

# La causalité génétique

Qu'est-ce que la vie?

Cours 8

# Synopsis

1. La façon de parler "un gène pour X"
2. La norme de réaction
3. La thèse de parité causale et le concept d'information

# 1. La façon de parler "un gène pour X"

Exemples:

- Le gène pour la couleur des yeux
- Le gène pour le cancer du sein
- Le gène pour l'alcoolisme
- Les gènes pour l'obésité
- Les gènes pour l'intelligence
- Les gènes pour la fidélité
- Les gènes pour l'orientation sexuelle

To be continued...

# Relations gène-trait

**Un-un** (bijective) : un gène  $\leftrightarrow$  un trait

**un-plusieurs** (injective): un trait  $\rightarrow$  un gène (mais plusieurs traits impactés par un gène)

**Plusieurs – plusieurs** : chaque gène impacte plusieurs traits, chaque trait est impacté par plusieurs gènes

# La complexité des relations gènes - traits

**Exemple :** couleur des yeux chez la mouche *Drosophila melanogaster*

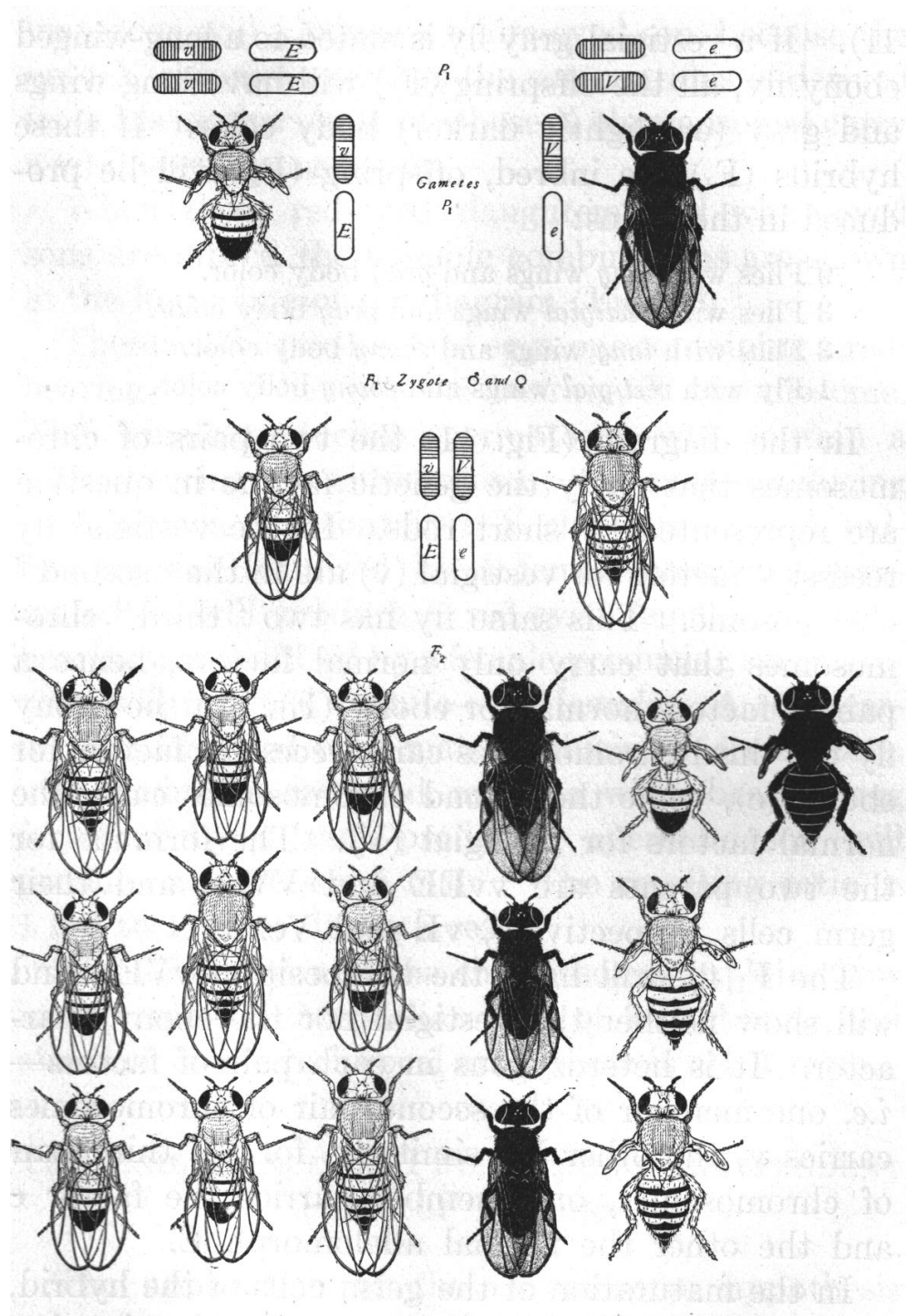
Nombre des mutants, e.g., *white*, *apricot*, *vermillion*, *cinnobar*...

Plus de 25 loci génétiques qui impactent la couleur des yeux

E.g. le locus *white* : récessif, sex-linked (sur le chromosome X)

*White* n'impacte pas seulement les yeux mais aussi la couleur des testes chez les XY, le comportement, la longévité, ...

Q : comment peut on déterminer le nombre des gènes qui impactent un trait donné ?



# La théorie classique du gène

“Suppose, for instance, to take perhaps an extreme case, all the genes are instrumental in producing each organ of the body. This may only mean that they all produce chemical substances essential for the normal course of development. If now one gene is changed so that it produces some substance different from that which it produced before, the end-result may be affected, and if the change affects one organ predominantly it may appear that one gene alone has produced this effect. In a strictly causal sense this is true, but the effect is produced only in conjunction with all the other genes.”

[Thomas Hunt Morgan, *The Theory of the Gene*. New Haven 1926]

# Les causes comme conditions INUS

Des facteurs causaux ne sont normalement ni nécessaires ni suffisants pour leur effets

$ABCD \vee EFGH \vee IJKL \rightarrow W$

Les complexes ABCD, EFGH, IJKL sont chacun suffisants, mais aucun n'est individuellement nécessaire

Les facteurs A, B, C, D, E, F ... L sont des parties nécessaires mais pas suffisantes de tels complexes

Les causes ne sont normalement que des conditions INUS

**inus**: **i**nsufficient but **n**on-redundant parts of **u**nnecessary but **s**ufficient cond**i**tions



## Différentes lectures de "un gène pour X"

Un gène , qui code le trait phénotypique X / contient l'information pour X / ("traitunculus", après "homunculus")

Un gène unique qui détermine le degré de manifestation du trait X et pas d'autres traits

Un gène qui impacte le degré de manifestation du trait X avec d'autres gènes mais qui n'impacte pas d'autres traits

Un gène qui impacte le degré de manifestation du trait X avec d'autres gènes et qui impacte aussi d'autres traits

## Différentes lectures de "un gène pour X"

Un gène qui impacte le degré de manifestation du trait X avec d'autres gènes **dans certains milieux génétiques** et qui impacte aussi d'autres traits (**effets épistatiques**)

**Un gène qui impacte le degré de manifestation du trait X avec d'autres gènes dans certains milieux génétiques et dans certains environnements et qui impacte aussi d'autres traits (l'effet des gènes peut dépendre de l'environnement !)**

## Une exemple fictif

Richard Dawkins : "le gène pour la dyslexie"

Supposons que le gène  $R$  porte une mutation qui altère le fonctionnement cérébral de sorte que la personne affectée ne peut pas acquérir la compétence lexicale. Soit  $r$  l'allèle mutante d' $R$

Soit  $r^*$  une allèle normale (non-mutante) du gène  $R$ .

Q : Est-ce qu' $R$  peut être considéré comme un **gène pour lire** ?

*Pro* : La différence entre  $r$  et  $r^*$  est causalement pertinent pour la différence entre une personne qui peut lire et une personne dyslexique

*Contra*: le trait ne se manifeste que dans certaines conditions environnementales (instruction lexicale).

# Pertinence causale

X est causalement pertinent pour Y si et seulement si

Il existe un ensemble de conditions d'arrière-plan B telles qu'une intervention qui change la valeur d'X sans changer la valeur d'une autre variable qui impacte la valeur d'Y (par une route qui exclut X) change la valeur d'Y

[James Woodward (2003), *Making Things Happen*. Oxford University Press

Le gène R satisfait cette condition, mais est-il donc un gène pour la dyslexie?

À discuter !

# La stabilité des relations causales

David Lewis : Le professeur L écrit une lettre de référence pour la candidate Madame X, qui par conséquent obtient un poste (elle ne l'aurait pas obtenu sans cette lettre). Au nouvel endroit, elle rencontre Monsieur Y qui devient son mari. Les enfants qui résultent de ce mariage ont des enfants Tic, Toc et Toe (qui n'existeraient pas sans la lettre d'L) qui exercent l'activité  $\Phi$

Est-ce correcte de dire :

Prof L causa l'existence de Tic, Toc et Toe ainsi que leur  $\Phi$ -er

A discuter !

# La stabilité des relations causales

Soit X causalement pertinente dans les conditions d'arrière-plan  $B_i$ .

Cette relation causale est **stable** dans le mesure où elle tiendrait aussi dans les conditions  $B_k$  ( $B_i \neq B_k$ ).

Les relations causales peuvent différer en vue de leur stabilité. Il y a de telles relations qui tiennent dans un domaine large (e.g., les lois de la physique) et il y a des relations qui ne tiennent que dans des conditions très spécifiques. Il existe aussi des relations causales qui tiennent dans des régions que l'on considère particulièrement pertinentes.

[Woodward (2010), "Causation in Biology", *Biology & Philosophy* 25:287–318]

Les chaines causales plus longues sont  
moins stable

$$X_1 \rightarrow X_2, X_2 \rightarrow X_3, \dots X_{n-1} \rightarrow X_n$$

est moins stable que

$$X_1 \rightarrow X_m$$

à condition que les conditions qui peuvent  
casser la dépendance causale soient **diverses**.  
(Dans ce cas-là, il suffit qu'une telle condition  
soit présente pour détruire toute la chaine)

# La dépendance des relations causales génétiques de l'environnement

L'exemple de la phénylkétonurie (PKU)

Une maladie métabolique : défaut génétique dans le chemin de  
dégradation de l'acide aminé phénylalanine (phe)

Traitement : diète low-phe

Mais si notre nourriture **normale** était low-phe, on ne  
considérerait pas PKU comme une maladie génétique mais  
comme une intoxication phe (peut-être quelques individus  
avec activité enzymatique élevée seraient considérés comme  
des types phe-résistants ou phe-tolérants !)

L'effet phénotypique des mutations dépend fortement de  
l'environnement !



## 2. La norme de réaction

Variation quantitative (dans des traits quantitatifs comme la taille) : ANOVA (analysis of variance)

$$V_{\text{tot}} = V_G + V_E \text{ variabilité additive}$$

Condition : norme de réaction parallèle

En tout autre cas :

$$V_{\text{tot}} = V_G + V_E + V_{G \times E} \text{ GxE : interaction génotype - environnement}$$

Attention : Dans un certain sens, il y a toujours de l'interaction entre l'organisme et l'environnement ! La GxE est un concept statistique qu'il faut pour calculer la variabilité totale dans des cas de normes de réaction non-parallèles !

# Un exemple fameux

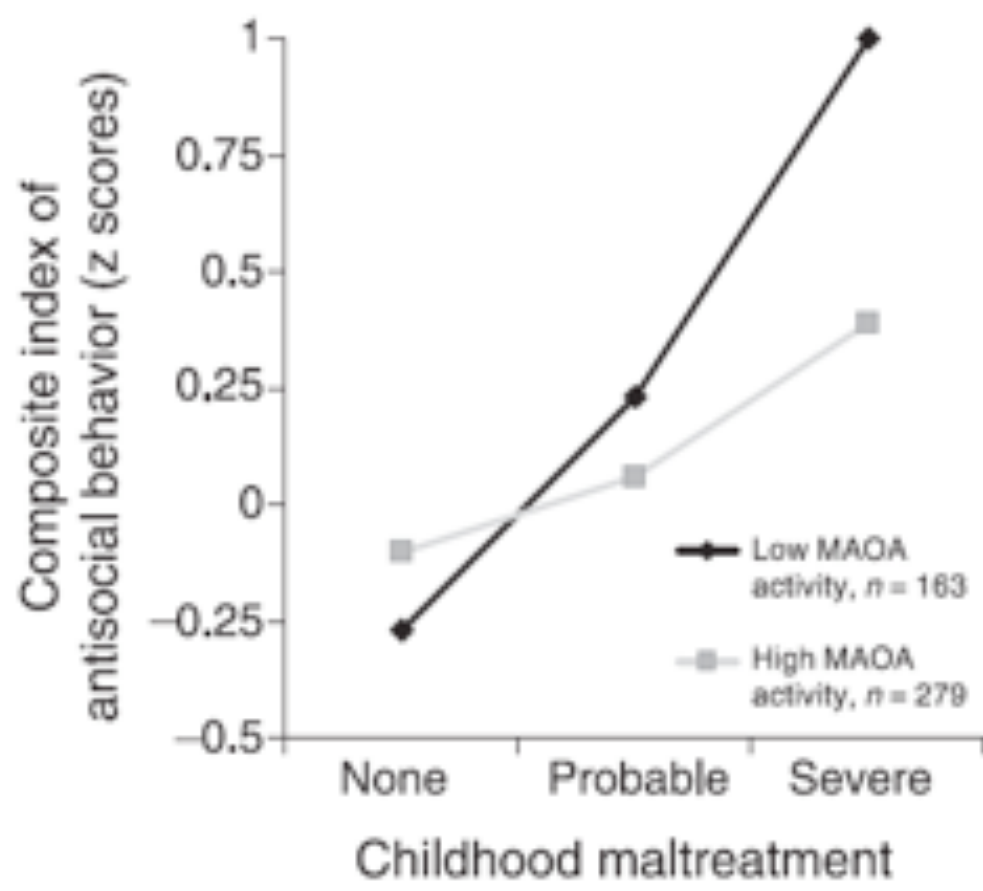
Comportement social chez des enfants brutalisés :

Caspi, Avshalom, Joseph McClay, Terrie E. Moffitt, Jonathan Mill, Judy Martin, Ian W. Craig, Alan Taylor, and Richie Poulton (2002), “Role of Genotype in the Cycle of Violence in Maltreated Children”, *Science* 297: 851-854.

2 génotypes : high MAOA / low MAOA

Monoamine oxidase A : dégradation des neurotransmetteurs

# Norme de réaction



### 3. La thèse de la parité causale

„Developmental Systems Theory (DST)“ [Sterelny & Griffiths, Ch. 5]

Il n'y pas de différence causale entre des composants cellulaires qui portent de "l'information génétique" ou le "programme génétique" et des composants qui "lisent" cette information ou qui "exécutent" le programme. C'est une métaphore informatique qui est complètement trompeuse dans le contexte de la biologie

Il y a donc une parité causale entre les différentes parties d'une cellule ou d'un organisme

### 3. La thèse de la parité causale

„Developmental Systems Theory (DST)“ [Sterelny & Griffiths, Ch. 5]:

Lors de la reproduction non seulement l'ADN est transmis à la génération suivante mais aussi des membranes, des organelles et des markers épigénétiques

Une conception alternative du développement : Celui-ci n'est pas déterminé par un programme génétique contenu dans les gènes mais par toute une "matrice développementale"

# Epigénétique

Des traits génétiques qui ne sont pas déterminés par la séquence de l'ADN

Exemple : les mouvements de cilia chez *Paramecium*

Difficulté : démarcation de l'héritabilité culturelle (e.g. les chants des oiseaux) et de la plasticité phénotypique

L'épigénétique dans le sens propre du terme exige la présence continue d'un **marqueur causal** pendant le processus de développement

Attention : aujourd'hui le terme "épigénétique" est utilisé souvent dans le contexte des **modifications du chromatine** (méthylation etc.) dont il n'est pas toujours clair dans quelle mesure ils ont des manifestations phénotypiques durables