



# Chaines de Markov et limites diffusives pour modéliser l'évolution de la diversité génotypique dans les populations partiellement asexuées

Solenn Stoeckel

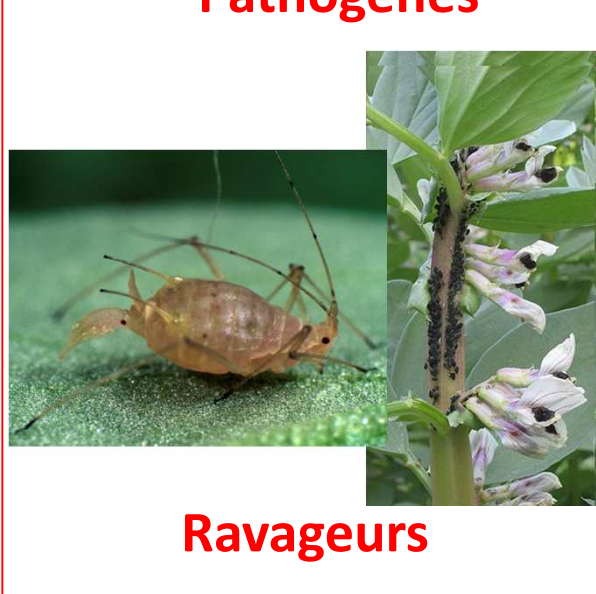
[solenn.stoeckel@rennes.inra.fr](mailto:solenn.stoeckel@rennes.inra.fr)



**INRA**



# Les organismes asexués: espèces d'intérêt pour les activités humaines



# Asexualité / Clonalité

Lorsque un individu en produit d'autres qui lui sont génétiquement identiques à tous les loci de leur génome, aux mutations somatiques (mitotiques) près.

Richards 2003; DeMeeüs *et al.* 2007

**Pas de ségrégation** (des chromosomes)

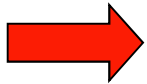
→ Les  $n$  allèles d'un gène restent ensemble.

**Pas de méiose** (donc pas de recombinaison massive)

→ Les combinaisons d'allèles sur un même chromosome restent ensemble.

**Pas de fusion** (pas de mélange des allèles)

→ Toutes les parties d'un génome ont une histoire (ancestralité) commune.



# Asexualité / Clonalité

Comprend 3 catégories de mécanismes :

- **Apomixie** (cellule somatique maternelle devient l'embryon)

Agamospermie

+

Multiplication Végétative



*Hieracium* (épervières)

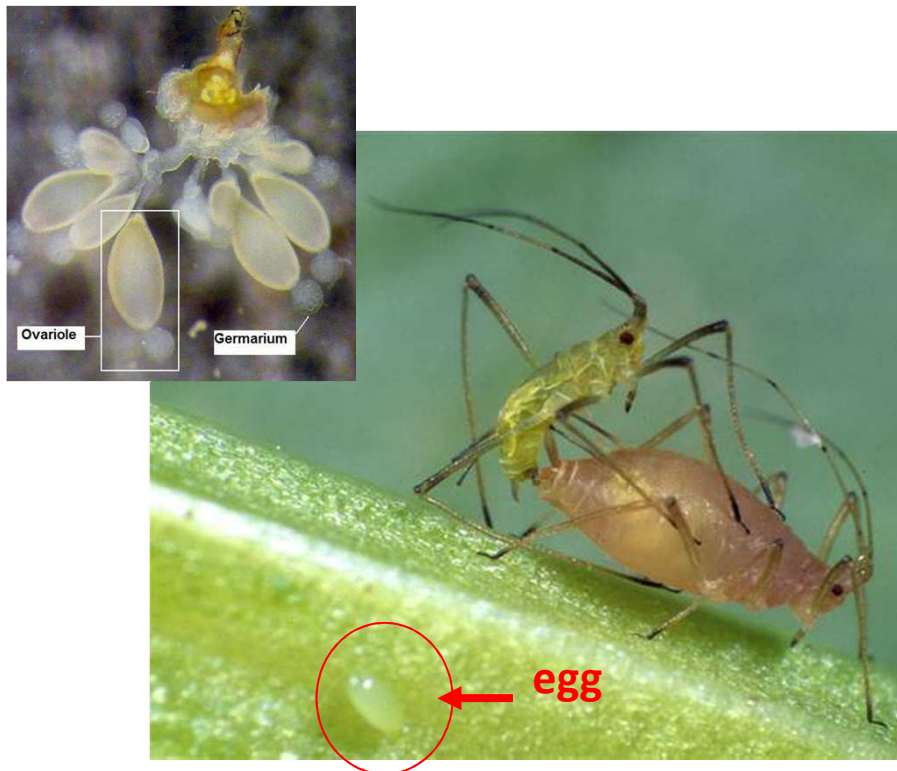


*Drageonnage*

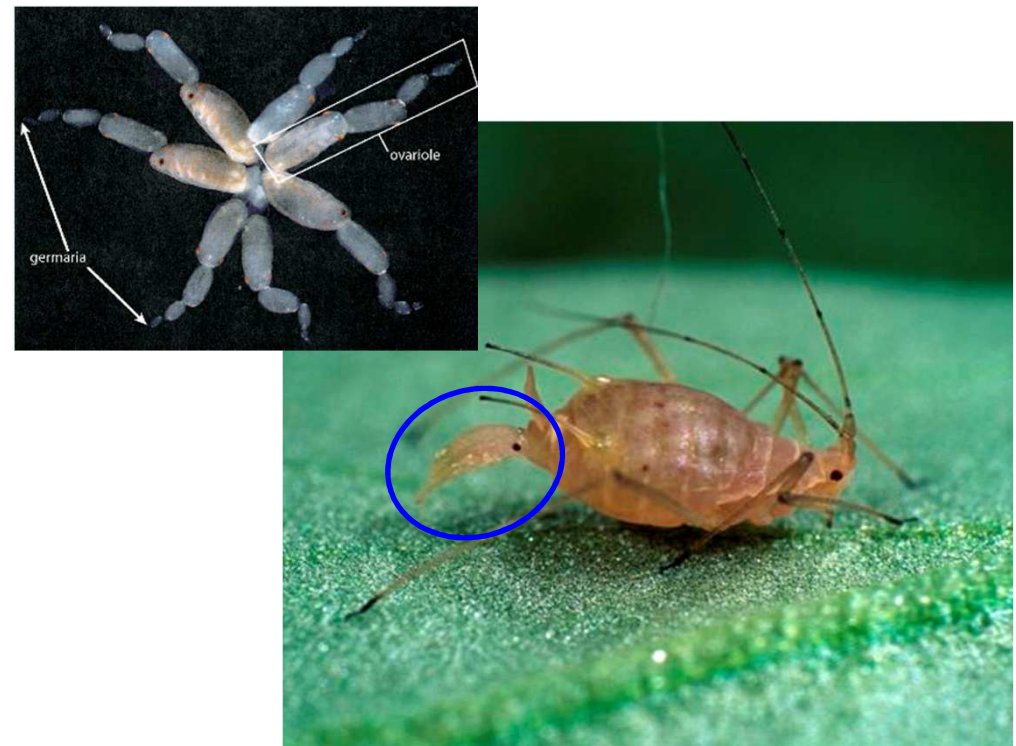
# Asexualité / Clonalité

Comprend 3 catégories de mécanismes :

- **Apomixie** (cellule somatique maternelle devient l'embryon)
- **Parthénogenèse** (cellule œuf non réduite devient l'embryon)



*Acyrthosiphon pisum* (sexués)

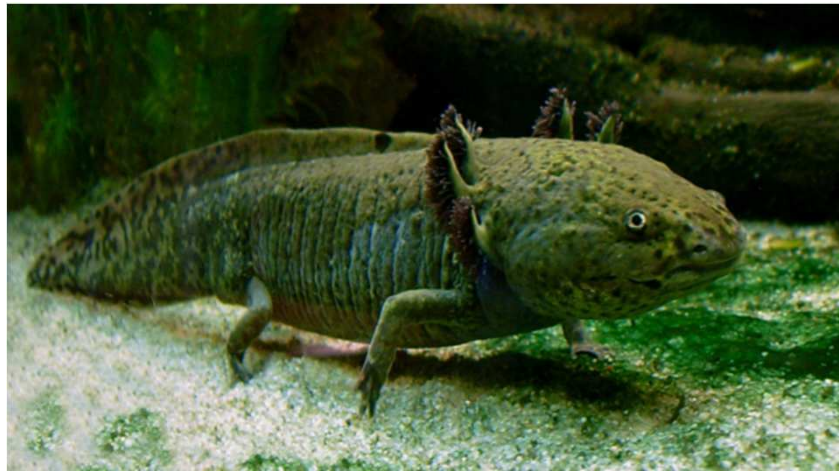


*Acyrthosiphon pisum* (asexués)

# Asexualité / Clonalité

Comprend 3 catégories de mécanismes :

- **Apomixie** (cellule somatique maternelle devient l'embryon)
- **Parthénogenèse** (cellule œuf non réduite devient l'embryon)
- **Gynogenèse** (cellule œuf fécondée à chrsn mâles détruits)



*Ambystoma mexicanum* (Axolotl)



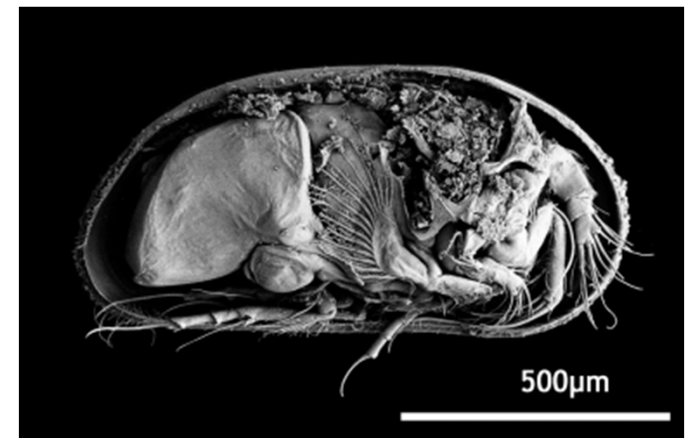
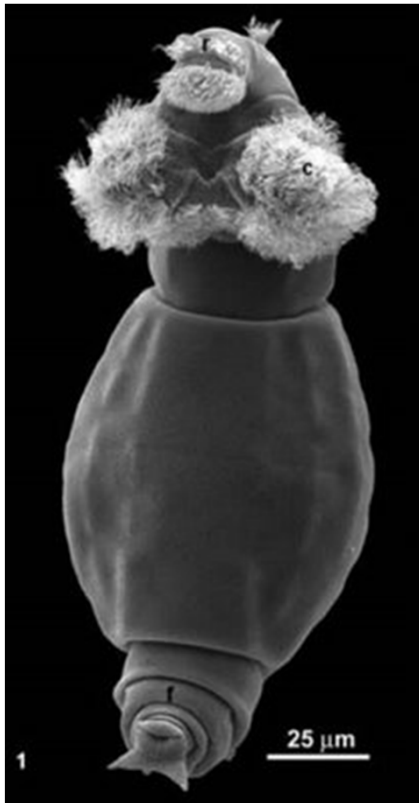
*Ambystoma tigrinum*

## Des espèces anciennes purement asexuées ?

De l'effet Meselson ... avec des mâles qu'on observe mais qui ne servent à rien (promis!)

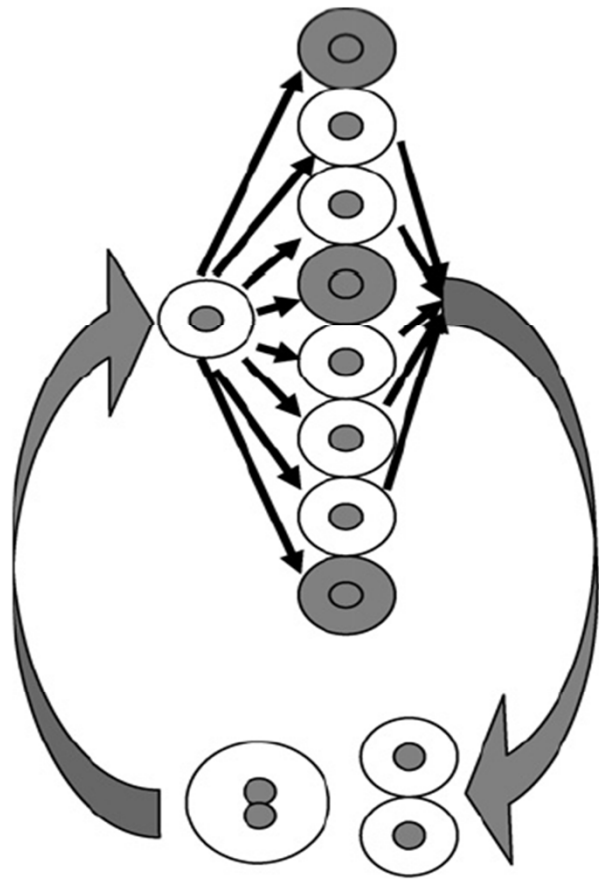
... à l'hybridation incapacitante de deux espèces sexuées

... à la parthénogénèse contagieuse

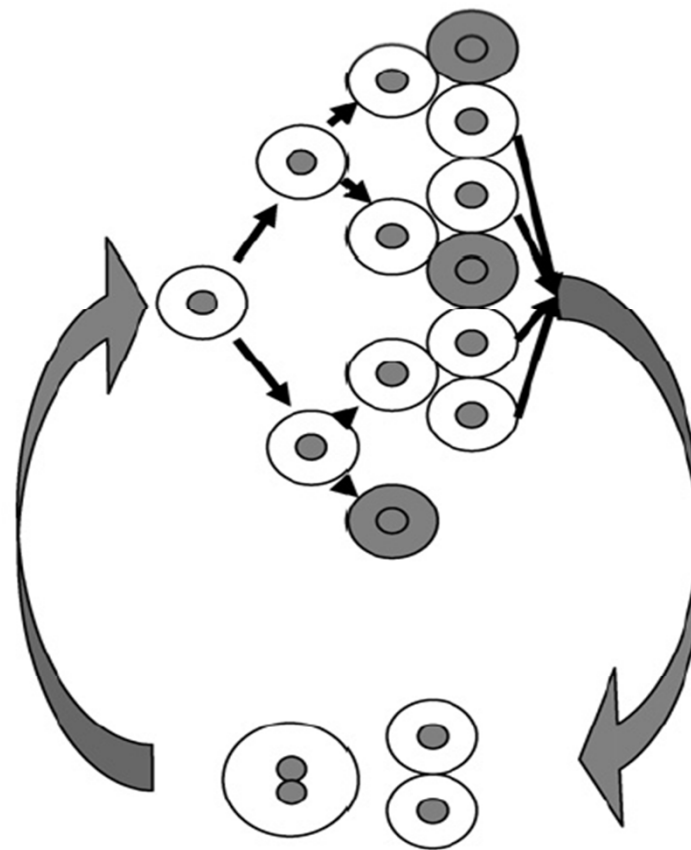


→ Reproduction Partiellement Asexuée (RPA)

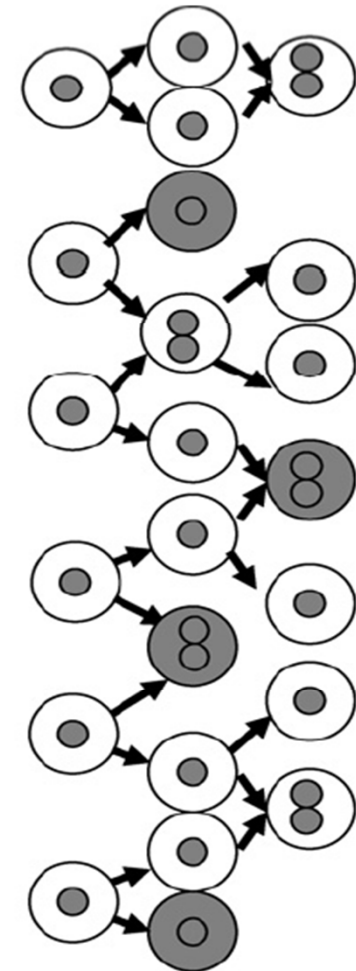
# L'asexualité au sein des cycles de vie



LC-I  
Parasites



LC-S  
Insectes



LC-A  
Plantes



## Objectifs de recherche :

- Identifier les effets de la reproduction partiellement asexuée sur l'évolution de la diversité génétique → les modes de transmission du signal héréditaire = force évolutive
  - Effets sur les états à l'équilibre
  - Effets sur la dynamique des états

## Objectifs de thématique :

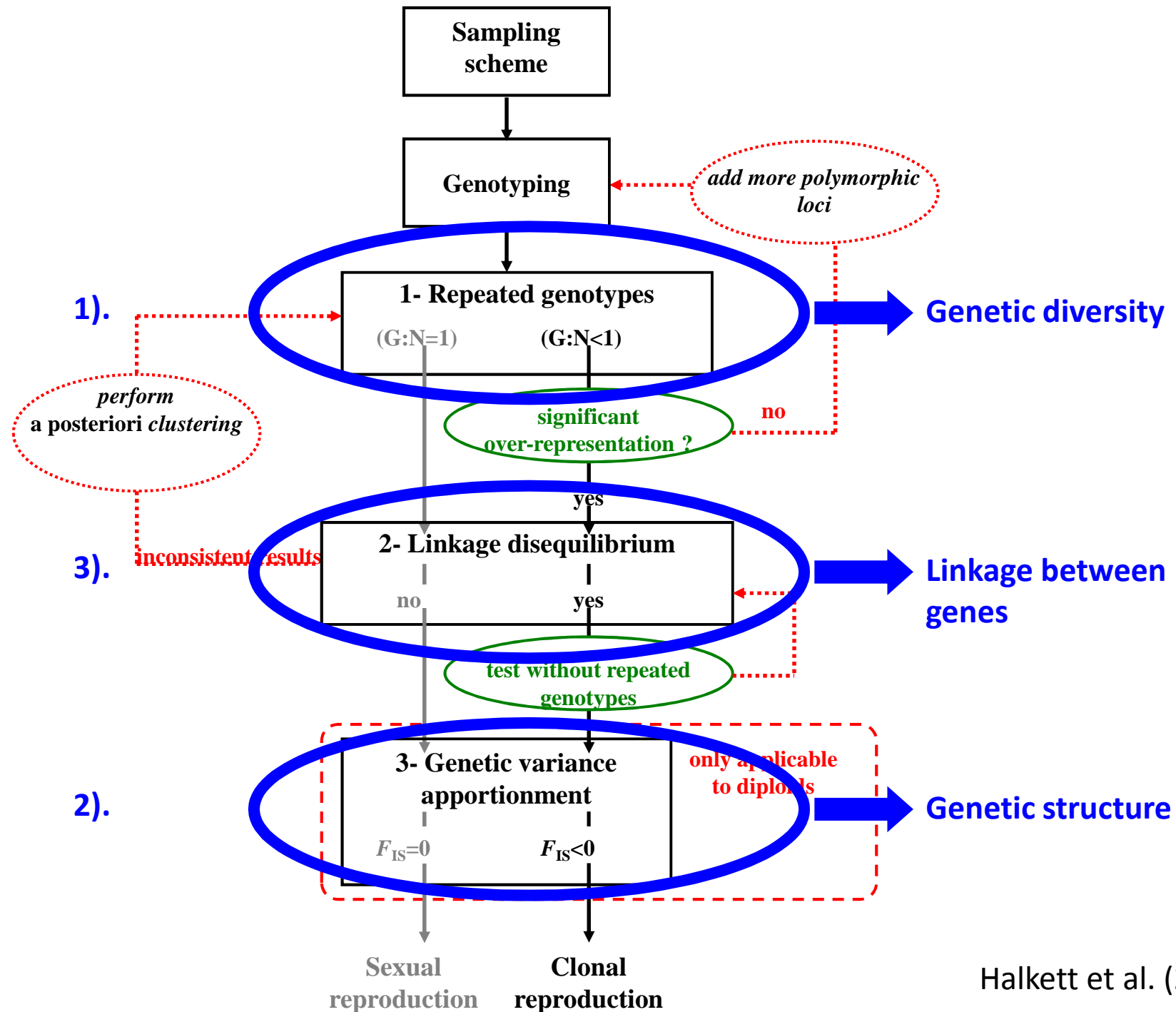
- Interpréter la diversité génétique :
  - Référentiel « neutre » isolant effet de la reproduction partiellement asexuée sur l'évolution de la diversité génétique des autres forces évolutives

Typiquement identifier des événements de sélection ou démographiques

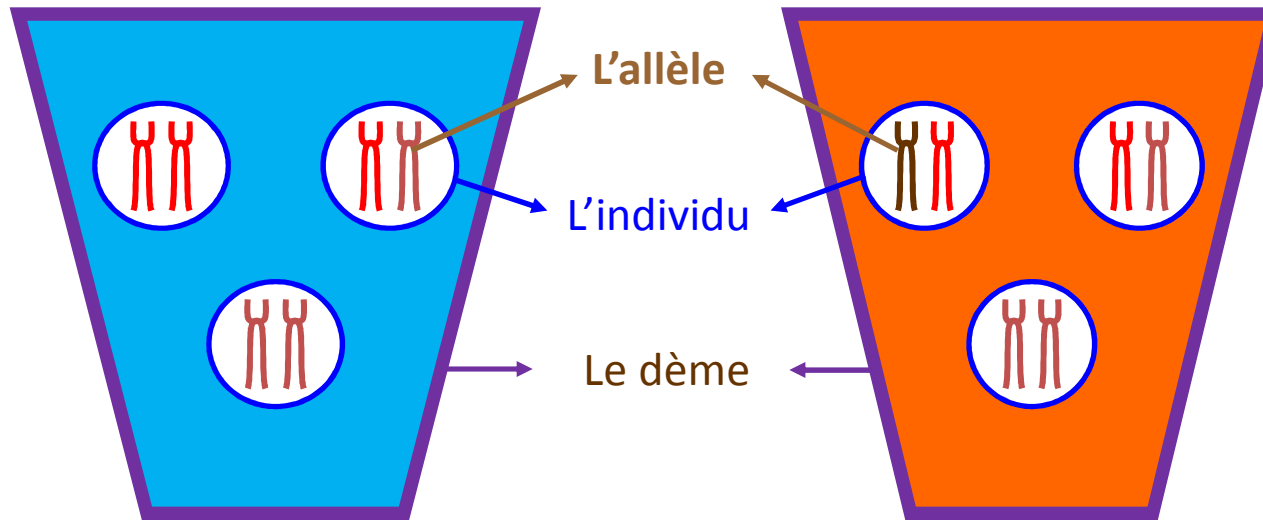
- Inférer les modes de reproduction partiellement asexuée et quantifier l'importance de l'asexualité à partir de données
- Prédire l'évolution de gènes d'intérêts sous RPA à des fins de gestions

# **QUE SAIT-ON DES EFFETS DE LA RPA SUR LES ÉTATS DE LA DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE ?**

Connaissances empiriques et modèles précédents



# Indices de structure de diversité génétique de Wright

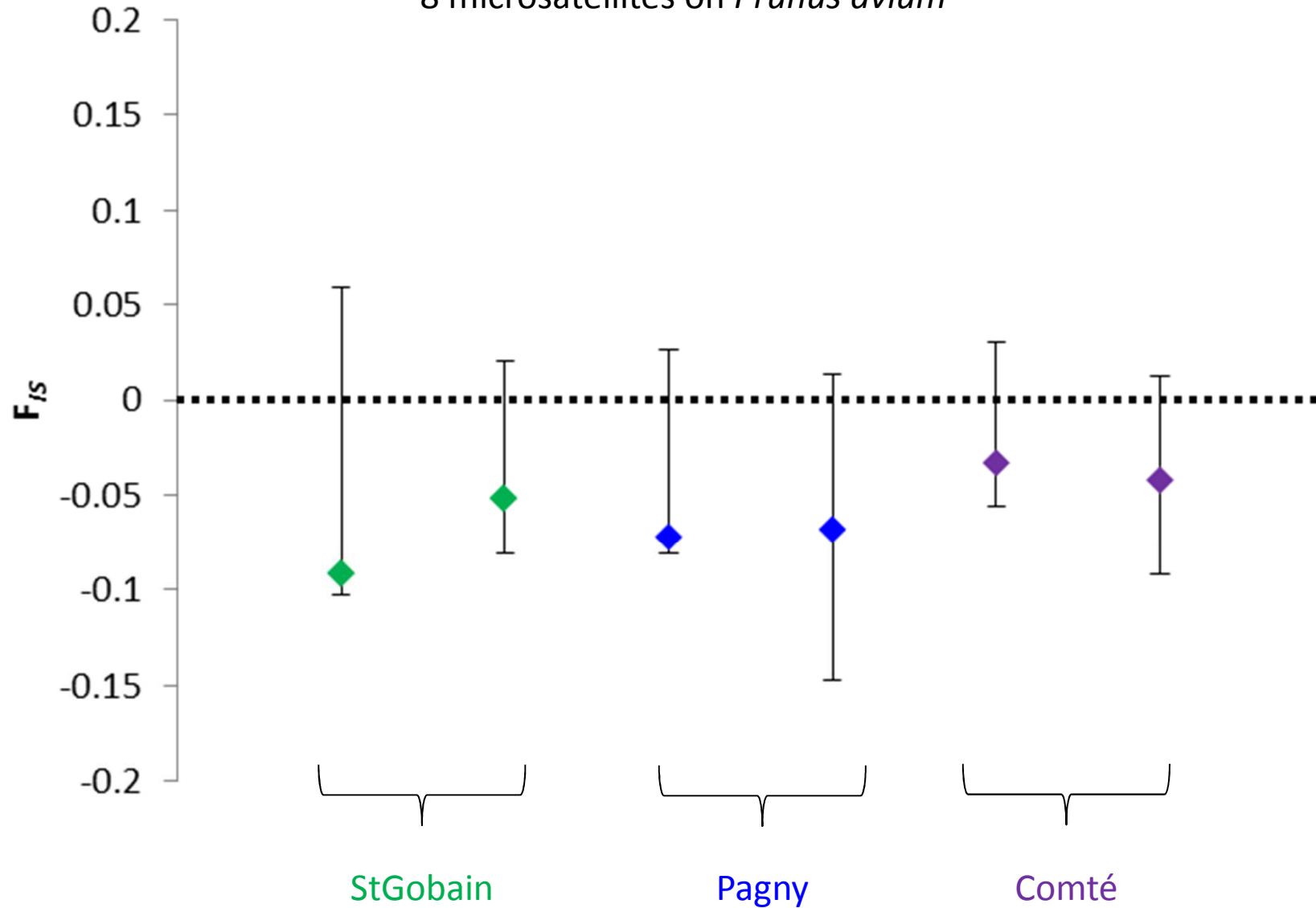


$$F = \frac{Q_i - Q_e}{1 - Q_e}$$

où  $Q$  = fréquence des paires d'allèles identiques

Compartiment	Indice de structure	<b>i</b> ntérieur $Q_i$	<b>e</b> ntre compartiments $Q_e$
Individu	$F_{IS}$ ou $f$	Entre allèles	Entre individus
Dème	$F_{ST}$ ou $\vartheta$	Entre individus	Entre dèmes

8 microsatellites on *Prunus avium*



95% confidence interval of FIS estimated from 1000 bootstrap on individuals.

# Résultats – Indices de diversité

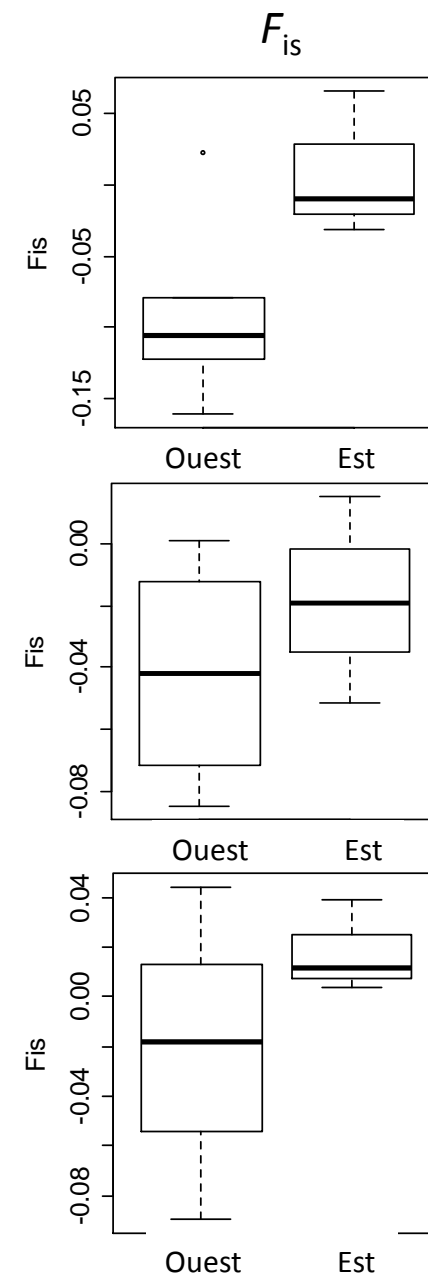
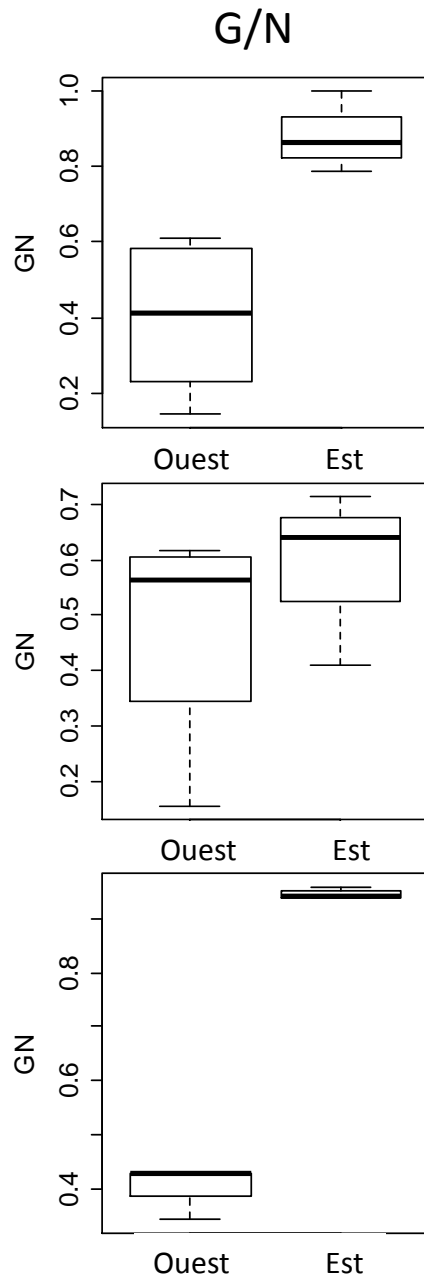
376 marqueurs microsatellites



Luzerne ●

Pois ●

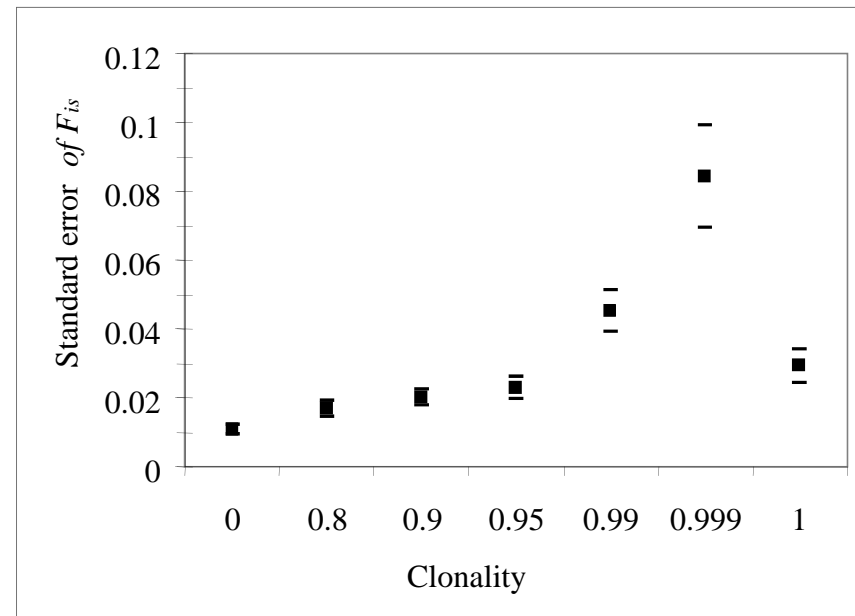
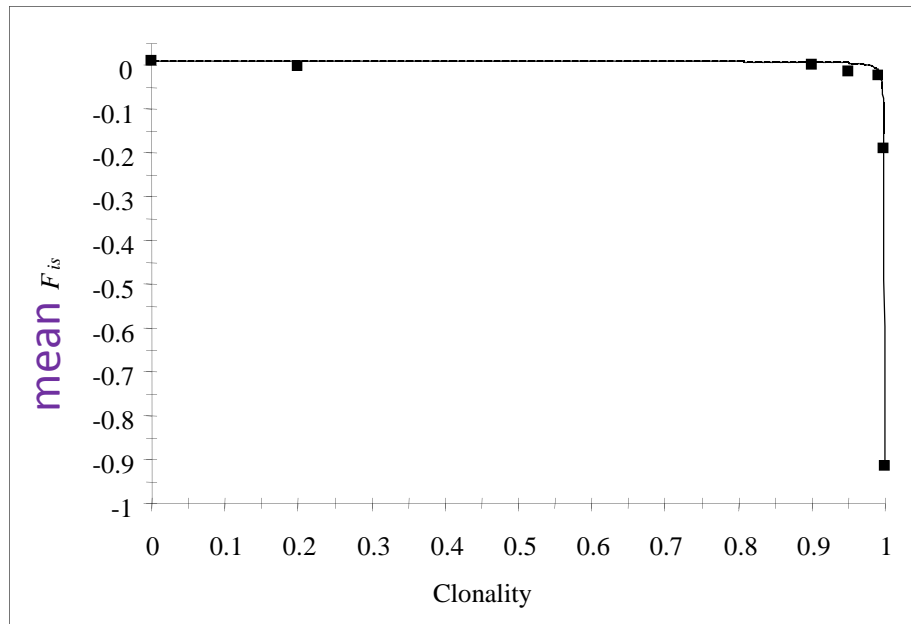
Trèfle ●



# Impacts of asexuality on $F_{IS}$

$$F_{IS} = \frac{\gamma(q_s - c(\gamma(q_s - q_d) - 1) - 1)}{2N(1 - \gamma c)(\gamma(q_s - q_d) - 1) - \gamma(q_s - c(\gamma(q_s - q_d) - 1) - 1)}$$

$N=50, n=50, m=0.1, u=0.00001$

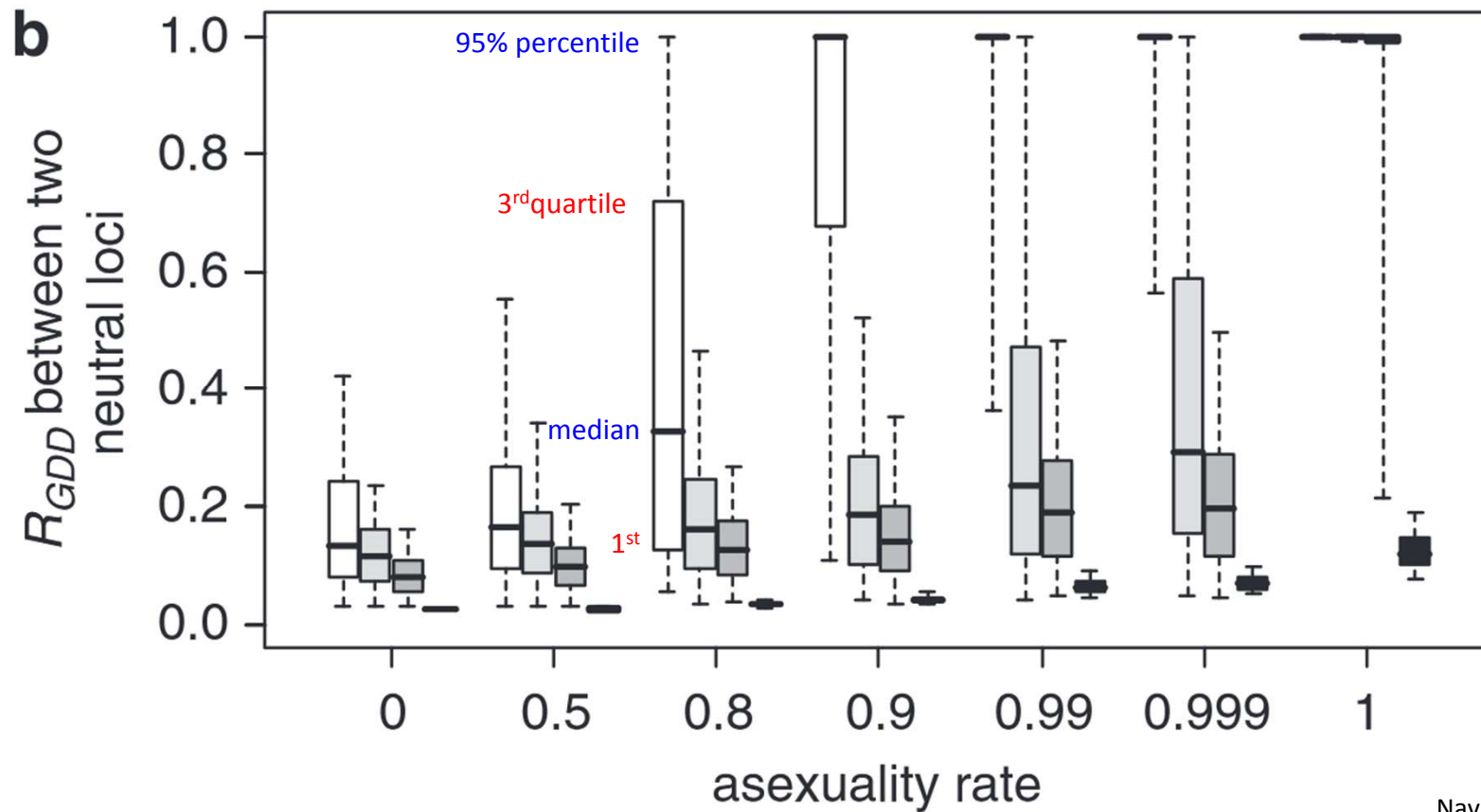


Balloux et al. 2003 Genetics

Bengtsson (2003) JEB

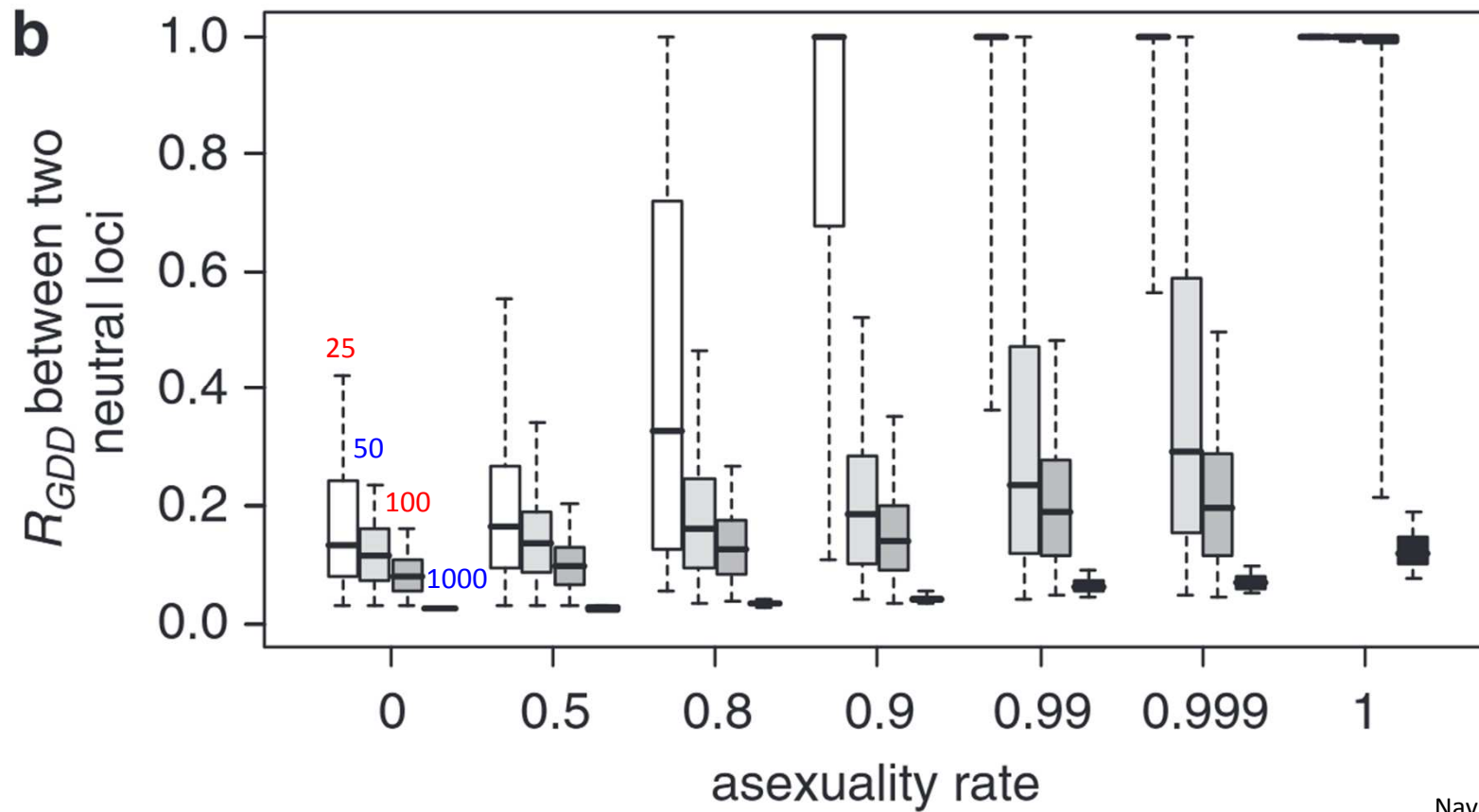
**“Three sexually individuals per generation are sufficient to give the same pattern as found in fully sexually organisms.”**

$R_{GDD}$  index (Garnier-Géré & Dillmann, 1992) – 1000 simus,  $\mu=10^{-3}$





$R_{GDD}$  index (Garnier-Géré & Dillmann, 1992) – 1000 simus,  $\mu=10^{-3}$



# Discrete stochastic popgen models: W-F case

## Wright-Fisher model:

One locus, two alleles,  $2N$  alleles, no mutation, non-overlapping generations.

$$P(i_{t+1}, j_{t+1} | i_t, j_t) = \frac{(2N)!}{i_{t+1}! j_{t+1}!} \left(\frac{i_t}{2N}\right)^{i_{t+1}} \left(\frac{j_t}{2N}\right)^{j_{t+1}}$$

where  $i, j$  are the number of alleles  $A$  and  $a$ ,  $t$  is a discrete time

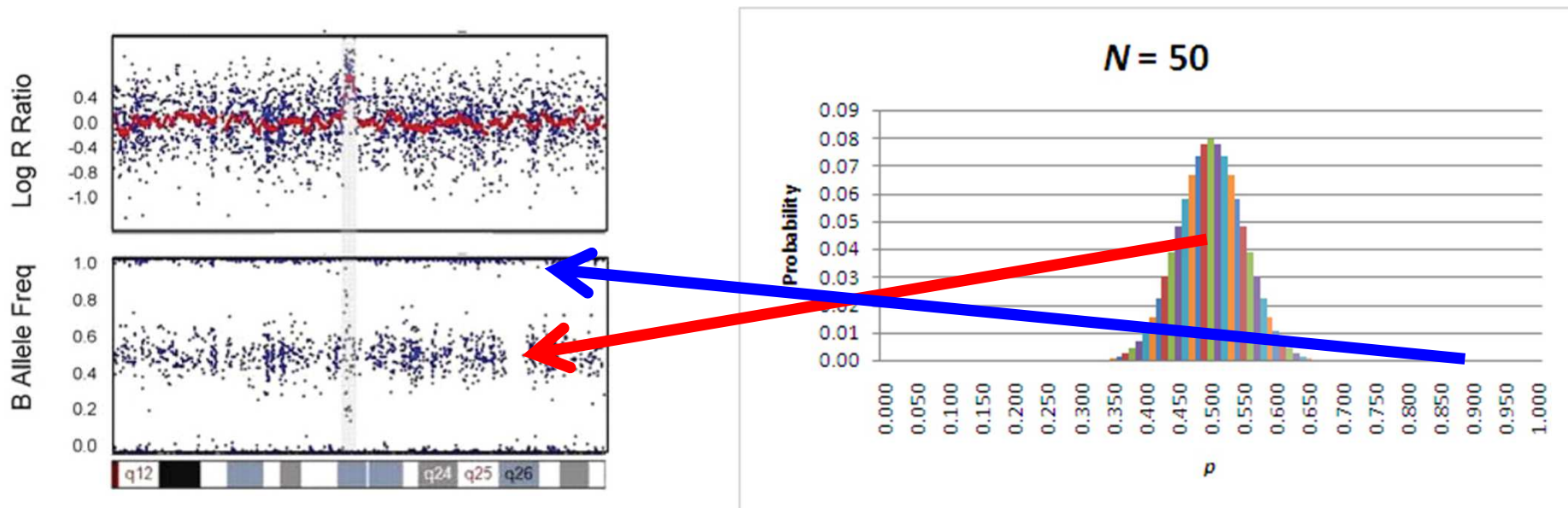



Figure 2: Probabilities of allele frequencies in the next generation, in a population of 50 organisms ( $N=50$ ).

© 2008 Nature Education All rights reserved. 

# Broadening W-F model to partial asexuality:

Genotypic model rather than allelic.

- Asexuality occurs at the genotypic level → polyploid species!

BUT

*A considerable **technical convenience** is that if we may reasonably assume a random-mating population, the mathematical behavior of a population can be examined in terms of a single allele frequency rather than in terms of a pair or a **combination of alleles***

Adapted from Ewens, 2004 (p.5)

→ Allow to make null and void the assumption of random-mating population under sex.

# Le modèle de base:

$$\begin{cases} \text{Taux de reproduction asexué} = c \\ \text{Taux de reproduction sexué} = 1 - c \end{cases}$$

Ratio Asexualité - Sexualité

$$P(\text{observer } aa | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{aa}}{N} = p_{aa}$$

$$P(\text{observer } aA | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{aA}}{N} = p_{aA}$$

$$P(\text{observer } AA | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{AA}}{N} = p_{AA}$$

Reproduction asexuée

$$P(\text{observer } aa | \text{repro. sexuée}) = q_{aa} = \left( \frac{2r_{aa} + r_{aA}}{2N} \right)^2 = \left( p_{aa} + \frac{1}{2} p_{aA} \right)^2$$

$$P(\text{observer } aA | \text{repro. sexuée}) = q_{aA} = 2 \cdot \frac{2r_{aa} + r_{aA}}{2N} \cdot \frac{2r_{AA} + r_{aA}}{2N} = 2 \left( p_{aa} + \frac{1}{2} p_{aA} \right) \left( p_{AA} + \frac{1}{2} p_{aA} \right)$$

Reproduction sexuée

$$P(\text{observer } AA | \text{repro. sexuée}) = q_{AA} = \left( \frac{2r_{AA} + r_{aA}}{2N} \right)^2 = \left( p_{AA} + \frac{1}{2} p_{aA} \right)^2$$

$$\pi_{aa}^{n+1} = p_{aa} \cdot c + q_{aa} \cdot (1 - c)$$

$$\pi_{aA}^{n+1} = p_{aA} \cdot c + q_{aA} \cdot (1 - c)$$

$$\pi_{AA}^{n+1} = p_{AA} \cdot c + q_{AA} \cdot (1 - c)$$

On réunit les deux types de descendants

$$P(s_{aa}, s_{Aa}, s_{AA} / r_{aa}, r_{Aa}, r_{AA}) = \frac{N!}{s_{aa}! s_{Aa}! s_{AA}!} \left( \pi_{aa}^{n+1} \right)^{s_{aa}} \left( \pi_{Aa}^{n+1} \right)^{s_{Aa}} \left( \pi_{AA}^{n+1} \right)^{s_{AA}}$$

On échantillonne les possibles (taille finie) → dérive génétique

# Une étape + loin : intégration d'un taux de mutation uniforme

Soit  $u$  taux de mutation symétrique

$$\begin{cases} \text{Taux de reproduction asexué} = c \\ \text{Taux de reproduction sexué} = 1 - c \end{cases}$$

$$\begin{cases} P(\text{observer } aa | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{aa}}{N} = p_{aa} \\ P(\text{observer } aA | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{aA}}{N} = p_{aA} \\ P(\text{observer } AA | \text{repro. asexuée}) = \frac{r_{AA}}{N} = p_{AA} \end{cases}$$

$$\begin{cases} p_{aa}^{(n+1)} = (1-u)^2 \cdot p_{aa}^{(n)} + u \cdot (1-u) \cdot p_{aA}^{(n)} + u^2 \cdot p_{AA}^{(n)} \\ p_{aA}^{(n+1)} = 2 \cdot u \cdot (1-u) \cdot p_{aa}^{(n)} + [(1-u)^2 + u^2] \cdot p_{aA}^{(n)} + 2 \cdot u \cdot (1-u) \cdot p_{AA}^{(n)} \\ p_{AA}^{(n+1)} = u^2 \cdot p_{aa}^{(n)} + u \cdot (1-u) \cdot p_{aA}^{(n)} + (1-u)^2 \cdot p_{AA}^{(n)} \end{cases}$$

$$\begin{cases} P(\text{observer } aa | \text{repro. sexuée}) = q_{aa} = \left( \frac{2r_{aa} + r_{aA}}{2N} \right) \\ P(\text{observer } aA | \text{repro. sexuée}) = q_{aA} = 2 \cdot \left( \frac{r_{aA}}{2N} \right) \\ P(\text{observer } AA | \text{repro. sexuée}) = q_{AA} = \left( \frac{2r_{AA} + r_{aA}}{2N} \right) \end{cases}$$

$$\begin{cases} q_{aa}^{n+1} = \left[ (1-\mu) \cdot p_{aa}^n + \mu \cdot p_{AA}^n + \frac{1}{2} p_{aA}^n \right]^2 \\ q_{aA}^{n+1} = 2 \cdot \left[ (1-\mu) \cdot p_{aa}^n + \frac{1}{2} \cdot p_{aA}^n + \mu \cdot p_{AA}^n \right] \cdot \left[ (1-\mu) \cdot p_{AA}^n + \frac{1}{2} \cdot p_{aA}^n + \mu \cdot p_{aa}^n \right] \\ q_{AA}^{n+1} = \left[ (1-\mu) \cdot p_{AA}^n + \mu \cdot p_{aa}^n + \frac{1}{2} p_{aA}^n \right]^2 \end{cases}$$

$$\begin{cases} \pi_{aa}^{n+1} = p_{aa} \cdot c + q_{aa} \cdot (1-c) \\ \pi_{aA}^{n+1} = p_{aA} \cdot c + q_{aA} \cdot (1-c) \\ \pi_{AA}^{n+1} = p_{AA} \cdot c + q_{AA} \cdot (1-c) \end{cases}$$

$$P(s_{aa}, s_{Aa}, s_{AA} / r_{aa}, r_{Aa}, r_{AA}) = \frac{N!}{s_{aa}! s_{Aa}! s_{AA}!} (\pi_{aa}^{n+1})^{s_{aa}} (\pi_{Aa}^{n+1})^{s_{Aa}} (\pi_{AA}^{n+1})^{s_{AA}}$$

# Population partiellement asexuée finie avec mutation symétrique

$$\begin{cases} \text{Taux de reproduction asexué} = c \\ \text{Taux de reproduction sexué} = 1 - c \end{cases}$$

$$P(\text{observer } aa \mid \text{repro. asexuée}) = p_{aa}^{(n+1)} = (1-u)^2 \cdot p_{aa}^{(n)} + u \cdot (1-u) \cdot p_{aA}^{(n)} + u^2 \cdot p_{AA}^{(n)}$$

$$P(\text{observer } Aa \mid \text{repro. asexuée}) = p_{aA}^{(n+1)} = 2 \cdot u \cdot (1-u) \cdot p_{aa}^{(n)} + [(1-u)^2 + u^2] \cdot p_{aA}^{(n)} + 2 \cdot u \cdot (1-u) \cdot p_{AA}^{(n)}$$

$$P(\text{observer } AA \mid \text{repro. asexuée}) = p_{AA}^{(n+1)} = u^2 \cdot p_{aa}^{(n)} + u \cdot (1-u) \cdot p_{aA}^{(n)} + (1-u)^2 \cdot p_{AA}^{(n)}$$

$$P(\text{observer } aa \mid \text{repro. sexuée}) = q_{aa}^{n+1} = \left[ (1-\mu) \cdot p_{aa}^n + \mu \cdot p_{AA}^n + \frac{1}{2} p_{Aa}^n \right]^2$$

$$P(\text{observer } Aa \mid \text{repro. sexuée}) = q_{Aa}^{n+1} = 2 \cdot \left[ (1-\mu) \cdot p_{aa}^n + \frac{1}{2} \cdot p_{Aa}^n + \mu \cdot p_{AA}^n \right] \cdot \left[ (1-\mu) \cdot p_{AA}^n + \frac{1}{2} \cdot p_{Aa}^n + \mu \cdot p_{aa}^n \right]$$

$$P(\text{observer } AA \mid \text{repro. sexuée}) = q_{AA}^{n+1} = \left[ (1-\mu) \cdot p_{AA}^n + \mu \cdot p_{aa}^n + \frac{1}{2} p_{Aa}^n \right]^2$$

$$\begin{cases} \pi_{aa}^{n+1} = p_{aa} \cdot c + q_{aa} \cdot (1-c) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \pi_{Aa}^{n+1} = p_{aA} \cdot c + q_{Aa} \cdot (1-c) \end{cases}$$

$$\begin{cases} \pi_{AA}^{n+1} = p_{AA} \cdot c + q_{AA} \cdot (1-c) \end{cases}$$

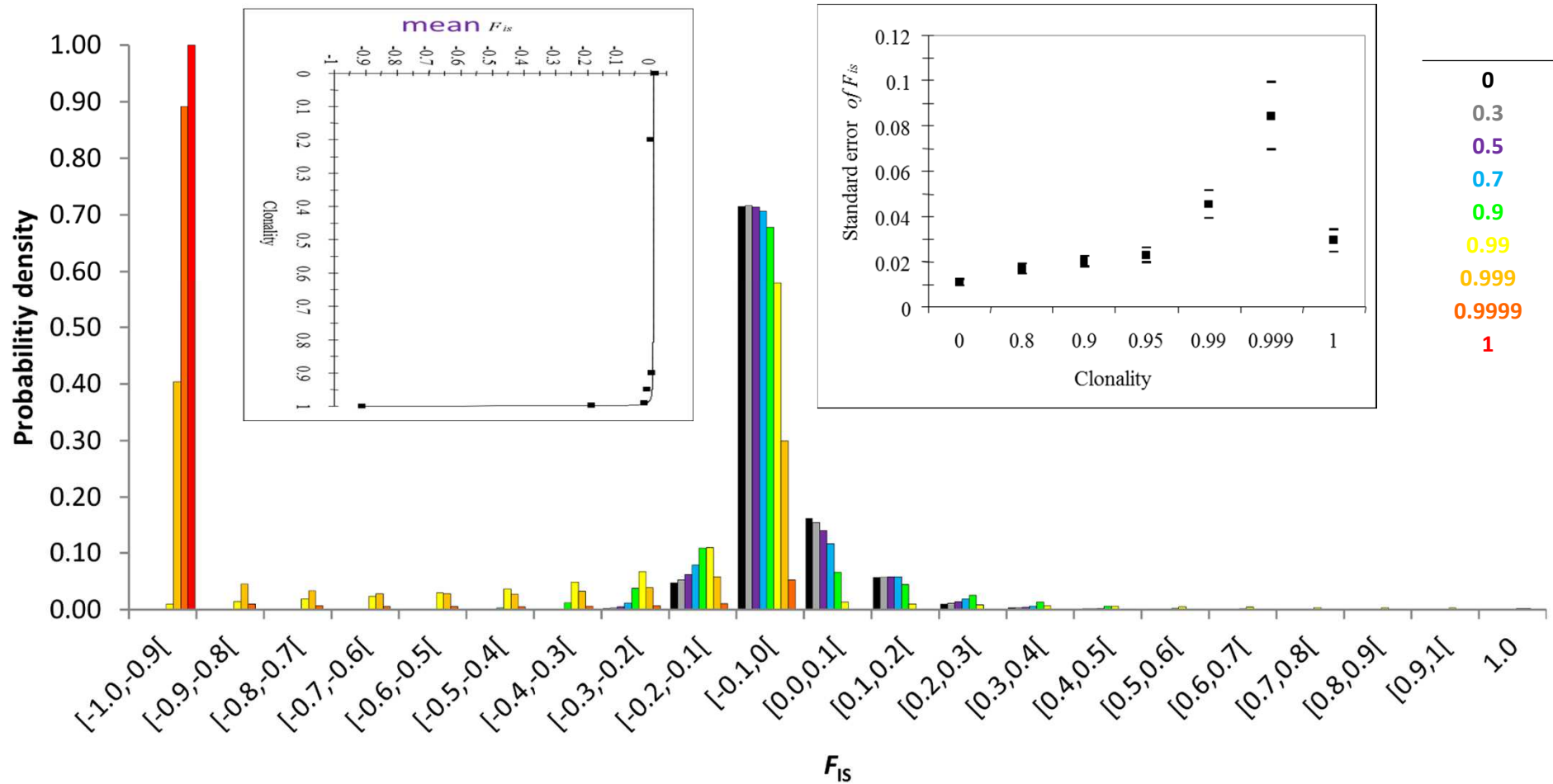
$$\pi_{ij}^{n+1} = c \cdot p_{ij}^n + (1-c) \cdot q_{ij}^n$$

---


$$P(s_{aa}, s_{Aa}, s_{AA} / r_{aa}, r_{Aa}, r_{AA}) = \frac{N!}{s_{aa}! s_{Aa}! s_{AA}!} \left( \pi_{aa}^{n+1} \right)^{s_{aa}} \left( \pi_{Aa}^{n+1} \right)^{s_{Aa}} \left( \pi_{AA}^{n+1} \right)^{s_{AA}}$$

# Distribution exacte des densité de probabilités des valeurs de $F_{IS}$

Cas où dérive génétique  $\gg$  mutation. ( $N=140, u=10^{-8}$ )



Congruence avec modèle de Balloux *et al.* 2003 ... mais ...

# Distribution exacte des densité de probabilités des valeurs de $F_{IS}$

**Probabilities of Negative  $F_{IS}$**

$N$	140		
$\mu$	$10^{-8}$	$10^{-6}$	$10^{-3}$
	0.0	0.764626	0.622993
	0.3	0.771232	0.630751
	0.5	0.780496	0.641124
$c$	0.7	0.797564	0.660175
	0.9	0.840439	0.709600
	0.99	0.935708	0.824686
	0.999	0.992977	0.887028
	0.9999	0.999858	0.898220
	1.0	1.000000	0.899581

**Probabilities of Positive  $F_{IS}$**

$N$	140		
$\mu$	$10^{-8}$	$10^{-6}$	$10^{-3}$
	0.0	0.235374	0.377007
	0.3	0.228768	0.369249
	0.5	0.219504	0.358876
$c$	0.7	0.202436	0.339825
	0.9	0.159561	0.290400
	0.99	0.064292	0.175314
	0.999	0.007023	0.112972
	0.9999	0.000142	0.101780
	1.0	0.000000	0.100419

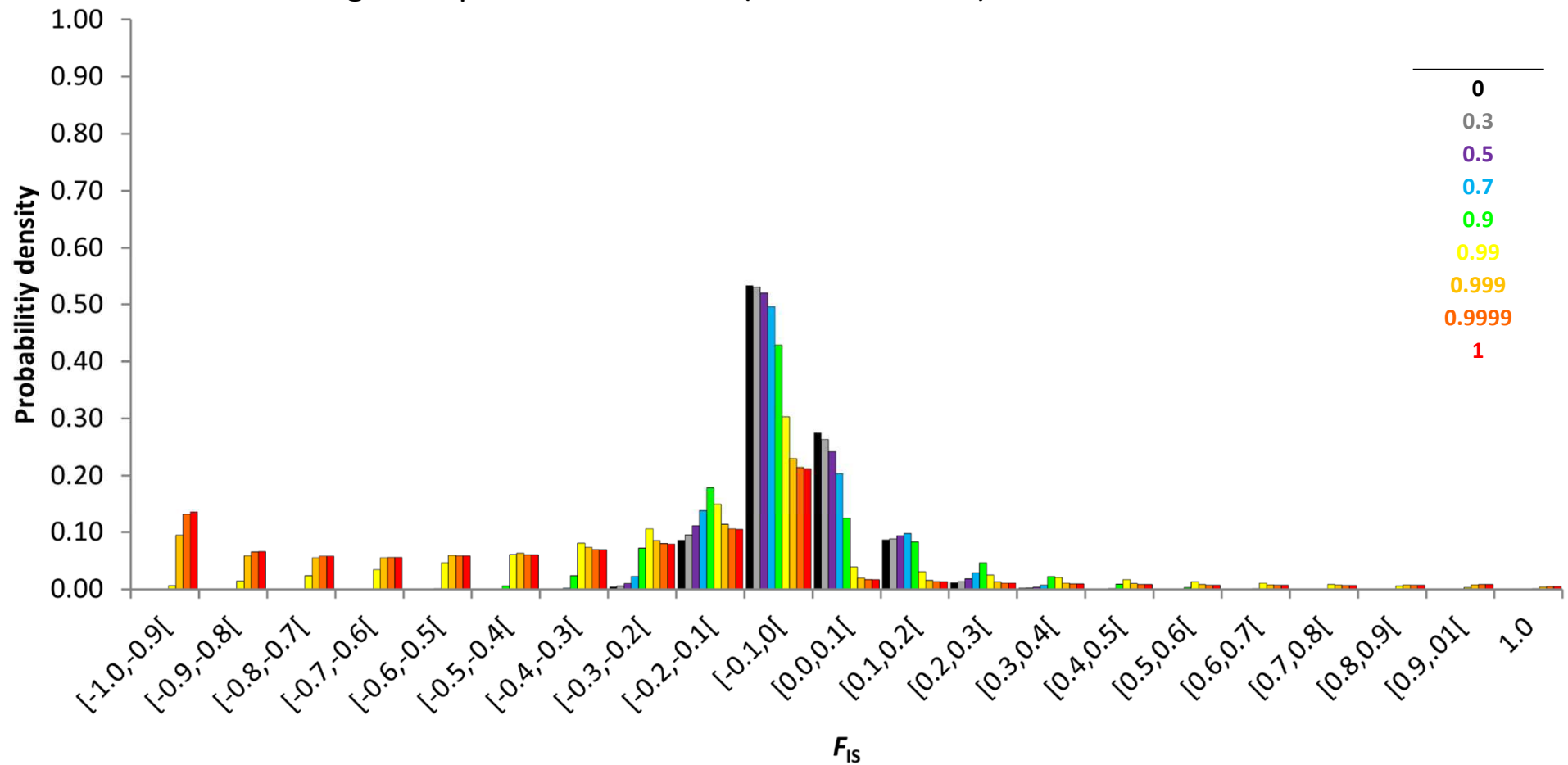
**Probabilities of Fixation**

$N$	140		
$\mu$	$10^{-8}$	$10^{-6}$	$10^{-3}$
	0.0	0.999964	0.047616
	0.3	0.999964	0.047455
	0.5	0.999964	0.047276
$c$	0.7	0.999964	0.046938
	0.9	0.999963	0.045799
	0.99	0.999958	0.040003
	0.999	0.999922	0.032571
	0.9999	0.999562	0.030656
	1.0	0.499984	0.030408



# Distribution exacte des densité de probabilités des valeurs de $F_{IS}$

Cas où dérive génétique  $\approx$  mutation. ( $N=140$ ,  $u=10^{-3}$ )



# Vision dynamique des changements de valeurs de $F_{IS}$

$N$	$c$	$\mu=10^{-8}$				$\mu=10^{-3}$			
		Stay $F_{IS} -$	Change $F_{IS} -$	Change $F_{IS} +$	Stay $F_{IS} +$	Stay $F_{IS} -$	Change $F_{IS} -$	Change $F_{IS} +$	Stay $F_{IS} +$
140	0	0.18209	0.16023	0.35372	0.30395	0.182092	0.1602	0.3536	0.3040
	0.1	0.22963	0.11268	0.21266	0.44501	0.229454	0.1128	0.2132	0.4444
	0.2	0.26314	0.07917	0.12842	0.52925	0.262910	0.0794	0.1289	0.5286
	0.3	0.28364	0.05867	0.08762	0.57005	0.283419	0.0589	0.0880	0.5696
	0.5	0.30487	0.03745	0.05284	0.60482	0.304688	0.0376	0.0531	0.6045
	0.7	0.31523	0.02709	0.03758	0.62009	0.315082	0.0272	0.0378	0.6198
	0.9	0.32125	0.02106	0.02899	0.62868	0.321129	0.0211	0.0292	0.6284
	0.99	0.32338	0.01894	0.02598	0.63169	0.323262	0.0190	0.0261	0.6314
	1	0.32339	0.01892	0.02595	0.63171	0.323282	0.0190	0.0261	0.6315

 De faibles valeurs de RPA change fortement la dynamique des  $F_{IS}$

# Bilan du modèle temps & états discrets

- Validation de l'effet quantitatif de la reproduction sur la diversité génétique
  - Impacte les états après une infinité de générations
  - Impacte la dynamique pour rejoindre « l'équilibre »
  - Impacte la perte de diversité au cours du temps
    - faire peu ou pas de RPA change l'évolution de la diversité génétique
- Validation de l'identifiabilité : on peut inférer le mode de RPA et en quantifier l'intensité

# Bilan du modèle temps & états discrets

- Validation de l'effet quantitatif de la reproduction sur la diversité génétique
  - Impacte les états après une infinité de générations
  - Impacte la dynamique pour rejoindre « l'équilibre »
  - Impacte la perte de diversité au cours du temps
    - faire peu ou pas de RPA change l'évolution de la diversité génétique
- Validation de l'identifiabilité : on peut inférer le mode de RPA et en quantifier l'intensité

Cependant :

- Complexité des calculs numériques

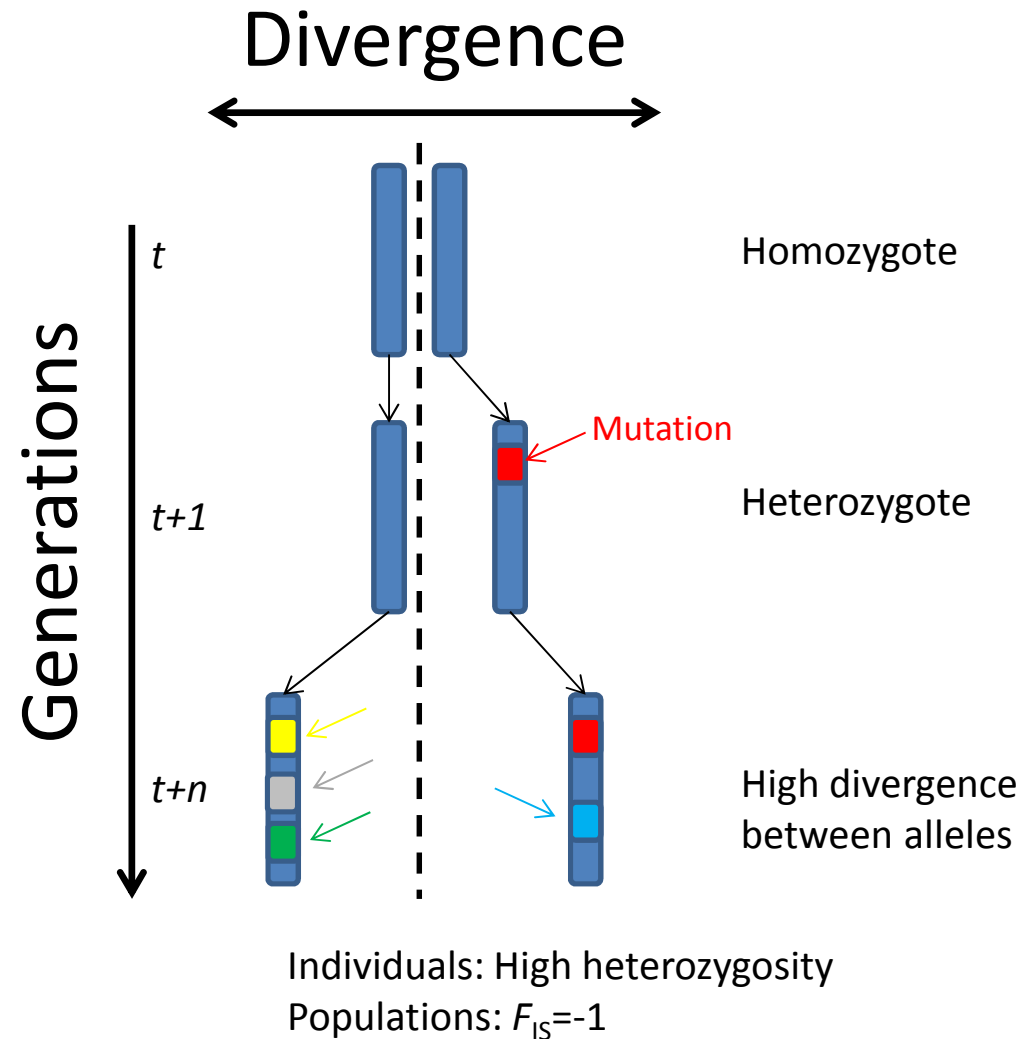
$N$	$pl$	$\mathcal{L}$	$n_a$	$g$	$ S $	memory uptake
20	2	1	2	3	231	420 KB
100	2	1	2	3	5 151	205 MB
500	2	1	2	3	125 751	120 GB
1000	2	1	2	3	501 501	2 TB
20	4	1	2	5	10 626	865 MB
20	2	2	2	9	3 108 105	75 TB
20	2	1	4	10	10 015 005	730 TB
20	2	2	4	100	$9.8 \times 10^{20}$	$6.5 \times 10^{21}$ YB

$$\Upsilon = \frac{(N + \frac{(n_a + pl - 1)!}{pl! \cdot (n_a - 1)!} - 1)!}{(N! \frac{(n_a + pl - 1)!}{pl! \cdot (n_a - 1)!})}$$

Table 1: Examples of matrix size based on the Stoeckel-Masson model. Memory sizes are approximate and assume 64-bit accuracy.

# The Meselson hypothesis

A verbal model that ruled discussions for a decade



Only asexuality: no massive recombination thus alleles accumulate mutations over generations

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \pi_{ij}^{n+1} ?$$

{ Taux de reproduction asexué =  $c$   
 Taux de reproduction sexué =  $1 - c$

$$P(\text{observer } aa | \text{repro. asexuée}) = p_{aa}^{(n+1)} = (1 - u)^2 \cdot \pi_{aa}^n + u \cdot (1 - u) \cdot \pi_{Aa}^n + u^2 \cdot \pi_{AA}^n$$

$$P(\text{observer } Aa | \text{repro. asexuée}) = p_{Aa}^{(n+1)} = 2 \cdot u \cdot (1 - u) \cdot \pi_{aa}^n + [(1 - u)^2 + u^2] \cdot \pi_{Aa}^n + 2 \cdot u \cdot (1 - u) \cdot \pi_{AA}^n$$

$$P(\text{observer } AA | \text{repro. asexuée}) = p_{AA}^{(n+1)} = u^2 \cdot \pi_{aa}^n + u \cdot (1 - u) \cdot \pi_{Aa}^n + (1 - u)^2 \cdot \pi_{AA}^n$$

$$P(\text{observer } aa | \text{repro. sexuée}) = q_{aa}^{n+1} = \left[ (1 - \mu) \cdot \pi_{aa}^n + \mu \cdot \pi_{AA}^n + \frac{1}{2} \pi_{Aa}^n \right]^2$$

$$P(\text{observer } Aa | \text{repro. sexuée}) = q_{Aa}^{n+1} = 2 \cdot \left[ (1 - \mu) \cdot \pi_{aa}^n + \frac{1}{2} \pi_{Aa}^n + \mu \cdot \pi_{AA}^n \right] \cdot \left[ (1 - \mu) \cdot \pi_{AA}^n + \frac{1}{2} \pi_{Aa}^n + \mu \cdot \pi_{aa}^n \right]$$

$$P(\text{observer } AA | \text{repro. sexuée}) = q_{AA}^{n+1} = \left[ (1 - \mu) \cdot \pi_{AA}^n + \mu \cdot \pi_{aa}^n + \frac{1}{2} \pi_{Aa}^n \right]^2$$

$$\pi_{ij}^{n+1} = c \cdot p_{ij}^n + (1 - c) \cdot q_{ij}^n$$

$$\lim_{N \rightarrow \infty} \pi_{ij}^{n+1} ?$$

$$\left[ \begin{array}{l} \left\{ \begin{array}{l} \text{Taux de reproduction asexué} = c \\ \text{Taux de reproduction sexué} = 1 - c \end{array} \right. \\ \\ \dots \\ \left| \pi_{ij}^{n+1} = c.p_{ij}^n + (1-c).q_{ij}^n \right. \end{array} \right.$$



$$\pi_{aa}^{n+1} + \pi_{AA}^{n+1} - \pi_{Aa}^{n+1} = c.(1-2u)^2.(\pi_{aa}^n + \pi_{AA}^n - \pi_{Aa}^n)$$

Si  $c=1$  et  $u > 0$ , à l'équilibre pour un locus à deux alleles :

$$\pi_{aa}^n + \pi_{AA}^n = \frac{1}{2}, \pi_{Aa}^n = \frac{1}{2} \quad \rightarrow \quad F_{IS} \in \left[ -\frac{1}{3}, 0 \right]$$

# **APPROXIMATIONS DIFFUSIVES ET NON-DIFFUSIVES**



# Processus de diffusion : Généralités

- Principe

“if the size  $N$  of the population is sufficiently large to neglect terms smaller than  $1/N$ , then the discrete Master Equation can be written as a continuous partial differential equation. “

Houchmandzadeh & Vallade (2010, Physical Review E)

- Génétique des populations  $\mathbb{E}(\delta x | x) = O(N^{-\gamma})$        $\text{var}(\delta x | x) = O(N^{-\gamma})$

Changement de l'échelle de temps vers de petits pas de  $N^{-\gamma}$

→ Approximations dépendent de l'échelle de  $\mathbf{u}$  et de  $\mathbf{c}$  par rapport à  $\mathbf{1}/N$

- Le processus de changement d'états génotypiques :
  - strictement continu
  - homogène (Chapman-Kolmogorov)
  - autonome

$$\frac{1}{\delta t} E(\delta x) = a(x) + \frac{o(\delta t)}{\delta t}$$

$$\frac{1}{\delta t} \text{var}(\delta x) = b(x) + \frac{o(\delta t)}{\delta t}$$

$$\frac{1}{\delta t} E([\delta x]^3) = \frac{o(\delta t)}{\delta t}$$

Ewens, 2002



$$\lim_{\delta t \rightarrow 0} \left( \frac{o(\delta t)}{\delta t} \right) = 0$$

# Générateur infinitésimal du processus de diffusion $Y$ (d'ïto)

$$Lf(y) = \sum_{i=1}^3 b_i(y) \frac{\partial}{\partial y_i} f(y) + \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^3 a_{i,j}(y) \frac{\partial^2}{\partial y_i \partial y_j} f(y)$$

Vecteur  $b$ : dérive mathématique

Matrice  $a$ : coefficient de diffusion

$$b(p, q, r) = \begin{pmatrix} (-2p+q)\alpha + ((p+q/2)^2 - p)\beta \\ 2(p-q+r)\alpha + (2(p+q/2)(r+q/2) - q)\beta \\ (-2r+q)\alpha + ((r+q/2)^2 - r)\beta \end{pmatrix}$$

$$a(p, q, r) = \begin{pmatrix} p(1-p) & -pq & -pr \\ -qp & q(1-q) & -qr \\ -rp & -rq & r(1-r) \end{pmatrix}$$

$$a(y) = \sigma(y) \cdot \sigma(y)^T$$

Remarque: la somme des coordonnées de  $b$  et des colonnes de  $\sigma = 0$ . Assure le comportement aux bornes (même si numériquement...)

→ Kolmogorov (backward) and Fokker–Planck (K. forward) equations

$$dY_t = b(Y_t) dt + \sigma(Y_t) dW_t \Rightarrow \mathcal{N}(0, N^r)$$

# L'EDS de travail : Approximation diffusive d'Îto

Assumons que  $1-c$  et  $u$  vont vers 0 à la vitesse de  $1/N$

$$u = \frac{\alpha}{N} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N}$$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$

$$dY_t = b(Y_t) dt + \sigma(Y_t) dW_t$$

$$b(p, q, r) = \begin{pmatrix} (-2p+q)\alpha + ((p+q/2)^2 - p)\beta \\ 2(p-q+r)\alpha + (2(p+q/2)(r+q/2) - q)\beta \\ (-2r+q)\alpha + ((r+q/2)^2 - r)\beta \end{pmatrix}$$

$$\sigma(p, q, r) = \begin{pmatrix} \sqrt{p}(1-p) & -p\sqrt{q} & -p\sqrt{r} \\ -q\sqrt{p} & \sqrt{q}(1-q) & -q\sqrt{r} \\ -r\sqrt{p} & -r\sqrt{q} & \sqrt{r}(1-r) \end{pmatrix}$$



$$\begin{cases} dp = \left[ (-2p+q)\alpha + ((p+q/2)^2 - p)\beta \right] dt + (1-p)\sqrt{p}dB^p - p\sqrt{q}dB^q - p\sqrt{r}dB^r \\ dq = \left[ 2(p-q+r)\alpha + (2(p+q/2)(r+q/2) - q)\beta \right] dt - q\sqrt{p}dB^p + (1-q)\sqrt{q}dB^q - q\sqrt{r}dB^r \\ dr = \left[ (-2r+q)\alpha + ((r+q/2)^2 - r)\beta \right] dt - r\sqrt{p}dB^p - r\sqrt{q}dB^q + (1-r)\sqrt{r}dB^r \end{cases}$$

# Les trois échelles non-diffusives

Quand le mouvement Brownien est  
négligeable face aux autres forces  
évolutives



I). Quand  $(1-c)$  et  $1/N$  vont plus vite vers 0

$$u = \frac{\alpha}{N^\gamma} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N}$$

$\gamma \in (0,1)$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$

$$\begin{cases} N^\gamma (\bar{p} - p) = (-2p + q)\alpha + o(N^{-1}) \\ N^\gamma (\bar{q} - q) = 2(p - q + r)\alpha + o(N^{-1}) \\ N^\gamma (\bar{r} - r) = (-2r + q)\alpha + o(N^{-1}) \end{cases}$$

 Point fixe
 
$$\begin{cases} 0 = (-2p + q) \\ 0 = 2(p - q + r) \\ 0 = (-2r + q)\alpha \end{cases}$$


$$\left( p = \frac{1}{4}, q = \frac{1}{2}, r = \frac{1}{4} \right)$$

Pas de sexe, mais suffisamment de mutations pour que l'évolution atteigne Proportion HW avec l'isopléthie allélique.

II). Quand  $u$  et  $1/N$  vont plus vite vers 0

$$u = \frac{\alpha}{N} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N^\gamma} \quad \gamma \in (0,1)$$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$


$$\begin{cases} N^\gamma (\bar{p} - p) = ((p + q/2)^2 - p)\beta + o(N^{-1}) \\ N^\gamma (\bar{q} - q) = (2(p + q/2)(r + q/2) - q)\beta + o(N^{-1}) \\ N^\gamma (\bar{r} - r) = ((r + q/2)^2 - r)\beta + o(N^{-1}) \end{cases}$$

Solution :  $y_t = \bar{y}_0 + (y_0 - \bar{y}_0)e^{-\beta t}$

Astuce :

$$z_t = p_t + q_t/2$$

$$\begin{cases} \dot{p}_t = \beta(z_0^2 - p_t) \\ \dot{q}_t = \beta(2z_0(1 - z_0) - q_t) \\ \dot{r}_t = \beta((1 - z_0)^2 - r_t) \end{cases}$$

  $\mathcal{P}_{HW} = \left\{ \left( \delta^2, 2\delta(1 - \delta), (1 - \delta)^2 \right), \quad \delta \in [0, 1] \right\}$

Pas de mutations, peu de sexe, mais suffisamment pour que l'évolution atteigne Proportion HW

### III). Quand $1/N$ va plus vite vers 0

$$u = \frac{\alpha}{N^{\gamma}} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N^{\gamma}}$$

$\gamma \in (0,1)$                        $\gamma \in (0,1)$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$

$$\begin{cases} N^{\gamma}(\bar{p} - p) = (-2p + q)\alpha + \left( (p + q/2)^2 - p \right)\beta + o(N^{-1}) \\ N^{\gamma}(\bar{q} - q) = 2(p - q + r)\alpha + \left( 2(p + q/2)(r + q/2) - q \right)\beta + o(N^{-1}) \\ N^{\gamma}(\bar{r} - r) = (-2r + q)\alpha + \left( (r + q/2)^2 - r \right)\beta + o(N^{-1}) \end{cases}$$

$$\begin{cases} 0 = (-2p + q)\alpha + \left( (p + q/2)^2 - p \right)\beta + o(N^{-1}) \\ 0 = 2(p - q + r)\alpha + \left( 2(p + q/2)(r + q/2) - q \right)\beta + o(N^{-1}) \\ 0 = (-2r + q)\alpha + \left( (r + q/2)^2 - r \right)\beta + o(N^{-1}) \end{cases}$$

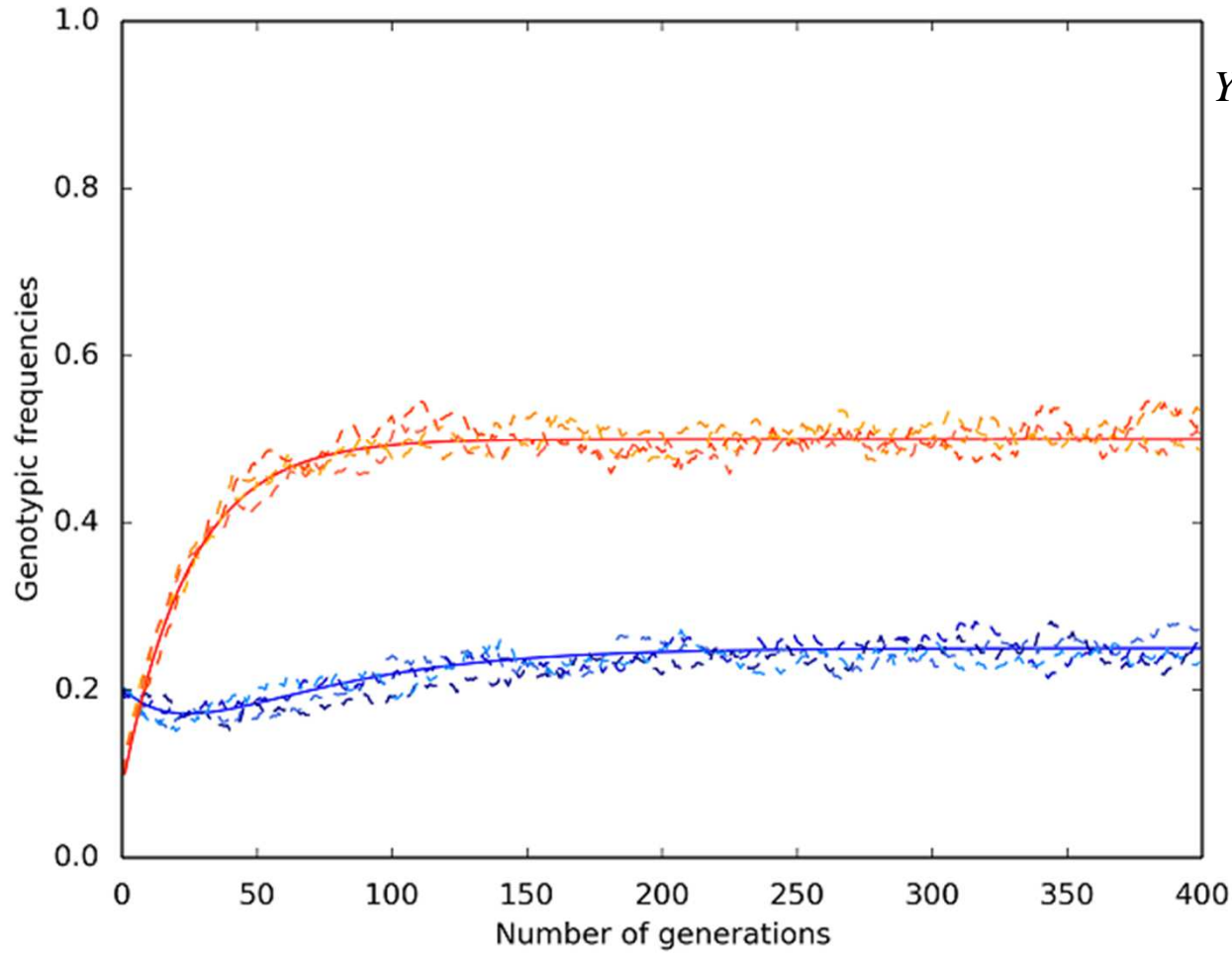
$$\rightarrow \left( p = r, q = \frac{1}{2} \right) \quad \rightarrow F_{IS} \in \left[ -\frac{1}{3}, 0 \right]$$

Peu de mutations, peu de sexe, mais suffisamment pour que l'évolution atteigne Proportion HW

Cas I :  $N=10000$   $c=0.9999$   $u=0.01$   $\alpha=1$   $\beta=1$   $\gamma=0.5$

$$u = \frac{\alpha}{N^\gamma} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N}$$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$



$$Y_0 = (\pi_{aa}^0 = 0.7, \pi_{Aa}^0 = 0.1, \pi_{AA}^0 = 0.2)$$

$\pi_{Aa}$

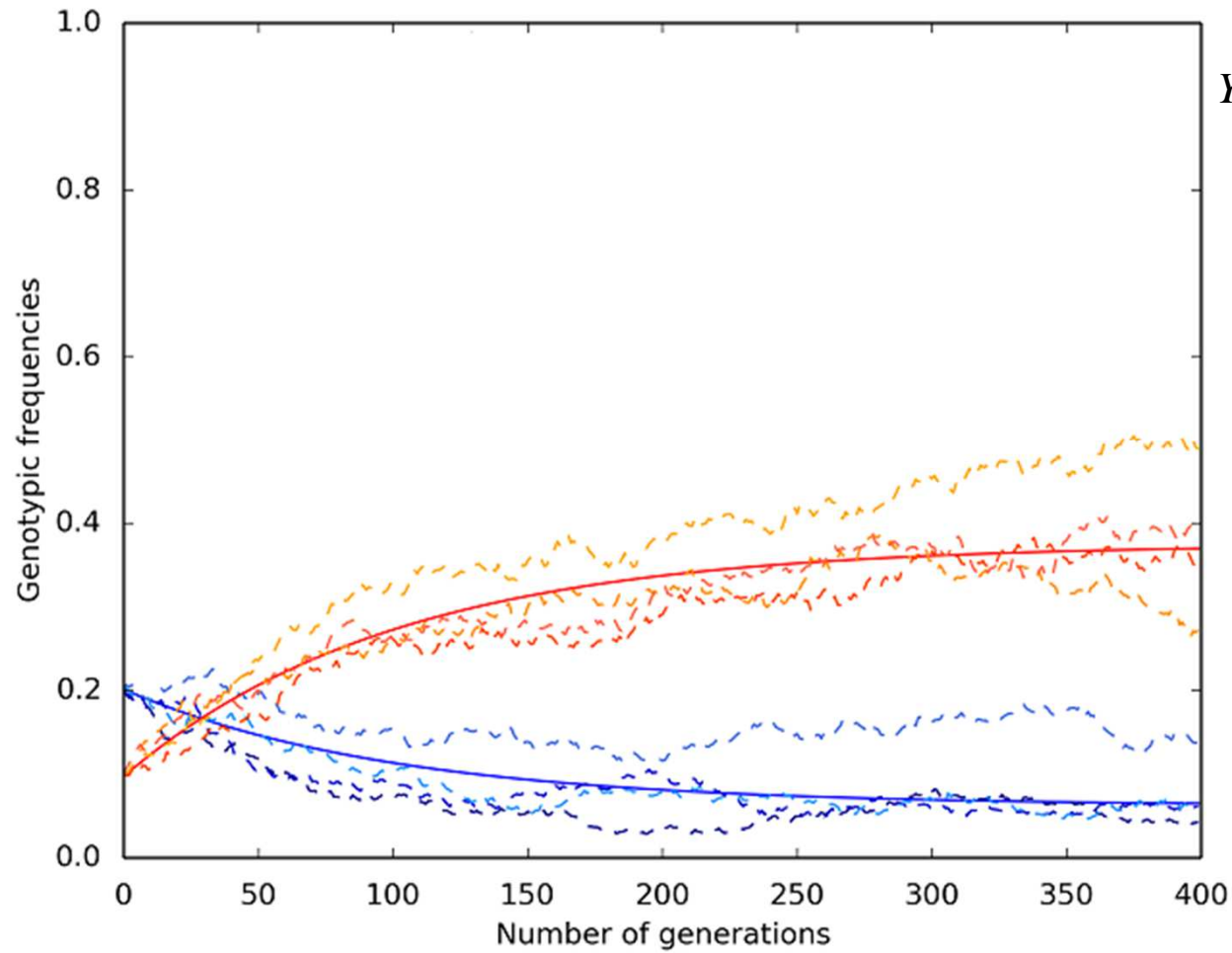
$\pi_{AA}$



Cas II :  $N=10000$   $c=0.99$   $u=0.0001$   $\alpha=1$   $\beta=1$   $\gamma=0.5$

$$u = \frac{\alpha}{N} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N^{\gamma \in (0,1)}}$$

$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$



$Y_0 = (\pi_{aa}^0 = 0.7, \pi_{Aa}^0 = 0.1, \pi_{AA}^0 = 0.2)$

$\pi_{Aa}$

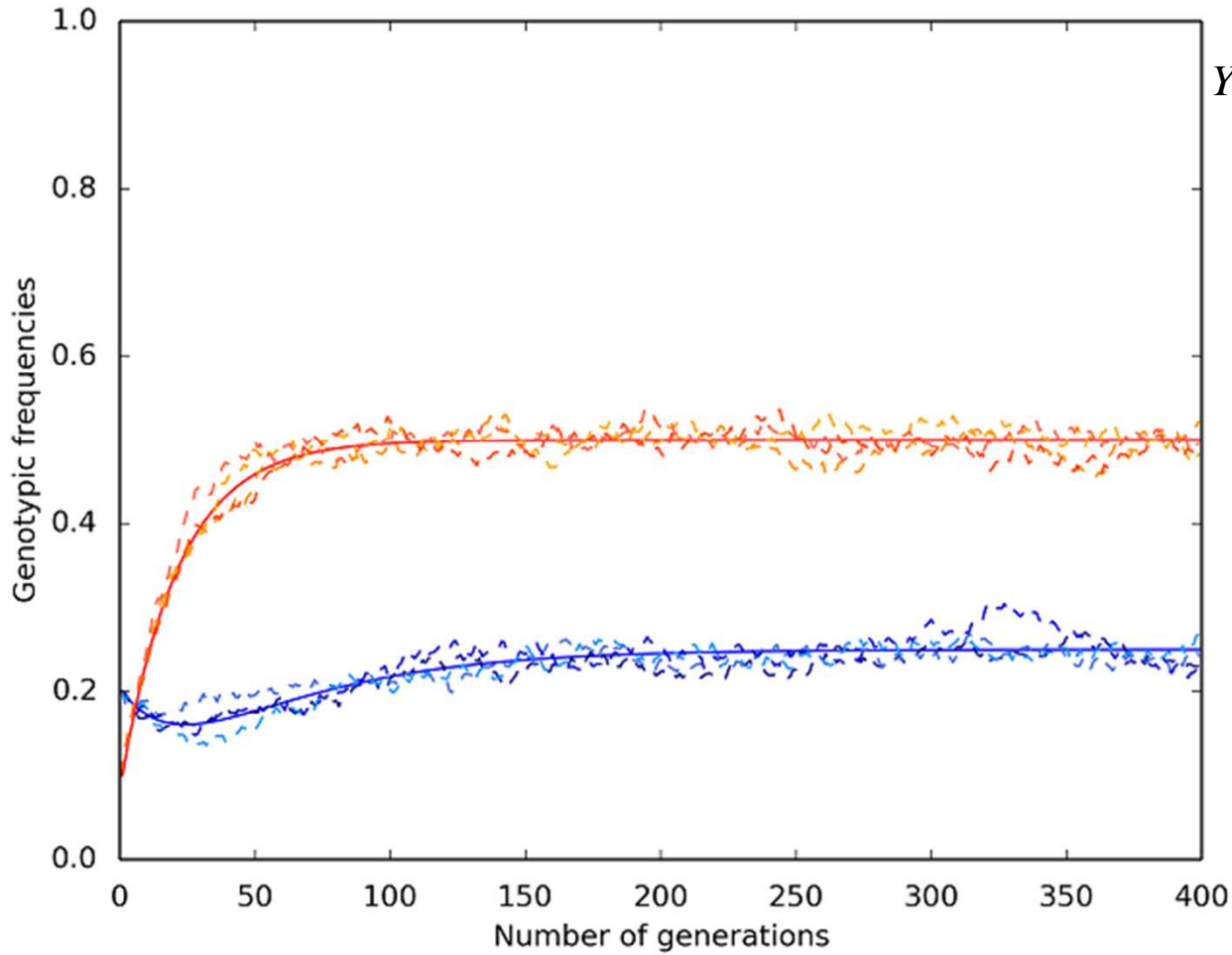
$\pi_{AA}$

Cas III :  $N=10000$   $c=0.99$   $u=0.01$   $\alpha=1$   $\beta=1$   $\gamma=0.5$

$$u = \frac{\alpha}{N^\gamma} \quad c = 1 - \frac{\beta}{N^\gamma}$$

$\gamma \in (0,1)$                        $\gamma \in (0,1)$

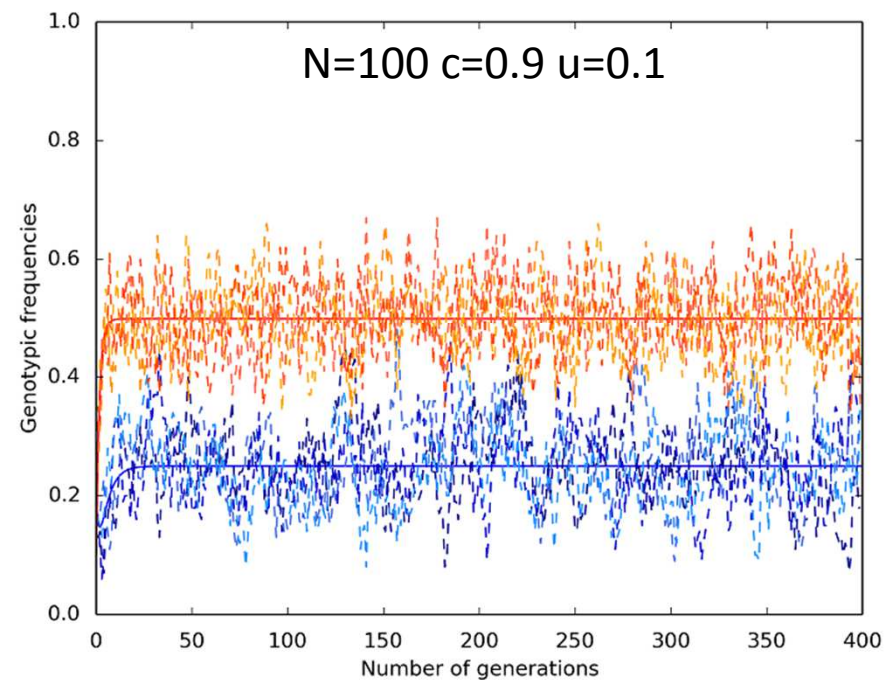
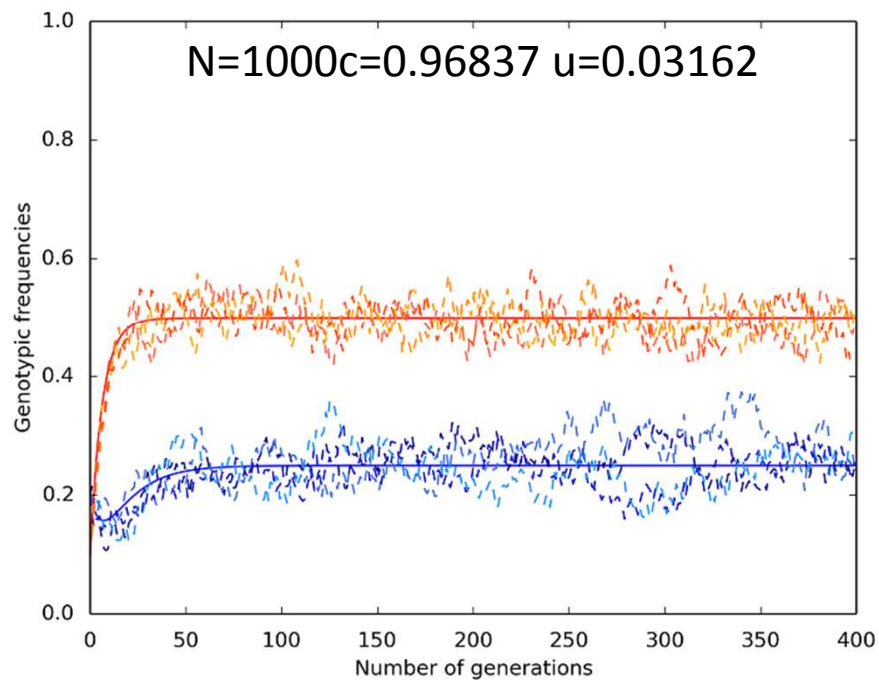
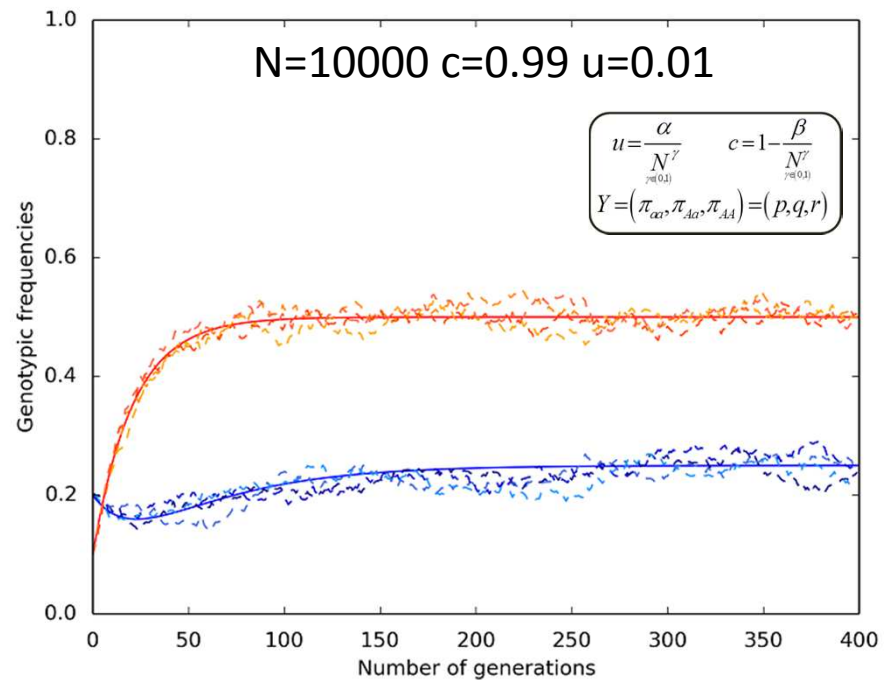
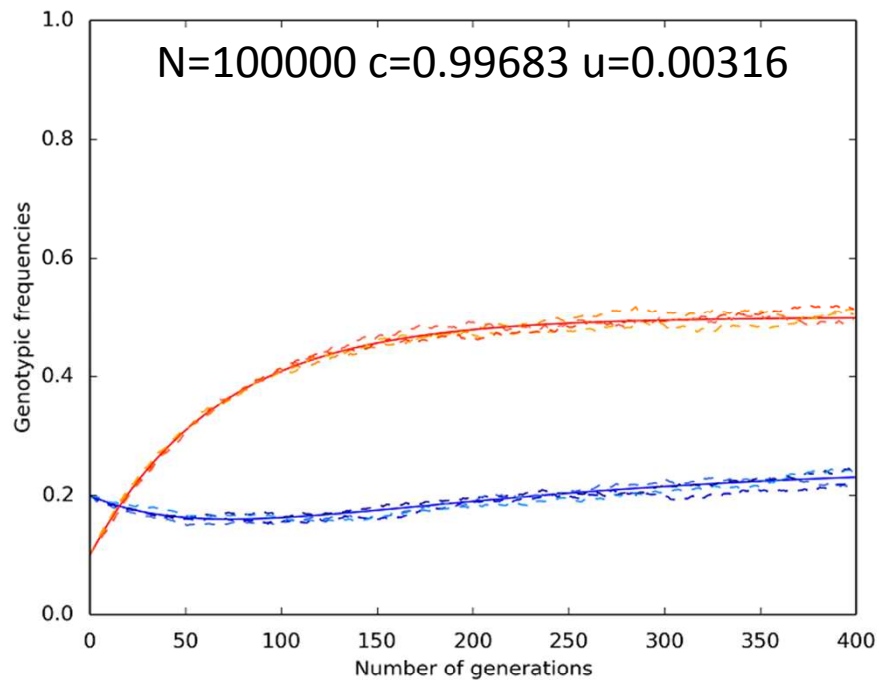
$$Y = (\pi_{aa}, \pi_{Aa}, \pi_{AA}) = (p, q, r)$$



$$Y_0 = (\pi_{aa}^0 = 0.7, \pi_{Aa}^0 = 0.1, \pi_{AA}^0 = 0.2)$$

$\pi_{Aa}$

$\pi_{AA}$



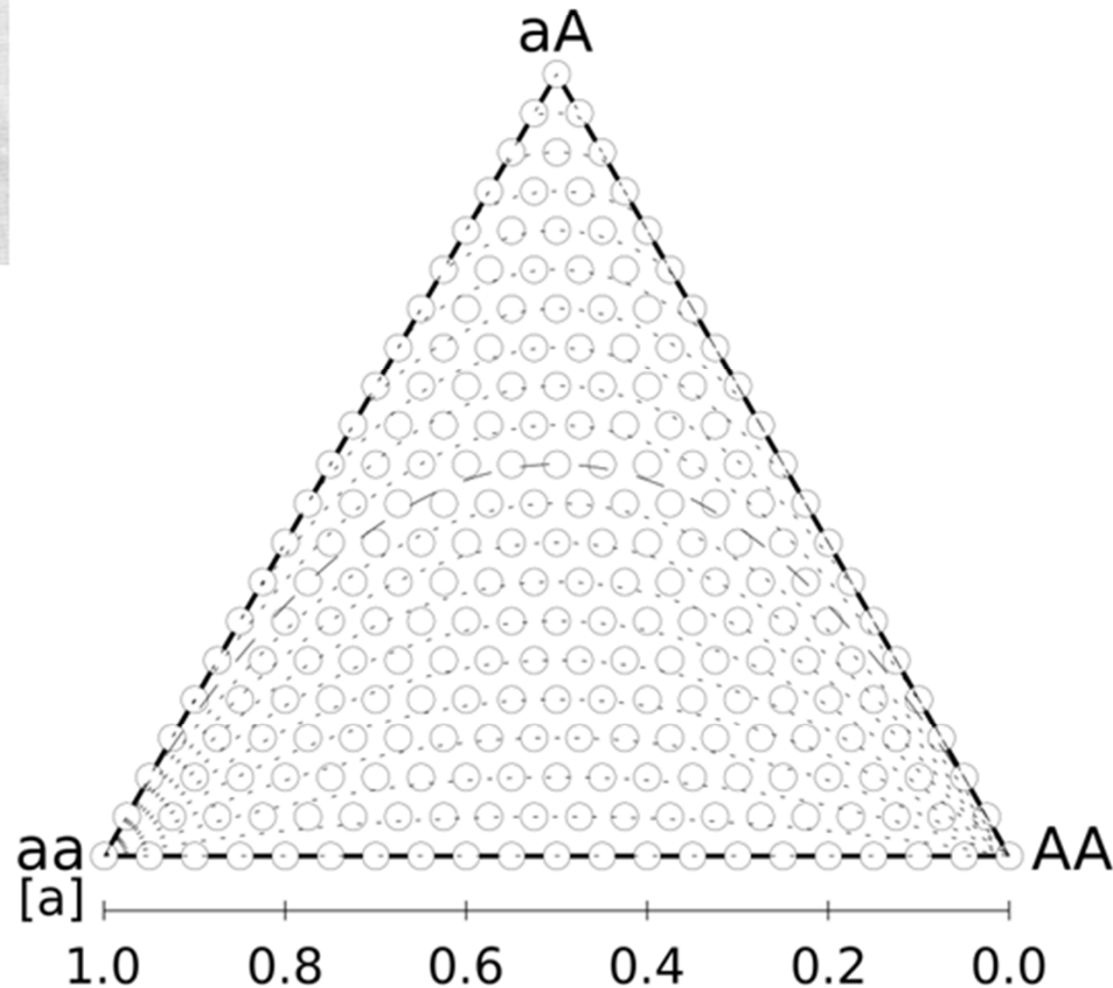
**POURQUOI TENIR COMPTE DES SYSTÈMES DE  
REPRODUCTION EN ÉVOLUTION DE LA  
DIVERSITÉ GÉNÉTIQUE ?**



# DeFinetti Diagram

- 1 locus
- 2 alleles
- 3 genotypes
- $F_{IS}$  isolines

A.W.F. Edwards:  
« Foundations of  
Mathematical  
Genetics », 2000

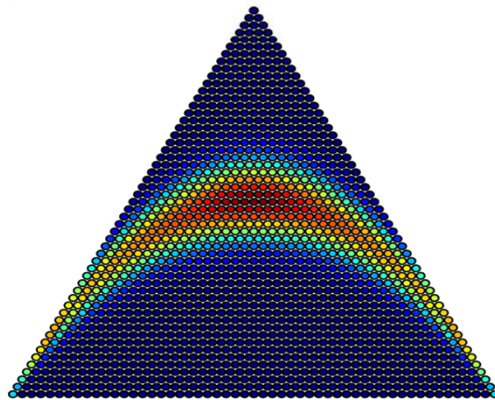
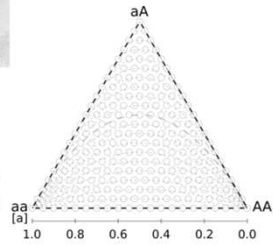




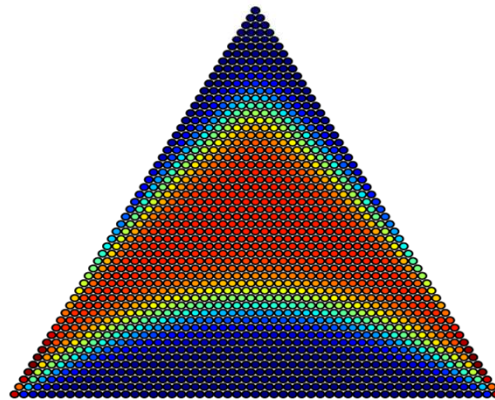
DeFinetti Diagram

- 1 locus
- 2 alleles
- 3 genotypes
- $F_{IS}$  isolines

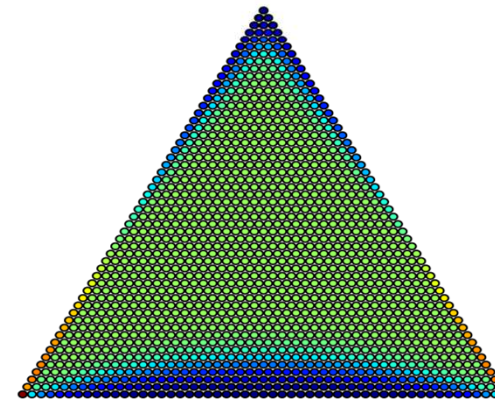
A.W.F. Edwards:  
« Foundations of  
Mathematical  
Genetics », 2000



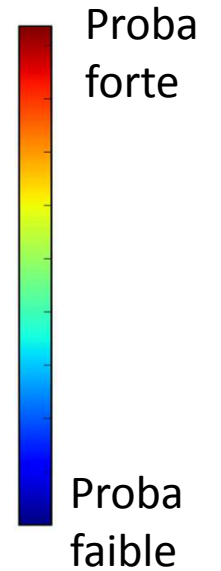
$C = 0.0$



$0.5$

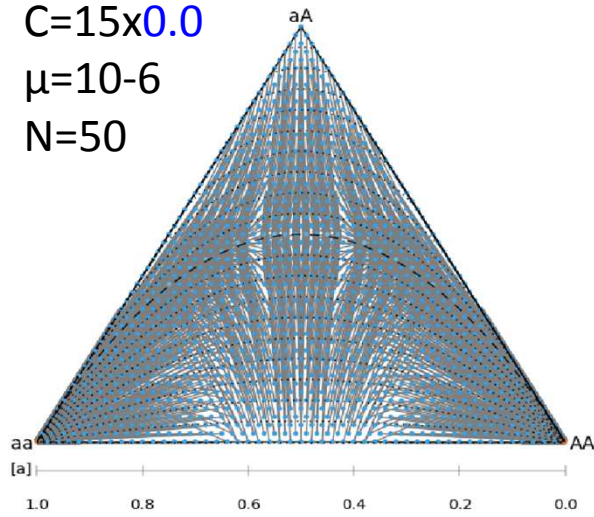


$0.8$

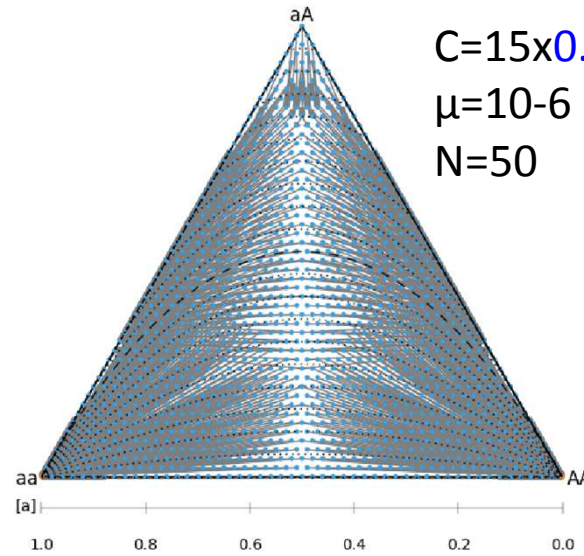


Probabilité d'être à un état génotypique à la génération suivante quelque soit l'état de la génération précédente

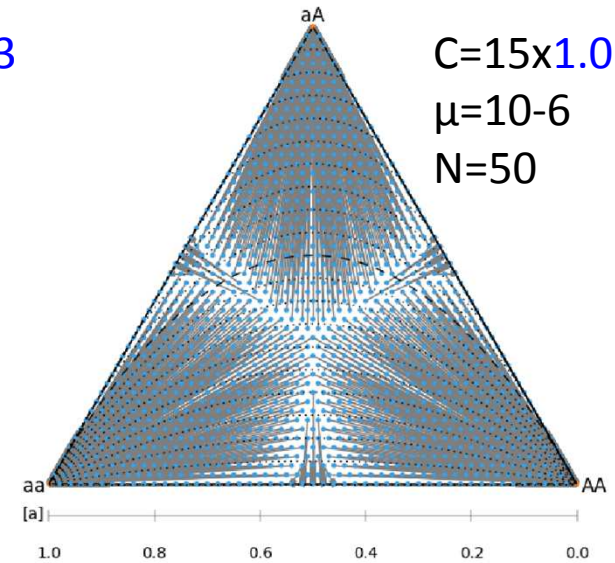
$C=15 \times 0.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



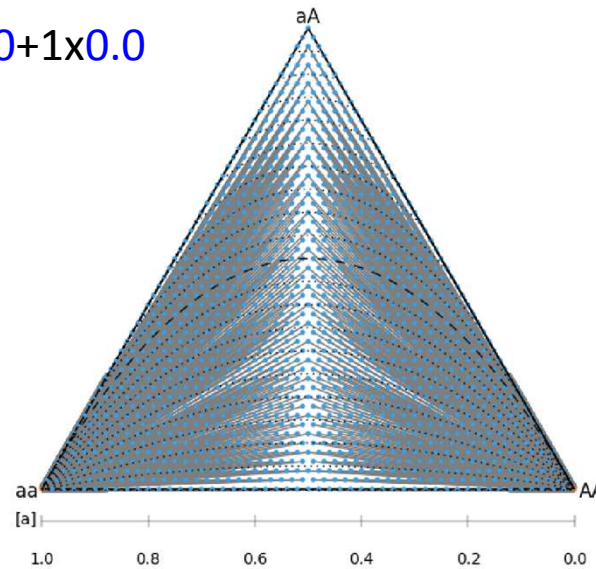
$C=15 \times 0.93$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



$C=15 \times 1.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



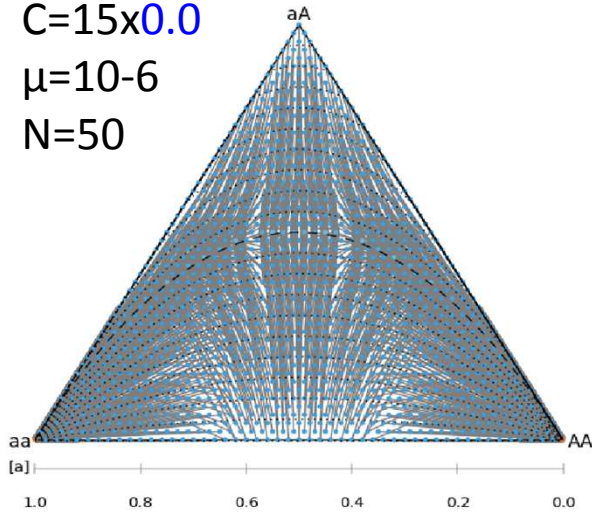
$C=14 \times 1.0 + 1 \times 0.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



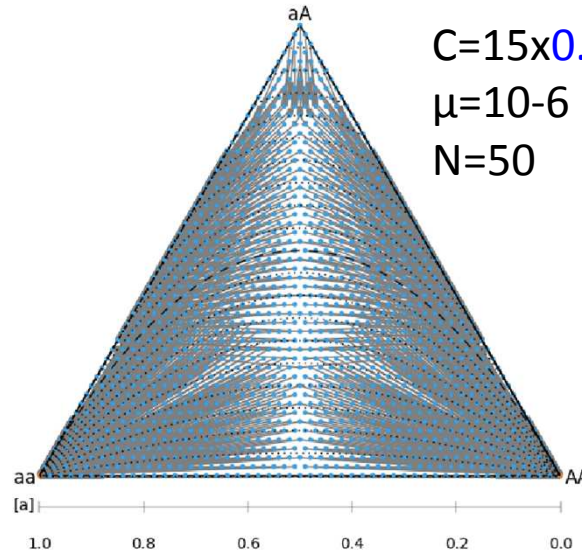
Parthénogénèse cyclique

Links to the most probable next genotype in one generation

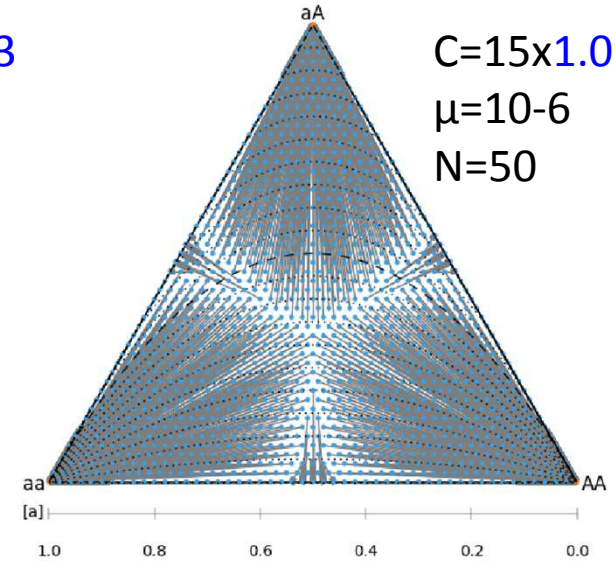
$C=15 \times 0.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



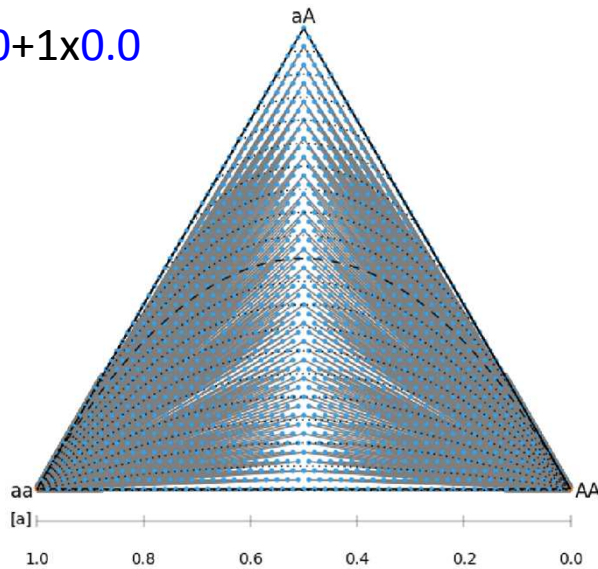
$C=15 \times 0.93$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



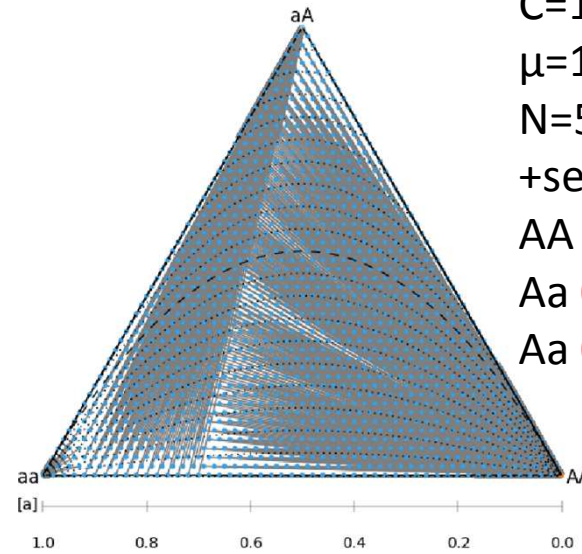
$C=15 \times 1.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



$C=14 \times 1.0 + 1 \times 0.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$



$C=14 \times 1.0 + 1 \times 0.0$   
 $\mu=10^{-6}$   
 $N=50$   
 +selection  
 AA 1.0  
 Aa 0.95  
 Aa 0.9



### Parthénogénèse cyclique

Links to the most probable next genotype in one generation

Projet ANR Clonix  
 Thèse Katja Reichel

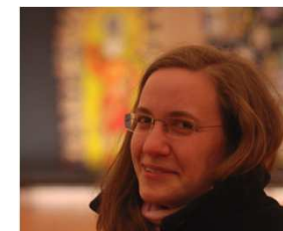


# Merci à

---

## Les participants à la réalisation de ces travaux

- Jean-Pierre Masson (prof Agrocampus Ouest)
- Katja Reichel (doctorante INRA)



Florent Malrieu  
(prof LMPT, Tours)



Jürgen Angst  
(MCF IRMAR, Rennes)

---

# Clon*x*

ANR-11-BSV7-007 CLONIX

---

## Mon équipe, le groupe Modélisation (IGEPP, Rennes)

- Sylvain Poggi (Chercheur INRA)
- Nicolas Parisey (Chercheur INRA)
- Mélodie Kunegel-Lion (DESU INRA)
- Cédric Midou (M2 MODE)
- Valentin Bahier (M1 & Ag. Maths)



## **Biblio**

- Reichel K, Bahier V, Midoux C, Masson J-P, Stoeckel S (2014,). Interpretation and approximation tools for big, dense Markov chain transition matrices in ecology and evolution. arXiv preprint, arXiv: 1407.2548.
- Stoeckel S, Masson J-P (2014). The exact distributions of FIS under partial asexuality in small finite populations with mutation. PloS one 9 (1), e85228
- Simon JC, Stoeckel S, Tagu D (2010). Evolutionary and functional insights into reproductive strategies of aphids. Comptes Rendus Biologies. volume 333, issue 6-7, pages 488-496.
- Navascués M, Stoeckel S and Mariette S. (2010). Genetic diversity and fitness in small populations of partially asexual, self-incompatible plants. Heredity, volume 104, issue: 5, pages: 482-492.
- Stoeckel S, Mariette S, Grange J, Bilger I, Frascaria-Lacoste N (2006). Heterozygote excess in a self-incompatible and partially clonal forest tree species —Prunus avium L. Molecular Ecology, volume 15, pages 2109-2118.

# Merci à

## Postdoc en Génétique des populations partiellement asexuées

<http://evoldir.tumblr.com/post/96155900176/postdoc-france-2-popgenetics>

Un post-doctorat de 16 mois est ouvert à Rennes concernant la révision de la génétique des populations des organismes partiellement clonaux. Le début du CDD débutera entre le 1er Novembre 2014 et le 1<sup>er</sup> Décembre 2014.

La date limite de candidature est fixée au 21 septembre 2014. La déclaration de candidature devra se faire par mail à [solenn.stoeckel@rennes.inra.fr](mailto:solenn.stoeckel@rennes.inra.fr) et [sarnaud@ifremer.fr](mailto:sarnaud@ifremer.fr) en spécifiant en en-tête [postdoc ANR Clonix].

The logo for Clonix features the word "Clon" in a bold, black, sans-serif font, followed by a stylized orange "ix" where the "i" and "x" are connected and have a unique, rounded shape.

- Cédric
- Valentin Bahier (M1 & Ag. Maths)