



Introduction à la génétique évolutive et quantitative

Master 1 Biologie Végétale (ADAM) et Master 1 Bioinformatique

Maxime Bonhomme

Laboratoire de Recherche en Sciences Végétales



Bien avant la découverte de l'ADN (1953)...

Hérédité biologique

Gregor Mendel (1822 – 1884)

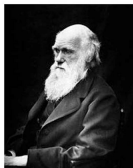


moine, botaniste, 1^{er} généticien

Evolution des espèces

Charles Darwin (1809-1882)

Alfred Russel Wallace (1823-1913)



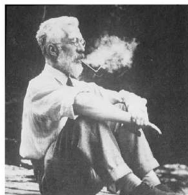
biologiste et naturaliste



naturaliste, géographe,
explorateur, anthropologue

Génétique et statistique

Ronald A Fischer (1890 – 1962)



biologiste et statisticien

Sewall Wright (1889 – 1988)



biologistes, généticiens
des populations

JBS Haldane (1892 – 1964)





Introduction à la génétique évolutive et quantitative

Hérédité mendélienne

Génétique quantitative

bases mendéliennes de la génétique quantitative
effet des gènes sur un caractère (phénotype)
ressemblance entre apparentés

Cartographie génétique

chromosomes, gènes, méiose et recombinaison
cartographie génétique

Génétique des populations

Résumé, notations

résumé
notations

















Hérédité mendélienne



Mendel cherche à comprendre les mécanismes de l'hérédité en étudiant le pois (*Pisum sativum*) :

Caractères étudiés

Graine		Fleur	Cosse		Tige	
Forme	Cotylédons	Couleur	Forme	Couleur	Emplacement	Taille
						
Gris & lisse	Jaune	Blanc	Plein	Jaune	Cosse axiale Fleur tout du long	Long (~3m)
						
Blanc & Ridé	Vert	Violet	Étroit	Vert	Cosse terminales Fleurs en haut	Court (~30 cm)
1	2	3	4	5	6	7

(source : Wikipedia)



Les lois de Mendel définissent la manière dont les gènes et les caractères se transmettent de génération en génération

Vers 1850, Mendel découvre que :

- un organisme hérite de 2 facteurs pour chaque caractère (les facteurs héréditaires de Mendel sont aujourd'hui appelés **gènes**).
- un caractère peut présenter 2 formes différentes (aujourd'hui appelées **allèles**).
- le facteur **dominant** masque le facteur **récessif** (pour un caractère X Mendel note le facteur dominant X , le récessif x).
- les 2 facteurs se séparent durant la formation des gamètes (**Loi de ségrégation** qui correspond à la séparation des paires de chromosomes homologues durant la méiose).
- les paires de facteurs se séparent de façon indépendante les unes des autres (**Loi de ségrégation indépendante** qui correspond à l'assortiment indépendant des paires de chromosomes homologues à la métaphase 1 de la première division méiotique).



Redécouverte des lois de Mendel

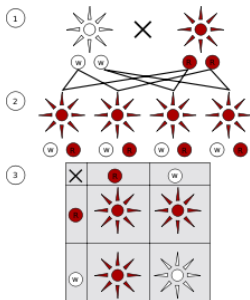
Carl Correns (1900)

- **Première loi** : loi d'uniformité des hybrides de première génération.
- **Deuxième loi** : loi de disjonction des allèles.
- **Troisième loi** : ségrégation indépendante des caractères héréditaires multiples.



Redécouverte des lois de Mendel

- **Première loi** : si l'on croise 2 races pures distinctes par un seul caractère (homozygotes), tous les descendants de la première génération (hybrides F_1) sont identiques tant pour le phénotype que le génotype, et sont hétérozygotes.
- **Deuxième loi** : lorsqu'on croise des F_1 entre eux, on obtient une génération F_2 où ségrège à nouveau les 2 versions du caractère dans des proportions bien définies (loi « de ségrégation des caractères dans la génération F_2).



(source : Wikipedia)



Redécouverte des lois de Mendel

- Troisième loi** : ségrégation indépendante des caractères héréditaires multiples : Cette règle ne s'applique que si les gènes responsables des caractéristiques se situent sur différents chromosomes ou s'ils sont éloignés sur le même chromosome (notion de liaison physique).

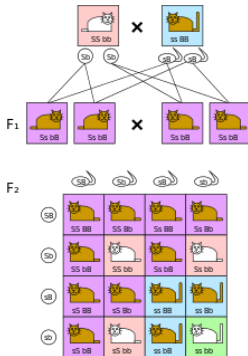


Tableau de croisement des 2 caractéristiques (poils blancs/bruns, queue courte/longue, où "brun" et "court" devraient être dominants). Donne en F₂ des phénotypes variés dans le rapport de 9 : 3 : 3 : 1. (S = court (Short), s = long, B = brun, b = blanc). (source : Wikipedia)



Redécouverte des lois de Mendel

Exemple de locus complètement dominant























(source : Google)







Redécouverte des lois de Mendel

Tableau de croisement pour 2 caractères indépendants chez le pois

		♂ gamètes			
		$R Y$ $\frac{1}{4}$	$R y$ $\frac{1}{4}$	$r y$ $\frac{1}{4}$	$r Y$ $\frac{1}{4}$
♀ gamètes	$R Y$ $\frac{1}{4}$	$RR YY$ $\frac{1}{16}$ 	$RR Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr YY$ $\frac{1}{16}$ 
	$R y$ $\frac{1}{4}$	$RR Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$RR yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 
	$r y$ $\frac{1}{4}$	$Rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 
	$r Y$ $\frac{1}{4}$	$Rr YY$ $\frac{1}{16}$ 	$Rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr Yy$ $\frac{1}{16}$ 	$rr YY$ $\frac{1}{16}$ 

 : 3  : 3  : 1 

 Round, yellow  Winkled, yellow
 Round, green  Winkled, green

(source : Wikipedia)



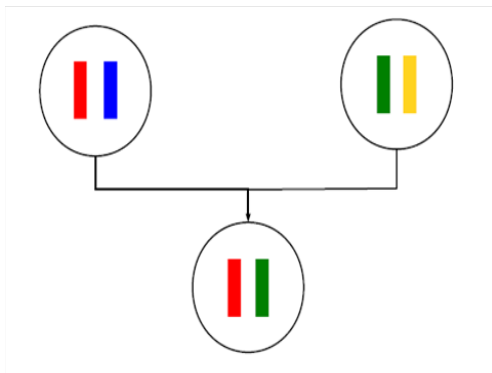
Génétique quantitative



Bases mendéliennes de la génétique quantitative

Transmission mendélienne

- pour un gène (locus) donné, un individu diploïde est porteur de 2 copies (allèles) du gène.
- il transmet à un descendant uniquement un de ses allèles, aléatoirement.
- la probabilité de transmission d'une copie est de $1/2$.

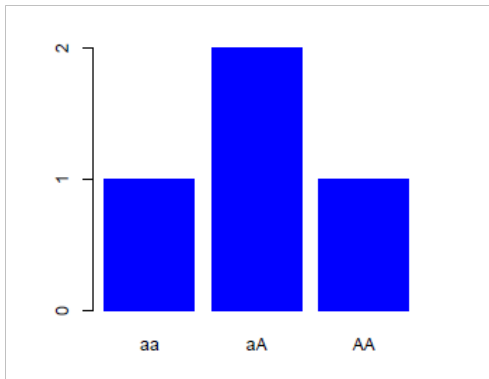




Bases mendéliennes de la génétique quantitative

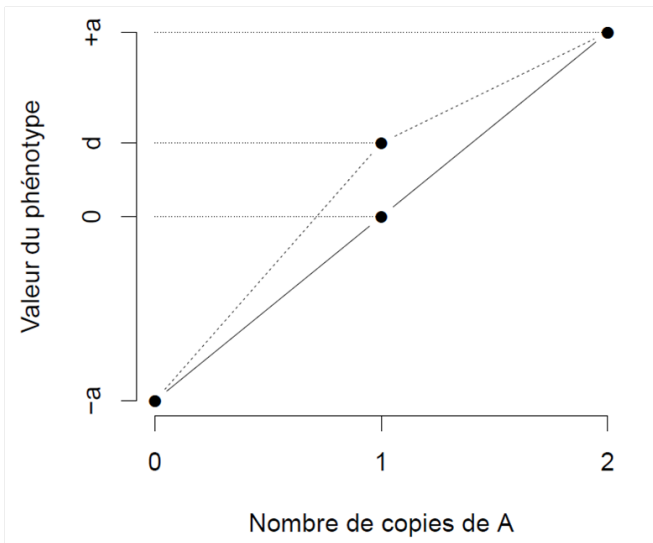
Distribution des génotypes dans la descendance : un exemple

- soit un gène ayant 2 allèles possibles (A et a).
- considérons un croisement entre 2 individus hétérozygotes (Aa).
- nous aurons 1/4 de AA, 1/2 de Aa, 1/4 de aa, dans la descendance.





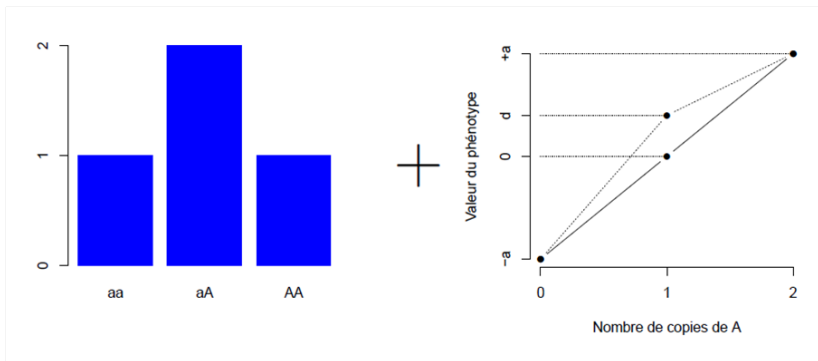
Effet d'un gène sur un caractère (phénotype)





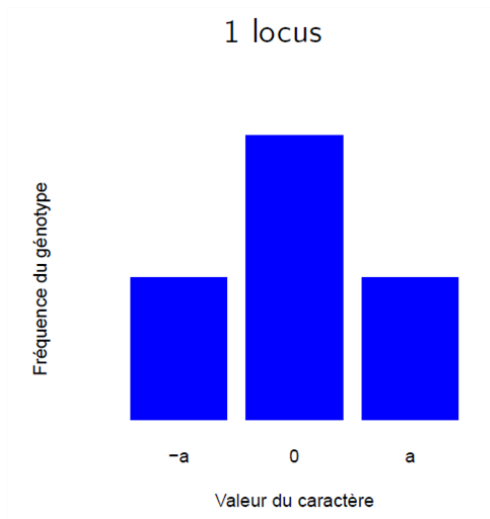
Effet de plusieurs gènes sur un caractère

On suppose l'absence de dominance, pour simplifier





Effet de plusieurs gènes sur un caractère

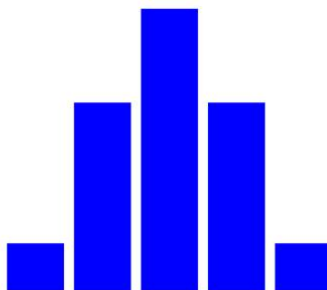




Effet de plusieurs gènes sur un caractère

2 locus

Fréquence du génotype



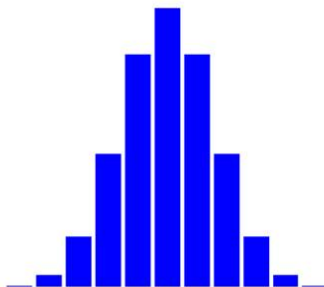
Valeur du caractère



Effet de plusieurs gènes sur un caractère

5 locus

Fréquence du génotype

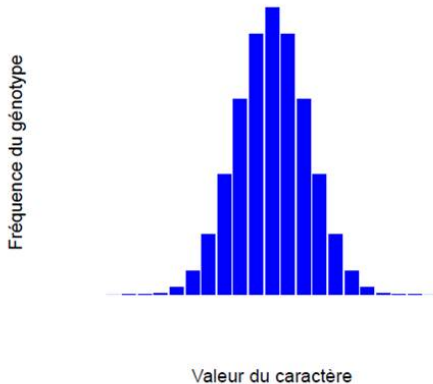


Valeur du caractère



Effet de plusieurs gènes sur un caractère

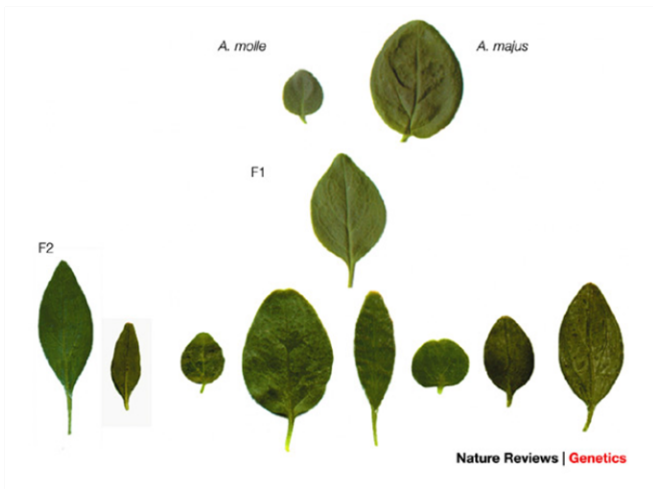
10 locus





Effet de plusieurs gènes sur un caractère

On aboutit à une distribution Gaussienne du caractère dans une population d'individus





Ressemblance entre apparentés

La notion de parenté est centrale en génétique : des individus génétiquement proches se ressemblent phénotypiquement

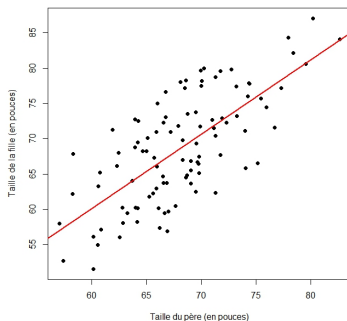


- permet de décrire la constitution génétique d'une population.
- permet de décrire la liaison entre 2 individus et de quantifier la ressemblance phénotypique.
- permet d'estimer la variation phénotypique qui est d'origine héréditaire.

Des individus apparentés partagent une partie de leur génome identique par descendance



Coefficient de parenté et phénotypes



- la pente de régression est proportionnelle au **coefficient de parenté** (ici = $1/2$) et à l'**héritabilité** qui est une mesure de l'importance des facteurs génétiques dans le déterminisme du caractère.
- données de Francis Galton (1886).



Gènes et phénotypes

- Certains caractères sont déterminés par un ou peu de gènes (**monogéniques** ou **oligogéniques**) :
 - couleur des haricots
 - couleur des yeux
 - groupe sanguin
 - résistance qualitative face à un pathogène
- D'autres par de nombreux gènes et des facteurs environnementaux : caractères **multigéniques** (ou **polygéniques** ou **quantitatifs**) :
 - taille
 - poids
 - résistance quantitative face à un pathogène
 - ...



Cartographie génétique des caractères

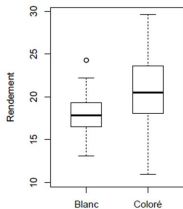


Ségrégation des caractères héréditaires

- troisième loi de Mendel : 'ségrégation indépendante des caractères héréditaires multiples' = **pas toujours vrai** !

Expérience de Karl Sax (1923)

- croisement de variétés de haricots colorés à grosses graines et blancs à petites graines.
- constate que les descendants de ces croisements reproduisent les associations parentales.
- le facteur (gène) déterminant la couleur et celui affectant le poids des graines ont tendance à être transmis ensemble : "coségrégation".





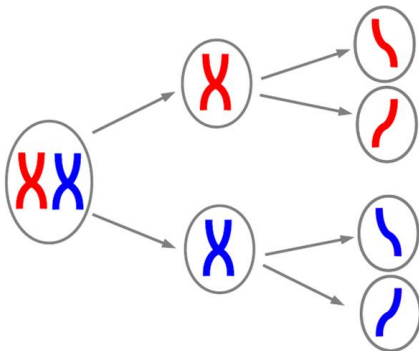
Chromosomes et gènes : support de l'hérédité

- les gènes sont portés par les chromosomes.
- les chromosomes vont généralement par paire (23 chez l'homme, 10 chez le maïs,...).
- pour une paire, un chromosome est fourni par le gamète maternel, l'autre par le gamète paternel (on retrouve la transmission mendelienne).
- chez beaucoup d'espèces animales, une paire détermine le sexe de l'individu (système XY, ZW,...). Ce sont les **hétérochromosomes** ou chromosomes sexuels. Les autres sont appelés **autosomes**.



Méiose

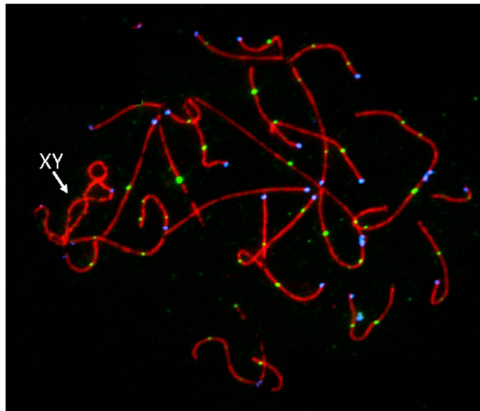
- au cours de la formation des gamètes se produit une réduction du nombre de chromosomes des cellules germinales. Une cellule de $2n$ chromosomes produit des gamètes : cellules portant n chromosomes.
- ce phénomène est **la méiose**.





Méiose

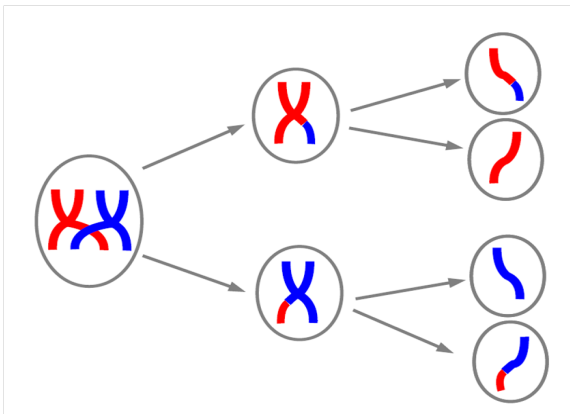
Photographie d'une méiose mâle chez le bovin



(source : Alain Pinton, Ecole Vétérinaire de Toulouse)



Méiose et recombinaison (crossing-over)



- si l'on considère 2 locus situés de part et d'autre d'un segment de chromosome sur lequel survient un **nombre impair de crossing-over**, on dit qu'il y a **recombinaison** entre les 2 locus.



Méiose et recombinaison

- le **taux de recombinaison** entre 2 locus d'un même chromosome est la probabilité qu'un nombre impair de crossing-over aient eu lieu entre les 2 locus au cours de la méiose.
- plus les locus sont proches, plus cette probabilité est faible : le taux de recombinaison est donc **une mesure de la distance qui sépare 2 locus** sur un chromosome.
- pour des locus portés par des chromosomes différents le taux de recombinaison est de $1/2$.
- des gènes proches sur un chromosome ne ségrègent pas indépendamment.
- et donc les allèles à 2 gènes proches ont tendance à coségrèger = **déséquilibre de liaison**.



Cartographie génétique

Principe

- Localiser sur le génome les gènes influençant le déterminisme des caractères.

Comment ?

- Etude statistique de la coïncidence entre la transmission mendélienne à des locus sur le génome (marqueurs) et la valeur des individus pour un caractère.

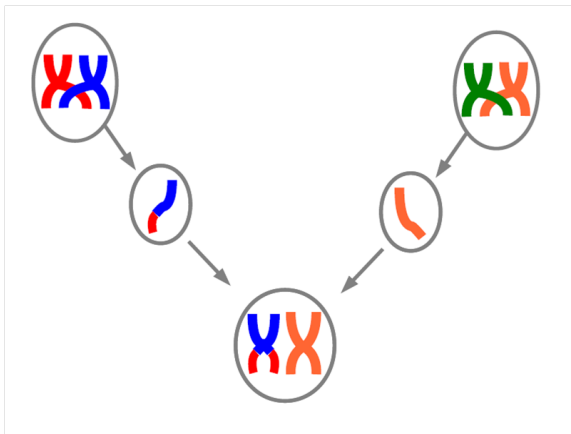


Génétique des populations



Génétique des populations

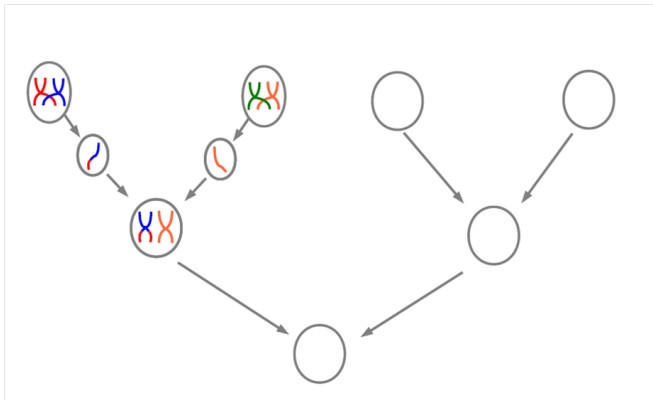
Un peu de recul...





Génétique des populations

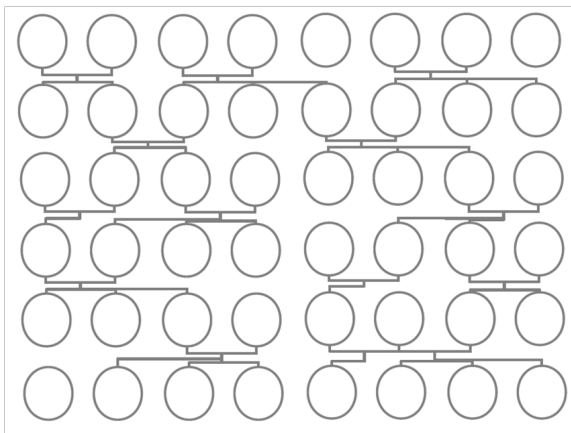
Un peu de recul...





Génétique des populations

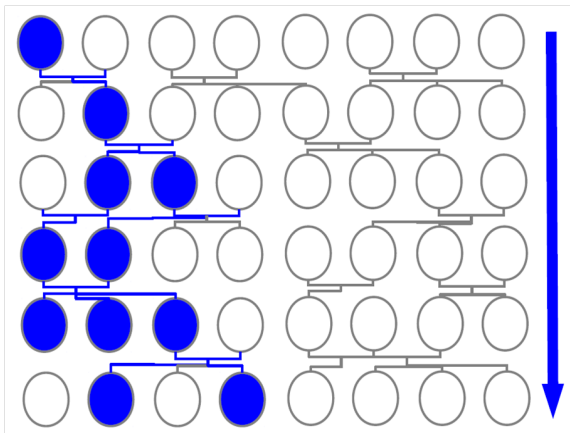
Un peu de recul...





Génétique des populations

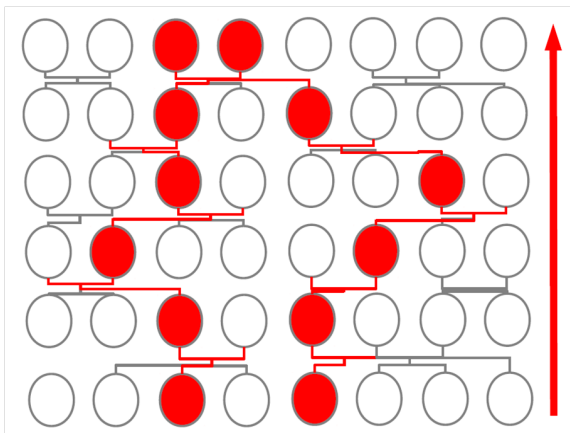
Devenir d'un allèle au cours des générations





Génétique des populations

Ancêtre commun





Génétique des populations

Changement d'échelle

- application des principes de la génétique mendélienne à l'échelle des populations.
 - de l'individu à la population.
 - d'une génération donnée à une échelle de temps donné.
- évolution des fréquences des différents génotypes et des allèles des gènes au cours des générations.
- influence des régimes de reproduction et des pressions évolutives (sélection naturelle, dérive génétique, mutations, migration).



Résumé du contenu de l'UE GEQ

- **Génétique des populations** : étude de l'évolution de la composition génétique des populations dans le temps / l'espace.
- **Génétique des caractères quantitatifs** : caractérisation de la composante génétique des caractères par l'analyse des corrélations phénotypiques entre individus apparentés.
- **Cartographie génétique des caractères** : Notion de carte génétique, analyse de Quantitative Trait Loci (QTL), analyse d'association (corrélation génotype / phénotype dans les populations).



Notations cours et TD

AA, Aa, aa

$freq(AA), freq(Aa), freq(aa)$

p, q

t

p_t

H

H_e

H_o

$h = 1 - H$

$\chi^2_{ddl=}$

ddl

p_i

$p_{i,j}$

$j = 1, \dots, n$

Génotypes d'un locus biallélique, allèles codominants

Fréquence des génotypes d'un locus biallélique

Fréquences des allèles A et a d'un locus biallélique

Génération t , ou temps en nombre de générations

Fréquence de l'allèle A à la génération t

Hétérozygotie

Hétérozygotie attendue (expected)

Hétérozygotie observée

Homozygotie

Loi de chi deux

degré(s) de liberté

Fréquence de l'allèle A dans la population i

Fréquence de l'allèle i dans la population j

Indices des populations (ou des individus)



Notations cours et TD

n_i	Nombre d'individus échantillonnés dans la population i
ϕ_{ij}	Coefficient de parenté entre les individus i et j
f_i	Coefficient de consanguinité d'un individu i
$\ell = 1, \dots, L$	Indices des locus
\bar{p}	Moyenne empirique de l'échantillon $p_1, \dots, p_i, \dots, p_n$
s_p^2	Variance empirique de l'échantillon $p_1, \dots, p_i, \dots, p_n$
$\mathbb{E}(X)$	Espérance mathématique de la variable aléatoire X
$\text{Var}(X)$	Variance de la variable aléatoire X
$\text{Cov}(X, Y)$	Covariance entre les variables aléatoires X et Y
$\mathbb{P}(X)$	Probabilité de l'événement X
$\text{♀}, \text{♂}$	Femelle, Mâle
P, M	Père, mère
f	Coefficient de consanguinité de la population dû à la dérive (suppose HW)
$F = F_{IS}$	Indice de fixation dans une population (écart aux fréquences de HW) = coeff de consanguinité de la pop si toutes les autres conditions de la loi de HW sont rem
F_{ST}, F_{IS}, F_{IT}	Indices de fixation de Wright (F-statistics)



Notations cours et TD

m	Taux de migration par génération
u	Taux de mutation par génération
w	Valeur sélective (fitness), nb moyen de descendants
s	Avantage sélectif
N	Taille de la population (diploïde)
N_e	Taille efficace de la population
IBD	Identique par descendance
IBS	Identique par état
DL	Déséquilibre de liaison
D, D', r^2	Mesures du déséquilibre de liaison
c	Probabilité de crossing-over sur un segment par génération
$\rho = 4N_e c$	Nombre de recombinaisons sur un segment dans l'ensemble de la pop
r	Taux de recombinaison entre paires de bases adjacentes
$\theta = 4N_e u$	Nombre de mutations sur un segment dans l'ensemble de la pop =taux de mutation "rescaled" en coalescence
p_{AB}	Fréquence de l'haplotype -ou gamètes- AB pour 2 locus (allèles A,a et B,b)