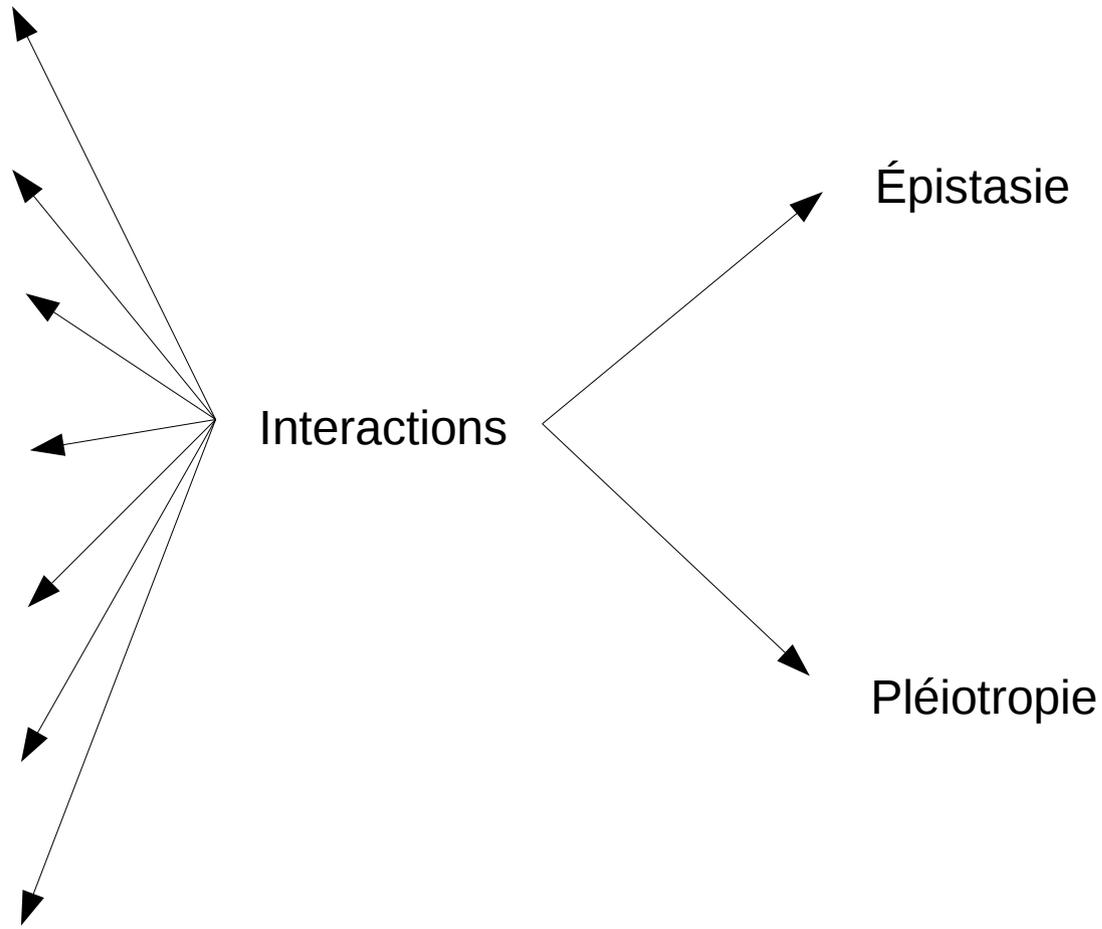
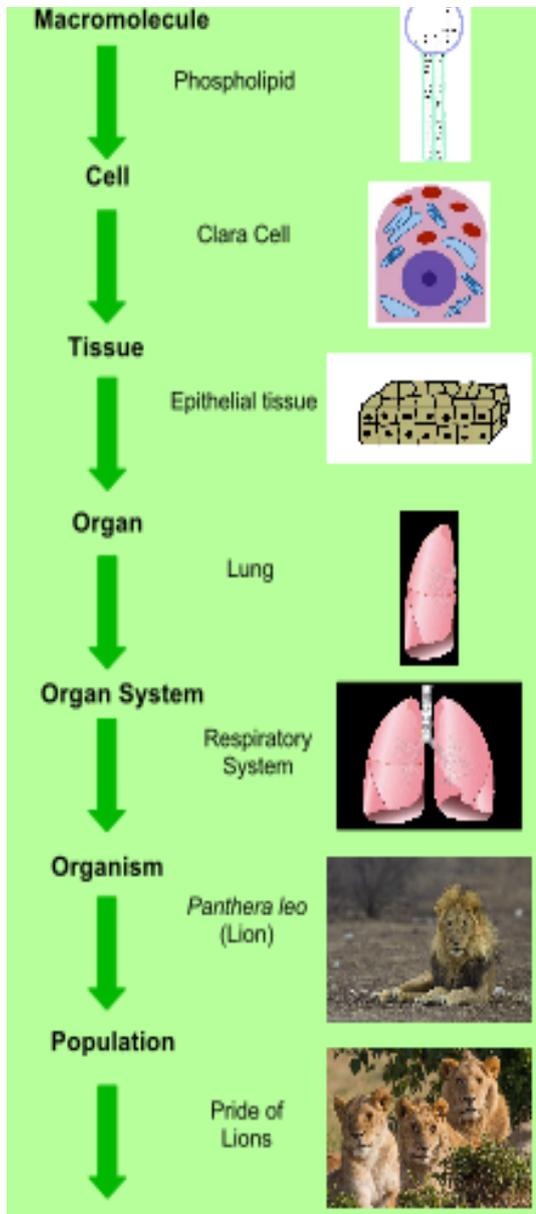


# Évolution de la relation génotype-phénotype d'expression dans les réseaux de gènes

Arnaud Le Rouzic

Évolution, Génomes, Comportement, Écologie  
CNRS-IRD-Univ Paris-Sud

# Complexité de la relation génotype-phénotype



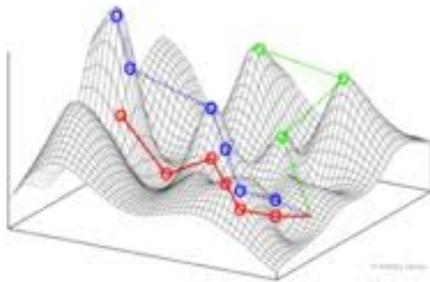
# Modéliser la complexité

Modèles  
de paysages

Random GP

NK Model

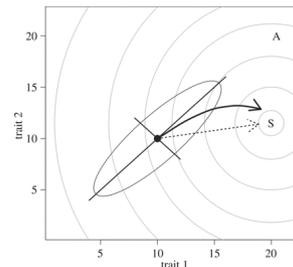
(Kauffman & Weinberger 1989)



Modèles  
statistiques

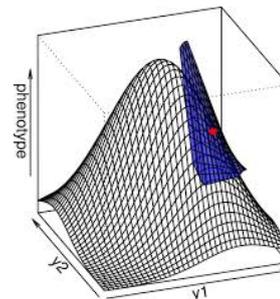
Modèle de Lande

(Lande & Arnold 1983)



Modèle multilinéaire

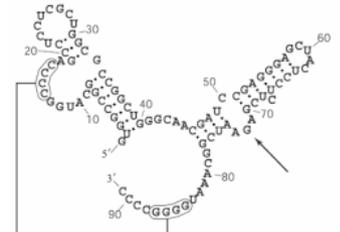
(Hansen & Wagner 2001)



Modèles  
réalistes

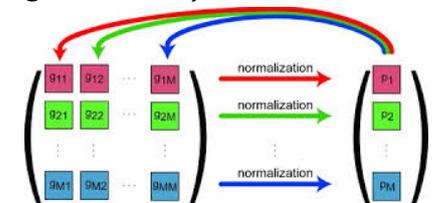
Structures ARN

(e.g. Wagner 2008)



Réseaux de  
régulation

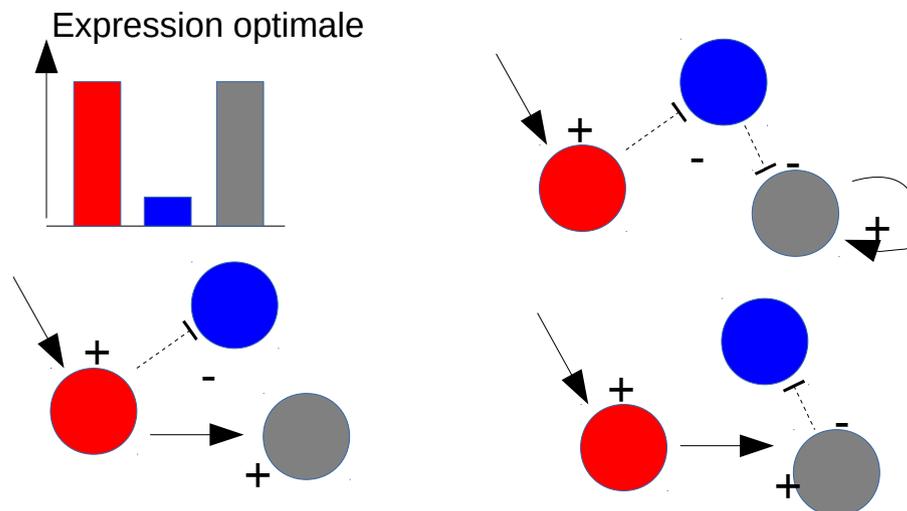
(Wagner 1994)



# Réseaux de régulation

- Modèle très riche, beaucoup d'aspects de la complexité y sont présents (épistasie, pléiotropie, dynamique temporelle, effets environnementaux, plasticité phénotypique...)
- Phénotype modélisé (expression des gènes) disponible empiriquement
- Les propriétés évolutives des réseaux de gènes sont mal comprises, de même que l'importance de la structure (topologie) des réseaux.

Seuls les niveaux d'expression peuvent être contraints.  
L'évolution des interactions est «libre»



# Questions posées

- Une grande partie des questions générales de la biologie de l'évolution
  - Adaptation et contraintes
  - Évolution non-adaptative, dérive des systèmes
  - Organisation et propriétés émergentes (modularité...)
  - Évolutivité vs. Canalisation

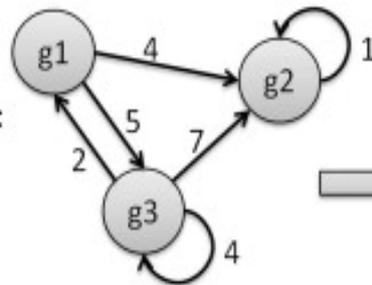
# Une relation génotype-phénotype riche et complexe

- Un modèle (simple) de réseaux : le modèle d'A. Wagner (1994)

Génotype = Matrice d'interactions entre facteurs de transcription

a

Network representation :



Transcription network,

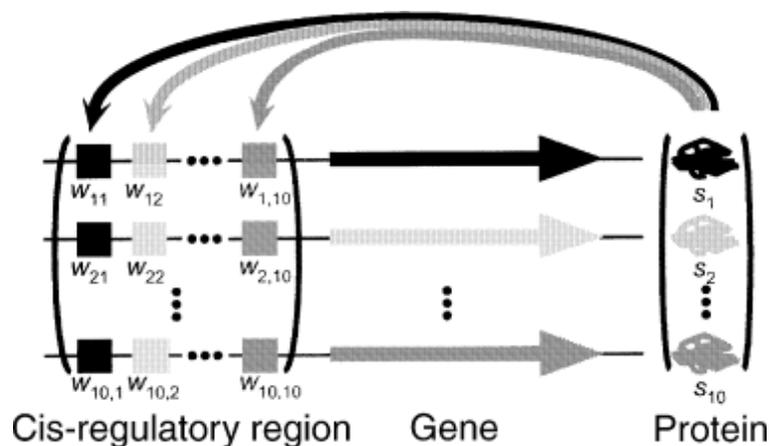
$$\begin{pmatrix} 0 & 0 & 2 \\ 4 & 1 & 7 \\ 5 & 0 & 4 \end{pmatrix}$$

Corresponding regulatory matrix

Le Cunff & Pakdaman 2012

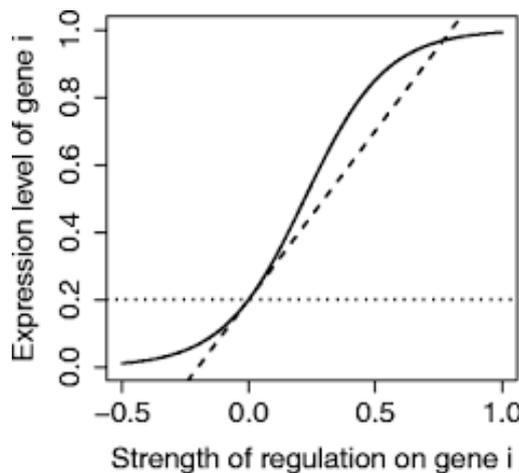
# Une relation génotype-phénotype riche et complexe

- Un modèle (simple) de réseaux : le modèle d'A. Wagner (1994)



Les mécanismes de régulation sont "abstraites":  
Le modèle décrit l'effet de l'expression du gène  $i$  sur l'expression du gène  $j$ , sans hypothèse particulière

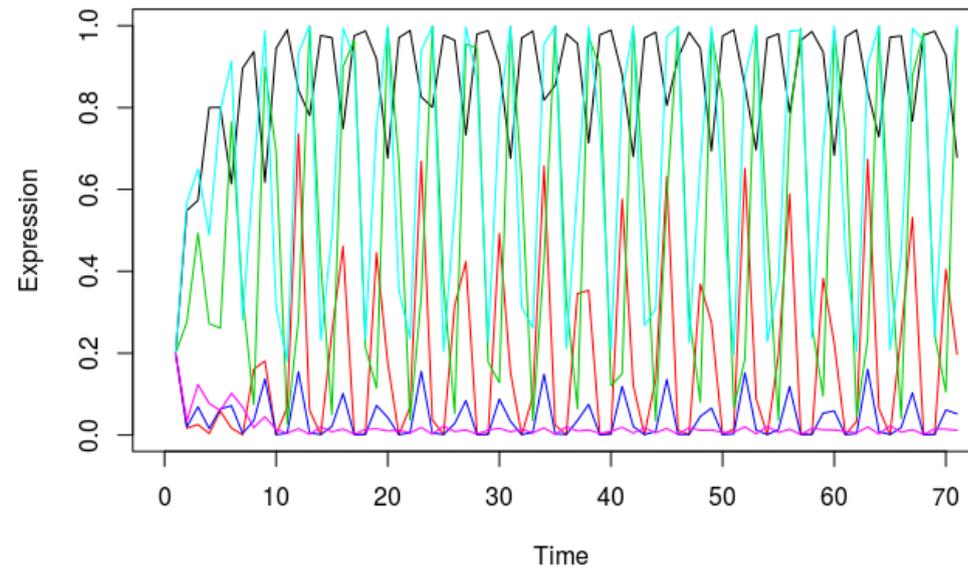
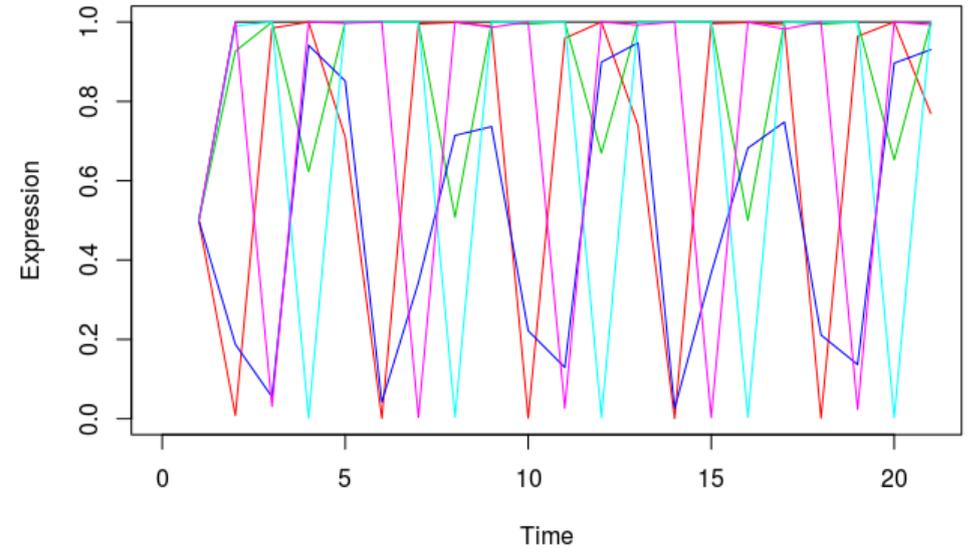
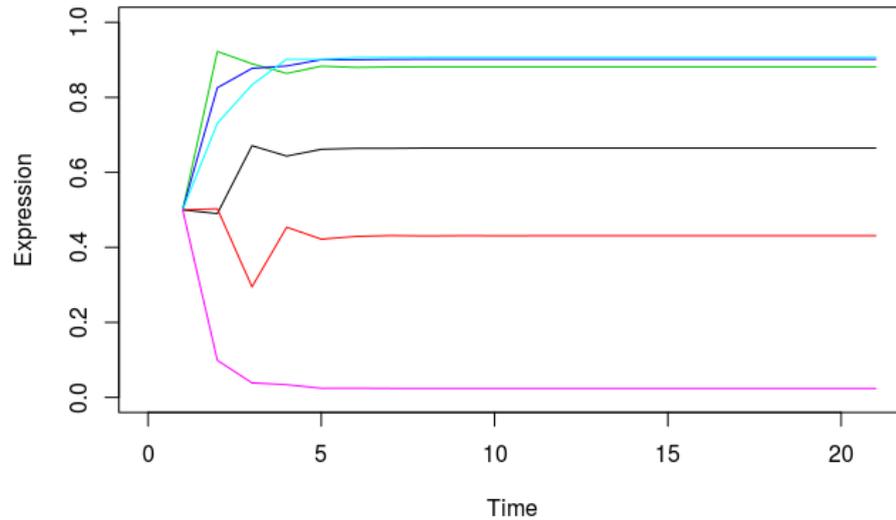
Masel 2004



L'effet de la régulation est mis à l'échelle pour maintenir l'expression entre 0 et 1

Runneburger & Le Rouzic 2016

# Une relation génotype-phénotype riche et complexe

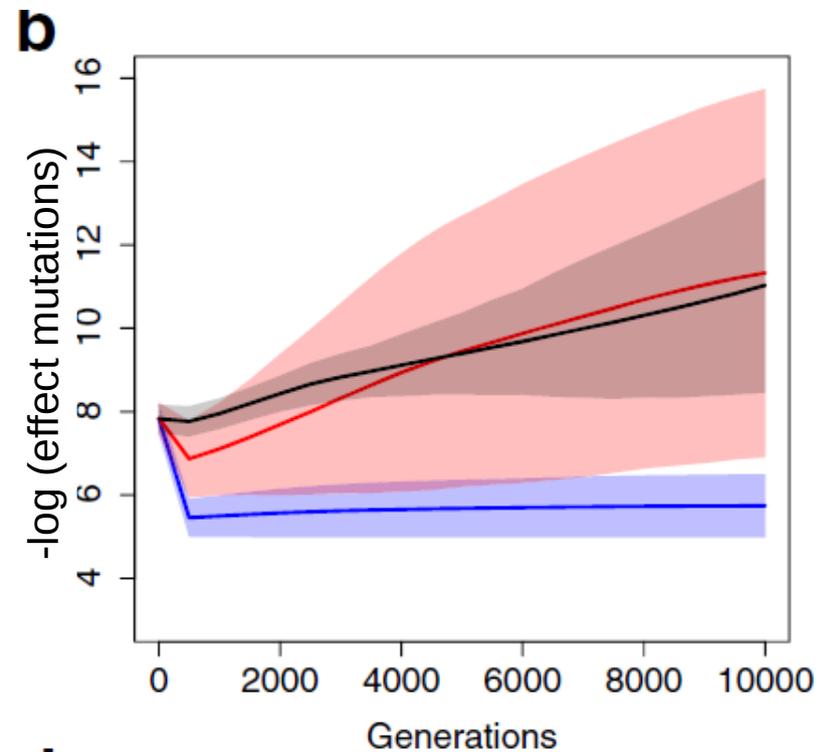
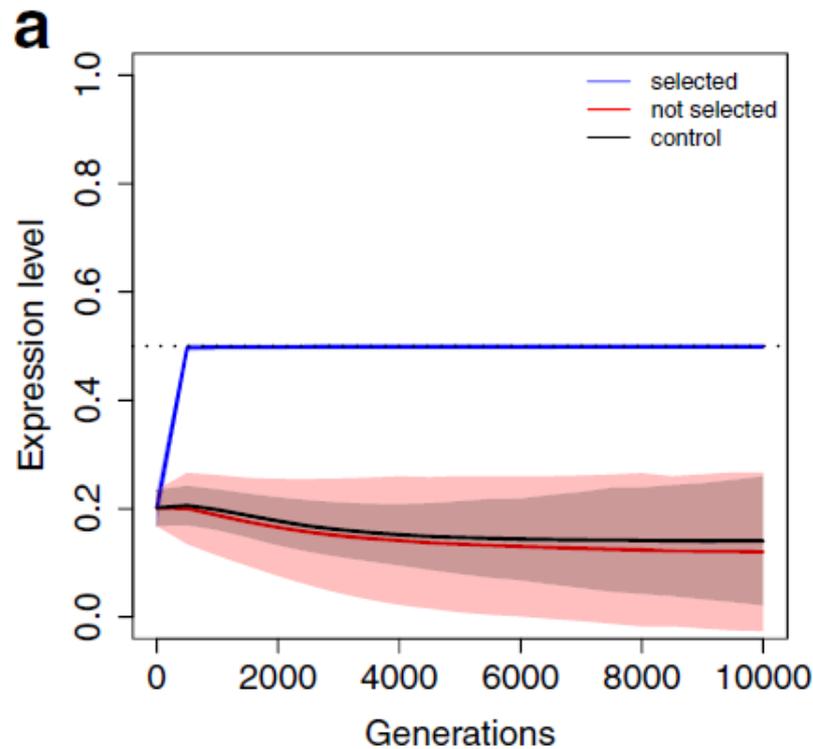


# 1. Évoluer sans changer: L'évolution de la canalisation

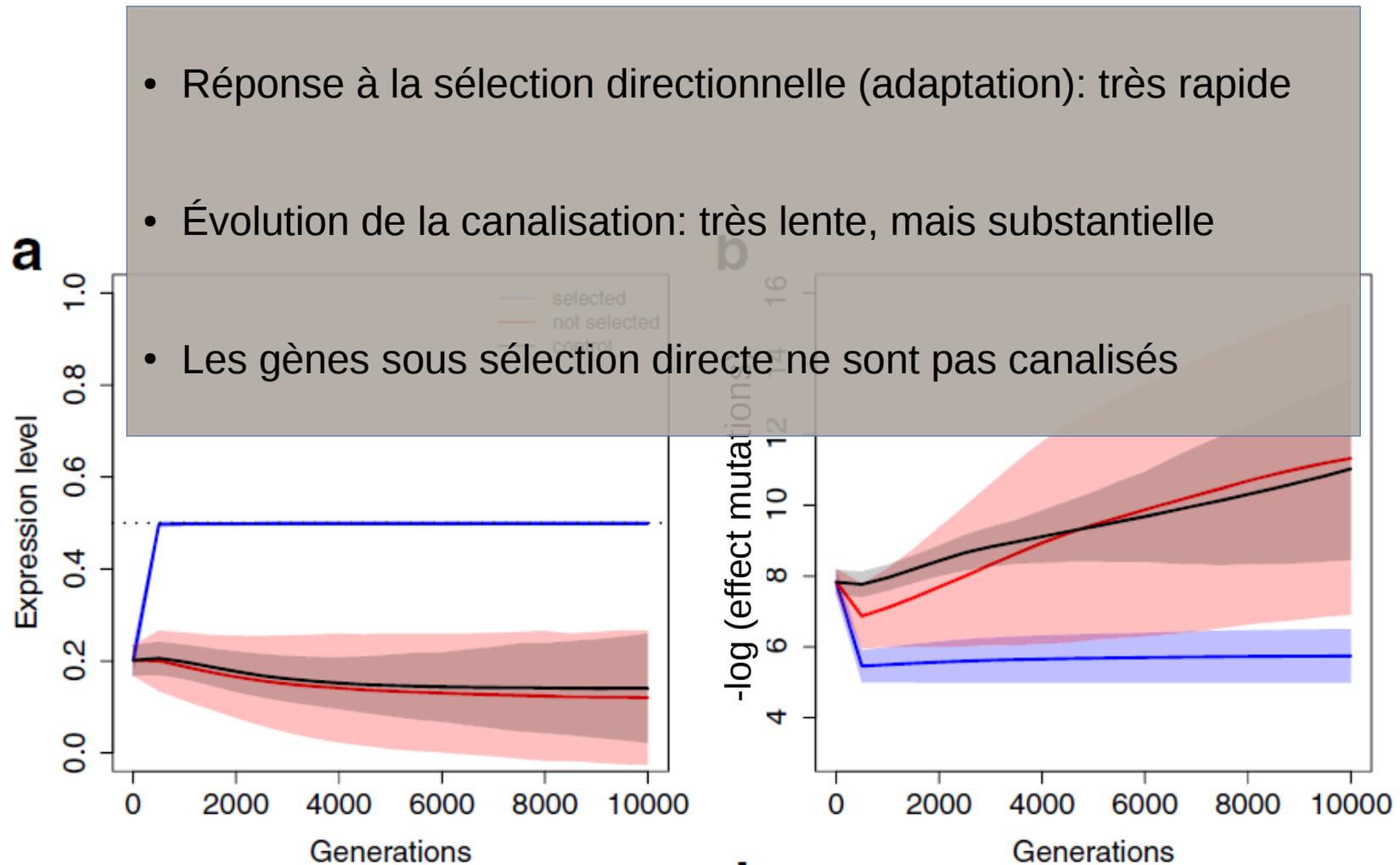
- Waddington 1942
  - Sous sélection stabilisante à long terme, des mécanismes devraient apparaître pour favoriser la robustesse développementale du phénotype
  - Wagner et al 1997: formulation en termes de génétique quantitative, distinction canalisation environnementale / génétique
  - Hermisson & Wagner 2004, etc. : modèles de génétique des populations

# Évolution de la canalisation dans les réseaux de gènes

- Approche par simulations individu-centrées
- Sélection stabilisante sur une sous-partie d'un réseau



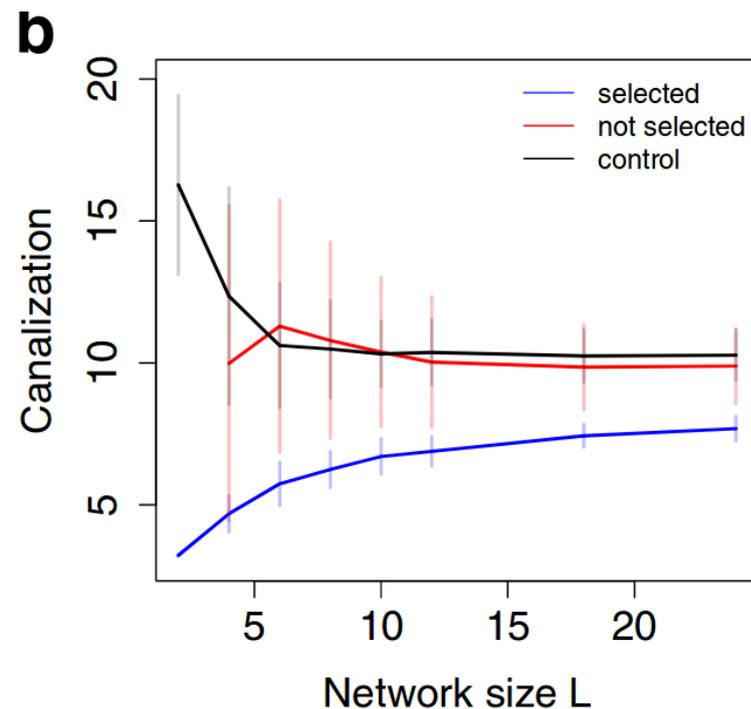
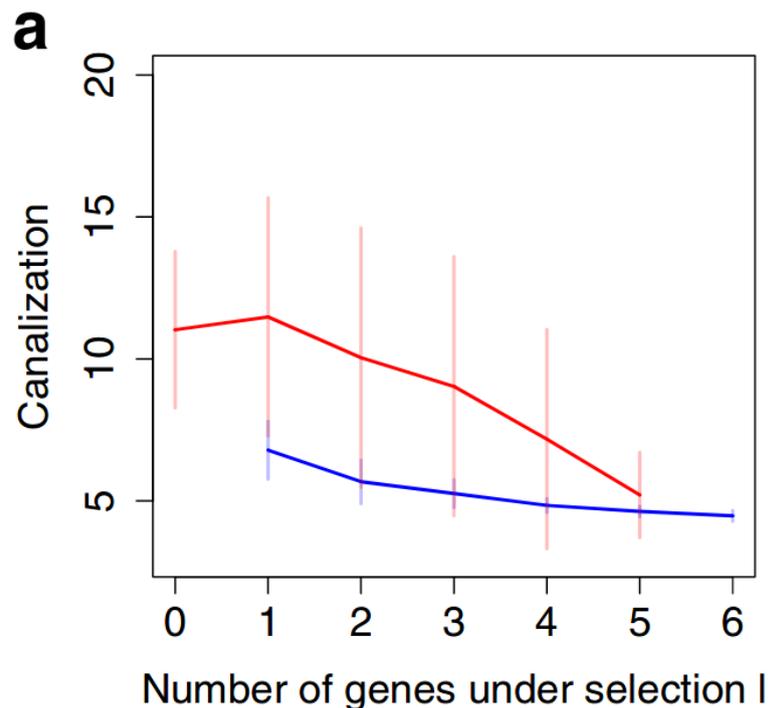
# Évolution de la canalisation dans les réseaux de gènes



- Réponse à la sélection directionnelle (adaptation): très rapide
- Évolution de la canalisation: très lente, mais substantielle
- Les gènes sous sélection directe ne sont pas canalisés

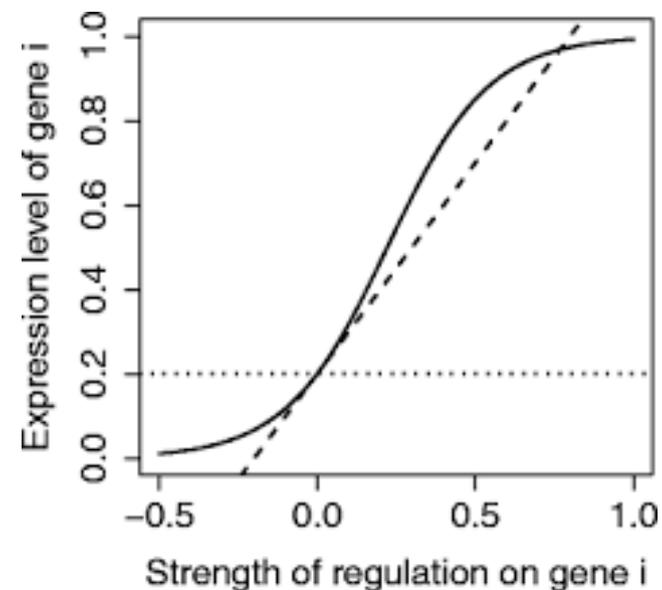
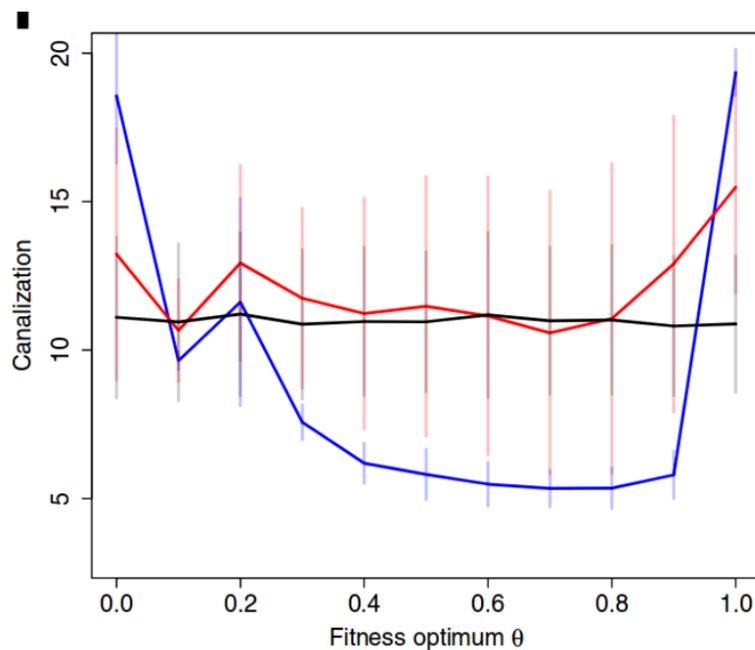
# Évolution de la canalisation dans les réseaux de gènes

- La canalisation augmente avec la complexité du réseau
- L'augmentation des contraintes sélectives diminue les possibilités de canalisation



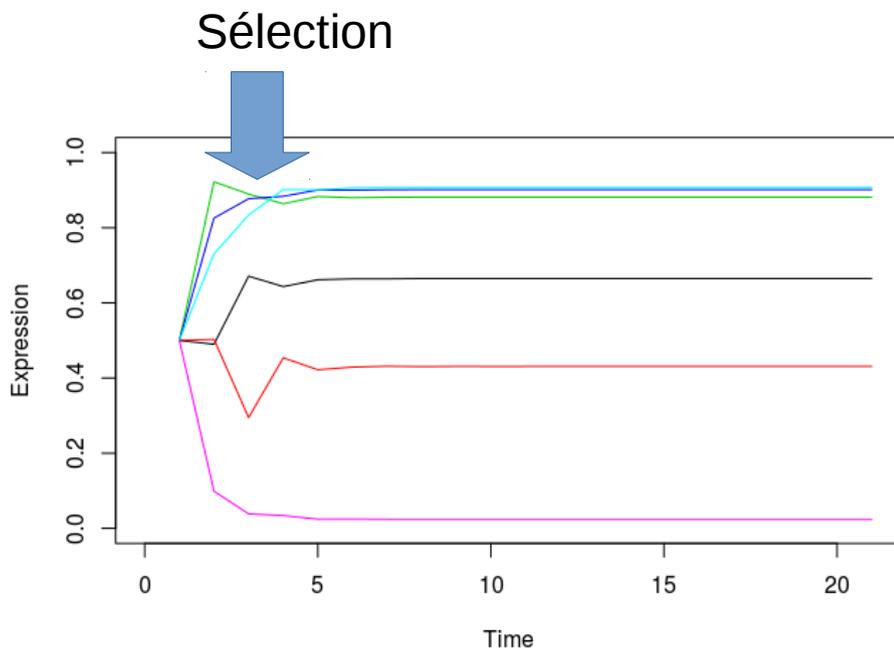
# Évolution de la canalisation dans les réseaux de gènes

- Canalisation = propriété émergente (mais pas mystérieuse)
- Liée à la non-linéarité de la fonction de régulation



## 2. Contraintes temporelles sur la dynamique du réseau

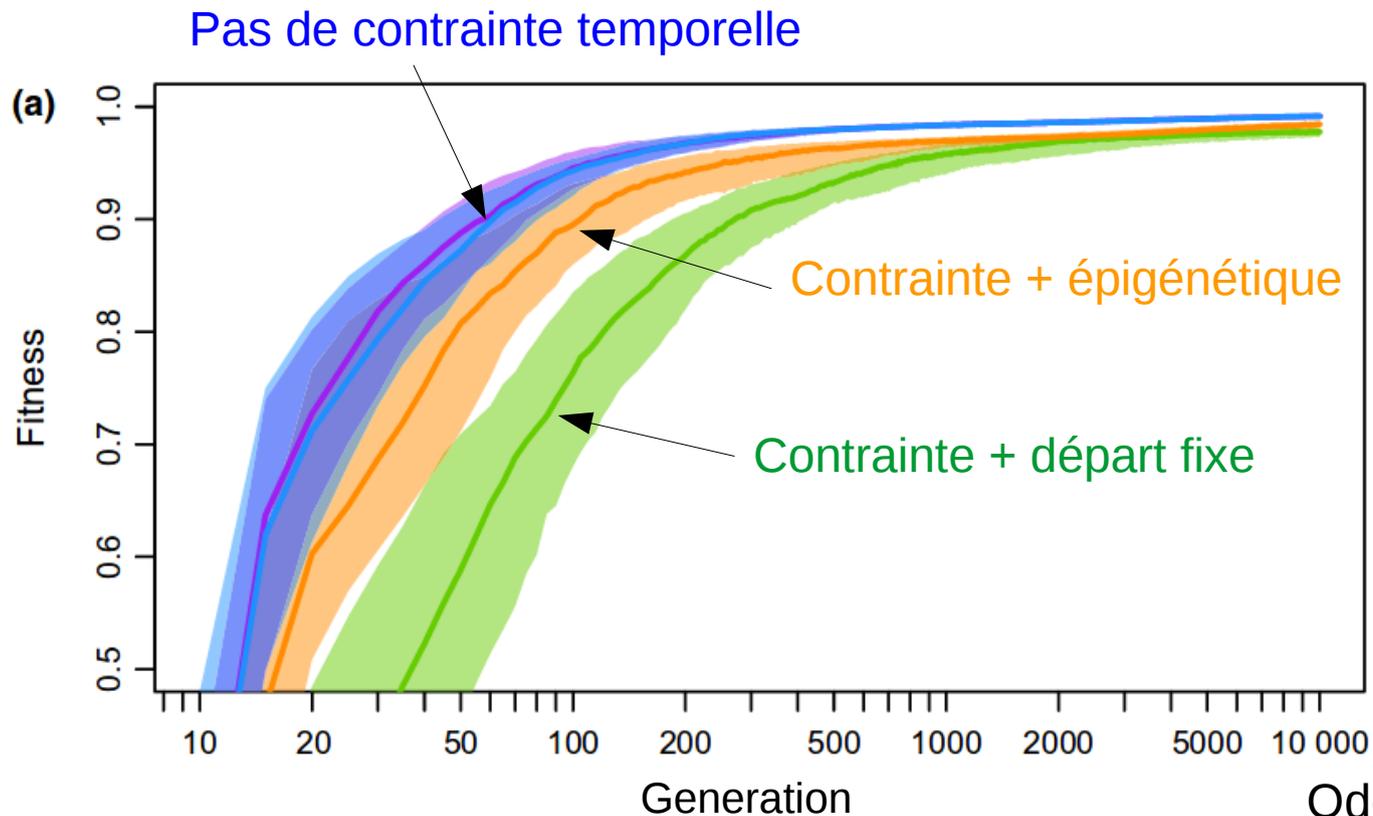
- L'expression à l'équilibre n'est pas nécessairement le seul phénotype sélectionné
- Les réseaux sont soumis à des contraintes temporelles



- Le point de départ est déterminant
  - Fixe
  - Hérité génétiquement
  - Hérité épigénétiquement

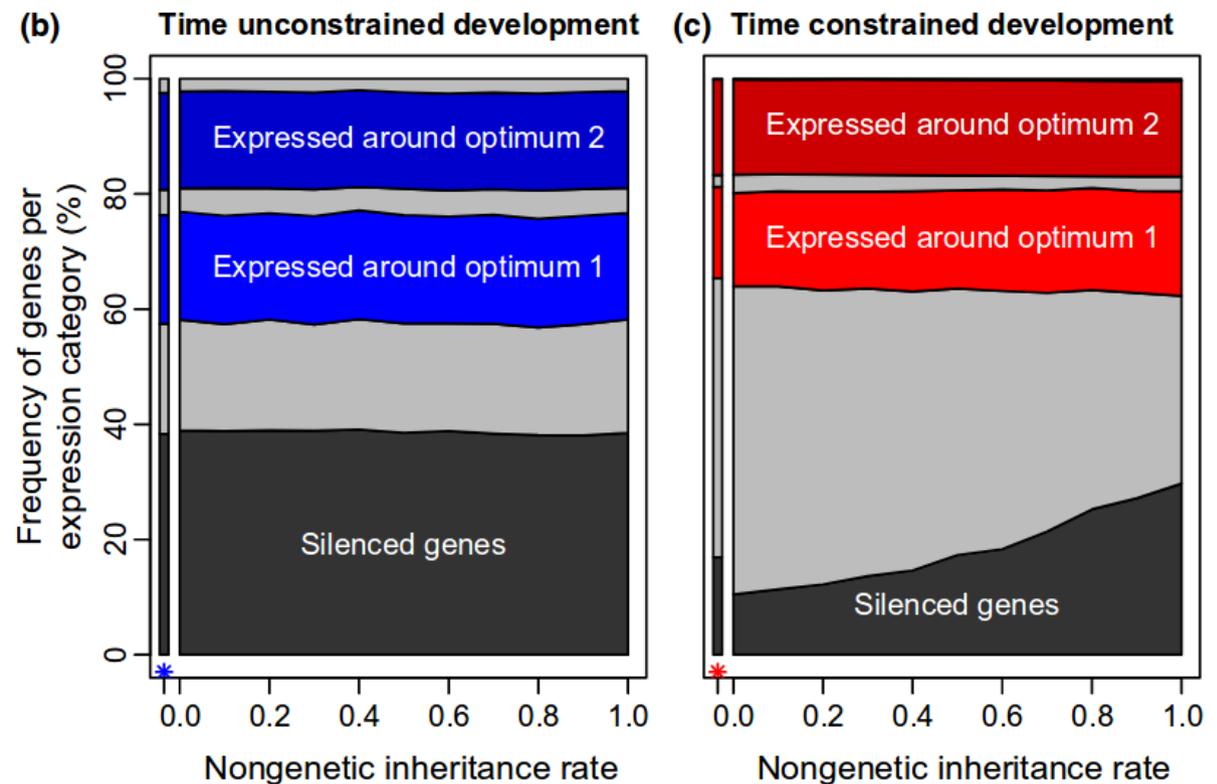
# Contraintes temporelles

- Les contraintes temporelles ralentissent l'adaptation
- L'hérédité (totale ou partielle) de l'état du réseau de gènes restaure l'évolvabilité du réseau



# Contraintes temporelles

- Contraintes et épigénétique: modification de la topologie des réseaux
- Vers une théorie “générale” de la canalisation? (organismes sans développement)



# Relation génotype- phénotype d'expression

- À l'interface entre la biologie des systèmes, la biochimie, et la génétique quantitative
- Conséquences et propriétés évolutives de la topologie des réseaux mal comprises
- Espoir de validation empirique  
(transcriptomique, évolution expérimentale)
- Possibilité d'étudier plusieurs problèmes évolutifs à partir d'un seul modèle

# Remerciements

Log (distance)

M1/M2: Thomas Riolland, Sylvain Pouzet  
Thèse: Estelle Rünneburger, Andreas Odorico

Anne Genissel  
Christine Dillmann

Christophe Guyeux

José Alvarez-Castro

Thomas Hansen  
Christophe Pélabon

