

## "The best of both worlds" : modèle hybride de génétique des populations et génétique quantitative

L. Dekens, V. CALVEZ, S. OTTO

*Université Claude Bernard Lyon 1, Institut Camille Jordan, University of British Columbia*

**Email :** dekens@math.univ-lyon1.fr

**Mots Clés :** Modèles mathématiques de dynamique évolutive, génétique quantitative, EDP.

**Biographie** – Je suis en deuxième année de thèse, sous la direction de Vincent Calvez (ICJ, Lyon) et Sepideh Mirrahmi (IMT, Toulouse), et travaille sur l'analyse de modèles déterministes de génétique quantitative. Venant d'un parcours de maths à l'ENS de Lyon, j'ai effectué une visite d'un an au début de ma thèse au laboratoire de biologie évolutive de Sarah Otto à UBC afin de renforcer les perspectives interdisciplinaires de mes projets.

### Resumé :

Dans la période anthropocène dans laquelle nous vivons, de nombreux enjeux cruciaux de nos sociétés (alimentaires, sanitaires) reposent sur la résilience d'écosystèmes dans lesquels nous interagissons avec d'autres espèces et que nos actions influencent de façon grandissante, directement ou indirectement. La dimension écologique des questions que ces perturbations suscitent se couple souvent d'une dimension évolutive non négligeable : évolution de la résistance aux antibiotiques et aux pesticides, adaptation évolutive d'espèces à des changements d'environnement, à la fragmentation des habitats, introduction et expansion d'espèces invasives...

Il est donc nécessaire d'inclure dans l'étude de ces questions une modélisation des processus d'évolution. Ceux-ci se basent d'abord sur la transmission d'informations génétiques de génération en génération. L'interprétation macroscopique des gènes chez chaque individu.e, sous forme de traits ou phénotypes, est ensuite soumise à la sélection naturelle au sein de l'environnement dans lequel l'organisme évolue, conditionnant ses chances de se reproduire et passer son patrimoine génétique.

L'architecture génétique des traits est donc une étape importante de la modélisation. On peut distinguer des traits dans un espace discret, provenant de la ségrégation d'allèles à forts effets à un ou quelques gènes (ex: groupe sanguin ABO), étudié dans le domaine de la génétique des populations, ou des traits continus provenant d'une multitude d'allèles à petits effets (ex: taille), objet du domaine de la génétique quantitative (modèles de type EDP, sur la distribution continue des traits).

L'évolution de l'architecture génétique, comme l'émergence d'un effet génétique fort parmi des effets faibles, est une question d'adaptation récurrente, notamment dans un contexte de forte sélection forte et d'environnement hétérogène (évolution de la résistance dans un habitat fragmenté), où l'effet fort pourrait potentiellement expliquer majoritairement la différence d'adaptation entre les habitats (voir [7]). Elle nécessite des modèles à la frontière entre la génétique des populations et la génétique quantitative. S'il existe des modèles polygéniques de génétiques de population développés à des fins d'estimation statistiques (mais à fort coût numérique : [6, 5]), il existe, à notre connaissance, un seul modèle théorique proche de la génétique quantitative explorant les dynamiques continues de trait composites. Proposé par Lande en 1983 ([4]), il s'applique en milieu homogène, en présupposant que les effets faibles produisent un bruit gaussien centré en les effets forts.

Ici, nous proposons un modèle déterministe, qui peut s'appliquer dans un environnement hétérogène connecté par migration, constitué de deux habitats, qui sélectionnent chacun vers un trait optimal

différent. Il se base sur un modèle classique de génétique des populations (OLM dans la suite), qui décrit la ségrégation de deux allèles  $A/a$  localisé à un même gène au sein d'une population haploïde (une copie ou allèle par gène) à reproduction sexuée. Notre modèle l'étend en ajoutant un arrière plan génétique infinitésimal continu, provenant de nombreux effets faibles. Le trait qui en résulte, et qui est soumis à la sélection au sein de l'environnement, est donc somme de ces deux composants génétiques. Via notre modèle, nous revisitons la question essentielle de persistance du dimorphisme des allèles forts dans la population ( $A$  et  $a$  coexisteraient, chacun étant favorisé dans un des deux habitats).

À travers un système d'EDP, notre modèle décrit la dynamique des distributions en trait (sans suppositions a priori sur celles-ci) sur des échelles de temps évolutives. Nous modélisons la transmission des allèles forts  $A/a$  selon les lois de Mendel (comme dans OLM) et celle des effets faibles selon le modèle infinitésimal de reproduction sexuée, introduit par Fisher en 1919 ([3]) et justifiée récemment par une modélisation individus centrée dans [1]. Dans sa version classique, il suppose que, lors de chaque événement de reproduction, le trait de l'enfant est distribué selon une loi normale centrée autour de la moyenne des traits parentaux, de variance constante, appelée constante de ségrégation.

Nous conduisons dans un premier temps une analyse formelle perturbative, qui suit une méthodologie développée pour des phénomènes de concentration en génétique quantitative par [2] à partir d'outils d'optique géométrique. Cette analyse initiale permet une séparation d'échelle de temps, qui distingue les processus écologiques des processus évolutifs. L'analyse du système limite permet de décrire un phénomène surprenant de perte du dimorphisme de l'allèle fort à forte sélection, phénomène confirmé par simulations stochastiques individus centrées. Au vu des conclusions du modèle OLM, ce phénomène semble émerger à cause de l'arrière plan infinitésimal.

## Références

- [1] N. H. Barton, A. M. Etheridge, and A. Véber. The infinitesimal model: Definition, derivation, and implications. *Theor. Popul. Biol.*, 118:50–73, 12 2017.
- [2] O. Diekmann, P. E. Jabin, S. Mischler, and B. Perthame. The dynamics of adaptation: An illuminating example and a hamilton-jacobi approach. *Theor. Popul. Biol.*, 67(4):257–271, June 2005.
- [3] R. A. Fisher. The correlation between relatives on the supposition of mendelian inheritance. *Transactions of the Royal Society of Edinburgh*, 52(2):399–433, 1919.
- [4] Russell Lande. The response to selection on major and minor mutations affecting a metrical trait. *Heredity*, 50(1):47–65, Feb 1983.
- [5] Kenneth Lange. An approximate model of polygenic inheritance. *Genetics*, 147(3):1423–1430, Nov 1997.
- [6] C Stricker, R L Fernando, and R C Elston. Linkage analysis with an alternative formulation for the mixed model of inheritance: the finite polygenic mixed model. *Genetics*, 141(4):1651–1656, Dec 1995.
- [7] Sam Yeaman and Michael C. Whitlock. The genetic architecture of adaptation under migration-selection balance: The genetic architecture of local adaptation. *Evolution*, 65(7):1897–1911, Jul 2011.