

Origine et maintien de la variation génétique

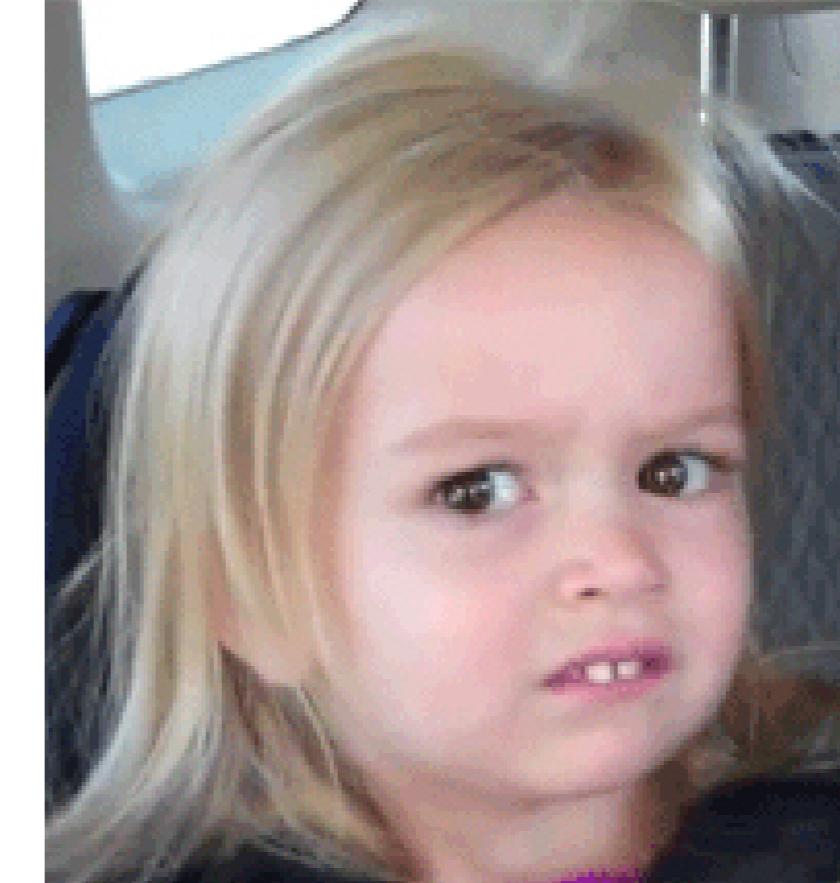
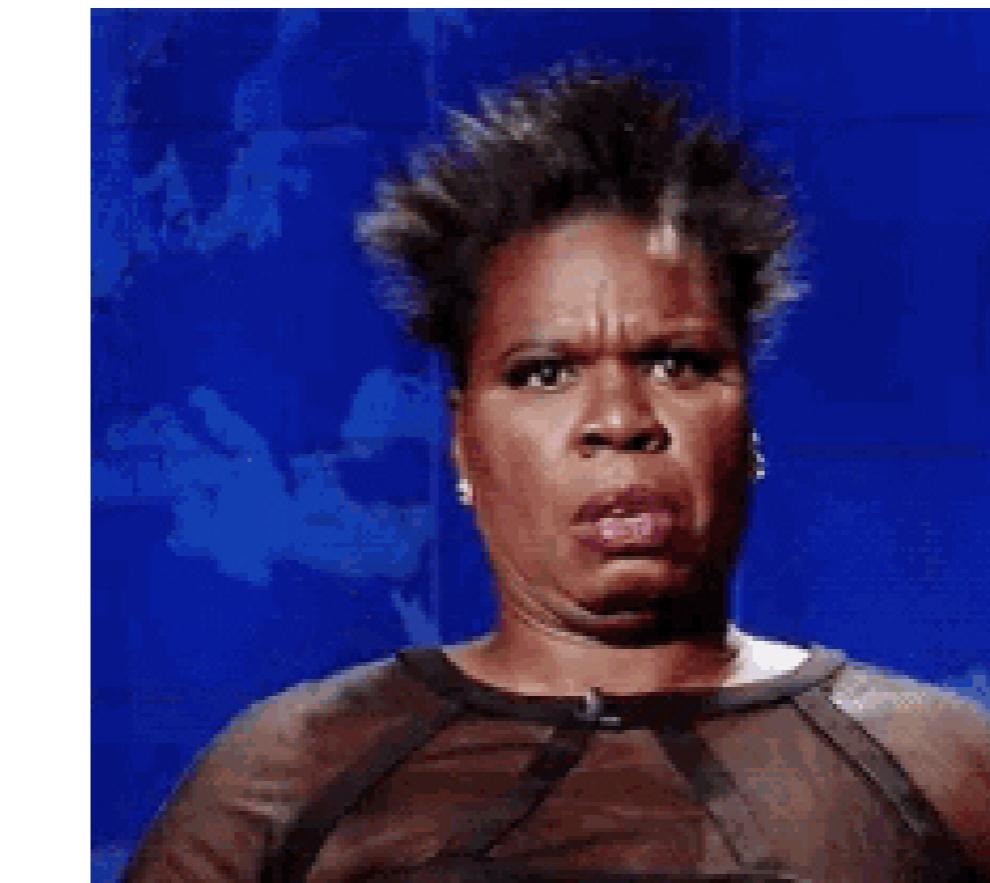
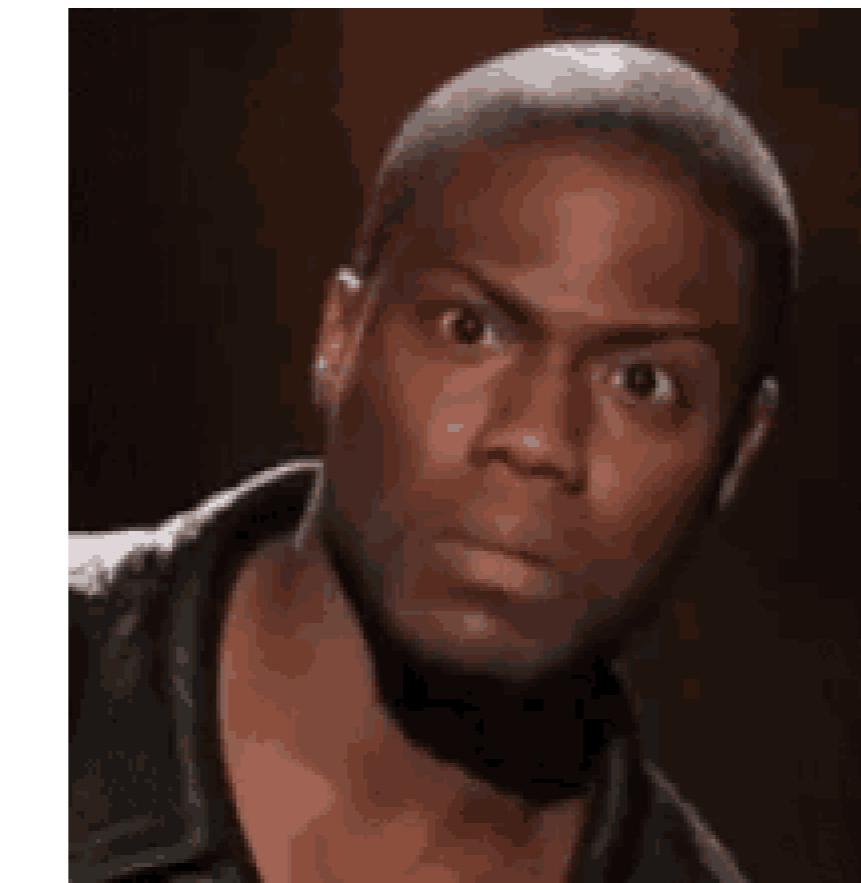


Thibault Latrille
Université de Lausanne

Pourquoi observe-t-on alors de la diversité actuellement ?

On va devoir comprendre les processus qui maintiennent la diversité.

**Sélection et dérive diminuent la diversité.
Or on observe bien de la diversité actuellement.**



Comment est-elle alors maintenue?

À quelles questions va-t-on répondre aujourd'hui ?

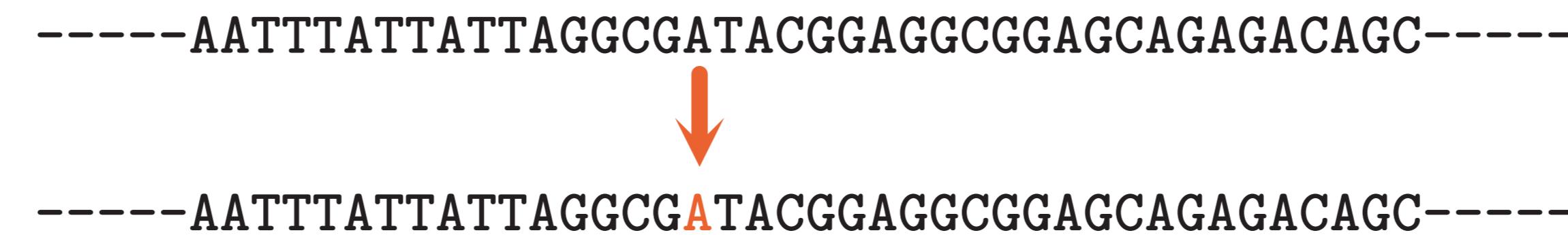
En relation au maintien de la diversité.

- **Quelles sont les forces qui maintiennent la diversité génétique ?**
- **Peut-on prédire la diversité génétique ?**
- **La diversité génétique observée est-elle conforme à ces prédictions ?**

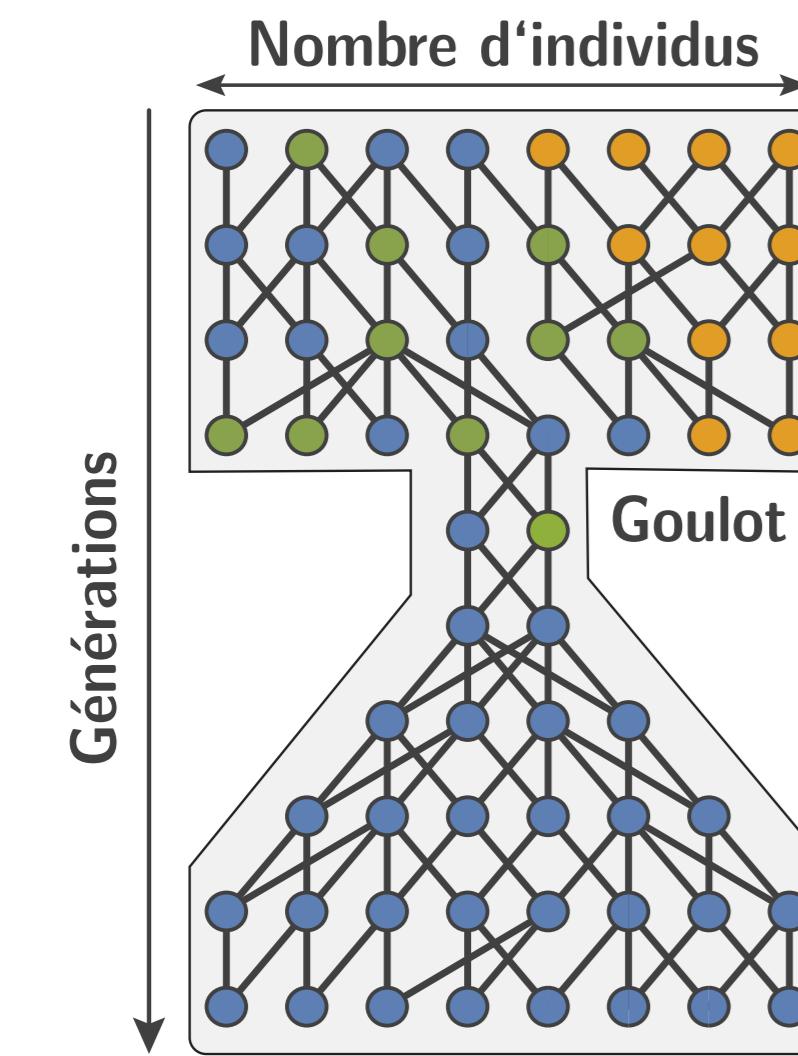
Et comment va-t-on faire cela?

En quatre parties.

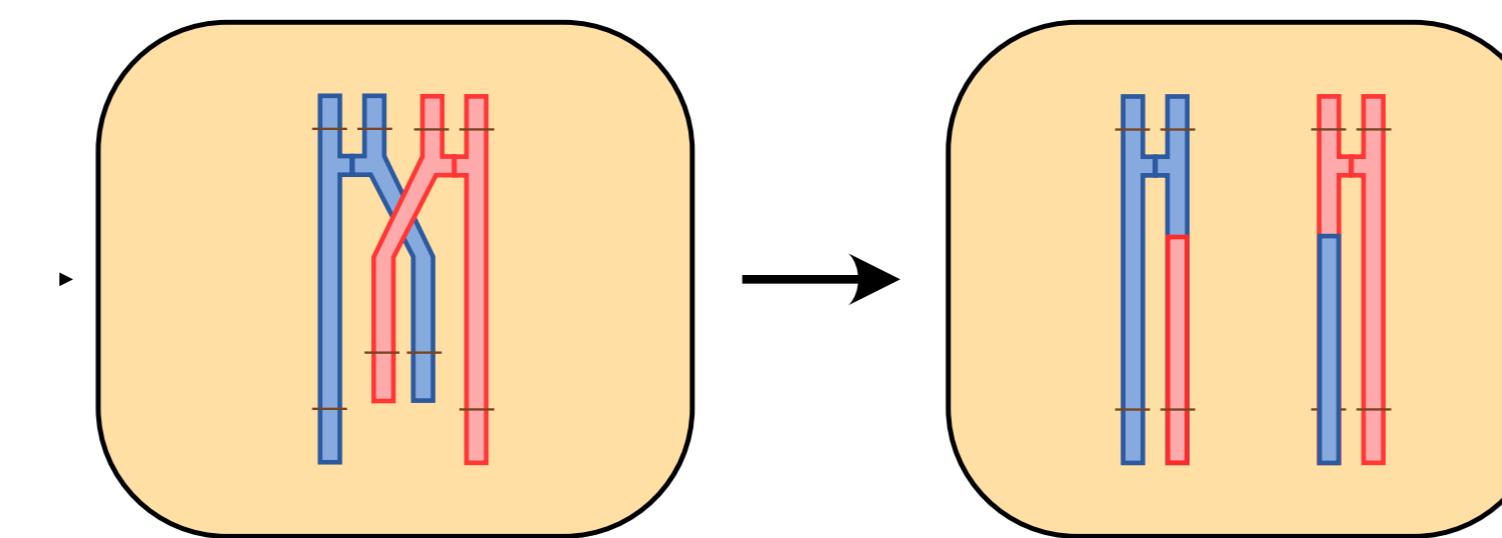
Chapitre 1 La mutation



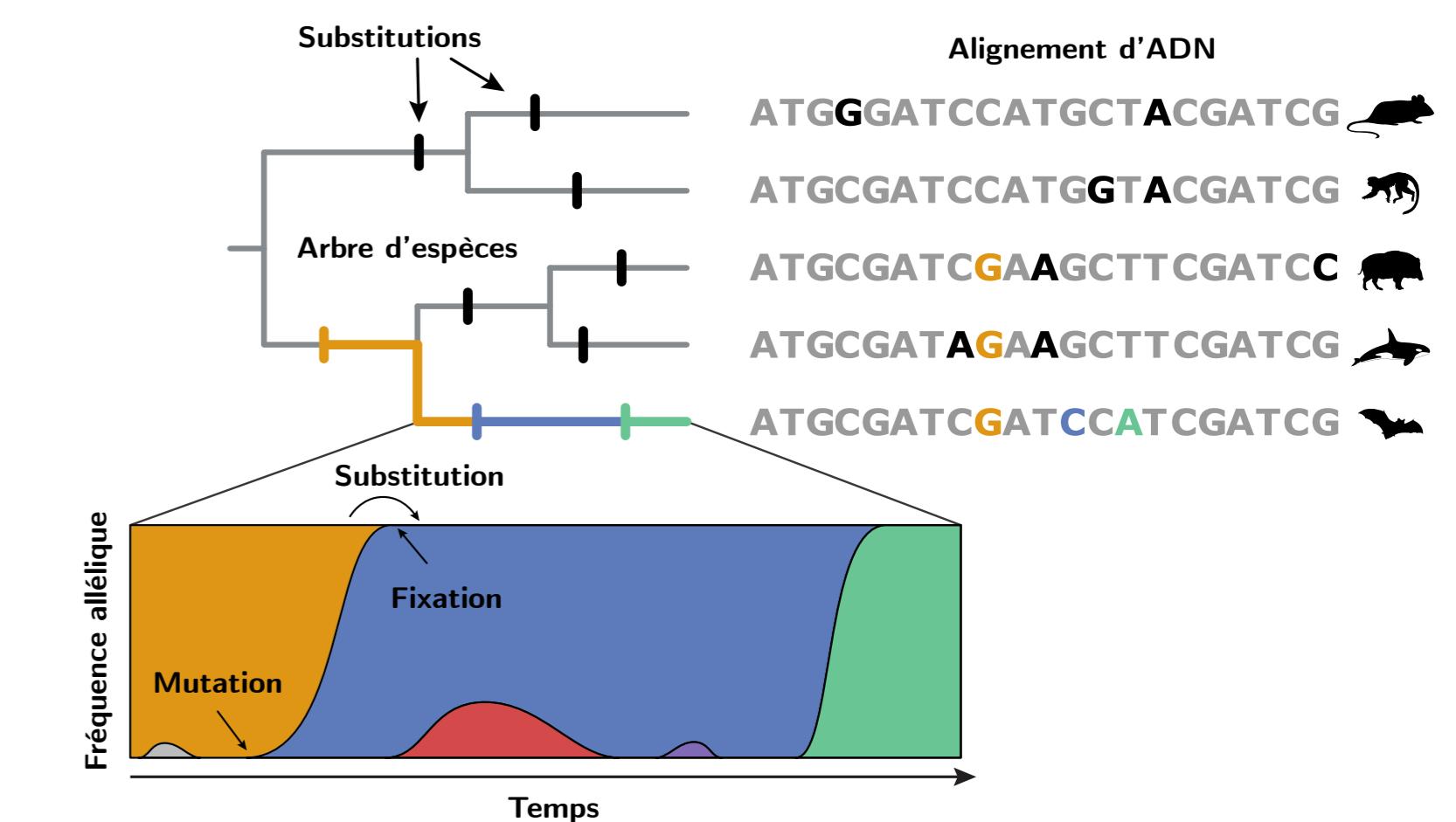
Chapitre 2 La taille efficace de population



Chapitre 3 La recombinaison



Chapitre 4 Perspectives



Quels sont les concepts clés que l'on cherche à comprendre?

La diversité est le résultat d'un équilibre entre différentes forces.

- **Mutation et recombinaison augmentent la diversité.**
→ Mutation crée des variants, et la recombinaison permet de limiter la perte.
- **La diversité observée et le résultat de l'équilibre de ces forces.**
→ Sélection et dérive diminuent la diversité, mutation et recombinaison l'augmentent.
- **La diversité n'est pas déterminé uniquement par le nombre d'individus.**
→ La structure de population et ses changements comptent pour beaucoup.

Chapitre 1

La mutation

-----AATTATTATTAGGCGATACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----

-----AATTATTATTAGGCG**T**TACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----

Partie 1

La mutation

Partie 2

Équilibre mutation-sélection

Partie 3

Équilibre mutation-dérive

Une mutation, de quoi parle-t-on ?

Mutation ponctuelle, insertion, deletion, ...

Mutation ponctuelle:

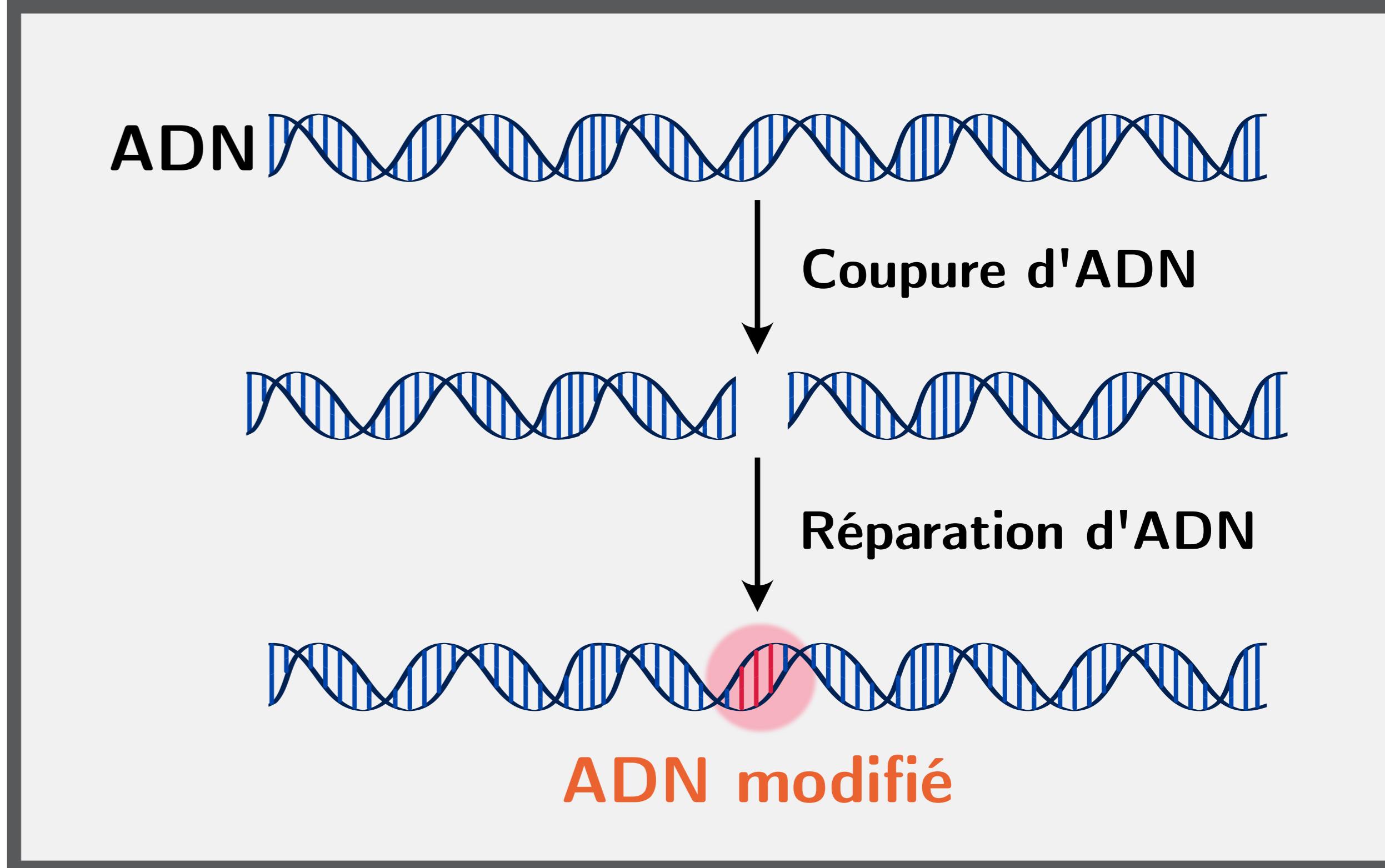
- D'un nucléotide vers un autre (A, T, C, G).
- Changement pendant la réPLICATION.
- Dégât de l'ADN et erreur dans la réPARATION.
- Non homogène le long du génome.

Insertion/Deletion:

- Lors de la réPLICATION, erreur de copie.
- Éléments transposables: Copier/coller, Couper/coller.

Réarrangement chromosomique:

- Inversion, translocation, duplication, polyploidization...



L'ADN de quelle cellule est concerné ?

Seulement l'ADN de la lignée germinale est transmis (organismes sexués).

Lignée somatique:

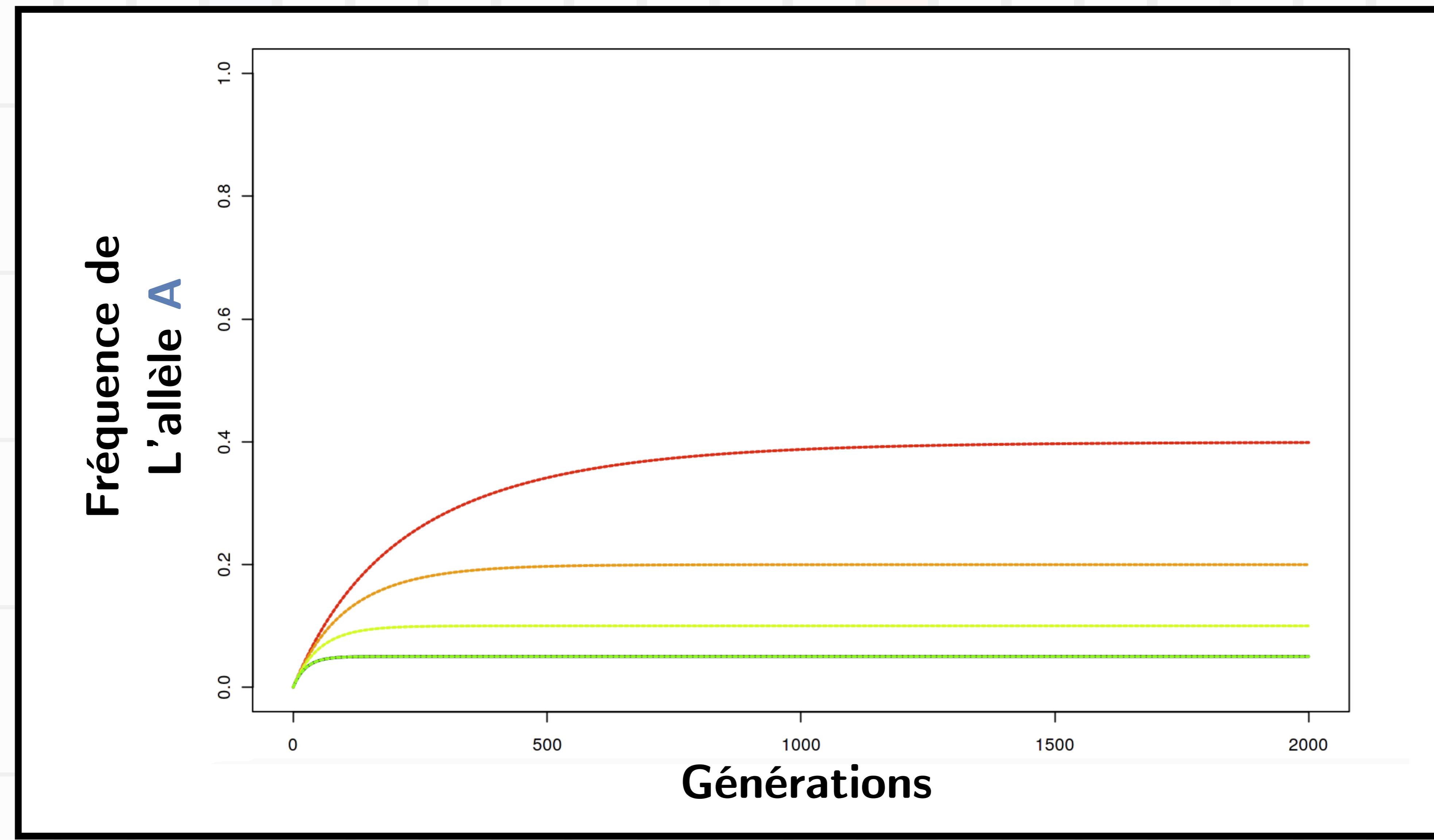
- L'ADN n'est pas transmis à la génération suivante.
- Cela n'empêche pas d'avoir des mutations lors de mitoses (e.g. cellules cancéreuses).



Lignée germinale:

- L'ADN est transmis à la génération suivante.
- ≈ 40 mutations nucléotidiques chez l'humain par génération (4×10^9 sites nucléotides).
- Chaque site nucléotidique à une probabilité u par génération de changer de nucléotide.
- $u \approx 40 / 4 \times 10^9 = 1 \times 10^{-8}$ par site nucléotidique chez l'humain.
- Taux relativement constant chez les mammifères.

L'équilibre mutation-selection



Qu'est-ce qu'un équilibre ?

Plusieurs processus qui finissent par se compenser: c'est l'équilibre.

Mutation et sélection contre ces allèles :

- Taux de mutation vers allèle A (probabilité u par génération).
- Sélection contre les nouveaux allèles A (coefficient de sélection $s = w_{AA} - 1$).
- Des mutations délétères apparaissent tandis que d'autres sont éliminées.

À l'équilibre:

- Autant d'allèles apparaissent par mutations que d'autres allèles sont éliminés.

Autres exemples:

- De nouvelles espèces apparaissent, d'autres s'éteignent.

Quand l'équilibre mutation-sélection est atteint ?

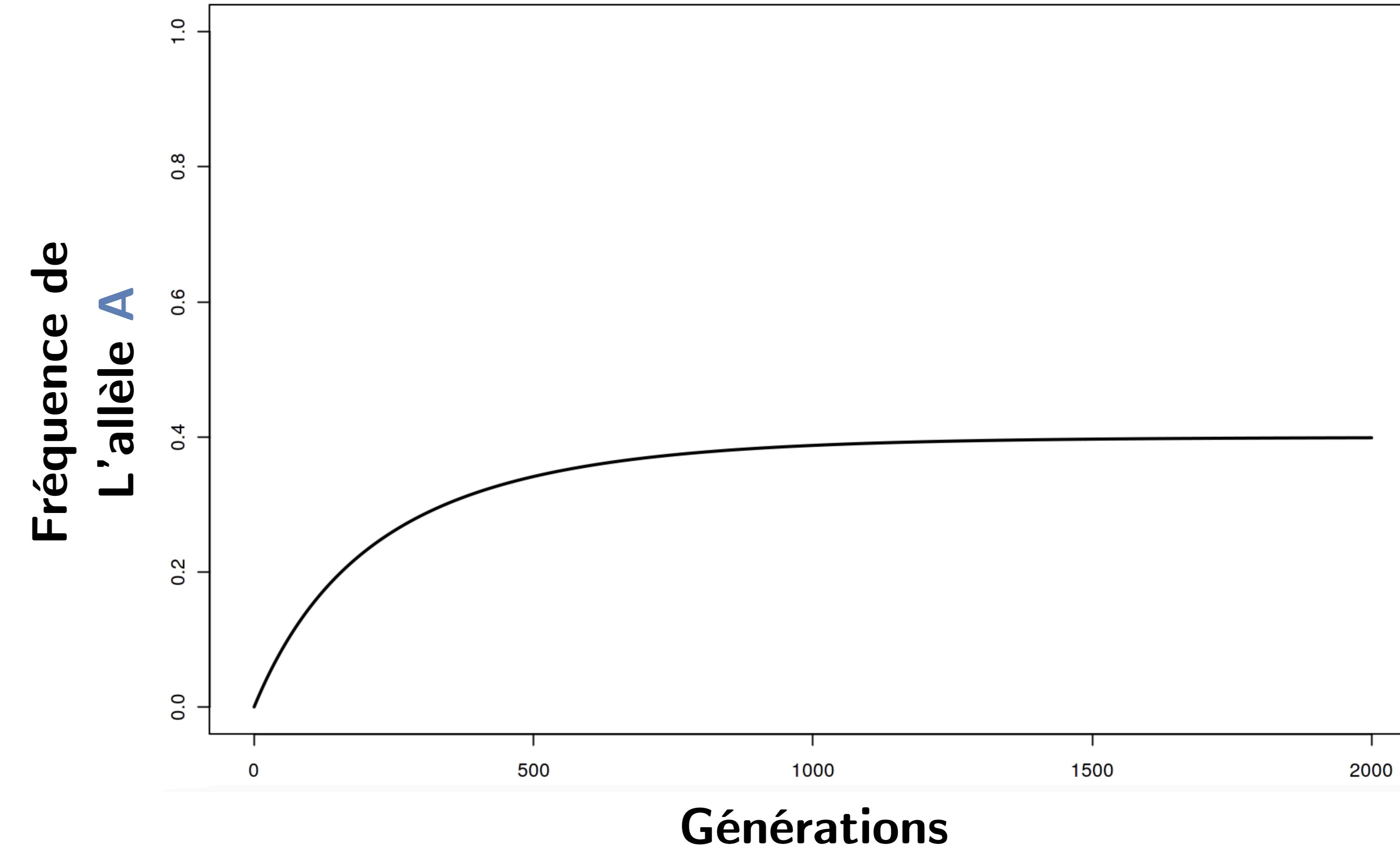
Plusieurs processus qui finissent par se compenser: c'est l'équilibre.

Mutation vers A :

- Taux de mutation vers A de 0.002 par génération.

Sélection contre A :

- $w_{AA} = 0.99$
- $s = w_{AA} - 1$
 $s = -0.01$



https://umr5558-shiny.univ-lyon1.fr/wright_fisher/

Comment l'équilibre change quand on augmente l'effet délétère (s) ?

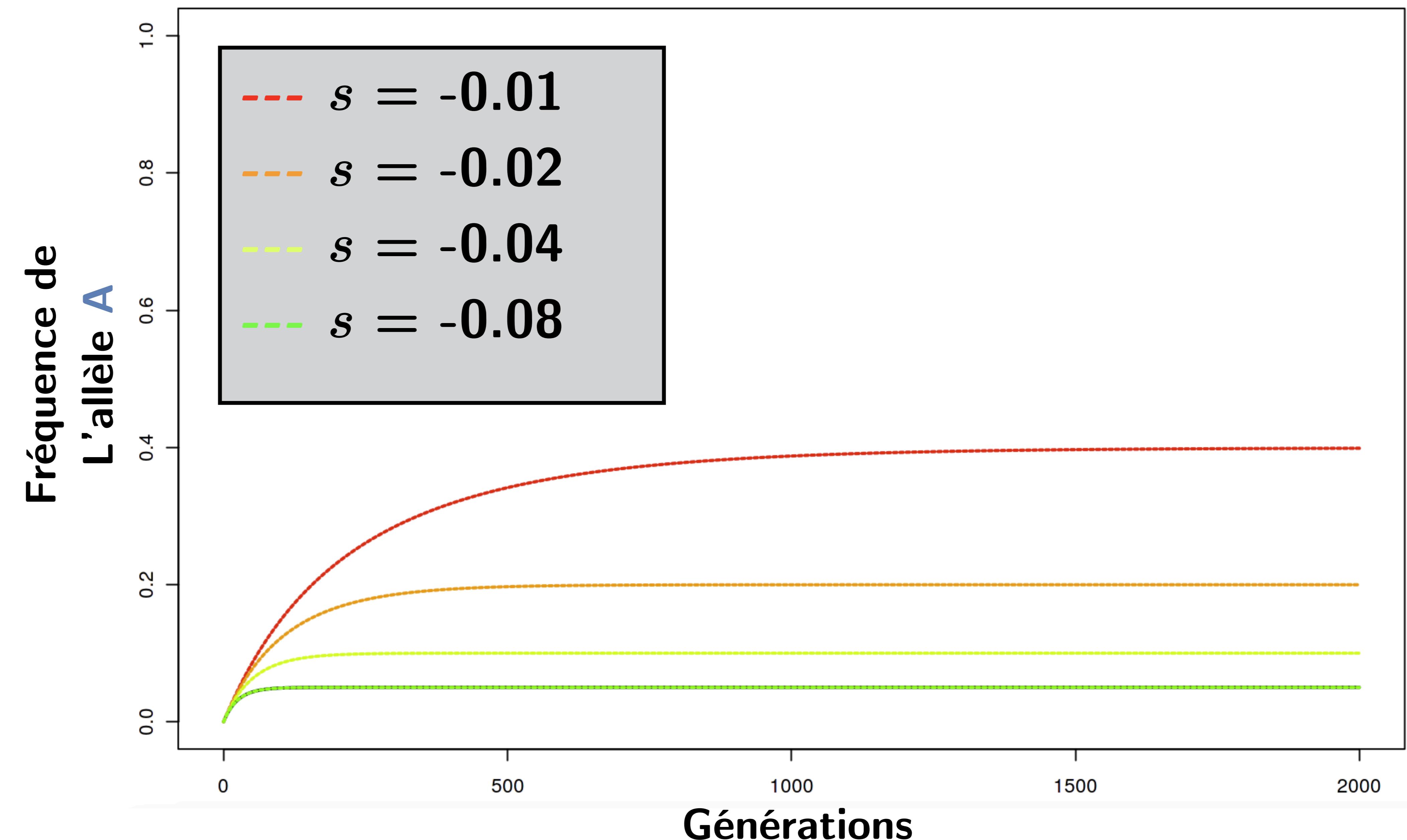
Plus les allèles mutés sont délétères, plus ils sont éliminés efficacement.

Mutation vers A :

- Taux de mutation vers A de 0.002 par génération.

Sélection contre A :

- $w_{AA} < 1.0$
- $s = w_{AA} - 1 < 0$



Comment l'équilibre change quand on augmente le taux de mutations (u) ?

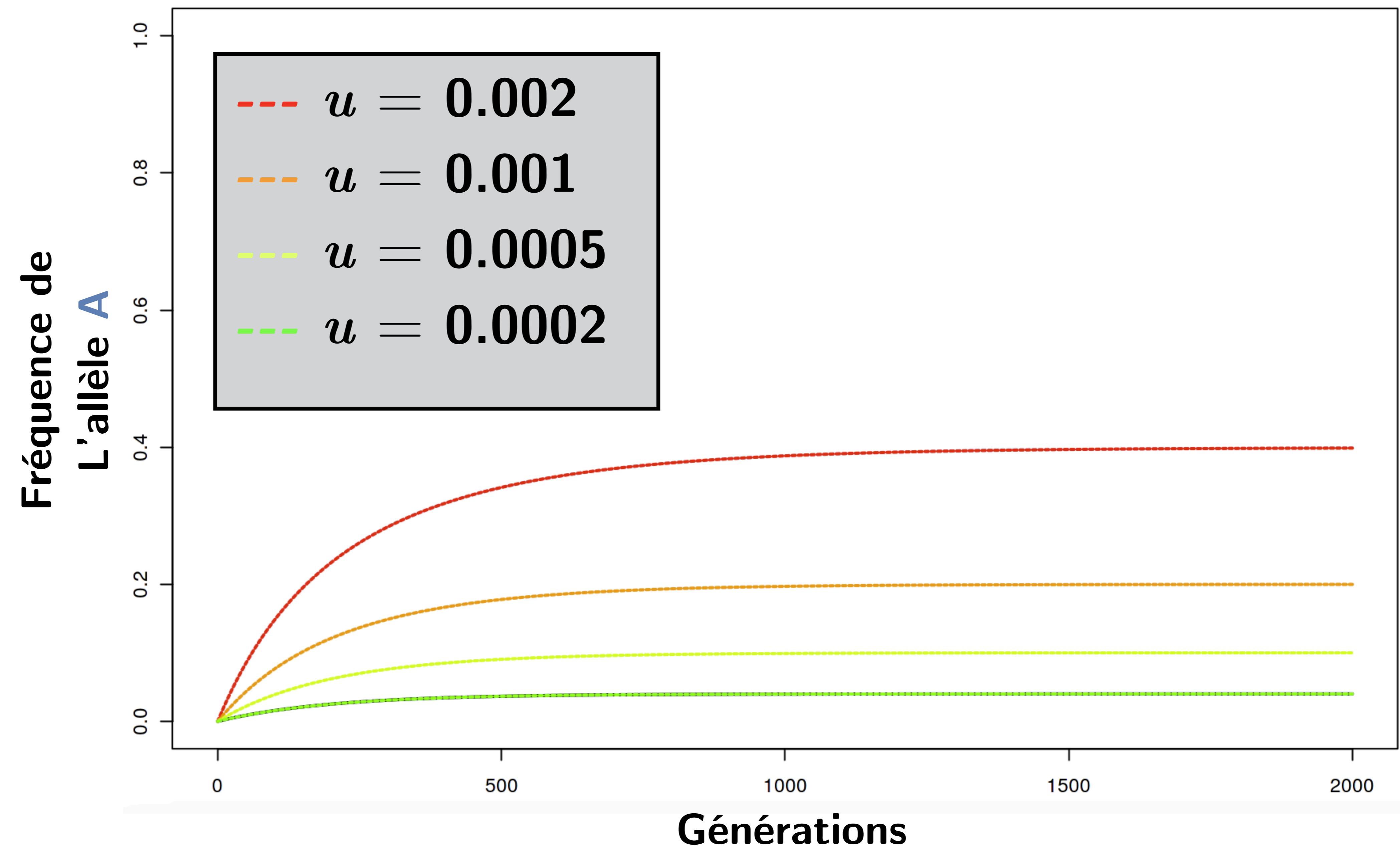
Plus il y a de mutations vers l'allèle délétère, moins ils sont éliminés efficacement.

Mutation vers A :

- Taux de mutation vers A de u par génération.

Sélection contre A :

- $w_{AA} = 0.99$
- $s = w_{AA} - 1$
 $s = -0.01$



Diversité à l'équilibre mutation-dérive



Comment mesure-t-on la diversité dans notre population ?

On prend deux génomes au hasard, et on compte le nombre de différences.

-----AATTATTATTAGGCGATACGGAGGC_GGGAGCAGAGACAGC-----
| | | |
-----ATTTATTATTAGGCGATATGGAGGC_AAGAGCAGAGTCAGC-----

Comment mesure-t-on la diversité génétique :

- On prend deux génomes au hasard.
- On compte le nombre de sites différents.
- La proportion de sites différents est une mesure de diversité: π .
- Typiquement, $\pi \approx 1 \times 10^{-3}$ (0.1%) chez l'humain.

Est-ce qu'on peut introduire de la mutation dans notre modèle ?
Oui, mais il faut considérer une collection de loci, pas juste un seul locus.

-----AATTTATTATTAGGCGATACGGAGGCCGGAGCAGAGACAGC-----

↓ **Probabilité u par site par génération.**

-----AATTTATTATTAGGCG**T**TACGGAGGCCGGAGCAGAGACAGC-----

Génétique des populations sur plusieurs loci :

- Chaque site nucléotidique est un locus.
- Plusieurs possibilités d'allèle par site nucléotidique (A, C, G, T).
- Chaque site va évoluer de manière indépendante.
- On introduit les mutations comme de nouveaux allèles en un site.
- Taux de mutation (u) par génération, probabilité qu'on change de nucléotide.

Qu'est-ce que l'équilibre mutation-sélection ?

La mutation génère des allèles, la dérive les élimine.

Mutation et dérive en plusieurs loci:

- Chaque site à une probabilité u par génération de muter (changer de nucléotide).
- Moins il y a d'individus (N), plus les allèles se perdent vite par dérive.

À l'équilibre:

- Autant d'allèles neutres apparaissent par mutations que d'autres allèles sont éliminés par dérive à de différents loci.

La diversité augmente avec:

- La proportion de sites qui sont polymorphes (ont au moins 2 allèles).
- La proportion du temps pour lequel un site est polymorphe.

Comment va-t-on implémenter notre modèle ?

Pas besoin, c'est déjà fait, on va surtout interagir avec un simulateur.

https://umr5558-shiny.univ-lyon1.fr/gdp_genomique/

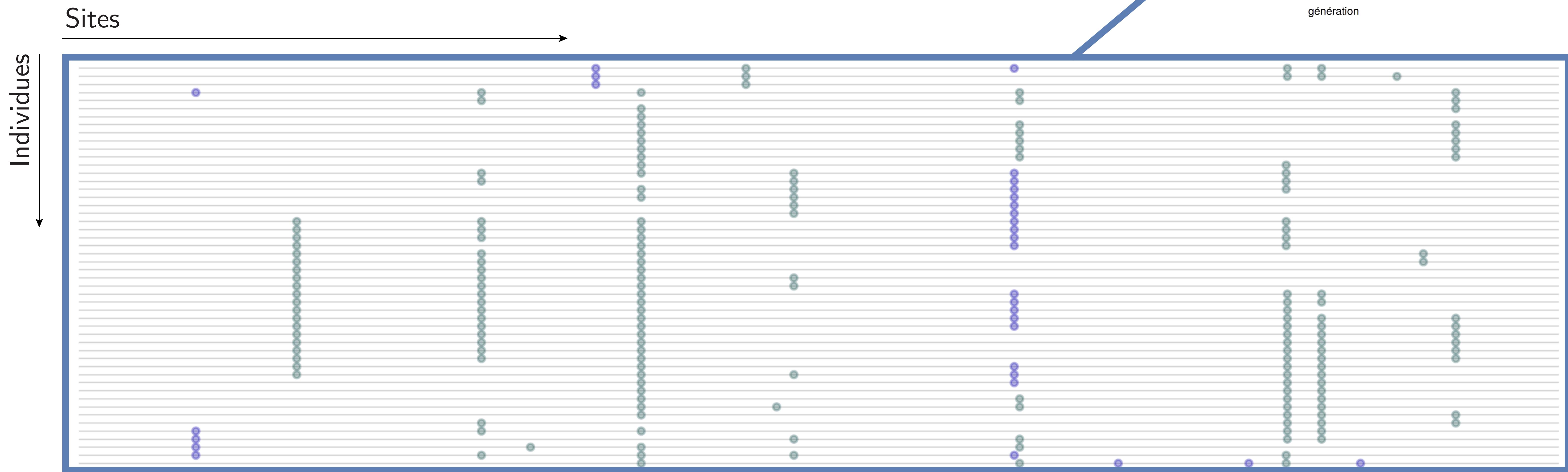


Sylvain Mousset
Maitre de conférences

Que se passe-t-il si on remplace la sélection par la dérive ?

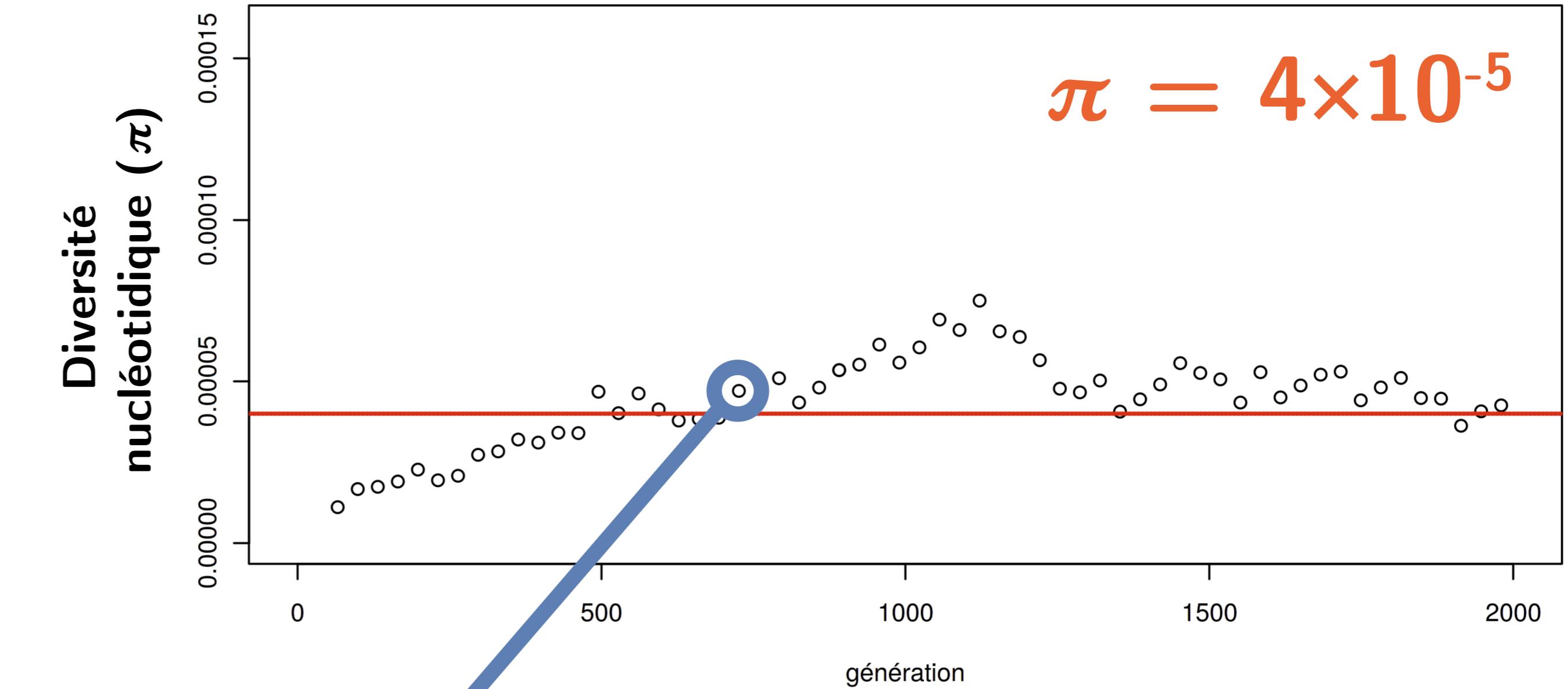
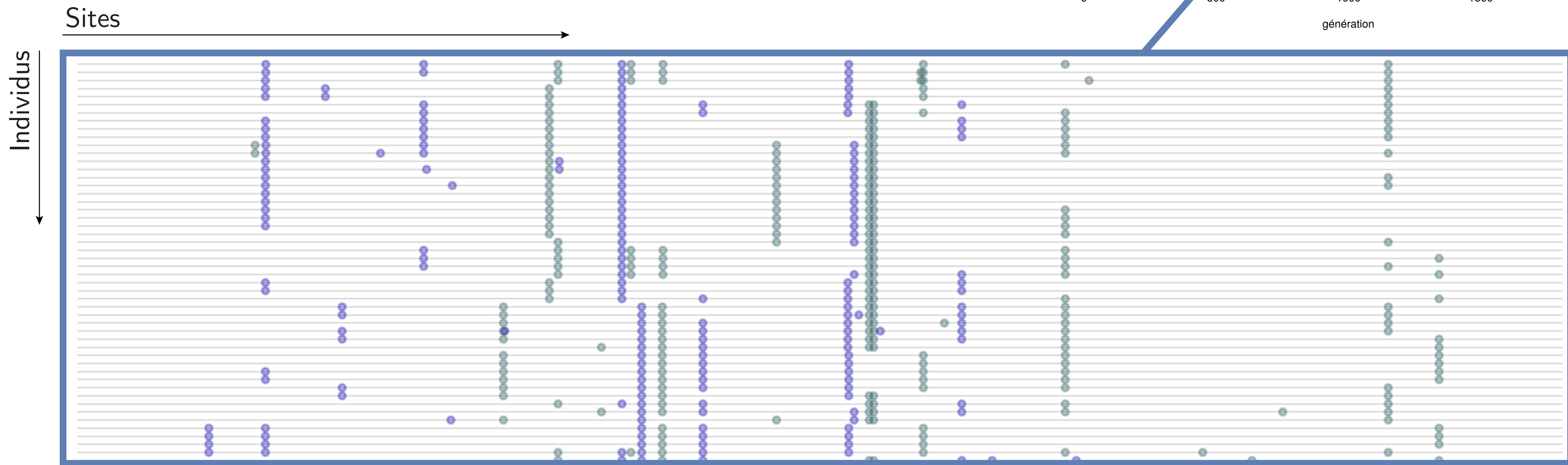
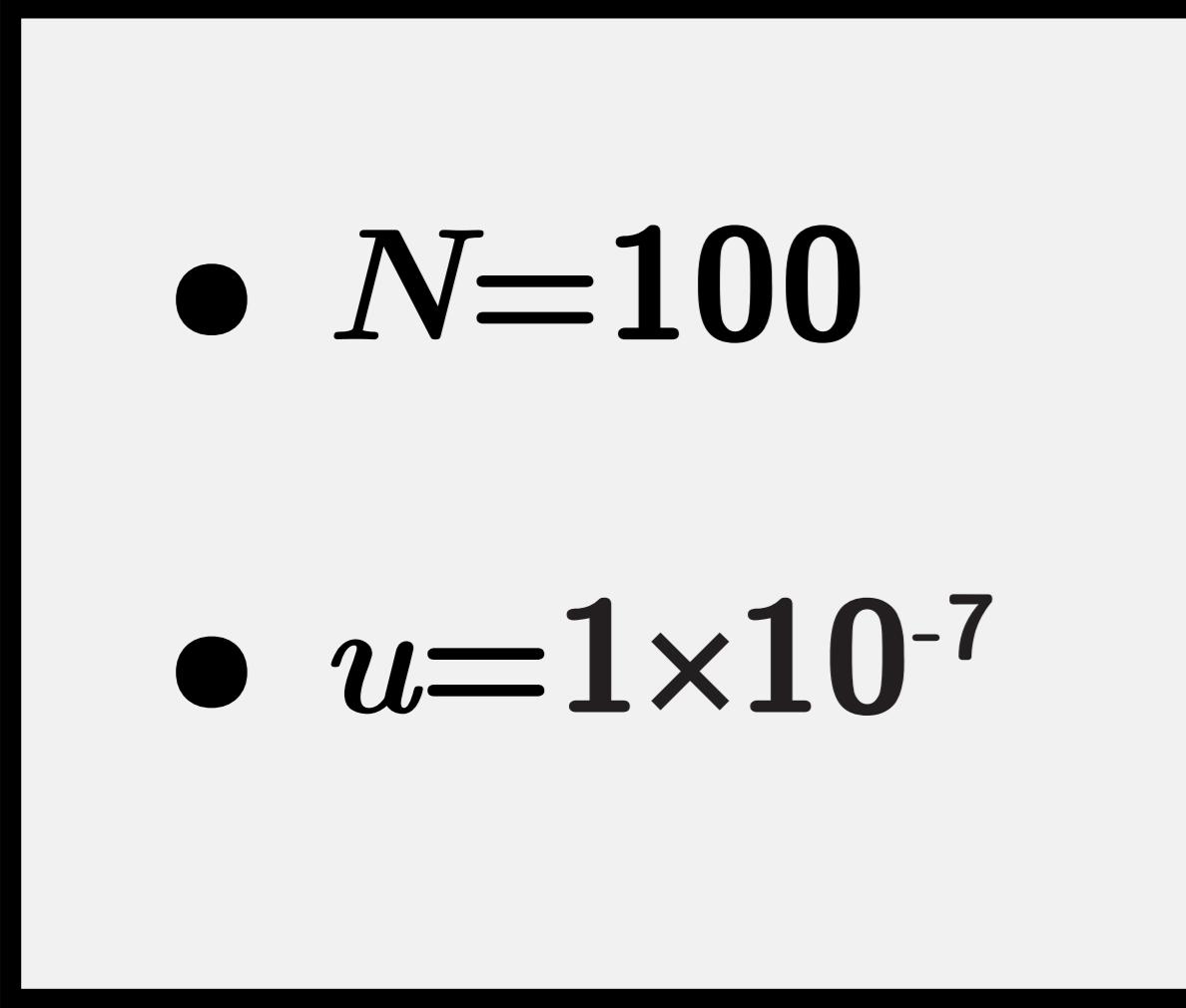
Les mutations génèrent la diversité, la dérive la réduit.

- $N=100$
- $u=5\times10^{-8}$



Que se passe-t-il si on double le taux de mutations (u) ?

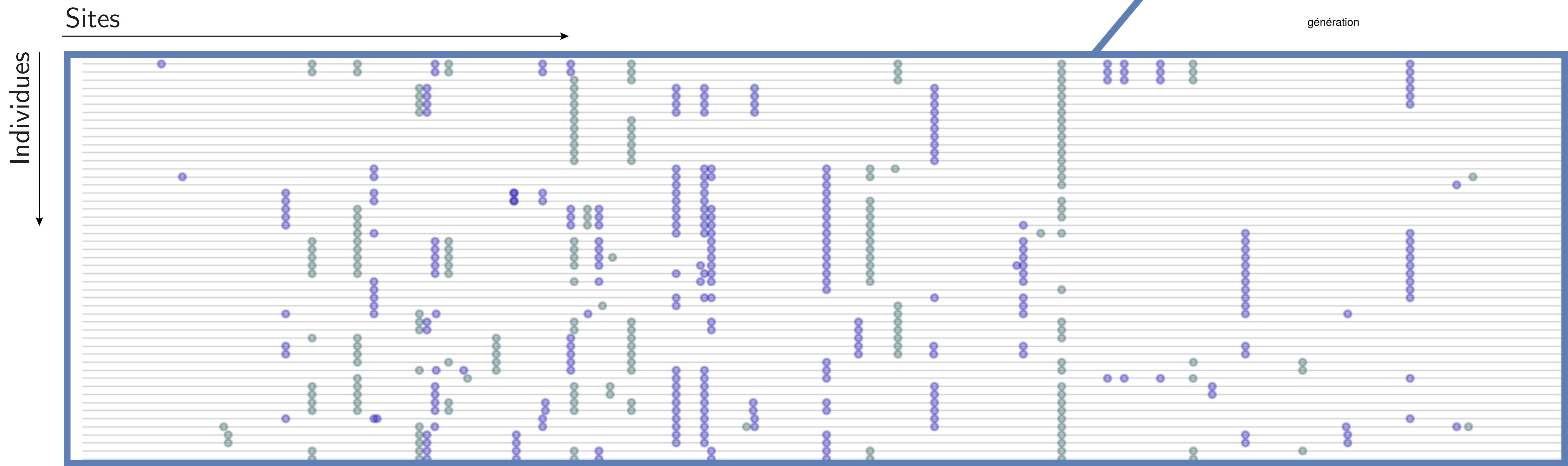
Si on double le taux de mutation, on double la diversité nucléotidique.



Que se passe-t-il si on double encore le taux de mutations (u) ?

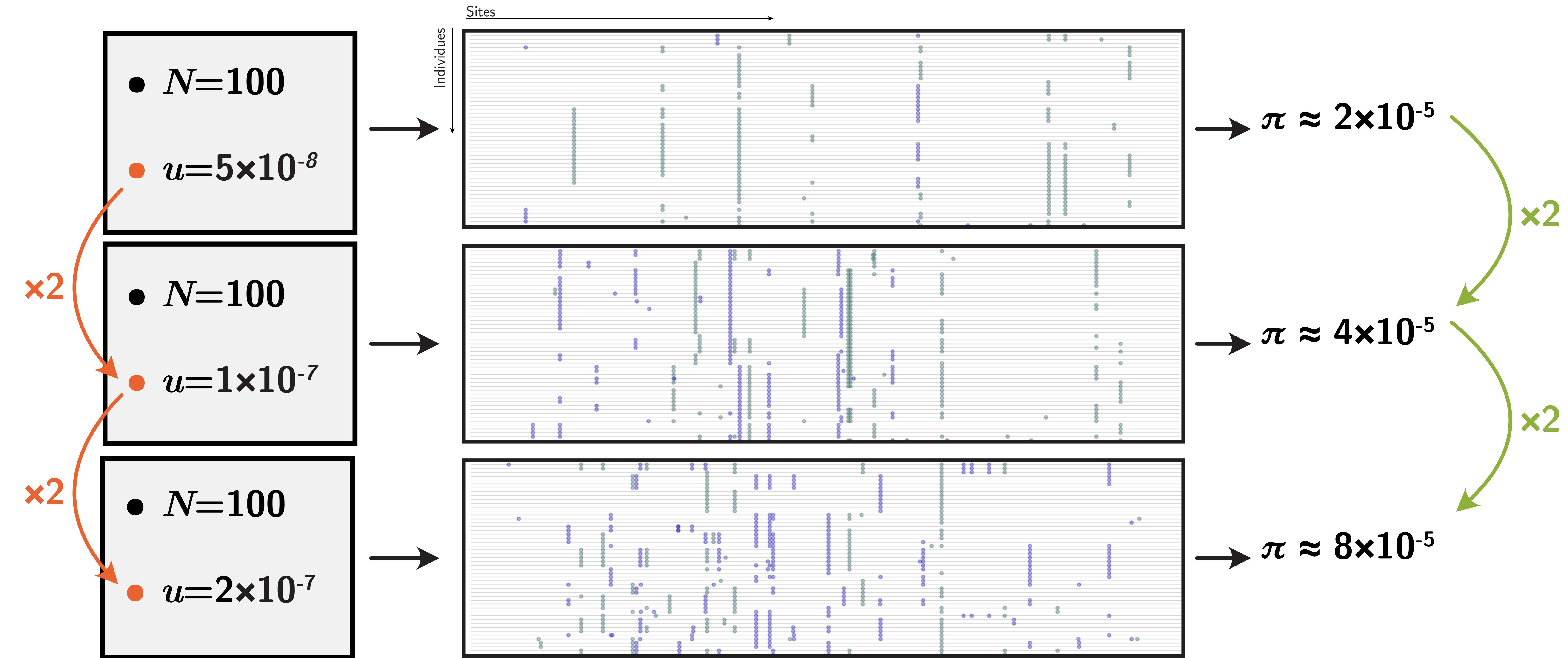
On double encore la diversité nucléotidique.

- $N=100$
- $u=2\times10^{-7}$



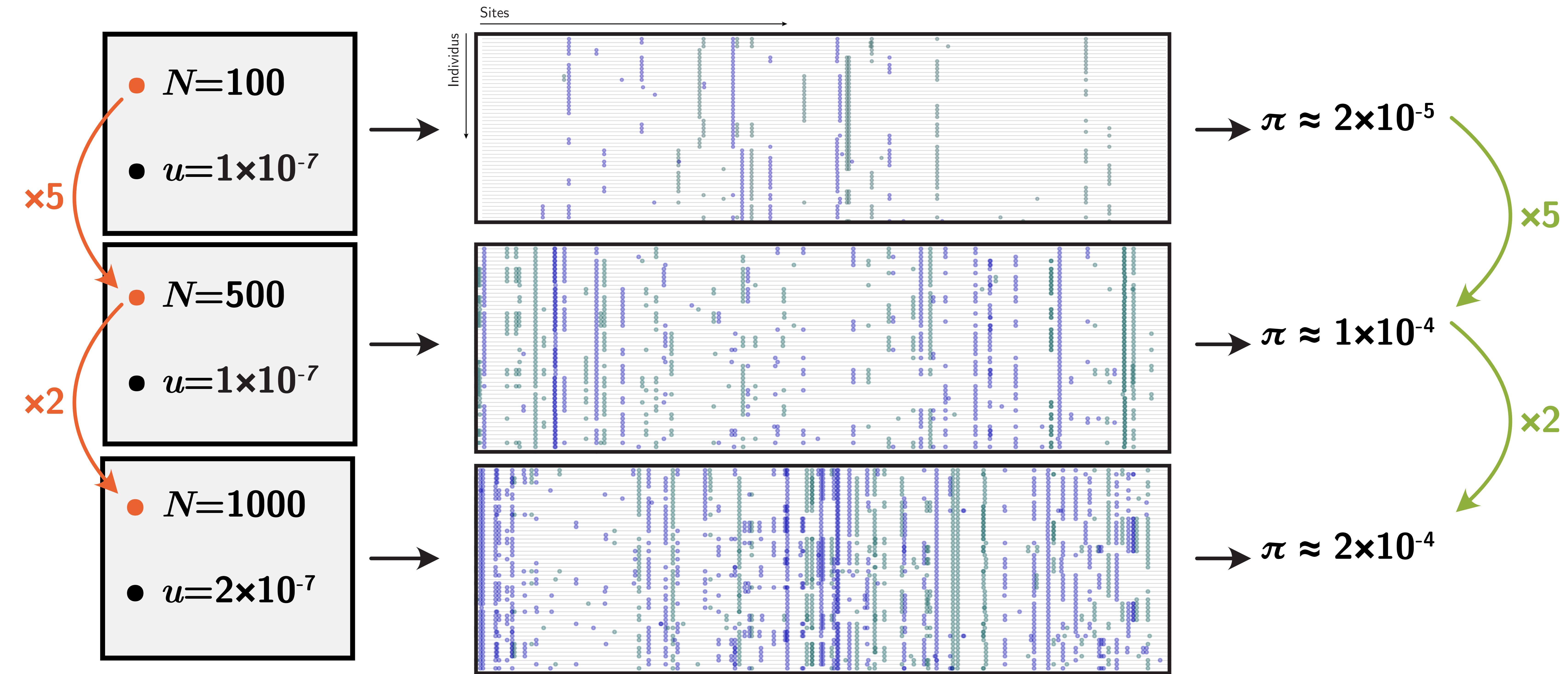
Que se passe-t-il si on augmente le taux de mutations (u) ?

Plus on augmente le taux de mutation (u), plus on augmente la diversité (π).



Que se passe-t-il si on augmente la taille de populations (N) ?

Plus on augmente la taille de populations (N), plus on augmente la diversité (π).



Quelle est la diversité à l'équilibre mutation-dérive ?

La diversité (π) est proportionnelle à N et u .



La diversité génétique (π) à l'équilibre mutation-dérive :

- N la taille de population (nombre d'individus).
- u le taux de mutation par site par génération.
- Théoriquement $\pi = 4 \times N \times u$.
- $\pi \approx 1 \times 10^{-3}$ (0.1%) chez l'humain.
- $u \approx 1 \times 10^{-8}$ par site nucléotidique chez l'humain.

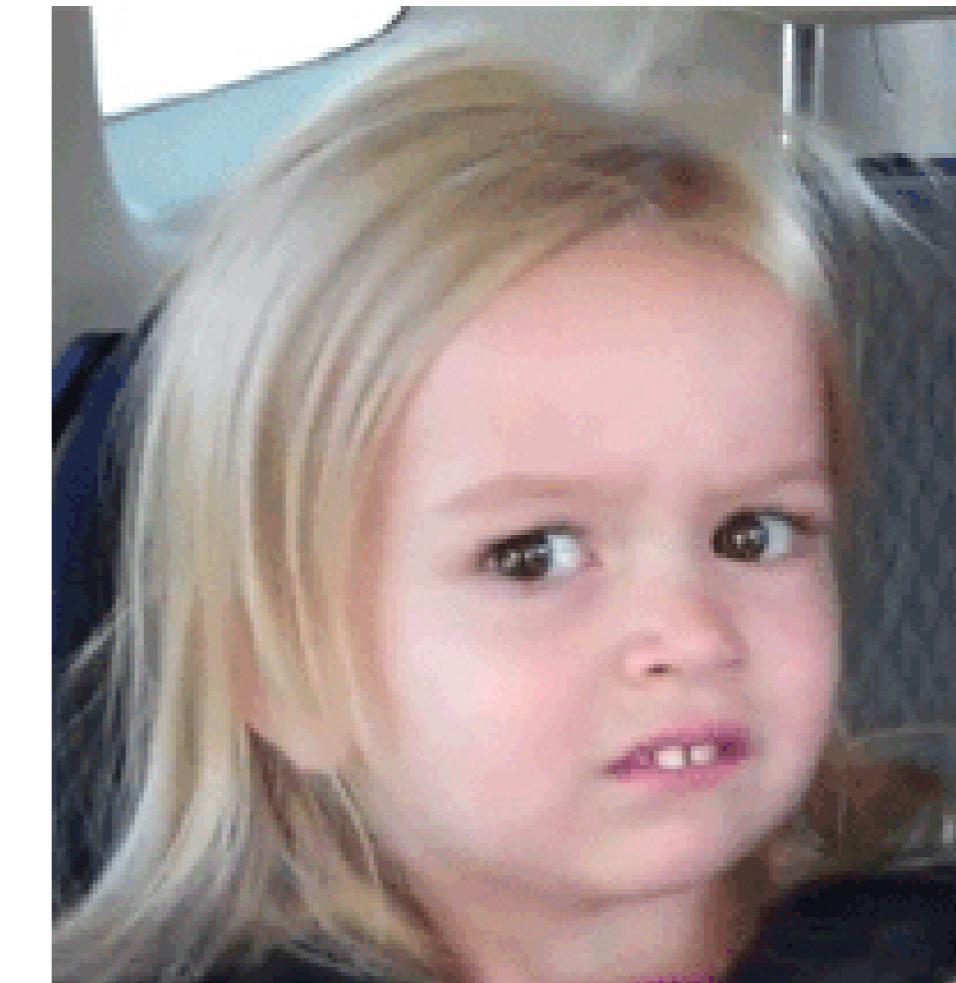
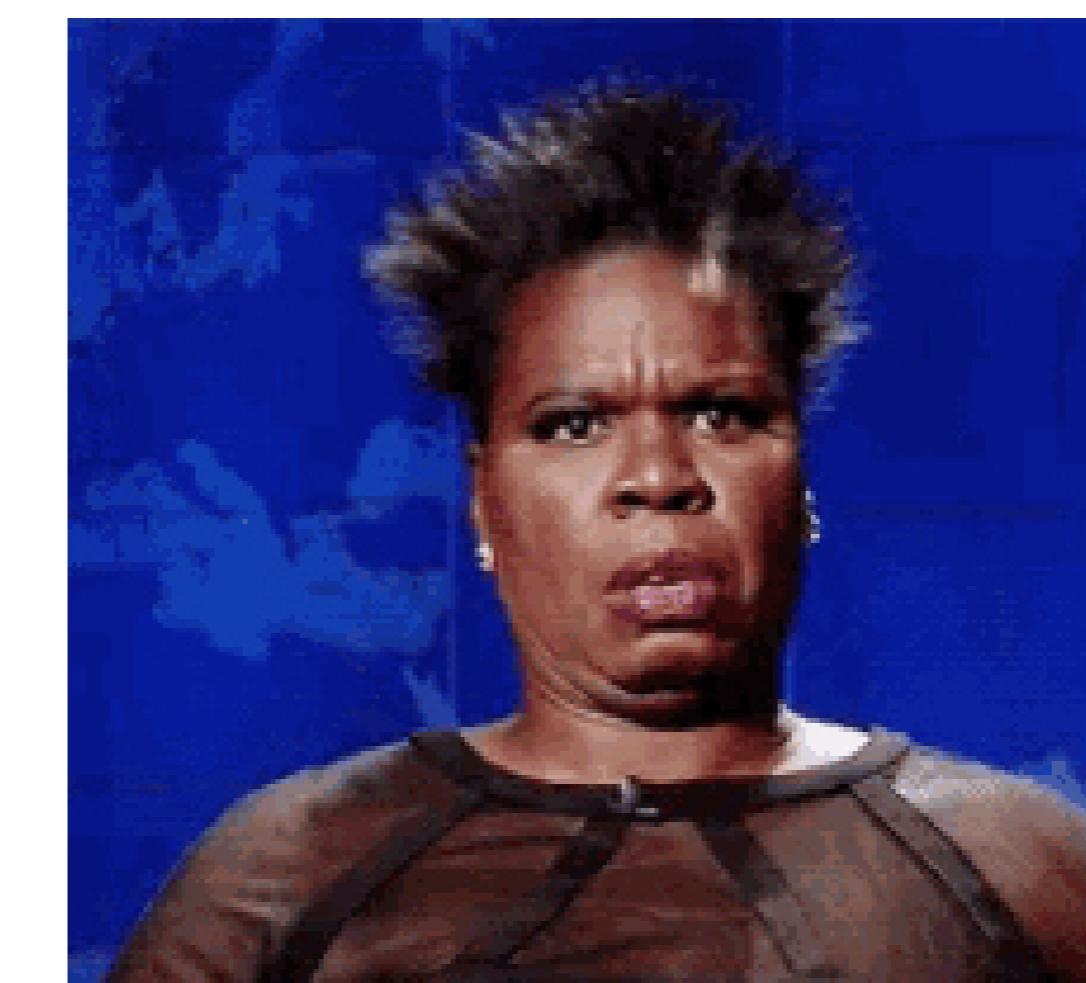
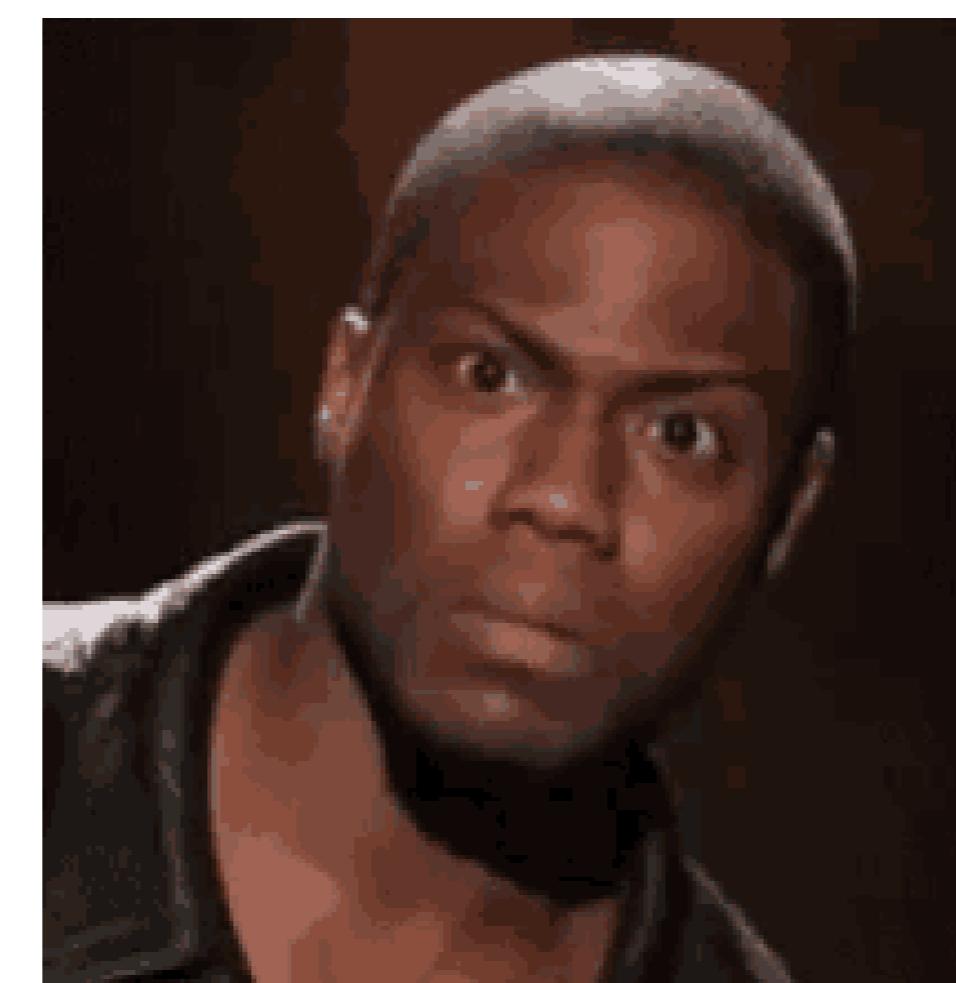
Donc on peut tester notre prédition chez l'humain ?
 $N=25000$ individus, ça ne paraît pas très crédible.

La diversité génétique (π) à l'équilibre mutation-dérive :

- Théoriquement $\pi = 4 \times N \times u$.
- $\pi \approx 1 \times 10^{-3}$ (0.1%) chez l'humain.
- $u \approx 1 \times 10^{-8}$ par site nucléotidique chez l'humain.

Donc on peut tester notre prédition chez l'humain:

- $N = \pi / 4 \times u$ individus chez l'humain.
- $N = 1 \times 10^{-3} / 4 \times 10^{-8} \approx 25 \times 10^3 = 25000$ individus.



Quelles sont les hypothèses qui ne fonctionnent pas ?

Il y a en a moins une, à vous de la/les trouver.

Les hypothèses de notre modèle à l'équilibre:

- Les individus sont diploïdes (portent deux allèles).
- La taille de population (N) est constante.
- Les générations ne se chevauchent pas.
- Autant de chances de se reproduire avec n'importe quel autre individu (panmixie).
- Chaque locus évolue indépendamment (pas de liaison génétique).
- Pas de sélection (allèles neutres).
- Taux de mutations (u) constant par génération et le long du génome.

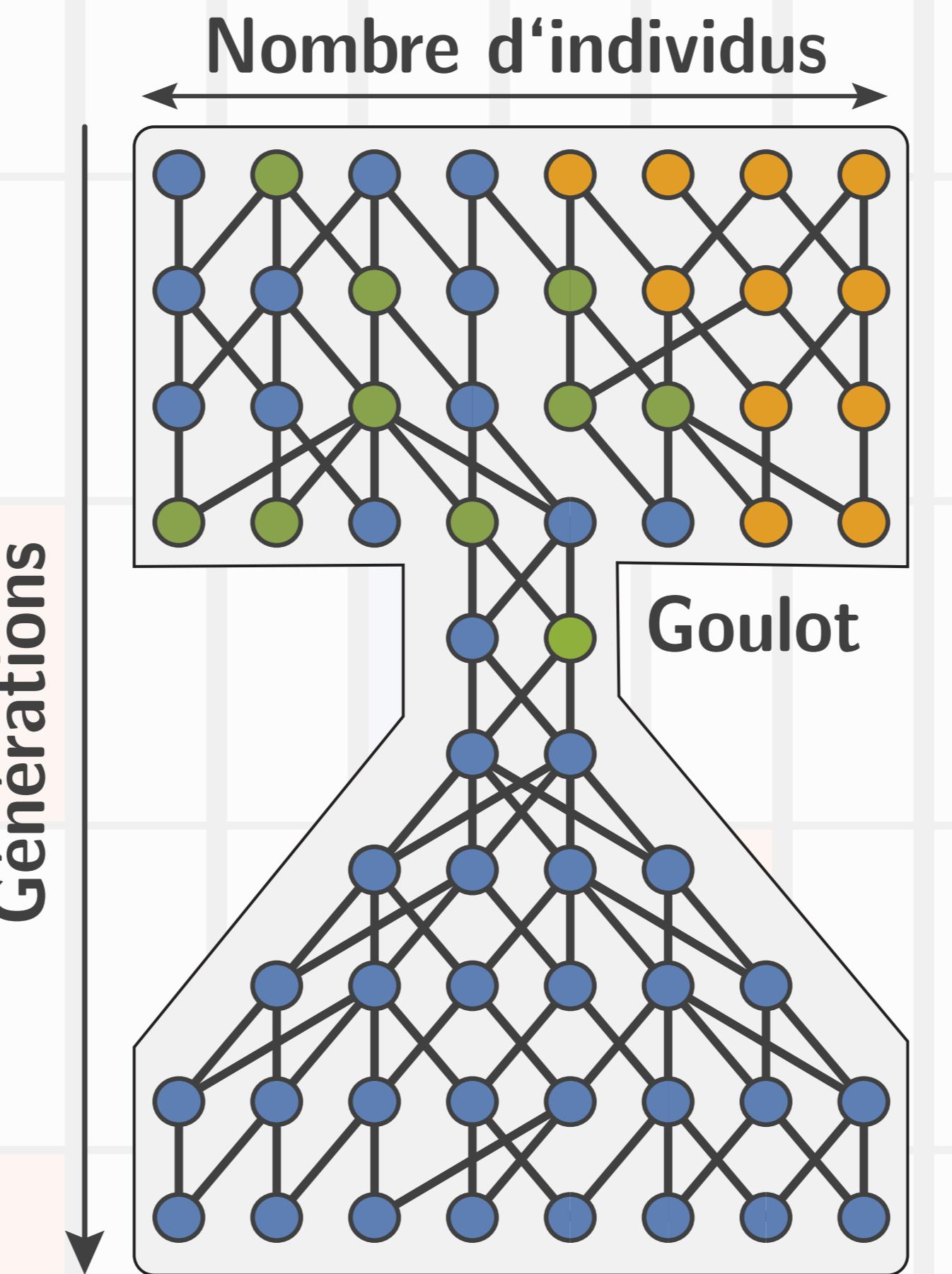
Quelles sont les hypothèses qui ne fonctionnent pas ?

Il y a en a moins une, à vous de la/les trouver.

Les hypothèses de notre modèle à l'équilibre:

- Les individus sont diploïdes (portent deux allèles). ✓
- La taille de population (N) est constante. ✗
- Les générations ne se chevauchent pas. 🙄
- Autant de chances de se reproduire avec n'importe quel autre individu (panmixie). ✗
- Chaque locus évolue indépendamment (pas de liaison génétique). ✗
- Pas de sélection (allèles neutres). 🙄
- Taux de mutations (u) constant par génération et le long du génome. 🙄

Quelle taille de population ?



Les hypothèses de notre modèle:

- La taille de population (N) est constante.
- Autant de chances de se reproduire avec n'importe quel autre individu (panmixie).

Autant de chances de se reproduire avec n'importe quel autre individu ?

La taille efficace correspond au nombre d'individus qui participent génétiquement.

Exemple :

- Dans un harem, un seul mâle se reproduit.
- La diversité des autres mâles est perdue.
- Cela réduit drastiquement le nombre d'individus qui se reproduisent.

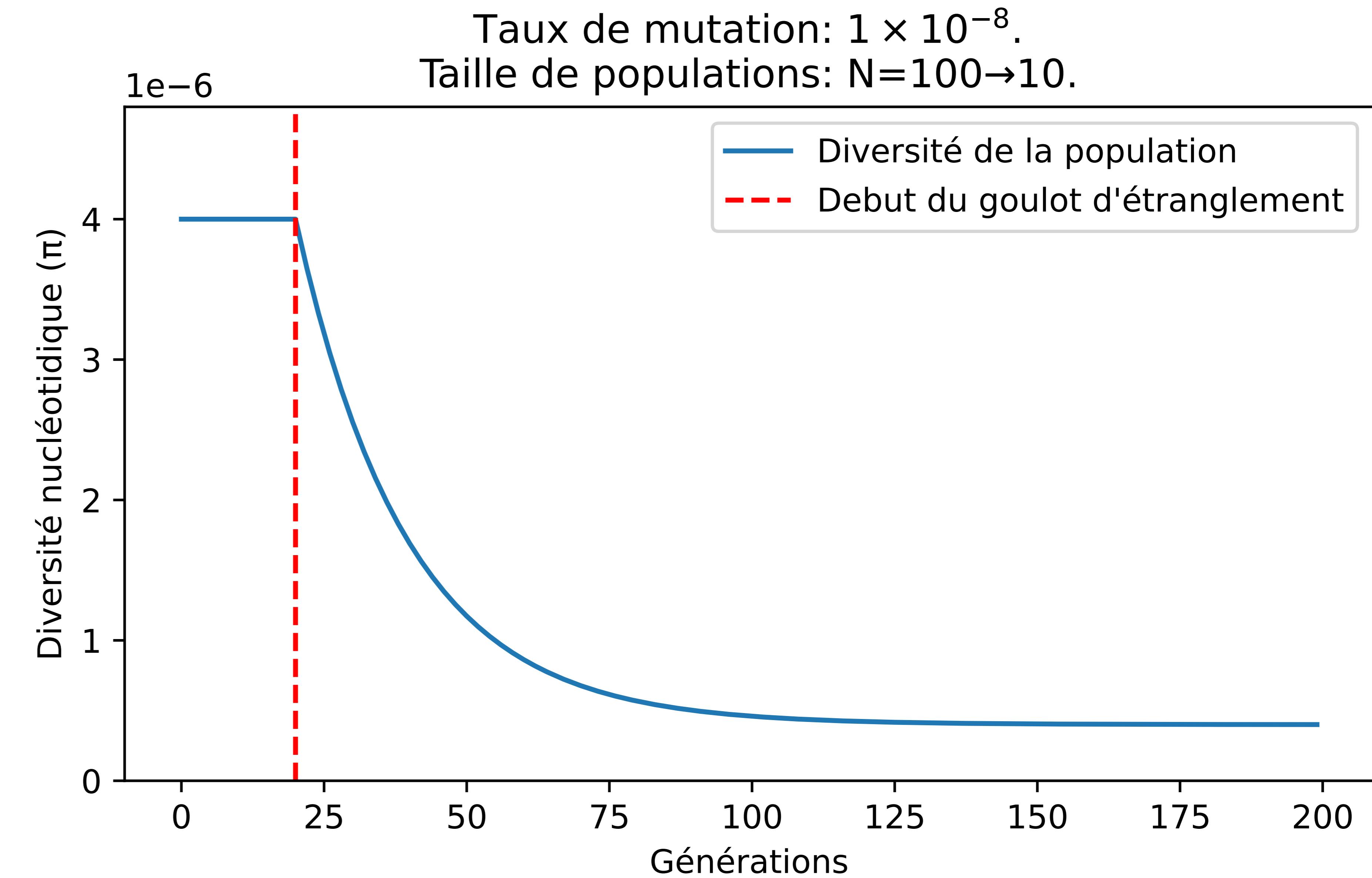
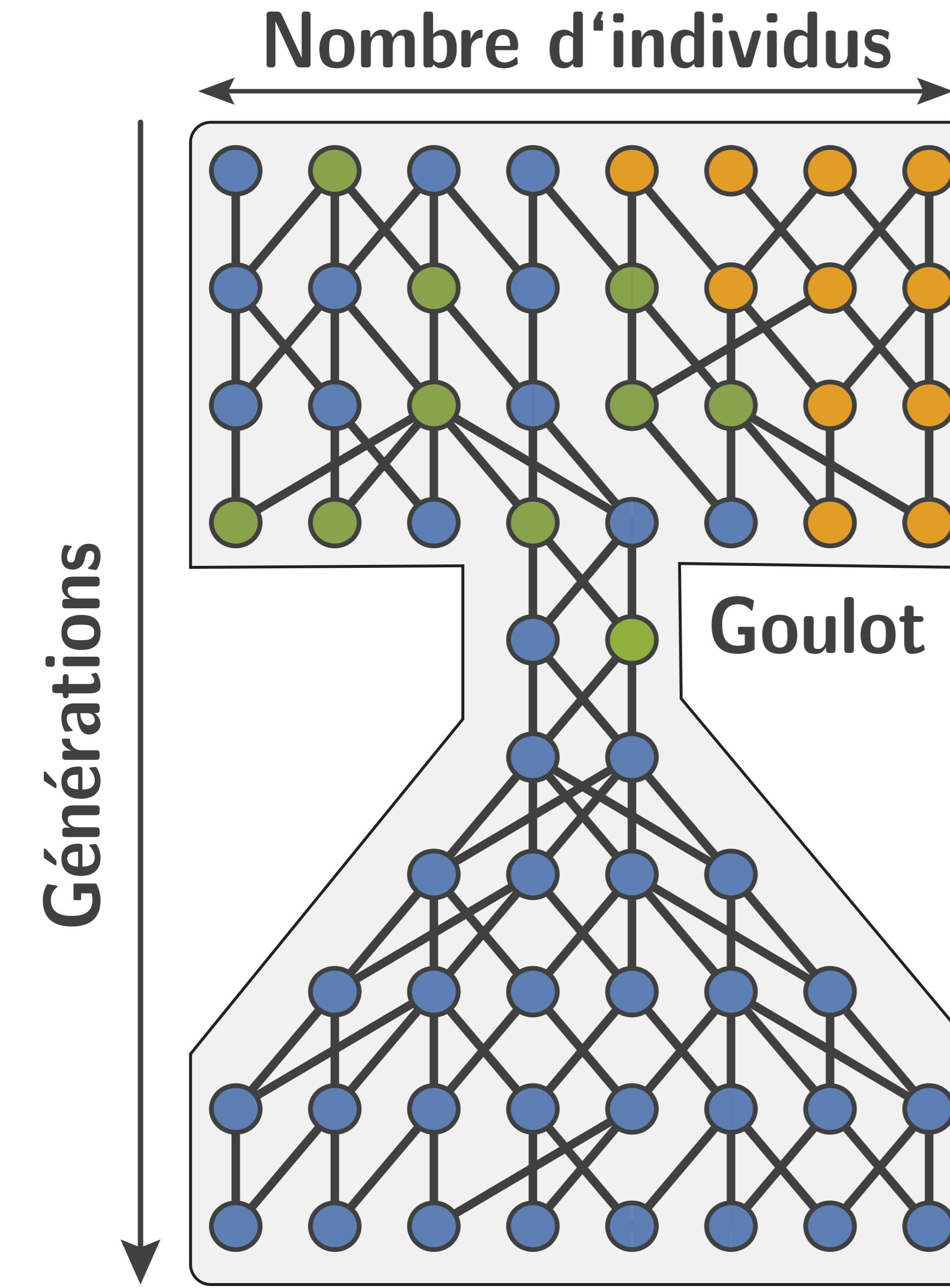


La taille efficace de population :

- N_e est défini tel que $\pi = 4 \times N_e \times u$.
- Est le nombre d'individus qui se reproduit en panmixie.
- Est plus petite que le nombre d'individus dans la population.
- Est influencé par la structure de population.

Quelles sont les conséquences d'un goulot d'étranglement ?

Au moment d'un goulot d'étranglement, on perd toute la diversité.

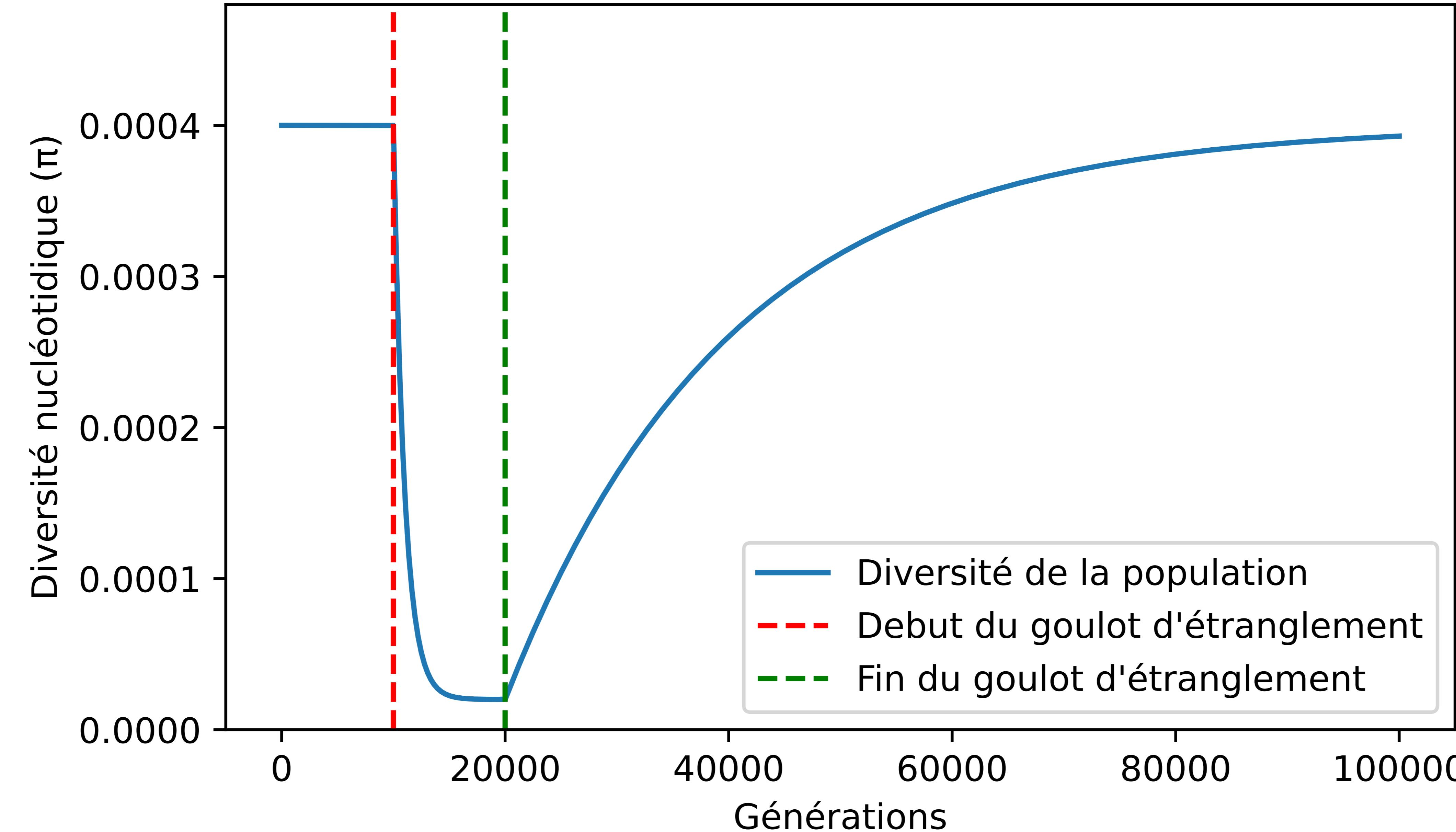


Script python sur Moodle (cours4-simulations-goulot-1.py)

L'impact d'un goulot d'étranglement est-il long ?

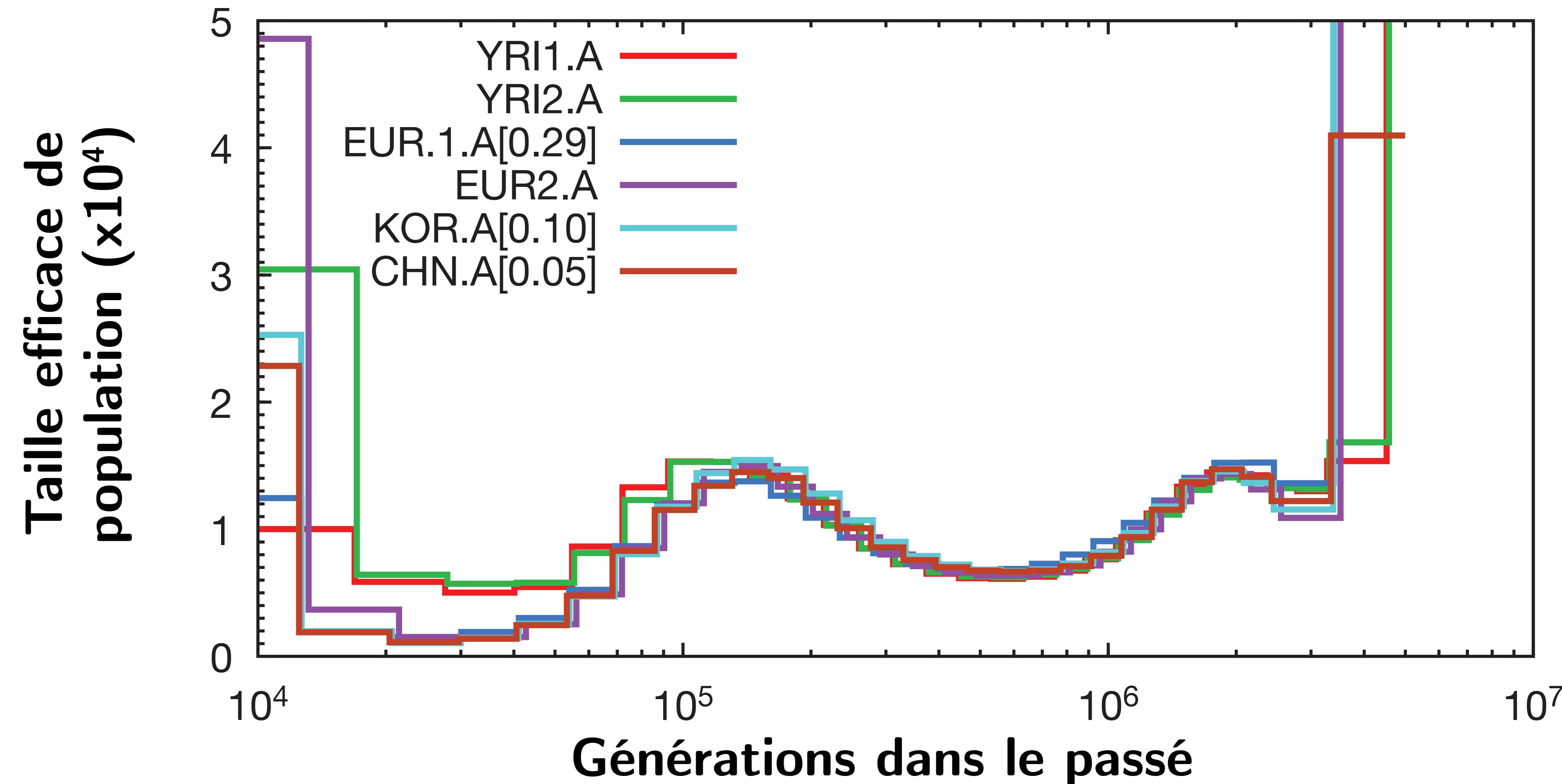
Le problème avec la diversité, c'est qu'elle se perd vite et se recouvre lentement.

Taux de mutation: 1×10^{-8} .
Taille de populations: $N=10000 \rightarrow 500$.



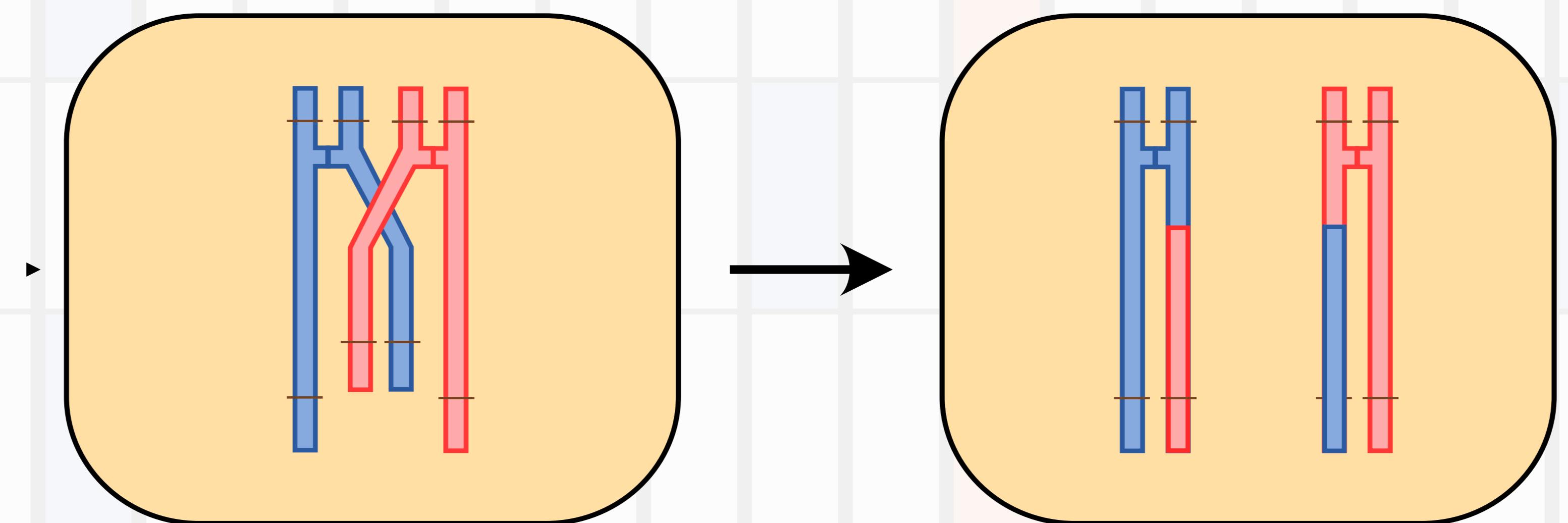
Script python sur Moodle (cours4-simulations-goulot-2.py)

La taille de population a-t-elle changé au cours du temps ?
Oui, elle est restée relativement petite jusqu'à récemment.



Li & Durbin (2011, <https://doi.org/10.1038/nature10231>)

Recombinaison

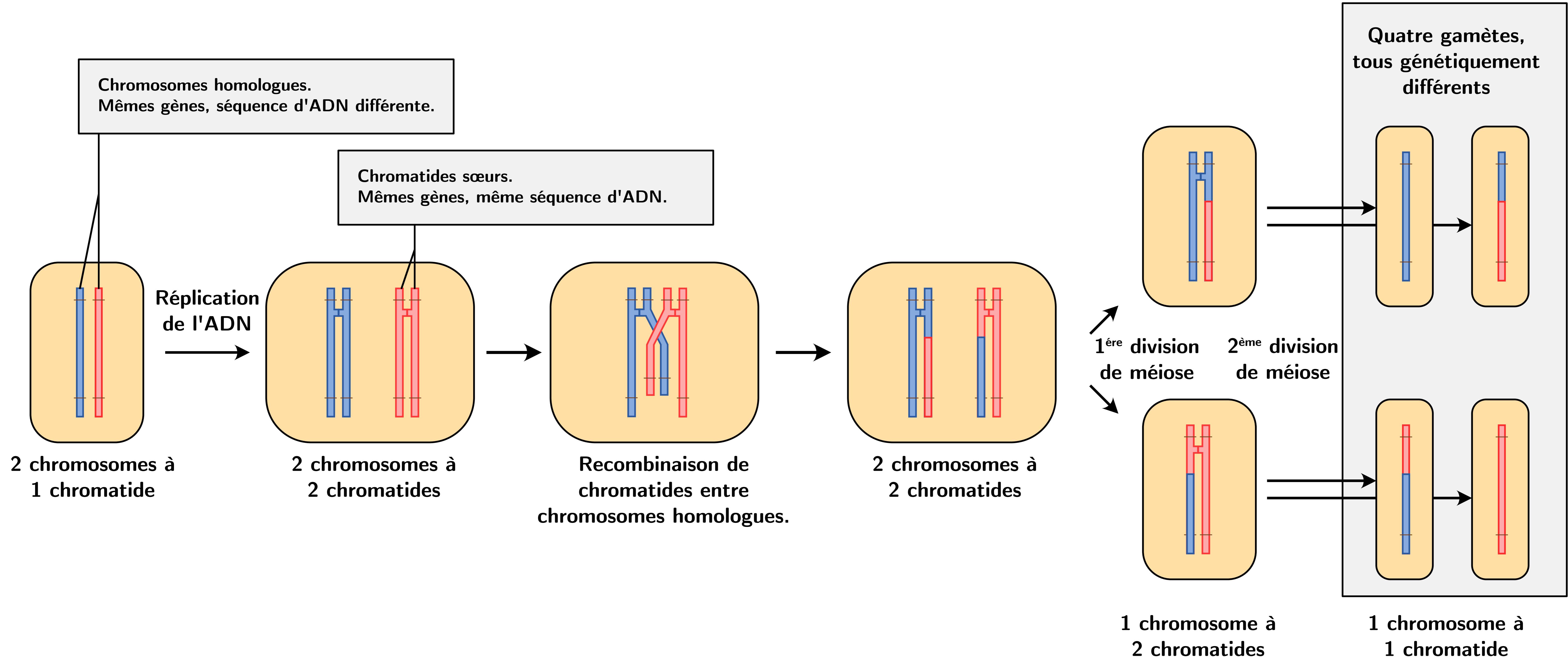


Les hypothèses de notre modèle à l'équilibre:

- Chaque locus évolue indépendamment (pas de liaison génétique).

Qu'est-ce que la recombinaison génétique ?

Le brassage des chromosomes qui génère des gamètes différents.

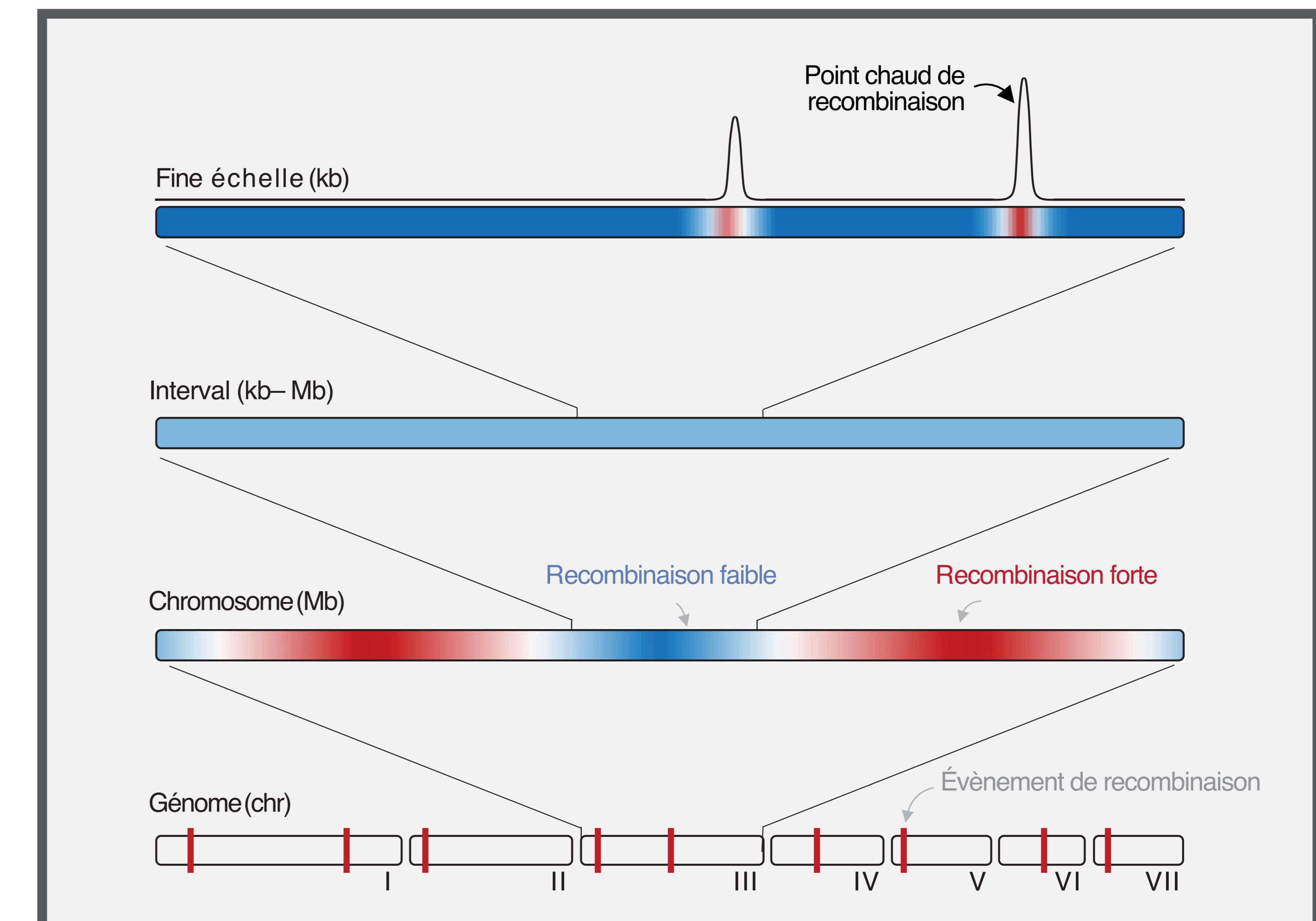


Comment les évènements sont-ils distribués ?

La recombinaison n'est pas homogène au sein du génome ni au cours de temps.

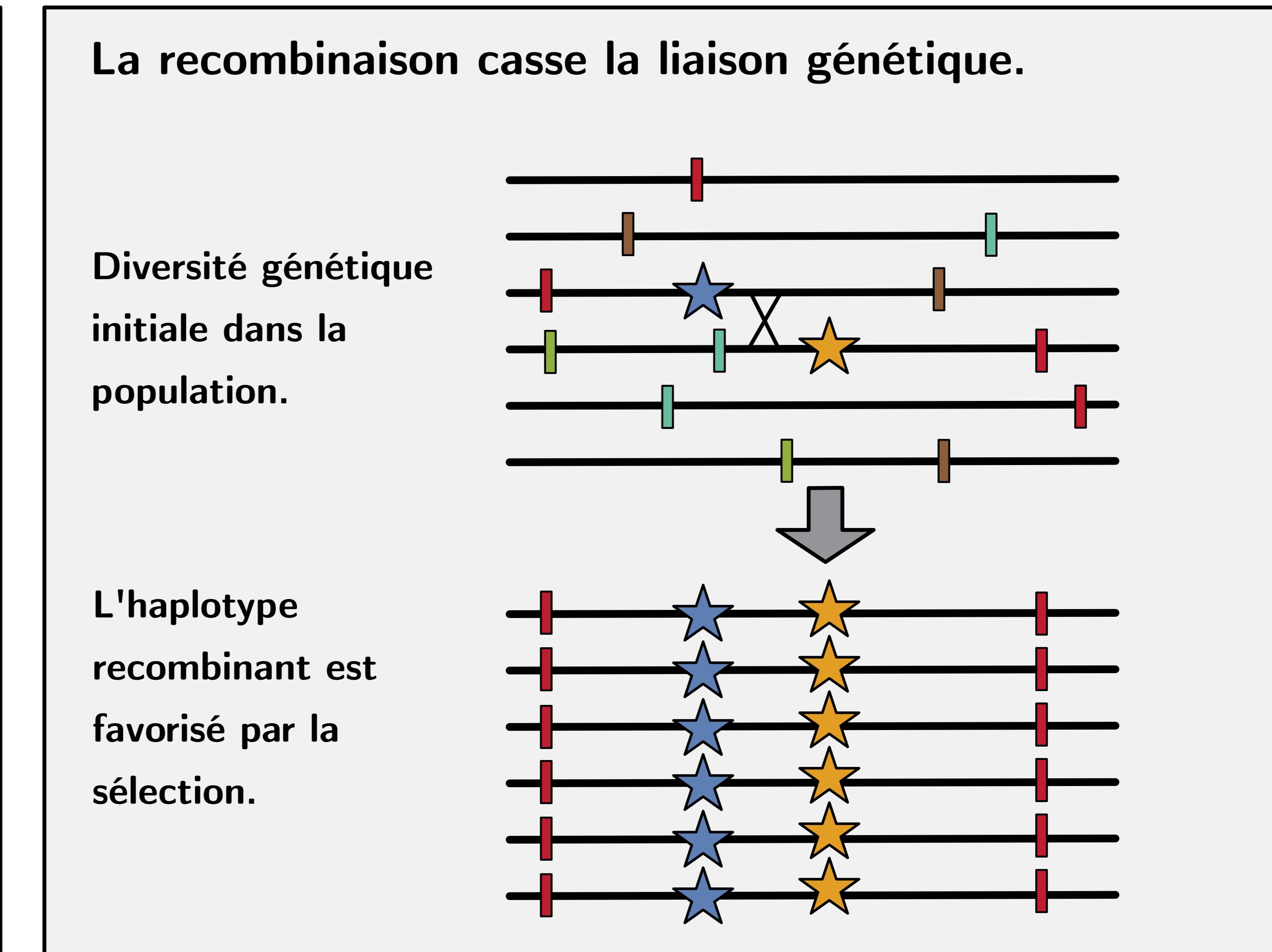
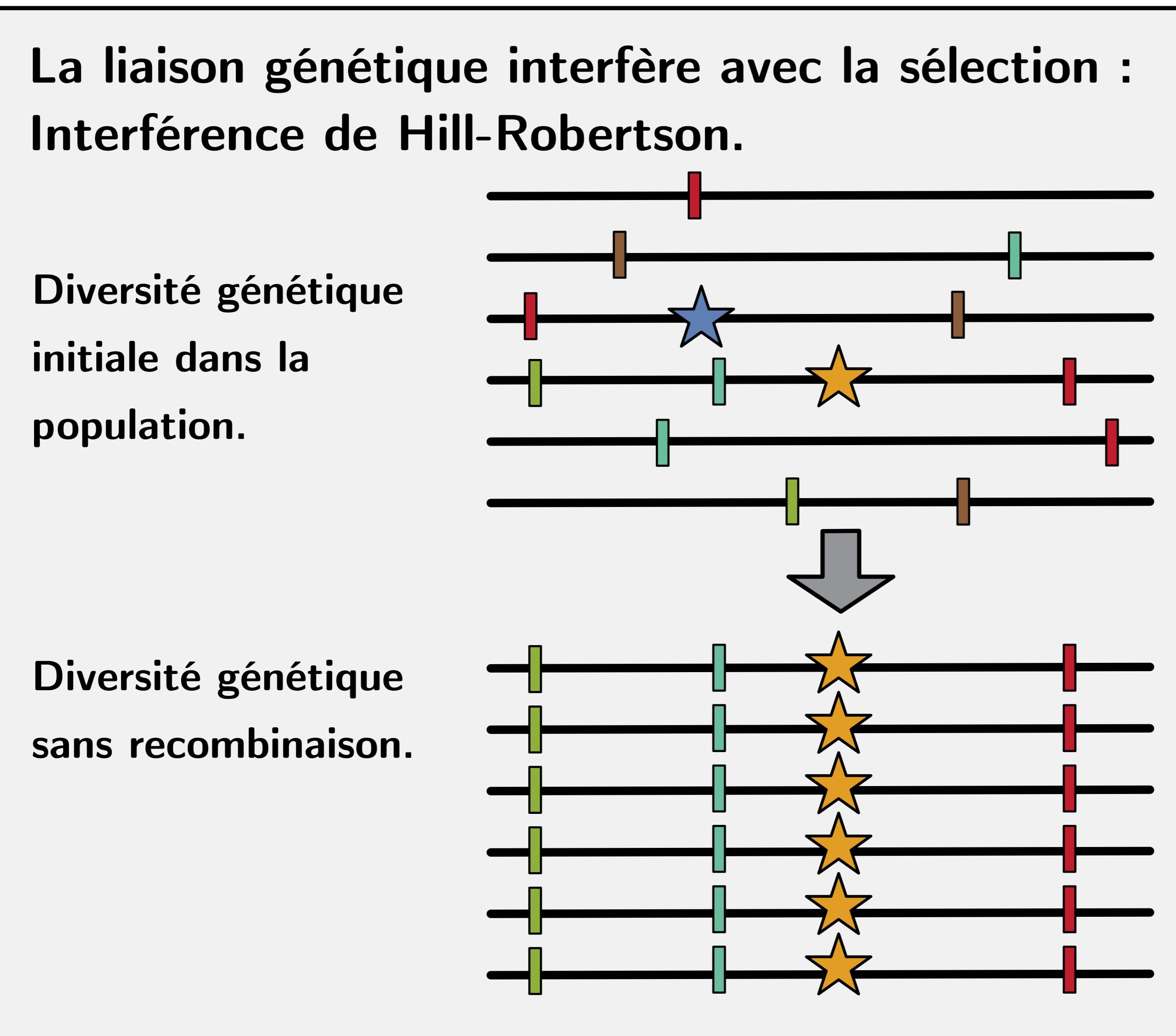
Recombinaison:

- Au minimum 1 évènement par chromosome par génération.
- Probabilité de recombinaison n'est pas homogène.
- Change le long du génome.
- Change au cours du temps.



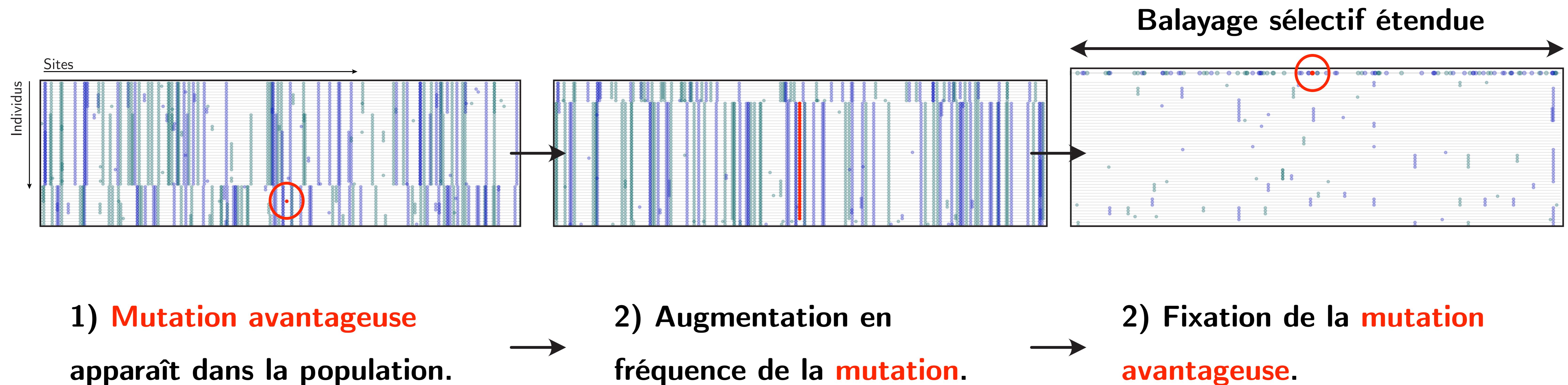
Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la sélection ?

La recombinaison permet de créer des associations de mutations.



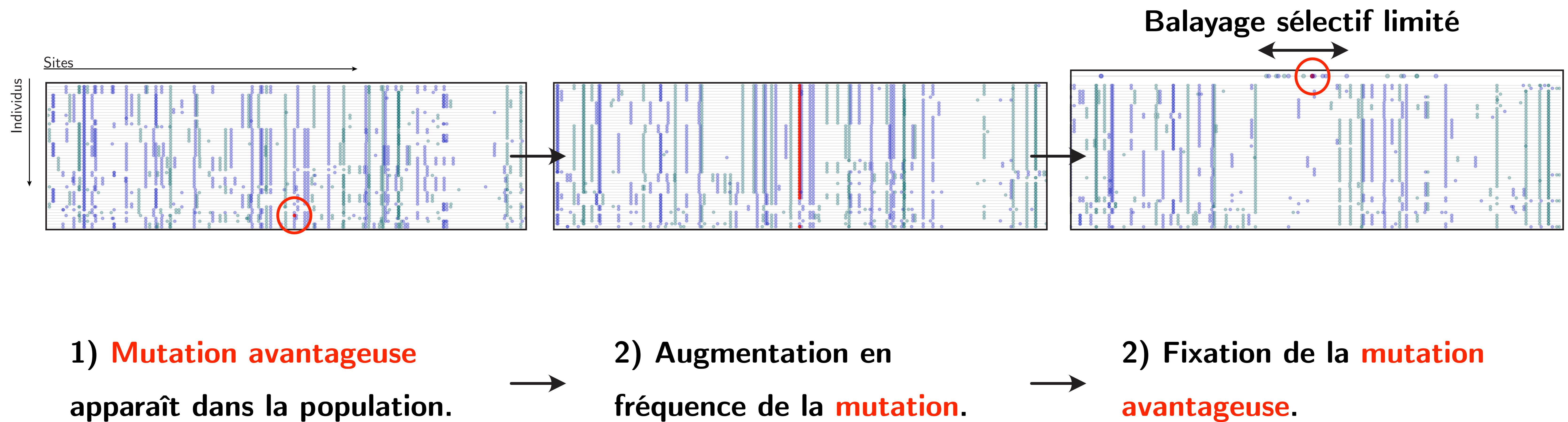
Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

Sans recombination, les allèles avantageux font un balayage sélectif.



Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

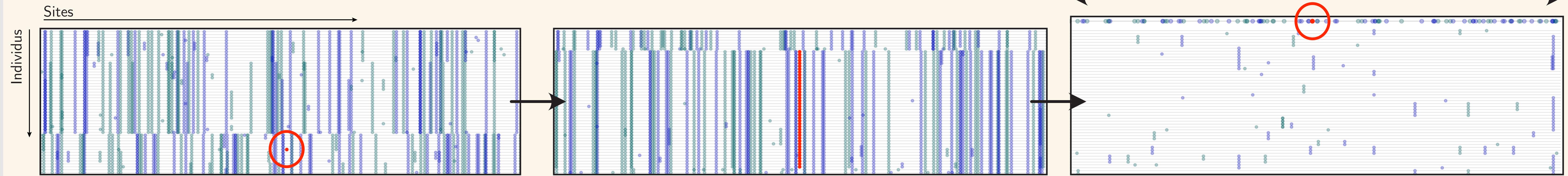
Avec recombination, les allèles avantageux font un balayage sélectif local.



Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

Sans recombination, les allèles avantageux font un balayage sélectif.

Sans recombinaison

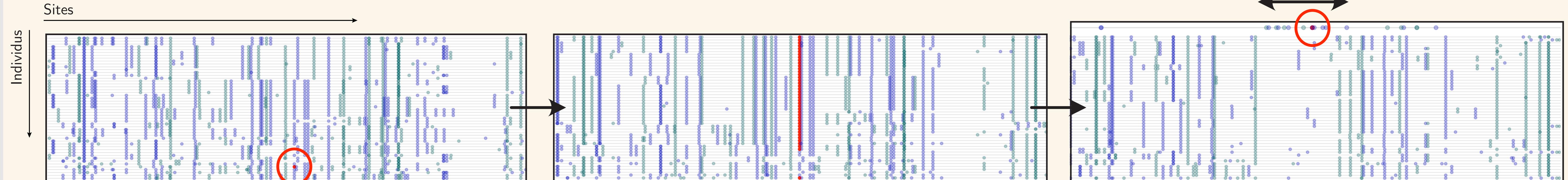


1) **Mutation avantageuse**
apparaît dans la population.

2) Augmentation en
fréquence de la **mutation**.

2) Fixation de la **mutation**
avantageuse.

Avec recombinaison



Quels sont les concepts clés l'on a compris ?

La diversité est le résultat d'un équilibre entre différentes forces.

- **Mutation et recombinaison augmentent la diversité.**
→ Mutation crée des variants, et la recombinaison permet de limiter la perte.
- **La diversité observée et le résultat de l'équilibre de ces forces.**
→ Sélection et dérive diminuent la diversité, mutation et recombinaison l'augmentent.
- **La diversité n'est pas déterminé uniquement par le nombre d'individus.**
→ La structure de population et ses changements comptent pour beaucoup.

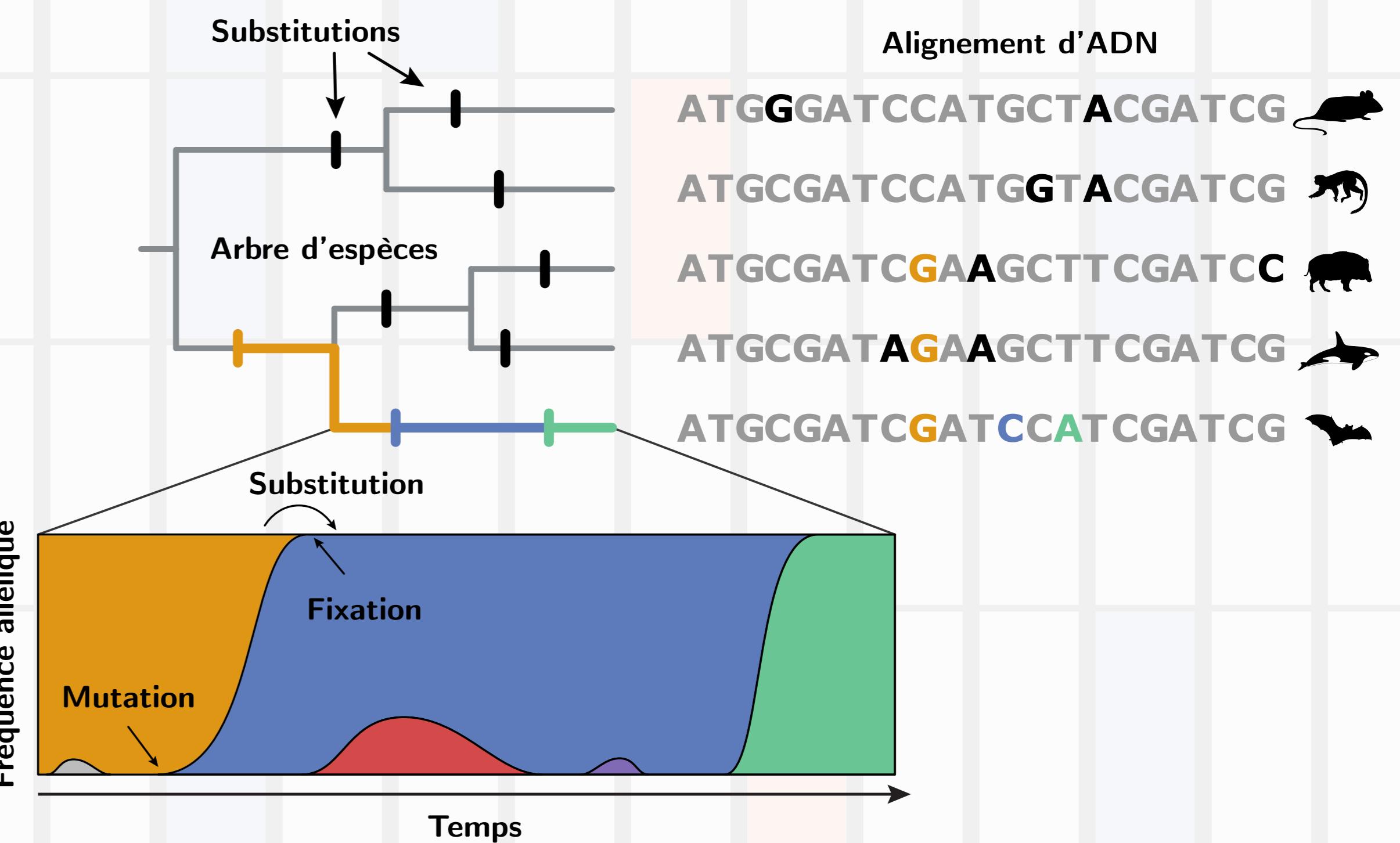
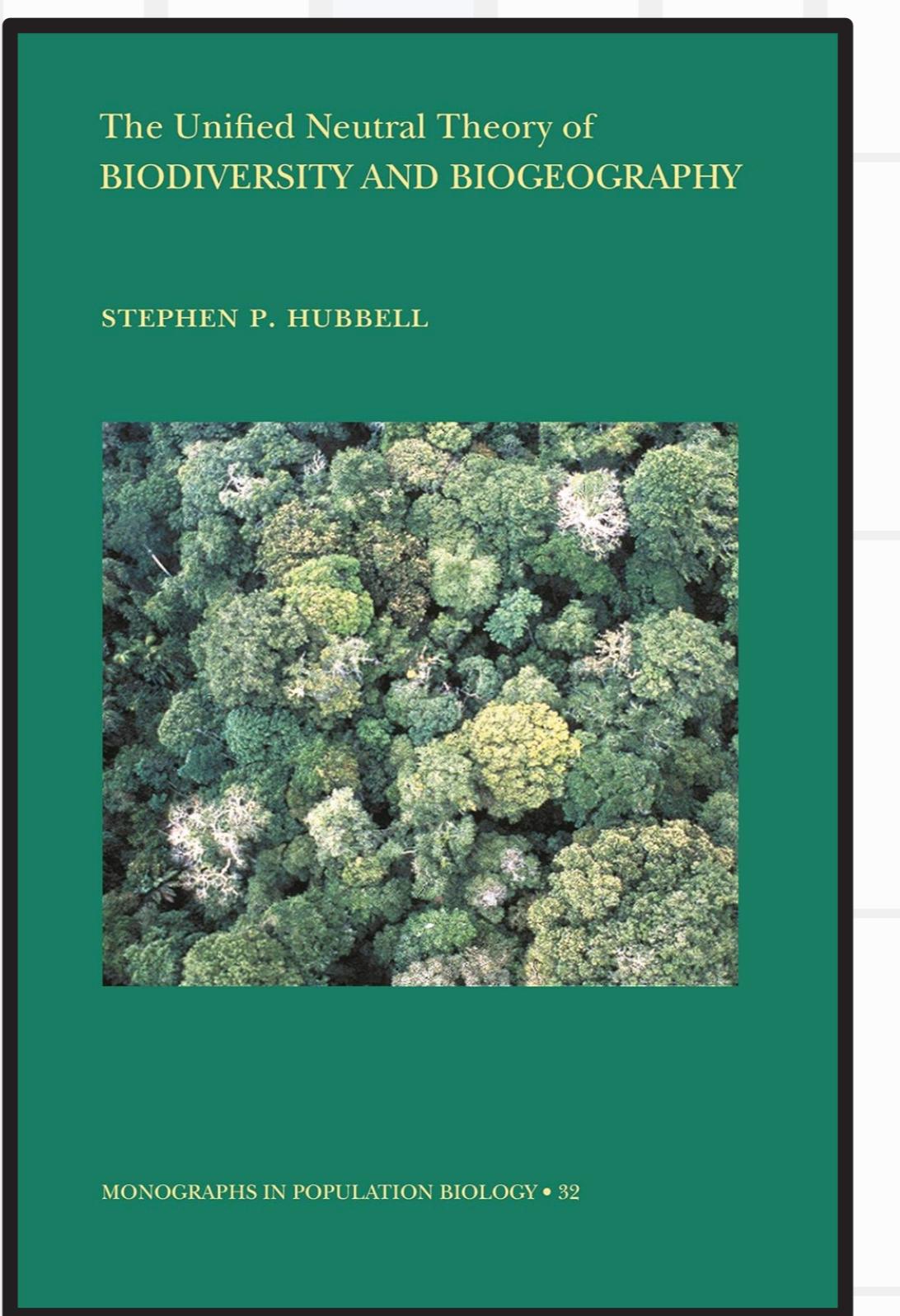
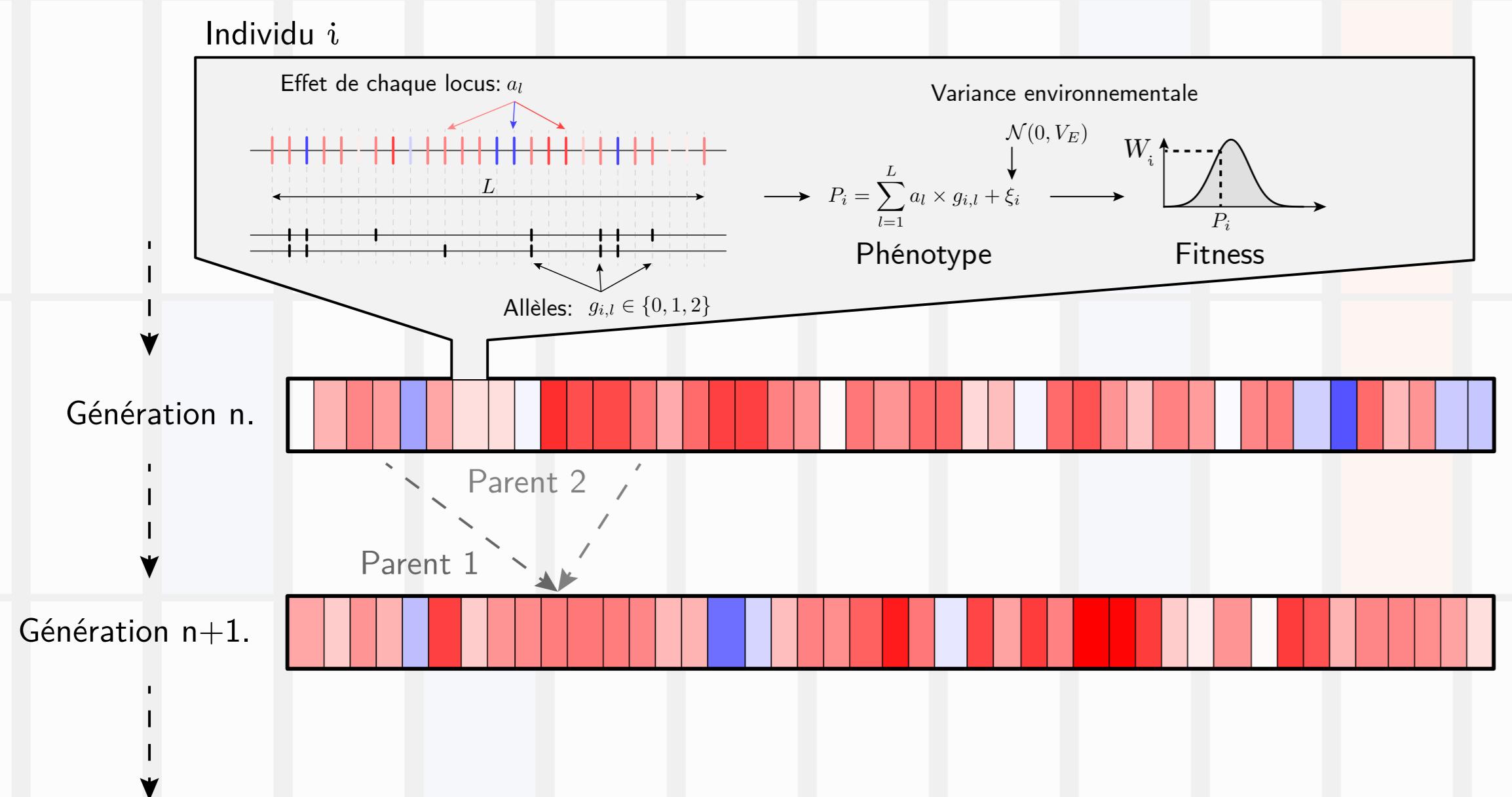
À quelles questions a-t-on répondu aujourd'hui?

En relation au maintien de la diversité.

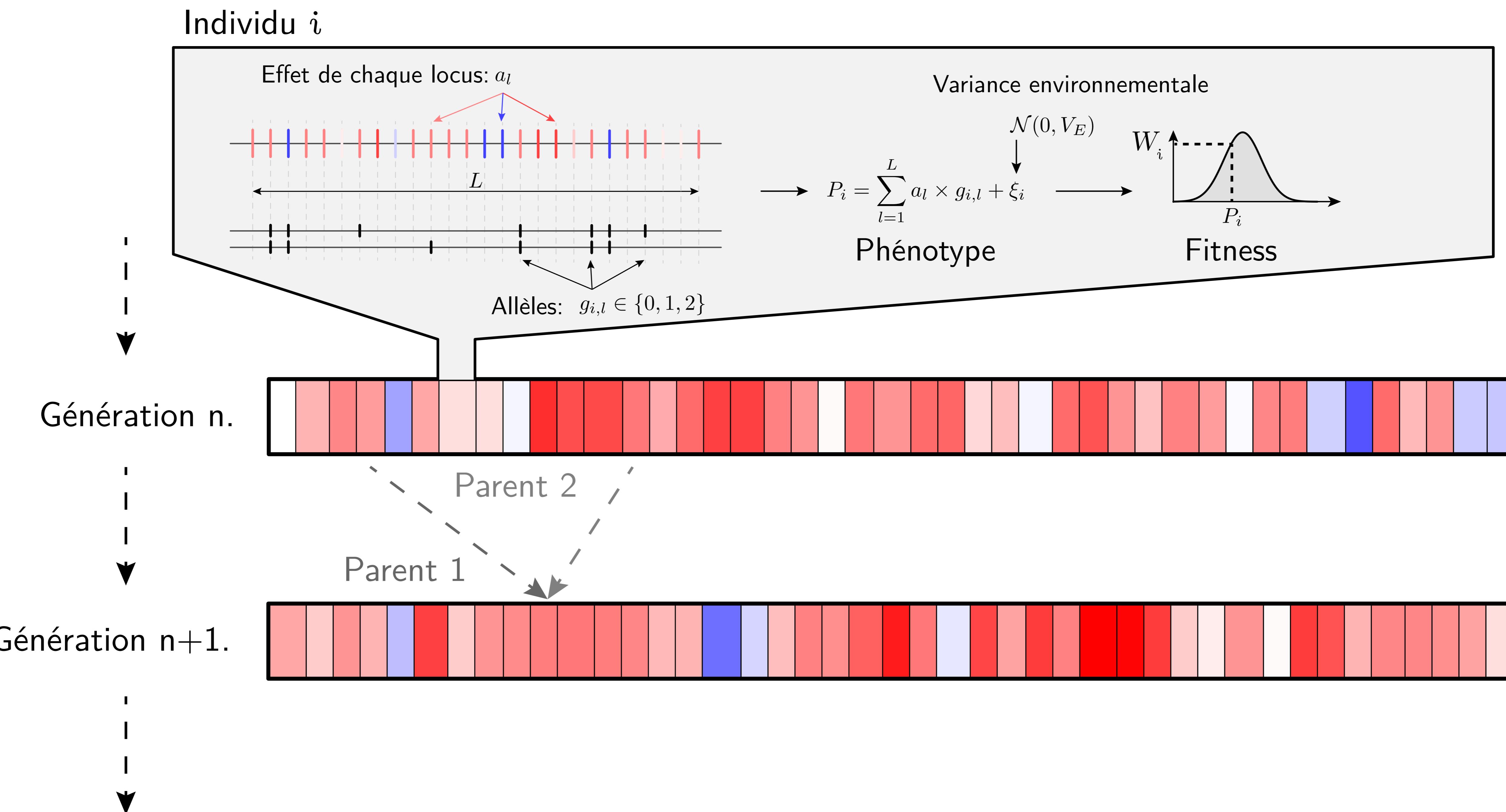
- **Quelles sont les forces qui maintiennent la diversité génétique ?**
→ La diversité est le résultat d'un équilibre entre différentes forces.
- **Peut-on prédire la diversité génétique ?**
→ Oui l'équilibre mutation-dérive est prédictible.
- **La diversité génétique observée est-elle conforme à ces prédictions ?**
→ Non, du fait des hypothèses de panmixie et taille de population constante.

Chapitre 4

Perspective: Les liens entre la génétique des populations et d'autres disciplines.



Peut-on transposer vers la génétique quantitative. En considérant un phénotype comme la somme de plein de loci à faibles effets.



Certains concepts peuvent-ils s'appliquer en conservation?

Taille efficace et théorie neutre en particulier sont utiles.

- La taille efficace de population est un concept important en conservation.
→ Adaptation, efficacité de la sélection et diversité sont déterminés par N_e .
- Fardeau de mutations et dépression de consanguinité.
→ On fixe plus de mutations délétères dans des petites populations.
- La théorie neutre peut aussi s'appliquer à l'échelle d'écosystèmes.
→ Théorie neutre de la biodiversité et de la biogéographie,
par Stephen P. Hubbell.

The Unified Neutral Theory of
BIODIVERSITY AND BIOGEOGRAPHY

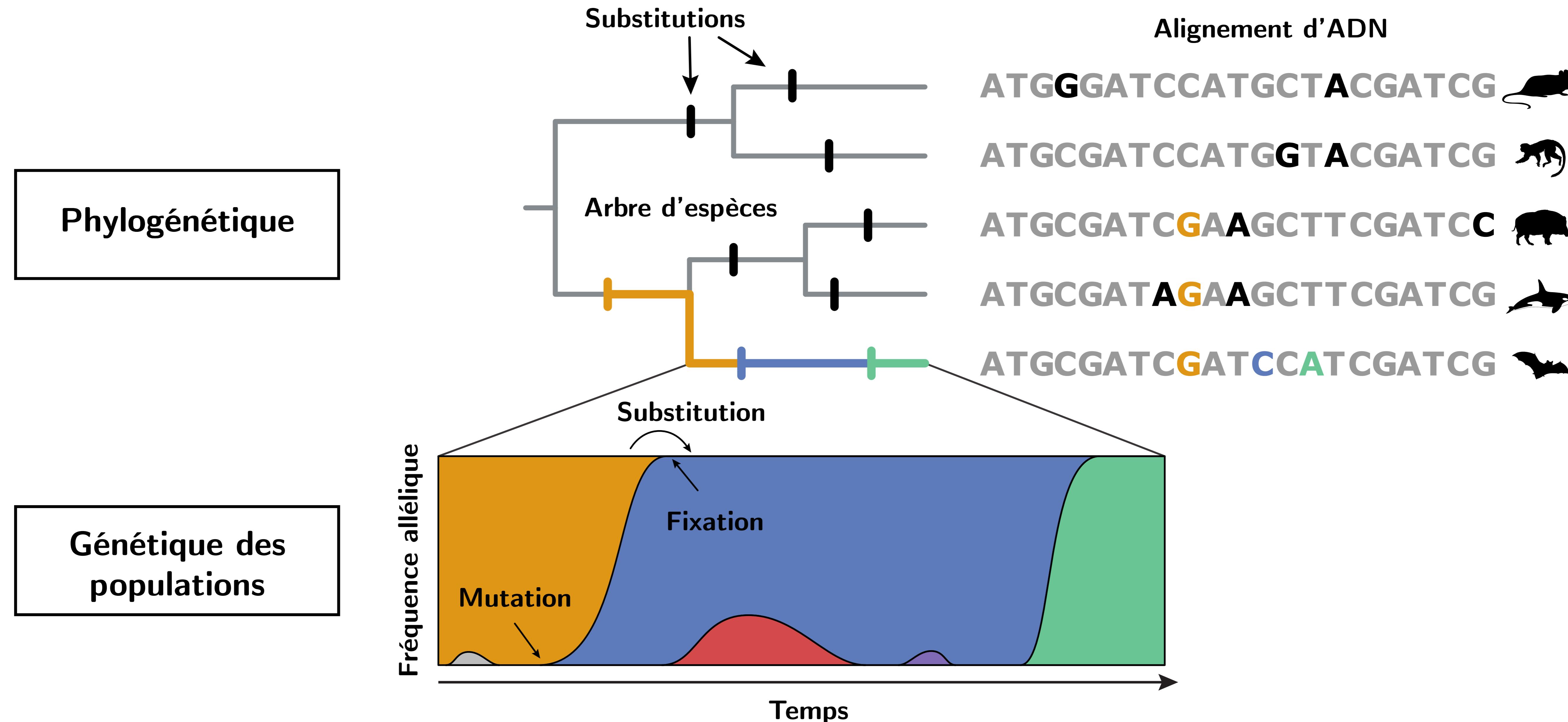
STEPHEN P. HUBBELL



MONOGRAPHS IN POPULATION BIOLOGY • 32

Pour étudier les différences entre espèces?

La divergence entre espèces provient de mutations qui ont été fixées.

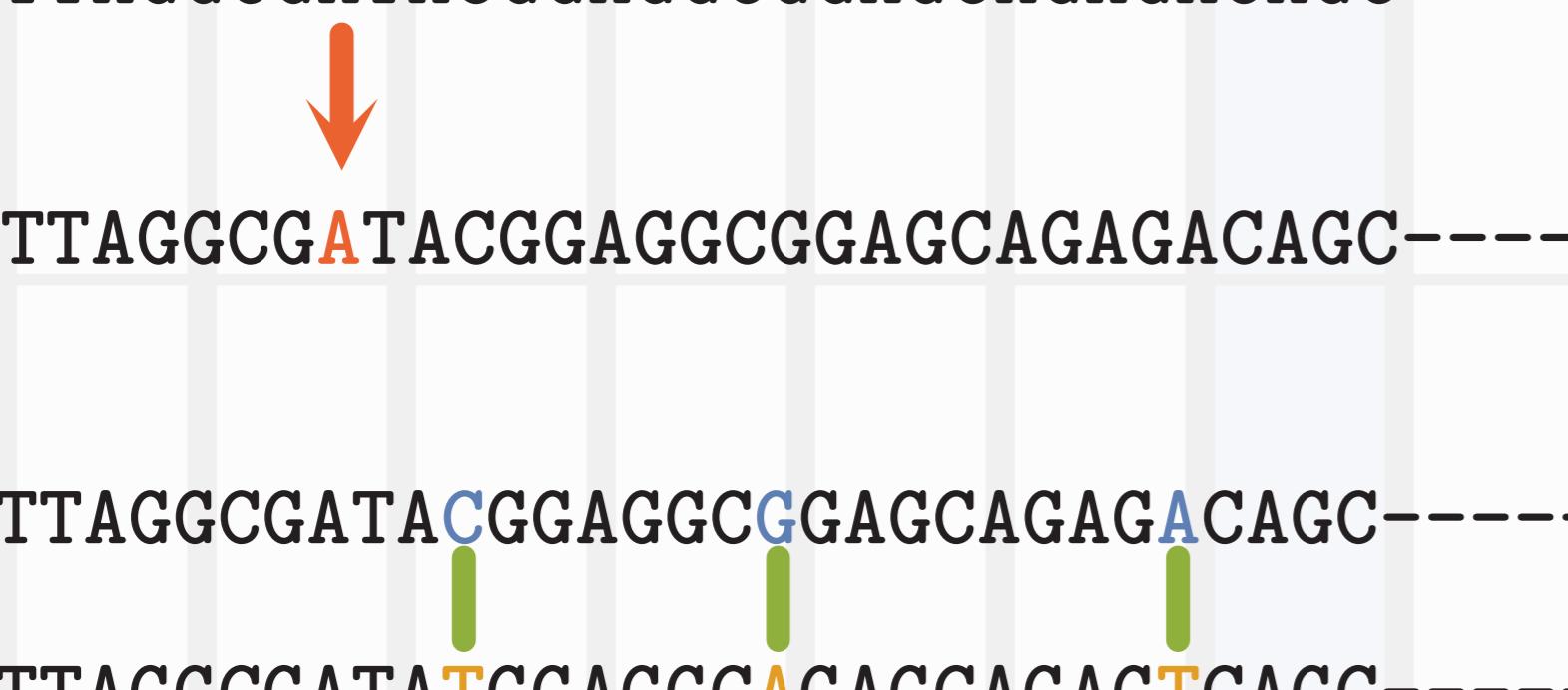


McCandlish & Stoltzfus (2011, <https://doi.org/10.1086/677571>)

Chapitre 1

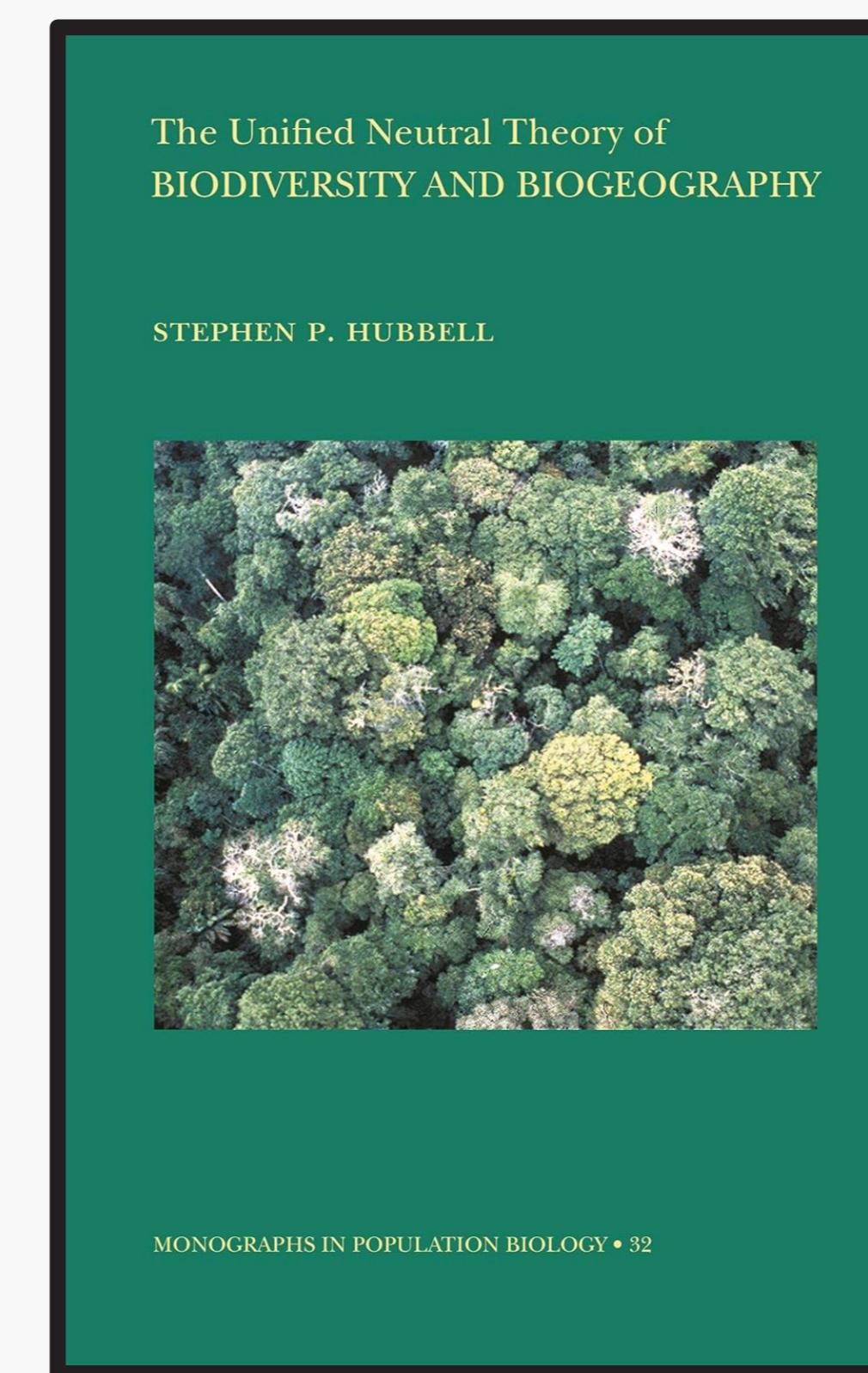
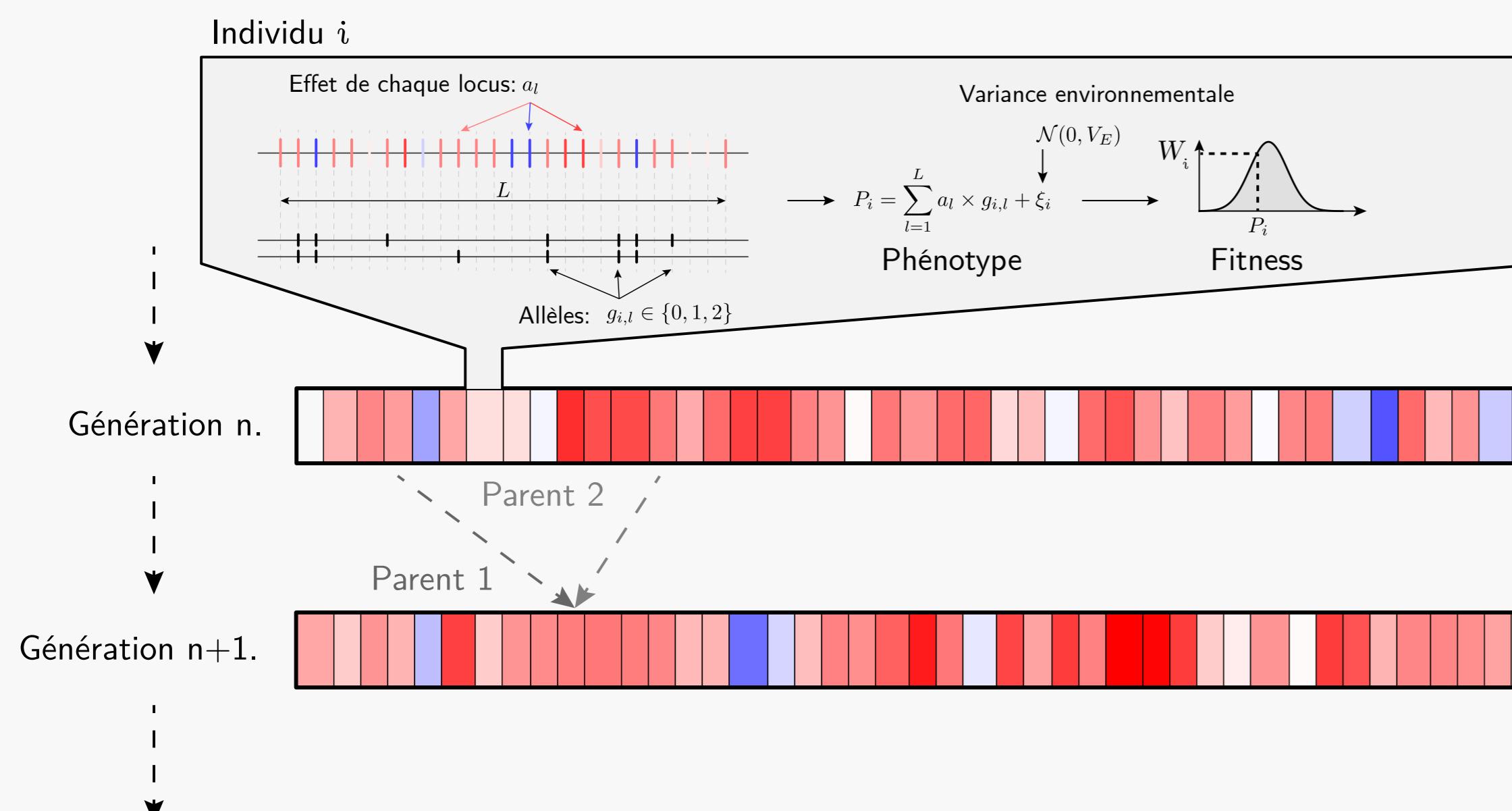
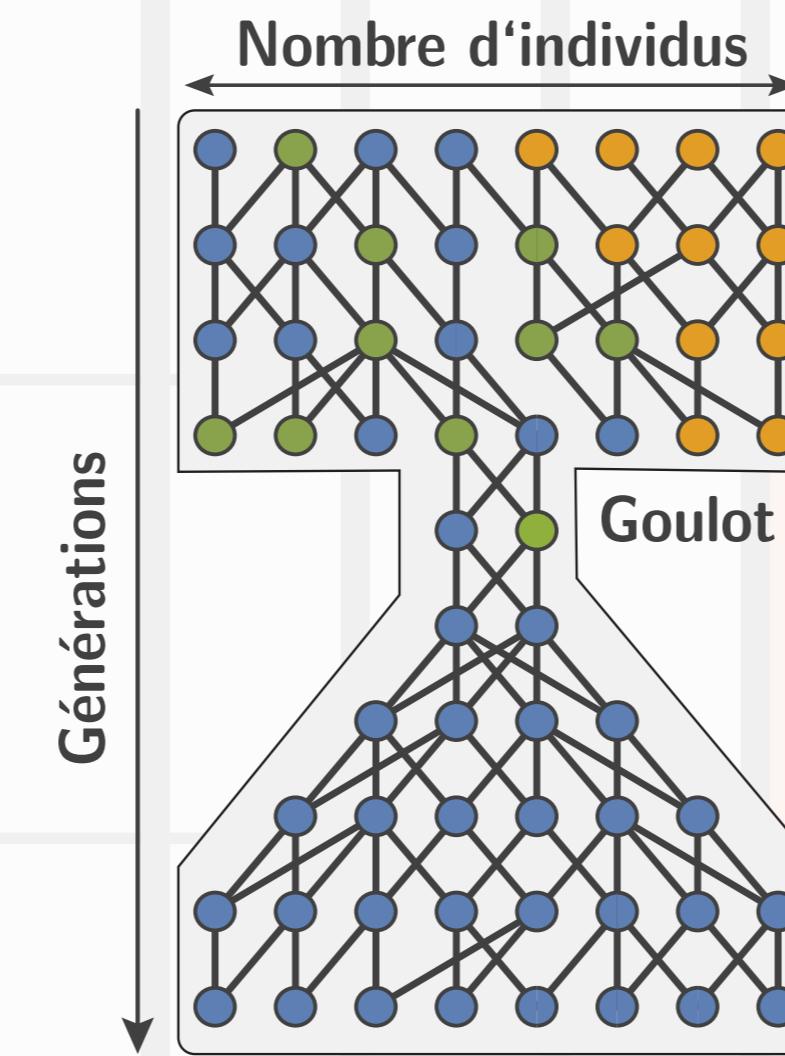
La mutation

-----AATTATTATTAGGCGATACGGAGGCAGCAGACAGC-----
 -----AATTATTATTAGGCGA**T**ACGGAGGC**G**GAGCAGAGACAGC-----
 -----A**A**TTTATTATTAGGCGATA**C**GGAGGC**G**GAGCAGAGACAGC-----
 -----A**T**TTTATTATTAGGCGATA**T**GGAGGC**A**GAGCAGAG**T**CAGC-----



Chapitre 2

La taille efficace de population



Chapitre 3

La recombinaison

