

Modèles mathématiques de forçage génétique pour le contrôle des populations - Résumé

L. Klay¹, V. CALVEZ², F. DÉBARRE¹, L. GIRARDIN²

¹ Sorbonne Université, ² Université Claude Bernard Lyon-1

Email : lena.klay@sorbonne-universite.fr

Mots Clés : Mathématiques appliquées, Forçage génétique, Dynamique des populations, Équation de réaction-diffusion.

Biographie – Issue d’une double licence Biologie-Mathématiques (Sorbonne Université), j’ai suivi un master de Mathématiques appliquées aux Sciences du Vivant (École Polytechnique et Paris Saclay). En novembre 2020, j’ai commencé une thèse académique à Sorbonne Université sur les modèles mathématiques de forçage génétique pour le contrôle des populations, encadrée par Florence Débarre (Institut d’Ecologie et des sciences de l’ Environnement, Paris) et Vincent Calvez (Institut Camille Jordan, Lyon). Cette thèse est financée par l’ANR TheoGeneDrive obtenue par Florence Débarre.

Resumé :

Le forçage génétique est une technique de manipulation génétique qui permet d’augmenter drastiquement la vitesse de propagation d’une mutation au sein d’une population. En relâchant quelques individus porteurs de cet ADN modifié, on peut théoriquement obtenir en quelques dizaines de générations une population entièrement mutée [1].

Cette technologie se base sur une classe d’éléments dits égoïstes puisqu’ils augmentent leurs chances d’être transmis aux descendants en biaisant les taux de transmission classiques. Ainsi si, selon les lois de Mendel, un hétérozygote a une chance sur deux de transmettre l’allèle modifié à ses descendants, dans le cas du forçage génétique cette probabilité de transmission est augmentée ($\in [\frac{1}{2}, 1]$). Dans l’exemple illustré ci-dessous, elle est fixée à 1.

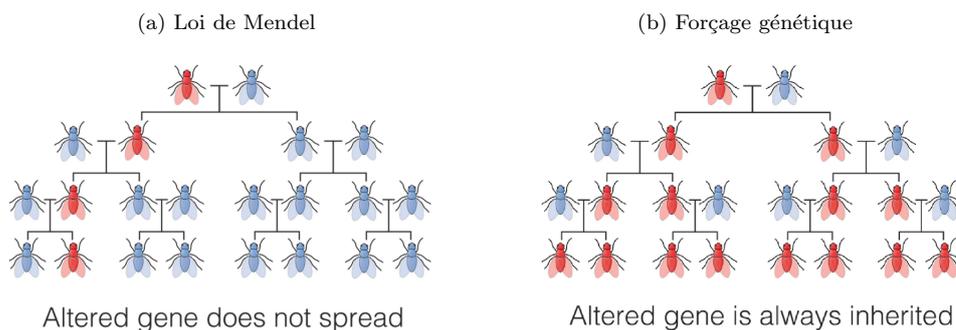


Figure 1: Comparaison entre une propagation classique (lois de Mendel) et "boostée" (forçage génétique). Les individus sauvages sont bleus, les modifiés sont rouges. (Image créée par Marius Walter)

CRISPR-Cas9 est l’outil d’édition génétique qui permet de biaiser la probabilité de transmission. Découverte majeure du XXI^e siècle en microbiologie, elle permet une précision et une efficacité remarquable dont découlent de nouvelles questions mathématiques, biologiques et éthiques. Son utilisation dans le cadre du forçage génétique nécessite la mise en place de modèles afin de discuter et d’anticiper les conséquences de telles modifications sur les populations.

Différents modèles déterministes ont été proposés afin d'étudier la propagation de ces mutations égoïstes. La plupart sont des modèles en fréquence : la population est considérée constante et la dynamique est dictée par une seule équation sur la fraction d'individus modifiés [2] [5] [6]. Ces modèles ne tiennent pas compte des variations de taille de population parfois non négligeables (comme dans le cas des vagues d'éradication décrites dans la suite). Au cours de cette première année de thèse, je me suis concentrée sur un modèle spatio-temporel de réaction diffusion proposé par Florence Débarre et Léo Girardin [4] qui prend en compte ces effets démographiques. Il considère également une transmission systématique de la mutation aux descendants (la probabilité de transmission vaut 1) :

$$\begin{cases} \partial_t n_D - \Delta n_D &= (1 - s) \left(r n_D (1 - n_D - n_O) + n_D \right) \left(1 + \frac{n_O}{n_O + n_D} \right) - n_D \\ \partial_t n_O - \Delta n_O &= \left(r n_O (1 - n_D - n_O) + n_O \right) \frac{n_O}{n_O + n_D} - n_O \end{cases}$$

r est le taux de croissance, n_D et n_O représentent respectivement la densité des individus modifiés (*drive* en anglais) et sauvages (*wild-type* en anglais). Les individus *drive* sont avantagés par le caractère égoïste de leur transmission, mais désavantagé par le coût sélectif lié à la modification génétique : en effet leur *fitness* (à comprendre comme une probabilité de survie ou de reproduction) est réduite comparée aux individus sauvages. Nous la fixons à $1 - s$ avec $s \in [0, 1]$, tandis que la *fitness* sauvage est de 1. Ces deux effets (transmission biaisée en faveur des individus *drive* et trait sélectif favorable aux individus sauvages) introduisent un équilibre subtil qui va permettre l'invasion des individus sauvages ou *drive* selon les conditions. L'étude de ces systèmes de réaction-diffusion est notoirement difficile, Léo Girardin a résumé dans un article l'étendue des connaissances actuelles dans ce domaine [3].

Ma contribution porte sur les fronts de propagation issus de ce modèle, et plus particulièrement sur les vagues d'éradication. Celles-ci apparaissent lorsque les individus *drive* colonisent l'environnement résultant en une extinction totale de la population, d'abord des individus sauvages (*wild-type* : WT), puis des individus *drive* eux-même.

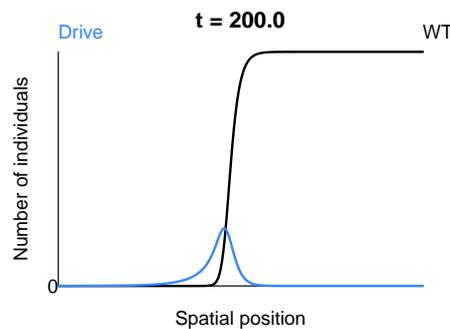


Figure 2: Vague d'éradication en une dimension spatiale. La vague se déplace de la gauche vers la droite.

Certains champs d'application du forçage génétique impliquent l'éradication d'une population sauvage (ravageurs, espèces invasives...). Que les individus modifiés s'éteignent en même temps que la population sauvage permet de réduire les risques de mutations non désirées ou de transferts horizontaux sur des espèces non ciblées. Il est cependant très naturel de se questionner sur l'aspect éthique d'une telle entreprise, et la part de risque qu'elle amène.

Une première partie de mon exposé caractérisera les conditions d'émergence d'une telle vague en fonction des paramètres du modèle, s et r . J'élargirai le modèle à des probabilités de transmission différente de 1, et à des mécanismes moléculaires ayant lieu à différents instants du cycle de vie. De ces nouvelles considérations découlera l'apparition d'individus hétérozygotes (dont le génome contient un allèle sauvage et un allèle drive) qu'il faudra prendre en compte dans notre système à l'aide d'une troisième équation. En

particulier ce nouveau modèle nous permettra d'obtenir de plus amples informations concernant l'impact de la démographie sur le type d'individus colonisant l'environnement (sauvage ou *drive*), via des simulations numériques.

Dans un second temps, j'aborderai l'étude théorique du front de propagation grâce au modèle linéarisé ci-dessous. Ce modèle est une simplification du modèle original pour les besoins de l'analyse, et il reproduit les mêmes comportements.

$$\begin{cases} \partial_t n_D - \Delta n_D &= (1-s) \left(r \min(n_D, 1 - n_D - n_O) + n_D \right) (1 + 1_{n_O \geq n_D}) - n_D \\ \partial_t n_O - \Delta n_O &= \left(r \min(n_O, 1 - n_D - n_O) + n_O \right) 1_{n_O \geq n_D} - n_O \end{cases}$$

Nous en déduirons la forme du front et sa vitesse en fonction des différents paramètres du modèle.

References

- [1] Austin Burt. "Site-Specific Selfish Genes as Tools for the Control and Genetic Engineering of Natural Populations." In: *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences* 270.1518 (May 7, 2003), pp. 921–928. ISSN: 0962-8452. DOI: 10.1098/rspb.2002.2319. PMID: 12803906.
- [2] Anne Deredec, Austin Burt, and H. C. J. Godfray. "The Population Genetics of Using Homing Endonuclease Genes in Vector and Pest Management". In: *Genetics* 179.4 (Aug. 2008), pp. 2013–2026. ISSN: 0016-6731. DOI: 10.1534/genetics.108.089037. PMID: 18660532.
- [3] Léo Girardin. "The Effect of Random Dispersal on Competitive Exclusion – A Review". In: *Mathematical Biosciences* 318 (Dec. 1, 2019), p. 108271. ISSN: 0025-5564. DOI: 10.1016/j.mbs.2019.108271.
- [4] Léo Girardin and Florence Débarre. *Demographic Feedbacks Can Hamper the Spatial Spread of a Gene Drive*. Jan. 27, 2021. arXiv: 2101.11255 [math, q-bio].
- [5] Hidenori Tanaka, Howard A. Stone, and David R. Nelson. "Spatial Gene Drives and Pushed Genetic Waves". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114.32 (Aug. 8, 2017), pp. 8452–8457. ISSN: 1091-6490. DOI: 10.1073/pnas.1705868114. PMID: 28743753.
- [6] Robert L Unckless et al. "Modeling the Manipulation of Natural Populations by the Mutagenic Chain Reaction". In: *Genetics* 201.2 (Oct. 1, 2015), pp. 425–431. ISSN: 1943-2631. DOI: 10.1534/genetics.115.177592.