



HAL
open science

Modéliser l'évolution de la relation génotype-phénotypes dans des réseaux de régulation

Andréas Odorico

► **To cite this version:**

Andréas Odorico. Modéliser l'évolution de la relation génotype-phénotypes dans des réseaux de régulation. Bio-Informatique, Biologie Systémique [q-bio.QM]. Université Paris-Saclay, 2019. Français. NNT : 2019SACLS537 . tel-02449193

HAL Id: tel-02449193

<https://theses.hal.science/tel-02449193>

Submitted on 22 Jan 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Modéliser l'évolution de la relation génotype-phénotypes dans des réseaux de régulation

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Université Paris-Sud

École doctorale n°577 Structure et Dynamique des Systèmes Vivants (SDSV)
Spécialité de doctorat : Sciences de la vie et de la santé

Thèse présentée et soutenue à Gif-sur-Yvette, le 12 décembre 2019, par

ANDRÉAS ODORICO

Composition du Jury :

Pierre Capy Professeur, Université Paris-Sud (EGCE, UMR 9191)	Président
Guillaume Beslon Professeur, Université de Lyon (LIRIS, UMR 5205)	Rapporteur
Luis-Miguel Chevin Chargé de recherche, CNRS (CEFE, UMR 5175)	Rapporteur
Christine Dillmann Professeur, Université Paris-Sud (GQE-Le Moulon, UMR 8120)	Examinatrice
Sylvain Billiard Maître de conférence, Université Lille 1 (EEP, UMR 8198)	Examineur
Arnaud Le Rouzic Chargé de recherche, CNRS (EGCE, UMR 9191)	Directeur de thèse

Table des matières

0	Préambule	i
0.1	La modélisation	iii
0.1.1	Qu'est-ce qu'un modèle ?	iii
0.1.2	Différents types de modèles utilisés en sciences	iv
0.2	La méthode des modèles	ix
0.2.1	La nécessité de modèles formels : l'étude d'objets complexes	ix
0.2.2	Les apports de la modélisation	xiii
1	Évolution des caractères complexes	1
1.1	Contexte de l'étude	3
1.1.1	La Relation Génotype-Phénotype	3
1.1.2	Intérêts de l'étude	7
1.2	Propriétés de la relation Génotype-Phénotype	8
1.2.1	Propriétés dues à la complexité des <i>GPmap</i>	8
1.2.2	Propriétés évolutives de la <i>GPmap</i>	13
1.3	Intégration de l'environnement dans la relation génotype-phénotype	25
1.3.1	L'hérédité non génétique	25
1.3.2	Plasticité phénotypique	36
1.4	Problématique	58
2	Modéliser l'évolution de réseaux de gènes	61
2.1	La génétique quantitative	63
2.1.1	Une description statistique de la variabilité des populations	63
2.1.2	Importance évolutive des corrélations génétiques	65
2.2	Modéliser mécaniquement des systèmes vivants	68
2.2.1	Les réseaux d'interaction	68
2.2.2	Les modèles de réseau de régulation	72
2.3	Le modèle de Wagner	77

2.3.1	Un modèle simple pour l'étude de l'évolution de réseaux de régulation transcriptionnelle	77
2.3.2	Apports du modèle de Wagner	81
2.4	Relation génotype-phénotype-environnement dans le modèle de Wagner	86
2.4.1	Emploi d'un formalisme en réseau de gènes pour l'étude du développement	86
2.4.2	Objectifs	89
3	Résultats : Rôle de l'hérédité non-génétique dans l'évolution des réseaux de régulation	91
3.1	Présentation de l'article	93
3.2	<i>Modelling the influence of parental effects on gene-network evolution</i> . .	94
3.2.1	Figures Supplémentaires	109
4	Résultats : Dynamique évolutive de la plasticité d'expression dans des réseaux de régulation transcriptionnelle	113
4.1	Présentation de l'article	115
4.2	<i>Evolution of phenotypic plasticity in transcriptional regulation networks</i>	118
4.2.1	Corps de l'article	119
4.2.2	Figures Supplémentaires	136
4.3	Résultats additionnels	144
4.3.1	Caractérisation de la réponse plastique	144
4.3.2	Évolution de normes de réaction	148
5	Discussion Générale	155
5.1	La Synthèse étendue de l'évolution	157
5.1.1	La place de l'environnement dans la synthèse moderne	157
5.1.2	Apports d'une synthèse évolutive étendue	158
5.1.3	Rôle des propriétés du développement sur l'évolution	160
5.2	Rôle de l'environnement dans l'évolution du développement	162
5.2.1	Hérédité non génétique et évolvabilité	162
5.2.2	Canalisation dans des modèles de réseaux de régulation transcriptionnelle	168
5.3	Conclusion	177
	Bibliographie	180

Liste des figures

1.1	Illustration de l'épistasie sur l'effet de mutations	11
1.2	Représentation en réseaux neutres	13
1.3	Métaphore du paysage épigénétique	15
1.4	Effet d'une inhibition d'Hsp90	19
1.5	Systèmes génétiques et épigénétiques "parallèles" ou "orthogonaux"	34
1.6	Threshold Model	50
2.1	Exemple de réseau de régulation	71
2.2	Principe de modèles en ODE	75
2.3	Représentation du modèle de Wagner	79
3.1	Parental Effects - Figure S1	109
3.2	Parental Effects - Figure S2	110
3.3	Parental Effects - Figure S3	111
3.4	Parental Effects - Figure S4	112
3.5	Parental Effects - Table S1	112
4.1	Plasticity - Figure 1	127
4.2	Plasticity - Figure 2	128
4.3	Plasticity - Figure 3	129
4.4	Plasticity - Figure 4	130
4.5	Plasticity - Figure 5	131
4.6	Plasticity - Figure S1	136
4.7	Plasticity - Figure S2	137
4.8	Plasticity - Figure S3	138
4.9	Plasticity - Figure S4	139
4.10	Plasticity - Figure S6	140
4.11	Plasticity - Figure S5	141
4.12	Plasticity - Figure S7	141
4.13	Plasticity - Figure S8	142
4.14	Plasticity - Figure S9	143

4.15	Plasticity - Figure S10	143
4.16	Plasticité labile et développementale	145
4.17	Robustesse des normes non plastiques	147
4.18	Extrapolation du signal	149
4.19	Formes des normes de réaction	152
4.20	Formes des normes de réaction - réseaux plus grands	153
5.1	Rôle de l'hérédité phénotypique sur l'adaptation en environnement constant ou variable	166
5.2	Assimilation génétique et évolution des normes de réaction	175

Remerciements

Avant tout, je tiens à remercier Arnaud Le Rouzic qui a su m'accompagner et me guider avec brio au cours de la formidable aventure qu'a été ma thèse. En plus d'exceller dans ta tâche, tu as toujours été quelqu'un d'exceptionnel et travailler avec toi fut un honneur, et un grand plaisir.

Je tiens également à adresser des remerciements chaleureux à Guillaume Beslon et Luis-Miguel Chevin, pour leur retours sur ce manuscrit et les discussions qui les ont accompagnés. Ces remerciements sont également étendus aux nombreuses personnes qui m'ont adressées d'intéressants commentaires sur ce document.

Je me dois également de remercier tous les membres de mon jury qui ont bravé vents, marées et grèves pour assister à ma soutenance de thèse : messieurs Beslon et Chevin, encore une fois, ainsi que Christine Dillmann, Sylvain Billiard et Pierre Capy. J'ai eu la chance d'échanger plusieurs fois avec vous, et la conversation a toujours été aussi édifiante qu'agréable.

Ces remerciements sont étendus aux membres de mon comité de thèse qui ont enrichi mon travail par leurs conseils avisés. Je les étends également (et les accompagne, peut-être, d'excuses) aux multiples personnes avec lesquelles j'ai pu collaborer pendant ma thèse. Bien que, comme tout bon thésard, je n'ai pas pu investir tout le temps que j'aurais souhaité dans chacun de ces projets, l'échange a été très constructif en plus d'être toujours très plaisant. Parmi eux, je me dois de mentionner Mme Dillmann, une fois de plus, mais aussi Maud Tenaillon, Anne Genissel et Arthur Jallet.

J'ai également eu la chance d'être accompagné, pendant ma thèse, par des étudiants exceptionnels. Je remercie ainsi Estelle Rünneburger, thésarde avant moi et qui m'a beaucoup appris sur mon incapacité à vulgariser... ce qui, je l'espère, m'a servi pour encadrer Sylvain Pouzet, Jeremy Guez et Erwan Burban ! Travailler avec vous a été un plaisir.

Toujours sur cette note j'adresse de chauds remerciements aux membres du laboratoire pour faire vivre cet endroit incroyable. C'est un terreau très fertile pour notre travail et l'humanité de tous ses membres est admirable. Je suis très heureux d'avoir pu côtoyer les nombreux étudiants qui sont passés au laboratoire et les fiers membres du pôle génome au quotidien, et je vous en remercie tous chaleureusement.

Enfin, à vous, les meilleurs ! À vous, qui m'avez fidèlement accompagné et soutenu pendant toutes ces années ! À ces merveilleux thésards ! Romain Benoist, Cécile Courret, Julia Mariette et Vincent Loiseau, merci du fond du coeur.

À ma famille et mes amis, bien sûr, pour leur soutien sans failles,

Et à vous, lecteur, qui accordez du temps et de l'intérêt à mon travail,

Merci.

Andréas Odorico

Présentation du document

Une question à laquelle font souvent face les personnes employant la modélisation pour mener des études sur des questions fondamentales porte sur l'intérêt des approches théoriques. Apporter des réponses à cette question est difficile même avec une solide formation en épistémologie et en histoire des sciences, disciplines qui sont absentes ou reléguées au second rang dans la formation scientifique actuelle. La première partie du présent manuscrit vise à fournir des pistes de réflexion sur ce qu'est un modèle et son rôle dans l'acquisition des connaissances. Étant moi-même profane dans ces disciplines, je me suis particulièrement appuyé, pour sa rédaction, sur un ouvrage de Jean-Marie Legay : *L'expérience et le modèle : un discours sur la méthode* (LEGAY [1997]).

Après ce préambule, le premier chapitre du document introduit les notions biologiques spécifiques abordées dans la présente thèse, notamment la notion de relation génotype-phénotype et ses propriétés pouvant impacter les processus évolutifs. Cette partie se conclue par la description de deux phénomènes créant une relation multiple entre génotype et phénotypes : l'épigénétique et la plasticité phénotypique, qui font l'objet de la présente étude. Le deuxième chapitre présente l'intérêt d'employer une approche par modélisation de réseaux de régulation transcriptionnelle pour étudier ces phénomènes et leur impact sur l'évolution des systèmes génétiques.

Les chapitres suivants décrivent donc certains résultats obtenus sur l'effet de l'hérédité non génétique sur l'évolution de réseaux de régulation ainsi que sur l'évolution de la plasticité phénotypique dans ces systèmes. Les résultats présentés dans le chapitre 3 ayant fait l'objet d'une publication, celle-ci est incluse dans le corps du document, en anglais, et précédée d'une présentation de l'article, en français. De même, une partie des résultats composant le chapitre 4 visent à être publiés. L'article n'a pas encore été soumis pour publication et est intégré au corps du présent document en l'état. Il est donc, ici, également en anglais et accompagné d'une présentation rédigée en français. Pour conclure, la discussion place les résultats précédents au regard de réflexions récentes sur la nécessité d'un changement d'approche pour l'étude de l'évolution et présentent les apports de ces travaux pour l'étude de propriétés évolutives émergentes de réseaux de régulation.

Chapitre 0

Préambule

Sommaire

0.1 La modélisation	iii
0.1.1 Qu'est-ce qu'un modèle?	iii
0.1.2 Différents types de modèles utilisés en sciences	iv
0.1.2.1 Modèles biologiques	v
0.1.2.2 Modèles dialectiques	vii
0.2 La méthode des modèles	ix
0.2.1 La nécessité de modèles formels : l'étude d'objets complexes .	ix
0.2.2 Les apports de la modélisation	xiii

0.1 La modélisation

0.1.1 Qu'est-ce qu'un modèle ?

Une approche pour identifier comment est défini un modèle dans le cadre scientifique consiste à s'intéresser au sens commun du mot, réutilisé dans ce contexte scientifique. Cette approche, employée par Jean-Marie Legay ([LEGAY \[1997\]](#)) pour rechercher "du sens derrière la trivialité des mots" de manière très similaire à celle de Carpentier dans ses travaux de 1967 ([DROUIN \[1988\]](#)), apporte une définition large, allant de l'objet à celle du phénomène qu'il représente. En effet, une première signification du terme « modèle » est celle « d'objet à imiter » ([DROUIN \[1988\]](#); [LEGAY \[1997\]](#)), un modèle au sens artistique, que l'on retrouve sur les expressions « modeler » ou « se modeler », qui rendent compte de l'idée d'un sujet auquel on veut se conformer, sur lequel on veut se régler. Une autre piste est celle du mot au sens de « catégorie » ([DROUIN \[1988\]](#); [LEGAY \[1997\]](#)), elle ramène à la notion de prototype, de modèle déposé, et peut se retrouver dans les expressions « modèle de voiture », « modèle de couture », et bien d'autres. La réduction du monde à des catégories a pour but de le rendre compréhensible et assimilable et est basée sur l'identification de caractéristiques communes aux membres d'une catégorie. On fait l'hypothèse de pouvoir, dans un certain but, négliger, à un certain point, des variations au sein d'une de ces catégories. Un troisième sens est celui de modèle au sens de matrice, « moule » (du vieux français « modelle ») : qui réfère au sens de la représentation d'un objet à concevoir. En lien avec l'identification d'une catégorie, l'emploi d'un moule pour l'élaboration de plusieurs objets, tous porteurs des caractéristiques que l'on a décidé de donner à ce modèle, nécessite un choix quant à l'importance relative des différentes caractéristiques des objets d'une catégorie. Le moule sert ici à la création d'« objets-types » et est porteur des caractéristiques importantes de la catégorie que tous les objets vont posséder.

De ces sens communs ressort l'idée qu'un modèle est avant tout une construction artificielle, un outil, et en tant que tel il est important de prendre en considération sa fonction. Dans une formulation de Drouin : « un modèle est avant tout quelque chose qui *fonctionne comme* un modèle » (son emphase) ([DROUIN \[1988\]](#)), on retrouve bien cette importance essentielle de la fonction du modèle quel que soit « l'objet » qu'est ce modèle. En effet dans le même article dédié à la définition de ce terme, et face au constat de la grande diversité des modèles et de leurs objectifs, rendant toute tentative de les définir partielle, elle en propose une « de la dernière chance » qui retrouve des échos chez de nombreux auteurs ([BOLKER \[2009\]](#); [LEGAY \[1997\]](#); [SOLER \[2013\]](#)). Cette définition est la suivante : « le modèle est "quelque chose" (objet concret, représentation imagée, système d'équations. . .) qui se substitue au réel trop complexe, ou inaccessible à l'expérience, et qui permet de comprendre ce réel par un intermédiaire plus connu ou

plus accessible à la connaissance » (**DROUIN [1988]**).

On retrouve dans cette définition du modèle en tant qu'instrument avec un objectif spécifique, un point essentiel dans la thèse de J-M. Legay : plusieurs outils peuvent être utilisés pour accomplir la même tâche. Dès lors le choix de l'outil est important car il est conditionné, et conditionne le point de vue, par la culture d'une certaine approche ou méthode de celui qui l'utilise (**LEGAY [1997]**). Il donne pour exemple un cas qu'il a lui-même rencontré où l'objectif était de lutter contre la bilharziose (une maladie parasitaire). Afin de remplir cet objectif, trois points de vue différents ont mené à des modélisations distinctes : l'approche médicale s'est centrée sur un système ne comprenant que l'homme et le parasite, elle a visé à tuer ce dernier et abouti à la mise en place de médicaments et vaccins. Le point de vue qu'il définit de "zoologique" prend comme système tout le cycle de vie du parasite et a permis la mise en place d'une méthode de lutte via le contrôle de populations de mollusques, hôtes intermédiaires dudit parasite. La troisième approche à laquelle il fait référence comme "écologique" utilise un système plus vaste prenant en compte des facteurs environnementaux (géographiques, physico-chimiques), biologiques (tous les hôtes de tous les parasites) ou sociaux (notamment comportementaux). Dans ce cas l'élaboration d'un modèle global est bien plus complexe, mais elle a abouti à l'emploi de plusieurs sous-modèles produisant des résultats qui ont permis de lutter efficacement contre le parasite. Cet exemple illustre très bien comment différentes solutions ont pu être trouvées pour résoudre un même problème. Cette variété de solutions provient directement de la variété de modèles employés pour remplir l'objectif, elle-même causée par la pluralité des points de vue sur le problème en question.

0.1.2 Différents types de modèles utilisés en sciences

Dans un objectif de production de connaissances, le réel étant hors d'atteinte de par sa complexité, l'emploi de modèles permet de décrire, de comprendre (visée scientifique) et faire comprendre (visée pédagogique), ou prédire un phénomène (**LEGAY [1997]**; **RUMELHARD [1988]**; **SOLER [2013]**). Comme illustré ci-dessus, de par le point de vue de l'utilisateur, différents modèles peuvent être utilisés. On peut en identifier différents types pour lesquels la culture d'une certaine méthode peut en favoriser un par rapport à d'autres. J'utiliserai partiellement une classification proposée par J-M. Legay (**LEGAY [1997]**) afin d'en présenter brièvement certains types, pertinents pour aborder la présente étude. Ainsi, je présenterai et discuterai de modèles biologiques qui sont des modèles dits « physiques », représentant un sujet par des objets (soient-ils vivants) ou des phénomènes physiques, par oppositions aux modèles « dialectiques » qui représentent un sujet dans un langage.

0.1.2.1 Modèles biologiques

Modèles-substituts

L'emploi d'« organismes-modèles » est commun en biologie et en médecine. La distinction entre ces deux disciplines sert, ici, à illustrer double rôle des modèles biologiques : celui d'exemple et celui de substitut (respectivement) (**BOLKER [2009]**). Ce dernier est assez explicite : la médecine vise à soigner les Hommes, elle requiert de ce fait une connaissance profonde de la biologie humaine et une capacité à prédire les effets de différents traitements qui leurs seront infligés (allant de médicaments ou autre produits chimiques, aux lésions et autres traumatismes jusqu'à la mise en orbite dans la sécurité douteuse d'un vaisseau spatial). Une idée de la réaction des humains auxdits traitements peut être obtenue en les appliquant à des objets biologiques dont la réponse est supposée proche, tels des cellules-souches, des souris ou des chiens. Au delà de toute considération éthique, l'emploi d'organismes aisément manipulables et/ou accessibles permet d'augmenter le nombre de tests et donc d'affiner efficacement le traitement en question pour l'adapter à l'humain. On retrouve dans cet exemple un objectif et une hypothèse dont l'identification est importante. L'objectif est, ici, de reproduire et d'étudier la réponse de la physiologie humaine à un traitement afin de le perfectionner. L'hypothèse est que le modèle utilisé (*e.g.* : le chien) est similaire (mais pas identique) au réel (ici, l'Homme).

Rapport du modèle à la réalité

Il est pertinent d'apporter une rapide précision sur le « réel » qui vise à être étudié via un modèle à ce moment où nous explicitons comment ce dernier doit s'y substituer. Pour une analyse plus étendue, le lecteur est invité à consulter (**SOLER [2013]**) où une définition « réaliste » des théories (au sens de construction intellectuelle la plus fidèle possible à la réalité) est discutée par opposition au modèle, infidèle au réel. Là où la théorie se doit d'expliquer toutes les observations du monde qui nous entoure et peut être réfutée par une incohérence avec l'observation, un modèle peut n'être que localement fidèle à la réalité, car l'étude d'un phénomène donné ne nécessite pas la représentation de tous les phénomènes y étant plus ou moins directement liés (**DROUIN [1988]**; **LEGAY [1997]**; **SOLER [2013]**). Le constat peut paraître trivial mais c'est une critique souvent adressée aux modèles théoriques que l'observation de leur incapacité à représenter tel ou tel aspect du phénomène qu'ils modélisent, quand bien même ledit aspect n'est pas en rapport avec le sujet spécifique d'une étude, ou plus souvent, quand son implémentation ne change pas les résultats du modèle (observation constituant un résultat intéressant en soi). Le désir d'intégrer à un modèle d'autres aspects de la réalité, régulièrement observé chez des personnes s'initiant à la modélisation, doit toujours être justifié par un objectif clair et ne pas outrepasser les hypothèses d'un modèle, qui fixent le cadre de son utilisation.

Cette hypothèse de similarité *suffisante* entre le modèle et le réel se retrouve dans la définition d'un modèle au sens large (DROUIN [1988]; LEGAY [1997]; SOLER [2013]) et est donc, sans surprise, commune entre les modèles-substituts et les modèles-exemples. Dans l'exemple précédent, l'homme et le chien sont placés dans la même catégorie : celle de « gros mammifères », et on fait l'hypothèse qu'ils auront donc la même réponse face à un traitement, mettons la mise en apesanteur. Cette réponse est propre à la catégorie, plutôt qu'à ses cas particuliers : le comportement différent de l'Homme et du chien pourraient affecter l'expérience, mais avec suffisamment de précautions dans le protocole, seule l'appartenance à la catégorie « gros mammifères » importe. Cette hypothèse de représentativité suffisante étant commune aux modèles-substituts (illustrés précédemment) et et aux modèles-exemples (présentés ci-après), ce sont surtout par leurs objectifs qu'ils vont se différencier (BOLKER [2009]).

Modèles-exemples

Là où le substitut sert à comprendre, par exemple, l'action d'un médicament sur une maladie chez l'homme, le modèle-exemple vise élucider des mécanismes organiques ou évolutifs communs à de plus ou moins vastes unités taxonomiques (BOLKER [2009]). Comme précédemment, on choisit des organismes-modèles dont la manipulation est plus aisée (robustesse aux conditions de laboratoire, aux manipulations chimiques ou génétiques), caractère parfois plus important que la connaissance préalable de l'organisme ou son intérêt économique. Bien sur, une partie de ce raisonnement est circulaire car le fait d'utiliser un organisme va permettre d'élaborer des procédures facilitant, par exemple, l'édition génétique de celui-ci. Cela dit, certains organismes souvent considérés comme « plus simples » (par exemple, la drosophile en comparaison de l'humain) comportent objectivement moins de redondances sur certaines voies développementales facilitant la disruption et donc l'identification des composants desdites voies développementales (HERRERA et BACH [2019]). D'autres caractéristiques, comme un entretien facile et de faible coût, une petite taille ou un développement rapide et robuste, en plus de faciliter l'emploi en laboratoire permettent l'étude du développement ou la mise en place d'expériences d'évolution. On imagine difficilement la mise en place d'une expérience de sélection artificielle sur des dizaines de milliers de chênes pendant des milliers de générations... Enfin, l'emploi d'un modèle-exemple n'est pas seulement pratique, mais fondamental dans la méthode scientifique et dépend encore une fois de la capacité de catégorisation d'un modèle. Je ne saurais illustrer cet aspect de manière plus percutante que J.A. Bolker quand elle formule qu'il est non seulement inenvisageable mais épistémologiquement absurde d'étudier toutes les espèces existantes dans le but d'élucider un mécanisme fondamental et vastement répandu (BOLKER [2009]).

0.1.2.2 Modèles dialectiques

Similarité par homologie et similarité par construction

La confiance des biologistes dans leur capacité à négliger certaines variations au sein de catégories peut se justifier par l'existence d'homologie (au sens phylogénétique) entre des individus plus ou moins proches ([BOLKER \[2009\]](#); [HILLIS \[1993\]](#)), ce qui peut parfois permettre une transposition plus ou moins directe de résultats obtenus sur des organismes modèles. La similarité, plus ou moins grande, entre deux organismes peut être due à leur parenté commune, à leur partage d'un ancêtre commun plus ou moins proche, on parle alors d'homologie évolutive. Bien sur, l'étude de caractères homologues ne garantit pas l'absence d'effets de certaines variation présentes au sein d'une catégorie, mais peut faciliter la mise en place de parallèles entre modèle et sujet d'étude. Autrement, la puissance analogique d'un modèle théorique ne dépend que de la capacité du modélisateur à modéliser un aspect du réel (une "similarité par construction", voir [HILLIS \[1993\]](#)). Dans ce cas, la divergence entre le modèle et le système étudié dépend de la connaissance de la réalité, consensus scientifique de plus en plus distinct de la « vérité » que la discipline est récente ou la thématique peu éprouvée. Au delà du fait que les sciences de la vie sont associées à une culture plus centrée sur l'observation et la classification, propre aux naturalistes (par essence, ou du fait de la durée de l'existence de la discipline), que sur celle de l'abstraction et de la formalisation aujourd'hui répandue chez mathématiciens et physiciens (et ce, dès le début de l'enseignement des sciences) ([MAY \[2004\]](#)); il est pertinent de considérer que c'est l'existence de modèles qui partagent avec leur sujet d'étude une homologie évolutive qui participe à la plus grande aisance qu'ont les biologistes avec l'emploi de modèles biologiques qu'avec l'emploi de modèles dialectiques ([HILLIS \[1993\]](#)).

Modèles dialectiques

Au sujet de la nécessité d'une formation en mathématiques pour l'élaboration des modèles, il est à mentionner que la pratique de la modélisation est certes tributaire d'une capacité de catégorisation, d'abstraction, mais cette dernière n'est pas conditionnée par l'emploi du langage mathématique. Ainsi, les modèles que nous présentons ci-après sont tous dits « dialectiques » ([LEGAY \[1997\]](#)) mais le langage sur lequel ils se reposent peut être courant (on parlera de modèles « discursifs »), faire appel à des symboles pour faciliter la formalisation (on parlera de modèles « formels ») ou, bien sûr, employer les mathématiques, ayant déjà largement démontré leur capacité à favoriser l'emploi d'une forme rigoureuse.

Modèles discursifs

Les modèles discursifs (ou « verbaux » suivant ([SERVEDIO et collab. \[2014\]](#))), employant des termes communs, souvent plus faciles à aborder et à mémoriser, brillent par leur capacité à faciliter la transmission ou l'appréhension d'une idée. Ils participent

à poser le sujet, éclairer les hypothèses et à clarifier le déroulement logique qui amène de ces assomptions à une conclusion (SERVEDIO et collab. [2014]). L'emploi de métaphores a souvent été critiqué car il peut participer à brouiller le domaine de validité d'un modèle, à négliger ses hypothèses de départ (NOBLE [2007]; SOLER [2013]). Cela dit, les modèles discursifs, bien qu'employant un « langage naturel, caractérisé par [son] imprécision, [...] n'en sont pas moins souvent très clairs » (LEGAY [1997]), ce qui peut être illustré par trois modèles verbaux éminemment reconnus en biologie de l'évolution : celui de l'évolution des espèces par le biais de la sélection naturelle, proposé par C. Darwin (DARWIN [1859]), celui du « cliquet de Muller » qui peut être utilisé pour justifier l'évolution de la recombinaison en réponse à l'accumulation de mutations délétères par des organismes asexués (MULLER [1932]) ou encore « l'hypothèse de la reine rouge » qui fournit une autre lecture à la co-évolution entre espèces antagonistes permettant de comprendre comment elle peut ne pas aboutir à une augmentation de la valeur sélective à long terme (VAN VALEN [1973]). Une des forces majeures de ces modèles verbaux provient donc de leur portée, que ce soit dans la communauté scientifique ou chez le grand public. Cette influence est due à leur capacité à attirer l'attention et animer le débat sur l'importance relative et la considération apportées à certains processus (SERVEDIO et collab. [2014]). Ainsi, les modèles discursifs même métaphoriques, peuvent participer à amener des sujets de réflexions (notamment épistémologiques) dans d'autres communautés que celles des biologistes modélisateurs, par exemple à des algorithmiciens, logisticiens et autres philosophes ou historiens des sciences dont la participation peut faire avancer plus globalement le travail de modélisation.

Au-delà de l'emploi de métaphores qui peut parfois masquer certaines hypothèses fondamentales et mener à un mésusage des modèles discursifs, ces derniers peuvent aussi souffrir de failles dans leur déroulement logique même. Celles-ci peuvent notamment survenir quand les phénomènes décrits sont complexes ou présentent une forte variabilité, caractéristiques fréquemment attribuées aux systèmes biologiques (DROUIN [1988]; LEGAY [1997]). C'est ainsi que W.D. Hillis explique l'actuelle faiblesse d'une culture de la biologie théorique (HILLIS [1993]), que G. Rumelhard qualifie de « non pas tant utopique que totalement inadéquate » (RUMELHARD [1988]). Selon ce dernier, l'existence d'une biologie théorique dépend d'une capacité à formaliser mathématiquement des phénomènes, ce qui n'est pas envisageable dans tous les domaines de la biologie. Bien sur, dans certains domaines comme l'étude des régulations, l'écologie ou encore la biologie des populations, ce formalisme est mis en place et permet la théorisation de la discipline (LEGAY [1997]; RUMELHARD [1988]). Cette théorisation peut ouvrir la voie vers une progression par affinement du modèle qui devient, comme tout instrument suffisamment complexe, objet d'étude au même temps qu'outil (LEGAY [1997]; RUMELHARD [1988]).

Modèles formels

Il semble intuitif que des objets trop complexes vont souffrir de difficultés à être étudiés par la modélisation, notamment discursive, mais avant de revenir sur les apports de la modélisation pour résoudre des problèmes complexes en biologie, il est intéressant de clarifier comment des modèles formels voire mathématiques peuvent aider à résoudre ce problème. J-M. Legay définit les modèles formels à l’instar des modèles dialectiques, mais chez lesquels l’emploi du langage courant, naturel, est remplacé par des symboles. On parle d’axiomatisation : « un appauvrissement de l’expression courante par l’usage de symboles » (LEGAY [1997]). L’avantage de celle-ci réside dans sa capacité à permettre de manipuler lesdits symboles indépendamment de leur sens (LEGAY [1997]). Ainsi, comme il est fait en mathématiques, la cohérence du raisonnement est vérifiée par sa forme, et applicable à tout contenu adapté à l’emploi du modèle (qui en satisfait les hypothèses). C’est donc l’abstraction permise par les symboles qui participe à empêcher la complexité d’interférer dans le raisonnement. Bien sur, nous ne disposons pas de tous les outils mathématiques nécessaires pour traiter tous les problèmes que peut provoquer la complexité et des avancées dans cette discipline profiteront largement à la modélisation, en général. Cependant, les mathématiques ne sont qu’un cas de symbolique et de méthodes pour leur manipulation qui sont particulièrement éprouvées et grâce auxquelles des experts peuvent révéler des liens surprenants ou faire d’importantes déductions difficiles à mettre en valeur avec des modèles discursifs ou même biologiques (SERVEDIO et collab. [2014]). On dispose ainsi de tout un continuum de modèles formels entre les modèle discursif et les modèles mathématiques (LEGAY [1997]).

0.2 La méthode des modèles

0.2.1 La nécessité de modèles formels : l’étude d’objets complexes

Si l’étude de phénomènes complexes peut appeler à l’emploi de modèles formels, il est pertinent de tenter de définir la complexité. J-M. Legay qualifie de complexe un système qui peut voir sa nature changer du fait de la perte d’un de ses éléments (LEGAY [1997]). C’est du fait de l’interaction entre les composants d’un système que ce dernier change de propriétés suite à la séparation de ses constituants, dénaturation pouvant aller jusqu’à lui faire perdre sa qualité de complexe. L’existence de ces interactions empêche d’étudier indépendamment les composants d’un système, une approche dite « réductionniste » (LEGAY [1997]; NOBLE [2007]). L’approche inverse, qui se penche sur les propriétés émergentes d’un système, issues des interactions entre les éléments le

constituant et n'étant donc pas attribuables à l'un desdits constituants en absence des autres, est qualifiée d'« intégrationniste » (NOBLE [2007]). Un système dit complexe doit donc être étudié de manière intégrative pour conserver certaines de ses propriétés.

Pour J-M. Legay, la complexité est un choix. Elle intervient au moment de la définition du système étudié et porte certaines conséquences, notamment sur la méthode de travail qui sera entraînée par ce choix (LEGAY [1997]). Je ne discuterai de la complexité en tant que décision qu'au regard des conséquences de ce choix sur la méthode de travail par modélisation, ce qui est l'approche au cœur de la thèse de J-M. Legay dans son « discours sur la méthode » (LEGAY [1997]). La décision d'aborder un système comme complexe aura des conséquences sur les méthodes employées et les résultats obtenus qui sont assimilables à l'importance du choix d'un point de vue sur l'élaboration d'un modèle (abordé plus haut). J'illustrerai deux conséquences de la complexité sur l'évolution de la méthode de travail : celle due à la perte du critère d'évidence et celle due à la multiplication des causes et des effets.

Perte du critère d'évidence

La lutte acharnée livrée à l'erreur est à la base de la méthode scientifique pour la production de connaissances (LEGAY [1997]). Pour se prémunir de l'erreur, Descartes proposa la réduction des systèmes complexes en systèmes simples chez lesquels la vérité d'une observation apparaît évidente. Le critère d'évidence provient du « caractère manifeste de la vérité » que l'Homme a la capacité d'identifier (par « l'intuition de l'esprit qui sert à distinguer le vrai du faux, [en] récusant toute idée dont l'entendement n'a pas une connaissance claire » (DESCARTES et GRÖBER [1637])). Cependant, même en acceptant le critère d'évidence (donc la capacité de l'homme à distinguer l'évidemment vrai du faux dans des systèmes simples), l'approche de Descartes est fondée sur l'hypothèse que la séparation des composants d'un système n'a pas de conséquences sur son comportement, elle néglige donc les effets des interactions entre les constituants d'un système. Malgré ceci, la démarche cartésienne a permis de faire prendre conscience de l'importance du choix de la méthode sur notre exploration de la réalité (LEGAY [1997]). Cette remise en question de la méthode se trouve un successeur, selon J-M. Legay, dans les travaux de Claude Bernard sur la méthode expérimentale (LEGAY [1997]). Ces travaux aboutissent à la formulation d'un certain nombre d'obligations auxquelles doivent se soumettre les expériences en biologie pour s'assurer de relever de la vérité scientifique. Ces obligations sont au nombre de quatre : la clarification des hypothèses, la mise en place d'expériences critiques, la comparaison de témoins avec les « traités » et la nécessité de répétition comme gage de sûreté (voir BERNARD [1865] *in* LEGAY [1997]). Bien que les travaux de Claude Bernard soient en ligne directe avec la démarche cartésienne visant à étudier des systèmes simples passibles du critère d'évidence, ils assurent la production d'une vérité scientifique qui se doit d'être « valable en tout lieu et en

tout temps » (LEGAY [1997]).

Ainsi les résultats scientifiques produits selon la méthode de Claude Bernard aspirent à relever de la « vérité », avoir une valeur presque théorique et se doivent donc d'être valables de manière globale. J-M. Legay défend cette démarche en affirmant que les résultats obtenus à l'époque relèvent d'une telle généralité que l'aspect local de l'organisme modèle étudié n'affecte pas l'extension des résultats à de vastes catégories (LEGAY [1997]). Il donne l'exemple de la fonction glycogénique du foie qui ne dépend pas du sexe, de l'âge ou de la race de l'animal étudié. L'usage de modèles devient nécessaire quand les sujets d'étude sont sensibles à ces facteurs ou aux variations individuelles au sein d'une catégorie étudiée. Il me semble pertinent de noter ici que l'aspect global ou local d'un résultat peut difficilement être prédit par avance afin de justifier l'emploi de la seule méthode expérimentale ou de modélisation. De plus, la méthode discutée par Claude Bernard semble relever d'une époque où la recherche en biologie visait à identifier des lois universelles, à l'image des sciences physiques avant elle. Cependant, la réalisation de la variabilité intrinsèque des systèmes vivants a amené un changement d'approche pour l'étude de la biologie, ce qui a appelé, plus systématiquement, à l'emploi de la modélisation pour le traitement de résultats scientifiques.

Le changement de méthode que constitue l'usage de modèles pour l'étude d'objets complexes s'accompagne d'un changement de conception du résultat scientifique. L'évidence devient cohérence et plutôt que de parler de vérité on parle de degré de croyance, de facteur de certitude, de plausibilité ou de vraisemblance (LEGAY [1997]) qui marquent selon J-M. Legay le début de l'ère des modèles. Il en donne pour cause la complexification des résultats d'expériences, visible par la nécessité naissante de faire appel à des experts en plan d'expériences, de modèles pour leur élaboration, des statistiques pour l'analyse des résultats. Par analogie avec la méthode expérimentale, on peut parler dans ce cas de « méthode des modèles » (DROUIN [1988]; LEGAY [1997]). Ce changement de paradigme est référé par J-M. Legay comme la « troisième révolution » ayant mené à la méthode scientifique moderne, qu'il place en continuité du réductionnisme cartésien et de la méthodologie expérimentale de Claude Bernard. Il illustre la nécessité de ce changement de méthode par la complexification de la notion de vérité scientifique du fait de la perte d'un lien unique entre cause et conséquences. On a une multiplicité de causes provoquant une multiplicité de conséquences, ce qui complexifie l'acquisition de connaissances. Et ce sont les travaux de R.A. Fisher que J-M. Legay place comme initiateurs de cette rupture du dogme de la relation unique entre cause et effet (LEGAY [1997]).

Multiplicité des causes et des effets

Ronald Fisher était un statisticien anglais, qui a mis en place de nombreux concepts fondamentaux en statistiques comme en biologie dans la première moitié du XXe siècle.

Il a notamment étudié le rendement d'espèces d'intérêt agronomique, et ce sont ses travaux sur la comparaison de la productivité de plusieurs variétés de pommiers que J-M. Legay utilise pour caractériser l'apport révolutionnaire de la méthode des modèles (LEGAY [1997]). On imagine bien qu'un système agronomique est complexe, la production en masse d'une culture dépendant de l'espèce et de la variété étudiée, des facteurs biologiques et physico-chimiques du sol, de nombreux aspects climatiques tels que la température, l'exposition et l'humidité, sans oublier l'importance des pratiques culturales. Tous ces facteurs interagissent entre eux et influent sur la production. On ne peut pas se passer de certains éléments d'un système agronomique dans l'étude du rendement d'une parcelle, comme par exemple le rôle de l'agriculteur, longtemps négligé, mais qui a pris de l'importance dans des modèles récents plus intégratifs (LEGAY [1997]). Pour étudier ces systèmes, R.A. Fisher a utilisé une méthode qu'il avait mis en place pour l'étude de systèmes biologiques : la partition de la variance (FISHER [1925]). Elle est basée sur le fait que la variation dans des données, le rendement des pommiers par exemple, dépend de plusieurs facteurs que l'on peut identifier. L'idée étant que chaque facteur participe à la variation totale dans les données et on veut modéliser la part de cette variation due à chaque facteur et à leurs interactions. Il n'est pas nécessaire de se pencher plus en avant sur cette méthode pour voir comment elle associe plusieurs facteurs à un effet. Cette analyse pouvant être étendue à plusieurs effets (plusieurs variables), elle permet aussi, inversement, d'associer une multiplicité de causes à une multiplicité de conséquences.

Cette manière d'analyser les données, donc de concevoir les expériences, de penser la méthode d'acquisition de connaissances a notamment forcé à reconnaître les facteurs non contrôlés, à les intégrer dans l'analyse. Les facteurs contrôlés, qui sont maîtrisés et analysés par l'expérimentateur, ne sont plus les seules causes de l'effet observé. Même minoritaires, les facteurs non contrôlés doivent être pris en compte dans une hiérarchisation des causes. Pour Legay, c'est cette reconnaissance qui a permis le passage d'un lien de cause à effet simple avec une portée globale (résultats répétables et valables en tout point) à des liens de causalité multiples (LEGAY [1997]). Ce changement de conception du résultat scientifique amène à la nécessité de modéliser localement une situation complexe pour en produire une représentation permettant une analyse fine. Dès lors, l'analyse (non descriptive) de données requiert un modèle statistique et les statistiques sont employées à la production des résultats. On voit apparaître des expertises en conception et exécution de plan d'expériences ainsi qu'en analyse de données (LEGAY [1997]). Dans ce cadre on teste un résultat contre une hypothèse posée et surtout clarifiée, formalisée, par la modélisation. C'est la naissance, en biologie, de l'analyse moderne des données qui ouvre le chemin à l'« ère des modèles » (LEGAY [1997]).

0.2.2 Les apports de la modélisation

L'inclusion d'une étape de modélisation dans la mise en place et l'analyse des résultats d'une expérience a permis de diffuser l'emploi de modèles, notamment statistiques (MAY [2004]), pour traiter des données complexes et réduire l'impact de biais pouvant causer des mésinterprétations de résultats. Les modèles sont donc rentrés dans la culture scientifique comme liés aux données : ils valident notre compréhension d'un résultat par notre capacité à le prévoir (DOUGHERTY et BRAGA-NETO [2006]; VEBER et collab. [2004]). Ainsi, le réalisme d'un modèle sera évalué par sa correspondance aux données et, réciproquement, il peut être exigé de résultats différant fortement d'attendus théoriques robustes une vérification plus scrupuleuse. L'aller-retour entre résultats et théorie est prolifique pour l'établissement de modèles efficaces ainsi que la mise en place et le traitement d'expériences complexes (une approche plébiscitée de nos jours par la diffusion d'une forme de Bayésianisme, même au-delà de la méthode scientifique, voir aussi DROUET [2016]). Cependant, malgré l'emploi toujours plus fréquent de modèles dans une approche expérimentale, la biologie théorique, elle, reste une discipline peu répandue (HILLIS [1993]; MAY [2004]; RUMELHARD [1988]) et, au-delà de leur lien avec des résultats expérimentaux, l'intérêt de l'emploi de modèles théoriques reste largement incompris par la majorité des biologistes (SERVEDIO et collab. [2014]). Si la méthode scientifique est maintenant celle des modèles, il est important de comprendre leurs apports qui peuvent aller au-delà de prédictions soient-elles quantitatives ou qualitatives (SERVEDIO et collab. [2014]), et c'est sur ce point que je conclurais ce préambule.

Modèles prédictifs

Quand on évoque les succès de la modélisation, ce sont souvent les modèles utilisés en physique qui viennent à l'esprit. Depuis des siècles déjà, ils ont permis de prédire le mouvement des planètes à partir de données dont la précision peut sembler ridicule face à l'immensité des connaissances accumulées aujourd'hui sur les astres. Fondée des décennies de cela, et par une approche de modélisation mathématique (certes motivée par des observations contredisant les théories en vigueur), la très célèbre théorie de la relativité persiste à nous fournir des prédictions vérifiées sur l'existence de nombreux phénomènes (comme la récente observation d'ondes gravitationnelles, voir par exemple ABBOTT et collab. [2016]). Ce ne sont pas des cas récents ou isolés, on peut mentionner la célèbre comète de Halley dont la périodicité a été calculée et a permis de prédire son retour près d'un siècle avant qu'il ait eu lieu, en 1758, ayant participé à populariser la précision et l'universalité des lois de la gravitation. Si ces succès et leur popularité ont participé à créer une relation de longue date entre les sciences physiques et la modélisation, ce n'est pas le cas pour les sciences de la vie (HILLIS [1993]; MAY [2004]). On peut s'étonner de la capacité de modèles mathématiques simples à décrire des lois phy-

siques complexes, contrastant avec les difficultés qu'affrontent les sciences biologiques pour identifier des lois globales ou faire des prédictions. La biologie est ainsi souvent perçue comme trop variable ou complexe pour être théorisée, de par le manque de succès de théories simples pour décrire ou prédire des phénomènes biologiques (HILLIS [1993]). Cependant des approches prédictives peuvent être mises en place notamment quand on quitte les détails moléculaires pour rentrer dans des approches à l'échelle des populations (RUMELHARD [1988]).

Selon J-M. Legay, des modèles de dynamique des populations, dans le domaine de l'écologie, sont parmi les premiers à avoir permis une approche théorique en biologie (LEGAY [1997]). Ces derniers ayant prité de l'importance au yeux de la communauté dès lors qu'ils ont fourni des prédictions testables précises grâce aux travaux de MacArthur et Hutchinson (HUTCHINSON et MACARTHUR [1959]; MAY [2004]). Le changement d'échelle au niveau de la population (ou la nécessité) aidant, même un phénomène fortement influencé par des variables propres à des individus, comme la transmission d'une maladie, peut être modélisé de manière statistiquement précise. L'emploi de modèles en épidémiologie a largement guidé les politiques de santé de différents gouvernements et organismes (DE JONG [1995]). L'abondance de données cliniques et les problèmes éthiques (et pratiques) que pose l'expérimentation humaine et/ou à grande échelle sur la transmission de maladies ont sans doute poussé à la mathématisation de la discipline. La difficulté à obtenir des données peut elle aussi, inversement, être moteur de la production de modèles quantitatifs permettant d'exploiter voire d'extrapoler au mieux les données disponibles. Ainsi, disposant très majoritairement d'informations sur les systèmes vivants actuels pour comprendre leur passé, la biologie de l'évolution a fourni nombre de modèles quantitatifs permettant d'inférer l'état de séquences génétiques ancestrales à partir de celles des espèces observables. On peut ainsi utiliser la différence entre séquences pour dater la divergence entre espèces en faisant l'hypothèse que l'ADN évolue avec régularité, telle une horloge moléculaire (HASEGAWA et collab. [1985]). Cette hypothèse peut être relâchée de plusieurs manières : en tenant compte des pressions de sélection sur des séquences, toute portion d'ADN n'étant pas aussi libre d'évoluer qu'une autre du fait de contraintes chimiques (JUKES [1987]) ou de la sélection (GOLDMAN et YANG [1994]). Ces modèles ont largement profité de la puissance de calcul croissante pour implémenter dans leurs prédictions la stochasticité intrinsèque au processus évolutif.

Les prédictions par simulation en évolution ne sont pas les seules à avoir bénéficié de l'augmentation de la puissance de calcul et du développement de méthodes stochastiques. En effet représenter de manière réaliste la biologie de la cellule requiert souvent la résolution d'imposants systèmes d'équations différentielles. Celle-ci a été rendue possible au milieu du XXe siècle par l'emploi des premiers calculateurs, mais ce

n'est qu'après les années 1970 que des méthodes stochastiques ont été appliquées à ce domaine pour modéliser l'effet de molécules présentes dans la cellule à d'extrêmement faibles concentrations (ENDY et BRENT [2001]). En effet, des systèmes extrêmement bien étudiés où de nombreux intervenants sont connus et caractérisés (en termes, par exemple, de variables biochimiques comme différentes constantes d'affinités, cinétiques enzymatiques ou vitesses de transcription, de traduction et de dégradation des gènes et de leurs produits) comme les systèmes de régulation des phases lytiques ou lysogéniques de certains bactériophages (CHERRY et ADLER [2000]; LAURENT et KELLERSHOHN [1999]) semblent idéaux, notamment du fait de leur petite taille qui permet d'envisager de les étudier de manière exhaustive afin de mettre en place une modélisation complète d'un système génétique. Ces études permettent d'illustrer un point important : la modélisation explicite et détaillée d'un processus cellulaire requiert non seulement une connaissance approfondie du système et une caractérisation détaillée de ses composants, paramètres difficilement estimables, mais aussi l'exploration des mécanismes qui régissent ce système. Par la comparaison de modèles quantitatifs et de résultats d'expériences, on découvre l'importance de la stochasticité dans la régulation ou d'une discrétisation du temps ou des quantités de régulateurs pour reproduire correctement les cycles de réplication de bactériophages ou les cycles circadiens, (DE JONG [2002]; ENDY et BRENT [2001]; HASTY et collab. [2001b]; SMOLEN et collab. [2000]). Pour explorer l'importance de ces mécanismes, on peut avoir recours à des modèles plus simples, qui se passent des détails des systèmes étudiés pour en disséquer le comportement et faire des prédictions plus qualitatives que quantitatives.

En effet, on comprend facilement ainsi qu'il n'est pas nécessaire de s'encombrer de tous les détails nécessaires à rendre un modèle « réaliste », au sens de biochimiquement explicite, pour explorer l'importance et l'existence de phénomènes méconnus. Plusieurs formalismes ont été mis en place pour étudier, par exemple, des systèmes de régulation de manière qualitative (DE JONG [2002]; WEBER et collab. [2004]), réduisant la nécessité de caractériser pleinement un système pour son étude. L'accumulation de paramètres et de données peut rendre l'interprétation des résultats de modèles aussi complexe que celle des résultats expérimentaux. Un exemple pertinent en est donné dans (MAY [2004]) : pour déterminer s'il était utile de bannir la viande bovine du marché alimentaire après l'épidémie de vache folle au Royaume-Uni autour des années 2000, deux modèles ont été employés, l'un plus complexe que l'autre. L'utilisation du modèle plus complexe pour la prise de décision finale a masqué l'importance relative des différents paramètres et des résultats du modèle et a participé à la prise de décision finale conduisant au bannissement de la viande bovine. A l'opposé, le modèle plus simple produisait des données plus manipulables, intuitivement compréhensibles, et mettait en valeur le fait que le bannissement, intervenant après le pic de l'épidémie et après que

d'autres mesures aient été mises en place, n'aurait pas eu de conséquences sensibles sur l'épidémie. La décision prise allait à l'encontre de ce que l'auteur qualifie d'« admirable intuition du grand public » et fut, en effet sans grand impact sur l'épidémie (MAY [2004]). Bien sur, la méthode scientifique a souvent permis de nombreux résultats qui vont à l'encontre de l'intuition, mais cela illustre que la capacité d'un modèle à produire des résultats manipulables, simples, et à mettre en valeur des hypothèses importantes est capitale pour la prise de décisions ou la production de connaissances. Encore une fois, dans le cadre d'un objectif particulier, l'emploi d'un modèle simplifié peut-être bien plus pertinent que celui d'un autre, plus proche de la réalité (SOLER [2013]). Même si les résultats des deux approches s'avèrent être équivalents, il est plus difficile de manipuler des informations complexes et l'on peut, ce faisant, négliger des hypothèses ou commettre des erreurs de raisonnement.

Au delà de la prédiction

Ceci nous amène à un apport capital et bien souvent négligé de la modélisation : le test formel d'hypothèses ou de validité d'un déroulement logique. Plutôt que de viser à être prédictifs et nécessiter la validation par comparaison avec des expériences, certains modèles formels simples (qu'on peut voir appelés « *toy models* » ou « *proof-of-concept models* », illustrant leur rôle) peuvent être eux-mêmes les vérifications de modèles discursifs (SERVEDIO et collab. [2014]). Au même titre qu'une expérience vérifie la puissance prédictive d'un modèle, la formalisation d'un modèle verbal sert à en tester la logique, à vérifier la causalité entre prémisses et conclusions, révélant parfois des hypothèses cachées par l'intuition dont on peut faire preuve face à un modèle discursif (voir SERVEDIO et collab. [2014], box 2, pour un exemple détaillé). La modélisation (même discursive, dans le cadre de la conception d'une expérience) peut être un outil heuristique (DROUIN [1988]; SOLER [2013]), visant à explorer des pistes nouvelles, l'emploi de modèles formels doit être mis en avant pour se prémunir d'erreurs de raisonnement dans le cadre de sujet complexes ou dont la définition est floue. Par exemple, l'habitude de produire des explications en termes de sélection a souvent mené à des interprétations adaptationnistes, difficiles à vérifier empiriquement du fait de la difficulté à estimer correctement la valeur sélective d'individus. Inversement, produire un modèle simple pour s'assurer que le phénomène décrit pourrait potentiellement avoir l'effet attendu sur la valeur sélective d'un individu est plus envisageable et peut appeler à revisiter des interprétations préalables qui semblent logiques (voir SERVEDIO et collab. [2014], box 3, pour un exemple synthétique).

En effet, un avantages mieux reconnu de la modélisation réside en sa capacité à traiter des sujets pour lesquels les données sont impossibles (voir plus haut) ou simplement difficiles à obtenir autrement. De plus, une approche d'un sujet par modélisation est, en règle générale, plus rapide et moins coûteuse qu'une approche expérimentale

(si tant est que cette dernière puisse traiter ledit sujet). Il est donc envisageable de produire un modèle préliminaire pour tester une hypothèse avant de s'engager dans une procédure expérimentale longue, coûteuse et complexe. La production de multiples modèles, même redondants, peut participer à l'émergence d'outils intellectuels utiles. Si un modèle peut être conceptuellement adapté à traiter plusieurs phénomènes, disposer d'une multitude de modèles pour l'étude d'un sujet peut amener à faire, à travers les modèles, un lien entre deux concepts ou méthodes qui semblaient essentiellement distinctes (DROUIN [1988]). Ainsi certaines découvertes fondamentales en théorie du chaos ont été motivées par des problématiques issues de l'écologie (voir, par exemple GLEICK [1987] *in* MAY [2004]). S'il est souvent mis l'accent sur la puissance prédictive et descriptive des modèles, ou sur leur intérêt pour aborder des thématiques difficilement traitables par une approche expérimentale, il ne faut pas négliger l'intérêt heuristique qu'ils présentent pour étudier des domaines nouveaux ou introduire des concepts innovants.

Loin de l'image quantitative et précise qu'arbore souvent la modélisation, son objectif n'est pas essentiellement de fournir des prédictions détaillées. Certes, les modèles visent à produire une représentation (plus ou moins simplifiée) de la réalité. Mais la description précise et la prédiction n'ont pas à être leurs objectifs premiers. L'accent sur ces aspects peut se faire au détriment de leur généralité (LEVINS [1966]). Une force bien trop souvent négligée des modèles réside en leur capacité à formaliser des problèmes et définir des notions, étapes nécessaires à la théorisation d'une discipline (RUMELHARD [1988]). Cette puissance de formalisation permet aux modèles les plus mathématiques de servir de test aux modèles dialectiques qui peinent à représenter des phénomènes complexes (SERVEDIO *et collab.* [2014]). De manière plus pragmatique, un point qui a pu rendre la modélisation attractive est la capacité qu'elle confère à étudier un phénomène quand peu de données sont disponibles (SERVEDIO *et collab.* [2014]). Ainsi les résultats de modèles seront souvent la seule source de « données » sur lesquelles des théories pourront naître et s'étoffer, bien avant de pouvoir commencer à fournir des prédictions de près ou de loin testables. Enfin, la modélisation reste un outil heuristique exceptionnel et, bien qu'utiliser des modèles au-delà de leur zone de validité peut mener à des erreurs, le constat, prudent, de parallèles entre diverses formalisations a pu permettre de révéler des liens entre des disciplines ou des méthodes que rien ne semblait rapprocher (DROUIN [1988]; MAY [2004]). Enfin la modélisation, même basée sur des hypothèses erronées, a permis (notamment à travers la correction de ces erreurs) de changer notre méthode de travail et notre conception même de la vérité scientifique, comme avancé par J-M. Legay dans son discours sur la méthode des modèles.

Chapitre 1

Évolution des caractères complexes

Sommaire

1.1	Contexte de l'étude	3
1.1.1	La Relation Génotype-Phénotype	3
1.1.2	Intérêts de l'étude	7
1.2	Propriétés de la relation Génotype-Phénotype	8
1.2.1	Propriétés dues à la complexité des <i>GPmap</i>	8
1.2.1.1	Pléiotropie	9
1.2.1.2	Épistasie	10
1.2.1.3	Organisation en réseaux neutres	12
1.2.2	Propriétés évolutives de la <i>GPmap</i>	13
1.2.2.1	Historique de la canalisation du développement	13
1.2.2.2	Canalisation environnementale	16
1.2.2.3	Canalisation génétique	19
1.2.2.4	Canalisation et évolvabilité	22
1.3	Intégration de l'environnement dans la relation génotype-phénotype	25
1.3.1	L'hérédité non génétique	25
1.3.1.1	Mécanismes d'hérédité épigénétique	26
1.3.1.2	Modéliser l'hérédité épigénétique	30
1.3.1.3	Variabilité des systèmes épigénétiques	30
1.3.1.4	Hérédité non génétique et environnement	32
1.3.1.5	Approches mécanistiques	33
1.3.2	Plasticité phénotypique	36
1.3.2.1	Pluralité des phénomènes plastiques	36
1.3.2.2	Rôle de la plasticité phénotypique dans l'évolution	44
1.3.2.3	Assimilation génétique et effet Baldwin	47

1.3.2.4	Modéliser le rôle de la plasticité dans l'évolution . .	54
1.4	Problématique	58

1.1 Contexte de l'étude

1.1.1 La Relation Génotype-Phénotype

Les systèmes vivants présentent une multitude de caractères variés dont beaucoup leur ont permis de s'adapter à une vaste diversité de milieux présentant des contraintes diverses, qu'elles soient abiotiques (comme la température, la concentration d'un composé chimique) ou biotiques (du fait, par exemple, de la compétition entre occupants du même milieu). L'occupation de ces nombreuses niches écologiques a radicalement transformé la face de notre planète, pouvant affecter de son atmosphère à son relief (voir, par exemple, BEYERS [2004]). Pour comprendre les systèmes vivants et leur adaptation à leur milieu de vie il faut étudier leurs caractères et leur évolution, soient-ils morphologiques (la taille, la forme ou la couleur d'un individu), physiologiques (la capacité à dégrader, synthétiser ou sécréter une multitude de produits métaboliques) ou même comportementaux (la fuite face à un danger, la coopération entre individus).

Les sciences de la vie désignent comme « phénotype » *tout* caractère d'un être vivant qui peut être défini comme objet d'étude. Ceci englobe une incommensurable variété de traits allant de l'état d'une séquence d'ADN (même dont le rôle est inconnu), la réponse à un stress (même un qui n'aurait jamais été rencontré par un organisme), la vitesse de réponse à un stimulus... La définition d'un phénotype n'a de limites que l'intérêt de l'étude qu'elle peut servir, et par laquelle elle est contrainte. En effet il n'y a pas de sens à considérer un phénotype de manière globale, on parle souvent de caractère *étudié* parce qu'obtenir la totalité du phénotype d'un individu impliquerait de mesurer tous les caractères possiblement mesurables de cet individu, dans tous les stades de sa vie et dans tous les environnements possibles. Bien que des études dites de « phénotique » existent (HOULE et collab. [2010]) et visent à décrire un maximum de phénotypes, ceci est fait dans le but de décrire au mieux les effets phénotypiques de perturbations génétiques ou environnementales. De la même manière, seuls certains caractères procurent à leur porteur un avantage évolutif et seront étudiés dans le cadre du processus d'adaptation.

La sélection naturelle, introduite par DARWIN [1859], est le processus qui confère un avantage relatif, en termes de succès reproducteur, aux individus mieux adaptés à leur milieu. C'est une des forces majeures de l'évolution, et la seule à être intrinsèquement directionnelle (elle permet une *augmentation* à court terme de la valeur adaptative) (voir HUXLEY et collab. [1942] pour une synthèse de référence sur la théorie synthétique de l'évolution). Deux faits intéressants à mentionner sont que la sélection naturelle n'est pas la seule force évolutive (on peut mentionner les mutations ou la dérive génétique dont le rôle sera illustré à certains points de la présente étude) et que le processus à la base de la sélection « naturelle » peut survenir dans des systèmes artificiels. De fait, les

conditions nécessaires pour pouvoir observer de la sélection parmi un ensemble d'individus (une population) sont simples et peuvent être reproduites, par exemple, *in silico*. Ces conditions sont au nombre de trois (LEWONTIN [1970]) : il est tout d'abord nécessaire que les individus à sélectionner présentent une variation au niveau d'au moins un caractère (d'où la nécessité d'une population). La deuxième condition réside dans le fait que cette variation doit conférer un avantage reproducteur (on parle de « valeur sélective » et j'emploierais l'anglicisme « *fitness* ») à certains individus par rapport à d'autres. Enfin il faut que ces caractères soient, ne serait-ce que partiellement, héréditaires, c'est à dire que le processus de reproduction génère des descendants similaires à leurs parents. La sélection agit donc au niveau d'un individu et directement sur son phénotype. Elle n'agit qu'indirectement sur les mécanismes qui permettent la mise en place dudit phénotype, et ce, du fait de l'hérédité.

L'hérédité des caractères repose principalement sur l'existence d'un génome, c'est-à-dire l'ensemble des gènes, ou plus généralement d'information génétique, d'un organisme (bien que ce point de vue soit remis en question, voir sections 1.3 et 5.1). Les gènes sont de l'information, stockée sous la forme d'une molécule d'ADN, et qui, traitée par un système d'expression, permet de mettre en place les caractères d'un organisme. Cette information est un patron permettant de produire deux types de molécules : des ARN (directement) et des protéines (par le biais d'ARN messagers) qui sont responsables de la mise en place des fonctions moléculaires (structurales ou métaboliques) d'un organisme. C'est parce que l'information contenue dans les gènes permet de mettre en place à la fois son système de réplication et celui d'expression des caractères qui peuvent conférer un avantage à sa reproduction, que le génome, au cœur de l'hérédité, est central dans l'existence, la transmission et la variation du phénotype. Cette dernière provient notamment d'erreurs dans la réplication de l'ADN qui ont pour conséquences des variations (adaptatives ou maladaptatives) dans le phénotype.

On parle de génotype, à l'instar du phénotype, pour une partie de l'information génétique d'un individu qui présente un intérêt dans le cadre d'une étude. Le génotype d'un individu est donc l'ensemble de ses variants génétiques (allèles). À une position donnée de son génome (locus), un individu peut posséder plusieurs allèles s'il possède plusieurs copies de son information génétique (plusieurs haplotypes). Il est intéressant de souligner que, contrairement au phénotype, le génome est fini. Ceci implique d'une part qu'il est possible (et de plus en plus facile) de le mesurer de manière exhaustive, et d'autre part que la relation qui unit le génotype au phénotype est loin d'être triviale.

Le phénotype, qui permet par essence de caractériser un individu et représente la cible du processus de sélection, est donc déterminé par le génotype. Ainsi l'étude de l'ensemble des mécanismes qui permettent la mise en place d'un phénotype à partir

d'un génotype est cruciale pour la compréhension du vivant. Le lien entre le génotype et le phénotype est nommé « relation génotype-phénotype ». On peut se la figurer comme une carte complexe qui relie le premier aux seconds et que je désignerais par l'anglicisme « *GPmap* » (LEWONTIN et collab. [1974]; ORGOGOZO et collab. [2015]). Un des éléments qui rend cette relation complexe et qui permet à un génotype de faible dimensionnalité de se traduire en un phénotypes de très haute dimensionnalité est l'importance capitale de l'environnement dans la *GPmap*.

Le rôle de l'environnement dans la mise en place de variations phénotypiques entre individus génétiquement proches est très bien illustré par les différences qui peuvent exister entre jumeaux. On peut illustrer ces variations en considérant le comportement, phénotype doté de bases génétiques (MURREN et collab. [2015]). Celui-ci sera, bien sûr, différent entre deux « vrais » jumeaux, génétiquement identiques, du fait de leurs expériences diverses. Mais une activité physique, une exposition au soleil ou une nutrition différentes entre deux « vrais » jumeaux peuvent aussi entraîner des différences morphologiques qui s'accroîtront avec le temps. Enfin, un cas pertinent à mentionner est la possibilité « d'accidents ». Un individu perdant un membre à la suite d'un événement infortuné verra son phénotype modifié pour des raisons non génétiques. Évidemment ce genre de cas présente peu d'intérêt pour l'étude des procédés développementaux (voir ci-dessous), mais ce genre d'altérations du phénotype peut avoir à être pris en compte dans des données et participer à complexifier l'étude de la relation génotype-phénotype. Ces cas ne seront pas considérés dans la présente étude.

Le terme de « processus développemental » désigne tous les phénomènes par lesquels le phénotype est mis en place (au sens que Lincoln attribue au terme « épigénétique », tel que défini par Waddington (voir LINCOLN et collab. [1982] in DEANS et MAGGERT [2015] et section 1.3.1). Son emploi est souvent réservé aux organismes multicellulaires du fait des particularités de l'ontogenèse des pluricellulaires (le caractère obligatoire des communication cellulaires, les conséquences de la multiplication et de la différenciation cellulaire, la distinction des lignées germinales et somatiques. . .), et de la place importante qu'ils tiennent dans l'étude (nécessairement anthropocentriste) des sciences de la vie. Le développement de pluricellulaires peut présenter des propriétés qui ne peuvent être retrouvées chez des unicellulaires, une discussion de la possibilité et de l'intérêt d'étudier globalement certaines propriétés des mécanismes de mise en place des phénotypes, non spécifiques au développement d'organismes pluricellulaires, est présentée en section 2.4.1. Ici je l'emploierais, dans le sens plus communément accepté parmi la communauté des microbiologistes, pour désigner les mécanismes de détermination du phénotype, indifféremment pour des unicellulaires ou des pluricellulaires (GILBERT [2000b]).

Au delà du rôle direct de l'environnement dans la mise en place de différents phéno-

types par un génotype, le développement est un processus pouvant présenter une part de stochasticité. Un exemple frappant est l'inactivation aléatoire d'un des deux chromosomes X chez des mammifères femelles pendant le développement (LYON [1999]). Ces chromosomes étant porteurs de gènes participant à la coloration du pelage, il est impossible de cloner à l'identique un chat (SHIN et collab. [2002]), au grand dam de l'industrie du clonage félin... La notion de micro-environnement a été introduite pour caractériser ces variations stochastiques d'une forme d'environnement intérieur pendant le processus de développement, aboutissant à des variations phénotypiques. A l'instar des variations « macro-environnementales » qui modifient le phénotype morphologique d'un animal par exemple, les variations micro-environnementales sont à considérer pour comprendre le comportement de toute cellule ou groupe de cellules qui participent au développement dudit animal. Ainsi, une distinction est faite entre deux effets que peut avoir l'environnement sur la relation génotype-phénotype, entre un environnement "contrôlé" face auquel un ensemble d'individus vont avoir une réponse phénotypique similaire (macro-environnement) et un micro-environnement, incontrôlé, servant à expliquer les variations phénotypiques (comme un bruit) entre individus génétiquement identiques soumis au même environnement. Dans des populations naturelles, où les individus d'une population sont soumis à des environnements différant par de multiples aspects, cette distinction s'estompe (DEBAT et DAVID [2001]).

Même en présence d'un environnement contrôlé, l'étude des processus permettant la mise en place d'un phénotype donné par un génotype donné est aussi difficile qu'intéressante. Générée (notamment) par la variation génétique, une variation phénotypique sera présente dans des populations et permettra la réponse à la sélection, provoquant une variation de fréquences alléliques. Ainsi, étudier les mécanismes traduisant une variation génétique en variation phénotypique est nécessaire pour comprendre l'évolution des populations, qui peut être représentée comme leur déplacement sur une *GPmap* (ORGOGOZO et collab. [2015]). Une approche qui peut être employée pour décrire ces mécanismes consiste à étudier des « réseaux de gènes », la mise en place d'un phénotype se faisant par l'action de nombreux gènes en interaction (voir DAVIDSON et collab. [2002]; PRUD'HOMME et collab. [2007]; VON DASSOW et collab. [2000] et chapitre 2). Notamment, ceux-ci répondent à de multiples signaux et s'expriment différemment en fonction de leur environnement qu'ils doivent percevoir et intégrer à un processus de régulation. Dans cette étude, j'étudie des réseaux de régulation, responsables du contrôle de l'activité des gènes permettant la mise en place de phénotypes. Cette approche permet d'étudier une *GPmap* explicite, le réseau de gène, où les effets d'une variation génétique sur une variation de phénotype ne sont pas simples, directs et définis par construction dans le modèle (DRAGHI et WHITLOCK [2012]), mais peuvent être étudiés pour comprendre ce processus développemental de mise en place d'un phénotype

par un réseau de régulation dans un modèle simple.

1.1.2 Intérêts de l'étude

Dans les paragraphes précédents j'ai expliqué ce qu'est une relation génotype-phénotype et espère être parvenu à en dépeindre la complexité. Je conclurais cette section en présentant pourquoi, malgré la difficulté de la tâche, son étude est d'un intérêt majeur pour les sciences de la vie et peut apporter des pistes intéressantes dans d'autres domaines.

L'étude de phénomènes complexes invite assez généralement à des développements méthodologiques ou conceptuels d'intérêt. Ainsi, le traitement de données biologiques complexes appelle à la mise en place d'outils statistiques innovants, dont un des meilleurs exemples reste la partition de variance introduite par Fisher et qui est à la base de la génétique quantitative (FISHER [1925], voir aussi sections 2.1 et 0.2.1). Le développement en parallèle de la biologie et de l'informatique a notamment permis l'apparition d'algorithmes génétiques ou de computation évolutive (SPIROV et HOLLOWAY [2013], mais c'est dans les efforts dédiés au traitement de séquences et à l'identification de gènes, dans l'espoir de pouvoir prédire des phénotypes moléculaires à partir de séquences d'ADN, que le champ de la bioinformatique s'est développé amenant notamment d'innovants algorithmes de recherche (ALTSCHUL et collab. [1990]). De la même manière, l'étude des mécanismes de régulation permettant la régulation de l'expression des gènes et la mise en place de caractères complexes ainsi que leur évolution peut produire des apports techniques, méthodologiques ou conceptuels intéressants.

Dans le cadre plus spécifique de la biologie de l'évolution, l'étude des relations génotype-phénotype est une thématique centrale. Pour le moment, l'étendue de la complexité de cette relation commence à peine à être appréhendée. L'importance du développement pour amplifier ou atténuer l'effet de perturbations génétiques sur les phénotypes fait l'objet de nombreuses études (discutées dans DE VISSER et collab. [2003]; FLATT [2005]; WAGNER et ALTENBERG [1996], et en section 1.2.2). La prise en compte des propriétés du système développemental est toujours plus mise en avant pour la compréhension des organismes et de leur évolution (LALAND et collab. [2015]; ULLER et collab. [2018]). De plus, la part de déterminisme génétique et le rôle de la stochasticité dans la mise en place d'un phénotype est souvent méconnue (DOUGHERTY et BRAGA-NETO [2006]; ENDY et BRENT [2001]). De nombreux auteurs appellent à prendre en compte ces propriétés du développement ainsi que la multiplicité de la relation génotype-phénotype pour mettre à jour la théorie de l'évolution. On parle dans ce cas d'une « synthèse évolutive étendue », ou simplement de « synthèse étendue », je réfère le lecteur à JABLONKA et LAMB [2005]; PIGLIUCCI et MULLER [2010]; WEST-EBERHARD [2003] pour des ouvrages de référence, ou plus synthétiquement LALAND

et collab. [2015]; PIGLIUCCI [2009] et en discussion (section 5.1). Deux mécanismes qui rendent la relation génotype-phénotype multiple sont l'existence d'une hérédité non génétique, dont l'impact sur l'évolution n'est pas établi, ainsi que la plasticité phénotypique, qui décrit la production de plusieurs phénotypes par un génotype en fonction de l'environnement. C'est leur impact sur l'évolution de réseaux de régulation, responsables du contrôle de l'expression des gènes pour la mise en place de caractères, qui fait l'objet du présent document.

Pour mener cette étude, j'ai utilisé un modèle de réseau de régulation à la fois assez simple pour être manipulable et intellectuellement compréhensible ainsi que peu "coûteux" à simuler (en termes de temps de calcul) tout en restant assez complexe pour présenter des propriétés émergentes, afin d'étudier les relations complexes entre génotype et phénotype et leurs impacts sur l'évolution. Il est souvent fait référence à ce modèle comme le "modèle de Wagner" (WAGNER [1994]), il est introduit et le choix de son emploi pour l'étude de la relation génotype-phénotype sont discutés en chapitre 2. Cette discussion est accompagnée d'une autre sur la possibilité d'aborder des résultats sur le rôle de l'environnement sur la relation génotype-phénotype du point de vue des propriétés du développement (section 2.4.1). Les résultats en question portent notamment sur le potentiel de réseaux de régulation transcriptionnels à changer de trajectoire évolutive en présence d'hérédité maternelle (chapitre 3) ou à produire de multiples phénotypes en réponse à un signal environnemental (chapitre 4). Avant d'introduire ces phénomènes, intégrant profondément l'environnement dans la *GPmap* (section 1.3), je présenterai des propriétés dues au caractère complexe de cette relation génotype-phénotype et leur impact potentiel sur l'évolution des organisme (section 1.2, ci-après).

1.2 Propriétés de la relation Génotype-Phénotype

1.2.1 Propriétés dues à la complexité des *GPmap*

Avec l'arrivée du séquençage, on a pensé avoir accès à la clef de la compréhension du vivant. Disposer de l'ensemble des gènes d'un individu devait permettre d'élucider les mécanismes de la relation génotype-phénotype (PIGLIUCCI [2009]). Bien sûr, il y a une difficulté méthodologique et technique à reconstituer un génome à partir de fragments de séquences ADN et une difficulté encore supérieure à identifier des gènes dans la séquence génétique d'un individu. De plus, la capacité de prédire la fonction d'une protéine ou même sa structure à partir d'une séquence génétique est encore hors de portée. Mais au-delà de ces limites techniques et méthodologiques, au-delà même de la difficulté à comprendre les relations génotype-phénotype du fait du

grand nombre de gènes impliqués dans la mise en place de différents caractères, les relations génotype-phénotype présentent des propriétés spécifiques qui doivent être identifiées pour l'étude des *GPmaps*. Ces propriétés gagnent à être étudiées dans des systèmes simples où l'identification de la fonction d'un gène n'est pas limitante et où le nombre d'éléments impliqués est restreint (des systèmes théoriques, synthétiques ou même quelques systèmes génétiques simples et bien caractérisés que l'on peut trouver chez des organismes modèles) (ANCEL et FONTANA [2000]; FUJIMOTO et collab. [2008]; ULLER et collab. [2018]). Dans cette section sont présentées plusieurs de ces propriétés dues aux interactions génétiques intrinsèques aux relations génotype-phénotype et leur rôle dans l'existence de propriétés de *GPmap* affectant l'évolution des populations.

1.2.1.1 Pléiotropie

Les systèmes responsables de l'expression d'un gène, la synthèse d'une protéine ou son transport à une localisation permettant la mise en place d'un trait sont composés de multiples gènes qui jouent mécaniquement un rôle dans l'existence de la plupart des fonctions d'un organisme. Au delà de cette considération générale, on peut noter que l'existence de quelques 20.000 gènes a été estimée chez l'humain par exemple, un nombre bien inférieur aux attendus par la génétique classique (VOGEL [1964]). Traditionnellement, un gène était associé à la production d'une molécule donnée participant à une fonction, cependant il existe plusieurs mécanismes permettant à un gène de produire plusieurs protéines (un exemple frappant est l'épissage alternatif VENABLES et collab. [2011]). Malgré ça, le nombre de caractères observables chez un humain reste *mécaniquement* bien supérieur au nombre d'entités moléculaires distinctes qu'il comporte. En plus de tous les traits macroscopiques, microscopiques ou métaboliques observables chez un individu, il existe une variété de mécanismes permettant leur développement et leur régulation qui requièrent communication cellulaire et autres signalisations. Dans son déroulement, l'évolution a donc souvent employé des mécanismes déjà façonnés par la sélection pour remplir de nouvelles fonctions, suivant ainsi le célèbre principe du « bricolage moléculaire » de François Jacob (JACOB [1977]). Cette caractéristique assez générale des gènes à participer à la mise en place de nombreux caractères porte le nom de « pléiotropie » et a un impact important sur l'évolution.

L'existence de pléiotropie représente un défi important pour la compréhension, par exemple, de la réponse à la sélection. Plusieurs caractères impliquant l'expression d'un gène donné vont ainsi varier de concert en réponse à la sélection sur l'un d'entre eux (on parle de corrélations génétiques, voir aussi section 2.1.2). Si, parmi ces traits, l'un est soumis à sélection stabilisante (il présente un avantage à maintenir un même état sur plusieurs générations), la variation de l'expression d'un des gènes qui participe à sa mise en place (du fait de la sélection sur un *autre* caractère) peut être délétère

pour l'organisme. Ainsi, l'évaluation des pressions de sélection ou de la participation d'un gène au développement d'un trait donné est rendue complexe par l'existence de corrélations génétiques, lesquelles peuvent être dues à la pléiotropie.

1.2.1.2 Épistasie

Au delà de l'impossibilité mécanique pour une seule molécule de remplir toutes les fonctions permettant la mise en place d'un phénotype complexe, la participation de plusieurs gènes à la détermination de ce dernier réduit l'effet relatif de la variation d'un seul gène sur un caractère. Ainsi, si un caractère donné résulte de l'action combinée de plusieurs gènes, prédire les conséquences de mutations sur un des gènes sur la variation d'un phénotype requiert une connaissance du rôle des autres gènes, qui peuvent éventuellement compenser ou amplifier cette variation. On parle d'importance du fond génétique pour la prédiction des effets des mutations, un phénomène qui porte le nom d'« épistasie » (PHILLIPS [1998]). En génétique quantitative, on peut définir l'épistasie comme non linéarité dans l'effet des mutations. Cette non linéarité peut notamment augmenter ou réduire l'effet de deux mutations par rapport à la prédiction additive (d'indépendance des deux mutations, voir figure 1.1). L'épistasie fait référence au phénomène biologique d'interaction entre des gènes (donc entre des locus différents) (PHILLIPS [2008]), mais sa définition en terme de non-indépendance des effets mutationnels peut pousser à considérer l'existence d'une forme d'épistasie entre effets des mutations au sein d'un gène (LEHNER [2011]).

L'épistasie est donc un concept biologique qui fait référence aux interactions moléculaires (voir LEHNER [2011] pour une revue sur les mécanismes à la base de l'épistasie). Il tire ses origines de la génétique formelle et s'illustre très bien dans le cadre de chaînes de biosynthèse. Si l'action successive de deux gènes est nécessaire pour transformer une molécule A en une molécule B puis en une molécule C , la disruption de l'action du gène qui est responsable de la seconde transformation est sans effet si le gène responsable de la première est non fonctionnel. Ici, cette épistasie « fonctionnelle » (PHILLIPS [2008]) désigne une interaction entre protéines et le terme est employé au sens de la génétique Mendélienne (voir PHILLIPS [1998] pour un historique). Cet emploi est à distinguer de celui au sens de la génétique quantitative, qui intervient au niveau statistique et est particulièrement utilisée en biologie de l'évolution (HANSEN [2013]; HANSEN et collab. [2011]). Il est possible de partitionner la valeur d'un phénotype entre une participation génétique et environnementale chez un individu, mais cette approche est généralement employée à la partition des variances de ces composants à l'échelle de la population (une approche à la base de la génétique quantitative, discutée en chapitre 2)(MORRISSEY et collab. [2010]). Sur cette base on peut définir et mesurer une part additive (composée d'éléments aux effets indépendants) aux effets génétiques au niveau de la population

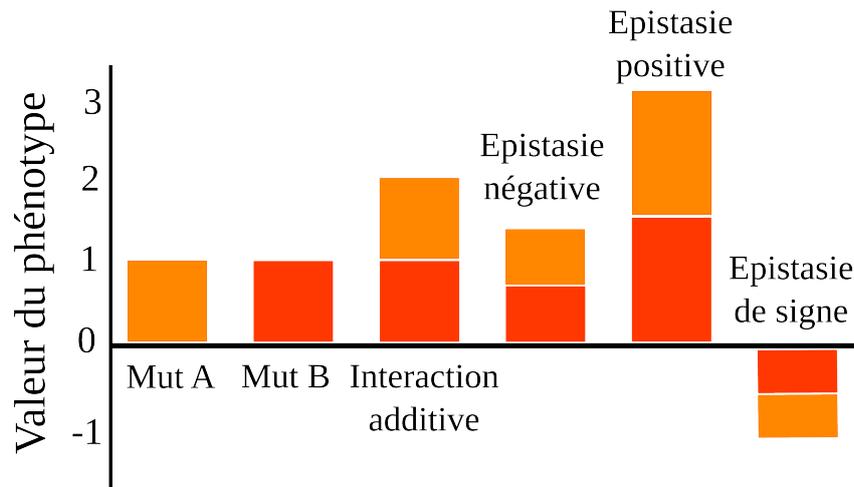


FIGURE 1.1 – L'ÉPISTASIE PEUT CAUSER UNE NON INDÉPENDANCE DES EFFETS DE MUTATIONS. Les effets de deux mutations sur un phénotype (représentés en rouge et en orange) peuvent être plus élevés (épistasie positive ou synergique) ou plus faibles (négative ou antagoniste) que la somme des effets de chaque mutation. Un effet apparemment additif peut également être observé si des effets épistatiques se compensent. L'épistasie dite "de signe" peut aussi provoquer une inversion des effets d'une mutation.

et définir l'épistasie comme écart à cette additivité. Cependant, sous cette approche, deux autres définitions ont été produites, prenant en compte ou normalisant les fréquences alléliques dans la population mesurée. Cette dernière mesure de l'épistasie a également été qualifiée de « fonctionnelle » (ou « physiologique ») (ÁLVAREZ-CASTRO et CARLBORG [2007]; CHEVERUD et ROUTMAN [1995]; HANSEN et WAGNER [2001b], voir aussi PHILLIPS [2008] pour une revue de ces définitions). Cette pluralité de définitions (mendélienne et quantitative) de l'épistasie a notamment été possible du fait de leur emploi presque indépendant dans les communautés, respectivement, de la biologie moléculaire et de la génétique quantitative. Cependant, la question du chevauchement entre différentes conceptualisations ou mesures de l'épistasie est d'actualité en biologie et peut stimuler le développement d'études épistémologiques (notamment relevant de la théorie de la mesure) (HOULE et collab. [2011]) et méthodologiques intéressantes (HANSEN et WAGNER [2001a,b]).

L'épistasie survient de la non-indépendance des effets mutationnels, elle illustre bien la non linéarité des $GPmap$. La relation qui unit phénotype et $fitness$ est elle aussi non linéaire. De ce fait, il est attendu d'observer un phénomène assimilable à de l'épistasie sur la $fitness$, même pour des mutations qui ont un effet additif sur un phénotype (LEHNER [2011]). Ceci peut s'illustrer très bien avec une sélection stabilisante de forme gaussienne, par exemple, sur un phénotype. Posons deux mutations qui vont chacune, indépendamment augmenter le phénotype de la même valeur et un individu proche de l'optimum. Si une première mutation (quelle qu'elle soit) rapproche

l'individu de l'optimum et augmente sa *fitness*, la seconde peut dépasser la valeur optimale du trait. L'augmentation de la *fitness* en présence des deux mutations présentera donc une épistasie antagoniste (on peut de la même manière se figurer une épistasie de signe ou une épistasie synergique pour des effets délétères, en fonction de la distance à l'optimum de l'individu de départ) alors que les mutations se comportent de manière indépendante et équivalente sur la valeur du phénotype. Cette forme d'épistasie ne relève d'aucun aspect mécanistique (d'interaction moléculaire) ou de non-indépendance sur l'effet phénotypique des mutations, elle ne dépend que de l'existence d'un optimum qui peut être dépassé (de sélection stabilisante). Cependant, la *fitness* étant une caractéristique mesurable d'un individu, elle peut se voir traitée comme un phénotype (MORRISSEY et collab. [2010]) et on retrouve plusieurs études analysant l'épistasie de mutations sur la *fitness* (ONO et collab. [2017]). Cette approche a permis la production des résultats intéressants sur l'étude de l'évolution du sexe ou de la recombinaison (KONDRASHOV [1984, 1988]). Ceci explique par ailleurs les emplois des termes épistasie « positive » ou « négative » par rapport à l'avantage sélectif qu'ils apportent, ajoutant encore à la confusion autour du terme (PHILLIPS [1998]). L'étude d'épistasie sur la *fitness* est pertinente pour la compréhension des propriétés de paysages adaptatifs (relations phénotype-*fitness*), mais elle diffère de l'épistasie due aux interactions moléculaires considérée dans le cadre de l'étude de la relation génotype-phénotype. Pour ces raisons, dans la présente étude, je prend parti de ne pas considérer la valeur sélective comme un caractère ni de discuter d'épistasie sur la *fitness*.

1.2.1.3 Organisation en réseaux neutres

Du fait notamment de l'épistasie, de redondances fonctionnelles entre gènes ou encore de mutations synonymes, toute variation génétique n'entraîne pas nécessairement une variation phénotypique. Comme déjà mentionné plus haut, plusieurs génotypes peuvent produire le même phénotype dans un environnement donné. Cette non-linéarité dans la relation génotype-phénotype a donné naissance à une représentation en réseau neutre de la *GPmap*, qui a notamment connu du succès dans l'étude de l'évolution de structures secondaires d'ARN (FONTANA [2002]; SCHUSTER et collab. [1994]). Une illustration d'un réseau neutre dans un espace des génotypes en deux dimensions est fournie en figure 1.2. Dans cette représentation un génotype est représenté par un nœud et des arrêtes relient les génotypes voisins. Sont voisins deux génotypes séparés par un événement de mutation. Dans un environnement défini, chaque génotype produit un phénotype donné (représenté par une couleur). Cette représentation met en évidence l'importance évolutive de mutations cryptiques, sans effet sur le phénotype, mais qui permettent de se déplacer dans un réseau neutre par accumulation de mutations et peuvent aboutir à l'apparition d'un nouveau phénotype, notamment du fait d'une per-

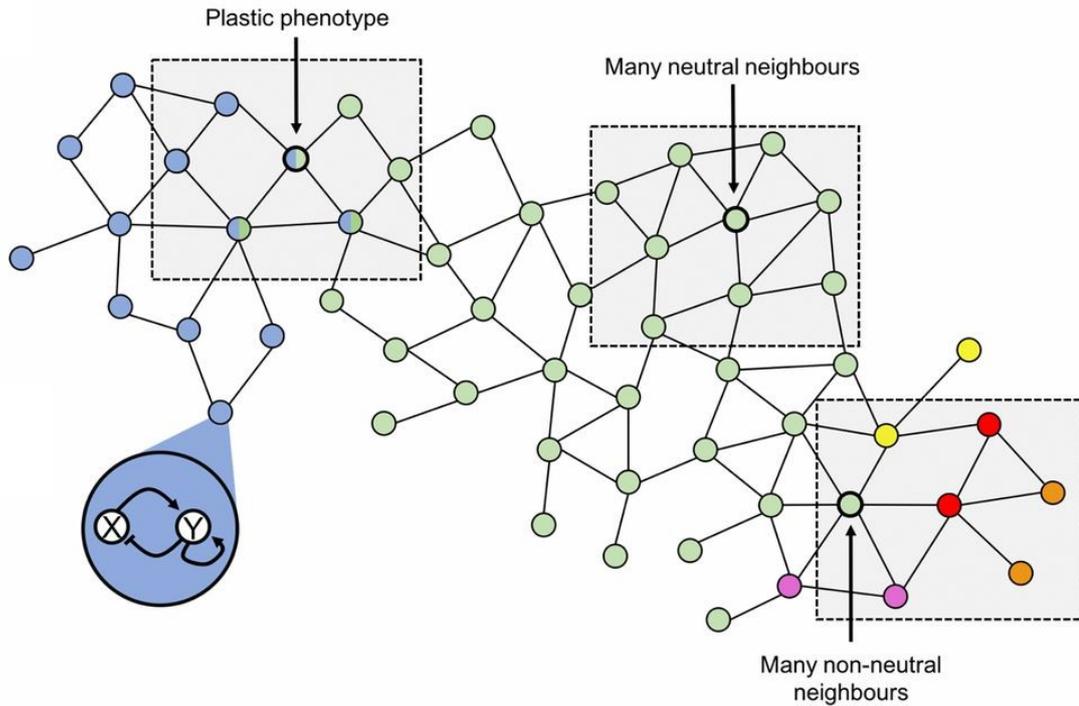


FIGURE 1.2 – REPRÉSENTATION D’UN RÉSEAU NEUTRE EN DEUX DIMENSIONS. Dans cette représentation, chaque noeud représente un génotype, ici un réseau de régulation, comme détaillé dans le cercle bleu, en bas à gauche. Trois zones sont mises en valeur dans le réseau neutre, autour d’un génotype focal indiqué par une flèche. De droite à gauche, le génotype focal (i) possède plusieurs voisins présentant des phénotypes différents, il est évolvable. (ii) Plus au coeur du réseau neutre, un génotype est canalisé à des mutations : ses voisins produisent le même phénotype. (iii) La frontière entre deux réseaux neutre peut être marquée par une zone où des réseaux plastiques produisent différents phénotypes, en fonction de l’environnement, et dont la pénétrance peut être variable. Cette figure est reprise de [ULLER et collab. \[2018\]](#).

turbation environnementale ([LE ROUZIC et CARLBORG \[2008\]](#)). La représentation en réseau neutre soutient l’intérêt de l’étude d’architectures génétiques pour caractériser la robustesse relative de certains génotypes par rapport à d’autres et leur capacité à produire des variants adaptatifs en présence de perturbations ([WAGNER \[2012\]](#)). Ces propriétés évolutives des relations génotype-phénotype tiennent une place importante dans la biologie de l’évolution et sont présentées dans la section suivante.

1.2.2 Propriétés évolutives de la *GPmap*

1.2.2.1 Historique de la canalisation du développement

Le système développemental est l’échafaudage permettant la mise en place d’un phénotype. L’étude des propriétés de la relation génotype-phénotype et le leur impact sur l’évolution nécessite la prise en compte de ce système complexe d’interactions. Un des précurseurs de l’étude des propriétés du développement comme un système issu de l’interaction de multiples composants génétiques est Conrad Hal Waddington (je réfère à [LOISON \[2018, 2019\]](#), pour une approche historique). Ce fameux embryolo-

giste du milieu du XXe siècle a conceptualisé de nombreux phénomènes abordés dans cette étude (la canalisation, l'épigénétique et l'assimilation génétique), lesquels sont unis sous une même approche de l'étude du développement de manière intégrative qui est à la base de sa « théorie de la canalisation ». Dans les paragraphes suivants, la notion de canalisation introduite par C.H. Waddington est présentée dans son contexte puis j'aborderai les apports qu'a fourni une formalisation moderne de ses travaux. Les notions d'épigénétique et d'assimilation génétique, étroitement liées avec celle-ci sont également présentées. Cependant une discussion plus détaillée de ces deux dernières et de leur importance dans l'évolution des systèmes développementaux est faite en fin de chapitre (voir section 1.3).

La canalisation peut être définie comme la capacité d'un génotype à produire un phénotype de manière constante, malgré des perturbations (DE VISSER et collab. [2003]; FLATT [2005]). C'est une propriété du système développemental responsable de la mise en place d'un phénotype. Pour présenter le concept de canalisation selon C.H. Waddington, il est donc pertinent de décrire sa vision du développement à travers la célèbre métaphore du paysage épigénétique (WADDINGTON [1957]).

Au début du XXe siècle, il existe une forte dichotomie entre effets génétiques et environnementaux pour l'étude de la mise en place d'un phénotype ou de son évolution (BONDURIANSKY [2012]). Au niveau de la biologie du développement, deux écoles s'opposent à l'époque : l'école préformationniste (qui veut que les caractères de l'adulte soient présents dans l'embryon, lequel n'a qu'à subir une phase de croissance pour se développer) et celle soutenant l'épigénèse (l'idée que les différents tissus sont formés par l'interaction des composants d'un embryon) (DEANS et MAGGERT [2015]). Du côté de l'évolution, l'influence de l'environnement sur l'hérédité était très souvent associée à des notions d'« hérédité douce » (*soft inheritance*), défendant un rôle direct de l'environnement sur le support de l'hérédité, idée qui s'est perdue au point d'en devenir presque taboue à la fin du XXe siècle (BONDURIANSKY [2012]). Ainsi les gènes étaient responsables de phénotypes déterminés génétiquement, robustes et héréditaires, alors que l'environnement était considéré comme du bruit dans ce processus régulé génétiquement. C'est dans ce contexte que C.H. Waddington a défini le terme « épigénétique » pour désigner l'interaction entre gènes et autres éléments cytoplasmiques qui crée un environnement cellulaire permettant le déroulement du processus développemental (DEANS et MAGGERT [2015]; HOLLIDAY [2006]). Sa vision du processus développemental brise la dichotomie entre gènes et environnement : le développement est issu de l'interaction de systèmes génétiques, répondant à un environnement interne créé par l'action des gènes.

Cette approche du développement en tant qu'enchaînement d'états ou d'environnements cellulaires défini par un système génétique est très orthodoxe aujourd'hui, avec

l'intégration de la génétique et du développement. L'emploi du terme « épigénétique » au sens de C.H. Waddington est en déclin et on s'en sert généralement pour désigner des mécanismes non génétiques de contrôle de l'expression génique (*sensu* NANNEY [1958], voir DEANS et MAGGERT [2015]; HAIG [2004] pour une discussion). Mais c'est dans au sens Waddingtonien du terme qu'a été définie la fameuse métaphore graphique du paysage épigénétique, laquelle illustre bien les propriétés de canalisation du développement (figure 1.3) et l'interaction entre régulation génétique et environnement cellulaire. Dans cette métaphore, l'état d'une cellule pendant un processus développemental est représenté par la position d'une bille sur une pente avec de multiples vallons (figure 1.3 A). La dynamique du développement (l'enchaînement des états cellulaires) est représentée par le déplacement de la bille le long de ce paysage. Les caractéristiques de ce déplacement dépendent ainsi de la forme du terrain. Ce sont les interactions entre les gènes qui définissent cette forme du paysage sur lequel va rouler la bille (figure 1.3 B). Le processus développemental dépend donc d'un système de régulation génétique qui définit des règles de changement d'état en fonction de multiples stimuli intra- ou extra-cellulaires. Le « choix » pour la bille d'emprunter une ou une autre voie développementale peut être plus ou moins influencé par l'état cellulaire (sa position) : c'est la profondeur des canaux par lesquels passe la bille qui représente cette robustesse du développement : l'incapacité de la bille à emprunter un autre chemin à l'issue d'une perturbation plus ou moins grande de sa position. À l'issue du processus, la bille finit dans une vallée représentant une lignée cellulaire distincte. Elle ne peut remonter la pente ou passer d'une vallée à l'autre : les états différenciés sont discrets et canalisés. Le

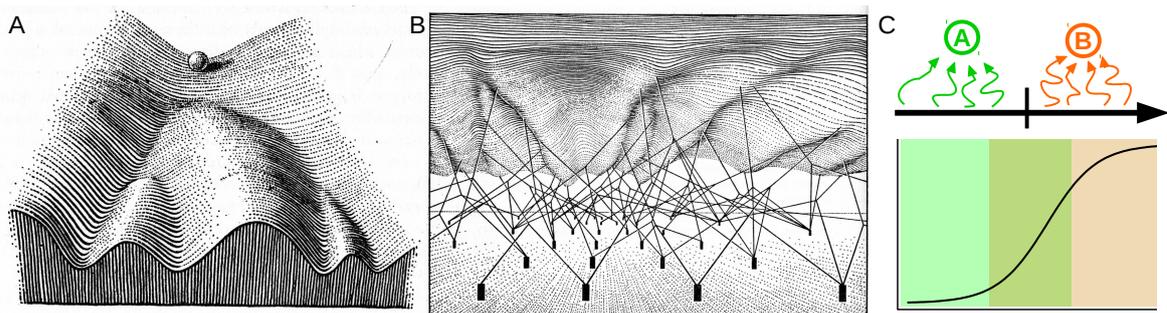


FIGURE 1.3 – PAYSAGE ÉPIGÉNÉTIQUE SELON WADDINGTON. (A) Représentation classique du paysage épigénétique de Waddington et (B) des interactions génétiques qui permettent sa mise en place. Les piquets représentent les gènes et les cordes, leurs interactions qui façonnent la forme du paysage. Le panel C fournit, en haut, un schéma illustrant une variation continue d'un signal (l'axe horizontal) qui aboutit à la mise en place de deux types cellulaires discrets (en vert et en orange) du fait de la canalisation. Le panel C, en bas, est une représentation du même phénomène (et les deux types cellulaires par les mêmes couleurs) par une réponse sigmoïde à un signal (en abscisses). Dans la région intermédiaire, le phénotype est mis en place de manière plus sensible aux perturbations. Les illustrations en A et B sont tirées de WADDINGTON [1957].

processus de canalisation permet ainsi de transformer un continuum d'états cellulaires en quelques phénotypes discrets, une propriété essentielle à la différenciation cellulaire (figure 1.3 C). Cette représentation en canaux développementaux évoque la notion de bassins d'attractions dans le cadre de systèmes dynamiques.

La représentation du développement sous la forme de paysage épigénétique et la notion de canalisation qui en découle ont offert des perspectives intéressantes à l'étude du processus développemental. Cependant, les apports de ces notions présentent un intérêt tout particulier dans l'étude de l'évolution. On peut voir, même dans la chronologie des travaux de C.H. Waddington, un glissement thématique de l'importance développementale de la canalisation (WADDINGTON [1942]) à son importance évolutive (WADDINGTON [1959, 1961]) avec l'élaboration de plus en plus explicite de son processus d'assimilation génétique permettant au système développemental de faciliter la réponse évolutive à des perturbations environnementales (voir LOISON [2019]) pour une chronologie des travaux de C.H. Waddington et une discussion élaborée des liens entre ces concepts). Depuis ces travaux précurseurs, le concept de canalisation a fait l'objet de nombreuses études en biologie de l'évolution (voir FLATT [2005] pour une revue), notamment dans le contexte de sélection stabilisante, déjà mis en avant par C.H. Waddington comme promouvant l'évolution de mécanismes supprimant la variation phénotypique (WADDINGTON [1957]). La ré-exploration de l'idée Waddingtonienne de canalisation (formulée dans un modèle discursif) dans des études récentes, profitant des avancées faites dans la biologie de l'évolution mais aussi de l'emploi d'une modélisation formelle, a permis des développements intéressants et une clarification de certains aspects du phénomène. Par exemple, un développement notable de ce concept est la distinction entre robustesse des phénotypes à des perturbations génétiques (héritables) ou environnementales (non héritables) (DEBAT et DAVID [2001]). En effet, s'il est imaginable de concevoir l'existence d'un avantage adaptatif à la robustesse face à des variations environnementales, la conceptualisation d'une pression de sélection pour la robustesse d'un individu à des perturbations génétiques est moins évidente et les processus ayant pu permettre l'apparition de canalisation génétique ne sont toujours pas élucidés (DE VISSER et collab. [2003]). Un autre sujet où l'étude de la robustesse promet des apports conceptuels intéressants à la biologie de l'évolution est l'apparente opposition entre canalisation génétique et évolvabilité, ou entre canalisation environnementale et plasticité phénotypique.

1.2.2.2 Canalisation environnementale

La nécessité qu'ont les organismes à produire et transmettre de nombreux traits de manière constante dans des environnements variés fournit une explication intuitive à l'existence d'un avantage sélectif à présenter des phénotypes environnementalement

canalisés et l'étude de l'homéostasie a produit de nombreux exemples de systèmes robustes à des perturbations non héréditaires (DAVIES [2016]). Dans une excellente revue sur la canalisation, T. Flatt mentionne notamment l'idée que la plasticité de certains traits peut permettre la robustesse d'autres (FLATT [2005]). De manière plus générale, les phénotypes étant issus de processus complexes de régulation, la variation d'un régulateur peut être nécessaire à la constance des éléments qu'il régule (PROMISLOW [2005]). Canalisation environnementale et plasticité phénotypiques seraient donc deux aspects du même problème : la dépendance de la relation génotype-phénotype à l'environnement, ses conséquences évolutives et ses spécificités. En effet, si la plasticité phénotypique désigne la variabilité des caractères en réponse à la variabilité des environnements, cette variation n'est pas aléatoire.

Le contrôle de la réponse à un environnement peut être illustré à l'échelle de la régulation ou de la population. La figure 1.3 C fournit une illustration abstraite du rôle de la canalisation pour discrétiser des variations continues de l'environnement cellulaire afin de fournir des lignées développementales. De la même manière, une réponse sigmoïdale à une variable continue permettrait de mettre en place des polyphénismes : l'existence de deux phénotypes discrets en réponse à une variation environnementale (voir (BRAENDLE et FLATT [2006] pour un exemple). Au niveau populationnel, on parle d'« interaction génotype-environnement » pour décrire la tendance de certains génotypes proches à varier de la même manière en réponse à une perturbation environnementale (PIGLIUCCI [2005]). Ces études sont intéressantes car elles soulignent l'importance du système développemental pour intégrer les perturbations environnementales, et invitent à considérer que l'évolution de la canalisation à certains signaux peut changer la réponse d'un organisme à l'environnement, une approche à la base du phénomène d'assimilation génétique de C.H. Waddington (WADDINGTON [1959]) et d'une autre, plus récente et interprétée comme une généralisation de la précédente, désignée sous le nom d'accommodation génétique (BRAENDLE et FLATT [2006]; WEST-EBERHARD [2003]). L'importance évolutive de ces mécanismes est discutée en 1.3.2.

La robustesse et la sensibilité d'un phénotype à des variations environnementales sont souvent considérées à l'échelle d'une population. L'idée est de s'abstraire des fluctuations phénotypiques inter-individuelles pour étudier la réponse de génotypes aux environnements (STEARNS et collab. [1995]). C'est à ces environnements externes, ou macro-environnements, qu'il est fait référence dans le paragraphe précédent. Cependant, comme illustré avec le paysage épigénétique de C.H. Waddington, l'environnement interne, ou micro-environnement, est également soumis au processus de canalisation qui permet la robustesse du développement. Ainsi, l'étude de l'asymétrie fluctuante (de variations intra-individuelles dues à des « erreurs développementales ») ou de variation dans la réponse d'individus soumis au même traitement ont souvent été

utilisées pour étudier la stabilité développementale (DEBAT et DAVID [2001]), perçue comme une forme de canalisation environnementale. Il est toutefois à noter que l'étude de l'asymétrie fluctuante pour la caractérisation de canalisation a été rejetée par C.H. Waddington qui préférerait qualifier ce phénomène de « bruit développemental » pour mettre en avant l'existence d'une certaine part de stochasticité dans le processus développemental malgré la canalisation globale du système (WADDINGTON [1961]; ZAKHAROV [1992])). Dans l'optique d'étudier les interactions régulatrices à la base du développement, la canalisation environnementale peut donc être abordée du point de vue de l'environnement externe comme interne.

Un des rares mécanismes moléculaires potentiels de canalisation discuté dans la littérature est celui dépendant de la chaperonne Hsp90 (RUTHERFORD et LINDQUIST [1998]). Cette protéine, joue un rôle développemental important en facilitant le repliement d'autres protéines, notamment en cas d'augmentation brutale de la température (d'où le nom de « *Heat shock protein* »), mais est impliquée dans de multiples processus en situation non-stressante (GEILER-SAMEROTTE et collab. [2019]; RUTHERFORD et LINDQUIST [1998]). La recherche d'un agent moléculaire canalisant et l'engouement autour de sa découverte sont fascinants en ce qu'ils sont symptomatiques de la culture réductionniste (recherche d'un agent causal de la canalisation) dans l'étude de la biologie moléculaire. Cependant, bien que ce mécanisme s'écarte des propriétés du développement en tant que système d'interaction pensées par C.H. Waddington, il n'en reste pas moins intéressant. Notamment il a été souvent employé pour aborder le principe de révélation de la variation génétique cryptique. En présence d'un environnement extrême (ou même d'une mutation délétère), Hsp90 ne pouvant pas remplir sa fonction, de multiples variants protéiques non fonctionnels car mal repliés pourraient apparaître. Le fait que la chaperonne permette leur repliement en condition normale est considéré comme canalisant, et la rupture de la canalisation révélerait une partie de la variation génétique qu'elle masquait, et qui pourrait être sélectionnée (PIGLIUCCI [2002]; RUTHERFORD et LINDQUIST [1998]). On fait donc référence aux chaperonnes comme condensateurs (au sens électronique du terme (« capacitors »)) d'évolution (DE VISSER et collab. [2003]; FLATT [2005]). Ce mécanisme de révélation de variations génétiques cryptiques illustre encore le rôle de l'environnement interne dans la relation génotype-phénotype.

Cependant, certaines études remettent en question l'existence de cette dynamique de décanalisation des variants phénotypiques permise par une altération du fonctionnement normal de Hsp90. Dans un article GEILER-SAMEROTTE et collab. [2019] discutent de l'interprétation réductionniste d'une fonction canalisante attribuée à Hsp90. Si certains effets phénotypiques de mutations ne sont pas visibles en présence de chaperonnes fonctionnelles, et sont révélés par une disruption de la fonction de Hsp90, ce phénomène peut également être observé dans le cas de la perturbation de la fonction de

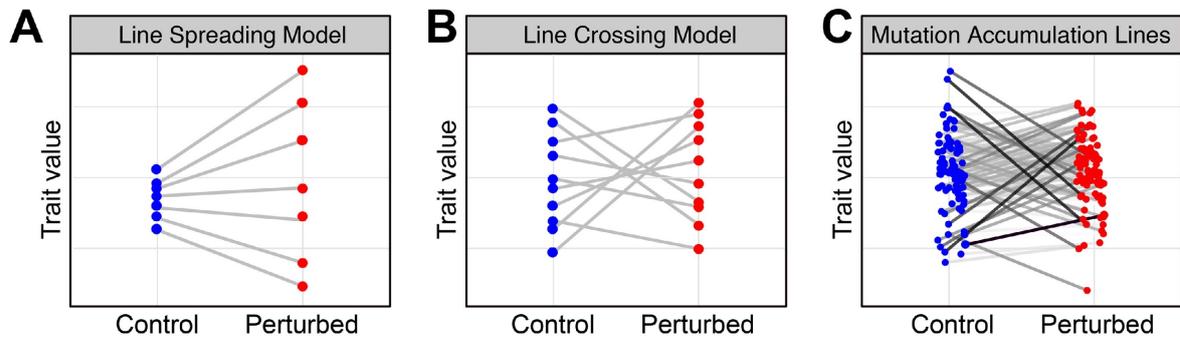


FIGURE 1.4 – EFFET D’UNE INHIBITION D’HSP90 Ces figures illustrent l’effet phénotypique de mutations (en ordonnées) en présence d’une perturbation (en abscisses). (A) Modèle de canalisation. En présence d’une perturbation, des effets canalisés de mutations sont révélés et augmentent la variation phénotypique. (B) Modèle de changement d’effets de mutations. Ici la perturbation modifie la variance phénotypique de mutants de manière non dirigée. L’effet d’une mutation dépend de son contexte génétique et en présence d’une perturbation, cet effet n’est pas nécessairement changé vers une augmentation de la variance mutationnelle. (C) Ici l’effet de mutations est mesuré sur un caractère morphologique dans des lignées d’accumulation de mutations et la perturbation est une inhibition de Hsp90 (résultats tirés de [GEILER-SAMEROTTE et collab. \[2016\]](#)). Plus les lignes sont sombres, plus l’effet de l’inhibition de Hsp90 diffère de l’ancêtre de ces lignées. Les résultats expérimentaux sont mieux représentés par le modèle présenté B que celui en A. Cette figure est tirée de [GEILER-SAMEROTTE et collab. \[2019\]](#)

gènes impliqués dans de multiples processus, tels des régulateurs jouant un rôle central dans un réseau de gènes. De plus, une surexpression de chaperonnes, telle que GroEL étudiée chez *E.coli*, n’augmente pas nécessairement la robustesse d’un organisme aux mutations. Une telle surexpression peut effectivement augmenter la robustesse aux mutations de certaines protéines tout en réduisant le nombre de mutations qui peuvent être accumulées sur un génome ([GEILER-SAMEROTTE et collab. \[2019\]](#)). Ceci pousse à considérer que, plutôt qu’une *augmentation* de l’effet d’une perturbation en présence d’une chaperonne non fonctionnelle, c’est un *changement* de l’effet de cette perturbation qui est observable (illustré en figure 1.4). Ainsi, plutôt que d’attribuer à Hsp90 un rôle canalisant, il peut être pertinent de la considérer comme fortement impliquée dans un système de régulation. Une perturbation de ce système de régulation (comme la disruption de Hsp90) aura une variété d’effets, incluant l’augmentation de la variance mutationnelle de certains caractères dont la mise en place dépend de ce système de régulation. Ce raisonnement n’est pas incompatible avec l’existence de canalisation mais pousse à la considérer comme la propriété d’un système développemental plutôt que la fonction d’un agent moléculaire donné.

1.2.2.3 Canalisation génétique

Faisant partie du système d’expression normal de nombreux gènes, les chaperonnes soulignent l’importance du système développemental dans lequel sont apparues les protéines pour prédire l’effet de variations génétiques ou environnementales. Cependant, il subsiste une différence notable entre les deux formes de robustesse : si la canalisation

environnementale peut être une cible directe de la sélection pour permettre le développement normal des phénotypes d'un individu dans une variété d'environnements, la canalisation génétique, elle, n'est pas une cible directe de la sélection (**DE VISSER et collab.** [2003], voir aussi **GEILER-SAMEROTTE et collab.** [2019]), un génotype n'étant, en première approximation, pas soumis à des mutations pendant son développement. La robustesse aux mutations intervient dans la constance du système développemental au cours des générations dans un environnement donné. Elle tire sa source dans l'importance du fond génétique pour déterminer l'effet de mutations (de l'épistasie) (**FLATT** [2005]; **WAGNER et ALTENBERG** [1996]). Si les mécanismes permettant l'existence de canalisation génétique (les causes proximales de son évolution) restent méconnus, les phénomènes évolutifs (causes ultimes) permettant son apparition sont également non élucidés.

Dans une excellente revue sur la canalisation génétique, de Visser et collaborateurs identifient trois processus évolutifs pouvant expliquer l'apparition et l'évolution de la robustesse aux mutations (**DE VISSER et collab.** [2003]). Ces trois mécanismes sont désignés comme les hypothèses adaptatives, intrinsèques et congruentes pour l'apparition de canalisation génétique.

L'hypothèse congruente postule l'existence d'une forme de pléiotropie entre les mécanismes de canalisation environnementale et génétique. Un système rendant un phénotype robuste aux deux types de perturbations pourra être sélectionné pour sa participation à rendre un phénotype stable face à des variations environnementales et permettre ainsi l'évolution de canalisation génétique du développement (**DE VISSER et collab.** [2003]). L'interprétation traditionnelle du rôle canalisant de Hsp90 reste une bonne illustration. Selon ce point de vue, cette chaperonne pourrait avoir été sélectionnée pour sa capacité à permettre le repliement d'autres protéines en présence d'un choc thermique (sélection pour de la canalisation environnementale) et avoir été, par la suite, intégrée au système normal d'expression, rendant le développement canalisé génétiquement, sans avoir été sélectionné pour présenter cette propriété.

L'hypothèse intrinsèque, elle, se passe d'explications adaptatives pour l'évolution de la canalisation. Si l'existence d'un phénotype et ses propriétés peuvent apporter un avantage sélectif à un individu, l'évolution desdites propriétés ne se fait pas nécessairement par un processus de sélection. Ainsi, la canalisation génétique pourrait être une conséquence du phénomène d'optimisation évolutive d'un phénotype sans être cible de sélection (**DE VISSER et collab.** [2003]). Le développement étant un phénomène du à des régulations, la robustesse aux mutations pourrait être intrinsèque à l'interaction des régulateurs qui permettent la mise en place de ce phénotype. Les réseaux de régulation produisant un phénotype stable seraient donc nécessairement robustes à des perturbations d'un de leurs composants (voir **SIEGAL et BERGMAN** [2002], ou chapitre

2, pour une discussion).

Au delà des systèmes de régulation, la canalisation génétique pourrait être une conséquence passive de certains processus biologiques. Ainsi, de Visser et collaborateurs font un rapprochement entre les études de Wright et celles ultérieures de Kacser et Burns (**KACSER et BURNS [1981]**) sur l'apparition de dominance dans le cadre de flux métaboliques et l'hypothèse intrinsèque (**DE VISSER et collab. [2003]**). La dominance presque systématique de certains allèles sur des variants non-fonctionnels pourrait être ainsi une forme de canalisation génétique dans le cadre de flux métaboliques. La sélection pour des flux métaboliques forts provoquerait une saturation de l'effet de l'activité enzymatique, c'est-à-dire qu'une variation de cette dernière aurait peu d'effet sur le flux. L'effet de la variation génétique d'un allèle serait masqué par la présence d'un autre, redondant et fonctionnel. La canalisation génétique serait ici une conséquence nécessaire au système génétique de mise en place des flux métaboliques (voir par exemple, **OMHOLT et collab. [2000]**, pour une remise en question de ce point de vue).

Si le fait d'être robuste aux mutations n'apporte pas un avantage sélectif direct à un génotype donné, le fait de produire des descendants au phénotype similaire à un parent pourrait augmenter la *fitness* d'un individu (**DE VISSER et collab. [2003]**). L'hypothèse adaptative place cet avantage sélectif comme moteur pour l'évolution de robustesse génétique et tire ses origines des travaux de C.H. Waddington (**WADDINGTON [1957]**). Elle implique la présence de sélection stabilisante (à laquelle C.H. Waddington fait référence comme « sélection canalisante »), c'est à dire que l'optimum phénotypique des descendants est similaire à celui des parents. Dans ces conditions, il est avantageux pour un génotype de rester invariant au cours des générations, puisque toute variation phénotypique peut écarter les individus de l'optimum de sélection où leur parents se trouvent déjà.

Cette hypothèse adaptative tire ses origines des observations de C.H. Waddington concernant l'invariance du phénotype sauvage par rapport au mutant (**WADDINGTON [1942]**). Il remarque que les lignées mutantes maintenues en laboratoire présentent plus de variation entre individus que celle qui peut être constatée dans la nature. De cette observation, il tire notamment deux conclusions. La première est qu'il existe une limite à la capacité du développement à tamponner des perturbations et que cette propriété étant variable et héritable peut évoluer. La seconde repose sur le fait que les espèces actuelles et leur propriétés sont issues d'un processus de sélection. La canalisation du développement, pouvant évoluer, doit donc elle aussi être issue du phénomène de sélection naturelle. C'est cette observation qui place la sélection stabilisante comme moteur de l'apparition de canalisation visant à produire des descendants présentant une *fitness* élevée. La canalisation a donc un rôle évolutif important car elle permettrait

à la sélection d’avoir une prise indirecte sur la génération de variants phénotypiques (WADDINGTON [1957]). De manière intéressante, une étude de C.O. Wilke sur des organismes artificiels montre qu’une population peut avoir tendance à se placer à un pic de *fitness* plus bas mais plus plat (donc à présenter une valeur sélective plus faible, mais moins variable dans une population) en présence d’un taux de mutation élevé (WILKE et collab. [2001]). Même dans des cas où la robustesse aux mutations implique un taux de reproduction plus faible, la sélection semble favoriser des populations pour lesquelles la valeur sélective, bien que plus faible, est moins variable en réponse à de forts taux de mutations.

Cependant, une autre approche remet en question l’interprétation de l’augmentation de la variance mutationnelle de populations perturbées (génétiquement, ou par un changement d’environnement) comme un phénomène de décanalisation et pousse à reconsidérer l’origine adaptatif de la canalisation. Dans une étude théorique, HERMIS-SON et WAGNER [2004] génèrent des individus sauvages et leurs mutants qui présentent la même robustesse à de nouvelles perturbations génétiques ou environnementales. Ils constatent dans ces deux populations une augmentation de la variance phénotypique après une mutation ou un changement environnemental, indiquant que le mutant n’est pas moins canalisé que le sauvage à partir duquel il a été généré. Ceci pousse à considérer que l’augmentation observée des effets phénotypiques de mutations après une perturbation n’est pas due à une décanalisation spécifique aux mutants, mais à un changement de contexte (génétique ou environnemental) visible sur les deux populations. Cette interprétation a été développée dans une étude expérimentale sur les effets d’un agent canalisant putatif sur les conséquences phénotypiques de mutations (GEILER-SAMEROTTE et collab. [2016]). Ici, le changement de contexte est une inhibition de la chaperonne Hsp90. Ses effets ont été estimés sur la taille et la forme de cellules de levures issues de lignées d’accumulation de mutations et leurs ancêtres sauvages. Les auteurs observent que si la présence de Hsp90 diminue effectivement les effets phénotypiques de polymorphismes présents dans les populations naturelles, elle augmente les variations phénotypiques visibles sur des lignées d’accumulations de mutations. Ainsi, la sélection naturelle n’a pas favorisé l’apparition de développement robuste aux mutations mais a produit un biais dans les effets de mutations visibles dans les contextes génétiques (les polymorphismes) présents dans la nature (GEILER-SAMEROTTE et collab. [2019]). L’existence de populations naturelles robustes aux mutations n’est donc pas une preuve de l’existence de sélection pour la canalisation génétique.

1.2.2.4 Canalisation et évolvabilité

Si les populations peuvent varier sur leur robustesse aux mutations, il peut être intéressant d’étudier les conséquences de cette variation dans leur capacité à produire

de nouveaux phénotypes lesquels peuvent participer à des processus adaptatifs. La variabilité, ou la capacité à produire de la variation, est une propriété importante en biologie de l'évolution mais aussi en sciences computationnelles (WAGNER et ALTENBERG [1996]). On définit l'évolvabilité comme le potentiel d'un génotype, d'un individu ou même d'une population à produire des variants phénotypiques (WILDER et STANLEY [2015]). Cependant, il peut être pertinent d'étudier la capacité d'individus à s'adapter à de nouvelles pressions de sélection. Certains auteurs présentent donc l'évolvabilité comme la capacité d'un système biologique à produire de la variation phénotypique *héritable et adaptative* (PAYNE et WAGNER [2018]). L'étude de cette propriété est centrale à l'évolution et de nombreuses définitions alternatives peuvent être trouvées (PIGLIUCCI [2008]), elles sont porteuses de différentes implications, notamment au niveau de la manière de mesurer l'évolvabilité et sa relation avec la robustesse aux mutations.

De la même manière que la canalisation génétique peut être mesurée comme l'inverse de la variance phénotypique d'un génotype en réponse à des mutations, l'évolvabilité peut, par opposition, être mesurée comme la variance phénotypique produite face à des perturbations génétiques. Canalisation génétique et évolvabilité, mesurées ainsi, sont deux aspects de la même propriété d'une *GPmap*, situées de deux cotés opposés d'un même axe (WAGNER [2007]). Si la canalisation génétique d'un organisme peut évoluer en réponse à la sélection, cela implique que l'évolvabilité peut non seulement évoluer mais aussi être soumise à sélection. Ainsi, la robustesse aux mutations pourrait être sélectionnée dans certaines conditions et d'autres promouvraient la sensibilité aux mutations. La relation entre canalisation génétique et évolvabilité a fait l'objet de multiples études (voir DE VISSER et collab. [2003]; LYNCH [2007]; PAYNE et collab. [2014] pour des revues sur le sujet).

Une de ces études emploie la représentation en réseaux neutres et distingue évolvabilité et robustesse à l'échelle des génotypes et des phénotypes (WAGNER [2007]). Ainsi, si ces deux propriétés sont opposées à l'échelle des génotypes (définies comme le nombre de génotypes voisins présentant un phénotype différent ou identique, respectivement) elles ne le sont pas à l'échelle des phénotypes. En utilisant la représentation en réseau neutre, deux mesures de l'évolvabilité peuvent être distinguées. Un génotype (un noeud dans un réseau neutre) est évolvable si ses voisins produisent un phénotype différent (donc font partie d'un autre réseau neutre). Une mutation d'un génotype focal provoque ainsi un changement de phénotype et le génotype d'intérêt est donc évolvable et non canalisé (figure 1.2, génotype indiqué en bas à droite). À l'échelle des phénotypes, l'opposition entre robustesse et évolvabilité peut être résolue en mesurant ces propriétés sur l'ensemble de génotypes qui produisent le même phénotype : tout le réseau neutre (représenté par une couleur en figure 1.2). La canalisation peut ainsi se mesurer comme le nombre de génotypes présents dans un réseau neutre, alors

que l'évolvabilité peut être définie comme le nombre de réseaux neutres adjacents à un réseau neutre d'intérêt, rompant l'opposition entre ces deux mesures. Un phénotype pourra être à la fois canalisé génétiquement (comporter de nombreux génotypes voisins produisant le même phénotype) et évolvable (à partir d'un génotype du réseau neutre d'intérêt, plusieurs génotypes appartenant à des réseaux neutres différents peuvent être atteints). Cependant, si le paradoxe conceptuel peut être résolu sous ce point de vue, cela n'implique pas nécessairement que les canalisations et évolvabilités avérées des systèmes biologiques ne sont pas corrélées négativement. Mayer et Hansen (MAYER et HANSEN [2017]) reviennent sur la question en générant une grande variété de relations génotype-phénotype et mettent en avant l'importance de la topologie de la *GPmap* ainsi que la répartition de la population sur un réseau neutre pour définir la corrélation entre robustesse et évolvabilité.

Au delà de cette approche en réseaux neutres, d'autres considérations peuvent mettre en avant des mécanismes par lesquels la robustesse augmenterait l'évolvabilité d'un système biologique. J'en mentionne ici quelques unes (récapitulées dans DE VISSER et collab. [2003]), particulièrement intéressantes et couvrant plusieurs propriétés présentées au long de cette section. Il a été mentionné plus haut que la pléiotropie peut empêcher un caractère de répondre à la sélection dans une direction en créant une connexion avec un autre caractère qui procurerait un avantage adaptatif à rester constant. Du fait de la fréquente pléiotropie des gènes, la canalisation génétique pourrait créer une asymétrie dans la variation de ces deux caractères en réponse à des mutations sur un gène pléiotrope qui les sous-tend et ainsi faciliter la réponse à la sélection. D'une manière similaire la canalisation génétique pourrait réduire les effets de perturbations d'un gène sur la fonction d'autres. Ainsi, elle augmenterait la modularité d'un système génétique (c'est-à-dire l'indépendance de ses composants) et faciliterait l'intégration d'une de ces unités génétiques robustes dans un nouveau fond génétique, facilitant ainsi l'évolvabilité d'un tel système. Enfin, un mécanisme déjà explicité plus haut est la capacité que la canalisation accorde à accumuler de la variation génétique cryptique. Elle permet l'exploration d'un réseau neutre et peut aboutir éventuellement à de nouveaux variants phénotypiques, suite à une perturbation environnementale ou même génétique. Ainsi, de nombreuses études théoriques conceptualisent des mécanismes par lesquels la robustesse aux mutations augmenterait l'évolvabilité, bien que ces propriétés soient intuitivement opposables. Cependant une unification des méthodes de mesure de ces propriétés reste nécessaire pour les évaluer de manière systématique et comparable.

Dans cette section, j'ai introduit la notion de *GPmap* et ai présenté certaines propriétés émergentes à sa complexité, notamment celle d'épistasie, ainsi que leurs conséquences sur l'évolution des systèmes vivants. J'ai particulièrement insisté sur l'impor-

tance de la prise en compte des propriétés du système développemental pour l'étude de la relation génotype-phénotype et son évolution. Une des propriétés évolutives du développement est la canalisation, la robustesse de la mise en place d'un phénotype à des perturbations génétiques ou environnementales. Étudier la canalisation peut présenter des difficultés, ne serait-ce que du fait du manque de consensus sur la manière de la mesurer (DE VISSER et collab. [2003]). L'étude de son impact sur l'évolution est donc mécaniquement plus complexe, du fait de la nécessité de prendre en compte, par exemple, la variation nécessaire à la compréhension du processus dynamique qu'est l'évolution, ou à l'absence d'un formalisme consensuel sur l'étude du développement et de son évolution. Ces obstacles peuvent en partie être dus à la difficulté à obtenir les vastes données nécessaires à l'étude de ces systèmes. Les approches théoriques, réputées pour leur capacité à mettre en place de nouveaux outils méthodologiques ou conceptuels et à traiter des problèmes pour lesquels des données sont parcellaires ou inexistantes, peuvent participer à pallier ces difficultés. (SERVEDIO et collab. [2014]).

1.3 Intégration de l'environnement dans la relation génotype-phénotype

Dans les études qui font l'objet du présent manuscrit, je me suis intéressé aux effets de l'hérédité non génétique (chapitre 3) et de la plasticité phénotypique (chapitre 4) sur l'évolution de réseaux de régulation. Dans ce document, j'oriente la discussion de ces résultats sous l'angle des effets d'une information non génétique héréditaire ou environnementale dans l'évolution des propriétés des relations génotype-phénotype. L'importance du système développemental dans l'intégration de ces informations le place souvent au centre des discussions sur le rôle évolutif de la plasticité phénotypique et de formes d'hérédités non génétiques. Dans la section suivante, je présente donc l'état de l'art sur les effets de ces phénomènes sur l'évolution et les propriétés des relations génotype-phénotype. L'approche de modélisation de réseau de régulations employée pour cette étude ainsi que sa capacité à nous informer sur certaines propriétés du système développemental seront discutées dans le chapitre 2.

1.3.1 L'hérédité non génétique

Le terme épigénétique introduit par Waddington visait à décrire les mécanismes par lesquels le développement produit un phénotype, mécanismes impliquant la prise en compte d'un environnement cellulaire (voir section 1.2.2.1, ou DEANS et MAGGERT [2015]). Malgré les conséquences que cette conception de l'épigénétique peut avoir sur la canalisation du développement et donc son évolution, c'est une notion qui relève

majoritairement de la biologie du développement. Dans le cadre d'organismes multicellulaires, cette définition décrit un état cellulaire qui peut participer à une forme d'hérédité somatique (de cellule en cellule pendant le développement), mais ne considère pas de mécanisme d'hérédité transgénérationnelle. Bien sur, cette distinction perd son sens dans le cas d'organismes unicellulaires. Le phénomène d'hérédité épigénétique auquel il est fait référence dans la synthèse étendue désigne, au sens large, tout mécanisme héréditaire (mitotique ou méiotique) affectant un phénotype sans impliquer de variation dans la séquence ADN (RICHARDS et collab. [2010]). Ceci inclut donc tout phénomène d'hérédité culturelle ou comportementale, la construction de niche et la transmission d'agents moléculaires autres que l'ADN (ARN, nutriments ou tout contenu cytoplasmique ainsi que les modifications des nucléotides ou des histones) (voir BONDURIANSKY et DAY [2009] ou JABLONKA et RAZ [2009] pour une revue). J'utiliserais le terme d'hérédité non génétique pour désigner cette définition au sens large, et restreindrais la terminologie d'hérédité épigénétique au sens moderne, décrivant des mécanismes moléculaires de régulation de l'expression, présenté ci-dessous et plus généralement accepté dans le domaine de la biologie moléculaire.

1.3.1.1 Mécanismes d'hérédité épigénétique

L'acception actuelle des mécanismes épigénétiques est attribuée à Nanney (DEANS et MAGGERT [2015]; HAIG [2004]). Ce dernier a employé le terme (indépendamment ou pas de Waddington (HAIG [2004])) pour désigner des *mécanismes* non génétiques héréditaires et responsables de différences phénotypiques. L'identification de modifications de la structure de l'ADN ayant un impact sur leur régulation (méthylations de l'ADN ou modification des histones) a révolutionné ce champ d'études en apportant un mécanisme moléculaire représentant un support pour cette hérédité épigénétique. Ainsi une variété d'études sur des mécanismes épigénétiques et leurs conséquences phénotypiques a vu le jour, mais seule une partie d'entre eux peut être héritée de manière transgénérationnelle (revus dans YOUNGSON et WHITELAW [2008]). Cependant, malgré l'existence avérée de mécanismes d'hérédité épigénétique transgénérationnelle ayant un effet phénotypique, leur importance dans les processus évolutifs ou la nécessité de modifier le cadre conceptuel employé à leur prise en compte sont fréquemment sujettes à débats (CRAIG [2010]; DANCHIN et collab. [2011]; DAY et BONDURIANSKY [2011]; DICKINS et DICKINS [2008]; DICKINS et RAHMAN [2012]; HAIG [2007]; JABLONKA et RAZ [2009]; ULLER et HELANTERÄ [2013]).

Du fait de l'importance écrasante de la littérature empirique comme théorique sur les mécanismes épigénétiques (au sens strict présenté ci-dessus), il est pertinent d'en présenter quelques uns. La majorité de ces mécanismes sont étudiés dans le cadre d'eucaryotes pluricellulaires, mais certains concernent des eucaryotes unicellulaires ou

même des procaryotes (voir [JABLONKA et RAZ \[2009\]](#)). Le mécanisme d'hérédité épigénétique le plus communément étudié consiste en une modification de la structure de la chromatine modifiant l'expression d'un gène. Cette modification est généralement initiée par une méthylation des cytosines présentes dans la séquence d'ADN, mais peut aussi être due à des modifications (méthylations, acétylations ou autres modifications chimiques) des histones, protéines responsables du compactage de l'ADN. Ces modifications peuvent apparaître spontanément (sans induction identifiée) et entraîner des variants phénotypiques plus ou moins stables du fait des mécanismes de maintenance de ces patrons de méthylation. Un exemple frappant est observé chez *Linaria vulgaris* où la méthylation spontanée du locus *cycloidea* est responsable d'une modification de la symétrie florale héritable qui a conduit Linnée à catégoriser deux variants phénotypiques comme deux espèces distinctes (voir [JABLONKA et RAZ \[2009\]](#) table 1, la stabilité de ce variant est discutée dans [HAIG \[2007\]](#)).

Certaines de ces modifications peuvent permettre la stabilisation d'un état cellulaire préalablement mis en place par un système de régulation. C'est notamment le cas avec les gènes Hox qui peuvent stabiliser un état activé ou réprimé d'un gène au cours du développement ([MALLO et ALONSO \[2013\]](#)). Ainsi des modifications de la structure de la chromatine participent à un processus de régulation, elles maintiennent un état cellulaire en permettant le recrutement de régulateurs protéiques. Cependant, ces modifications structurales sont déclenchées par un effet génétique « traditionnel » (action régulée du produit d'un gène). S'il est important de connaître l'existence de ces processus pour disséquer les mécanismes permettant la mise en place d'un phénotype, ils ne provoquent pas de changement des trajectoires évolutives d'une manière imprévisible par une approche gène-centrée. Ils interviennent pendant le processus développemental, concernent l'hérédité somatique et sont réinitialisés pour le développement d'un zygote. Cependant cet exemple illustre d'une part l'importance de prendre en compte la stabilité des mécanismes épigénétiques identifiés sur plusieurs générations pour étudier l'impact qu'ils peuvent avoir sur l'évolution ([YOUNGSON et WHITELAW \[2008\]](#)). D'autre part, la variété de fonctions qui peuvent être mises en place par des systèmes épigénétiques diffère de celle qui peut être mise en place par la voie génétique. La capacité qu'ils ont à produire des variants phénotypiques restreints (qui influent la régulation, mais ne peuvent permettre la mise en place d'une nouvelle fonction par accumulation de variation comme c'est le cas pour l'information génétique, voir [HAIG \[2007\]](#)) et dirigés (la variation épigénétique est mise en place par un système produit par l'évolution, donc la possibilité de variation qu'elle permet est façonnée par la sélection naturelle sur le système génétique, voir [DICKINS et DICKINS \[2008\]](#)) leur confère une place à part dans le processus évolutif.

Les aspects labiles et contrôlables des variants épigénétiques présentent un intérêt

pour l'étude du rôle l'hérédité épigénétique dans l'apparition ou la réversion rapides de variants phénotypiques, notamment dans le cadre d'une réponse à l'environnement. Chez les mammifères, la plupart des marques épigénétiques sont réinitialisées lors du développement (REIK et collab. [2001]). Des exceptions notables sont le cas d'empreintes parentales, un phénomène systématique et nécessaire au développement normal, ou des cas plus exceptionnels comme, par exemple, certaines marques supposément provoquées par de fortes famines, qui pourraient perdurer sur plusieurs générations chez l'humain (YOUNGSON et WHITELAW [2008]). Du fait de la réinitialisation des marques épigénétiques, la stabilité transgénérationnelle des patrons de méthylation dépend donc d'une ré-occurrence de son inducteur. Un exemple réputé concerne les soins apportés à la descendance chez la souris (présenté dans JABLONKA [2012] ou YOUNGSON et WHITELAW [2008]). Pendant la première semaine de la vie des souriceaux, certaines mères accorderont plus de soins à leur progéniture que d'autres. Les descendants ayant reçu plus d'attention (notamment sous la forme d'un léchage plus ou moins intensif) présenteront un comportement moins stressé dont les causes ont été retracées jusqu'au patron de méthylation d'un gène (responsable de la production d'un récepteur aux glucocorticoïdes). De manière intéressante, les souriceaux ayant reçu plus de soins reproduiront, une fois adultes, le comportement de leur mère permettant la transmission du phénotype sur plusieurs générations. L'hypothèse adaptative derrière ce mécanisme tourne autour du fait qu'en présence de prédateurs, les mères auront moins de temps à accorder à leur progéniture, l'absence de soins maternels insistants rendra les descendants plus peureux, ce qui leur confèrera un avantage adaptatif dans l'échappement de la prédation. La stabilité transgénérationnelle du marquage épigénétique dépend ici de l'hérédité comportementale des soins apportés à la descendance et représente un cas intéressant d'interaction entre différentes formes d'hérédité (comportementale, épigénétique et, bien sur, génétique) pour la mise en place d'un phénotype. De plus, cet exemple illustre l'importance de l'instabilité des marques épigénétiques dans la réversibilité des phénotypes qu'elles confèrent. Enfin, la dépendance de la reproduction du patron de méthylation au stimulus qui l'a induit confère aux mécanismes épigénétiques un rôle intéressant dans la réponse à des signaux.

Les systèmes épigénétiques ont en effet été particulièrement étudiés du fait de leur implication dans la réponse à un stimulus environnemental. Notamment, le rôle du parent pour induire chez sa descendance une réponse épigénétique à un stress environnemental a amené à considérer l'importance d'effets parentaux dans l'évolution. Les effets parentaux sont définis comme des situations où le phénotype du descendant dépend du génotype ou du phénotype parental, c'est un cas particulier d'hérédité des caractères acquis (YOUNGSON et WHITELAW [2008]). Ainsi, une réponse environnementalement induite chez le parent peut altérer le développement de son descendant

et permettre un phénomène qui a été décrit comme une plasticité inter-générationnelle (BONDURIANSKY et DAY [2009]; SHEA et collab. [2011]). Une idée prévalente consiste en le fait que ces mécanismes joueraient un rôle d'une importance particulière chez les plantes du fait de leur incapacité à se déplacer pour éviter un stress environnemental et de l'absence d'une lignée germinale irrémédiablement définie au début du développement laquelle serait, de plus, moins sujette à la reprogrammation des marques épigénétiques (QUADRANA et COLOT [2016]). Certains cas marquant chez les plantes consistent en l'existence d'épiallèles, deux variants d'un gène au même locus ne différant que par leur patron de méthylation. Ces épiallèles peuvent se transmettre de manière non-Mendélienne par un phénomène de paramutation : la conversion d'un épiallèle en *trans* du fait de la présence de l'autre épiallèle (qui est dit « paramutagène »). Cette variation épigénétique est donc stable car auto-entretenu par la récurrence de son inducteur.

Dans certains cas, l'inducteur permettant la stabilité transgénérationnelle de la réponse épigénétique peut être un composant cytoplasmique transmis à la descendance, on parle dans ce cas d'effet maternel (du fait du rôle majeur de la femelle dans la transmission du cytoplasme). Ainsi, le transfert de petits ARN par hérédité cytoplasmique est le second mécanisme épigénétique auquel la définition au sens strict du terme fait le plus souvent référence. Encore une fois, il y a interaction entre différentes sources d'hérédité épigénétique : comme dans le cas de la transmission d'ARNpi ou d'ARNsi pouvant induire la méthylation de transgènes ou de transposons (provoquant leur répression) chez les animaux comme chez les plantes (BRENNECKE et collab. [2008]; CUZIN et collab. [2008]; SHIRAYAMA et collab. [2012]; WEICK et MISKA [2014]). Ces systèmes impliqués naturellement dans la régulation de l'expression de gènes ou de transposons s'amplifient dans le processus de dégradation de leur cibles. Ainsi chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, un organisme modèle pour l'emploi d'ARN interférence, la répression d'un transgène marqueur (codant pour la GFP (« *Green Fluorescent Protein* »), une molécule fluorescente) a pu être maintenue plusieurs générations (ASHE et collab. [2012], voir aussi table 1 dans JABLONKA et RAZ [2009] pour plus d'exemples où la répression a pu être maintenue plusieurs dizaines de générations). Dans tous ces cas, le déclenchement du mécanisme requiert la présence d'ARN dans le cytoplasme de la cellule induite et son déroulement fait appel à la production de protéines permettant l'amplification et le maintien sur plusieurs générations de la quantité d'ARN ainsi que la méthylation des sites à réprimer. Ce phénomène illustre bien la nécessité d'interaction de plusieurs mécanismes d'hérédité épigénétiques en complément, bien sûr, de l'hérédité génétique.

Pour conclure cette sous-section, je mentionnerai d'autres mécanismes responsables d'effets parentaux, pour lesquels l'emploi du terme « épigénétique » ne fait que rarement

référence. Ainsi de nombreux facteurs cytoplasmiques sont transmis à la descendance par hérédité maternelle au niveau du zygote ou même de l'œuf chez les oiseaux, par exemple. Au-delà de petits ARN, la transmission de nutriments, d'hormones ou même de facteurs de transcription peut être nécessaire au bon déroulement du développement d'un organisme ou servir une forme de plasticité transgénérationnelle (voir [DÍAZ et ESPONDA \[2004\]](#); [GROOTHUIS et collab. \[2005\]](#); [XIE et collab. \[2010\]](#), également revus dans [YOUNGSON et WHITELAW \[2008\]](#)). De plus, l'hérédité phénotypique peut jouer un rôle particulièrement important chez des unicellulaires (comme l'hérédité structurale de l'orientation des cils chez la paramécie [BEISSON et SONNEBORN \[1965\]](#)), importance renforcée par l'absence de distinction entre lignées germinale et somatique impliquant nécessairement un partage du contenu cytoplasmique ou de structures membranaires entre cellule-mère et fille. Un de ces phénomènes, plus fréquemment mentionné que les précédents, concerne la transmission de prions (des variants structuraux protéiques pouvant être spontanément induits par l'environnement et s'amplifier en provoquant la conversion de protéines sauvages), exemplairement étudiée chez la levure ([MASISON et collab. \[1997\]](#)). Ces formes de transmission d'un état interne du système développemental s'approchent d'une transposition transgénérationnelle de l'hérédité épigénétique sensu Waddington et pourraient être pertinentes pour l'étude du développement comme mettant en place l'environnement dans lequel il se déroule, sur plusieurs générations.

1.3.1.2 Modéliser l'hérédité épigénétique

La nécessité de produire des hypothèses testables et de définir ou de redéfinir un cadre conceptuel pour évaluer l'impact des hérédité non génétiques sur l'évolution du vivant, alliée à la difficulté à obtenir des données sur ces systèmes (notamment du fait de leur stabilité ou de leur apparition rapide et brève à des échelles évolutives, [JOHANNES et collab. \[2008\]](#)) appellent à l'emploi d'approches théoriques. Les mécanismes d'hérédité épigénétique au sens strict faisant majoritairement référence à la transmission de modification de structure de la chromatine, c'est sans surprise que la majorité des modèles théoriques étudiant son impact proposent une représentation de ces phénomènes. Dans les paragraphes suivants, je présente différents modèles employés à l'étude de l'impact de l'hérédité épigénétique sur l'évolution afin d'introduire la spécificité de notre approche.

1.3.1.3 Variabilité des systèmes épigénétiques

Une des caractéristiques de l'hérédité épigénétique est sa variabilité supérieure à celle du système génétique. M. Slatkin met en avant l'importance de la caractérisation de cette variabilité dans une étude où l'état épigénétique et génétique participent

de concert à l'hérédité d'un risque de maladie (SLATKIN [2009]). Son étude remet en question la participation de marques épigénétiques à l'héritabilité manquante (une similarité entre individus proches qui n'est pas attribuée à leur proximité génétique). Il souligne le fait qu'une forte stabilité des marques épigénétiques (par exemple due à la récurrence d'un inducteur) atténue la différence entre ces deux systèmes. En augmentant le déséquilibre de liaison entre marque épigénétique stable et variant génétique, la stabilité du système épigénétique rend ses conséquences phénotypiques détectables par des approches de génétique d'association. Inversement, une trop forte variabilité des marques épigénétiques réduit la similarité attendue entre deux individus génétiquement proches. Ainsi, même si la prise en compte de l'hérédité de modifications de la chromatine peut être importante pour compléter notre compréhension des causes du risque de maladie (il parle de causalité manquante) elle n'améliore pas notre capacité à prédire leur récurrence entre individus proches (et donc ne résout pas le problème de l'héritabilité manquante). Cette approche est complémentaire à celle de O. Tal et collaborateurs qui proposent une méthode reprenant le cadre de la génétique quantitative en y incorporant le rôle de marques épigénétiques pour estimer leur variance héritable et leur transmissibilité à partir de données phénotypiques (TAL et collab. [2010]). Ces études mettent en avant l'importance de la forte variabilité du système épigénétique et notamment sa capacité à être reprogrammé ou environnementalement induit.

La grande variabilité du système épigénétique peut aussi être modélisée par un taux de mutation des marques épigénétique supérieur à celui du système génétique. KLIROMOS et collab. [2013] étudient ainsi un système où le phénotype peut être déterminé de manière équivalente par des causes génétiques ou épigénétiques qui évoluent indépendamment. Malgré l'absence de différences mécanistiques entre les deux systèmes, leur existence en parallèle et leur taux de mutation différent provoquent une modification des trajectoires évolutives. Le phénotype étudié pouvant alternativement être déterminé génétiquement ou épigénétiquement, la redondance de ces deux systèmes permet l'évolution neutre de l'un des deux et ainsi l'exploration de phénotypes alternatifs. Un organisme évoluant avec ces deux systèmes pourra ainsi atteindre des valeurs sélectives plus élevées qu'en présence d'un déterminisme génétique seul en évitant de se retrouver bloqué dans un maximum de *fitness* local. Le taux de mutation supérieur du système épigénétique lui confère un avantage pour l'exploration de phénotypes nouveaux alors que la plus grande stabilité du système génétique sera avantagée pour le maintien d'un phénotype pendant cette exploration ou la stabilisation du phénotype alternatif atteint grâce au système épigénétique.

Bien que la coexistence de deux systèmes participant de manière équivalente à la mise en place d'un phénotype puisse modifier les trajectoires évolutives, il peut être intéressant d'étudier le rôle que peuvent avoir certaines propriétés des systèmes épi-

génétiques non partagées par les systèmes génétiques sur l'évolution de ces derniers. Ainsi Geoghegan et Spencer ([GEOGHEGAN et SPENCER \[2013b\]](#)) ont mis en place un modèle d'(épi)génétique des populations où la variabilité du système épigénétique est due à l'existence de paramutations. Ils étudient les conditions permettant la stabilisation d'un épiallèle, notamment en présence d'un inducteur sous la forme d'un épiallèle paramutagène. Si la capacité d'allèles non paramutables à se fixer est robuste à de nombreuses conditions, ils montrent que des allèles sauvages et des épiallèles peuvent coexister stablement même en l'absence de l'allèle paramutagène initial. Cette coexistence dépend fortement, bien sur, de la *fitness* des différentes combinaisons d'allèles mais surtout des mécanismes permettant la stabilité des épiallèles. Ainsi la capacité de l'allèle paramutagène à transférer cette propriété par le biais d'une paramutation est essentielle pour la récurrence de l'induction. Cependant c'est encore une fois la fréquence des reprogrammations des marques épigénétiques qui détermine majoritairement les conditions permettant le maintien d'épiallèles même en présence de paramutations. Il est intéressant de souligner que, dans ce système, l'existence de reprogrammation empêche les épiallèles de se fixer dans la population.

1.3.1.4 Hérité non génétique et environnement

La labilité des marques épigénétiques, notamment conférée par leur capacité à être reprogrammées, leur accorde un rôle particulier dans la réponse à des variations environnementales. Ainsi, des modèles à deux environnements ont été mis en place, où des parents peuvent contrôler l'état de méthylation de leurs gamètes de sorte à fournir une information sur leur environnement à leur descendance. La capacité des parents à correctement prédire l'environnement où leur descendants vont se développer est cruciale pour déterminer le rôle de l'information transmise dans la mise en place du phénotype des enfants. La reprogrammation épigénétique constitue une manière pour la descendance d'ignorer des informations peu fiables qui pourraient amener à produire un phénotype maladaptatif. Ainsi Geoghegan et Spencer identifient d'une part la combinaison de la fréquence de reprogrammation et de la fréquence relative des environnements ([GEOGHEGAN et SPENCER \[2013a\]](#)) et d'autre part le coût en *fitness* d'une mauvaise prédiction ([GEOGHEGAN et SPENCER \[2013c\]](#)) comme déterminants pour la capacité d'un épiallèle à envahir une population. T. Uller et collaborateurs confirment ces prédictions par une approche de simulation permettant aux individus de faire évoluer leur taux de reprogrammation ([ULLER et collab. \[2015\]](#)). Dans ces conditions, une suppression des marques épigénétiques se met en place en l'absence de corrélation prévisible entre phénotype parental et optimum phénotypique.

La capacité des parents à informer leur descendance sur l'état de l'environnement a également été abordée sous l'angle des effets parentaux en tant qu'hérité des carac-

tères (par opposition à une hérédité de marquage épigénétique), reproduisant une forme de plasticité transgénérationnelle. Ainsi, des individus peuvent évoluer la dépendance relative de leur phénotype à différentes sources de variation (hérédité génétique, maternelle, grand-maternelle ou plasticité phénotypique en réponse à un signal survenant avant ou pendant la détermination du phénotype) pour affiner leur capacité à se développer de manière adaptée à des environnements changeants (LEIMAR et MCNAMARA [2015]). Encore une fois, la structuration spatiale ou temporelle (prédictabilité des variations ou de la stabilité environnementales) de l'environnement ou des populations (la présence de générations chevauchantes) va influencer l'évolution de la sensibilité aux informations parentales (KUIJPER et JOHNSTONE [2016]). Ainsi, l'utilisation du phénotype parental comme information environnementale peut être une alternative au « *bet-hedging* » (favorisant l'apparition d'une forte variation phénotypique en réponse à un environnement imprévisible). Notamment, une corrélation négative peut apparaître entre le phénotype des parents et des enfants dans le cadre de fluctuations prévisibles de l'environnement. Ainsi, les effets parentaux peuvent être une alternative à la plasticité phénotypique en réponse à des variations environnementales.

L'interaction du système génétique, d'effets parentaux et de la plasticité phénotypique a également été étudiée en laissant ces systèmes évoluer et participer de manière additive à la mise en place d'un phénotype afin d'identifier les conditions favorisant un ou plusieurs de ces mécanismes (HOYLE et EZARD [2012]; KUIJPER et HOYLE [2015]). Encore une fois, ces études appuient l'importance de la capacité du phénotype parental à permettre la prédiction de l'optimum phénotypique des descendants. Ainsi B. Kuijper et R.B. Hoyle montrent qu'en présence de sélection directionnelle, une corrélation positive entre phénotype parental et infantile peut être sélectionnée pour amplifier la variation phénotypique dans le sens adaptatif. Inversement, sous sélection stabilisante en environnement constant, ils indiquent que la mise en place d'effets maternels négatifs peut permettre d'atténuer les variations phénotypiques dues à une réponse plastique maladaptative ou une variation génétique. De manière intéressante, ils montrent qu'en présence d'une force de sélection faible, la plasticité phénotypique des parents peut améliorer la valeur prédictive de leur phénotype pour le développement de leur descendance, permettant ainsi la mise en place d'effets maternels, même faibles (KUIJPER et HOYLE [2015]).

1.3.1.5 Approches mécanistiques

Modéliser, comme ci-dessus, le phénotype comme composé de l'addition d'effets génétiques, plastiques et maternels rend possible l'emploi d'une de ces formes d'hérédité pour compenser la variation d'une autre. Dans ce cadre, l'évolution des différents composants du phénotype se passe dans la même dimension : pour la mise en place

d'un phénotype donné, tout effet de la variation de l'un des déterminants du phénotype peut être reproduit par la variation d'un autre. Malgré l'intérêt indéniable des résultats, le formalisme employé dans HOYLE et EZARD [2012] empêche de considérer une autre forme d'interaction entre ces différents mécanismes. Dans cette section et dans le troisième chapitre de ce manuscrit, nous nous sommes intéressés à un système où l'hérédité non génétique (en l'occurrence une transmission maternelle d'un phénotype) fournit une information traitée par le système génétique. En opposition à l'approche présentée dans HOYLE et EZARD [2012], où les effets des hérédités épigénétiques et génétiques sont équivalents et additifs, ou celle employée dans KLIRONOMOS et collab. [2013], où les systèmes génétiques et épigénétiques évoluent en parallèle, de manière indépendante, je présente la forme d'hérédité non génétique envisagée ci-après comme « orthogonale ». Cette image souligne le fait qu'une forme d'information non génétique est traitée par le système génétique pour produire le phénotype de la génération suivante et est illustrée en figure 1.5.

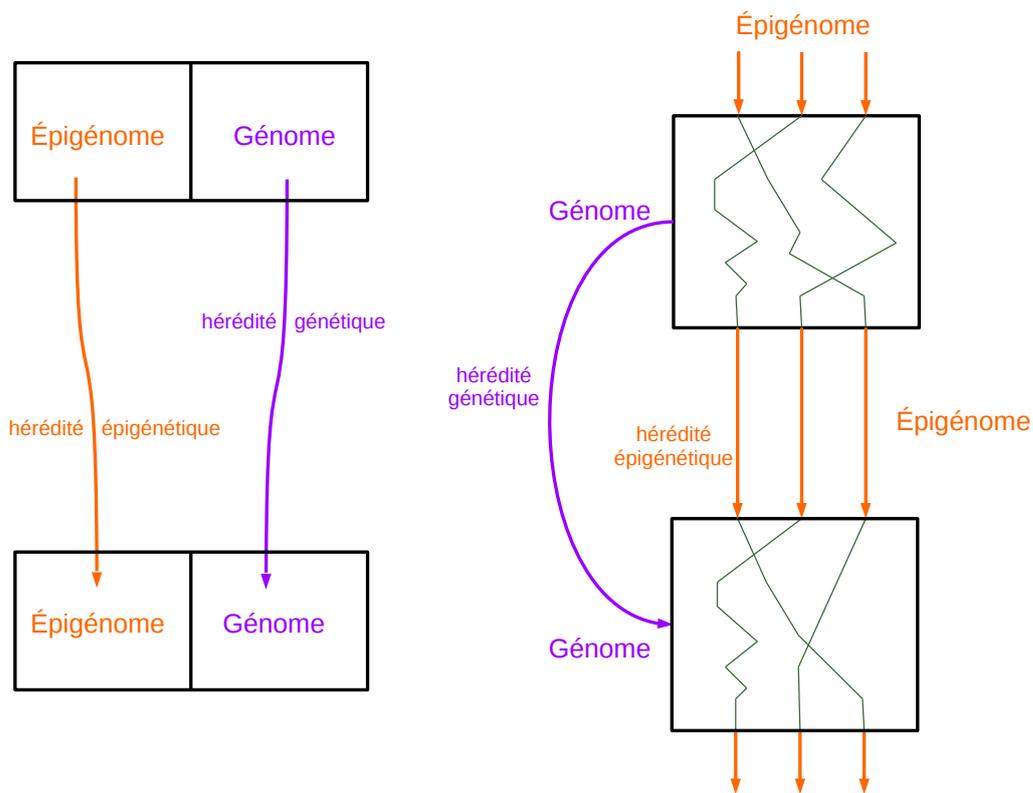


FIGURE 1.5 – APPROCHES POUR LA MODÉLISATION DE SYSTÈMES ÉPIGÉNÉTIQUES. À gauche les systèmes génétiques et épigénétiques évoluent indépendamment, "en parallèle". À droite, l'information épigénétique est traitée par le système génétique, les deux formes d'hérédité interagissent. Par opposition à la précédente, je qualifie cette manière de modéliser les systèmes génétiques et épigénétiques d' "orthogonale".

L'emploi d'un modèle mécanistique de réseau de gène permet d'étudier les conséquences d'une autre forme d'hérédité sur les mécanismes de régulation et les propriétés du développement. Peu de modèles de réseau de régulation ont été employés à modéliser explicitement un mécanisme d'hérédité non génétique (BULL [2014]). Dans une de ces études, L. Bull modélise la participation de méthylations de l'ADN à la régulation d'un réseau booléen (BULL [2014]). À l'instar des gènes Hox présentés plus haut, le mécanisme étudié permet de « verrouiller » un état du réseau pendant un processus développemental. Il montre que la participation de ce mécanisme épigénétique au système de régulation est sélectionnée pour des réseaux fortement connectés. De plus, l'hérédité inter-générationnelle de ces marques épigénétiques peut permettre leur utilisation en tant que signal pour répondre à un environnement fluctuant de manière prévisible entre deux états. Bien que dans cette étude l'hérédité non génétique étudiée repose aussi sur des marques épigénétiques de la chromatine affectant la régulation, leur effet sur le processus développemental n'est pas équivalent à celui du système génétique. De fait, dans leur modèle, le système épigénétique seul ne peut permettre la mise en place d'un phénotype. Il intervient en plus du système génétique de régulation, et interagit de manière non-additive avec ce dernier en modifiant ponctuellement sa dynamique.

Dans notre étude nous modélisons l'hérédité non génétique comme une transmission transgénérationnelle du phénotype (de l'état d'expression d'un gène du réseau). Cette approche a été employée dans un modèle de réseau de régulation (VADÉE-LE-BRUN et collab. [2015]) pour étudier ses conséquences sur les dynamiques adaptatives et la topologie de réseaux en environnement constant ou variable (les résultats sont discutés, en regard de ceux présentés au chapitre 3, en discussion). Modéliser une hérédité de l'état d'un système de régulation par une approche en réseau peut permettre d'aborder l'interaction entre les hérédités génétique et non génétique (comme envisagé en figure 1.5). Un réseau de régulation (génétique), transcriptionnel par exemple, ajuste l'état d'expression de ses composants. Une variation de cet état, due à l'environnement ou à l'hérédité non génétique, sera donc traitée par le système génétique pour la détermination du phénotype.

La variabilité de l'état initial d'un réseau de gène a souvent été utilisée pour modéliser une perturbation environnementale, notamment dans le modèle de Wagner (voir BERGMAN et SIEGAL [2003] ou section 2.3.2.2 pour plus d'exemples). Ainsi l'hérédité phénotypique a été abordée comme un signal parental permettant un ajustement du phénotype développé par la descendance, expliquant la considération d'effets parentaux comme « plasticité transgénérationnelle ». J.L. Fierst (FIERST [2011]), notamment, a employé une variation (non héréditaire) de l'état initial comme signal pour modéliser de la plasticité phénotypique dans le modèle de Wagner (également présenté en 2.3.2.2); ainsi la capacité à produire un développement plastique est reflétée par un

rôle adaptatif à l'existence de plusieurs bassins d'attraction. Dans notre approche, les conséquences de l'hérédité phénotypique sont étudiées en environnement constant, les effets maternels ne servent pas de signal à la descendance. De plus, les populations ne sont pas libres d'évoluer une augmentation ou une réduction de l'hérédité maternelle, celle-ci est imposée. Son existence peut modifier les trajectoires développementales et ce sont les conséquences de ces modifications sur l'évolution du réseau de régulation qui sont étudiées en chapitre 3.

Bien que relativement peu de cas impliquant une variation due à l'hérédité non génétique dans des processus évolutifs aient été identifiés, de plus en plus d'études décrivent des mécanismes par lesquels elle pourrait affecter le cours de l'évolution et fournissent autant de pistes pour étudier son importance. L'hérédité non génétique pourrait, d'un point de vue mécanistique, affecter les propriétés du système génétique et son évolution. Cette influence peut être permise par l'existence d'une autre source de variation héréditaire, évoluant indépendamment du système génétique et présentant des propriétés spécifiques telles que le caractère labile des modifications épigénétiques. Sa présence peut relâcher des contraintes existantes sur le système génétique et faciliter son évolution. Alternativement, une interaction entre les hérédités génétique et épigénétique pourrait influencer la relation génotype-phénotype, par exemple en apportant une information environnementale au système génétique et permettant la mise en place d'une forme de plasticité transgénérationnelle. Ainsi, l'hérédité non génétique peut être abordée comme un environnement particulier, corrélé au génotype (car dépendant des caractères de la génération précédente) et influant sur la relation génotype phénotype. La capacité à produire un phénotype de manière sensible à l'environnement peut être capitale dans un processus d'adaptation, mais la prévalence de la plasticité phénotypique et sa dynamique dans l'évolution restent évasives. Dans le chapitre 4, je présente des résultats d'une étude sur la plasticité d'expression dans des réseaux de régulation transcriptionnelle. Aussi, je conclurai ce chapitre par une présentation l'état de l'art sur le rôle de la plasticité phénotypique dans l'évolution.

1.3.2 Plasticité phénotypique

1.3.2.1 Pluralité des phénomènes plastiques

La plasticité phénotypique peut être définie au sens large comme la sensibilité d'un phénotype à une variation de l'environnement. Dans un ouvrage de référence, M.J. West-Eberhard la désigne comme un phénomène universel au vivant et l'ajout le plus important de la synthèse étendue à l'étude de l'évolution ([WEST-EBERHARD \[2003\]](#), voir chapitre 5). Pour illustrer son caractère potentiellement universel, il peut être intéressant de la considérer comme la propriété nécessaire à l'existence d'épigénétique au

sens de C.H. Waddington. Pendant le processus développemental, une cellule répondra à des signaux produits par d'autres cellules et constituant l'environnement interne d'un organisme multicellulaire afin de contrôler sa différenciation. La plasticité serait nécessaire au bon déroulement du développement pluricellulaire et le même processus prend place pour une bactérie, se spécialisant au sein d'une colonie. Ainsi, la plasticité phénotypique est une conséquence nécessaire de l'importance des processus de régulation dans le vivant. Cette idée se voit très bien formulée par H.F. Nijhout : du fait de la nécessité des processus physiologiques et développementaux d'obéir aux lois de la physique et de la chimie, ils sont sensibles à des variations environnementales telles que la température, l'environnement ionique où la disponibilité de macro- ou de micronutriments. De ce fait la plasticité phénotypique est l'état primitif de la plupart, si ce n'est de tous les traits (NIJHOUT [2003]).

Cette universalité des réponses plastiques peut par ailleurs justifier la nécessité de modularité dans le vivant, permettant à certains caractères d'être robustes à des variations environnementales alors que d'autres caractères y répondent de manière plastique (WEST-EBERHARD [2003] la qualifie de seconde propriété universelle des phénotypes, mettant ainsi en avant la prépondérance des caractères plastiques). La modularité permet donc de sélectionner indépendamment des traits plastiques et des traits insensibles à des variations environnementales. Aborder la plasticité au sens plus général de régulation peut rompre cette dichotomie entre traits plastiques et non plastiques, et permettre d'envisager leurs interactions pour la mise en place de caractères plus complexes, éventuellement à une autre échelle. Ainsi, considérer la plasticité phénotypique comme propriété essentielle d'un système développemental permet d'envisager l'étude, non pas de l'évolution de plasticité chez un trait, mais de l'évolution des traits et de la diversité des organismes du fait de la plasticité inhérente aux systèmes développementaux (FUSCO et MINELLI [2010]). Définir la plasticité de manière large, étendant le spectre des phénomènes plastiques au même niveau que celui des phénomènes de régulation, permet en effet de pressentir l'importance de la plasticité des systèmes développementaux sur l'évolution des organismes (FUSCO et MINELLI [2010]). Malgré cela le rôle de la plasticité phénotypique sur l'adaptation, la génération de variabilité ou l'apparition de nouveaux phénotypes ne fait pas consensus (DE JONG [2005]; DEWITT et collab. [1998]; GHALAMBOR et collab. [2007]; PIGLIUCCI et collab. [2006]; PRICE et collab. [2003]; WEST-EBERHARD [2005]).

Différentes catégories de plasticité phénotypique

En effet, s'il est intéressant d'étudier la plasticité au sens le plus large pour en tirer des généralités sur ses conséquences sur l'évolution de systèmes vivants, intrinsèquement plastiques (comme défendu dans FUSCO et MINELLI [2010]), subdiviser la plasticité phénotypique en sous-catégories peut permettre d'identifier des processus lui

permettant d'affecter l'évolution, lesquels sont spécifiques à une forme de plasticité phénotypique (GHALAMBOR et collab. [2007]). Ainsi, une des restrictions le plus souvent apportée à la définition de travail, consiste à étudier spécifiquement l'évolution de plasticité adaptative, augmentant la *fitness* d'un individu en produisant des phénotypes appropriés en réponse à des environnements différents (voir AULD et collab. [2009]; BELDADE et collab. [2011]; RAGO et collab. [2019] pour des exemples). Je suivrai ici l'approche de M.J. West-Eberhard (WEST-EBERHARD [2003]) en étendant ma conception de plasticité phénotypique au sens large et emploierai des adjectifs appropriés pour faire référence spécifiquement à certaines formes de plasticité phénotypique. Dans les paragraphes suivants, j'introduis certaines de ces catégories (développementale ou labile, active ou passive, adaptative ou non-adaptative) et les spécificités qu'elles impliquent pour l'étude du rôle de la plasticité de différents types de caractères (morphologiques, comportementaux ou physiologiques) dans l'évolution.

La plasticité phénotypique est identifiée par la mesure d'états de caractères variés dans différents environnements, quelle que soit la cause de cette variation (BRADSHAW [1965] in DEBAT et DAVID [2001]). On peut voir désignées sous le terme de polyphénismes, des variations discrètes, qualitatives, d'états de caractères dans différents environnements (voir GHALAMBOR et collab. [2007]; WEST-EBERHARD [2003] et DEBAT et DAVID [2001], box1 ou SCHEINER [1993] pour la même distinction sous d'autres appellations au cours du XXe siècle). Un formalisme répandu pour l'étude de la plasticité est celui des normes de réactions (attribué à WOLTERECK [1909]). Celui-ci représente une mesure du phénotype comme fonction d'une variable environnementale et est particulièrement approprié pour l'étude de variations continues. Les normes de réactions peuvent présenter une variété de formes, mais en présence d'un faible nombre d'environnements, il est commun de les voir mesurées comme une régression linéaire du phénotype sur l'environnement (ERGON et ERGON [2017]; GAVRILETS et SCHEINER [1993]). Cette approche permet d'associer la pente de la droite obtenue à la plasticité de la réponse phénotypique (une pente nulle dénotant l'absence de sensibilité à l'environnement). Souvent l'ordonnée à l'origine, définie dans un environnement de référence, est interprétée comme la composante génétique (environnementalement insensible) du caractère (voir WEST-EBERHARD [2005], chapitre 5, pour une discussion critique des conséquences de cette approche sur la conception de la plasticité). Certains modèles étudient la pente et l'ordonnée à l'origine de cette norme comme deux traits (voir ERGON et ERGON [2017] pour une discussion étendue), d'autres considèrent la valeur de chaque trait dans chaque environnement comme des caractères corrélés (VIA et LANDE [1985], les deux approches seraient équivalentes, malgré quelques controverses (voir CHEVIN et collab. [2013]; DE JONG [2005]; SCHLICHTING et PIGLIUCCI [1993]).

Une première distinction qui peut être faite au niveau des causes de cette sensibilité

à l'environnement concerne l'étude de plasticité dite « développementale » par opposition à de la plasticité dite « labile ». Cette distinction affecte majoritairement deux aspects du phénomène de détermination d'un phénotype de manière environnementalement sensible : le premier concerne la réversibilité de la variation phénotypique, et le second la séparation temporelle entre le moment où le signal est perçu et le moment où le caractère plastique est soumis à sélection (LANDE [2014]; WEST-EBERHARD [2003]). En sciences des matériaux, le terme d'élasticité est employé pour désigner des réponses réversibles à des déformations alors que le terme de plasticité fait référence à un matériau capable de se déformer mais ne revenant pas à sa forme initiale. Bien que les termes d'élasticité ou de flexibilité aient été employés en biologie pour faire spécifiquement référence à des phénotypes plastiques réversibles (WEST-EBERHARD [2005], chapitre 3), la distinction est rarement spécifiée, révélant la prédominance de la plasticité développementale dans la littérature (LANDE [2014]). Les caractères labiles sont soumis à sélection pendant toute la vie d'un individu et leur détermination en réponse à un signal environnemental n'implique pas nécessairement une latence, comme dans le cas de caractères développementaux. Restreindre la définition de la plasticité à des caractères labiles peut être pertinent pour produire des résultats spécifiques appropriés à l'étude du comportement (caractère fondamentalement labile et doté de bases génétiques) ou de traits physiologiques (comme le maintien d'homéostasie en réponse à des perturbations) (BALDWIN [1896a,b]; MURREN et collab. [2015]; NIJHOUT [2003]).

Dans le cas de l'étude de caractères morphologiques, le processus développemental peut causer une irréversibilité de la réponse phénotypique. En ce cas, la capacité à prévoir l'état de l'environnement à l'issue du développement est particulièrement importante pour l'existence de plasticité adaptative (KING et HADFIELD [2019]; LANDE [2009]; REED et collab. [2010]). Ainsi, la prise en compte des spécificités de la plasticité développementale adaptative est particulièrement pertinente pour l'étude de caractères morphologiques (voir BELDADE et collab. [2011] pour une revue de mécanismes moléculaires restreints à la plasticité développementale adaptative), notamment impliquant des phénomènes de plasticité transgénérationnelle. Dans ces derniers cas, il a été montré que la capacité du parent à fournir à sa descendance un signal précis, la sensibilité de cette dernière au signal, et la corrélation entre l'environnement où le signal est produit ou perçu, et l'environnement où la réponse est sélectionnée sont des critères déterminants pour prédire l'évolution d'une réponse plastique adaptative (discutés plus haut, sous-section 1.3.1.4). La trajectoire développementale d'un individu peut aussi être altérée de manière non transgénérationnelle. Ainsi, des insectes peuvent évoluer une synchronicité entre leur diapause et la saisonnalité de leur milieu par l'adaptation de la sensibilité de cette réponse à la photopériode, ou à d'autres signaux environnementaux (GOTTHARD et NYLIN [1995]). Au delà des signaux pouvant modifier la trajectoire dé-

veloppementale d'un individu, la séparation temporelle entre perception ou production du signal et sélection du phénotype peut également jouer un rôle pour des caractères étant mis en place plusieurs fois pendant la vie d'un organisme (CHEVIN et collab. [2013]). C'est notamment le cas pour la détermination de la date de reproduction chez des oiseaux ou des plantes, visant à prédire le moment où le développement de la descendance va pouvoir se produire dans un milieu approprié (en termes de nutriments, d'humidité, mais aussi de compétition avec d'autres individus se reproduisant plus tôt ou plus tard) (FREAS et KEMP [1983]; GENNER et collab. [2009]; VISSER et collab. [2009]).

Les cas illustrés plus haut sont des exemples de plasticité adaptative active (développementale ou labile). En ce sens, l'environnement n'est pas la cause directe de la variation phénotypique, un signal environnemental est traité par l'organisme qui produit une réponse adaptée (CHEVIN et collab. [2013], box 1). Dans ces cas, il est généralement attendu que le mécanisme permettant le traitement du signal ait été façonné par la sélection, la plasticité adaptative serait ainsi plus souvent active (voir WILLIAMS [1992] in WEST-EBERHARD [2003], également discuté dans GOTTHARD et NYLIN [1995]). Inversement, on parle de plasticité passive quand l'environnement provoque directement la variation du phénotype, sans passer par un système de détection. Ceci peut être illustré par le cas des têtes de bébés humains, déformées pendant l'accouchement (WEST-EBERHARD [2005]). Conceptuellement la plasticité passive d'un phénomène de bas niveau (la capacité du crâne de bébé à se déformer) représente une forme de robustesse pour un phénomène de plus haut niveau (la survie du bébé malgré la déformation temporaire de son crâne, et celle de la mère malgré la nécessité du crâne de maintenir une forme fonctionnelle), troublant la distinction entre robustesse et plasticité à travers différentes échelles d'observations. D'un point de vue plus mécanistique, le niveau d'observation peut affecter la distinction entre un phénomène plastique passif et actif (l'attribution d'un rôle direct ou indirect de l'environnement). Par exemple, un polyphénisme peut être mis en place par une réponse à seuil à une variation continue d'un facteur environnemental (SCHEINER [1993]). En termes de normes de réaction on observera une réponse sigmoïde à une variation continue (similaire au processus de discrétisation d'une variation continue, illustré en 1.3 C, voir BRAENDLE et FLATT [2006] ou WEST-EBERHARD [2003], chapitres 4 et 5, pour des exemples). Dans ce cas un senseur de l'environnement présentera une réponse plastique passive et continue qui sera elle-même traitée par le reste du système de régulation permettant ainsi la mise en place d'un phénotype discret, présentant une réponse plastique active, pour d'autres caractères (DEWITT et collab. [1998]). Utiliser la distinction entre une réponse active ou passive pour identifier des mécanismes comme étant le fruit d'un processus adaptatif ou d'une sensibilité à un bruit environnemental nécessite donc la prise en

compte du niveau d'observation. Le « critère de conception » (« *design criterion* ») peut ainsi être utilisé pour proposer un rôle de la sélection dans le façonnage d'une réponse plastique (GOTTHARD et NYLIN [1995]). L'idée repose sur le fait qu'un caractère plus complexe fait plus appel à la régulation de variations continues pour sa mise en place qu'un caractère simple. Il est donc plus parcimonieux de suggérer une cause adaptative pour la mise en place d'un caractère intégré que pour celle d'un caractère simple. Formulé inversement, une variation phénotypique pour un caractère peu intégré a plus de chances de ne pas être due à mécanisme façonné par la sélection qu'une variation environnementale d'un caractère complexe, hautement régulé.

Étudié dans un contexte de sélection stabilisante, le rôle causal de l'environnement sur une variation phénotypique facilite l'association de plasticité passive avec une maladaptation. En effet, pour une population proche d'un optimum constant, toute variation due à un bruit environnemental peut écartier le phénotype de l'optimum et être délétère. Il est souvent considéré que la plasticité active est façonnée par la sélection et serait donc plus souvent adaptative que la plasticité passive. Celle-dernière, ayant une relation plus directe avec l'environnement, peut être interprétée comme une absence de robustesse, une sensibilité bruit environnemental, et serait ainsi plus propice à être maladaptative (voir DEBAT et DAVID [2001]; GHALAMBOR et collab. [2007]; GOTTHARD et NYLIN [1995]; WEST-EBERHARD [2003] pour autant de discussions sur le sujet). L'exemple du crâne de bébé montre que la plasticité passive peut être bénéfique et donc peut avoir été sélectionnée. Cependant, toute forme de plasticité adaptative (au sens de « bénéfique ») n'est pas nécessairement issue d'un phénomène d'adaptation (d'un processus de sélection) (GOTTHARD et NYLIN [1995]). En réponse à une plus faible quantité de nutriments, certains vertébrés vont se développer plus rapidement, mûrir plus tôt et présenter une taille adulte plus petite (GOTTHARD et NYLIN [1995]). Cette réponse peut leur conférer un avantage sélectif, cela dit elle peut être une conséquence nécessaire d'un développement ayant pris place en présence de peu de nutriments, plutôt qu'une adaptation du développement à ces conditions. La plasticité, active comme passive, est une nouvelle source de variation phénotypique qui peut être sélectionnée en réponse à un nouvel environnement. La capacité d'une réponse plastique à être sélectionnée dépend de l'héritabilité de sa norme de réaction qui n'est pas nécessairement façonnée par une pression de sélection passée.

Toute variation phénotypique présentée par un génotype donné n'est pas le fait d'une réponse plastique (la variance environnementale prenant en compte des variations accidentelles du phénotype, comme la perte d'un membre). Pour étudier l'évolution de traits plastiques, il est important de considérer l'héritabilité d'une réponse plastique observée, notamment due à l'hérédité génétique du système permettant de répondre à une variation de l'environnement. Ainsi, une distinction peut être faite entre

une réponse plastique systématique à un signal environnemental, et un bruit développemental, défini comme une variation phénotypique ne pouvant être attribuée à un signal (BULL [1987] in WEST-EBERHARD [2003]). Bien que de la plasticité phénotypique puisse être mise en place en réponse à plusieurs signaux, rendant la variation d'un trait difficilement prédictible même en réponse à une des variables environnementales effectivement impliquées dans un processus plastique (CHEVIN et LANDE [2015]), il existe une part de variabilité stochastique dans un processus de régulation. On peut ainsi distinguer une part de variance macro-environnementale (entre différentes conditions) d'une part de variance micro-environnementale (au sein d'une même condition). Si la première représente effectivement une réponse plastique à l'environnement externe, la seconde reflète l'effet de l'environnement interne sur le développement d'un organisme. Cette distinction a été particulièrement considérée dans le cadre de l'étude de l'asymétrie fluctuante (DEBAT et DAVID [2001]; SCHEINER et collab. [1991]). Pour des organismes présentant une symétrie, les différences aléatoires entre deux parties symétriques peuvent représenter une mesure de l'instabilité développementale. Celle-ci peut servir à partitionner la variation environnementale en une variation intra- et inter-conditions. Cependant, bien que cette variance micro-environnementale (représentant un bruit intra-traitement) ne puisse être prédite par une variable environnementale, elle reste une réponse plastique et la sensibilité au micro-environnement peut être (au moins partiellement) héritée (voir SCHEINER et collab. [1991] pour une discussion de la relation entre asymétrie fluctuante et plasticité). La similarité des réponses entre deux génotypes proches face à une variation de l'environnement révèle l'importance de l'hérédité génétique pour le traitement des signaux environnementaux. Ainsi, en plus de partitionner la variance phénotypique en variances génétique et environnementale, on peut s'intéresser à l'interaction entre ces composants. On parle d'interaction $G \times E$ pour évaluer le parallélisme des normes de réactions de différents individus, c'est à dire la similarité de leur réponse à l'environnement du fait de leur proximité génétique (GHALAMBOR et collab. [2007]; PIGLIUCCI [2005]). Bien qu'il soit possible de formuler des définitions au niveau de la population ou de l'individu pour la plasticité phénotypique et l'interaction $G \times E$ (PIGLIUCCI [2005]), je réserverai l'emploi d'interaction $G \times E$ au sens de l'interaction statistique entre une source génétique et une source environnementale de variance phénotypique, qui est donc nécessairement une propriété de la population.

Il existe une variété de mécanismes permettant la réponse plastique de différents traits à des changements environnementaux. Que la plasticité phénotypique soit active, agisse en réponse à un signal spécifique et soit le résultat de l'adaptation d'un individu à un environnement changeant ou qu'elle soit le fruit d'une absence de canalisation face à une variation environnementale imprévisible, elle reste la source d'une variation phé-

notypique au moins partiellement héritable laquelle peut conférer un avantage ou un désavantage sélectif à un individu. Du fait de la grande diversité de mécanismes rendant un trait plastique, il est difficile de mettre en place un formalisme unique pour étudier l'impact de la plasticité phénotypique sur l'évolution. Dans une revue de référence, Ghalambor et collaborateurs (GHALAMBOR et collab. [2007]) proposent de distinguer la plasticité adaptative et non-adaptative, indépendamment des mécanismes sous-jacents, pour étudier leur rôle dans l'adaptation à un nouvel environnement. Bien sur, une réponse plastique bénéfique, même fortuitement, peut être exaptée et permettre la survie et la subséquente adaptation dans un nouvel environnement. Inversement, une réponse maladaptative (même due à un phénomène actif exposé à un environnement extrême, comme dans des cas d'hyperplasticité (KING et HADFIELD [2019])) peut causer l'extinction d'une population. Ils soulignent cependant qu'une réponse plastique, même non-adaptative peut augmenter la variance d'une population en révélant de la variation génétique cryptique et permettre l'adaptation. De plus, une réponse maladaptative mais suffisamment peu délétère peut augmenter la force de sélection et faciliter l'évolution phénotypique. Ainsi la réponse initialement non-adaptative ou maladaptative pourrait aboutir à la mise en place d'une réponse plastique adaptative, après un processus de sélection. Autrement, l'évolution phénotypique peut aller à l'encontre de la variation environnementale, on parlera de « *countergradient variation* » (CONOVER et SCHULTZ [1995]; GREETHER [2014]; KING et HADFIELD [2019]). Enfin, il est intéressant de noter que si une réponse adaptative proche de l'optimum phénotypique peut laisser place à l'évolution génétique, affinant la correspondance entre phénotype et optimum, une réponse plastique trop « parfaite » pourrait réduire la force de sélection et ralentir l'évolution génétique.

Encore une fois, bien qu'il semble évident que les traits plastiques et la plasticité du système développemental puissent jouer un rôle dans l'évolution, il est difficile de prévoir de manière générale leur impact sur l'évolution génétique. Même la partition entre plasticité adaptative et non-adaptative aboutit à des résultats contre-intuitifs et non-triviaux sur la participation de la plasticité phénotypique au processus d'adaptation (GHALAMBOR et collab. [2007]). Ainsi, bien que la plasticité soit mise en place par un système génétique, la partition d'effets génétiques (constants) et environnementaux pousse à croire que les réponses plastiques pourraient aussi bien faciliter l'adaptation à des environnements changeants que nuire à l'évolution génétique. Les mécanismes par lesquels la plasticité d'un trait pourrait accélérer ou ralentir l'adaptation, le rôle de la plasticité du système développemental dans l'intégration de nouveaux variants phénotypiques ou le coût que peut engendrer le maintien d'une capacité à réguler finement la réponse à plusieurs sources de signal environnemental parfois imprécises restent des problématiques centrales en biologie de l'évolution et un des piliers principaux de la

synthèse étendue.

1.3.2.2 Rôle de la plasticité phénotypique dans l'évolution

L'observation de l'extinction de multiples espèces confrontées au bouleversement de leur habitat et du dérèglement climatique peut pousser au questionnement sur la prévalence de la plasticité au sein du vivant. On peut s'étonner de l'incapacité des organismes à produire une multitude de phénotypes variés, adaptés à une vaste gamme de conditions différentes. Ces questionnements ont promu l'étude des contraintes pouvant exister à l'évolution de la plasticité. Au delà de la possibilité qu'il n'y ait pas assez de variation génétique pour permettre l'évolution d'une réponse plastique à des perturbations environnementales (voir VAN TIENDEREN [1991] *in* DEWITT et collab. [1998], ou SCHLICHTING et collab. [1998] et MURREN et collab. [2014] *in* MURREN et collab. [2015] pour des résultats inverses), de nombreuses études se sont penchées sur les conditions permettant la sélection de plasticité phénotypique adaptative et sur la possibilité d'un avantage à présenter un phénotype spécialisé à un environnement, non plastique (CALLAHAN et collab. [2008]; DEWITT et collab. [1998]; MURREN et collab. [2015]; SNELL-ROOD et collab. [2010]; VAN KLEUNEN et FISCHER [2005]; VAN TIENDEREN [1991]). Ces travaux ont été menés sous l'angle de l'existence d'un « *trade-off* » : un coût en *fitness* pour les individus plastiques, ou une limite à leur capacité produire des phénotypes extrêmes ou précisément adaptés, contraintes inexistantes pour des spécialistes qui seraient avantagés en compétitions avec les généralistes plastiques. Cette idée est souvent illustrée par l'image du « *Jack-of-all trades, master of none* », décrivant un artisan touche-à-tout et *donec* constamment sur la paille (STEINBECK [1952], voir *e.g.* MACARTHUR et CONNELL [1966] pour un de ses usages en biologie de l'évolution).

L'existence de coûts et de limites à la plasticité pourrait nuire à son apparition ou conférer un avantage adaptatif à des individus non plastiques, causant la perte de plasticité. Une distinction claire entre coûts et limites à la plasticité peut être trouvée dans (DEWITT et collab. [1998]). On parle de coût à la plasticité dans le cas de deux individus, dont l'un est plastique, qui présentent le même phénotype mais différent pour leur valeur sélective. L'idée étant que la capacité à produire plusieurs phénotypes diminue la *fitness* de l'individu plastique qui se retrouve sélectivement désavantagé face au spécialiste. Cette perte de *fitness* est souvent interprétée comme étant la conséquence de la nécessité de produire et de maintenir les structures, coûteuses en énergie, qui permettent la mise en place de plasticité (détection du signal et production d'un phénotype alternatif) (DEWITT et collab. [1998]; MURREN et collab. [2015]). L'acquisition du signal environnemental permettant la réponse plastique pourrait être coûteuse, ceci peut notamment être le cas pour des caractères comportementaux impliquant un comportement risqué pour la mise en place d'une réponse plastique (DEWITT et collab. [1998];

MURREN et collab. [2015]). Certains auteurs ont discuté la possibilité d'un lien entre plasticité phénotypique et instabilité développementale. Ainsi, il a été suggéré que la capacité à être plastique pourrait causer une perte de *fitness* en réduisant la précision du développement (SCHEINER et collab. [1991] in DEWITT et collab. [1998]).

Au delà du coût, une limite à la plasticité représente l'incapacité pour l'individu plastique de produire le même phénotype qu'un spécialiste. Celle-ci peut être due à la nécessité de mettre en place un caractère en réponse à un signal, lequel peut être peu informatif. Ce manque de fiabilité du signal peut provenir d'une imprécision dans sa détection ou dans la détermination de la réponse, notamment du fait du découplage temporel entre détection du signal et production de la réponse plastique, particulièrement dans le cas de plasticité développementale (voir plus haut, ou DEWITT et collab. [1998]). Enfin, une autre limite à l'évolution de la plasticité phénotypique repose dans l'idée qu'un phénotype intégré dans le développement normal, constitutif, d'un individu pourrait atteindre des valeurs plus extrêmes ou être mieux intégré au processus développemental et ainsi être plus adaptatif (référé comme « le problème de l'épiphénotype », DEWITT et collab. [1998]) qu'un phénotype produit en réponse à un signal. La perte de *fitness* due à l'incapacité à produire un phénotype alternatif adapté à un environnement donné peut se voir décrite comme un « coût du phénotype », par opposition au coût de la plasticité (CALLAHAN et collab. [2008]; MURREN et collab. [2015]).

Un individu présentant de la plasticité phénotypique peut donc avoir une valeur sélective plus faible dans un environnement donné qu'un individu spécialisé, du fait des coûts à la plasticité ou aux phénotypes. Cependant, il peut être avantageux de présenter un phénotype plastique, en présence de variation environnementales, ou dans le cas de l'adaptation à un nouvel environnement (GHALAMBOR et collab. [2007]). Il n'est donc pas trivial de déterminer si un trait peut perdre sa plasticité, même si cette dernière réduit la *fitness* par rapport à la production d'un trait environnementalement insensible. De plus, bien que de nombreuses études aient tenté d'identifier des coûts à la plasticité, aucun coût fort n'a été détecté pour la capacité à présenter un phénotype plastique (voir, par exemple, MURREN et collab. [2015]; SNELL-ROOD et collab. [2010]), en contradiction avec l'idée que l'existence de plasticité nécessite la présence de gènes supplémentaires, augmentant la taille du génome et réduisant la *fitness* d'individus à reproduction rapide (LATTA et collab. [2012]). Une exception réside pour les caractères complexes (immunité, ou forte activité cérébrale), où ce coût de maintien pourrait être plus élevé (MURREN et collab. [2015]; SNELL-ROOD [2012]), une idée qui fait écho au critère du design de K. Gotthard et S. Nylin (GOTTHARD et NYLIN [1995]), invoquant un plus grand rôle de la sélection pour l'apparition et le maintien de plasticité active pour des caractères complexes. Un exemple réside dans l'apprentissage,

reconnu comme coûteux, notamment du fait du risque dans l'acquisition d'information (DEWITT et collab. [1998]; MURREN et collab. [2015]) ou la possibilité d'imiter un comportement maladapté (BALDWIN [1896a]). Au delà de l'existence et de la force des coûts à la plasticité, la fréquence du changement d'environnement ou le type de sélection (*soft* ou *hard* selection, respectivement préservant ou pas la taille de la population, et étant incapable ou pas de causer l'extinction d'une population) sont des facteurs clés pour le maintien ou la perte de plasticité (MURREN et collab. [2015]; SNELL-ROOD et collab. [2010]; VAN TIENDEREN [1991]). Certaines conditions sont plus propices à la co-existence de deux sous-populations spécialistes qu'à l'existence d'un généraliste, et il est également possible pour des individus plastiques de co-exister avec des spécialistes (VAN TIENDEREN [1991]).

L'évolution prolongée dans un environnement constant peut favoriser l'apparition de phénotypes extrêmement bien adaptés à un optimum invariant. Ceci repose sur le fait que la sélection à une génération donnée agit sur une population déjà façonnée par des événements de sélection passés, optimisant le même phénotype au même optimum. De manière intéressante, l'évolution d'une population dans un environnement fluctuant temporellement, par exemple entre deux états, mènera à des populations moins adaptées à chaque optimum, même si la durée d'évolution dans chaque environnement est égale à celle de la population précédente, évoluée en environnement constant (KAWECKI [1994]). Ceci est dû au fait que les individus sélectionnés dans un des environnements ne sont pas nécessairement aussi les meilleurs dans l'autre environnement. L'amélioration de la correspondance entre optimum et phénotype ne se fait pas par la sélection des individus les plus adaptés *parmi* les plus adaptés au même optimum, à la génération précédente. Ainsi, la pression de sélection subie par un généraliste sur chaque environnement est plus faible que celle appliquée à un spécialiste sur un environnement. Ce relâchement de la sélection sur de multiples environnements est une limite à l'évolution de la plasticité (MURREN et collab. [2015]; SNELL-ROOD et collab. [2010]) et participe sans doute à l'idée que l'apparition de plasticité adaptative nécessite plus de sélection que l'apparition d'un phénotype constant, sans distinction du phénotype considéré. En plus de réduire le nombre de mutations bénéfiques fixées par un généraliste relativement à un spécialiste, ce relâchement de la sélection pourrait diminuer l'expurgation des mutations délétères chez le premier par rapport au second.

Cette diminution de la capacité de la sélection à purger les mutations délétères sur les caractères plastiques, potentiellement amplifiée par le nombre supérieur de gènes impliqués dans la mise en place d'un phénotype plastique par rapport à un phénotype invariant, peut aboutir à une diminution de la plasticité par accumulation de mutations (on parlera « d'érosion mutationnelle », voir KVITEK et SHERLOCK [2013]; LEIBY et MARX [2014]; MASEL et collab. [2006]; MAUGHAN et collab. [2007], ou SNELL-ROOD

et collab. [2010] pour une revue). Ce phénomène repose notamment le rôle de la modularité dans la mise en place de la plasticité phénotypique (WEST-EBERHARD [2003]). La modularité entraîne une réduction des effets pléiotropes de mutations en permettant aux différents modules de présenter moins de corrélations génétiques entre eux qu'entre les composants d'un module. Elle facilite donc l'évolution de la plasticité en permettant aux mutations de modifier le phénotype dans un environnement indépendamment des autres (voir VIA [1987] in PIGLIUCCI [2005] pour une discussion du rapport entre pléiotropie et plasticité) mais cause ainsi un relâchement de la force de sélection sur les phénotypes alternatifs dans des environnements rares (SNELL-ROOD et collab. [2010]), ce qui nuit à la mise en place de plasticité. L'évolution de la plasticité phénotypique est donc contrainte par un *trade-off* entre l'augmentation de l'évolvabilité du fait de la modularité et la réduction de la force de la sélection (SNELL-ROOD et collab. [2010]). Encore une fois, la résolution de ce *trade-off* et la possibilité de perte de plasticité par accumulation de mutations dépendra de la fréquence des changements d'environnements et d'apparition de mutations, mais aussi de l'éventuel avantage sélectif à perdre la plasticité (conditionné par son coût) et de la force de la sélection (MASEL et collab. [2006]).

L'évolution de la plasticité d'un trait est soumise à une variété de contraintes, et l'idée que celle-ci sera perdue en absence de sélection, même en absence de coût, est prévalente dans la littérature. Cependant la sensibilité d'un caractère à l'environnement dépend du niveau d'observation et le maintien d'un trait passivement plastique à une valeur constante peut nécessiter le recrutement de nombreux régulateurs, augmentant la cible des mutations (DEWITT et collab. [1998]). L'invariance d'un caractère intégré peut requérir de la plasticité active à un niveau mécanistique (DEWITT et collab. [1998]; SULTAN [1987]; VAN TIENDEREN [1991]). Ces observations incitent à considérer non pas l'évolution de la plasticité de traits mais le rôle de la plasticité (au sens de capacité de régulation) intrinsèque au système développemental dans l'évolution des caractères et dans la spéciation (FUSCO et MINELLI [2010]; WEST-EBERHARD [2005]). Deux phénomènes ressortent dans l'emploi de ce cadre conceptuel : l'effet baldwin (BALDWIN [1896a,b]; SIMPSON [1953]) et l'assimilation génétique (WADDINGTON [1953a, 1959, 1961]). Ces deux processus sont phénoménologiquement similaires et ont fait, dès le milieu du XXe siècle, l'objet de nombreuses confusions (je réfère le lecteur à LOISON [2019]; WADDINGTON [1953b] ou MORRIS [2014], annexe C, pour autant de discussions).

1.3.2.3 Assimilation génétique et effet Baldwin

De nos jours, l'assimilation génétique et l'effet Baldwin sont souvent considérés comme identiques (voir GHALAMBOR et collab. [2007] pour un exemple) et définies

comme le processus par lequel « une réponse phénotypique à l’environnement devient, par le biais de la sélection, contrôlée par le génotype de sorte à devenir indépendante de l’environnement » (GILBERT [2000a] in LOISON [2019]). Quand une distinction est faite entre l’assimilation génétique et l’effet Baldwin, elle est formulée comme dans CRISPO [2007] : l’assimilation génétique est un mécanisme causant la production d’un nouveau phénotype dans un nouvel environnement et la perte de la capacité à le produire dans l’environnement initial : un mécanisme favorisant donc la perte de plasticité. L’effet Baldwin décrit la capacité de la plasticité adaptative à favoriser la survie dans un nouvel environnement, permettant le déroulement d’une étape subséquente de sélection qui mènera à l’apparition de variants phénotypiques « dans le sens de » la variation environnementale plastique. C’est à dire que pour un caractère sélectionné pour augmenter (diminuer) sa valeur entre deux environnements, la norme de réaction verra son élévation augmenter (diminuer) et/ou sa pente augmenter (diminuer). Auquel cas le changement de l’élévation peut être perçu comme une adaptation phénotypique non plastique et le changement de pente comme une adaptation par évolution de la plasticité. Les deux phénomènes sont décrits comme des sous-catégories d’accommodation génétique (CRISPO [2007]). La différence principale qui les distingue est donc la perte (pour l’assimilation génétique) ou pas (pour l’effet Baldwin) de plasticité phénotypique. La définition donnée à ces processus est remise en question dans (MORRIS [2014], annexe C) d’une manière qui me semble intéressante de présenter ci-dessous. Il peut paraître inutile de débattre du sens historique des termes dès le moment où une définition moderne, bien que différente, est consensuelle et claire. Cependant les idées originelles de ces auteurs, bien que (peut être « parce que ») réputées pour être formulées de manière vague, recèlent encore des pistes de réflexion pertinentes qu’il peut être intéressant de développer.

Le processus d’assimilation génétique est une conséquence de la capacité de canalisation du développement (LOISON [2019]; WADDINGTON [1953a, 1959]). Il est défini, par C.H. Waddington (WADDINGTON [1961]), comme « le processus par lequel un caractère phénotypique, initialement produit *seulement* en réponse à un signal environnemental, devient, par le biais de la sélection, contrôlé par le génotype de manière à pouvoir être formé même en absence de l’effet environnemental *qui était initialement nécessaire* ». Cette définition paraît très proche de celle donnée plus haut, j’ai donc indiqué en italique deux différences qui me semblent cruciales pour distinguer les deux. La première définition peut être comprise comme désignant le fait qu’un phénotype perd la composante environnementale dans sa détermination qui devient uniquement génétique (au sens d’insensible à l’environnement). Cependant, pour C.H. Waddington, l’interaction entre gènes et environnements est essentielle pour l’existence d’un développement présentant une capacité de canalisation, elle-même causant le phéno-

mène d'assimilation génétique. Il s'opposait avec véhémence à l'idée qu'une variation phénotypique puisse être définie comme « purement environnementale », de part la nécessité d'un système génétique pour sa mise en place (WADDINGTON [1961]) (ce qui l'a d'ailleurs amené à rejeter l'effet Baldwin, interprété comme nécessitant une variation purement environnementale et non génétique). De la même manière, il me semble que la distinction nécessaire entre « effet génétique » et « effet environnemental » mise en avant par la première définition est en désaccord avec l'heuristique de canalisation proposée par Waddington. Les éléments en italique dans la seconde définition mettent en avant le fait qu'une perturbation environnementale est *nécessaire* pour observer le nouveau phénotype avant sélection, et ne l'est plus après sélection. Ceci n'implique aucunement (mais n'exclut pas) la perte d'une sensibilité à l'environnement (MORRIS [2014]). Dans le cadre d'un polyphénisme présentant deux états, le processus d'assimilation génétique aboutira en effet à un phénotype égal entre les deux environnements et donc à une perte de plasticité. Mais, comme illustré dans son article de 1959 (WADDINGTON [1959], voir aussi figure 5.2, section 5.2.2.4), l'assimilation génétique peut aussi être observée pour des normes de réactions sur des variations continues. Il étudie, sur des larves de drosophiles, la taille de papilles anales qui sont développées de manière sensible à la concentration environnementale en sel. Avant comme après sélection, les normes de réactions sont plastiques (elles présentent une pente positive). Le processus d'assimilation génétique a fait que la réponse à une faible concentration de sel est devenue supérieure à ce qu'elle était à la plus haute concentration de sel avant sélection. L'organisme met en place un phénotype qu'il ne pouvait produire qu'en présence d'un signal environnemental, même en absence du signal ; sa sensibilité à l'environnement a changé.

Interpréter l'assimilation génétique sous l'angle de la canalisation met en avant au moins deux différences intéressantes avec les interprétations répandues du phénomène. Premièrement, distinguer le « *threshold model* » (voir ci-dessous) de l'heuristique de canalisation fournit des pistes de réflexions sur l'importance de la décanalisation et de la révélation de variation génétique cryptique sur l'évolution. Deuxièmement, si la canalisation n'est pas à opposer à la plasticité, cela ouvre la porte à l'étude de la canalisation des normes de réactions pour définir la variabilité de la variation phénotypique en fonction de l'environnement, ce qui peut jouer un rôle majeur dans l'adaptabilité des espèces.

En effet, une des interprétations proposées pour expliquer le phénomène d'assimilation génétique est celle du *threshold model* (FALCONER et MACKAY [1996]; LOISON [2019]; MASEL [2004]; STEARNS et collab. [1995]), illustré en figure 1.6. Il est pertinent de noter que, parmi les défenseurs de ce modèle, on peut compter K.G. Bateman qui a fait sa thèse sur l'assimilation génétique avec C.H. Waddington. L'idée est la suivante :

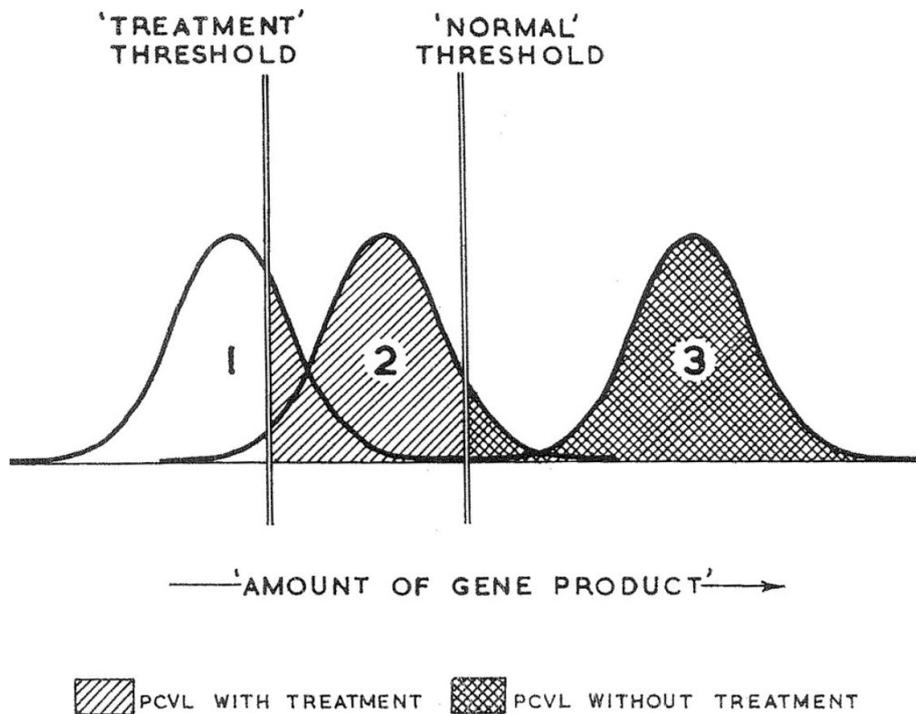


FIGURE 1.6 – REPRÉSENTATION DU *Threshold Model*. L'axe horizontal représente un produit de gène dont la concentration permet la mise en place d'un phénotypique présentant un polyphénisme. Deux seuils d'expression permettant la détermination de l'un ou de l'autre des états de ce polyphénisme sont représentés par des barres verticales. Un changement d'environnement modifie le seuil (variant du seuil normal au "*treatment threshold*"). La population initiale est représentée par la distribution 1. La distribution 2 représente une population sélectionnée pour le phénotype alternatif : sa moyenne a augmenté sans changement de variance. La distribution 3 représente la population d'individus assimilés, ils produisent le phénotype alternatif même dans l'environnement normal. Cette figure est tirée de [BATEMAN \[1959\]](#).

la mise en place d'un phénotype alternatif donné requiert l'expression d'un gène au delà d'un seuil. La population de départ d'un phénomène d'assimilation génétique est une population dont presque tous les individus sont situés sous le seuil et ne présentent pas de phénotype alternatif (population 1). Le changement d'environnement est représenté comme un déplacement du seuil qui sera ainsi dépassé par certains individus, causant l'apparition du variant phénotypique (voir figure 1.6). Enfin, la sélection déplace la population plus loin au-delà du seuil (population 2) au point qu'elle dépasse le seuil même en absence de perturbation. Ainsi, on peut voir la pénétrance du phénotype alternatif dans chaque environnement varier pendant la phase de sélection allant jusqu'à perdre complètement le phénotype initial, même en absence de perturbation environnementale (population 3). Le *threshold model* permet d'expliquer la phénoménologie de l'assimilation génétique sans invoquer un rôle de la canalisation, c'est la sélection sur la moyenne phénotypique et l'existence d'un seuil dépendant de l'environnement qui

explique le phénomène. Bien sur, C.H. Waddington ne défendait pas ce modèle dans sa démarche de promouvoir l'emploi de la canalisation pour comprendre le processus. Dans sa compréhension du phénomène, l'assimilation génétique nécessite une phase de décanalisation (causée par un changement extrême de l'environnement), augmentant la variance de la distribution des phénotypes dans la population par un relâchement de la variance génétique cryptique et permettant la sélection du nouveau phénotype (LOISON [2019]). Ce nouveau phénotype est ensuite re-canalise et devient robuste à des perturbations environnementales (comme le retour à l'environnement initial) ce qui explique son expression en absence de l'inducteur environnemental initial. Dans cette interprétation, contrairement au modèle à seuil, le point clef réside dans un changement de la variance de la distribution. L'heuristique de canalisation pour la compréhension du phénomène d'assimilation génétique met en avant la capacité du système développemental à se décanaliser et à se re-canaliser rapidement (en une vingtaine de générations, dans le cas de l'expérience mentionnée plus haut, voir WADDINGTON [1959]) pour permettre l'expression et la sélection de variation génétique cryptique.

Le second apport de l'heuristique de la canalisation appliquée au cas d'assimilation génétique que je voudrais souligner est celui de l'étude de la canalisation des normes de réaction (mentionné dans MORRIS [2014]). Le phénomène d'assimilation génétique est un des plus connus et communément employé pour guider la considération du rôle de la plasticité à l'adaptation à un nouvel environnement. S'il est tenu pour responsable de la perte de la plasticité phénotype, ceci attribue généralement un rôle éphémère de la plasticité dans la réponse à une variation environnementale. Or la possibilité que l'assimilation génétique puisse causer un changement de norme de réaction qui requiert une certaine forme de décanalisation de la plasticité pousse à considérer l'importance de variation de la canalisation d'une norme de réaction. Différentes normes de réactions (de différents génotypes) ou certaines parties d'une même norme de réaction (phénotypes dans certains environnements) pourraient être plus sensibles à des perturbations génétiques ou environnementales que d'autres et participer à l'évolvabilité d'une population. Ceci a été abordé dans (GHALAMBOR et collab. [2007]), les auteurs envisagent la possibilité qu'une norme de réaction soit homogène dans une population dans une gamme d'environnements connus (« non-stressants »). Cependant, dans des environnements extrêmes, jamais rencontrés, l'évolution neutre aurait mené à une accumulation de variation génétique cryptique pour la plasticité. Ainsi, les différents individus d'une population ne répondront pas de la même manière à un environnement stressant. Ceci s'illustrera par un fort effet $G \times E$ pouvant faciliter la sélection d'un variant plastique adaptatif en cas de changement environnemental.

L'idée que des caractères acquis en réponse à l'environnement (plastiques) puissent être renforcés ou remplacés par des caractères héréditaires (génétiques donc déterminés)

du fait de la sélection a été indépendamment explorée par plusieurs auteurs à la fin du XIXe et au début du XXe (SIMPSON [1953]). On compte parmi eux J.M. Baldwin qui était psychologue et considérait donc surtout la plasticité dans le cadre de l'étude du comportement, caractère labile doté de bases génétiques et réputé comme pouvant avoir un coût du fait de la nécessité de l'apprentissage (MURREN et collab. [2015]). Dans sa participation à la mise en place de la psychologie évolutive, il a produit un cadre conceptuel permettant d'envisager le rôle de la plasticité dans l'adaptation à un nouvel environnement (BALDWIN [1896a,b]). J.M. Baldwin ayant mené ses travaux avant la redécouverte de ceux de Mendel, la terminologie qu'il emploie peut manquer de clarté pour le lecteur moderne, comme pour un lecteur contemporain de la synthèse moderne (WADDINGTON [1961]). C'est certainement pour cette raison que ses travaux ont été repris par G.G. Simpson, qui a nommé le processus en question « effet Baldwin » (SIMPSON [1953]) et récapitulé son déroulement en un modèle en trois étapes (voir aussi MORRIS [2014], annexe B, pour une relecture moderne de ce modèle dans le cadre de son rôle pour la spéciation). Ce modèle est le suivant : (i) des individus mettent en place une réponse adaptative non héréditaire à leur environnement (malgré l'accent porté par J.M. Baldwin sur les caractères comportementaux, il discute aussi de son processus dans le cadre de modifications morphologiques ou physiologiques). (ii) Des modifications génétiques prennent ensuite place dans la population et produisent les mêmes caractères que ceux mis en place en (i) ou une adaptation similairement avantageuse. Enfin, par la suite, (iii) des modifications génétiques sont favorisées par la sélection et envahissent la population à plus ou moins court terme. Un point clef, ardemment défendu par J.M. Baldwin (BALDWIN [1896a,b]) est que ce processus ne nécessite aucune forme de Lamarckisme ou d'hérédité des caractères acquis, il est tout à fait compatible avec la synthèse moderne et ne requiert que l'action de la sélection naturelle. Phénoménologiquement, peut observer le remplacement d'une adaptation non héréditaire par une adaptation héréditaire, d'une manière similaire au processus d'assimilation génétique.

Cependant, pour C.H. Waddington, l'absence de mécanisme explicite créant une causalité entre les étapes (i) et (ii) du modèle ci-dessus, combiné à la possibilité d'interpréter la variation en (i) comme purement environnementale et donc non-soumise à la sélection car dénuée de bases génétiques, réduit la pertinence du mécanisme dans l'étude de l'évolution (WADDINGTON [1961]). L'approche proposée par l'effet Baldwin avance toutefois plusieurs points intéressants, notamment quant au rôle de la variation non héréditaire (en (i)) dans l'apparition de variants héréditaires (en (ii)). Il peut être pertinent de souligner que, les variations génétiques succédant à l'adaptation plastique ne provoquent pas nécessairement la mise en place du même phénotype que celui qui a permis la survie dans la première étape. Une fois la survie assurée par la plasticité

adaptative, d'autres caractères peuvent assurer l'adaptation, causant éventuellement la perte du caractère plastique (voir [SIMPSON \[1953\]](#) ou [MORRIS \[2014\]](#), annexes B et C). Ainsi l'effet Baldwin fournit une lecture plus compatible avec la synthèse moderne que l'assimilation génétique au processus d'adaptation "*phenotype first*". Ce dernier, défendu dans la synthèse étendue, pousse à considérer que l'adaptation phénotypique peut précéder plutôt que de toujours suivre l'apparition d'un variant génétique ([WEST-EBERHARD \[2003\]](#)). Ce phénomène requiert une certaine ubiquité de la plasticité phénotypique, d'où l'intérêt d'étudier notamment des caractères comportementaux comme l'apprentissage, nécessairement plastique. Cependant, si la perte de plasticité est envisagée en filigrane ou plus explicitement à travers ces études, elle n'est pas nécessaire à l'effet Baldwin et la réponse « intelligente » (*i.e.* : plastique) peut « attendre indéfiniment [la réponse] instinctive » (*i.e.* : génétique) ([BALDWIN \[1896a\]](#)). Il est néanmoins attendu que la réponse instinctive, ne nécessitant pas d'apprentissage, soit avantagée ([BALDWIN \[1896a\]](#)), révélant encore la prévalence historique de ce point de vue dans la littérature.

Si, comme souligné par Waddington, il n'existe pas de mécanisme explicite reliant l'adaptation phénotypique à l'adaptation génétique dans l'effet Baldwin (bien que la formulation originelle est loin d'en exclure l'idée, voir [BALDWIN \[1896a\]](#)), l'existence d'une plasticité intrinsèque au développement laquelle permet l'apparition de variants génétiques y est centrale. J.M. Baldwin défend le fait que la réponse plastique (« l'intelligence ») supplémente les variations génétiques (« les rends fonctionnelles ») et permet leur mise en place graduelle. L'adaptation génétique ne vient donc pas brusquement remplacer la réponse plastique, elle se met en place dans la même direction que la plasticité qui, par l'action du développement, permet le maintien d'une réponse adaptative (c'est la « sélection organique ») ([BALDWIN \[1896a\]](#)). Formulée synthétiquement, la sélection organique est « le processus d'accommodation individuelle maintenant les organismes en vie et, de par sa capacité à permettre l'accumulation de variations, déterminant l'évolution dans les générations suivantes » ([BALDWIN \[1902\]](#) *in* [SIMPSON \[1953\]](#)). Dans cette définition, on retrouve le terme d'accommodation, de manière très similaire aux phénomènes d'accommodations phénotypiques et génétiques mis en avant plus récemment ([WEST-EBERHARD \[2003\]](#)). Il désigne des adaptations non héréditaires (caractères acquis) par opposition aux « variations » qui sont héréditaires (génétiques) ([SIMPSON \[1953\]](#)).

Le phénomène d'accommodation phénotypique désigne le fait que le système développemental peut faciliter la mise en place d'un phénotype adaptatif en réponse à une perturbation. Il est extrêmement bien illustré par l'exemple de « l'effet de la chèvre à deux pattes », inspiré par l'existence d'un caprin qui, étant né sans pattes avant, a vu une multitude d'ajustements phénotypiques se mettre en place pendant son dé-

veloppement (dans la morphologie, non seulement musculaire mais aussi squelettique de son bassin, de ses jambes, de son thorax et de son cou, en plus de son comportement), permettant sa survie et lui conférant une bipédie efficace (SLIJPER [1946] *in* WEST-EBERHARD [2003]). Si la perturbation et la réponse phénotypique sont récurrentes, des variations génétique renforçant le phénotype (le rendant plus robuste à des perturbations) ou augmentant sa valeur sélective, pourront se mettre en place, c'est ce qui est appelé l'accommodation génétique. Si la variation plastique dépasse l'optimum pour un trait quantitatif, la sélection pourrait favoriser l'apparition de variants réduisant la sensibilité de la réponse à la perturbation environnementale. Ceci constitue un cas d'accommodation génétique : la compensation génétique (GRETHER [2005, 2014]). Les cas d'accommodation et de compensation génétique défendent l'intérêt de l'approche *phenotype first* au processus d'évolution génétique. Bien que les phénomènes en question soient similaires à l'effet Baldwin, l'emploi d'une terminologie nouvelle procure le double avantage d'une part de relancer encore l'intérêt de la considération du rôle de la plasticité dans l'évolution (voir, par exemple, BRAENDLE et FLATT [2006]; CRISPO [2007]; MORRIS [2014]; PIGLIUCCI et collab. [2006]; SCHLICHTING et WUND [2014]; WEST-EBERHARD [2005] pour des discussions du sujet). D'autre part, l'emploi de ces termes permet de se détacher des interprétations originelles des auteurs tout en permettant à leurs idées de servir d'inspiration pour la formulation d'hypothèses. Par exemple, l'accommodation phénotypique fait plus souvent appel à une forme de plasticité du système développemental, donc ubiquitaire, et est moins souvent associée à une perte de réponse à l'environnement que ne l'est l'effet Baldwin, bien que les deux processus soient très similaires, à défaut d'être identiques.

1.3.2.4 Modéliser le rôle de la plasticité dans l'évolution

Pour caractériser les conditions favorisant l'évolution de plasticité, nombre d'études ont été développées, employant la description de la réponse plastique sur des populations naturelles, dans des expériences de sélection artificielle ou par une approche de modélisation (voir SCHEINER [1993] pour une revue). Les bases génétiques de la plasticité phénotypique étant inconnues et certainement multiples, dépendant du caractère étudié, du type de plasticité ou des contraintes évolutives propres à la population considérée, des modèles exploratoires sont nécessaires pour fournir des hypothèses vérifiables ou proposer de nouveaux paramètres à prendre en compte dans ces études. Trois catégories de modèles dédiés à l'étude de l'évolution de la plasticité ont été définies, différant dans le niveau de détail avec lequel le mécanisme permettant la plasticité est représenté : les modèles d'optimalité, les modèles de génétique quantitative et les modèles gamétiques (selon, PIGLIUCCI [2005]; SCHEINER [1993], présentés ci-après).

Modèles d'optimalité

Du fait du rôle important accordé à la plasticité dans l'adaptation à de multiples environnements et de l'avantage attendu des spécialistes dans un environnement constant, les traits d'histoire de vie se prêtent particulièrement à l'étude de l'évolution de la plasticité. Ce sont des traits directement liés à la *fitness* d'un individu (comme la taille à la naissance, la durée du développement, le nombre de descendants ou l'espérance de vie). Il est attendu qu'une stratégie optimale repose sur différents *trade-offs* entre ces traits, et celle-ci peut varier dans différents environnements (STEARNS [1992]). Les modèles d'optimalité visent à élucider la stratégie optimale, éventuellement plastique, qui évoluera en réponse à différentes contraintes définies dans un scénario hypothétique d'évolution (*e.g.* : LYNCH et collab. [1988]). Les traits considérés peuvent être discrets ou continus et les fluctuations environnementales spatiales ou temporelles. Les bases génétiques sous-jacentes à la mise en place d'une forme de plasticité ne sont pas considérées et ces modèles font l'hypothèse d'une variation génétique non limitante (PIGLIUCCI [2005]; SCHEINER [1993]). Leur objectif est de déterminer la forme de la norme de réaction optimale et les *trade-offs* entre les différents traits en réponse à certaines pressions de sélection.

Modèles de génétique quantitative

Les modèles de génétique quantitative sont des modèles statistiques, parmi les plus utilisés dans l'étude de l'évolution de la plasticité. Bien que plus explicites sur les bases génétiques de la plasticité que les modèles d'optimalités, ils font un certain nombre d'hypothèses simplificatrices afin de permettre l'emploi d'une analyse mathématique. Ce type de modèles s'appuie sur le cadre conceptuel de la génétique quantitative, ce qui permet notamment d'employer un certain nombre d'outils également utilisés pour la description quantitative de populations naturelles ou soumises à de la sélection artificielle. La mise en place du phénotype dépend de multiples gènes à faible effet agissant de manière additive. La matrice de variance/covariance génétique entre les différents caractères est explicitement modélisée (SCHEINER [1993]). Cette approche présente de nombreuses similarités avec celle employée pour l'étude des corrélations génétiques. La considération des corrélations génétiques comme une contrainte importante pour l'évolution de la plasticité est commune dans la littérature et peut expliquer la similarité des outils méthodologiques employés pour modéliser ces deux phénomènes (PIGLIUCCI [2005]). Deux approches se distinguent notamment pour l'emploi de modèles de génétique quantitative pour étudier l'évolution de la plasticité phénotypique et diffèrent par le modèle des bases génétiques de la plasticité considéré. La norme de réaction peut être considérée comme une fonction polynomiale dont les paramètres sont définis par le génotype (DE JONG [2005]; GABRIEL et LYNCH [1992]; GAVRILETS et SCHEINER [1993]). Elle peut être rapprochée du « modèle épistatique » des bases génétiques

de la plasticité (SCHEINER [1993]). Selon ce cadre conceptuel, la plasticité est issue de l'interaction entre des gènes responsables de l'expression moyenne d'un caractère avec des gènes contrôlant l'ampleur de la réponse à l'environnement. Cette définition permet notamment une potentielle indépendance entre la valeur d'un trait et sa sensibilité environnementale (GAVRILETS et SCHEINER [1993]; LYNCH et GABRIEL [1987] in SCHEINER [1993]). Dans la seconde approche, associée au « modèle pléiotrope » des bases génétiques de la plasticité, la norme de réaction n'est pas étudiée comme un trait mais comme la conséquence d'une corrélation entre la valeur d'un trait dans plusieurs environnements (VIA et LANDE [1985]). On peut considérer l'expression d'un même gène dans différents environnements et ce sont ses différences d'expressions en fonction de l'environnement qui constituent sa réponse plastique. Ce modèle fait l'hypothèse que l'expression d'un allèle dans un environnement peut éventuellement être indépendante de son expression dans un autre environnement et étudie les corrélations entre gènes et entre environnements (PIGLIUCCI [2005]; SCHEINER [1993]).

Modèles gamétiques

Bien sûr, la question des bases génétiques de la plasticité est plus rhétorique que factuelle et sert plutôt ici à désigner une approche de modélisation. Les causes de l'existence de plasticité phénotypique dépendront du phénomène considéré et il est peu probable qu'une forme de plasticité ne dépende que de pléiotropie ou d'épistasie (PIGLIUCCI [2005]). La dernière catégorie de modèles pour l'étude de l'évolution de la plasticité, celle des « modèles gamétiques », vise à représenter de manière plus réaliste les bases génétiques de la plasticité. Dans ces cas, un ou plusieurs loci sont considérés, les phénotypes sont associés à des génotypes modélisés explicitement et des effets non-additifs sont pris en compte. S.M. Scheiner mentionne un modèle de R. Levins de 1963 (LEVINS [1963] in SCHEINER [1993]) à un locus et deux environnements, étudiant l'impact du choix de niche sur la *fitness*, comme le premier de cette catégorie. Pour l'étude de la plasticité phénotypique, les modèles en réseau de gène, fournissant une relation génotype-phénotype mécaniquement explicite, aspirent à fournir une description non restrictive des mécanismes permettant sa mise en place. De nombreuses études produites sur l'évolution de la plasticité phénotypique visent à décrire ses équilibres évolutifs, plutôt que sa dynamique (SCHEINER [1993]). Les modèles en réseau de régulation peuvent fournir un cadre adapté à l'étude de la dynamique de la plasticité phénotypique, notamment dans les premières générations d'adaptation à un nouvel environnement en plus de produire des pistes intéressantes sur le rôle de propriétés émergentes aux réseaux plastiques dans ce phénomène, par exemple via l'accumulation et la libération de variation génétique cryptique (DRAGHI et WHITLOCK [2012]; FIERST [2011]; FISCHER et collab. [2016]; IWASAKI et collab. [2013]).

Approche utilisée

De manière similaire à l'approche employée pour modéliser l'impact de l'hérédité non génétique sur l'évolution d'architectures génétiques, j'ai utilisé ici un modèle en réseau de gène pour étudier les dynamiques évolutives de la plasticité phénotypique, réduisant ainsi l'impact d'un biais de conception du modèle sur la dynamique étudiée ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#)). L'emploi d'un modèle mécanistique, présentant une relation génotype-phénotype explicite empêche le modèle de pouvoir, de par sa conception, compenser un effet plastique par un effet génétique (environnementalement insensible) identique. Certains modèles, en prévoyant un rôle additif d'effets génétiques et plastiques indépendants ([HOYLE et EZARD \[2012\]](#); [KUIJPER et HOYLE \[2015\]](#)) ou en représentant une norme de réaction dont la pente et l'élévation peuvent être indépendantes, comme les modèles épistatiques discutés ci-dessus, peuvent intrinsèquement affecter l'étude des contraintes sur la perte de plasticité. De plus, l'existence d'une relation génotype-phénotype explicite basée sur l'évolution de la matrice d'interaction permet d'étudier les propriétés topologiques responsable de la dynamique de la plasticité phénotypique, comme la possibilité qu'une réponse plastique implique un plus grand nombre de régulateurs et soit donc plus sensible au phénomène d'érosion par accumulation de mutations ([FISCHER et collab. \[2016\]](#); [MASEL et collab. \[2006\]](#)).

Le modèle de Wagner a déjà été employé pour étudier les conséquences évolutives d'une réponse plastique, notamment sur l'évolvabilité ([DRAGHI et WHITLOCK \[2015\]](#); [FISCHER et collab. \[2016\]](#)). Généralement, le signal environnemental a été représenté par une perturbation de l'expression des gènes, au début ou au cours du processus développemental ([DRAGHI et WHITLOCK \[2015\]](#); [ESPINOSA-SOTO et collab. \[2011b\]](#); [FIERST \[2011\]](#); [MASEL \[2004\]](#); [PINHO et collab. \[2015\]](#)). Ici, nous nous intéressons à la dynamique de la mise en place et du maintien ou de la perte de plasticité phénotypique. Dans notre modèle, le réseau reçoit un signal environnemental venant d'un gène senseur. L'environnement affectera le niveau d'expression d'un facteur de transcription du réseau dont l'effet régulateur sur les autres gènes pourra évoluer, de manière similaire à l'approche employée dans ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#); [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#)). Le système de réponse à une variable environnementale modélisé peut être assimilé aux systèmes à deux composants bactériens ([STOCK et collab. \[1989\]](#)), où un signal environnemental active une protéine senseur qui provoque, directement ou via un intermédiaire, l'activation d'un facteur de transcription. On modélise donc l'exaptation d'un gène signal dans la mise en place d'un réseau de régulation, notamment en réponse à un environnement changeant. En présence de fluctuations environnementales, l'optimum d'expression d'un ou plusieurs gènes du réseau peut changer de manière corrélée à l'expression du gène signal. Ainsi la plasticité phénotypique n'est pas soumise à une sélection directe mais peut évoluer en réponse à la sélection fluctuante. L'absence de

sélection directe pourrait permettre au réseau de s'adapter en présentant, par exemple, une plus grande évolvabilité plutôt qu'une réponse plastique (FIERST [2011]).

Nous nous sommes donc intéressés à la capacité du réseau à mettre en place une réponse plastique et aux conditions pouvant mener à sa perte. L'évolution de la plasticité est étudiée en présence d'un environnement constant ou changeant, les réponses plastiques considérées sont donc adaptatives ou non-adaptatives et nous nous sommes penchés sur leur rôle dans l'adaptation à un nouvel environnement. Bien que le gène senseur soit effectivement soumis à une plasticité passive, le système de régulation a pour but d'intégrer cette information et de produire un phénotype contrôlé. Cependant le modèle n'a pas été pensé pour étudier une distinction entre plasticité active et passive. Le signal plastique (le niveau d'expression du gène senseur) est maintenu pendant la mise en place de l'état d'équilibre d'expression (assimilée au développement d'un individu), et à chaque génération un seul optimum est sélectionné, identique pour tous les individus de la population. La plasticité considérée serait donc développementale, fixe, plutôt que labile. En effet, il n'y a pas de latence entre le signal et la sélection du phénotype d'expression, de plus un individu n'a pas à produire plusieurs phénotypes différents au cours d'une génération : les changements environnementaux et les mutations prennent place à la même échelle de temps, entre les générations (également discuté en section 4.3.1). Enfin, dans nos simulations, le même signal est reçu par tous les individus d'une population. La variation phénotypique pouvant être observée est donc la conséquence d'une différence génétique dans la réponse plastique plutôt que d'une différence dans l'environnement perçu.

1.4 Problématique

Dans ce chapitre, j'ai présenté la complexité de bases génétiques de certaines caractères. De cette complexité émergent des propriétés intéressantes des relations génotype-phénotype, notamment affectant les trajectoires évolutives d'organismes, telles que la canalisation ou l'évolvabilité. L'objet des études qui constituent le corps du document est d'étudier des mécanismes pouvant modifier la relation génotype-phénotype de réseaux de gènes, à savoir une hérédité et une plasticité phénotypiques (respectivement chapitres 3 et 4), notamment du point de vue leur effet sur la mise en place de ces propriétés évolutives. Ces deux processus tiennent une place importante dans les discussion sur la nécessité d'une synthèse évolutive étendue pour mieux intégrer l'importance de l'environnement et du système développemental dans la théorie de l'évolution. Aussi, j'ai choisi de présenter, en discussion, ces études sous l'angle de l'évolution des propriétés du développement, comme système intégrant ces informations environnementales. Dans le chapitre suivant, je discuterai des apports de l'approche de modélisation en

réseaux de gènes, employée ici, que je qualifie de « mécanistique » par opposition à une approche plus « statistique » de l'étude de la relation génotype-phénotype. Je présenterai brièvement le modèle et sa capacité à décrire des propriétés d'un système développemental.

Chapitre 2

Modéliser l'évolution de réseaux de gènes

Sommaire

2.1	La génétique quantitative	63
2.1.1	Une description statistique de la variabilité des populations	63
2.1.2	Importance évolutive des corrélations génétiques	65
2.2	Modéliser mécaniquement des systèmes vivants	68
2.2.1	Les réseaux d'interaction	68
2.2.2	Les modèles de réseau de régulation	72
2.2.2.1	Réseaux booléens	73
2.2.2.2	Modèles en Équations Différentielles Ordinaires	74
2.3	Le modèle de Wagner	77
2.3.1	Un modèle simple pour l'étude de l'évolution de réseaux de régulation transcriptionnelle	77
2.3.1.1	Description du modèle	77
2.3.1.2	Historique du modèle	79
2.3.2	Apports du modèle de Wagner	81
2.3.2.1	Canalisation génétique	81
2.3.2.2	Étude des perturbations environnementales	83
2.4	Relation génotype-phénotype-environnement dans le modèle de Wagner	86
2.4.1	Emploi d'un formalisme en réseau de gènes pour l'étude du développement	86
2.4.2	Objectifs	89

L'écologie et l'évolution sont deux disciplines de la biologie chez lesquelles la théorisation et la modélisation formelle ont rencontré plus de succès que dans d'autres champs des sciences de la vie (voir LEGAY [1997]; RUMELHARD [1988], ou préambule). Du fait du rôle central de la relation génotype-phénotype en évolution et des difficultés techniques et conceptuelles que présente son étude, plusieurs formalismes ont été employés à sa compréhension. Dans ce chapitre, je présenterai certains apports de la génétique quantitative à l'étude de l'évolution du vivant, puis utiliserai des limitations de cette approche statistique pour illustrer l'intérêt d'une modélisation mécanistique pour l'étude de l'évolution du système développemental (section 2.1). Ainsi, je présenterai l'intérêt du concept de réseau d'interaction et certains formalismes employés à son étude (section 2.2). Après avoir introduit le modèle utilisé ici et certains apports qu'il a permis (section 2.3), je discuterai de la possibilité de son emploi pour aborder les propriétés d'un système développemental (section 2.4.1).

2.1 La génétique quantitative

La génétique quantitative tient un rôle prééminent dans des domaines tels que la médecine, la biologie de l'évolution ou dans l'agriculture (FALCONER et MACKAY [1996]; GJUVSLAND [2007]; LYNCH et collab. [1998]). L'amélioration des espèces domestiques animales ou végétales fournit un cadre intéressant pour l'étude de l'évolution ou l'emploi d'outils qui en sont tirés. Le lien entre les systèmes agricoles artificiels et les écosystèmes naturels n'est pas récent, en effet déjà à la fin du XIXe siècle, C. Darwin utilisait des systèmes de sélection artificielle pour illustrer sa théorie de l'évolution des espèces par le biais de la sélection naturelle. La sélection artificielle suit un processus analogue à la sélection naturelle, mais l'optimum phénotypique (la cible de la sélection) est défini par l'Homme qui va, en fonction de cet objectif, déterminer quels individus peuvent se reproduire et apporter leur patrimoine génétique à la génération suivante. Dans ce cadre, il est utile de pouvoir prédire la vitesse d'« amélioration » d'un phénotype de manière quantitative (sa progression vers un optimum) et les limites qu'on peut espérer atteindre par la sélection. Avant de revenir dans la biologie de l'évolution, c'est dans ce cadre qu'ont longtemps été utilisées les concepts et les outils issus de la génétique quantitative (BARTON et collab. [2017]).

2.1.1 Une description statistique de la variabilité des populations

Les travaux de R.A. Fisher, mentionnés par J-M. Legay comme fondamentaux dans la mise en place de la conception moderne de la démarche scientifique employant la

modélisation (voir [préambule](#) ou [LEGAY \[1997\]](#)), ont été fondateurs dans le développement de la génétique quantitative. Dans ses travaux, l’auteur a employé la partition de variance pour disséquer et comparer la productivité de diverses variétés d’intérêt agronomique ([FISHER \[1925\]](#)). Son analyse repose sur le fait que la réponse à la sélection qui va pouvoir être obtenue va dépendre de la variance génétique disponible dans une population pour un caractère d’intérêt. Les différentes valeurs d’un caractère quantitatif présentes dans une population prennent souvent une forme gaussienne ([BARTON et collab. \[2017\]](#)). Elles peuvent être décrites par une variation autour de la moyenne phénotypique de la population. Cette variation est due d’une part à des facteurs environnementaux et d’autre part aux différences génétiques entre les individus de la population. On peut écrire :

$$V_P = V_G + V_E \quad (2.1)$$

Où V_P est la variance phénotypique dans la population, V_G la part de cette variance due à la variance génétique de la population et V_E celle due à la variance environnementale. Ce modèle en permettant l’identification de la part de variance génétique dans celle d’un caractère, ouvre la porte à la description mais aussi à la prédiction de la réponse à la sélection.

En effet si les effets environnementaux ne peuvent être systématiquement transmis d’un parent à un enfant, les effets génétiques sont, eux, partiellement héréditaires. La part de la variation phénotypique due à un effet génétique (V_G/V_P) est appelée l’héritabilité (au sens large) de ce caractère. C’est du fait de la capacité à déterminer cette hérédabilité que le modèle de Fisher présente un intérêt agronomique. La connaissance de la part génétique héréditable d’un caractère va permettre de prédire sa réponse à la sélection (elle est d’ailleurs parfois considérée comme équivalent à l’évolvabilité ([HANSEN et collab. \[2011\]](#))). Cependant, du fait de la complexité du processus permettant le passage d’un génotype à un phénotype, la totalité des effets génétiques d’un parent sur son phénotype ne peuvent être transmis à son enfant. L’équation 2.1 a donc pu être étendue pour prendre en compte les interactions entre les locus et les allèles d’un même gène, on aboutit à l’équation 2.2 :

$$V_P = V_a + V_d + V_i + V_E \quad (2.2)$$

Où V_a est la variance génétique additive qui récapitule l’écart au phénotype moyen dû à l’hérédité d’un allèle spécifique et de son effet sur le phénotype, indépendamment du reste du génome ([BYERS \[2008\]](#)). V_d représente la part de variance génétique due à la dominance entre deux allèles et V_i celle de l’épistasie : l’effet de l’interaction de multiples loci (voir section 1.2.1.2). Pour des organismes diploïdes sexués, l’hérédité mendélienne

ne permet que la transmission d'une moitié du génotype, la variance de dominance (V_d) n'est donc pas transmise. De même, du fait de la recombinaison, le fond génétique peut être altéré, la variance d'interaction (V_i) ne sera que peu transmise par un parent à sa descendance. La variance génétique additive seule est donc la principale cible pour l'amélioration d'un caractère, c'est sa part dans la variance phénotypique totale qui permet de définir l'héritabilité $h^2 = V_a/V_P$ (au sens restreint, par opposition au sens large mentionné plus tôt où toute la variance génétique est prise en considération).

Cette décomposition des causes de la variation du phénotype dans une population permettent de prédire son évolution en réponse à la sélection. Ce changement de la moyenne phénotypique d'une population est décrit par l'« équation du sélectionneur » (LUSH et HUBBS [1945]) :

$$\Delta Z = h^2 S \quad (2.3)$$

Ici, ΔZ est la variation dans la moyenne phénotypique d'un trait Z en une génération. Elle dépend, comme indiqué précédemment, de l'héritabilité h^2 et du différentiel de sélection sur ce trait S . Ce différentiel de sélection représente l'effet de la sélection et peut être mesuré comme le déplacement de la moyenne phénotypique vers l'optimum chez la sous-population sélectionnée ; en prélever la part de variance phénotypique héritable permet donc de prédire comment le phénotype moyen de toute une population va changer en une génération. Malgré une puissance prédictive qui n'est assurée qu'à court terme (changement en une génération), cette équation est à la fois simple et repose sur des paramètres mesurables ce qui lui a valu un succès dans le domaine expérimental comme pour le développement d'études théoriques (FALCONER et MACKAY [1996]; LANDE [1979]; LANDE et ARNOLD [1983]; LYNCH et collab. [1998]).

2.1.2 Importance évolutive des corrélations génétiques

Parmi les études inspirées par l'efficacité de l'équation du sélectionneur, on peut noter les travaux de R.S. Lande qui, a étendu cette prédiction à de multiples traits (LANDE [1979]; LANDE et ARNOLD [1983]). Cette extension est particulièrement intéressante car elle prend en considération deux aspects de la complexité de l'évolution des phénotypes : la participation d'un gène à plusieurs traits (pléiotropie, voir section 1.2.1.1) et la participation de plusieurs traits à la *fitness*. L'équation de Lande prend la forme suivante :

$$\Delta Z = G\beta \quad (2.4)$$

Encore une fois, ΔZ représente le changement de phénotype en une génération, cette fois sur de multiples traits. G est la matrice de variance covariance additive des traits : sa diagonale reprend les variances génétiques additives sur des traits et les cases hors diagonale représentent les covariances génétiques additives entre plusieurs traits. β est

le vecteur de gradients de sélection sur chaque trait. En permettant l'intégration de la pléiotropie dans la réponse à la sélection, ce modèle a connu, à l'instar de l'équation du sélectionneur, un grand succès dans des études théoriques comme empiriques. En effet cette version multivariée de l'équation du sélectionneur permet de résoudre un problème majeur de la précédente : celui de la causalité unique entre phénotype et *fitness* (MORRISSEY et collab. [2010]).

Ce problème n'est pas récent, il est en effet connu que l'adaptation à un milieu peut entraîner l'évolution de multiples traits chez une population (BLOWS [2007]). De manière intéressante, C. Darwin avait constaté que la sélection artificielle sur un caractère pouvait en modifier d'autres « en vertu des lois mystérieuses de la corrélation » (DARWIN [1859]). Non seulement l'équation du sélectionneur univariée requiert l'existence d'une causalité entre variation phénotypique et variation de *fitness*, mais elle requiert surtout une causalité unique entre le trait évalué et la valeur sélective de l'individu (MORRISSEY et collab. [2010]). En permettant l'action de plusieurs traits sur la *fitness* et en intégrant des corrélations génétiques ou phénotypiques entre eux, l'équation de Lande relâche cette hypothèse et permet une description plus réaliste de l'adaptation à une pression de sélection. Cependant, s'il est envisageable, dans une expérience de sélection artificielle, de contrôler suffisamment les pressions de sélection et de mesurer des caractères sur lesquels elles agissent, il est considérablement plus difficile de mesurer les changements de tous les traits qui participent à la *fitness* d'une population naturelle et d'avoir une idée du rôle relatif de chacun de ces traits sur cette valeur sélective. Mesurer des corrélations entre des variations de traits et des variations de *fitness* est une première approche mais elle peut, bien sur, être faussée par des facteurs confondants (STINCHCOMBE et collab. [2002]). Ainsi, bien que le relâchement de cette nécessité d'une causalité unique de l'équation du sélectionneur par celle de Lande est pertinent, la multiplication du nombre de paramètres à mesurer ou à estimer reste un obstacle pour son application dans le cadre de prédictions précises dans des populations naturelles.

Une approche intéressante est de permettre l'évolution de la matrice M en réponse à la sélection (ARNOLD et collab. [2008]; JONES et collab. [2014]). La pression de sélection considérée ici est indirecte et faible car le phénotype des mutants potentiels d'un génotype ne peut être une cible de la sélection. L'effet des mutations sur des traits complexes dépend du système développemental qui les met en place, lui-même étant un produit des interactions génétiques. De plus, au niveau d'une population, l'épistasie peut affecter la variance génétique additive d'un caractère (CARTER et collab. [2005]; HANSEN [2013]). Le raisonnement est assez similaire à celui de la mise en place de canalisation du développement d'un individu. Cependant l'idée ici n'est pas de voir réduits les effets des mutations mais de considérer qu'ils peuvent être légèrement bia-

sés dans le sens adaptatif par l'évolution du système développemental. Cette idée est particulièrement intéressante car la pensée dominante en biologie de l'évolution veut que les mutations soient isotropes, non biaisées, la seule force évolutive directionnelle étant la sélection naturelle. Une étude par simulation a permis de montrer que ce biais des mutations peut se mettre en place, permettant l'alignement de la matrice M et de la matrice G dans le sens de la sélection, si on laisse la matrice M évoluer (**JONES et collab.** [2014]). Bien que l'effet soit faible, il met en avant un concept intéressant qui rappelle l'importance du système développemental, intégrant l'effet de multiples gènes dans la détermination des phénotypes.

L'étude de l'importance du système développemental sur la génération de variants phénotypiques a souvent été menée sous l'angle de contraintes évolutives (**LALAND et collab.** [2015]). Si l'existence de limites physiques à l'évolution paraît intuitive, les approches illustrées précédemment, en introduisant des concepts de corrélation génétiques, ont mis en avant l'existence de « facilités » et inversement de contraintes génétiques sur l'évolution des phénotypes. Cependant, l'étude de ces « biais développementaux » sous l'angle de contraintes évolutives met l'accent sur le système développemental comme réduisant la diversité des phénotypes qui peuvent apparaître et ne met pas en valeur les propriétés émergentes du développement, au-delà de celles des traits dont il permet la mise en place (**ULLER et collab.** [2018]). L'étude des matrices M a fourni un outil pour traiter l'évolution des matrices G et l'évolvabilité (**CAMARA et PIGLIUCCI** [1999]; **PIGLIUCCI** [2008]). La considération d'un effet de la sélection sur ces matrices ramène à la question de l'évolution de l'évolvabilité. Pour être traitée, il peut être intéressant de s'intéresser au développement et à des propriétés de la relation génotype phénotype (**PIGLIUCCI** [2008]; **WEST-EBERHARD** [1998]), notamment la robustesse, souvent mise en lien avec l'évolvabilité (section 1.2.2.4).

Les approches de génétique quantitative permettent de décrire et même prédire l'évolution des caractères et ce, en absence d'information mécanistiques sur les systèmes qui les mettent en place (**KEMPTHORNE** [1957]). Cependant, on a pu voir certaines difficultés qu'ont ces modèles pour prendre en compte des propriétés de systèmes d'interaction, notamment dues à la pléiotropie ou à l'épistasie qui sont des concepts initialement pensés, non pas comme descripteurs statistiques de populations mais bien comme caractéristiques des mécanismes moléculaires sous-jacents à un trait (**CARTER et collab.** [2005]; **HANSEN** [2013]). Pour l'étude ou même la conceptualisation de nouveaux mécanismes qui permettent de développer un phénotype, de propriétés des interactions génétiques et des systèmes développementaux, l'emploi de modèles mécanistiques, qui modélisent explicitement la relation génotype phénotype et les effets complexes de mutations, est de plus en plus mis en avant (**ULLER et collab.** [2018]).

2.2 Modéliser mécaniquement des systèmes vivants

Laisser évoluer des systèmes inspirés du vivant, même abstraits ou irréalistes, dans le but de découvrir de nouveaux processus est une approche exploratoire qui a fait ses preuves. Ceci est bien illustré par l'intersection entre la biologie de l'évolution et les sciences informatiques qui a permis de trouver des solutions innovantes à des problèmes donnés (HILLIS [1993]; LEHMAN et collab. [2018]) ou à revoir notre façon de poser lesdits problèmes. La « plateforme d'évolution digitale AVIDA » (OFRIA et WILKE [2004]), par exemple, ne reprend pas des mécanismes biologiquement réalistes mais la manière avec laquelle des caractères sont mis en place peut être étudiée en détail. Son emploi a produits des apports pertinents sur les processus à l'origine de propriétés complexes (LENSKI et collab. [2003]), de la robustesse, de la modularité ou de comportements collaboratifs (GOLDSBY et collab. [2007]).

Bien sur, la représentation d'un système vivant concret facilite la modélisation de mécanismes car celle-ci peut se baser sur la connaissance du système en question. De plus cette approche peut présenter l'avantage de permettre la comparaison plus directe des résultats d'un modèle, en présence ou en absence d'un mécanisme donné, avec des données réelles afin de voir si l'implémentation dudit mécanisme améliore notre capacité à décrire un système réel. Des approche qui visent à reproduire précisément des résultats avec un modèle tout aussi précis nécessitent une grande connaissance du système modélisé qui ne peut être atteinte que chez des organismes modèles. Plusieurs études de ce genre, dont l'optique est de rester proche des données ont été menées chez des organismes réputés plus ou moins complexes comme la Drosophile (GURSKY et collab. [2011]), *E. Coli* (ENDY et BRENT [2001]), *Saccharomyces* (CHEN et collab. [2005]) ou des bactériophages comme Lambda ou T7 (ENDY et BRENT [2001]). Les systèmes qui ont été modélisés dans ces travaux sont des réseaux d'interaction génétiques qui permettent la mise en place d'un phénotype. L'emploi de modèles en réseau est en effet très approprié pour la modélisation de nombreux processus biologiques qui constituent le système développemental (ULLER et collab. [2018]).

2.2.1 Les réseaux d'interaction

Les objets biologiques sont souvent complexes, et présentent des propriétés dues à l'interaction de leurs composants. L'idée d'étudier le vivant par une approche intégrationniste a donné naissance à la biologie des systèmes. Cette discipline des sciences de la vie permet l'analyse de systèmes en prenant en compte la totalité de leurs composants. Son développement profite sensiblement l'existence de techniques à haut débit

permettant l'étude de la perturbation systématique de l'objet étudié à de multiples niveaux. De plus son existence requiert une approche exploratoire préalable qui permet l'identification des nombreux composants étudiés (voir [IDEKER et collab. \[2001\]](#) pour une revue). La biologie des systèmes a promu l'usage de réseaux d'interactions comme objets d'étude.

On peut définir un réseau d'interaction comme un ensemble d'éléments interagissant entre eux, l'existence d'un réseau participant à la régulation d'un système donne naissance à des propriétés émergentes d'intérêt pour l'étude de son évolution (sections [0.2.1](#) ou [1.2](#)). Les limites du réseau considéré dépendent surtout du cadre de l'étude et de la connaissance du système en question, ses composants pouvant s'étendre sur plusieurs « niveaux » d'objets biologiques (allant des gènes aux protéines impliquées dans leur régulations, dans des cascades de transmission du signal ou dans des réactions enzymatiques ou aux métabolites produits par ces réactions) ([DADA et MENDES \[2011\]](#); [IDEKER et collab. \[2001\]](#); [WECKWERTH \[2003\]](#)). Une approche peut, cela dit, se centrer sur différentes catégories de réseaux qui présentent certaines propriétés spécifiques. Je mentionnerai ici l'existence de réseaux métaboliques (voir [FIÉVET et collab. \[2010\]](#) ou [KACSER et BURNS \[1981\]](#) pour un retour sur un article fondateur de la théorie du contrôle des flux), de réseaux de signalisation ([BLÜTHGEN et HERZEL \[2003\]](#)) ou des réseaux de régulation génétiques qui font l'objet de la présente étude et que je détaillerais ci-dessous. Cependant, quelles que soient les spécificités du réseau étudié il est pertinent d'essayer d'identifier des propriétés générales que les réseaux d'interactions peuvent présenter, par exemple du fait de leur topologie ([BARABASI et OLTVAI \[2004\]](#); [COOPER et collab. \[2006\]](#); [SIEGAL et collab. \[2007\]](#)).

De même que l'étude de la biologie cellulaire ou moléculaire suit souvent une approche gène-centrée, l'étude des réseaux de régulation génétique tient une place prépondérante dans celle des réseaux d'interaction. Cette approche vise à modéliser les mécanismes qui contrôlent l'effet des gènes dans la mise en place d'une fonction biologique. Je m'intéresse ici notamment aux mécanismes permettant la régulation de leur expression. Dans le cadre relativement simple d'un gène codant pour une protéine, la régulation de l'expression peut intervenir à plusieurs niveaux : transcriptionnel (niveau d'expression) ou post-transcriptionnel (modifications du transcrit), ce dernier pouvant inclure les régulations traductionnelles (par exemple, l'activité de la traduction) et même post-traductionnelles (qui peut s'illustrer par l'importance de phosphorylations et autres modifications des protéines). L'identification fonctionnelle de suffisamment d'interactions participant à un réseau de régulation génétique pour en produire une description précise est extrêmement difficile ([LEE et collab. \[2007\]](#)). De ce fait, les études de réseaux de régulations génétiques se restreignent souvent au cadre des réseaux de régulation transcriptionnelle, c'est à dire à l'échelle du niveau de transcription

d'un gène qui joue un rôle essentiel dans la mise en place de phénotypes.

La pertinence de l'étude de la régulation des gènes au niveau transcriptionnel s'illustre très bien par les études de transcriptomique. Ces approches visent à séquencer et quantifier l'ensemble des ARN (notamment messagers) d'un échantillon. L'observation de variations dans le niveau d'expression de gènes entre différents génotypes, tissus ou conditions montre les transcriptomes comme des systèmes dynamiques fortement impliqués dans la régulation de phénotypes. Si la relation entre transcriptome et phénotype est loin d'être simple, le niveau d'expression de gènes reste un paramètre évolutif et fonctionnel d'intérêt pour l'étude de la map génotype-phénotype ([ALON \[2007\]](#); [SCHADT et collab. \[2003\]](#)).

L'identification de groupes de gènes qui suivent des patterns similaires en fonction du temps, ou de conditions (on parle de co-expression) permet d'inférer la composition de réseaux de co-régulation qui est elle-même sous-tendue par les réseaux d'interactions ([HECKER et collab. \[2009\]](#)). Ainsi la transcriptomique peut fournir un support pour la description de réseaux de régulation et permettre l'acquisition de connaissances nécessaire à l'élaboration de modèles. Inversement, l'abondance suffocante de données de transcriptomique appelle à l'élaboration d'outils et de pistes pour l'étude de ces données et l'emploi de modèles de réseaux de régulation transcriptionnelle peut en fournir.

Une approche qui a souvent attiré l'attention pour l'étude de réseaux de gènes vise à déterminer les propriétés de la topologie de réseaux de régulation. Celle-ci peut se représenter sous la forme d'un graphe, un ensemble de nœuds connectés par des arêtes. Ces premiers représentent les régulateurs composant le réseau et les secondes modélisent les interactions régulatrices (activations ou répressions) entre ces régulateurs (voir [fig. 2.1](#) pour un exemple). Cette représentation permet d'utiliser des indicateurs issus de la théorie des graphes pour décrire les propriétés de réseaux ([BARABASI et OLTVAI \[2004\]](#)). Par exemple la corrélation entre la degré d'un nœud, c'est à dire le nombre d'arêtes qui en partent ou y finissent (les deux pouvant être distinguées), et son implication dans une activité de régulation a fait l'objet de nombreuses études ([PROMISLOW \[2005\]](#); [SIEGAL et collab. \[2007\]](#)). Dans un graphe, des zones où la densité de connections est forte peuvent être reliées entre elles par peu de connections. On parle dans ce cas de la modularité d'un réseau ([BARABASI et OLTVAI \[2004\]](#); [FRIEDLANDER et collab. \[2015\]](#)). Ce concept peut aider à faire des inférences sur les fonctions d'éléments d'un réseau. Il est attendu que les éléments d'un même module soient impliqués dans un même mécanisme ou aient une fonction plus proche que ceux de différents modules. L'existence de modules pourrait faciliter l'évolvabilité d'un système en réduisant la pléiotropie de chaque composant, qui peut être une contrainte à l'évolution indépendante de caractères. De même, au sein d'un vaste réseau, peuvent être isolés

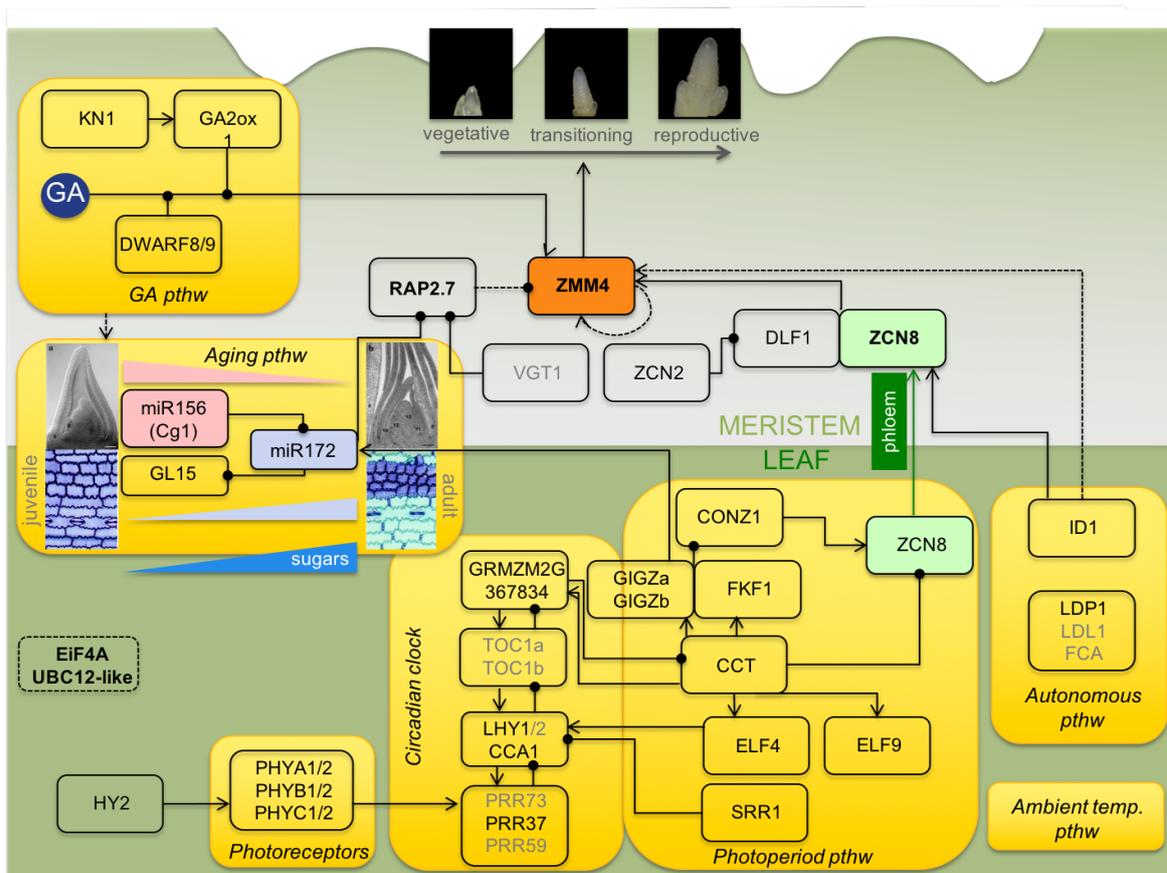


FIGURE 2.1 – REPRÉSENTATION D'UN RÉSEAU DE RÉGULATION. Cette représentation illustre le réseau de la transition florale du maïs et ses multiples intervenants, intégrant plusieurs sources d'information. Les noeuds sont représentés par un cadre contenant le nom d'un régulateur identifié. Les régulations positives et négatives sont représentées respectivement par des arrêtes se terminant par une flèche ou par une boule. Les encadrés jaunes contiennent des éléments prenant part à une même voie ("pthw" dans la figure), agissant dans la feuille ou le méristème apical caulinaire. Certains éléments représentés ici sont putatifs ou leur mécanisme d'action n'est pas caractérisé. Pour plus d'informations, le lecteur est invité se référer à la figure originelle dans [TENAILLON et collab. \[2019\]](#).

des motifs impliquant plus ou moins d'éléments ([MILO et collab. \[2002\]](#)). L'étude des propriétés de ces motifs indépendamment du reste du système participe à l'élucidation de propriétés générales de réseaux de régulation et des mécanismes qui permettent leur existence. Un exemple réputé est celui des boucles de rétroaction positives ou négatives qui peuvent être impliquées dans l'apparition d'oscillations ou l'amplification d'un signal ([FUJIMOTO et collab. \[2008\]](#)).

L'emploi et la mise en place d'indicateurs topologiques pertinents pour la description de propriétés de réseaux reste limité par la difficulté d'obtenir systématiquement des réseaux à partir de données, ce qui permettrait d'avoir une idée plus fine de la véritable structure des réseaux biologiques. Encore une fois, des approches d'étude de corrélations d'expression sur les génomes entiers produisent des réseaux de co-expression qui

peuvent différer des réseaux d'interactions moléculaires dont elles visent à permettre l'identification. Une piste pour pallier ce problème peut se trouver dans l'emploi de formalismes de simulation basés sur des règles (« *Knowledge/rule – based simulation formalisms* » **DE JONG** [2002]; **FENG et collab.** [2015]). Ils visent à décrire l'évolution d'états de réseaux (en termes de concentrations d'ARN mais aussi de protéines ou de métabolites) en fonction de règles sur leurs interactions et les conditions dans lesquelles elles surviennent. Bien que peu répandue, cette approche permet de réunir une variété de connaissances sur des mécanismes divers avec un formalisme unique et souple. Une difficulté à laquelle doivent faire face ces méthodes réside dans la difficulté qu'il y a à maintenir des bases de données avec ce formalisme normalisé et à y intégrer des données quantitatives (**DE JONG** [2002]). Cet obstacle pourrait se voir surmonté avec l'émergence de plus en plus de méthodes pour la méta-analyse de bases de données et l'essor du développement d'intelligences artificielles.

2.2.2 Les modèles de réseau de régulation

Plusieurs formalismes existent pour l'étude de la topologie ou de la dynamique des réseaux de de régulation avec différents niveaux de précision (**SPIROV et HOLLOWAY** [2013]). Certains types de modèles ne visent qu'à décrire des états d'équilibres de systèmes développementaux là où d'autres représentent les cinétiques d'expressions de gènes sur des temps modélisés comme continus ou discrets. L'issue du développement peut être modélisée de manière déterministe ou stochastique, ce qui peut être notamment intéressant pour étudier le rôle du bruit transcriptionnel lequel peut être important dans le cadre de molécules présentes en de faibles concentrations, comme les facteurs de transcription. Le niveau d'expression des gènes pourra également être décrit de manière binaire (activé/éteint), quantitative (niveau d'expression) ou qualitative (expressions relatives). Enfin, l'effet de différents régulateurs sur l'activité d'un gène peut être purement additif ou prendre en compte des interactions logiques, modélisant ainsi la nécessité de plusieurs élément pour mettre en place un interaction. L'emploi de modèles présentant certaines propriétés peut être nécessaire pour reproduire un phénomène de régulation. La prise en compte de stochasticité des régulations due à la faible quantité de régulateurs dans une cellule ou la discrétisation des cinétiques des régulations, par exemple, ont pu permettre de reproduire le comportement du choix de la phase lytique ou lysogénique du phage λ (**ARKIN et collab.** [1998]; **HASTY et collab.** [2001b]). H. de Jong a produit en 2002 une revue des propriétés mathématiques de nombreux formalismes utilisés pour la modélisation de réseaux de gènes, de laquelle est inspirée cette section (**DE JONG** [2002], et le lecteur peut se référer à **SMOLEN et collab.** [2000] ou **ENDY et BRENT** [2001] pour un retour sur les résultats biologiques qui ont pu être obtenus par l'emploi de ces divers formalismes).

2.2.2.1 Réseaux booléens

L'approche booléenne est une des plus anciennes utilisées pour la description de réseaux de gènes ([POLYNIKIS et collab. \[2009\]](#)) et a été popularisée après les études de S.A. Kauffman ([KAUFFMAN \[1969\]](#)). Dans ce formalisme, chaque gène d'un réseau de régulation peut adopter un de deux états binaires (allumé ou éteint) et sa cinétique est déterminée par des fonctions logiques (booléennes) ([ALDANA et collab. \[2003\]](#); [DE JONG \[2002\]](#)). Les différents éléments sont connectés entre eux et se régulent, la cinétique des états d'activation va se faire par pas de temps discrets, simultanément pour tous les éléments d'un réseau. L'état d'un gène à un pas de temps dépend de l'état de tous ses régulateurs au pas de temps précédent d'une manière qui lui est propre. Après plusieurs itérations, l'état d'un réseau (de tous ses composants) tombe de manière déterministe dans un équilibre stable (l'état à un pas de temps est identique au pas de temps précédent) ou oscillatoire (le système passe par un certain nombre d'états donnés, de manière cyclique). L'emploi de variables binaires est une simplification pouvant être justifiée par l'existence de nombreuses réponses à seuil dans de systèmes biologiques ([ALDANA et collab. \[2003\]](#); [DOUGHERTY et BRAGA-NETO \[2006\]](#)). Cette simplification permet notamment une étude exhaustive des états d'équilibre du système de régulation.

La capacité à étudier des réseaux de manière exhaustive permet notamment de s'intéresser aux problématiques de la robustesse et de l'évolvabilité en termes de bassins d'attraction. Un bassin d'attraction est, pour un système dynamique, l'ensemble des états qui amènent à un équilibre donné. Disposer des bassins d'attraction d'un réseau permet de mesurer sa robustesse à des changements d'états. De plus, étudier les bassins d'attractions de mutants d'un réseau donné peut être une façon d'évaluer sa robustesse aux mutations ou son évolvabilité. Pour cette raison, ce formalisme a souvent été utilisé pour aborder ces questions de robustesse et d'évolvabilité de réseaux de régulation ([ALDANA et collab. \[2007\]](#); [KAUFFMAN \[1969\]](#)). Les réseaux booléens, en associant un nombre fini de génotypes à un nombre fini de phénotypes permettent également la génération aléatoire d'un grand nombre de *GPmaps* d'une certaine complexité. Ceci permet d'étudier les caractéristiques topologiques, non pas de réseaux, mais de *GPmaps*. Ainsi, à défaut de connaître la véritable structure de ces relations biologiques, il est possible d'étudier les caractéristiques de nombreuses *GPmaps* aléatoires robustes, évolvables et les corrélations positives ou négatives entre ces deux propriétés. Cette approche a notamment été employé par [MAYER et HANSEN \[2017\]](#) pour revenir sur les travaux de Wagner sur le paradoxe entre canalisation et évolvabilité ([WAGNER \[2007\]](#), voir section [1.2.2.4](#)).

Il est pertinent de se demander si les réseaux booléens peuvent décrire le comportement de réseaux de régulation réels, et donc si les résultats mentionnés précédemment peuvent s'appliquer plus ou moins directement à des réseaux biologiques. Bien que l'em-

ploi par les modèles booléens de phénotypes binaires rend impossible leur description quantitative, il est à noter que les informations disponibles sur les réseaux de régulations sont rarement elles-mêmes quantitatives (SPIROV et HOLLOWAY [2013]). Obtenir la seule topologie d'un réseau d'interaction (sans quantifier l'effet des interactions régulatrices) représente un défi en soi. De ce fait, l'emploi du formalisme booléen reste au plus près des données généralement obtenues par des approches empiriques. À titre d'exemple, deux systèmes particulièrement bien caractérisés ont été modélisés par des réseaux booléens : le réseau de contrôle du cycle cellulaire de la levure et un réseau impliqué dans la mise en place de patrons développementaux chez la drosophile (CHAVES et collab. [2006]; DAVIDICH et BORNHOLDT [2008]). L'objectif de ces études était de comparer les prédictions obtenues par ces approches et par des approches quantitatives plus usuellement employées. Dans ces cas, les résultats étaient qualitativement similaires, mais d'autres études montrent que les prédictions de réseaux booléens deviennent irréalistes ou trop complexes par rapport à d'autres approches, notamment pour des réseaux de grande taille (MOCHIZUKI [2005], voir POLYNIKIS et collab. [2009] pour une discussion). Bien que des formalismes aient été développés pour relâcher les hypothèses de phénotypes binaires ou de synchronicité dans les cinétiques des réseaux booléens, et ont mené au développement de « réseaux logiques généralisés » (« *Generalized Logical Networks* », DE JONG [2002]), l'approche la plus souvent employée pour la mise en place de prédictions quantitatives avec des réseaux de gènes est celle des systèmes en équations différentielles.

2.2.2.2 Modèles en Équations Différentielles Ordinaires

La modélisation par des systèmes d'équation différentielles ordinaires (ODE pour « *ordinary differential equations* ») vise à décrire le taux de changement de concentrations de molécules d'intérêt, comme des ARNm ou des protéines. Cette approche est certainement la plus répandue pour la description de réseaux d'interactions, il existe donc une vaste diversité de modèles employant ce formalisme (voir DE JONG [2002], mais aussi POLYNIKIS et collab. [2009] pour une revue dédiée aux modèles en ODE). Généralement, la variation de concentration d'un produit y est modélisée comme fonction de multiples paramètres (taux de transcription ou de traduction et dégradation du produit) et de concentrations d'autres produits intervenant dans sa production. On a ainsi un système d'équation différentielles qui modélisent le réseau d'intérêt (POLYNIKIS et collab. [2009]). L'avantage de cette approche est que les paramètres intervenant dans la dynamique des concentrations sont biochimiquement explicites et peuvent être détaillés à convenance en fonction de la connaissance du système d'intérêt. On pourra, pour des réseaux de régulation, s'inspirer de paramètres mesurables comme des constantes d'affinités entre protéines ou avec des sites de fixation de facteurs

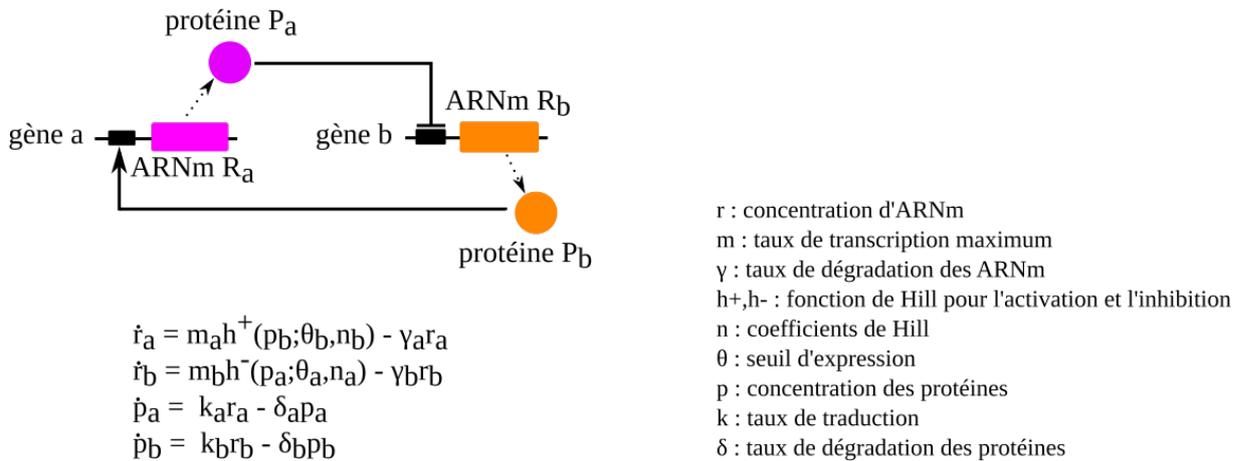


FIGURE 2.2 – SCHÉMA D'UN MODÈLE EN ODE. Ici est représenté un réseau de régulation composé de deux gènes, a et b . Le système est constitué de quatre composants moléculaires : les ARNm et les protéines, produits par ces gènes. C'est la dynamique de leurs concentrations qui est modélisée ici. Dans ce système, la protéine a réprime la transcription du gène b et la protéine b est activatrice du gène a . Figure adaptée de POLYNIKIS et collab. [2009].

de transcription, des constantes de dissociations ou autres activités enzymatiques (voir figure 2.2). À titre d'exemple, l'activité d'un régulateur en fonction de sa concentration peut présenter des caractéristiques « d'interrupteur » (« *switch-like dynamics* ») qui sont bien décrites par des fonctions non linéaires, appelées « fonctions de Hill », lesquelles proviennent d'études moléculaires (DE JONG [2002]; POLYNIKIS et collab. [2009]).

Cette volonté de rester proches des mécanismes biologiques (pouvant être paramétrés avec des données) a généré une pléthore de modèles suivant ce formalisme en équations différentielles. Il est intéressant de mentionner ici l'existence de modèles en équations différentielles qualitatives, qui décrivent les variations de concentrations en termes d'inégalités (DE JONG [2002]), restant ainsi plus proches des données disponibles dans la littérature. D'autres variants de ce formalisme visent à remédier au fait que les systèmes d'équation différentielles sont généralement définis sur des temps et donc des taux de changement de concentrations continus ou qu'ils décrivent des dynamiques déterministes. Ces contraintes peuvent nuire à la représentation de certains systèmes de régulation (comme le réseau de régulation du phage λ (HASTY et collab. [2001b])), et ont été surmontées par l'emploi d'un formalisme permettant la discrétisation des taux de production ou la stochasticité des interactions régulatrices ont donc été mis au point (« *stochastic master equations* » (DE JONG [2002])). Comme souvent, ces gains en complexité et en réalisme permis par ces modèles se fait au détriment de la capacité de ces systèmes à être résolus analytiquement. Ceci peut aussi s'illustrer par l'emploi fréquent de la fonction de Hill. Celle-ci, étant non linéaire, son usage

restreint la panoplie d'outils mathématiques disponibles pour étudier analytiquement les modèles l'employant (DE JONG [2002]; POLYNIKIS et collab. [2009]). Ainsi, certains formalismes vont faire appel à des approximations linéaires pour faciliter l'étude analytique de ce phénomène au détriment du réalisme biochimique (CASEY et collab. [2006]). De la même manière des hypothèses peuvent être faites pour réduire le nombre de variables donc d'équations dans un système et faciliter son analyse. C'est une règle générale que de constater que l'augmentation de la complexité d'un modèle se fait au détriment de notre capacité à l'étudier de manière analytique ou simplement à en interpréter les résultats (LEVINS [1966]).

De manière assimilable, le choix d'employer un modèle précis et réaliste pour étudier un système se fait aux dépens de sa capacité à fournir des prédictions générales (LEVINS [1966]). Ceci est bien illustré par certains modèles en équations différentielles, comportant beaucoup de paramètres. Si cette paramétrisation est biologiquement fondée et décrit bien la cinétique étudiée, elle requiert une grande connaissance biochimique du système modélisé. Les résultats obtenus peuvent exceller à décrire certains systèmes, ce qui peut être d'une importance capitale pour certaines études où un réseau donné doit être décrit de manière détaillée, par exemple pour des réseaux d'intérêt médical (le réseau de régulation du suppresseur de tumeur p53, par exemple fait l'objet d'une description détaillée (HASTY et collab. [2001b])) ou pour la conception de réseaux synthétiques (HASTY et collab. [2001a]), mais leur capacité à produire des informations pertinentes sur d'autres systèmes peut être limitée. La vérification de l'effet de certaines hypothèses sur les prédictions produites est donc essentielle et la capacité de certains modèles à être décrits analytiquement permet d'évaluer le spectre des paramètres sur lequel des prédictions sont valables ou sur lequel certaines hypothèses peuvent être faites (POLYNIKIS et collab. [2009]). Ce formalisme représente donc un des meilleurs outils disponibles pour produire des prédictions quantitatives et précises sur la dynamiques de réseaux donnés.

Nombre de modèles ont été employés pour étudier mécanistiquement l'évolution des réseaux de régulation et leurs propriétés. Modéliser un processus évolutif peut requérir la prise en compte de phénomènes à l'échelle de la population et nécessiter une description de la variation inter-individuelle. Ceci peut être fait à plusieurs niveaux de précision. Certains modèles utilisent une description détaillée allant de la séquence ADN au réseau de régulation et ses effecteurs (BESLON et collab. [2010]), d'autres, plus abstraits, visent à implémenter explicitement le rôle de l'épistasie dans la relation génotype-phénotype (HANSEN et WAGNER [2001b]). Les formalismes en équations différentielles et booléens, étant prépondérants dans la littérature au sujet de la modélisation de réseaux de régulation, ont été sans surprise également utilisés dans le cadre de la biologie de l'évolution (BULL [2014]; IWASAKI et collab. [2013]).

Dans la section suivante, j'introduis le modèle employé dans le cadre de la présente étude (les différents variants utilisés sont détaillés dans les chapitres 3 et 4), et certains apports qu'il a permis.

2.3 Le modèle de Wagner

Pour mener les travaux présentés dans ce document, nous avons choisi d'employer un modèle permettant à la fois la prise en compte de la dynamique des populations et la modélisation d'une relation génotype-phénotype mécaniquement explicite, mais simple. Les conséquences de mutations sur le phénotype sont modélisées implicitement et le processus de mise en place de ce dernier fait intervenir de l'épistasie et de la pléiotropie. Il permet d'étudier un système de régulation en prenant en compte l'architecture génétique d'une population tout en restant relativement léger en termes de ressources de calcul (la durée d'une des simulations présentées ici est généralement inférieure à une journée). Ce modèle, dit « de Wagner » ([WAGNER \[1994\]](#)), a rencontré au début des années 2000 un succès notable pour l'étude de propriétés émergentes de réseaux de régulation.

2.3.1 Un modèle simple pour l'étude de l'évolution de réseaux de régulation transcriptionnelle

2.3.1.1 Description du modèle

Le modèle de Wagner ([WAGNER \[1994, 1996\]](#)) est un modèle individu-centré permettant l'étude de l'évolution d'une population. Chaque individu de la population modélisée met en place un phénotype d'expression à l'issue d'une cinétique de régulation, souvent mise en analogie avec un processus de développement ([BERGMAN et SIEGAL \[2003\]](#); [LE CUNFF et PAKDAMAN \[2012\]](#); [MASEL \[2004\]](#); [SIEGAL et BERGMAN \[2002\]](#); [WAGNER \[1996\]](#)). Cette approche permet donc d'étudier la relation génotype-phénotype à deux échelles temporelles : évolutive (au niveau de la population) et développementale (au niveau de l'individu). Un individu y est modélisé par son génotype (un réseau de régulation transcriptionnelle) et son phénotype (l'expression des gènes de ce réseau). Le développement des organismes est en grande partie contrôlé par des facteurs de transcription, qui vont activer ou réprimer différents gènes permettant la mise en place de phénotypes ainsi que d'autres facteurs de transcription impliqués dans un même réseau de régulation ([PRUD'HOMME et collab. \[2007\]](#)). Le modèle a été introduit comme représentant une partie d'un réseau de régulation intervenant à un moment du développement ([WAGNER \[1994\]](#)). Le sous-réseau d'interaction étudié représente donc un ensemble de facteurs de transcription qui se régulent les uns les autres afin d'abou-

tir à un équilibre d'expression, stable ou instable (traditionnellement, la cinétique de l'expression est interrompue après un nombre donné de pas de temps discrets et les systèmes n'ayant pas produit un état d'équilibre ou en équilibres instables sont contre-sélectionnés ou éliminés de l'analyse (SIEGAL et BERGMAN [2002]; WAGNER [1994]), bien que leur étude ne viole en rien les hypothèses du modèle).

Dans une revue sur la modélisation de réseaux de régulation, A. Spirov et D. Holloway décrivent le modèle de Wagner comme « développé pour aborder les réseaux de gènes en absence de connaissances précises sur les cinétiques de concentrations continues dans la régulation de gènes » (SPIROV et HOLLOWAY [2013]). En effet, bien qu'il décrive la cinétique d'expression de multiples gènes pendant un processus développemental présentant une forte pléiotropie et épistasie, le système de régulation décrit est soumis à un certain nombre de simplifications qui visent à le rendre intellectuellement et computationnellement manipulable, bien que le modèle soit analytiquement insoluble (il a cependant récemment fait l'objet d'une analyse mathématique dans le cas d'un gène seul en auto-régulation positive, voir GUYEUX et collab. [2018]). On peut mentionner quelques hypothèses simplificatrices concernant la dynamique du réseau de régulation. Le réseau étudié suit l'interaction de facteurs de transcriptions deux à deux et de manière additive (pas d'effets synergiques ou antagonistes sur l'action de deux régulateurs sur l'expression d'un gène en un pas de temps). Ceci signifie que la nécessité de plusieurs éléments pour l'existence d'une activité de régulation n'est pas modélisée et que l'ensemble des régulations subies par un gène se fait de manière « coopérative » (une somme de régulations positives forte entraînera un niveau d'expression fort). Il est pertinent de préciser que le temps, dans la cinétique d'expression du réseau, est discrétisé et on fait l'hypothèse d'une dégradation totale des produits de gènes entre deux pas de temps. De plus les régulations considérées agissent en *cis*, ne prennent place qu'à l'échelle transcriptionnelle (niveau d'expression) et chaque gène n'est responsable de la production que d'un régulateur (voir, par exemple, FIERST [2011]; WAGNER [1994]; WANG [2019]). Enfin, l'évolution des interactions régulatrices entre les gènes leur permet changer de force, du fait de mutations, et un changement de signe par le même processus n'est pas prohibé (une régulation positive (activation) peut devenir négative (répression) au cours du processus évolutif).

La relation génotype-phénotype modélisée consiste en la cinétique de l'expression de chaque gène du réseau sous contrôle d'une matrice d'interaction reprenant l'effet (force d'activation ou de répression) de *cis*-régulations entre chaque facteur de transcription. Ce modèle développemental est illustré en figure 2.3. Une caractéristique du modèle qui complexifie son étude analytique est la normalisation du niveau d'expression à chaque pas de temps discret de la cinétique de régulation, borné entre 0 et 1 (ou dans l'intervalle $[-1;1]$, selon l'implémentation), faisant appel à une sigmoïde (parfois approximée par

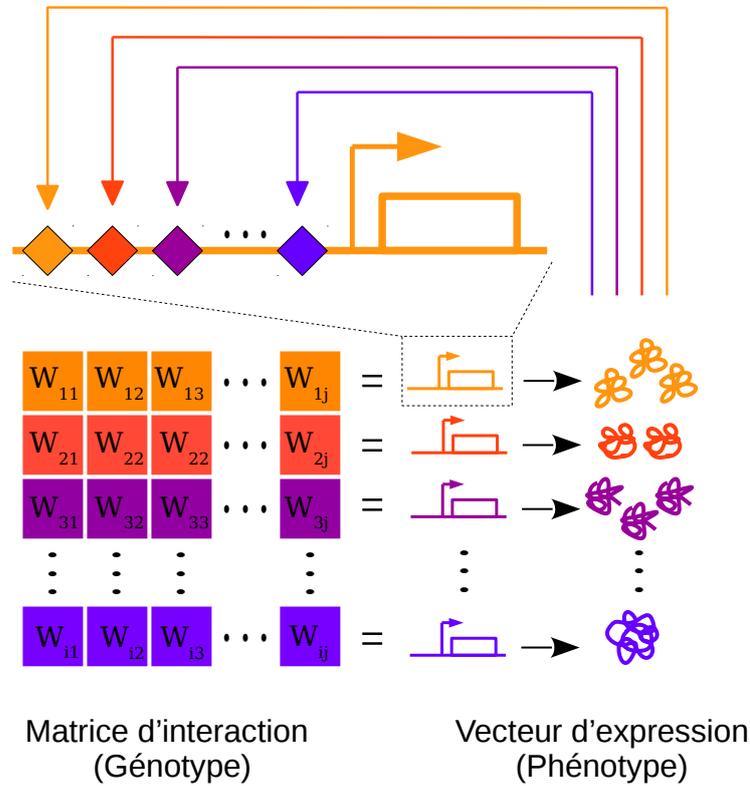


FIGURE 2.3 – REPRÉSENTATION SCHÉMATIQUE DU MODÈLE DE WAGNER. Le réseau de régulation est composé de facteurs de transcription. La matrice d'interaction reprend les effets régulateurs de la fixation de facteurs de transcription sur les sites *cis*-régulateur (W_{ij}) des autres gènes du réseau. Une ligne peut être interprétée comme la séquence régulatrice d'un gène et le vecteur d'expression comme la concentration des produits de chacun des gènes.

une fonction seuil) décrivant le niveau d'activation d'un gène en fonction de la somme des régulations auxquelles il est soumis (voir [WAGNER \[1994\]](#)) pour une discussion de ces approximations). Cette normalisation produit des résultats assimilables à des données de transcriptomique mais complexifie son analyse mathématique.

2.3.1.2 Historique du modèle

J.L. Fierst et P.C. Phillips retracent les racines du modèle de Wagner à deux familles de modèles : des modèles d'interactions entre particules physiques dans des systèmes magnétiques et des modèles de réseaux de neurones qui ont débouché sur des systèmes d'apprentissages (« *machine learning* »). Les premiers sont des modèles décrivant les transitions de phases (par exemple le passage d'états liquides à gazeux) dans le cas problématique de systèmes magnétiques ([FIERST et PHILLIPS \[2015\]](#)). Le modèle d'Ising, publié en 1925, vise à décrire le spin de particules dans un système simplifié en deux dimensions qui prend en compte les interactions deux à deux entre des particules voisines. Le modèle initial vise à décrire les transitions entre deux états discrets (les spins) pour chaque particule et ignore les interactions d'ordre élevé de sorte à simplifier l'analyse du système. Face au succès de ce modèle, des extensions ont été faites pour prendre en compte des états continus et des interactions d'ordre supérieur d'une manière que

les auteurs mettent en parallèle avec l'évolution des modèles d'étude des interactions génétiques (FIERST et PHILLIPS [2015]). Ce parallèle est également notable dans SPIROV et HOLLOWAY [2013] qui présentent le changement de phénotypes d'états binaires ($\{-1;1\}$), dans le modèle original de Wagner, à des états continus (définis de -1 à 1 ou de 0 à 1) comme une complexification, permettant de relâcher une hypothèse simplificatrice. C'est également sous cet angle qu'ils soulignent l'intérêt d'une extension, d'une approche prenant en compte des interactions deux à deux (l'effet du gène j sur le gène i dans une matrice bidimensionnelle), comme employée dans le modèle de Wagner, à une approche faisant intervenir des co-activations ou co-répressions dans une matrice d'ordre supérieur (SPIROV et HOLLOWAY [2013]).

La seconde famille de modèles qui est placée à l'origine du modèle de Wagner est celle des modèles de neurones artificiels et de réseaux de neurones qui ont aboutit aux méthodes d'apprentissage machine très plébiscitées de nos jours (FIERST et PHILLIPS [2015]). Le modèle du neurone artificiel de McCulloch et Pitts, produit en 1943 (McCULLOCH et PITTS [1943] *in* FIERST et PHILLIPS [2015]), présente un système à un composant qui peut déterminer une sortie en fonction de plusieurs signaux d'entrée. Il utilise une fonction seuil qui, à l'instar de la fonction de Hill, détermine l'activation d'un système en fonction de la force de la régulation qu'il reçoit. Le comportement de ce neurone artificiel peut aussi être contrôlé par un signal inhibiteur. Ainsi, en utilisant plusieurs neurones, ce système permet d'effectuer des opérations logiques. Il a été étendu par le modèle du « perceptron » de Rosenblatt qui permet au neurone de modifier le poids qu'il accorde aux signaux reçus afin d'adapter sa réponse. Ce système a rapidement été modifié pour utiliser plusieurs neurones afin d'adapter plus finement son comportement pour remplir un objectif. Bien qu'il aura fallu attendre quelques années pour que l'emploi de boucles de rétroaction, un composant essentiel aux réseaux de régulation, soit implémenté dans ces systèmes, leur usage a participé à créer un lien fort entre la biologie de l'évolution et les sciences informatiques (FIERST et PHILLIPS [2015]; SPIROV et HOLLOWAY [2013], voir aussi (BASALLA [1988]; FRIEDLANDER et collab. [2015] pour un retour sur la similarité entre évolution des systèmes biologique et évolution technologique). Cette famille de modèles s'est vue agrandie à plusieurs reprises jusqu'à l'addition de la variété de systèmes en réseaux de neurones actuels comprenant de nombreuses couches capables d'effectuer des apprentissages non supervisés pour mettre en place et optimiser des méthodes permettant la résolution d'un problème.

Le processus d'apprentissage par les « perceptrons » (un système en « *feedforward* », soit en absence de rétroaction), qui est employé dans le domaine de la computation évolutive est un processus d'optimisation similaire au processus d'évolution par sélection naturelle (SPIROV et HOLLOWAY [2013]; WANG [2019]). Si un réseau de régulation

profite d'informations sur sa sortie (son phénotype) pour contrôler l'activation ou la répression des éléments qui le mettent en place, le réseau de gènes n'a, par contre, pas de retour (de *feedback*) sur sa valeur sélective. Il est encore une fois très intéressant de mettre en évidence ces liens à la fois conceptuels et méthodologiques entre des modèles utilisés pour traiter des problèmes variés (je ramène le lecteur à **DROUIN [1988]** pour une discussion sur la manière avec laquelle des liens méthodologiques peuvent mettre en avant des liens conceptuels). L'usage du modèle de Wagner pourrait ainsi aboutir à des avancées conceptuelles dans d'autres disciplines que l'évolution des réseaux de régulation et, inversement, la connaissance de systèmes similaires ouvre des portes à la compréhension des résultats obtenus par ce modèle (**FIERST et PHILLIPS [2015]**).

2.3.2 Apports du modèle de Wagner

2.3.2.1 Canalisation génétique

La présence d'une échelle temporelle individuelle, représentant un processus prenant part au développement dans le modèle de Wagner en fait un système de choix pour étudier l'évolution de la canalisation (**BERGMAN et SIEGAL [2003]**; **LE CUNFF et PAKDAMAN [2012]**; **SIEGAL et BERGMAN [2002]**). Parmi les travaux fondateurs d'Andreas Wagner sur son modèle, l'un porte sur l'évolution de canalisation, à laquelle l'auteur fait référence comme « stabilité épigénétique », reprenant le terme au sens de C.H. Waddington (**WAGNER [1996]**). Il remarque une variabilité dans la robustesse aux mutations de réseaux aléatoires produisant un phénotype en équilibre stable. Ses résultats montrent qu'en réponse à une sélection stabilisante la canalisation génétique peut évoluer. Notamment il révèle un impact du nombre de gènes et de la connectivité des réseaux dans la mise en place de robustesse mutationnelle. Dans son étude, l'évolution des réseaux de régulation provoque également une accélération de la cinétique développementale corrélée à une augmentation de la canalisation génétique.

De nombreuses autres études ont employé le modèle de Wagner pour étudier la canalisation génétique (**CILIBERTI et collab. [2007a,b]**; **HUERTA-SANCHEZ et DURRETT [2007]**; **SIEGAL et BERGMAN [2002]**, voir **LE CUNFF et PAKDAMAN [2012]** pour une revue). Ainsi, dans ce qui est certainement l'étude la plus connue produite avec ce modèle, M.L. Siegal et A. Bergman (**SIEGAL et BERGMAN [2002]**) remettent en question l'importance de la sélection stabilisante pour l'évolution de la canalisation qui serait principalement causée par la nécessité de fournir un développement viable (stable à l'équilibre). Le rôle canalisant de la connectivité dans les réseaux est lui aussi remis en question par R.D. Leclerc (**LECLERC [2008]**). Dans son étude, il souligne l'importance de la capacité du réseau à créer ou supprimer des interactions pendant son évolution. Il remet en question les méthodes utilisées pour mesurer la robustesse aux mutations,

permettant à l'effet de mutations de se diluer sur de multiples interactions quand seule la force des régulations et pas la topologie du réseau peut évoluer. Son approche révèle que la sélection favorise des réseaux peu connectés et ces derniers sont, dans leur ensemble, plus canalisés, contrairement aux résultats initiaux de A. Wagner.

Cependant, malgré des divergences dues à l'impact de certains paramètres ou à la mesure de la robustesse aux mutations, celle-ci semble évoluer systématiquement dans les réseaux de régulation, ce qui semble soutenir l'hypothèse intrinsèque pour l'évolution de la canalisation génétique. C'est le résultat défendu par l'étude de Huerta-Sanchez et Durrett ([HUERTA-SANCHEZ et DURRETT \[2007\]](#)). En comparant plusieurs implémentations du modèle de Wagner, ils constatent que la robustesse mutationnelle apparaît systématiquement si la taille de population est suffisamment grande, tant que les individus sont sélectionnés pour leur viabilité. Ils confirment ainsi les résultats présentés dans [SIEGAL et BERGMAN \[2002\]](#) sur l'absence de nécessité de sélection pour un optimum phénotypique ainsi que ceux d'Azevedo et collaborateurs ([AZEVEDO et collab. \[2006\]](#)) sur le rôle de la recombinaison comme promouvant l'épistasie négative et la canalisation génétique. Ils montrent, de plus, que ces résultats sont valables avec des phénotypes définis dans $[-1,1]$ comme dans $[0,1]$ malgré le fait que ces domaines de définition puissent causer des comportements différents du modèle, notamment de ses points d'équilibre (discuté dans [CARNEIRO et collab. \[2011\]](#), appendice 1, voir aussi chapitre 3).

Le choix de définir les états du réseau entre 0 et 1 a notamment pour but de fournir une définition plus biologiquement explicite du phénotype en tant que niveau d'expression. C'est également le choix qui a motivé l'emploi d'une sigmoïde comme fonction de normalisation en lieu et place d'une fonction de signe dans [SIEGAL et BERGMAN \[2002\]](#), permettant ainsi la mise en place de niveaux d'expressions intermédiaires continus. Cependant, dans cette étude, seuls des niveaux d'expressions extrêmes (0 ou 1) étaient sélectionnés. Les résultats décrits dans [PINHO et collab. \[2015\]](#) poussent à croire que la possibilité pour le réseau d'atteindre des états d'expression intermédiaires affecte sensiblement ses propriétés, notamment en terme de réponse à des perturbations. Les résultats présentés dans [RÜNNEBURGER et LE ROUZIC \[2016\]](#) mettent en avant le niveau d'expression comme un facteur majeur dans la mise en place de canalisation par des réseaux de régulation. Ils ont montré que la tendance apparemment intrinsèque des réseaux de régulation à faire émerger de la canalisation génétique observée dans [HUERTA-SANCHEZ et DURRETT \[2007\]](#) sur de multiples modèles proviendrait de la sélection systématique pour des niveaux d'expression extrêmes employés dans la majorité des études sur le sujet. La saturation des effets régulateurs pour l'activation ou la répression d'un gène permet non seulement de mettre en place une redondance pour ladite régulation mais aussi de réduire les effets de perturbations d'une taille donnée

de cette activité régulatrice (RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). Ce résultat apporte également une perspective intéressante sur la tendance, observée sous le modèle de Wagner, des réseaux à accélérer leur cinétique développementale. La mise en place d'une expression intermédiaire ne pouvant être obtenue par saturation des effets de régulation, elle pourrait être moins soumise à ce phénomène. En plus de la sélection pour des niveaux d'expression extrêmes, cet effet est, bien sûr, accentué par l'emploi d'une fonction seuil (ou d'une sigmoïde très pentue) et l'obtention de phénotypes intermédiaires semble être plus complexe (voir PALMER et FELDMAN [2009]), ce qui affecte la capacité du système à se canaliser génétiquement.

Dans le cas où les niveaux d'expression sélectionnés sont intermédiaires, les gènes soumis à sélection ne peuvent être canalisés par ces processus (RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). En réponse à de la sélection stabilisante, un génotype gagne en robustesse aux mutations en réduisant la taille de son réseau de régulation. Ainsi les gènes non sélectionnés vont voir leur robustesse aux mutations augmenter, via la réduction de leur niveau d'expression au minimum (du fait des mécanismes décrits précédemment). Ceci aura également pour conséquence de réduire l'effet de perturbations qui leur sont appliquées sur le reste du système, augmentant la canalisation génétique du réseau. Une fois éteints, la saturation des répressions que ces gènes subissent survient par dérive, de manière similaire à ce qui peut être observé en absence de sélection sur leur expression (RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). La sélection pour la stabilité développementale (un état d'équilibre stable) accentue ce phénomène en conférant un avantage sélectif aux individus présentant des niveaux d'expression extrêmes, mécaniquement plus robustes à des perturbations des régulations qu'ils subissent. Ces résultats sont peu ou pas affectés par la présence de recombinaison, la ploïdie, la connectivité du réseau ou la taille de population. Cependant, augmenter la pente de la sigmoïde, le taux de mutations ou la perturbation causée par une mutation facilite l'apparition de canalisation génétique (RÜNNEBURGER [2016]; RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). Ainsi, la robustesse aux mutations apparaît et augmente au cours de l'évolution comme une propriété du génome, même en absence de mécanismes permettant de réduire l'effet de la perturbation d'une interaction régulatrice sur un gène sélectionné pour un niveau d'expression intermédiaire, finement régulé.

2.3.2.2 Étude des perturbations environnementales

La capacité d'une perturbation environnementale à générer de la variabilité phénotypique joue un rôle important dans l'évolvabilité des organismes. Dans le modèle de Wagner, un changement d'environnement est souvent modélisé par une perturbation du niveau d'expression des gènes au début (BERGMAN et SIEGAL [2003]; CILIBERTI et collab. [2007a,b]; FIERST [2011]; LE CUNFF et PAKDAMAN [2012]; PINHO et col-

lab. [2015]) ou au cours (ESPINOSA-SOTO et collab. [2011b]; MASEL [2004]; PINHO et collab. [2015]) du développement. La relation entre robustesse génétique et révélation de variation génétique cryptique a été étudiée dans BERGMAN et SIEGAL [2003]. La disruption d'un gène (mise à zéro de la ligne et de la colonne correspondante dans la matrice) augmentera la sensibilité à des perturbations de l'état initial et peut ainsi faciliter l'adaptation à un nouvel optimum. Cette sensibilité aux perturbations environnementales est déjà présente chez des individus non évolués (matrice d'interactions aléatoire) mais augmente au cours de l'évolution. Ils observent une corrélation entre la robustesse d'un génotype aux mutations et aux perturbations environnementales. Leur étude met également en lien ces résultats avec ceux d'expériences de disruption menées sur la *Saccharomyces cerevisiae*.

Dans deux études employant le formalisme en réseaux neutres, Ciliberti et collaborateurs (CILIBERTI et collab. [2007a,b]) montrent également une corrélation entre robustesse aux perturbations de l'état initial et robustesse aux mutations. Ces travaux révèlent qu'il existe un vaste nombre de génotypes présentant le même phénotype, mais surtout que ceux-ci semblent connectés dans l'espace des génotypes. Ainsi, il est possible pour un génotype d'évoluer sa robustesse aux mutations par des mutations graduelles, sans changer son phénotype, bien que la proportion de génotypes produisant un phénotype viable (en équilibre stable) et robuste soit faible. Une approche similaire est employée dans ESPINOSA-SOTO et collab. [2011a,b] qui montrent également que la robustesse aux mutations facilite l'exploration d'un réseau neutre mais aussi comment elle peut permettre à des individus d'atteindre des zones de l'espace des génotypes où une perturbation environnementale peut changer leur phénotype (ESPINOSA-SOTO et collab. [2011a]). L'interface entre deux réseaux neutres présenterait des zones où la pénétrance d'un variant phénotypique (sa tendance à être exprimé en réponse à une perturbation environnementale) augmente. Un individu peut, par mutations successives, s'enfoncer au cœur d'un réseau neutre. Ce faisant il présente un phénotype alternatif avec une faible pénétrance qui va croître jusqu'à ce qu'il devienne majoritaire (exprimé dans une majorité d'environnements). Cette approche aussi révèle une corrélation entre robustesse d'un génotype aux mutations et aux perturbations non génétique (ESPINOSA-SOTO et collab. [2011b]) et souligne l'importance de l'interaction de ces deux propriétés pour l'existence d'un phénomène d'assimilation génétique.

La capacité de populations à évoluer dans la pénétrance relative de différents variants environnementaux par des changements de fréquence allélique a également été étudiée sous l'angle de l'assimilation génétique dans MASEL [2004]. Dans son étude les perturbations environnementales n'étaient pas des changements d'états initiaux mais des altérations du phénotype survenant au cours du développement. Elle étudie la capacité de ces perturbations à révéler un phénotype alternatif (une « phénocopie »)

et constate que ce nouveau phénotype peut augmenter en fréquence même sans être sélectionné. L'absence d'une nécessité de sélection sur le phénotype alternatif remet au goût du jour l'heuristique de canalisation pour la description de ce changement de sensibilité au signal environnemental (l'auteur parle de perte de dépendance du phénotype à l'environnement). Ce phénomène est généralement interprété sous un modèle de changement de seuil (« *Threshold model* », abordé en 1.3.2.3 ; voir **FALCONER et MACKAY [1996]**; **LOISON [2019]**; **MASEL [2004]**, pour une présentation en contexte) mais ce dernier, contrairement à l'approche de J. Masel, requiert une phase de sélection pour le phénotype alternatif.

L'implication de la plasticité phénotypique dans des processus évolutifs a également fait l'objet d'études dans le cadre du modèle de Wagner (voir aussi 1.3.2). Le signal environnemental étant souvent une perturbation de l'état initial du réseau (**ESPINOSA-SOTO et WAGNER [2010]**; **FIERST [2011]**), c'est la capacité d'un réseau à présenter plusieurs bassins d'attraction qui est sélectionnée. De tels réseaux semblent mettre en place de la modularité, une propriété d'intérêt pour l'étude de l'évolvabilité (**ESPINOSA-SOTO et WAGNER [2010]**). J.L. Fierst a ainsi mis en avant une plus grande vitesse d'adaptation à un nouvel optimum pour des réseaux de régulation capables d'atteindre deux états d'équilibres distincts en réponse à deux états initiaux spécifiques, par rapport à d'autres évolués sous sélection stabilisante et dont le développement a toujours pris place dans le même environnement (*i.e.* : avec le même état initial, voir **FIERST [2011]**).

Ces études montrent de manière intéressante que la plasticité phénotypique a souvent été étudiée sous l'angle de la réponse à des perturbations environnementales, des conditions non physiologiques. En effet, dans les études mentionnées ci-dessus, le signal dont les réseaux disposent pour produire différents phénotypes est un nouvel état initial, également employé pour tester la robustesse des réseaux à du bruit. Dans une approche similaire à celle que nous employons, J. Draghi et G.P. Wagner (**DRAGHI et WHITLOCK [2012]**) utilisent un gène du réseau pour transmettre une information environnementale au système de régulation. Ce « gène-signal » voit son expression varier et le réseau évolue pour adapter sa réponse à un optimum corrélé à l'expression du gène signal. Ils mettent en évidence un rôle de la plasticité dans la mise en place de variabilité génétique dans une population (à la fois sous la forme de variance génétique additive et de variance mutationnelle) et une plus grande corrélations génétique entre deux traits sélectionnés dans la même direction pour des individus plastiques que pour des individus sélectionnés en environnement constant. Cependant leur étude montre que des individus non plastiques ne présentent pas une capacité sensiblement plus faible à s'adapter à un nouvel optimum à moyen ou long terme (<20 générations). Dans cette situation, bien que l'avantage des populations plastiques sur des populations non plastiques s'efface rapidement, la plasticité phénotypique pourrait participer à la

capacité à survivre dans un nouvel environnement, permettant ainsi l'adaptation (voir aussi, section 1.3.2.3, et [BALDWIN \[1896a\]](#); [GHALAMBOR et collab. \[2007\]](#); [MORRIS \[2014\]](#)).

L'existence de nombreuses études sur la réponse à des perturbations génétiques ou environnementales et l'évolution de l'évolvabilité avec des variants du modèle de Wagner en fait un support théorique d'intérêt pour l'étude de l'évolution de relations génotype-phénotype intégrant une information environnementale. Sa capacité à produire des systèmes de régulation présentant une canalisation génétique ou environnementale et une évolvabilité variables permet d'étudier les conséquences évolutives de ces propriétés, leur relations, ainsi que les mécanismes et conditions permettant leur mise en place. Dans la section suivante, je discute de l'emploi du modèle de Wagner pour l'étude de la capacité du développement à présenter une canalisation face aux perturbations génétiques et environnementales et à intégrer une information environnementale détectée par un gène signal ou héritée maternellement.

2.4 Relation génotype-phénotype-environnement dans le modèle de Wagner

2.4.1 Emploi d'un formalisme en réseau de gènes pour l'étude du développement

Avant même l'identification des composants d'un système génétique, le développement était étudié sous le prisme d'une dichotomie entre facteurs intrinsèques, contrôlant le développement, et extrinsèques, perçus comme un bruit dans le processus ([DEANS et MAGGERT \[2015\]](#)). Aussi, l'étude de la régulation génétique pour la compréhension des processus permettant la mise en place de traits, à la fois au niveau de la cellule ou d'un organisme plus complexe, est une approche répandue en biologie ([PRUD'HOMME et collab. \[2007\]](#); [SCHADT et collab. \[2003\]](#); [VEBER et collab. \[2004\]](#)). Les réseaux de gènes jouent un rôle clef dans le développement, et c'est sous cet angle que A. Wagner a présenté son modèle, représentant l'expression d'un ensemble de facteurs de transcription à une étape spécifique du développement et dans un ensemble de cellules partageant un patron d'expression donné ([WAGNER \[1994, 1996\]](#)). L'emploi du terme « développement » s'est répandu dans l'étude du modèle de Wagner pour désigner la cinétique de l'expression des gènes d'un réseau ([LE CUNFF et PAKDAMAN \[2012\]](#); [MASEL \[2004\]](#); [SIEGAL et BERGMAN \[2002\]](#)). De part la modularité du système développemental et l'importance de réseaux de régulation pour sa mise en place, étudier un module développemental sous la forme d'un réseau de gènes semble être une approche pertinente pour saisir certaines propriétés du développement ([BERGMAN et SIEGAL \[2003\]](#); [DA-](#)

VIDSON et collab. [2002]; DOUGHERTY et BRAGA-NETO [2006]; DRAGHI et WAGNER [2008]).

Dans DAVIDSON et collab. [2002], il est défendu que « la compréhension du fonctionnement d'un processus développemental requiert la découverte des entrées et des sorties clés du système de régulation génétique qui contrôlent le processus ». La cellule étant une « machine à traiter l'information » (DOUGHERTY et BRAGA-NETO [2006]), il peut être pertinent de s'intéresser au développement d'une cellule, et au rôle des réseaux de gènes, essentiels dans ce processus de traitement de l'information, pour étudier certaines propriétés du développement d'un organisme pluricellulaire. Considérer le développement comme une propriété fondamentale du vivant, notamment visible chez des unicellulaires (GILBERT [2000b]), met en avant l'importance d'étudier des propriétés évolutives du développement (comme la canalisation ou l'évolvabilité) pour acquérir une meilleure compréhension de l'évolution des mécanismes sous-jacents à toutes relations génotype-phénotype (DRAGHI et WAGNER [2008]).

Malgré l'importance universelle des processus développementaux dans l'évolution, le développement des pluricellulaires présente certaines spécificités pouvant lui conférer certaines caractéristiques difficilement abordables sans employer une modélisation explicite de ces spécificités. Par exemple, les réseaux étudiés ici n'ont pas été sélectionnés pour présenter plusieurs bassins d'attractions, ce qui pourrait représenter la nécessité de mettre en place plusieurs lignées cellulaires distinctes en réponse à des signaux spécifiques (voir, par exemple, DAVIDSON et collab. [2002]). Cependant une telle approche est envisageable avec le modèle de Wagner, ou d'autres formalismes en réseaux de gènes, et peut permettre d'identifier des propriétés intéressantes de réseaux de régulation (voir FIERST [2011]; WATSON et collab. [2014]).

Bien qu'avec ce modèle le développement soit « explicitement modélisé comme la progression d'un état initial à un état d'équilibre » (BERGMAN et SIEGAL [2003], la « voie développementale » menant l'expression des gènes d'un état initial (perçu comme le produit d'autres modules développementaux, ou une information émise par d'autres cellules dans l'environnement du développement (SIEGAL et BERGMAN [2002]; WAGNER [1994], voir aussi DAVIDSON et collab. [2002]) à un état « adulte » n'est pas soumise à sélection. Contraindre la temporalité de la cinétique d'un réseau ou sélectionner pour une succession d'états d'expression intermédiaires pourrait affecter la capacité du développement à évoluer, par exemple, la canalisation (voir chapitre 3). Ceci permettrait de représenter la nécessité du développement, à l'image du cycle cellulaire, de passer par certains points de contrôles (des « *checkpoints* ») et révéler des mécanismes de régulations peu étudiés, à ma connaissance, par des approches en réseau de gènes (QUARDOKUS et BRUN [2003]; REWITZ et collab. [2013]).

Enfin, une caractéristique essentielle du développement de pluricellulaires repose

dans la pluricellularité même. Bien que des unicellulaires aient des processus analogues à de la communication cellulaire qui permettent de mettre en place des phénotypes spécialisés à partir d'individus clonaux (LARSON [1981]; SHAPIRO [1988, 1995]), force est de reconnaître que le caractère *nécessaire* de la pluricellularité dans les processus développementaux de certains organismes leur permet de présenter certains mécanismes spécifiques. De même que les réseaux de gènes présentent des propriétés du fait de l'interaction de leur composants, à un niveau d'observation supérieur, l'interaction entre cellules peut conférer au processus développemental d'autres mécanismes particuliers. Par exemple la rétroaction, importante pour l'étude de la cinétique d'un réseau (FUJIMOTO et collab. [2008]), peut prendre place par les processus de signalisation cellulaire. L'organisation spatiale du développement peut aussi jouer un rôle particulier, qui peut être illustré par la capacité de certaines cellules à mettre en place une motilité au sein d'un organisme (KALLURI et WEINBERG [2009]). Enfin, la distinction entre lignées germinales et somatiques, bien que présente chez des unicellulaires, comme, par exemple, des paramécies, peut affecter la dynamique évolutive en séparant les mutations héréditaires des processus somatiques. Ce phénomène est notamment à prendre en compte dans l'étude de formes d'hérédités non génétiques (voir, par exemple, SHEA et collab. [2011]).

Ce dernier point, notamment, rend les résultats présentés dans le chapitre 3 particulièrement enclins à être interprétés dans le cadre du développement d'organismes unicellulaires. De plus, l'emploi, dans ce cas, d'une hérédité transgénérationnelle d'un phénomène d'épigénétique, *sensu* Waddington (au sens d'un épigénotype comme d'état cellulaire), facilite le rapprochement conceptuel entre les dynamiques d'expression présentées ici et un phénomène de développement. Il peut être intéressant d'ajouter que cette représentation de l'épigénétique peut être rapprochée de l'idée originelle de A. Wagner qui interprétait l'état initial des réseaux comme un résultat de l'environnement cellulaire, transposée ici à l'échelle transgénérationnelle. Pour finir, même si le modèle présenté ici ne dépeint pas toutes les spécificités du développement et ne représente pas certaines propriétés d'intérêt, il reste un terreau riche pour expérimenter sur l'interaction entre la relation génotype-phénotype et la sélection (DRAGHI et WHITLOCK [2012]). De la même manière qu'il peut être intéressant d'étudier des motifs de régulation pour accéder à certaines propriétés de réseaux de régulation (MILO et collab. [2002]), l'approche employée ici vise à utiliser des réseaux de gènes comme modèles pour aborder *certaines* propriétés du développement, et plus généralement de la relation génotype-phénotype.

2.4.2 Objectifs

Dans cette étude, je présente des résultats obtenus sur l'impact de l'environnement dans l'évolution de réseaux de gènes afin d'identifier certaines propriétés des relations génotypes phénotypes. Pour ce faire j'ai employé un variant du modèle dit « de Wagner » qui représente de manière explicite, mais suffisamment simple pour rester manipulable, une relation génotype-phénotype complexe dans un réseau de gène. Je défend notamment l'intérêt de ce type de modèles dits « mécanistiques » pour représenter un rôle de l'environnement comme intégré dans le processus développemental, à la manière du paysage épigénétique de Waddington. De plus étudier la régulation environnementalement sensible avec un modèle en réseau de gènes permet de s'intéresser, notamment, aux contraintes topologiques associées avec la mise en place de plusieurs phénotypes environnementalement contrôlés (plusieurs bassins d'attraction). L'emploi de plus en plus fréquent du formalisme en réseaux pour l'étude de données d'expressions pousse au développement d'outils permettant la prédiction de leurs propriétés à partir de leur topologie. Le développement de ces méthodes en est à ses balbutiements. Enfin, l'idée que l'environnement pourrait jouer un rôle essentiel dans l'évolution des relations génotypes-phénotypes pousse à étudier les propriétés des systèmes génétiques par une approche moins gène-centrée que l'approche traditionnelle. Cette approche est notamment défendue par les partisans de la synthèse étendue, laquelle pousse à considérer que l'ubiquité de la plasticité des systèmes développementaux et la possibilité de l'existence, non pas d'une, mais de plusieurs formes d'hérités non génétiques peuvent modifier les propriétés et les trajectoires évolutives des systèmes génétiques.

Je traite ces questions en étudiant l'impact d'une hérédité phénotypique et d'une plasticité phénotypique dans l'évolution de réseaux de régulations. En chapitre 3, je présente des résultats sur l'impact d'une hérédité transgénérationnelle totale ou partielle de l'expression des gènes sur l'évolution des réseaux de gènes. Notamment je me suis intéressé à son impact sur la dynamique de l'adaptation et sa capacité à changer les trajectoires évolutives des architectures génétiques ainsi que, bien sûr, aux conditions dans lesquelles ces effets sont amplifiés ou atténués. Le chapitre 4 reprend une étude sur la dynamique de l'évolution de la plasticité phénotypique dans un réseau de gènes en réponse à un gène-signal sensible à l'environnement. J'apporterai notamment des éléments de réponses aux questions de savoir si de la plasticité, adaptative ou non adaptative, est libre d'évoluer dans un réseau de régulation transcriptionnelle, si elle est perdue (par exemple, du fait d'accumulation de mutations) pendant des périodes de sélection stabilisante, en environnement constant, et sur l'impact des normes de réactions et leur évolution en réponse à un changement environnemental.

Chapitre 3

Résultats : Rôle de l'hérédité non-génétique dans l'évolution des réseaux de régulation

Sommaire

3.1	Présentation de l'article	93
3.2	<i>Modelling the influence of parental effects on gene-network evolution</i>	94
3.2.1	Figures Supplémentaires	109

Les travaux que nous avons menés sur l'hérédité non-génétique ont fait l'objet d'une publication, parue en Février 2018 dans *Journal of Evolutionary Biology*, et constitue le cœur de ce chapitre. J'en fournis, ci-dessous, une présentation.

3.1 Présentation de l'article

L'étude de formes d'hérédité non génétique est souvent abordée par des approches représentant un mécanisme altérant la régulation mise en place par le système génétique. Dans cette étude, nous représentons une forme d'hérédité phénotypique, représentant une transmission inter-générationnelle de l'épigénotype, *sensu* Waddington (l'approche est illustrée en figure 1.5). Ainsi nous visons à étudier comment l'interaction entre un système de régulation génétique et une information non génétique peuvent affecter l'adaptation mais surtout la canalisation et l'évolvabilité de réseaux de régulation (voir aussi section 1.3.1). Ce phénomène peut être abordé sous l'angle d'une hérédité maternelle (ou cytoplasmique) modifiant la cinétique d'un réseau d'expression représentant un processus développemental simplifié (discuté en section 2.4.1).

Dans cette étude nous employons un variant du modèle de Wagner (introduit en section 2.3) permettant la transmission inter-générationnelle, totale ou partielle, de l'état (le phénotype d'expression) d'un réseau de régulation transcriptionnelle soumis à sélection stabilisante en environnement constant (aucune forme de perturbation environnementale ou de changement d'optimum n'ont été modélisés pendant le processus d'évolution). De manière intéressante, l'hérédité maternelle de l'état du réseau n'a révélé aucun effet sur l'évolution des réseaux de régulation à court terme (évalués pour leur *fitness* et ses composants (distance à l'optimum et stabilité de l'expression à l'équilibre), leur vitesse d'adaptation ou leur canalisation génétique), et ce dans une vaste gamme de paramètres (notamment : différents taux de mutation, nombres de gènes dans le réseau, optimum d'expression, nombres de gènes sélectionnés, densités des connections dans le réseau). Cependant, de par sa capacité à étendre la cinétique d'expression des gènes sur plusieurs générations, l'hérédité phénotypique permet de relâcher les contraintes imposées par une limite au « temps ontogénétique » (le nombre de pas de temps dont dispose un réseau pour atteindre l'équilibre d'expression). Ainsi, notre étude a notamment fourni des résultats intéressants sur les conséquences d'une contrainte temporelle imposée à la cinétique d'un réseau.

En effet, en plus d'être sélectionnés pour produire un équilibre d'expression à la fois stable et à un niveau donné, les population évoluées à temps ontogénétique court sont fortement limitées dans le nombre de pas de temps disponibles pour y parvenir. Pour un individu donné, adapté à ces contraintes, initier son développement à l'état d'équilibre ne modifiera pas sa *fitness* ou sa canalisation. Cependant, une population

évoluant en présence d'hérédité phénotypique perd la contrainte temporelle en permettant virtuellement à la cinétique du réseau de s'étendre sur plusieurs générations. Une population évoluée avec une limitation à son temps ontogénétique présente une vitesse d'adaptation légèrement ralentie et une canalisation génétique plus faible qu'une population évoluée en absence de cette contrainte développementale. Faire évoluer cette population en présence d'hérédité phénotypique permet de lever la contrainte temporelle sur la cinétique du réseau et restaure sa vitesse d'adaptation et sa canalisation génétique à des niveaux proches de ceux observables quand l'évolution se produit avec un temps ontogénétique non restrictif.

Ainsi, cette étude a mis en avant trois points d'intérêt pour l'étude d'une forme d'hérédité non génétique sur l'évolution de réseaux de régulation génétiques. Tout d'abord (i) l'hérédité phénotypique ne semble pas affecter l'adaptation en environnement constant. (ii) Une transmission cytoplasmique pourrait jouer un rôle plus important sur des systèmes où la mise en place d'un état d'équilibre est contrainte, ces derniers présentant par ailleurs une plus faible robustesse aux mutations. Enfin (iii), on a également identifié un mécanisme qui, en permettant une forme d'évolution de l'environnement par un phénomène assimilable à une construction de niche, permet aux réseaux de voir à la fois leur canalisation génétique augmenter et leur canalisation environnementale (robustesse à des perturbations de l'état initial) diminuer et fournit ainsi un argument à l'encontre de l'hypothèse congruente pour l'origine de la canalisation génétique.

3.2 Modelling the influence of parental effects on gene-network evolution

L'article est fourni ci-après, tel que disponible dans *Journal of Evolutionary Biology*. Les références bibliographiques qui y sont présentes ont leur propre numérotation, et celles qui ne sont pas appelées dans le reste du présent manuscrit n'ont pas été reprises dans l'[index bibliographique](#). Les figures supplémentaires sont placées à la suite de l'article, en section 3.2.1. Le programme de simulation, les données et les scripts ayant servi à produire les résultats présentés sont disponibles sur <https://doi.org/10.5281/zenodo.1063954>.

Modelling the influence of parental effects on gene-network evolution

ANDREAS ODORICO , ESTELLE RÜNNEBURGER  & ARNAUD LE ROUZIC *Laboratoire Évolution, Génomes, Comportement, Écologie, CNRS, IRD, Univ. Paris-Sud, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette, France*

Keywords:

canalization;
epigenetics;
gene regulatory networks;
individual-based simulations.

Abstract

Understanding the importance of nongenetic heredity in the evolutionary process is a major topic in modern evolutionary biology. We modified a classical gene-network model by allowing parental transmission of gene expression and studied its evolutionary properties through individual-based simulations. We identified ontogenetic time (i.e. the time gene networks have to stabilize before being submitted to natural selection) as a crucial factor in determining the evolutionary impact of this phenotypic inheritance. Indeed, fast-developing organisms display enhanced adaptation and greater robustness to mutations when evolving in presence of nongenetic inheritance (NGI). In contrast, in our model, long development reduces the influence of the inherited state of the gene network. NGI thus had a negligible effect on the evolution of gene networks when the speed at which transcription levels reach equilibrium is not constrained. Nevertheless, simulations show that intergenerational transmission of the gene-network state negatively affects the evolution of robustness to environmental disturbances for either fast- or slow-developing organisms. Therefore, these results suggest that the evolutionary consequences of NGI might not be sought only in the way species respond to selection, but also on the evolution of emergent properties (such as environmental and genetic canalization) in complex genetic architectures.

Introduction

Inheritance refers to the phenotypic resemblance among individuals sharing a common ancestry. Until recently, it was widely accepted that genetic inheritance, *that is*, the transmission of the DNA primary sequence between parents and offspring, was the universal mechanism accounting for such resemblance. However, recent progress in cellular and molecular biology has revealed multiple alternative mechanisms for intergenerational transmission, including modification of the DNA nucleotides (Banks *et al.*, 1988; Cubas *et al.*, 1999), chromatin structure (Cavalli & Paro, 1998; Triantaphyllopoulos *et al.*, 2016) or various molecular factors (Díaz & Esponda, 2004; Groothuis

et al., 2005; Cuzin *et al.*, 2008; see Youngson & White-law, 2008 for a review). These empirical discoveries have triggered a renewed interest in already-known macroscopic phenomena, such as maternal effects, environmental correlations, or cultural transmission, all contributing to the fact that phenotypes are not solely inherited through the DNA sequence (Bonduriansky & Day, 2009; Jablonka & Raz, 2009). Nevertheless, while the existence of transgenerational nongenetic effects has been well established since the end of the 20th century (Bonduriansky, 2012), whether or not they should explicitly be accounted for in evolutionary thinking remains a matter of debate (Jablonka & Lamb, 2005; Haig, 2007; Pigliucci, 2008; Craig, 2010; Pigliucci & Müller, 2010; Danchin *et al.*, 2011; Dickens & Rahman, 2012; Uller & Helanterä, 2013; Laland *et al.*, 2015).

Providing formal models to study the impact of nongenetic inheritance (NGI) is crucial to our understanding of the evolutionary process (Day & Bonduriansky, 2011). To this end, various theoretical approaches have

Correspondence: Andreas Odorico, Laboratoire Évolution, Génomes, Comportement, Écologie, CNRS, Avenue de la Terrasse, Bâtiment 13, Boîte Postale 1, 91198 Gif sur Yvette, France.
Tel: +33 1 69 82 37 15; fax: +33 1 69 82 37 36;
e-mail: andreas.odorico@u-psud.fr

been proposed, most of them focusing on DNA-carried modifications (e.g. methylation or chromatin state; Slatkin, 2009; Klironomos *et al.*, 2013; Bull, 2014; Uller *et al.*, 2015). These models thus involve the transmission of genetic-like information along with DNA. Alternatively, in quantitative (epi)genetics, nongenetic information can be modelled as a new source of heritable phenotypic variance, transmitted independently from the genetic variation (Tal *et al.*, 2010; Danchin *et al.*, 2011). Yet, in most cases, the transmission of nongenetic information mirrors the Mendelian genetic system, with both having similar (or interchangeable) effects on the genetic architecture. As a consequence, beyond potentially important but theoretically superficial details (such as a change in the order of magnitude of mutation rates, or the fact that a substantial part of NGI might have been mistakenly assimilated with standard genetic effects), the analysis of formal models rarely calls for deep changes in our way of understanding the evolution of genetic systems. Overall, these observations, together with the fact that NGI mechanisms are controlled by the genetic system, suggest that their effect on evolution could be analysed within the traditional Mendelian framework (Dickins & Dickins, 2008). Yet, long-term effects on the structure of the genotype-to-phenotype map have never been ruled out (Day & Bonduriansky, 2011).

In this article, we study this issue theoretically by simulating the evolution of a gene regulatory network of interacting transcription factors with and without NGI. Under strict genetic inheritance, network kinetics must reach a specific expression phenotype from an arbitrary starting point, whereas NGI is modelled as the transgenerational transmission of the network state. We ran individual-based simulations in small (6-gene) networks controlling the expression of two genes that are under constant stabilizing selection. Although simplistic, this setting makes it possible to study the evolution of canalization (developmental robustness against genetic and environmental disturbances), an interesting property of complex systems whose evolutionary relevance is still not well understood (Wagner, 1996; Siegal & Bergman, 2002; Le Cunff & Pakdaman, 2012). Our approach was designed to address two main questions: (i) How does full or partial inheritance of gene expressions affect the dynamics of adaptation? And (ii) how does it affect the evolution of genetic architectures? Investigating these issues lead us to focus on an unexpected aspect of the kinetics of the underlying networks: the time during which networks are allowed to ‘develop’ before being submitted to natural selection.

Model and methods

The gene-network model used in this study is inspired from a framework often referred to as the ‘Wagner Model’ (Wagner, 1994; Huerta-Sanchez & Durrett,

2007; Fierst & Phillips, 2015). This model is defined on a two-fold temporal scale: the individual model (a deterministic gene-regulation network-based genotype–phenotype map) simulates the kinetics of the gene network during the individual lifetime, and the population model simulates the stochastic evolution of a population under selection, mutation, and genetic drift. To avoid confusion, we will use ‘kinetics’ for the individual network time scale and ‘dynamics’ for the evolution of a population over multiple generations.

Gene-network model

Individuals are defined by their genotype, a $L \times L$ matrix \mathbf{W} (topology of the gene network and strength of the regulations), and their phenotype, a vector \mathbf{S} of size L (gene-expression levels for the L genes of the network). The kinetics of the network starts from an initial state \mathbf{S}_0 , and the simulation runs for T time steps, after which the individual is considered to be able to reproduce. This individual time scale is often assimilated with the ‘development’ of the individual (Wagner, 1994; Siegal & Bergman, 2002; Carneiro *et al.*, 2011).

Each genotypic element W_{ij} quantifies the strength of cis-regulation from gene j on the expression of gene i , such as $W_{ij} > 0$ represents positive regulation (activation), $W_{ij} < 0$ negative regulation (repression), and $W_{ij} = 0$ the absence of interaction. Thus, each row of the interaction matrix can be seen as the promoter of a gene, each W_{ij} representing the binding site of a transcription factor j (sign and intensity of regulation; Wagner, 1994; Masel, 2004). The effects of adjacent binding sites are considered to be independent, and regulatory effects are additive.

The network kinetics is modelled as a succession of discrete time steps during which the state of each gene is updated according to each other gene expression, whereas the interaction matrix \mathbf{W} (the genotype) remains constant. The phenotype at time step t is represented as a vector \mathbf{S}_t , each S_{it} being the expression of gene i (transcription factor cellular abundance). S_{it} is scaled between 0 and 1, 0 standing for the absence of expression and 1 for maximal expression (such as in Masel, 2004). Following Rünneburger & Le Rouzic (2016), we modelled gene expressions as quantitative characters:

$$\mathbf{S}_{t+1} = \mathbf{F}(\mathbf{W} \cdot \mathbf{S}_t) \quad (1)$$

where \mathbf{F} applies a sigmoid function f to every element of a vector (i.e. $\mathbf{F}(x_1, x_2, \dots, x_n) = [f(x_1), f(x_2), \dots, f(x_n)]$), with:

$$f(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{a} - 1\right) \exp\left(\frac{-x}{a(1-a)}\right)} \quad (2)$$

The purpose of this f function is to scale S_{it} between 0 and 1, while W_{ij} spans across $]-\infty; +\infty[$. It is

designed so that the slope $df/dx = 1$ when $x = 0$, which sets the scale of the W matrix: in the absence of other regulation sources, a (small) change in W_{ij} is proportional to the induced change in gene expression. This differs from traditional versions of the model where the f function scales expression between -1 and 1 , which has convenient mathematical properties (supplementary material in Carneiro *et al.*, 2011). However, setting the expression level of silenced genes at -1 allows them to retain strong regulatory activity even when fully repressed, thus maintaining them under a strong selection pressure. Scaling between 0 and 1 avoids this issue and allows expression levels to be more readily interpreted as quantitative gene-expression levels. The parameter a stands for the constitutive expression of transcription factors (i.e. the expression level in absence of positive or negative regulation). The value of a scales the sigmoid; hence, changing a changes the genotype-to-phenotype map. In the simulations, a was set to 0.2 (corresponding to 20% of maximal expression). The parameter a influences the canalization level in gene networks but does not qualitatively affect our conclusions (Fig. S1).

The 'adult' phenotype (from which reproductive fitness will be calculated) is characterized by the mean \bar{S}_i and the variance V_i of each gene expression between time steps $T-1$ and T . V_i will be referred to as the instability index, as a non-null variance means that gene expression is not stable, either because the network has not reached an equilibrium state after T time steps, or because it is oscillating.

The initial state of the network S_0 was determined according to three alternative models, denoted as M_O , M_{NGI} , and M_G . Model M_O stands for a constant arbitrary initial state (in practice, it is set to the constitutive expression rate a , which is equivalent to starting with zero expression and iterating for one time step). Model M_{NGI} features the full or partial transmission of the adult phenotype (\bar{S}_M) of one parent (presumably, the mother), such that, for every gene i :

$$S_{0_i} = (1 - E)a + ES_{M_i} \quad (3)$$

E is the rate of nongenetic transmission. Note that the model M_{NGI} with a null transmission rate ($E = 0$) is equivalent to the M_O model. Finally, model M_G implements a genetic basis for the initial network state. In practice, $2L$ genes were involved in the simulations, the first L genes (the S_0 genes) conditioning the initial state of the last L genes (the focal network). S_0 genes were only self-regulating, with a one-to-one matching to the genes of the focal network. Two network kinetics were thus successively simulated: once for the S_0 genes and once for the focal network. Mutations occurred in the same way as in other simulations, which makes the initial state of the focal network genetically evolvable.

Population model

Our purpose is to simulate evolution through sexual reproduction, mutation and selection in populations of finite size N during G nonoverlapping generations. The network model was implemented into a stochastic individual-based Wright–Fisher population genetic framework. Individuals are characterized by their genotype and their phenotype, which conditions their reproductive fitness. The genotype is diploid and consists in L independent loci standing for the lines of the W matrix. Alleles are averaged out when calculating the phenotype (no dominance at the molecular level), *that is*, the diploid genotype is the average of two parental haploid matrices. At the beginning of the simulations, all individuals have the same W matrix, which was generated randomly from a Gaussian $N(0,0.1)$ distribution, except the diagonal which is set to 0 (no self-regulation). This starting matrix has, on average, as many activators as repressors.

Reproduction consists in drawing two hermaphrodite parents with a probability proportional to their fitness. Each parent produces a haploid gamete assuming free recombination between the L loci. Mutations happen after gametogenesis. The mutation rate per haploid genome was μ , and each allele has a chance $\mu' = \mu/L$ to mutate (to keep μ' constant, μ was doubled in the M_G model as L was doubled). Mutations consist in changing the value of a random non-null binding site W_{ij} ; the new value was drawn in a Gaussian distribution with the former value as a mean and a standard deviation of σ_m .

Individuals are featured by their fitness (ω) which depends on two components: (i) the distance between adult gene expression and a phenotypic optimum and (ii) the phenotypic instability (selection for developmental stability) such that:

$$\begin{aligned} \omega &= \omega_s \times \omega_i \\ &= \exp\left(-s \sum_{i=1}^L (\bar{S}_i - \theta_i)^2\right) \times \exp\left(-s' \sum_{i=1}^L (V_i)\right) \quad (4) \end{aligned}$$

The first term stands for stabilizing selection (ω_s), with s the strength of selection, \bar{S}_i the mean expression of gene i and θ_i its optimal expression. The second term represents the cost of developmental instability (ω_i), with V_i the instability index for gene i and s' the strength of selection for developmental stability. We set $s' = 46 \times 10^3$ such that individuals displaying developmental instability (with at least one $V_i > 10^{-4}$) are unlikely to reproduce ($\omega_i < 0.01$).

Implementation, measurements and parametrization

The simulation framework was derived from Rünneburger & Le Rouzic (2016). The software was written in

C++, the simulation pipeline in Bash and the statistical analysis in R [v3.2.3 (R Core Team, 2015)]. The default parameters used to run simulations are shown in Table S1. Both the program driving the simulations and the scripts used for our analysis are available at <https://doi.org/10.5281/zenodo.1063954>.

The program reports summary statistics (mean and variance in the population) of gene expressions (\bar{S}_i), instability index (V_i) and fitness. In addition, three additional properties of gene networks were evaluated: robustness to mutations (genetic canalization), robustness to perturbations of the initial state (environmental canalization) and time to stability (i.e. the number of time steps required to reach stability in gene expression). In addition, we also reported the number of active genes in the networks, which is the number of genes which equilibrium expression is larger than 0.05. For simplicity, we neglected genetic variation and carried out these measurements on the average gene network of a population (W_{ij} averaged over all individuals). This approximation makes the simulations substantially shorter, but it remains impossible to compute within-population variances.

Genetic canalization is a measure of the genetic robustness of a genotype (the capacity of the gene network to produce a constant phenotypic output in spite of mutations). In practice, 1000 clones differing by one mutation from the average gene network of a population were produced, and the canalization of gene i (C_i) was computed as the percentage of mutations anywhere in the network that have no effect on adult gene expression (i.e. changing gene i final expression by $< 1\%$). The mean canalization value of a gene network (C) was obtained by averaging C_i over all genes.

Environmental canalization was measured as the ability to reach the desired adult expression from a disturbed initial state. In practice, we computed the final gene expression of the average genotype after 100 time steps starting from 200 random S_0 vectors drawn in independent uniform (0, 1) distributions. The environmental canalization score P was calculated as the proportion of networks for which gene-expression kinetics starting from random S_0 vectors lead to changes lower than 1% in final gene-expression state.

Finally, time to stability was also assessed for the average individual of every population. This indicator is equivalent to the measurement called 'path length' in other studies (e.g. Carneiro *et al.*, 2011; Le Cunff & Pakdaman, 2012). To do so, the kinetics of the gene network was simulated starting from the constitutive expression state until equilibrium $S_{t+1} = S_t$ (in practice, $|S_{it+1} - S_{it}| < 10^{-3}$, for every gene i), and the number of time steps necessary was reported.

In simulations, populations were submitted to stabilizing selection on two genes (out of $L = 6$). The four other genes were free to evolve, potentially as

regulators. In addition, every gene of the network was strongly selected against developmental instability. We tested two developmental conditions, differing by the number of time steps T before the 'adult' stage. A large number of time steps ($T = 24$) was assimilated to time-unconstrained development, while $T = 4$ was considered as time-constrained conditions. Four time steps allow for two developmental steps free of selection before the adult stage where stability and expression level are assessed and selected for.

Results

We first studied the impact of parental effects on phenotypic adaptation and then on genetic and environmental canalization. To study the effect of NGI on network evolution, we simulated the evolution of populations with fixed rates of nongenetic transmission (E) spanning from 0 (purely genetic transmission) to 1 (perfect parental transmission).

Nongenetic inheritance facilitates adaptation by relaxing developmental time constraints

Figure 1a describes the dynamics of phenotypic adaptation under time-constrained or unconstrained development, whereas Fig. 1b,c shows the dynamics of both components of fitness (gene-expression level and stability). In response to these selection pressures, networks evolved from their initial random state towards a more stable, optimized one. This adaptation was fast, as a few dozen generations were sufficient for fitness to reach 75% of its maximum value. Adaptation was slowed down, but not blocked, by strong time constraints on development (Fig. 1, green vs. blue lines). Under time-constrained conditions, both distance to optimum and developmental instability gradually decreased during this adaptive process (Fig. 1b,c, green lines). Time-unconstrained conditions allow for enough time steps for oscillations to be attenuated. Longer development thus facilitates the reduction in developmental instability. Moreover, as the initial random matrices were generated with weak regulations [W_{ij} drawn on $N(0,0.1)$], they present a moderate effect on the phenotype: expression levels stayed relatively close to the constitutive expression level and displayed low scores of developmental instability. This explains the increase in the instability index during the very first generations of a simulation (Fig. 1c): despite the strong counter-selection applied, developmental instability under time-unconstrained conditions evolves freely under a threshold where it has a weak effect on fitness (an instability score of 10^{-8} causes a reduction in fitness of 0.3%). This also explains the greater variation in developmental instability under time-unconstrained conditions as compared with time-constrained conditions (Fig. 1c, blue line).

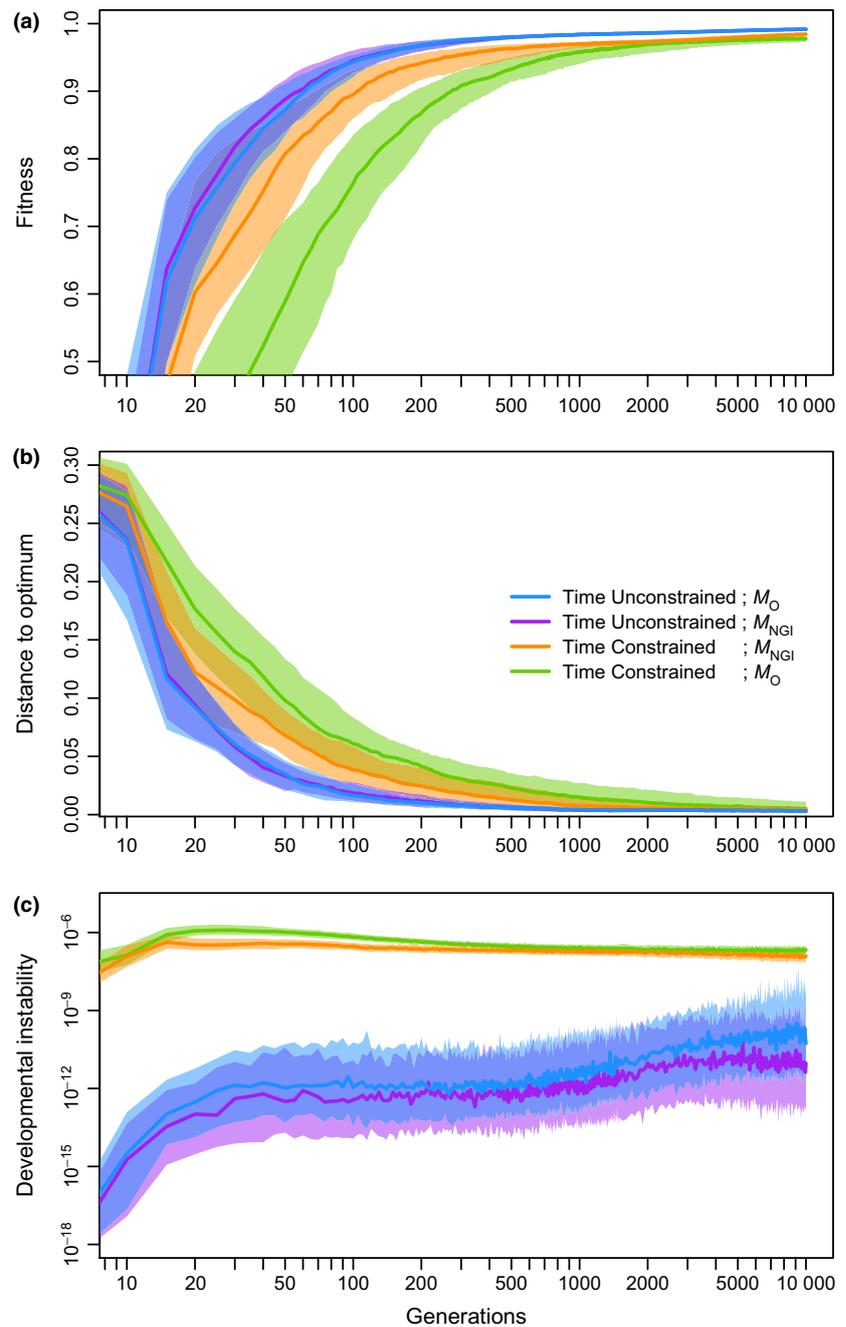


Fig. 1 Dynamics of adaptation under the M_O model vs. the M_{NGI} model. Populations ($N = 5000$) evolved for 10 000 generations under stabilizing selection. Time, on the x -axis, is on a logarithmic scale. Results represent the median (line) and quartiles (shaded area) over 200 replicates of (a) average population fitnesses, (b) distance to optimum expression level and (c) developmental instability index. Blue line: time-unconstrained development ($T = 24$) without nongenetic inheritance (NGI) ($E = 0$). Purple line (overlapping the blue line): same conditions but the population evolved with complete transmission of parental phenotype ($E = 1$). Green and orange lines: populations evolved with time constraints ($T = 4$) respectively with and without perfect NGI (i.e. under an M_O or an M_{NGI} model).

Figure 1 also illustrates the impact of NGI presence/absence on the dynamics of adaptation (intermediate rates in Fig. S2). By comparing the M_O and M_{NGI} models, we can clearly see that adding gene-expression inheritance in the gene-network model did not affect response to selection in time-unconstrained conditions (Fig. 1, blue vs. purple lines and Fig. S2, blue lines). However, in time-constrained conditions, NGI substantially accelerated initial adaptation and slightly

increased the average final fitness level (Fig. 1, orange vs. green lines and Fig. S2 red dotted lines). In sum, NGI has little impact on adaptation in long development conditions, but strongly conditions gene-network evolution when the developmental process is time-constrained.

We then investigated the difference between a system unable to evolve its initial state (model M_O) and a system able to evolve its initial state through genetic

inheritance without parental transmission (model M_G ; Fig. 2). As with the M_{NGI} model, the ability to change initial state in the M_G model had little to no effects on adaptation under long ontogenetic time. However, even when ontogenetic time was short, genetic determination of the initial state did not affect sensibly the dynamics of adaptation, as opposed to NGI (Fig. 2 vs. Fig. 1, orange lines). Under time-unconstrained development, the genes that determine the network initial

state reached maximum activation (dynamics of the initial state under the M_G model over 50,000 generations of stabilizing selection, Fig. S3). In contrast, the initial state was less evolvable in time-constrained conditions (only genes selected for a target expression level distant from the nonevolved initial state seemed to evolve, Fig. S3b). This constrained initial state under the M_G model relative to that under the M_{NGI} model confirms that the effect of NGI on evolution is associated with

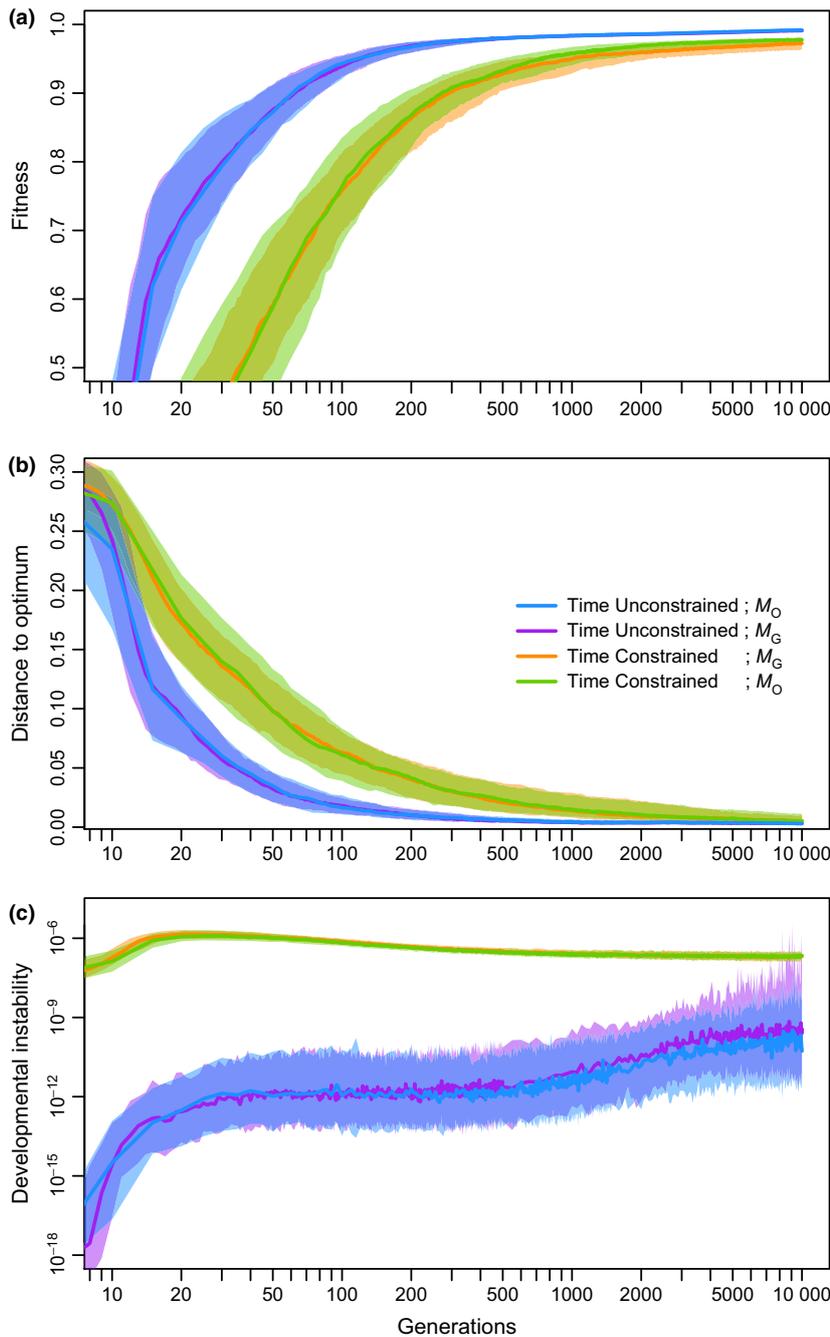


Fig. 2 Dynamics of adaptation under the M_O vs. M_G models. Blue and purple lines: time-unconstrained development ($T = 24$) under the M_O and M_G model, respectively. Green and orange lines: populations evolved with time constraints ($T = 4$), respectively, under the M_O and M_G model.

the parental transmission of the optimal phenotype and is not a mere consequence of the evolvability of the initial state of the gene network.

The time to stability is an important indicator of several gene-network properties. Figure 3 illustrates the impact of NGI on the speed at which networks reached equilibrium. When development was not time-constrained, time to stability was around eight time steps and was insensitive to the NGI rate (Fig. 3, blue lines). It thus remains shorter than the maximum allowed (24 time steps), confirming that time-unconstrained conditions do not impose a limit on the developmental path length. Conversely, if development was time-constrained and in absence of NGI, stability was reached at the 3rd time step, *that is*, at time step $T-1$ when variation in gene expression starts to be deleterious. High rates of NGI broke this pattern and increased time to stability beyond three time steps; these networks would be considered as unstable in absence of NGI (Fig. 3, red lines). Indeed, NGI relaxes the selection pressure on the speed to achieve a stable state, because parental transmission of the network expression makes the network start closer to equilibrium. This actually causes a reduction in the network stability as more regulatory steps are now needed to reach stability if development is

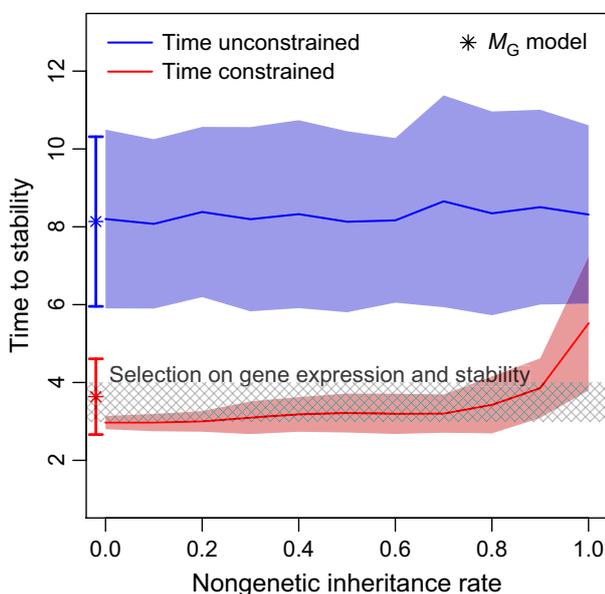


Fig. 3 Effect of nongenetic inheritance (NGI) on time to stability. Mean and standard deviation over 200 populations ($N = 5000$) of the time to stability of the average individual evolved for 10 000 generations under stabilizing selection and time-constrained (red lines) or unconstrained (blue lines) development. The hatched area represents the third and fourth steps of time-constrained development, which are subjected to selection on gene-expression stability. Asterisks and errors bars on the left side represent the values under the M_G model.

recapitulated from the constitutive expression state. As a consequence, the transmission of the expression state across generations tends to reduce the difference between time-constrained and unconstrained networks.

In presence of genetic determination of the initial state (M_G model), time to stability did not change under long ontogenetic time conditions (Fig. 3, blue asterisk and error bar on the left). However, and despite the fact that the initial state did not seem to change much during the first 10 000 generations (Fig. S3, red lines), networks evolved under time-constrained conditions present an increased time to stability (some reach stability after four time steps) when development is simulated from the constitutive expression state (Fig. 3, red asterisk and error bar). This shows that in short ontogenetic time conditions, expression kinetics are selected to go from a specific initial state to a specific optimum in a specific number of time steps. A change in the initial state strongly affects the network kinetics and increases time to stability. This illustrates how the evolution of genetically determined initial state is constrained under short ontogenetic time conditions.

Nongenetic inheritance changes the robustness properties of genetic architectures

Our results indicate that populations respond well to directional selection and suggest that NGI only affects the course of evolution in the presence of developmental time constraints. Beyond the adaptive process, we also investigated the effects of NGI on network properties, especially on genetic canalization (measured as the proportion of mutations without effect on gene-expression levels). Figure 4 presents genetic canalization and gene-expression level over long evolutionary time. After 50 000 generations of stabilizing selection, gene networks were highly canalized: up to 80% of mutations had no effect on gene expression (Fig. 4a, solid lines). In contrast, almost 50% of mutations still had a strong effect on gene-expression levels at 1000 generations (Fig. 4a, dashed lines), when populations had already achieved the optimal phenotype (Fig. 1). Time constraints on development limited the evolution of canalization (Fig. 4a, red vs. blue lines), but populations experiencing high NGI rates were still able to evolve high canalization levels even under constrained development (Fig. 4a, red lines).

We assessed whether the lower mutational robustness in time-constrained conditions was a direct consequence of the reduced number of time steps (e.g. the network lacks time to compensate genetic perturbations) or a consequence of the reduced evolutionary potential due to the accumulation of selection pressures (e.g. the multiplicity of selection pressures makes fewer mutations neutral and reduces the ability of a population to explore the genotype–phenotype space). We ran simulations under time-constrained development in

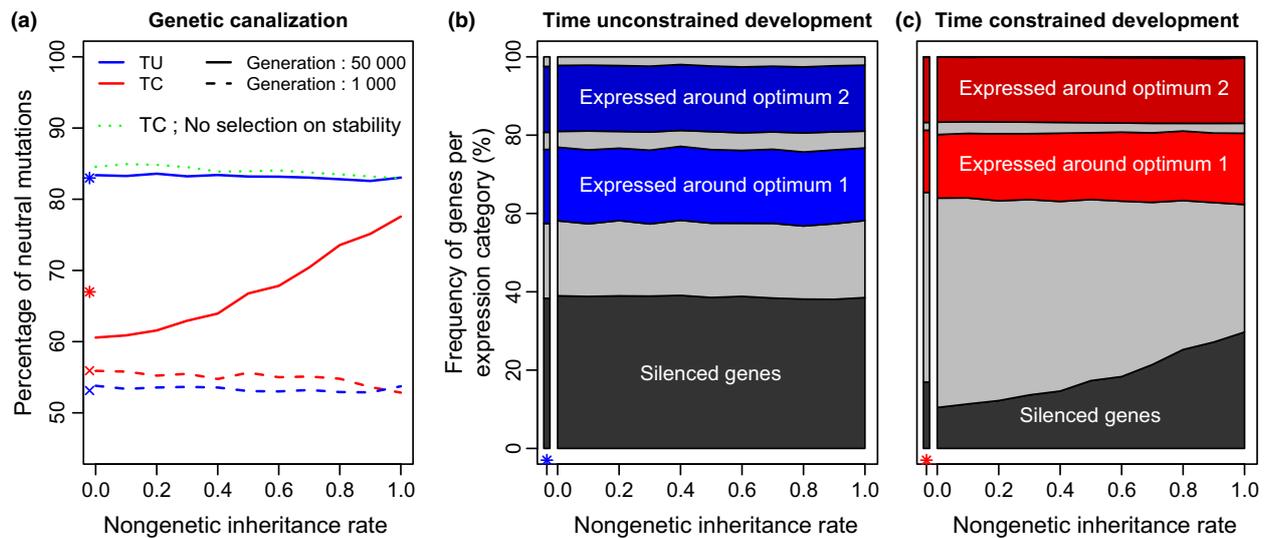


Fig. 4 Effect of nongenetic inheritance (NGI) on genetic canalization and gene expression. Data were obtained on 1000 populations ($N = 1000$) evolved with various rates of NGI. (a) Proportion of mutations without effect on the average individual of populations evolved 1000 (dashed lines) or 50 000 (solid lines) generations under time-unconstrained development ('TU') are plotted with blue lines. Under time-constrained development, simulations are run with ('TC': red lines) or without ('TC; No selection on stability': green dotted lines, 50 000 generations) selection on developmental stability. Asterisks and crosses on the left side show the values under the M_G model at generation 50 000 and 10 000, respectively. Panels b and c display the frequency of network genes in various expression categories over 1000 populations evolved for 50 000 generations under stabilizing selection without (b) or with (c) time-constraint on development. Genes are ordered by expression level and grouped in the following categories: silenced (dark area) (expression level under 0.05), medium low expression (grey, expression between 0.05 and 0.31), optimum expression for gene 1 (light blue/red 0.31–0.35), medium expression (grey, 0.35–0.64), optimum for gene 2 (dark blue/red, 0.64–0.68), high expression (grey, above 0.68). Bars on the left side of each panel (indicated by a blue (b) or red (c) asterisk on the x -axis) represent the values under the M_G model.

absence of selection for developmental stability. In such conditions (Fig. 4a, green dotted line), canalization evolved as in the time-unconstrained case (Fig. 4a, blue lines) and also remained unaffected by NGI. Thus, the reduced genetic canalization in the time-constrained scenario appears to be due to the necessity of reaching a given stable expression state within three time steps. These results show that when ontogenetic time is short, alternative inheritance mechanisms may be able to relax the pressure imposed by selection for developmental stability on the genetic system, allowing it to evolve higher levels of mutational robustness.

One of the mechanisms by which mutational robustness evolves is through the reduction in the network size (the reduction in the number of expressed genes in the network, Rünneburger & Le Rouzic, 2016). To understand the impact of NGI on genetic canalization, we investigated its effect on gene-expression level distribution (Fig. 4b,c). NGI had no effect on expression level under time-unconstrained development (Fig. 4b); this is consistent with the absence of effect on genetic canalization. There were more expressed genes in the constrained development conditions in absence of NGI, and increasing the NGI rate increased the number of silenced genes (Fig. 4c). Moreover, there were virtually no gene-expression differences between time-

unconstrained development and short development without selection on developmental stability (Fig. S4). In sum, time constraints induce a higher complexity of the network (more genes involved in the regulation process), which further limits the potential to evolve genetic canalization through the reduction in the network size. NGI tends to relax the selection strength on the time to equilibrium and thus increases the potential for evolving canalization.

Under time-unconstrained conditions, the genetic basis (M_G) model showed no difference with the M_O model, either in the robustness to mutations or in the proportion of silenced genes (Fig. 4a,b, blue asterisk and bar on the left of panels a and b, respectively). Concomitantly with the increase in time to stability, populations evolved under time-constrained conditions in the M_G model displayed more silenced genes and more robustness to mutations than for the M_O model (Fig. 4a,c, red asterisks and bars). Evolution of the initial state reduces the need for regulators, thus reducing network size and increasing the proportion of neutral mutations. This effect was stronger in the M_{NGI} model because evolution of the initial state under short ontogenetic time conditions was constrained in the M_G model.

In addition to mutational robustness, we investigated the effect of NGI on environmental canalization

(robustness to nongenetic disturbances, modelled as perturbations of the initial gene-expression level). After 50 000 generations of stabilizing selection, some gene networks became unable to converge to the target gene expression from all starting points (Fig. 5). We termed such networks ‘perturbable’. This effect evolved faster in time-unconstrained than in time-constrained conditions (Fig. 5a vs. b). Silenced genes, which are never expressed in a normal developmental process, tend to disturb the network when accidentally activated. As genes were actively repressed under both the M_G and M_O model (i.e. were not already silent at time $t = 0$), this effect does not evolve differently in these two models (Fig. 5, asterisks). It does, however, evolve faster at high NGI rates. Indeed, networks evolving for thousands of generations under stabilizing selection with high NGI always start very close to their equilibrium and tend to lose their ability to converge from another starting point. We hypothesized that this loss of robustness to perturbations is due to the gradual fixation of mutations in the population through genetic drift. Simulations with various population sizes supported the drift hypothesis, as networks became environmentally perturbable faster in small populations (Fig. 6). These results hence demonstrated that NGI decreases the environmental robustness of gene networks over long evolutionary time due to an increased susceptibility to genetic drift. Alternatively, this decreased environmental robustness could also be interpreted as a higher propensity to release cryptic genetic variation in extreme environmental conditions.

Discussion

The main consequence of the inheritance of gene-expression levels is to relax the time constraints on network kinetics. Populations under time-constrained development respond well to selection on gene expression, and the presence of NGI has a limited impact on fitness. It does, however, affect the evolution of other network properties: on the one hand, NGI makes it possible to achieve the desired equilibrium with less

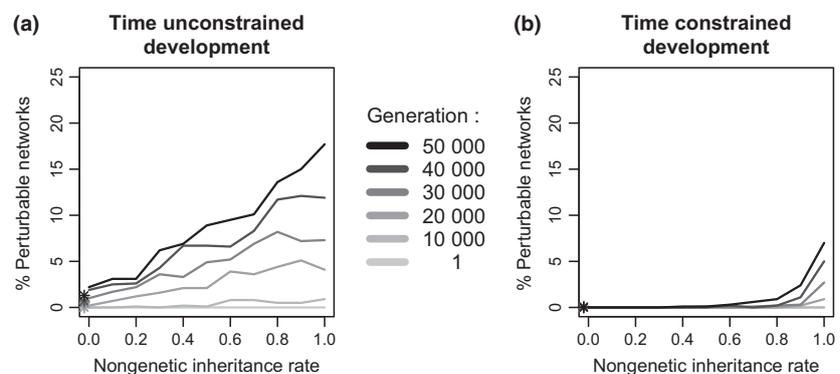
regulators and thus allows the evolution of genetic canalization. On the other hand, NGI reduces the necessity for the network to converge to an equilibrium from a distant starting point and thus allows for a decrease in environmental canalization. These results are recapitulated in Fig. 7.

We propose the following mechanism to explain these phenomena. When the timing of the network kinetics is unconstrained, a stable optimum can be achieved with small gradual steps of regulation. This can involve a few genes, and unnecessary regulators may be silenced. Conversely, time-constrained conditions impose both stronger regulation and more regulators to reach the optimal expression level fast and maintain its stability. As silenced regulators have the ability to accumulate mutations without affecting the phenotype, time constraints reduce the capacity of the network to evolve genetic canalization whereas NGI restores it.

Model and parameters

The study of properties emerging from the complexity of biological system calls for the use of nontrivial models. The modelling framework proposed by Wagner (1994) allows for the study of various levels of complexity and features epistasis, pleiotropy and developmental kinetics. The main interest of the Wagner model is to be easily integrated into individual-based simulations in population genetics. Indeed, it is more computationally tractable than more ‘realistic’ models based on differential equations and defined by a high number of parameters taking into account biochemically explicit features, such as the uncoupling of transcription and translation, affinity coefficients, RNA and protein half-lives (see Fujimoto *et al.*, 2008; Gursky *et al.*, 2011; Vadée-le-Brun *et al.*, 2015 as examples of such models or Spirov & Holloway, 2013 for a discussion on network modelling approaches). These characteristics make it appropriated to study canalization, for which it has been extensively used (Huerta-Sanchez & Durrett, 2007; Lohaus *et al.*, 2010; Le Cunff &

Fig. 5 Effect of nongenetic inheritance (NGI) on environmental canalization. Sensitivity to environmental perturbation is expressed as the percentage of perturbable networks whose final gene expression is affected by the initial state. Results were obtained over 1000 populations ($N = 1000$) evolved up to 50 000 generations under time-unconstrained (a) or constrained (b) development. Asterisks on the left side represent the values under the M_G model.



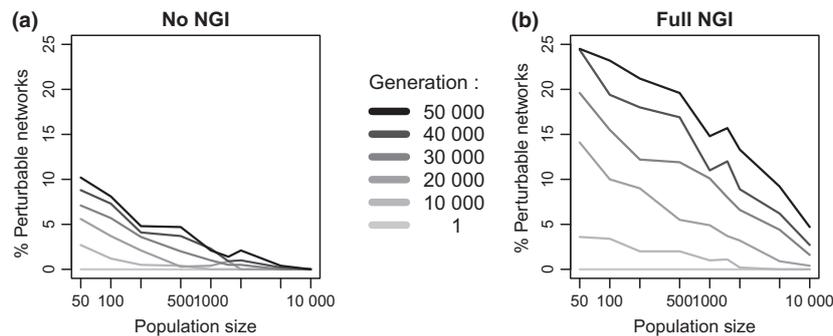


Fig. 6 Effect of population size on environmental canalization. Sensitivity to environmental perturbation is expressed as the percentage of average networks whose equilibrium state is disturbed by initial state perturbation. Results are obtained over 1000 populations of various sizes evolved up to 50 000 generations in absence of nongenetic inheritance (NGI) (a) or under complete NGI (b). Population sizes are on a logarithmic scale.

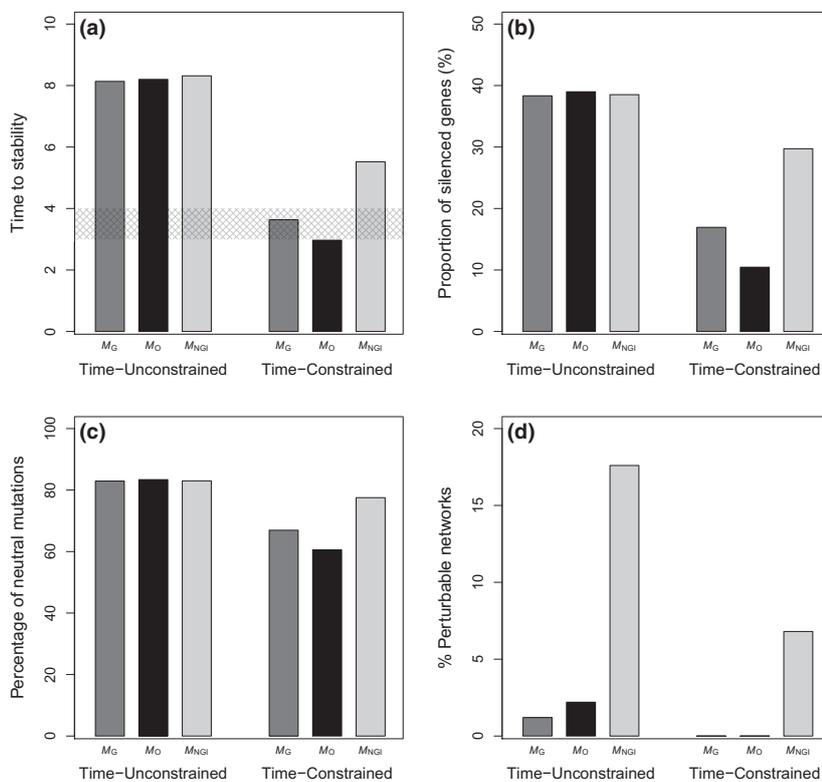


Fig. 7 Evolution of genetic architecture properties in the three initial state models. Data are the same as presented in other figures: time to stability (a) as in Fig. 3, proportion of silenced genes (b) and proportion of synonymous mutations (c) as in Fig. 4 and proportion of perturbable networks (d) as in Fig. 5.

Pakdaman, 2012). Most of these theoretical studies have confirmed the propensity of gene networks to buffer environmental (Wagner, 1996; Bergman & Siegal, 2003; Masel, 2004) or genetic (Azevedo *et al.*, 2006; Ciliberti *et al.*, 2007a, b; Draghi & Wagner, 2009; Rünneburger & Le Rouzic, 2016) disturbances. Here, the originality of our model relies on integrating NGI (parental transmission of the network state) to this classical framework.

To ensure reasonable computation time for simulations (a couple of hours per replicate), we had to set some parameter to arguably unrealistic values. We used a high mutation rate ($\mu = 0.01$ per haplotype and per generation), which is a usual trick to increase both the speed of evolution and the strength of indirect selection for genetic canalization (e.g. Steiner, 2012). In parallel, despite its side effects on canalization (Elena *et al.*, 2007; Elena & Sanjuán, 2008; Rünneburger & Le

Rouzic, 2016), the population size was reduced to $N = 1000$ for long-term simulations used for the study of canalization (50 000 generations), but was kept larger when the focus was on adaptation (5000 individuals and 10 000 generations). The size of gene networks was limited to $L = 6$ genes for the same reason. To compensate for the small size of gene networks, we chose the maximal density of interactions (all transcription factors potentially interact with all other genes), which generates a large amount of epistatic interactions.

Modelling the diversity of NGI mechanisms and development

There is a wide variety of NGI systems, ranging from molecular heredity (DNA molecule or chromatin structure modification, cytoplasmic factors) to niche construction or cultural inheritance (see Youngson & Whitelaw, 2008; Jablonka & Raz, 2009 for a review). Arguably, each model of NGI brings forth a new property, affecting more or less the course of evolution. A single NGI mechanism may have effects on various scales; for instance, the impact of DNA methylation on evolution may be modelled at the network scale (Bull, 2014) or at the population scale (Slatkin, 2009), and may (or not) take into account an increase in mutation rate (Klironomos *et al.*, 2013) or ability to be reset between generations (Tal *et al.*, 2010). Therefore, whereas Mendelian heredity as a general mechanism can be studied with a global approach, the various NGI systems cannot all be modelled at once in a single abstraction. Our model of gene-expression inheritance is admittedly specific (cytoplasmic parental transmission of molecular factors) and may be considered as one among many examples of transgenerational epigenetic mechanism [according to at least some of the innumerable existing definitions of epigenetics (Jablonka & Lamb, 2002; Holliday, 2006), including the original one by Waddington (1942)]. The impossibility of providing a single theoretical answer to the question of the evolutionary impact of NGI is probably one of the biggest challenges to address before merging epigenetic mechanisms into the evolutionary theory (Jablonka & Lamb, 2010).

Here, we made an analogy between the regulation kinetics of gene networks and an ontogenetic process as also intended in Wagner (1994) or Siegal & Bergman (2002). As such, our model seems particularly relevant for studying unicellular species, in which the transmission of cytoplasmic factors between parents and offspring is virtually unavoidable. Even if these species do not undergo a 'development' in the usual sense (involving, e.g. organogenesis and cell differentiation), a short generation time is consistent with simple 'developmental' molecular challenges, such as reaching a given stable gene-expression 'adult' state before

reproduction. Here, development is defined broadly as 'the production of a phenotype by the action of the genotype', which is compatible with Waddington's definition of 'epigenetics', closely related to the developmental process (Deans & Maggert, 2015). In any case, there is no reason to restrict our conclusions to single-cell species, as equivalent parental transmission patterns exist in many complex organisms (Groothuis *et al.*, 2005; Brennecke *et al.*, 2008; Xie *et al.*, 2010). Our model focuses on the study of network kinetics in presence of inheritance of the initial state, and as such, it is applicable to a situation where there is a correlation between parental gene expression and offspring initial expression state.

The fact that our networks are generally robust to perturbations of the initial state implies that modifications of the nongenetic information (the initial state transmitted by the mother) should not modify the final equilibrium state of an offspring. As such, this is not a model of adaptive parental effects, and we did not study the ability of NGI to provide information to the offspring on a new phenotypic optimum (as we studied constant environment). Production of a different output in presence of environmental inputs (plasticity), or parental inheritance, could be possible within our theoretical framework or with different ones (Hoyle & Ezard, 2012; Kuijper & Hoyle, 2015; Leimar & McNamara, 2015), but remains beyond the scope of this paper. In such studies, as in Uller *et al.* (2015) and Kuijper & Johnstone (2016), the rate of NGI has also been left to evolve, which brings interesting insights on the evolution of epigenetic systems.

Developmental kinetics and the evolution of canalization

Our approach is original in its way to limit the number of time steps before converging to the equilibrium gene expression. In previous studies (Siegal & Bergman, 2002; Masel, 2004; Azevedo *et al.*, 2006), the number of time steps before selection was generally large enough to ensure a stable equilibrium (if any) could be reached in all cases. This corresponds to our 'unconstrained' simulations ($T = 24$), where networks reached their stable state on average in about eight time steps. These conditions happened to favour the evolution of genetic canalization, which is a consensual result in the literature (Ciliberti *et al.*, 2007b; Huerta-Sanchez & Durrett, 2007; Rünneburger & Le Rouzic, 2016). Interestingly, shortening the 'development' to $T = 4$ time steps does not prevent networks from reaching the optimal equilibrium, but has substantial consequences on network properties, including (i) an increase in average gene expression, (ii) a slower evolution of genetic canalization and (iii) a larger robustness to environmental disturbances (Fig. 7). However, these effects tend to disappear (time-constrained network

properties become similar to those evolved in unconstrained conditions) when the NGI rate is high (> 80%). This result illustrates the possibility that the transmission of the regulation status of gene networks may be equivalent to an extension of the network kinetics over several generations, which helps networks to overcome time constraints and maintain a stable gene expression from an early stage of the developmental process.

The M_G model has been conceived as a control to assess the difference between a population able to evolve its initial state and a population able to transmit (and thus evolve) its initial state (M_{NGI} model). The M_G model relaxes the constraints imposed by short ontogenetic time and allows for a reduction in network size leading to an increase in genetic canalization. However, as networks do not start their kinetics at the target expression level, the loss of robustness to environmental perturbations is highly reduced as compared to the M_{NGI} model. In contrast, under short ontogenetic time, the evolution of the initial state under the M_G model is constrained, as the network specializes in a specific developmental kinetic. The ability to transmit phenotypic state (NGI) thus speeds up both adaptation and evolution of canalization, and the phenotypic transmission under the M_{NGI} model may only bring the offspring closer to the phenotypic optimum ('positive maternal effect' according to, e.g. Hoyle & Ezard, 2012).

Simulation results confirm the idea that genetic architectures tend to evolve towards robustness to disturbances. However, if the general concept originated in the 1940s, the mechanisms involved in the evolution of canalization are still a matter of debate. In particular, the possibility that canalization may evolve as a direct adaptation to stable environments is regularly challenged. For instance, the so-called congruent hypothesis (de Visser *et al.*, 2003; see also Stearns *et al.*, 1995; Wagner *et al.*, 1997; Meiklejohn & Hartl, 2002) suggests that genetic canalization may evolve mainly as a by-product of selection on environmental canalization (i.e. the result of selection for maintaining a constant phenotype in spite of external perturbations). Interestingly, in our simulations, the evolution of environmental canalization was spontaneous, *that is*, networks able to converge to a selected optimum from a specific starting point happened to be able to do so even from a random initial state. However, in long-term simulations, we observed that gene networks could lose this ability. This process involves the fixation by genetic drift of neutral mutations affecting regulatory interactions that are never solicited in the simulated conditions (e.g. regulatory effects of genes that are normally silenced). The presence of NGI fastens this process, but this phenomenon also occurred under pure genetic inheritance. As a side result, our study thus tends to weaken the congruent hypothesis, as (i) environmental canalization

can evolve spontaneously without direct selection pressure on it, and (ii) in some conditions, gene networks can evolve towards both genetic canalization and environmental decanalization.

Conclusions

In the absence of developmental constraints, NGI has little effect on the adaptation of gene-regulation networks, as it does not change substantially their ability to respond to selection on gene-expression levels. However, longer simulations suggest that NGI may play a role in the evolutionary dynamics of general properties of genetic architectures, such as canalization. As such, the question whether NGI has an impact on evolution and whether it should be accounted for by 'extending the modern synthesis' (Pigliucci & Müller, 2010) remains open. Indeed, it seems difficult to quantify the consequences of diverse molecular epigenetic and/or non-Mendelian inheritance mechanisms on the dynamics of adaptation. Defining the evolutionary relevance of epigenetic mechanisms might not be achieved without a broader understanding of phenotypic plasticity (Kuijper & Hoyle, 2015), developmental stability and canalization (Siegal & Bergman, 2002) and evolvability (Wagner & Altenberg, 1996).

Acknowledgments

We thank Christine Dillmann and Anne Genissel for insightful discussions on the study. We also acknowledge two reviewers for their constructive comments on the manuscript. The English text was reviewed by Malcolm Eden.

Funding

AO was funded by SDSV doctoral school (Université Paris-Sud - University Paris-Saclay) and ALR was funded by the CNRS.

Conflict of interest

The authors declare no conflicts of interests.

References

- Azevedo, R.B.R., Lohaus, R., Srinivasan, S., Dang, K.K. & Burch, C.L. 2006. Sexual reproduction selects for robustness and negative epistasis in artificial gene networks. *Nature* **440**: 87–90.
- Banks, J.A., Masson, P. & Fedoroff, N. 1988. Molecular mechanisms in the developmental regulation of the maize Suppressor-mutator transposable element. *Genes Dev.* **2**: 1364–1380.
- Bergman, A. & Siegal, M.L. 2003. Evolutionary capacitance as a general feature of complex gene networks. *Nature* **424**: 549–552.

- Bonduriansky, R. 2012. Rethinking heredity, again. *Trends Ecol. Evol.* **27**: 330–336.
- Bonduriansky, R. & Day, T. 2009. Nongenetic inheritance and its evolutionary implications. *Annu. Rev. Ecol. Evol. Syst.* **40**: 103–125.
- Brennecke, J., Malone, C.D., Aravin, A.A., Sachidanandam, R., Stark, A. & Hannon, G.J. 2008. An epigenetic role for maternally inherited piRNAs in transposon silencing. *Science* **322**: 1387–1392.
- Bull, L. 2014. Evolving Boolean regulatory networks with epigenetic control. *Biosystems* **116**: 36–42.
- Carneiro, M.O., Taubes, C.H. & Hartl, D.L. 2011. Model transcriptional networks with continuously varying expression levels. *BMC Evol. Biol.* **11**: 363.
- Cavalli, G. & Paro, R. 1998. The *Drosophila* Fab-7 chromosomal element conveys epigenetic inheritance during mitosis and meiosis. *Cell* **93**: 505–518.
- Ciliberti, S., Martin, O.C. & Wagner, A. 2007a. Innovation and robustness in complex regulatory gene networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**: 13591–13596.
- Ciliberti, S., Martin, O.C. & Wagner, A. 2007b. Robustness can evolve gradually in complex regulatory gene networks with varying topology. *PLoS Comput. Biol.* **3**: e15.
- Craig, L.R. 2010. The so-called extended synthesis and population genetics. *Biol. Theory* **5**: 117–123.
- Cubas, P., Vincent, C. & Coen, E. 1999. An epigenetic mutation responsible for natural variation in floral symmetry. *Nature* **401**: 157–61.
- Cuzin, F., Grandjean, V. & Rassoulzadegan, M. 2008. Inherited variation at the epigenetic level: paramutation from the plant to the mouse. *Curr. Opin. Genet. Dev.* **18**: 193–196.
- Danchin, É., Charmantier, A., Champagne, F.A., Mesoudi, A., Pujol, B. & Blanchet, S. 2011. Beyond DNA: integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution. *Nat. Rev. Genet.* **12**: 475–486.
- Day, T. & Bonduriansky, R. 2011. A unified approach to the evolutionary consequences of genetic and nongenetic inheritance. *Am. Nat.* **178**: E18–E36.
- Deans, C. & Maggert, K.A. 2015. What do you mean, “epigenetic”? *Genetics* **199**: 887–896.
- Díaz, H. & Esponda, P. 2004. Ageing-induced changes in the cortical granules of mouse eggs. *Zygote* **12**: 95–103.
- Dickins, T.E. & Dickins, B.J.A. 2008. Mother nature’s tolerant ways: why non-genetic inheritance has nothing to do with evolution. *New Ideas Psychol.* **26**: 41–54.
- Dickins, T.E. & Rahman, Q. 2012. The extended evolutionary synthesis and the role of soft inheritance in evolution. *Proc. Biol. Sci.* **279**: 2913–2921.
- Draghi, J. & Wagner, G.P. 2009. The evolutionary dynamics of evolvability in a gene network model. *J. Evol. Biol.* **22**: 599–611.
- Elena, S.F. & Sanjuán, R. 2008. The effect of genetic robustness on evolvability in digital organisms. *BMC Evol. Biol.* **8**: 284.
- Elena, S.F., Wilke, C.O., Ofria, C. & Lenski, R.E. 2007. Effects of population size and mutation rate on the evolution of mutational robustness. *Evolution* **61**: 666–674.
- Fierst, J.L. & Phillips, P.C. 2015. Modeling the evolution of complex genetic systems: the gene network family tree. *J. Exp. Zool. B Mol. Dev. Evol.* **324**: 1–12.
- Fujimoto, K., Ishihara, S. & Kaneko, K. 2008. Network evolution of body plans. *PLoS One* **3**: e2772.
- Groothuis, T.G.G., Müller, W., von Engelhardt, N., Carere, C. & Eising, C. 2005. Maternal hormones as a tool to adjust offspring phenotype in avian species. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **29**: 329–352.
- Gursky, V.V., Panok, L., Myasnikova, E.M., Manu, M., Samsanova, M.G., Reinitz, J., et al. 2011. Mechanisms of gap gene expression canalization in the *Drosophila* blastoderm. *BMC Syst. Biol.* **5**: 118.
- Haig, D. 2007. Weismann rules! OK? Epigenetics and the Lamarckian temptation. *Biol. Philos.* **22**: 415–428.
- Holliday, R. 2006. Epigenetics: a historical overview. *Epigenetics* **1**: 76–80.
- Hoyle, R.B. & Ezard, T.H.G. 2012. The benefits of maternal effects in novel and in stable environments. *J. R. Soc. Interface* **9**: 2403–2413.
- Huerta-Sanchez, E. & Durrett, R. 2007. Wagner’s canalization model. *Theor. Popul. Biol.* **71**: 121–130.
- Jablonka, E. & Lamb, M.J. 2002. The changing concept of epigenetics. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **981**: 82–96.
- Jablonka, E. & Lamb, M.J. 2005. *Evolution in Four Dimensions, Revised Edition: Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*. The MIT Press, Cambridge, MA.
- Jablonka, E. & Lamb, M.J. 2010. Transgenerational Epigenetic Inheritance. In: *Evolution-The Extended Synthesis* (M. Pigliucci & G.B. Müller, eds), pp. 137–174. The MIT Press, Cambridge, MA.
- Jablonka, E. & Raz, G. 2009. Transgenerational epigenetic inheritance: prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution. *Q. Rev. Biol.* **84**: 131–176.
- Klironomos, F.D., Berg, J. & Collins, S. 2013. How epigenetic mutations can affect genetic evolution: model and mechanism: problems & paradigms. *BioEssays* **35**: 571–578.
- Kuijper, B. & Hoyle, R.B. 2015. When to rely on maternal effects and when on phenotypic plasticity? *Evolution* **69**: 950–968.
- Kuijper, B. & Johnstone, R.A. 2016. Parental effects and the evolution of phenotypic memory. *J. Evol. Biol.* **29**: 265–276.
- Laland, K.N., Uller, T., Feldman, M.W., Sterelny, K., Müller, G.B., Moczek, A. et al. 2015. The extended evolutionary synthesis: its structure, assumptions and predictions. *Proc. Biol. Sci.* **282**: 20151019.
- Le Cunff, Y. & Pakdaman, K. 2012. Phenotype–genotype relation in Wagner’s canalization model. *J. Theor. Biol.* **314**: 69–83.
- Leimar, O. & McNamara, J.M. 2015. The evolution of transgenerational integration of information in heterogeneous environments. *Am. Nat.* **185**: E55–E69.
- Lohaus, R., Burch, C.L. & Azevedo, R.B.R. 2010. Genetic architecture and the evolution of sex. *J. Hered.* **101**: S142–S157.
- Masel, J. 2004. Genetic assimilation can occur in the absence of selection for the assimilating phenotype, suggesting a role for the canalization heuristic. *J. Evol. Biol.* **17**: 1106–1110.
- Meiklejohn, C.D. & Hartl, D.L. 2002. A single mode of canalization. *Trends Ecol. Evol.* **17**: 468–473.
- Pigliucci, M. 2008. Is evolvability evolvable? *Nat. Rev. Genet.* **9**: 75–82.
- Pigliucci, M. & Müller, G.B. 2010. *Evolution-The Extended Synthesis*. The MIT Press, Cambridge, MA.
- R Core Team 2015. *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria.

- Rünneburger, E. & Le Rouzic, A. 2016. Why and how genetic canalization evolves in gene regulatory networks. *BMC Evol. Biol.* **16**: 239.
- Siegal, M.L. & Bergman, A. 2002. Waddington's canalization revisited: developmental stability and evolution. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**: 10528–10532.
- Slatkin, M. 2009. Epigenetic inheritance and the missing heritability problem. *Genetics* **182**: 845–850.
- Spirov, A. & Holloway, D. 2013. Using evolutionary computations to understand the design and evolution of gene and cell regulatory networks. *Methods* **62**: 39–55.
- Stearns, S.C., Kaiser, M. & Kawecki, T.J. 1995. The differential genetic and environmental canalization of fitness components in *Drosophila melanogaster*. *J. Evol. Biol.* **8**: 539–557.
- Steiner, C.F. 2012. Environmental noise, genetic diversity and the evolution of evolvability and robustness in model gene networks. *PLoS One* **7**: e52204.
- Tal, O., Kisdi, E. & Jablonka, E. 2010. Epigenetic contribution to covariance between relatives. *Genetics* **184**: 1037–1050.
- Triantaphyllopoulos, K.A., Ikonopoulou, I. & Bannister, A.J. 2016. Epigenetics and inheritance of phenotype variation in livestock. *Epigenetics Chromatin* **9**: 31.
- Uller, T. & Helanterä, H. 2013. Non-genetic inheritance in evolutionary theory: a primer. *Non-Genet. Inherit.* **1**: 27–32.
- Uller, T., English, S. & Pen, I. 2015. When is incomplete epigenetic resetting in germ cells favoured by natural selection? *Proc. Biol. Sci.* **282**: 20150682.
- Vadée-Le-Brun, Y., Rouzard-Cornabas, J. & Beslon, G. 2016. In Silico Experimental Evolution suggests a complex intertwining of selection, robustness and drift in the evolution of genetic networks complexity. In: *Artificial Life* (C. Gershenson, T. Froese, J. Siqueiros, W. Aguilar, E. Izquierdo & H. Sayama, eds), pp. 439–446. The MIT Press, Cambridge, MA.
- de Visser, J.A.G.M., Hermisson, J., Wagner, G.P., Meyers, L.A., Bagheri-Chaichian, H., Blanchard, J.L. et al. 2003. Perspective: evolution and detection of genetic robustness. *Evolution* **57**: 1959–1972.
- Waddington, C.H. 1942. The epigenotype. *Endeavour* **1**: 18–20.
- Wagner, A. 1994. Evolution of gene networks by gene duplications: a mathematical model and its implications on genome organization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **91**: 4387–4391.
- Wagner, A. 1996. Does evolutionary plasticity evolve? *Evolution* **50**: 1008–1023.
- Wagner, G.P. & Altenberg, L. 1996. Perspective: complex adaptations and the evolution of evolvability. *Evolution* **50**: 967–976.
- Wagner, G.P., Booth, G. & Bagheri-Chaichian, H. 1997. A population genetic theory of canalization. *Evolution* **51**: 329.
- Xie, J., Yin, H., Nichols, T.D., Yoder, J.A. & Horowitz, J.M. 2010. Sp2 is a maternally inherited transcription factor required for embryonic development. *J. Biol. Chem.* **285**: 4153–4164.
- Youngson, N.A. & Whitelaw, E. 2008. Transgenerational epigenetic effects. *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* **9**: 233–257.

Supporting information

Additional Supporting Information may be found online in the supporting information tab for this article:

Figure S1 Robustness of the effect of NGI to changes in parameter a . This figure is similar to Fig. 4. x -axis represents values of the parameter ' a '. Panels a, b and c display simulation results in absence of NGI. Panels d, e and f are similar to panels a, b and c, respectively, and indicates the values for populations evolved in presence of perfect NGI.

Figure S2 Effect of NGI on fitness and its components. The figure displays the median and quartiles over 200 populations of average distance to optimum (a), developmental instability (b) and fitnesses (c) for populations ($N = 5000$) evolved for 50 (dashed lines) or 10 000 generations (solid lines) under stabilizing selection. Individuals were subjected to time-constrained or unconstrained development (red and blue lines respectively) with various rates of NGI. Right-hand panels in (a) and (b) show the selection function on both components of fitness (cf: eq. 4 with $s = 10$ and $s' = 46 \times 10^3$) and share the y -axis with left-hand panels, which are on logarithmic scale. We capped developmental instability scores to 10^{-9} for the sake of representation.

Figure S3 Dynamics of the initial state under the M_G model. Populations ($N = 1000$) evolved for 50 000 generations under stabilizing selection. Results represent the median (line) and quartiles (shaded area) of average population initial state (of the developmental sub-network) over 1000 replicates. Blue and red lines: time-unconstrained ($T = 24$) or constrained ($T = 4$) development. Panels a–c present the results for the genes of the network, only the first and second genes (a and b) are selected for their expression level (0.33 and 0.66 respectively). As expression dynamics are identical for all unselected genes, their expression levels have been pooled in c.

Figure S4 Effect of NGI on gene-expression level. This figure is similar to Fig. 4. We added the 'time-constrained development without selection on developmental stability' condition as a comparison (a). Frequency of network genes in various expression categories over 1000 populations evolved 50 000 generations under stabilizing selection without (b) or with (c) time-constraint on development. Genes categories are the same as in Fig. 4.

Table S1 Simulation parameters and default values.

Data are deposited on Zenodo: <https://doi.org/10.5281/zenodo.1063954>

Received 29 June 2017; revised 9 February 2018; accepted 13 February 2018

3.2.1 Figures Supplémentaires

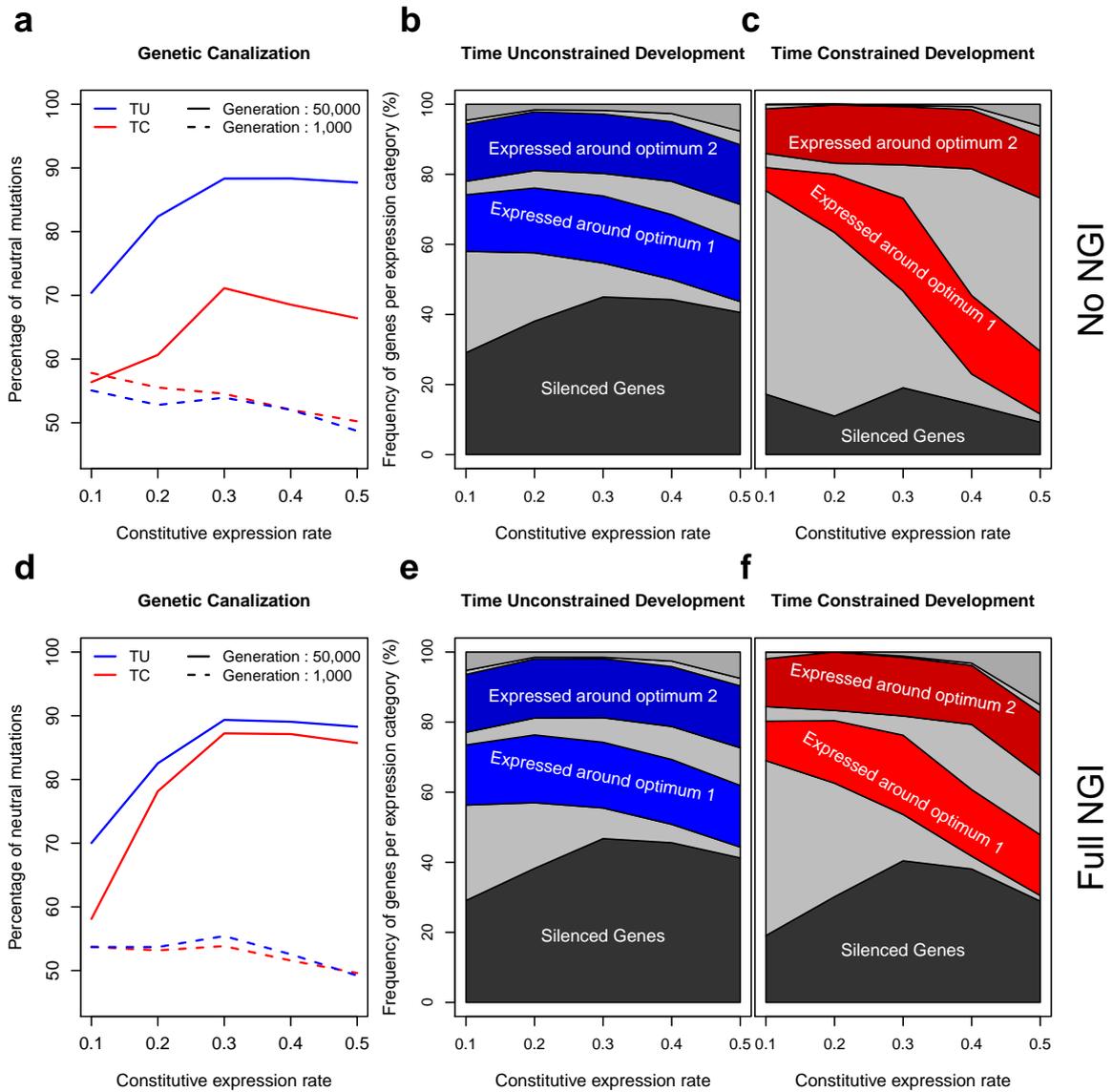


FIGURE 3.1 – (S1) ROBUSTNESS OF THE EFFECT OF NGI TO CHANGES IN PARAMETER a . This figure is similar to Fig. 4. x -axis represents values of the parameter ' a '. Panels a, b and c display simulation results in absence of NGI. Panels d, e and f are similar to panels a, b and c, respectively, and indicates the values for populations evolved in presence of perfect NGI

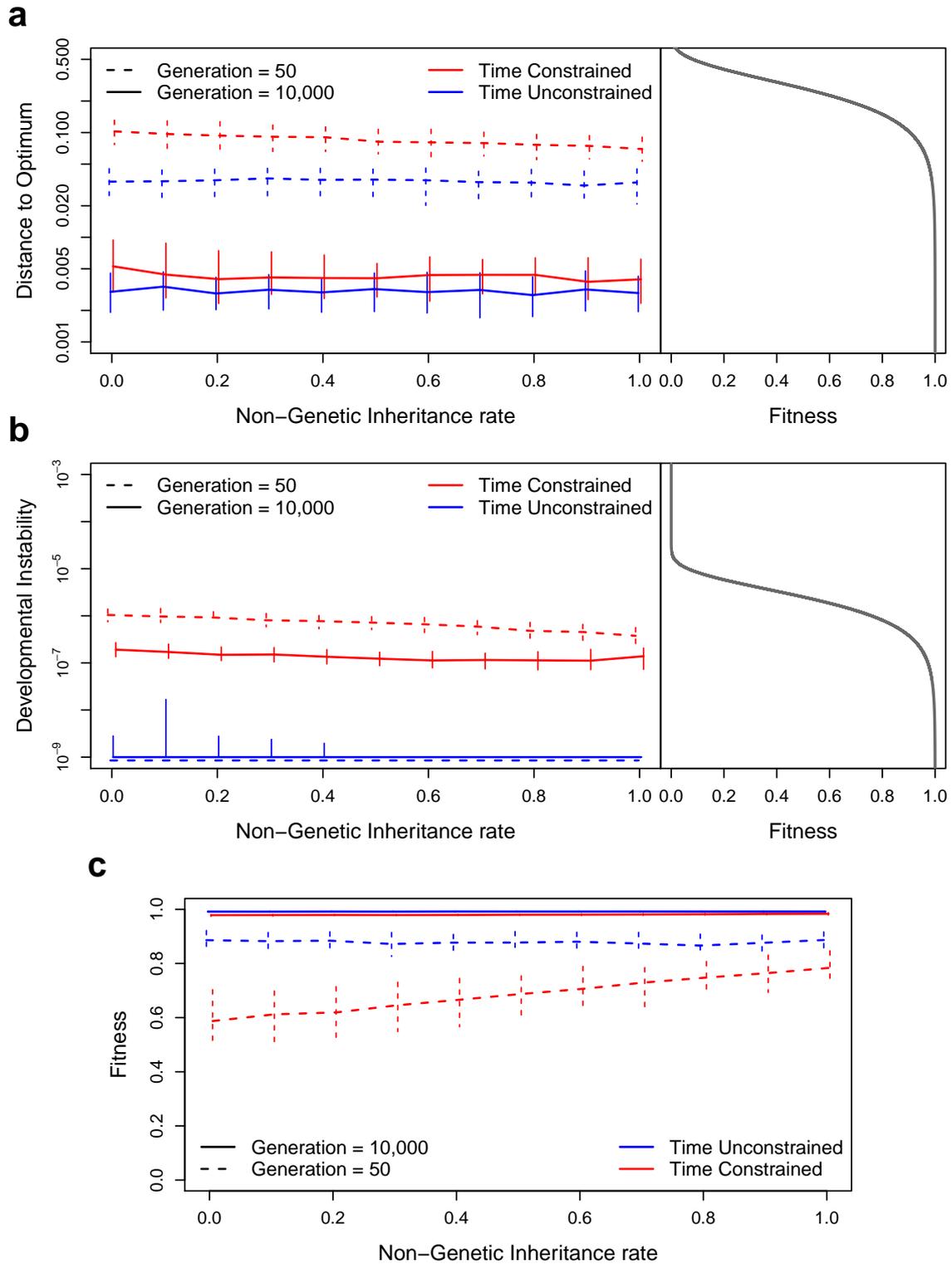


FIGURE 3.2 – (S2) EFFECT OF NGI ON FITNESS AND ITS COMPONENTS. The figure displays the median and quartiles over 200 populations of average distance to optimum (a), developmental instability (b) and fitnesses (c) for populations ($N = 5000$) evolved for 50 (dashed lines) or 10 000 generations (solid lines) under stabilizing selection. Individuals were subjected to time-constrained or unconstrained development (red and blue lines respectively) with various rates of NGI. Right-hand panels in (a) and (b) show the selection function on both components of fitness (cf : eq. 4 with $s = 10$ and $s' = 46\ 9\ 103$) and share the y -axis with left-hand panels, which are on logarithmic scale. We capped developmental instability scores to 10^{-9} for the sake of representation. 110

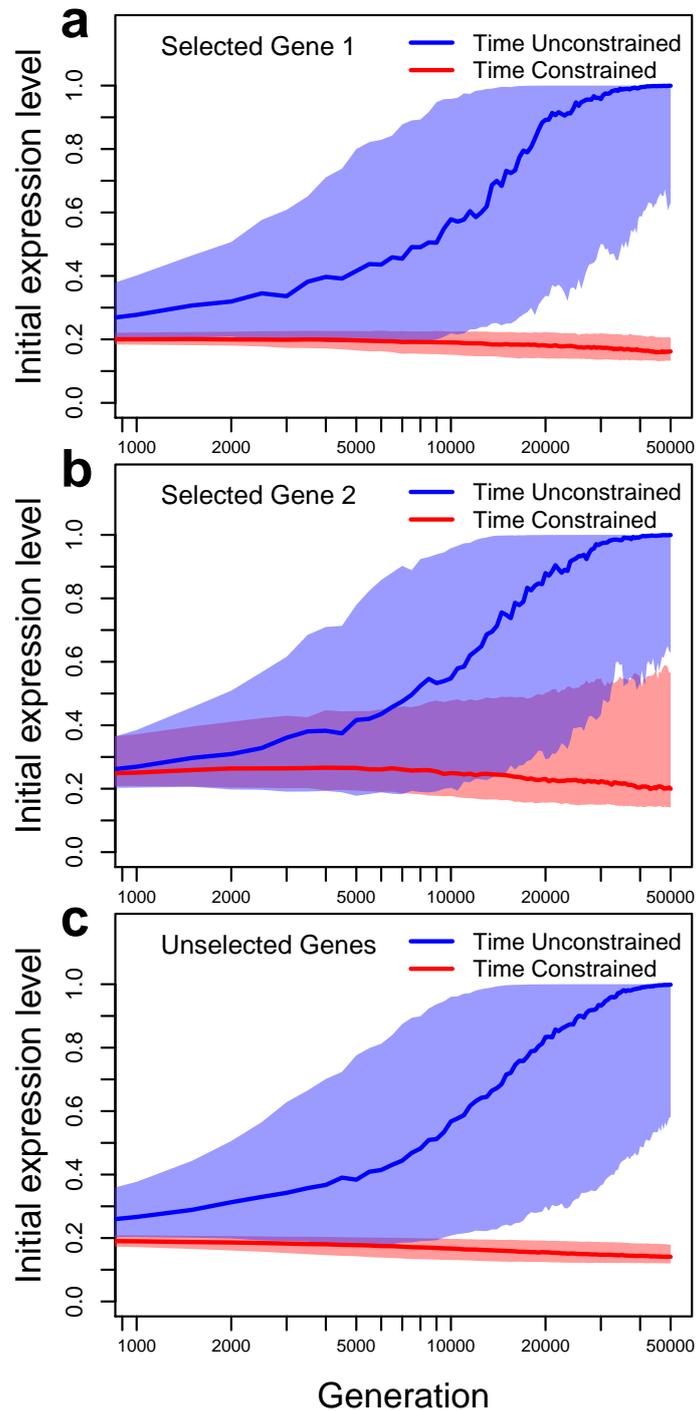


FIGURE 3.3 – (S3) DYNAMICS OF THE INITIAL STATE UNDER THE M_G MODEL. Populations ($N = 1000$) evolved for 50 000 generations under stabilizing selection. Results represent the median (line) and quartiles (shaded area) of average population initial state (of the developmental subnetwork) over 1000 replicates. Blue and red lines : time-unconstrained ($T = 24$) or constrained ($T = 4$) development. Panels a–c present the results for the genes of the network, only the first and second genes (a and b) are selected for their expression level (0.33 and 0.66 respectively). As expression dynamics are identical for all unselected genes, their expression levels have been pooled in c.

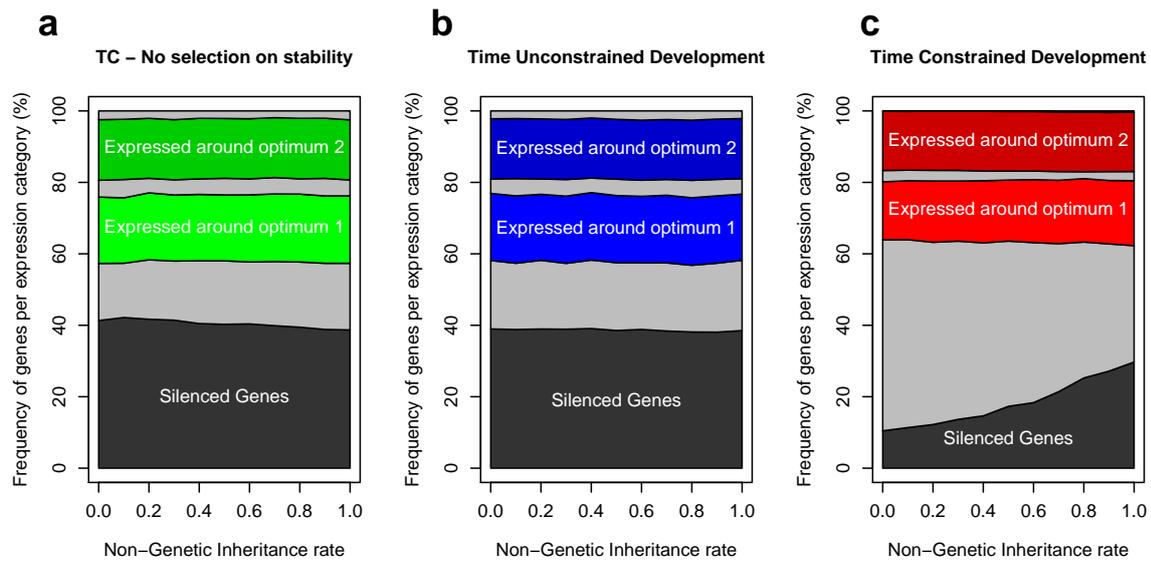


FIGURE 3.4 – (S4) EFFECT OF NGI ON GENE-EXPRESSION LEVEL. This figure is similar to Fig. 4. We added the ‘time-constrained development without selection on developmental stability’ condition as a comparison (a). Frequency of network genes in various expression categories over 1000 populations evolved 50 000 generations under stabilizing selection without (b) or with (c) time-constraint on development. Genes categories are the same as in Fig. 4.

Supplementary Table 1 : Simulation parameters and default values

Description	Symbol	Value
Network size (Doubled in the M_G model)	L	6
Number of selected genes		2
Phenotypic optimum	θ	0.33 (gene1) 0.66 (gene2)
Population size	N	5000 to evaluate adaptation 1000 to evaluate canalization
Number of generations	G	10000 to evaluate adaptation 50000 to evaluate canalization
Number of developmental time steps	T	24 for time unconstrained conditions 4 for time constrained conditions
Number of developmental time steps under selection	τ	2
Constitutive expression	a	0.2
(per-haplotype) Mutation rate (Doubled in the M_G model)	μ	0.01
Effect of the mutations	σ_m	0.5
Strength of stabilizing selection	s	10
Strength of selection on developmental stability	s'	46000

Chapitre 4

Résultats : Dynamique évolutive de la plasticité d'expression dans des réseaux de régulation transcriptionnelle

Sommaire

4.1	Présentation de l'article	115
4.2	<i>Evolution of phenotypic plasticity in transcriptional regulation networks</i>	118
4.2.1	Corps de l'article	119
4.2.2	Figures Supplémentaires	136
4.3	Résultats additionnels	144
4.3.1	Caractérisation de la réponse plastique	144
4.3.1.1	Plasticité labile ou développementale	144
4.3.1.2	Effet de la sélection pour la stabilité développementale sur l'évolution de la plasticité	146
4.3.2	Évolution de normes de réaction	148
4.3.2.1	Capacité d'extrapolation et effet mémoire	148
4.3.2.2	Complexité des optimums de sélection	150

Ce second chapitre de résultats présente l'étude de l'évolution de la plasticité phénotypique dans un réseau de régulation. Certains de ces résultats, notamment sur la dynamique évolutive de la plasticité adaptative ou non adaptative en réponse à un changement environnemental, feront l'objet d'une publication. Je fournis une présentation de ces résultats en section 4.1, la section 4.2 contient l'article dans une version proche de celle qui sera soumise, et la section 4.3 comporte quelques résultats supplémentaires présentant des pistes intéressantes pour la caractérisation de la plasticité phénotypique dans des réseaux de gènes.

4.1 Présentation de l'article

Du fait du rôle prépondérant du système génétique dans la mise en place des caractères, les réseaux de régulation jouent un rôle central pour l'intégration d'un signal dans la détermination d'un phénotype. Ce signal peut être interne à un organisme pluricellulaire et permettre la réponse coordonnée d'une cellule à son environnement tissulaire, ou consister en un signal externe, causant une modification de l'expression de gènes en réponse à un changement de milieu. La capacité à fournir une réponse plastique est essentielle à un réseau de régulation, que ce soit pour compenser des perturbations ou pour modifier son expression de manière contrôlée en réponse à un signal (FUSCO et MINELLI [2010]; NIJHOUT [2003]). Les mécanismes de régulation permettant de répondre de manière plastique sont multiples et peu élucidés. Notamment, les conséquences de la capacité à produire une réponse plastique sur la topologie de réseaux sont méconnues. La question de savoir si cette forme de régulation nécessite plus de gènes régulateurs ou une plus grande densité d'interactions laquelle peut sensibiliser le réseau à une perte de la réponse plastique par accumulation de mutations, (une « érosion mutationnelle ») reste ouverte (MURREN et collab. [2015]). Le traitement de ces problématiques peut bénéficier d'une approche de modélisation mécaniquement explicite de réseaux de gènes, permettant l'élaboration de nouvelles pistes d'investigation, l'affinement de nos modèles ou la reformulation de nos hypothèses.

Modèle employé

Dans cette étude, nous modélisons la plasticité d'un phénotype d'expression avec le modèle de Wagner, dans lequel l'état du réseau est assimilable à un transcriptome. Ici nous modélisons le signal comme traité par un gène senseur et qui se traduit par un changement d'expression dudit gène senseur de manière stable le long de la cinétique d'expression d'un réseau, une approche similaire à celle employée dans (DRAGHI et WHITLOCK [2012]; VADÉE-LE-BRUN et collab. [2015], voir section 1.3.2.4, ou 2.3.2.2 pour une présentation d'autres approches modélisant un changement d'environnement dans le modèle de Wagner). Ce système peut être abordé comme équivalent à un

système à deux composants bactérien où un gène signal répond à une variable environnementale en augmentant, de manière directe ou indirecte, de l'activité d'un facteur de transcription. Bien sur, l'interprétation de ces résultats comme la réponse d'un réseau à une variation de concentration d'une « sortie » d'un autre réseau (*i.e.* un gène intégrant l'état d'activation ou la réponse à un environnement d'un autre réseau de régulation) semble raisonnable. Nous utilisons un modèle simple de ces systèmes pour étudier la mise en place et l'évolution de la plasticité phénotypique dans un réseau de régulation.

Le système étudié est un réseau de 10 gènes, dont un est soumis à sélection et un autre sert de signal. Une variation de l'environnement entraîne une variation d'expression du gène senseur et peut affecter l'optimum d'expression du gène sélectionné. Pour favoriser l'apparition de plasticité adaptative, l'environnement a été soumis à variation à chaque génération, de manière imprévisible (changement aléatoire du niveau d'expression du gène signal), et l'optimum d'expression du gène sélectionné a été choisi comme corrélé (optimum égal au niveau d'expression du signal) ou anti-corrélé (optimum complémentaire à 1 au signal) au gène signal. Toute la population reçoit le même signal environnemental, facilitant l'étude des réponses plastiques à un changement environnemental en réduisant la possibilité que certains individus produisent fortuitement un phénotype optimal non plastique. De plus, ici, la plasticité phénotypique n'est pas sous sélection directe (les individus sont sélectionnés pour leur expression dans un environnement, pas pour la forme de leur norme de réaction).

Résultats

Nous utilisons ce système simplifié de plasticité transcriptionnelle pour étudier la mise en place d'une réponse plastique adaptative ou non adaptative en environnement fluctuant ou constant, son rôle dans l'adaptation à un nouvel environnement et la possibilité qu'elle soit perdue, en absence de coût explicite, dans un environnement invariant.

Nos résultats indiquent que de la plasticité adaptative peut effectivement se mettre en place dans les réseaux de gènes modélisés, en réponse à une sélection fluctuante. De plus sa mise en place se fait rapidement : en quelques douzaines de générations, de manière similaire à la vitesse d'adaptation en absence de plasticité. Cette capacité d'évolution rapide de la norme de réaction est d'intérêt pour son implication dans l'adaptation à un changement environnemental. Ainsi, si soumise à sélection pour inverser ou annihiler sa pente, la norme de réaction changera, également en quelques douzaines de générations.

Bien que la norme de réaction garde sa capacité à changer en réponse à la sélection, maintenir une sélection fluctuante pendant plusieurs milliers de générations après la mise en place d'une réponse plastique adaptative semble permettre la canalisation de la

norme de réaction. Une norme de réaction canalisée mettra plus de temps à changer en réponse à la sélection et présentera moins de polymorphisme au sein d'une population.

Nous avons également étudié si, en absence de coût explicite à la plasticité, la pente de la norme de réaction diminuait en environnement constant, par exemple, du fait de l'accumulation de mutations sur des régulations impliquées dans la sensibilité à l'environnement. En présence de sélection stabilisante dans un environnement constant, la pente de la réponse plastique est perdue moins lentement qu'en condition de dérive. Ainsi, non seulement la présence de sélection pour un niveau d'expression dans un environnement donné protège la réponse plastique contre une éventuelle érosion mutationnelle, mais, même en absence de sélection, la perte de plasticité survient lentement. Sous dérive, les normes de sélection peuvent sensiblement changer, mais leur évolution ne semble pas mener à leur aplatissement, c'est-à-dire à une perte de sensibilité à l'environnement.

Des populations évoluées dans un environnement inchangé et sous sélection stabilisante mettent en place une variété de systèmes de régulation pour répondre à la sélection. Ceux-ci présentent différentes normes de réactions non plates, constituant une plasticité non adaptative. En effet le gène signal, présentant souvent un niveau d'expression plus fort au début de la dynamique évolutive que les autres gènes (lesquels sont proches du niveau d'expression constitutive), est souvent exapté dans la régulation du gène sélectionné. Modifier l'expression d'un gène de manière maintenue pendant toute la cinétique du réseau cause mécaniquement un changement d'expression de tous les gènes du réseaux. Ainsi, bien qu'une variété de réponses plastiques non adaptatives soit mise en place sur différentes populations soumises à évolution en environnement constant, on observe généralement une corrélation positive entre l'expression du gène senseur et celle du gène sélectionné. Enfin, au sein d'une population, ces normes de réaction non adaptatives sont polymorphes. L'existence de cette variation intra-populationnelle sur les normes de réaction permet l'évolution rapide de ces dernières en réponse à un changement environnemental. Ainsi, des populations peuvent, en changeant leur réponse plastique, s'adapter à un nouvel environnement, et ce, même en absence de mutations.

L'étude du rôle évolutif de la plasticité est parsemée de plusieurs attendus. La capacité à fournir un phénotype adapté à une vaste gamme d'environnements variés et à tolérer de nombreux stress semble être le pinacle de l'adaptation (DEWITT et collab. [1998]). Cependant, issues d'un processus d'évolution prolongé, les espèces ne semblent pas infiniment plastiques et robustes à une vaste gamme d'environnements. Ainsi, de nombreuses études ont cherché à comprendre les avantages à la spécialisation ou les limites et les contraintes à l'évolution de la plasticité phénotypique (DEWITT et collab. [1998]). Dans la plupart des études récentes, la capacité à fournir une réponse plastique

est associée à un coût, souvent assimilé à la nécessité de produire et de maintenir les nombreux régulateurs permettant une sensibilité contrôlée à un signal (SNELL-ROOD et collab. [2010]). Ici, nous avons testé l'idée suivant laquelle la capacité à fournir une réponse plastique nécessite la mise en place d'une régulation complexe qui, même en absence de coût, contraindrait l'évolution de plasticité en absence d'une sélection pour la réponse plastique, du fait de l'accumulation de mutations sur des régulateurs neutres. Contrairement aux attentes : l'évolution de la norme de réaction est rapide, et une plasticité non adaptative est mise en place en absence de sélection. De plus, les populations ne semblent pas posséder d'avantage à perdre leur norme de réaction en environnement constant. Ainsi, en absence d'une contre-sélection explicite des individus plastiques, sous la forme d'un signal décorrélé de l'optimum de sélection, la plasticité phénotypique est prévalente dans toutes les populations étudiées. Un phénotype d'expression, contrairement à un phénotype morphologique, plus intégré, pourrait présenter une sensibilité intrinsèque à une perturbation de l'environnement. Produire une réponse constante en présence de variation environnementale nécessiterait donc la présence d'une pression de sélection explicite et faire intervenir une forme de régulation active (DEWITT et collab. [1998]; NIJHOUT [2003]). Inversement, en absence de contre-sélection sur la plasticité, les réseaux de régulation transcriptionnels varieraient passivement avec les changements des signaux qu'ils perçoivent.

4.2 *Evolution of phenotypic plasticity in transcriptional regulation networks*

Les résultats présentés ci-dessus sont fournis ci-après dans une forme proche d'un article qui sera bientôt soumis pour publication. Bien sur, la version (potentiellement) à paraître pourra différer plus ou moins sensiblement de celle fournie ci-après et certaines sections seront modifiées avant même soumission. La version qui suit est ainsi fournie en anglais, mais intégrée au corps du texte. La bibliographie citée dans l'article est donc présente dans l'[index bibliographique](#) et la numérotation des figures suit celle du document. Les figures supplémentaires sont fournies à la suite de l'article, dans la section [4.2.2](#).

4.2.1 Corps de l'article

Introduction

Being able to produce a physiologically consistent response to varying environments is a major feature of individual's survival and reproduction. Shaped by evolution, species are fit in the environment in which they live, but the adaptive process also resulted in populations able to display different phenotypes adapted to different environments. The process by which a given genotype is able to produce phenotypes in an environmentally dependent fashion is termed phenotypic plasticity and has, for a long time, attracted the interest of biologists (BALDWIN [1896a]; MORRIS [2014]). The ability to produce different outputs depending on an input covers a great range of processes. This variety gave birth to multiple approaches and definitions depending on whether plasticity covers a labile or developmental character (i.e. : if the phenotype can be shaped by the environment at any point of the life of an individual or if it is fixed after a given developmental phase), or if the studied plasticity is active (depends on a sensor system with a regulated output) or passive (a direct consequence of the environment on the production of the phenotype) (CHEVIN *et collab.* [2013]; SCHEINER [1993]). The topic of this multiplicity of definition has been notably covered in WEST-EBERHARD [2003], chapter 2.

Whatever the type of plasticity studied a question stands out about whether plasticity facilitates or hampers the evolution of the genomes. In an influential review, Ghalambor and colleagues (GHALAMBOR *et collab.* [2007]) distinguished four cases to solve this question depending on its maladaptiveness or adaptiveness (which may or not have been shaped by selection FISCHER *et collab.* [2016]; GOTTHARD *et NYLIN* [1995]). Adaptive plasticity may facilitate evolution by allowing the survival of a population in a new environment ("plasticity-mediated persistence" MORRIS [2014]) and thus its subsequent genetic evolution ("Baldwin effect" SIMPSON [1953]). However even maladaptive plasticity, by displacing the population phenotype away from the optimum may increase the strength of selection and thus facilitate evolution (GHALAMBOR *et collab.* [2007]). The opposite long standing point of view is that plasticity could slow down evolution : indeed a maladaptive change of phenotype in a new environment may cause population extinction. The last interesting case covers the fact that even adaptive plasticity, by presenting an optimal phenotype to selection might decrease its strength on genetic evolution (DEWITT *et collab.* [1998]; GHALAMBOR *et collab.* [2007]).

For the latter to happen, some measure of "perfect plasticity" (DEWITT *et collab.* [1998]) (optimal phenotype in all faced environments) should appear. Objections on

the plausibility of the evolution of such a plasticity are fuelled by the idea of a trade-off between plastic and non plastic individuals. Non-plastic specialists are thought to be essentially more fit to a single environment than generalists, whether because a plastic system cannot produce a precisely optimal phenotype (“limit” to plasticity) or because the mechanism allowing environmental sensitivity comes itself with a cost on fitness (“cost” to plasticity). Such obstacles to the evolution of phenotypic plasticity have been reviewed in [DEWITT et collab. \[1998\]](#). Despite the fact that subsequent studies failed to identify costs of plasticity ([SNELL-ROOD et collab. \[2010\]](#)), the idea remains that, when not selected explicitly for, plasticity should disappear through the gradual decay of the regulation required to display a plastic response ([KVITEK et SHERLOCK \[2013\]](#); [LEIBY et MARX \[2014\]](#); [MAUGHAN et collab. \[2007\]](#)).

Many theoretical models have been employed to study this topic. By conception, most distinguish a genetic (read : “environmentally insensitive”) component of a phenotype and a plastic one (see, e.g. [LANDE \[2009, 2014\]](#); [SCHEINER \[1993\]](#)) and many have worked under the hypothesis that both components are able to evolve independently ([DE JONG \[2005\]](#); [GABRIEL et LYNCH \[1992\]](#); [HOYLE et EZARD \[2012\]](#); [KING et HADFIELD \[2019\]](#)). This led to a distinction between the ability to produce a phenotype and the ability to regulate it in an environmentally sensitive fashion. However, the type of character studied (morphology, behaviour, physiology) may have an importance on the properties of the plastic response modelled. For instance, learning associated plasticity has a long standing reputation as a costly character ([BALDWIN \[1896a\]](#); [DEWITT et collab. \[1998\]](#); [MURREN et collab. \[2015\]](#)) due to the risk associated in assessing the environment or the energetic cost in producing and maintaining the complex machinery required to display a plastic response. Moreover, integration of an environmental signal by a regulation system is an essential feature of the production of higher-level phenotypes ([CHEVIN et LANDE \[2015\]](#); [DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#)).

As such, the use of network models is becoming more and more attractive for the modelling of complex properties (discussed in [ULLER et collab. \[2018\]](#)) and may be one way to reduce the constraints in the evolution of plasticity due to a model construction bias. Indeed, theoretical studies conceptualized a variety of ways for regulation network to integrate an environmental input and use it to regulate the production of a plastic phenotype ([BULL \[2014\]](#); [IWASAKI et collab. \[2013\]](#); [KUWAHARA et SOYER \[2012\]](#); [TSUDA et KAWATA \[2010\]](#)). One framework stands out by its extensive use for the study of regulatory networks which is based on the work of Wagner in 1994. As the model used in the present study, other variants of this framework have been devised to study plasticity. However, not only did the environmental input happen with different modalities in other studies (detailed in discussion) but the scope differed ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#); [ESPINOSA-SOTO et collab. \[2011a\]](#); [FIERST \[2011\]](#)). Other authors

aimed at shedding light on the evolutionary consequences of phenotypic plasticity, notably on evolvability, while we focus here on the evolution of plasticity itself and argue that our implementation will facilitate the study of the regulatory mechanisms with which plasticity is obtained in further studies.

We studied the evolution of expression plasticity in gene regulatory networks through individual-based simulations. We implemented a quantitative variant of the “Wagner” gene regulation model (WAGNER [1994]) in which one of the network gene was sensitive to the environment, and investigated if and how adaptive and non-adaptive plasticity appears, maintains, and decays in both stable and fluctuating environment scenarios. We show that gene expression plasticity may follow evolutionary patterns that are specific to regulation networks, and propose a series of predictions that could unveil the mechanisms underlying transcriptome evolution.

Model and Methods

To study the evolutionary dynamics of a transcriptional gene-regulation network able to process environmental inputs, we derived the present model from a framework commonly used in the gene-network evolution field and mentioned to as the “Wagner model” (SIEGAL et BERGMAN [2002]; WAGNER [1994]). It allows both the simulation of a phenotype from a genotype and an environmental input for every individual of a population, as well as the simulation of the evolution of said population through multiple generations with reproduction, mutation, selection and drift. This first “individual” aspect of the model is often analogized to development (DRAGHI et WHITLOCK [2012]; WAGNER [1996]) : the process by which a phenotype is shaped by the actions of a genotype during an individual’s lifetime. The second population phase of the model describes a longer, evolutionary, time scale and allows the study of the pressures changing the genotype in its ability to produce one or multiple phenotypes when confronted to environmental cues. In the following section we present sequentially these two facets of our model. We then present some general aspects of the simulation pipeline, measures and the parameter set used.

Individual simulation

In this framework, an individual is modelled as its genotype : a $L \times L$ matrix \mathbf{W} recapitulating the topology and strength of interactions in a L gene-regulation network of interest, and its phenotype : a vector \mathbf{P} of length L summarizing the expression level of every gene in the modelled network. Such phenotype may be understood as a transcriptome, an activation state (comprised between 0 : a complete repression of a

gene’s transcription, and 1 : a maximum transcriptional rate) assessed for every gene in a transcriptional network. The phenotype of an individual displays a kinetic : starting from an initial state \mathbf{P}_0 , it reaches an equilibrium measured after $T=24$ time steps during which the expression level of each gene changes depending on the interactions between the genes and the expression of all genes in the network.

The original Wagner model has been conceived as to represent a set of transcription factors regulating one another expression and involved in a given biological function. This regulation network is formalized as an interaction matrix. Each element W_{ij} of the matrix represents the regulation strength of gene j on gene i expression. Thus a repression will be quantified as a negative regulation ($W_{ij} < 0$), an activation as a positive regulation ($W_{ij} > 0$) and an absence of interaction is encoded as a null W_{ij} . This representation allows each row i to be understood as the promoter of the gene i , each element W_{ij} being the binding site of transcription factor j on this promoter (MASEL [2004]). The effects of every transcription factor on the regulation of a gene are additive and depend only on their binding affinity ($|W_{ij}|$) with a fixation site on the promoter. We consider changes in the W_{ij} to happen because of modifications of the sequence of the fixation site (i and j specific) rather than modifications of a transcription factor activating or binding domain (systematic to j).

The kinetics of the expression level of all genes of an individual are dynamically simulated as following : starting from a given initial expression level \mathbf{P}_0 (the set of transcription factors in a cell after division), a given genotype (interaction matrix) will deterministically produce a given expression phenotype after a number of iterations (considered as the “adult” phenotype, ready for reproduction or cell division). These iterations are discrete time steps allowing the change of every gene expression as a function of the regulation network and the expression level of every other gene at the previous time step. There is no persistence of the gene expression from a time step to the following ones (the decay of transcripts has happened between two time steps). A such, the development modelled here is a Markovian process where the expression level of every gene at time step t (recapitulated in a vector \mathbf{P}_t) only depends on the expression level in the previous time step. The phenotype vector \mathbf{P}_t is of size L , and gene i expression is represented by a value (P_{t_i}) continuously defined between 0 and 1. The kinetics of \mathbf{P}_t are calculated following :

$$\mathbf{P}_{t+1} = \mathbf{F}(\mathbf{W}\mathbf{P}_t) \tag{4.1}$$

where \mathbf{F} applies independently a sigmoid function f to every element P_{t_i} of the phenotype vector (i.e. : $\mathbf{F}(\mathbf{P}_t) = [f(P_{t_1}), f(P_{t_2}), \dots, f(P_{t_i})]$), and :

$$f(x) = \frac{1}{1 + \left(\frac{1}{a} - 1\right) \exp\left(\frac{-x}{a(1-a)}\right)} \quad (4.2)$$

Here, f defines the effect of a regulation step, its purpose is to set the scale between the phenotype vector which is bound between 0 and 1 while the regulation strength of every interaction W_{ij} may span across $]-\infty, +\infty[$. It is designed to display two properties : first the slope $\frac{\partial f}{\partial x} = 1$ when $x=0$, and second $f(0) = a$. The first property sets the scale of the \mathbf{W} matrix : in the case of a gene with a single weak regulation, a small change in W_{ij} is proportional to the induced change in expression over one regulatory time step. This applies around $x=0$, as such, extreme phenotypic values (P_{t_i} around 0 or 1) require a strong regulatory effect to display a small change in expression level. The second property is conceived to model pervasive transcription activity. In absence of regulation (neither activation nor repression), a gene is expressed to a constitutive expression rate a , here set at 0.2, (i.e. : 20% of maximal expression). Varying a also has the effect of changing the slope of the sigmoid, thus affecting the genotype-to-phenotype map.

So far we presented how a genotype produces a phenotype. Starting with a given initial state, a genotype will always produce the same phenotype. In order to allow a genotype to produce multiple phenotypes (i.e. to be plastic), we added an environmental cue. This was done by introducing a sensor gene whose expression level depends only on the environment (its expression is fixed and is not regulated by other genes of the network). As all genes in the network represent transcription factors, this may easily be interpreted as a transcription factor whose expression would exclusively be controlled as a part of a two component system (or as an integrator of a more complex signal). Without any further change in the model, the expression level of the sensor gene may affect the phenotype produced by a network, and thus could act as a signal on the state of the environment.

In order to obtain gene networks able to associate this signal to a given output (the expression level of a given set of genes) we used a selective pressure that varies with the environment (see the following section for details on the selective process). As such, the environment is conveniently quantified with values from 0.0 to 1.0 and affects two aspects of our model (i.e. : they are defined as functions of this environmental value) : the optimal expression level of selected genes (a regulation “goal” to achieve which differs in various environments) and the expression level of the sensor gene. Through selection, networks adapt to associate the expression level of the sensor gene to a given adult expression phenotype \mathbf{P}_t .

Population model

The aforementioned developmental simulation is assessed for every individual of a population of fixed size N . These populations are submitted to evolution during G non overlapping generations following a stochastic Wright-Fisher population genetic model extended with mutation, selection, and recombination. Depending on their phenotype, individuals are attributed a fitness score which conditions their reproductive success. Simulations begin with a random \mathbf{W} matrix identical for all individuals of a population. Its values are drawn on a Gaussian $\mathcal{N}(0, 0.1)$ distribution, the purpose being to start evolution with weak regulations and as many activators as repressors. It may then change during the evolutionary process, except for the diagonal whose values are fixed to 0 (no self-regulation).

Reproduction happens between diploid hermaphrodites. The \mathbf{W} matrix involved in development is the average of two parental matrices (we model no dominance at the molecular level). They are composed of L loci (rows) that may independently undergo recombination. The recombination process happens during the production gametes, which are interaction matrices composed of one or another of the alleles (rows) of a parental haplotype with equal chance. The produced gametes are then subjected to mutation with probability μ (per haplotype, thus $\frac{\mu}{L}$ per allele). Mutations consist of adding to an extant non-null W_{ij} a value drawn on a Gaussian $\mathcal{N}(0, \sigma_M)$ distribution.

Two individuals are selected for reproduction with a probability proportional to their fitnesses. Reproduction produces one offspring per couple of parents, which may be redrawn, until population size N is reached. Fitness (ω) is determined in an environment according to the ability of individuals to reach an optimum. This optimum is dual : individuals are selected to produce a given expression level with a set of selected genes (ω_s), and all genes are selected to display a stable expression after $T=24$ developmental time steps (ω_i). Unstable or oscillating adult phenotypes have been consistently discarded or counter-selected from similar studies since Wagner's seminal work. The fitness calculation happens as follows :

$$\begin{aligned} \omega &= \omega_s \times \omega_i \\ &= \exp\left(-s \sum_{i=1}^L (\bar{S}_i - \theta_i)^2\right) \times \exp\left(-s' \sum_{i=1}^L V_i\right) \end{aligned} \quad (4.3)$$

In the case of stabilizing selection (selection on expression level, ω_s), s is the strength of selection, the greater s the stronger the selection ; default s is set to 10. \bar{S}_i is the average level of expression during the last 2 time steps of development and θ_i the optimum level of expression. The formula calculating counter-selection on phenotypic

instability (ω_i , the term on the right) is similar, with the average expression during the last 2 time steps replaced by its variance (V_i) and an optimal variance of 0. Another difference is that selection against phenotypic instability (s') is sensibly stronger than selection for an expression level (s): s' is set to 46000 so that individuals with at least one gene unstable at the end of development ($V_i > 10^{-4}$) are unlikely to reproduce ($\omega_i < 0.01$).

As noted higher-up, a changing environment is modelled as a change in the optimal level of expression of the selected gene. In simulations favouring the appearance of plasticity, one gene was selected to display either the same expression as the sensor gene (“correlated optimum-signal relationship”) or an expression level complementary to one with the sensor gene (“anti-correlated optimum-signal relationship”). All individuals in a population are subjected to the same environment and a new environmental value is redrawn in an uniform $\mathcal{U}(0, 1)$ distribution (unless stated otherwise) at every generation.

Simulation pipeline, Measures and Implementation

The simulation framework is derived from one already used by our team to study the evolution of emergent properties in gene networks (ODORICO et collab. [2018]; RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). The software is written in C++, simulation pipelines in Bash and the statistical analysis and figures have been obtained with R v3.4.4 (R CORE TEAM [2018]). The simulation program and all scripts necessary to produce these results are available at : [Un URL sera produit au moment de la soumission].

In order to study individuals that are plastic, most of the results presented are evaluated on gene regulation networks adapted to changing environments. We refer to such populations as “burned-in populations”. They have evolved during, by default, 10.000 generations in environments changing every generation. For any given experience, a set of burned-in populations are produced then cloned and submitted to all tested conditions. In addition to considerably reducing computation time, this allows all tests to be run on populations which have experienced the same evolutionary history.

Assessment of the plasticity of a gene regulation network has been run on the interaction matrices of “average individuals”. These are obtained by averaging every W_{ij} in a population. This facilitates the study at the cost of neglecting intra-population variance. The slope of a linear approximation of a reaction norm is used as a measure of plasticity.

Unless stated otherwise, the networks used in this study are composed of $L=10$ genes, including one sensor gene and one gene selected for an expression correlated to the sensor gene’s. Regulation kinetics lasts $T=24$ time steps which is enough to reach

equilibrium expression in most cases even without selection on phenotypic stability (ODORICO et collab. [2018]). Populations of $N=5000$ diploids evolve with a mutation rate per haplotype of $\mu=0.01$ and a mutation size of $\sigma_M=0.5$. Strength of stabilizing selection on expression level is set to $s=10$. All results are shown as medians and deciles over 100 replicates (different populations evolving in the same conditions).

Results

The model features gene networks of 10 transcription factors. One of the genes (the sensor gene) is directly influenced by the environment, another gene is the target of stabilizing natural selection which optimal expression level depends on the environment, the 8 remaining genes being free to participate to the regulation process. Individuals are characterized by their genotype (structure and strength of cis-regulations), from which their phenotype (stable expression level) is determined. We investigated the evolution of the network in a Wright-Fisher model accounting for mutation (change in regulation strength), recombination, and genetic drift. We followed the evolution of reaction norms in 10,000-individual populations for thousands generations, in environments that are either stable or fluctuating unpredictably. We used this model to address three main questions : i) to what extent adaptive and non-adaptive plasticity is evolvable in gene regulatory networks? ii) is adaptive plasticity a constraint for the evolution of gene regulations? and iii) how does non-adaptive plasticity contribute to the response to environmental change?

Adaptive plasticity evolves rapidly in fluctuating environments. We first assessed whether the structure of gene regulatory networks constrains the evolution of plasticity in response to a changing environment (correlated fluctuations of sensor gene input and optimal gene expression). Simulation results indicate that adaptive plasticity evolves rapidly (in less than 200 generations) in naive gene networks (Fig. 4.1A) for both correlated and anticorrelated signal – optimum relationships. When the optimum does not depend on the signal (uncorrelated signal-optimum model), a flat reaction norm, denoting the absence of plasticity, also evolves rapidly. Plastic networks maintained their ability to change their reaction norm after 10,000 generations of consistent selection for a specific form of plasticity (Fig. 4.1B). However, while remaining evolvable, reaction norms tend to be progressively genetically canalized in consistently fluctuating environments, as the genetic variance in individual reaction norms within populations decreases with evolutionary time, and evolution of a new reaction norm takes longer (SI Appendix, Fig. 4.6). The tempo and outcome of the evolution of reaction norms is consistent across simulation replicates (SI Appendix, Fig. 4.7) and the dynamics of plasticity are robust to changes in parameters (mutation rate, population

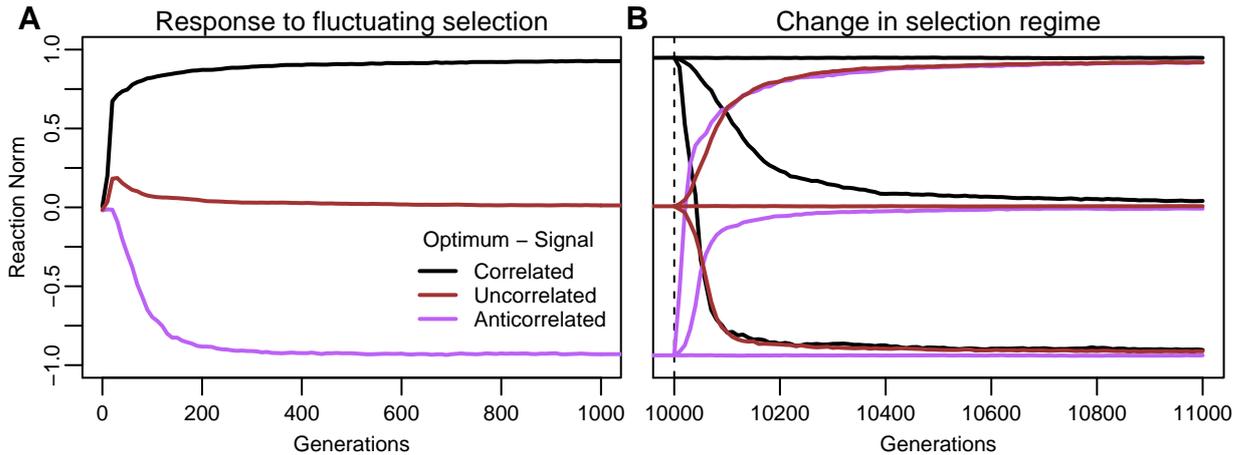


FIGURE 4.1 – **Acquisition and reacquisition of various reaction norms under selection.** We display the median slope of a linear approximation of reaction norms for populations evolved in an environment changing randomly every generation. We show the results for burn-ins (A) with one gene selected to have its expression level equal to (black) or complementary to (purple) or constant despite variations of (red) the environmental sensor expression. After 10,000 generations, each replicate was selected again to display the same three optimum – signal correlations (B). Results for populations in B are coloured depending on the population they came from in A.

size or number of genes in the network, (SI Appendix, Fig. 4.8)).

Adaptive plasticity is not lost in stable environments. We have shown that acquisition of an adaptive reaction norm may happen in a few hundred generations and it can disappear or be completely reversed if the optimal reaction norm changes. However, such evolvability of the reaction norm is not associated with a propensity to evolve freely in absence of environmental fluctuations (Fig. 4.2A). In a constant environment, selection for a specific phenotypic optimum indeed maintains the original reaction norm for long evolutionary time scales compared to simulations without selection on gene expression, for which the reaction norm can drift away (SI Appendix, Fig. 4.9). Protection of the shape of the reaction norm by stabilizing selection in a constant environment is consistent through change in the parameter set (SI Appendix, Fig. 4.10). However, selection for extreme optimum may lead to loss of plasticity faster than in absence of selection for expression level. This is consistent with the sigmoid shape of the reaction norm indicating that plasticity (high slope of the reaction norm) is harder to maintain in extreme environments, due to the asymptotic nature of the scaling function used. (SI Appendix, Fig. 4.10D).

Even in absence of selection, the decay rate of useless phenotypic plasticity is relatively slow compared to the situation in which the absence of correlation between optimum and signal selects against environmentally-sensitive genotypes. In our model, flattening the reaction norm at a significant rate thus requires selection against plasticity, for instance by introducing noise in the signal – optimum relationship (SI

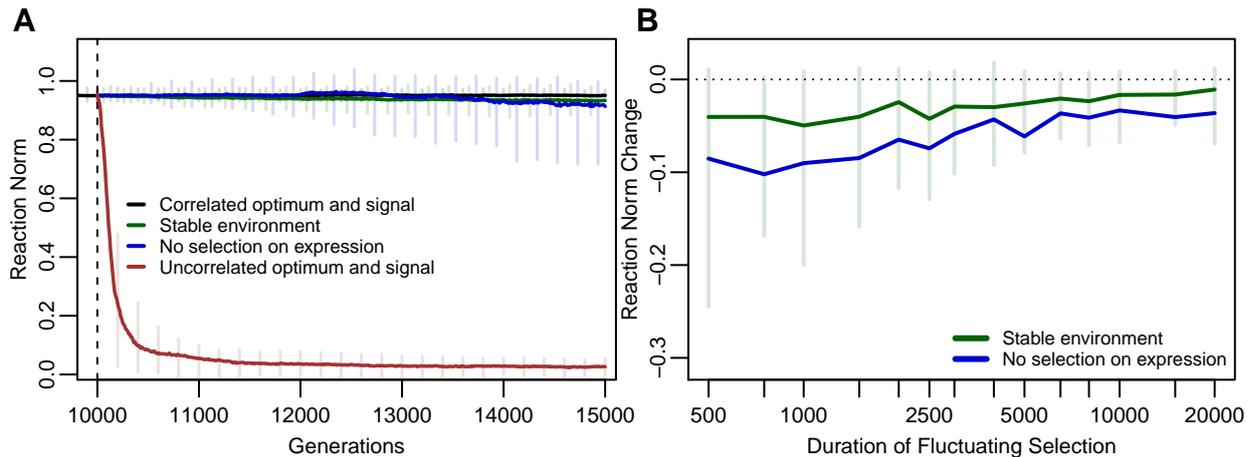


FIGURE 4.2 – **Dynamics of slope after the environments stops fluctuating.** Median slope of the average individual from populations evolved to present a correlation between selected gene and environmental signal expression is shown in panel A. After 10,000 generations (dashed vertical line), the population is cloned and evolved in the same fluctuating environment (black), in a stable environment (green), in absence of selection for gene expression, but still submitted to selection for stable expression (blue) or selected to display a constant expression despite variation in the environmental signal (red). Panel B shows the slope lost by populations evolved a varying number of generations in a fluctuating environment when exposed to 5,000 generations of evolution in a constant environment. Green and blue curves display in B the populations submitted to the same selective pressures as in A.

Appendix, Fig. 4.11).

Here again, the duration of the stage during which the population was trained to respond to the environment signal matters for the robustness of plasticity, both in terms of reaction norm preservation in stable environment and in absence of selection (Fig 4.2B). This denotes the evolution of some form of genetic canalization of plasticity.

Non-adaptive plasticity facilitates the response to an environmental shift.

In regulatory networks, plasticity in gene expression emerges as a consequence of the integration of the signal gene as a direct or indirect regulator. As such, gene networks are expected to express potential environmental sensitivity, even when evolving in constant environments. In simulated networks, we indeed observed frequently such non-adaptive plasticity in constant environments (Fig. 4.3), independent populations being able to achieve the selection target while displaying a wide variation in reaction norms. In addition, all simulations also displayed substantial intra-population genetic variation in reaction norms.

In order to assess to what extent the pre-existing, non-adaptive plasticity may influence the evolutionary response, we simulated an environmental shift (change in both signal and fitness optimum) after 10,000 generations in a constant environment. We confirmed not only that plasticity tends to facilitate phenotypic adaptation, when the pre-existing reaction norm was bringing individuals closer to the new optimum (a

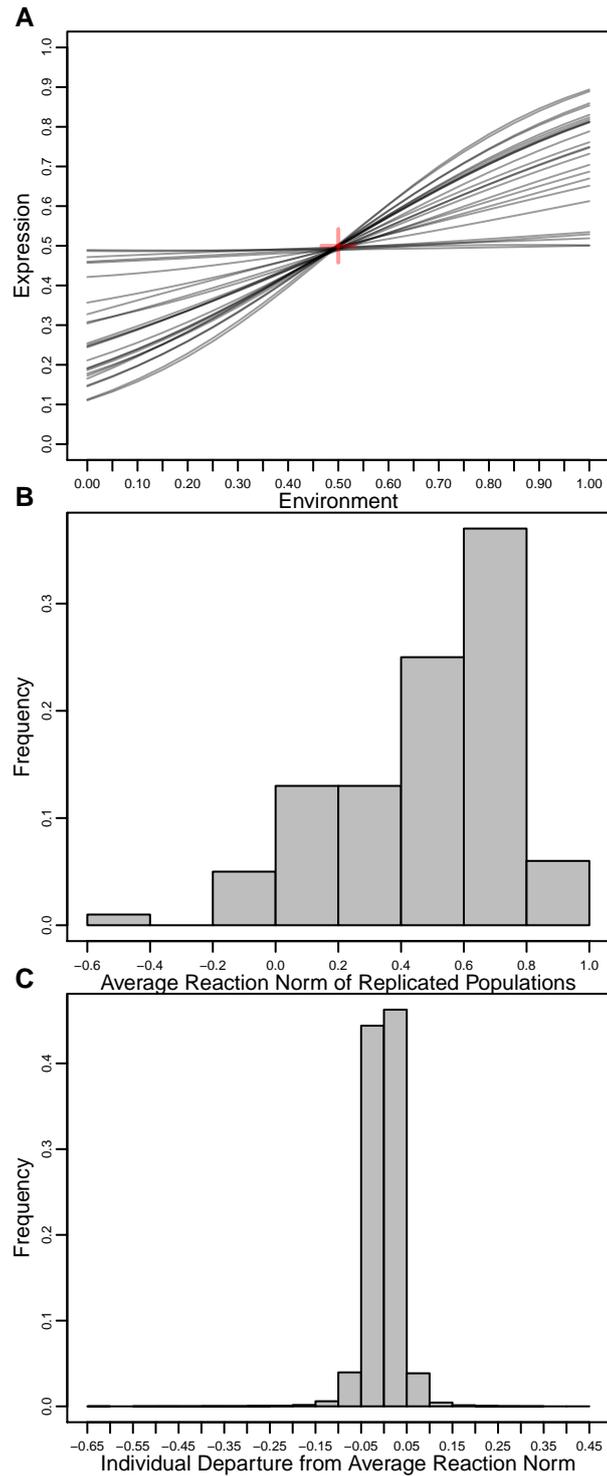


FIGURE 4.3 – **Genetic variation in plasticity for populations evolved in a constant environment.** 100 populations evolved in a constant environment for 10,000 generations and the reaction norm of 5000 randomly sampled individuals was assessed in 25 of these populations. Panel A displays the reaction norms of the average individuals for these 25 replicates. Panel B presents the inter-simulations diversity of reaction norms evolved in constant environment. It is estimated with the frequency of slope values among the average individuals of all the 100 populations. Panel C presents the intra population diversity of plastic responses measured as departure from average reaction norm. Departure is estimated for all sampled individuals as the distance to the reaction norm slope of the average individual of their population.

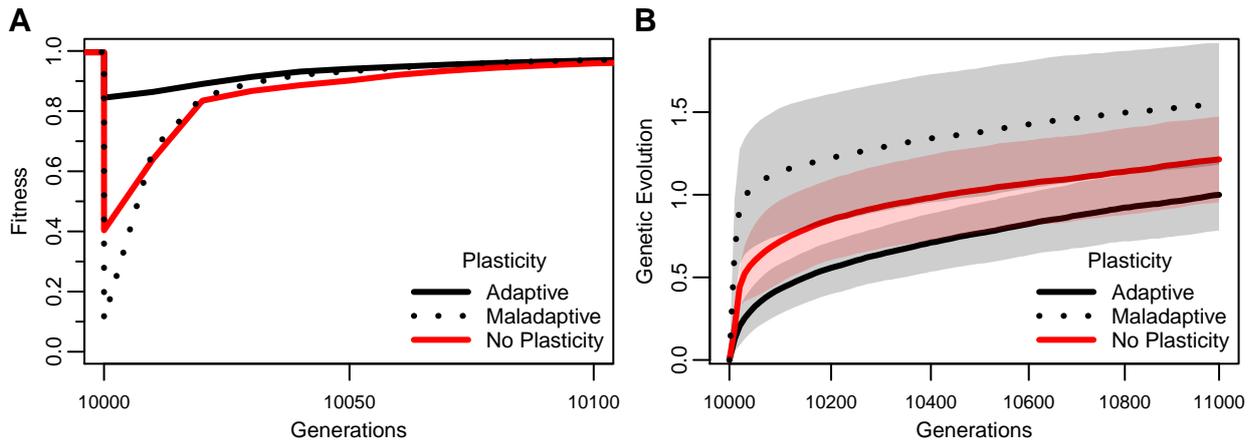


FIGURE 4.4 – **Rôle of plasticity in the adaptation to a new environment.** Populations evolved 10,000 generations in a constant environment face an environmental shift to a new stable environment. Red and black lines show adaptation of non-plastic and plastic populations (respectively) to a new environment. Black plain lines : the new optimum and signal combination is close to the non-adaptive reaction norm and plasticity might be exapted. Black dotted lines : the new signal is associated with an expression maladapted to the optimum. Panel A displays dynamics of adaptation and panel B the amount of genetic evolution, measured as the euclidean distance with the ancestral interaction matrix.

case reminding the exaptation process), but also, more surprisingly, that populations displaying maladaptive plasticity catch up with adaptively plastic or non-plastic populations in a few dozen generations after an initial loss in selective value (Fig 4.4). This pattern is consistent with the ability of pre-existing plasticity to either amplify (maladaptive plasticity) or diminish (exapted plasticity) the initial genetic change (divergence from the ancestral gene network) when facing an environmental shift. However, further genetic evolution proceeded with the same rate in all populations. This tends to contradict the hypothesis that phenotypic adaptation through a plastic response hampers genetic evolution as all populations present the same rate of genetic evolution after an initial change in the genetic composition of populations.

Populations in a new given environment respond to selection by changing their average reaction norm. This process is fast and sensible change in reaction norms is visible within a few generations (Fig. 4.5). This result is robust to the choice of the initial environment (SI Appendix, Fig. 4.12). Simulating all combinations of new environmental signals and expression optima showed that evolution of reaction norms is quasi-systematic, and could equally increase or decrease plasticity. The evolution of plasticity relies on standing genetic variation, as differences in slopes and fitnesses were already present before the environmental change (SI Appendix, Fig. 4.13), and the dynamics of the response is barely affected in absence of mutations (SI Appendix, Fig. 4.14). Changes in the parameter set may affect the steepness of the slope in a constant environment, however the pattern of reaction norm evolution in response to

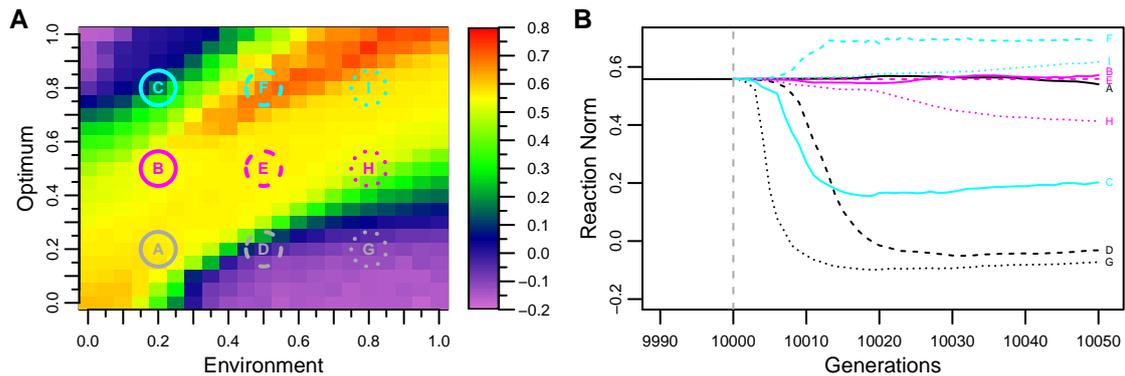


FIGURE 4.5 – **Reaction norms evolve in response to an environmental shift.** After 10,000 generations in a constant environment, populations are evolved in a new environment for 50 generations. Panel A : median slope of the average individual’s reaction norm after 20 generations in a new environment. The optimum in the new environment is displayed in ordinates, the sensor gene expression level in abscissas and the slope is displayed as a colour level. Panel B : the median slope of the average individual through time in the populations highlighted in A indicated with the appropriate letter, colour and line dashing/dotting.

environmental change is robust to the variation in mutation rates, population size or the number of genes involved in the regulation network (SI Appendix, Fig. 4.15).

Discussion

We modelled networks of interacting transcription factors responding to a changing environmental signal to produce a plastic expression phenotype. In our simulations, populations display substantial evolvability for the slope of reactions norms, which promotes (i) rapid adaptation to a fluctuating environment (adaptive plasticity), and (ii) facilitated adaptation to a new stable environment (featuring an evolutionary change in reaction norms although plasticity is not necessary). However, after thousands generations of fluctuating selection, the variation in plasticity tends to disappear (suggesting some form of canalization of the reaction norm). Moreover, plasticity in gene expression remains stable over long evolutionary time scales even in absence of environmental fluctuations, due to the active contribution of the environmental signal to gene network regulation. Our results thus question models in evolutionary genetics assimilating plasticity to a trait that is not expected to be maintained when not selected for.

Modelling Plasticity in gene networks

The use of a “realistic” genotype-to-phenotype map relying on explicit molecular mechanisms enlightens unexpected constraints in reaction norms, which turns out to be emergent properties of the underlying genetic architecture. Gene network models shine in their ability to put forward such necessary properties of regulatory systems

([FISCHER et collab. \[2016\]](#); [ULLER et collab. \[2018\]](#)). The so-called “Wagner” gene network model is simple enough to remain computationally tractable in large-scaled numerical simulations, while displaying expected features of realistic genetic architectures, including complex patterns of epistasis and pleiotropy. As such, it has been used by multiple authors to study the emergence of genetic ([RÜNNEBURGER et LE ROUZIC \[2016\]](#); [SIEGAL et BERGMAN \[2002\]](#)) and environmental canalization ([BERGMAN et SIEGAL \[2003\]](#); [CILIBERTI et collab. \[2007b\]](#)), genetic assimilation ([MASEL \[2004\]](#)) or the evolutionary consequences of maternal effects ([ODORICO et collab. \[2018\]](#)) or gene duplications and recombination ([AZEVEDO et collab. \[2006\]](#); [CARNEIRO et collab. \[2011\]](#); [WAGNER \[1994\]](#)) (for a more extensive review, see e.g. [LE CUNFF et PAKDAMAN \[2012\]](#)).

The mechanistic properties of the Wagner model makes it possible to introduce environmental inputs in several ways. Modelling developmental noise (and thus, the evolution of environmental variance) can be achieved by disturbing gene expression levels at any point during the regulation kinetics ([DRAGHI et WHITLOCK \[2015\]](#); [MASEL \[2004\]](#); [PINHO et collab. \[2015\]](#)). A common alternative strategy is to affect only the initial state of the network, which allows modelling both environmental noise and informative signal ([ESPINOSA-SOTO et collab. \[2011a\]](#); [FIERST \[2011\]](#)). Here, we proposed a third approach, featuring a signal gene, which expression level depends directly on the environment ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#); [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#)). Realistic examples of such “input” genes can be found, e.g. in bacterial two-components systems (transcription factor produced directly in response to an environment-sensitive protein([STOCK et collab. \[1989\]](#))). This model would equally be appropriate to represent the response to a less direct signal, such as the output of another regulation network producing an “internal representation” of a complex environment ([CHEVIN et LANDE \[2015\]](#)).

Evolution of expression plasticity in gene networks

In spite of its necessary simplifying assumptions, our model makes a series of testable predictions about the expected evolution of phenotypic plasticity in gene regulatory networks.

Simulations support that the structure of gene regulatory networks makes the evolution of plasticity relatively easy. Because all networks probably include genes which expression is correlated with external conditions, minimal rewiring is requested to involve such environmentally-sensitive genes in the regulation of “target” genes which expression conditions fitness in different environments. Our model thus predicts that adaptive plasticity may evolve at short evolutionary time scales in fluctuating environments. If the environment stops fluctuating, plasticity is no longer necessary to ensure

long-term average fitness. However, our simulations show that plasticity is expected to be maintained over long evolutionary time scales. As environmentally-sensitive genes are deeply involved into the regulation of the expression phenotype, losing the sensitivity to the external signal is possible, but requires active selection for a flat reaction norm.

Even in constant environments, simulated gene networks were also featured by substantial levels of expression plasticity. However, in this case, the slope of the environment-expression relationship was not constrained, and populations displayed a large amount of genetic variation for the reaction norm. This variation could be exapcted for rapid adaptation to a new environment, associated with a correlated change in the reaction norm.

In sum, our model predicts that (i) expression plasticity should be pervasive in gene networks, reflecting both adaptive and non-adaptive scenarios, (ii) there should be a substantial level of standing genetic variation in the reaction norms, especially for non-adaptive plasticity, (iii) plasticity is largely evolvable and reaction norms should match evolutionary optima in fluctuating environments, (iv) adaptive reaction norms should not be lost even after long periods of stable environmental conditions.

Some of these predictions differ significantly from existing theoretical background, and may deserve to be tested empirically.

The idea that properties of plasticity might differ depending on the level of integration of the phenotype observed has been sketched in some studies and some traits might be intrinsically sensitive to environmental variation ([BELDADE et collab. \[2011\]](#); [GOTTHARD et NYLIN \[1995\]](#); [NIJHOUT \[2003\]](#)). However, as few empirical studies have identified the network basis of plastic phenotypes ([PFENNIG et EHRENREICH \[2014\]](#)), distinguishing between environmentally driven noise in gene expression and controlled response to an environmental cue remains a challenge. Using models of network evolution could provide insights on this matter and our results tend to indicate that plasticity in gene regulation networks might follow different dynamics than plasticity in more integrated characters because of the integration of sensor genes in the regulation system. As such, environmental sensitivity in the regulation mechanics might be more constrained than in morphological, physiological or behavioural characters ([DEWITT et collab. \[1998\]](#); [MURREN et collab. \[2015\]](#)) and be less sensitive to erosion by mutational degradation. Some previous theoretical studies have taken into account the importance of the expression-to-trait mapping in the evolution of plastic gene networks ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#)) without focusing on the intrinsic plasticity associated to the level of observation. We argue that the use of gene-network models, by allowing the study of the topological mechanisms underlying expression or trait level plasticity could provide the necessary conceptual tools required to investigate on the mechanisms

translating gene-expression variation to phenotypic differentiation.

Most theoretical approaches, study environmental sensitivity as the direct outcome of genes involved in modulating a phenotypic response in an environmentally determined fashion or as a consequence of differential expression in various environments where the phenotypes produced in each environment can be potentially independent from each other (PIGLIUCCI [2005]; SCHEINER [1993]). Modelling studies agree to find that plasticity in labile characters is always favoured to specialist strategies in changing environments, in absence of a cost (SCHEINER [1993]). Here, when an environmentally-sensitive signal gene is exapted in the regulation process of a selected gene in a constant environment or when an adaptive plastic response faces the halting of fluctuations, stabilizing selection on the expression in a single environment also protects a non-flat reaction norm from loss of plasticity due to mutation accumulation. Regulation of expression in a non-selected environment does not require specific interactions prone to perturbations in absence of selection. As such, our simulations support the idea that mutational sensibility in gene regulation does not seem to constitute a cost of plasticity (MURREN et collab. [2015]). Again, investigating potential constraints on plasticity evolution, such as an explicit cost to plasticity in higher-level phenotype, by introducing a gene expression to trait mapping may reveal new constraints to be taken into account in the study of plasticity evolution. Such approaches help devising new hypothesis on the conditions leading evolution to cause a reduction of plastic response. Specifically, more insight is needed on the architectural constrains making some phenotypes more prone to environmental sensitivity than others, and how can such difference in the potential to evolve a plastic response participate to adaptation to environmental change.

Conclusion

Two conceptual frameworks stand out to explain the role that plasticity plays in adaptation to a new environment : genetic assimilation (WADDINGTON [1953a, 1961]), and the “Baldwin effect” (BALDWIN [1896a,b]; SIMPSON [1953]). Both have often been confused (see CRISPO [2007]; LOISON [2019]; MORRIS [2014], appendix C ; or WADDINGTON [1953b] for disambiguation) and the exact scope imbued in these theories remains arguably elusive. Genetic assimilation is rooted in Waddington’s canalization theory making the developmental system able to buffer and use environmental variation in order to robustly produce phenotypes (WADDINGTON [1959, 1961]). While it may not have been its original scope (LOISON [2019]), it is mainly understood now as a mechanism causing loss of plasticity of an environmentally sensitive character (CRISPO [2007]). In contrast, the “Baldwin effect” is more of a phenomenological description than a mechanism and has always been compatible with the modern synthesis

([LOISON \[2019\]](#)). Born from the work of a psychologist, it provides a framework explaining how behaviour (a fundamentally labile character) allows survival and facilitates adaptation in a new environment ([MORRIS \[2014\]](#)). Our results can be interpreted from both frameworks. On one hand, the fact that non-adaptive reaction norms may play a role in adaptation after an unpredictable environmental change can be directly related to the Baldwin effect. We showed in addition that this adaptation is likely to be associated with the evolution of the reaction norm itself, relying on pre-existing within-population variation in plasticity. On the other hand, our model predicts that a population under long-term fluctuating selection should display an adaptive reaction norm evolving progressively towards robustness against mutations. Ironically, this result may fit Waddington's original conceptual framework of canalization and assimilation, but did not imply the loss of plasticity, essential in the modern acceptance of the genetic assimilation process.

4.2.2 Figures Supplémentaires

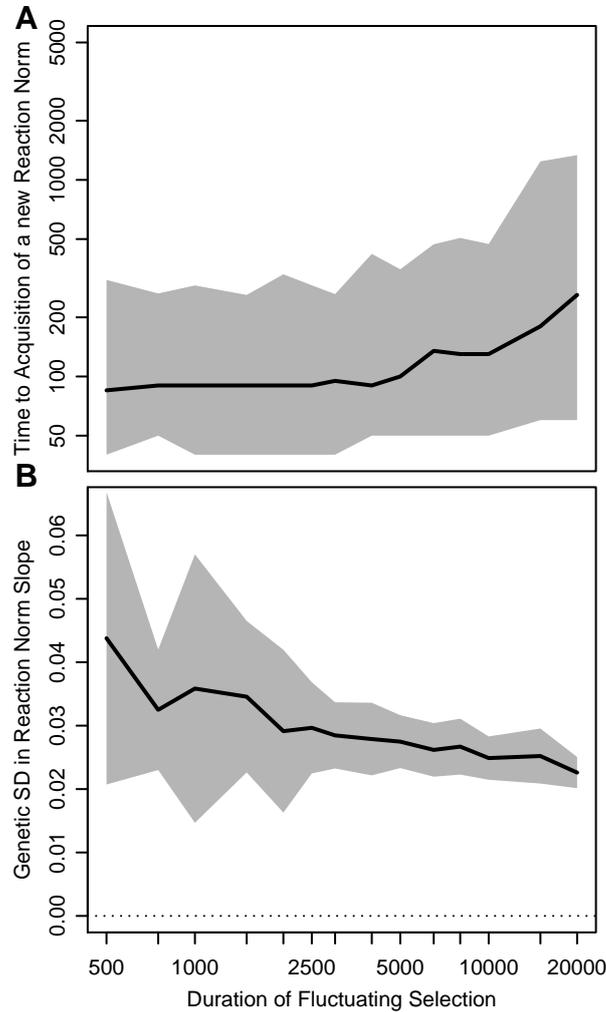


FIGURE 4.6 – **Effect of the duration of exposure to a fluctuating environment on the variability of reaction norm.** Populations were kept under a fluctuating environment for a varying amount of generations (displayed in abscissas). The optimum expression level for the selected gene is then changed from equal to complementary-to-one to the sensor gene expression. Panel A presents the number of generations required to reach 90% of the fitness the population displayed before the change in signal-optimum correlation. Line and shaded area correspond respectively to the median and the 5th and 95th percentile of the results. Panel B shows the square root of the variance of reaction norm slope for 5000 individuals sampled in 25 replicates (populations) after evolving the indicated number of generations under consistent fluctuating selection. Results are averaged over the replicates and average and standard deviation are displayed by the line and shaded area.

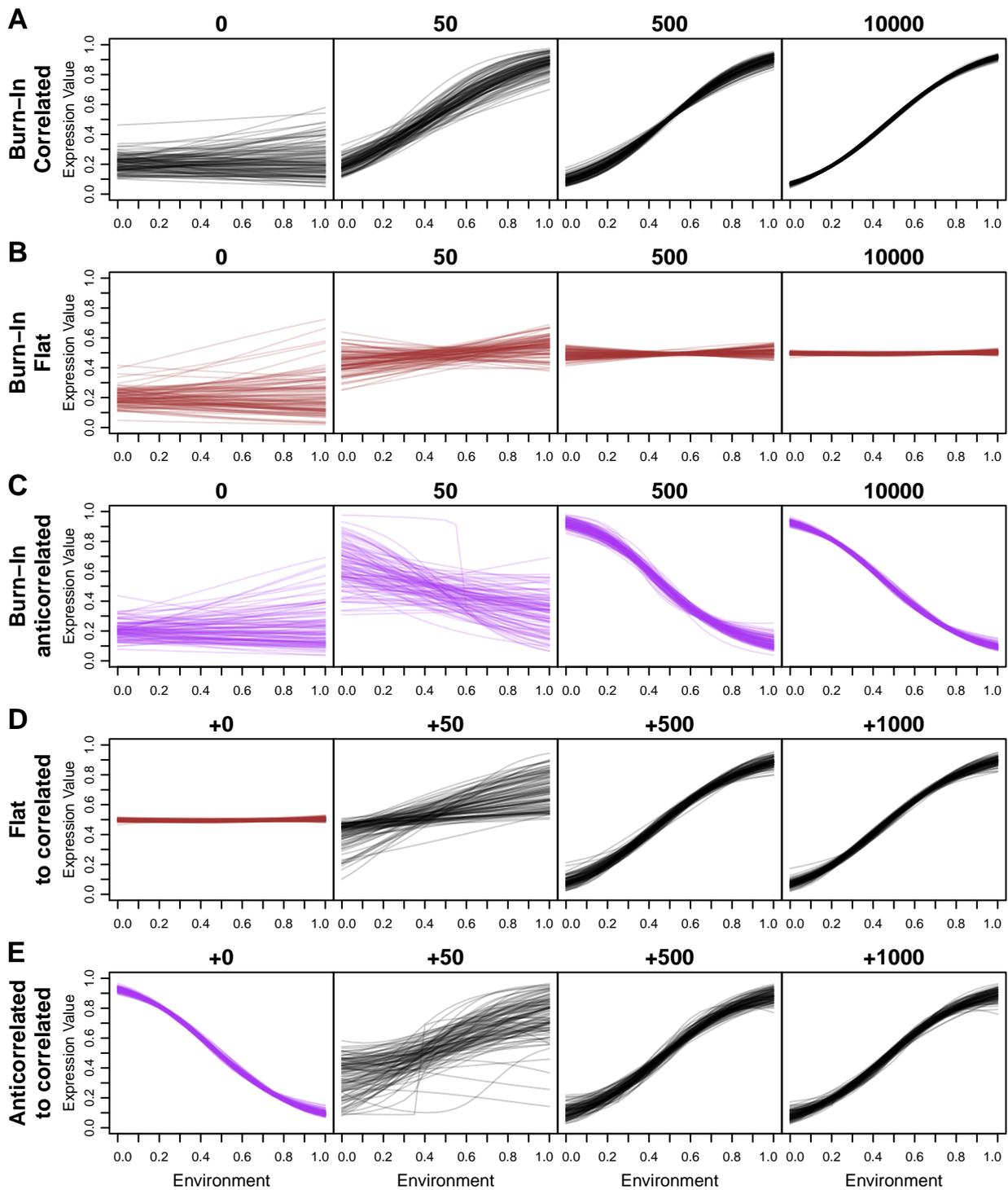


FIGURE 4.7 – **Reaction norms of the populations presented in figure 1.** We represent snapshots of the reaction norm of the average individual of 100 simulated populations at the beginning of the burn-in, 50 and 500 generations after as well as at its end (A, B, C). During these burn-ins one gene was selected to be correlated (A), insensitive (B) or anticorrelated (C) to the signal gene expression. Populations from burn-ins displayed in B and C were selected to present equal expression of the selected and sensor genes (“correlated optimum and signal”). The reaction norm of their average individuals is displayed before change in selection pressures or 50, 500 or 2000 generations after (in D and E, respectively). Colours are the same as used in figure 1.

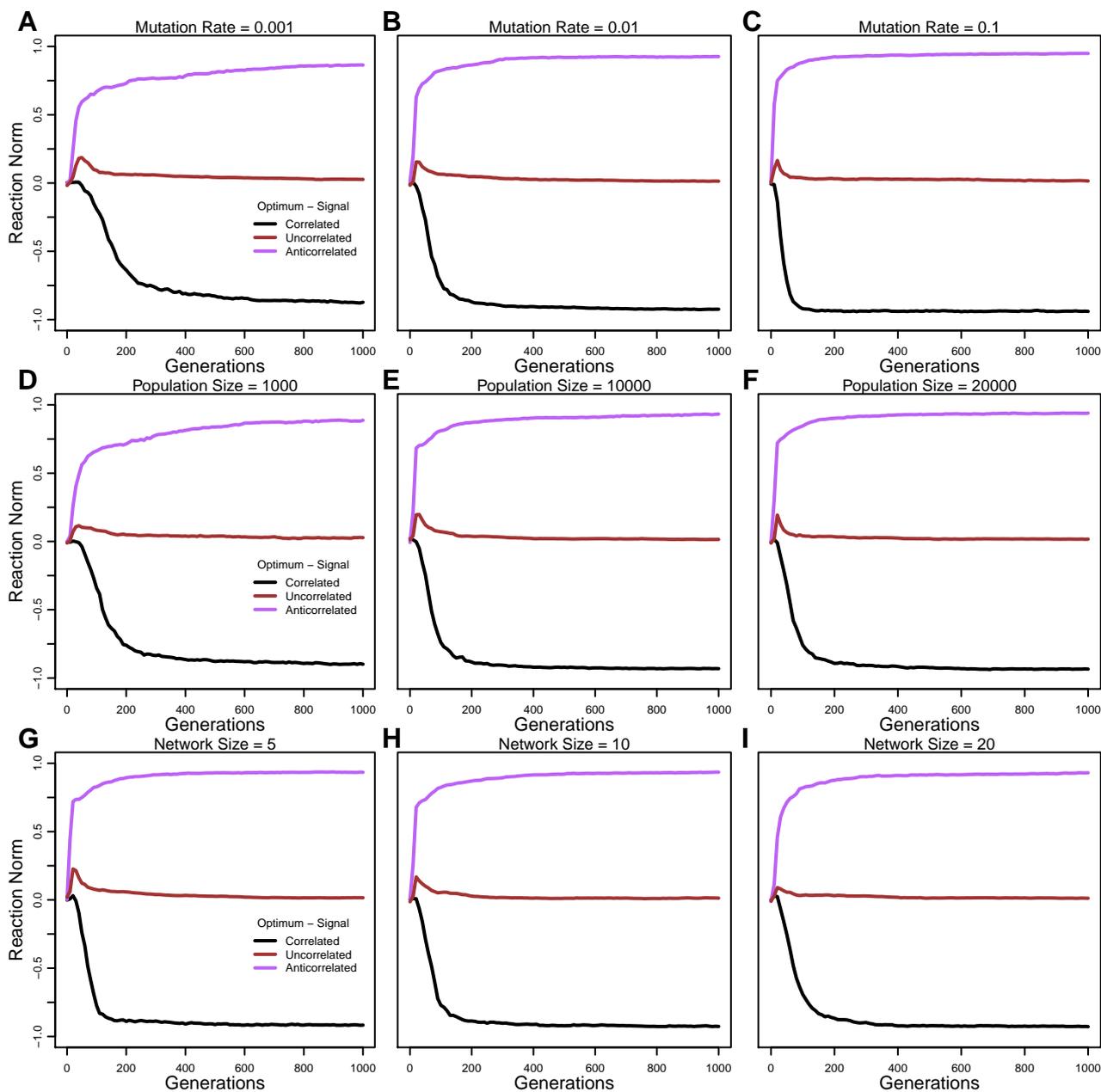


FIGURE 4.8 – Robustness of results displayed in figure 1(a) to change in parameters. The results displayed in figure 1a are reproduced with varying parameters. Top row : varying mutation rate, middle row : varying population size, bottom row : varying network size. The middle column presents results for simulations produced with the same parameters as the ones in figure 1. Left and right columns show results for simulations with parameter values lower or higher (respectively) than the ones used in the article.

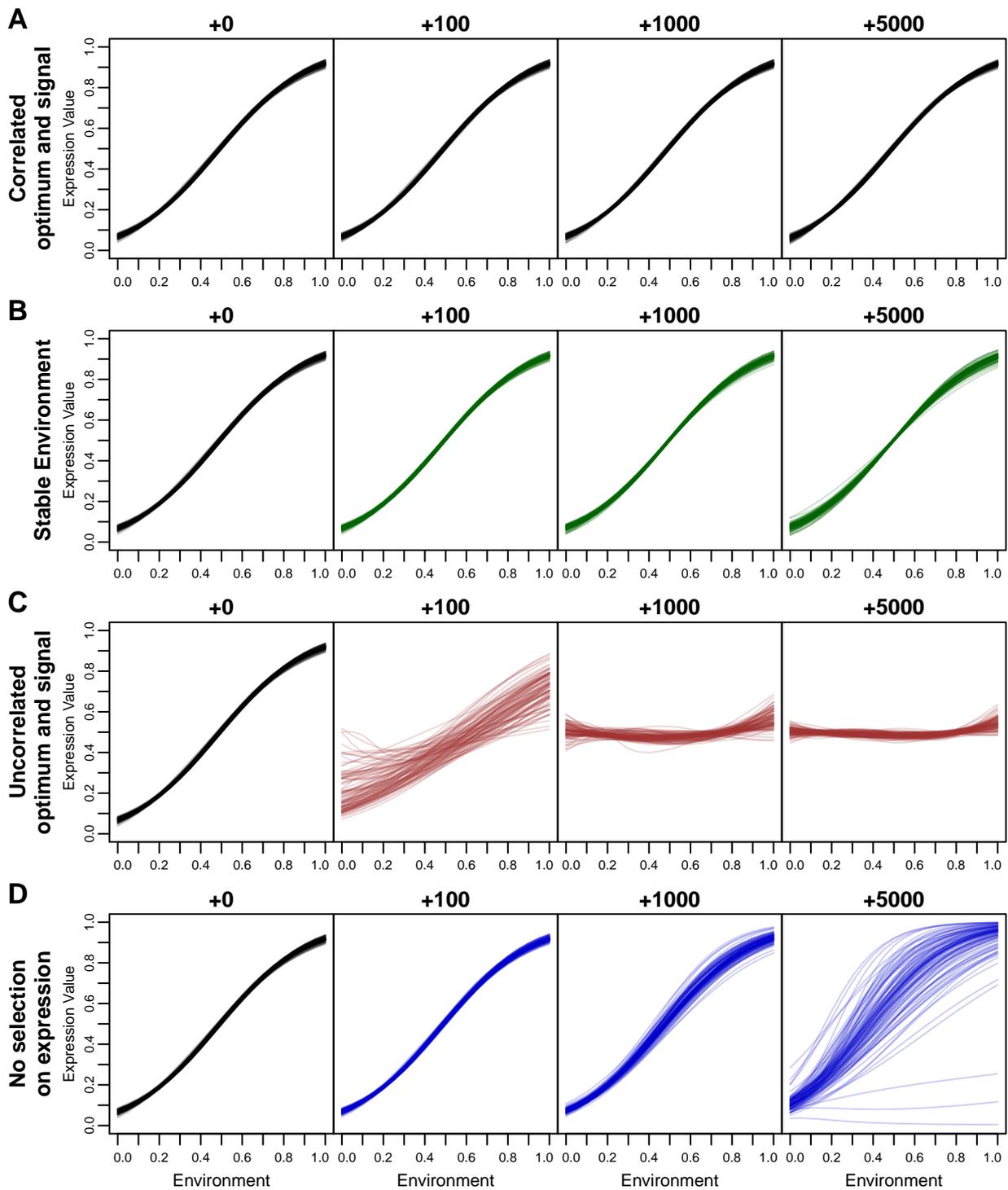


FIGURE 4.9 – **Reaction norms of the populations displayed in figure 2.** We show snapshots of reaction norms for the populations displayed in figure 2 just at the end of the burn-in or 100, 1000 or 5000 generations later. Control populations remaining in a fluctuating environment are displayed in A, populations put in a constant environment in B, populations selected to display a flat reaction norm in C and populations where genes are not selected for their expression values but only for expression stability are displayed in D. Colours are the same as used in figure 2.

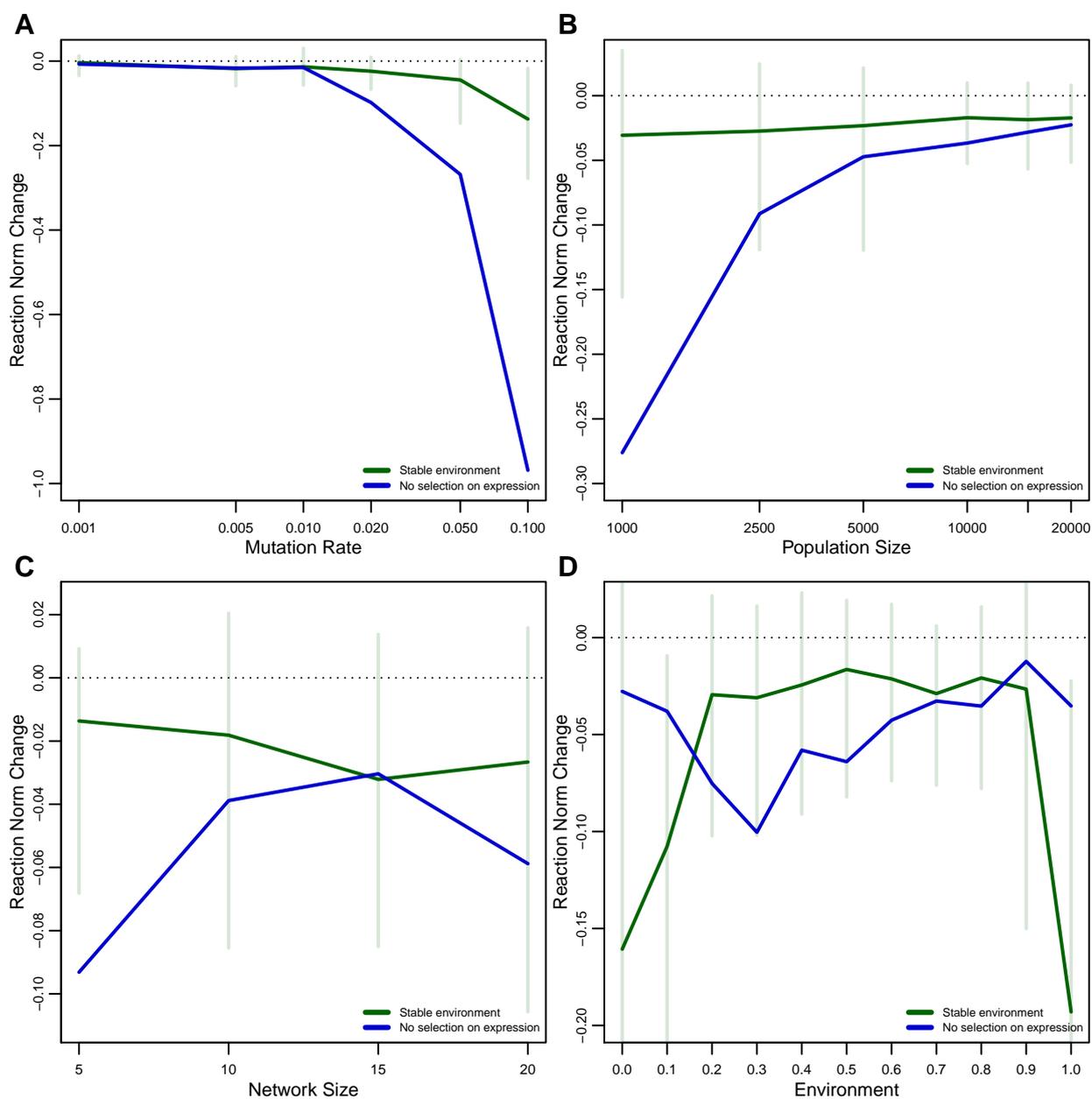


FIGURE 4.10 – **Robustness of results displayed in figure 2(b) to change in parameters.** The results displayed in figure 2b are reproduced with varying parameters. Panel A to D respectively show the loss of plasticity for varying values of mutation rate, population size, network size and environmental value (both optimum and sensor gene expression level).

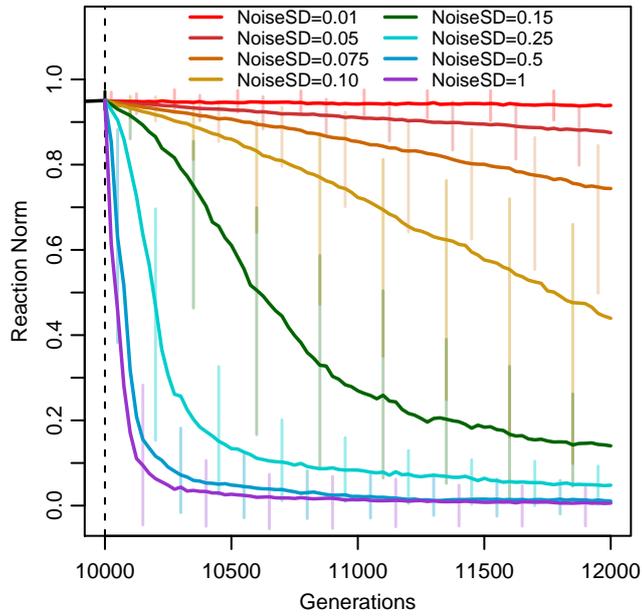


FIGURE 4.11 – **Slope change for populations submitted to constant environment with signals of varying noise.** We show the dynamics of the median slope of the average individuals from 100 populations evolved in a fluctuating environment for 10,000 generations when put in a constant environment with an unfaithful signal. Unfaithfulness of the signal is obtained by drawing, at every generation, a new signal value in a gaussian distribution, with the indicated standard deviation and centred on the unchanging optimum.

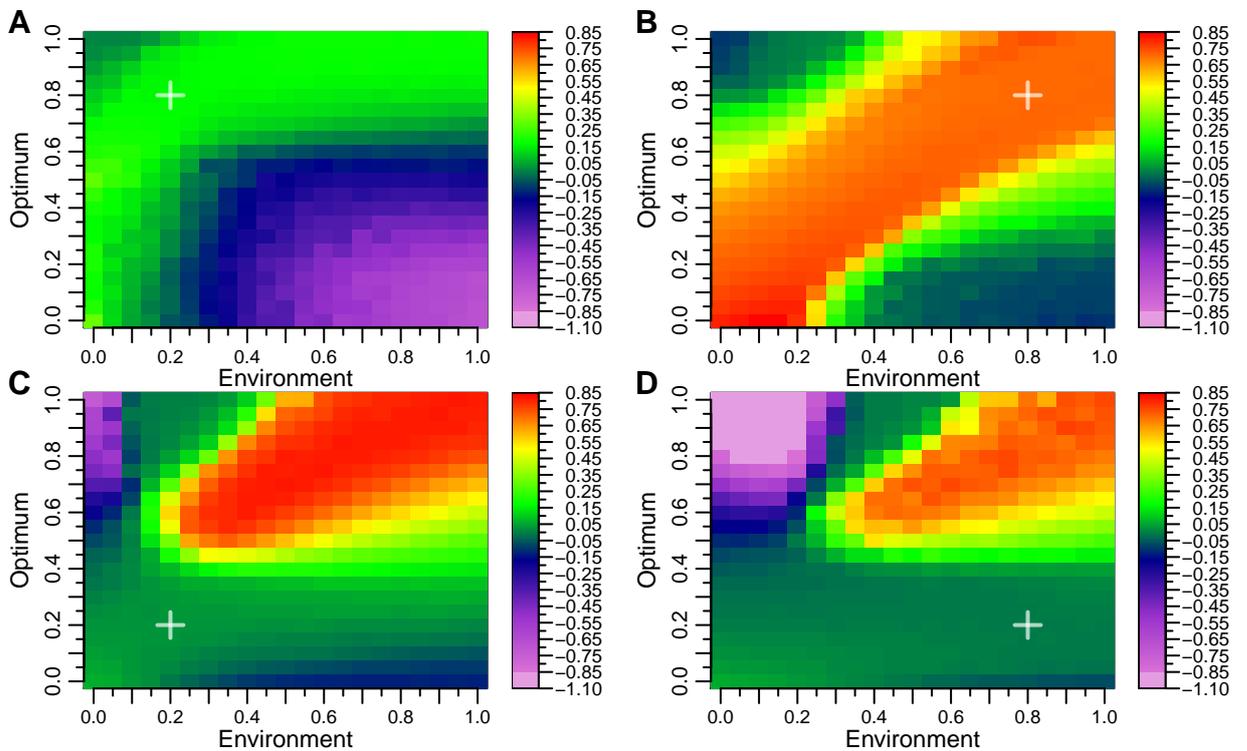


FIGURE 4.12 – **The change of reaction norm in response to an environmental shift is coherent through different burn-ins environments.** The same heatmap of median slope values as the one displayed in figure 5a is obtained for burn-ins in various environments. Values of sensor gene expression level and selected gene optimal expression level are respectively : 0.2 and 0.8 in panel A, 0.8 and 0.8 in panel B, 0.2 and 0.2 in panel C and 0.8 and 0.2 in panel D.

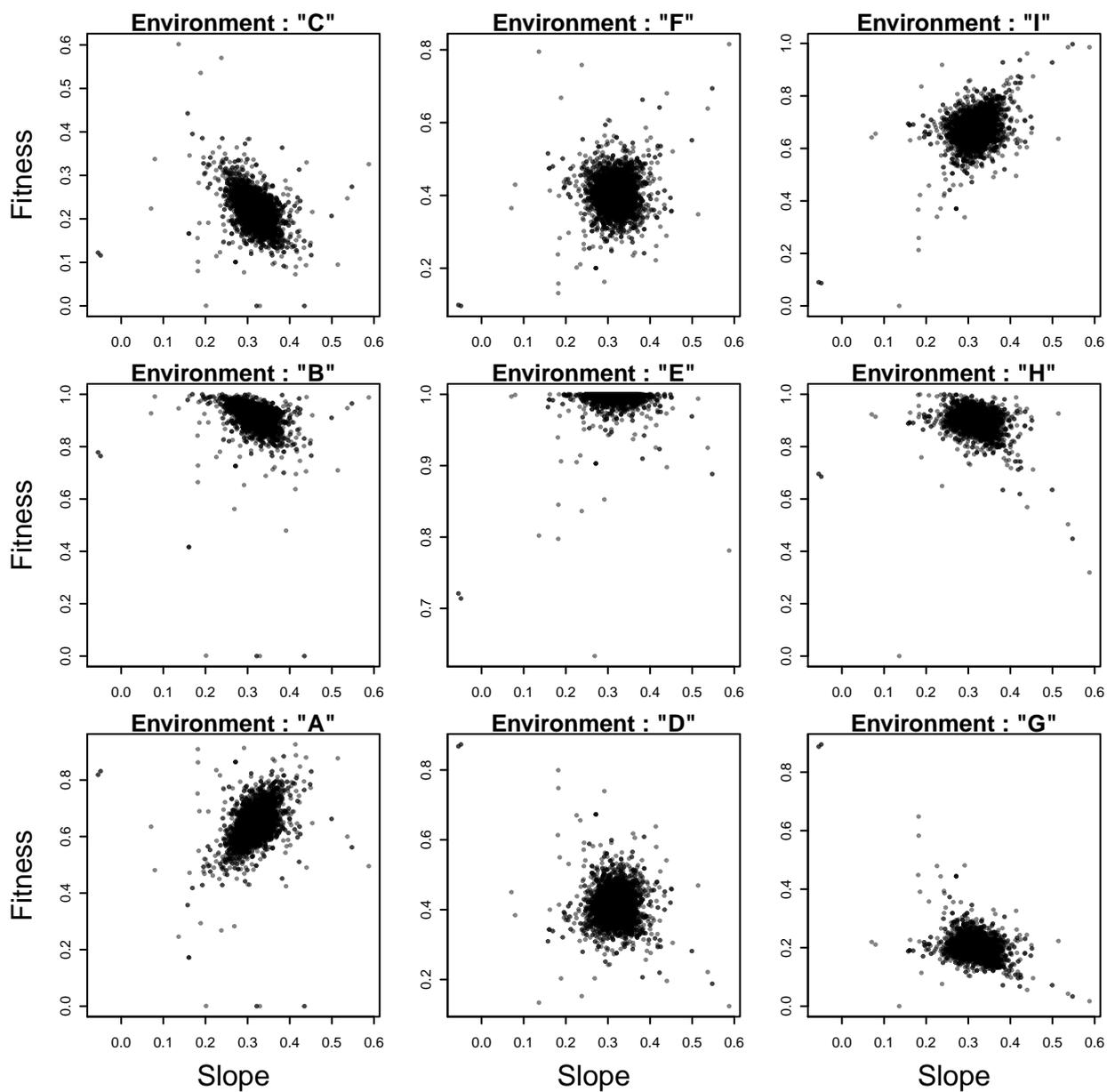


FIGURE 4.13 – Variation in slope can be readily exapted in a new environment. 5000 individuals sampled in 25 replicate are assessed for their slope at the end of the burn-in (x-axes) and their fitness (y-axes) in each of the 9 new environments (panels “A” to “I”) outlined in figure 5a.

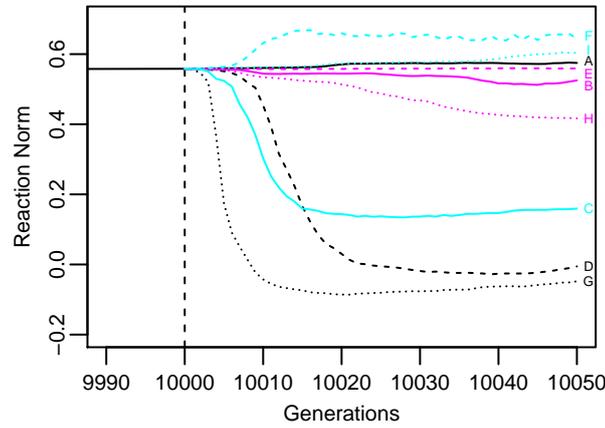


FIGURE 4.14 – **Reaction norm evolves in response to an environmental shift, even in absence of new mutations.** The same dynamics of reaction norms slopes as the ones displayed in figure 5b are shown. However in the results presented here, the same populations used for figure 5 were put in new environments without new mutations arising.

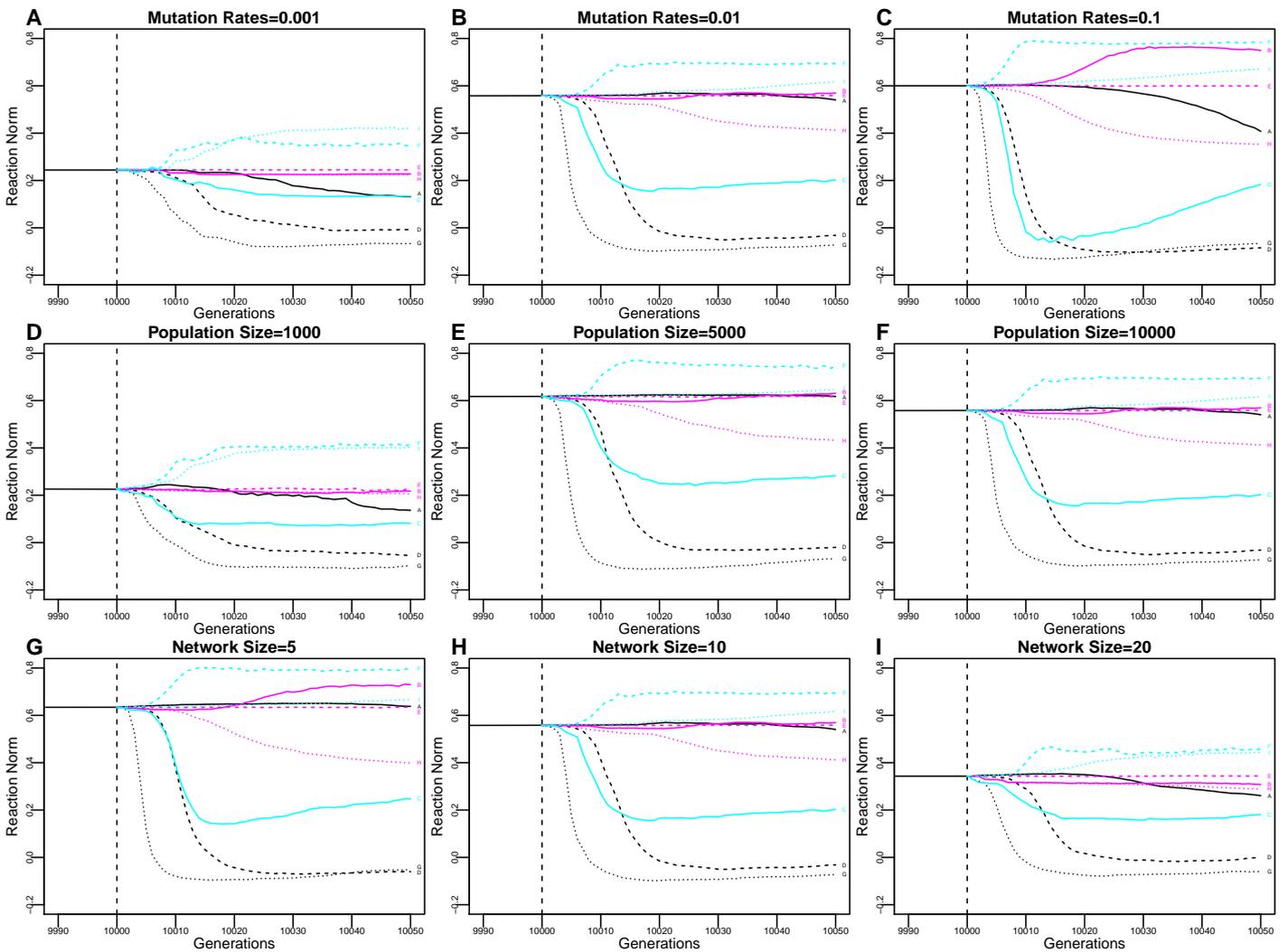


FIGURE 4.15 – **Robustness of results displayed in figure 5(b) to change in parameters.** The results displayed in figure 5b are reproduced with varying parameters. Top row : varying mutation rate, middle row : varying population size, bottom row : varying network size. To allow simulations to happen in a reasonable computation time, panels B, H and F show the same results as the one presented in figure 5b. Moreover, simulations with higher population size than the default value were not produced.

4.3 Résultats additionnels

L'hypothèse que certains des résultats présentés (l'absence de perte de plasticité, ou la forte évolvabilité des normes de réactions) dépende du niveau d'intégration du phénotype observé plutôt que de certaines simplifications du modèle gagne à être développée par des modèles représentant les mécanismes permettant l'existence de la plasticité phénotypique. L'affinement de cette hypothèse peut être fait par une approche théorique, en relâchant certaines simplifications du modèle. Il serait intéressant, par exemple, d'étudier la capacité des réseaux à mettre en place et à maintenir, en absence de sélection, des normes de réactions de forme plus complexe ou fonctions de multiple signaux. Il est également possible de mettre en place une relation indirecte entre l'expression de gènes et les traits sélectionnés ([DRAGHI et WHITLOCK \[2012\]](#)). Par exemple, contraindre la plasticité par l'existence d'effets pléiotropes de différents gènes sur différents traits pourrait permettre d'étudier l'importance de la modularité, comme réduisant les corrélations génétiques, dans la mise en place de phénotypes plastiques ([PIGLIUCCI \[2005\]](#); [WEST-EBERHARD \[2003\]](#)) et, peut-être, cette complexification de la relation génotype-phénotype pourrait rendre possible la perte de plasticité en environnement constant.

Enfin, l'existence dans le modèle d'une matrice d'interaction retraçant la topologie du réseau de régulation permet d'élaborer des hypothèses sur les effets de la plasticité sur l'évolution de propriétés topologiques des réseaux d'interaction. Le développement d'outils permettant de caractériser ces propriétés et leur évolution est un enjeu majeur de la biologie moderne ([BARABASI et OLTVAI \[2004\]](#); [PROMISLOW \[2005\]](#); [ULLER et collab. \[2018\]](#)). De plus la similarité des phénotypes d'expression du modèle de Wagner avec des données d'expressions normalisées peut faciliter la transposition de ces prédictions à des données réelles, chez lesquelles la caractérisation de réseaux de régulation est difficile ([PFENNIG et EHRENREICH \[2014\]](#)). Dans l'optique de promulguer l'usage du modèle de Wagner pour l'étude mécanistique de systèmes de régulations permettant la mise en place d'une réponse plastique, je produis, ci-après, quelques résultats préliminaires décrivant le type de réponse plastique (section [4.3.1](#)) et sa capacité à répondre à des pressions de sélection plus complexes (section [4.3.2](#)).

4.3.1 Caractérisation de la réponse plastique

4.3.1.1 Plasticité labile ou développementale

La plasticité phénotypique étudiée a été mise en place par des populations en réponse à des environnements changeants ou constants. Ainsi nous avons étudié des réponses plastiques adaptatives ou non adaptatives. Le caractère actif ou passif de ces

réponse peut être soumise à la prise en compte du niveau d'intégration du phénotype observé et n'est pas discuté ici. Pour compléter ces considérations, et au regard de la robustesse intrinsèque des réseaux à des perturbations de leur état (voir chapitre 3), il est intéressant d'étudier leur capacité à changer de bassin d'attraction en réponse à un changement de signal plastique. Une mesure de cette capacité a été produite en comparant la *fitness* géométrique d'un même individu développé indépendamment dans chaque environnement (produit des *fitnesses* dans chaque environnement) avec celle que ce même individu aurait s'il devait atteindre successivement tous les états d'équilibre (démarrer la cinétique d'équilibrage du réseau dans un environnement depuis un état d'équilibre atteint dans un autre environnement). Un individu incapable de produire un équilibre d'expression optimal dans un environnement donné si son développement est initié depuis l'équilibre atteint dans un autre environnement présenterait une réponse plastique développementale. Inversement, si sa *fitness* géométrique ne diffère pas entre ces deux méthodes, la plasticité peut être caractérisée de labile.

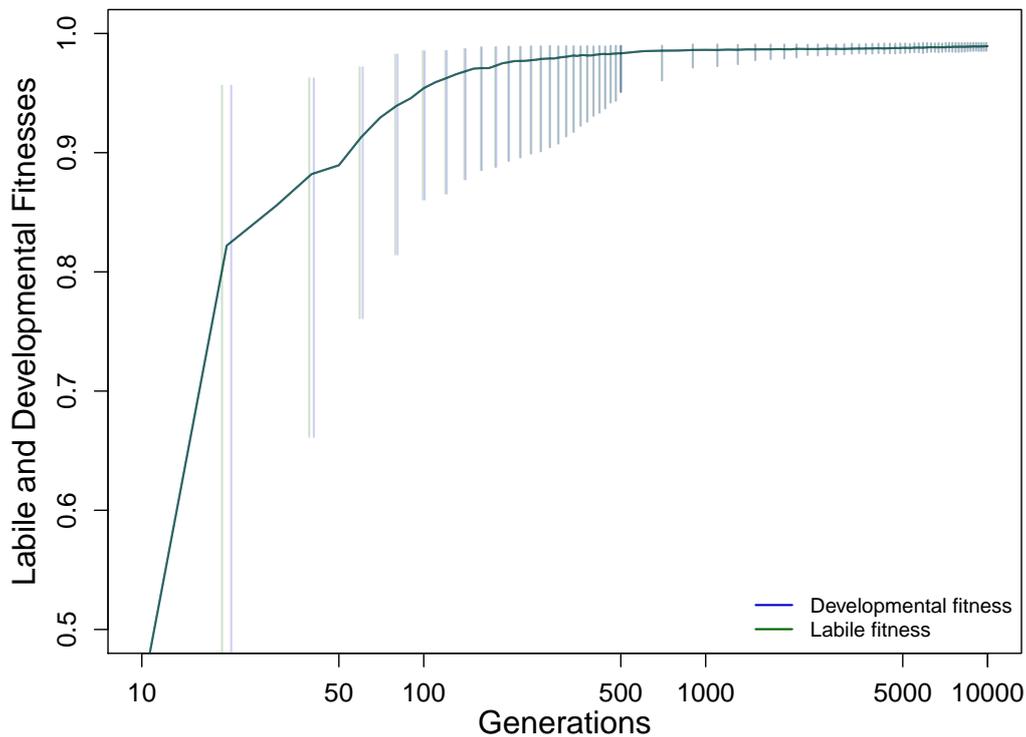


FIGURE 4.16 – DYNAMIQUE DE *fitnesses* MESURÉES POUR UNE PLASTICITÉ "LABILE" OU "DÉVELOPPEMENTALE". Une mesure de la *fitness* "developmentale" (produit de *fitnesses* dans des environnements indépendants, en bleu) et de la *fitness* "labile" (*fitnesses* estimées successivement dans chaque environnement, en vert) est menée sur 100 populations évoluées en environnement changeant. Notez que les abscisses sont sur une échelle logarithmique. Les barres verticales représentent les 5% et 95% des résultats pour 100 populations. La différence entre ces deux mesures étant faible, sa dynamique n'est pas présentée ici

Nous utilisons donc la différence de *fitness* évaluée par ces deux méthodes comme mesure du caractère développemental ou labile de la plasticité. La figure 4.16 montre une dynamique des *fitnesses* mesurées par ces deux méthodes, sur l'individu moyen de 100 populations. L'absence de différences entre ces deux mesures indique que la plasticité étudiée ici est labile, plutôt que développementale. De manière intéressante, cette absence de différences est présente dès les premières générations et maintenue tout au long de la dynamique évolutive. De manière inattendue, après plusieurs milliers de générations, la *fitness* « développementale » semble légèrement inférieure à la *fitness* « labile » (mesure non présentée ici). Cette différence pourrait être due à la différence du nombre de pas de temps alloués à l'équilibrage de l'expression des gènes entre ces deux méthodes, permettant d'atténuer les oscillations à l'équilibre et affecter la contre-sélection de l'instabilité développementale. Du fait de la faiblesse de l'effet (différence de *fitness* de l'ordre de 10^{-6} , la piste n'a pas été développée et ce constat n'affecte en rien l'assignation d'un caractère labile plutôt que développemental à la plasticité considérée ici.

4.3.1.2 Effet de la sélection pour la stabilité développementale sur l'évolution de la plasticité

Bien qu'omniprésente dans les études employant le modèle de Wagner, la sélection sur la stabilité développementale (sous la forme d'un rejet des individus instables de l'analyse (WAGNER [1994]) ou d'une pression de sélection explicite (SIEGAL et BERGMAN [2002])) semble représenter une contrainte non négligeable mais peu caractérisée sur l'évolution des réseaux de régulation (voir aussi les résultats présentés au chapitre précédent, notamment fig. 3.4). Nous avons vérifié si la sélection stabilisante en environnement constant protège une norme de réaction non plastique de la même manière qu'une norme de réaction plastique (fig. 4.17). Effectivement, sous sélection pour un niveau d'expression constant pendant 5000 générations ou sous dérive, ces résultats sont similaires pour des normes plates ou plastiques. Cependant, en présence de sélection sur la stabilité développementale seule (sans sélection pour le niveau d'expression), la norme de réaction semble atteindre un équilibre évolutif présentant une pente légèrement positive (autour de 0.2). De plus, et contrairement à une situation de dérive pure, pendant cette dynamique, peu de populations semblent atteindre une pente négative, indiquant une forme de contrainte à son évolution. Encore une fois, ces résultats n'ont pas encore été développés mais quelques pistes peuvent être discutées.

Tout d'abord, la dynamique de l'évolution de la plasticité sous sélection contre l'instabilité développementale seule pourrait être observée au niveau de la norme de réaction moyenne d'une population (plutôt que d'utiliser la pente comme indicateur) et sur un temps plus long. En effet, il est attendu que sous sélection contre l'instabilité

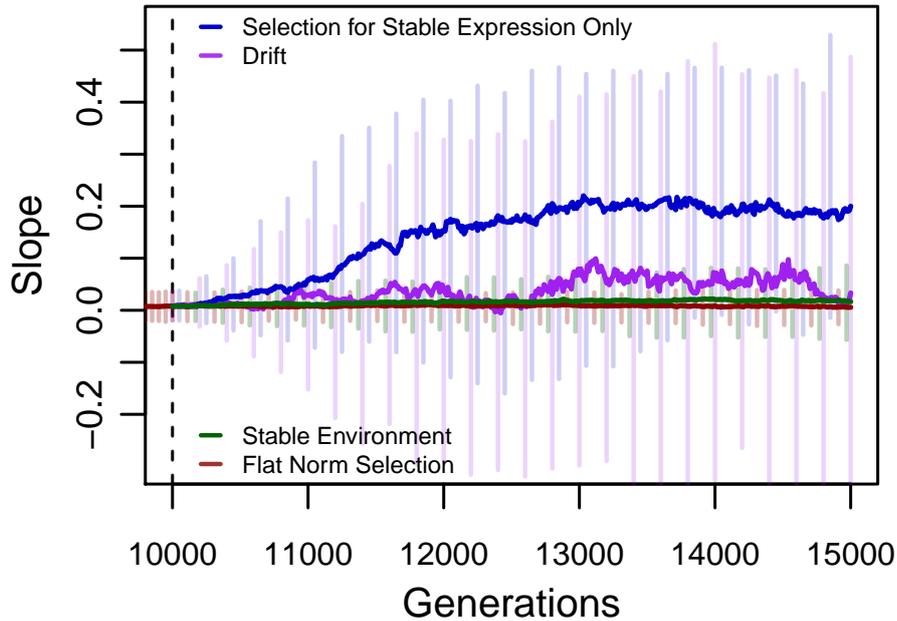


FIGURE 4.17 – DYNAMIQUE D’ÉVOLUTION D’UNE NORME DE RÉACTION PLATE EN ENVIRONNEMENT CONSTANT. Cette figure est similaire à la figure 4.2. Cependant, ici, la dérive est représentée (violet) et diffère de la seule sélection sur la stabilité développementale (bleu). La sélection stabilisante en environnement constant est encore représentée en vert et est similaire au contrôle maintenant les conditions du "burn-in", ici, une contre-sélection des individus plastiques.

développementale seule, le niveau d’expression des gènes se fixe à un extrême d’expression. Ceci facilite la mise en place d’une expression stable et réduit l’effet de mutations sur le niveau et donc la stabilité d’expression (RÜNNEBURGER et LE ROUZIC [2016]). L’état observé en figure 4.17 est peut-être transitoire, avec des expressions évoluant vers un extrême, causant une modification de la pente médiane de l’individu moyen des populations. Ainsi, à une échelle évolutive plus longue, la pente pourrait revenir à 0. Ceci contrasterait avec la dynamique évolutive rapide observée pour les normes de réaction dans les autres conditions et indiquerait, le cas échéant un rôle important de la sélection pour la stabilité développementale dans l’évolution des normes de réaction plastiques dans ce modèle.

Cependant, s’il s’avère que les normes de réactions adoptent effectivement une pente légèrement positive de manière évolutivement stable en présence de la seule sélection sur la stabilité développementale, ceci pourrait éclairer sur le rôle de cette force de sélection sur l’évolution de réseaux de régulations non plastiques. En effet, après plusieurs milliers de générations de sélection fluctuante menant à l’évolution de plasticité phénotypique, des populations soumises à dérive ou à la seule sélection sur la stabilité développementale ne diffèrent pas dans l’évolution de leur pente (résultats non présentés). Ainsi, la sélection pour une expression stable à l’équilibre semble avoir un

effet sur des réponses contraintes à ne pas être plastiques (sélection pour une norme plate, présentée en figure 4.17). Par opposition, les effets de cette pression de sélection sur des réponses plastiques ne diffèrent pas des conditions de dérive (lesquelles sont présentées en figure 4.2). En effet présenter une norme de sélection plate semble être un optimum difficile à atteindre dans les simulations étudiées, particulièrement après une première étape de sélection pour une réponse plastique (voir figs. 4.7b 4.9c). Il serait donc intéressant d'étudier si la sélection pour des normes plates mène à une variance d'expression à l'équilibre (donc une instabilité développementale) plus élevée que la sélection pour des normes plastiques et si, conséquemment, l'évolution de réponses non plastiques serait facilitée en absence de contre-sélection pour l'instabilité développementale. Ces résultats font écho à ceux concernant la capacité réduite des populations à se canaliser génétiquement en présence de multiples contraintes (sur le « temps ontogénétique » et la sélection sur la stabilité développementale, voir chapitre 3). Si les réseaux de régulation sont intrinsèquement sensibles à des changements de l'environnement (ils présentent des normes non adaptatives non plates) la sélection pour une norme plate pourrait être une contrainte développementale, de la même manière que la contre-sélection de l'instabilité développementale. Ainsi, en présence de la seule sélection sur la stabilité développementale, le maintien d'une norme plate ne survient pas et sa pente atteint une valeur légèrement positive.

4.3.2 Évolution de normes de réaction

4.3.2.1 Capacité d'extrapolation et effet mémoire

Plus haut, l'idée que la rapidité de l'évolution de la plasticité adaptative dans le modèle est due à la présence de pressions de sélections simples a été évoquée. Des résultats préliminaires précédents ont montré que, sélectionnés dans deux environnements avec un optimum étant une fonction linéaire d'un signal environnemental, les gènes présentaient une expression intermédiaire dans un environnement intermédiaire. Ainsi, dans ce modèle, les réseaux de gènes semblent posséder une facilité à mettre en place des réponses continues, lisses, plutôt que des réponses à seuil.

Cette tendance à extrapoler un signal de manière continue peut être observée dans la figure 4.18. Des populations ont été soumises à un signal environnemental dans une gamme d'environnements (de 0 à 0.5), et leur réponse dans la totalité des environnements (de 0 à 1) a été observée. La forme totale de la norme de réaction est, au premier abord, assez similaire au cas où la sélection a été appliquée dans tous les environnements : elle est proche d'une droite d'une pente de 1 et légèrement sigmoïde, aplatie aux environnements extrêmes (fig 4.18a ou b). Cependant, elle présente une différence notable dans des environnements « inconnus », pour lesquels la population

n'a pas été soumise à sélection : la norme de réaction y est plus variable entre populations. Si cette forte variabilité dans des environnements extrêmes, libre des effets de la sélection, est maintenue au sein d'une population de la même manière qu'entre populations soumises aux mêmes contraintes, elle peut participer à l'adaptation à des environnements nouveaux. Ces résultats semblent cohérents avec ceux proposés par [GHALAMBOR et collab. \[2007\]](#) dans un modèle discursif. Ces derniers présentaient une norme de réaction comme une ficelle tendue par les effets de la sélection. Les environ-

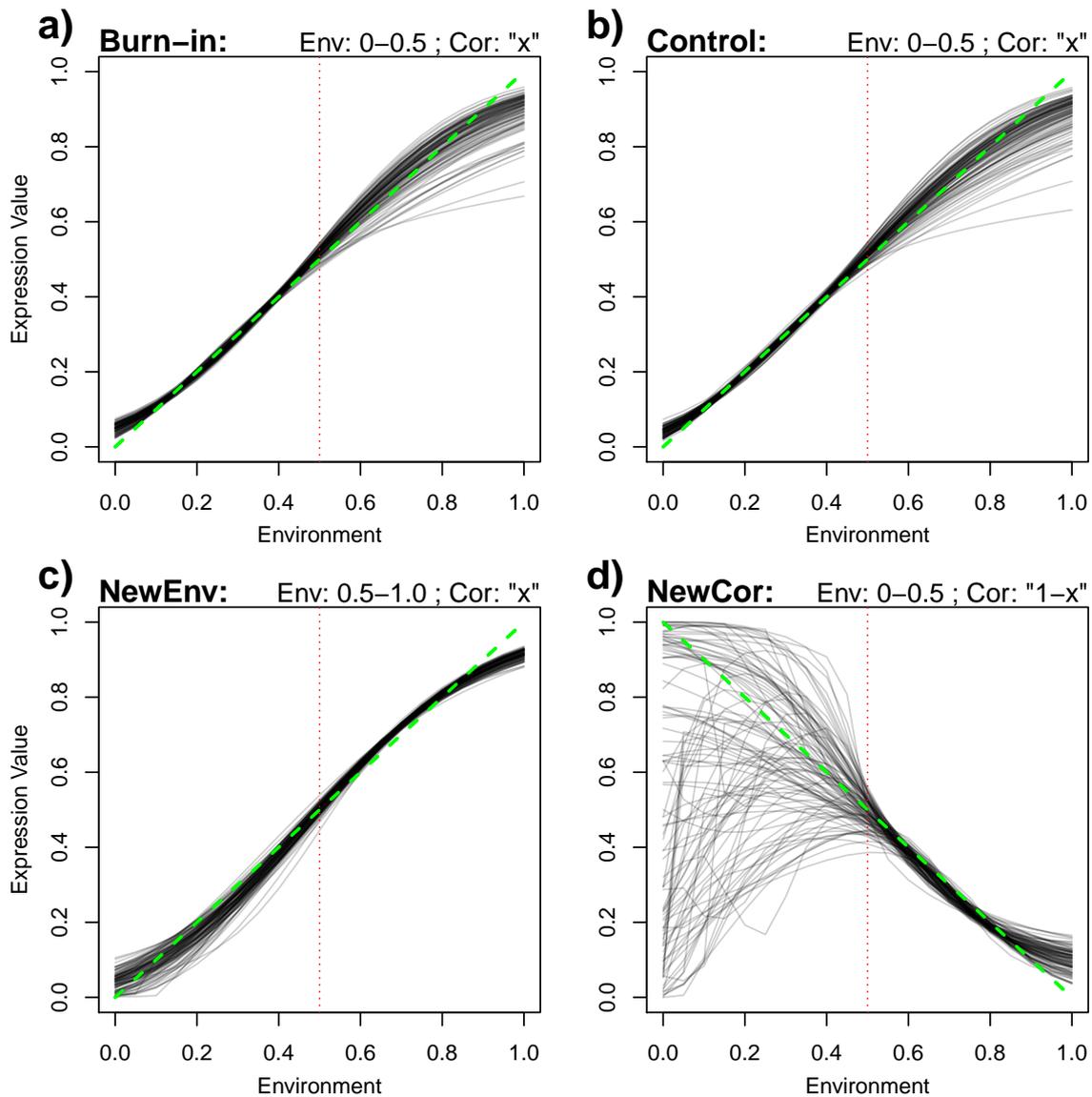


FIGURE 4.18 – NORMES DE RÉACTIONS D'INDIVIDUS ÉVOLUÉS DANS UN SOUS-ENSEMBLE D'ENVIRONNEMENTS. Après avoir évolué 10.000 générations dans un environnement fluctuant entre 0 et 0.5 avec un optimum d'expression égal au signal environnemental (a). Les populations sont maintenues dans les mêmes conditions (b), exposées à un nouvel environnement (0.5 à 1) avec la même relation entre signal et optimum (c) ou maintenues dans le même environnement mais avec une relation optimum-signal inversée (d). Les tirets verts indiquent la relation optimum-signal et les pointillés rouges distinguent les deux environnements.

nement non sélectionnés permettant une évolution neutre, aboutissant à une plus forte variabilité pouvant participer à l'adaptation à un changement d'environnement.

De plus, sélectionner dans un nouvel environnement (de 0.5 à 1), relâche la sélection sur la gamme d'environnements initiale (de 0 à 0.5, voir fig 4.18c). La forme de la norme de réaction est maintenue dans l'environnement initial, en absence de sélection, bien que, encore une fois, dans des environnements extrêmes (ici, proches de 0) la variabilité est plus forte. Cette protection de la forme de la norme de réaction, en accord avec les résultats présentés en figure 4.9, dénote une forme « d'effet mémoire » des réseaux de régulation en réponse à un signal. Cet effet mémoire désigne une facilité à reproduire des phénotypes sélectionnés par le passé et tient une place intéressante dans l'étude de l'évolution, notamment en rapport avec les conséquences évolutives de corrélations génétiques (WATSON et collab. [2014]). Cette terminologie met d'ailleurs en avant un lien conceptuel existant entre les systèmes cognitifs d'apprentissage et les réseaux de régulation (FIERST et PHILLIPS [2015]).

Enfin, la figure 4.18d illustre que, malgré cet effet mémoire, l'intégralité de la norme peut changer en réponse à une nouvelle pression de sélection. De manière intéressante, certaines normes de réaction prennent cependant une forme « en cloche » quand soumises à une nouvelle corrélation optimum-signal dans une nouvelle gamme de signaux environnementaux. Si cette forme peut apparaître en absence de sélection explicite, il est pertinent de se demander si des optimums non linéaires représentent une pression de sélection plus complexe que ceux employés dans la présente étude. Ceci peut répondre à la question de l'importance de la complexité sur nos résultats, par exemple en indiquant si des normes de réaction non linéaires nécessiteraient plus de régulateurs et seraient donc soumises à érosion par accumulation de mutation. Inversement si la forme de la norme de réaction optimale n'affecte pas la capacité de la sélection stabilisante pour un environnement constant donné à protéger la réponse plastique dans tous les environnements, ceci confirmerait que la réponse plastique est émergente à la relation génotype phénotype et ne se comporte pas comme un trait perdu en absence de sélection.

4.3.2.2 Complexité des optimums de sélection

Des normes de réactions à pente négative n'apparaissent que rarement en environnement constant (voir 4.3b). Cependant la prévalence des normes de réactions présentant une pente positive provient probablement des fréquences des environnements sélectionnés et de l'histoire évolutive des populations, plutôt que du fait qu'une pente négative est plus difficile à mettre en place. En effet, l'apparition de plasticité non adaptative est due à l'intégration du gène signal dans le processus de régulation du gène sélectionné dès les premières générations de la simulation, favorisée par le fait que son expression

est généralement plus élevée que celle des autres gènes, initialement activés au taux d'expression constitutive. Ainsi, toute mutation sur une régulation entre le gène signal et le gène sélectionné (sélectionné plus fréquemment pour être exprimé plus fort que le taux d'expression constitutif) aura plus d'effets que si elle survenait sur un autre gène. Dans les réseaux de régulations présents aux premières générations d'une simulation, où les régulations ont peu d'effet et les gènes sont exprimés près du taux d'expression constitutif, une mutation augmentant l'interaction activatrice du gène sélectionné par le gène signal a donc une plus forte chance d'être très avantageuse et sa fixation mettra en place une norme de réaction à pente positive. Des résultats préliminaires indiquent que réduire la gamme d'environnements pour des valeurs plus proches de 0 ou augmenter le taux d'expression constitutif réduit la prévalence d'une réponse plastique avec une forte pente positive. Ici, je m'intéresse à l'impact de la complexité sur l'évolution de plasticité adaptative, soumise à sélection. En ce cas, des normes de réaction à pentes négatives peuvent être obtenues et sont également résistantes à la perte de plasticité en environnement constant.

Les résultats présentés sur la plasticité adaptative (concernant son acquisition rapide, sa capacité à se canaliser et son absence de perte en environnement constant) sont robustes à la sélection d'une pente négative ou positive. De plus, ils ont également été validés quand plusieurs gènes sont soumis à sélection pour des normes optimales à pente positives ou négatives et plus ou moins fortes. Cette complexification arbitraire des pressions de sélection ne semble donc pas affecter nos résultats. Je fournis cependant, en figure 4.19, des résultats préliminaires illustrant la capacité de réseaux de régulation à répondre à des optimums de sélection non linéaires, qui semblent plus contraignants pour la mise en place de plasticité.

Les résultats présentés en figure 4.19 semblent indiquer que des normes de réactions à seuil peuvent être mises en place par des réseaux de régulation (fig. 4.19b), de même que des normes de réaction "en dents de scie" (fig. 4.19g-j). Cependant des normes de réaction en créneau (fig. 4.19b-d) semblent de plus en plus difficiles à mettre en place au fur et à mesure que le nombre de seuils augmente. Enfin, des normes en escalier n'ont pas été obtenues (fig. 4.19e, f). Augmenter la force de sélection n'a pas permis d'évoluer des normes en escalier ou en créneau. Ces résultats préliminaires indiquent que le nombre de seuils ou de changements de signe dans une norme de réaction peut servir d'index pour évaluer sa complexité. Ainsi l'évolution de normes plus complexes, selon cette mesure, semble bel et bien plus contrainte que l'évolution de normes linéaires. Enfin, d'autres résultats indiquent, étonnamment, qu'augmenter le nombre de gènes dans un réseau (de 6 à 24), non seulement ne permet pas de surmonter cette contrainte, mais semble diminuer la capacité de la sélection à mettre en place ces normes de réaction 4.20.

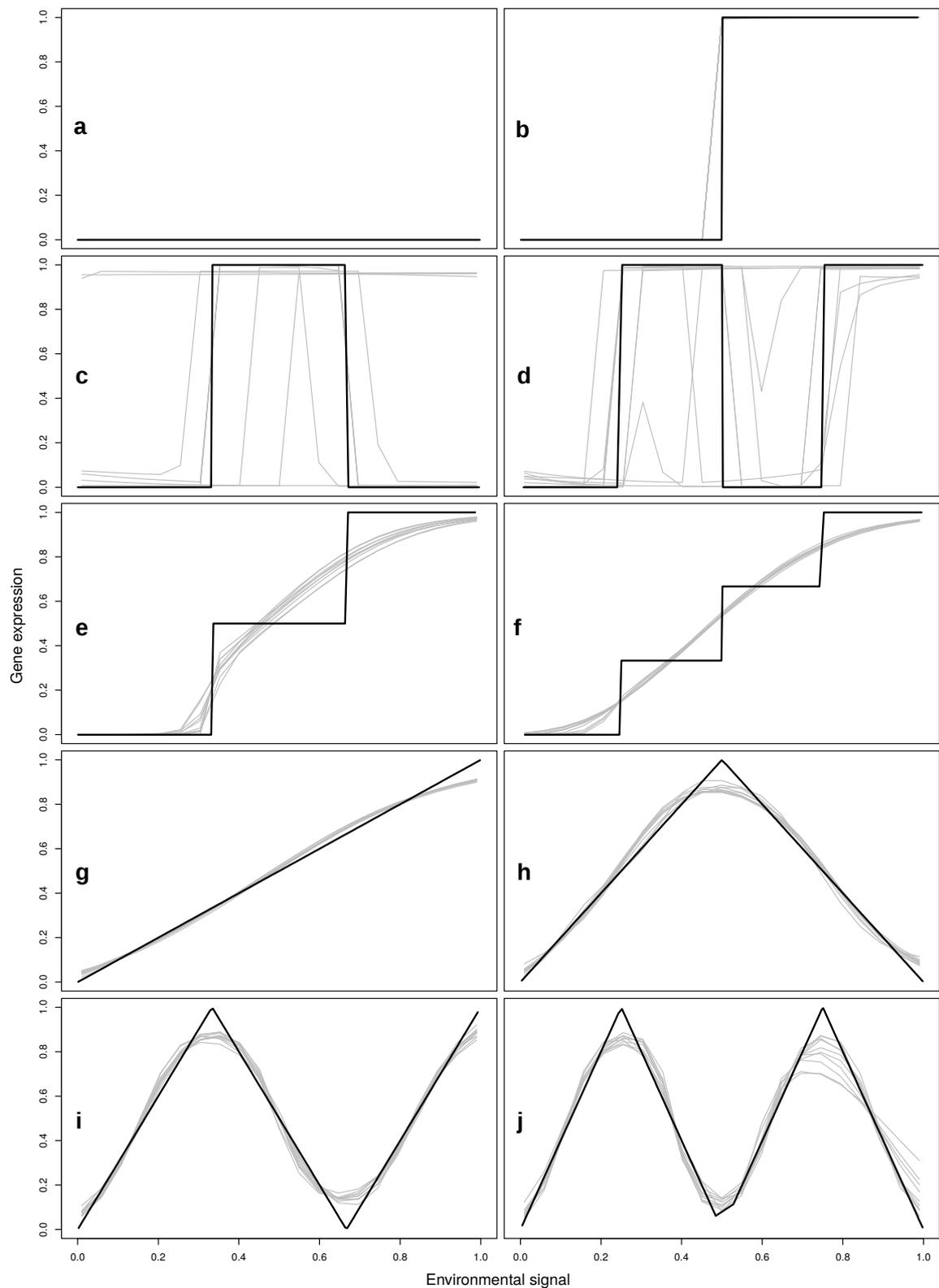


FIGURE 4.19 – SÉLECTION DE RÉSEAUX DE RÉGULATION PRÉSENTANT DES FORMES DE NORME DE RÉACTION DE COMPLEXITÉ DIVERSE. Des populations ont été soumises à des environnements changeants avec des relations optimum-signal particulières : (a) norme plate, (b) fonction à seuil, fonctions en créneau de complexité croissante (c, d), fonctions en escalier de complexité croissante (e, f) et fonctions polynomiales de complexité croissante (g-j).

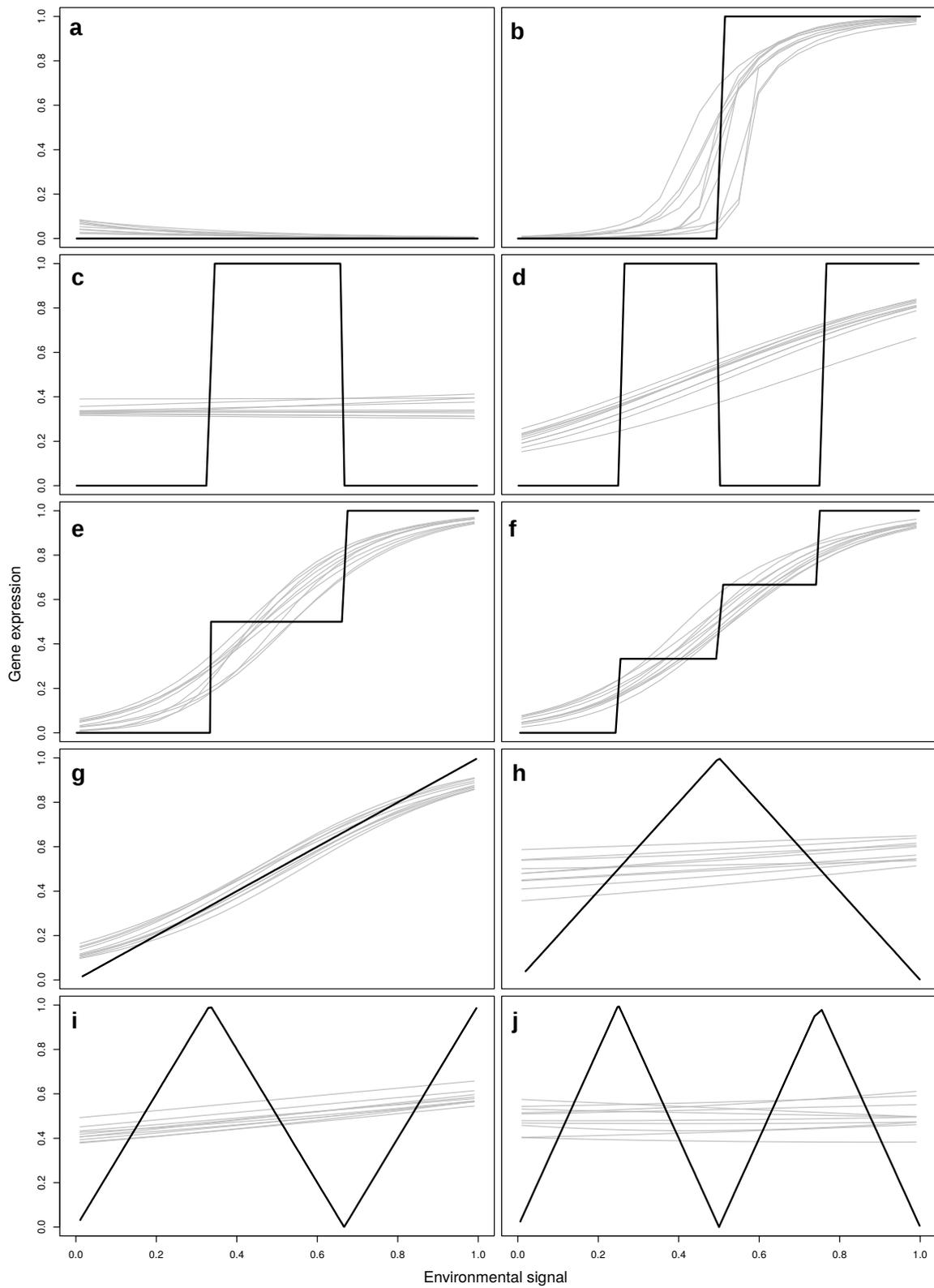


FIGURE 4.20 – SÉLECTION DE PLUS GRANDS RÉSEaux DE RÉGULATION PRÉSENTANT DES FORMES DE NORME DE RÉACTION DE COMPLEXITÉ DIVERSE. Cette figure est similaire à la figure 4.19. Cependant, ici, le nombre de gènes a été augmenté de 6 à 24.

Ces résultats, bien que très préliminaires, servent ici de démonstration de faisabilité, indiquant que des normes de réactions diverses peuvent être obtenues dans le modèle de Wagner. Le fait que certaines puissent se mettre en place plus facilement que d'autres soutient l'utilité de son emploi pour l'étude des contraintes sur la mise en place de réponses plastiques complexes et permettrait d'aborder ces travaux du point de vue de la topologie des régulations. Enfin, il est possible, dans ce modèle, d'utiliser plusieurs gènes senseurs et d'étudier l'intégration des signaux environnementaux par le réseau de régulation, un paramètre récemment mis en avant pour son importance dans notre manière de définir une réponse plastique à un environnement (CHEVIN et LANDE [2015]). Ainsi, ce modèle constitue un support simple pour l'étude de la mise en place de normes de réactions dans des réseaux de régulation et permettrait d'élucider, notamment, l'importance de la topologie dans l'intégration d'un signal et la mise en place de plasticité pour des phénotypes d'expression.

Chapitre 5

Discussion Générale

Sommaire

5.1	La Synthèse étendue de l'évolution	157
5.1.1	La place de l'environnement dans la synthèse moderne	157
5.1.2	Apports d'une synthèse évolutive étendue	158
5.1.3	Rôle des propriétés du développement sur l'évolution	160
5.2	Rôle de l'environnement dans l'évolution du développement	162
5.2.1	Hérédité non génétique et évolvabilité	162
5.2.1.1	Construction de niche dans un réseau de régulation	163
5.2.1.2	Interférence entre les systèmes génétiques et non génétiques	165
5.2.2	Canalisation dans des modèles de réseaux de régulation transcriptionnelle	168
5.2.2.1	Stabilité d'expression et canalisation	168
5.2.2.2	Canalisation génétique et environnementale	169
5.2.2.3	Canalisation des normes de réaction	170
5.2.2.4	Pistes pour l'étude de l'assimilation génétique et de l'effet Baldwin avec un formalisme de réseau de gène	173
5.3	Conclusion	177

Dans cette étude des relations génotype-phénotype, je me suis particulièrement intéressé au rôle de l'environnement dans leur détermination. Notamment, j'ai abordé l'intégration de l'environnement au processus de détermination des phénotypes par le biais des effets de l'épigénétique (spécifiquement, de l'hérédité maternelle des phénotypes) et de la plasticité phénotypique dans l'évolution de réseaux de régulation. L'étude de ces deux phénomènes, et surtout leur rôle dans l'évolution, fait l'objet de nombreux débats, allant jusqu'à appeler à la remise en question du cadre conceptuel de la synthèse moderne avec lequel ils sont étudiés (voir [JABLONKA et LAMB \[2005\]](#); [PIGLIUCCI et MULLER \[2010\]](#); [WEST-EBERHARD \[2003\]](#) pour des ouvrages de référence sur ces questions). Dans ce chapitre je reviens sur les apports de ces résultats dans le cadre de l'étude du rôle de l'environnement dans l'évolution de caractères complexes. La section [5.1](#) présente la synthèse étendue de l'évolution, dans laquelle cette considération tient une place importante. Les résultats présentés plus haut sont décrits sous l'angle de l'intégration de l'information environnementale par le système développemental en section [5.2.1](#), notamment en regard du rôle de la canalisation dans cette intégration (section [5.2.2](#)).

5.1 La Synthèse étendue de l'évolution

5.1.1 La place de l'environnement dans la synthèse moderne

La théorie darwinienne de l'évolution a apporté le concept central de sélection naturelle. Celle-ci dépend d'un mécanisme d'hérédité pour permettre l'adaptation des individus à leur milieu. Au début du XXe siècle, la redécouverte des travaux de Mendel permet l'identification d'un support de l'hérédité, ce qui va participer au déclin du Lamarckisme, et par la même, de l'hérédité des caractères acquis (voir [LOISON \[2018\]](#) pour une discussion sur la distinction entre ces deux concepts, et [BONDURIANSKY \[2012\]](#) qui développe le sujet du rejet de l'hérédité douce en fin du XXe, présenté en section [1.2.2.1](#)). Dans un premier temps, les variations continues permettant l'évolution graduelle par le biais de la sélection, proposées par Darwin, semblent en contradiction avec l'hérédité de mutations aux effets discrets retenue des travaux de Mendel (bien que ce dernier ait produit certains résultats, moins connus, sur des variations plus quantitatives impliquant plusieurs loci, [TURELLI \[2016\]](#)). Cependant des travaux ultérieurs, notamment ceux de Fischer, ont réconcilié l'existence de plusieurs mutations aux effets faibles avec une variation continue des caractères et ont permis la mise en place, après l'intégration des apports d'autres disciplines dans la première moitié du XXe siècle, de la synthèse moderne (voir [PIGLIUCCI \[2009\]](#) pour un court historique, dans cette optique). Avec l'identification d'un support de l'hérédité et de la transmission

de mutations permettant la variation des phénotypes, dans un contexte où l'hérédité des caractères acquis est rejetée de la théorie de l'évolution, l'environnement s'est vu reléguée au second plan dans l'étude de l'évolution. Il est principalement étudié comme participant à la variation des caractères sous forme de bruit dans un système génétiquement contrôlé, ou à la mise en place des paysages adaptatifs sous la forme de pressions de sélections, obstacles que les systèmes génétiques doivent surmonter (PIGLIUCCI [2009]).

Bien sur, la plasticité phénotypique reste un phénomène qui a attiré un intérêt de longue date dans l'étude de l'évolution et n'est pas exclue par la synthèse moderne. Cependant, c'est la considération de son rôle dans l'évolution qui diffère entre les deux cadres conceptuels discutés ici. Dans la synthèse étendue, la plasticité passe de « conséquence » du système génétique, équivalente à tout trait déterminé génétiquement, à acteur majeur du processus évolutif permettant, voire dirigeant, l'adaptation par l'évolution génétique. En cela, elle constitue une illustration de la différence de conception du rôle de l'environnement dans l'évolution entre ces deux modèles et représente souvent le fer de lance de l'argumentaire des partisans de la synthèse étendue (PIGLIUCCI [2009]; PIGLIUCCI et collab. [2006]; WEST-EBERHARD [2005]).

5.1.2 Apports d'une synthèse évolutive étendue

La considération portée au rôle de l'environnement dans la mise en place des phénotypes révèle l'intérêt de prendre en compte les processus développementaux, à la base de l'évolution des phénotypes et de leur propriétés. Le développement évolue et ses propriétés, façonnées par son histoire évolutive, peuvent affecter l'évolution subséquente des espèces. Cette nécessité de tenir compte des mécanismes permettant la mise en place des phénotypes dans le processus évolutif est bien décrite par cette citation de K.R. Popper : « [La synthèse moderne de l'évolution] est une théorie des gènes, mais le phénomène qui doit être expliqué par l'évolution est celui de la transmutation des formes » (PLATNICK et ROSEN [1987] *in* PIGLIUCCI [2009]). Ce constat met en avant la nécessité de comprendre les relations génotype-phénotype pour étudier l'évolution des caractères, et non pas des gènes. Mais, même sous ce regard, le développement peut rester perçu comme le déroulement d'un plan écrit dans le génome, et l'étude de son évolution en réponse à des facteurs externes peut se passer de l'inclusion de propriétés évolutives spécifiques au système développemental (LALAND et collab. [2015]). Pour découvrir certaines propriétés des organismes et leur éventuel impact sur les trajectoires évolutives, il peut être utile de changer d'approche, de méthode. C'est ce constat qui amène plusieurs évolutionnistes à promouvoir le développement d'un cadre conceptuel facilitant l'inclusion à la synthèse moderne de plusieurs propriétés des organismes ou de l'environnement. C'est cette approche à laquelle il est fait référence par la syn-

thèse évolutive étendue (LALAND et collab. [2015]; PIGLIUCCI [2009]). Bien qu'elle soit parfois présentée comme en opposition avec la synthèse moderne, la synthèse étendue vise à étudier l'impact de mécanismes plus ou moins bien caractérisés sur l'évolution (voir PIGLIUCCI [2009]). Ces mécanismes peuvent être abordés du point de vue de la synthèse moderne et ne remettent pas en question ses conclusions, mais un changement d'approche peut fournir des perspectives nouvelles (voir LALAND et collab. [2015] pour une revue sur les apports de la synthèse étendue et leur interprétation dans le cadre de la synthèse moderne, dont je présente certains points ci-après).

Parmi les domaines de la biologie moderne qui ont poussé à la considération de la nécessité d'une synthèse étendue pour intégrer certains nouveaux facteurs à notre compréhension des processus évolutifs, je me dois de mentionner la discipline de « l'évo-dévo » ainsi que la problématique de l'évolvabilité et de son évolution (LALAND et collab. [2015]; PIGLIUCCI [2008]). L'évo-dévo vise à employer une approche comparative pour l'étude des mécanismes développementaux sous-jacents à l'apparition de nouveaux phénotypes (CARROLL [2008]). Ainsi, elle permet de considérer que le développement des espèces est soumis à certaines contraintes évolutives façonnant son évolution future, et d'identifier des tendances dans les bases génétiques de l'évolution des formes et les mécanismes du développement (CARROLL [2008]).

Il peut être nécessaire de prendre en compte l'évolution du système développemental pour étudier l'évolution future des phénotypes. Aussi, l'évolvabilité est un autre point important dont l'étude est promulguée par la synthèse étendue. Cependant, son étude peut être menée de manière tout à fait compatible avec la synthèse moderne. Par exemple, l'étude de corrélations génétiques dues à la pléiotropie peut faciliter l'évolution des phénotypes dans l'axe de moindre résistance évolutive (SCHLUTER [1996] in JONES et collab. [2007]). Et l'étude de la possibilité de l'évolution de l'évolvabilité, par exemple, sous forme d'un biais mutationnel adaptatif, peut être menée par une approche développée indépendamment de l'idée d'une synthèse étendue (JONES et collab. [2014]). À ma compréhension, l'intérêt du cadre de la synthèse étendue consiste notamment dans sa capacité à conceptualiser de nouvelles propriétés du développement qui peuvent avoir un effet sur l'évolution. Certaines de ces propriétés sont analysables avec le cadre classique de la synthèse moderne mais un changement d'approche peut faciliter leur identification.

Que ce soit sous l'angle de l'étude de l'évolution du développement, des conséquences de l'évolvabilité sur l'adaptation (lesquelles peuvent être affectées par les propriétés du développement) ou du rôle de l'environnement dans la définition même du processus développemental, on retrouve le développement, ses propriétés et sa capacité à affecter l'évolution sont au cœur de l'approche défendue par la synthèse étendue (LALAND et collab. [2015]). Bien qu'il soit contemporain à la synthèse moderne, C.H.

Waddington compte parmi les pionniers dans l'intégration des propriétés du développement dans l'évolution. Sa compréhension du processus développemental, dépendant d'un environnement cellulaire, l'épigénotype, issu de l'interaction entre les gènes, s'approche de la compréhension conventionnelle de la génétique du développement moderne (DEANS et MAGGERT [2015]). L'épigénétique, *sensu* Waddington, permet d'expliquer l'existence de canalisation, une propriété du développement, et la canalisation peut affecter les trajectoires évolutives, par exemple par le biais du processus d'assimilation génétique (voir LOISON [2019], mais aussi 1.3.2.3). Ce rapprochement conceptuel explique sans doute le regain d'intérêt qu'ont connu ses travaux avec les récentes avancées en biologie du développement et les discussions sur les apports d'une synthèse étendue.

5.1.3 Rôle des propriétés du développement sur l'évolution

Plusieurs des propriétés du système développemental permettant de diriger l'apparition de variants phénotypiques et pouvant faciliter l'adaptation ont été présentées. Celles-ci sont un premier écart à l'interprétation classique du processus évolutif où des mutations aléatoires provoquent des variations phénotypiques majoritairement néfastes. Ainsi la canalisation du développement peut réduire l'effet délétère de perturbations génétiques ou environnementales et permettre l'exploration de réseaux neutres (voir sections 1.2.1.3 et 1.2.2), facilitant la mise en place de phénotypes nouveaux, potentiellement adaptatifs (voir WAGNER [2007], discuté en section 1.2.2.4, ou section 2.3.2.2 pour des études dans le cadre du modèle de Wagner).

En atténuant les effets de mutations, la canalisation génétique pourrait augmenter la modularité des traits, réduire les corrélations génétiques entre caractères, et ainsi faciliter l'adaptation (DE VISSER et collab. [2003]). On parle de biais développementaux pour désigner l'impact du système développemental sur l'apparition de variants phénotypiques. La notion de biais souligne la capacité du système de régulation qu'est le développement à intégrer « correctement », de manière adaptative ou moins délétère, des perturbations phénotypiques du fait d'une plasticité développementale (une notion défendue dans le cadre de la synthèse étendue sous le terme d'accommodation phénotypique (BRAENDLE et FLATT [2006]; WEST-EBERHARD [2003])). Cette capacité à biaiser l'effet de mutations peut être adaptative : le système développemental étant lui-même soumis à la sélection, la possibilité qu'il évolue de sorte à favoriser l'apparition de variants phénotypiques est étudiée sous l'angle de l'évolution de l'évolvabilité (PIGLIUCCI [2008], également présentée sous l'angle de l'évolution de la matrice M en réponse à la sélection, voir JONES et collab. [2014] ou section 2.1.2).

Ainsi, le système développemental confère aux relations génotype-phénotype des propriétés pouvant modifier l'apparition de variants phénotypiques d'origine génétique. Il participe également à l'intégration de l'environnement dans la *GP map*, aboutissant

à la mise en place d'une relation génotype-phénotype-environnement complexe. L'évolution des phénotypes se fait donc sous l'action de changements génétiques mais aussi via l'évolution de l'environnement dans lequel le développement produit un phénotype. On peut parler de « développement constructif » pour désigner cette relation entre le phénotype mis en place par le système génétique en réponse à l'environnement (interne ou externe) à une génération, et l'environnement d'une génération suivante qui peut être modifié par ce phénotype (LALAND et collab. [2015]). Ceci requiert d'une part la considération du développement, non pas comme un système déterminé génétiquement, mais comme un système de régulation où l'expression des gènes et l'environnement sont interdépendants (donc l'idée du développement comme un paysage épigénétique), mais aussi la possibilité que le phénotype de certains individus affecte l'environnement dans lequel prend place le développement des autres. Cette seconde considération se retrouve dans la synthèse étendue par l'intérêt porté aux formes d'hérédités non génétiques (regroupées dans la notion d'hérédité étendue), souvent perçues comme plus sensibles à l'environnement que l'hérédité génétique (BONDURIANSKY [2012]; DANCHIN et collab. [2011]).

Avant d'aborder spécifiquement le rôle de l'hérédité étendue dans ce phénomène de développement constructif, je conclurai cette section en présentant le concept proche de « causalité réciproque » (LALAND et collab. [2015]). Le développement constructif souligne le rôle de l'environnement dans la détermination d'un phénotype par le système développemental (abordable sous l'angle d'une interaction $G \times E$) mais prend en compte la possibilité de l'évolution de l'environnement. De la même manière, la causalité réciproque met l'accent sur le rôle de l'environnement et de son évolution, non pas sur la détermination d'un phénotype, mais sur les forces dirigeant son évolution. Les systèmes développementaux ont évolué en s'adaptant à des pressions de sélection, définies par leur environnement. La prise en compte de la capacité du développement à changer l'environnement dans lequel la mise en place d'un phénotype prend place appelle également à considérer sa capacité à affecter les pressions de sélection auxquelles il est soumis. La causalité réciproque à laquelle il est fait référence dans la synthèse étendue, désigne celle entre la sélection qui façonne le développement et ce dernier, modifiant la sélection et donc sa propre trajectoire évolutive (LALAND et collab. [2015]). Si cette causalité réciproque peut diriger les changements des systèmes développementaux et des pressions sélectives de sorte à faciliter l'adaptation, l'idée se rapproche de celle d'évolution adaptative de l'évolvabilité et de construction de niche. Cette dernière notion est également traitée dans le cadre de l'hérédité étendue comme une forme de transmission environnementale (ODLING-SMEE et collab. [1996]), et développée ci-dessous.

5.2 Rôle de l’environnement dans l’évolution du développement

5.2.1 Hérité non génétique et évolutivité

La capacité du développement à modifier et à répondre à l’environnement dans lequel il se déroule réduit la part de déterminisme génétique dans ce processus. Comme pour s’écarter toujours plus de l’approche gène-centrée de l’évolution, il est pertinent de s’intéresser à la capacité du système développemental d’un individu à affecter l’environnement (interne ou externe) dans lequel se déroule le développement de ses descendants. Ainsi, du fait du rôle du développement dans l’intégration de multiples signaux environnementaux, son évolution pourrait passer par une transmission de l’environnement dans lequel il prend place (LALAND et collab. [2015]). Ce raisonnement justifie des études, ininterrompues par la découverte de l’hérité génétique, sur d’autres mécanismes d’hérité. Dans une revue, DANCHIN et collab. [2011] reprennent de manière intéressante l’équation 2.1 à la base de la génétique quantitative et y partitionnent la variance environnementale en une composante non héréditaire et en de multiples composantes héréditaires non génétiques, dont l’hérité écologique. Cette approche illustre bien l’accent préalablement porté au système génétique comme seul responsable de l’hérité et, par opposition, l’importance consacrée au caractère environnemental d’autres formes d’hérité. La prise en compte d’autres sources d’hérité s’est vue notamment défendue par Eva Jablonka et Marion Lamb. Dans un ouvrage populaire sur la question, elles identifient quatre sources d’hérité (JABLONKA et LAMB [2005], voir aussi PIGLIUCCI [2009]) : l’hérité génétique, épigénétique, comportementale (du fait des processus d’apprentissage), à différencier d’une dernière forme d’hérité : l’hérité culturelle ou symbolique, restreinte à son rôle dans l’évolution humaine. Ces formes d’hérités peuvent participer à l’évolution de l’environnement par le processus de construction de niche et jouent un rôle prédominant dans la compréhension des phénomènes de causalité réciproque et de développement constructif.

La construction de niche désigne le processus par lequel les organismes modifient l’environnement dans lequel eux, ou aussi d’autres espèces se développent (LALAND et collab. [2015]; ODLING-SMEE et collab. [1996]). La modification d’un environnement, dirigée et systématique, peut modifier les pressions de sélection auxquelles sont soumis les organismes ayant modifié cet environnement ou vivant dedans (LALAND et collab. [2015]). Encore une fois, le système développemental, issu du processus d’évolution, modifie les pressions de sélections auxquelles il est soumis, et ainsi sa trajectoire évolutive. De plus, sur une échelle de temps plus longue, le développement d’un individu ayant intégré son environnement dans son déroulement normal et survenant toujours dans ce

même environnement modifié, les facteurs environnementaux (biotiques ou abiotiques) peuvent devenir aussi nécessaires à la mise en place d'un phénotype que les facteurs génétiques (LALAND et collab. [2015]). La construction de niche est souvent abordée au niveau du changement de l'environnement externe. Celui-ci peut être abiotique ou dû à des interactions entre individus, soient-ils d'une même espèce (notamment dans le cas d'espèces sociales) ou d'espèces différentes. Cependant, le phénomène de construction de niche peut aussi être considéré du point de vue de l'environnement interne d'un individu (ODLING-SMEE et collab. [1996]).

5.2.1.1 Construction de niche dans un réseau de régulation

Dans les résultats présentés en chapitre 3, l'environnement interne (l'état d'expression des gènes d'un réseau) peut évoluer. Il est transmis de génération en génération par l'hérédité maternelle et peut être modifié par le réseau de régulation. La variabilité de ce phénotype héritable est assurée par le système génétique, mais sa transmission en est indépendante. C'est une forme de construction de niche, permettant l'évolution du phénotype en tant qu'environnement, et qui peut se produire du fait de l'hérédité de l'environnement développemental (« *ontogenetic inheritance* » WEST et collab. [1988] in ODLING-SMEE et collab. [1996]) d'une manière équivalente à l'effet d'une modification de l'environnement extérieur (« *ecological inheritance* », ODLING-SMEE [1988] in ODLING-SMEE et collab. [1996]).

Dans nos simulations, où des réseaux de gènes simples peuvent transmettre leur état d'activation directement d'une génération à l'autre, la sélection appliquée sur le système de régulation évolue. Le développement est constructif et cause le relâchement des contraintes temporelles sur la cinétique de mise en place d'un équilibre d'expression en permettant aux réseaux d'initier le processus de régulation à un état proche de leur équilibre. Ainsi, et sur de longues périodes évolutives, les réseaux perdent la nécessité, et progressivement la capacité, de récapituler leur cinétique développementale depuis le niveau d'expression initial ancestral (*i.e.* : l'état du réseau au début du processus de développement en absence d'hérédité non génétique, celui utilisé par le modèle « M_O », en chapitre 3). Le caractère constructif du développement a donc permis le relâchement de la sélection sur la capacité à produire un développement « complet », le seul maintien du niveau d'expression optimal transmis étant nécessaire. Ce changement de pressions de sélection, en causant la perte de la capacité à produire une cinétique développementale depuis l'état initial ancestral, a par la même, causé une diminution de la canalisation face aux perturbations de l'environnement interne (l'état d'expression des gènes), auquel les réseaux étaient intrinsèquement robustes. Ces résultats illustrent le lien entre les concepts de développement constructif et de causalité réciproque, réunis dans un phénomène de construction de niche permis par l'hérédité phénotypique. Ici,

la transmission de l'environnement cellulaire d'un réseau de régulation a relâché la pression de sélection sur le système génétique et lui a permis d'évoluer vers cet état, sensible aux perturbations du niveau d'expression des gènes, qui est devenu un facteur non génétique nécessaire au bon déroulement du développement.

De plus, il est intéressant de noter que, dans notre modèle, les effets de l'hérédité non génétique sont bien dus à la transmission d'un phénotype, et non à sa seule capacité à évoluer. En effet, l'hérédité phénotypique ne semble pas, dans nos résultats, modifier la capacité d'un individu à répondre à la sélection. À l'exception des réseaux ayant perdu leur canalisation environnementale, modifier l'état initial du développement de ces systèmes ne présente pas d'effet sur la valeur adaptative d'un réseau donné. Aussi, en présence d'une capacité à évoluer l'état initial du développement par le biais d'un système génétique (*i.e.* : sous le modèle dit « M_G » en chapitre 3), les réseaux étudiés n'ont pas changé leur trajectoire évolutive, ils ne présentent pas de propriétés différentes en termes d'adaptation ou de robustesse. Cependant, en présence d'un temps ontogénétique court, l'hérédité phénotypique accélère légèrement les premières générations d'adaptation, en relâchant cette contrainte temporelle. Donc, dans des conditions où le temps ontogénétique est restreint, une évolution de l'état initial du développement pourrait procurer un avantage sélectif. Malgré cela, si cet état initial présentait effectivement une capacité à évoluer en présence d'hérédité phénotypique (sous le modèle « M_{NGI} »), la cinétique du réseau était trop contrainte, adaptée à un état initial donné, pour permettre son évolution *génétique* (sous le modèle « M_G »). C'est donc non seulement la capacité à évoluer cet environnement où le développement se déroule, mais aussi la manière avec laquelle il évolue, par transmission maternelle, qui ont permis d'observer ce changement de trajectoire évolutive.

Une manière d'estimer l'évolvabilité d'une population consiste à mesurer sa vitesse d'adaptation à une nouvelle pression de sélection (PIGLIUCCI [2008]). Dans les résultats présentés en chapitre 3, l'hérédité non génétique affecte la capacité du réseau à accumuler des mutations par dérive, et peut ainsi altérer les trajectoires évolutives jusqu'à causer une perte de robustesse à des perturbations de l'état initial. Ainsi, bien que l'hérédité phénotypique permette au réseau de régulation d'évoluer vers un état de sensibilité à des perturbations de l'expression des gènes qu'il ne peut atteindre en présence de la seule hérédité génétique, l'évolution vers cet état n'est pas guidée par un processus d'adaptation. De plus, ce phénomène survient peu fréquemment et se met en place après des temps évolutifs longs, dans nos simulation. Il reste néanmoins intéressant de l'aborder comme une capacité à explorer de nouvelles régions de la *GP-map*, donc augmentant l'évolvabilité. Plusieurs études sur le rôle évolutif d'une forme d'hérédité étendue visent à rechercher ses conséquences sur l'adaptation. La présence d'hérédité non génétique peut effectivement être adaptative, sous la forme de l'apport

d'une information environnementale (HOYLE et EZARD [2012]; KUIJPER et HOYLE [2015]) ou du relâchement de contrainte sur le système génétique (comme c'est le cas dans nos simulations à temps ontogénétique restreint, mais voir aussi KLIRONOMOS et collab. [2013]). Cependant les travaux présentés dans le chapitre 3 mettent l'accent sur la capacité de l'hérédité maternelle à altérer l'évolution du système génétique plutôt qu'à apporter un avantage sélectif. J'y défends l'idée que l'étude des propriétés et de l'évolution du développement, notamment en présence d'hérédité étendue, gagne à être étudiée par un modèle mécanistique, dans lequel le processus d'évolution du système génétique peut être disséqué.

5.2.1.2 Interférence entre les systèmes génétiques et non génétiques

Notre étude fournit des pistes de réflexion sur la manière de modéliser d'autres formes d'hérédité dans l'évolution d'un système génétique. Cependant, il est, à l'heure actuelle, difficile de transposer les résultats obtenus sur des données réelles. Une cause de cette difficulté réside dans la capacité limitée dont nous disposons pour caractériser des réseaux de régulations ou des pressions de sélections dans des systèmes biologiques réels. On peut toutefois discuter de la robustesse des résultats présentés ici en les comparant à ceux obtenus par d'autres études mécanistiques sur les conséquences évolutives de l'hérédité phénotypique dans un réseau de régulation. Dans une approche similaire, Y. Vadée-le-brun et collaborateurs emploient un modèle de réseau de régulation, biochimiquement plus explicite que le modèle employé ici (voir BESLON et collab. [2010], pour une présentation détaillée du modèle), pour étudier les conséquences d'une hérédité phénotypique sur la dynamique évolutive et la topologie de réseaux de régulation (VADÉE-LE-BRUN et collab. [2015]). Dans leur étude, les auteurs identifient un impact de l'hérédité phénotypique différent à courte et longue échelle évolutive et entre environnement constant et variable.

Dans leur modèle, l'hérédité phénotypique semble modifier la dynamique évolutive des réseaux de régulation. Encore une fois, en environnement constant, la transmission parentale d'un état cellulaire adapté permet au descendant d'initier son développement proche de l'optimum phénotypique. Le réseau de régulation évolue donc pour maintenir ou ajuster finement un phénotype déjà adaptatif en présence d'hérédité phénotypique, là où, en l'absence de cette forme d'hérédité, le phénotype optimal doit être reconstruit par le processus développemental depuis un état initial déterminé (l'état initial ne pouvant évoluer en absence d'hérédité non génétique) (VADÉE-LE-BRUN et collab. [2015]). Après une première phase de mise en place du réseau (qui prend place sur 50.000 générations), où l'adaptation est similaire en présence ou en absence d'hérédité phénotypique, la dynamique de *fitness* des populations diverge en présence de cette transmission phénotypique (voir figure 5.1). En présence d'hérédité génétique

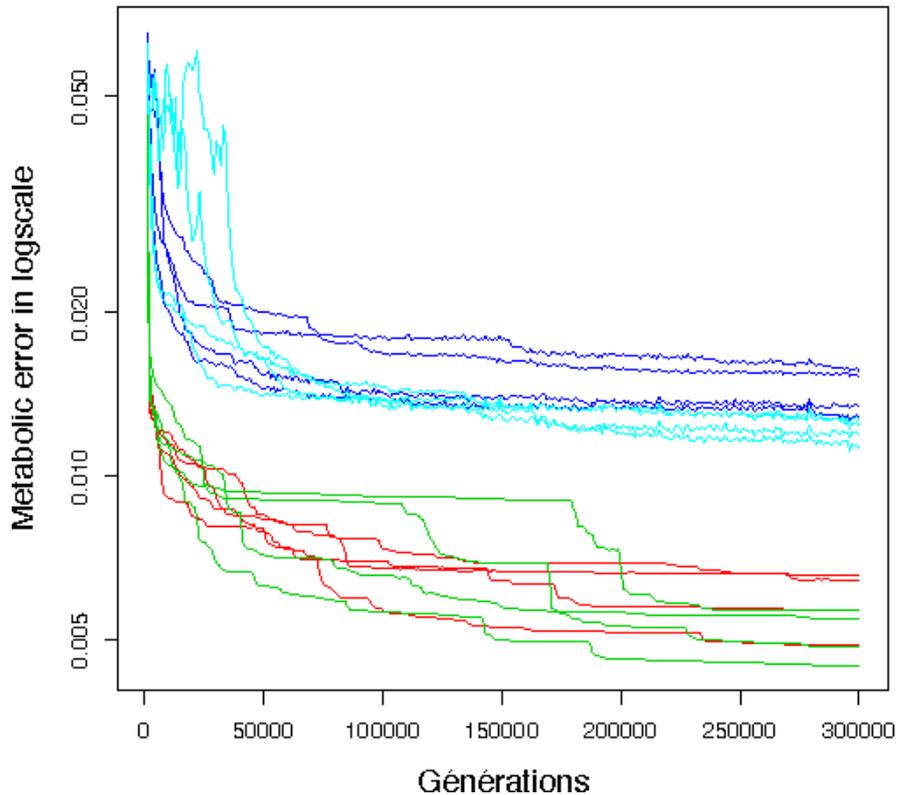


FIGURE 5.1 – RÔLE DE L’HÉRÉDITÉ PHÉNOTYPIQUE SUR L’ADAPTATION EN ENVIRONNEMENT CONSTANT OU VARIABLE. Dynamique d’adaptation (en ordonnées, une faible erreur métabolique confère une meilleure valeur sélective) de populations en environnement constants (vert et rouge, respectivement en présence et en absence d’hérédité phénotypique) ou variables (bleu et cyan, respectivement en présence et en absence d’hérédité phénotypique). En environnement variable, l’optimum phénotypique change aléatoirement, créant des fluctuations de la valeur d’erreur métabolique. De manière à lisser les courbes, chaque point représente la valeur moyenne des 1.000 générations précédentes. Cette figure est tirée de [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#).

seule, l’augmentation de valeur sélective reste graduelle, et ce, pendant toute la dynamique évolutive. Inversement, en présence d’hérédité phénotypique la valeur adaptative des populations alterne entre de longues périodes de stase entrecoupées de brusques augmentations de *fitness* associées à une forte accumulation de mutations favorables ([VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#)). L’environnement épigénétique (*sensu* Waddington) dans lequel surviennent les mutations joue un rôle important dans la détermination de leur effet et affecte la dynamique évolutive des populations.

Leur étude met en avant un impact différent de l’hérédité phénotypique sur différents types de mutations. Dans leur modèle, [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#) permettent deux formes de mutations sur la régulation : des variations quantitatives des forces de régulations entre les gènes et des duplications ou des délétions de gènes. Ils constatent que la présence d’hérédité non génétique change les conséquences du second type de mutations plus que celles du premier. En présence d’hérédité phénotypique, l’ef-

fet d'une mutation à une génération n prend place dans l'environnement épigénétique $n - 1$, transmis par la génération précédente. Ainsi une mutation sur une régulation modifiera l'équilibre d'expression qui devra varier depuis cet état $n - 1$. Dans ce scénario, le système génétique a changé, mais l'état d'activation des gènes dans lequel ce changement prend place est resté le même. En présence d'une duplication ou d'une délétion, le système génétique et l'équilibre d'expression changent, de la même manière que pour une mutation quantitative sur une régulation. Cependant, de par l'ajout ou la délétion d'un gène, l'environnement épigénétique dans lequel cette mutation prend place varie également. Ainsi, la différence entre les effets d'une mutation sur un régulateur et les effets d'une duplication (ou délétion) de gène est plus forte en présence d'hérédité phénotypique qu'en son absence, car le second type de mutations modifie à la fois le système génétique et l'environnement cellulaire. De manière similaire, en présence d'hérédité non génétique, les réseaux de régulation étudiés dans notre modèle présentent une forte robustesse aux mutations. Cependant, la réactivation d'un gène modifie l'environnement cellulaire dans lequel ces mutations ont pris place et révèlent leurs effets. Les conséquences de ce changement d'expression sont plus dramatiques qu'en absence d'hérédité non génétique, où l'environnement cellulaire a moins d'importance. Le rôle de l'environnement dans lequel les mutations prennent place permet de comprendre, dans les résultats présentés dans [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#), le ralentissement de l'adaptation pendant une première étape de l'évolution des réseaux de régulation, en environnement variable et en présence d'hérédité phénotypique.

Dans notre étude les populations, ayant évolué en environnement constant, ne présentent pas la nécessité d'évoluer plusieurs bassins d'attraction et semblent intrinsèquement robustes à un changement d'état initial. Ce dernier constat ne voit d'exception que pour des réseaux évolués un temps très long en environnement constant et en présence d'hérédité non génétique. Dans ces conditions, l'expression d'un gène réprimé depuis plusieurs milliers de générations peut perturber l'équilibre de la cinétique d'expression du réseau. Les résultats présentés dans [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#) indiquent qu'en environnement variable, la transmission cytoplasmique de régulateurs peut interférer avec la cinétique de régulation (du fait de la différence entre optimum parental et infantile) et ralentir le processus d'adaptation par la nécessité d'évoluer plusieurs voies développementales (*i.e.* : d'ajuster différents bassins d'attraction en fonction des protéines héritées). Dans leur modèle un changement d'environnement est détecté par le réseau via le changement d'expression d'un gène senseur (d'une manière similaire au modèle présenté en chapitre 4) et entraîne un changement de l'optimum de sélection. En présence d'hérédité non génétique et d'un changement d'environnement, les réseaux de régulation doivent atteindre un nouvel équilibre d'expression et ce, depuis un état d'expression hérité de la génération précédente et différent de l'état optimal. Ainsi,

les réseaux de régulation sont sélectionnés pour présenter différents bassins d'attraction en fonction du signal environnemental et de l'environnement cellulaire hérité de la génération précédente. Inversement, en absence d'hérédité phénotypique, les individus doivent pouvoir produire plusieurs équilibres d'expression en fonction du signal environnemental mais toujours depuis le même état initial.

Cette nécessité de mettre en place plusieurs voies développementales ajoute une contrainte supplémentaire aux populations évoluées en environnement variable en présence d'hérédité non génétique par rapport à celles évoluées en son absence. Cette contrainte ralentit notamment l'adaptation pendant les premières générations d'évolution, pendant la mise en place du réseau de régulation qui se produit notamment par le recrutement de nouveaux régulateurs. Inversement, une fois que ces multiples voies développementales sont mises en place, l'hérédité phénotypique facilite l'optimisation des régulations (*i.e.* : l'ajustement fin de l'équilibre d'expression en réponse à la sélection) et amène ces populations à des valeurs sélectives plus élevées que celles évoluées en absence d'hérédité phénotypique. De manière cohérente avec nos résultats, l'effet le plus marqué de l'hérédité non génétique sur l'évolution du système génétique survient à long terme. Dans leur modèle, l'hérédité phénotypique ralentit l'adaptation pendant 50.000 générations mais, après 200.000 générations d'évolution, des populations évoluées en environnement variable ou constant présentent une meilleure valeur sélective que les populations évoluées en absence d'hérédité non génétique.

L'usage d'un modèle mécanistique où l'environnement cellulaire est hérité d'une génération à l'autre mais aussi mis en place et traité par le système génétique de régulation, met en avant les processus par lesquels une autre forme d'hérédité peut altérer l'évolution du système génétique. Si l'hérédité phénotypique peut ne pas avoir d'effet sur la valeur sélective d'un système génétique donné, elle peut, à plus long terme, affecter sensiblement son évolutivité. Aussi la question de déterminer les conséquences de l'hérédité étendue sur l'évolution peut gagner à ne pas être traitée sous l'axe de ce qu'un système épigénétique peut apporter à un système génétique, mais plutôt dans l'idée de comprendre si un système pourrait avoir existé tel qu'il est en absence de cette forme d'hérédité.

5.2.2 Canalisation dans des modèles de réseaux de régulation transcriptionnelle

5.2.2.1 Stabilité d'expression et canalisation

L'emploi d'un modèle de réseau de régulation fournit des pistes pour l'exploration mécanistique de l'effet de certaines pressions de sélection sur la capacité de réseaux à mettre en place des propriétés émergentes. Les résultats présentés en figure 3.4 in-

diquent qu'en absence de sélection pour un équilibre stable, la canalisation génétique reste élevée et est insensible au taux d'hérédité maternelle. Nous avons fait l'hypothèse que l'accumulation de contraintes empêche l'évolution de canalisation génétique, le réseau nécessitant plus de régulateurs pour mettre en place rapidement (en peu « d'étapes de régulation ») un équilibre d'expression stable. En absence d'hérédité non génétique, augmenter la durée du développement relâche la contrainte temporelle, mais peut aussi participer à réduire la variance de l'expression à l'équilibre (*i.e.* : l'instabilité développementale). Quand le temps ontogénétique n'est pas restreint, la durée pendant laquelle les oscillations de l'expression à l'équilibre s'atténuent est augmentée, réduisant l'instabilité développementale. Il n'est donc pas à exclure que, plus que l'accumulation de plusieurs contraintes, c'est la sélection pour la stabilité développementale qui constitue une limite à l'apparition de canalisation génétique. Cette interprétation est à mettre en regard des résultats présentés en figure 4.17, indiquant que la seule sélection sur la stabilité de l'expression peut altérer la pente de la norme de réaction par rapport à un scénario en absence de sélection. Ainsi, si la présence d'une pente non-nulle (donc de plasticité phénotypique) est considérée comme une absence de robustesse à l'environnement (LIEFTING et collab. [2009], discuté dans DEBAT et DAVID [2001]), alors la sélection pour une expression stable à l'équilibre pourrait avoir un effet sur l'évolution de canalisation environnementale.

Cette considération est à mettre en relation avec l'usage fréquent de sélection pour une expression stable dans l'étude de réseaux de régulations sous le modèle de Wagner. Ainsi, SIEGAL et BERGMAN [2002] utilisent cette pression de sélection pour en conclure que la canalisation génétique peut se mettre en place dans des réseaux de régulation en absence de sélection stabilisante pour un niveau d'expression donné, contrairement à ce qui est postulé par Waddington (WADDINGTON [1942, 1961]). D'une manière similaire, MASEL [2004] fait usage de la sélection sur la stabilité développementale seule pour révéler un mécanisme d'assimilation génétique en absence de sélection pour un niveau d'expression, indiquant que ce mécanisme peut être interprété sous l'heuristique de canalisation plutôt que sous le *threshold model* (ce dernier nécessitant une sélection pour le phénotype alternatif, voir MASEL [2004], ou section 1.3.2.3). Ainsi, développer notre connaissance des mécanismes par lesquels la sélection pour une expression stable affecte l'évolution de réseaux de gènes pourrait affiner notre compréhension des processus par lesquelles la canalisation se met en place (voir aussi 2.3.2).

5.2.2.2 Canalisation génétique et environnementale

Distinguer canalisation génétique et environnementale est pertinent pour l'identification des processus ayant mené à leur évolution. Si la canalisation environnementale peut être soumise à une pression de sélection directe, ce n'est pas le cas de la canali-

sation génétique (voir section 1.2.2.3 ou DE VISSER et collab. [2003] pour une revue). Parmi les hypothèses permettant d'expliquer l'apparition de canalisation génétique, l'hypothèse congruente postule qu'elle est une conséquence du processus d'évolution de canalisation environnementale. Les résultats présentés en chapitre 3 indiquent que, pour des réseaux soumis à la contrainte d'un temps ontogénétique court, évoluer en présence d'hérédité maternelle permet le relâchement des contraintes qui leur sont imposées et leur confère une plus forte canalisation génétique. De manière intéressante, le même mécanisme d'hérédité phénotypique qui confère cette robustesse aux mutations réduit, sur un temps évolutif plus long, leur canalisation environnementale en altérant l'état d'équilibre du réseau si l'expression des gènes est perturbée.

La relation entre canalisation génétique et environnementale peut également être étudiée en employant l'approche utilisée dans le chapitre 4 pour modéliser la plasticité phénotypique. L'existence de plasticité pour un trait peut en effet être interprétée comme indicatrice d'une faible canalisation environnementale (NICOGLOU [2015]). Les résultats présentés dans le chapitre 4 révèlent une sensibilité intrinsèque de phénotypes d'expression dans un réseau de gène à un changement d'expression d'un régulateur : la plasticité dans l'expression des gènes se met en place en absence de sélection. Ceci est en apparence contradiction avec la robustesse intrinsèque des réseaux à des perturbations de leur état initial (chapitre 3). Une distinction entre plasticité phénotypique et canalisation environnementale est effectuée dans la sous-section suivante et peut éclairer cet apparent paradoxe. Ici, je considère une expression de gène constante face à une variation d'expression d'un senseur (une norme plate) comme un phénotype canalisé à *cette* variation environnementale. Avec cette estimation, la relation entre canalisation génétique et environnementale pour une norme de réaction pourrait être analysée en comparant les effets de mutations sur un système présentant une norme plate et une norme linéaire de pente non nulle. Par exemple, des réponses mettant en place des polyphénismes (une norme sigmoïde ou « en escalier ») pourraient présenter une canalisation génétique intermédiaire entre une norme linéaire de pente nulle ou non nulle, indiquant une relation entre canalisation environnementale et génétique. De plus, certaines sections de la norme (plus plates ou plus pentues) pourraient être plus affectées par des mutations que d'autres, fournissant des pistes pour l'étude de l'évolution des normes de réactions.

5.2.2.3 Canalisation des normes de réaction

Canalisation génétique des normes de réaction

GHALAMBOR et collab. [2007] émettent l'hypothèse que la sélection pour un caractère dans un spectre d'environnement donné permet l'accumulation de variation génétique cryptique pour ce phénotype dans des environnements plus extrêmes. Cette

variation pourrait permettre l'adaptation en présence de changements stressants (*i.e.* dans des environnements extrêmes) de l'environnement. Bien que nous n'ayons pas mesuré la variation intra-populationnelle de normes de réactions sélectionnées pour une gamme restreinte d'environnements fluctuants, les résultats présentés en figure 4.18 indiquent que, entre populations, les sections de normes de réactions non sélectionnées sont effectivement plus variables que celles soumises à sélection. Cependant, la forme de la norme de réaction dans ces environnements non sélectionnés reste « cohérente » avec la forme de cette norme dans les régions soumises à sélection : l'ensemble de la norme est croissant et présente une allure sigmoïde (similaire à figure 4.7, où l'ensemble de la norme est sélectionnée). Ainsi des populations initialement sélectionnées pour présenter une norme de réaction de pente positive dans une gamme d'environnement et soumises par la suite à sélection pour une norme de pente négative dans une nouvelle gamme d'environnement ne présentent pas systématiquement une réponse « en cloche » (voir figure 4.18d). Le fait que la forme de la norme de réaction dans la première gamme d'environnements change de forme en présence de sélection pour une seconde gamme d'environnements indique une certaine contrainte dans l'évolution de la réponse plastique. De plus, les formes des normes de réaction moyennes de plusieurs populations sélectionnées dans une gamme d'environnements fluctuants sont également moins variables que celles de populations évoluées en environnement constants (voir figure 4.3). Cet ensemble de résultats amène donc à considérer que, s'il est intuitif et correct de s'attendre à ce que les régions non sélectionnées présentent plus de variation que les régions soumises à sélection, cette variation peut, au moins partiellement, dépendre de l'allure du reste de la norme. Cette contrainte sur la forme de la norme de réaction peut être indicatrice d'une canalisation de la réponse plastique. La possibilité de canalisation pour une norme de réaction appelle, une fois de plus, à considérer la plasticité de l'expression comme une propriété émergente d'un système de régulation, plutôt que comme un trait soumis à sélection directe.

Canalisation environnementale des normes de réaction

Les résultats présentés dans [VADÉE-LE-BRUN et collab. \[2015\]](#) révèlent que l'hérité phénotypique peut perturber la réponse à un signal environnemental. Ceci pousse à reconsidérer la relation directe faite entre une forte plasticité phénotypique et une faible canalisation environnementale. Dans leur résultats, les réseaux de régulation faisant face à un environnement variable évoluent de manière à produire une réponse plastique face au changement d'environnement. Dans un premier temps, la présence d'une concentration protéique héritée de la génération précédente interfère avec cette réponse plastique. À plus long terme, les populations s'adaptent et présentent la capacité d'atteindre différents optimums depuis des états initiaux hérités. Dans ce modèle, l'acquisition de plasticité (capacité à mettre en place plusieurs équilibres) et de canali-

sation environnementale (robustesse à des variations de concentrations protéiques) sont deux processus non seulement distincts mais pouvant interférer entre eux. En représentant différemment deux formes de perturbations environnementales (un changement de concentration protéiques global et la présence d'un gène dont l'expression dépend de l'environnement) cette approche souligne un intérêt à considérer différemment la capacité à répondre de manière contrôlée à un signal environnemental et la capacité à canaliser une perturbation de l'environnement.

Les résultats présentés en figure 4.16 sont intéressants à revoir à la lumière de cette considération. Dans notre modèle, la plasticité phénotypique n'a pas été étudiée en présence d'hérédité non génétique et les réseaux n'ont pas été soumis à sélection pour leur capacité à évoluer plusieurs bassins d'attraction (*i.e.* : à mettre en place un état d'équilibre dépendant de leur état initial, un phénomène possible dans le modèle de Wagner (FIERST [2011])). Ces résultats indiquent que, dans ces conditions, les réseaux de régulation présentent la capacité de passer d'un état d'équilibre à un autre si l'expression du gène signal est changée de manière stable. L'expression du gène signal semble donc déterminer l'état d'équilibre du réseau, de manière robuste à l'état d'expression des autres gènes et ce, dès les premières générations de la simulation, indiquant que cette propriété est intrinsèque aux réseaux étudiés. Il serait intéressant d'identifier les conditions où les mécanismes modélisés qui diffèrent entre les deux études, celle présentée au chapitre 4 et celle dans VADÉE-LE-BRUN et collab. [2015], sont responsables de la capacité d'une norme de réaction à être sensible à des perturbations de l'environnement cellulaire. Ceci pourrait informer sur les mécanismes évolutifs facilitant ou limitant l'évolution de la plasticité phénotypique, ou développer la réflexion sur les propriétés des caractères les rendant plus ou moins enclins à présenter une sensibilité à l'environnement.

Ces résultats appellent à considérer la capacité d'une réponse plastique à être canalisée face à des perturbations environnementale. Ceci trouble l'apparente opposition entre plasticité phénotypique et canalisation environnementale mais peut être bénéfique à l'étude des processus menant à l'évolution de plasticité phénotypique et son rôle dans l'adaptation. J'identifie trois modalités par lesquelles l'étude de la canalisation environnementale des normes de réaction peut être abordée, orientées vers l'étude de différents processus.

Le concept de canalisation a été développé dans le cadre de l'étude du développement conduisant à la mise en place de lignées cellulaires discrètes, robustes à des perturbations continues des signaux permettant leurs mises en place (WADDINGTON [1957, 1959]). Ainsi, l'existence de polyphénismes dus à des normes de réactions sigmoïdes ou « en escalier » peut représenter une forme de canalisation d'un caractère à des variations d'un régulateur déterminant sa mise en place (voir figure 1.3 pour une

illustration). Celle-ci peut permettre la production robuste d'un phénotype discret en réponse à un signal variable ou réduire les conséquences d'un signal imprécis. Cette approche vise à aborder la plasticité comme propriété essentielle du développement et des réseaux de régulation, permettant l'intégration de signaux externes ou internes dans la mise en place d'un phénotype. Il est à noter que les systèmes vivants intégrant de multiples signaux, les normes de réaction mises en place en réponse à une seule variable environnementale pourraient différer des véritables réponses environnementalement sensibles présentes dans la nature (CHEVIN et LANDE [2015]), un point qu'il serait intéressant d'aborder dans un modèle en réseau de régulation.

Une autre approche vise à envisager l'étude de la robustesse d'une norme de réaction à d'autres formes de perturbations environnementales (voir plus haut, mais aussi DEBAT et DAVID [2001]). Si certaines réponses plastiques sont essentielles au bon déroulement du système de régulation complexe qu'est le développement, leur capacité à être maintenues en présence de nouveaux stress est indispensable pour l'adaptation à de nouveaux environnements ou pour la survie face à des perturbations ponctuelles. De plus, diverses sections d'une norme de réaction pourraient présenter une différence dans leur canalisation environnementale et participer à son évolution. Cette distinction entre différentes sources de variations environnementales illustre la différence entre plasticité phénotypique et canalisation environnementale et peut fournir une clef de lecture pour la conception de Waddington de canalisation d'un développement présentant de la plasticité (MORRIS [2014], annexe C).

La dernière approche vise à employer un modèle prenant explicitement en compte une relation complexe entre phénotypes d'expressions et traits soumis à sélection (voir DRAGHI et WHITLOCK [2012] mais aussi 4.3). Ceci permet de considérer la robustesse d'un trait à une sensibilité environnementale de l'expression des gènes permettant sa mise en place. Cette dernière approche permettrait d'apporter des pistes supportant l'hypothèse que certains phénotypes, moins intégrés, peuvent être intrinsèquement moins plastiques que les caractères plus complexes qui en découlent (voir 4.2). Elle peut ainsi permettre d'aborder la plasticité phénotypique sous l'angle de sa contribution mécanistique à l'existence d'homéostasie.

5.2.2.4 Pistes pour l'étude de l'assimilation génétique et de l'effet Baldwin avec un formalisme de réseau de gène

L'assimilation génétique est aujourd'hui majoritairement perçue comme un mécanisme permettant l'adaptation d'un caractère en réponse à une perturbation environnementale et accélérant sa perte de sensibilité à l'environnement. Elle est intégrée aux phénomènes d'accommodation génétique avec la compensation génétique et l'effet Baldwin (CRISPO [2007]; GREYER [2005]; WEST-EBERHARD [2003]). Encore une fois,

explorer ici le concept originel d'assimilation génétique du fait de la canalisation du développement ne vise pas à changer l'emploi moderne du terme d'assimilation génétique ou à remettre en question l'intérêt des mécanismes d'accommodation génétique mais à fournir une piste pour l'exploration des propriétés de réseaux de régulation en présence de variations environnementales et les modalités de l'évolution de normes de réactions.

Assimilation génétique

La possibilité de l'existence d'une canalisation de la norme de réaction comme responsable d'une réponse « cohérente » entre environnements connus et environnement extrapolés (voir ci-dessus et 4.3.2) peut fournir une piste pour l'interprétation des résultats de WADDINGTON [1959], avec la perspective utilisée en chapitre 4. Dans cette étude, l'auteur analyse la réponse plastique de la taille de papilles anales de larves de drosophiles en fonction de la concentration environnementale en sel. Une sélection pour une réponse en environnement extrême se fait en maintenant les larves une vingtaine de générations sous fortes concentrations de sel (croissantes, pour maintenir la pression de sélection). Les normes de réactions de la taille des papilles sont comparées avant et après sélection, ces résultats sont repris en figure 5.2. Les points noirs et blanc indiquent les valeurs des phénotypes (en haut) et les taux de survie (en bas) respectivement pour des populations avant et après sélection. Deux phénomènes sont à noter : d'une part certaines normes de réaction couvrent une plus vaste gamme d'environnements après sélection, du fait de l'augmentation du taux de survie des larves permise par l'augmentation de la plasticité (pente de la courbe) de la réponse. D'autre part les phénotypes présentent des valeurs plus élevées après sélection, dans un même environnement. C'est ce dernier point que l'auteur interprète comme un phénomène d'assimilation génétique (WADDINGTON [1959]). En absence d'un stimulus environnemental fort le phénotype présente, après sélection, une valeur qu'il n'atteignait qu'en présence de ce stimulus, avant sélection. J'insiste ici sur le fait que l'augmentation de la pente observée par C.H. Waddington, qu'il interprète comme une augmentation de « *l'adaptabilité des animaux, les rendant plus réactifs à la concentration de sel* » (WADDINGTON [1959]), donc plus plastiques, montre, une fois de plus, que l'assimilation génétique telle que conceptualisée par C.H. Waddington n'implique pas de perte de plasticité.

Observer un phénomène similaire dans un modèle de réseau de gène comme celui employé en chapitre 4, impliquerait de faire évoluer une population de réseaux de régulation dans une gamme d'environnements (de niveaux d'expression du gène signal) et de les soumettre à sélection dans une nouvelle gamme d'environnements, avec pour optimum des valeurs plus élevées que celles mises en place par leur réponse plastique non adaptative. Si l'adaptation se produit exclusivement du fait de l'évolution de la plasticité et l'évolution de la réponse n'est pas contrainte par le système développemental,

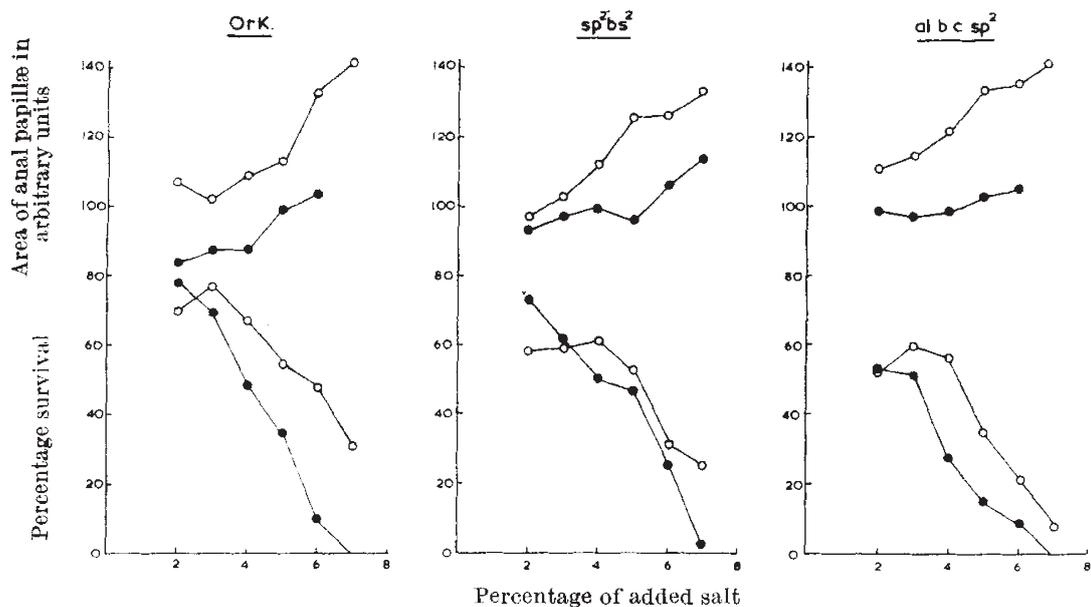


Fig. 1. Percentage survival (below) and size of anal papillae (above) in selected and unselected strains in various concentrations of salt.

Unselected, ●—●; selected, ○—○

FIGURE 5.2 – ASSIMILATION GÉNÉTIQUE ET ÉVOLUTION DES NORMES DE RÉACTION. Cette figure reprend les résultats présentés dans [WADDINGTON \[1959\]](#). La taille de papilles anales de larves de drosophile (courbes du haut) et leur pourcentage de survie (courbes du bas) sont indiquée en fonction de la concentration en sel (en abscisses). Les valeurs sont mesurées sur des populations évoluées 21 générations en présence de fortes concentration de sel (points blancs) ou non (points noirs).

la norme de réaction serait proche de la norme optimale dans chaque environnement. Je suggère ici qu'une sorte de « canalisation de la forme » de la norme de réaction entraînerait une augmentation de l'élévation dans la première gamme d'environnements en réponse à la sélection pour la seconde. Une augmentation de la pente pourrait aussi être observée permettant, par ailleurs, de s'intéresser à l'interdépendance de l'évolution de la pente et de l'élévation d'une norme de réaction. Cependant ces résultats hypothétiques sont explicables sous le *threshold model* de même que par un phénomène d'assimilation génétique ([LOISON \[2019\]](#); [MASEL \[2004\]](#)).

Pour étudier le rôle de la canalisation dans ce processus, et à défaut de démonstration, les changements de pente et d'élévation de la norme de réaction pourraient être corrélés à des mesures de canalisations génétiques (robustesse aux mutations) et environnementales (robustesse à des perturbations de l'état d'expression des gènes ou à une variation du gène signal pendant la cinétique du réseau) de différents segments de la norme de réaction. Dans ce système, la relation entre canalisation génétique et environnementale pourrait être étudiée, de même que la possibilité de présenter des valeurs de canalisations différentes pour des segments de la norme distincts. Ainsi, des

valeurs proches de canalisation sur les différentes sections de la norme et une corrélation de la canalisation (environnementale) avec l'élévation pourraient être associées à un phénomène d'assimilation génétique. Une alternative, que l'on peut approcher de l'idée présentée dans [GHALAMBOR et collab. \[2007\]](#), verrait les segments non sélectionnés de la norme de réaction présenter une plus faible canalisation (génétique) qui serait anti-corrélée à une augmentation de la pente.

Effet Baldwin

L'effet Baldwin ayant été, depuis sa conception, plus compatible avec la synthèse moderne que l'assimilation génétique, son étude avec un modèle en réseau de gène est plus directe. L'emploi d'un formalisme rigoureux permet également d'en tester les hypothèses et d'en valider le raisonnement. Le rôle de la plasticité non adaptative comme facilitant la survie dans un nouvel environnement et l'adaptation subséquente des populations a fait l'objet de multiples études ([GHALAMBOR et collab. \[2007\]](#); [MORRIS \[2014\]](#)), notamment celle présentée en chapitre 4. L'étude explicite de certains aspects de l'effet Baldwin avec le modèle présenté ici peut cependant apporter d'autres pistes intéressantes.

L'implémentation d'une relation entre expression de gènes et traits pourrait, en plus de fournir un changement de perspective à l'étude de la mise en place et de la perte de plasticité, permettre de traiter un aspect de l'effet Baldwin. En effet celui-ci repose sur la participation de plusieurs traits à l'adaptation. Dans ce processus la plasticité d'un trait permet la survie dans un nouvel environnement, suivie de l'adaptation par sélection de variations bénéfiques. Cependant, cette seconde étape d'adaptation peut survenir par un changement du trait plastique, notamment vers plus ou moins de sensibilité au signal, mais aussi par l'évolution de multiples autres traits, remplaçant ou complétant le trait plastique dans l'adaptation ([BALDWIN \[1896a\]](#); [MORRIS \[2014\]](#), annexes B et C).

Enfin, produire une vérification formelle de l'effet Baldwin pourrait permettre d'explorer une autre piste d'intérêt. En effet, un aspect du processus décrit par J.M. Baldwin et qui ne se retrouve pas dans la version de G.G. Simpson, produite après la théorie synthétique de l'évolution, prévoit la possibilité d'un biais mutationnel ([BALDWIN \[1896a\]](#); [SIMPSON \[1953\]](#)). Le processus de sélection organique conceptualisé par Baldwin s'approche de l'accommodation décrite par [WEST-EBERHARD \[2003\]](#) et permet à des variations phénotypiques d'être intégrées de manière adaptative au développement. Cependant, l'auteur émet également l'hypothèse que ce processus pourrait favoriser l'apparition de variation génétique (inter-générationnelle) adaptative (voir section 1.3.2). Il serait ainsi intéressant de développer l'idée qu'une forme de canalisation peut se mettre en place au niveau de la relation entre expression et traits, réduisant l'effet délétère des mutations ou favorisant l'apparition de variants adaptatifs, dans le sens

de la variation plastique. Ainsi, cette considération pourrait permettre d'identifier des bases génétiques communes aux processus permettant l'effet Baldwin et l'assimilation génétique, rapprochant ainsi deux phénomènes qui ne sont déjà pas distingués dans leurs conceptions modernes.

5.3 Conclusion

Les bases génétiques de caractères complexes présentent des propriétés pouvant affecter leur fonctions ou leur évolution. Notamment, la mise en place de ces caractères par le processus du développement peut être dépendante d'information environnementale, héritée de la génération précédente ou acquise par les individus. Nécessairement, l'expression des gènes et la mise en place de phénotypes requiert la transmission intergénérationnelle du système permettant l'interprétation de l'information génétique. L'extension de cette idée amène à considérer l'importance d'autres mécanismes d'hérédité en complément de l'étude de l'évolution génétique des organismes. La prise en compte de l'environnement dans la détermination des caractères et d'une forme d'évolution des facteurs non génétiques auxquels le développement est dépendant sont centrales dans les discussions récentes sur les phénomènes à intégrer plus formellement dans la théorie de l'évolution. Ces considérations se situent dans la continuité de différentes approches pré-existantes à la théorie synthétique de l'évolution qui ont été développées ou rejetées plusieurs fois au fur et à mesure de la maturation de concepts ou de développements techniques.

La complexité croissante des systèmes génétiques étudiés et des propriétés fonctionnelles ou évolutives qui leur sont attribuées appellent au développement de nouveaux outils méthodologiques, notamment par le biais de la modélisation. Ces outils ont pour objectif de permettre l'identification et l'étude des objets complexes que sont les réseaux de gènes à partir des données extrêmement vastes fournies par le séquençage, mais aussi la mise en place de nouveaux cadres conceptuels permettant l'élaboration d'hypothèses innovantes. Celles-ci peuvent bénéficier de la réinterprétation de travaux plus anciens, ayant parfois déjà marqué l'histoire d'une discipline. L'objet de la présente étude est la caractérisation des systèmes d'interactions génétiques permettant la mise en place des phénotypes, et plus spécifiquement la caractérisation de leurs propriétés évolutives. Ces travaux ont été mis en regard du cadre conceptuel apporté par C.H. Waddington pour l'étude du développement. Par l'introduction de la métaphore du paysage épigénétique, l'auteur a participé à donner un rôle important à la capacité d'un système développemental à intégrer et générer un environnement dans lequel il prend place via l'interaction de nombreux gènes. Le système complexe qui en découle présente des propriétés évolutives pouvant être mises en relation avec des études

récentes sur l'évolution adaptative de l'évolvabilité ou de biais mutationnels.

J'ai abordé l'étude des relations génotype-phénotype en accordant une importance particulière au rôle de l'environnement dans la détermination des caractères. Le processus de mise en place d'un phénotype passe par des systèmes de régulation complexes permettant l'intégration de signaux externes ou internes. L'étude présentée ici sur la plasticité phénotypique met en avant la prévalence de la sensibilité à un signal dans un réseau de régulation transcriptionnelle, sous-tendant des caractères. J'y défends l'intérêt de modèles représentant simplement mais de manière mécaniquement explicite la relation génotype-phénotype pour l'étude des propriétés de réseaux de régulation impliquant la réponse à un environnement soit-il externe ou interne. La dépendance de la détermination d'un phénotype à un signal environnemental peut également être abordée du point de vue de la construction de niche, donnant à l'hérédité étendue un rôle important dans l'évolvabilité de systèmes génétiques. La formalisation de ces idées dans le cadre d'un modèle en réseau de gènes a permis de discuter du rôle des facteurs environnementaux dans l'évolution de réseaux génétiques de régulation, mais aussi des conséquences des choix de représentation de ces facteurs environnementaux ou des méthodes mesures de propriétés évolutives, comme la canalisation. Notre connaissance de réseaux de régulation réels et de leur propriétés reste parcellaire et limite l'affinement des outils intellectuels développés par l'emploi de ces modèles à la comparaison entre prédictions théoriques. Cependant l'effort de formalisme permis par ces études a encore beaucoup à apporter à notre compréhension des systèmes complexes permettant le développement des organismes et son évolution.

L'emploi du modèle de Wagner ou plus généralement du formalisme en réseau de gènes peut ainsi permettre la reconsidération de l'importance de certaines hypothèses de modèles, favoriser une discussion critique de la représentation et de la compréhension de mécanismes ainsi que l'élaboration de pistes de travail. J'espère avoir suffisamment appuyé l'intérêt de la modélisation pour l'élaboration de méthodes conceptuelles et la formalisation d'hypothèses de travail. Cependant, au-delà de fournir des systèmes permettant de développer des études théoriques, les modèles en réseau de gène peuvent également présenter un intérêt plus appliqué, notamment dans le cadre de la biologie moderne. J'ai défendu, en chapitre 4, l'intérêt du formalisme utilisé pour l'étude des propriétés topologiques de réseaux de régulation. Le développement de notre compréhension des bases mécanistiques de propriétés fonctionnelles et évolutives de réseaux de gènes, et donc de notre capacité à prédire ces propriétés, requiert l'étude systématique de réseaux de régulation. Notre capacité à identifier des réseaux de régulation réels à partir de données d'expression ou même la portée de la définition d'un réseau de régulation restent à développer. Pour conclure, j'insisterais donc sur l'intérêt que présentent les modèles en réseau de gènes pour développer mais aussi tester des outils permettant

la détermination et l'étude de réseaux de gènes à partir de données d'expression. En effet, des travaux préliminaires soulignent la possibilité d'étudier des résultats obtenus par le formalisme présenté ici avec des méthodes propres au traitement de données de transcriptomique. Le développement de cette piste semble être une voie prometteuse pour l'amélioration des outils techniques et méthodologiques permettant l'obtention et l'analyse de réseaux de régulations réels et de leurs propriétés dans des données de transcriptomiques.

Bibliographie

- ABBOTT, B. P., R. ABBOTT, T. ABBOTT, M. ABERNATHY, F. ACERNESE, K. ACKLEY, C. ADAMS, T. ADAMS, P. ADDESSO, R. ADHIKARI et collab.. 2016, «Observation of gravitational waves from a binary black hole merger», *Physical review letters*, vol. 116, n° 6, p. 061 102.
- ALDANA, M., E. BALLEZA, S. KAUFFMAN et O. RESENDIZ. 2007, «Robustness and evolvability in genetic regulatory networks», *Journal of theoretical biology*, vol. 245, n° 3, p. 433–448.
- ALDANA, M., S. COPPERSMITH et L. P. KADANOFF. 2003, «Boolean dynamics with random couplings», dans *Perspectives and Problems in Nolinear Science*, Springer, p. 23–89.
- ALON, U. 2007, «Network motifs : theory and experimental approaches», *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, n° 6, p. 450.
- ALTSCHUL, S. F., W. GISH, W. MILLER, E. W. MYERS et D. J. LIPMAN. 1990, «Basic local alignment search tool», *Journal of molecular biology*, vol. 215, n° 3, p. 403–410.
- ÁLVAREZ-CASTRO, J. M. et Ö. CARLBORG. 2007, «A unified model for functional and statistical epistasis and its application in quantitative trait loci analysis», *Genetics*, vol. 176, n° 2, p. 1151–1167.
- ANCEL, L. W. et W. FONTANA. 2000, «Plasticity, evolvability, and modularity in rna», *Journal of Experimental Zoology*, vol. 288, n° 3, p. 242–283.
- ARKIN, A., J. ROSS et H. H. MCADAMS. 1998, «Stochastic kinetic analysis of developmental pathway bifurcation in phage λ -infected escherichia coli cells», *Genetics*, vol. 149, n° 4, p. 1633–1648.
- ARNOLD, S. J., R. BÜRGER, P. A. HOHENLOHE, B. C. AJIE et A. G. JONES. 2008, «Understanding the evolution and stability of the g-matrix», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 62, n° 10, p. 2451–2461.

- ASHE, A., A. SAPETSCHNIG, E.-M. WEICK, J. MITCHELL, M. P. BAGIJN, A. C. CORDING, A.-L. DOEBLEY, L. D. GOLDSTEIN, N. J. LEHRBACH, J. LE PEN et collab.. 2012, «pirnas can trigger a multigenerational epigenetic memory in the germline of *c. elegans*», *Cell*, vol. 150, n° 1, p. 88–99.
- AULD, J. R., A. A. AGRAWAL et R. A. RELYEA. 2009, «Re-evaluating the costs and limits of adaptive phenotypic plasticity», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 277, n° 1681, p. 503–511.
- AZEVEDO, R. B., R. LOHAUS, S. SRINIVASAN, K. K. DANG et C. L. BURCH. 2006, «Sexual reproduction selects for robustness and negative epistasis in artificial gene networks», *Nature*, vol. 440, n° 7080, p. 87.
- BALDWIN, J. 1902, *Development and Evolution ; including Psychophysical Evolution, Evolution by Orthoplasmy, and the Theory of Genetic Modes*, Macmillan, New York.
- BALDWIN, J. M. 1896a, «A new factor in evolution», *The american naturalist*, vol. 30, n° 354, p. 441–451.
- BALDWIN, J. M. 1896b, «A new factor in evolution (continued)», *The American Naturalist*, vol. 30, n° 355, p. 536–553.
- BARABASI, A.-L. et Z. N. OLTVAI. 2004, «Network biology : understanding the cell's functional organization», *Nature reviews genetics*, vol. 5, n° 2, p. 101.
- BARTON, N. H., A. M. ETHERIDGE et A. VÉBER. 2017, «The infinitesimal model : Definition, derivation, and implications», *Theoretical population biology*, vol. 118, p. 50–73.
- BASALLA, G. 1988, *The evolution of technology*, Cambridge University Press.
- BATEMAN, K. 1959, «The genetic assimilation of four venation phenocopies», *Journal of Genetics*, vol. 56, n° 03, p. 443–474.
- BEISSON, J. et T. SONNEBORN. 1965, «Cytoplasmic inheritance of the organization of the cell cortex in *paramecium aurelia*», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 53, n° 2, p. 275.
- BELDADE, P., A. R. A. MATEUS et R. A. KELLER. 2011, «Evolution and molecular mechanisms of adaptive developmental plasticity», *Molecular Ecology*, vol. 20, n° 7, p. 1347–1363.
- BERGMAN, A. et M. L. SIEGAL. 2003, «Evolutionary capacitance as a general feature of complex gene networks», *Nature*, vol. 424, n° 6948, p. 549.

- BERNARD, C. 1865, *Introduction à l'étude de la médecine expérimentale*, JB Baillière et fils.
- BESLON, G., D. P. PARSONS, Y. SANCHEZ-DEHESA, J.-M. PENA et C. KNIBBE. 2010, «Scaling laws in bacterial genomes : A side-effect of selection of mutational robustness?», *Biosystems*, vol. 102, n° 1, p. 32–40.
- BEYERS, J. L. 2004, «Postfire seeding for erosion control : effectiveness and impacts on native plant communities», *Conservation Biology*, vol. 18, n° 4, p. 947–956.
- BLOWS, M. W. 2007, «A tale of two matrices : multivariate approaches in evolutionary biology», *Journal of evolutionary biology*, vol. 20, n° 1, p. 1–8.
- BLÜTHGEN, N. et H. HERZEL. 2003, «How robust are switches in intracellular signaling cascades?», *Journal of theoretical biology*, vol. 225, n° 3, p. 293–300.
- BOLKER, J. A. 2009, «Exemplary and surrogate models : Two modes of representation in biology», *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 52, n° 4, p. 485–499.
- BONDURIANSKY, R. 2012, «Rethinking heredity, again», *Trends in ecology & evolution*, vol. 27, n° 6, p. 330–336.
- BONDURIANSKY, R. et T. DAY. 2009, «Nongenetic inheritance and its evolutionary implications», *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, vol. 40, n° 1, p. 103–125.
- BRADSHAW, A. D. 1965, «Evolutionary significance of phenotypic plasticity in plants», dans *Advances in genetics*, vol. 13, Elsevier, p. 115–155.
- BRAENDLE, C. et T. FLATT. 2006, «A role for genetic accommodation in evolution?», *Bioessays*, vol. 28, n° 9, p. 868–873.
- BRENNECKE, J., C. D. MALONE, A. A. ARAVIN, R. SACHIDANANDAM, A. STARK et G. J. HANNON. 2008, «An epigenetic role for maternally inherited piRNAs in transposon silencing», *Science*, vol. 322, n° 5906, p. 1387–1392.
- BULL, J. J. 1987, «Evolution of phenotypic variance», *Evolution*, vol. 41, n° 2, p. 303–315.
- BULL, L. 2014, «Evolving boolean regulatory networks with epigenetic control», *Biosystems*, vol. 116, p. 36–42.
- BYERS, D. 2008, «Components of phenotypic variance», *Nature education*, vol. 1, n° 1, p. 161.

- CALLAHAN, H. S., H. MAUGHAN et U. K. STEINER. 2008, «Phenotypic plasticity, costs of phenotypes, and costs of plasticity : toward an integrative view», *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1133, n° 1, p. 44–66.
- CAMARA, M. D. et M. PIGLIUCCI. 1999, «Mutational contributions to genetic variance-covariance matrices : an experimental approach using induced mutations in arabidopsis thaliana», *Evolution*, vol. 53, n° 6, p. 1692–1703.
- CARNEIRO, M. O., C. H. TAUBES et D. L. HARTL. 2011, «Model transcriptional networks with continuously varying expression levels», *BMC evolutionary biology*, vol. 11, n° 1, p. 363.
- CARROLL, S. B. 2008, «Evo-devo and an expanding evolutionary synthesis : a genetic theory of morphological evolution», *Cell*, vol. 134, n° 1, p. 25–36.
- CARTER, A. J., J. HERMISSON et T. F. HANSEN. 2005, «The role of epistatic gene interactions in the response to selection and the evolution of evolvability», *Theoretical population biology*, vol. 68, n° 3, p. 179–196.
- CASEY, R., H. DE JONG et J.-L. GOUZÉ. 2006, «Piecewise-linear models of genetic regulatory networks : equilibria and their stability», *Journal of mathematical biology*, vol. 52, n° 1, p. 27–56.
- CHAVES, M., E. D. SONTAG et R. ALBERT. 2006, «Methods of robustness analysis for boolean models of gene control networks», *IEE Proceedings-Systems Biology*, vol. 153, n° 4, p. 154–167.
- CHEN, K.-C., T.-Y. WANG, H.-H. TSENG, C.-Y. F. HUANG et C.-Y. KAO. 2005, «A stochastic differential equation model for quantifying transcriptional regulatory network in saccharomyces cerevisiae», *Bioinformatics*, vol. 21, n° 12, p. 2883–2890.
- CHERRY, J. L. et F. R. ADLER. 2000, «How to make a biological switch», *Journal of theoretical biology*, vol. 203, n° 2, p. 117–133.
- CHEVERUD, J. M. et E. J. ROUTMAN. 1995, «Epistasis and its contribution to genetic variance components.», *Genetics*, vol. 139, n° 3, p. 1455–1461.
- CHEVIN, L.-M., S. COLLINS et F. LEFÈVRE. 2013, «Phenotypic plasticity and evolutionary demographic responses to climate change : taking theory out to the field», *Functional Ecology*, vol. 27, n° 4, p. 967–979.
- CHEVIN, L.-M. et R. LANDE. 2015, «Evolution of environmental cues for phenotypic plasticity», *Evolution*, vol. 69, n° 10, p. 2767–2775.

- CILIBERTI, S., O. C. MARTIN et A. WAGNER. 2007a, «Innovation and robustness in complex regulatory gene networks», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, n° 34, p. 13 591–13 596.
- CILIBERTI, S., O. C. MARTIN et A. WAGNER. 2007b, «Robustness can evolve gradually in complex regulatory gene networks with varying topology», *PLoS computational biology*, vol. 3, n° 2, p. e15.
- CONOVER, D. O. et E. T. SCHULTZ. 1995, «Phenotypic similarity and the evolutionary significance of countergradient variation», *Trends in Ecology & Evolution*, vol. 10, n° 6, p. 248–252.
- COOPER, T. F., A. P. MORBY, A. GUNN et D. SCHNEIDER. 2006, «Effect of random and hub gene disruptions on environmental and mutational robustness in escherichia coli», *Bmc Genomics*, vol. 7, n° 1, p. 237.
- CRAIG, L. R. 2010, «The so-called extended synthesis and population genetics», *Biological Theory*, vol. 5, n° 2, p. 117–123.
- CRISPO, E. 2007, «The baldwin effect and genetic assimilation : revisiting two mechanisms of evolutionary change mediated by phenotypic plasticity», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 61, n° 11, p. 2469–2479.
- CUZIN, F., V. GRANDJEAN et M. RASSOULZADEGAN. 2008, «Inherited variation at the epigenetic level : paramutation from the plant to the mouse», *Current opinion in genetics & development*, vol. 18, n° 2, p. 193–196.
- DADA, J. O. et P. MENDES. 2011, «Multi-scale modelling and simulation in systems biology», *Integrative Biology*, vol. 3, n° 2, p. 86–96.
- DANCHIN, É., A. CHARMANTIER, F. A. CHAMPAGNE, A. MESOUDI, B. PUJOL et S. BLANCHET. 2011, «Beyond dna : integrating inclusive inheritance into an extended theory of evolution», *Nature Reviews Genetics*, vol. 12, n° 7, p. 475.
- DARWIN, C. 1859, *On the Origin of Species by Means of Natural Selection Or the Preservation of Favoured Races in the Struggle for Life.*, H. Milford ; Oxford University Press.
- DAVIDICH, M. et S. BORNHOLDT. 2008, «The transition from differential equations to boolean networks : a case study in simplifying a regulatory network model», *Journal of Theoretical Biology*, vol. 255, n° 3, p. 269–277.

- DAVIDSON, E. H., J. P. RAST, P. OLIVERI, A. RANSICK, C. CALESTANI, C.-H. YUH, T. MINOKAWA, G. AMORE, V. HINMAN, C. ARENAS-MENA et collab.. 2002, «A genomic regulatory network for development», *science*, vol. 295, n° 5560, p. 1669–1678.
- DAVIES, K. J. 2016, «Adaptive homeostasis», *Molecular aspects of medicine*, vol. 49, p. 1–7.
- DAY, T. et R. BONDURIANSKY. 2011, «A unified approach to the evolutionary consequences of genetic and nongenetic inheritance», *The American Naturalist*, vol. 178, n° 2, p. E18–E36.
- DE JONG, G. 2005, «Evolution of phenotypic plasticity : patterns of plasticity and the emergence of ecotypes», *New Phytologist*, vol. 166, n° 1, p. 101–118.
- DE JONG, H. 2002, «Modeling and simulation of genetic regulatory systems : a literature review», *Journal of computational biology*, vol. 9, n° 1, p. 67–103.
- DE VISSER, J. A. G., J. HERMISSON, G. P. WAGNER, L. A. MEYERS, H. BAGHERI-CHAICHIAN, J. L. BLANCHARD, L. CHAO, J. M. CHEVERUD, S. F. ELENA, W. FONTANA et collab.. 2003, «Perspective : evolution and detection of genetic robustness», *Evolution*, vol. 57, n° 9, p. 1959–1972.
- DEANS, C. et K. A. MAGGERT. 2015, «What do you mean, “epigenetic” ?», *Genetics*, vol. 199, n° 4, p. 887–896.
- DEBAT, V. et P. DAVID. 2001, «Mapping phenotypes : canalization, plasticity and developmental stability», *Trends in ecology & evolution*, vol. 16, n° 10, p. 555–561.
- DESCARTES, R. et G. GRÖBER. 1637, *Discours de la méthode*, Heitz.
- DEWITT, T. J., A. SIH et D. S. WILSON. 1998, «Costs and limits of phenotypic plasticity», *Trends in ecology & evolution*, vol. 13, n° 2, p. 77–81.
- DÍAZ, H. et P. ESPONDA. 2004, «Ageing-induced changes in the cortical granules of mouse eggs», *Zygote*, vol. 12, n° 2, p. 95–103.
- DICKINS, T. E. et B. J. DICKINS. 2008, «Mother nature’s tolerant ways : why non-genetic inheritance has nothing to do with evolution», *New Ideas in Psychology*, vol. 26, n° 1, p. 41–54.
- DICKINS, T. E. et Q. RAHMAN. 2012, «The extended evolutionary synthesis and the role of soft inheritance in evolution», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 279, n° 1740, p. 2913–2921.

- DOUGHERTY, E. R. et U. BRAGA-NETO. 2006, «Epistemology of computational biology : mathematical models and experimental prediction as the basis of their validity», *Journal of Biological Systems*, vol. 14, n° 01, p. 65–90.
- DRAGHI, J. et G. P. WAGNER. 2008, «Evolution of evolvability in a developmental model», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 62, n° 2, p. 301–315.
- DRAGHI, J. et M. WHITLOCK. 2015, «Robustness to noise in gene expression evolves despite epistatic constraints in a model of gene networks», *Evolution*, vol. 69, n° 9, p. 2345–2358.
- DRAGHI, J. A. et M. C. WHITLOCK. 2012, «Phenotypic plasticity facilitates mutational variance, genetic variance, and evolvability along the major axis of environmental variation», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 66, n° 9, p. 2891–2902.
- DROUET, I. 2016, *Le bayésianisme aujourd’hui : fondements et pratiques*, Éditions Matériologiques.
- DROUIN, A.-M. 1988, «Le modèle en questions», *Aster*.
- ENDY, D. et R. BRENT. 2001, «Modelling cellular behaviour», *Nature*, vol. 409, n° 6818, p. 391.
- ERGON, T. et R. ERGON. 2017, «When three traits make a line : evolution of phenotypic plasticity and genetic assimilation through linear reaction norms in stochastic environments», *Journal of evolutionary biology*, vol. 30, n° 3, p. 486–500.
- ESPINOSA-SOTO, C., O. C. MARTIN et A. WAGNER. 2011a, «Phenotypic plasticity can facilitate adaptive evolution in gene regulatory circuits», *BMC evolutionary biology*, vol. 11, n° 1, p. 5.
- ESPINOSA-SOTO, C., O. C. MARTIN et A. WAGNER. 2011b, «Phenotypic robustness can increase phenotypic variability after nongenetic perturbations in gene regulatory circuits», *Journal of evolutionary biology*, vol. 24, n° 6, p. 1284–1297.
- ESPINOSA-SOTO, C. et A. WAGNER. 2010, «Specialization can drive the evolution of modularity», *PLoS computational biology*, vol. 6, n° 3, p. e1000719.
- FALCONER, D. et T. MACKAY. 1996, «Introduction to quantitative genetics», *Harlow, Essex, UK : Longmans Green*, vol. 3.

- FENG, S., J. F. OLLIVIER, P. S. SWAIN et O. S. SOYER. 2015, «Biojazz : in silico evolution of cellular networks with unbounded complexity using rule-based modeling», *Nucleic acids research*, vol. 43, n° 19, p. e123–e123.
- FIERST, J. L. 2011, «A history of phenotypic plasticity accelerates adaptation to a new environment», *Journal of evolutionary biology*, vol. 24, n° 9, p. 1992–2001.
- FIERST, J. L. et P. C. PHILLIPS. 2015, «Modeling the evolution of complex genetic systems : The gene network family tree», *Journal of Experimental Zoology Part B : Molecular and Developmental Evolution*, vol. 324, n° 1, p. 1–12.
- FIÉVET, J. B., C. DILLMANN et D. DE VIENNE. 2010, «Systemic properties of metabolic networks lead to an epistasis-based model for heterosis», *Theoretical and applied genetics*, vol. 120, n° 2, p. 463.
- FISCHER, E. K., C. K. GHALAMBOR et K. L. HOKE. 2016, «Can a Network Approach Resolve How Adaptive vs Nonadaptive Plasticity Impacts Evolutionary Trajectories?», *Integrative and Comparative Biology*, vol. 56, n° 5, p. 877–888.
- FISHER, R. A. 1925, «Statistical methods for research workers», dans *Breakthroughs in statistics*, Springer, p. 66–70.
- FLATT, T. 2005, «The evolutionary genetics of canalization», *The Quarterly review of biology*, vol. 80, n° 3, p. 287–316.
- FONTANA, W. 2002, «Modelling ‘evo-devo’ with rna», *BioEssays*, vol. 24, n° 12, p. 1164–1177.
- FREAS, K. et P. R. KEMP. 1983, «Some relationships between environmental reliability and seed dormancy in desert annual plants», *The Journal of Ecology*, p. 211–217.
- FRIEDLANDER, T., A. E. MAYO, T. TLUSTY et U. ALON. 2015, «Evolution of bow-tie architectures in biology», *PLoS computational biology*, vol. 11, n° 3, p. e1004055.
- FUJIMOTO, K., S. ISHIHARA et K. KANEKO. 2008, «Network evolution of body plans», *PLoS One*, vol. 3, n° 7, p. e2772.
- FUSCO, G. et A. MINELLI. 2010, «Phenotypic plasticity in development and evolution : facts and concepts», *Philosophical Transactions of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 365, n° 1540, p. 547.
- GABRIEL, W. et M. LYNCH. 1992, «The selective advantage of reaction norms for environmental tolerance», *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 5, n° 1, p. 41–59.

- GAVRILETS, S. et S. M. SCHEINER. 1993, «The genetics of phenotypic plasticity. v. evolution of reaction norm shape», *Journal of evolutionary biology*, vol. 6, n° 1, p. 31–48.
- GEILER-SAMEROTTE, K., F. M. SARTORI et M. L. SIEGAL. 2019, «Decanalizing thinking on genetic canalization», dans *Seminars in cell & developmental biology*, vol. 88, Elsevier, p. 54–66.
- GEILER-SAMEROTTE, K. A., Y. O. ZHU, B. E. GOULET, D. W. HALL et M. L. SIEGAL. 2016, «Selection transforms the landscape of genetic variation interacting with hsp90», *PLoS biology*, vol. 14, n° 10, p. e2000465.
- GENNER, M. J., N. C. HALLIDAY, S. D. SIMPSON, A. J. SOUTHWARD, S. J. HAWKINS et D. W. SIMS. 2009, «Temperature-driven phenological changes within a marine larval fish assemblage», *Journal of Plankton Research*, vol. 32, n° 5, p. 699–708.
- GEOGHEGAN, J. L. et H. G. SPENCER. 2013a, «The adaptive invasion of epialleles in a heterogeneous environment», *Theoretical population biology*, vol. 88, p. 1–8.
- GEOGHEGAN, J. L. et H. G. SPENCER. 2013b, «The evolutionary potential of paramutation : a population-epigenetic model», *Theoretical population biology*, vol. 88, p. 9–19.
- GEOGHEGAN, J. L. et H. G. SPENCER. 2013c, «Exploring epiallele stability in a population-epigenetic model», *Theoretical Population Biology*, vol. 83, p. 136–144.
- GHALAMBOR, C. K., J. K. MCKAY, S. P. CARROLL et D. N. REZNICK. 2007, «Adaptive versus non-adaptive phenotypic plasticity and the potential for contemporary adaptation in new environments», *Functional ecology*, vol. 21, n° 3, p. 394–407.
- GILBERT, S. F. 2000a, «Diachronic biology meets evo-devo : Ch waddington’s approach to evolutionary developmental biology», *American Zoologist*, vol. 40, n° 5, p. 729–737.
- GILBERT, S. F. 2000b, «The evolution of developmental patterns in unicellular protists», dans *Developmental Biology. 6th edition*, Sinauer Associates, p. 695.
- GJUVSLAND, A. B. 2007, *The importance of mathematical genotype-phenotype representations in genetic theory development*, Norwegian University of Life Sciences, Department of Animal and Aquacultural
- GLEICK, J. 1987, «Chaos : Making a new science», *New York : Viking*.

- GOLDMAN, N. et Z. YANG. 1994, «A codon-based model of nucleotide substitution for protein-coding dna sequences.», *Molecular biology and evolution*, vol. 11, n° 5, p. 725–736.
- GOLDSBY, H. J., D. B. KNOESTER, B. H. CHENG, P. K. MCKINLEY et C. A. OFRIA. 2007, «Digitally evolving models for dynamically adaptive systems», dans *International Workshop on Software Engineering for Adaptive and Self-Managing Systems (SEAMS'07)*, IEEE, p. 13–13.
- GOTTHARD, K. et S. NYLIN. 1995, «Adaptive plasticity and plasticity as an adaptation : a selective review of plasticity in animal morphology and life history», *Oikos*, p. 3–17.
- GRETHER, G. F. 2005, «Environmental change, phenotypic plasticity, and genetic compensation», *The American Naturalist*, vol. 166, n° 4, p. E115–E123.
- GRETHER, G. F. 2014, «Redesigning the genetic architecture of phenotypically plastic traits in a changing environment», *Biological journal of the Linnean Society*, vol. 112, n° 2, p. 276–286.
- GROOTHUIS, T. G., W. MÜLLER, N. VON ENGELHARDT, C. CARERE et C. EISING. 2005, «Maternal hormones as a tool to adjust offspring phenotype in avian species», *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, vol. 29, n° 2, p. 329–352.
- GURSKY, V. V., L. PANOK, E. M. MYASNIKOVA, M. MANU, M. G. SAMSONOVA, J. REINITZ et A. M. SAMSONOV. 2011, «Mechanisms of gap gene expression canalization in the drosophila blastoderm», *BMC systems biology*, vol. 5, n° 1, p. 118.
- GUYEUX, C., J.-F. COUCHOT, A. LE ROUZIC, J. BAHİ et L. MARANGIO. 2018, «Theoretical study of the one self-regulating gene in the modified wagner model», *Mathematics*, vol. 6, n° 4, p. 58.
- HAIG, D. 2004, «The (dual) origin of epigenetics», dans *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, vol. 69, Cold Spring Harbor Laboratory Press, p. 67–70.
- HAIG, D. 2007, «Weismann rules! ok? epigenetics and the lamarckian temptation», *Biology & Philosophy*, vol. 22, n° 3, p. 415–428.
- HANSEN, T. F. 2013, «Why epistasis is important for selection and adaptation», *Evolution*, vol. 67, n° 12, p. 3501–3511.
- HANSEN, T. F., C. PÉLABON et D. HOULE. 2011, «Heritability is not evolvability», *Evolutionary Biology*, vol. 38, n° 3, p. 258.

- HANSEN, T. F. et G. P. WAGNER. 2001a, «Epistasis and the mutation load : a measurement-theoretical approach», *Genetics*, vol. 158, n° 1, p. 477–485.
- HANSEN, T. F. et G. P. WAGNER. 2001b, «Modeling genetic architecture : a multilinear theory of gene interaction», *Theoretical population biology*, vol. 59, n° 1, p. 61–86.
- HASEGAWA, M., H. KISHINO et T.-A. YANO. 1985, «Dating of the human-ape splitting by a molecular clock of mitochondrial dna», *Journal of molecular evolution*, vol. 22, n° 2, p. 160–174.
- HASTY, J., F. ISAACS, M. DOLNIK, D. McMILLEN et J. J. COLLINS. 2001a, «Designer gene networks : Towards fundamental cellular control», *Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science*, vol. 11, n° 1, p. 207–220.
- HASTY, J., D. McMILLEN, F. ISAACS et J. J. COLLINS. 2001b, «Computational studies of gene regulatory networks : in numero molecular biology», *Nature Reviews Genetics*, vol. 2, n° 4, p. 268.
- HECKER, M., S. LAMBECK, S. TOEPFER, E. VAN SOMEREN et R. GUTHKE. 2009, «Gene regulatory network inference : data integration in dynamic models—a review», *Biosystems*, vol. 96, n° 1, p. 86–103.
- HERMISSON, J. et G. P. WAGNER. 2004, «The population genetic theory of hidden variation and genetic robustness», *Genetics*, vol. 168, n° 4, p. 2271–2284.
- HERRERA, S. C. et E. A. BACH. 2019, «Jak/stat signaling in stem cells and regeneration : from drosophila to vertebrates», *Development*, vol. 146, n° 2, p. dev167643.
- HILLIS, W. D. 1993, «Why physicists like models and why biologists should», *Current Biology*, vol. 3, n° 2, p. 79–81.
- HOLLIDAY, R. 2006, «Epigenetics : a historical overview», *Epigenetics*, vol. 1, n° 2, p. 76–80.
- HOULE, D., D. R. GOVINDARAJU et S. OMHOLT. 2010, «Phenomics : the next challenge», *Nature reviews genetics*, vol. 11, n° 12, p. 855.
- HOULE, D., C. PÉLABON, G. P. WAGNER et T. F. HANSEN. 2011, «Measurement and meaning in biology», *The Quarterly Review of Biology*, vol. 86, n° 1, p. 3–34.
- HOYLE, R. B. et T. H. EZARD. 2012, «The benefits of maternal effects in novel and in stable environments», *Journal of the Royal Society Interface*, vol. 9, n° 75, p. 2403–2413.

- HUERTA-SANCHEZ, E. et R. DURRETT. 2007, «Wagner's canalization model», *Theoretical population biology*, vol. 71, n° 2, p. 121–130.
- HUTCHINSON, G. et R. H. MACARTHUR. 1959, «A theoretical ecological model of size distributions among species of animals», *The American Naturalist*, vol. 93, n° 869, p. 117–125.
- HUXLEY, J. et collab.. 1942, «Evolution. the modern synthesis.», *Evolution. The Modern Synthesis*.
- IDEKER, T., T. GALITSKI et L. HOOD. 2001, «A new approach to decoding life : systems biology», *Annual review of genomics and human genetics*, vol. 2, n° 1, p. 343–372.
- IWASAKI, W. M., M. E. TSUDA et M. KAWATA. 2013, «Genetic and environmental factors affecting cryptic variations in gene regulatory networks», *BMC evolutionary biology*, vol. 13, n° 1, p. 91.
- JABLONKA, E. 2012, «Epigenetic variations in heredity and evolution», *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 92, n° 6, p. 683–688.
- JABLONKA, E. et M. J. LAMB. 2005, *Evolution in Four Dimensions : Genetic, Epigenetic, Behavioral, and Symbolic Variation in the History of Life*, MIT Press.
- JABLONKA, E. et G. RAZ. 2009, «Transgenerational epigenetic inheritance : prevalence, mechanisms, and implications for the study of heredity and evolution», *The Quarterly review of biology*, vol. 84, n° 2, p. 131–176.
- JACOB, F. 1977, «Evolution and tinkering», *Science*, vol. 196, n° 4295, p. 1161–1166.
- JOHANNES, F., V. COLOT et R. C. JANSEN. 2008, «Epigenome dynamics : a quantitative genetics perspective», *Nature Reviews Genetics*, vol. 9, n° 11, p. 883.
- JONES, A. G., S. J. ARNOLD et R. BÜRGER. 2007, «The mutation matrix and the evolution of evolvability», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 61, n° 4, p. 727–745.
- JONES, A. G., R. BÜRGER et S. J. ARNOLD. 2014, «Epistasis and natural selection shape the mutational architecture of complex traits», *Nature communications*, vol. 5, p. 3709.
- DE JONG, M. C. 1995, «Mathematical modelling in veterinary epidemiology : why model building is important», *Preventive Veterinary Medicine*, vol. 25, n° 2, p. 183–193.

- JUKES, T. H. 1987, «Transitions, transversions, and the molecular evolutionary clock», *Journal of molecular evolution*, vol. 26, n° 1-2, p. 87–98.
- KACSER, H. et J. A. BURNS. 1981, «The molecular basis of dominance», *Genetics*, vol. 97, n° 3-4, p. 639–666.
- KALLURI, R. et R. A. WEINBERG. 2009, «The basics of epithelial-mesenchymal transition», *The Journal of clinical investigation*, vol. 119, n° 6, p. 1420–1428.
- KAUFFMAN, S. A. 1969, «Metabolic stability and epigenesis in randomly constructed genetic nets», *Journal of theoretical biology*, vol. 22, n° 3, p. 437–467.
- KAWECKI, T. J. 1994, «Accumulation of deleterious mutations and the evolutionary cost of being a generalist», *The American Naturalist*, vol. 144, n° 5, p. 833–838.
- KEMPTHORNE, O. 1957, *An introduction to genetic statistics.*, Wiley.
- KING, J. G. et J. D. HADFIELD. 2019, «The evolution of phenotypic plasticity when environments fluctuate in time and space», *Evolution letters*, vol. 3, n° 1, p. 15–27.
- KLIRONOMOS, F. D., J. BERG et S. COLLINS. 2013, «How epigenetic mutations can affect genetic evolution : model and mechanism», *Bioessays*, vol. 35, n° 6, p. 571–578.
- KONDRASHOV, A. S. 1984, «Deleterious mutations as an evolutionary factor : 1. the advantage of recombination», *Genetics Research*, vol. 44, n° 2, p. 199–217.
- KONDRASHOV, A. S. 1988, «Deleterious mutations and the evolution of sexual reproduction», *Nature*, vol. 336, n° 6198, p. 435.
- KUIJPER, B. et R. B. HOYLE. 2015, «When to rely on maternal effects and when on phenotypic plasticity?», *Evolution*, vol. 69, n° 4, p. 950–968.
- KUIJPER, B. et R. A. JOHNSTONE. 2016, «Parental effects and the evolution of phenotypic memory», *Journal of evolutionary biology*, vol. 29, n° 2, p. 265–276.
- KUWAHARA, H. et O. S. SOYER. 2012, «Bistability in feedback circuits as a byproduct of evolution of evolvability», *Molecular systems biology*, vol. 8, n° 1.
- KVITEK, D. J. et G. SHERLOCK. 2013, «Whole genome, whole population sequencing reveals that loss of signaling networks is the major adaptive strategy in a constant environment», *PLoS genetics*, vol. 9, n° 11, p. e1003972.
- LALAND, K. N., T. ULLER, M. W. FELDMAN, K. STERELNY, G. B. MÜLLER, A. MOCZEK, E. JABLONKA et J. ODLING-SMEE. 2015, «The extended evolutionary synthesis : its structure, assumptions and predictions», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 282, n° 1813, p. 20151019.

- LANDE, R. 1979, «Quantitative genetic analysis of multivariate evolution, applied to brain : body size allometry», *Evolution*, vol. 33, n° 1Part2, p. 402–416.
- LANDE, R. 2009, «Adaptation to an extraordinary environment by evolution of phenotypic plasticity and genetic assimilation», *Journal of evolutionary biology*, vol. 22, n° 7, p. 1435–1446.
- LANDE, R. 2014, «Evolution of phenotypic plasticity and environmental tolerance of a labile quantitative character in a fluctuating environment», *Journal of evolutionary biology*, vol. 27, n° 5, p. 866–875.
- LANDE, R. et S. J. ARNOLD. 1983, «The measurement of selection on correlated characters», *Evolution*, vol. 37, n° 6, p. 1210–1226.
- LARSON, E. L. 1981, «Persistent carriage of gram-negative bacteria on hands», *American journal of infection control*, vol. 9, n° 4, p. 112–119.
- LATTA, L. C., L. J. WEIDER, J. K. COLBOURNE et M. E. PFRENDER. 2012, «The evolution of salinity tolerance in daphnia : a functional genomics approach», *Ecology Letters*, vol. 15, n° 8, p. 794–802.
- LAURENT, M. et N. KELLERSHOHN. 1999, «Multistability : a major means of differentiation and evolution in biological systems», *Trends in biochemical sciences*, vol. 24, n° 11, p. 418–422.
- LE CUNFF, Y. et K. PAKDAMAN. 2012, «Phenotype–genotype relation in wagner’s canalization model», *Journal of theoretical biology*, vol. 314, p. 69–83.
- LE ROUZIC, A. et Ö. CARLBORG. 2008, «Evolutionary potential of hidden genetic variation», *Trends in ecology & evolution*, vol. 23, n° 1, p. 33–37.
- LECLERC, R. D. 2008, «Survival of the sparsest : robust gene networks are parsimonious», *Molecular systems biology*, vol. 4, n° 1.
- LEE, D., O. REDFERN et C. ORENGO. 2007, «Predicting protein function from sequence and structure», *Nature reviews molecular cell biology*, vol. 8, n° 12, p. 995.
- LEGAY, J.-M. 1997, *L’expérience et le modèle : un discours sur la méthode ; une conférence-débat organisée par le groupe Sciences en Questions, Paris, INRA, 24 octobre 1996*, Editions Quae.
- LEHMAN, J., J. CLUNE, D. MISEVIC, C. ADAMI, L. ALTENBERG, J. BEAULIEU, P. J. BENTLEY, S. BERNARD, G. BESLON, D. M. BRYSON et collab.. 2018, «The surprising creativity of digital evolution : A collection of anecdotes from the

- evolutionary computation and artificial life research communities», *arXiv preprint arXiv :1803.03453*.
- LEHNER, B. 2011, «Molecular mechanisms of epistasis within and between genes», *Trends in Genetics*, vol. 27, n° 8, p. 323–331.
- LEIBY, N. et C. J. MARX. 2014, «Metabolic erosion primarily through mutation accumulation, and not tradeoffs, drives limited evolution of substrate specificity in *Escherichia coli*», *PLoS biology*, vol. 12, n° 2, p. e1001789.
- LEIMAR, O. et J. M. MCNAMARA. 2015, «The evolution of transgenerational integration of information in heterogeneous environments», *The American Naturalist*, vol. 185, n° 3, p. E55–E69.
- LENSKI, R. E., C. OFRIA, R. T. PENNOCK et C. ADAMI. 2003, «The evolutionary origin of complex features», *Nature*, vol. 423, n° 6936, p. 139.
- LEVINS, R. 1963, «Theory of fitness in a heterogeneous environment. ii. developmental flexibility and niche selection», *The American Naturalist*, vol. 97, n° 893, p. 75–90.
- LEVINS, R. 1966, «The strategy of model building in population biology», *American scientist*, vol. 54, n° 4, p. 421–431.
- LEWONTIN, R. C. 1970, «The units of selection», *Annual review of ecology and systematics*, vol. 1, n° 1, p. 1–18.
- LEWONTIN, R. C. et collab.. 1974, *The genetic basis of evolutionary change*, vol. 560, Columbia University Press New York.
- LIEFTING, M., A. A. HOFFMANN et J. ELLERS. 2009, «Plasticity versus environmental canalization : population differences in thermal responses along a latitudinal gradient in *Drosophila serrata*», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 63, n° 8, p. 1954–1963.
- LINCOLN, R. J., G. A. BOXSHALL et P. CLARK. 1982, «A dictionary of ecology, evolution, and systematics», .
- LOISON, L. 2018, «Lamarckism and epigenetic inheritance : a clarification», *Biology & Philosophy*, vol. 33, n° 3-4, p. 29.
- LOISON, L. 2019, «Canalization and genetic assimilation : Reassessing the radicality of the Waddingtonian concept of inheritance of acquired characters», dans *Seminars in cell & developmental biology*, vol. 88, Elsevier, p. 4–13.

- LUSH, J. L. et C. L. HUBBS. 1945, *Animal breeding plans*, vol. 3, Iowa State College Press Ames.
- LYNCH, C. B., D. SULZBACH et M. CONNOLLY. 1988, «Quantitative-genetic analysis of temperature regulation in mus domesticus. iv. pleiotropy and genotype-by-environment interactions», *The American Naturalist*, vol. 132, n° 4, p. 521–537.
- LYNCH, M. 2007, «The evolution of genetic networks by non-adaptive processes», *Nature Reviews Genetics*, vol. 8, n° 10, p. 803.
- LYNCH, M. et W. GABRIEL. 1987, «Environmental tolerance», *The American Naturalist*, vol. 129, n° 2, p. 283–303.
- LYNCH, M., B. WALSH et collab.. 1998, *Genetics and analysis of quantitative traits*, vol. 1, Sinauer Sunderland, MA.
- LYON, M. F. 1999, «X-chromosome inactivation», *Current Biology*, vol. 9, n° 7, p. R235–R237.
- MACARTHUR, R. H. et J. H. CONNELL. 1966, *The biology of populations*, Wiley international edition.
- MALLO, M. et C. R. ALONSO. 2013, «The regulation of hox gene expression during animal development», *Development*, vol. 140, n° 19, p. 3951–3963.
- MASEL, J. 2004, «Genetic assimilation can occur in the absence of selection for the assimilating phenotype, suggesting a role for the canalization heuristic», *Journal of evolutionary biology*, vol. 17, n° 5, p. 1106–1110.
- MASEL, J., O. D. KING et H. MAUGHAN. 2006, «The loss of adaptive plasticity during long periods of environmental stasis», *The American Naturalist*, vol. 169, n° 1, p. 38–46.
- MASISON, D. C., M.-L. MADDELEIN et R. B. WICKNER. 1997, «The prion model for [ure3] of yeast : spontaneous generation and requirements for propagation», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 94, n° 23, p. 12 503–12 508.
- MAUGHAN, H., J. MASEL, C. W. BIRKY et W. L. NICHOLSON. 2007, «The roles of mutation accumulation and selection in loss of sporulation in experimental populations of bacillus subtilis», *Genetics*, vol. 177, n° 2, p. 937–948.
- MAY, R. M. 2004, «Uses and abuses of mathematics in biology», *Science*, vol. 303, n° 5659, p. 790–793.

- MAYER, C. et T. F. HANSEN. 2017, «Evolvability and robustness : a paradox restored», *Journal of theoretical biology*, vol. 430, p. 78–85.
- MCCULLOCH, W. S. et W. PITTS. 1943, «A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity», *The bulletin of mathematical biophysics*, vol. 5, n° 4, p. 115–133.
- MILO, R., S. SHEN-ORR, S. ITZKOVITZ, N. KASHTAN, D. CHKLOVSKII et U. ALON. 2002, «Network motifs : simple building blocks of complex networks», *Science*, vol. 298, n° 5594, p. 824–827.
- MOCHIZUKI, A. 2005, «An analytical study of the number of steady states in gene regulatory networks», *Journal of Theoretical Biology*, vol. 236, n° 3, p. 291–310.
- MORRIS, M. R. 2014, «Plasticity-mediated persistence in new and changing environments», *International journal of evolutionary biology*, vol. 2014.
- MORRISSEY, M., L. KRUK et A. J. WILSON. 2010, «The danger of applying the breeder’s equation in observational studies of natural populations», *Journal of evolutionary biology*, vol. 23, n° 11, p. 2277–2288.
- MULLER, H. J. 1932, «Some genetic aspects of sex», *The American Naturalist*, vol. 66, n° 703, p. 118–138.
- MURREN, C. J., J. R. AULD, H. CALLAHAN, C. K. GHALAMBOR, C. A. HANDELSMAN, M. A. HESKEL, J. KINGSOLVER, H. J. MACLEAN, J. MASEL, H. MAUGHAN et collab.. 2015, «Constraints on the evolution of phenotypic plasticity : limits and costs of phenotype and plasticity», *Heredity*, vol. 115, n° 4, p. 293.
- MURREN, C. J., H. J. MACLEAN, S. E. DIAMOND, U. K. STEINER, M. A. HESKEL, C. A. HANDELSMAN, C. K. GHALAMBOR, J. R. AULD, H. S. CALLAHAN, D. W. PFENNIG et collab.. 2014, «Evolutionary change in continuous reaction norms», *The American Naturalist*, vol. 183, n° 4, p. 453–467.
- NANNEY, D. L. 1958, «Epigenetic control systems», *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 44, n° 7, p. 712.
- NICOGLU, A. 2015, «Phenotypic plasticity : from microevolution to macroevolution», dans *Handbook of evolutionary thinking in the sciences*, Springer, p. 285–318.
- NIJHOUT, H. F. 2003, «Development and evolution of adaptive polyphenisms», *Evolution & development*, vol. 5, n° 1, p. 9–18.
- NOBLE, D. 2007, *La musique de la vie : la biologie au-delà du génome*, Science ouverte, Seuil, ISBN 9782020904841.

- ODLING-SMEE, F. 1988, «Niche-constructing phenotypes», dans *The role of behavior in evolution*, édité par H. C. Plotkin, The MIT Press, Cambridge, MA, US, p. 73–132.
- ODLING-SMEE, F. J., K. N. LALAND et M. W. FELDMAN. 1996, «Niche construction», *The American Naturalist*, vol. 147, n° 4, p. 641–648.
- ODORICO, A., E. RÜNNEBURGER et A. LE ROUZIC. 2018, «Modelling the influence of parental effects on gene-network evolution», *Journal of evolutionary biology*, vol. 31, n° 5, p. 687–700.
- OFRIA, C. et C. O. WILKE. 2004, «Avida : A software platform for research in computational evolutionary biology», *Artificial life*, vol. 10, n° 2, p. 191–229.
- OMHOLT, S. W., E. PLAhte, L. ØYEHAUG et K. XIANG. 2000, «Gene regulatory networks generating the phenomena of additivity, dominance and epistasis», *Genetics*, vol. 155, n° 2, p. 969–980.
- ONO, J., A. C. GERSTEIN et S. P. OTTO. 2017, «Widespread genetic incompatibilities between first-step mutations during parallel adaptation of *Saccharomyces cerevisiae* to a common environment», *PLoS biology*, vol. 15, n° 1, p. e1002591.
- ORGOGOZO, V., B. MORIZOT et A. MARTIN. 2015, «The differential view of genotype–phenotype relationships», *Frontiers in genetics*, vol. 6, p. 179.
- PALMER, M. E. et M. W. FELDMAN. 2009, «Dynamics of hybrid incompatibility in gene networks in a constant environment», *Evolution : International Journal of Organic Evolution*, vol. 63, n° 2, p. 418–431.
- PAYNE, J. L., J. H. MOORE et A. WAGNER. 2014, «Robustness, evolvability, and the logic of genetic regulation», *Artificial life*, vol. 20, n° 1, p. 111–126.
- PAYNE, J. L. et A. WAGNER. 2018, «The causes of evolvability and their evolution», *Nature Reviews Genetics*, p. 1.
- PFENNIG, D. W. et I. M. EHRENREICH. 2014, «Towards a gene regulatory network perspective on phenotypic plasticity, genetic accommodation and genetic assimilation», *Molecular ecology*, vol. 23, n° 18, p. 4438–4440.
- PHILLIPS, P. C. 1998, «The language of gene interaction», *Genetics*, vol. 149, n° 3, p. 1167–1171.
- PHILLIPS, P. C. 2008, «Epistasis—the essential role of gene interactions in the structure and evolution of genetic systems», *Nature Reviews Genetics*, vol. 9, n° 11, p. 855.

- PIGLIUCCI, M. 2002, «Developmental genetics : buffer zone», *Nature*, vol. 417, n° 6889, p. 598.
- PIGLIUCCI, M. 2005, «Evolution of phenotypic plasticity : where are we going now ?», *Trends in ecology & evolution*, vol. 20, n° 9, p. 481–486.
- PIGLIUCCI, M. 2008, «Is evolvability evolvable?», *Nature Reviews Genetics*, vol. 9, n° 1, p. 75.
- PIGLIUCCI, M. 2009, «An extended synthesis for evolutionary biology», *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1168, n° 1, p. 218–228.
- PIGLIUCCI, M. et G. MULLER. 2010, *Evolution—the extended synthesis*, The MIT Press.
- PIGLIUCCI, M., C. J. MURREN et C. D. SCHLICHTING. 2006, «Phenotypic plasticity and evolution by genetic assimilation», *Journal of Experimental Biology*, vol. 209, n° 12, p. 2362–2367.
- PINHO, R., V. GARCIA et M. W. FELDMAN. 2015, «Phenotype accessibility and noise in random threshold gene regulatory networks», *PloS one*, vol. 10, n° 4, p. e0119972.
- PLATNICK, N. I. et D. E. ROSEN. 1987, «Popper and evolutionary novelties», *History and philosophy of the life sciences*, p. 5–16.
- POLYNIKIS, A., S. HOGAN et M. DI BERNARDO. 2009, «Comparing different ode modelling approaches for gene regulatory networks», *Journal of theoretical biology*, vol. 261, n° 4, p. 511–530.
- PRICE, T. D., A. QVARNSTRÖM et D. E. IRWIN. 2003, «The role of phenotypic plasticity in driving genetic evolution», *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, vol. 270, n° 1523, p. 1433–1440.
- PROMISLOW, D. 2005, «A regulatory network analysis of phenotypic plasticity in yeast», *The American Naturalist*, vol. 165, n° 5, p. 515–523.
- PRUD'HOMME, B., N. GOMPEL et S. B. CARROLL. 2007, «Emerging principles of regulatory evolution», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, n° suppl 1, p. 8605–8612.
- QUADRANA, L. et V. COLOT. 2016, «Plant transgenerational epigenetics», *Annual Review of Genetics*, vol. 50, p. 467–491.

- QUARDOKUS, E. M. et Y. V. BRUN. 2003, «Cell cycle timing and developmental checkpoints in *caulobacter crescentus*», *Current opinion in microbiology*, vol. 6, n° 6, p. 541–549.
- R CORE TEAM. 2018, *R : A Language and Environment for Statistical Computing*, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>.
- RAGO, A., K. KOUVARIS, T. ULLER et R. WATSON. 2019, «How adaptive plasticity evolves when selected against», *PLoS computational biology*, vol. 15, n° 3, p. e1006260.
- REED, T. E., R. S. WAPLES, D. E. SCHINDLER, J. J. HARD et M. T. KINNISON. 2010, «Phenotypic plasticity and population viability : the importance of environmental predictability», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 277, n° 1699, p. 3391–3400.
- REIK, W., W. DEAN et J. WALTER. 2001, «Epigenetic reprogramming in mammalian development», *Science*, vol. 293, n° 5532, p. 1089–1093.
- REWITZ, K. F., N. YAMANAKA et M. B. O’CONNOR. 2013, «Developmental checkpoints and feedback circuits time insect maturation», dans *Current topics in developmental biology*, vol. 103, Elsevier, p. 1–33.
- RICHARDS, C. L., O. BOSSDORF et M. PIGLIUCCI. 2010, «What role does heritable epigenetic variation play in phenotypic evolution?», *BioScience*, vol. 60, n° 3, p. 232–237.
- RUMELHARD, G. 1988, «Statut et rôle des modèles dans le travail scientifique et dans l’enseignement de la biologie», *Aster*.
- RÜNNEBURGER, E. 2016, *Évolution de la canalisation génétique dans un modèle quantitatif de réseau de régulation*, thèse de doctorat, Structure et dynamique des systèmes vivants.
- RÜNNEBURGER, E. et A. LE ROUZIC. 2016, «Why and how genetic canalization evolves in gene regulatory networks», *BMC evolutionary biology*, vol. 16, n° 1, p. 239.
- RUTHERFORD, S. L. et S. LINDQUIST. 1998, «Hsp90 as a capacitor for morphological evolution», *Nature*, vol. 396, n° 6709, p. 336.

- SCHADT, E. E., S. A. MONKS, T. A. DRAKE, A. J. LUSIS, N. CHE, V. COLINAYO, T. G. RUFF, S. B. MILLIGAN, J. R. LAMB, G. CAVET et collab.. 2003, «Genetics of gene expression surveyed in maize, mouse and man», *Nature*, vol. 422, n° 6929, p. 297.
- SCHEINER, S. M. 1993, «Genetics and evolution of phenotypic plasticity», *Annual review of ecology and systematics*, vol. 24, n° 1, p. 35–68.
- SCHEINER, S. M., R. L. CAPLAN et R. F. LYMAN. 1991, «The genetics of phenotypic plasticity. iii. genetic correlations and fluctuating asymmetries», *Journal of evolutionary biology*, vol. 4, n° 1, p. 51–68.
- SCHLICHTING, C. D. et M. PIGLIUCCI. 1993, «Control of phenotypic plasticity via regulatory genes», *The American Naturalist*, vol. 142, n° 2, p. 366–370.
- SCHLICHTING, C. D., M. PIGLIUCCI et collab.. 1998, *Phenotypic evolution : a reaction norm perspective.*, Sinauer Associates Incorporated.
- SCHLICHTING, C. D. et M. A. WUND. 2014, «Phenotypic plasticity and epigenetic marking : an assessment of evidence for genetic accommodation», *Evolution*, vol. 68, n° 3, p. 656–672.
- SCHLUTER, D. 1996, «Adaptive radiation along genetic lines of least resistance», *Evolution*, vol. 50, n° 5, p. 1766–1774.
- SCHUSTER, P., W. FONTANA, P. F. STADLER et I. L. HOFACKER. 1994, «From sequences to shapes and back : a case study in rna secondary structures», *Proceedings of the Royal Society of London. Series B : Biological Sciences*, vol. 255, n° 1344, p. 279–284.
- SERVEDIO, M. R., Y. BRANDVAIN, S. DHOLE, C. L. FITZPATRICK, E. E. GOLDBERG, C. A. STERN, J. VAN CLEVE et D. J. YEH. 2014, «Not just a theory—the utility of mathematical models in evolutionary biology», *PLoS biology*, vol. 12, n° 12, p. e1002017.
- SHAPIRO, J. A. 1988, «Bacteria as multicellular organisms», *Scientific American*, vol. 258, n° 6, p. 82–89.
- SHAPIRO, J. A. 1995, «The significances of bacterial colony patterns», *Bioessays*, vol. 17, n° 7, p. 597–607.
- SHEA, N., I. PEN et T. ULLER. 2011, «Three epigenetic information channels and their different roles in evolution», *Journal of evolutionary biology*, vol. 24, n° 6, p. 1178–1187.

- SHIN, T., D. KRAEMER, J. PRYOR, L. LIU, J. RUGILA, L. HOWE, S. BUCK, K. MURPHY, L. LYONS et M. WESTHUSIN. 2002, «Cell biology : a cat cloned by nuclear transplantation», *Nature*, vol. 415, n° 6874, p. 859.
- SHIRAYAMA, M., M. SETH, H.-C. LEE, W. GU, T. ISHIDATE, D. CONTE JR et C. C. MELLO. 2012, «pirnas initiate an epigenetic memory of nonself rna in the c. elegans germline», *Cell*, vol. 150, n° 1, p. 65–77.
- SIEGAL, M. L. et A. BERGMAN. 2002, «Waddington’s canalization revisited : developmental stability and evolution», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 99, n° 16, p. 10 528–10 532.
- SIEGAL, M. L., D. E. PROMISLOW et A. BERGMAN. 2007, «Functional and evolutionary inference in gene networks : does topology matter ?», *Genetica*, vol. 129, n° 1, p. 83–103.
- SIMPSON, G. G. 1953, «The baldwin effect», *Evolution*, vol. 7, n° 2, p. 110–117.
- SLATKIN, M. 2009, «Epigenetic inheritance and the missing heritability problem», *Genetics*, vol. 182, n° 3, p. 845–850.
- SLIJPER, E. 1946, «Comparative biologic anatomical investigations on the vertebral column and spinal musculature of mammals», *Tweede sectie*, vol. 17, n° 5, p. 1–128.
- SMOLEN, P., D. A. BAXTER et J. H. BYRNE. 2000, «Mathematical modeling of gene networks», *Neuron*, vol. 26, n° 3, p. 567–580.
- SNELL-ROOD, E. C. 2012, «Selective processes in development : implications for the costs and benefits of phenotypic plasticity», *Integrative and comparative biology*, vol. 52, p. 31–42.
- SNELL-ROOD, E. C., J. D. VAN DYKEN, T. CRUICKSHANK, M. J. WADE et A. P. MOCZEK. 2010, «Toward a population genetic framework of developmental evolution : the costs, limits, and consequences of phenotypic plasticity», *Bioessays*, vol. 32, n° 1, p. 71–81.
- SOLER, L. 2013, «Qu’est-ce qu’un modèle scientifique ? des caractéristiques du modèle qui importent du point de vue de l’enseignement intégré de science et de technologie», *Spirale-Revue de recherches en éducation*, vol. 52, n° 1, p. 177–214.
- SPIROV, A. et D. HOLLOWAY. 2013, «Using evolutionary computations to understand the design and evolution of gene and cell regulatory networks», *Methods*, vol. 62, n° 1, p. 39–55.

- STEARNS, S. C. 1992, *The evolution of life histories*, 575 S81, Oxford University Press.
- STEARNS, S. C., M. KAISER et T. J. KAWECKI. 1995, «The differential genetic and environmental canalization of fitness components in *Drosophila melanogaster*», *Journal of Evolutionary Biology*, vol. 8, n° 5, p. 539–557.
- STEINBECK, J. 1952, *East of eden*, Penguin.
- STINCHCOMBE, J. R., M. T. RUTTER, D. S. BURDICK, P. TIFFIN, M. D. RAUSHER et R. MAURICIO. 2002, «Testing for environmentally induced bias in phenotypic estimates of natural selection : theory and practice», *The American Naturalist*, vol. 160, n° 4, p. 511–523.
- STOCK, J. B., A. NINFA et A. STOCK. 1989, «Protein phosphorylation and regulation of adaptive responses in bacteria.», *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, vol. 53, n° 4, p. 450–490.
- SULTAN, S. E. 1987, «Evolutionary implications of phenotypic plasticity in plants», dans *Evolutionary biology*, Springer, p. 127–178.
- TAL, O., E. KISDI et E. JABLONKA. 2010, «Epigenetic contribution to covariance between relatives», *Genetics*, vol. 184, n° 4, p. 1037–1050.
- TENAILLON, M. I., K. SEDDIKI, M. MOLLION, M. L. GUILLOUX, E. MARCHADIER, A. RESSAYRE et C. DILLMANN. 2019, «Transcriptomic response to divergent selection for flowering times reveals convergence and key players of the underlying gene regulatory network», *bioRxiv*, doi :10.1101/461947. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2019/06/01/461947>.
- TSUDA, M. E. et M. KAWATA. 2010, «Evolution of gene regulatory networks by fluctuating selection and intrinsic constraints», *PLoS computational biology*, vol. 6, n° 8, p. e1000873.
- TURELLI, M. 2016, «Edward east on the mendelian basis of quantitative trait variation», *Genetics*, vol. 204, n° 4, p. 1321.
- ULLER, T., S. ENGLISH et I. PEN. 2015, «When is incomplete epigenetic resetting in germ cells favoured by natural selection?», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 282, n° 1811, p. 20150682.
- ULLER, T. et H. HELANTERÄ. 2013, «Non-genetic inheritance in evolutionary theory : a primer», *Non-Genetic Inheritance*, vol. 1.

- ULLER, T., A. P. MOCZEK, R. A. WATSON, P. M. BRAKEFIELD et K. N. LALAND. 2018, «Developmental bias and evolution : A regulatory network perspective», *Genetics*, vol. 209, n° 4, p. 949–966.
- VADÉE-LE-BRUN, Y., J. ROUZAUD-CORNABAS et G. BESLON. 2015, «Epigenetic inheritance speeds up evolution of artificial organisms», dans *Proceedings of the European Conference on Artificial Life 13*, MIT Press, p. 439–446.
- VAN KLEUNEN, M. et M. FISCHER. 2005, «Constraints on the evolution of adaptive phenotypic plasticity in plants», *New Phytologist*, vol. 166, n° 1, p. 49–60.
- VAN TIENDEREN, P. H. 1991, «Evolution of generalists and specialists in spatially heterogeneous environments», *Evolution*, vol. 45, n° 6, p. 1317–1331.
- VAN VALEN, L. 1973, «A new evolutionary law», *Evol Theory*, vol. 1, p. 1–30.
- VEBER, P., M. LE BORGNE, A. SIEGEL, S. LAGARRIGUE et O. RADULESCU. 2004, «Complex qualitative models in biology : A new approach», *Complexus*, vol. 2, n° 3-4, p. 140–151.
- VENABLES, J. P., J. TAZI et F. JUGE. 2011, «Regulated functional alternative splicing in drosophila», *Nucleic acids research*, vol. 40, n° 1, p. 1–10.
- VIA, S. 1987, «Genetic constraints on the evolution of phenotypic plasticity», dans *Genetic constraints on adaptive evolution*, Springer, p. 47–71.
- VIA, S. et R. LANDE. 1985, «Genotype-environment interaction and the evolution of phenotypic plasticity», *Evolution*, vol. 39, n° 3, p. 505–522.
- VISSER, M. E., L. J. HOLLEMAN et S. P. CARO. 2009, «Temperature has a causal effect on avian timing of reproduction», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 276, n° 1665, p. 2323–2331.
- VOGEL, F. 1964, «A preliminary estimate of the number of human genes», *Nature*, vol. 201, n° 4921, p. 847–847.
- VON DASSOW, G., E. MEIR, E. M. MUNRO et G. M. ODELL. 2000, «The segment polarity network is a robust developmental module», *Nature*, vol. 406, n° 6792, p. 188.
- WADDINGTON, C. H. 1942, «Canalization of development and the inheritance of acquired characters», *Nature*, vol. 150, n° 3811, p. 563.
- WADDINGTON, C. H. 1953a, «Genetic assimilation of an acquired character», *Evolution*, vol. 7, n° 2, p. 118–126.

- WADDINGTON, C. H. 1953b, «The “baldwin effect,” “genetic assimilation” and “homeostasis”», *Evolution*, vol. 7, n° 4, p. 386–387.
- WADDINGTON, C. H. 1957, *The strategy of the genes*, Routledge.
- WADDINGTON, C. H. 1959, «Canalization of development and genetic assimilation of acquired characters», *Nature*, vol. 183, n° 4676, p. 1654.
- WADDINGTON, C. H. 1961, «Genetic assimilation», dans *Advances in genetics*, vol. 10, Elsevier, p. 257–293.
- WAGNER, A. 1994, «Evolution of gene networks by gene duplications : a mathematical model and its implications on genome organization», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 91, n° 10, p. 4387–4391.
- WAGNER, A. 1996, «Genetic redundancy caused by gene duplications and its evolution in networks of transcriptional regulators», *Biological cybernetics*, vol. 74, n° 6, p. 557–567.
- WAGNER, A. 2007, «Robustness and evolvability : a paradox resolved», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 275, n° 1630, p. 91–100.
- WAGNER, A. 2012, «The role of robustness in phenotypic adaptation and innovation», *Proceedings of the Royal Society B : Biological Sciences*, vol. 279, n° 1732, p. 1249–1258.
- WAGNER, G. P. et L. ALTENBERG. 1996, «Perspective : complex adaptations and the evolution of evolvability», *Evolution*, vol. 50, n° 3, p. 967–976.
- WANG, Y. 2019, «Convergence analysis and network properties of wagner’s artificial gene regulatory network model», *Journal of Advances in Mathematics and Computer Science*, p. 1–18.
- WATSON, R. A., G. P. WAGNER, M. PAVLICEV, D. M. WEINREICH et R. MILLS. 2014, «The evolution of phenotypic correlations and “developmental memory”», *Evolution*, vol. 68, n° 4, p. 1124–1138.
- WECKWERTH, W. 2003, «Metabolomics in systems biology», *Annual review of plant biology*, vol. 54, n° 1, p. 669–689.
- WEICK, E.-M. et E. A. MISKA. 2014, «pirnas : from biogenesis to function», *Development*, vol. 141, n° 18, p. 3458–3471.
- WEST, M. J., A. P. KING et A. A. ARBERG. 1988, «The inheritance of niches», dans *Developmental psychobiology and behavioral ecology*, Springer, p. 41–62.

- WEST-EBERHARD, M. J. 1998, «Evolution in the light of developmental and cell biology, and vice versa», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 95, n° 15, p. 8417–8419.
- WEST-EBERHARD, M. J. 2003, *Developmental plasticity and evolution*, Oxford University Press.
- WEST-EBERHARD, M. J. 2005, «Developmental plasticity and the origin of species differences», *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, n° suppl 1, p. 6543–6549.
- WILDER, B. et K. STANLEY. 2015, «Reconciling explanations for the evolution of evolvability», *Adaptive Behavior*, vol. 23, n° 3, p. 171–179.
- WILKE, C. O., J. L. WANG, C. OFRIA, R. E. LENSKI et C. ADAMI. 2001, «Evolution of digital organisms at high mutation rates leads to survival of the flattest», *Nature*, vol. 412, n° 6844, p. 331.
- WILLIAMS, G. C. 1992, *Natural selection : domains, levels, and challenges*, Oxford University Press.
- WOLTERECK, R. 1909, «Weitere experimentelle untersuchungen uber artveranderung, speziell uber das wesen quantitativer artunterschiede bei daphniden», *Verh. D. Tsch. Zool. Ges.*, vol. 1909, p. 110–172.
- XIE, J., H. YIN, T. D. NICHOLS, J. A. YODER et J. M. HOROWITZ. 2010, «Sp2 is a maternally inherited transcription factor required for embryonic development», *Journal of Biological Chemistry*, vol. 285, n° 6, p. 4153–4164.
- YOUNGSON, N. A. et E. WHITE LAW. 2008, «Transgenerational epigenetic effects», *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.*, vol. 9, p. 233–257.
- ZAKHAROV, V. 1992, «Population phenogenetics : analysis of developmental stability in natural populations», *Acta Zoologica Fennica*, vol. 191, p. 7–30.

Titre : Modéliser l'évolution de la relation génotype-phénotypes dans des réseaux de régulation

Mots clefs : réseaux de régulation, relation génotype-phénotype, hérédité non génétique, plasticité

Résumé : L'identification de l'information génétique comme support de l'hérédité a accordé aux gènes une importance majeure dans l'étude de l'évolution et des mécanismes permettant la mise en place des caractères. Cependant, les processus permettant à une variation génétique de se traduire en variation phénotypique sont complexes et leur identification est centrale pour la compréhension de l'évolution.

On parle de relation génotype-phénotype pour désigner la fonction qui relie l'espace des gènes à celui des caractères. Étudier les propriétés de cette relation permet d'identifier des mécanismes pouvant altérer les trajectoires évolutives et améliorer notre compréhension de l'évolution de systèmes vivants. Je défends notamment l'intérêt d'étudier mécaniquement les processus par lesquels une variation génétique donne naissance à une variation phénoty-

pique, et emploie, pour ce faire, un modèle de réseau de régulation transcriptionnelle.

Ici, j'étudie les effets d'une information environnementale sur la relation génotype-phénotype et ses propriétés (notamment sa canalisation, sa robustesse à des perturbations génétiques ou environnementales). Pour ce faire, l'évolution de réseaux de régulation simulés est étudiée en présence d'un gène senseur de l'environnement ou d'une forme d'hérédité non génétique.

Ce manuscrit débute par une discussion générale de l'intérêt des approches par modélisation, notamment pour l'étude de phénomènes complexes. Enfin, les résultats obtenus sont présentés en regard des discussions sur la nécessité d'une « synthèse évolutive étendue » pour décrire le processus évolutif d'une manière difficilement accessible par une approche gène-centrée.

Title : Modelling the evolution of genotype-phenotypes relationship in gene regulation networks

Keywords : regulatory networks, genotype-phenotype map, non genetic inheritance, plasticity

Abstract : The identification of genetic information as the as a physical basis for heredity put genes in the spotlight for the study of evolution and of the mechanisms shaping characters. However, the processes allowing genetic variation to translate into phenotypic variation are complex and their identification is crucial for the study of evolution.

Genotype-phenotype relationship designates the function connecting the genotype and the phenotype spaces. Studying its properties will shed the light on mechanisms able to alter evolutionary trajectories and improve our understanding of the evolutionary process. I defend the importance of a mechanistic study of the processes translating genetic variation into a phenotypic one and use a model of transcriptional regulation networks to do so.

This study tackles the topic of the effects of an environmental information on the genotype-phenotype relationship and its properties (especially canalization, the robustness of a phenotype to genetic or environmental disturbances). To do so, I studied the evolution of simulated regulatory networks in presence of a gene acting as an environmental sensor as well as in presence of non genetic inheritance.

This document begins with a general discussion on the purpose of modelling approaches and the insights they bring on the study of complex phenomena. The results are discussed in the light of the debates on the necessity of an « evolutionary extended synthesis » to describe the evolutionary processes in a way hardly available with the gene-centered approach.

