



**HAL**  
open science

# The evolution of dominance: a physiological consequence moulded by natural selection

Denis D. Bourguet

► **To cite this version:**

Denis D. Bourguet. The evolution of dominance: a physiological consequence moulded by natural selection. Médecine/Sciences, 2001, 17 (8-9), pp.1-9. hal-02672337

**HAL Id: hal-02672337**

**<https://hal.inrae.fr/hal-02672337>**

Submitted on 12 Aug 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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

# Évolution de la dominance : conséquence physiologique de la sélection naturelle

Denis Bourguet

## Société Française de Génétique

### Président

Gérard Buttin, Institut Pasteur, Paris

### Secrétaire général

Godeleine Faugeron,  
Institut Jacques Monod, Paris

### Trésorier

Michel Solignac, Université Paris Sud,  
Orsay

### Vice-présidents

Michel Solignac, Université Paris Sud,  
Orsay  
Pierre Thuriaux, CEA, Saclay

### Autres membres du bureau

David Bouchez, Inra, Versailles  
Alain Bucheton, Cnrs, Montpellier  
Gabrielle Gendrel, Institut Curie,  
Paris  
Marie-Claude Hors-Cayla, Inserm,  
Paris  
Gérard Loison, Sanofi  
Micheline Mirashi-Abadou, Inserm,  
Paris  
Alain Nicolas, Institut Curie, Paris  
Odile Ozier-Kalogeropoulos,  
Institut Pasteur, Paris

*Prière d'adresser toute correspondance au  
Secrétaire général, Godeleine Faugeron,  
Institut Jacques-Monod, Tour 43, 2, pla-  
ce Jussieu, 75251 Paris Cedex 05, France.*

### Comité de rédaction

A. Bernheim  
M. Bolotin-Fukuhara  
M. Fellous  
J. Générumont  
M.C. Hors-Cayla  
R. Motta  
A. Nicolas  
M. Solignac  
S. Sommer  
P. Thuriaux  
D. de Vienne

*« Les hybrides sont rarement de forme intermédiaire à celle des deux parents [...]. Les caractères morphologiques qui se retrouvent inchangés ou presque dans les hybrides sont désignés sous le terme de dominants ; tandis que ceux dont l'expression est latente sont considérés comme récessifs. »*

Grégor Mendel [1]

Les croisements réalisés au XIX<sup>e</sup> siècle par le frère Grégor Mendel sur différentes races de pois, *Pisum sativum*, ont démontré que les caractères morphologiques tels que la couleur, la taille et la forme d'un organe d'un des parents sont régulièrement dominants sur ceux de l'autre parent. Ces observations font partie de celles qui ont permis d'établir les lois mendéliennes de l'hérédité, ouvrant ainsi la voie de la génétique moderne. L'une des conséquences essentielles a été d'impliquer l'existence de particules matérielles autonomes, reproductibles, qui contrôlent et véhiculent les caractères héréditaires de génération en génération. Après la redécouverte des travaux de Mendel, ces particules élémentaires furent rebaptisées gènes par le biologiste danois Wilhem Johannsen.

Les généticiens du début du XX<sup>e</sup> siècle, notamment ceux travaillant sur la drosophile, ont mis en évidence différentes formes du même gène – dénommées allèles – dont les degrés de dominance étaient variables. La dominance allait progressivement être redéfinie comme la description, pour un locus donné, de l'influence relative des deux allèles sur le phénotype des hétérozygotes, comparée à ceux des homozygotes pour les deux allèles (*encadré 1*).

Cette définition inclut la dominance des variations de la valeur sélective engendrées par ces mutations. Cette dernière peut d'ailleurs se confondre avec la dominance du phénotype, notamment lorsque celui-ci est la cible directe de la sélection.

Une observation récurrente et surprenante pour ces généticiens fut que les allèles de type sauvage – les allèles les plus fréquents dans les populations naturelles – sont généralement dominants sur les nouvelles mutations (ces dernières étant le plus souvent délétères) ; autrement dit, la plupart des mutations étaient récessives. Cette observation formalisée par Fisher en 1928 et largement confirmée depuis, est à l'origine des nombreuses hypothèses sur la dominance et sur sa possible modification par la sélection naturelle [2-6].

L'évolution de la dominance proposée initialement par Fisher fut ainsi l'objet d'un intense débat théorique engagé par Wright au début des années 1930. Ce dernier est à l'origine d'une théorie physiologique qui devint peu à peu un véritable paradigme. Toutefois, de nombreuses expériences montrent que la dominance peut augmenter ou diminuer lors de sélections artificielles réalisées en laboratoire. De même, des observations et des expérimentations

**Encadré 1**
**Dominance et récessivité : un phénomène simple mais relatif**

Dans une population où tous les individus sont de génotype  $A/A$ , l'apparition et la montée en fréquence d'un allèle mutant  $a$ , va donner naissance à des individus hétérozygotes  $A/a$  et homozygotes  $a/a$ . La dominance permet la description, pour un locus donné, de l'influence relative des deux allèles  $A$  et  $a$  sur le phénotype des hétérozygotes comparé à ceux des deux homozygotes.

Initialement la dominance servait à décrire les cas où les hétérozygotes ont un phénotype semblable à l'un des deux homozygotes : si les individus  $A/a$  sont identiques aux homozygotes  $A/A$ , l'allèle  $A$  est dit dominant sur  $a$  ; si ils sont semblables aux homozygotes  $a/a$ , l'allèle  $a$  est dit dominant sur  $A$ . Dans la réalité, les choses sont plus complexes, car la récessivité ou la dominance d'un allèle sont des phénomènes relatifs. En effet, la récessivité vraie, totale, est rare. Les premiers généticiens, qui travaillaient essentiellement sur des mutations des caractères somatiques de la drosophile, avaient tendance à considérer que dominance et récessivité obéissaient presque toujours à la loi du tout ou rien. Cette conception de la dominance absolue découlait des expériences de Mendel qui, croisant des pois à grains lisses ( $A/A$ ) par des pois à grains ridés ( $a/a$ ), obtint des hybrides ( $A/a$ ) à grains aussi lisses que les parents  $A/A$ . Il existe pourtant de nombreux autres exemples où les hétérozygotes ne sont pas strictement identiques à l'un des deux parents.

Phénotypes	Génotypes			Dominance	Degré de dominance ( $h$ )
	$A/A$	$A/a$	$a/a$		
				$a$ est récessif ( $A$ est dominant)	0
				$a$ est incomplètement récessif	$0 < h < 0,5$
				Dominance intermédiaire	0,5
				$a$ est incomplètement dominant	$0,5 > h > 1$
				$a$ est dominant ( $A$ est récessif)	1
				$a$ est une mutation létale dominante	

Par exemple, les descendants d'un croisement entre des drosophiles sauvages (à corps clair) et des drosophiles mutantes à corps sombre sont généralement de couleur claire : cette dernière est donc dominante, sur la couleur sombre. Toutefois la couleur des méis est légèrement plus sombre que celles des drosophiles sauvages ; on dit qu'il s'agit d'une dominance partielle. Enfin, si le phénotype des hétérozygotes est intermédiaire entre ceux des deux parents, on parle de dominance intermédiaire.

Par abus de langage nous parlons d'allèles (ou de gènes) récessifs ou dominants. Cependant, Porteous [57] rappelle que ce n'est pas au niveau du gène qu'il faut parler de dominance ou de récessivité, mais au niveau des caractères perceptibles dans le phénotype. Un allèle est présent ou absent, sans plus. Son mode d'expression et donc sa dominance dépend aussi bien des conditions environnementales dans lesquelles il se trouve que du fonds génétique dans lequel il s'exprime [58-60]. Son degré de dominance peut être variable suivant l'allèle qui lui fait face sur l'autre chromosome homologue. Enfin il faut garder en mémoire que la dominance d'un allèle sur un autre n'est valable que pour un caractère donné. Ainsi un allèle influant sur plusieurs caractères somatiques – c'est-à-dire ayant des effets pléiotropes – peut être dominant pour un caractère et récessif pour un autre.

menées en populations naturelles suggèrent que ce caractère n'est pas fixe mais soumis à sélection. Enfin nous verrons que ces observations ont motivé l'émergence de nou-

veaux modèles qui, s'écartant de celui proposé par Fisher, permettent de mieux comprendre l'influence de la sélection naturelle sur la dominance.

**Hypothèse évolutive de Fisher**

Fisher [7, 8] fut le premier à proposer l'idée d'une évolution de la domi-

nance: il fit l'hypothèse que les mutations délétères ne sont pas intrinsèquement récessives mais le deviennent progressivement. Selon Fisher [9] cette évolution résulte de la sélection, sur d'autres locus, d'allèles appelés *modificateurs*. Leur présence diminue la dominance des mutations délétères assurant une plus grande valeur sélective des individus qui en sont porteurs. En retour, la sélection de ces derniers assure l'augmentation de la fréquence des modificateurs dans la population. Ce processus d'avantage réciproque permet le passage d'une dominance initialement intermédiaire vers une dominance complète du type sauvage.

Pour mieux rendre compte des forces évolutives agissant sur les modificateurs, Wright [10] a introduit le modèle simple reproduit dans le *Tableau 1* où  $A$  et  $M$  sont les allèles sauvages,  $a$  l'allèle délétère,  $m$  l'allèle modificateur,  $s$  le coefficient de sélection et  $h$  le degré de dominance. La présence de  $m$  à l'état homozygote ( $m/m$ ) ou hétérozygote ( $M/m$ ) assure la dominance complète de  $A$  sur  $a$  (c'est-à-dire  $h = 0$ ). Le taux de mutation de l'allèle  $A$  vers  $a$  est  $u$ . A partir de ce modèle il est possible de dériver les changements de fréquences alléliques d'une génération à l'autre et de suivre ainsi l'augmentation en fréquence de l'allèle modificateur  $m$ .

Bien que la controverse ait été longue et vive (voir [2] et [11]), les modèles et simulations qui se sont inspirés de ce modèle convergent sur le fait que la pression de sélection sur l'allèle modificateur est extrêmement faible puisqu'elle est de l'ordre du taux de mutation  $u$  [12, 13]. Ceci s'explique par le fait qu'une mutation récurrente et partiellement délétère (i.e.  $a$ ), possède une faible fréquence d'équilibre mutation-sélection (c'est-à-dire  $p_a = \sqrt{u/s}$ ). Ainsi, la fréquence des

hétérozygotes  $A/a$  assurant la sélection du modificateur  $m$  sera elle-même très faible, d'où la lenteur du processus.

Bodmer et Parsons [14] ont suggéré que la sélection du modificateur peut être beaucoup plus importante lorsque ce dernier est lié au locus  $A$ . Cependant, les analyses d'Ewens [15, 16] ont révélé que si le déséquilibre de liaison augmente effectivement la sélection sur  $m$ , cette dernière reste toujours de l'ordre du taux de mutation.

La faible pression de sélection sur le modificateur a été à l'origine de plusieurs critiques d'ordre théorique :

*Influence de la dérive génétique.* Mise en avant par Wright [17], elle souligne un résultat maintenant bien connu: les fluctuations aléatoires des fréquences alléliques sont importantes dans les populations de faible effectif, l'influence de la dérive pouvant être supérieure à une pression de sélection de l'ordre du taux de mutation. Il semble donc difficile de prédire, en raison du caractère aléatoire de la dérive, que les mutations délétères vont systématiquement évoluer vers la récessivité.

*Taux de mutation.* Crosby [18] et Roughgarden [19] ont mis en évidence qu'un taux de mutation de  $m$  vers  $M$  est défavorable à sa fixation. On peut noter également que le taux de mutation de  $a$  vers  $A$  sera également défavorable à la sélection du modificateur.

*Pléiotropisme.* En dehors de son action sur le degré de dominance, le modificateur peut diminuer de manière intrinsèque la valeur sélective des individus qui en sont porteurs. Les coefficients de sélection ( $s$ ) des individus  $M/m$  et  $m/m$  (voir le *Tableau 1*) sont alors plus faibles que celui associé aux homozygotes  $M/M$ .

*Dominance du modificateur.* Enfin, le modèle de Wright est un cas favorable, puisque, à l'état homozygote ou hétérozygote, la présence du modificateur  $m$  engendre la dominance complète de l'allèle sauvage  $A$  (c'est-à-dire  $h = 0$ ). Il est à noter que plusieurs modificateurs peuvent être responsables de la variation du degré de dominance. La pression de sélection se répartit alors sur les différents allèles, diminuant celle associée à chaque modificateur.

Les données empiriques n'ont pas apporté davantage de crédit à la théorie proposée par Fisher. La revue réalisée par Simmons et Crow [20] a révélé une corrélation négative entre le degré de dominance d'une mutation ( $h$ ) et son effet sur la valeur sélective ( $s$ ). En effet, les nouvelles mutations qui sont létales à l'état homozygote diminuent la survie des hétérozygotes d'un facteur d'environ 2 à 4 %, donnant une valeur moyenne de  $h = 0,03$ . A l'inverse, les mutations ayant un faible impact sur la valeur sélective présentent une valeur moyenne de  $h = 0,35$ . Charlesworth [21] souligna que la théorie de Fisher – à la différence de la théorie physiologique présentée ci-dessous – est incapable de prédire une telle corrélation. Orr [22] a également présenté une revue des degrés de dominance de plusieurs mutations chez l'algue *Chlamydomonas reinhardtii*. Bien que cette algue soit haploïde, la dominance peut être étudiée lors de l'apparition, dans certaines conditions environnementales, d'une phase diploïde. Comme dans le cas d'organismes diploïdes, tels que *Drosophila melanogaster*, les mutations recensées sont généralement récessives (52 des 58 mutations répertoriées). L'absence d'hétérozygotes – la phase diploïde de *C. reinhardtii* est courte et dormante – permet d'écarter l'hypothèse que la récessivité de ces mutations provient d'une évolution de la dominance.

**Tableau 1.** Valeurs sélectives relatives des différents génotypes en fonction de la présence ou non de l'allèle modificateur  $m$ , selon le modèle proposé par Wright [10].

	$A/A$	$A/a$	$a/a$
$M/M$	1	$1-hs$	$1-s$
$M/m$	1	1	$1-s$
$m/m$	1	1	$1-s$

### Théorie physiologique de la dominance

En opposition avec l'explication proposée par Fisher [7-9], Wright [10, 23] puis Kacser et Burns [24] ont

développé l'idée que la dominance de l'allèle sauvage est une simple conséquence physiologique. Ils se sont appuyés d'une part sur le fait que la plupart des gènes codent des enzymes et que les mutations provoquent souvent une réduction d'activité enzymatique. D'autre part, ils notent que les réactions enzymatiques sont limitées par la quantité de substrat et non par celle de l'enzyme. L'explication physiologique est fondée sur deux caractéristiques des systèmes métaboliques :

Le *coefficient de contrôle*,  $C$ , défini comme la réponse du flux ( $J$ ) au changement de l'activité d'une enzyme ( $E_i$ ):

$$C_i^J = \frac{\alpha J / J}{\alpha E_i / E_i}$$

La *propriété de sommation* qui fait que la somme, des coefficients de contrôle sur l'ensemble des enzymes, est égale à 1 :

$$\sum C_i^J = 1$$

Une chaîne enzymatique comprenant généralement plusieurs enzymes, la propriété de sommation implique que le coefficient de contrôle de chaque enzyme est faible. Une légère diminution d'activité d'une des enzymes n'a donc que peu de conséquence sur le flux de la réaction globale. Ceci peut être illustré par la *figure 1* où la relation entre le flux de la réaction et l'activité enzymatique est hyperbolique.

Cette propriété explique la récessivité des allèles diminuant voire, dans les cas extrêmes, supprimant (allèles nuls) l'activité enzymatique puisque la diminution du flux est bien plus importante chez les homozygotes mutants  $a/a$  que chez les hétérozygotes  $A/a$  [25].

Le surplus d'enzyme produit par les homozygotes sauvages a été appelé la *marge de sécurité*. Cette marge permet d'expliquer pourquoi, chez les hétérozygotes, la présence du seul allèle sauvage est souvent suffisante pour assurer l'activité enzymatique néces-

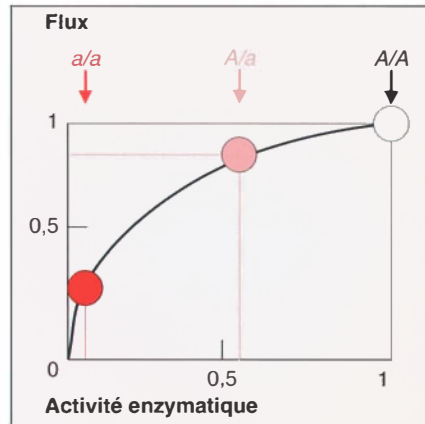


Figure 1. **Propriété générale de non-linéarité de la relation flux-dose de gène.** La relation entre le flux des métabolites issu de la réaction enzymatique (en ordonnée) et l'activité enzymatique (en abscisse) est hyperbolique. Cette propriété explique la récessivité des allèles diminuant ou, dans les cas extrêmes, supprimant l'activité enzymatique. En effet, comparé à celui des homozygotes  $A/A$ , le flux est plus fortement diminué chez les homozygotes mutants  $a/a$  que chez les hétérozygotes  $A/a$ . (D'après Keightley [25].)

saire aux processus physiologiques dans laquelle elle est impliquée. Ainsi selon Wright [10, 23] et Kacser et Burns [24], la dominance de l'allèle sauvage n'est pas le résultat d'une sélection de modificateurs mais une simple conséquence physiologique des systèmes enzymatiques.

Cette explication n'écarte pas pour autant toute influence de la sélection naturelle. En effet Cornish-Bowden [26], Savageau et Sorribas [27], Savageau [28] et plus récemment Grossniklaus *et al.* [29] ont montré que l'existence de chaînes métaboliques dans lesquelles les enzymes sont présentes en quantité limitée – c'est-à-dire sans *marge de sécurité* – est théoriquement et expérimentalement possible. Dans de tels systèmes, des changements de faible importance dans la concentration de l'une des enzymes entraînent d'importantes modifications dans la concentration de métabolites intermédiaires et

donc dans le flux de la réaction enzymatique. Ces auteurs soulignent que l'absence de tels réseaux métaboliques est la conséquence de la sélection naturelle, non des mathématiques. Ils concluent que le phénomène de dominance n'est pas une conséquence triviale de la physiologie mais la résultante d'un tri effectué par la sélection naturelle.

Quels avantages sélectifs pourraient expliquer l'évolution de la *marge de sécurité*? Haldane [30] a proposé que cette sélection est assurée tout simplement par la présence des mutations délétères. Il nous demande de considérer le cas d'un organisme qui, à l'état homozygote  $A_1/A_1$ , possède une quantité d'enzyme tout juste suffisante pour dégrader la quantité de substrat présente. Envisageons maintenant le scénario où  $A_1$  mute en un allèle  $A_2$  codant une enzyme deux fois plus active. Dans ce cas, la valeur sélective des diploïdes  $A_1/A_2$  et  $A_2/A_2$  sera probablement semblable à celle des  $A_1/A_1$  tout en ayant une certaine *marge de sécurité*. Dans un tel scénario, les mutations diminuant l'activité de l'enzyme codée par  $A_1$  provoquent une sélection en faveur de l'allèle  $A_2$ . Cette explication est séduisante mais les récentes modélisations de Hurst et Randerson [31] montrent que la pression de sélection exercée par les mutations délétères est encore une fois très faible, de l'ordre du taux de mutation, comme pour les modificateurs de Fisher.

Un excès d'enzyme pourrait aussi se révéler avantageux dans des conditions de stress environnemental, une idée initialement avancée par Wright lui-même [10]. Cette suggestion est compatible avec les réponses physiologiques de type choc thermique. Un changement brutal de l'environnement physique ou chimique, tel qu'une rapide augmentation de la température, peut induire une accumulation intracellulaire de protéines de choc thermique et une diminution de la concentration de la plupart des enzymes normales. L'excès d'enzyme pourrait avoir été sélectionné afin de maintenir une quantité d'enzyme suffisante lors de ces réponses physiologiques extrêmes [32].

## Sélection de modificateurs de la dominance

Les travaux théoriques diminuant la portée des processus sélectifs envisagés par Fisher n'ont pas empêché la recherche de modificateurs de la dominance, notamment lors des études portant sur le mimétisme de nombreux papillons. Ces observations ont également motivé de nouveaux modèles théoriques plus favorables à l'évolution de la dominance.

### Preuves empiriques

Il existe de nombreuses expériences qui démontrent que la dominance peut être modulée par la sélection naturelle (voir les revues de Sheppard [33, 34], Sved et Mayo [2], Mayo et Bürger [4]). Lors de sélections en laboratoire Ford [35] fut capable d'augmenter ou de diminuer le degré de dominance d'une mutation modifiant la couleur de la phalène mouchetée du groseillier *Abraxas grossulariata*. De manière semblable, les sélections artificielles effectuées sur la souris par Fisher et Holt [36] ont montré qu'il est possible de diminuer l'impact de l'allèle  $S^l$  – responsable d'une diminution de la taille de la queue – chez les hétérozygotes.

La résistance aux insecticides offre également une belle illustration d'évolution de la dominance. Les traitements au DDT ont sélectionné des mécanismes de résistance dans les populations de nombreux insectes. Le plus important mécanisme de résistance est une modification du canal sodium (*kdr*), la cible du DDT [37]. Les résistances de type *kdr* sont souvent récessives [38]. Chez la mouche *Musca domestica*, le degré de dominance de la résistance conférée par *kdr* augmente en présence de la DDT-ase [39], une enzyme assurant par elle-même une très faible résistance au DDT [40]. Le gène responsable de sa synthèse peut donc être considéré comme un modificateur de la dominance.

Le cas du mélanisme chez les papillons est un bon exemple d'évolution de la dominance en populations naturelles [4]. A la suite de la pollution industrielle, les premiers

individus mélaniques de la phalène du bouleau, *Biston betularia*, apparaissent dans les collections anglaises vers la moitié du XVIII<sup>e</sup> siècle. Initialement rares, ces papillons étaient probablement des hétérozygotes. Ces spécimens ne sont pourtant pas complètement noirs et comportent plus de taches blanches que les hétérozygotes capturés au XIX<sup>e</sup> siècle. Le caractère mélanique devient moins dominant lorsque les souches anglaises furent croisées avec des souches canadiennes issues de populations où les formes mélaniques sont absentes [41]. L'explication la plus parcimonieuse est l'existence et la sélection de modificateurs dans les populations britanniques de la phalène du bouleau.

Un autre exemple d'évolution de la dominance en populations naturelles est celui des formes mimétiques du papillon *Papilio dardanus*. Les expériences de Clarke et Sheppard [42] montrent que la dominance complète des allèles responsables du mimétisme diminuent lors de croisements avec des individus provenant de régions où le modèle et le mime n'existent pas.

Ces exemples partagent une même caractéristique : les hétérozygotes sont – ou ont été – communs. Cette situation diffère de celle initialement proposée par Fisher dans laquelle la fréquence des mutations, supposées délétères, est maintenue à un état d'équilibre mutation-sélection. La fréquence d'équilibre étant généralement très faible – entre  $10^{-6}$  et  $10^{-9}$  – la proportion d'hétérozygotes assurant la sélection de l'allèle modificateur sera elle-même très faible. Ce modèle n'est évidemment pas le plus favorable à la sélection d'allèles modificateurs de la dominance. Quelles sont ces situations où les hétérozygotes deviennent communs ?

### Polymorphisme transitoire

Si un allèle nouvellement apparu dans une population par mutation ou par migration confère à ses porteurs une valeur sélective supérieure à celle des autres génotypes, il va remplacer l'ancien allèle, à moins qu'il ne soit perdu par dérive génétique lorsqu'il est encore très rare. Si

cet allèle adaptatif n'est pas perdu, il se substitue à l'ancien, mais cette substitution prend un certain temps, d'autant plus grand que la différence de valeur sélective entre les individus ayant l'ancien allèle et ceux ayant le nouveau est faible. Pendant cette période, dite de polymorphisme transitoire, la fréquence des hétérozygotes va être temporairement élevée, avec un maximum de 50 % lorsque les deux allèles auront la même fréquence ( $p_A = p_a = 0,5$ ).

Dans un tel scénario, les analyses de Bürger [43, 44], ont révélé que l'avantage sélectif de  $m$ , peut atteindre temporairement 50 % de celui de l'allèle sélectionné au locus  $A$ . Cette pression de sélection est donc suffisante pour augmenter de manière significative la fréquence d'un modificateur, même si ce dernier présente un désavantage sélectif intrinsèque [45]. Si les différences de valeurs sélectives entre les deux homozygotes sont suffisamment importantes, le modificateur pourra atteindre de fortes fréquences, voire, dans une population de taille finie où la dérive génétique est importante, atteindre la fixation.

Mayo et Bürger [4] soulignent que la sélection de modificateurs durant un polymorphisme transitoire engendre une corrélation positive entre le coefficient de sélection  $s$  et le degré de dominance. Cette corrélation, mise en évidence sur la drosophile par Simmons et Crow [20], est donc non seulement compatible avec la théorie physiologique de la dominance [21] mais également avec celle d'une évolution de la dominance.

Bien que la sélection d'un allèle adaptatif soit une situation favorable pour l'évolution de la dominance, le polymorphisme n'étant que transitoire, le modificateur peut être absent de la population au cours de cette période ; même s'il est présent, il n'atteindra pas nécessairement une fréquence élevée avant la fixation de l'allèle adaptatif [46].

### Polymorphisme balancé

La situation la plus favorable pour la sélection de modificateurs est celle où la proportion d'hétérozygotes est maintenue à une forte fréquence sur

de longues périodes de temps [47-49]. Cette situation correspond à celle d'un polymorphisme balancé, parfois appelé aussi polymorphisme équilibré. Ce dernier peut être dû, entre autre, à la superdominance, c'est-à-dire le cas où les hétérozygotes ont une valeur sélective supérieure à celle des deux homozygotes ou par l'hétérogénéité spatiale.

Dans ce cas, les trois génotypes  $A/A$ ,  $A/a$  et  $a/a$  au locus sélectionné ont des valeurs sélectives relatives  $W_1$ ,  $W_2$ , et  $W_3$  avec  $W_1 < W_2 > W_3$ . La valeur sélective des hétérozygotes dépend du génotype au locus modificateur. Cette valeur sélective est égale à  $W_{2D}$ ,  $W_{2H}$  et  $W_{2R}$  pour les individus  $M/M$ ,  $M/m$  et  $m/m$ .

Si l'allèle  $M$  est initialement fixé au locus modificateur et si les deux allèles  $A$  et  $a$  sont présents dans la population à des fréquences respectives  $p_A$  et  $p_a = 1 - p_A$ , le système peut évoluer vers un état de polymorphisme stable. En effet si  $W_1 < W_{2D} > W_3$ , l'allèle  $A$  va tendre vers la fréquence d'équilibre suivante [50]:

$$\hat{p}_A = \frac{W_{2D} - W_3}{2W_{2D} - W_1 - W_3}$$

Il est à noter cette fréquence n'est pas une valeur réelle mais une estimation (ce qui est indiqué par la présence du chapeau sur le  $p$ ). Dans un tel système, l'allèle  $m$ , introduit à une faible fréquence et assurant une augmentation de la valeur sélective des hétérozygotes (c'est-à-dire  $W_{2H} > W_{2D}$ ), va envahir la population et remplacer l'allèle  $M$ . Les changements de fréquence du modificateur vont dépendre de deux forces sélectives. La première correspond à la sélection indirecte, appelée  $s_m$ , provenant de l'effet du modificateur sur la dominance au locus  $A$ . Lorsque la recombinaison entre le locus modificateur et le locus sous sélection est  $\gg W_{2H} - W_{2D}$ ,

$$s_m \approx 2\hat{p}_A \hat{p}_a \frac{W_{2H} - W_{2D}}{\bar{W}}$$

où  $\bar{W}$  correspond à la valeur sélective moyenne. La sélection indirecte sur le modificateur est donc le produit de son effet sur la valeur sélecti-

ve des hétérozygotes et de sa probabilité d'être rencontré dans un hétérozygote  $A/a$ . La seconde pression de sélection, appelée  $s_A$  pour indiquer le fait que cette sélection agit directement sur le modificateur, peut être positive, nulle ou négative suivant l'impact intrinsèque du modificateur sur la valeur sélective.

L'envahissement d'une population par l'allèle  $m$  est possible lorsque la somme  $s_A + s_m$  est positive. Il en résulte, comme dans le cas du polymorphisme transitoire, qu'un allèle modificateur ayant des effets pléiotropes négatifs pourra tout de même être sélectionné, dès l'instant que cet effet est contrebalancé par la sélection indirecte.

Une autre situation conduisant à un polymorphisme balancé est celle où l'environnement est subdivisé en micro-habitats dont chacun est favorable à un génotype en particulier. Un bel exemple en est fourni par les zones traitées aux insecticides, où l'on peut distinguer deux types de micro-habitats: ceux recevant des doses d'insecticides et ceux qui en sont exempts. Les premiers assurent la sélection d'allèles de résistance aux insecticides, tandis que les seconds leurs sont généralement défavorables, assurant ainsi la sélection des allèles sensibles. Les valeurs sélectives relatives des génotypes dans les deux environnements sont données dans le *Tableau II* où  $s$  et  $t$  sont les coefficients de sélection et  $h$  et  $k$  leurs degrés de dominance. Les allèles défavorisés localement sont maintenus par immigration des micro-habitats dans lesquels ils sont

favorisés [51, 52]. Lorsque sur l'aire de répartition de la population les proportions de micro-habitats 1 et 2 sont respectivement  $\alpha$  et  $1-\alpha$ , les valeurs sélectives moyennes sont celles indiquées dans le *Tableau III*.

Le polymorphisme balancé est maintenu si  $W_1 < W_{2D} > W_3$ , une situation d'autant plus probable que  $h_{MM}$  et/ou  $k_{MM}$  sont faibles, mais impossible lorsque  $h_{MM}$  et  $k_{MM}$  sont supérieurs ou égaux à  $1/2$  [53]. Si le polymorphisme est maintenu, un allèle  $m$  qui augmente la valeur sélective des hétérozygotes dans chaque micro-habitat augmentera progressivement en fréquence jusqu'à sa fixation si  $W_{2H} - W_{2D}$  est positif, ce qui nécessite que:

$$\alpha s(h_{MM} - h_{Mm}) + (1 - \alpha)t(k_{MM} - k_{Mm}) > 0$$

Cette condition démontre que la dominance a plus de chance d'évoluer dans les habitats les plus représentés et lorsque les coefficients de sélection sont importants. On peut également noter que la fixation peut avoir lieu même si le modificateur augmente la valeur sélective des hétérozygotes dans un micro-habitat tout en la diminuant dans l'autre, dès lors que la sélection sur l'ensemble des deux micro-habitats reste positive. Il est intéressant de noter que la sélection de modificateurs va engendrer la récessivité de chaque allèle dans le micro-habitat où il est délétère. Cette évolution de la dominance augmente ainsi la valeur sélective des hétérozygotes dans les deux micro-habitats, conduisant progressivement le système vers un état d'équilibre où  $\hat{p}_A =$

**Tableau II.** Valeurs sélectives relatives dans deux micro-habitats, l'un favorisant l'allèle  $A$ , l'autre l'allèle  $a$ .

	$A/A$	$A/a$	$a/a$
Micro-habitat 1	$1 - s$	$1 - hs$	$1$
Micro-habitat 2	$1$	$1 - kt$	$1 - t$

**Tableau III.** Valeurs sélectives relatives des différents génotypes sur l'ensemble des deux micro-habitats, en fonction de la présence ou non de l'allèle modificateur.

Génotype	$A/A$	$A/a$	$a/a$
$M/M$	$W_1 = 1 - \alpha s$	$W_{2D} = 1 - \alpha h_{MM} s - (1 - \alpha) k_{MM} t$	$W_3 = 1 - (1 - \alpha) t$
$M/m$	$W_1 = 1 - \alpha s$	$W_{2H} = 1 - \alpha h_{Mm} s - (1 - \alpha) k_{Mm} t$	$W_3 = 1 - (1 - \alpha) t$
$m/m$	$W_1 = 1 - \alpha s$	$W_{2R} = 1 - \alpha h_{mm} s - (1 - \alpha) k_{mm} t$	$W_3 = 1 - (1 - \alpha) t$



1/2, et donc, par un processus d'autorenforcement, à une plus forte probabilité de fixation des allèles modificateurs [49].

Ainsi, les situations de polymorphisme balancé et de polymorphisme transitoire sont nettement plus favorables à une évolution de la dominance que celle envisagée par Fisher. Dans de telles situations, les hétérozygotes sont communs, permettant une intense pression de sélection sur les modificateurs de la dominance. Les objections faites à la théorie proposée par Fisher, essentiellement fondées sur la rareté des hétérozygotes, et donc sur la faible pression de sélection des modificateurs, ne s'appliquent pas nécessairement en dehors de situation d'équilibre mutation-sélection.

### De la difficulté de définir une théorie globale

L'idée de Fisher a fait long feu : les mutations ne présentent pas nécessairement une dominance intermédiaire avant d'évoluer vers un état récessif. La théorie proposée par Wright puis développée par Kacser et Burns est maintenant totalement acceptée et partagée : les propriétés intrinsèques des réseaux enzymatiques expliquent pourquoi les mutations délétères sont généralement récessives lorsqu'elles sont comparées aux allèles de type sauvage. Mais cette théorie est incomplète puisqu'elle n'est prédictive que pour les mutations délétères codant des enzymes impliquées dans des chaînes de réactions enzymatiques. Quelle est la dominance des mutations sur des gènes codant d'autres protéines ? Pourquoi certaines mutations délétères sont-elles dominantes ? Quelle est la dominance des mutations conférant un avantage adaptatif ? La théorie physiologique de la dominance est incapable de répondre à de telles questions, tout simplement parce que les processus physiologiques affectés par la mutation sont variables. Ce qui est vrai pour les enzymes impliquées dans les chaînes enzymatiques ne l'est pas pour les canaux responsables des flux nerveux

ou pour les récepteurs cellulaires [38]. Les bases physiologiques des mutations délétères dominantes ont très bien été analysées par Hodgkin [54] et surtout Wilkie [55]. Ce dernier ne définit pas moins de huit catégories dont les bases moléculaires expliquant la dominance des mutations délétères sont différentes. Il semble donc bien illusoire de formuler une explication physiologique unique de la dominance...

Par ailleurs, l'analyse des bases moléculaires de ces mutations dominantes a mis en évidence des mécanismes induisant des changements du degré de dominance. L'un des meilleurs exemples est celui des gènes *smg* du nématode *Caenorhabditis elegans*. Les mutations à ces locus provoquent des variations du degré de dominance à d'autres locus, suggérant que les allèles de type sauvage codent des protéines capables de reconnaître et de dégrader certains ARNm mutants [56]. Bien que l'étendue de ce système de surveillance ne soit pas encore clair, il pourrait expliquer la rareté des mutations délétères dominantes [55]. Ainsi Fisher avait vu juste : des mécanismes capables de modifier le degré de dominance d'une mutation, et de ces mécanismes, peuvent être, sous certaines conditions, sélectionnés. L'évolution de la dominance n'est rien de plus qu'un ensemble de changements moléculaires modifiant la mécanique physiologique dans un sens : la dominance de l'allèle le plus avantageux. Ce sera la dominance de l'allèle sauvage si la mutation est délétère ou la dominance de l'allèle muté si celui-ci engendre un phénotype de plus grande valeur sélective. Dans ce dernier cas, l'allèle muté augmentera progressivement en fréquence et deviendra, de fait, le nouvel allèle sauvage. La sélection de modificateurs est donc dépendante du degré de dominance initial de la mutation (au moment de son apparition), lui-même imposé par la mécanique physiologique qu'elle modifie. Ainsi, l'évolution de la dominance ne peut avoir lieu pour des mutations délétères initialement récessives ou des mutations adaptatives initialement dominantes. Quel que soit le scénario évolutif, l'allèle sauvage a toute chan-

ce d'être dominant sur les nouvelles mutations et donc d'arriver à fixation, augmentant la probabilité que les nouvelles mutations soient récessives. Malheureusement, la nature des modificateurs au niveau moléculaire, leur diversité et complémentarité, leur influence sur la valeur sélective et leur fréquence en populations naturelles restent des paramètres inconnus. Si les bases physiologiques de la dominance sont bien établies, l'influence de la sélection naturelle reste largement inexploree ■

### Remerciements

Je remercie Michel Solignac pour m'avoir incité à écrire cette revue et pour son aide lors de sa rédaction. Je remercie également Michel Marchal et un lecteur anonyme pour les commentaires qui ont permis la clarification de nombreux passages du présent manuscrit.

### RÉFÉRENCES

1. Mendel G. Experiments on plant hybrids 1865. In: Stern C, Sherwood ER, eds. (traduction Sherwood ER). *The origin of genetics. A Mendel source book*. San Francisco: WH Freeman and Co, 1966: 1-48.
2. Sved JA, Mayo O. The evolution of dominance. In: Kojima KI, ed. *Mathematical topics in population genetics*. New York: Springer-Verlag, 1970: 289-316.
3. Nanjundiah V. Why are most mutations recessive? *J Genet* 1993; 72: 85-97.
4. Mayo O, Bürger R. The evolution of dominance: a theory whose time has passed? *Biol Rev* 1997; 72: 97-110.
5. Bourguet D. The evolution of dominance. *Heredity* 1999; 83: 1-4.
6. Falk R. The rise and fall of dominance. *Biol Philos* 2001; 16: 285-323.
7. Fisher RA. The possible modification of the response of the wild type to recurrent mutations. *Am Nat* 1928; 62: 115-26.
8. Fisher RA. Two further notes on the origin of dominance. *Am Nat* 1928; 62: 571-4.
9. Fisher RA. Professor Wright on the theory of dominance. *Am Nat* 1934; 68: 370-4.
10. Wright S. Fisher's theory of dominance. *Am Nat* 1929; 63: 274-9.
11. Provine WB. *Sewall Wright and Evolutionary Biology*. Chicago: University Chicago Press, 1986; 545 p.





## RÉFÉRENCES

12. Feldman MW, Karlin S. The evolution of dominance: a direct approach through the theory of linkage and selection. *Theor Pop Biol* 1971; 2: 482-92.
13. Karlin S, McGregor J. Towards a theory of the evolution of modifier genes. *Theor Pop Biol* 1974; 5: 59-103.
14. Bodmer WF, Parsons PA. Linkage and recombination in evolution. *Adv Genet* 1962; 11: 1-100.
15. Ewens WJ. A note on Fisher's theory of the evolution of dominance. *Ann Hum Genet* 1965; 29: 85-8.
16. Ewens WJ. Linkage and the evolution of dominance. *Heredity* 1966; 21: 363-70.
17. Wright S. The evolution of dominance; Comment on Dr. Fisher's reply. *Am Nat* 1929; 63: 556-61.
18. Crosby JL. The evolution and nature of dominance. *J Theor Biol* 1963; 5: 35-51.
19. Roughgarden J. *Theory of Population Genetics and Evolutionary Ecology: and Introduction* (chapter Evolution of the genetic system). New York: MacMillan, 1979.
20. Simmons MJ, Crow, JF. Mutations affecting fitness in *Drosophila* populations. *Ann Rev Genet* 1977; 11: 49-78.
21. Charlesworth B. Evidence against Fisher's theory of dominance. *Nature* 1979; 278: 848-9.
22. Orr HA. A test of Fisher's theory of dominance. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 11413-5.
23. Wright S. Physiological and evolutionary theories of dominance. *Am Nat* 1934; 68: 24-53.
24. Kacser H, Burns JA. The molecular basis of dominance. *Genetics* 1981; 97: 639-66.
25. Keightley PD. A metabolic basis for dominance and recessivity. *Genetics* 1996; 143: 621-5.
26. Cornish-Bowden A. Dominance is not inevitable. *J Theor Biol* 1987; 125: 335-8.
27. Savageau MA., Sorribas A. Constraints among molecular and systematic properties: implications for physiological genetics. *J Theor Biol* 1989; 141: 93-115.
28. Savageau MA. Dominance according to metabolic control analysis major achievement or house of cards? *J Theor Biol* 1992; 154: 131-6.
29. Grossniklaus U, Madhusudhan MS, Nanjundiah V. Nonlinear enzyme kinetics can lead to high metabolic flux control coefficient: implications for the evolution of dominance. *J Theor Biol* 1996; 182: 299-302.
30. Haldane JBS. A note on Fisher's theory of the origin of dominance, and on a correlation between dominance and linkage. *Am Nat* 1930; 64: 87-90.
31. Hurst LD, Randerson JP. Dosage, deletions and dominance: simple models of the evolution of gene expression. *J Theor Biol* 2000; 205: 641-7.
32. Forsdyke DR. The heat-shock response and the molecular basis of genetic dominance. *J Theor Biol* 1994; 167: 1-5.
33. Sheppard PM. Some contributions to population genetics resulting from the study of Lepidoptera. *Adv Genet* 1961; 10: 165-216.
34. Sheppard PM. *Natural selection and heredity*, 4<sup>e</sup> éd. (chapter The evolution of dominance). London: Hutchinson, 1975.
35. Ford EB. The theory of dominance. *Am Nat* 1940; 64: 560-6.
36. Fisher RA, Holt SB. The experimental modification of dominance in Danforth's short-tailed mutant mice. *Ann Eugen* 1944; 12: 102-20.
37. French-Constant RH, Pittendrigh B, Vaughan A, Anthony N. Why are there so few resistance-associated mutations in insecticide target genes? *Phil Trans R Soc Lond B* 1998; 353: 1685-93.
38. Bourguet D, Raymond M. 1998. The molecular basis of dominance relationships: the case of some recent adaptive genes. *J Evol Biol* 1998; 11: 103-22.
39. Rupes V, Pinterova J. Genetic analysis of resistance to DDT, methoxychlor and fenotroton in two strains of housefly (*Musca domestica*). *Entomol Exp Appl* 1975; 18: 480-91.
40. Grigolo A, Oppenoorth F J. The importance of DDT-dehydrochlorinase for the effect of the resistance gene *kdr* in the housefly *Musca domestica* L. *Genetica* 1966; 37: 159-70.
41. Kettlewell HBD. Insect survival and selection for pattern. *Science* 1965; 148: 1290-6.
42. Clarke CA, Sheppard PM. The evolution of dominance under disruptive selection. *Heredity* 1960; 14: 73-87.
43. Bürger R. Dynamics of the classical genetic model for the evolution of dominance. *Mathem Biosci* 1983; 67: 125-43.
44. Bürger R. On the evolution of dominance modifiers I. A nonlinear analysis. *J Theor Biol* 1983; 101: 585-98.
45. Bürger R. Nonlinear analysis of some models for the evolution of dominance. *J Mathem Biol* 1983; 16: 269-80.
46. Haldane JBS. The theory of selection for melanism in Lepidoptera. *Proc R Soc Lond B* 1956; 145: 303-6.
47. Wallace B. *Topics in population genetics* (chapter The evolution of dominance). New York: Norton WW and Company Inc, 1968.
48. Charlesworth D, Charlesworth B. Theoretical genetics of Batesian mimicry III. The evolution of dominance. *J Theor Biol* 1975; 55: 325-37.
49. Otto SP, Bourguet D. Balanced polymorphism and the evolution of dominance. *Am Nat* 1999; 153: 561-74.
50. Fisher RA. On the dominance ratio. *Proc R Soc Edinburg* 1922; 42: 321-41.
51. Levene H. Genetic equilibrium when more than one ecological niche is available. *Am Nat* 1953; 87: 331-3.
52. Dempster ER. Maintenance of genetic heterogeneity. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1955; 20: 25-32.
53. Hoekstra RF, Bijlsma R, Dolman AJ. Polymorphism from environmental heterogeneity: models are only robust if the heterozygote is close in fitness to the favored homozygote in each environment. *Genet Res* 1985; 45: 299-314.
54. Hodgkin J. Fluxes, doses and poisons: molecular perspectives on dominance. *Trends Genet* 1993; 9: 1-2.
55. Wilkie AOM. The molecular basis of genetic dominance. *J Med Genet* 1994; 31: 89-98.
56. Hodgkin J, Papp A, Pulak R, Ambros V, Anderson P. A new kind of informational suppression in the nematode *Ceanorhabditis elegans*. *Genetics* 1989; 123: 301-13.
57. Porteous JW. Dominance-One hundred and fifteen years after Mendel's paper. *J Theor Biol* 1996; 182: 223-32.
58. Wright S. The factors of the albino series of guinea pigs and their effects on black and yellow pigmentation. *Genetics* 1925; 10: 223-60.
59. Morgan TH, Bridges CB, Sturtevant AH. The genetics of *Drosophila*. *Bibliographia Genetica* 1925; 2: 1-262.
60. Dunn LC. Changes of dominance in the house mouse. *Genetics* 1940; 25: 116.

### Denis Bourguet

Unité de recherches de lutte biologique, Inra-La Minière, 78285 Guyancourt, France.



## Summary

### The evolution of dominance: a physiological consequence moulded by natural selection

Dominance relationships have been subject to a long debate since Fisher first argued that modifiers would be selected for if they made wild type alleles more dominant over mutant alleles. An alternative explanation, put forward by Wright and developed by Kacser and Burns, is that the general recessivity of novel deleterious mutations is simply a physiological consequence of metabolic pathways. This explanation has gained support over the years to become a truly paradigm. Nevertheless there are reasons to believe that dominance relationships have been moulded by natural selection to some extent. First, the metabolic pathways are themselves products of evolutionary processes that may have led them to be more stable to perturbations, including mutations. Secondly, empirical data from natural populations and laboratory selections indicate that dominance modifiers can be effectively be selected. Finally, theoretical models show that the selection of modifiers can be substantial during the spread of adaptive alleles or when a polymorphism is maintained either by overdominant selection or by migration-selection balance.

TIRÉS À PART

D. Bourguet.

## Téléthon 2000 : 522 404 935 francs

### Vers de nouveaux pas de géant

**522 404 935 francs** : c'est le montant global des dons recueillis par le Téléthon 2000. Ce résultat exceptionnel illustre l'engagement des donateurs autour des premières victoires scientifiques obtenues en 2000 avec le soutien financier de l'AFM. Une fois encore, les donateurs se sont montrés généreux concrétisant à plus de **104 %** la promesse affichée au compteur du Téléthon au terme des 30 heures de l'émission sur France 2.

Pour ce dernier Téléthon du siècle, une véritable « vague » de générosité a parcouru l'hexagone :

- La collecte téléphone, minitel et internet, a permis de recueillir **319 894 924 francs** avec 1,2 million de donateurs.
- Parallèlement, plus de 23 000 manifestations ont été recensées partout en France, réunissant plus de 5 millions de personnes et permettant de collecter **182 064 168 Francs**.
- Deux résultats auxquels il faut ajouter la contribution des partenaires : **20 445 843 Francs**.

Pour l'AFM, les trois premières mondiales saluées lors de ce marathon de la solidarité constituent un essai qui doit désormais être transformé et amplifié par de nouvelles conquêtes. La route est ouverte pour donner enfin des réponses à des maladies génétiques rares et complexes aujourd'hui incurables. Grâce à la fidélité des donateurs, l'AFM peut s'engager sur ce chemin.

En 2001, elle engage notamment deux appels d'offres sur le « développement des thérapeutiques » incluant des projets de thérapie génique et de thérapie cellulaire. Elle poursuit également sa collaboration avec l'Inserm pour le développement de réseaux de recherche sur les maladies rares et les cellules souches thérapeutiques.

Son laboratoire, Généthon, prévoit cette année :

- L'amplification de ses activités de thérapie génique : recherche, développement et production de vecteurs (ces outils utilisés pour transporter le gène thérapeutique dans la cellule), projets cliniques... Généthon participe dès aujourd'hui à la préparation des vecteurs qui permettront au Professeur Alain Fisher de poursuivre ses essais de thérapie génique sur des déficits immunitaires.
- Le renforcement de ses activités autour des cellules souches avec l'arrivée d'une équipe de recherche spécialisée en ce domaine. Généthon consacrera dès cette année le tiers de son activité à ce nouveau champ de compétences.
- L'ouverture de 1 400 m<sup>2</sup> de nouveaux laboratoires avec une restructuration des laboratoires existants pour faire face à ces nouvelles activités.

**Rendez-vous les 7 et 8 décembre 2001 pour le prochain Téléthon qui aura lieu en direct sur France 2, depuis le site de la Villette à la Grande Halle et à la Cité des Sciences et de l'Industrie à Paris**

#### Contacts Presse

**AFM** – E. Guiraud – G. Broudin – J. Audren – Tél. : 01 69 47 28 28  
**France 2** – C. Ruel – S. Bondoux – M. L'Aouffir – F. Valencak  
Tél. : 01 56 22 46 93