

Un modèle mathématique pour étudier l'effet d'abritement d'un locus de type sexuel et de l'auto-fécondation

Emilie Tezenas

Ecole d'été de la Chaire MMB, Aussois

14 juin 2022

Thèse encadrée par

Tatiana
Giraud

Amandine
Véber

Sylvain
Billiard

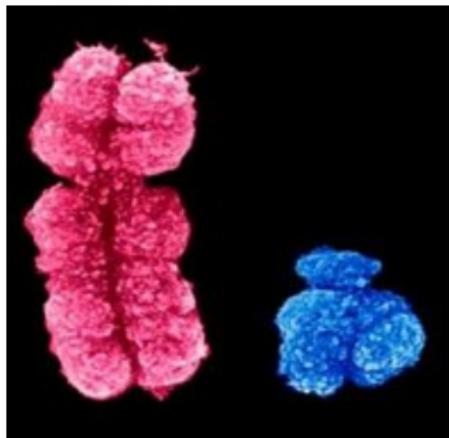


ERC EvolSexChrom

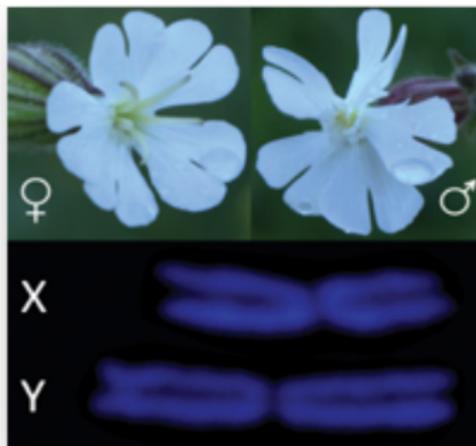


European Research Council
Established by the European Commission

Dimorphisme des chromosomes sexuels chez différentes espèces

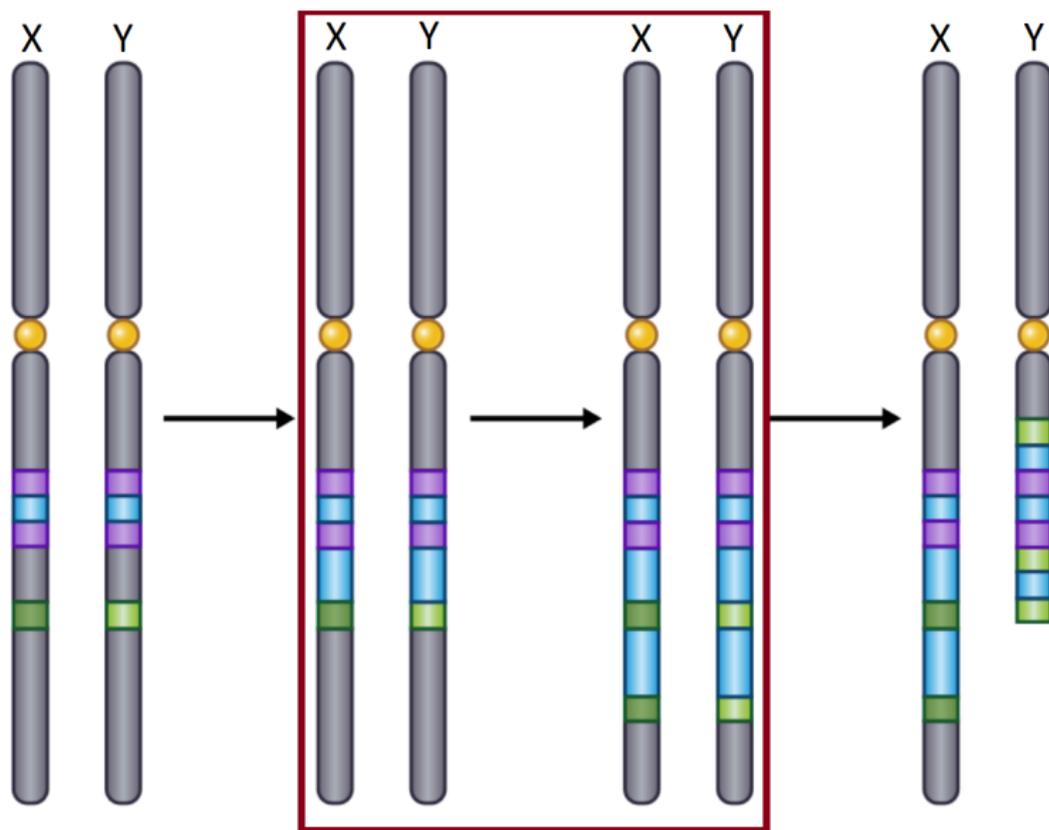


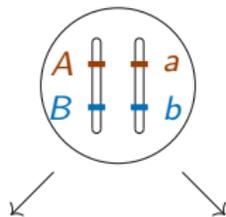
Homme

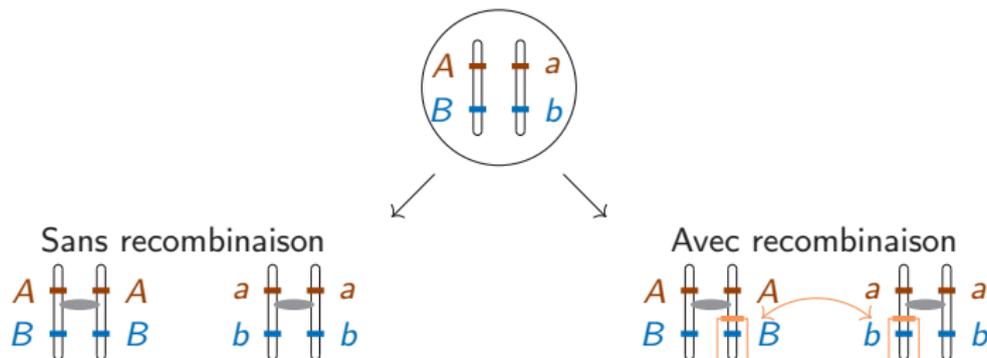


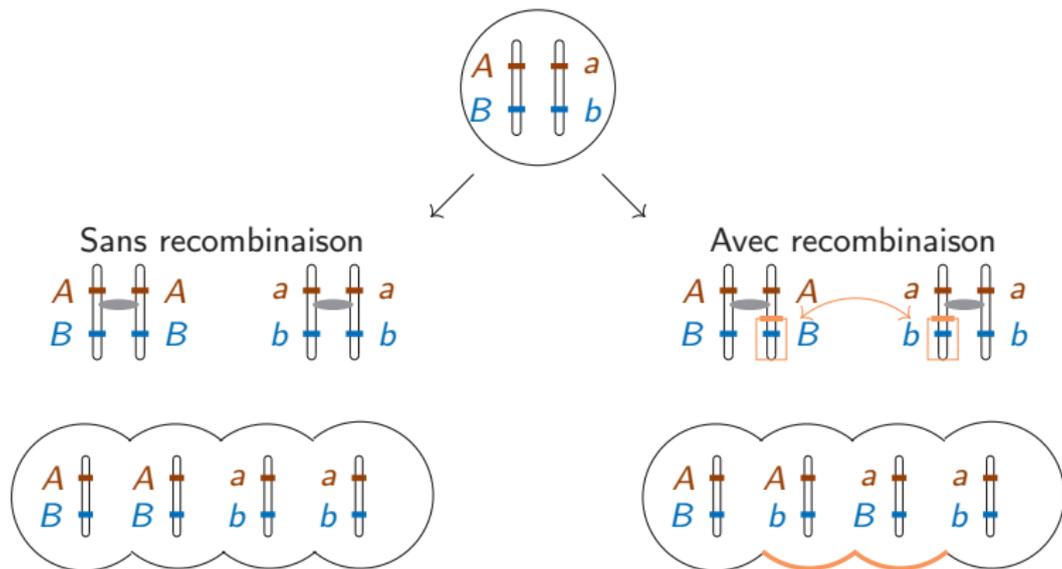
Silene Latifolia

Extension de la suppression de recombinaison par strates

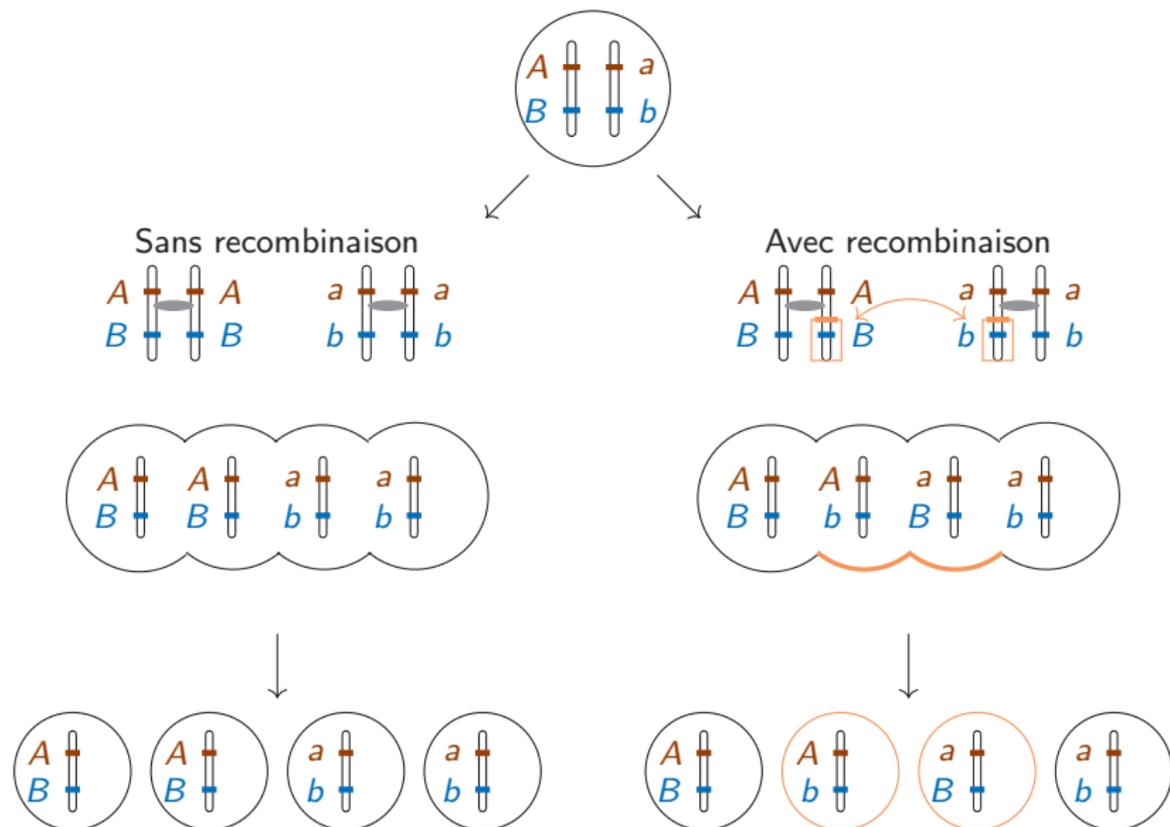






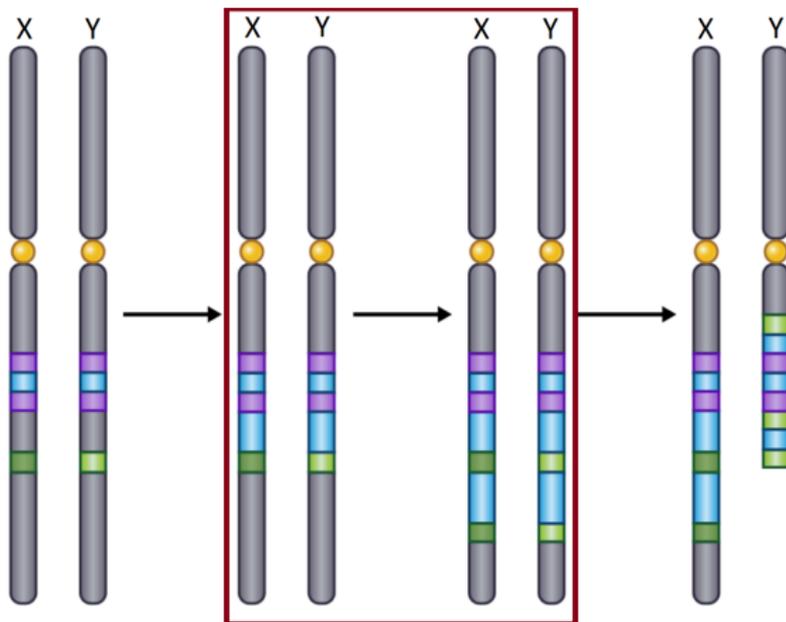


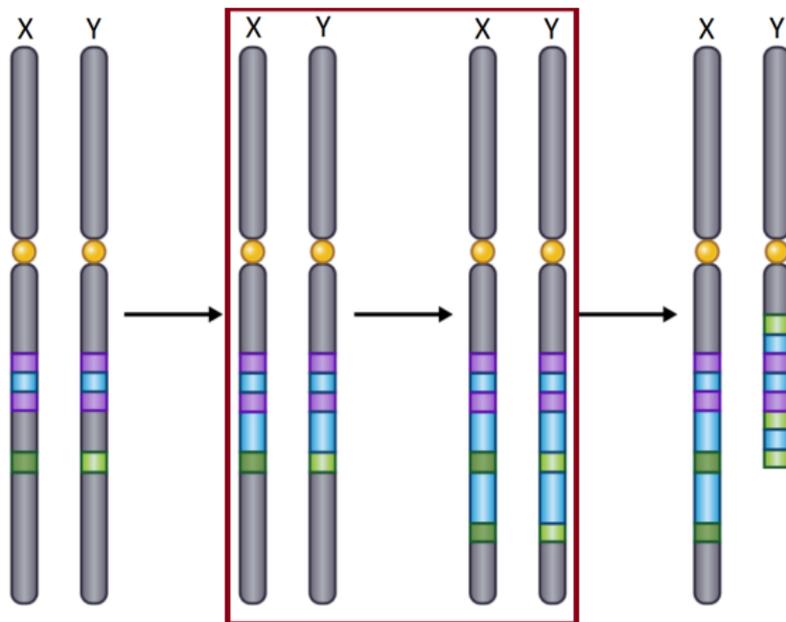
Recombinaison : Méiose



Extension de la suppression de recombinaison par strates

De Hartmann & al., 2021



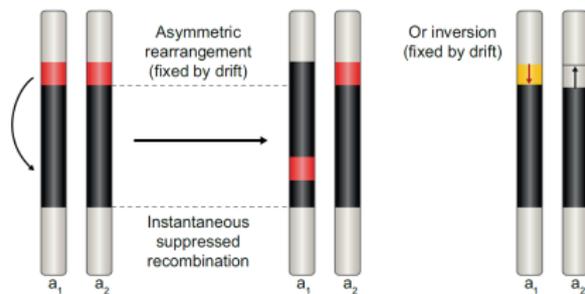


Pourquoi la suppression de recombinaison est-elle étendue ?

Pourquoi sous forme de strates ?

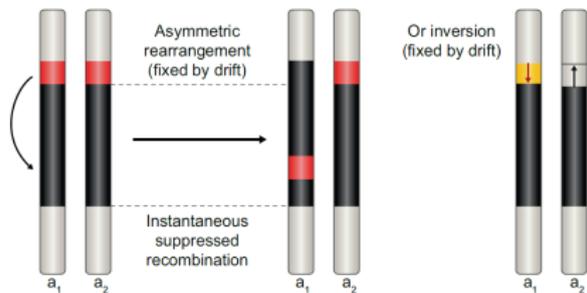
Pourquoi sur les chromosomes sexuels, ou de type sexuel ?

(b) Neutral rearrangement/inversion hypothesis

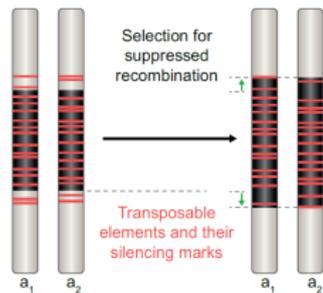


De Hartmann & al., 2021

(b) Neutral rearrangement/inversion hypothesis

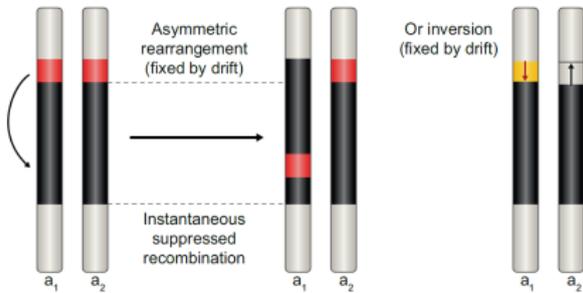


(c) Spread of transposable element hypothesis

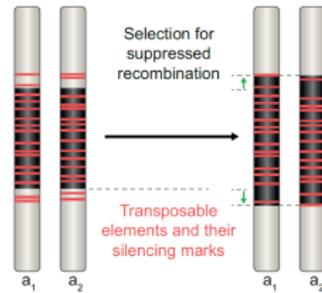


De Hartmann & al., 2021

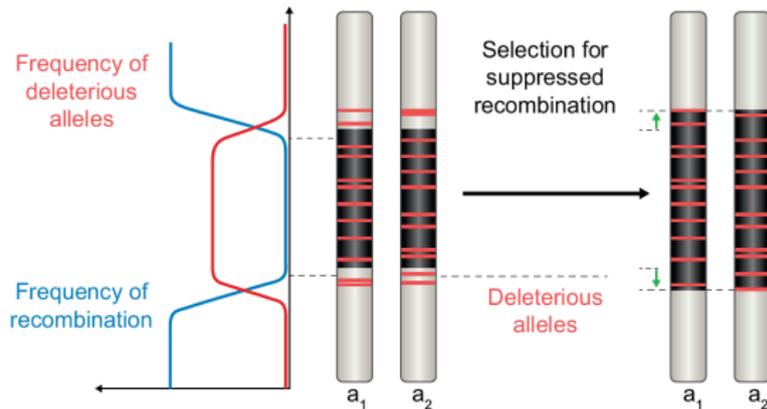
(b) Neutral rearrangement/inversion hypothesis



(c) Spread of transposable element hypothesis



(a) Deleterious allele sheltering hypothesis



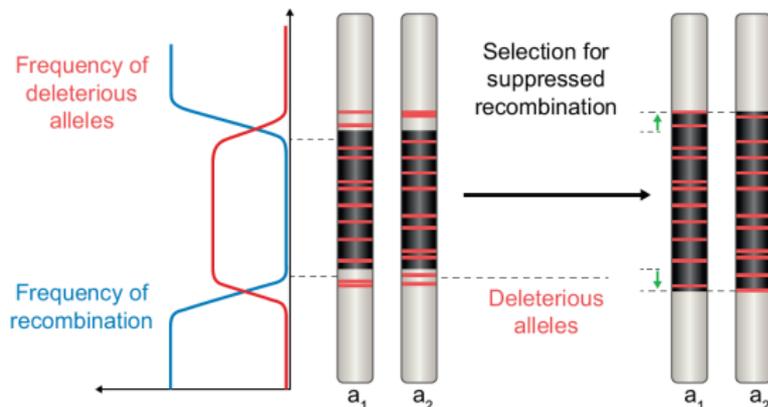
De Hartmann & al., 2021

Idée : **Le locus de type sexuel est toujours hétérozygote**

Idée : **Le locus de type sexuel est toujours hétérozygote**

De Hartmann & al., 2021

(a) Deleterious allele sheltering hypothesis



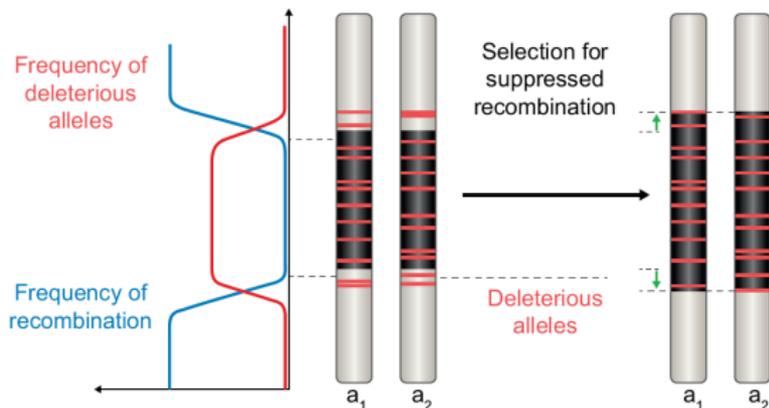
1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

Idée : **Le locus de type sexuel est toujours hétérozygote**

De Hartmann & al., 2021

(a) Deleterious allele sheltering hypothesis



1

Des mutations délétères et récessives (fardeau) apparaissent à la marge d'une région non-recombinante

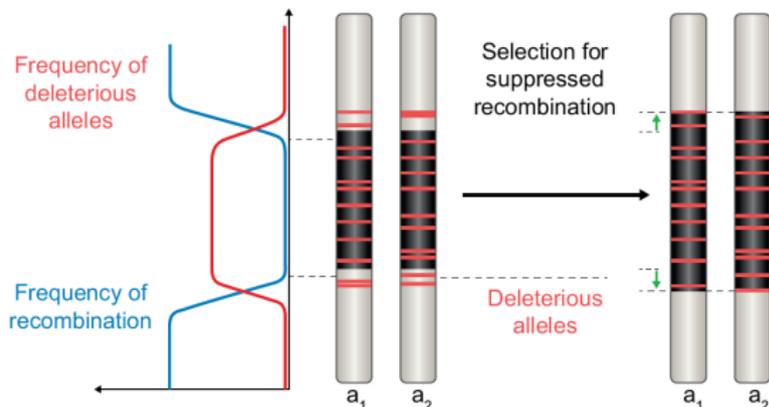
2

Augmentation de la fréquence des mutations à l'état hétérozygote

Idee : **Le locus de type sexuel est toujours hétérozygote**

De Hartmann & al., 2021

(a) Deleterious allele sheltering hypothesis



1

Des mutations délétères et récessives (fardeau) apparaissent à la marge d'une région non-recombinante

2

Augmentation de la fréquence des mutations à l'état hétérozygote

3

La suppression de la recombinaison pour garantir l'hétérozygotie peut être sélectionnée

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

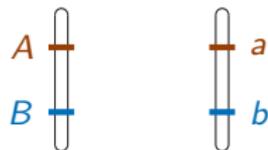
↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

Construction d'un modèle individu-centré

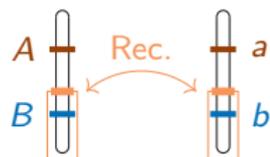
- Population de taille constante, individus diploïdes

- Population de taille constante, individus diploïdes
- Un locus de type sexuel bi-allélique : A/a , toujours hétérozygote

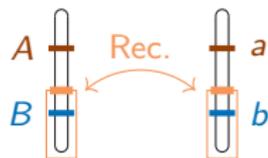
- Population de taille constante, individus diploïdes
- Un locus de type sexuel bi-allélique : A/a , toujours hétérozygote
- Un locus de fardeau, bi-allélique : B/b



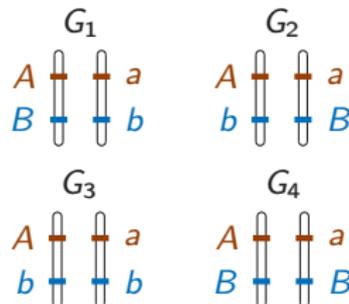
- Population de taille constante, individus diploïdes
- Un locus de type sexuel bi-allélique : A/a , toujours hétérozygote
- Un locus de fardeau, bi-allélique : B/b
- Recombinaison possible entre les deux loci



- Population de taille constante, individus diploïdes
- Un locus de type sexuel bi-allélique : A/a , toujours hétérozygote
- Un locus de fardeau, bi-allélique : B/b
- Recombinaison possible entre les deux loci

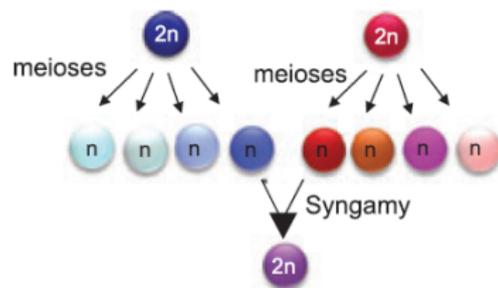


4 génotypes possible



Source : Billiard et al., 2012.

Tétrade : produit d'une méiose qui contient 4 gamètes



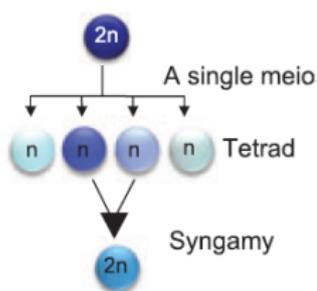
Outcrossing

Allo-fécondation

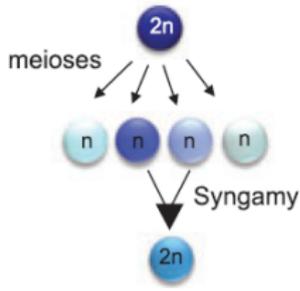
Source : Billiard et al., 2012.

Tétrade : produit d'une méiose qui contient 4 gamètes

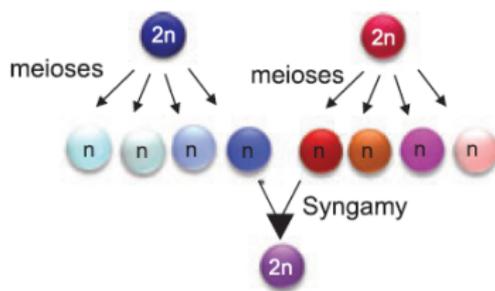
Modèle : Population → Reproduction → Selection → Evolution



Selfing
intra-tetrad



Selfing
Inter-tetrad



Outcrossing

Auto-fécondation

Allo-fécondation

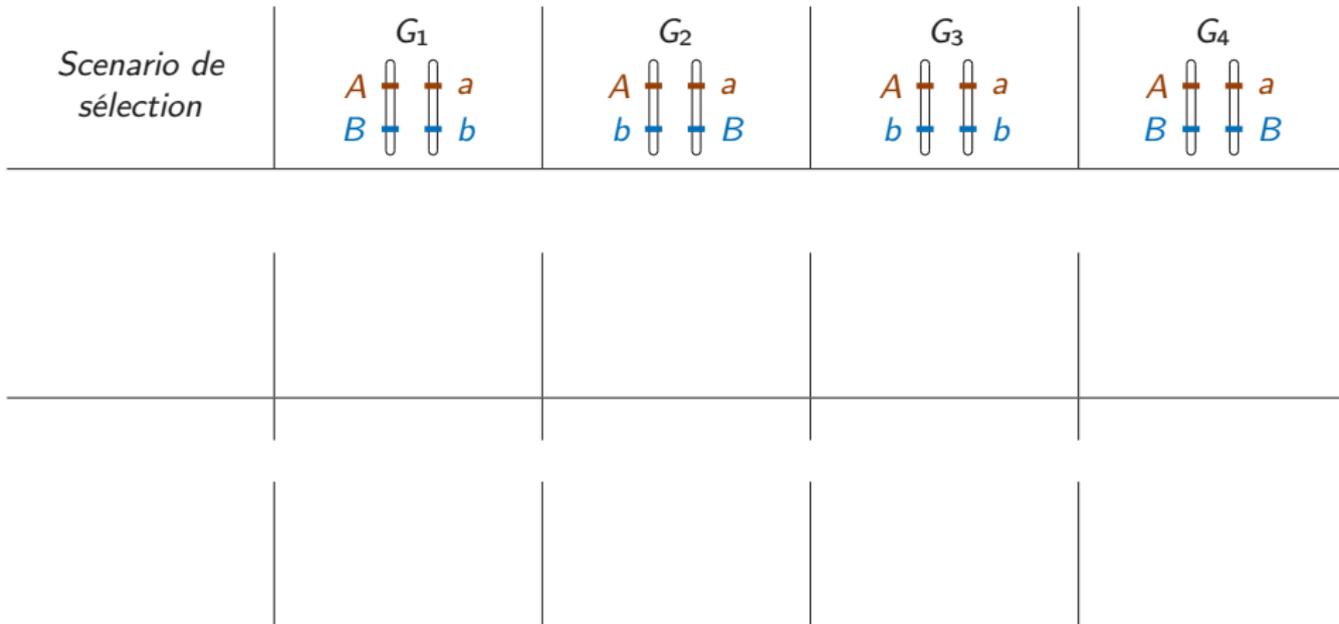
Source : Billiard et al., 2012.

Tétrade : produit d'une méiose qui contient 4 gamètes

Fitness d'un génotype = probabilité de survie au stade juvénile

s_1, s_3, s_4 : coefficients de sélection
 h : coefficient de dominance

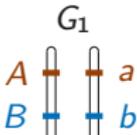
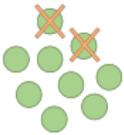
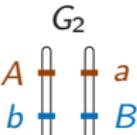
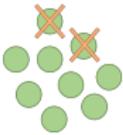
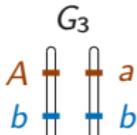
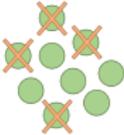
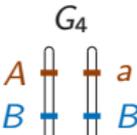
Fitness d'un génotype = probabilité de survie au stade juvénile



s_1, s_3, s_4 : coefficients de sélection
 h : coefficient de dominance

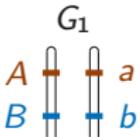
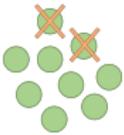
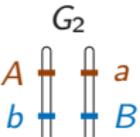
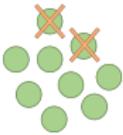
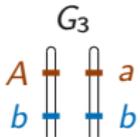
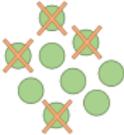
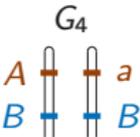
Modèle : Population → Reproduction → Selection → Evolution

Fitness d'un génotype = probabilité de survie au stade juvénile

Scenario de sélection	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
Partial Dominance	 $1 - hs$ 	 $1 - hs$ 	 $1 - s$ 	 1 

s, s_3, s_4 : coefficients de sélection
 h : coefficient de dominance

Fitness d'un génotype = probabilité de survie au stade juvénile

Scenario de sélection	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄
Partial Dominance	 $1 - hs$ 	 $1 - hs$ 	 $1 - s$ 	 1 
Overdominance	 1 	 1 	 $1 - s_3$ 	 $1 - s_4$ 

s, s_3, s_4 : coefficients de sélection
 h : coefficient de dominance

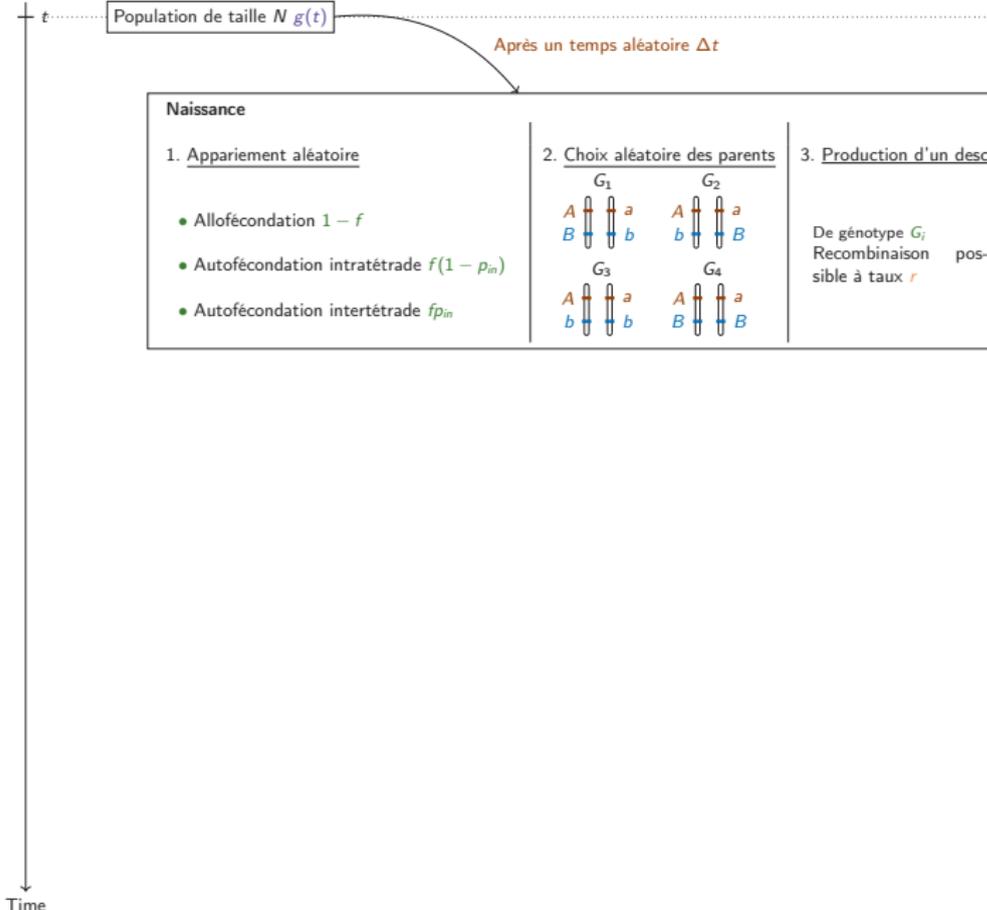
Modèle de Moran :

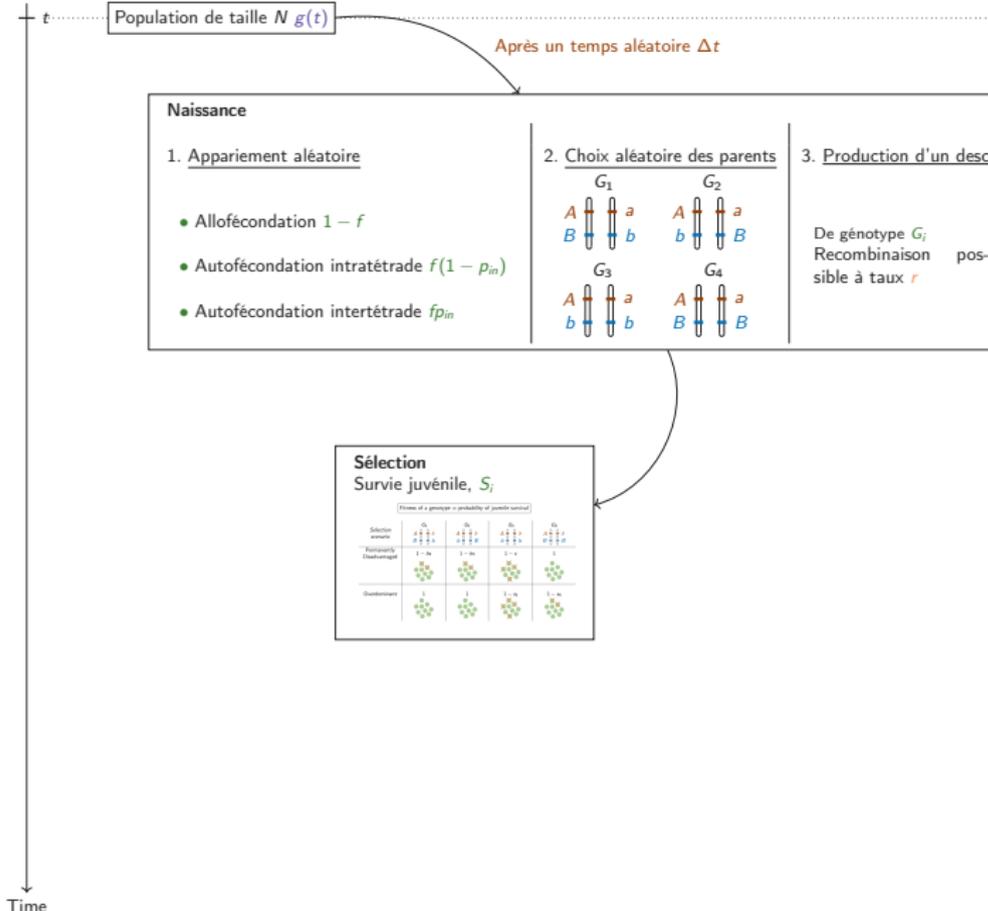
- Un individu remplacé à la fois
- Chaque individu se reproduit à taux 1
- Temps continu

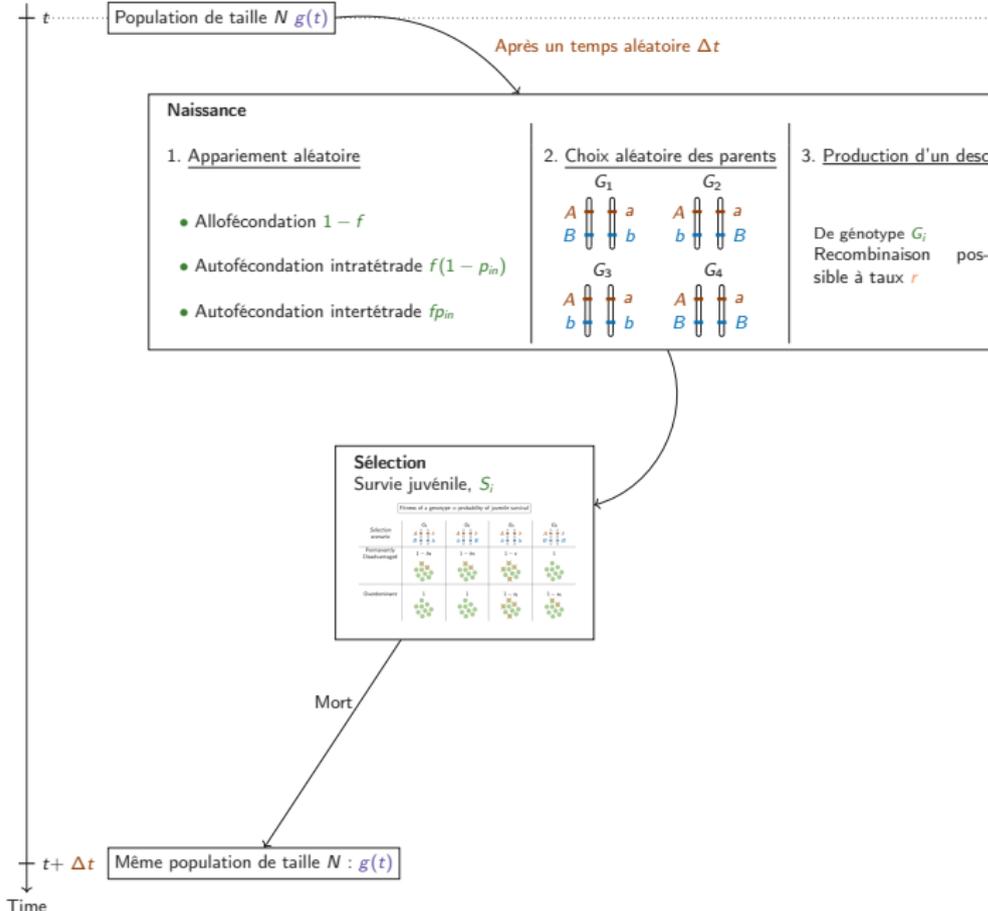
$$g(t) := \begin{pmatrix} g_1(t) \\ g_2(t) \\ g_3(t) \\ g_4(t) \end{pmatrix}$$

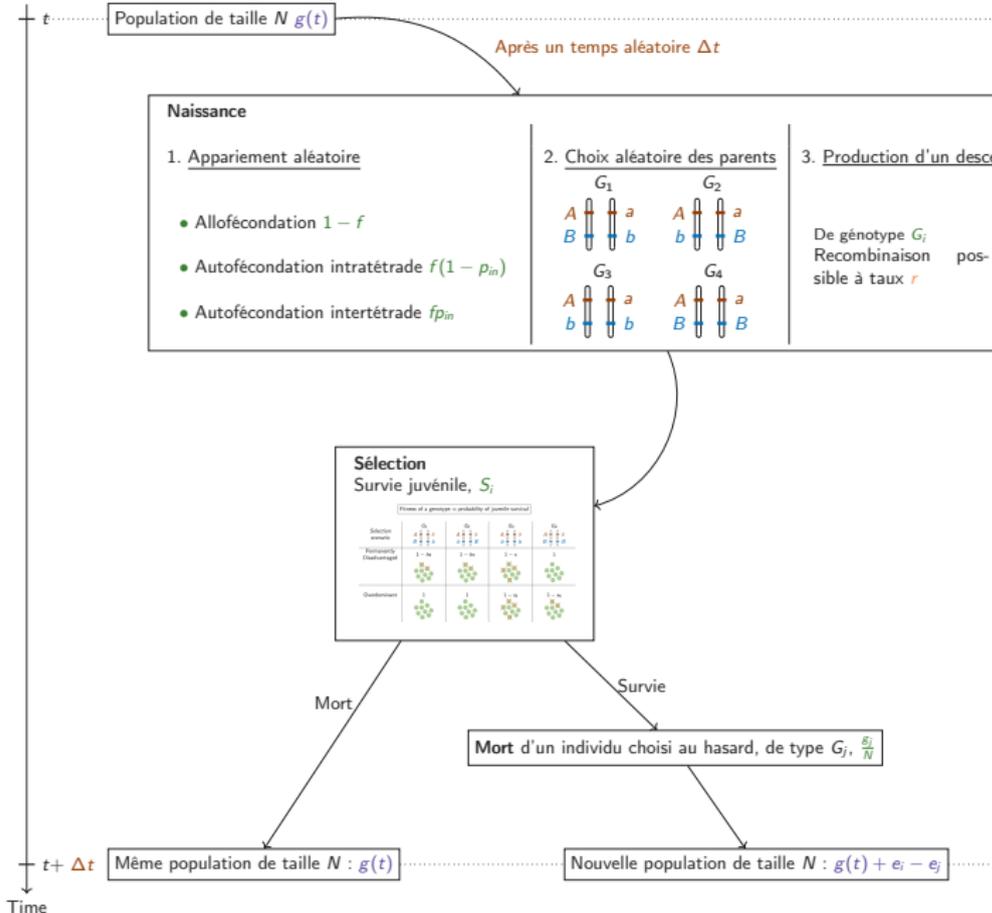
Population de taille N $g(t)$

Time









Modèle de Moran :

- Un individu remplacé à la fois
- Chaque individu se reproduit à taux 1
- Temps continu

$$g(t) := \begin{pmatrix} g_1(t) \\ g_2(t) \\ g_3(t) \\ g_4(t) \end{pmatrix}$$

Modèle de Moran :

- Un individu remplacé à la fois
- Chaque individu se reproduit à taux 1
- Temps continu

$$g(t) := \begin{pmatrix} g_1(t) \\ g_2(t) \\ g_3(t) \\ g_4(t) \end{pmatrix}$$

Un saut = Naissance \rightarrow Survie \rightarrow Mort

$$g \longrightarrow g + e_i - e_j \quad \text{à taux} \quad T_g(+G_i) \times S_i \times \mathbb{P}_g(-G_j)$$

- (Mort d'un individu tiré au hasard) $\mathbb{P}_g(-G_j) = \frac{g_j}{N}$

- (Mort d'un individu tiré au hasard) $\mathbb{P}_g(-G_j) = \frac{g_j}{N}$
- (Survie juvénile) S_i : dépend du scénario de sélection

Fitness of a genotype = probability of juvenile survival				
Selection scenario	G_1	G_2	G_3	G_4
Permanently Disadvantaged	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ b \end{array}$ $1 - s$ 	$\begin{array}{c} A \\ \\ b \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ B \end{array}$ $1 - s$ 	$\begin{array}{c} A \\ \\ b \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ b \end{array}$ $1 - s$ 	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ B \end{array}$ 1 
Overdominant	1 	1 	$1 - s$ 	$1 - s$ 

- (Mort d'un individu tiré au hasard) $\mathbb{P}_g(-G_j) = \frac{g_j}{N}$
- (Survie juvénile) S_i : dépend du scénario de sélection
- (Naissance) $T_g(+G_1) =$

Fitness of a genotype = probability of juvenile survival				
Selection scenario	G_1	G_2	G_3	G_4
Permanently Disadvantaged	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ b \end{array}$	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ B \end{array}$	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ b \end{array}$	$\begin{array}{c} A \\ \\ B \end{array} \begin{array}{c} a \\ \\ B \end{array}$
	$1 - s_1$	$1 - s_2$	$1 - s_3$	1
Overdominant				
	1	1	$1 - s_4$	$1 - s_5$

$$f \left[\underbrace{g_1 \left(1 - r_1 \left(\frac{3}{4} p_{in} + p_{out} \right) + \frac{1}{4} p_{out} r_1^2 \right) + g_2 \frac{1}{4} r_2 (p_{in} + r_2 p_{out})}_{\text{Auto-fécondation}} \right]$$

$$+ \frac{1-f}{N} \left[\underbrace{g_1 \left(1 - \frac{1}{2} r_1 \right) \left(g_1 \left(1 - \frac{1}{2} r_1 \right) + g_3 + g_4 \right) + g_2 r_2 \left(g_2 r_2 \frac{1}{4} + \frac{1}{2} (g_3 + g_4) \right) + g_1 g_2 r_2 \left(1 - \frac{1}{2} r_1 \right) + g_3 g_4}_{\text{Allo-fécondation}} \right]$$

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

On cherche :

La probabilité d'extinction de la
sous-population des porteurs de la
mutation

Le temps d'extinction de cette sous-
population

**Probabilité que la mutation soit
purgée**

Le temps de purge

Hypothèse :

Hypothèse :

Juste après l'apparition de la mutation, le nombre d'individus porteurs est faible par rapport à la taille de la population

Hypothèse :

Juste après l'apparition de la mutation, le nombre d'individus porteurs est faible par rapport à la taille de la population

Conséquences :

Mathématiques

$$g_i \ll N \text{ pour } i = 1, 2, 3$$

Biologiques

Pas de reproduction entre porteurs de la mutation

Hypothèse :

Juste après l'apparition de la mutation, le nombre d'individus porteurs est faible par rapport à la taille de la population

Conséquences :

Mathématiques

$$g_i \ll N \text{ pour } i = 1, 2, 3$$

Biologiques

Pas de reproduction entre porteurs de la mutation

Taux du processus de saut

+

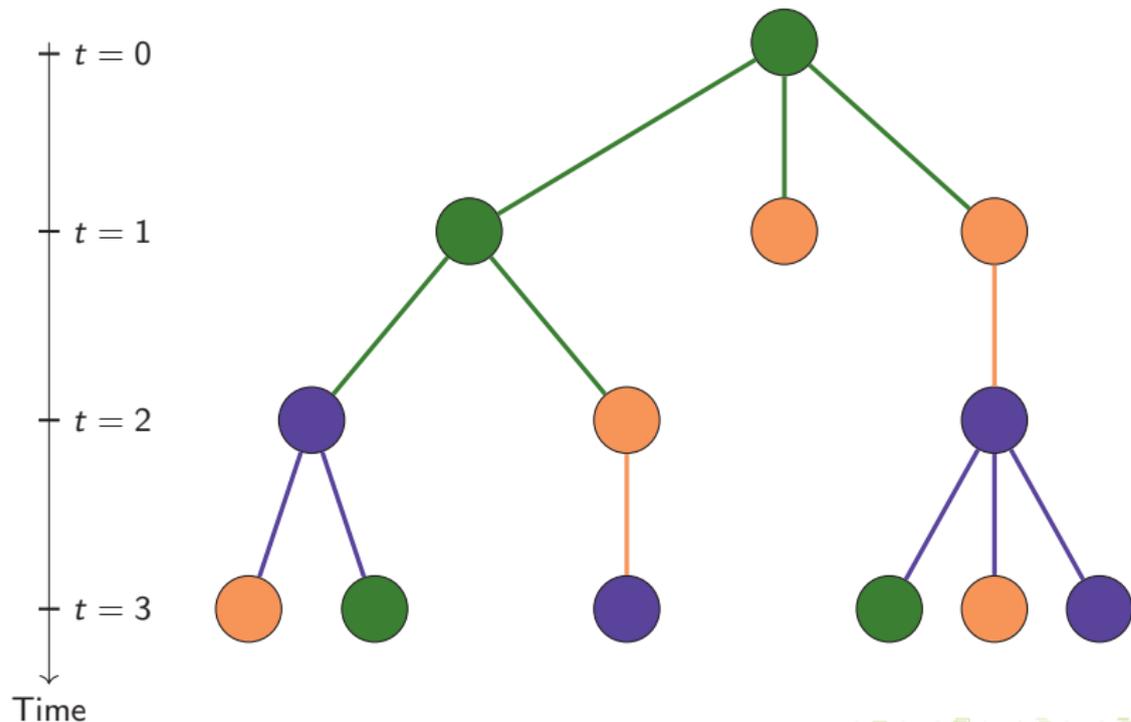
Hypothèse phase initiale

=

Loi de reproduction pour un processus de branchement

Processus de branchement multitype

- La loi de reproduction dépend du type. Un type peut produire des descendants des autres types
- Toujours **reproduction indépendante des individus**



1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

On cherche :

La probabilité d'extinction du processus

Le temps d'extinction

Probabilité que la mutation soit purgée

Le temps de purge

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

Si $(Z_t)_{t \geq 0}$ est le processus de branchement multitype, on a :

$$\frac{d}{dt} \mathbb{E}_{Z_0}[Z_t] = \mathbb{E}_{Z_0}[Z_t] C.$$

Penisson, 2010, Perron-Frobenius : La **valeur propre** dominante de la matrice C donne le type de processus

On cherche :

La probabilité d'extinction du processus

Le temps d'extinction

Probabilité que la mutation soit purgée

Le temps de purge

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

Si $(Z_t)_{t \geq 0}$ est le processus de branchement multitype, on a :

$$\frac{d}{dt} \mathbb{E}_{Z_0}[Z_t] = \mathbb{E}_{Z_0}[Z_t] C.$$

Penisson, 2010, Perron-Frobenius : La valeur propre dominante de la matrice C donne le type de processus

On cherche :

La probabilité d'extinction du processus

↔ Valeur propre ρ

Le temps d'extinction

↔ ρ , Simulations

Probabilité que la mutation soit purgée

Le temps de purge

Avec son signe

- Si $\rho \leq 0$: Processus sous-critique ou critique, probabilité d'extinction = 1
- Si $\rho > 0$: Processus sur-critique, probabilité non nulle de croissance exponentielle

Avec son signe

- Si $\rho \leq 0$: Processus sous-critique ou critique, probabilité d'extinction = 1
- Si $\rho > 0$: Processus sur-critique, probabilité non nulle de croissance exponentielle

Avec sa valeur

Quand $\rho \nearrow$: Maintien de la mutation amélioré

Si $M(t) := \left[\mathbb{E}_{e_i} [Z_{t,j}] \right]_{1 \leq i,j \leq 3}$ est irréductible,

Alors (Penisson, 2010)

$$\mathbb{E}_{e_i} [Z_{t,j}] \underset{t \rightarrow \infty}{\sim} K_i e^{\rho t}$$

Partial Dominance

$\rho = 0$ quand

- $s = 0$, *i.e.* mutation neutre
- $r = 0$ and $h = 0$, *i.e.* mutation déjà abritée

Sinon

$$\rho < 0$$

↔ Mutation toujours purgée

Partial Dominance

$\rho = 0$ quand

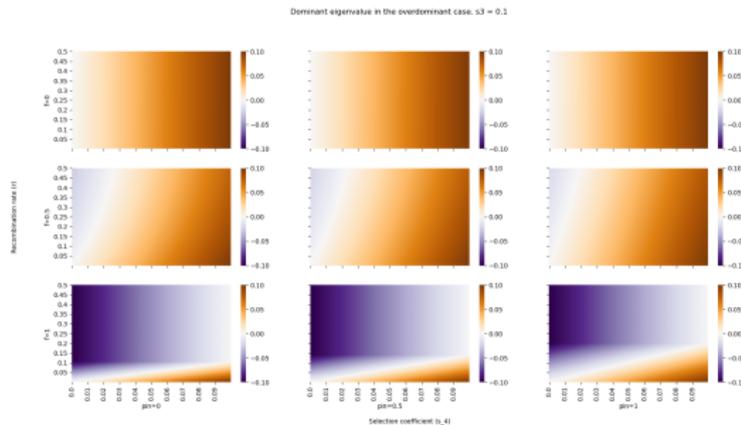
- $s = 0$, *i.e.* mutation neutre
- $r = 0$ and $h = 0$, *i.e.* mutation déjà abritée

Sinon

$$\rho < 0$$

↪ Mutation toujours purgée

Overdominance



↪ Mutation pas toujours purgée

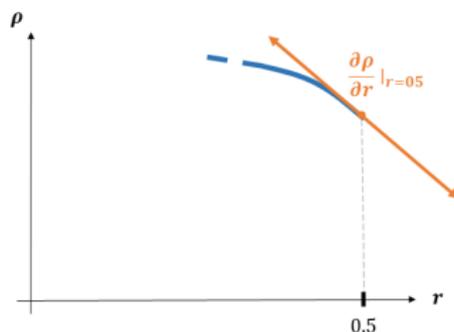
Quel est l'impact de la présence d'un locus de type sexuel sur le maintien de la mutation délétère ?

Quel est l'impact de la présence d'un locus de type sexuel sur le maintien de la mutation délétère ?

→ On regarde le signe et la valeur de la **dérivée** de ρ par rapport à r , pour $r = 0.5$.

Quel est l'impact de la présence d'un locus de type sexuel sur le maintien de la mutation délétère ?

→ On regarde le signe et la valeur de la **dérivée** de ρ par rapport à r , pour $r = 0.5$.



$r = 0.5$: aucune liaison entre les loci = pas de type sexuel

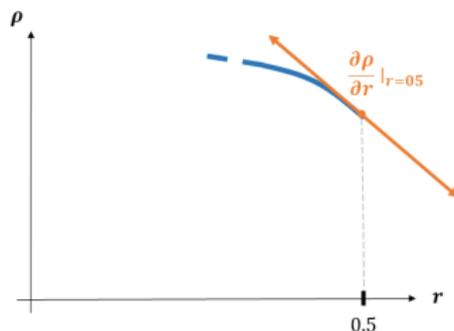
Quel est l'impact de la présence d'un locus de type sexuel sur le maintien de la mutation délétère ?

→ On regarde le signe et la valeur de la **dérivée** de ρ par rapport à r , pour $r = 0.5$.

Résultat :

$$\frac{\partial \rho}{\partial r} \Big|_{r=0.5} \leq 0$$

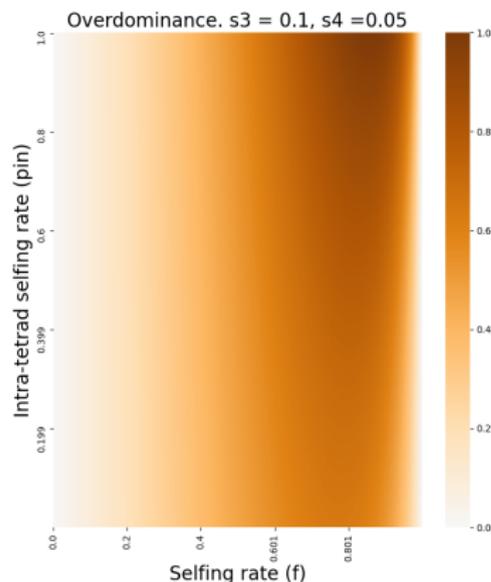
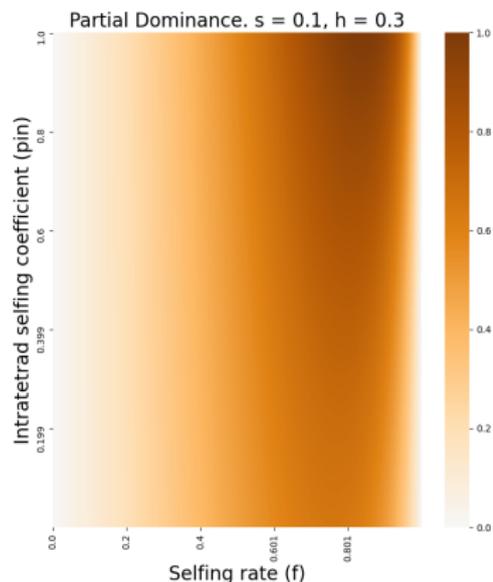
Le type sexuel a un effet d'abritement



$r = 0.5$: aucune liaison entre les loci = pas de type sexuel

Type d'appariement

L'effet d'abritement est plus important quand la couleur est plus foncée



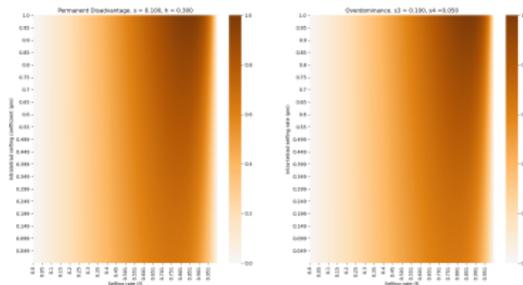
- Quand $f \nearrow$, couleur plus foncée : le type sexuel a un plus fort effet d'abritement pour de forts taux d'autofécondation
- Quand $p_{in} \nearrow$, couleur plus foncée : le type sexuel a un plus fort effet d'abritement pour de forts taux de fécondation intra-tétrade

Partial Dominance

- La mutation est toujours purgée ...
- ... mais est mieux maintenue quand l'autofécondation intratétrade est élevée ($f, p_{in} \nearrow$)

Overdominance

- La mutation n'est pas toujours purgée...
- ... et est mieux maintenue quand l'autofécondation intratétrade est élevée ($f, p_{in} \nearrow$)

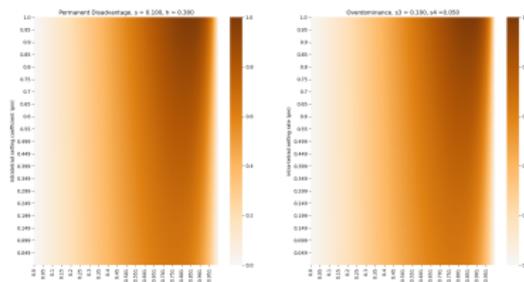


Partial Dominance

- La mutation est toujours purgée ...
- ... mais est mieux maintenue quand l'autofécondation intratétrade est élevée ($f, p_{in} \nearrow$)

Overdominance

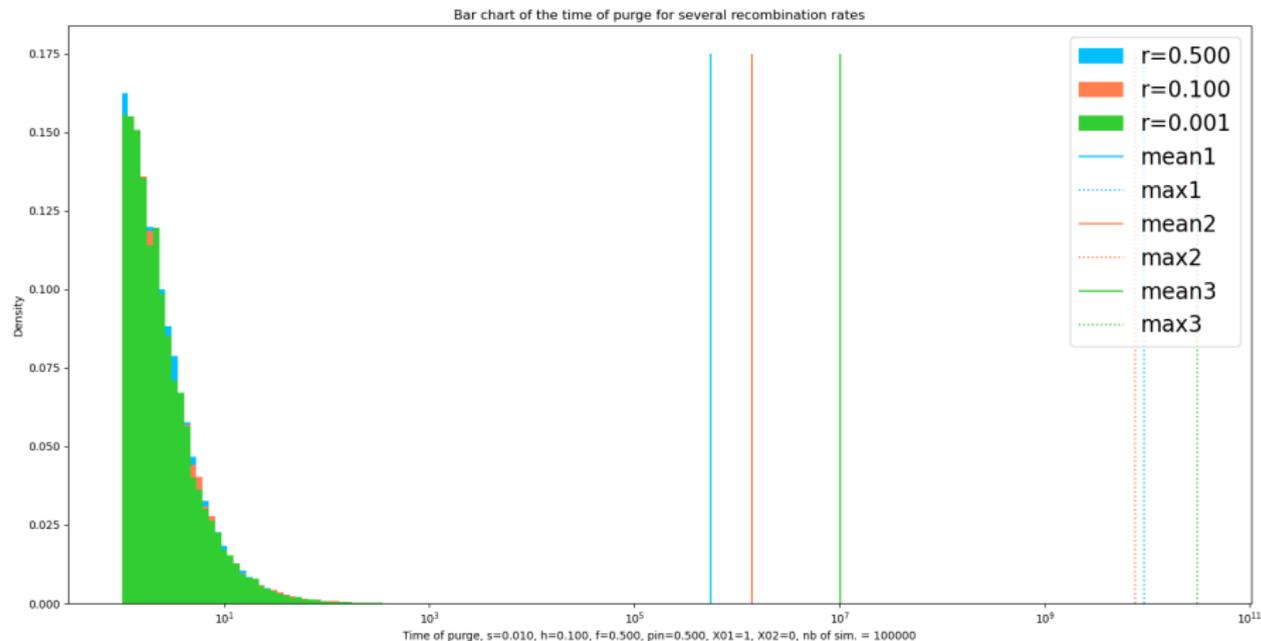
- La mutation n'est pas toujours purgée...
- ... et est mieux maintenue quand l'autofécondation intratétrade est élevée ($f, p_{in} \nearrow$)



● Effet d'abritement du type sexuel ●

Avec de simulations

Avec de simulations



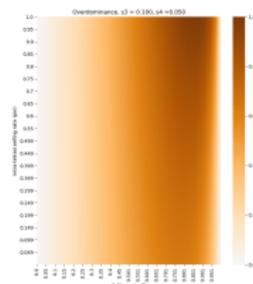
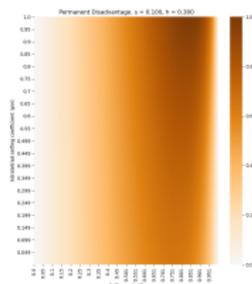
- Longue queue de distribution : la moyenne est tirée vers le haut par de rares mais longues trajectoires (les 1% les plus longues)
- Même chose dans le cas Overdominance

Partial Dominance

- La mutation est toujours purgée ...
- ... mais est mieux maintenue quand l'autofécondation est élevée ($f \nearrow$) ou que la dominance est faible ($h \searrow$)

Overdominance

- La mutation n'est pas toujours purgée...
- ... et est mieux maintenue quand l'autofécondation est haute ($f \nearrow$) et l'avantage hétérozygote élevé ($s_3 \nearrow$).



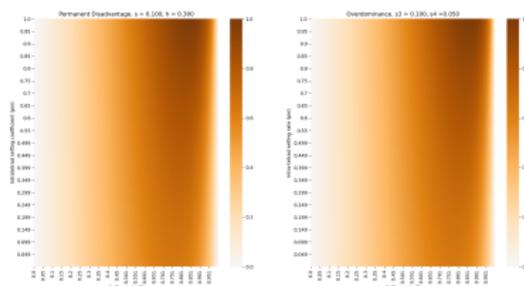
● Effet d'abriement du type sexuel ●

Partial Dominance

- La mutation est toujours purgée ...
- ... mais est mieux maintenue quand l'autofécondation est élevée ($f \nearrow$) ou que la dominance est faible ($h \searrow$)

Overdominance

- La mutation n'est pas toujours purgée...
- ... et est mieux maintenue quand l'autofécondation est haute ($f \nearrow$) et l'avantage hétérozygote élevé ($s_3 \nearrow$).



- Effet d'abritement du type sexuel ●
- Rares évènements de maintien de la mutation pendant de très longs temps ●

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

↔ Dans de rare cas, peut être maintenu très
longtemps dans la population

What's next ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

↔ Dans de rare cas, peut être maintenu très
longtemps dans la population

2

Augmentation de
la fréquence des
mutations à
l'état hétérozygote

3

La suppression de la
recombinaison pour
garantir l'hétérozygotie
peut être sélectionnée

What's next ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

↔ Dans de rare cas, peut être maintenu très longtemps dans la population

2

Augmentation de
la fréquence des
mutations à
l'état hétérozygote

↔ Quelle fréquence l'allèle délétère peut-il atteindre ?

3

La suppression de la
recombinaison pour
garantir l'hétérozygotie
peut être sélectionnée

↔ Est-ce que l'extension de la suppression de recombinaison peut être sélectionnée ?

What's next ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

↔ Dans de rare cas, peut être maintenu très longtemps dans la population

2

Augmentation de
la fréquence des
mutations à
l'état hétérozygote

↔ Quelle fréquence l'allèle délétère peut-il atteindre ?

3

La suppression de la
recombinaison pour
garantir l'hétérozygotie
peut être sélectionnée

↔ Est-ce que l'extension de la suppression de recombinaison peut être sélectionnée ?

↔ Cf Jay et al., 2022

What's next ?

1

Des mutations délétères
et récessives (fardeau)
apparaissent à la marge d'une
région non-recombinante

↔ Quelle est la dynamique d'un allèle délétère ?

↔ Dans de rare cas, peut être maintenu très
longtemps dans la population

2

Augmentation de
la fréquence des
mutations à
l'état hétérozygote

↔ Quelle fréquence l'allèle délétère peut-il atteindre ?

↔ Peut-il y avoir accumulation d'allèles
délétères au voisinage des zones sans recombinaison ?

3

La suppression de la
recombinaison pour
garantir l'hétérozygotie
peut être sélectionnée

↔ Est-ce que l'extension de la suppression de recom-
binaison peut être sélectionnée ?

↔ Cf Jay et al., 2022

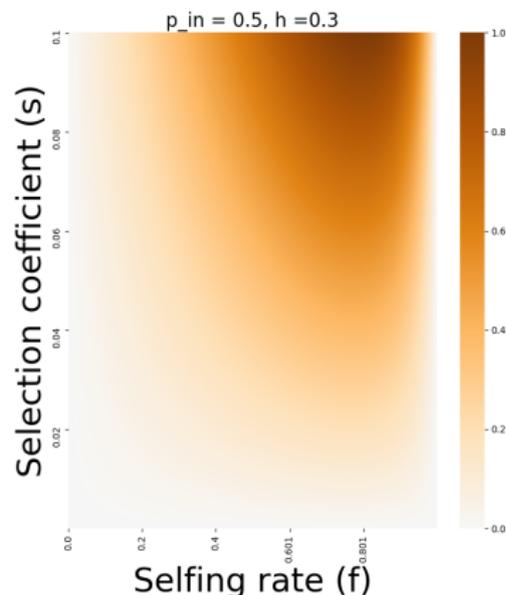
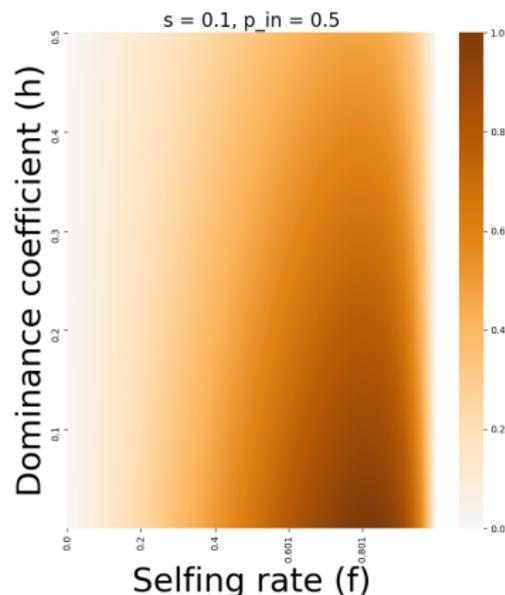


Thank you !

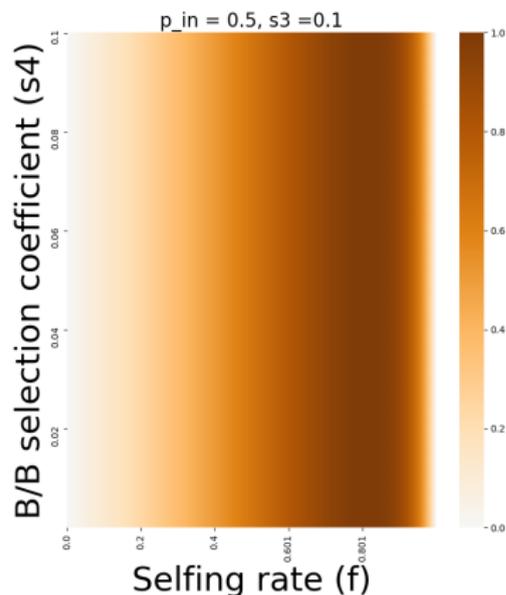
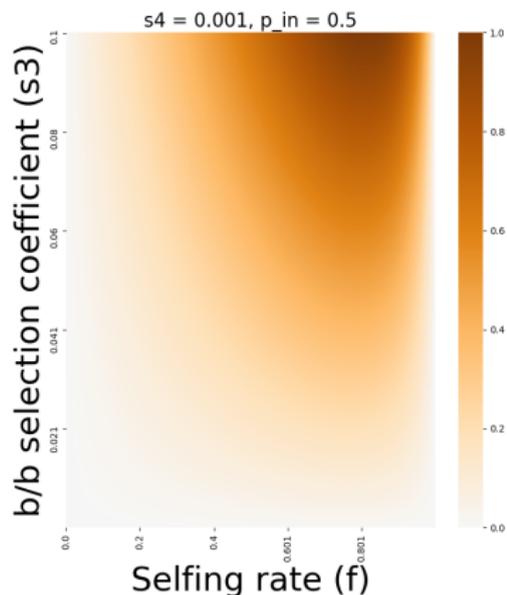
Hartmann, F. & al. (2021). Recombination suppression and evolutionary strata around mating-type loci in fungi : documenting patterns and understanding evolutionary and mechanistic causes. *New Phytologist*

Duhamel, M., Carpentier, F., Begerow, D., Hood, M. E., Rodriguez de la Vega, R. C. & Giraud, T. (2022). Onset and stepwise extension of recombination suppression are common in mating-type chromosomes of *Microbotryum* anther-smut fungi. *Journal of Evolutionary Biology*

Jay, P., Tezenas, E., Veber, A. & Giraud, T. (2022). Sheltering of deleterious mutations explains the stepwise extension of recombination suppression on sex chromosomes and other supergenes. *PLoS Biology*



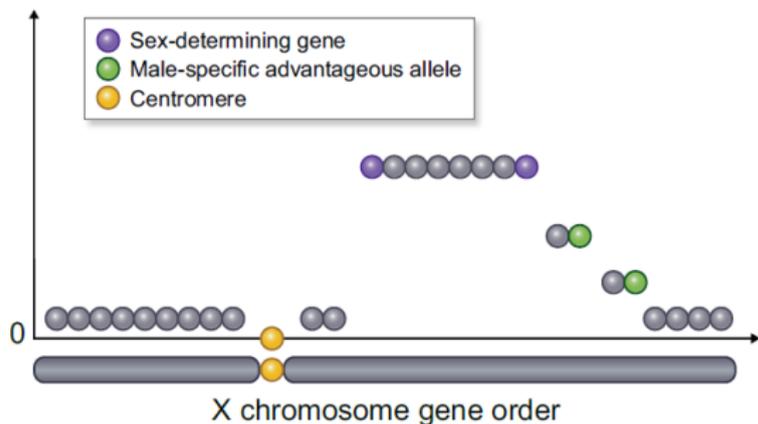
- Quand $h \searrow$, couleur plus foncée : le type sexuel a un plus fort effet d'abritement pour de faibles niveau de dominance
- Quand $ps \nearrow$, couleur plus foncée : le type sexuel a un plus fort effet d'abritement quand la sélection est forte



- Quand $s_3 \nearrow$, couleur plus foncée : le type sexuel a un plus fort effet d'abritement quand la sélection est forte
- Pas d'impact de s_4

Allele linked to the sex determining gene for which it is advantageous

(b) Divergence between X and Y alleles
(proxy for time since recombination suppression)



From Hartmann & al., 2021



- Empirical evidence hard to find
- Can't explain strata in species without sexes

Main result : approximation by Heinzmann, 2009, with a Gumbel Law.

$$\tilde{T}_I = \frac{\log C_I}{-\rho} + \frac{V}{-\rho}$$

with

- $C_I = \sum_{j=1}^d I_j c_j$ the initial conditions weighted by the rates of reproduction of each type ;
- V random variable that follows a Gumbel Law $G(0, 1)$. $\mathbb{E}[G] = \lambda + \beta \times \gamma$

Main result : approximation by Heinzmann, 2009, with a Gumbel Law.

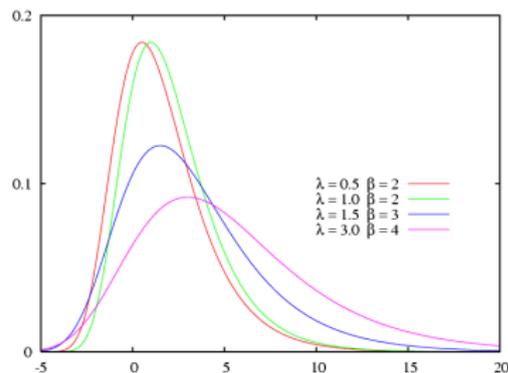
$$\tilde{T}_I = \frac{\log C_I}{-\rho} + \frac{V}{-\rho}$$

with

- $C_I = \sum_{j=1}^d I_j c_j$ the initial conditions weighted by the rates of reproduction of each type ;
- V random variable that follows a Gumbel Law $G(0, 1)$. $\mathbb{E}[G] = \lambda + \beta \times \gamma$

$$\tilde{T}_I \sim G\left(\frac{\ln(C_I)}{-\rho}, \frac{1}{-\rho}\right)$$

$$\mathbb{E}[\tilde{T}_I] = \frac{\log C_I}{-\rho} + \frac{\gamma}{-\rho}$$



Source : Wikipedia

For $X \sim G(\mu, \beta)$,

$$f_X(x) = \frac{1}{\beta} e^{-\frac{x-\mu}{\beta}} e^{-e^{-\frac{x-\mu}{\beta}}}$$

$$F_X(x) = e^{-e^{-\frac{x-\mu}{\beta}}}$$

$$\mathbb{P}(T \leq t) = e^{-C_I e^{\rho t}}$$