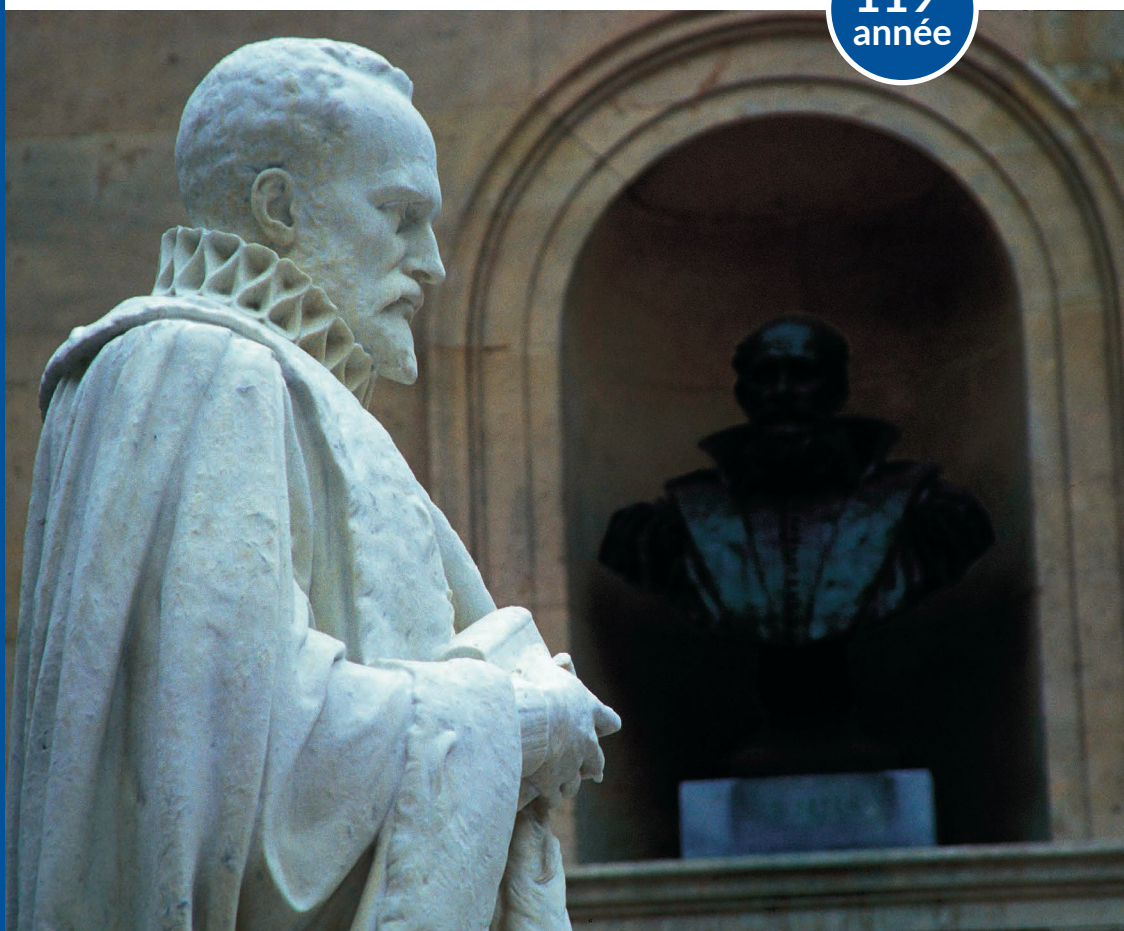


ANNUAIRE du **COLLÈGE DE FRANCE** 2018 - 2019

Résumé des cours et travaux

119^e
année



COLLÈGE
DE FRANCE
—1530—

INNOVATION TECHNOLOGIQUE LILIANE BETTENCOURT * (CHAIRE ANNUELLE 2018-2019)

Molly PRZEWORSKI

Professeure à l'université de Columbia,
professeure invitée au Collège de France

Mots-clés : origines, évolution, génétique

La leçon inaugurale « Origines évolutives des variations génétiques » prononcée le 3 octobre 2018 (<https://www.college-de-france.fr/site/molly-przeworski/inaugural-lecture-2018-2019.htm>) ainsi que la série de cours et séminaires « Génétique des populations chez les vertébrés : de la mutation à la spéciation » sont disponibles, en audio et en vidéo, sur le site internet du Collège de France (https://www.college-de-france.fr/site/molly-przeworski/p4604080638324086_content.htm), ainsi que le colloque « From germline mutation to speciation » (<https://www.college-de-france.fr/site/molly-przeworski/symposium-2018-2019.htm>).

ENSEIGNEMENT

COURS ET SÉMINAIRES – GÉNÉTIQUE DES POPULATIONS CHEZ LES VERTÉBRÉS : DE LA MUTATION À LA SPÉCIATION

La génétique des populations – l'étude des différences héréditaires entre individus ou entre espèces et des processus qui les ont façonnées – est un champ de la biologie plus que centenaire qui a connu un renouveau récent avec l'arrivée de millions de séquences génétiques, notamment (mais pas seulement) humaines. Le cours s'est penché sur cette transformation du domaine, décrivant comment les théories mathématiques de génétique des populations, certaines datant de près d'un siècle,

* Chaire créée avec le soutien de la fondation Bettencourt Schueller.

sont maintenant utilisées et étendues pour permettre l'interprétation des mégadonnées de la génomique. Nous nous sommes particulièrement concentrés sur les processus à l'origine de la variation génétique – mutation et recombinaison – et sur l'adaptation biologique humaine. Nous avons aussi évoqué les outils et approches de la génétique des populations dont la recherche en génétique humaine fait un usage croissant.

Leçon inaugurale – Origines évolutives des variations génétiques

3 octobre 2018

Contrairement au modèle conceptuel qui a longtemps dominé en biologie et, d'une certaine manière, la domine encore, il n'existe pas de spécimens types qui permettent de définir une espèce, et de mutants qui en découlent – il n'existe que des mutants. Deux génomes humains diffèrent en moyenne d'une position sur mille, soit à plus de 3 millions de positions, et deux génomes de mouches souvent indiscernables de beaucoup plus encore. Une partie, peut-être la grande majorité, de ces différences génétiques sont sans conséquence pour l'individu, mais certaines façonnent la variation phénotypique, qu'il s'agisse de la couleur des cheveux ou du risque de développer certaines maladies. D'où vient toute cette variabilité génétique ? Quelles mutations ont des effets mineurs sur l'organisme et lesquelles mettent en danger la reproduction ou la survie ? Dans quelles conditions ces variations permettent de s'adapter, voire d'aboutir à l'émergence d'une nouvelle espèce ?

Depuis le développement de la théorie synthétique de l'évolution au début du siècle dernier, nous savons que les variations au sein des espèces et entre espèces reflètent les mêmes dynamiques fondamentales : les différences génétiques entre individus proviennent de changements accidentels du génome (mutations) qui se produisent pendant la formation des gamètes ; ces différences ont ensuite été mélangées aléatoirement (par la recombinaison) et ont persisté dans la population, que ce soit par hasard (par le biais d'effets démographiques) ou parce qu'ils étaient bénéfiques (du fait de la sélection naturelle). Ces changements peuvent parfois conduire à l'isolement reproducteur d'un groupe par rapport à un autre, et donc entraîner la spéciation. Bien que ces processus et leurs interactions soient extrêmement compliqués, ils permettent à eux seuls de décrire l'évolution des espèces. Qu'il s'agisse d'êtres humains ou de mouches, pour comprendre les origines de la variation intra- et interspécifique, reste donc « seulement » à caractériser les interactions entre mutation, recombinaison, démographie et sélection naturelle. Cent ans plus tard, nous avons enfin les données pour commencer à le faire : des millions de génomes d'humains et d'autres espèces séquencés et une caractérisation naissante de leurs propriétés fonctionnelles.

La leçon inaugurale a évoqué ces différents processus évolutifs à l'origine de la variation génétique, en donnant un aperçu des approches de modélisation et d'analyse utilisées pour comprendre leurs dynamiques. Elle a aussi cherché à souligner les implications pour des domaines aussi divers que la génétique humaine et la biologie de la conservation.

Cours 1 – Genèse des mutations germinales chez l'Homme

9 novembre 2018

La mutation germinale est à l'origine de toutes les différences héréditaires et de tous les processus évolutifs, et revêt donc une importance fondamentale. Chez les mammifères, des analyses de patrons phylogénétiques du chromosome X et des

autosomes ainsi que des études récentes de pedigrees démontrent que chez les êtres humains, la plupart des mutations proviennent des pères, et qu'un plus grand nombre est transmis de pères plus âgés. Le consensus scientifique est que ces patrons reflètent des mutations qui surviennent lors d'erreurs de réplication. Ce cours s'est concentré sur plusieurs sources de données qui remettent en question ce point de vue, en suggérant que la plupart des mutations germinales résulte de dommages à l'ADN et non d'erreurs de réplication. Nous avons aussi discuté de résultats récents suggérant que les mutations post-zygotiques pourraient constituer une proportion non négligeable des mutations germinales.

Séminaire 1 – Le processus de mutagenèse germinale revisité chez le bovin

Michel Georges (université de Liège, Liège)

Michel Georges nous a présenté les résultats de ses recherches sur les mutations germinales *de novo* chez le bovin. Il est récemment devenu possible d'estimer directement le taux de mutation germinale *de novo* en séquençant le génome entier de trios père-mère-progéniture. Dans ces études, les mutations sont généralement définies comme des variants hétérozygotes chez les enfants mais absents chez les deux parents. Ils sont supposés s'être produits dans la lignée germinale de l'un des parents et avoir été transmis à la progéniture *via* le spermatozoïde ou l'ovocyte. Cette définition suppose que le mosaïcisme détectable chez le parent dans lequel la mutation s'est produite est négligeable. Or, comme M. Georges nous l'a démontré, chez le bovin, 30 % à 50 % des mutations *de novo* présentes dans un gamète peuvent survenir au cours des premières divisions de cellules de clivage chez les mâles et les femelles, respectivement, ce qui entraîne un mosaïcisme détectable fréquent et un taux élevé de partage de plusieurs mutations *de novo* entre frères et sœurs.

Cours 2 – Évolution des mutations germinales chez les primates et datation de la spéciation humaine

16 novembre 2018

Notre compréhension de la chronologie de l'évolution humaine repose sur « l'horloge moléculaire » fournie par l'accumulation régulière de substitutions sur une lignée évolutive. Dans ce cours, nous avons discuté de la façon dont cette horloge évolutive est calculée, en disséquant les étapes de ce calcul. Nous avons ensuite évoqué des analyses récentes de pedigrees humains qui ont remis en cause notre compréhension de la chronologie de la lignée humaine. Comme nous l'avons souligné, la datation des événements évolutifs ne nécessite pas « un taux de mutation », mais une caractérisation précise de la façon dont les mutations s'accumulent dans le développement chez les hommes et les femmes – connaissances qui restent à ce jour incomplètes.

Séminaire 2 – Paléontologie et phylogénie moléculaire... Réflexions autour de Toumai et la dichotomie chimpanzés/famille humaine

Michel Brunet (Collège de France, émérite)

Ce séminaire a offert une perspective paléontologique complémentaire à celle fournie par les données génétiques. Michel Brunet y a notamment présenté une

synthèse de ce qu'on sait des premiers singes et des hominines les plus anciens, en se focalisant sur son travail de terrain et ses découvertes en Afrique de l'Ouest, et sur les implications pour la datation de l'origine de la lignée humaine.

Cours 3 – Mutation, sélection naturelle et fréquences des allèles pathologiques chez l'Homme

23 novembre 2018

Les allèles délétères sont introduits dans la population par mutation, puis changent de fréquence à la suite des effets combinés de la dérive génétique et de la sélection naturelle. À moins que l'allèle ne confère un avantage dans certains environnements, la fréquence à laquelle il sera trouvé dans une population reflète un équilibre entre la vitesse à laquelle il est introduit par la mutation et celle à laquelle il est éliminé par la sélection purificatrice, modulée par les effets de dérive génétique. Ce phénomène porte le nom d'« équilibre mutation-sélection-dérive ». Ce cours s'est penché sur le modèle qui décrit cet équilibre et sur des études qui l'appliquent pour mieux comprendre la persistance d'allèles associés à des maladies dans les populations humaines.

Séminaire 3 – *A population genetic interpretation of complex trait architecture in humans*

Guy Sella (université de Columbia)

Guy Sella a présenté des modèles mathématiques servant à interpréter les résultats des « genome-wide association studies » (GWAS) humaines, ou études pangénomiques d'association. Ces études révèlent l'architecture génétique des traits anthropomorphiques et biomédicaux. Reste à comprendre comment l'architecture génétique émerge des processus génétiques et évolutifs, notamment de la mutation, de la sélection naturelle et de la dérive génétique. Guy Sella nous a présenté son modèle de l'architecture génétique d'un trait focal unidimensionnel soumis à la sélection stabilisatrice dans un espace de traits multidimensionnel. Ces résultats fournissent une interprétation des résultats empiriques des GWAS et prédisent que la distribution des variances génétiques par site parmi les *loci* identifiés dans les GWAS est bien approximée par une forme fonctionnelle simple qui dépend d'un seul paramètre : la contribution attendue à la variance génétique d'un site fortement sélectionné affectant le trait.

Cours 4 – Causes de la variation du taux de recombinaison chez les vertébrés

20 mars 2019

Dans ce cours et le suivant, nous nous sommes focalisés sur un deuxième processus à l'origine de nouveautés génétiques : la recombinaison méiotique, qui génère de nouvelles combinaisons d'allèles. Malgré l'importance fondamentale de la recombinaison pour toute espèce à reproduction sexuée, la distribution des événements de recombinaison le long du génome diffère considérablement d'une espèce à l'autre, notamment entre êtres humains et chimpanzés. Depuis 2010, nous savons que cette évolution rapide est en grande partie due à des différences dans le domaine de liaison du gène PRDM9. En effet, dans les espèces possédant PRDM9,

dont la plupart des mammifères, la spécificité de liaison de PRDM9 à l'ADN et la position des *hotspots* évoluent très rapidement. En revanche, chez les espèces sans PRDM9, comme les oiseaux, la recombinaison est élevée près des promoteurs et en particulier des îlots CpG, et même à l'échelle fine de kilobases, les taux de recombinaison semblent conservés sur de longues périodes.

Séminaire 4 – Le contrôle de la distribution de la recombinaison par Prdm9, une intrigante stratégie moléculaire

Bernard de Massy (Institut de génétique humaine, Montpellier)

Lors de la méiose, les chromosomes maternels et paternels recombinent. Ce processus d'échange est nécessaire pour la formation des gamètes et augmente la diversité génétique. Les sites d'échanges ne sont pas aléatoires et sont déterminés par le gène *Prdm9* chez l'humain et la souris. Ce gène et les sites reconnus par la protéine PRDM9 ont une évolution rapide. Bernard de Massy nous a parlé de différentes études visant à comprendre les mécanismes moléculaires et les conséquences évolutives de ce processus.

Cours 5 – Conséquences de la variation du taux de recombinaison chez les vertébrés

27 mars 2019

Ce cours s'est penché sur certaines des conséquences évolutives des différences de stratégies de recombinaison entre les espèces. Nous avons tout d'abord parlé de la phylogénie de PRDM9 chez les vertébrés, qui suggère que le gène servait déjà à diriger la recombinaison dans le génome à l'origine des vertébrés et qui montre que, malgré la conservation de PRDM9 dans certaines lignées durant des millions d'années, le gène a été perdu à de nombreuses reprises, totalement ou partiellement. Nous avons également discuté de la manière dont l'utilisation de PRDM9, en influant sur les probabilités de recombinaison de long du génome, façonne les patrons d'introgession entre espèces étroitement apparentées.

Séminaire 5 – Conversion génique biaisée : la face cachée de la recombinaison

Laurent Duret (Lyon)

Pour pouvoir identifier les caractéristiques fonctionnelles des génomes, il est nécessaire de bien comprendre les différentes forces qui gouvernent leur évolution. Jusque récemment, seuls trois processus étaient pris en considération : la mutation, la dérive et la sélection. Cependant, depuis quelques années, de nombreuses observations ont permis de montrer qu'une quatrième force avait un impact majeur sur l'évolution des génomes : la conversion génique biaisée vers GC (gBGC). Ce processus est lié à la recombinaison et tend à favoriser la fixation des allèles G ou C par rapport à A ou T. Ce phénomène est à l'origine des paysages génomiques très particuliers observés chez les vertébrés (les isochores). Il est essentiel de prendre en compte ce processus de gBGC car par de nombreux aspects, il peut être confondu avec la sélection naturelle. Laurent Duret nous a présenté une analyse des signatures du gBGC dans l'arbre de la vie. Ces résultats indiquent que le gBGC affecte de nombreuses lignées, non seulement chez les eucaryotes mais également chez les bactéries.

Cours 6 – À la recherche de la base moléculaire des adaptations

3 avril 2019

Les êtres humains se distinguent d'autres primates par de nombreux traits, notamment par leurs capacités linguistiques et cognitives étendues. Ces différences phénotypiques fournissent des preuves *prima facie* d'adaptation dans la lignée humaine. Cependant, nous ne savons pas grand-chose des modifications apportées au génome humain qui sous-tendent l'émergence de ces différences. La recherche de ces adaptations moléculaires s'est surtout fondée sur un modèle dans lequel l'adaptation agit par des modifications répétées de la même protéine ou un modèle dans lequel l'adaptation agit sur une mutation unique qui confère un avantage sélectif considérable. Grâce à ces approches, on a pu identifier des dizaines d'exemples très intéressants, dont la plupart sont liés à la réponse immunitaire, la pigmentation de la peau et le régime alimentaire. Mais en fin de compte, ces cas représentent relativement peu d'exemples, et presque aucun n'a trait aux phénotypes qui distinguent sans doute le plus les humains des autres primates, à savoir la bipédie ou nos capacités cognitives et linguistiques. Pourtant, ces adaptations doivent elles aussi avoir une base génétique localisée quelque part dans le génome. Alors, où se cachent-elles ? L'hypothèse la plus probable est que ces adaptations ne sont pas détectables parce qu'elles ne sont pas conformes aux modèles sur lesquels nous nous fondons pour détecter les adaptations, c'est-à-dire qu'elles ne découlent pas d'un petit nombre d'allèles avec de grands effets sur la *fitness*, mais plutôt d'un grand nombre d'allèles ayant des effets faibles sur la *fitness*. Or, si l'avantage sélectif associé à un allèle est petit, cet allèle n'a pas d'effet de distorsion sur la diversité des sites liés, ou en tout cas pas suffisamment pour être détecté par les méthodes existantes.

Séminaire 6 – *Ancient DNA and the new science of the human past*

David Reich (Harvard)

David Reich a fait une synthèse de ses travaux sur l'histoire humaine et la préhistoire. Il est récemment devenu possible de générer des données à l'échelle du génome à partir de fossiles humains, ce qui permet de répondre à des questions qu'il était impossible d'aborder auparavant, notamment comment les peuples sont apparentés les uns aux autres et comment l'adaptation humaine s'est produite au fil du temps. David Reich a présenté ses résultats en trois chapitres : les rencontres paléolithiques entre êtres humains modernes et archaïques, et les peuplements de l'Europe et de l'Inde depuis le Néolithique.

Cours 7 – Empreintes de l'adaptation dans le génome humain

10 avril 2019

Dans ce cours, nous avons discuté des éléments qui suggèrent que l'adaptation prend le plus souvent la forme d'une sélection polygénique, c'est-à-dire qui agit sur un phénotype dont la variation découle de nombreux allèles ayant chacun un faible effet sur le phénotype et sur la *fitness*. Nous avons ensuite parlé des approches qui commencent à être développées pour identifier les empreintes de ces adaptations polygéniques, et de mises en garde dont il est important de se rappeler en interprétant leurs résultats. Le cours s'est terminé en discutant de la conception très différente de l'adaptation que suggèrent ces études récentes : un schéma dans lequel les nouvelles

pressions de sélection agissent simultanément sur de nombreux phénotypes corrélés, et l'adaptation se produit (du moins en premier lieu) par le biais de subtils changements de fréquences alléliques à de nombreux *loci* distribués dans le génome.

Séminaire 7 – Adaptation à la consommation de lait chez l'Homme : un cas d'école pourtant encore bien mystérieux

Laure Ségurel (musée de l'Homme)

L'adaptation de certaines populations humaines à la consommation de lait à l'âge adulte est un exemple remarquable d'évolution biologique en réponse à un changement culturel – ici la domestication et l'utilisation de lait animal. De plus, cette adaptation a eu lieu indépendamment dans plusieurs régions du monde, avec à ce jour au moins cinq mutations différentes impliquées dans le phénotype de persistance de la lactase. Cependant, une énigme demeure quant aux populations pastorales d'Asie centrale, qui ne semblent pas s'être adaptées génétiquement. Comment les éleveurs mongols, kazakhs et autres font-ils pour consommer autant de produits laitiers sans la capacité de digérer le lactose ? Il semble que ces populations aient eu recours à une adaptation culturelle, en transformant le lait par fermentation en des produits dérivés moins difficiles à digérer. Dans tous les cas, consommer du lait sous forme transformée ou non semble avoir été par le passé fortement avantageux pour de nombreuses populations humaines.

COLLOQUE – *FROM GERMLINE MUTATION TO SPECIATION*

22 et 23 mai 2019

La théorie de l'évolution fournit un cadre conceptuel pour la biologie, unifiant les observations à différentes échelles et dans différents organismes. Le colloque a cherché à illustrer l'unité du domaine, en réunissant une vingtaine d'éminents chercheurs français et internationaux pour aborder les grands enjeux de la génétique des populations sous différentes perspectives méthodologiques, allant de recherches sur le terrain, de travaux expérimentaux en laboratoire, d'analyses génomiques et de modélisation. En deux jours, les discussions ont progressé de la genèse de la mutation à l'adaptation et à l'émergence de nouvelles espèces, chez les plantes, les vertébrés et les invertébrés.

Intervenants :

- Amaury Lambert (Collège de France) : « Evolutionary spikes: Fast molecular divergence at speciation » ;
- Andy Clark (université de Cornell, États-Unis) : « The mutation process of satellite repeats » ;
- Claudia Banks (Gulbenkian, Portugal) : « Epistasis and fitness landscapes » ;
- Colin Meiklejohn (université du Nebraska) : « Rapid evolution of X-linked hybrid male sterility in *Drosophila* » ;
- Guy Sella (université de Columbia) : « Polygenic adaptation after a sudden change in the environment » ;
- Jenny Tung (université de Duke) : « Admixture and evolution in wild baboon » ;
- Jonathan Pritchard (université de Stanford, États-Unis) : « The omnigenic architecture of human complex traits » ;

- Kelley Harris (université de Washington, États-Unis) : « Evolution of the mutation rate and spectrum across the primate functional genomic landscape » ;
- Michael Nachman (université de Berkeley, États-Unis) : « The genomic basis of environmental adaptation in house mice » ;
- Michel Georges (université de Liège, Belgique) : « Germline mutation processes revisited in cattle » ;
- Molly Przeworski (université de Columbia, États-Unis/Collège de France) : « Ouverture » ;
- Molly Schumer (université de Stanford, États-Unis) : « What drives the dependence of human germline mutation rates on sex, age, and time? » ;
- Nick Barton (IMP, Autriche) : « Adaptation in an infinitesimal world » ;
- Nicolas Bierne (université de Montpellier) : « Coadapted genomes and the genetic architecture of species barriers » ;
- Nicolas Galtier (université de Montpellier) : « Quantifying molecular adaptation in animals: Improved methods and the Ne effect » ;
- Peter Andolfatto (université de Columbia, États-Unis) : « Constraints on adaptation revealed by the convergent evolution of toxin insensitivity » ;
- Peter Ralph (université de l'Oregon, États-Unis) : « Genomic landscapes and fitness ridges across the speciation continuum » ;
- Richard Durbin (université de Cambridge, Royaume-Uni) : « Insights into the evolutionary radiation of lake malawi cichlid fishes from whole genome sequencing » ;
- Robin Hopkins (université de Harvard, États-Unis) : « The evolution of mate choice in plants » ;
- Shamil Sunyaev (université de Harvard, États-Unis) : « From statistical models to biological mechanisms of human mutation » ;
- Thomas Lenormand (université de Montpellier) : « The evolution of gene expression in eukaryotes ».

PUBLICATIONS

PRZEWORSKI M., *Origines évolutives des variations génétiques*, Paris, Collège de France/ Fayard, coll. « Leçons inaugurales », 2019.

GAO Z., MOORJANI P., SASANI T.A., PEDERSEN B.S., QUINLAN A.R., JORDE L., AMSTER G., et PRZEWORSKI M., « Overlooked roles of DNA damage and maternal age in generating human germline mutations », *PNAS*, vol. 116, n° 19, 2019, p. 9491-9500.

FULLER Z.L., BERG J.J., MOSTAFAVI H., SELLA G. et M. PRZEWORSKI, « Measuring intolerance to mutation in human genetics », *Nature Genetics*, vol. 51, n° 5, 2019, p. 772-776.