

Stochasticité en génétique des populations:

interférence entre mutations et sélection pour le sexe et la recombinaison

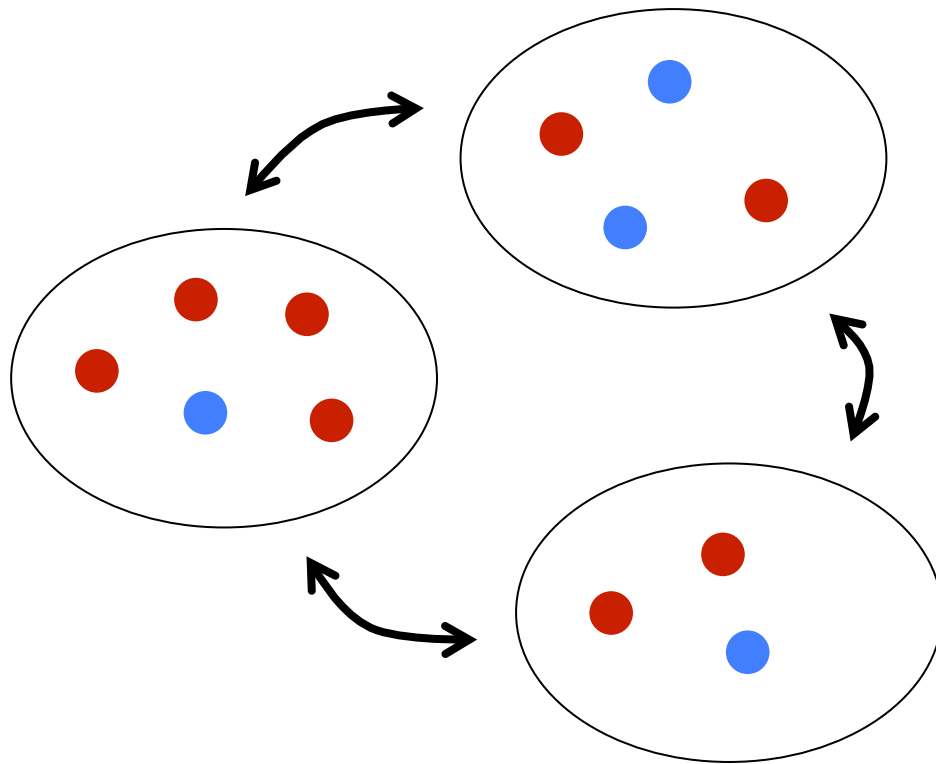
Denis Roze

Station Biologique de Roscoff

CNRS

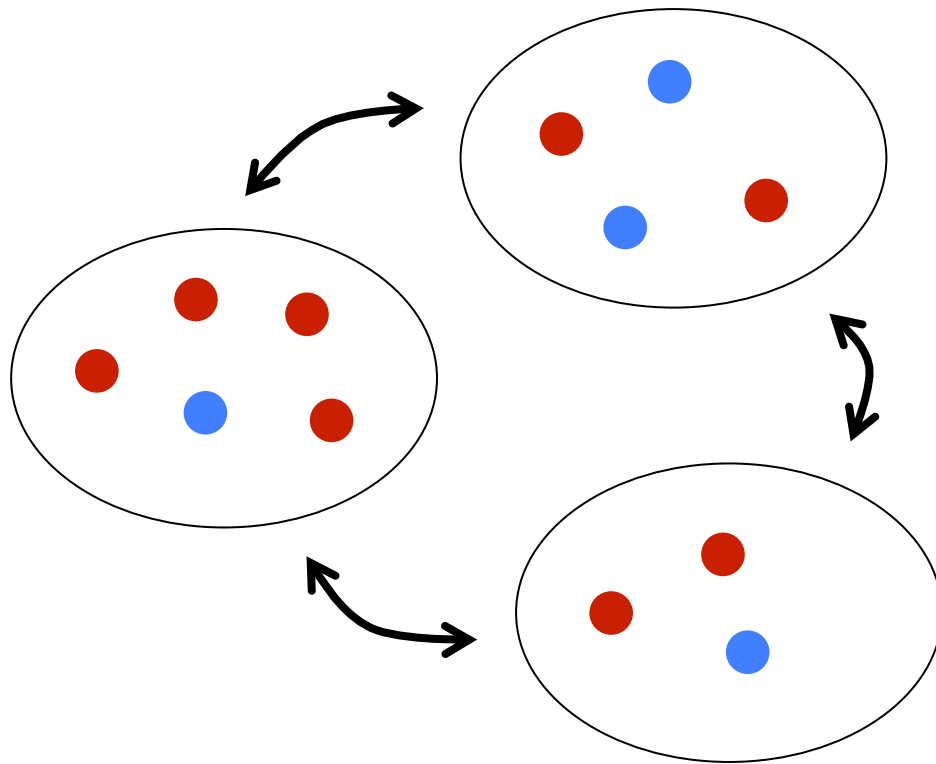
Génétique des populations

Etudes des fréquences des allèles au sein des populations, et de leur évolution temporelle sous l'effet de différents processus:



Génétique des populations

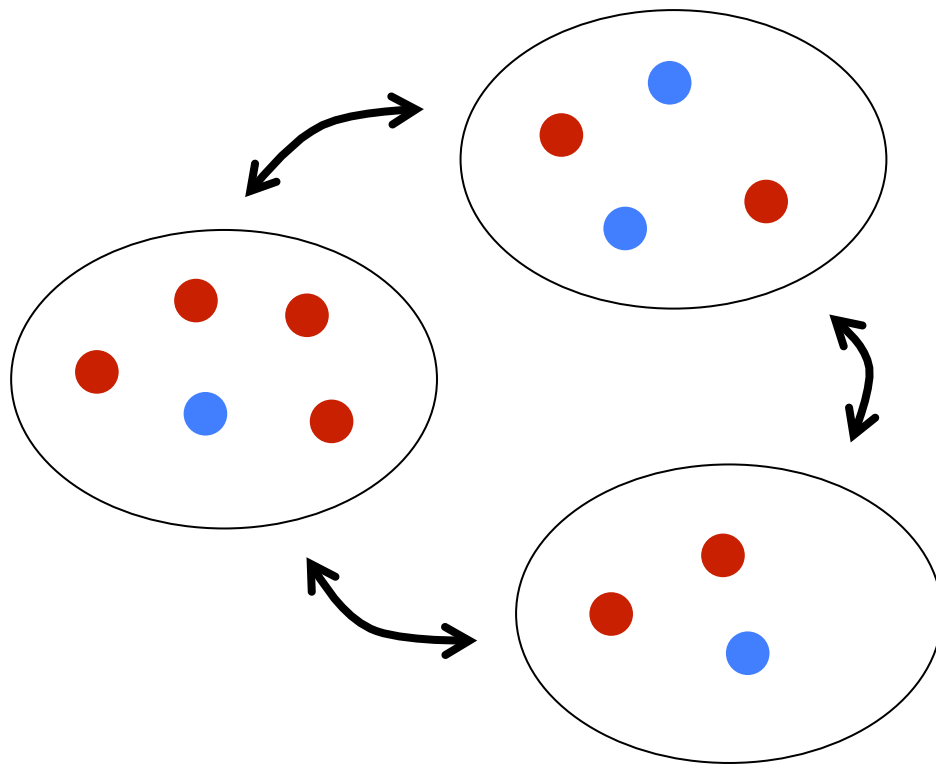
Etudes des fréquences des allèles au sein des populations, et de leur évolution temporelle sous l'effet de différents processus:



- mutation

Génétique des populations

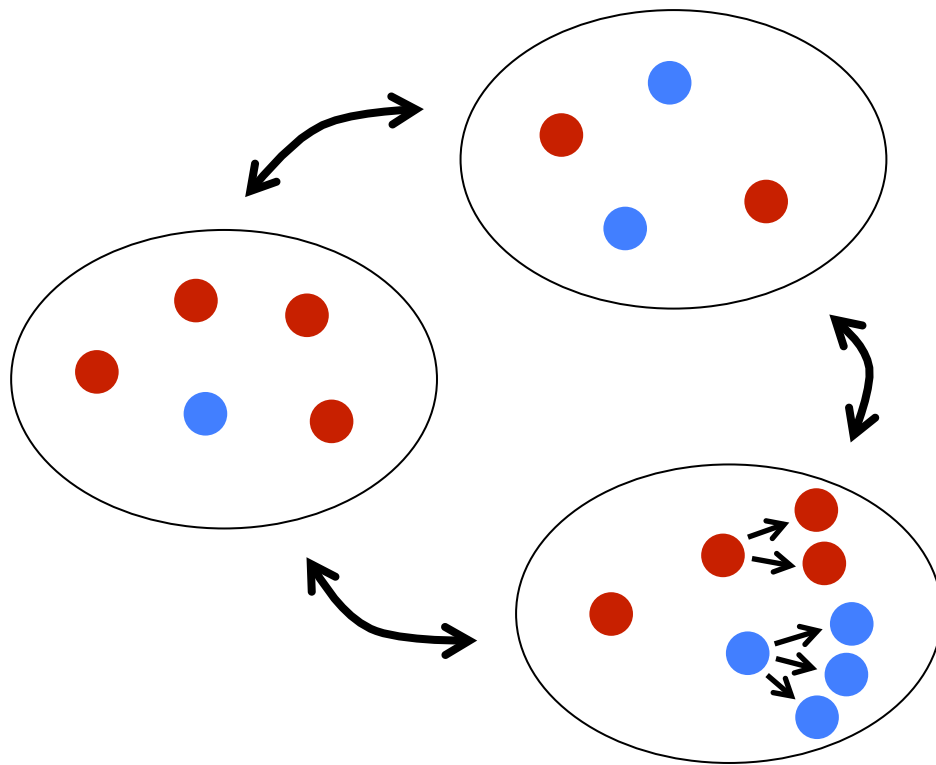
Etudes des fréquences des allèles au sein des populations, et de leur évolution temporelle sous l'effet de différents processus:



- mutation
- migration

Génétique des populations

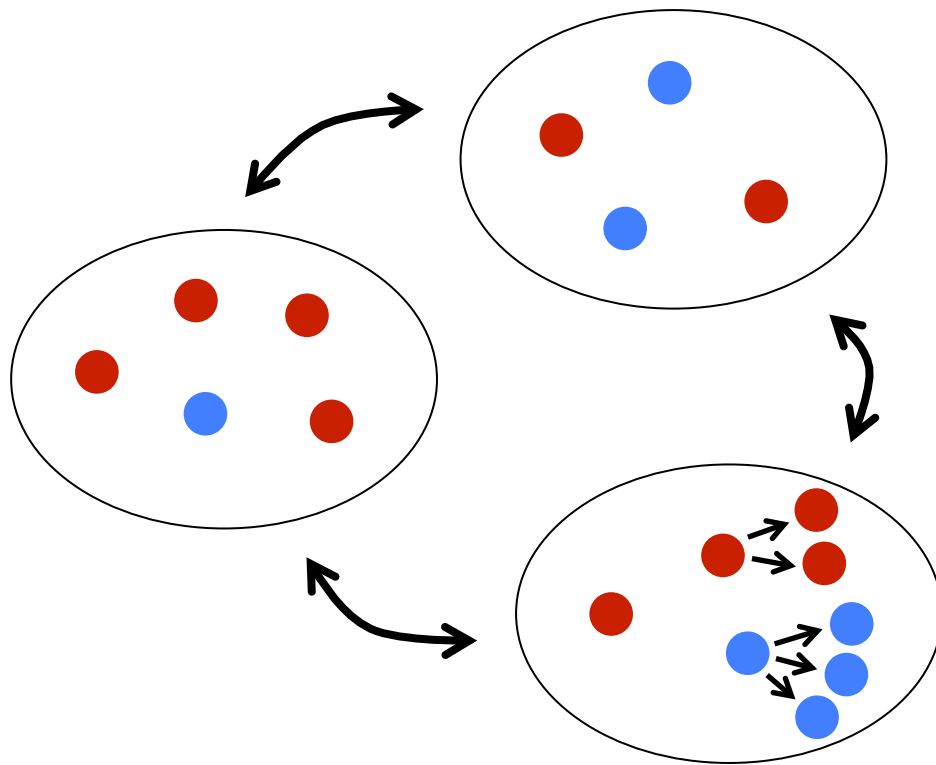
Etudes des fréquences des allèles au sein des populations, et de leur évolution temporelle sous l'effet de différents processus:



- mutation
- migration
- sélection

Génétique des populations

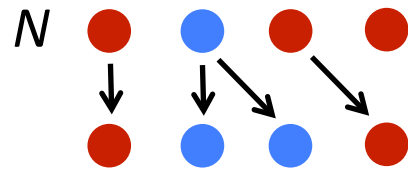
Etudes des fréquences des allèles au sein des populations, et de leur évolution temporelle sous l'effet de différents processus:



- mutation
- migration
- sélection
- dérive

Dérive génétique

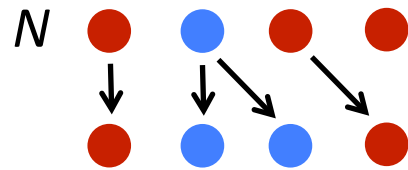
Le modèle de Wright-Fisher :



Génération discrète, tirage multinomial des génotypes des descendants parmi les parents

Dérive génétique

Le modèle de Wright-Fisher :



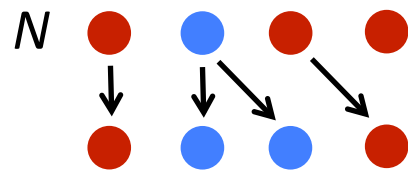
Génération discrètes, tirage multinomial des génotypes des descendants parmi les parents

Grandes populations: approximation par modèle de diffusion

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 (V_{\delta p} \varphi)}{\partial p^2} \quad (\text{Kimura})$$

Dérive génétique

Le modèle de Wright-Fisher :



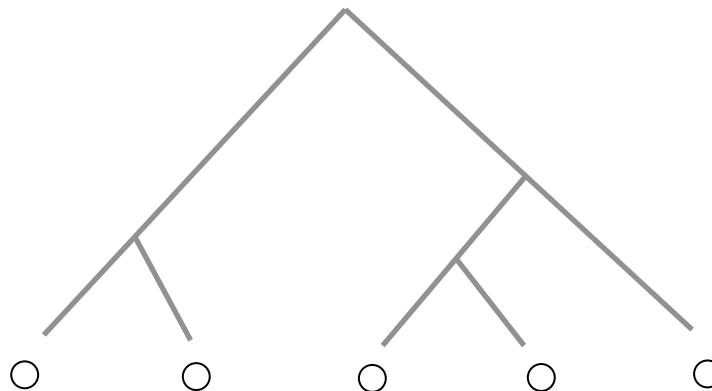
Génération discrète, tirage multinomial des génotypes des descendants parmi les parents

Grandes populations: approximation par modèle de diffusion

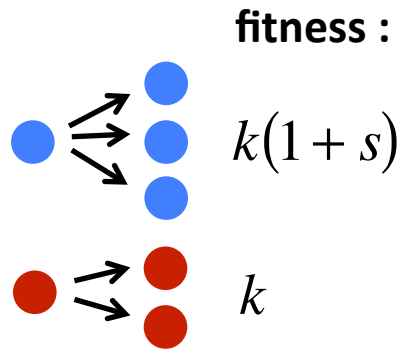
$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = \frac{1}{2} \frac{\partial^2 (V_{\delta p} \phi)}{\partial p^2} \quad (\text{Kimura})$$

Coalescent:

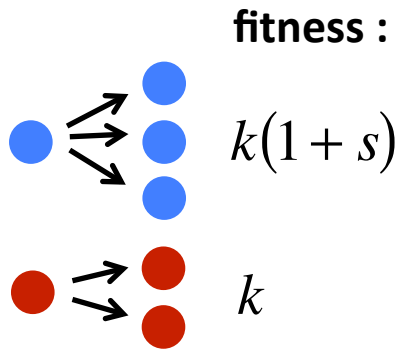
(Kingman)



Sélection et dérive



Sélection et dérive

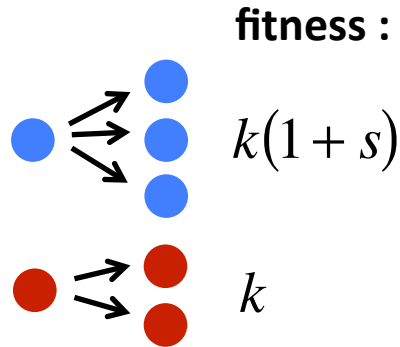


Modèle de diffusion :

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = -M_{\delta p} \varphi + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 (V_{\delta p} \varphi)}{\partial p^2}$$

$$\left[\begin{array}{l} M_{\delta p} = sp(1-p) \\ V_{\delta p} = p(1-p)/N \end{array} \right.$$

Sélection et dérive



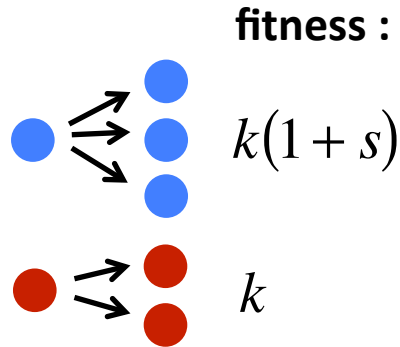
Modèle de diffusion :

$$\frac{\partial \varphi}{\partial t} = -M_{\delta p} \varphi + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 (V_{\delta p} \varphi)}{\partial p^2} \quad \left[\begin{array}{l} M_{\delta p} = sp(1-p) \\ V_{\delta p} = p(1-p)/N \end{array} \right.$$

Probabilité de fixation d'une mutation avantageuse:

$$P_{\text{fix}} = \frac{1 - \exp[-2s]}{1 - \exp[-2Ns]} \approx 2s$$

Sélection et dérive



Modèle de diffusion :

$$\frac{\partial \phi}{\partial t} = -M_{\delta p} \phi + \frac{1}{2} \frac{\partial^2 (V_{\delta p} \phi)}{\partial p^2} \quad \left[\begin{array}{l} M_{\delta p} = sp(1-p) \\ V_{\delta p} = p(1-p)/N \end{array} \right.$$

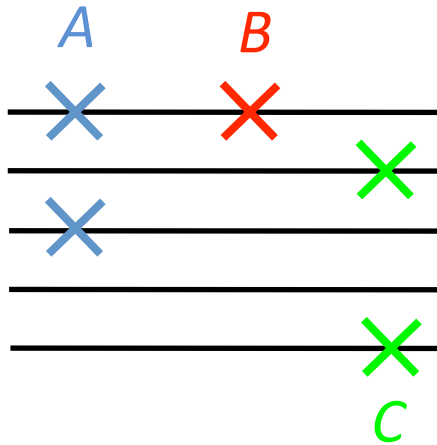
Probabilité de fixation d'une mutation avantageuse:

$$P_{\text{fix}} = \frac{1 - \exp[-2s]}{1 - \exp[-2Ns]} \approx 2s$$

Distribution de probabilité à l'équilibre mutation-sélection-dérive:

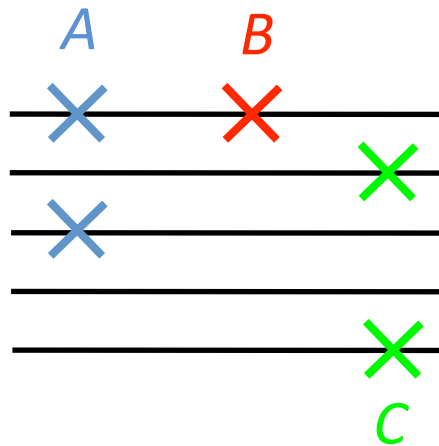
$$\phi(p) = K \exp[-2Ns] p^{2Nu-1} (1-p)^{2Nv-1}$$

Systemes multilocus, selection, derive



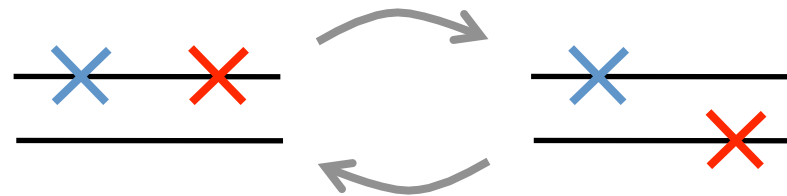
Plusieurs mutations à différents locus

Systemes multilocus, sélection, dérive



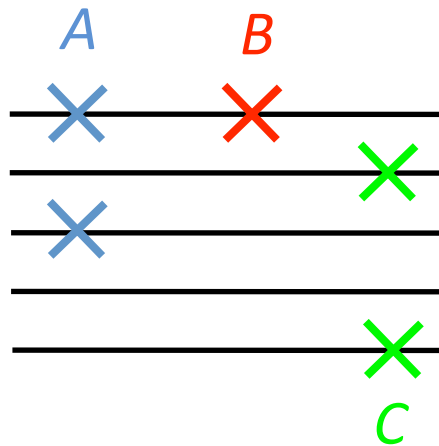
Plusieurs mutations à différents locus

Effet de la recombinaison:



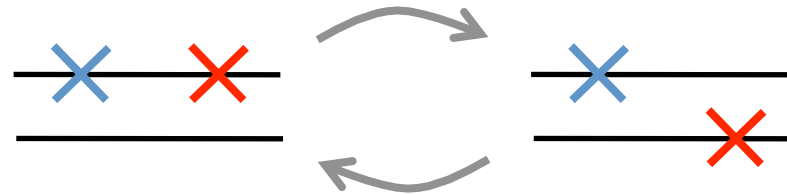
La recombinaison casse les associations statistiques entre allèles ("déséquilibres de liaison")

Systemes multilocus, sélection, dérive



Plusieurs mutations à différents locus

Effet de la recombinaison:

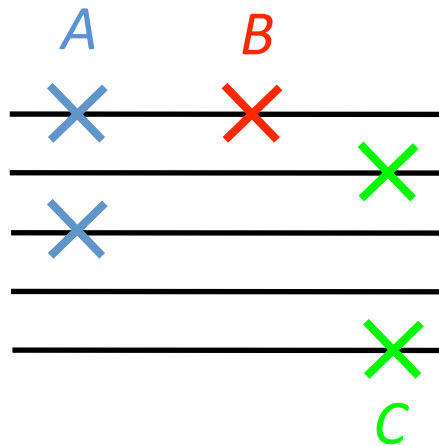


La recombinaison casse les associations statistiques entre allèles ("déséquilibres de liaison")

Sources de déséquilibre de liaison:

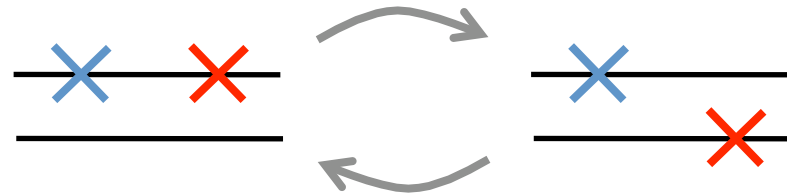
- épistasie (interactions entre mutations)

Systemes multilocus, sélection, dérive



Plusieurs mutations à différents locus

Effet de la recombinaison:



La recombinaison casse les associations statistiques entre allèles ("déséquilibres de liaison")

Sources de déséquilibre de liaison:

- épistasie (interactions entre mutations)
- sélection + dérive ("effet Hill-Robertson")

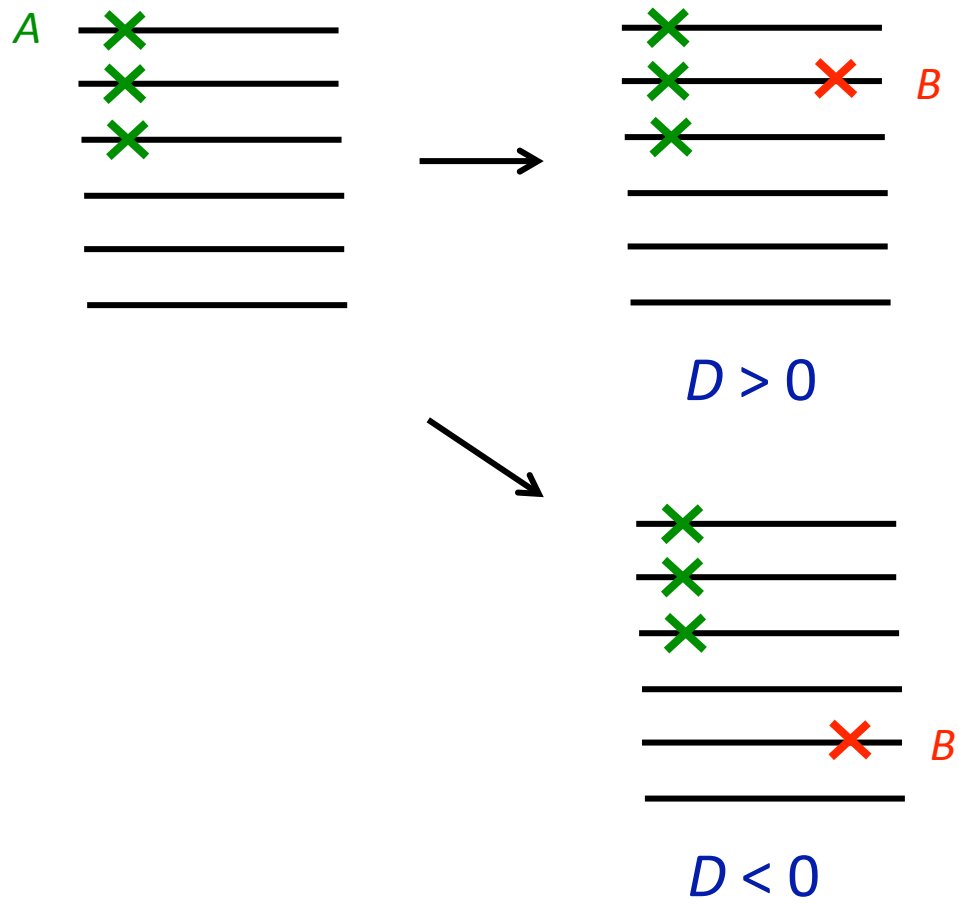
L'effet Hill-Robertson

Ex: *A* et *B* allèles avantageux



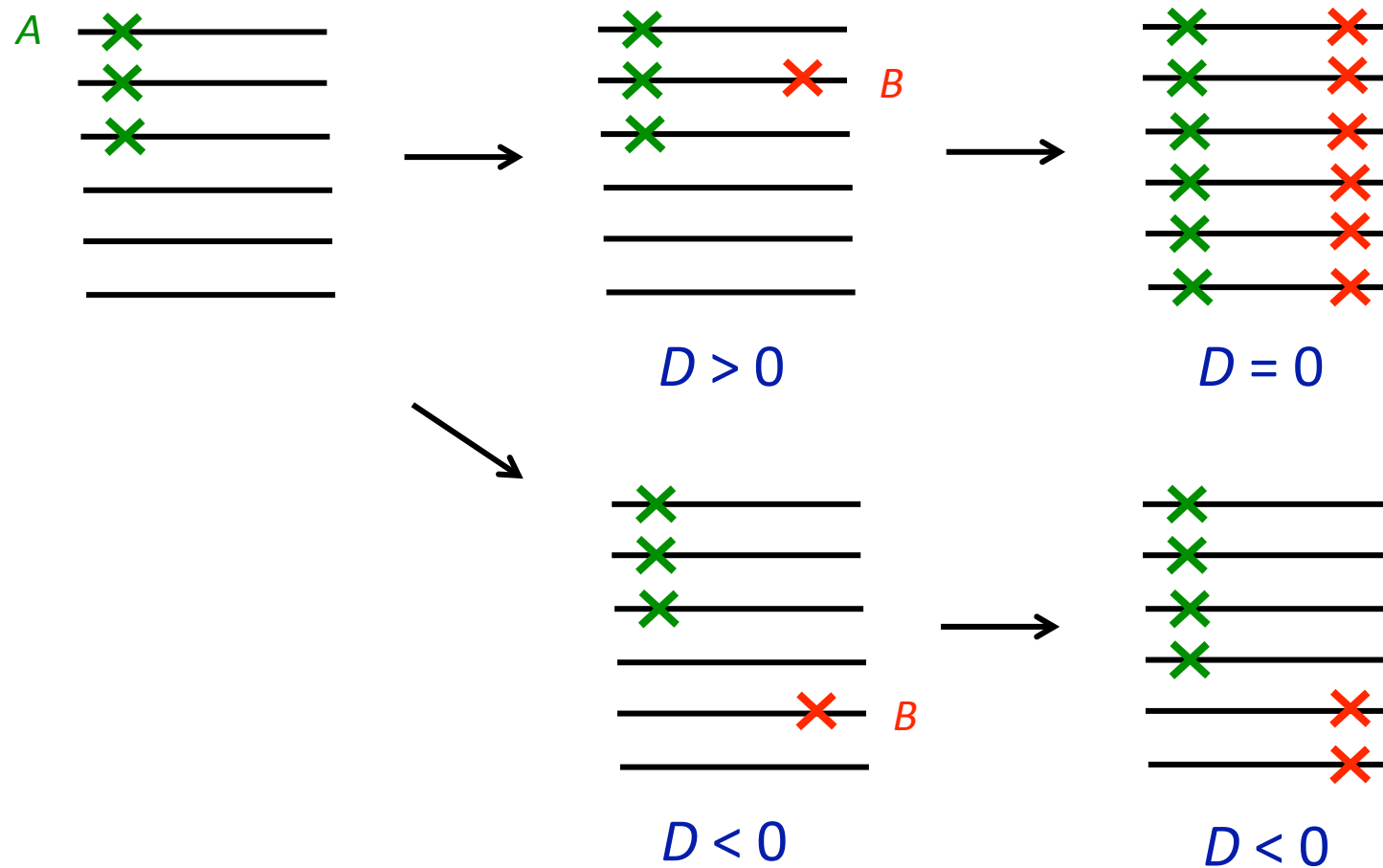
L'effet Hill-Robertson

Ex: *A* et *B* allèles avantageux



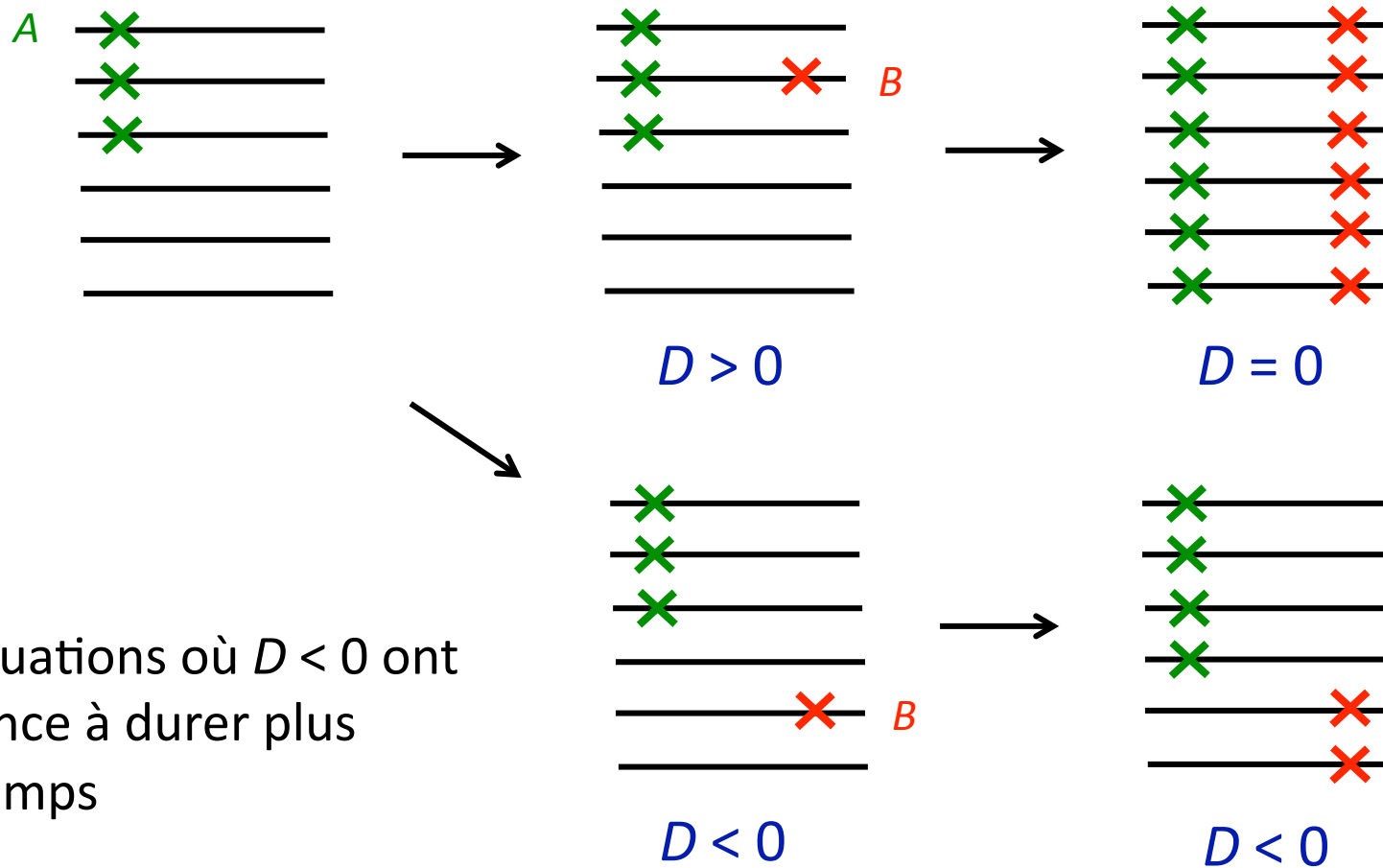
L'effet Hill-Robertson

Ex: A et B allèles avantageux



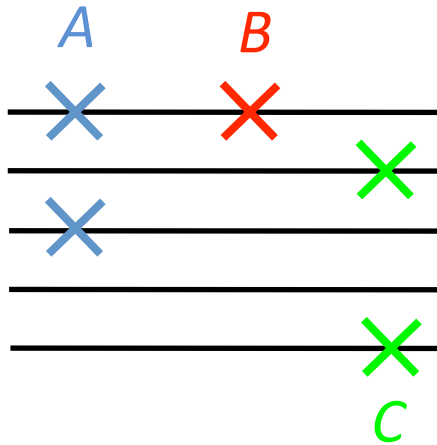
L'effet Hill-Robertson

Ex: A et B allèles avantageux

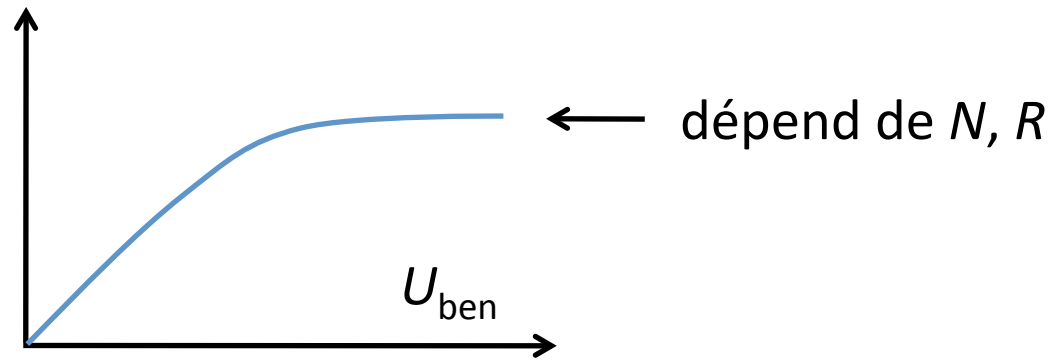


Les situations où $D < 0$ ont tendance à durer plus longtemps

Systemes multilocus, selection, derive

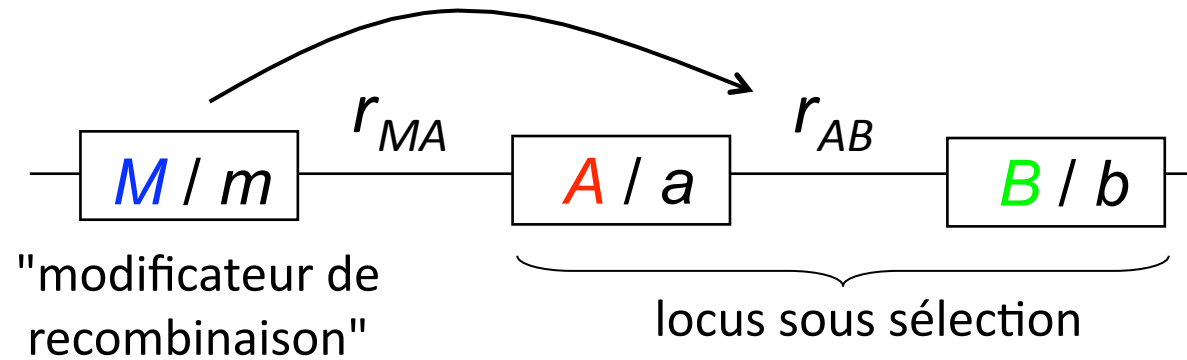


Une limite au taux d'adaptation ?

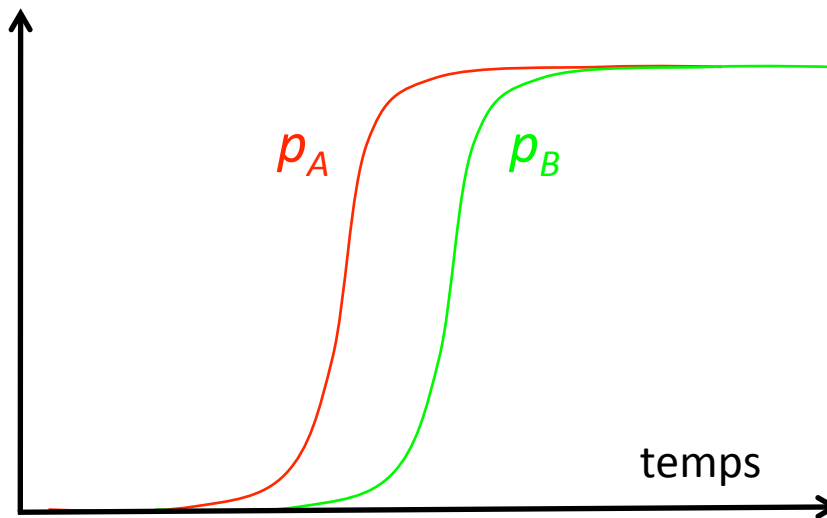
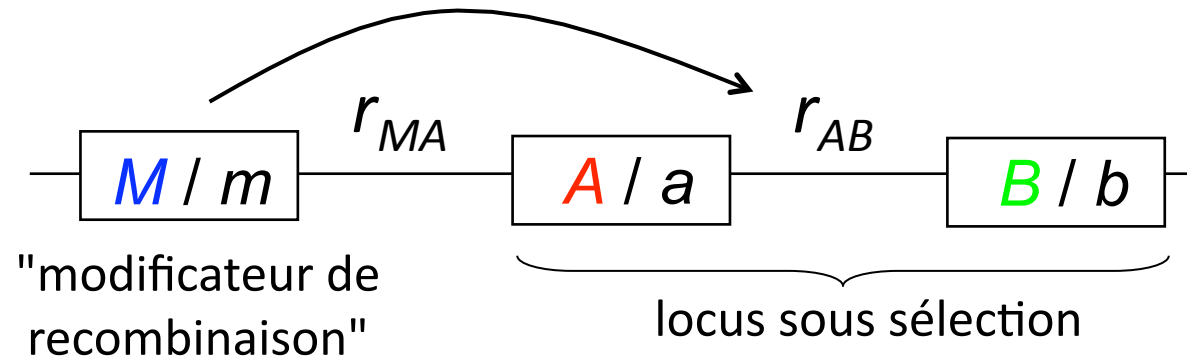


Avantage de la recombinaison ?

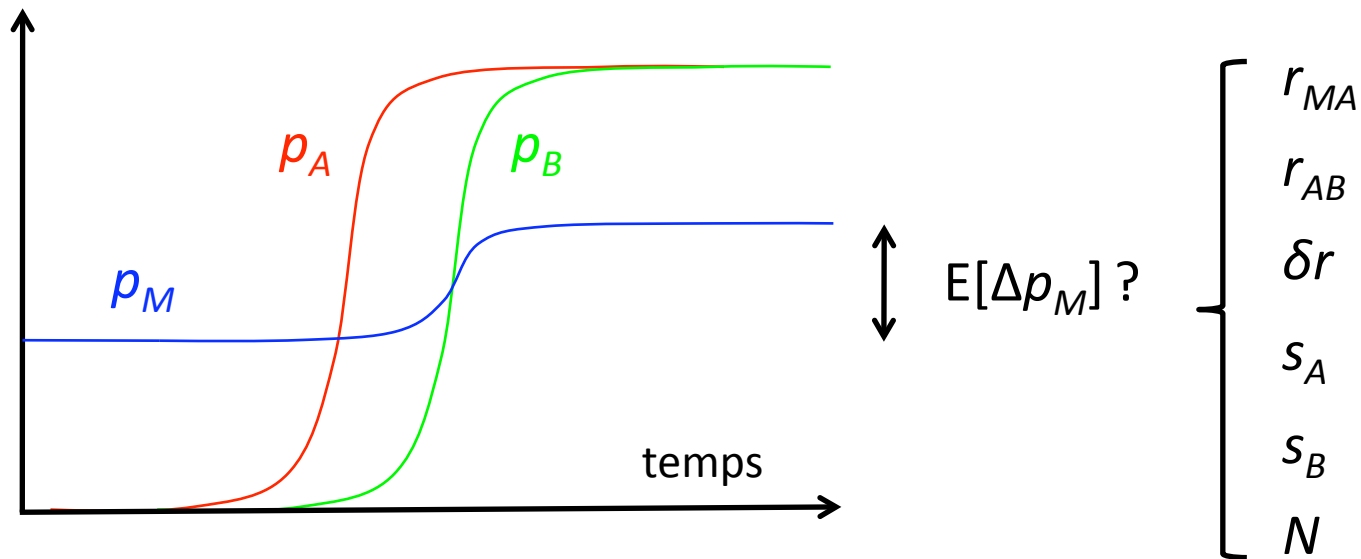
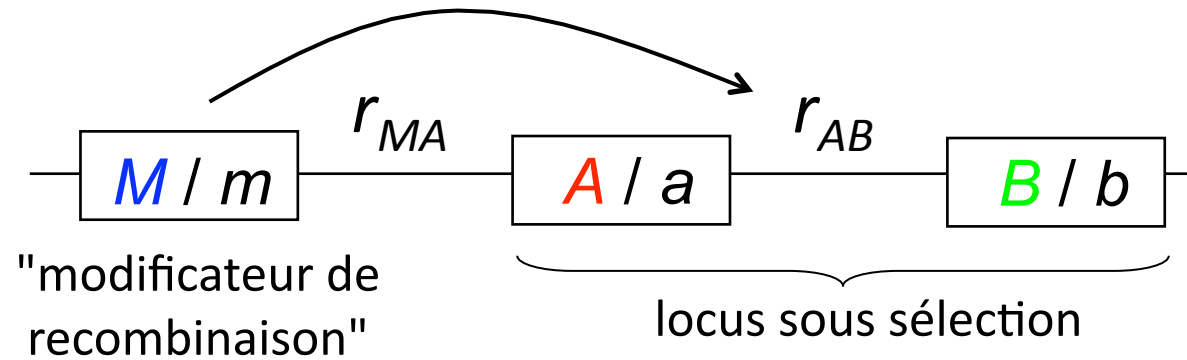
Evolution de la recombinaison



Evolution de la recombinaison

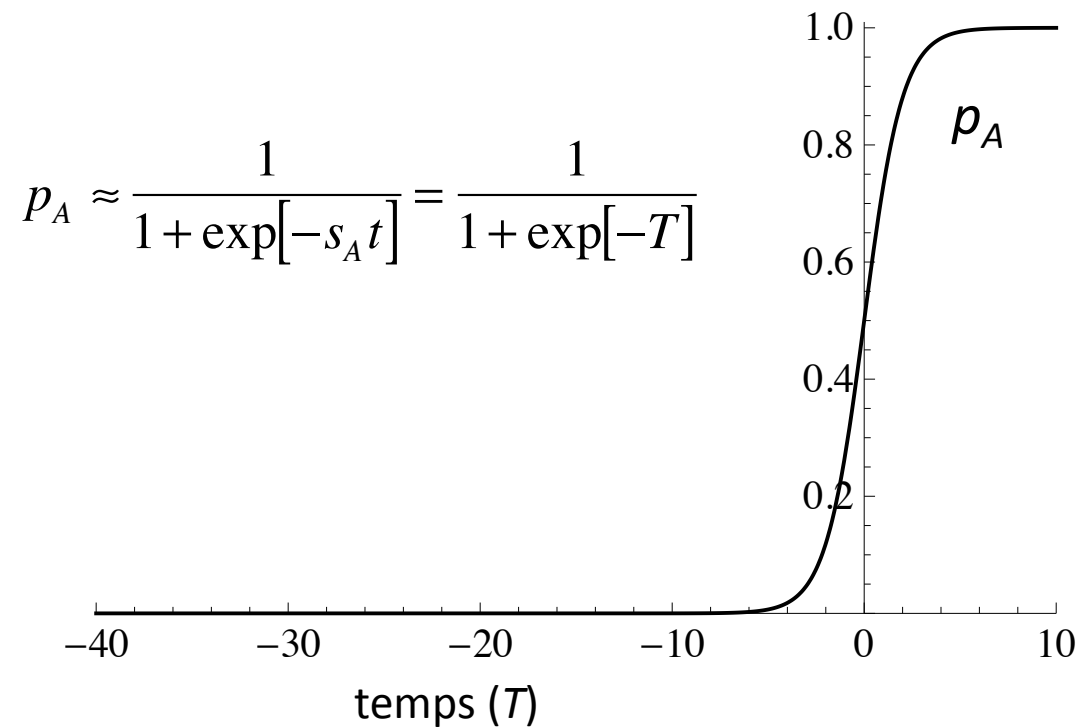


Evolution de la recombinaison



Interférence entre mutations

Grande population ($N s \gg 1$): les mutations avantageuses échappent à l'extinction lorsqu'elles sont rares avec une probabilité $\approx 2s$, puis augmentent en fréquence de manière déterministe.



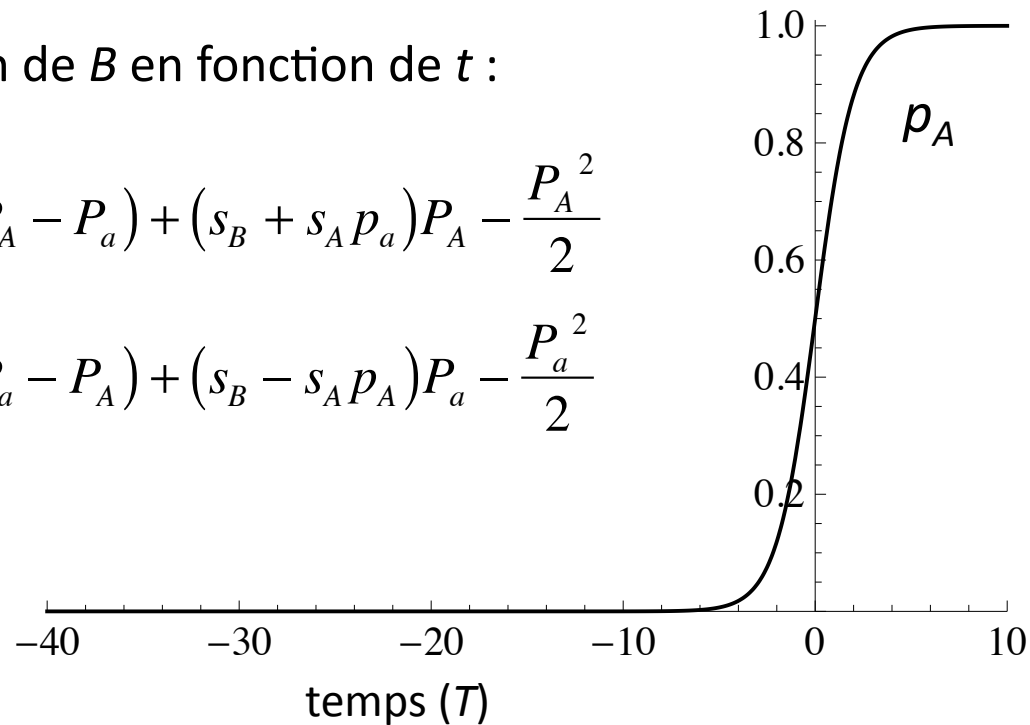
Interférence entre mutations

Grande population ($N s \gg 1$): les mutations avantageuses échappent à l'extinction lorsqu'elles sont rares avec une probabilité $\approx 2s$, puis augmentent en fréquence de manière déterministe.

Prob. de fixation de B en fonction de t :

$$-\frac{\partial P_A}{\partial t} = -r_{AB} p_a (P_A - P_a) + (s_B + s_A p_a) P_A - \frac{P_A^2}{2}$$

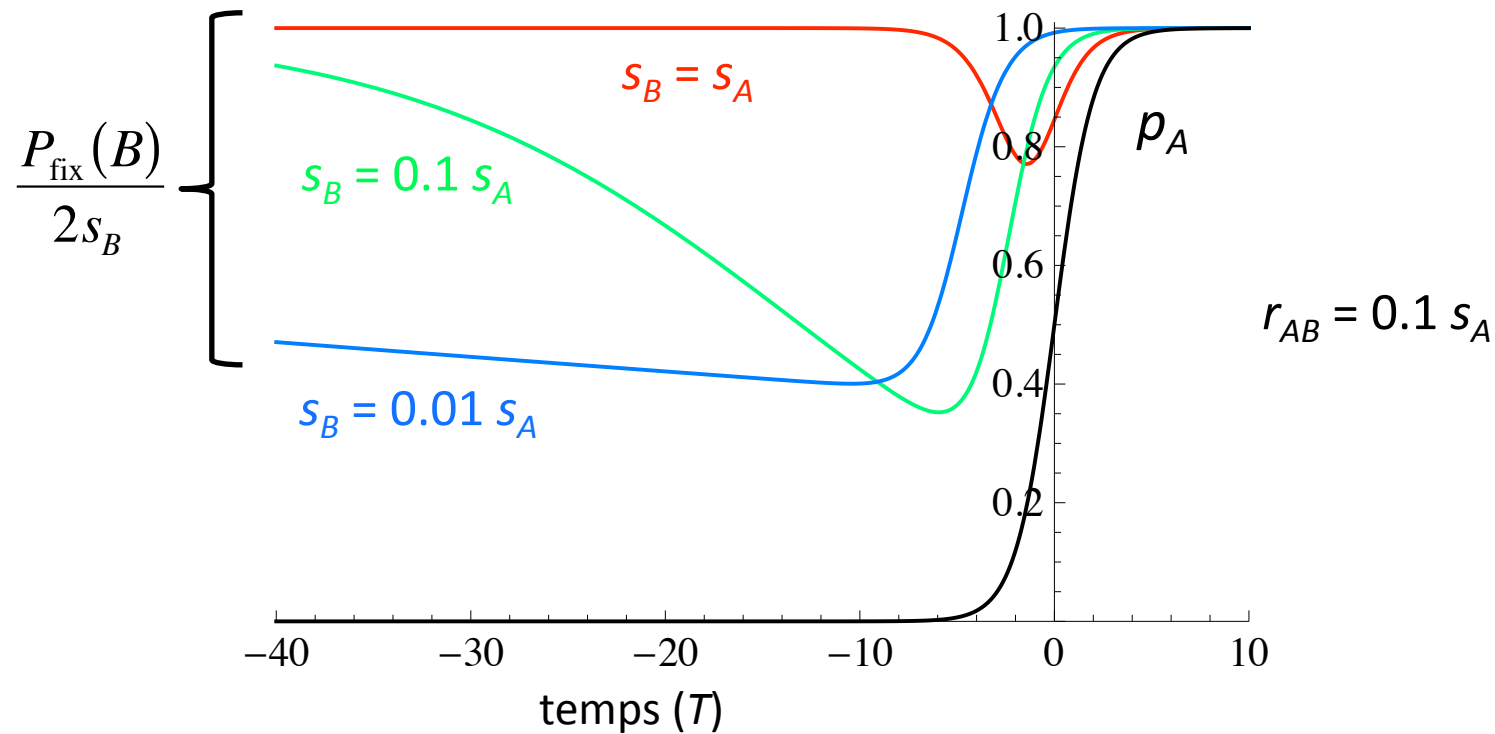
$$-\frac{\partial P_a}{\partial t} = -r_{AB} P_A (P_a - P_A) + (s_B - s_A P_A) P_a - \frac{P_a^2}{2}$$



(Barton 1995 *Genetics*)

Interférence entre mutations

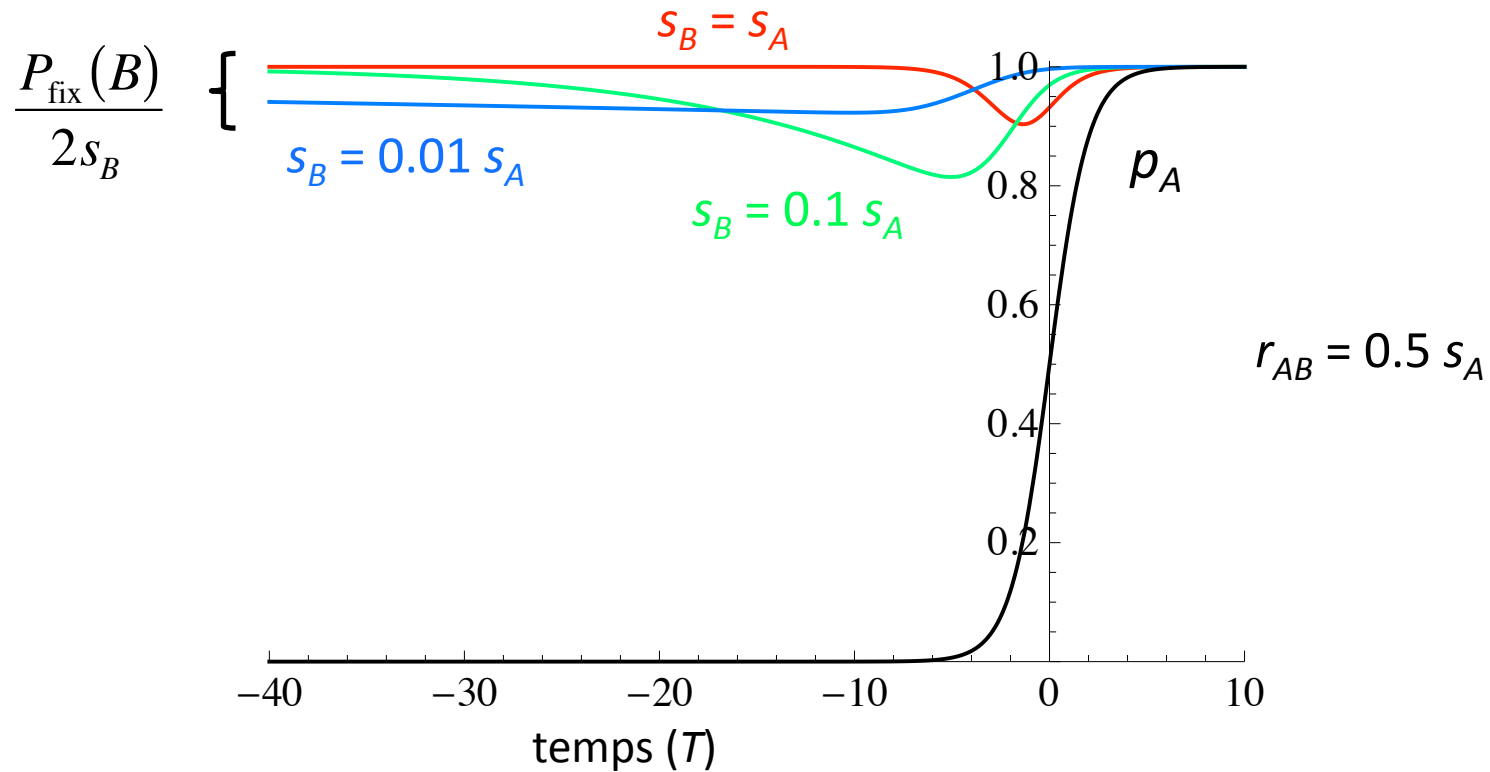
Grande population ($N s \gg 1$): les mutations avantageuses échappent à l'extinction lorsqu'elles sont rares avec une probabilité $\approx 2s$, puis augmentent en fréquence de manière déterministe.



(Barton 1995 *Genetics*)

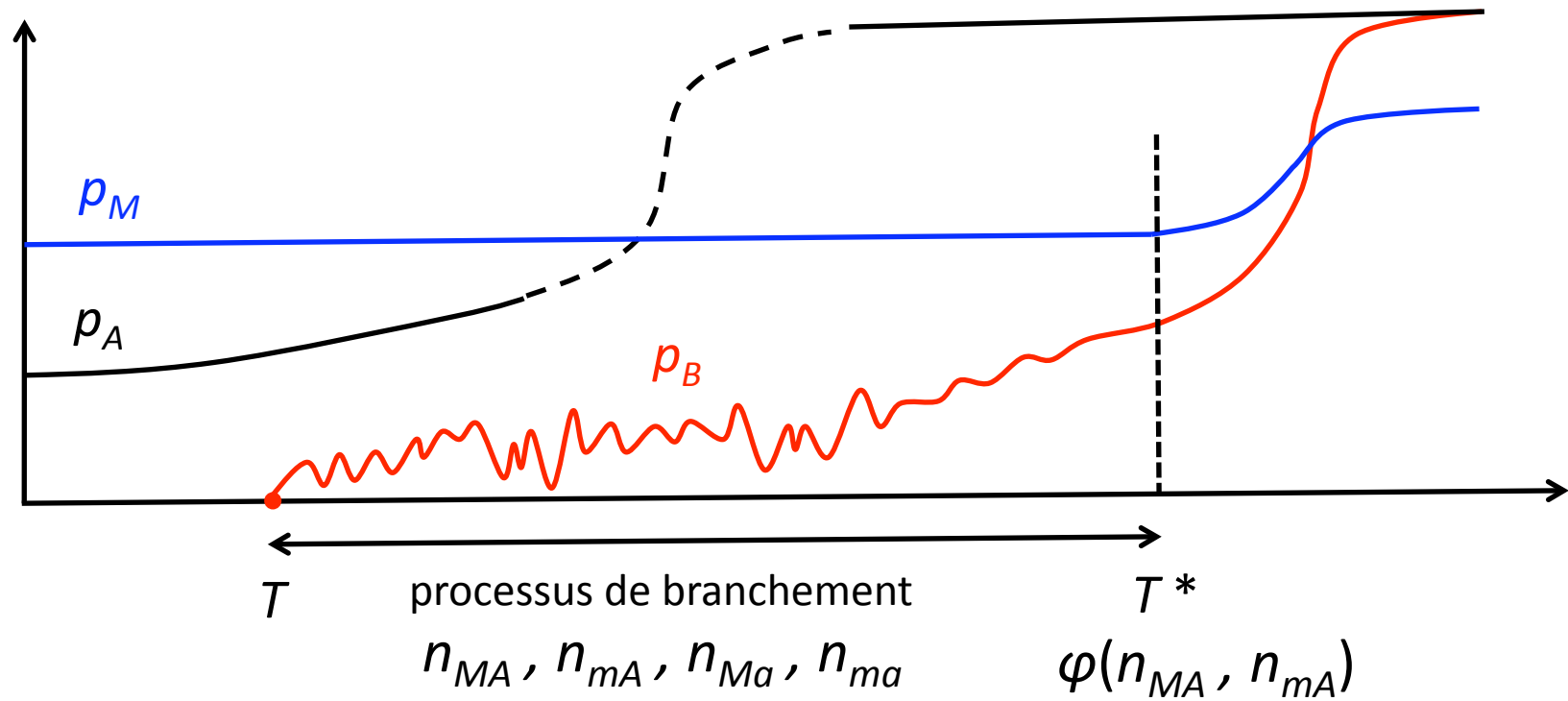
Interférence entre mutations

Grande population ($N s \gg 1$): les mutations avantageuses échappent à l'extinction lorsqu'elles sont rares avec une probabilité $\approx 2s$, puis augmentent en fréquence de manière déterministe.



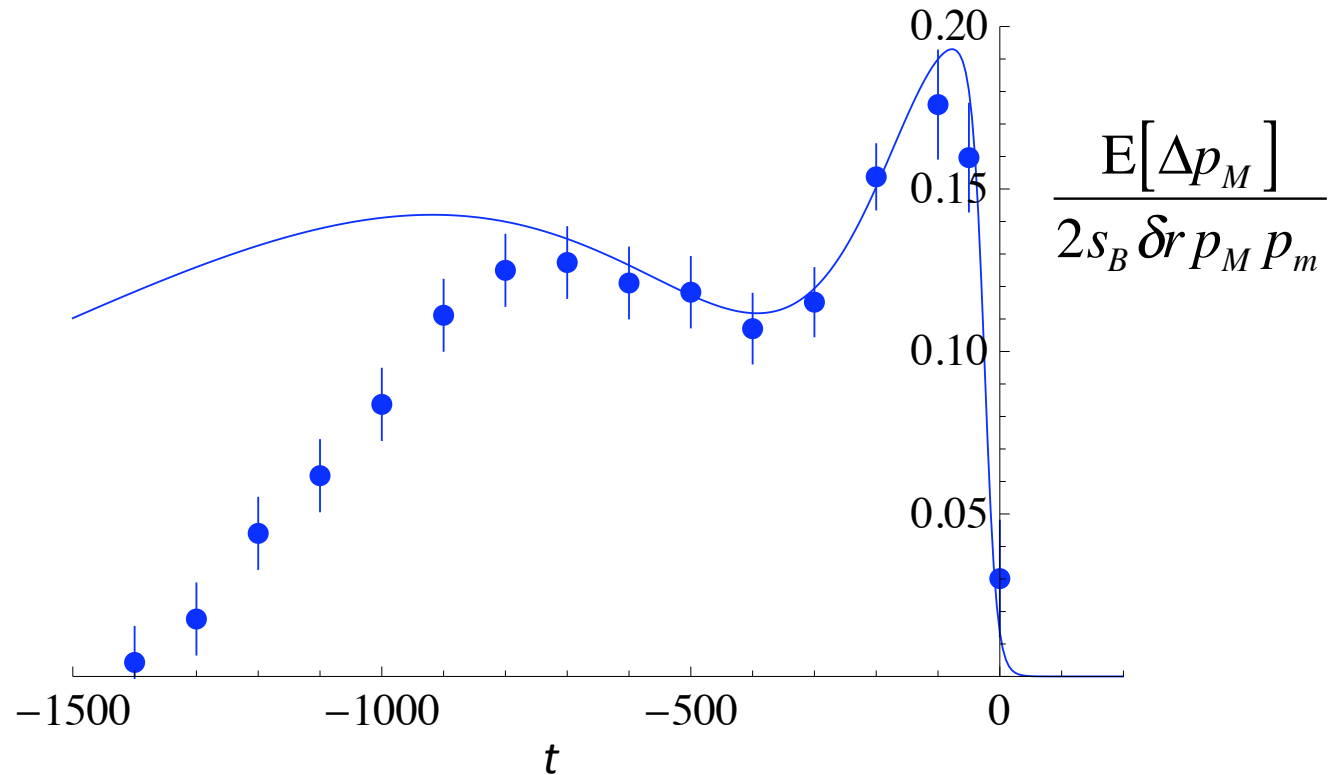
(Barton 1995 *Genetics*)

Sélection pour la recombinaison



(Roze & Barton 2006 *Genetics*)

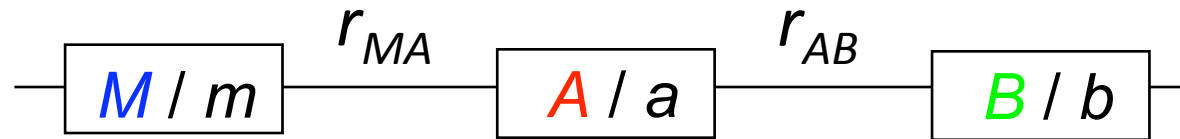
Sélection pour la recombinaison



$$E[\Delta p_M] \approx \frac{s_B \delta r p_M p_m}{\ln(N s_B)} \text{fc} \left[\frac{s_B}{s_A}, \frac{r_{MA}}{s_A}, \frac{r_{AB}}{s_A} \right]$$

(Roze & Barton 2006 *Genetics*)

Séparation d'échelles de temps



Variables:

$$E_t[p_M], E_t[p_A], E_t[p_A p_a] \dots \quad \text{variables "lentes"}$$

$$E_t[D_{AB}], E_t[p_A D_{AB}], E_t[D_{MA} D_{AB}] \dots \quad \text{variables "rapides"}$$

Si $s_A, s_B, 1/N \ll r_{AB}$:

$$E_t[D_{AB}] \approx -\frac{2s_A s_B}{2N r_{AB}^3} E_t[p_A p_a p_B p_b]$$

Conclusions

- La stochasticité joue un rôle important dans l'évolution des systèmes multilocus: génère des associations statistiques entre allèles, qui limitent l'efficacité de la sélection
- Donne un avantage à la recombinaison qui permet de casser ces associations statistiques
- Cet effet est amplifié dans le cas de populations fragmentées en sous-populations de petite taille
- Difficile d'obtenir des prédictions analytiques simples

Merci!

