

Origine et maintien de la variation génétique

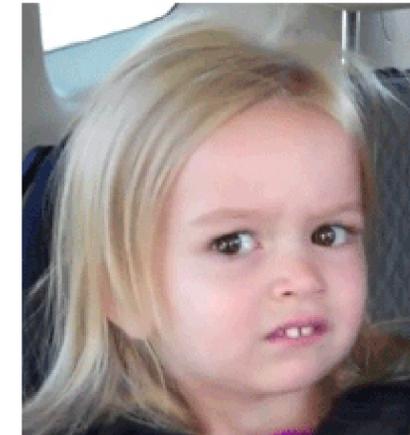
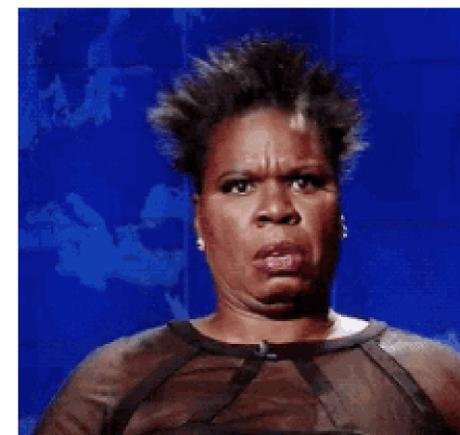
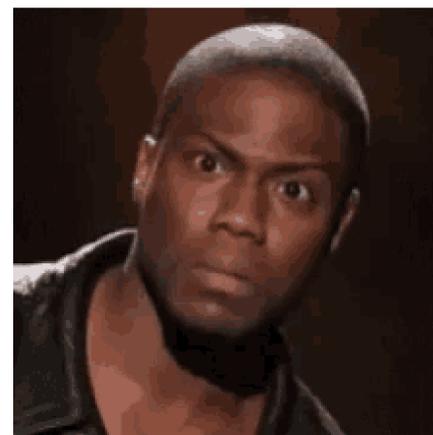


Thibault Latrille
Université de Lausanne

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 ?**

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 est 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

-----AATTTATTATTAGGCGATACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----



-----AATTTATTATTAGGCG**T**ACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----

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:

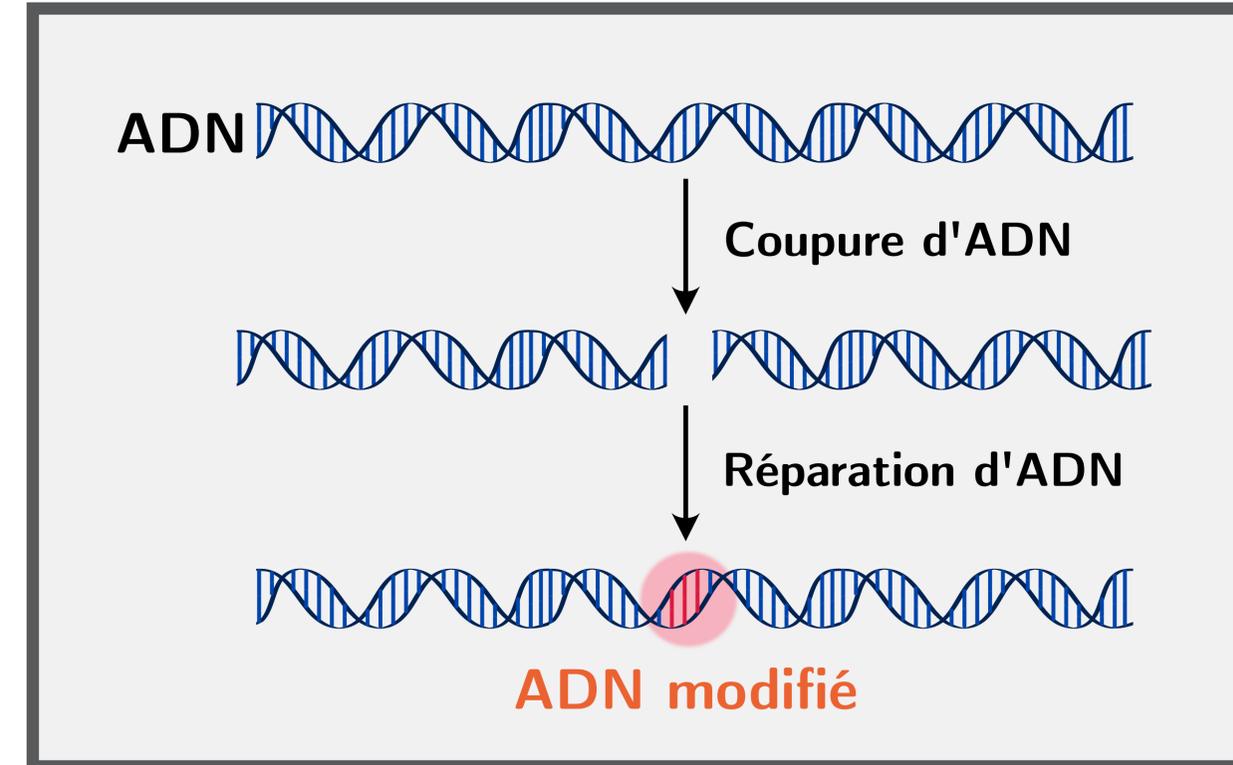
- D'un nucléotide vers un autre (A, T, C, G).
- Changement pendant la réplication.
- Dégât de l'ADN et erreur dans la réparation.
- Non homogène le long du génome.

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:

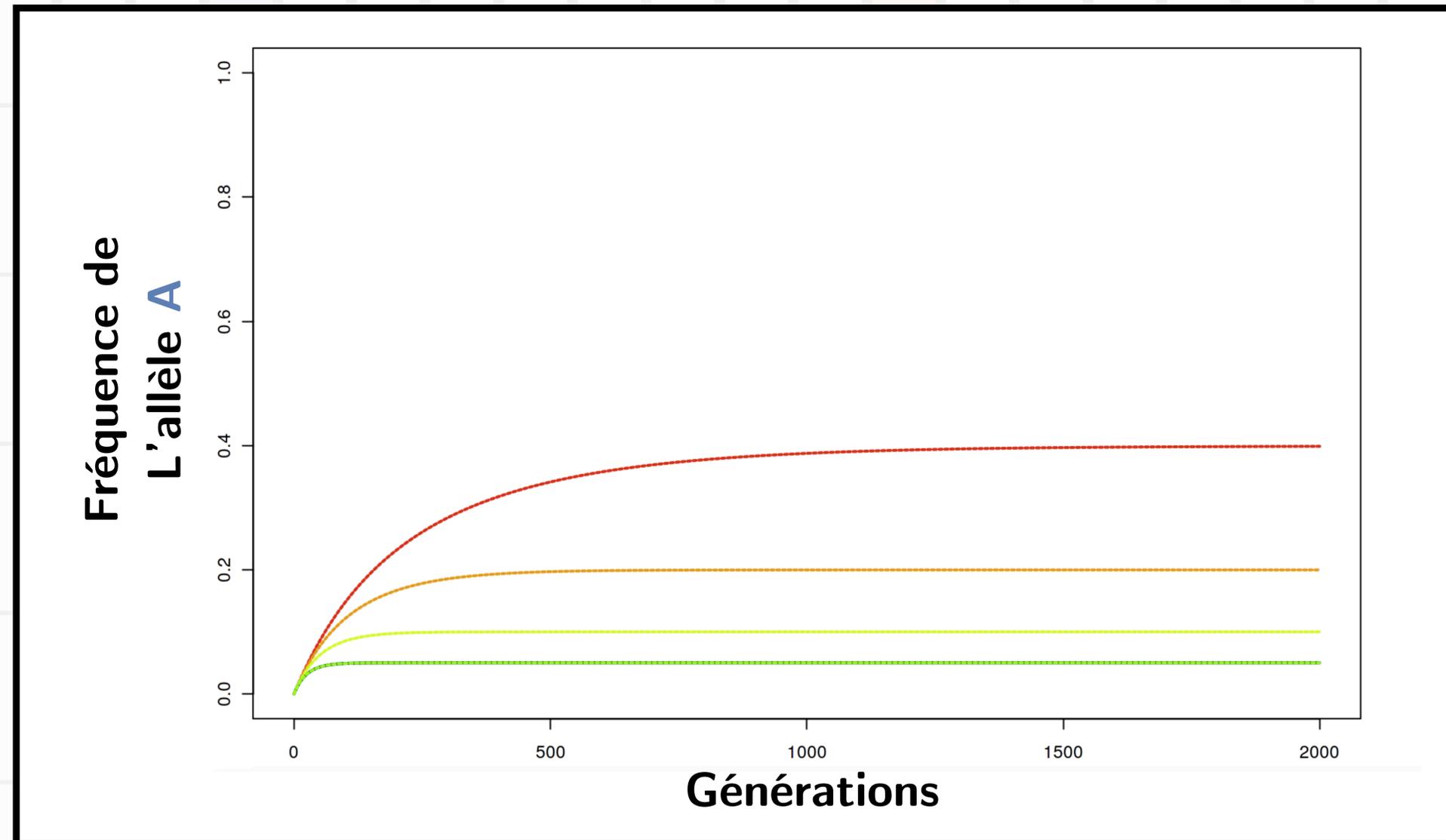
- L'ADN n'est pas transmis à la génération suivante.
- Cela n'empêche pas d'avoir des mutations lors de mitoses (e.g. cellules cancéreuses).



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 ?

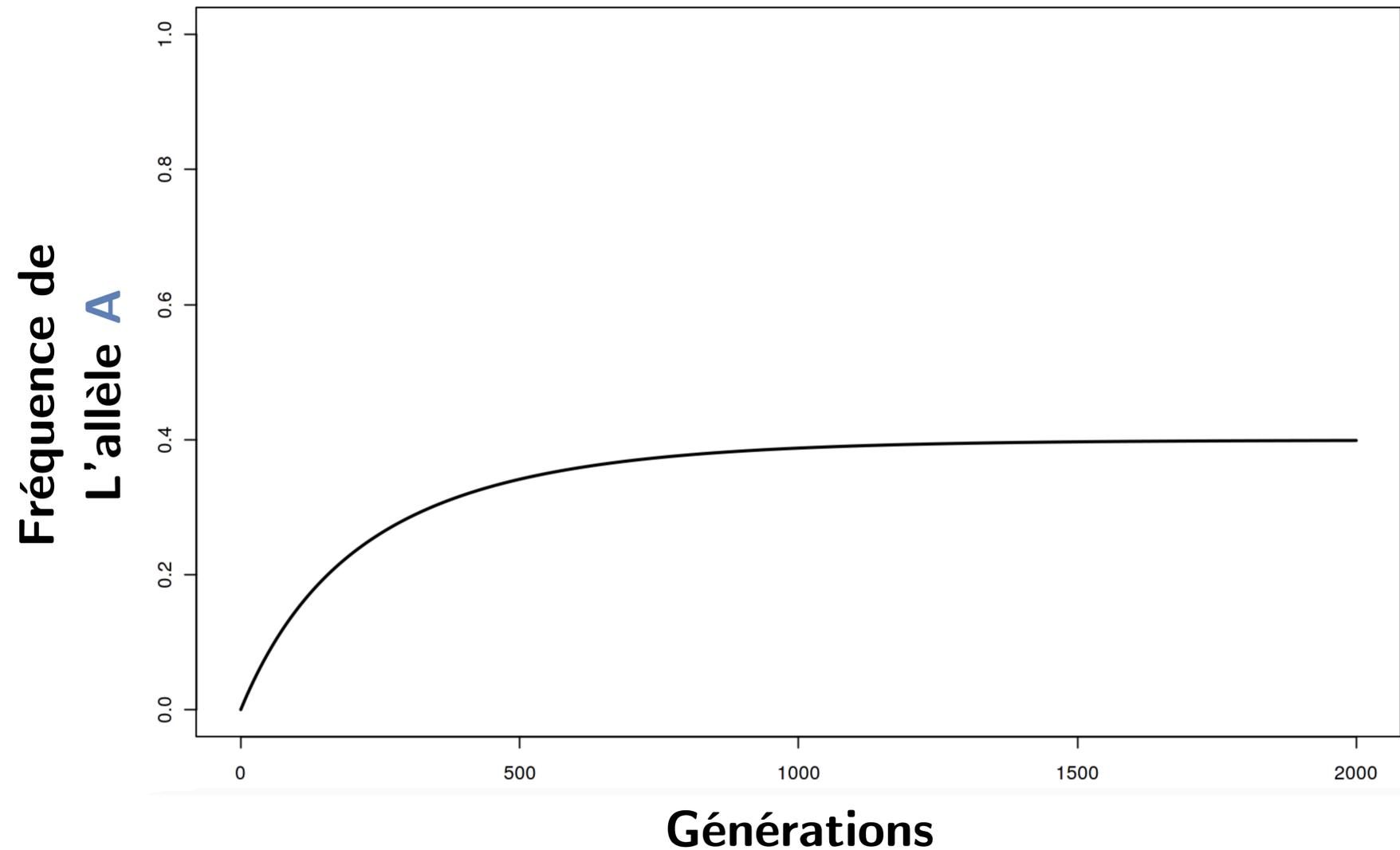
Plusieurs processus qui finissent par se compenser: c'est l'équilibre.

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) ?

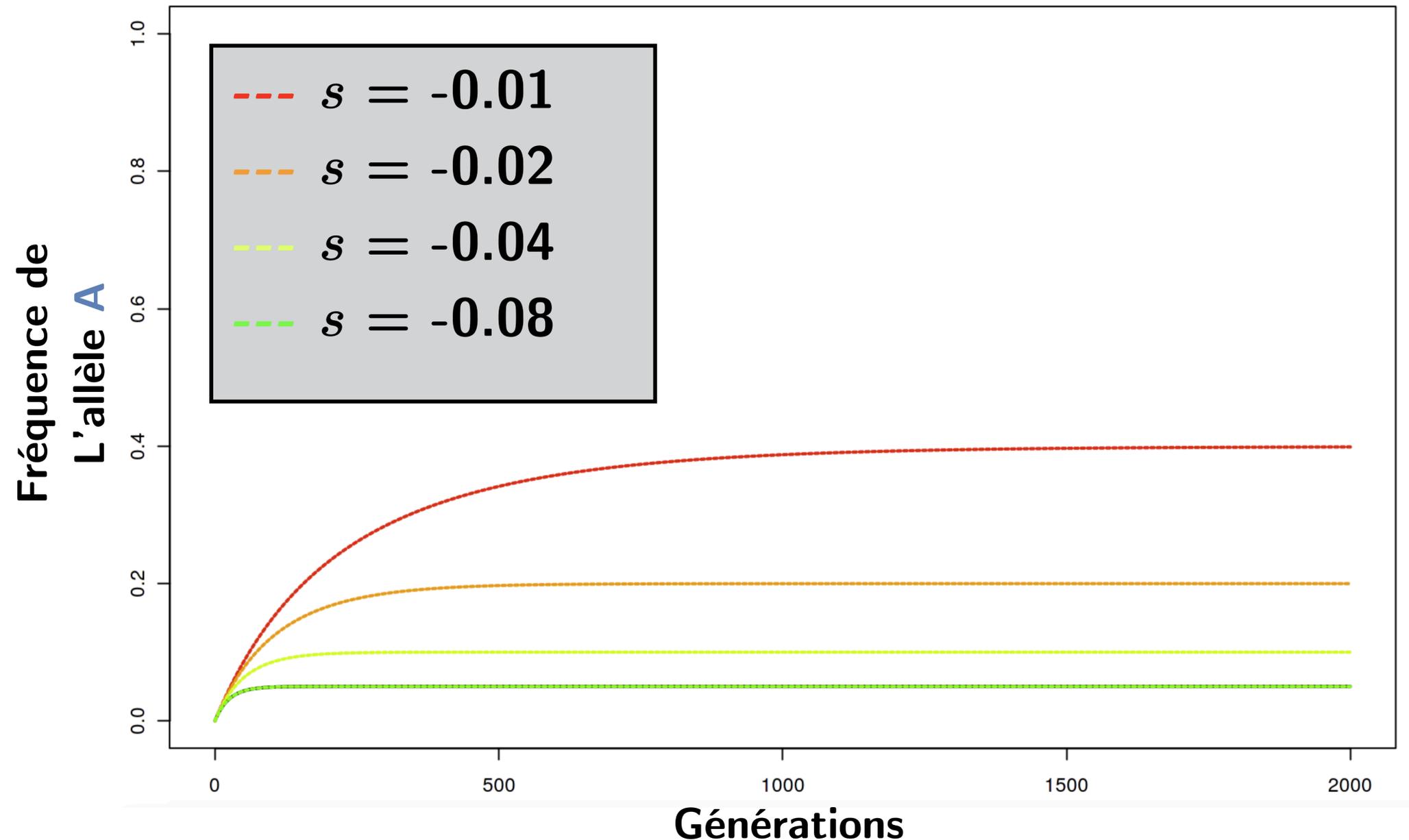
Plus les allèles mutés sont délétères, plus ils sont éliminés efficacement.

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) ?

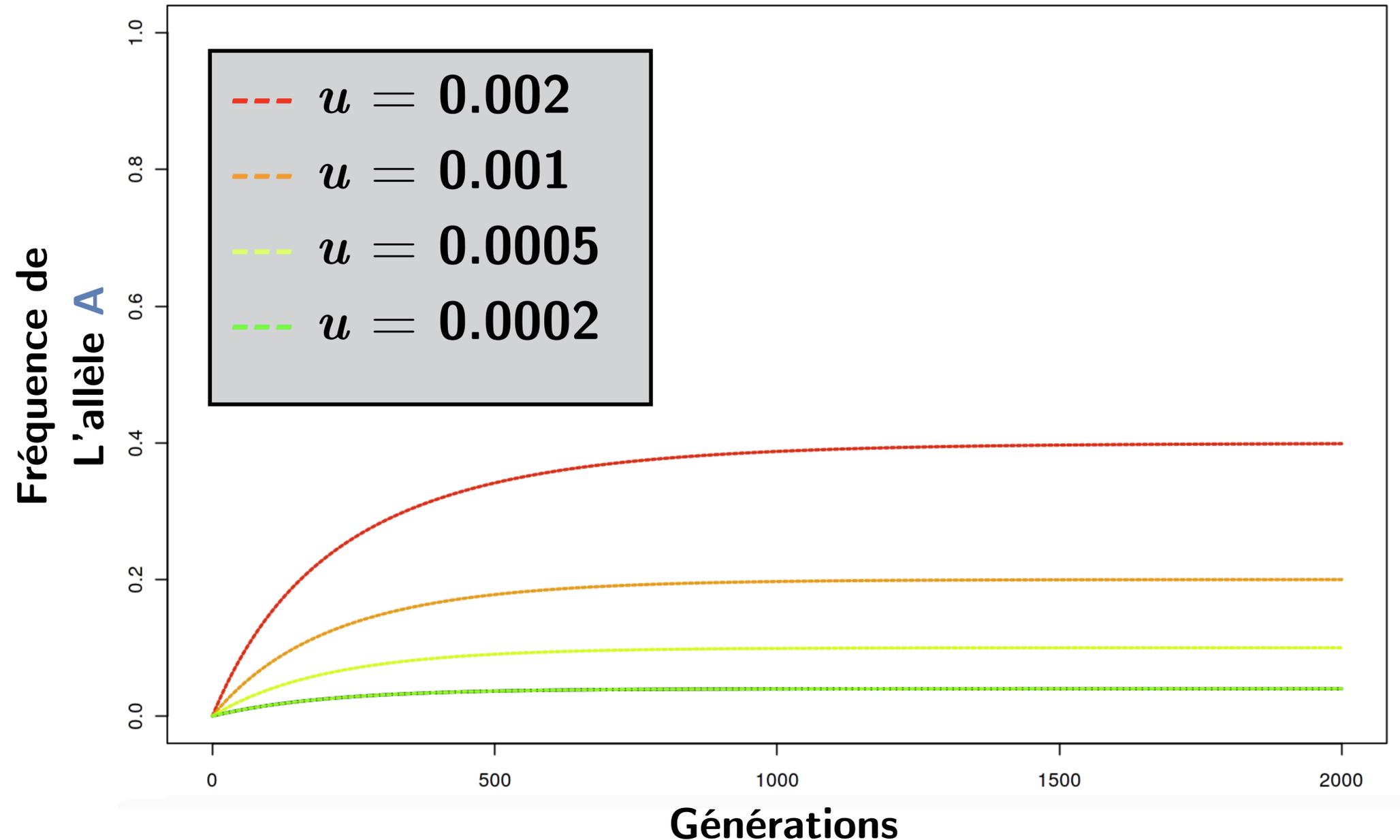
Plus il y a de mutations vers l'allèle délétère, moins ils sont éliminés efficacement.

Mutation vers A :

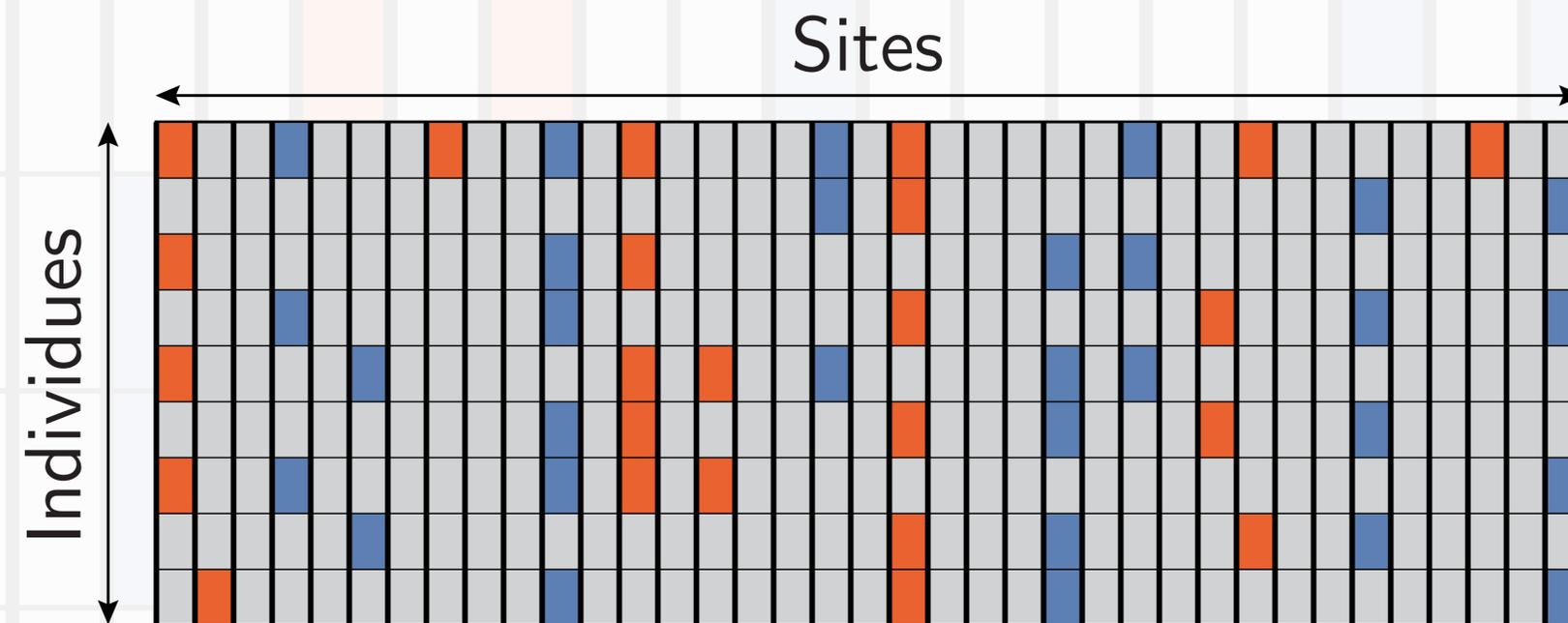
- Taux de mutation vers A de u par génération.

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.

```
-----AATTATTATTAGGCGATACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----  
          |           |           |           |  
-----ATTATTATTATTAGGCGATATGGAGGCAGAGATCAGC-----
```

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.

-----AATTTATTATTAGGCGATACGGAGGGCGGAGCAGAGACAGC-----



Probabilité u par site par génération.

-----AATTTATTATTAGGCG**T**ACGGAGGGCGGAGCAGAGACAGC-----

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'individues (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/

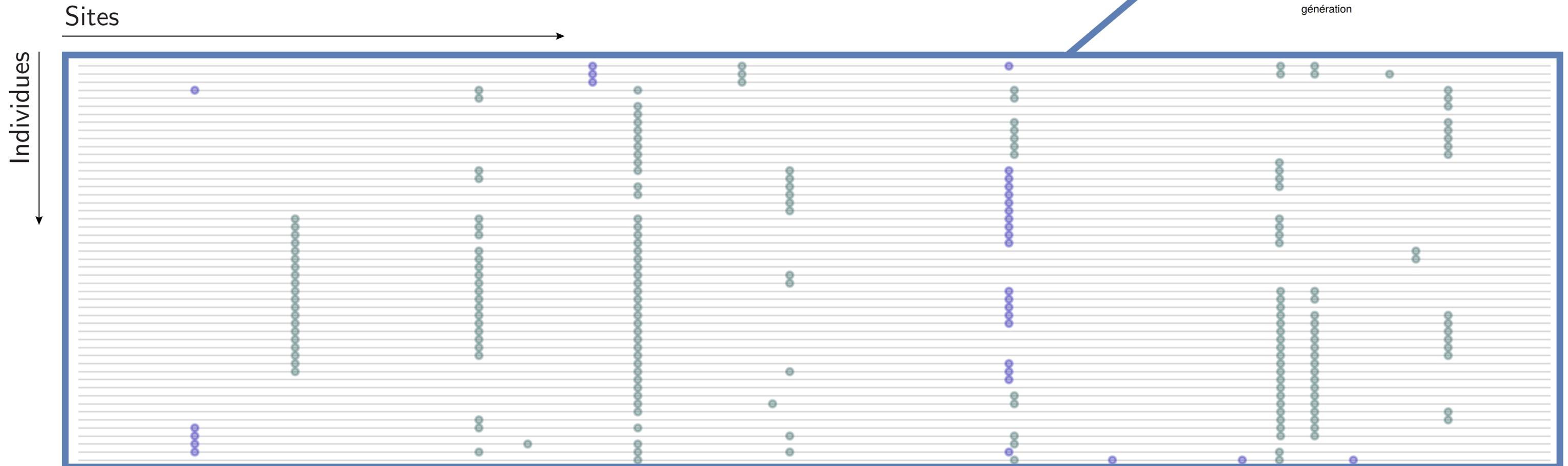
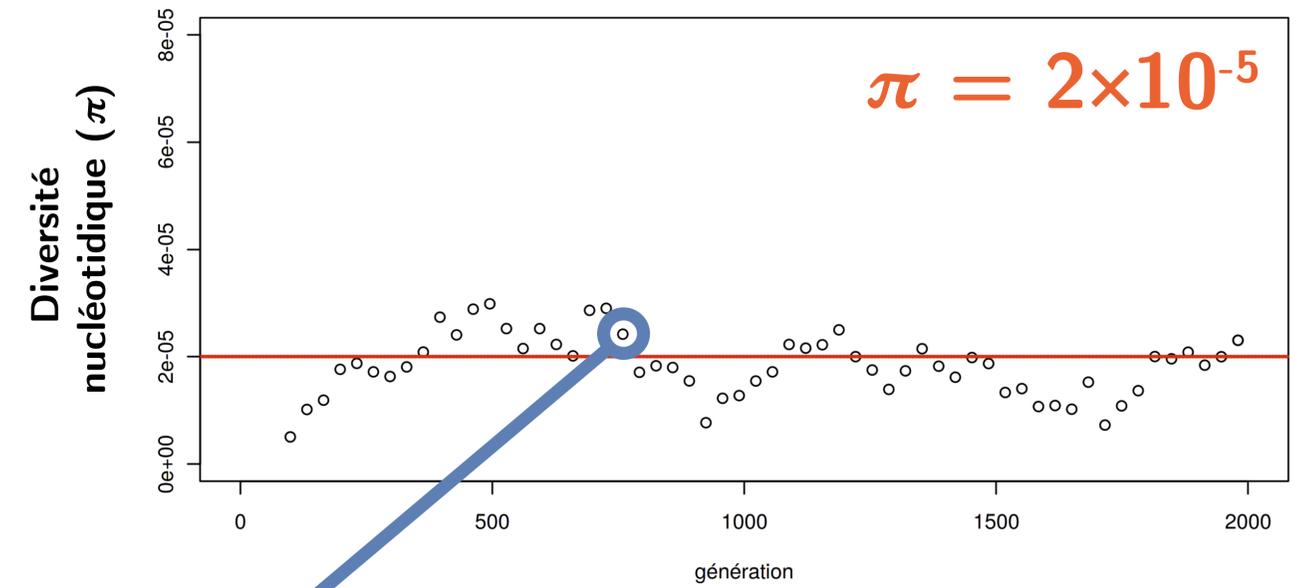


Sylvain Mousset
Maitre de conférences

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

Les mutations génèrent la diversité, la dérive la réduit.

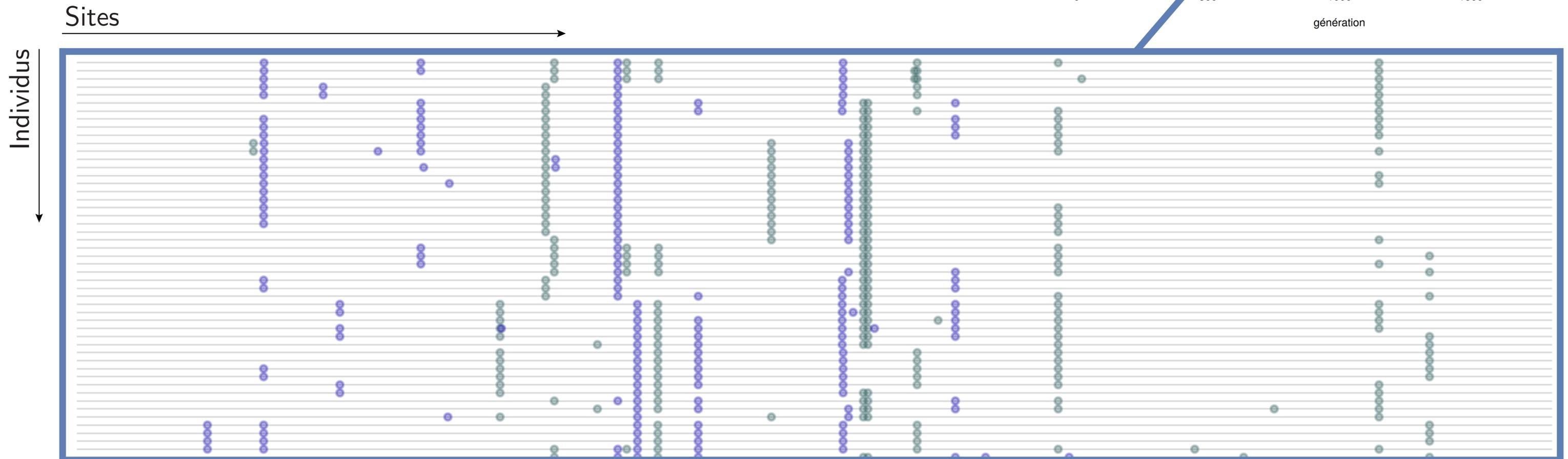
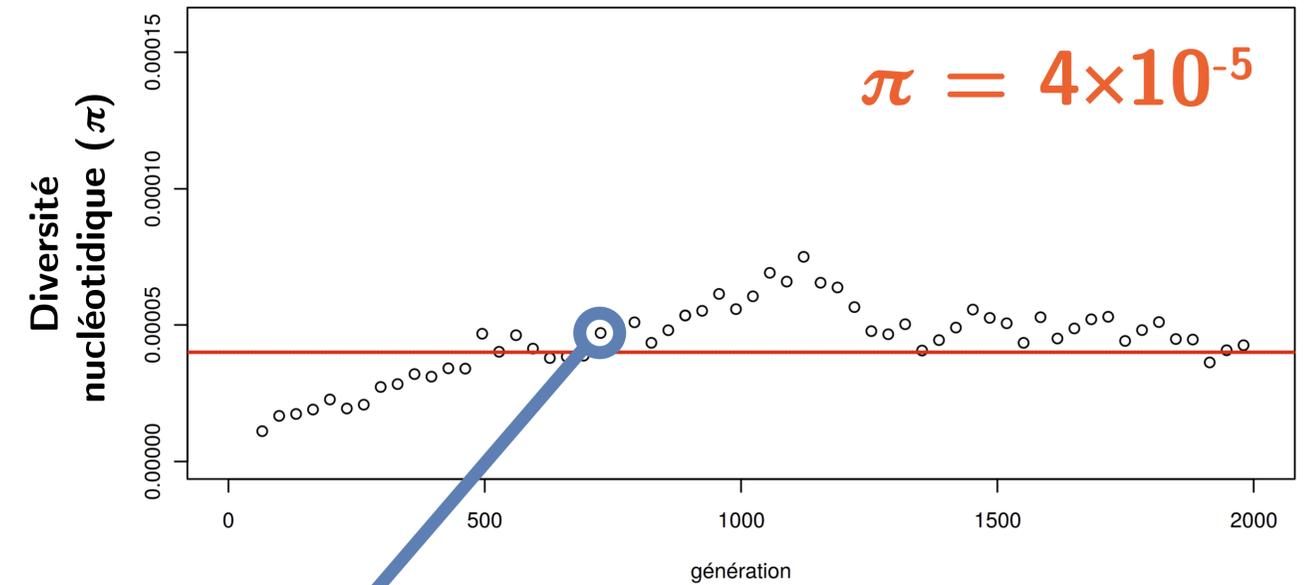
- $N=100$
- $u=5 \times 10^{-8}$



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.

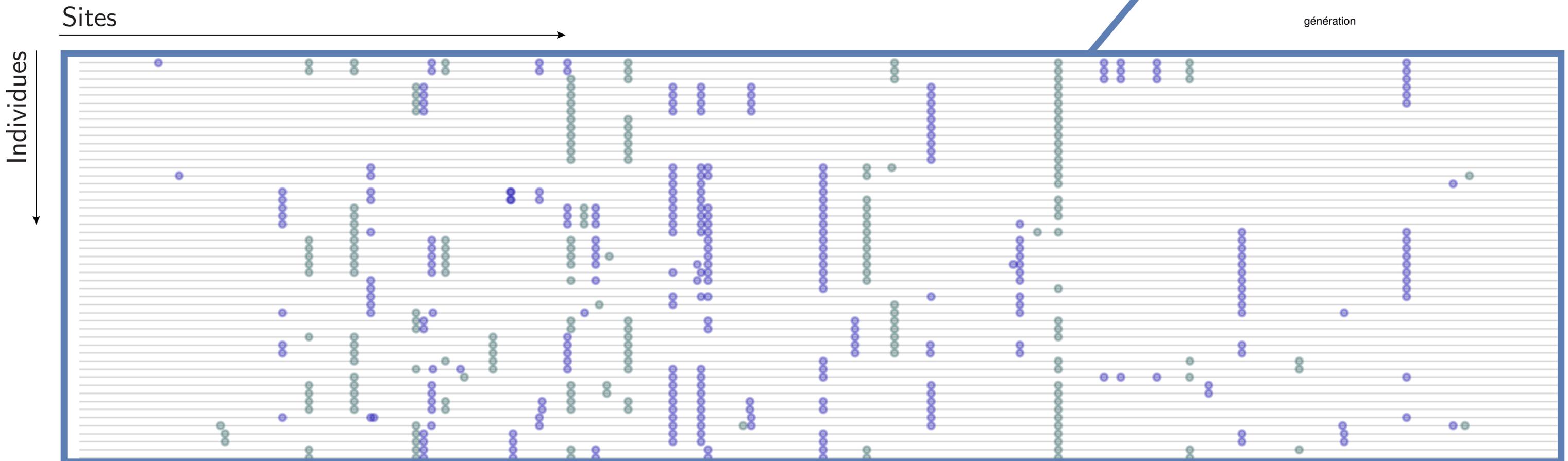
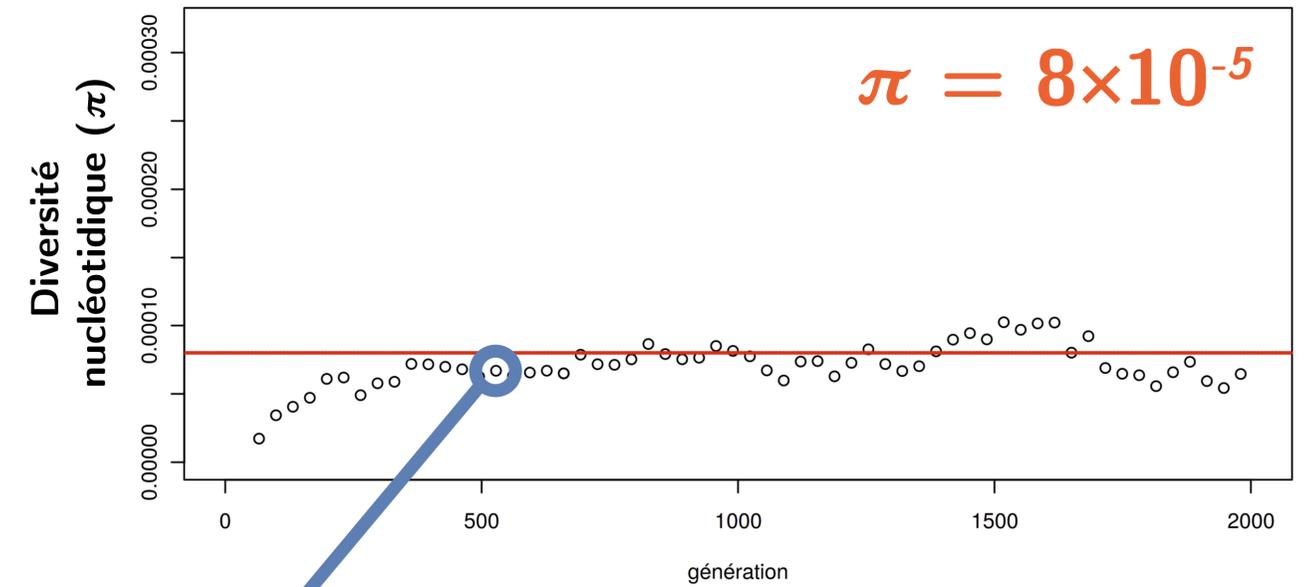
- $N=100$
- $u=1 \times 10^{-7}$



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

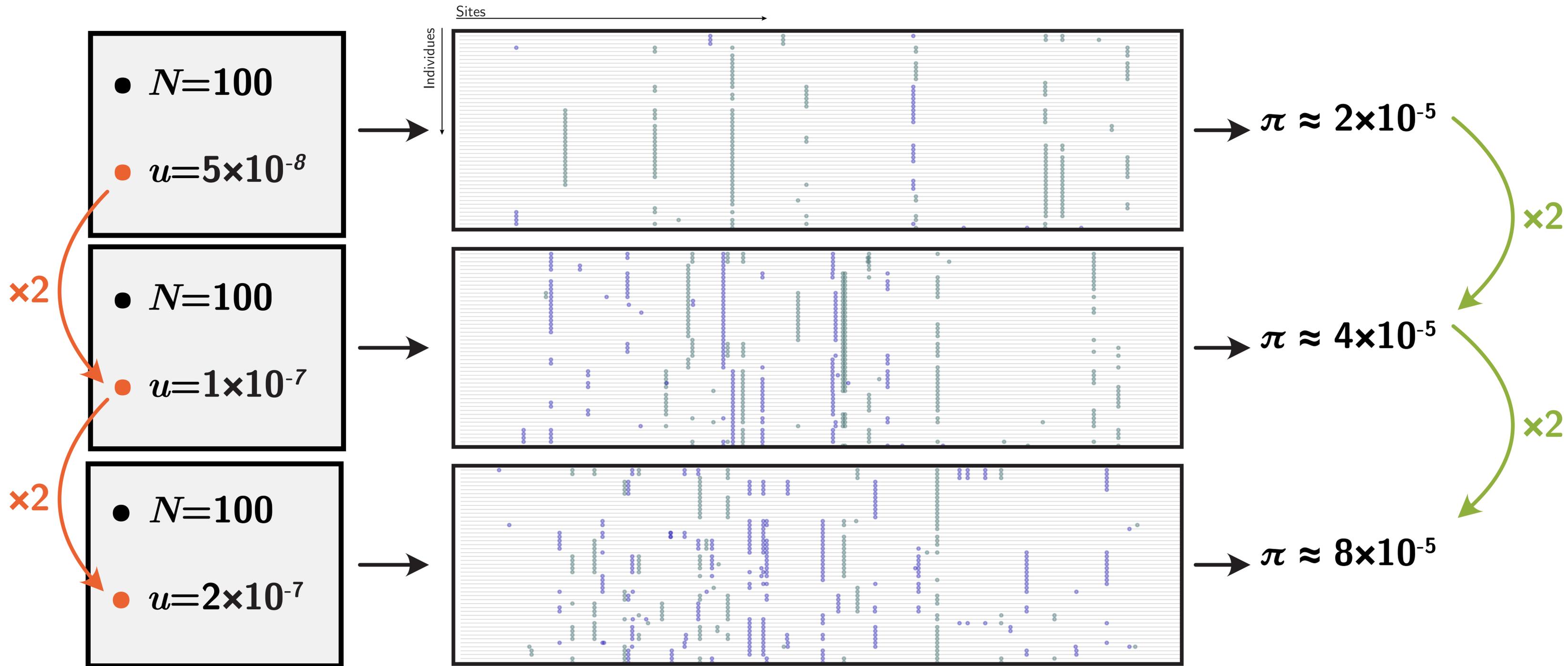
On double encore la diversité nucléotidique.

- $N=100$
- $u=2 \times 10^{-7}$



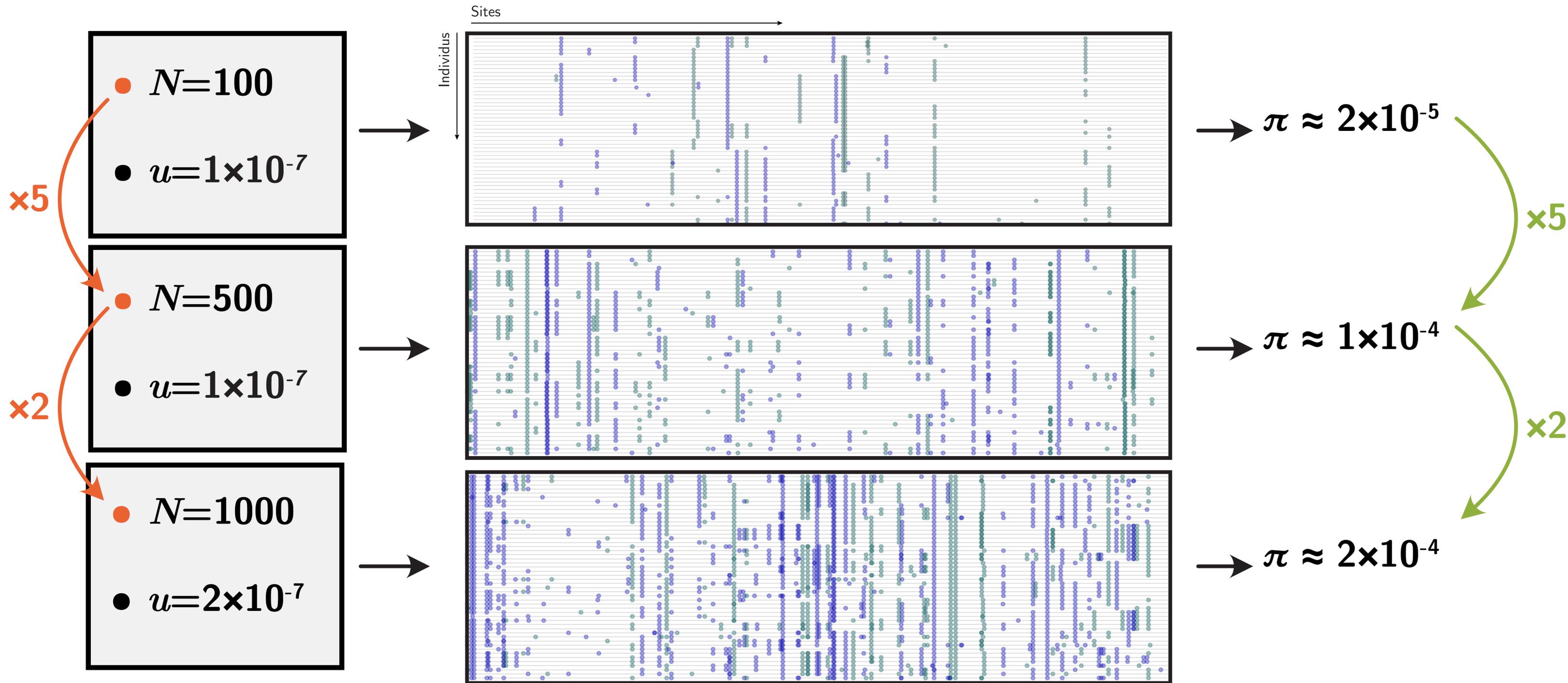
Que se passe-t-il si on augmente le taux de mutations (u) ?

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 .

-----AATTATTATTAGGCGATACGGAGGCGGAGCAGAGACAGC-----
 | | | |
-----ATTATTATTATTAGGCGATATGGAGGCAAGAGCAGAGTCAGC-----

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 prédiction chez l'humain ?

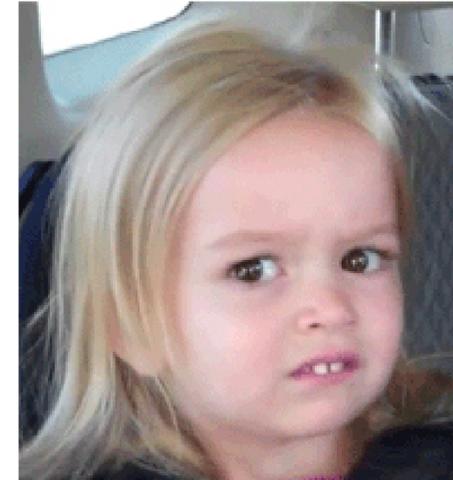
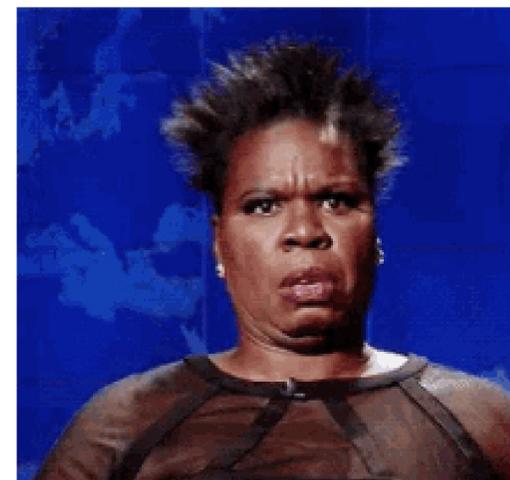
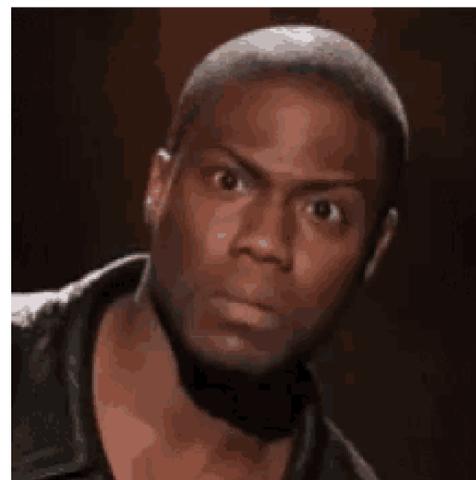
$N=25000$ individus, ça ne paraît pas très crédible.

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 prédiction 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 ?

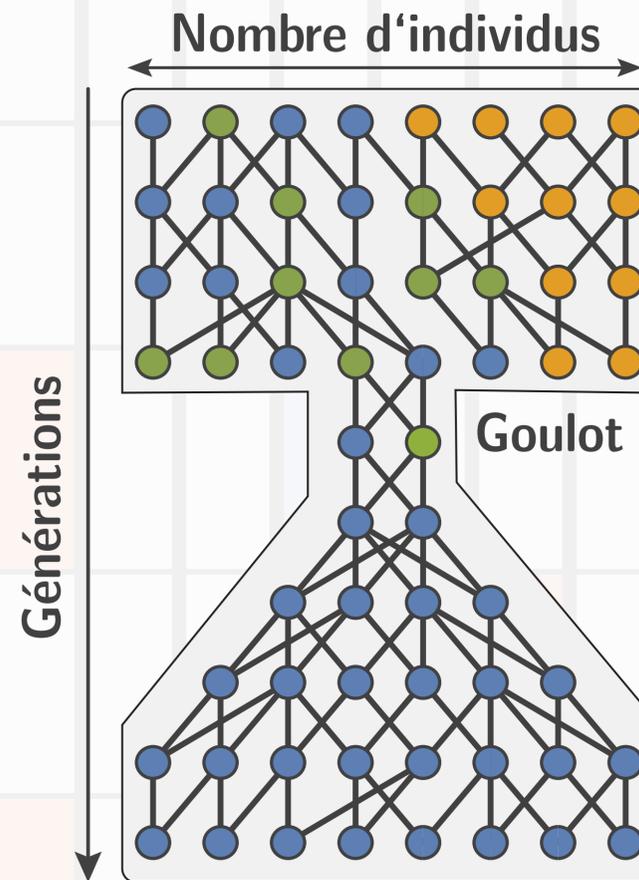
Il y a en a moins une, à vous de la/les trouver.

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. 

Chapitre 2

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.

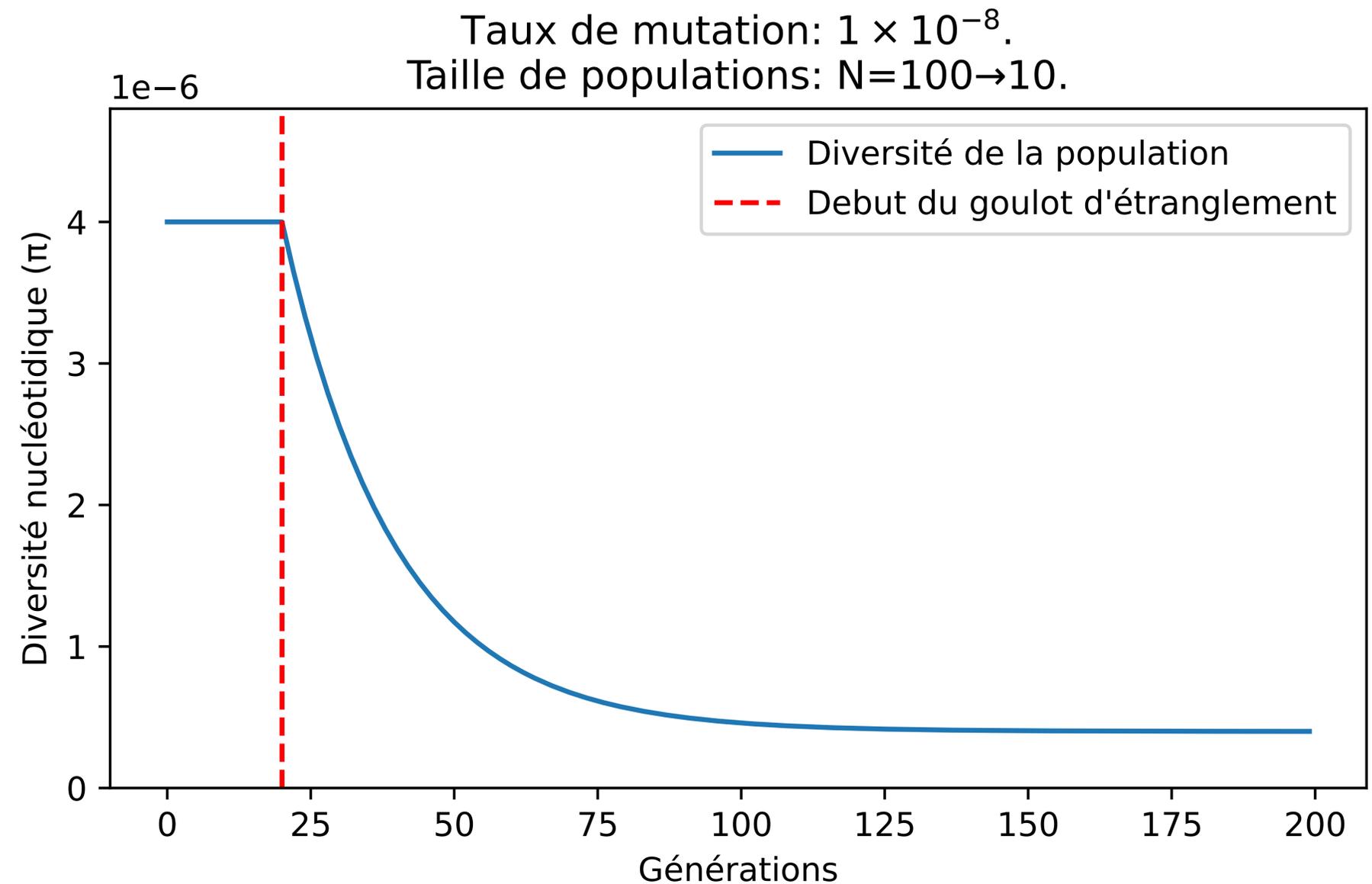
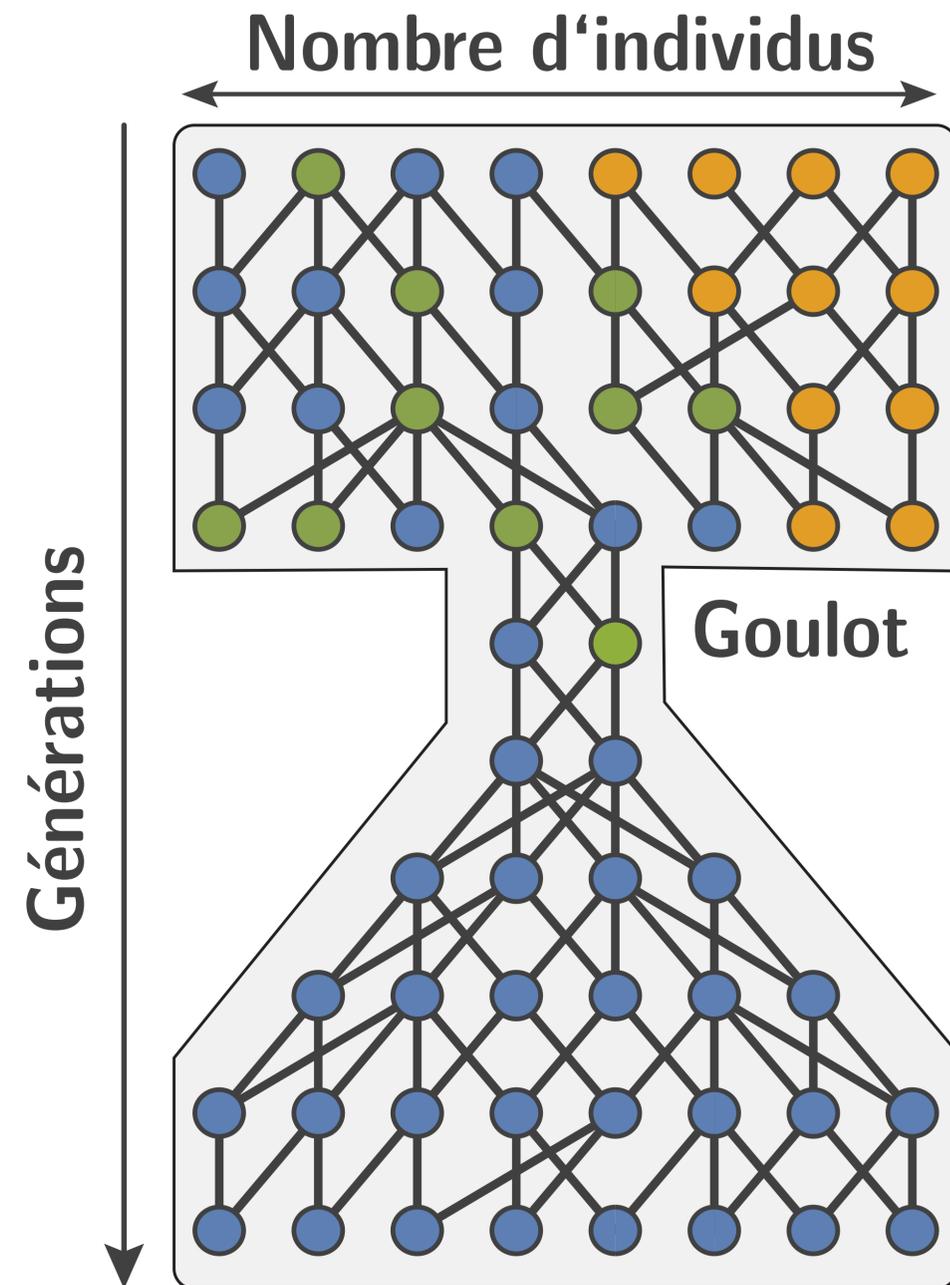


La taille efficace de population :

- 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 ?

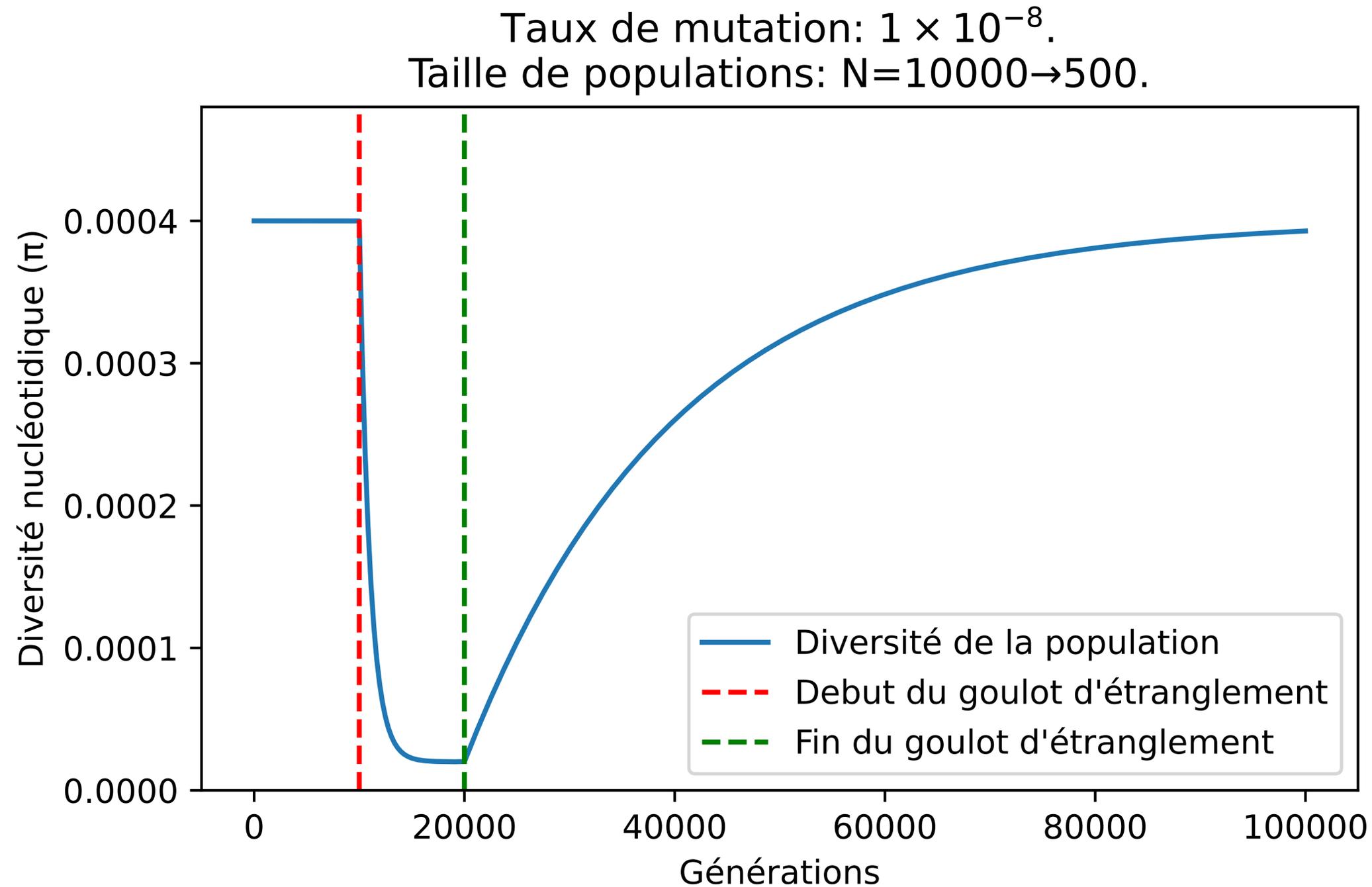
Au moment d'un goulot d'étranglement, on perd toute la diversité.



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

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

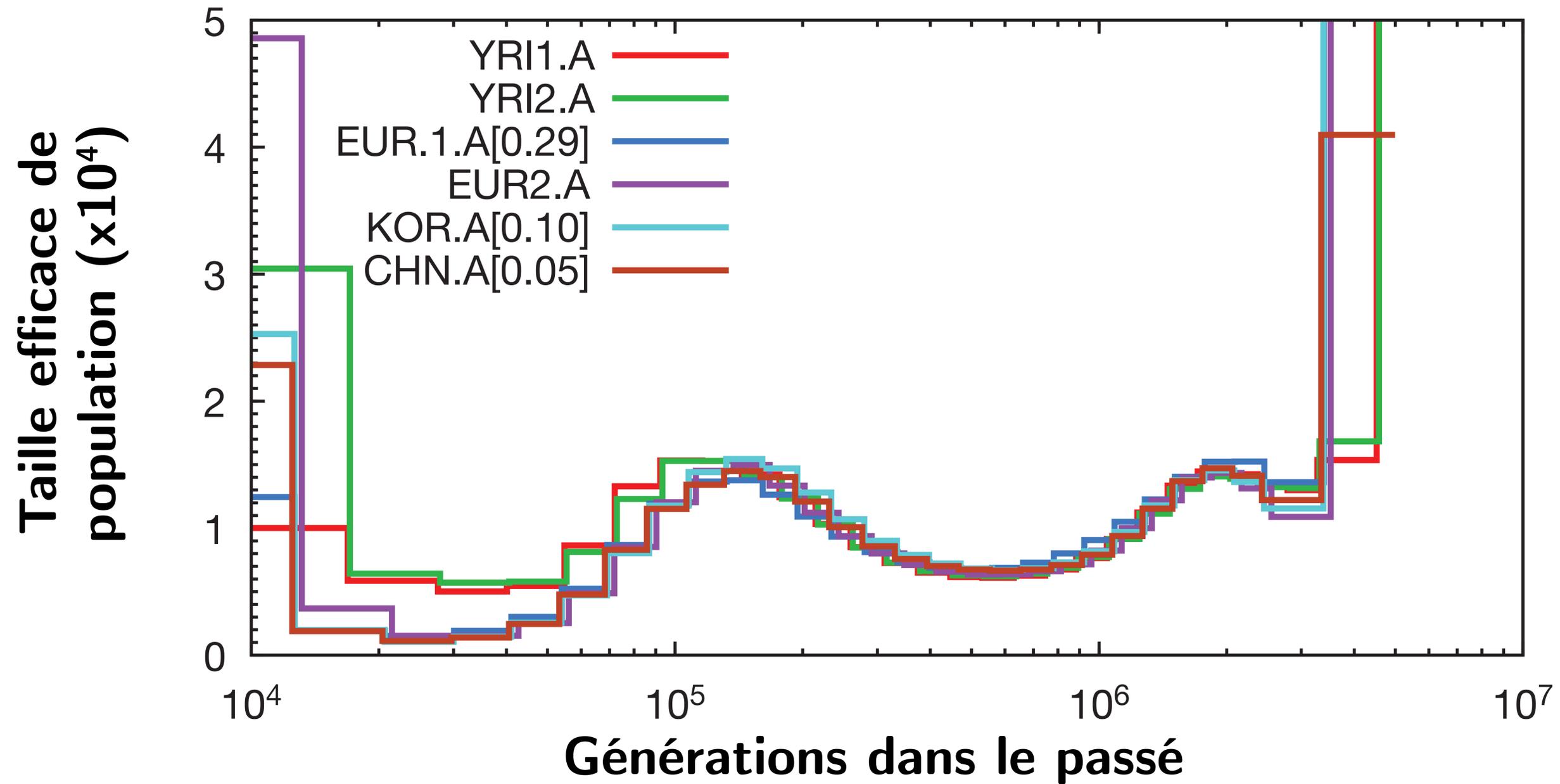
Le problème avec la diversité, c'est qu'elle se perd vite et se recouvre lentement.



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

La taille de population a-t-elle changé au cours du temps ?

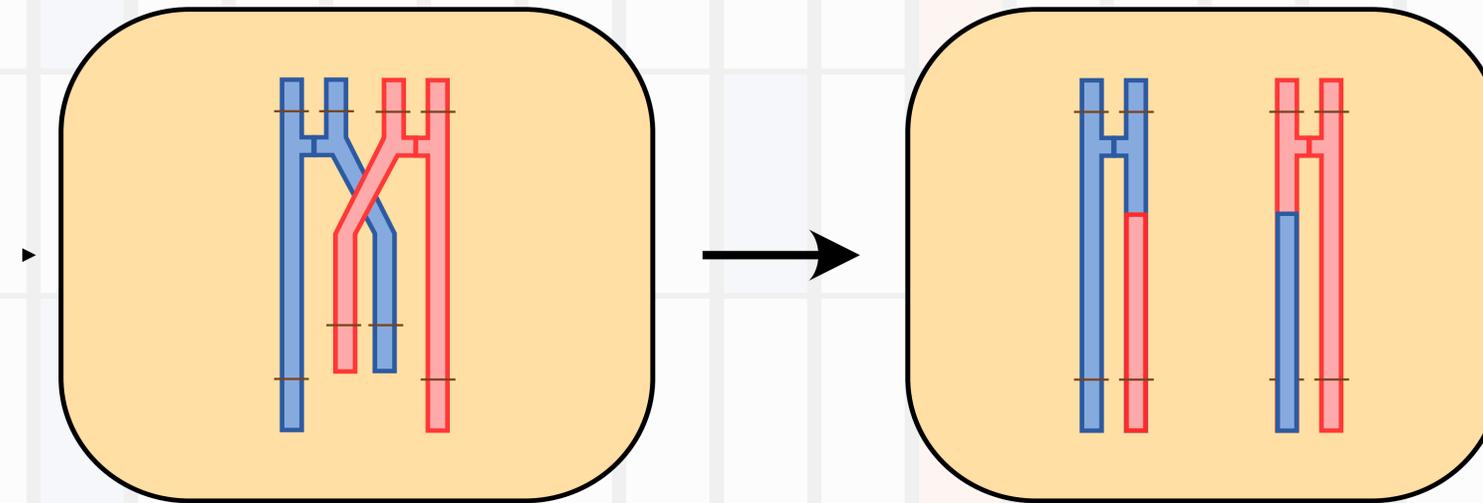
Oui, elle est restée relativement petite jusqu'à récemment.



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

Chapitre 3

Recombinaison

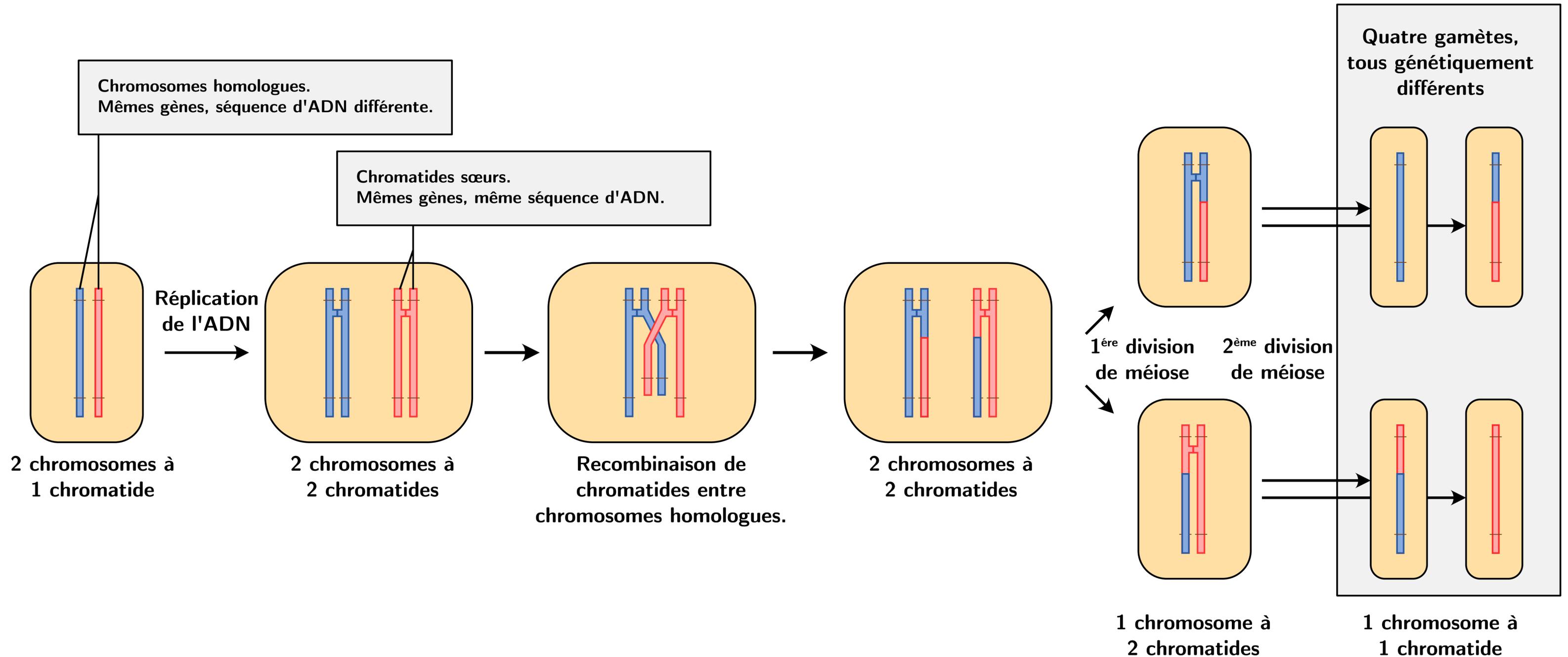


Les hypothèses de notre modèle à l'équilibre:

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

Qu'est-ce que la recombinaison génétique ?

Le brassage des chromosomes qui génère des gamètes différents.

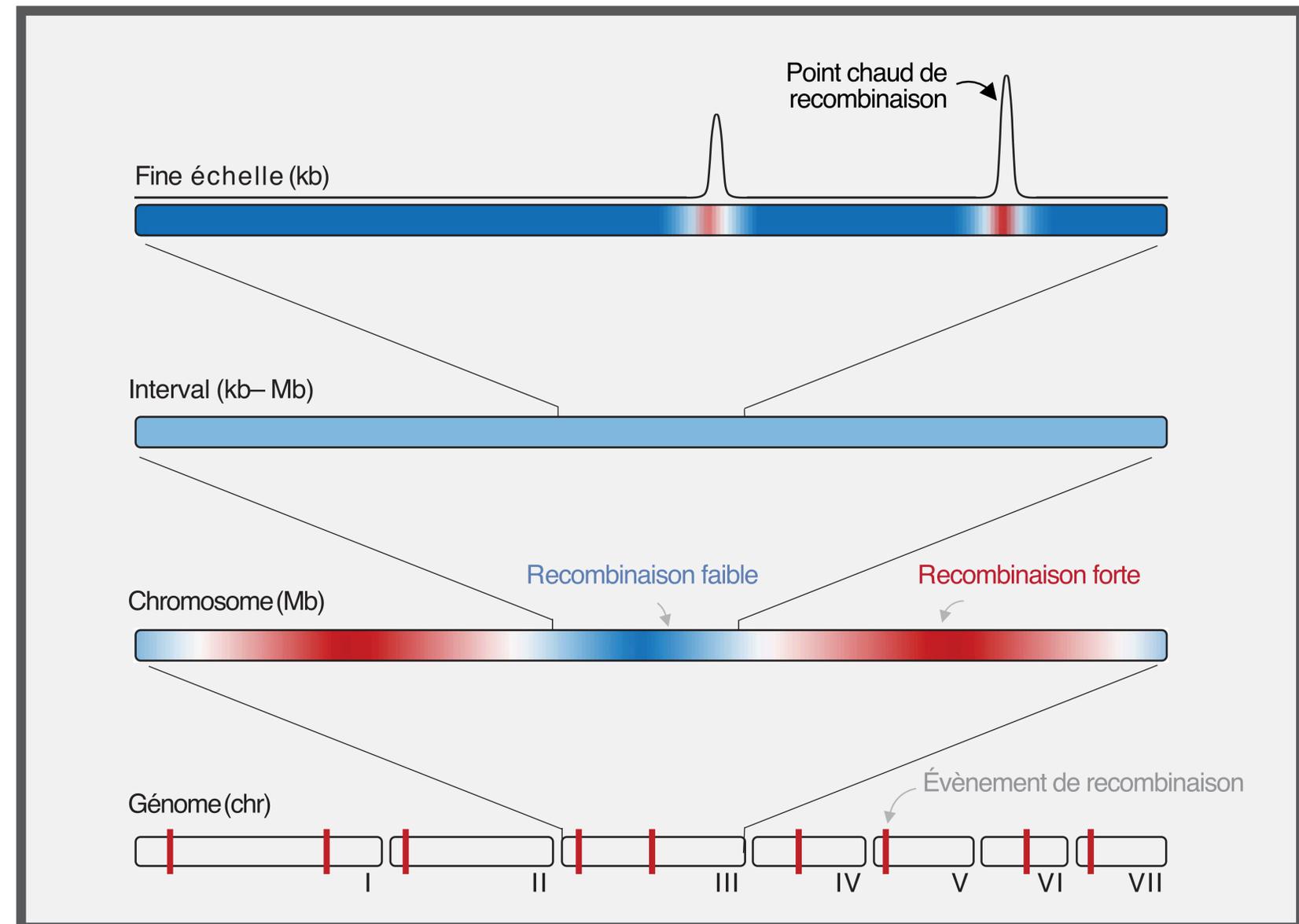


Comment les évènements sont-ils distribués ?

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.

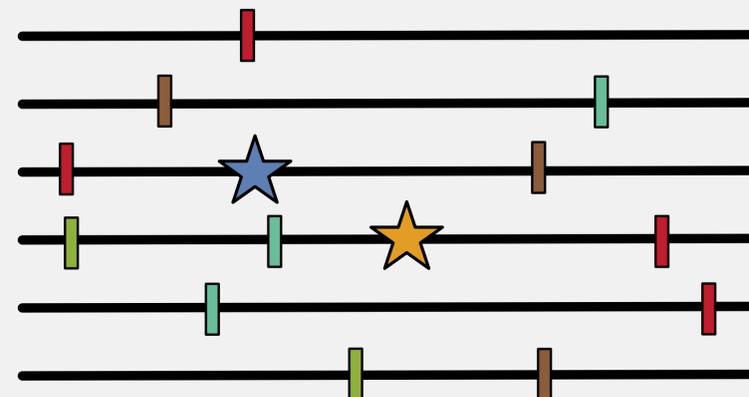


Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la sélection ?

La recombinaison permet de créer des associations de mutations.

**La liaison génétique interfère avec la sélection :
Interférence de Hill-Robertson.**

Diversité génétique
initiale dans la
population.

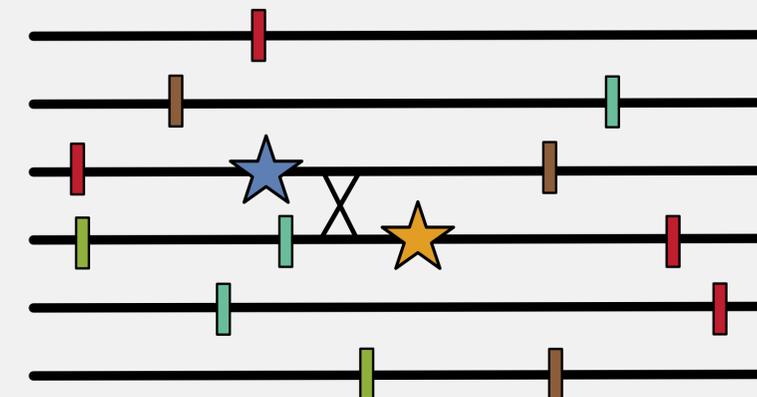


Diversité génétique
sans recombinaison.



La recombinaison casse la liaison génétique.

Diversité génétique
initiale dans la
population.

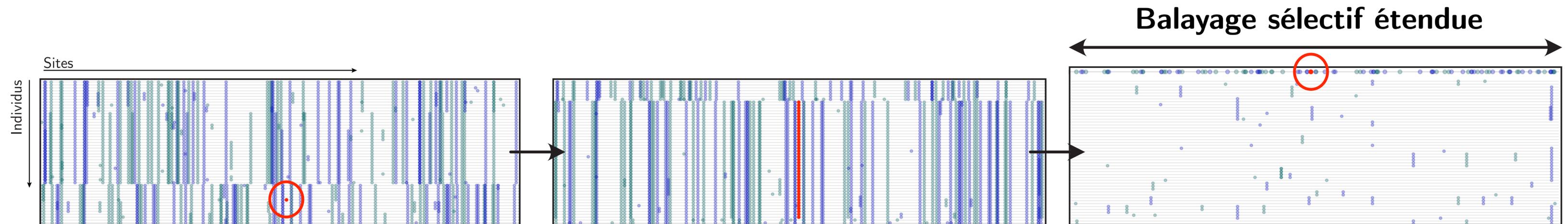


L'haplotype
recombinant est
favorisé par la
sélection.



Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

Sans recombinaison, les allèles avantageux font un balayage sélectif.



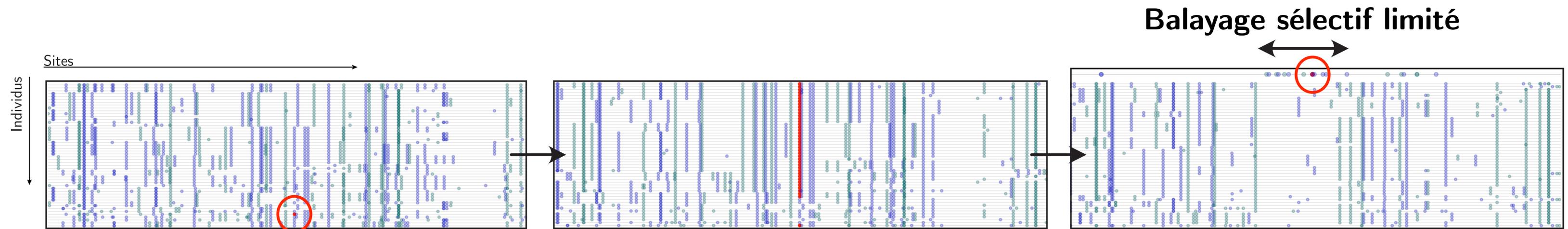
1) **Mutation avantageuse** apparaît dans la population.

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

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

Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

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



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

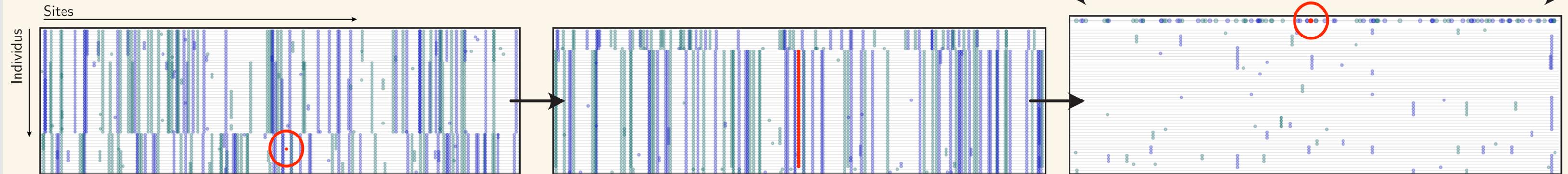
2) Augmentation en fréquence de la **mutation**.

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

Quelles sont les conséquences de la recombinaison sur la diversité ?

Sans recombinaison, les allèles avantageux font un balayage sélectif.

Sans recombinaison

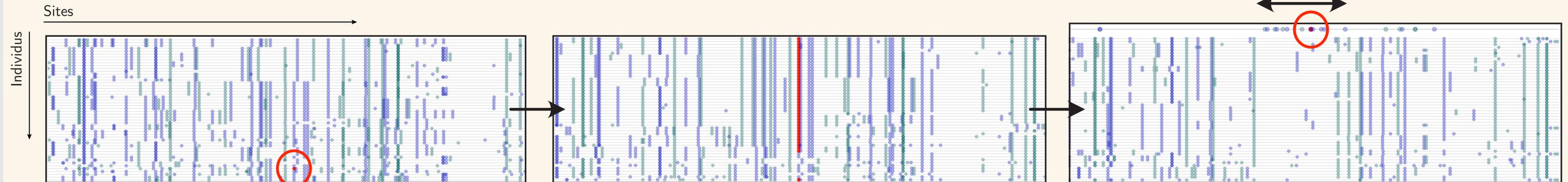


1) **Mutation avantageuse** apparaît dans la population.

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 est 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.

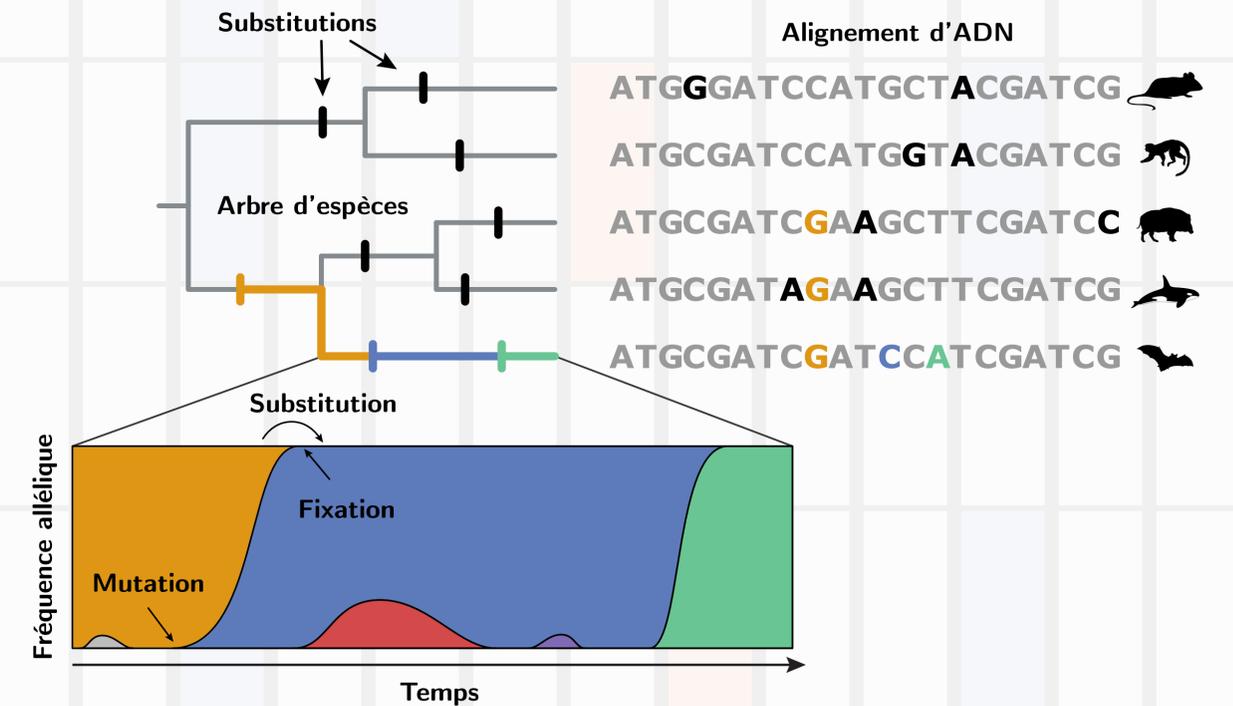
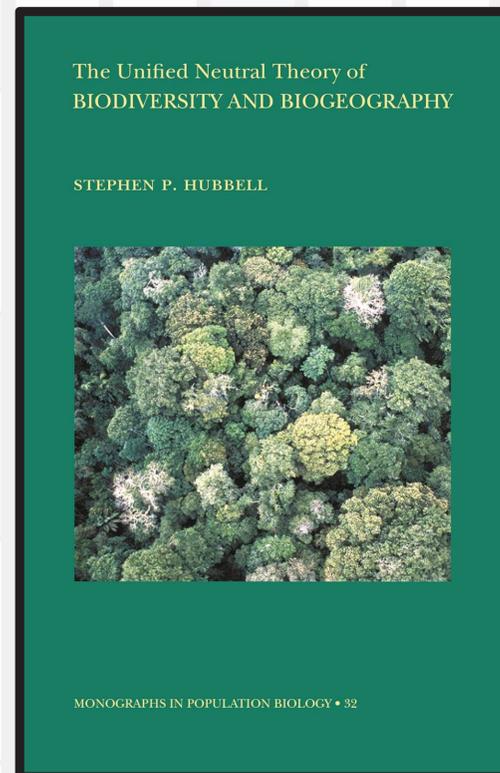
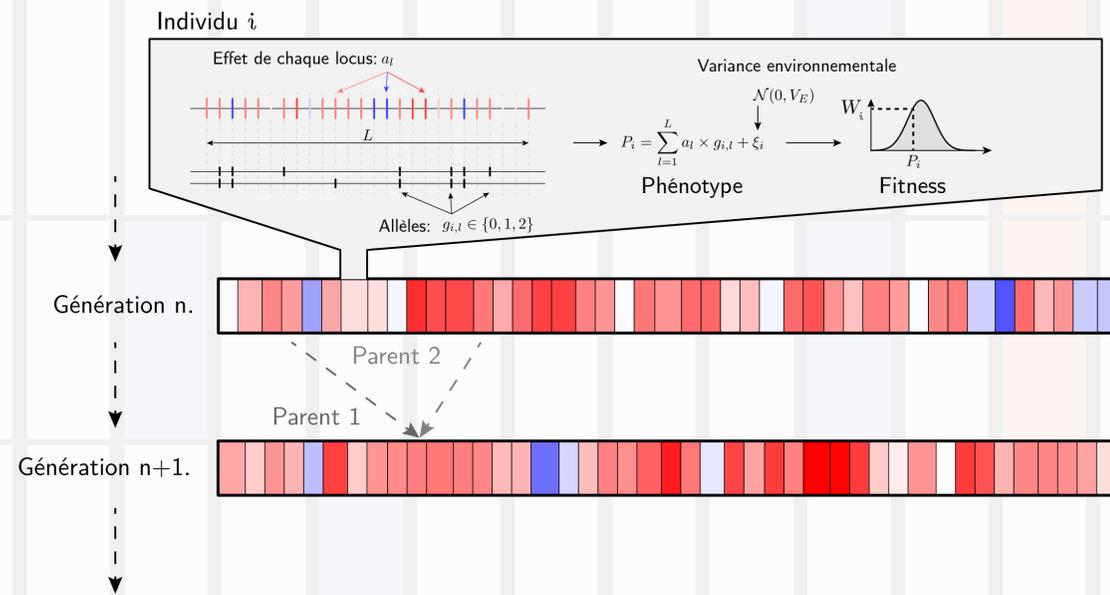
À quelles questions a-t-on répondu aujourd'hui?

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.

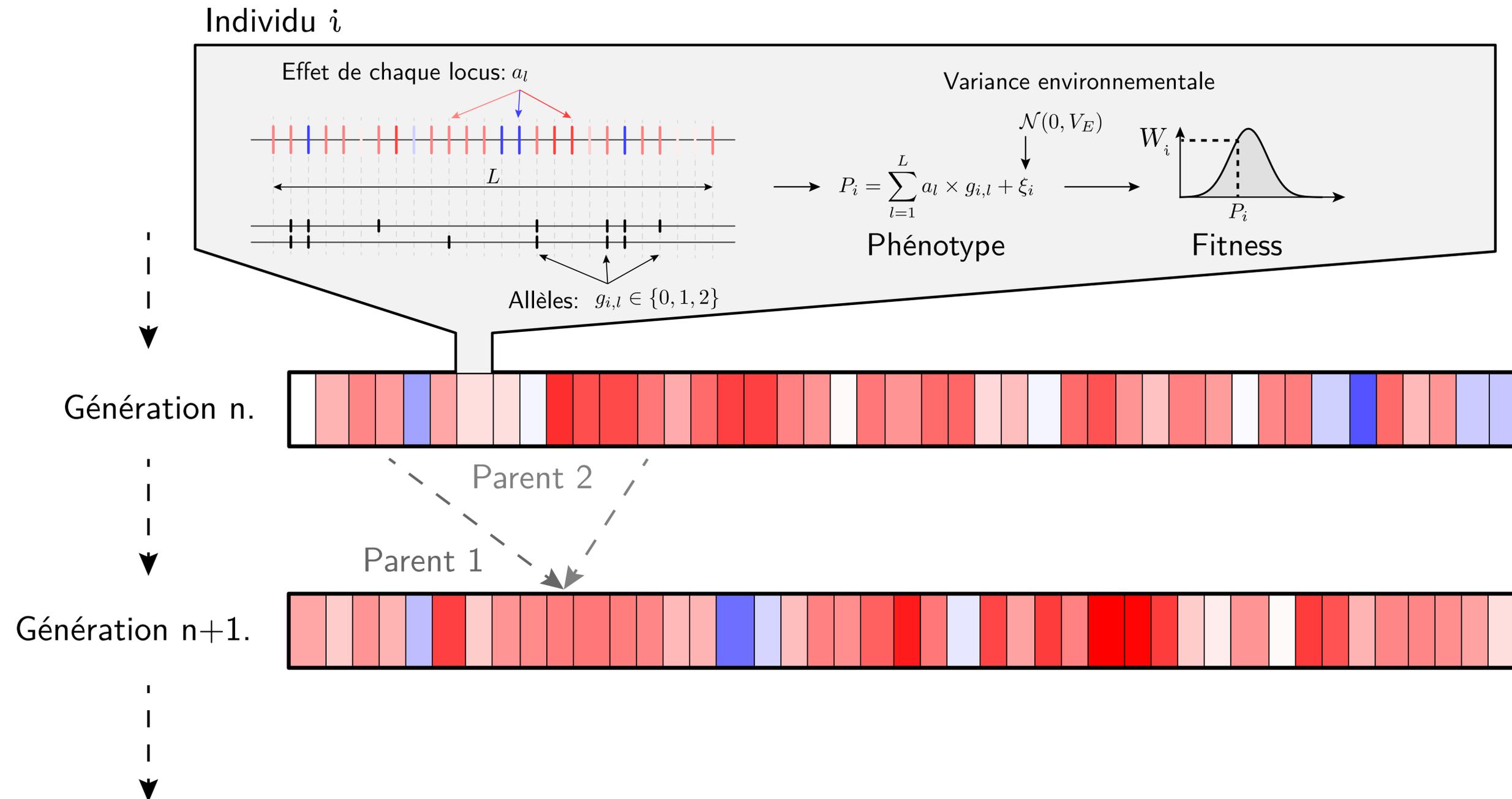
Chapitre 4

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



Peut-on transposer vers la génétique quantitative.

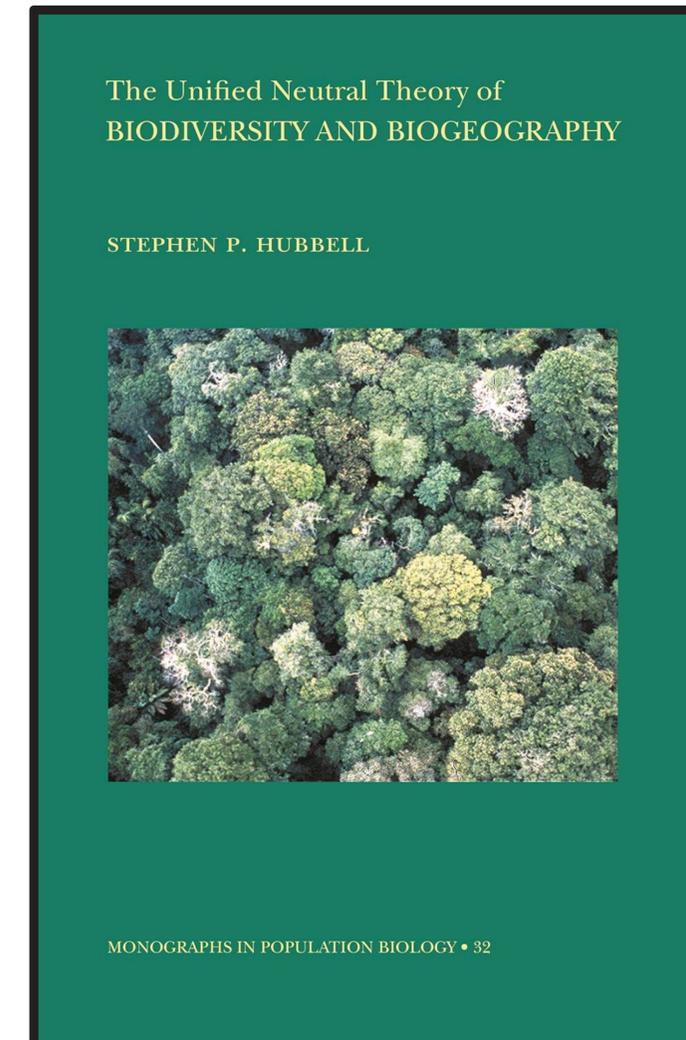
En considérant un phénotype comme la somme de plein de loci à faibles effets.



Certains concepts peuvent-ils s'appliquer en conservation?

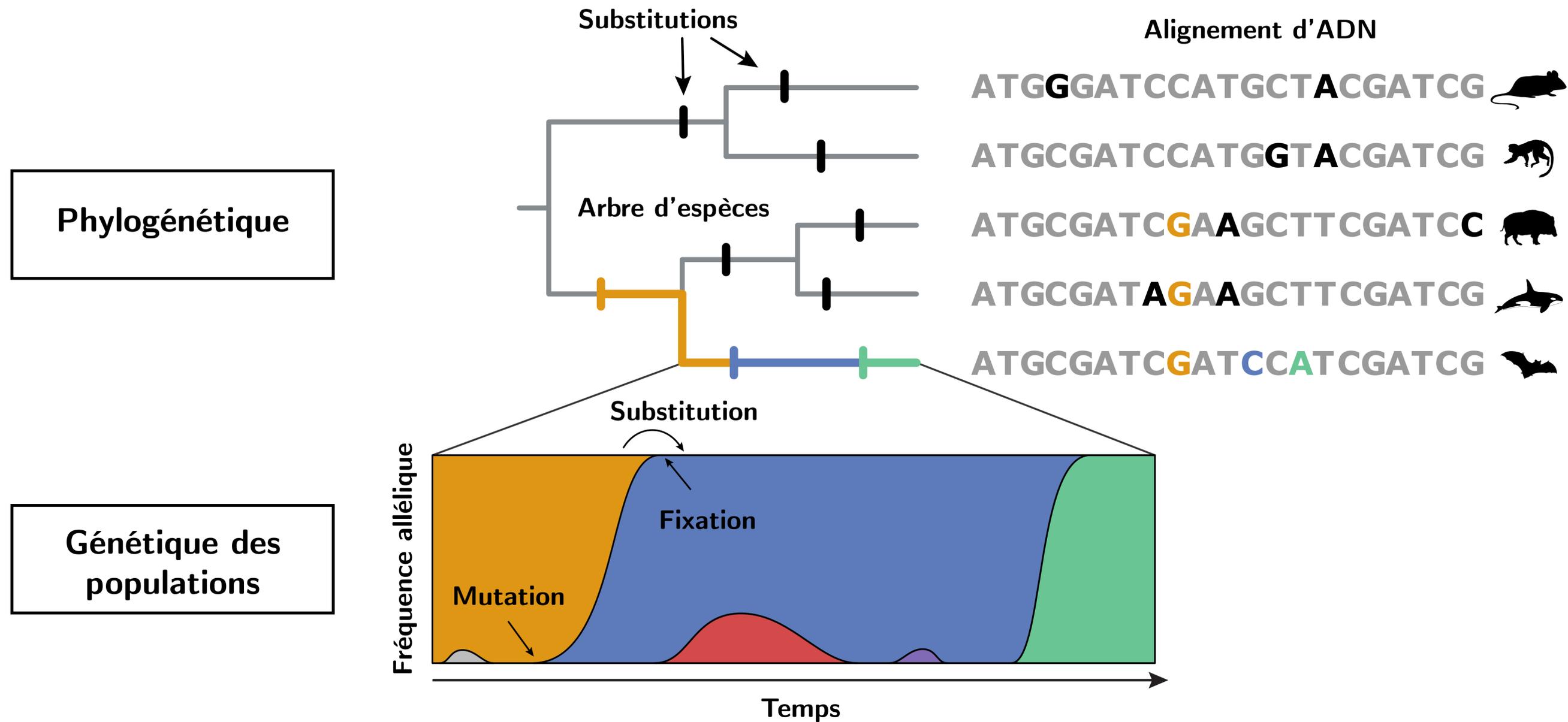
Taille efficace et théorie neutre en particulier sont utiles.

- **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.



Pour étudier les différences entre espèces?

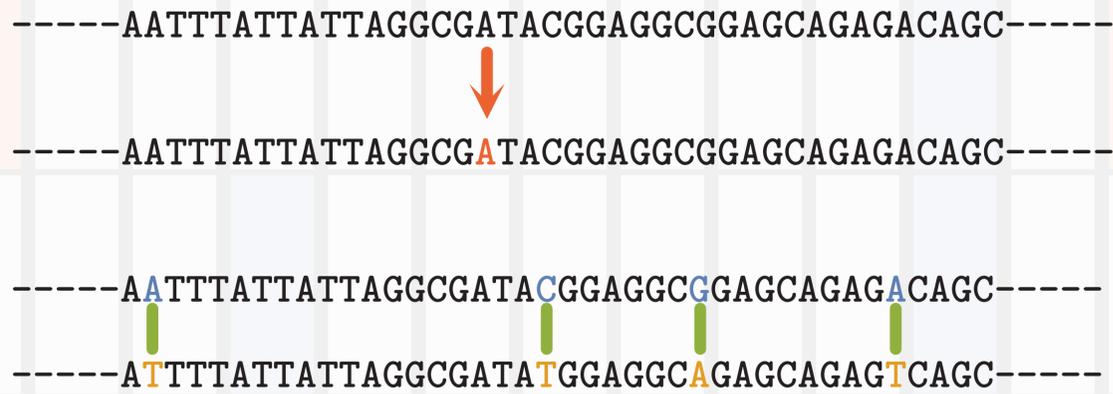
La divergence entre espèces provient de mutations qui ont été fixées.



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

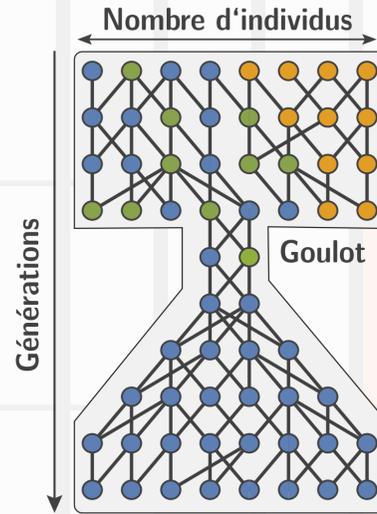
Chapitre 1

La mutation



Chapitre 2

La taille efficace de population



Chapitre 3

La recombinaison

