

# Journal Club *Liu et al.* (2019)

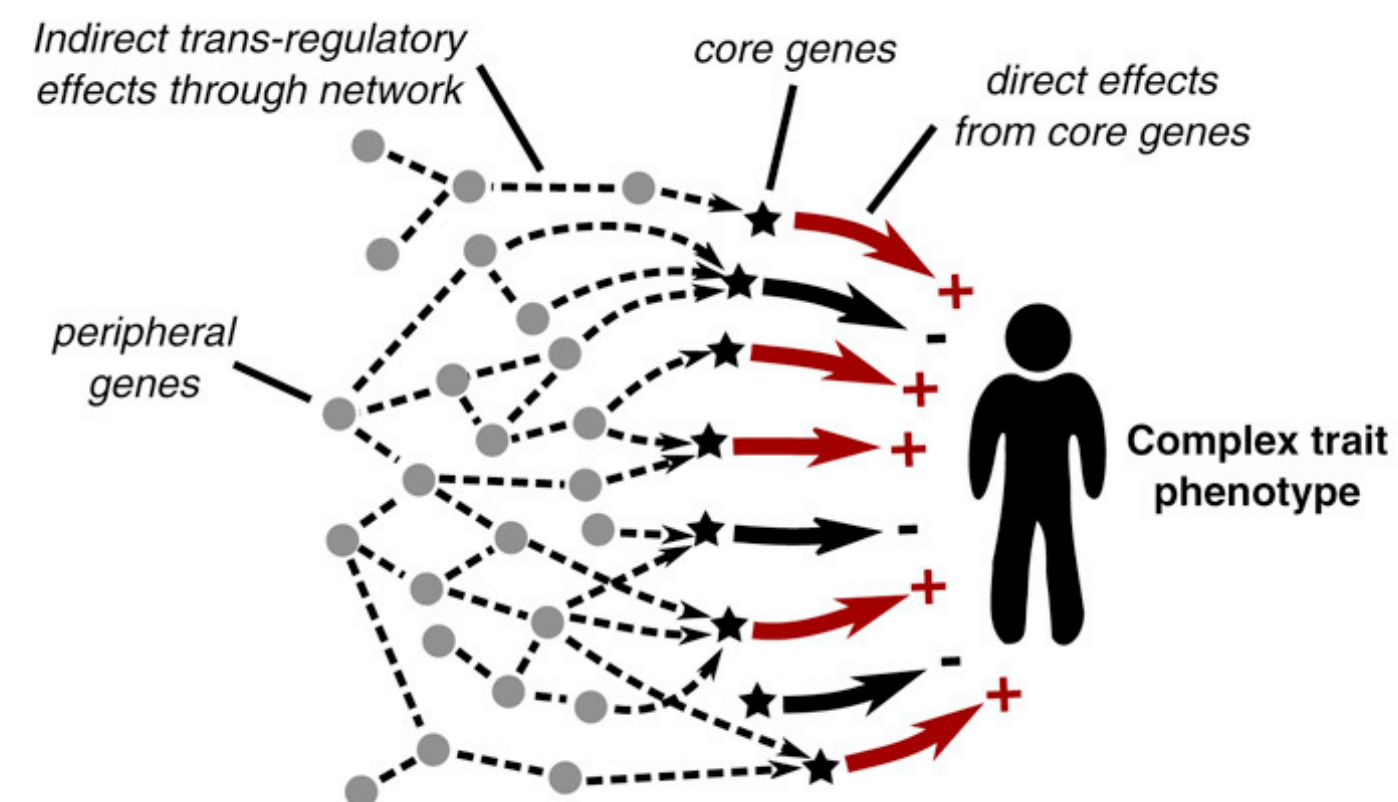
Bertrand Servin, INRA/GenPhySE

Biopuces - 12 Décembre 2019

# *Trans* effects on Gene Expression Can Drive Omnigenic Inheritance

**Question:** Why is the architecture of complex traits dominated by huge numbers of small effect variants?

**Approach:** We built a quantitative phenotype model based on core gene expression



- Partant des conclusions de l'article de Boyle et al. (2017)
- Proposent un modèle explicatif : **Why is the genetic architecture of complex traits dominated by huge numbers of small effect variant ?**

$$\text{Var}(Y_i) = \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,\text{cis}}}_{M \text{ core terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,\text{trans}}}_{M \text{ trans terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{j-1} 2\gamma_j \gamma_k C_{j,k}}_{M^2 - M \text{ covariance terms}}$$

**Conclusion:** Most of the trait heritability is explained by many small *trans*-regulatory effects from peripheral genes

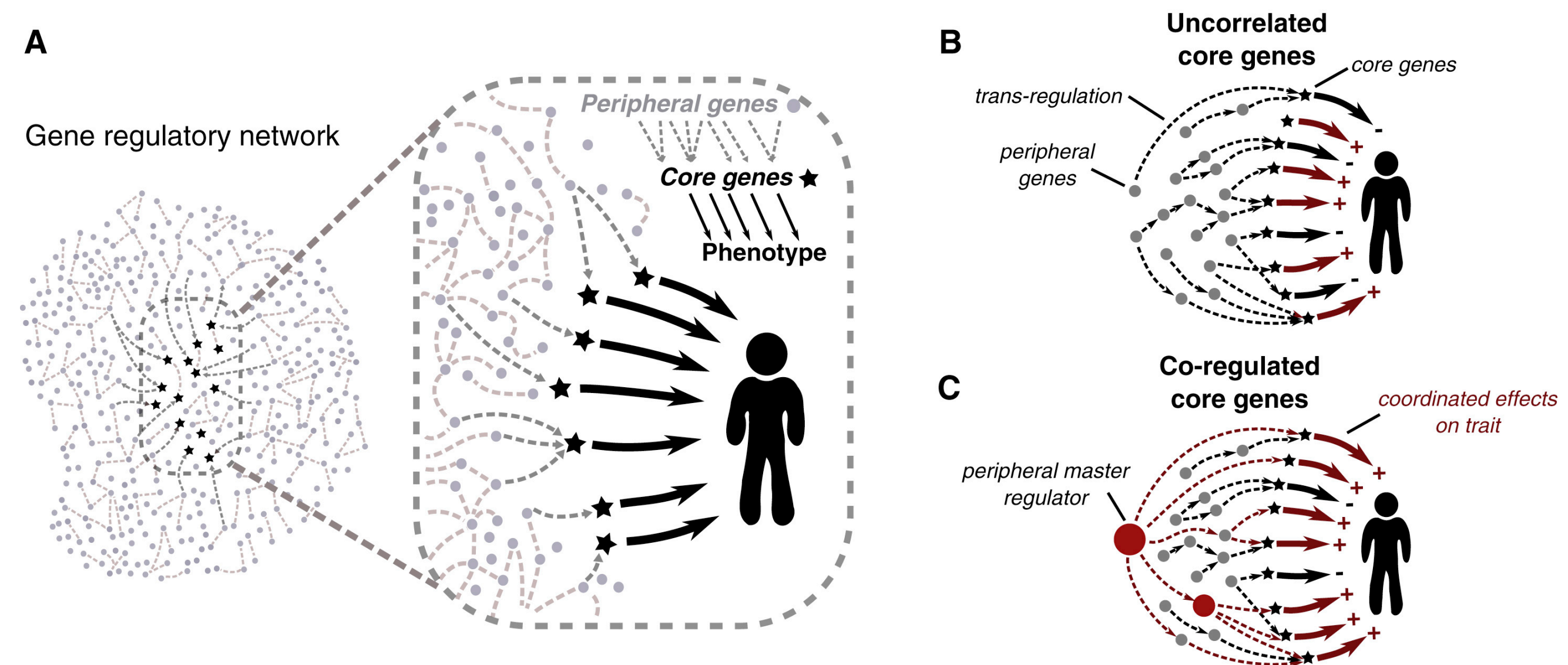
# Observations clefs et objectif

1. Les locus les plus importants contribuent modestement à l'héritabilité
2. Le plus gros de l'héritabilité vient de très nombreux locus d'effets faibles
3. Les gènes clefs contribuent seulement un peu plus que la moyenne
4. De même pour les SNPs situés dans les régions fonctionnelles pertinentes
5. Les variants rares ne sont généralement pas des contributeurs majeurs
6. L'héritabilité est dominée par des variants régulateurs

*“Our main goal [...] is to flesh out details of the omnigenic model”*

# Le modèle omnigénique

- **Core genes** : Gène dont le produit (protéine, ARN) a un effet direct sur le caractère
- **Peripheral genes** : tous les autres :)



# Modèle phénotypique basé sur l'expression des core genes

Modèle de déterminisme du caractère :

$$Y_i = \bar{Y} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j (x_{i,j} - \bar{x}_j)}_{M \text{ core genes, } \gamma_j \neq 0} + \underbrace{\sum_{j=M+1}^N 0 \times (x_{i,j} - \bar{x}_j)}_{N-M \text{ peripheral genes, } \gamma_j = 0} + \epsilon_{Y_i}$$

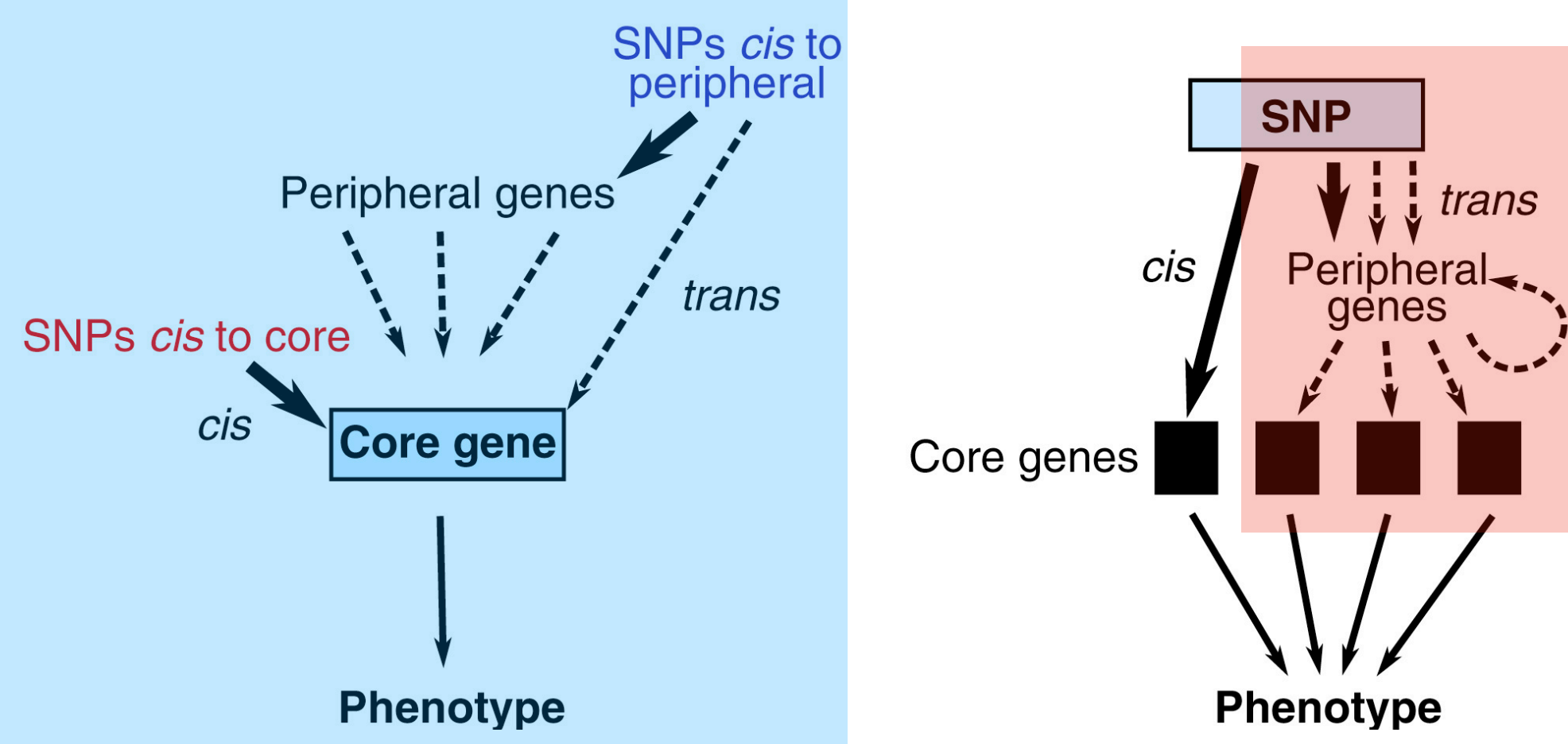
Modèle de décomposition de la variance **phénotypique**:

$$\text{Var}(Y_i) = \sum_{j=1}^M \gamma_j^2 \text{Var}(x_{i,j}) + \sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{j-1} 2\gamma_j \gamma_k \text{Cov}(x_{i,j}, x_{i,k}) + \text{Var}(\epsilon_{Y_i})$$

Décomposition des contributions des effets **génétiques** à la variance phénotypique :

$$\text{Var}(Y_i) = \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,cis}}_{M \text{ core terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,trans}}_{M \text{ trans terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{j-1} 2\gamma_j \gamma_k C_{j,k}}_{M^2 - M \text{ covariance terms}} + \text{Nongenetic Variance}$$

**A** Core genes mediate the *cis* and *trans* effects of trait-associated variation **B** Regulatory variation impacts traits by affecting peripheral and core genes



**Causal Pathway for variants**

- **x** : niveau d'expression du core gene
- **γ** : effet (direct) du transcrit sur le phénotype

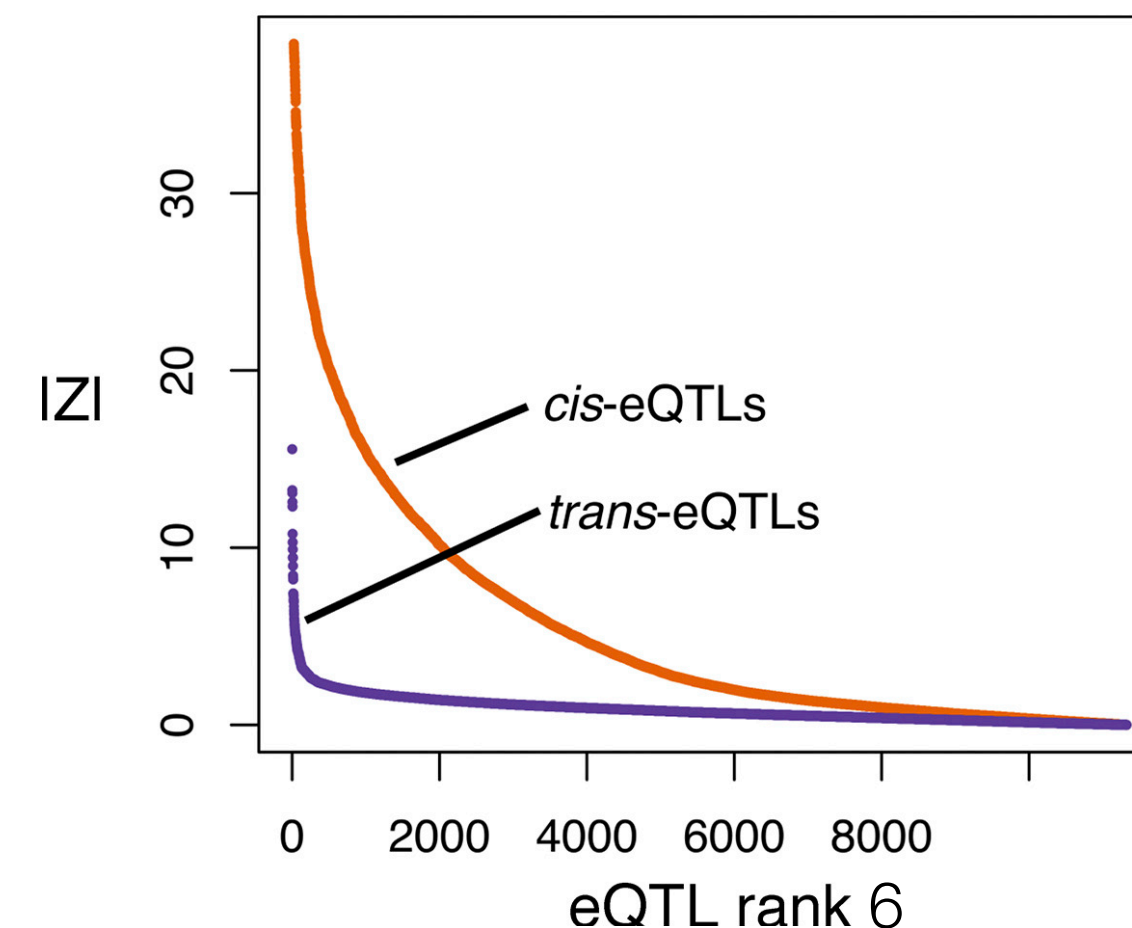
# Cis vs trans sur core genes

- Relative importance des effets directs **cis vs. Trans sur l'héritabilité de l'expression des core genes : 70%**
- Effets trans très faibles
- => **De très nombreux trans eQTL doivent exister**

Exemples d'estimation cis vs trans

62 % mouse liver	192	GCTA	This study; data ( <a href="#">Chick et al., 2016</a> )
72 % mouse liver (proteins)	192	GCTA	This study; data ( <a href="#">Chick et al., 2016</a> )
human 78 % plasma (proteins)	3301	LD Score Regression	This study; data ( <a href="#">Sun et al., 2018</a> )

*cis*-eQTL effect sizes dominate *trans*-eQTL effect sizes



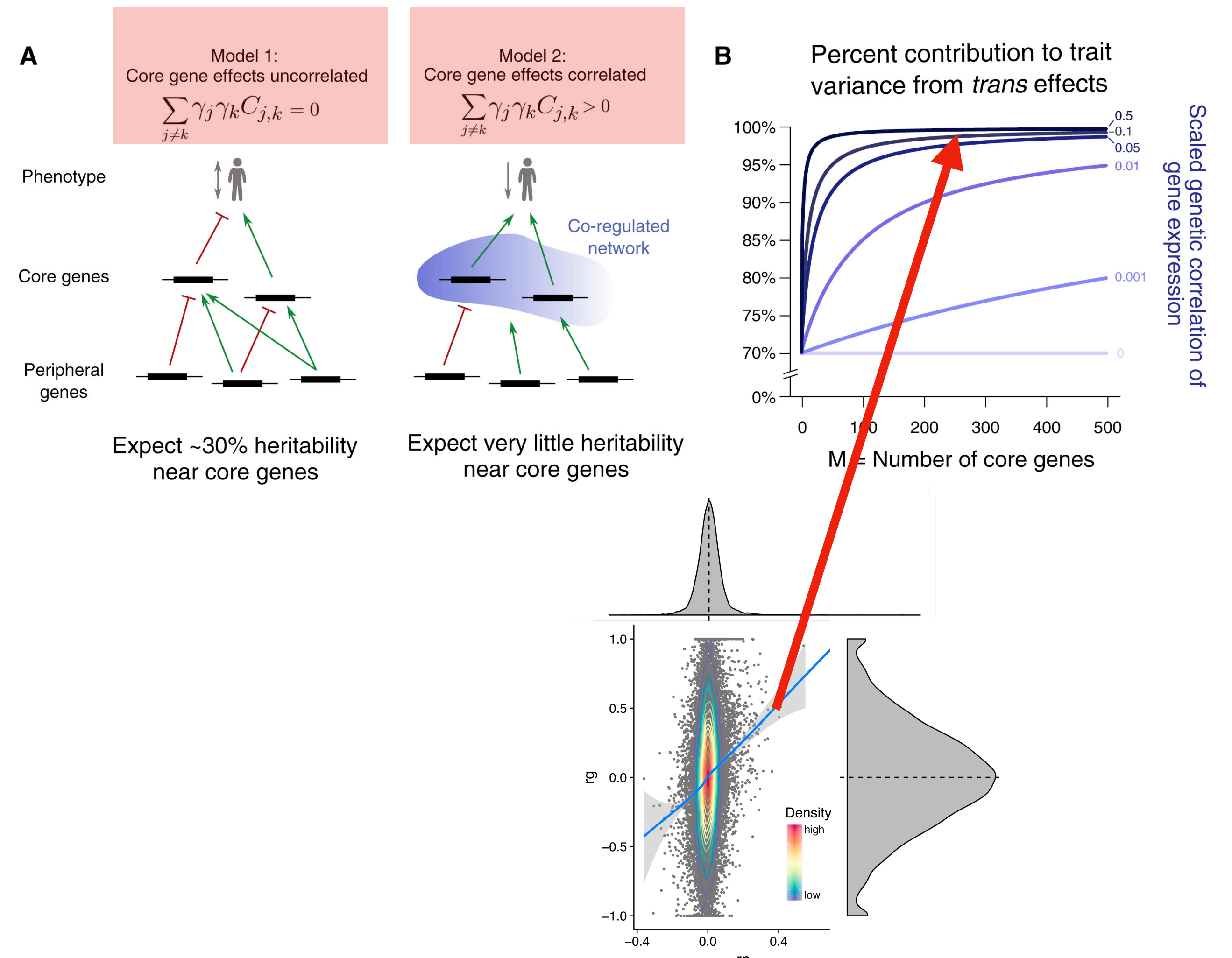
# Covariance terms et hérabilité ?

$$\text{Var}(Y_i) = \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,cis}}_{M \text{ core terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \gamma_j^2 V_{j,trans}}_{M \text{ trans terms}} + \underbrace{\sum_{j=1}^M \sum_{k=1}^{j-1} 2\gamma_j \gamma_k C_{j,k}}_{M^2-M \text{ covariance terms}} + \text{Nongenetic Variance}$$

- At the present time, limited knowledge about the magnitude => deux cas étudiés

- 1. Pas de corégulation** : cis vs. Trans pour l'expression

- 2. Corégulation** : corrélation génétique + effets dans le même sens. Potentiellement très forte contribution



# Effets des SNPs sur le phénotype

- **A&B** SNP eQTL d'1 core gene : cis >> trans

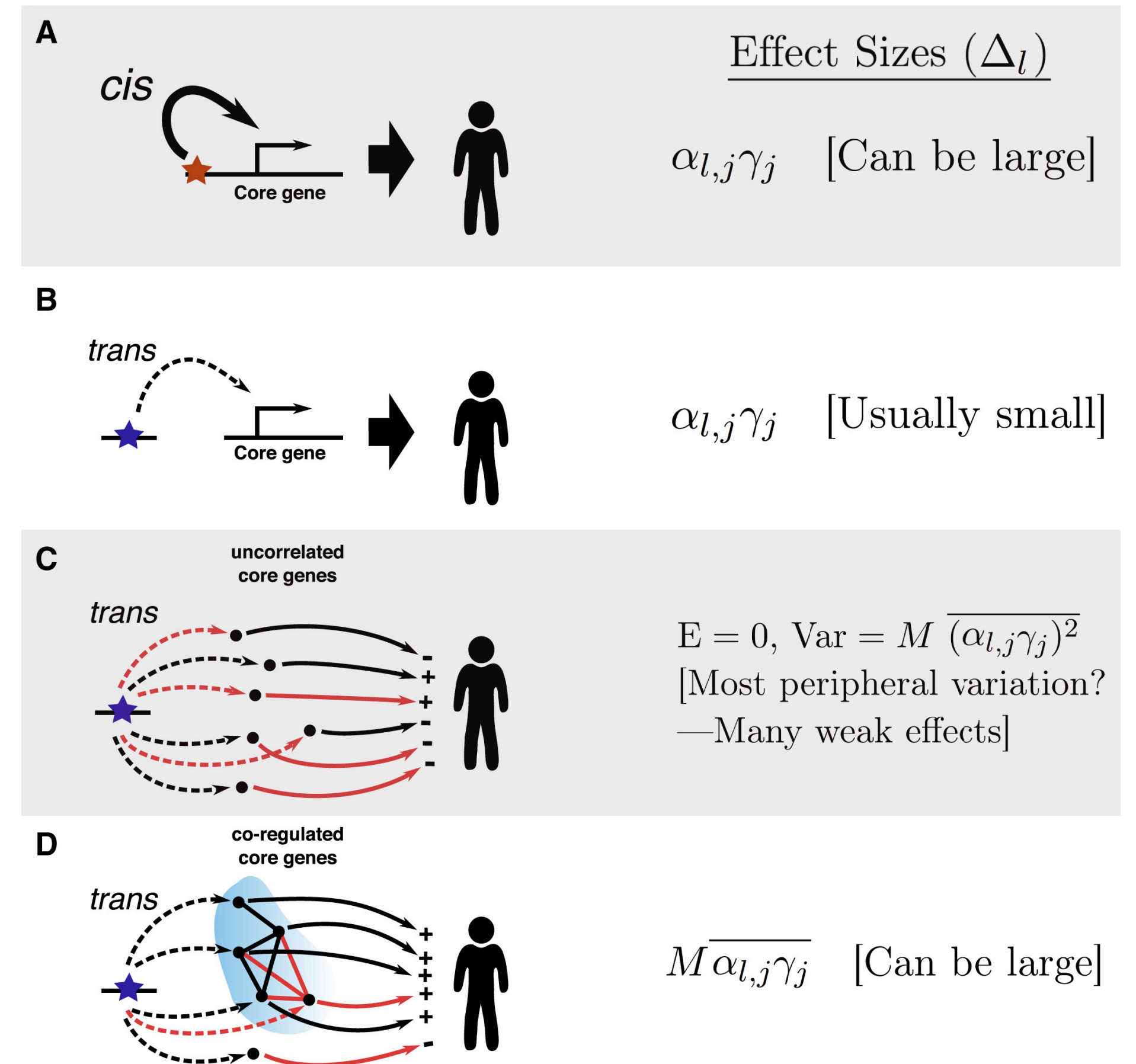
- SNP transQTL de plusieurs core genes

Effect of  $l$  on phenotype  $= \Delta_l = \sum_{j=1}^M \alpha_{l,j} \gamma_j = M \overline{\alpha_{l,j} \gamma_j}$ .

- **C** Sans co-régulation : Les effets tendent à s'annuler mais la variance est grande ( delta peut être fort)

- **D** Avec co-régulation : effets peuvent être forts

Prédit/explique que les SNPs fortement associés ( GWAS ) affectent des “Masters Regulators”.





# Quelques remarques

- **“It is important to note that these parameters are evolved properties of the biological system”** Question complexe des liens entre l’histoire évolutive d’une population et l’architecture génétique des caractères
- **“The biggest current gap is the very limited knowledge of *trans*-regulatory networks and *trans*-QTL information” :**
  - Combiner GWAS et approches eQTL
  - “High-throughput experimental perturbation methods” CRISPR + single-cell RNA seq ...