

COMMUNIQUE - 18 septembre 2018

Origines évolutives des variations génétiques

Molly Przeworski, généticienne, Professeur en sciences biologiques et en biologie des systèmes à l'Université de Columbia, occupera la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt* 2018-2019 du Collège de France

- Leçon inaugurale le 3 octobre 2018 à 18h00 -

La première ébauche du génome a fourni la feuille de route des quinze dernières années de recherche en génétique humaine. L'ère du *big data* combinée à une réduction très substantielle du coût du séquençage ont favorisé la mise en place de plates-formes globales permettant d'interroger la variation des populations dans le monde. En quelques années, des dizaines de milliers de séquences complètes du génome ont été rendues disponibles chez l'homme et chez des hominidés éteints, ainsi que chez des milliers d'autres espèces.

Pour la génétique des populations, ces progrès ont ouvert l'opportunité auparavant inimaginable de reconstituer l'histoire généalogique et mutationnelle de l'homme ainsi que d'autres espèces et repoussé les limites de ce que nous pouvons déduire des forces évolutives et génétiques qui ont affecté chaque région du génome.

D'où vient la variabilité génétique observée dans toutes les espèces ? Quelle est la base moléculaire de l'adaptation ? Quelles sont les causes et les conséquences de la variation du taux de recombinaison chez les vertébrés ? Autant de questions qui seront abordées pendant les enseignements dispensés par le Pr Molly Przeworski au Collège de France.

Formée dans les universités de Princeton, Chicago puis Oxford, Molly Przeworski a exercé au département de génétique de l'évolution de l'Institut Max Planck à Leipzig, puis à l'Université de Brown, au département de génétique humaine de l'Université de Chicago, avant de fonder sa propre équipe à l'Université de Columbia en 2014. Elle a bénéficié d'un soutien du prestigieux *Howard Hughes Medical Institute (Early Career Award program)*. Dès le début de sa carrière, elle a enseigné des sujets très divers, allant des mathématiques à la génétique et faisant une large part à l'évolution humaine.

Molly Przeworski utilise la quantification fine des signatures génomiques pour étudier les mécanismes génétiques fondamentaux, comme le rôle de la protéine PRMD9 dans la méiose ou la source des mutations germinales. Elle s'intéresse aussi aux processus de sélection naturelle qui ont donné lieu aux adaptations humaines.

L'ère du big data a entraîné des changements profonds en génétique des populations. Le Pr Molly Przeworski incarne une nouvelle génération de chercheurs qui utilisent la puissance de l'information génomique pour explorer et modéliser les interactions entre mutations, recombinaison, sélection naturelle et démographie chez l'homme et de nombreuses espèces modèles, comme les primates, certains oiseaux ou encore les poissons.

Pr Alain Prochiantz, chaire Processus morphogénétiques, Administrateur du Collège de France

Molly Przeworski, 13^{ème} titulaire de la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt*, donnera sa leçon inaugurale, *Origines évolutives des variations génétiques*, le 3 octobre 2018 à 18h00. Ses cours auront lieu les vendredis à 14h30 à partir du 9 novembre. Un colloque se tiendra les 22 et 23 mai rassemblant quelques-uns des plus grands spécialistes mondiaux de ce domaine. L'ensemble de son enseignement est libre d'accès et sans inscription.

Génétique des populations chez les vertébrés : de la mutation à la spéciation Par Molly Przeworski

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 conséquences 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, voir même d'aboutir à la création d'une nouvelle espèce ?

Depuis la théorie synthétique de l'évolution développée au début du siècle dernier, nous savons que les variations au sein des espèces et entre les 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, ont ensuite été mélangés aléatoirement (par la recombinaison), et ont persisté dans la population, que ce soit par hasard (dus à des effets démographiques) ou parce qu'ils étaient bénéfiques (du fait de la sélection naturelle). Ces changements peuvent parfois conduire à l'isolement reproductif 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 inter-spécifique, reste donc « seulement » à caractériser les interactions de la mutation, de la recombinaison, de la démographie et de la 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 séquencées et une caractérisation naissante de leurs conséquences fonctionnelles.

De plus, comme la diversité génétique constitue une empreinte des mécanismes génétiques et évolutifs qui se sont déroulés sur un temps long, chez un grand nombre d'ancêtres, nous pouvons utiliser les données de variation génétique pour en déduire les propriétés des processus sous-jacents, accédant à des effets trop subtils ou trop rares pour qu'ils ne puissent être étudiés dans un laboratoire. Chez l'Homme, par exemple, le taux de mutation est tellement bas qu'un changement précis n'apparaît que dans une dizaine d'individus sur la planète à chaque génération ; néanmoins, nous pouvons identifier les déterminants majeurs du taux de mutation en examinant les contextes génomiques dans lesquels ces différences se sont accumulées entre humains au cours des milliers de générations précédentes. Ainsi, l'étude des signatures laissées dans les génomes au cours de l'évolution représente une approche puissante pour étudier les processus évolutifs, mais également pour répondre à d'autres questions d'intérêt en biologie.

Mon laboratoire de recherche s'intéresse à ces deux directions : nous cherchons d'un côté à modéliser les mécanismes génétiques et évolutifs pour comprendre comment ils donnent naissance à la variation génétique et la maintiennent, et d'un autre côté, nous nous servons de jeux de données chez l'Homme et dans d'autres espèces pour en déduire les mécanismes sous-jacents. Ce faisant, notre but ultime est de comprendre les origines évolutives de la diversité humaine et au-delà, de la biodiversité.

Molly PRZEWORSKI

L'ensemble du cycle d'enseignement du Pr Molly PRZEWORSKI est accessible sur :
<https://www.college-de-france.fr/site/molly-przeworski>

Biographie de Molly Przeworski



Molly Przeworski étudie les processus génétiques et évolutifs qui ont façonné les différences héréditaires observées entre individus et espèces. Elle a une formation interdisciplinaire, dont un premier diplôme (*Bachelors of Arts*) en mathématiques de l'Université de Princeton et un doctorat du Comité sur la biologie évolutive de l'Université de Chicago. Après des études postdoctorales au Département de statistiques de l'Université d'Oxford, elle a passé deux ans en tant que chercheuse à l'Institut Max Planck pour l'Anthropologie évolutive de Leipzig. Avant de prendre son poste actuel de Professeur à l'Université de Columbia, elle a été membre du corps professoral de l'Université de Chicago et, brièvement, de l'Université de Brown.

Principales distinctions :

Ses travaux ont été reconnus par le prix du chercheur en début de carrière attribué par le *Howard Hughes Medical Institute*, le prix Rosalind Franklin pour les jeunes chercheuses de la Fondation Patricia Gruber, le prix Friedrich Wilhelm Bessel de la Fondation Alexander von Humboldt et une bourse Alfred P. Sloan en biologie moléculaire computationnelle.

Thème de l'enseignement : « Génétique des populations chez les vertébrés : de la mutation à la spéciation »

Les variations génétiques héréditaires proviennent de changements accidentels du génome qui se produisent au cours de la reproduction d'un individu et qui persistent dans la population, que ce soit par hasard ou parce qu'ils ont été ou sont bénéfiques. 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'humains ou de mouches, la diversité génétique résulte en effet entièrement de l'interaction de la mutation, de la recombinaison, de la démographie et de la sélection naturelle.

Dans les enseignements qu'elle donnera au Collège de France, Molly Przeworski abordera donc chacune de ces composantes, en se concentrant en premier sur les processus qui engendrent la variation génétique : la mutation et la recombinaison. Fait intéressant, ces mécanismes eux-mêmes évoluent, et le cours sera l'occasion de discuter des causes et conséquences de cette évolution. Elle examinera ensuite comment la sélection naturelle agit sur la variation génétique, entraînant à la fois des adaptations mais aussi des maladaptations (maladies), et ce que nous savons des processus moléculaires par lesquels les humains ont acquis des traits bénéfiques au cours de leur évolution.

La chaire Innovation technologique Liliane Bettencourt

L'innovation technologique, vecteur de croissance et de progrès

La Chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt*, créée en 2006, marque une volonté commune entre la Fondation Bettencourt Schueller et le Collège de France d'établir un lien entre les communautés scientifiques et industrielles et le grand public.

Le titulaire de la chaire *Innovation technologique Liliane Bettencourt* est désigné par l'Assemblée des professeurs et renouvelé chaque année afin de favoriser un enseignement à la pointe de la recherche dans des secteurs hautement innovants tels que les nanotechnologies, l'informatique, les réseaux de communication, le transfert et le cryptage de données, les sciences du vivant, ...

L'Assemblée des professeurs du Collège de France s'est engagée dans ce partenariat qui permet à l'institution d'accroître son potentiel de recherche et d'enseignement sans s'écarter de l'une des grandes règles qui la régissent depuis 1530 : l'idée d'une recherche libre.

La Fondation Bettencourt Schueller poursuit quant à elle, un de ses objectifs prioritaires : soutenir et favoriser le développement de la recherche scientifique à son plus haut niveau. Elle souhaite encourager la recherche et son enseignement dans des domaines aux confins de la recherche fondamentale et de ses applications pratiques qui construiront les nouvelles technologies de demain.

Les titulaires de la chaire depuis sa création sont :

- 2006-2007 : Jean-Paul Clozel, cardiologue, spécialiste des biotechnologies
- 2007-2008 : Gérard Berry, chercheur en informatique
- 2008-2009 : Mathias Fink, physicien spécialiste de la propagation des ondes et de l'imagerie
- 2009-2010 : Patrick Couvreur, figure emblématique des nanotechnologies
- 2010-2011 : Elias Zerhouni, médecin, ancien directeur des National Institutes of Health
- 2011-2012 : Jean-Paul Laumond, spécialiste de la robotique humanoïde
- 2012-2013 : Yves Brechet, Haut commissaire à l'énergie atomique, spécialiste de la science des matériaux
- 2013-2014 : Philippe Walter, physico-chimiste spécialisé dans l'analyse des œuvres d'art
- 2014-2015 : Bernard Meunier, spécialiste de l'innovation thérapeutique
- 2015-2016 : José-Alain Sahel, médecin ophtalmologiste, directeur de l'Institut de la vision à Paris
- 2016-2017 : Didier Roux, directeur de la R&D et de l'innovation de Saint-Gobain
- 2017-2018 : Thomas W. Ebbesen, physico-chimiste, directeur de l'Institut d'études avancées de l'Université de Strasbourg
- 2018-2019 : Molly Przeworski, généticienne et bio-informaticienne, Professeur à l'Université de Columbia

<https://www.college-de-france.fr/site/chaieres-annuelles-historique> (accès aux enseignements passés sous forme de vidéos)

La Fondation Bettencourt Schueller

« Donnons des ailes aux talents »

La Fondation Bettencourt Schueller s'applique à incarner la volonté d'une famille, animée par l'esprit d'entreprendre et la conscience de son rôle social, de révéler les talents et de les aider à aller plus loin.

Elle consacre son temps et son énergie à choisir, accompagner et valoriser des personnes qui imaginent aujourd'hui le monde de demain, dans trois domaines qui contribuent concrètement au bien commun : les sciences de la vie, les arts et la solidarité.

Fidèle à son esprit philanthropique, elle décerne des prix et soutient des projets par des dons et un accompagnement très personnalisé.

Depuis sa création à la fin des années 1980, elle a récompensé 544 lauréats de ses prix et soutenu plus de 1000 projets portés par diverses équipes, associations, établissements, et organisations.

Plus d'information sur www.fondationbs.org.

Contact presse à la Fondation Bettencourt Schueller :

Elise Roux : 01 41 92 94 87 - er@fondationbs.org

www.fondationbs.org



Molly PRZEWORSKI

Génétique des populations chez les vertébrés : de la mutation à la spéciation

Cours les vendredis et les mercredis à 14h30, Amphitéâtre Maurice Halbwachs

Les variations génétiques héréditaires proviennent de changements accidentels du génome qui se produisent au cours de la reproduction d'un individu et qui persistent dans la population, que ce soit par hasard ou parce qu'ils ont été ou sont bénéfiques. 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'humains ou de mouches, la diversité génétique résulte en effet entièrement de l'interaction de la mutation, de la recombinaison, de la démographie et de la sélection naturelle. Nous nous intéresserons donc à chacune de ces composantes, en nous concentrant en premier sur les processus qui engendrent la variation génétique: la mutation et la recombinaison. Fait intéressant, ces mécanismes eux-mêmes évoluent, et nous discuterons des causes et conséquences de cette évolution. Nous examinerons ensuite comment la sélection naturelle agit sur la variation génétique, entraînant à la fois des adaptations mais aussi des maladaptations (maladies), et ce que nous savons des processus moléculaires par lesquels les humains ont acquis des traits bénéfiques au cours de leur évolution.



Fondation
Bettencourt
Schueller
Reconnue d'utilité publique depuis 1987

Chaire créée avec le soutien de la Fondation Bettencourt Schueller

Leçon inaugurale le mercredi 3 octobre à 18h

09 Novembre 2018

Cours: « Genèse des mutations germinales chez l'Homme »

Séminaire de Michel Georges (Liège): « Le processus de mutagenèse germinale revisité chez le bovin »

16 Novembre 2018

Cours: « Evolution des mutations germinales chez les primates et datation de la spéciation humaine »

Séminaire de Michel Brunet (Collège de France, émérite) ; « Paléontologie et phylogénie moléculaire... Réflexions autour de Toumai et la dichotomie Chimpanzés - Famille humaine »

23 Novembre 2018

Cours: « Mutation, sélection naturelle et fréquences des allèles pathologiques chez l'Homme »

Séminaire (en anglais) de Guy Sella (Columbia/Pasteur): « A population genetic interpretation of complex trait architecture in humans »

20 Mars 2019

Cours: « Causes de la variation du taux de recombinaison chez les vertébrés »

Séminaire de Bernard de Massy (Montpellier): « Le contrôle de la distribution de la recombinaison par Prdm9, une intrigante stratégie moléculaire »

27 Mars 2019

Cours: « Conséquences de la variation du taux de recombinaison chez les vertébrés »

Séminaire de Laurent Duret (Lyon) : « Conversion génique biaisée: la face cachée de la recombinaison »

03 Avril 2019

Cours: « À la recherche de la base moléculaire des adaptations »

Séminaire (en anglais) de David Reich (Harvard): « Learning about human adaptation from ancient DNA »

10 Avril 2019

Cours: « Empreintes de l'adaptation dans le génome humain »

Séminaire de Laure Ségurel (Musée de L'Homme): « Adaptation à la consommation de lait chez l'Homme: un cas d'école pourtant encore bien mystérieux »