



HAL
open science

Genome scans (TD)

Véronique Jorge

► **To cite this version:**

Véronique Jorge. Genome scans (TD). Master. Agrosciences, Environnement, Territoires, Paysage, Forêt - Parcours Biologie Intégrative et Changement Globaux (BICG) (UE Génomique des populations), 2018. hal-02787572

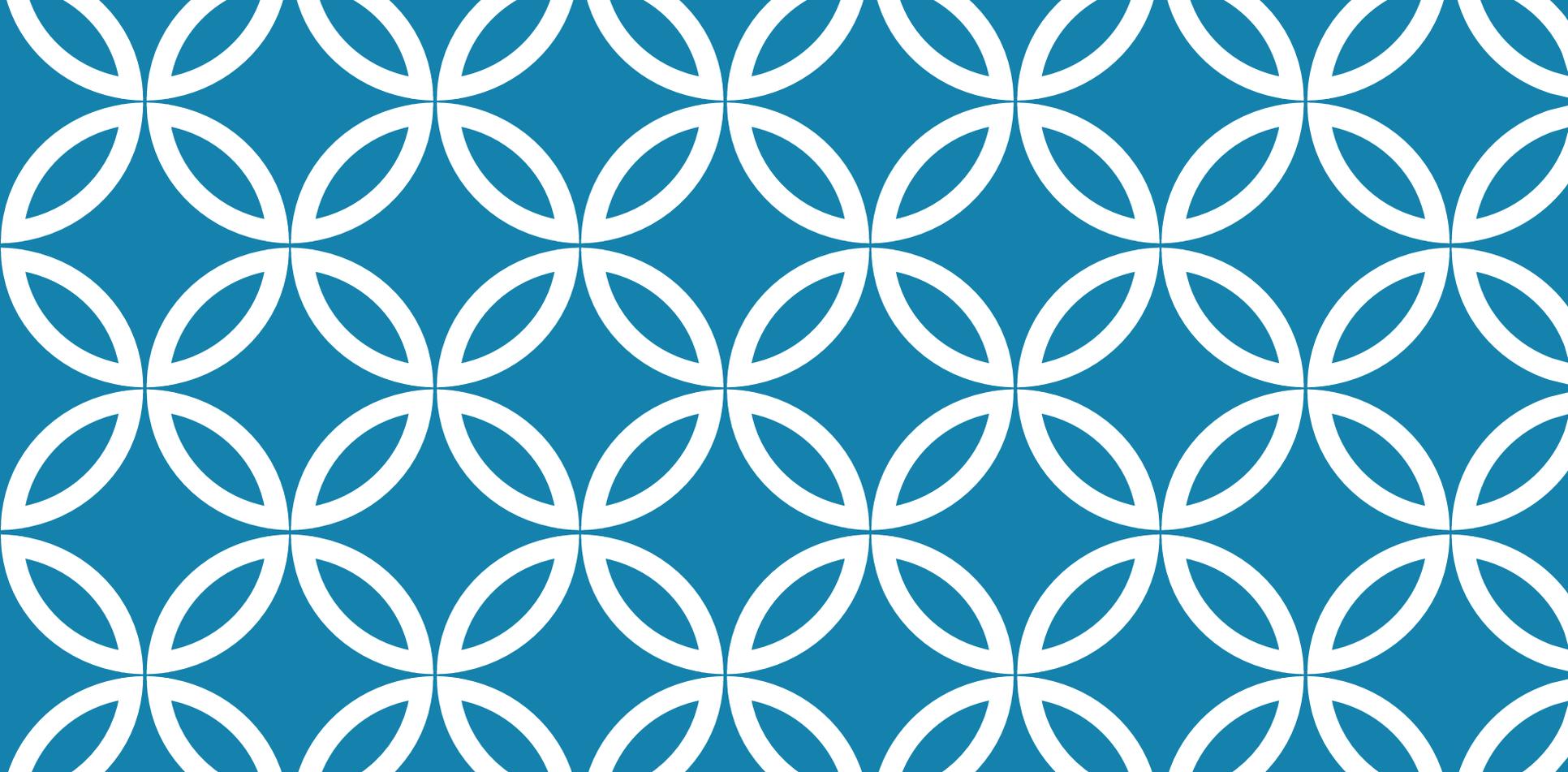
HAL Id: hal-02787572

<https://hal.inrae.fr/hal-02787572>

Submitted on 5 Jun 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



TD GENOME SCANS

Véronique Jorge

UE génomique des populations

31/07/2019

GENOME SCANS

1

SOMMAIRE

- 1. Rappels de génétique des populations : statistiques de diversité appliquées aux séquences**
2. Rappels effets de la sélection
3. Rappel outils / méthodes de détection de sélection
4. Formats des données
5. Logiciels

LES STATISTIQUES QUI MESURENT LE POLYMORPHISME NUCLÉOTIDIQUE

$$\theta_{\pi} = \sum_{i,j}^N \frac{\Pi_{ij}}{N \times (N-1) \cdot 2}$$

Dénominateur : nb total de paires de sequences

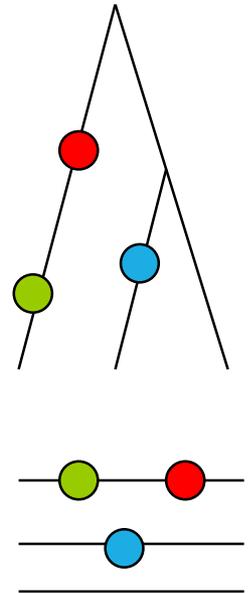
N: taille de l'échantillon

Π_{ij} nb de différences entre les haplotypes i et j

$$\theta_W = \frac{S}{\sum_{i=1}^{N-1} \frac{1}{i}} \quad \text{ou } \theta_s$$

S : nb de sites polymorphes

Dénominateur : nombre harmonique



LES STATISTIQUES QUI MESURENT LE POLYMORPHISME NUCLÉOTIDIQUE

Mutations synonymes & non synonymes

Arg **Gln** Val
AGA **CAA** GTA



CAG **CGA** GTA
Arg **Arg** Val

Arg **Gln** Val
AGA **CAA** GTA



AGA **CAG** GTA
Arg **Gln** Val

Dégénérescence du code génétique

D. simulans $\pi_{\text{total}} = 0.010$ per site
 $\pi_{\text{silent}} = 0.038$
 $\pi_{\text{noncoding}} = 0.023$

(D'après G. McVean 2001)

LE SPECTRE DE FRÉQUENCES ALLÉLIQUES (SITE FREQUENCY SPECTRUM – SFS)

Orang-Outan

A T C A G T

Chimpanzé

A T C A G T

Homme

A T **G** A G T

A **A** C A G T

C T C A G T

A T **G** A G T

A T C A G T

A T C A G **G**

A T C **C** T T

A T **G** A **T** T

A T C **C** G T

dérivés 1 1 3 2 2 1

sites

3

2

1

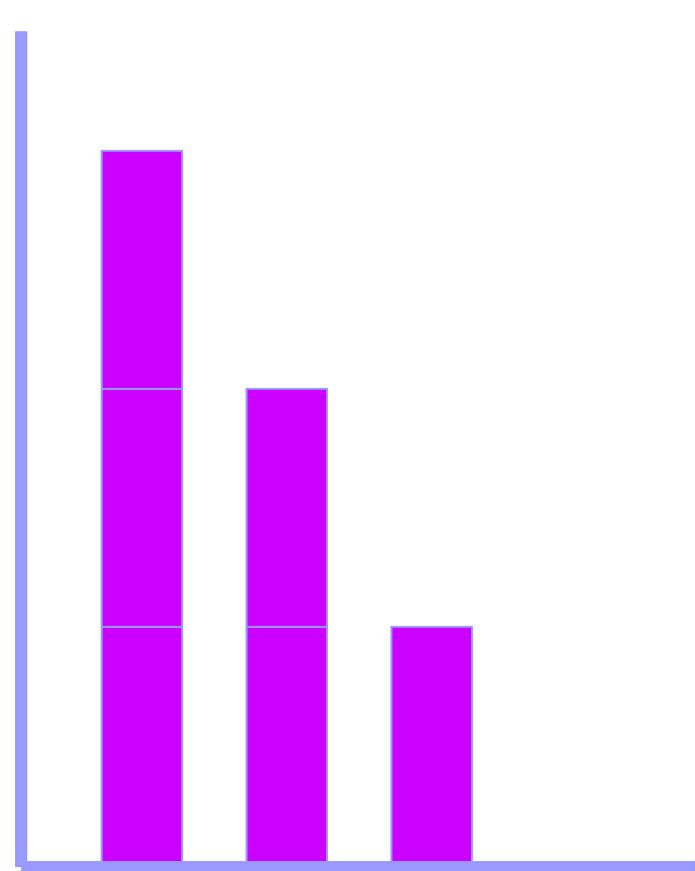
1

2

3

4

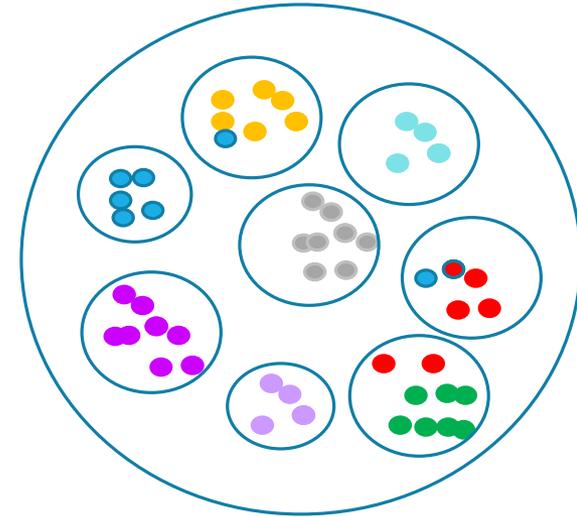
copies d'allèles dérivés



STRUCTURE DES POPULATIONS

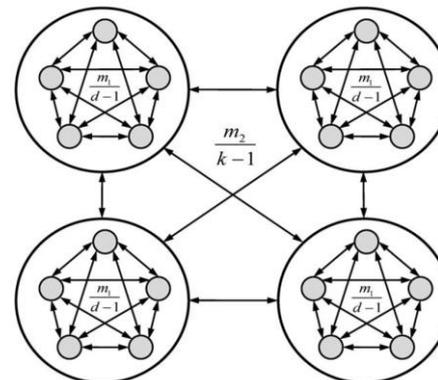
Les population naturelles sont **subdivisées** à cause de :

- Habitats discontinus
 - Montagnes, lacs, océans
 - Ressources
 - Système hôte parasites
 - Saisonnalité
- Comportement



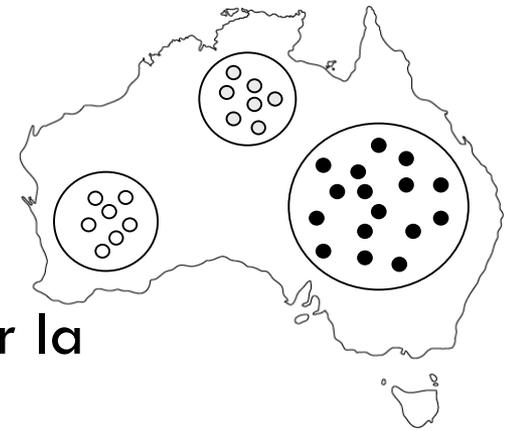
Le patron de **migration** et la **date** de séparation a un effet fort sur **le niveau de structuration** des populations.

Les subdivisions peuvent être hiérarchisées.



*Slide by
Excoffier*

MESURER LA DIFFÉRENTIATION GÉNÉTIQUE



Le F_{ST} de Wright : Part de la diversité expliquée par la subdivision en population.

Hétérosigotie entre toutes les populations

Hétérosigotie moyenne à l'intérieur des populations

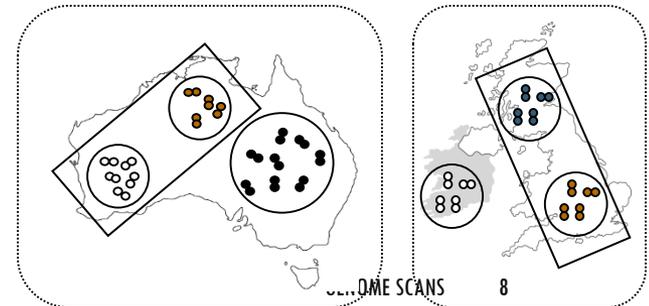
$$= \frac{H_T - \bar{H}_S}{H_T} \rightarrow \text{(Nei's } G_{ST})$$

Significativité testée par permutation

Les statistiques F sont hiérarchisée (indices de fixation)

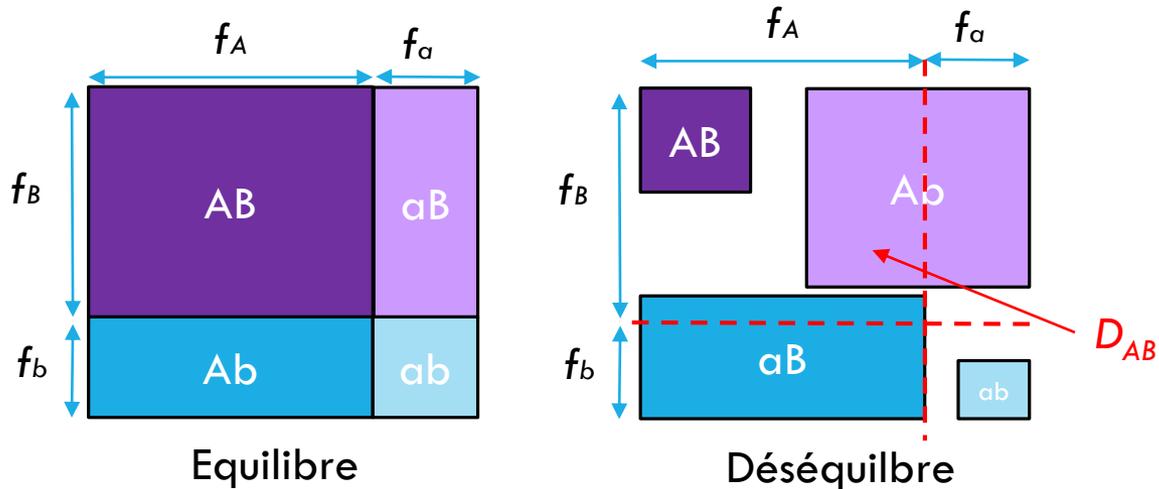
$$H_{Individual} < H_{Subpopulation} < H_{Population} < H_{Region} < H_{Total}$$

$$N_{st} \text{ for a fragment/gene} : N_{st} = \frac{\pi_t - \pi_s}{\pi_s}$$



DÉSÉQUILIBRE GAMÉTIQUE OU DE LIAISON

Définition : association préférentielle entre allèles à 2 locus



Déséquilibre maximal

$$D_{\max} = \min(f_A \cdot f_b; f_B \cdot f_a)$$

(si $f_A > f_a$ et $f_B > f_b$)

Déséquilibre normalisé

$$D' = D / D_{\max}$$

Lewontin, 1964

Equilibre : $f_{AB} = f_A \cdot f_B$

Déséquilibre : $D_{AB} = f_{AB} - f_A \cdot f_B$
 $= f_{AB} \cdot f_{ab} - f_{aB} \cdot f_{Ab}$
 $= D_{ab} = -D_{Ab} = -D_{aB}$

Corrélation entre sites

$$r^2 = D^2 / (f_A \cdot f_a \cdot f_B \cdot f_b) = \rho^2$$

Hill et Robertson, 1968

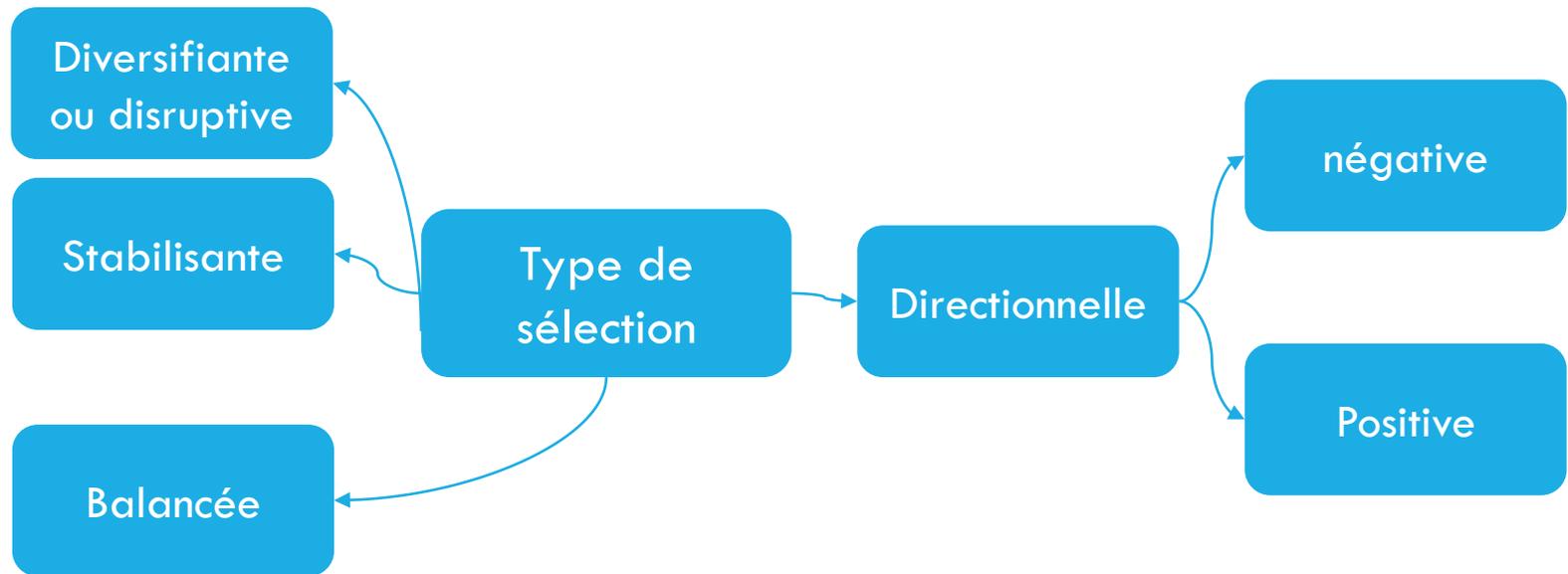
SOMMAIRE

1. Rappels de génétique des populations : statistiques de diversité appliquées aux séquences
2. **Rappels effets de la sélection**
3. Rappel outils / méthodes de détection de sélection
4. Formats des données
5. Logiciels

LES DIFFÉRENTS TYPES DE SÉLECTION

Définition générale

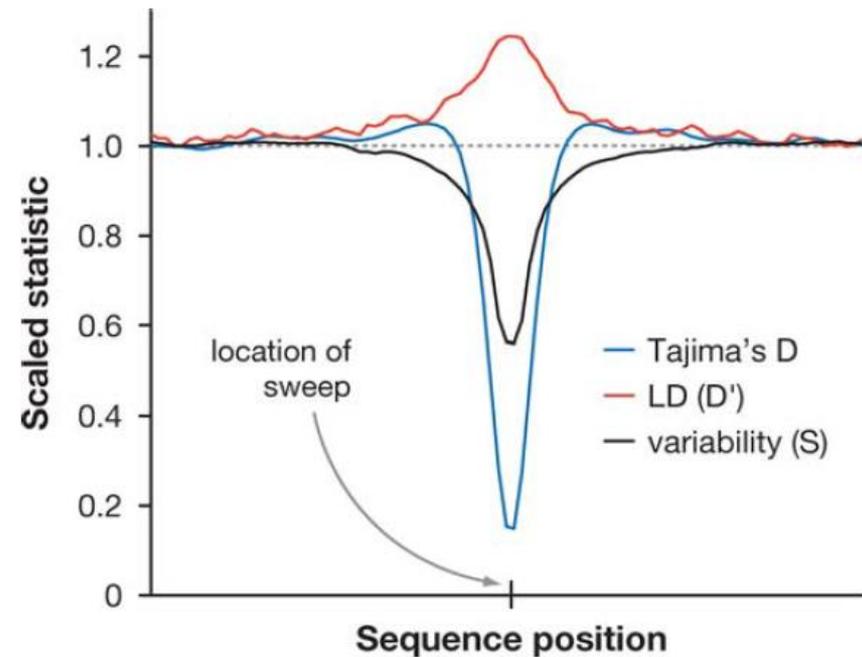
Propagation différentielle non aléatoire d'un allèle.



Organismes diploïdes



EFFET DE LA SÉLECTION SUR LES PARAMÈTRES DE DIVERSITÉ



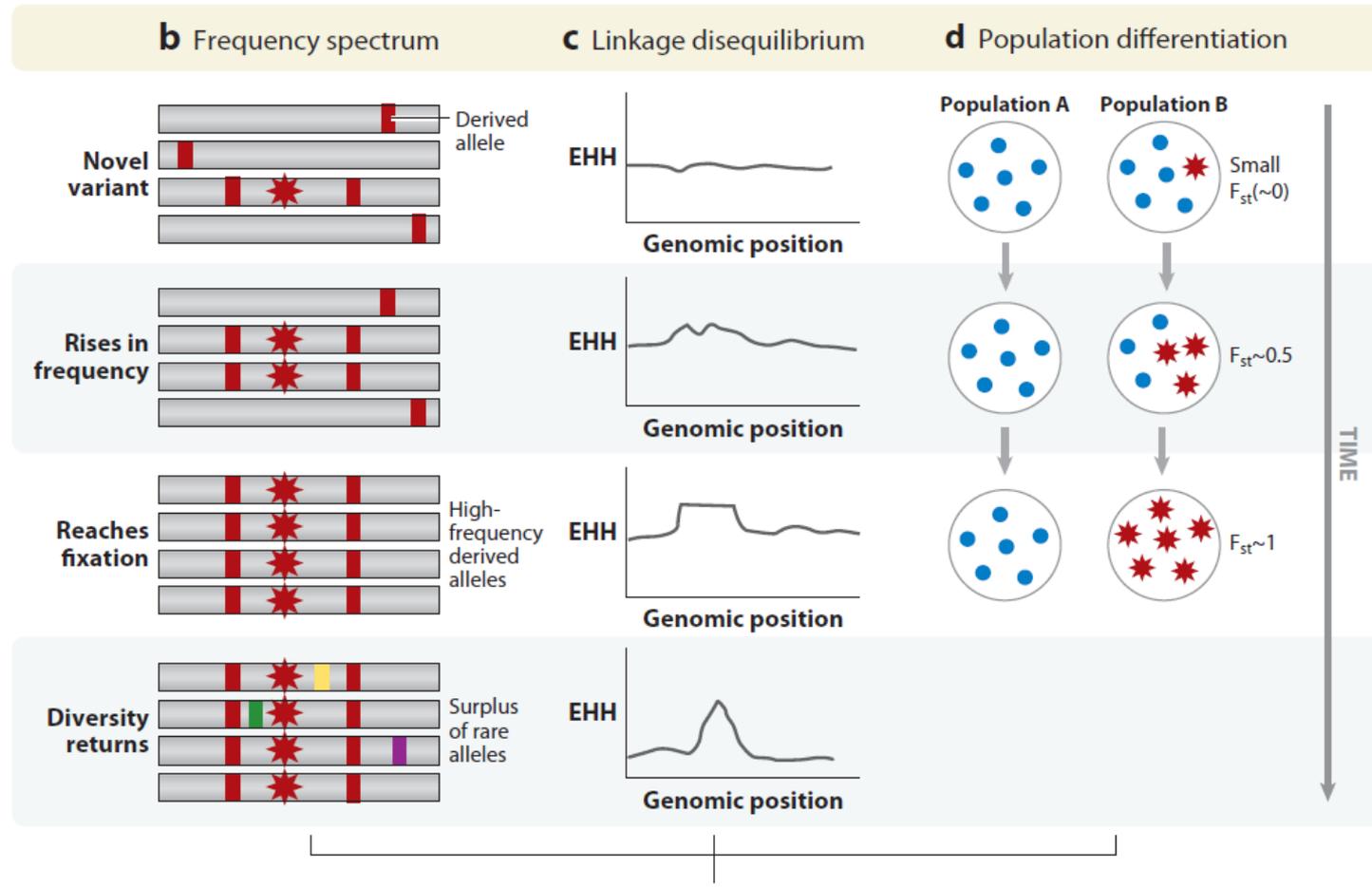
Selective sweep / balayage sélectif

Nielsen Annu. Rev. Genet.
2005. 39:197–218

SOMMAIRE

1. Rappels de génétique des populations : statistiques de diversité appliquées aux séquences
2. Rappels effets de la sélection
3. **Rappel outils / méthodes de détection de sélection**
4. Formats des données
5. Logiciels

TESTS BASÉS SUR LA MICROÉVOLUTION



Vitti et al 2013 Annu. Rev. Genet. 47:97-120

TESTS BASÉS SUR LA MICROÉVOLUTION

Test du D de Tajima (1989)

Basé sur la comparaison de 2 estimateurs $\vartheta = 4Ne\mu$:

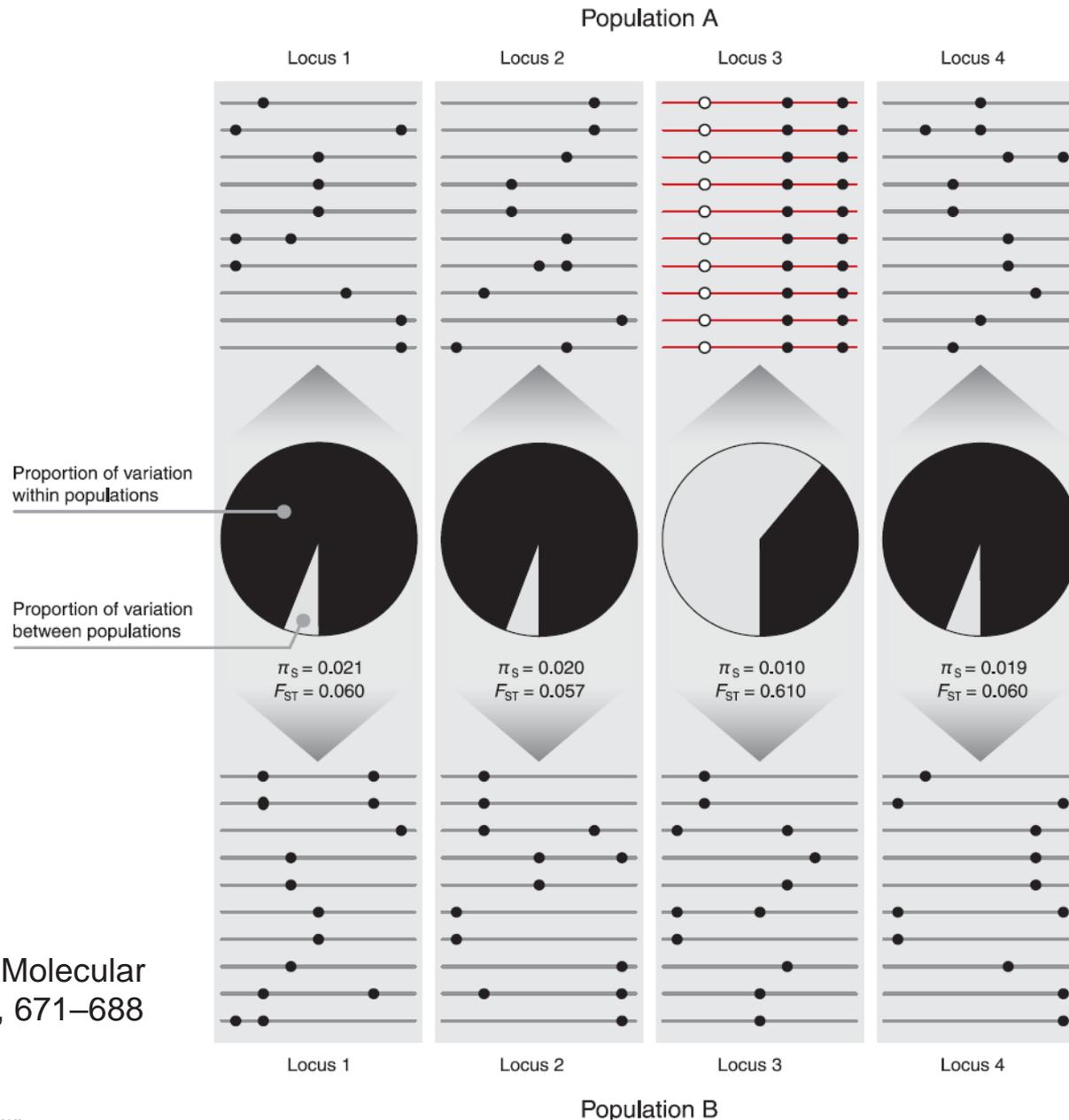
- ϑ_s , basé sur le nb de sites polymorphes **S**
- ϑ_π , basé sur le nb moyen de différences entre paires d'haplotypes (séquences)
→ hétérozygotie au niveau nucléotidique.

$$D = \frac{\hat{\theta}_\pi - \hat{\theta}_S}{\sqrt{\text{Var}(\hat{\theta}_\pi - \hat{\theta}_S)}}$$

D Standardisé /
déviations standard de
la différence

- Comme **S** est plus sensible que **π** aux allèles rares, s'il y a un excès de mutations rares → $D < 0 \Rightarrow$ **sélection directionnelle** ou **expansion**
- Réciproquement, **π** est affecté par allèles à fréquence intermédiaire. → si $D > 0 \rightarrow$ excès d'allèle à freq. Intermédiaire \Rightarrow **sélection balancée** ou **bottleneck**.
- Des simulations démographiques peuvent résoudre le problème.

OUTILS POUR LA DÉTECTION DE TRACES DE SÉLECTION



Storz. 2005 Molecular Ecology **14**, 671–688

TESTS BASÉS SUR LA MICROÉVOLUTION

Tests basés sur la différenciation entre populations :

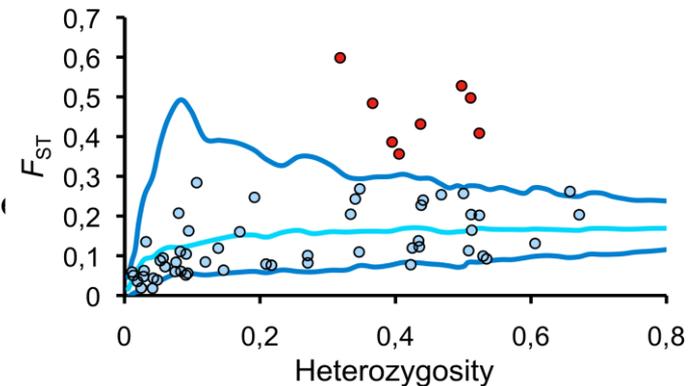
Faux positifs, effets de la démographie, de la migration, de la mutation ...

■ Méthodes basées sur un modèle : **Beaumont and Nichols (1996)** → program Fdist2:

- → la distribution des F_{ST} est représentée comme une fonction de l'hétérozygotie
- modèle en nombre infini de dèmes (iles)
- À partir d'un F_{ST} moyen, simulations de l'enveloppe neutre et détection d' « outliers »
- Robustesse de la méthode affectée par tx de mutation , taille échantillon, Non-équilibre, certains modèles démographiques (Stepping-Stone sauf si pop. trop proches,...)

■ **Vitalis, Dawson et Boursot (2001)** → logiciel Detsel

- **Beaumont and Balding (2004)** → Extension Bayésienne de la méthode de Beaumont et Nichols mais + de flexibilité pour le modèle et les tx de migration entre populations et possibilité de distinguer effets locus et populations dans un patron atypique



SOMMAIRE

1. Rappels de génétique des populations : statistiques de diversité appliquées aux séquences
2. Rappels effets de la sélection
3. Rappel outils / méthodes de détection de sélection
4. **Formats des données**
5. Logiciels

LE FORMAT FASTA

Séquençage SANGER

Nom de la séquence incluant le nom de l'individu

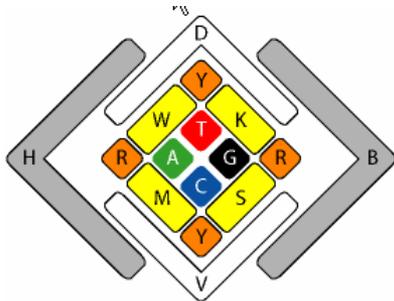
Signe supérieur

Séquence de l'individu

```

>cSYR_VV00037B
???GTGTTGTCGTCAACTCGTAAAC---TGTCATGTCGTTGTGCGTATGC
>eVPE_VV00037B
??TGTGTTGTCGTCAACTCGGAAC---TGTCACGTCGTTGT-CGTATGC
>cPNI_VV00037B
ATTGTGTTGTCGTCAACTCGKAAC---TGTCAYGTCGTTGT-CGTATGC
>cMAK_VV00037B
ATTGTGTTGTCGTCAACTCGGAACGTAATGTCATGTCGTTGT-CGTATGC
>cEST_VV00037B
?TTGTGTTGTCGTCAACTCGGAACGCAATGTCACGTCGTTGTGCGTATGC
>sLAS_VV00037B
?TTGTGTTGTCGTCAACTCGTAAACGTAATGTCACGTCGTTGTGCGTATGC
    
```

Code IUPAC



ATTGTGTTGTCGTCAACTCG [T/G] AAC * [T/C] *TGTC [T/C] GTCGTTGT *CGTATGC

LE FORMAT VCF

Le séquençage nouvelle génération (NGS) génère un tel volume de données que les formats classiques ne sont plus adaptés

```
##fileformat=VCFv4.2
##fileDate=20090805
##source=myImputationProgramV3.1
##reference=file:///seq/references/1000GenomesPilot-NCBI36.fasta
##contig=<ID=20,length=62435964,assembly=B36,md5=f126cdf8a6e0c7f379d618ff66beb2da,species="Homo sapiens",taxonomy=x>
##phasing=partial
##INFO=<ID=NS,Number=1,Type=Integer,Description="Number of Samples With Data">
##INFO=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Total Depth">
##INFO=<ID=AF,Number=A,Type=Float,Description="Allele Frequency">
##INFO=<ID=AA,Number=1,Type=String,Description="Ancestral Allele">
##INFO=<ID=DB,Number=0,Type=Flag,Description="dbSNP membership, build 129">
##INFO=<ID=H2,Number=0,Type=Flag,Description="HapMap2 membership">
##FILTER=<ID=q10,Description="Quality below 10">
##FILTER=<ID=s50,Description="Less than 50% of samples have data">
##FORMAT=<ID=GT,Number=1,Type=String,Description="Genotype">
##FORMAT=<ID=GQ,Number=1,Type=Integer,Description="Genotype Quality">
##FORMAT=<ID=DP,Number=1,Type=Integer,Description="Read Depth">
##FORMAT=<ID=HQ,Number=2,Type=Integer,Description="Haplotype Quality">
#CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT NAO0001 NAO0002 NAO0003
20 14370 rs6054257 G A 29 PASS NS=3;DP=14;AF=0.5;DB;H2 GT:GQ:DP:HQ 0|0:48:1:51,51 1|0:48:8:51,51 1/1:43:5:.,.
20 17330 . T A 3 q10 NS=3;DP=11;AF=0.017 GT:GQ:DP:HQ 0|0:49:3:58,50 0|1:3:5:65,3 0/0:41:3
20 1110696 rs6040355 A G,T 67 PASS NS=2;DP=10;AF=0.333,0.667;AA=T;DB GT:GQ:DP:HQ 1|2:21:6:23,27 2|1:2:0:18,2 2/2:35:4
20 1230237 . T . 47 PASS NS=3;DP=13;AA=T GT:GQ:DP:HQ 0|0:54:7:56,60 0|0:48:4:51,51 0/0:61:2
20 1234567 microsat1 GTC G,GTCT 50 PASS NS=3;DP=9;AA=G GT:GQ:DP 0/1:35:4 0/2:17:2 1/1:40:3
```

+ exemple VCF avec info de SNP (un peu différent)

```
##contig=<ID=10,length=100000000>
#CHROM POS ID REF ALT QUAL FILTER INFO FORMAT ind1 ind2 ind3 ind4 ind5 ind6 ind7 ind8
1 1894 . G T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT 0/0 1/1 1/1 1/1 0/0 0/0 0/0 1/1
1 2631 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10;EFF=SYNONYMOUS_CODING (LOW|SILENT|tcC/tcT|S156|lg000200|mRNA|lg000200.1|Exon_
1 2874 . G A 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 1/0 0/0 ./. 0/0 ./. ./. ./.
1 3196 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT 0/0 0/1 ./. ./. 0/0 ./. ./. 0/0
1 9700 . T A 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 0/0 ./. ./. ./. 1/1 ./. ./.
1 9717 . A T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 0/0 ./. ./. ./. 1/1 ./. ./.
1 9724 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 0/0 ./. ./. ./. 1/1 ./. ./.
1 9729 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 0/0 ./. ./. ./. 1/1 ./. ./.
1 12324 . A C 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10;EFF=SYNONYMOUS_CODING (LOW|SILENT|acT/acG|T343|lg000210|mRNA|lg000210.1|Exon_
1 22564 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10 GT ./. 1/1 ./. ./. ./. ./. ./. ./.
1 26950 . C T 100 PASS AC=2;AF=1;AN=10;EFF=INTRON (MODIFIER|lg000220|mRNA|lg000220.1) GT 0/0 1/1 0/0 0/0 0/0 .
```


SOMMAIRE

1. Rappels de génétique des populations : statistiques de diversité appliquées aux séquences
2. Rappels effets de la sélection
3. Rappel outils / méthodes de détection de sélection
4. Formats des données
5. **Logiciels**
 1. Pipeline Sniplay
 2. Detsel

SNIPLAY

Plateforme intégrant une suite de logiciels pour les analyses de diversité basées sur les SNP

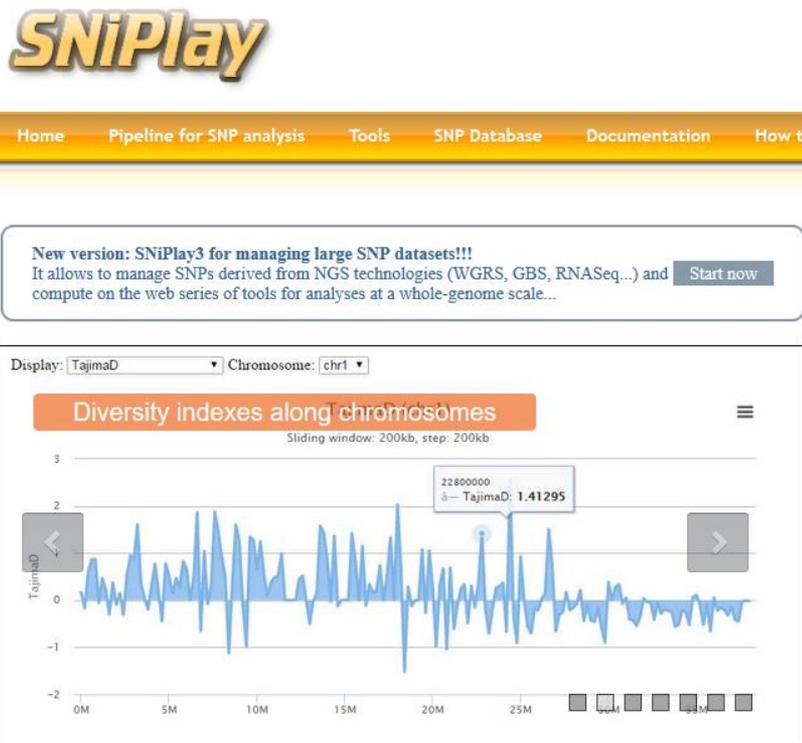
Dédié aux plantes

« Pipelines »

= enchaînement de différents

programmes / logiciels

<http://sniplay.southgreen.fr/cgi-bin/home.cgi>



The screenshot shows the SNIPLAY web interface. At the top, the logo "SNIPlay" is displayed in a stylized orange font. Below the logo is a navigation bar with links: Home, Pipeline for SNP analysis, Tools, SNP Database, Documentation, How to cite, and Login. A prominent message box states: "New version: SNIPlay3 for managing large SNP datasets!!! It allows to manage SNPs derived from NGS technologies (WGRS, GBS, RNASeq...) and compute on the web series of tools for analyses at a whole-genome scale..." with a "Start now" button. The main content area features a plot titled "Diversity indexes along chromosomes" with a subtitle "Sliding window: 200kb, step: 200kb". The plot shows a blue line graph of TajimaD values across a chromosome. The y-axis ranges from -2 to 3, and the x-axis shows genomic positions from 0M to 25M. A specific data point is highlighted at 22800000 with a TajimaD value of 1.41295. Below the plot, a text box explains that SNIPLAY offers two types of pipeline depending on input data format:

- Pipeline V3: Analyze VCF files derived from SNP calling performed on NGS data (RNASeq, WGRS, GBS...)
- Pipeline V2: Analyze Fasta alignment files or chromatograms derived from Sanger technology.

SNIPLAY V2

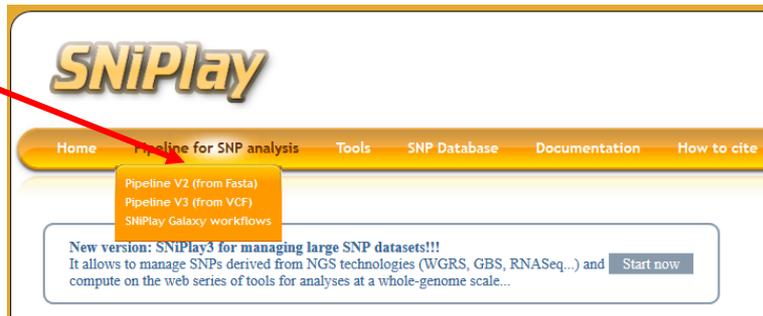
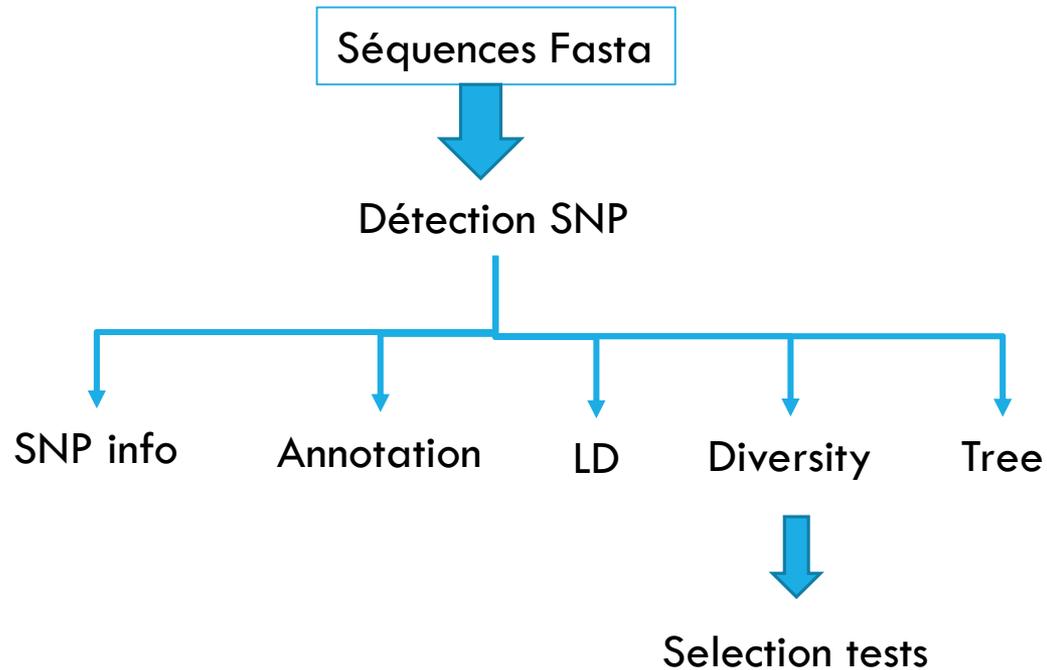


Schéma général du pipeline
(étapes abordées lors du TD)



SNIPLAY V2

Données

Veget Hist Archaeobot (2017) 26:345–356
DOI 10.1007/s00334-016-0597-4

ORIGINAL ARTICLE

Potential of combining morphometry and ancient DNA information to investigate grapevine domestication

Roberto Bacilieri¹ · Laurent Bouby² · Isabel Figueiral^{2,3} · Caroline Schaal⁴ · Jean-Frédéric Terral² · Catherine Breton² · Sandrine Picq⁵ · Audrey Weber¹ · Angela Schlumbaum⁶

77 accessions :

- 29 *Vitis vinifera* domestiquées
- 29 *V. sylvestris*
- 16 *Vitis* spp.
- 3 accessions => Pépins retrouvés sur 1 site archéo (1-2^{ème} siècle, Romains)

Séquences : 6 fragments de gènes

Fichier supplémentaire

Info_pop_Bacilieri.txt



Morphométrie

ADN
ancien



Archéobotanique



D'après <https://archeorient.hypotheses.org/7096>

VSVV007.fas

VSVV010.fas

VV00743A.fas

VV02879A.fas

VV04275A.fas

VVC6002B.fas

Gènes liés à la
domestication

SNIPLAY V2

Questions

SNIPLAY V3

The screenshot shows the SNIPLAY V3 web interface. At the top, there is a navigation bar with links: Home, Pipeline for SNP analysis, Tools, SNP Database, Documentation, How to cite, and Login. A dropdown menu is open under 'SNP Database', showing options: Public datasets, Download public datasets, Queries, and SNP Queries V3. A red arrow points from the 'SNP Queries V3' option to the 'SNP Queries V3' section below.

SNP Queries V3

Choose a species: Project: Level: Export:

77 Individuals: 6 Chromosomes:

Individuals:

Genes:

Filter/Display:

Assign individuals to groups/populations

Apply filters

Chargement des données à partir de la base de données

SNIPLAY V3

Nicolas et al. *BMC Plant Biology* (2016) 16:74
DOI 10.1186/s12870-016-0754-z

BMC Plant Biology

RESEARCH ARTICLE

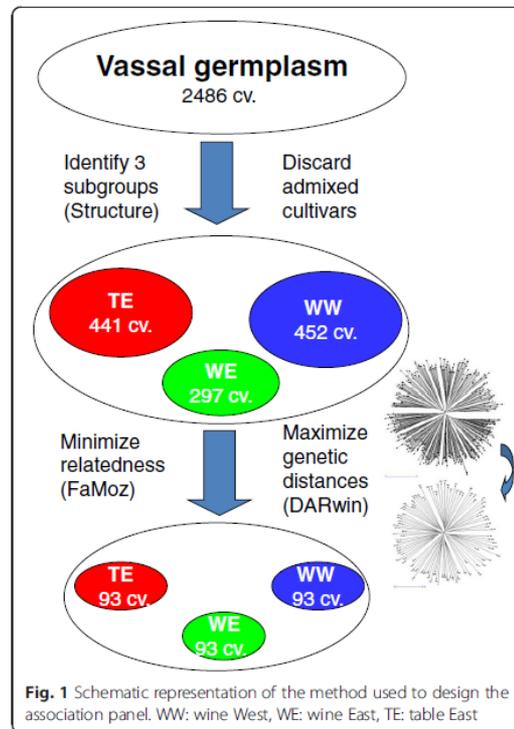
Open Access



Genetic diversity, linkage disequilibrium and power of a large grapevine (*Vitis vinifera* L) diversity panel newly designed for association studies

398 accessions de la collection Vassal
(Centre de Ressources Biologiques
INRA Montpellier)

<https://www6.montpellier.inra.fr/vassal>



SNIPLAY V3

SNP Queries V3

Choose a species: Project: Level: Export:

0 Individuals: 398 Individuals to be analyzed: 0 Chromosomes: 21 Chromosomes:

Individuals:

Chromosomes:

Filter/Display:

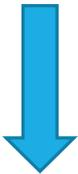
Assign individuals to groups/populations

Apply filters

501 polymorphisms found

==> [SNP.vcf](#) <==

Send results to...

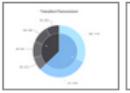


Regarder tableau plus bas dans la page avant de lancer les autres étapes

SNIPLAY V3

Questions

Statistics

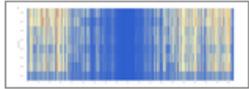


Que peut-on dire à propos de la distribution des MAF (Minor Allele Frequency) ?

Et la distribution du % d'hétérozygotie ?

Qu'est-ce une transversion/transition ?

SNP density



(*rq* : sliding window)

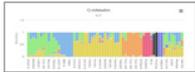
Pic sur certains chromosomes ?

Diversity analysis



Interpréter TajimaD ? (attention à la densité de SNP !)

Population structure



(sNMF) quel est le nombre de population le plus probable ?

DETSSEL

Vitalis R, (2014) DetSel: An R-Package to Detect Marker Loci Responding to Selection

[10.1007/978-1-61779-870-2_16](https://doi.org/10.1007/978-1-61779-870-2_16)

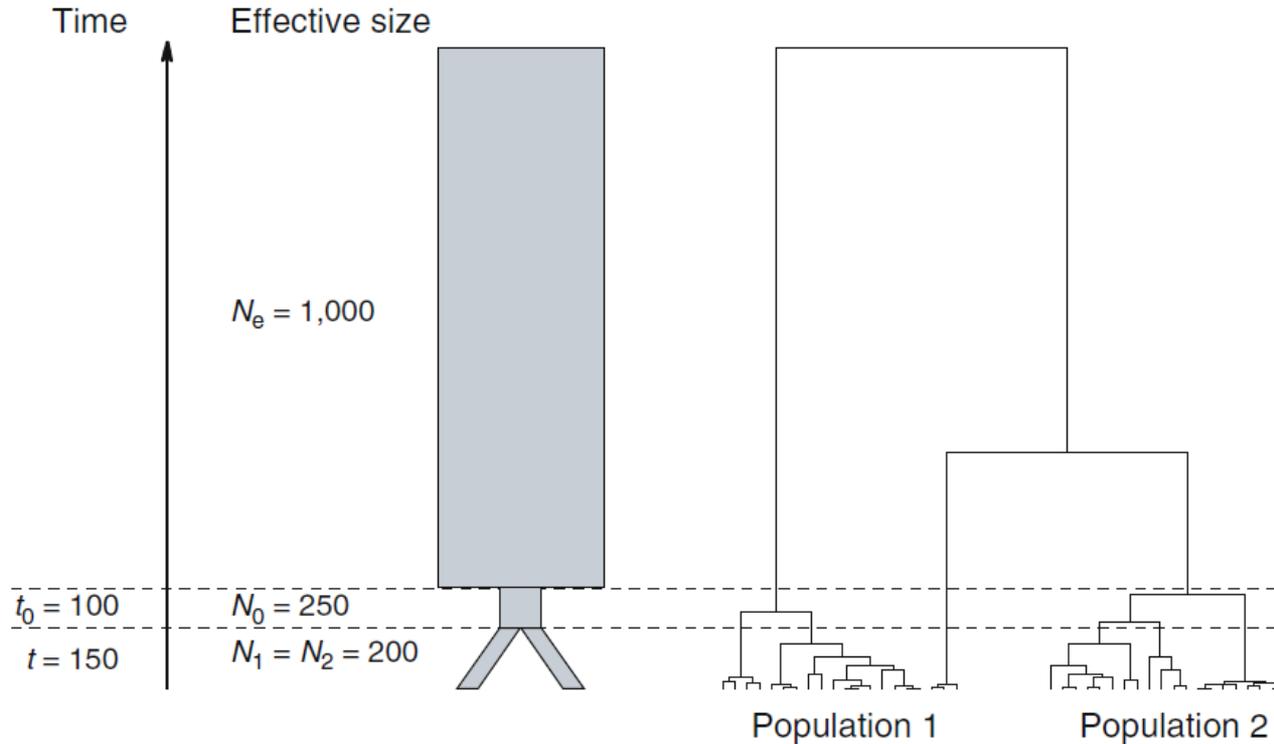


Fig. 1. DETSEL underlying demographic model and illustrated example of a simulated genealogy. The parameter values of this example are provided along the time scale on the left-hand side of the graph, for the different periods of the demographic model. The demographic model is schematized in *gray*, in the middle of the graph. On the right-hand side of the graph, the genealogy of a sample of 2×20 genes is shown.

DETSSEL

Calcul par simulation de la distribution conjointe de F_1 et F_2
(pour les populations 1 et 2 respectivement) :

$$F_i = \frac{Q_{w,i} - Q_b}{1 - Q_b}, \quad \text{for } i \in \{1, 2\}$$

$Q_{w,i}$ Proba d'identité par état 2 SNP identique tirés dans la même pop

Q_b Proba d'identité par état 2 SNP tirés dans 2 pop différentes

(Fst calculable à partir de ces composantes « Fi »)

F_i dépendent du temps écoulé depuis la divergence,
le temps = paramètre de la simulation :

$$F_i \approx 1 - \exp(-T_i)$$

DETSEL

Jeu de données d'entrée :

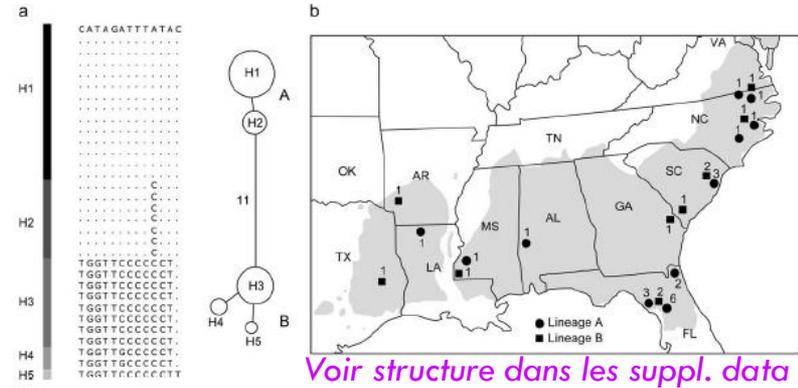
55 SNPs issus du séquençage de gènes candidats
(formation du bois et la résistance à la sécheresse)

Génotypés dans 3 populations de *Pinus taeda*
(33 north-east, 30 central-east, 25 west of Mississippi Valley).

Une partie des données de : González-Martínez, S.C., Ersoz, E., Brown, G.R., Wheeler, N.C., and Neale, D.B. (2006).
DNA Sequence Variation and Selection of Tag Single-Nucleotide Polymorphisms at Candidate Genes for Drought-Stress Response in *Pinus taeda* L. *Genetics* 172, 1915–1926.

Format : GenePop (Raymond and Rousset 1995) => [in-taeda_55SNPs.txt](#)

Title	Description of the data
m1	Locus names
m2	
...	
POP	
IND1 , 0101 0202 0201 ...	Multilocus genotype individual1, pop1
IND2 , 0102 0101 0201 ...	Multilocus genotype individual2, pop1
...	
POP	
IND1 , 0101 0202 0201 ...	Multilocus genotype individual1, pop2
IND2 , 0102 0101 0201 ...	Multilocus genotype individual2, pop2



DETSEL

detsel.exe

DetSel v1.0 (27/06/2003)

Parameters Results

File name :

Selected populations :

Total number of populations :

Populations : Pair to be analysed :

> <

Selected loci :

Selected loci			Loci to be analysed		
Name	F1	F2	Name	F1	F2

> < >> <<

Nuisance parameter values :

N_0

values

μ

N_e

T_0

Interest parameters values :

Time of divergence : t

Divergence Population size

F_1 N_1

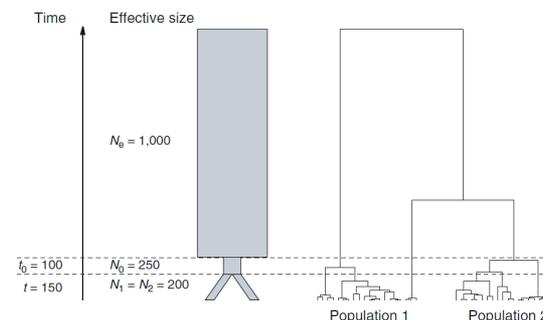
F_2 N_2

simulated samples :

Save simulated data to file :

DETSEL

Paramètres suggérés (pour commencer):



Paramètre	Valeur	Commentaire
Nb de simulations	10000	Valeur / défaut, mais temps de calcul disponible faible en TD !
m	0.00000 1	Taux de mutation *
Ne	1500	Taille efficace de la population (peut-être x 2 pour le pin taeda)
T ₀	400	Temps (en générations) depuis le dernier goulot d'étranglement (10 000 ans et 25 années / générations)
N ₀	150	Taille de la population au goulot
t	100	Temps de divergence (en générations)

* Calcul rapide, sachant que :

$$\theta = 4 N_e \mu$$

Et les valeurs de théta (ϑ_w ou ϑ_π) données dans Gonzalez-Martinez et al (2006) (TABLE 2)

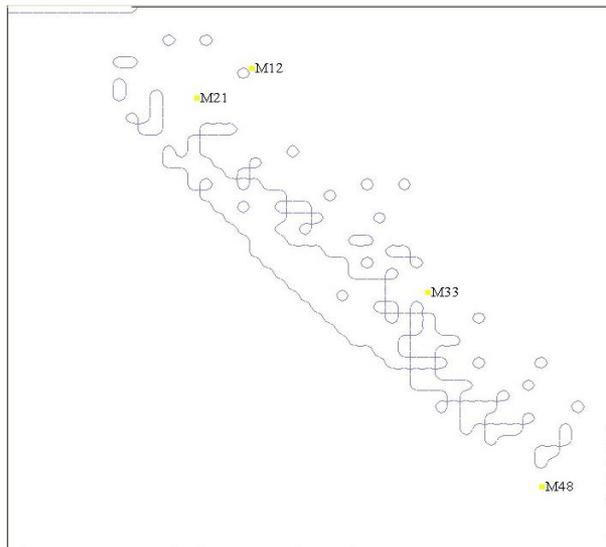
Calculer le taux de mutation μ

DETSEL

Questions

- Quels sont les SNP « outliers » ?
- Augmenter le temps de divergence, que se passe-t-il ?
(Comment les flux de gènes peuvent perturber la simulation ?)
- Que se passe-t-il quand on réduit encore le goulot ?

Pop 1 vs 2



Pop 2 vs 3

