Coalescence : principe et bases théoriques

Simon Boitard

INRA, Laboratoire de Génétique Cellulaire, Toulouse

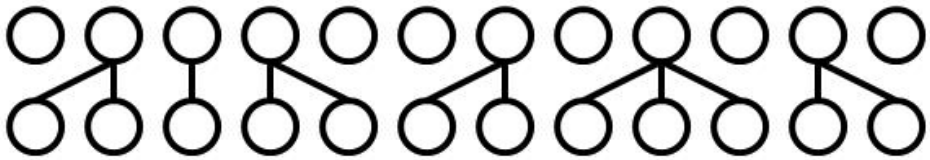
Master MABS, UE Génétique et génomique statistique, 2011-2012

Introduction

- Modèle mathématique permettant de décrire / simuler la généalogie d'un échantillon d'individus.
- On **remonte** le temps au lieu de le descendre.
- Article fondateur de Kingman en 1982, très utilisé depuis.

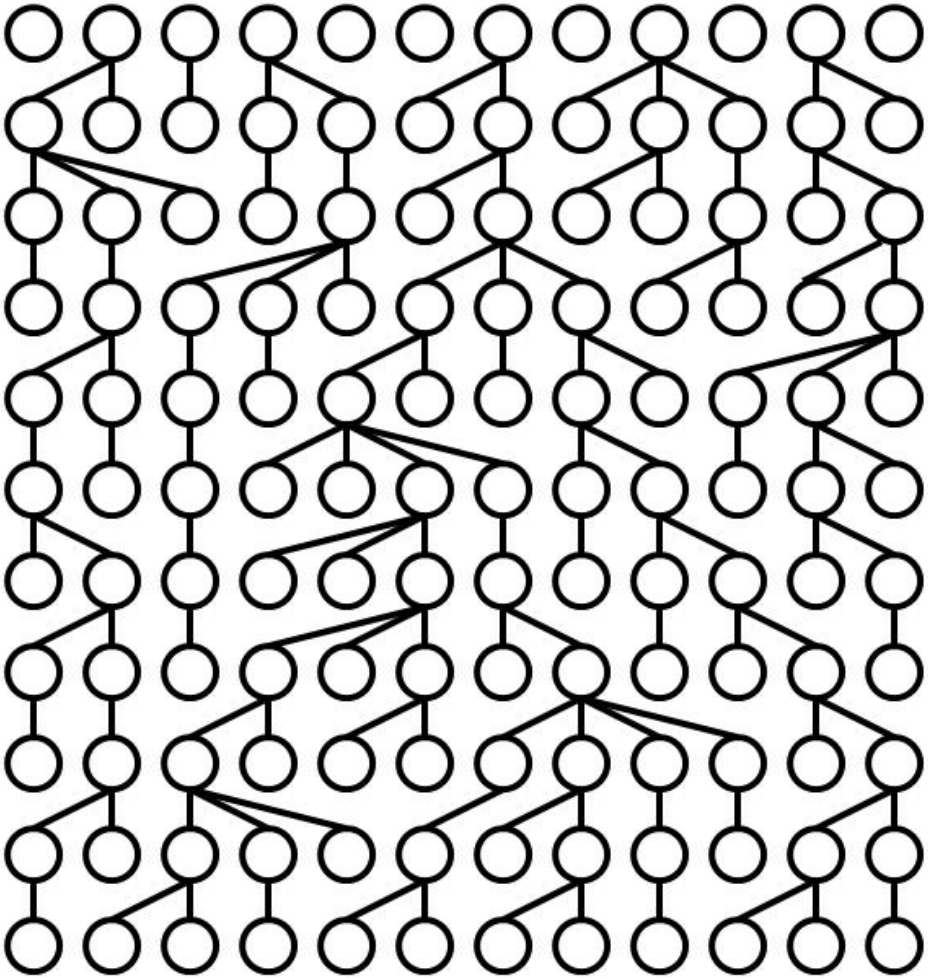
Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)

Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)



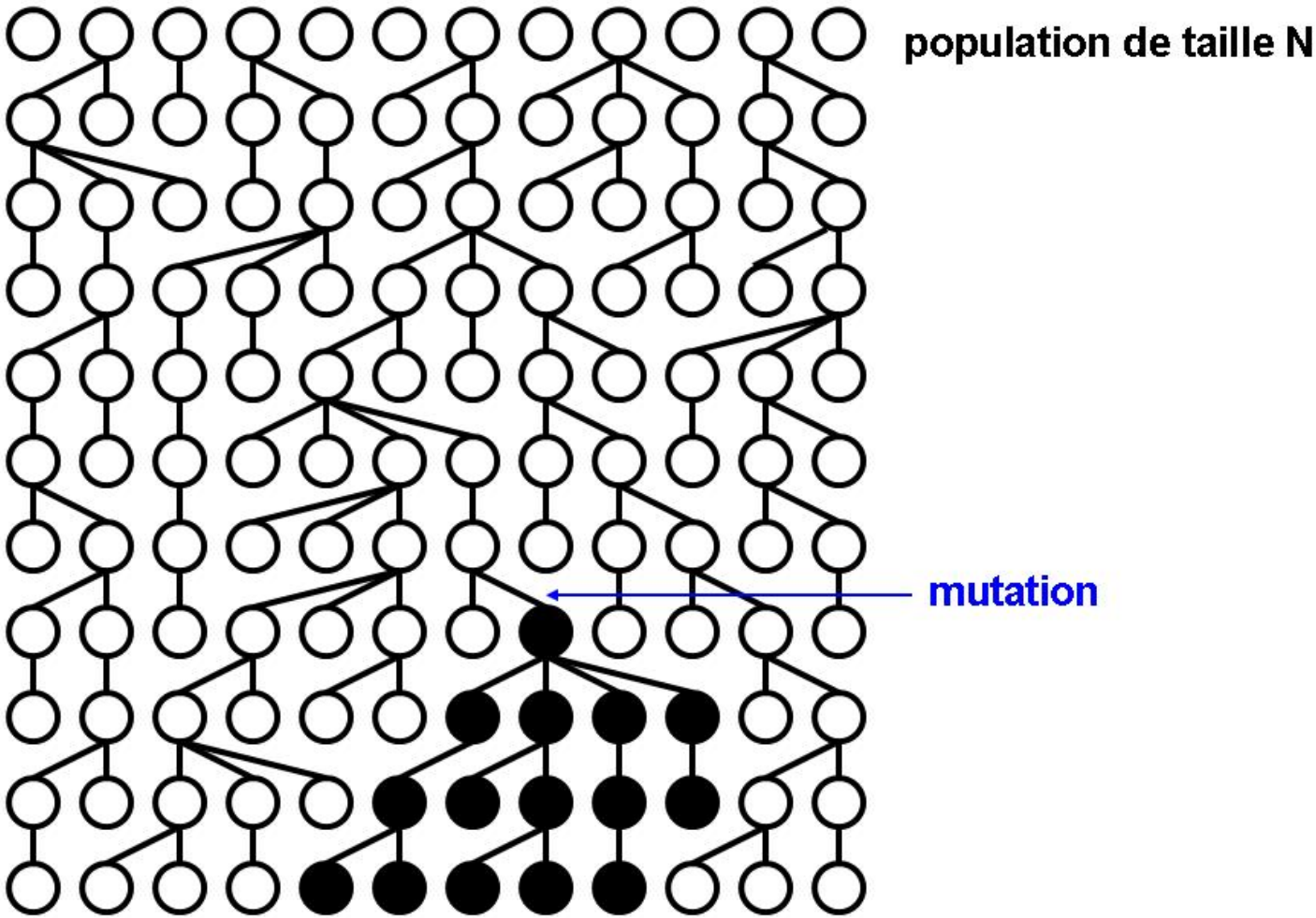
population de taille N

Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)

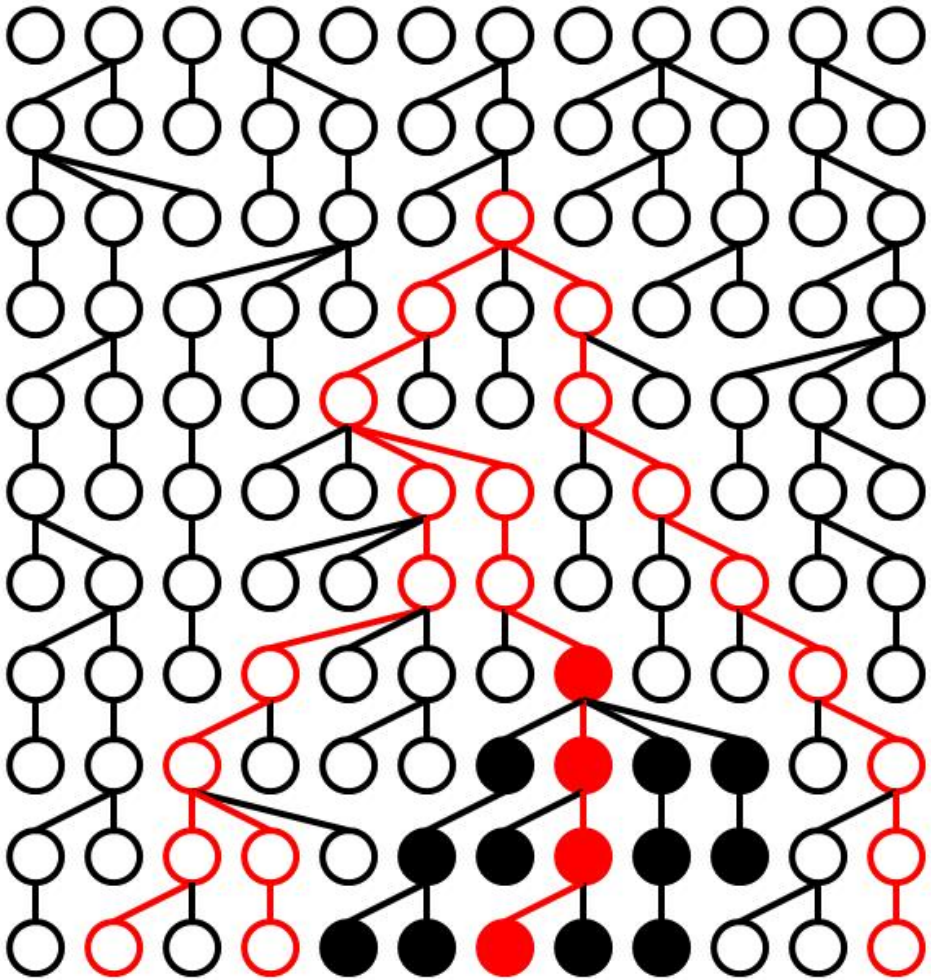


population de taille N

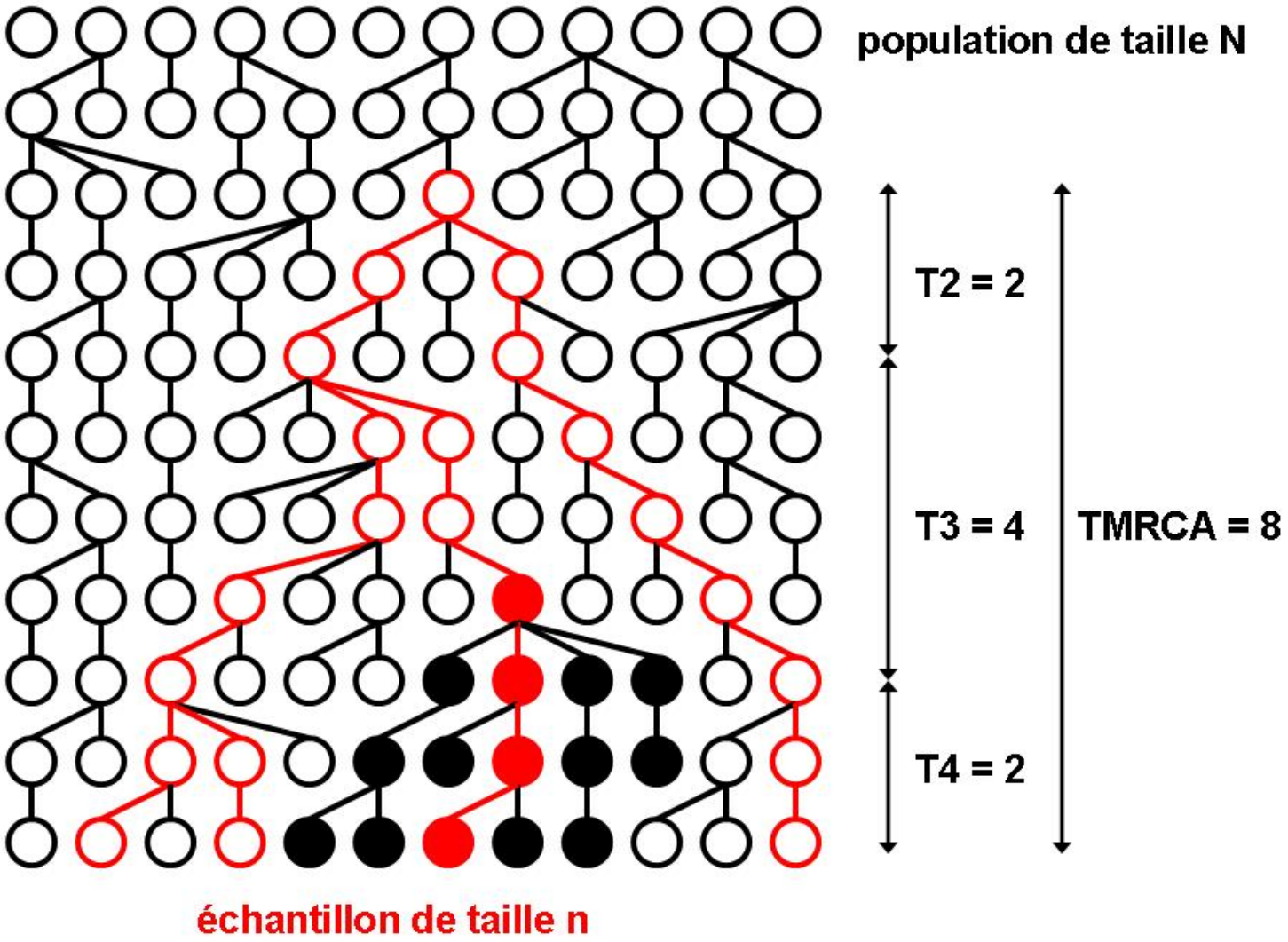
Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)



Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)



Principes (une population de taille constante, un locus sans recombinaison)



Plan du cours

Plan du cours

Temps de coalescence

- Proba qu'il n'y ait pas de coalescence à une génération donnée

$$q^N(n) = \prod_{i=1}^{n-1}(1 - \frac{i}{N}) = 1 - \frac{n(n-1)}{2N} + O(\frac{1}{N^2})$$

- T_n^N suit une loi géométrique

$$\mathbb{P}(T_n^N > t) = (q^N(n))^t$$

- Changement d'échelle $\tau = \frac{t}{N}$

$$\mathbb{P}(T_n^N > N\tau) = (q^N(n))^{N\tau} \approx (1 - \frac{n(n-1)}{2N})^{N\tau} \to e^{-\frac{n(n-1)}{2}\tau}$$

quand $N \to +\infty$.
$\to$ T_n^N tend vers T_n, de loi exponentielle de paramètre $\frac{n(n-1)}{2}$.

Evènements de coalescence

- La proba que trois individus ou plus coalescent à la même génération est en $O(\frac{1}{N^2})$
  $\rightarrow$ négligeable quand $N \rightarrow +\infty$.
- En pratique, une coalescence consiste toujours à regrouper exactement deux lignées.

Espérance du TMRCA

$$
\begin{aligned}
T_{MRCA} &= \sum_{k=2}^{n} T_k \\
\mathbb{E}[T_{MRCA}] &= \sum_{k=2}^{n} \mathbb{E}[T_k] \\
&= \sum_{k=2}^{n} \frac{2}{k(k-1)} \\
&= 2\sum_{k=2}^{n} \left(\frac{1}{k-1} - \frac{1}{k}\right) \\
&= 2\left(1 - \frac{1}{n}\right) \approx 2
\end{aligned}
$$

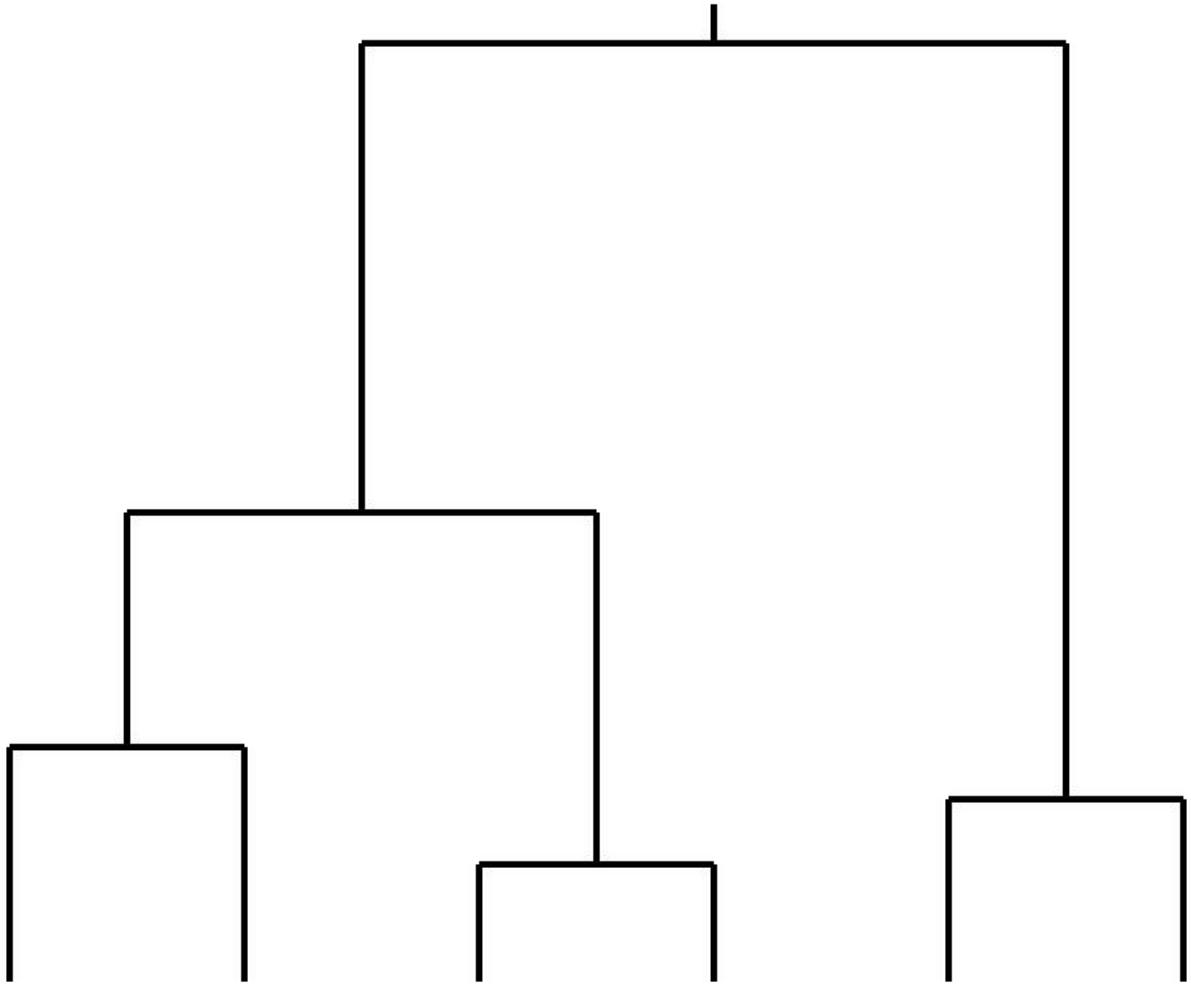
Mutations

- Proba μ de mutation par site et par méiose.
- $M(t)$ nombre de mutations pour une branche de longueur $t = N\tau$ et un locus de taille L.

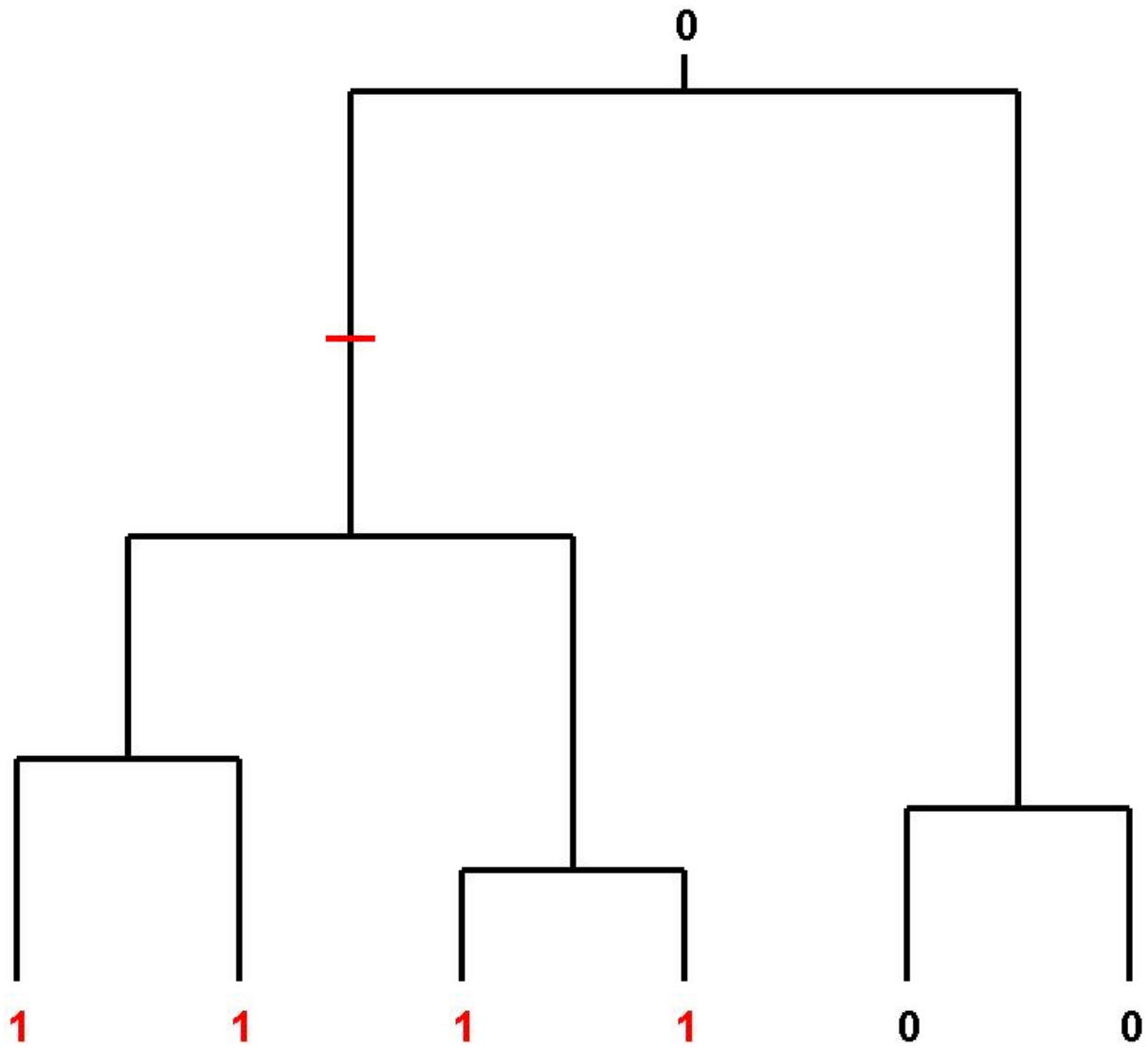
$$\mathbb{E}[M(t)] = \mu L N \tau = \frac{\theta}{2} L \tau$$

  en posant $\theta = 2N\mu$.
- $M(\tau)$ processus de Poisson d'intensité $\frac{\theta}{2}L$.
- On peut choisir ensuite le modèle qu'on veut pour décrire ce qui se passe quand une mutation se produit.

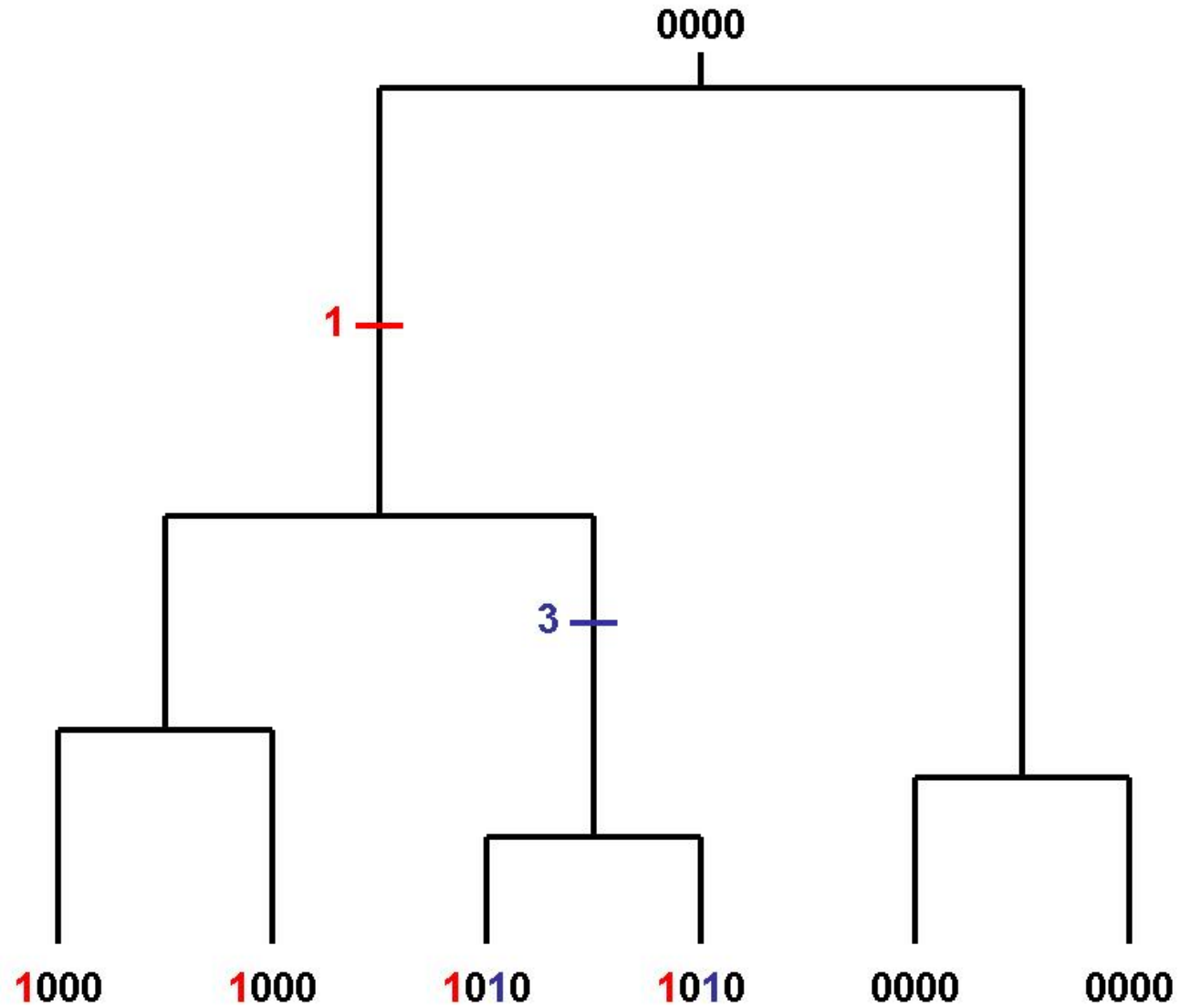
Mutations



Mutations



Infinite site model



Simulation

1. Pour k allant de n à 2 :
   1. Simuler une loi exponentielle T_k de paramètre $\frac{k(k-1)}{2}$.
   2. Choisir uniformément celui des $\frac{k(k-1)}{2}$ couples d'haplotypes qui coalesce.
2. Placer les mutations indépendamment sur chaque branche selon un processus de Poisson d'intensité $\frac{\theta}{2}L$.

Beaucoup plus rapide que de simuler la population en forward!

Population diploïde

- N taille de la population, $2N$ allèles.
- Remplacer N par $2N$ dans tout ce qui précède.
- En particulier : unité de temps $2N$ générations, $\theta = 4N\mu$.

Plan du cours

Principe

- La taille de la population change selon une fonction déterministe du temps :
  - Croissance exponentielle : $N(t) = N_0 * e^{-\alpha t},\ \alpha > 0$
  - Décroissance exponentielle : $N(t) = N_0 * e^{\alpha t},\ \alpha > 0$
  - Décroissance linéaire : $N(t) = N_0 + \alpha t,\ \alpha > 0$
  - Goulot d'étranglement ("bottleneck") : $N(t) = N_0$ si $t < t^*$, N_1 si $t \geq t^*$
- La probabilité de coalescence dépend de la taille de population et donc varie au cours du temps.
- L'unité de temps est $\tau = \frac{t}{N_0}$.
- En un temps τ, on a à peu près:

$$T_n(\tau) \sim \frac{N(\tau)}{N_0} \exp(\frac{n(n-1)}{2})$$

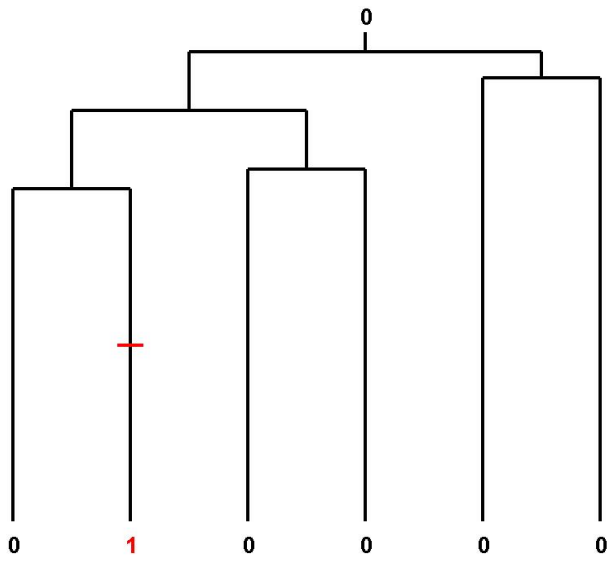
Simulation (approchée)

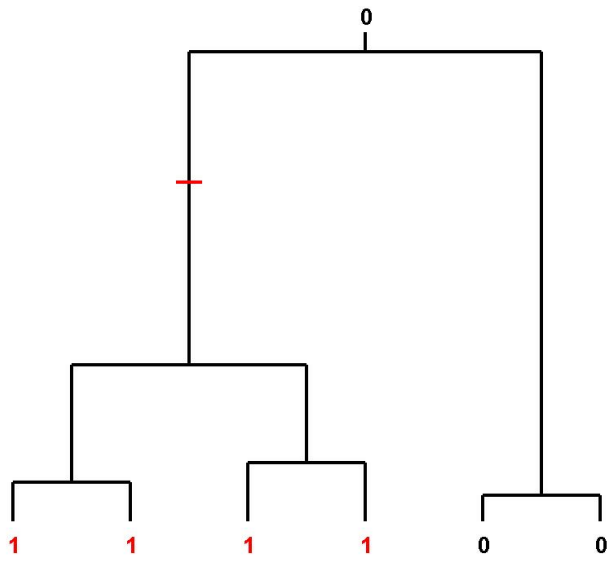
$\tau = 0$

1. Pour k allant de n à 2 :
   1. Simuler une loi exponentielle T_k de paramètre $\frac{k(k-1)}{2}$.
   2. La multiplier par $\frac{N(\tau)}{N_0}$.
   3. $\tau = \tau + T_k$.
   4. Choisir uniformément celui des $\frac{k(k-1)}{2}$ couples d'haplotypes qui coalesce.
2. Placer les mutations indépendamment sur chaque branche selon un processus de Poisson d'intensité $\frac{\theta}{2}L$.

Application

- Population croissante $\rightarrow$ temps de coalescence plus longs en bas de l'arbre $\rightarrow$ plus de fréquences alléliques extrêmes.
- Population décroissante $\rightarrow$ temps de coalescence plus longs en haut de l'arbre $\rightarrow$ plus de fréquences alléliques intermédiaires.



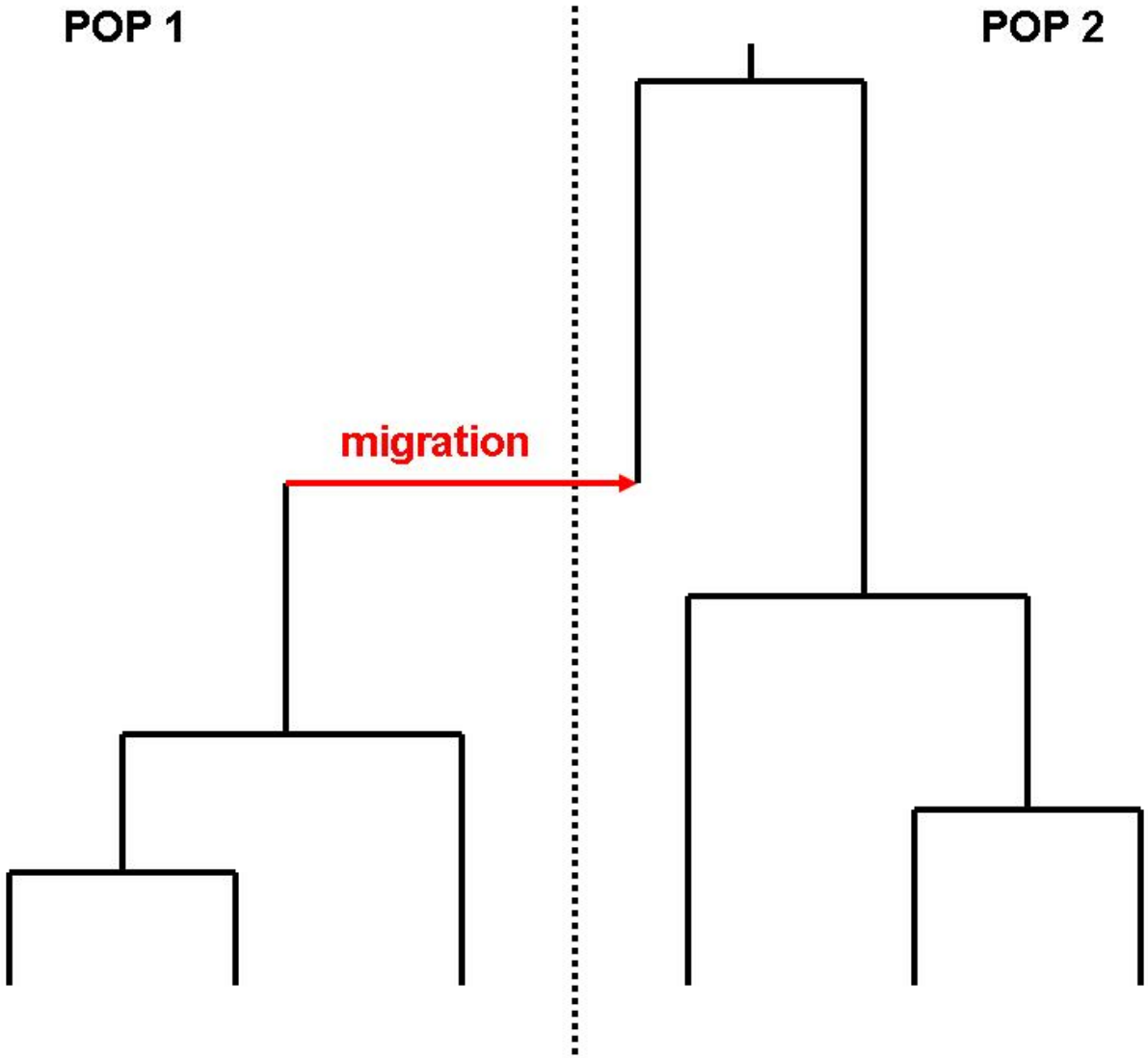


Plan du cours

Principe

- Pour chaque noeud de l'arbre, une étiquette indique sa population d'origine.
- Coalescences intra population. Par ex, pour deux pops 1 et 2, 2 évènements possibles : coalescence dans 1 et coalescence dans 2.
- Taille relative des pops importante car détermine la vitesse des évènements.
- Si migrations entre populations avec une proba par génération en $O(\frac{1}{N})$, évènements "migration de 1 vers 2" et "migration de 2 vers 1" possibles.

Exemple

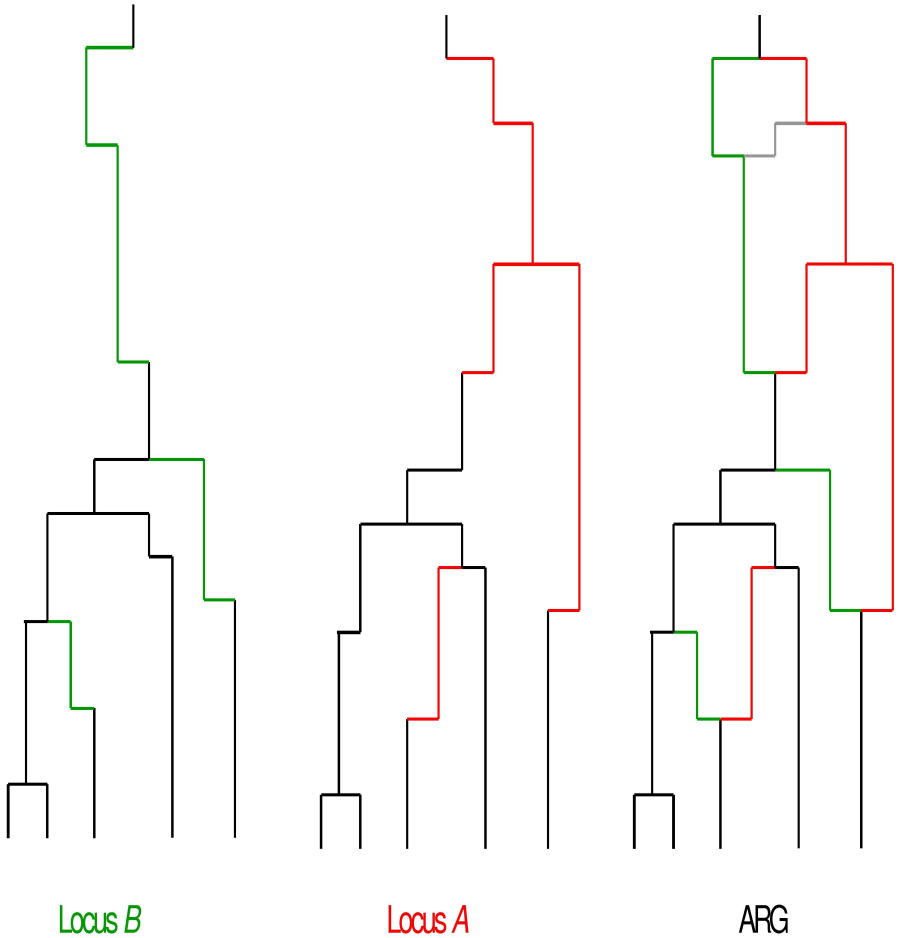


Plan du cours

Principe

- Un haplotype créé par recombinaison n'a plus un seul mais deux parents.
- En remontant dans le temps, une branche peut donc se diviser en deux. Cela se produit avec une proba c par génération, c taux de recombinaison entre les loci.
- A l'échelle $\tau = \frac{t}{N}$, et en posant $\rho = 2Nc$, le temps au bout duquel une branche se divise en deux suit une loi exponentielle de paramètre $\frac{\rho}{2}$.
- La généalogie joite des deux locus est appellée "Ancestral Recombination Graph". On peut en déduire les arbres de coalescence marginaux pour chacun des loci (qui sont corrélés).

Exemple



Simulation

$k = n$. Tant que $k > 1$:

1. Simuler U, une loi exponentielle de paramètre $\frac{k(k-1)}{2}$.
2. Simuler V, une loi exponentielle de paramètre $\frac{k\rho}{2}$.
3.
   - Si $U \leq V$, choisir au hasard celui des $\frac{k(k-1)}{2}$ couples d'haplotypes qui coalesce.
   - Si $U > V$, choisir au hasard celle des k lignées qui se sépare.

Remarque : le stade $k = 1$ finit toujours par être atteint, mais cela peut être long.

Plan du cours

Le coalescent en génétique des populations

- Modèle théorique permettant de faire le lien entre des données génétiques observées et des modèles démographiques.
- Outil de simulation très performant.
- Logiciels de simulation : ms, SIMCOAL, GENOME ...
- En pratique, tous les aspects du modèles (démographie, structure, recombinaison) sont mélangés.

A suivre

- TD3 : Etude de deux estimateurs de θ.
- TP :

Quelques refs

- Simon Tavaré (2001), *Ancestral inference in molecular biology*. Ecole de Probabilités de Saint-Flour.
- Handbook of statistical genetics, Wiley. Chapitres 22.6, 25, 26, 27.3.