

Modèles mathématiques de forçage génétique pour la gestion de populations

Léna Kläy

lena.klay@sorbonne-universite.fr

sous la direction de Florence Débarre et Vincent Calvez,

en collaboration avec Léo Girardin.

15 novembre 2023

Introduction

Caryotypes



Ma thèse s'intéresse à des espèces sexuées, principalement diploïdes.



Drosophile



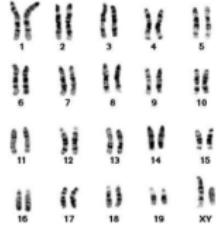
Grenouille



Souris



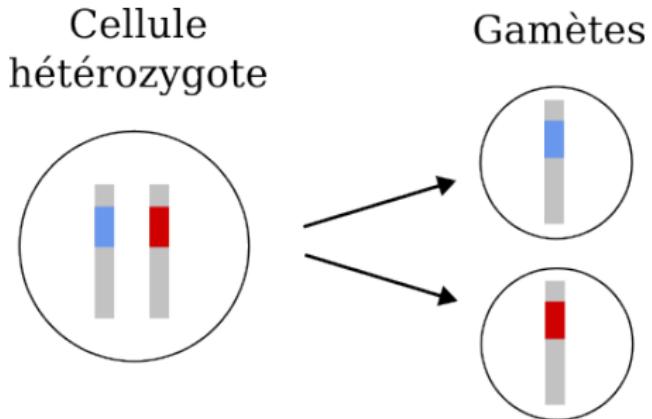
Arabidopsis





Propagation classique (probabilité Mendélienne)

Si le parent est hétérozygote, il a 50% de chance de transmettre l'allèle rouge à sa descendance.

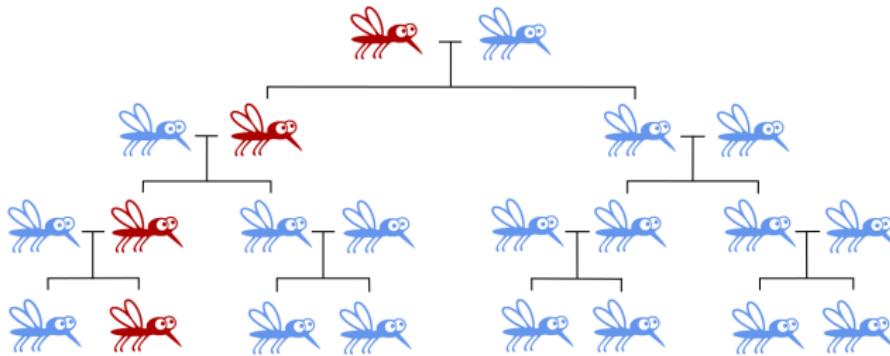


Introduction

Probabilité Mendélienne



Dans une population qui ne contient que des allèles bleus:

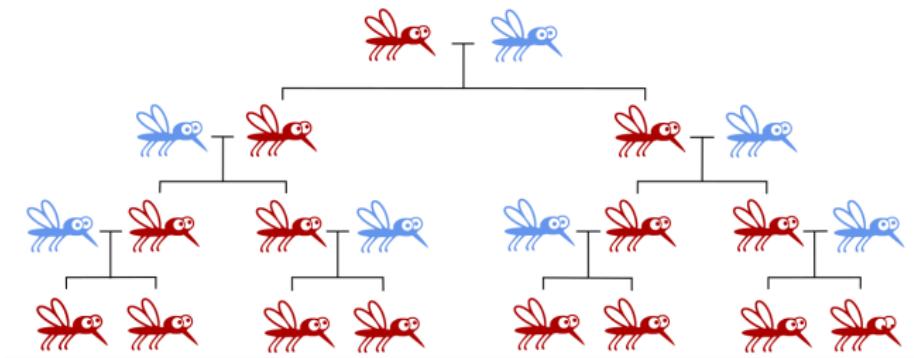


En rouge, les individus ayant au moins un allèle rouge.



Allèle génétiquement forcé :

Allèle ayant un taux de transmission plus élevé que le taux Mendelian.



En rouge, les individus ayant au moins un allèle rouge.

Possibilité nouvelle de modifier des populations sauvages.

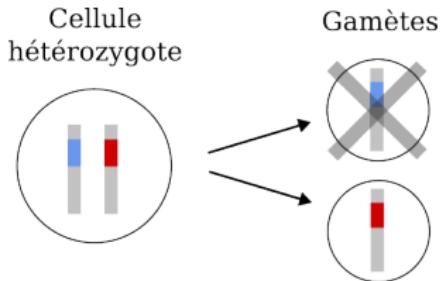
Introduction

Stratégies de forçage génétique

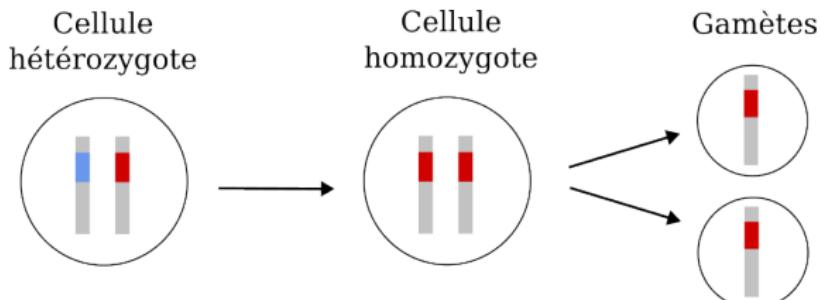


Deux méthodes de forçage génétique (*Gene drive*).

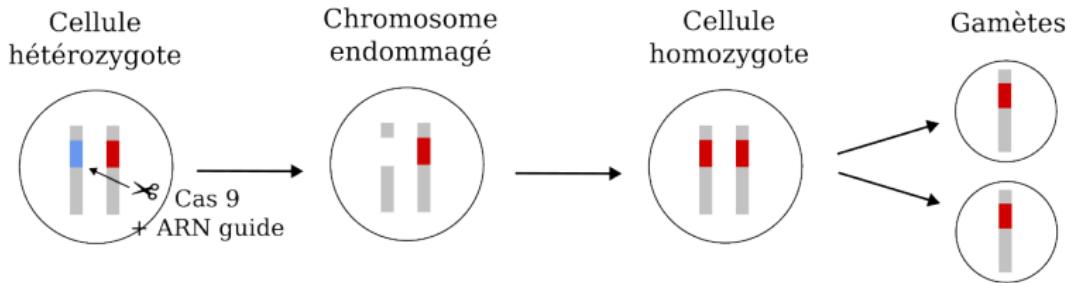
Détruire les allèles bleus (*Toxin-Antidote*) :



Convertir l'allèle bleu en un allèle rouge (*Homing*) :

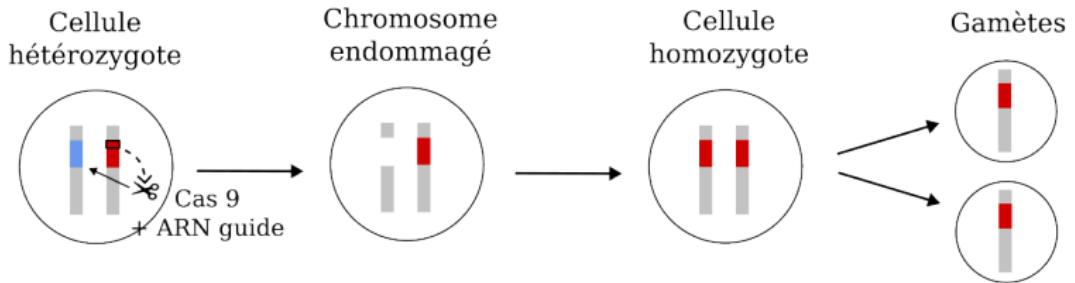


Forçage génétique par conversion (CRISPR Cas9)



Recombinaison Homologique (HDR).

Forçage génétique par conversion (CRISPR Cas9)

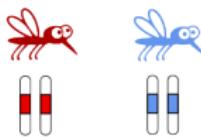


Recombinaison Homologique (HDR).

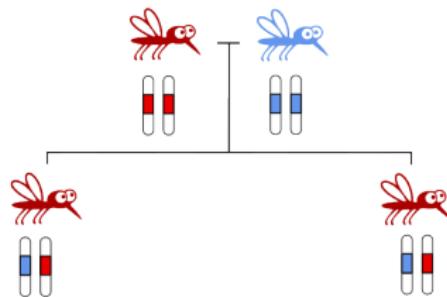
Conversion à chaque génération



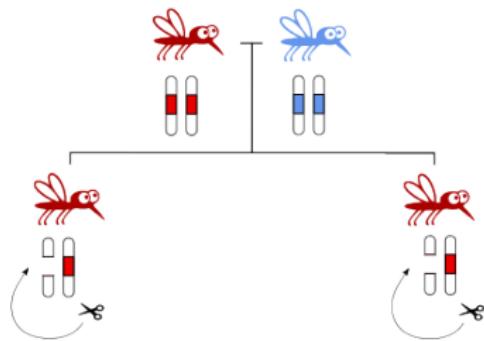
Conversion à chaque génération



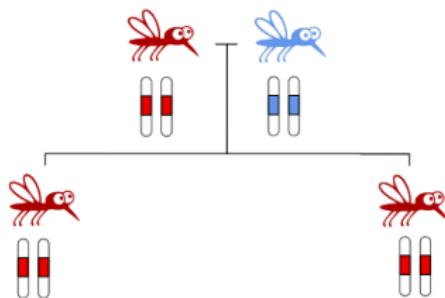
Conversion à chaque génération



Conversion à chaque génération



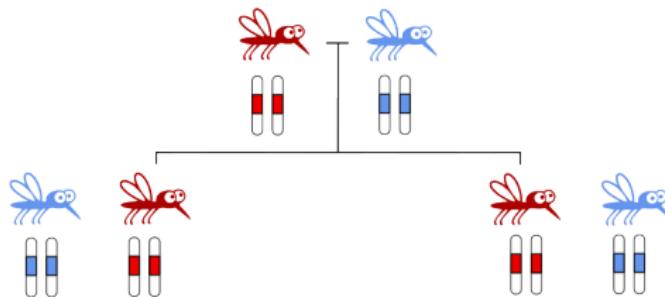
Conversion à chaque génération



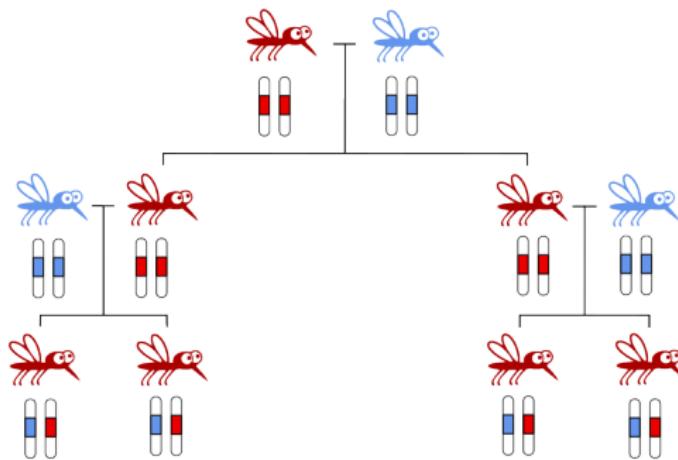
Conversion à chaque génération



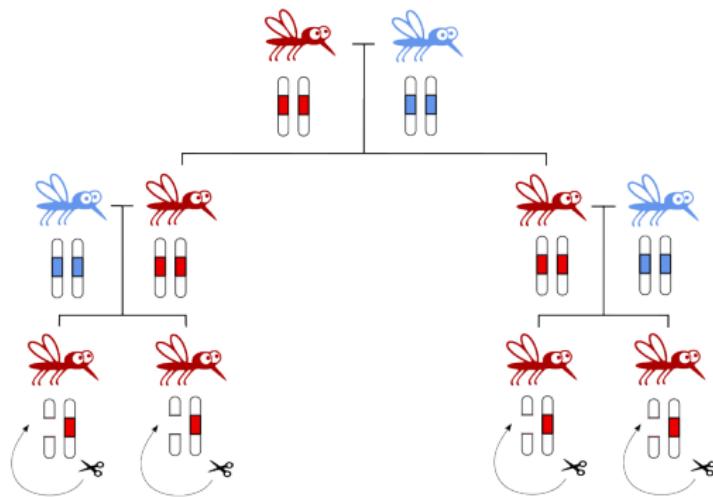
7



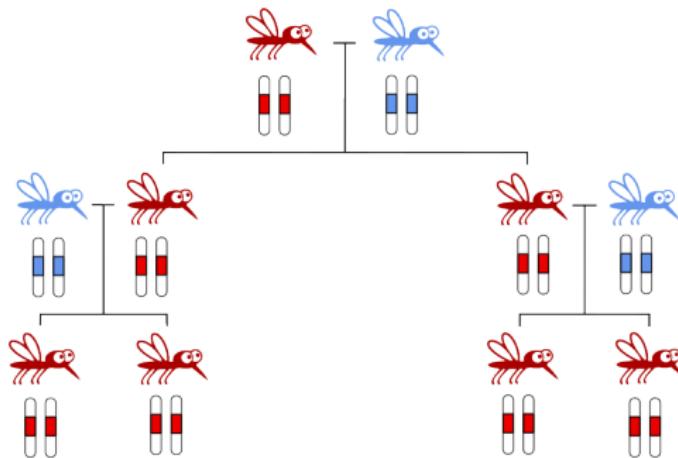
Conversion à chaque génération



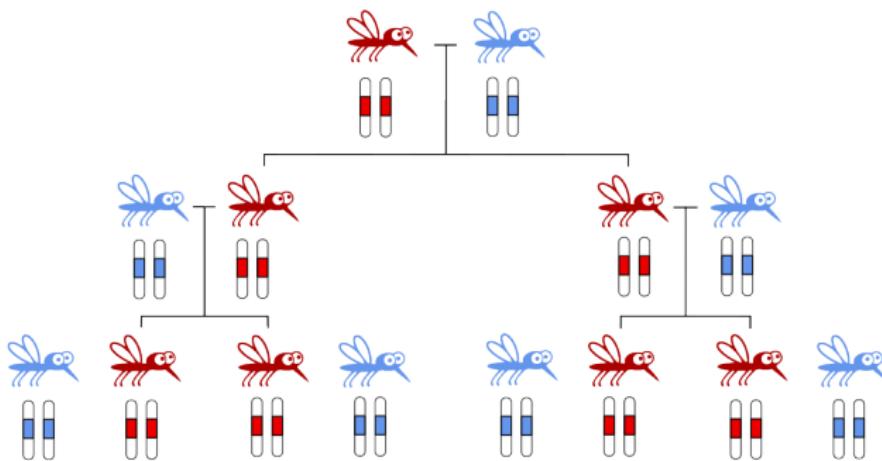
Conversion à chaque génération



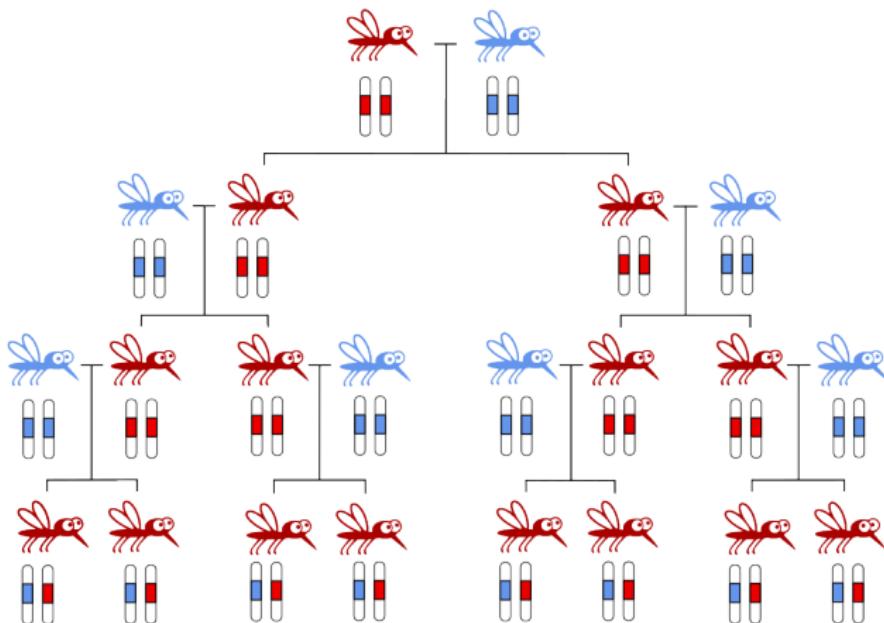
Conversion à chaque génération



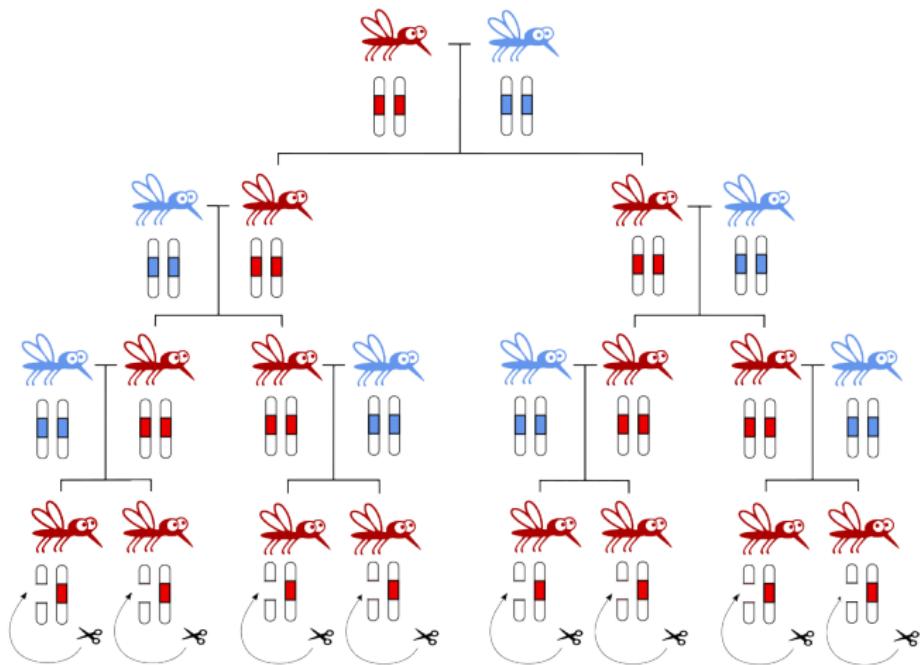
Conversion à chaque génération



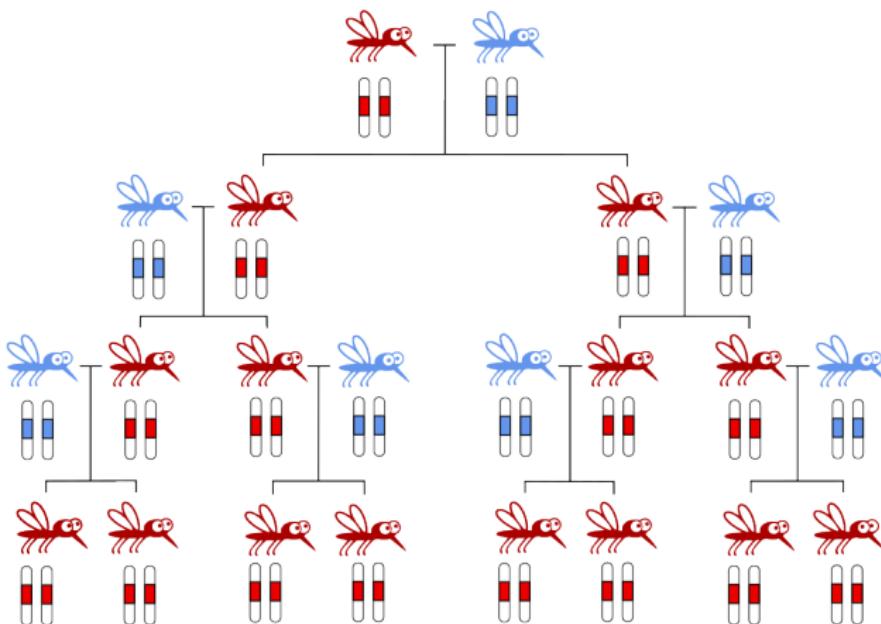
Conversion à chaque génération



Conversion à chaque génération



Conversion à chaque génération

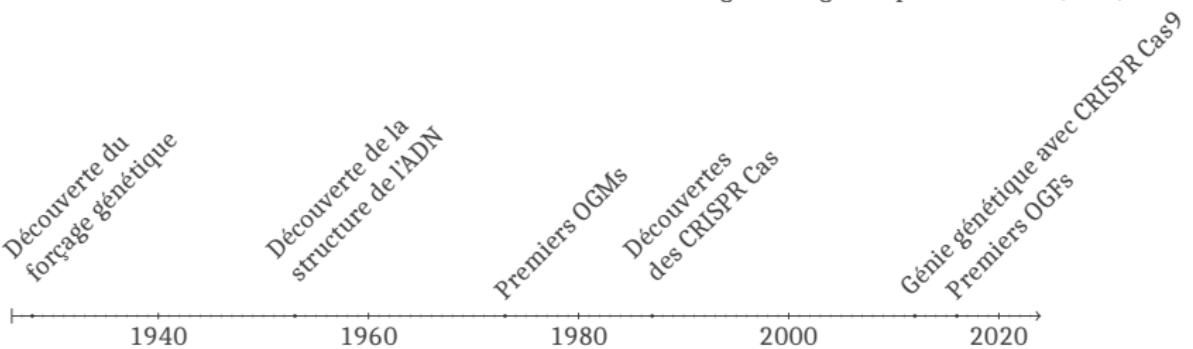




Chronologie

OGM : Organisme génétiquement modifié (GMO)

OGF : Organisme génétiquement forcé (GDO)



Précisions

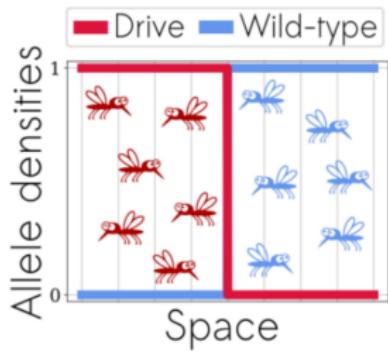
Aucun lâcher dans la nature aujourd'hui

Temps de génération courts (quelques mois)



Dynamiques d'invasion

Condition initiale



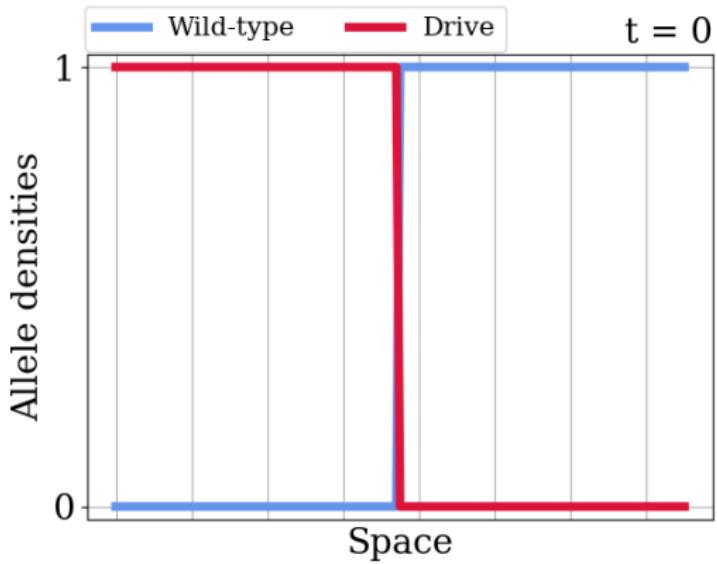
Trois types d'invasion drive.

Dépend notamment du coût de fitness du drive $s \in [0, 1]$.



Dynamiques d'invasion

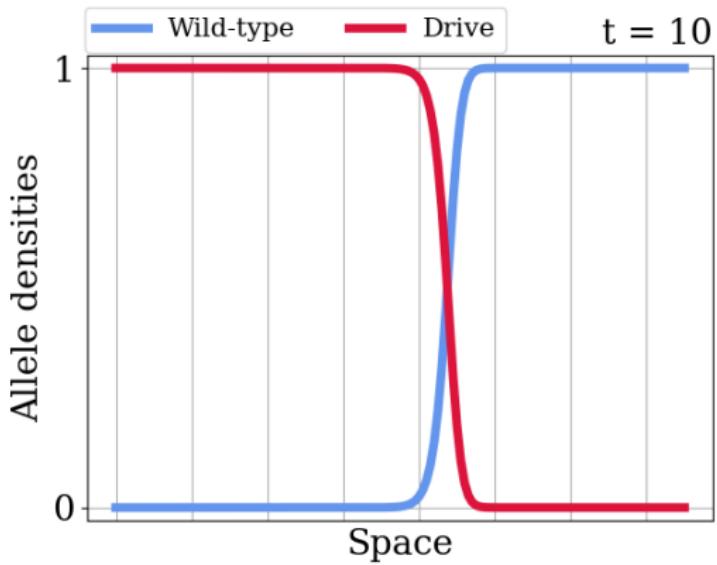
Drive de remplacement





Dynamiques d'invasion

Drive de remplacement



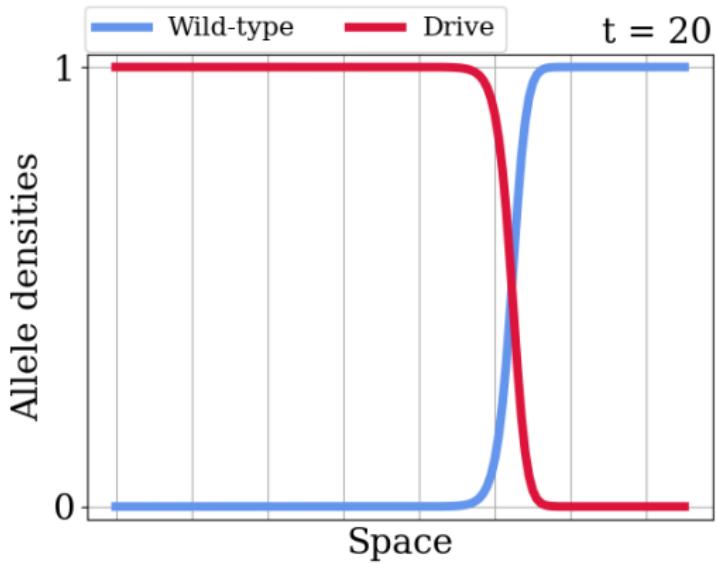
Quelles conséquences ?

Applications



Dynamiques d'invasion

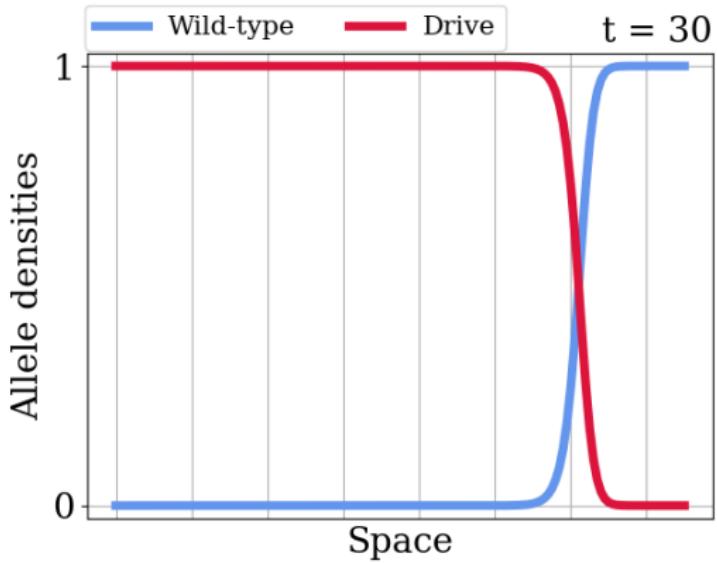
Drive de remplacement





Dynamiques d'invasion

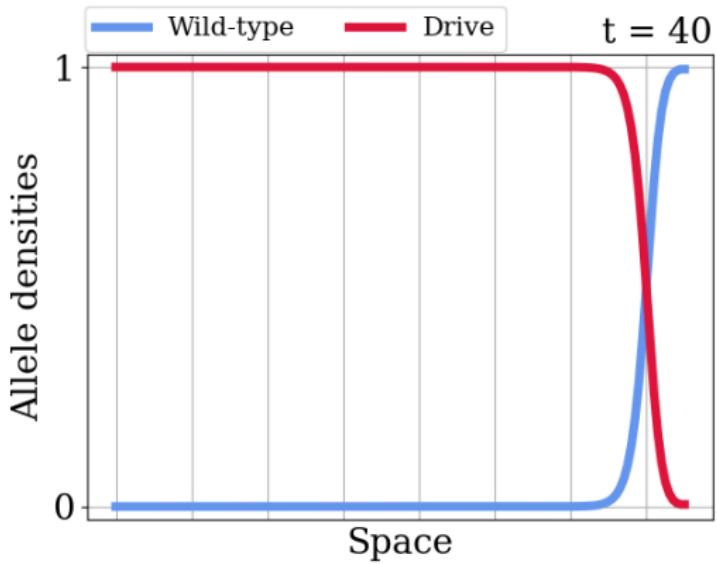
Drive de remplacement





Dynamiques d'invasion

Drive de remplacement



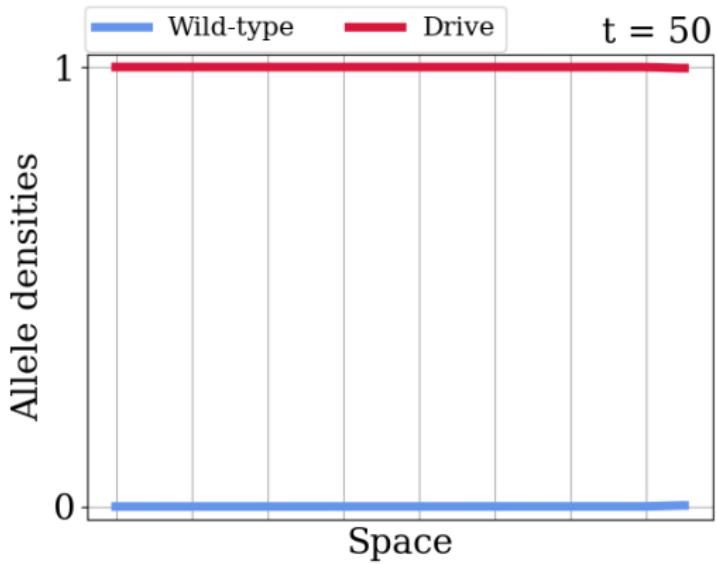
Quelles conséquences ?

Applications



Dynamiques d'invasion

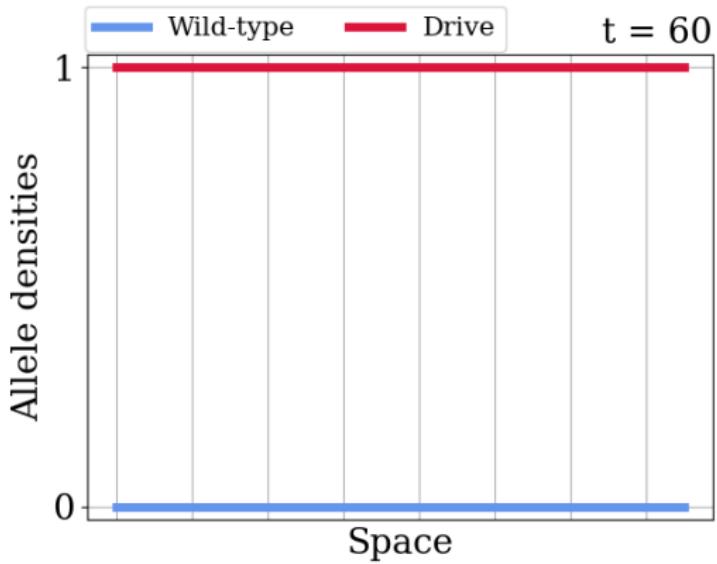
Drive de remplacement





Dynamiques d'invasion

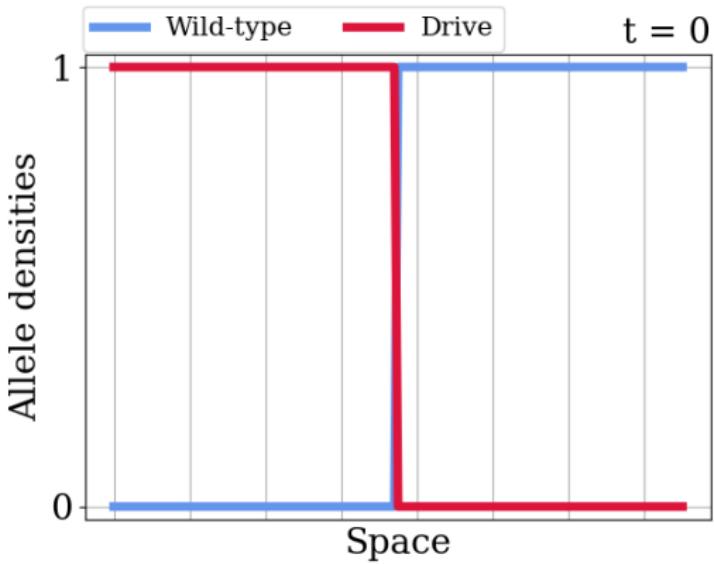
Drive de remplacement





Dynamiques d'invasion

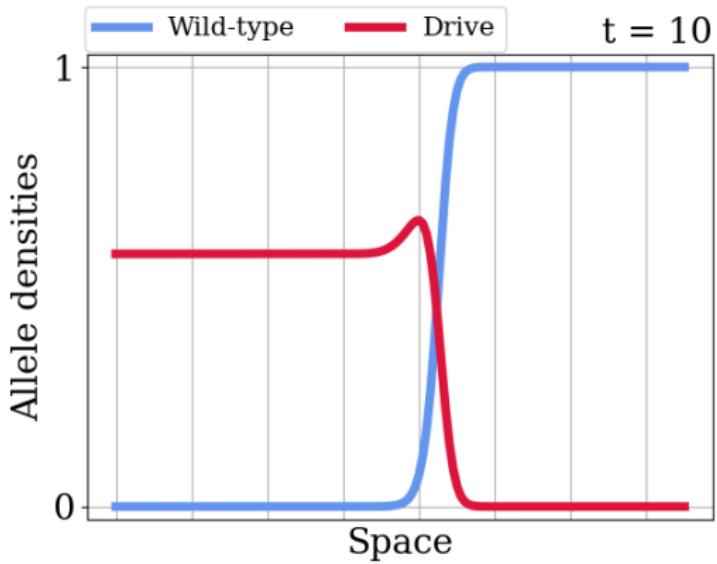
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

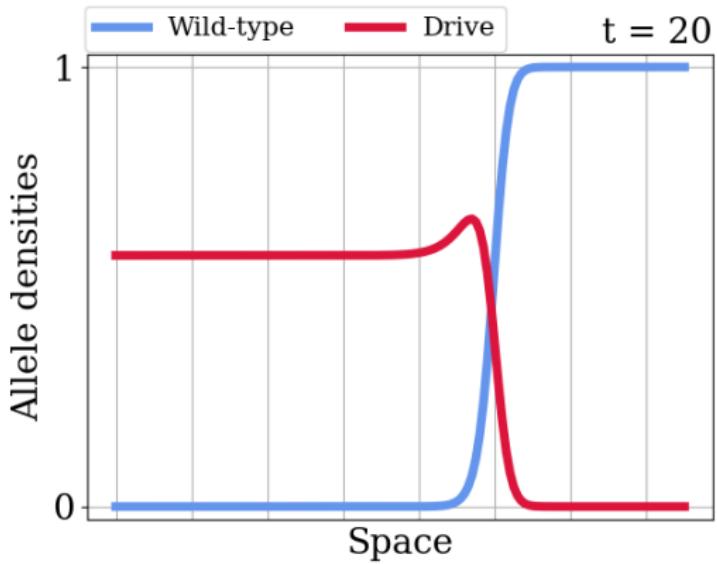
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

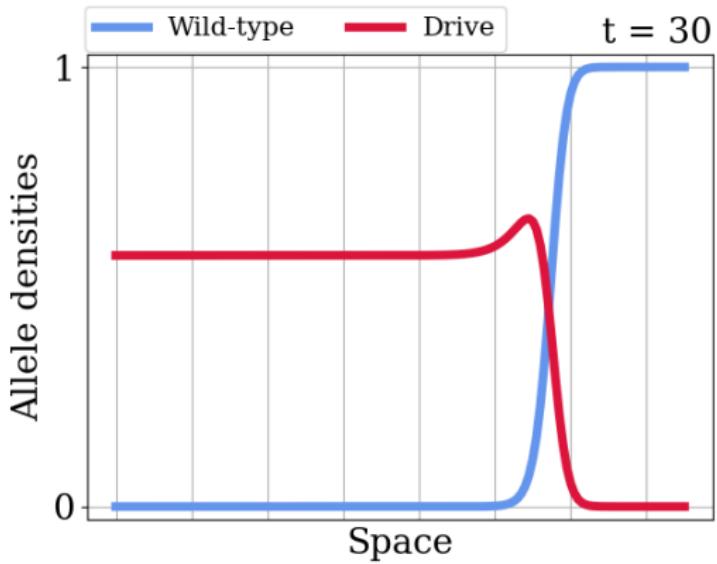
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

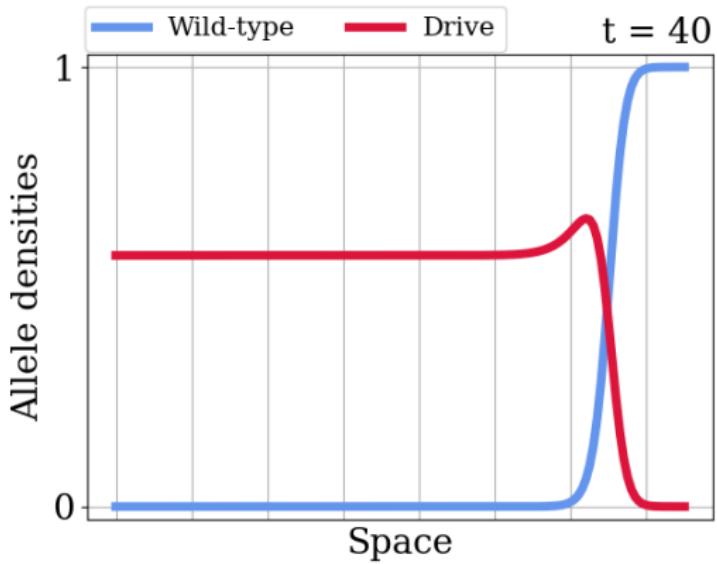
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

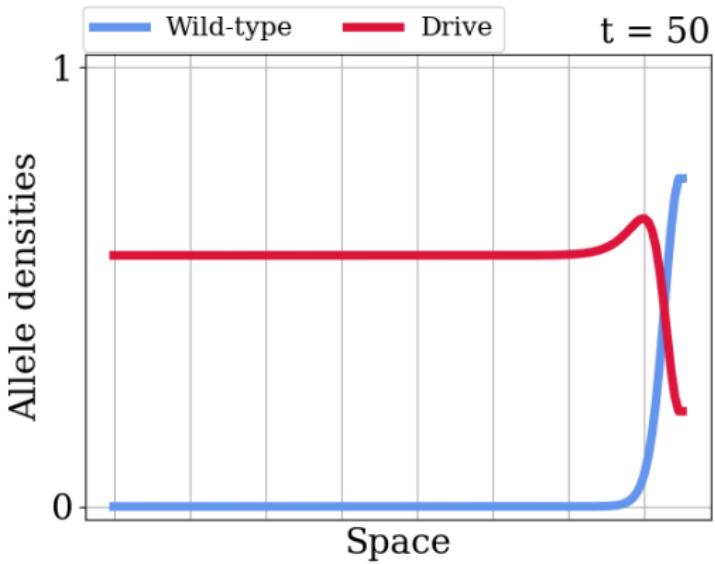
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

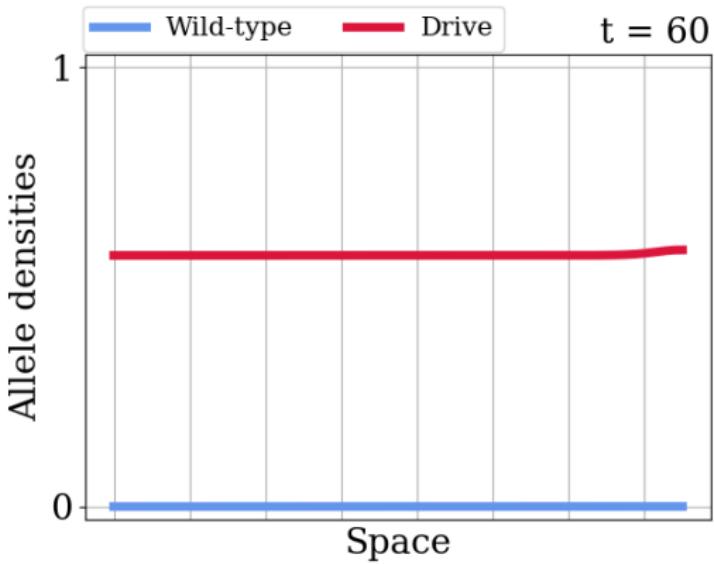
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

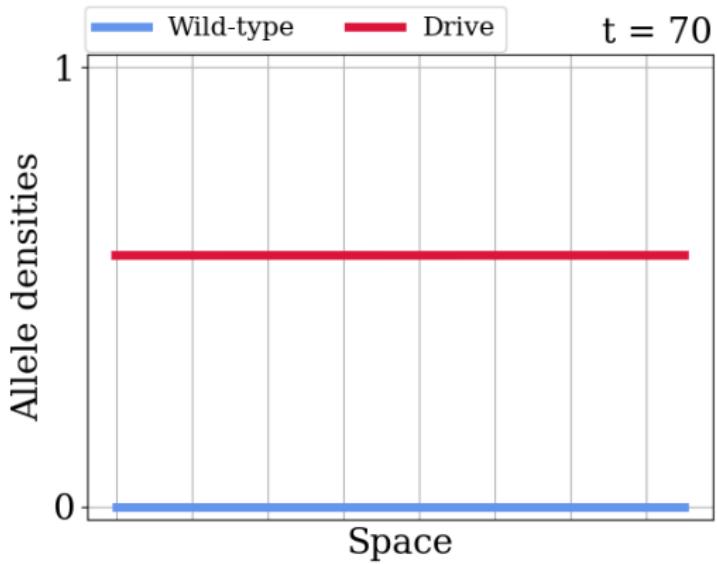
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

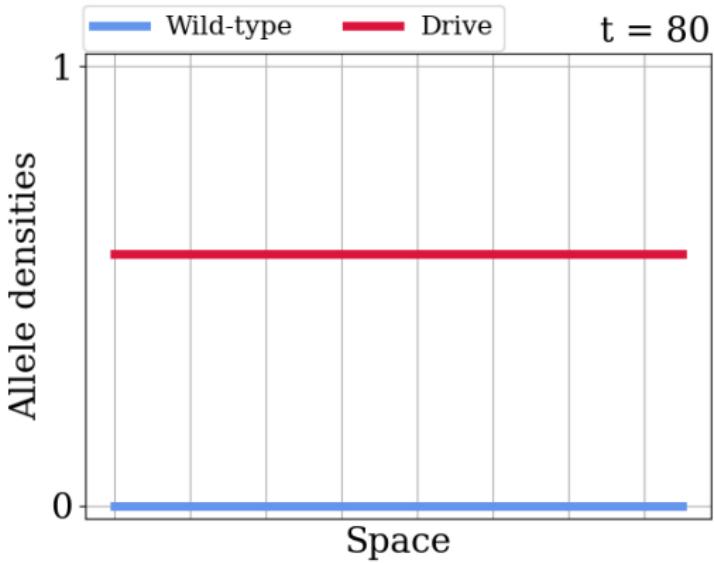
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

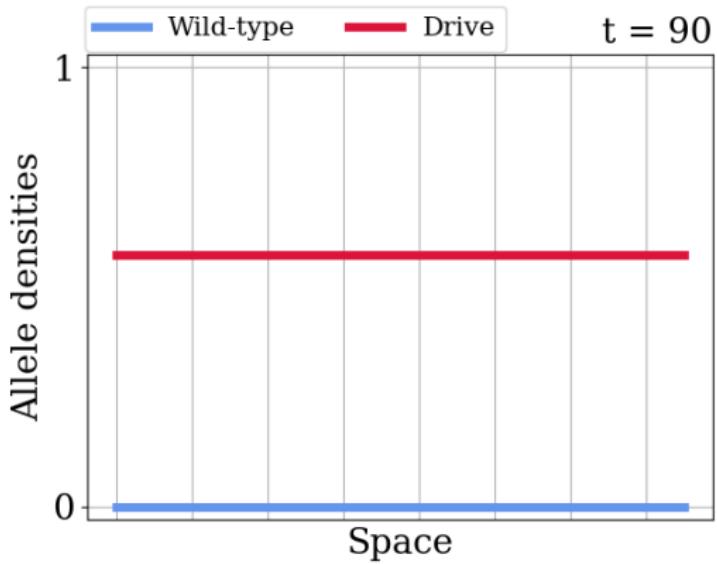
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

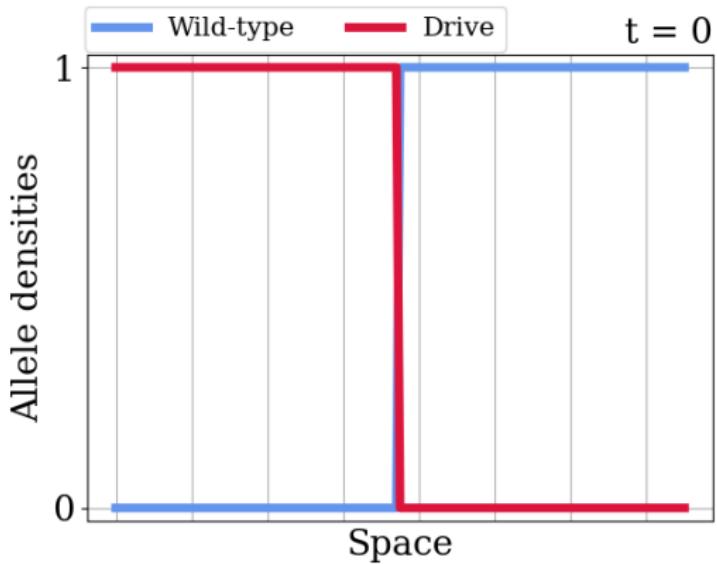
Drive de suppression





Dynamiques d'invasion

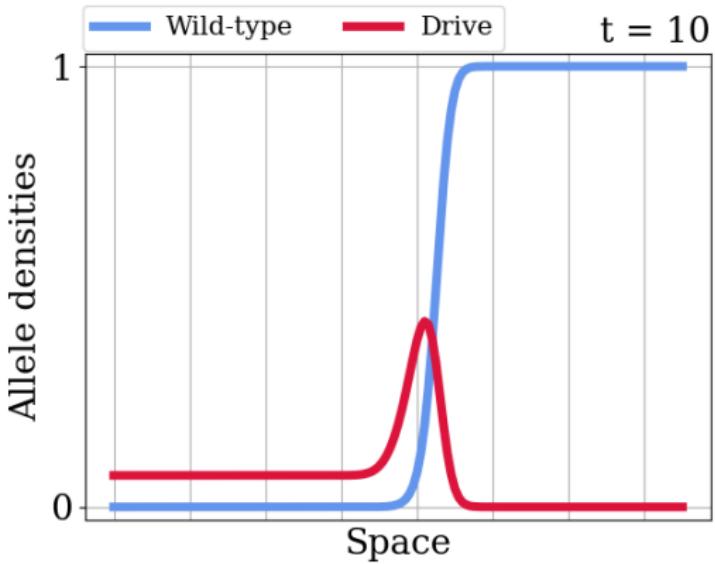
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

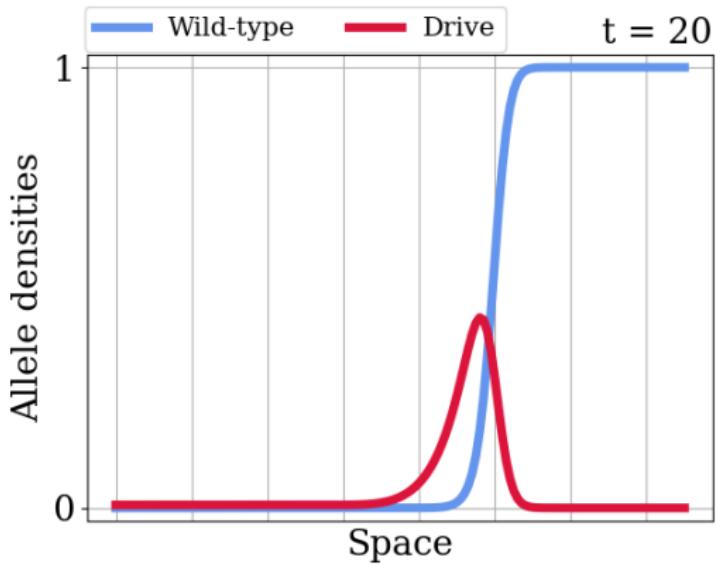
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

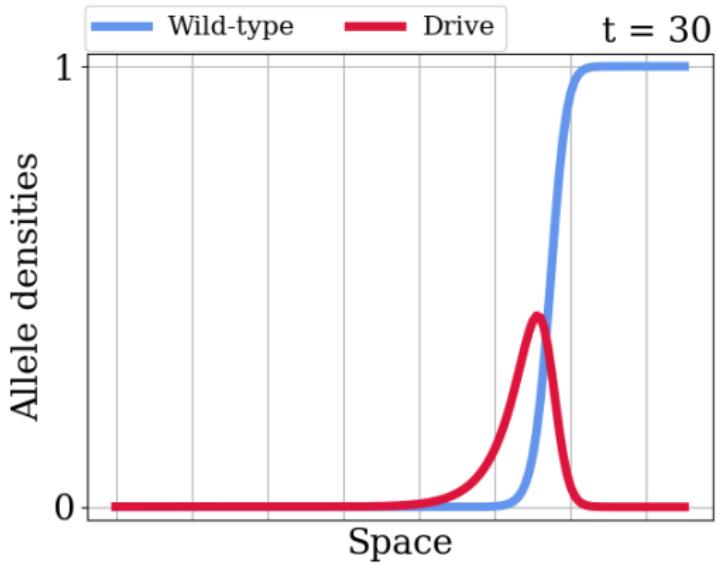
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

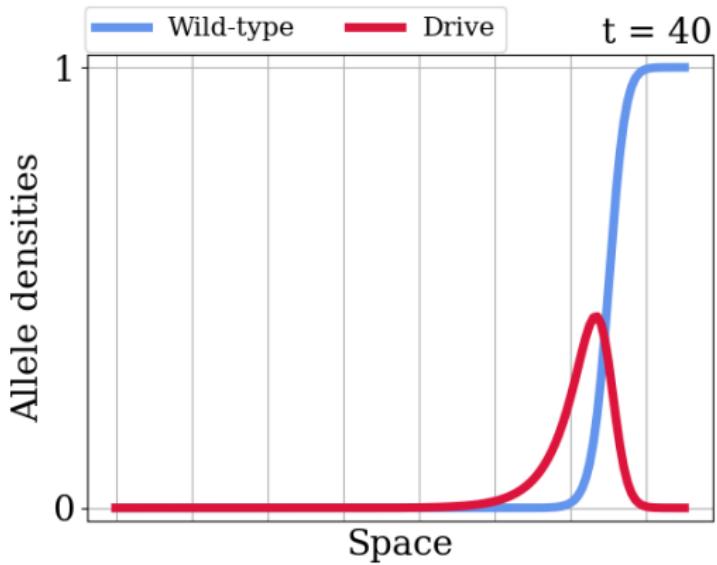
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

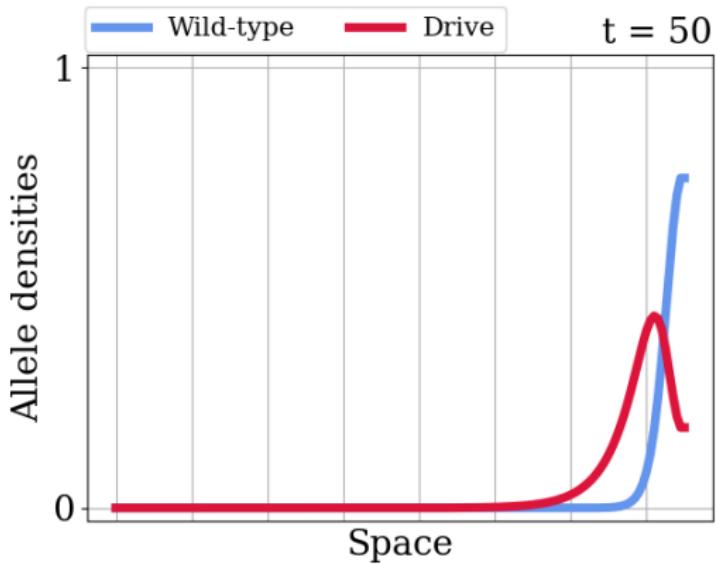
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

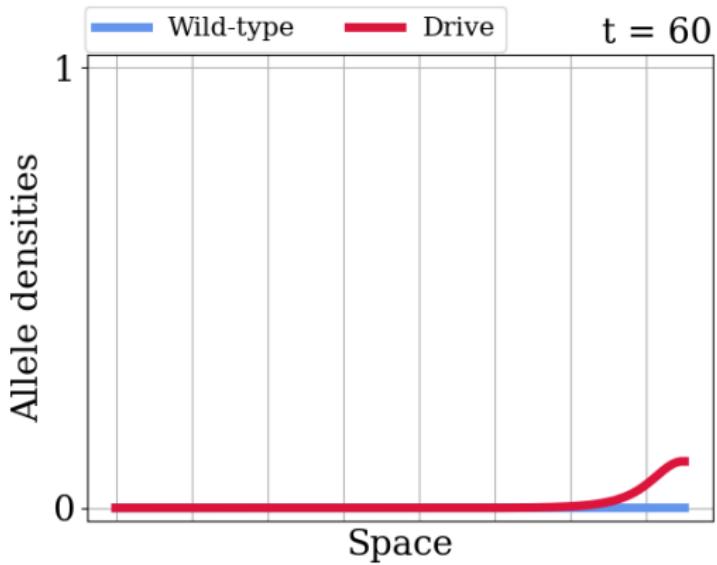
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

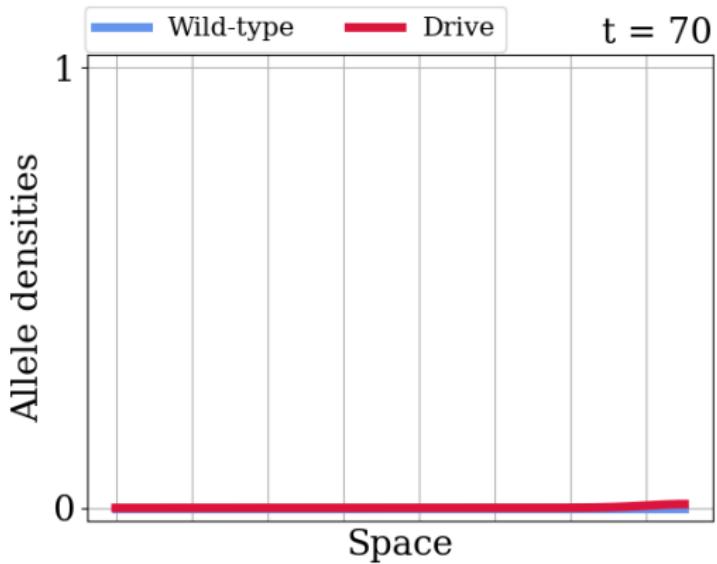
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

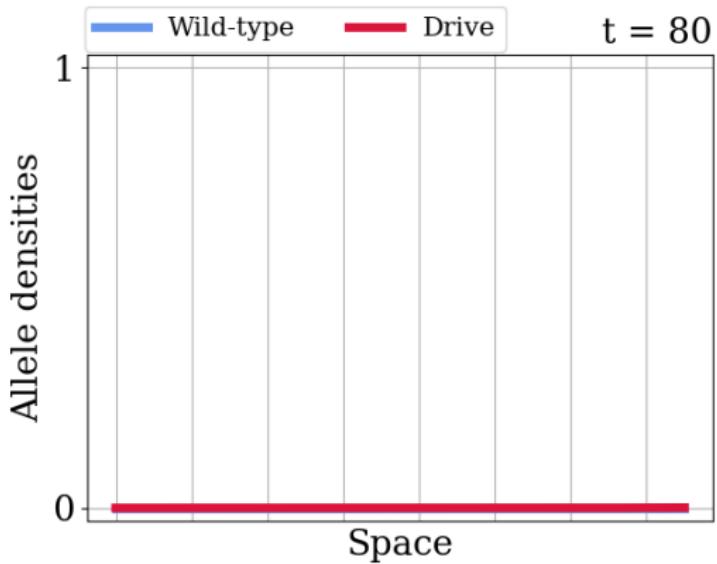
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

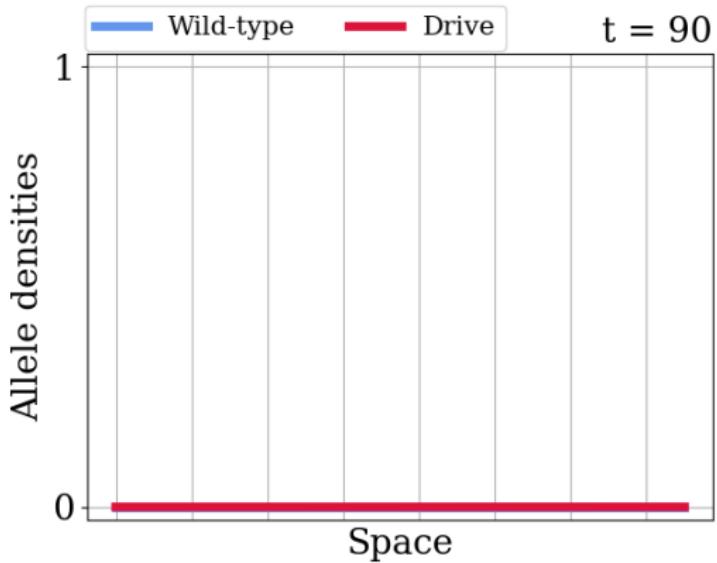
Drive d'éradication





Dynamiques d'invasion

Drive d'éradication

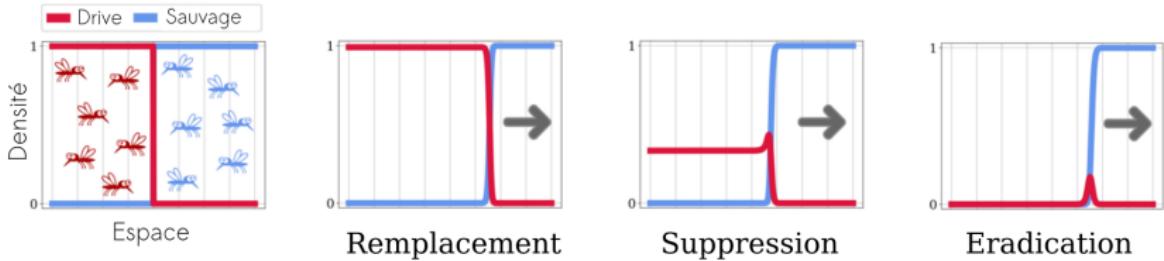


Quelles conséquences ?

Applications



Dynamiques d'invasion



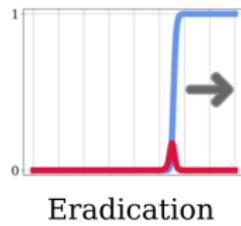
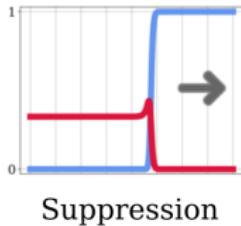
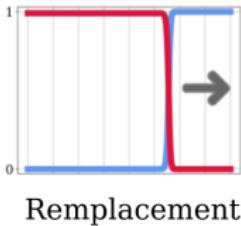
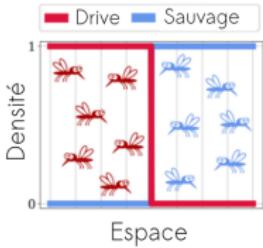
Quelles conséquences ?

Applications



9

Dynamiques d'invasion



Santé publique



Conservation



Agriculture

Dessins de Jacques Azam, 1jour1actu.com



Bénéfices

En santé publique, environnementaux et économiques.

Risques identifiés

Déséquilibre des réseaux d'interaction,

Conséquences mal connues sur le long terme,

Propagation à d'autres régions ou d'autres espèces.



Considérations morales

Dispose t-on trop facilement des autres êtres vivants ?

Peut-on moralement planifier l'éradication d'une espèce ?



Étude de modèles mathématiques afin d'éclairer le débat et les décisions qui pourraient être prises.

Prédiction des dynamiques à des échelles plus larges qu'en laboratoire.

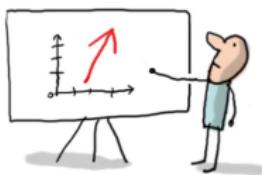
Projection et simplification de la réalité telle que nous la comprenons.

Deux grands objectifs :

- 1- Améliorer les modèles déjà existants,
- 2 - Étudier les dynamiques de propagation.

PLAN

I - Améliorer les modèles pour plus de réalisme



II - Étudier les phénomènes de réémergence contrant l'éradication

III - Évaluer les possibilités de confinement d'un nouveau drive



PLAN

I - Améliorer les modèles pour plus de réalisme



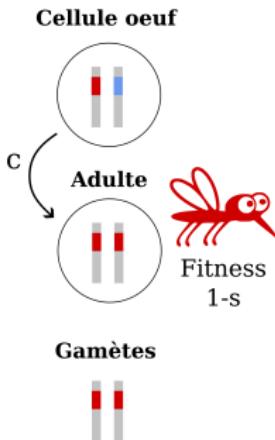
II - Étudier les phénomènes de réémergence contrant l'éradication

III - Évaluer les possibilités de confinement d'un nouveau drive

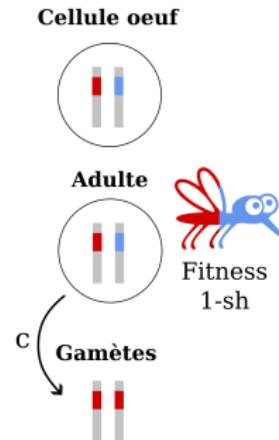


Temps auquel à lieu la conversion

Conversion
dans le zygote



Conversion dans la
lignée germinale



Conversion partielle à taux $c \in [0, 1]$, suivant les mécanismes de réparation de l'ADN en jeu.



Sans espace - population bien mélangée

Burt 2003; Deredec et al. 2008; Unckless et al. 2015 :

Composition de la population finale en fonction de s , h , c et du temps de conversion.

Espace

Tanaka et al. 2017; Noble, Adlam, et al. 2018 :

Succès de l'invasion en fonction du taux de migration, du désavantage de fitness s ou de la présence d'obstacle dans l'espace.

Modèles en fréquence

Nous étudions un modèle en densité (introduction de la démographie).

Génotypes étudiés



On étudie les densités de trois génotypes en temps et en espace :

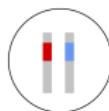
Homozygote
Drive



Fitness : 1-s

Densité : n_{DD}

Hétérozygote



Fitness : 1-sh

Densité : n_{DW}

Homozygote
Wild-type



Fitness : 1

Densité : n_{WW}

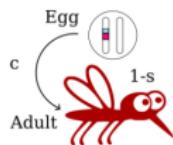
Coût de fitness pour le drive : $s \in [0, 1]$, dominance : $h \in [0, 1]$.



Hypothèse : la population sauvage suit une équation de Fisher.

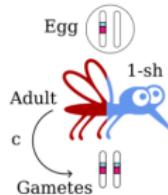
On déduit deux modèles de trois équations chacun, généralisation de [Girardin et al. 2021] :

Early partial conversion (occurring in the zygote)



$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n_{DD} - \partial_{xx}^2 n_{DD} = (1-s)(r(1-n)+1) \frac{c n_{WW} n_{DW} + 2c n_{WW} n_{DD} + (\frac{1}{2}c + \frac{1}{4}) n_{DW}^2 + (c+1) n_{DW} n_{DD} + n_{DD}^2}{n} - n_{DD}, \\ \partial_t n_{DW} - \partial_{xx}^2 n_{DW} = (1-sh)(r(1-n)+1) (1-c) \frac{n_{WW} n_{DW} + 2 n_{WW} n_{DD} + \frac{1}{2} n_{DW}^2 + n_{DW} n_{DD}}{n} - n_{DW}, \\ \partial_t n_{WW} - \partial_{xx}^2 n_{WW} = (r(1-n)+1) \frac{n_{WW}^2 + n_{WW} n_{DW} + \frac{1}{4} n_{DW}^2}{n} - n_{WW}. \end{array} \right.$$

Late partial conversion (occurring in the germline)



$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n_{DD} - \partial_{xx}^2 n_{DD} = (1-s)(r(1-n)+1) \frac{\frac{1}{4}(1+c)^2 n_{DW}^2 + (1+c) n_{DW} n_{DD} + n_{DD}^2}{n} - n_{DD}, \\ \partial_t n_{DW} - \partial_{xx}^2 n_{DW} = (1-sh)(r(1-n)+1) \frac{(1+c) n_{WW} n_{DW} + 2 n_{WW} n_{DD} + \frac{1}{2}(1-c^2) n_{DW}^2 + (1-c) n_{DW} n_{DD}}{n} - n_{DW}, \\ \partial_t n_{WW} - \partial_{xx}^2 n_{WW} = (r(1-n)+1) \frac{n_{WW}^2 + (1-c) n_{WW} n_{DW} + \frac{1}{4}(1-c)^2 n_{DW}^2}{n} - n_{WW}. \end{array} \right.$$

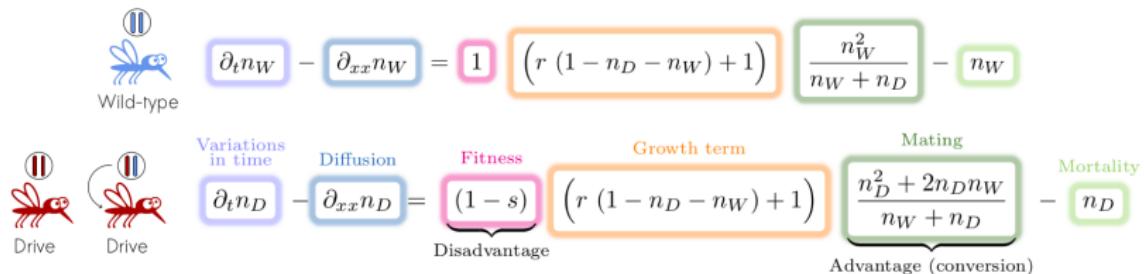


Changement de variables

$$n_D = n_{DD} + \alpha n_{DW} \quad \text{et} \quad n_W = n_{WW} + (1 - \alpha) n_{DW}$$

$$(\text{zygote : } \alpha = \frac{1}{2}, \text{ lignée germinale : } \alpha = \frac{1+c}{2})$$

Présentation du cas de conversion parfaite ($c = 1$) dans le zygote:

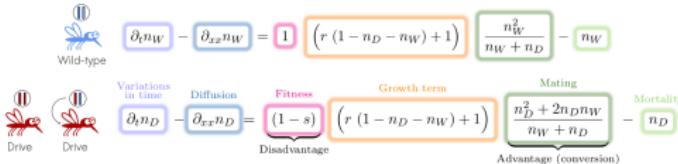


Déterminer l'impact de la démographie sur les dynamiques d'invasion.

Modèle sans et avec démographie



Modèle avec démographie :



$$\iff \begin{cases} \partial_t n - \partial_{xx}^2 n = (r(1-n) + 1) \left((1-s)p_D^2 + (1-s)2p_D(1-p_D) + (1-p_D)^2 \right) n - n, \\ \partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = 2\partial_x \log(n) \partial_x p_D + (r(1-n) + 1)(s p_D + 1 - 2s)(1-p_D)p_D. \end{cases}$$

avec $n = n_{WW} + n_{DD}$ et $p_D = \frac{n_{DD}}{n}$. Il apparaît un terme d'advection.

Modèle sans démographie, proposé par [Tanaka et al. 2017](#) :

$$\partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = \frac{(s p_D + 1 - 2s)(1 - p_D)p_D}{(1-s)p_D^2 + 2p_D(1-p_D)(1-s) + (1-p_D)^2}.$$

Population homogène en taille dans l'espace, le terme d'advection disparaît.

Modèle sans et avec démographie



La population n'est pas toujours homogène en taille dans l'espace.

Influence de la démographie sur les dynamiques d'invasion ?

$$\begin{aligned} \text{Wild-type: } & \partial_t n_W - \partial_{xx} n_W = 1 \quad \left(r (1 - n_D - n_W) + 1 \right) \quad \frac{n_W^2}{n_W + n_D} - n_W \\ \text{Drive: } & \partial_t n_D - \partial_{xx} n_D = \underbrace{(1-s)}_{\text{Disadvantage}} \quad \left(r (1 - n_D - n_W) + 1 \right) \quad \underbrace{\frac{n_D^2 + 2n_D n_W}{n_W + n_D}}_{\text{Advantage (conversion)}} - n_D \end{aligned}$$

Classification des dynamiques pour $r = 0$ et $r = +\infty$.

Les différences mettent en lumière l'impact de la démographie.

$r = +\infty$



Wild-type

$$\partial_t n_W - \partial_{xx} n_W = 1 \left(r (1 - n_D - n_W) + 1 \right) \frac{n_W^2}{n_W + n_D} - n_W$$

Drive

$$\partial_t n_D - \partial_{xx} n_D = (1-s) \left(r (1 - n_D - n_W) + 1 \right) \frac{n_D^2 + 2n_D n_W}{n_W + n_D} - n_D$$

Variations in time Diffusion Fitness Growth term Mating
Disadvantage Advantage (conversion) Mortality

$$\iff \begin{cases} \partial_t n - \partial_{xx}^2 n = (r (1 - n) + 1) \left((1 - s) p_D^2 + (1 - s) 2 p_D (1 - p_D) + (1 - p_D)^2 \right) n - n, \\ \partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = 2 \partial_x \log(n) \partial_x p_D + (r (1 - n) + 1) (s p_D + 1 - 2s)(1 - p_D)p_D. \end{cases}$$

avec $n = n_{WW} + n_{DD}$ et $p_D = \frac{n_{DD}}{n}$. Il apparaît un terme d'advection.

$r = +\infty$

Limite obtenue par [Girardin et al. 2021](#) en s'appuyant sur le travail de [Strugarek et al. 2016](#):

$$\partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = \frac{(s p_D + 1 - 2s)(1 - p_D)p_D}{(1 - s) p_D^2 + 2 p_D (1 - p_D) (1 - s) + (1 - p_D)^2}.$$

Modèle sans démographie étudié par [Tanaka et al. 2017](#).



 Wild-type	$\partial_t n_W - \partial_{xx} n_W = 1$	$(r(1 - n_D - n_W) + 1)$	$\frac{n_W^2}{n_W + n_D} - n_W$			
 Drive	$\partial_t n_D - \partial_{xx} n_D = (1-s)$	$(r(1 - n_D - n_W) + 1)$	$\frac{n_D^2 + 2n_D n_W}{n_W + n_D} - n_D$			
	Variations in time	Diffusion	Fitness Disadvantage	Growth term Mating	Mating Advantage (conversion)	Mortality

$r = 0$

Réécriture sous la forme d'un système épidémiologique de type SI.

$$\left\{ \begin{array}{l} \partial_t n_W - \partial_{xx}^2 n_W = \frac{-n_W n_D}{n_W + n_D}, \\ \partial_t n_D - \partial_{xx}^2 n_D = (1-s) \frac{n_W n_D}{n_W + n_D} - s n_D. \end{array} \right. \quad \left\{ \begin{array}{l} \partial_t S - \partial_{xx}^2 S = -\beta_1 \frac{S I}{S + I}, \\ \partial_t I - \partial_{xx}^2 I = \beta_2 \frac{S I}{S + I} - \gamma I. \end{array} \right.$$

Étudié via la construction de sur- et sous-solutions associée à une méthode de point fixe (adaptation d'une preuve de Zhou et al. 2019).

On compare les solutions de ces deux systèmes suivant trois critères :

1) État Final

Taille et composition de la population finale.

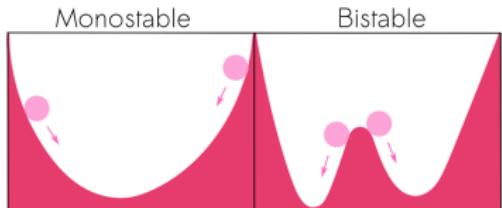
On compare les solutions de ces deux systèmes suivant trois critères :

1) État Final

Taille et composition de la population finale.

2) Monostabilité or bistabilité

Un ou deux état(s) stable(s) ?



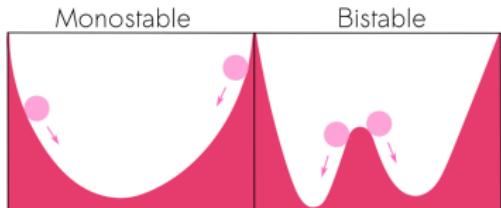
On compare les solutions de ces deux systèmes suivant trois critères :

1) État Final

Taille et composition de la population finale.

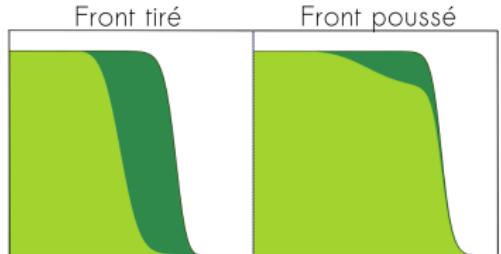
2) Monostabilité or bistabilité

Un ou deux état(s) stable(s) ?

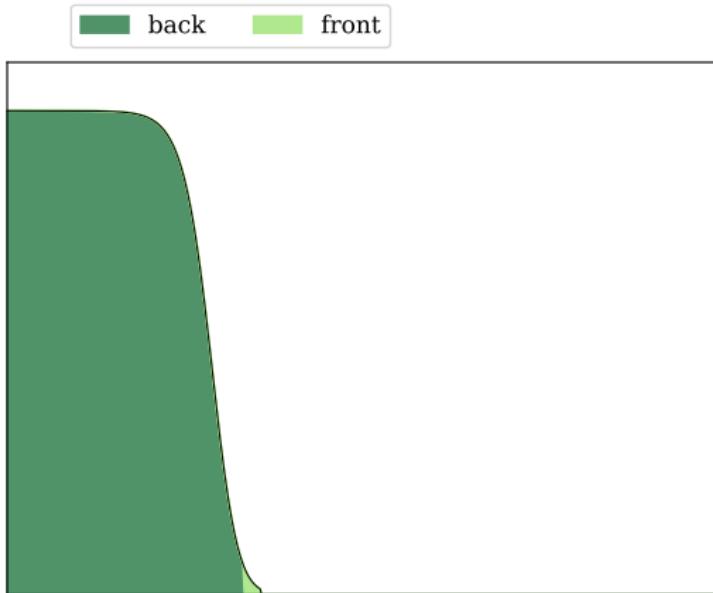


3) Front tiré ou poussé

Quels individus engendrent le mouvement par reproduction ?



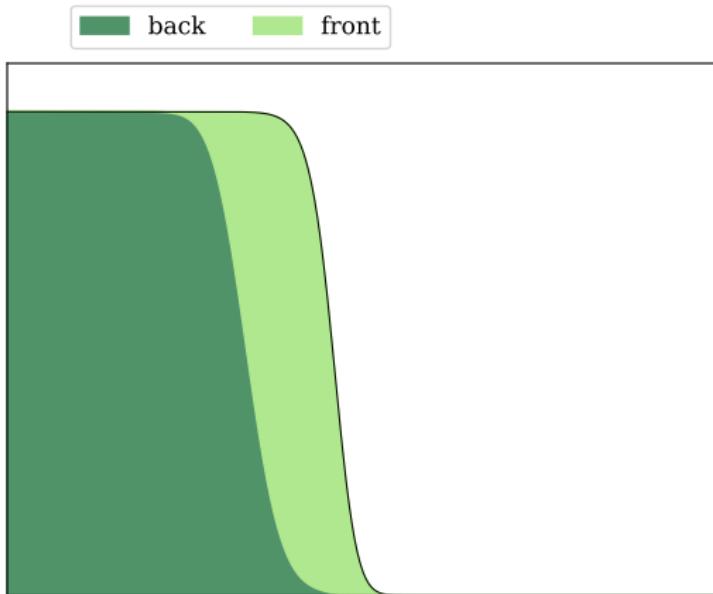
Front tiré



Les individus à l'avant du front engendre le mouvement par reproduction.



Front tiré

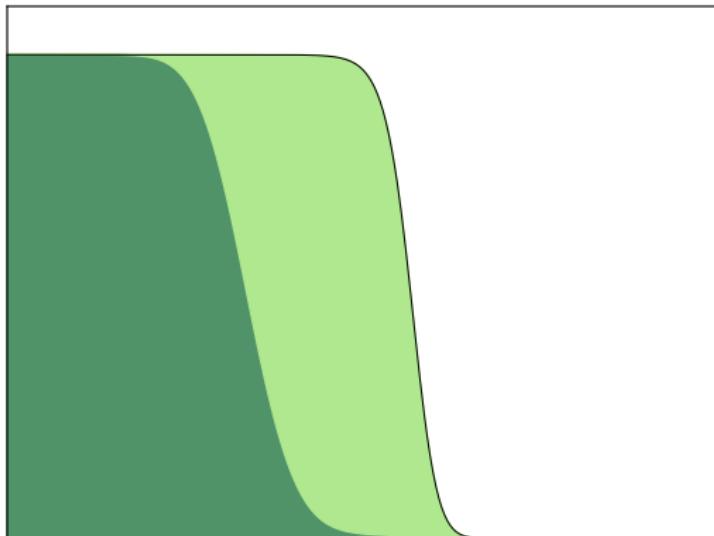


Les individus à l'avant du front engendre le mouvement par reproduction.



Front tiré

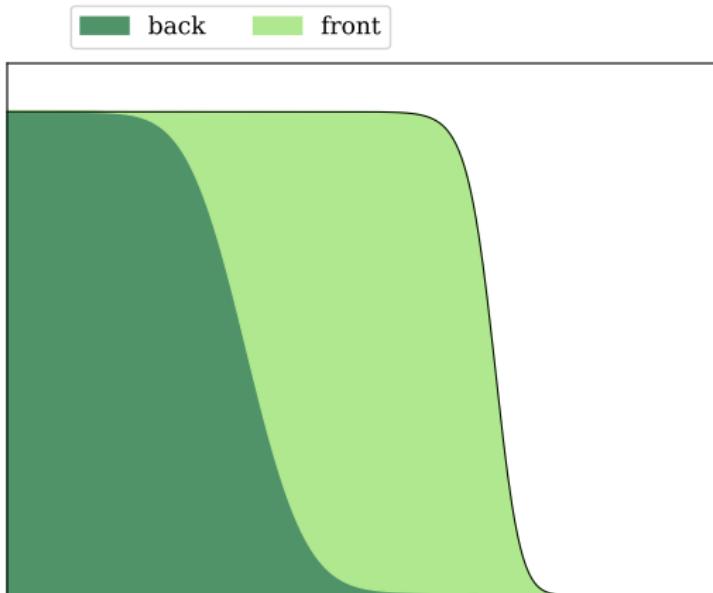
back front



Les individus à l'avant du front engendre le mouvement par reproduction.



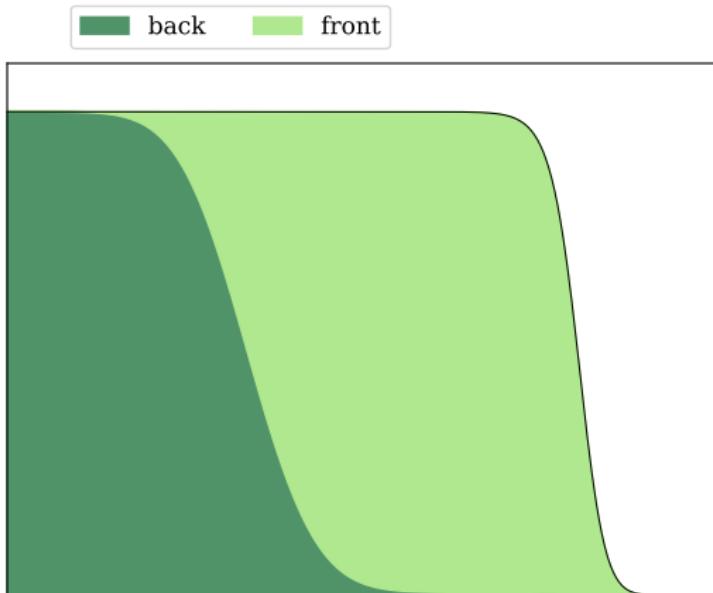
Front tiré



Les individus à l'avant du front engendre le mouvement par reproduction.



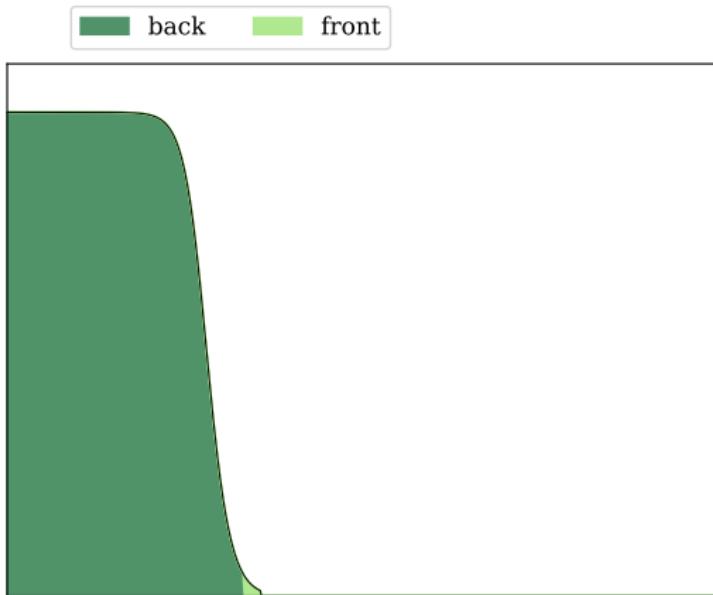
Front tiré



Les individus à l'avant du front engendre le mouvement par reproduction.



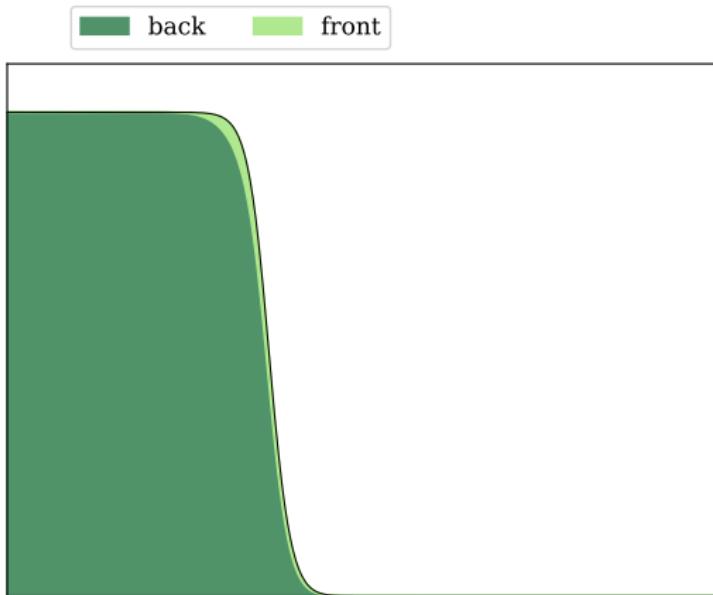
Front poussé



Le mouvement résulte de la reproduction de tous les individus du front.



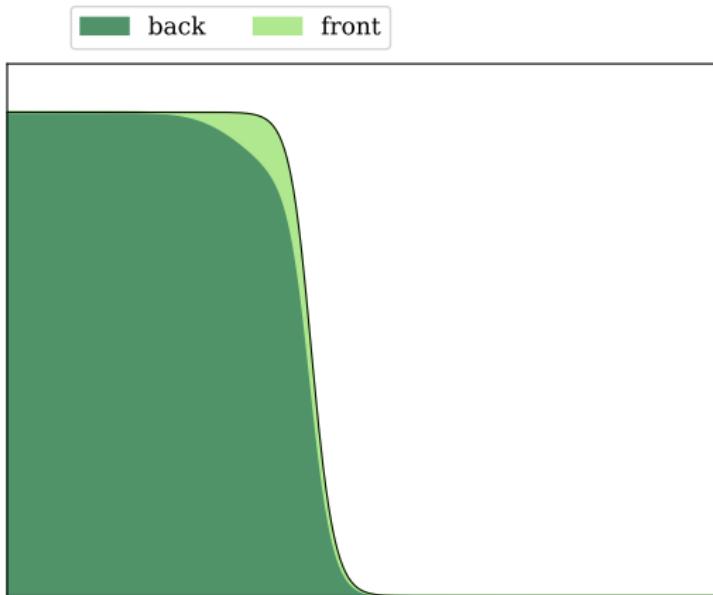
Front poussé



Le mouvement résulte de la reproduction de tous les individus du front.



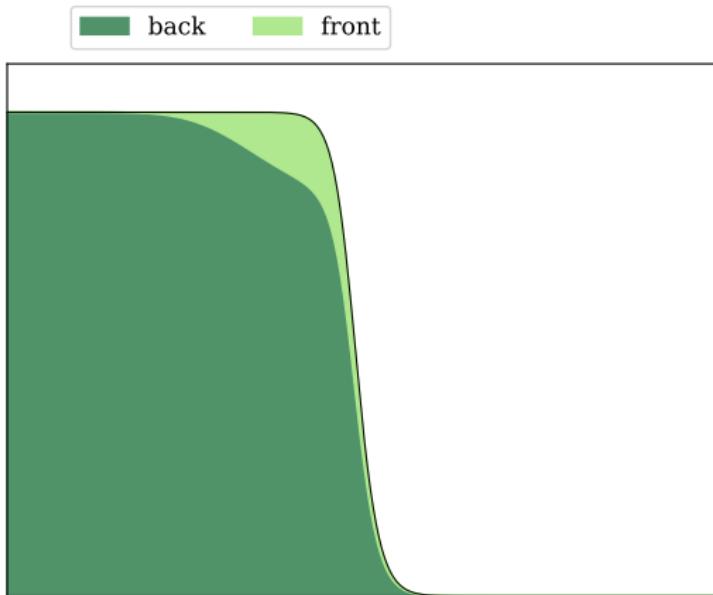
Front poussé



Le mouvement résulte de la reproduction de tous les individus du front.



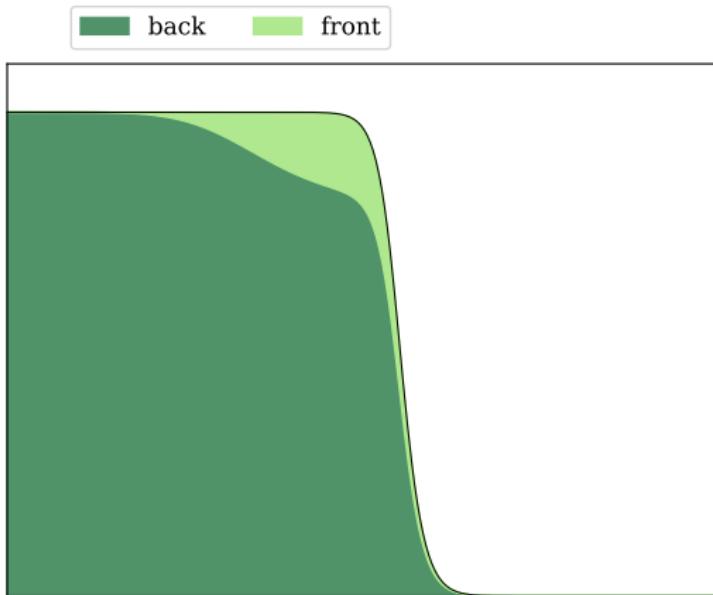
Front poussé



Le mouvement résulte de la reproduction de tous les individus du front.



Front poussé



Le mouvement résulte de la reproduction de tous les individus du front.

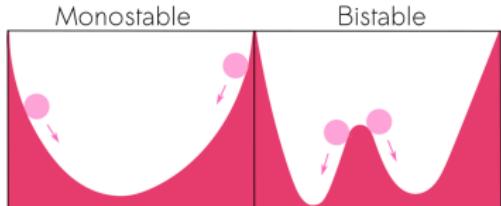
On compare les solutions de ces deux systèmes suivant trois critères :

1) État Final

Taille et composition de la population finale.

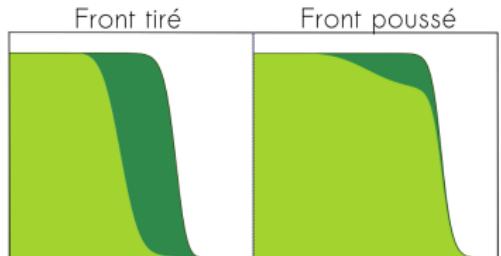
2) Monostabilité or bistabilité

Un ou deux état(s) stable(s) ?



3) Front tiré ou poussé

Quels individus engendrent le mouvement par reproduction ?



Comparaison entre $r \rightarrow 0$ and $r \rightarrow +\infty$

$r \rightarrow +\infty$ Une unique équation sur la proportion

$$\partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = \frac{(s p_D + 1 - 2s)(1 - p_D)p_D}{(1 - s) p_D^2 + 2 p_D(1 - p_D)} \quad \begin{aligned} 0.35 &: \text{approx. de Holzer et al. 2022} \\ 0.70 &: \text{approx. de Tanaka et al. 2017} \end{aligned}$$

$0 < s < 0.35$	$0.35 < s < 1/2$	$1/2 < s < 0.70$	$0.70 < s < 1$
1) Invasion Drive de remplacement			Invasion WT
2) Monostable		Bistable	
3) Front tiré		Front poussé	

$r \rightarrow 0$ Modèle épidémiologique SI

$$\begin{cases} \partial_t n_W - \partial_{xx}^2 n_W = \frac{-n_W n_D}{n_W + n_D}, \\ \partial_t n_D - \partial_{xx}^2 n_D = (1-s) \frac{n_W n_D}{n_W + n_D} - s n_D. \end{cases}$$

$0 < s < 1/2$	$1/2 < s < 1$
1) Invasion Drive d'éradication	Pas d'invasion
2) Monostable	Continuum
3) Front tiré	Pas de front

Comparaison entre $r \rightarrow 0$ and $r \rightarrow +\infty$

$r \rightarrow +\infty$ Une unique équation sur la proportion

$$\partial_t p_D - \partial_{xx}^2 p_D = \frac{(s p_D + 1 - 2s)(1 - p_D)p_D}{(1 - s) p_D^2 + 2 p_D(1 - p_D)} \quad \begin{aligned} 0.35 &: \text{approx. de Holzer et al. 2022} \\ 0.70 &: \text{approx. de Tanaka et al. 2017} \end{aligned}$$

	$0 < s < 0.35$	$0.35 < s < 1/2$	$1/2 < s < 0.70$	$0.70 < s < 1$
1)	Invasion Drive de remplacement			Invasion WT
2)	Monostable		Bistable	
3)	Front tiré		Front poussé	

$r \rightarrow 0$ Modèle épidémiologique SI

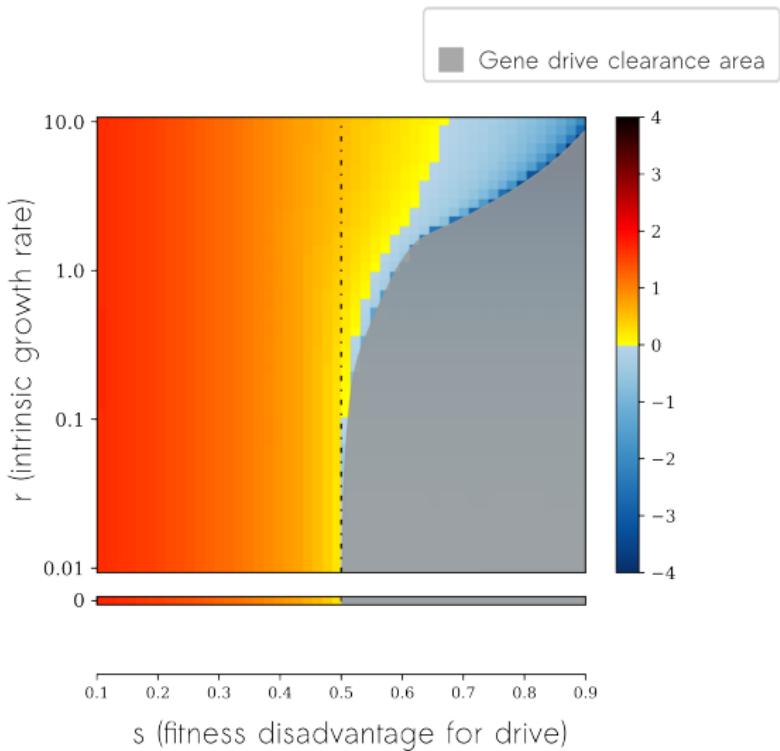
$$\begin{cases} \partial_t n_W - \partial_{xx}^2 n_W = \frac{-n_W n_D}{n_W + n_D}, \\ \partial_t n_D - \partial_{xx}^2 n_D = (1-s) \frac{n_W n_D}{n_W + n_D} - s n_D. \end{cases}$$

Front tiré
 $v = 2\sqrt{1 - 2s}$

	$0 < s < 1/2$	$1/2 < s < 1$
1)	Invasion Drive d'éradication	Pas d'invasion
2)	Monostable	Continuum
3)	Front tiré	Pas de front

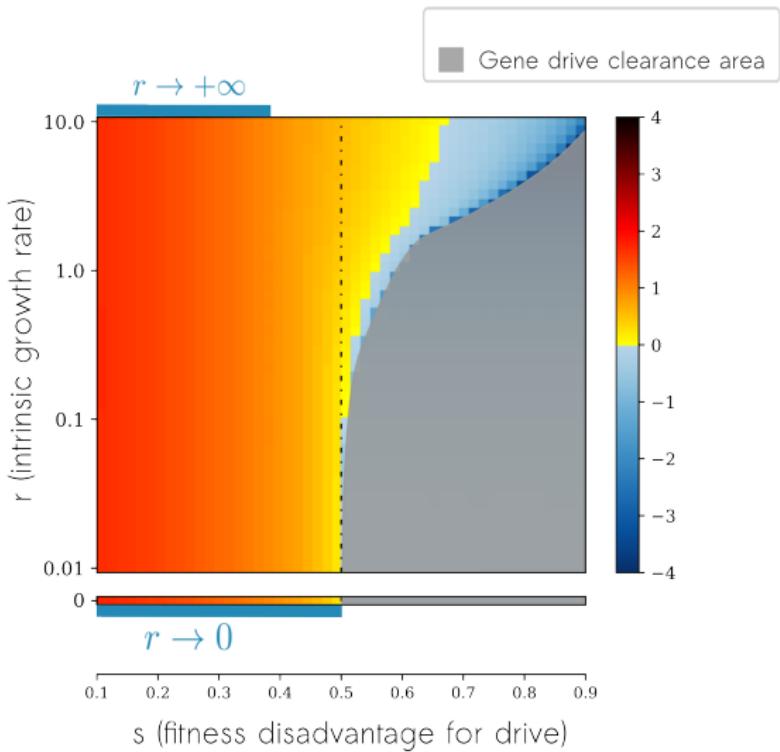
Illustrations numériques des résultats

Schéma de différences finies avec la méthode de Crank-Nicolson.



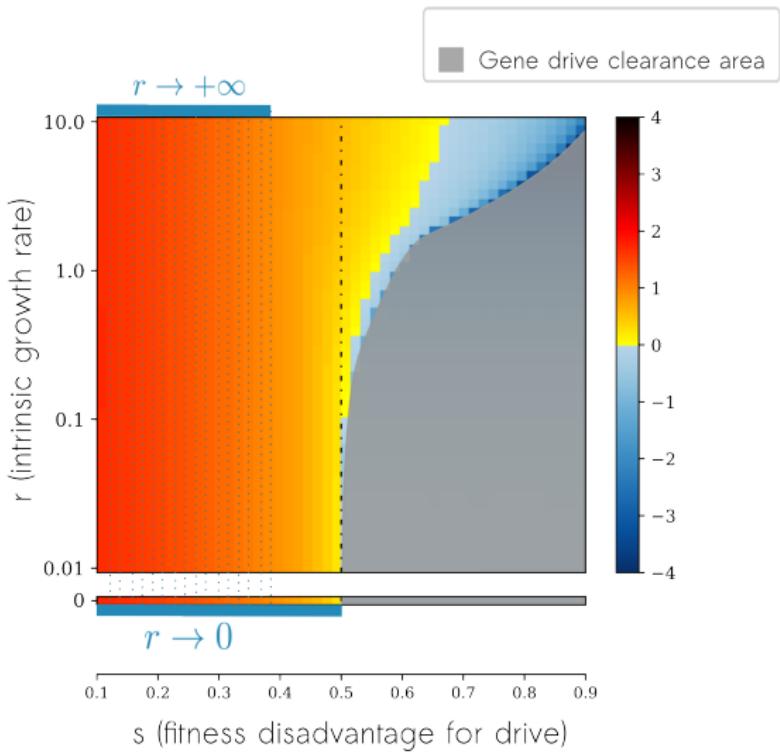
Illustrations numériques des résultats

Schéma de différences finies avec la méthode de Crank-Nicolson.



Illustrations numériques des résultats

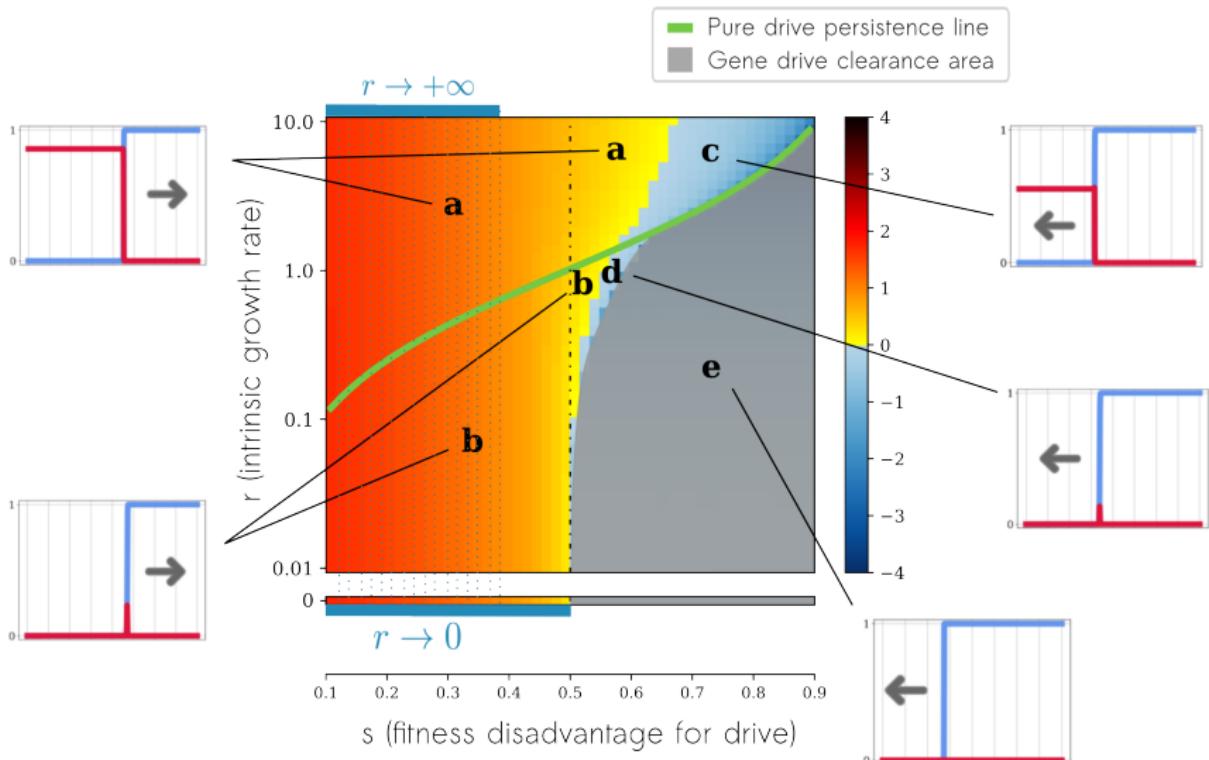
Schéma de différences finies avec la méthode de Crank-Nicolson.



Illustrations numériques des résultats



Schéma de différences finies avec la méthode de Crank-Nicolson.





Conclusion générale :

Souligne l'importance d'utiliser des modèles démographiques.

Ce que je n'ai pas exposé ici :

Généralisation des résultats pour des cas plus complexes:

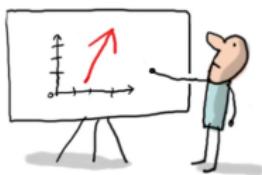
- conversion partielle,
- dans le zygote ou la lignée germinale.

... et à d'autres hypothèses biologiques sur la population sauvage :

- à forte densité : contrainte sur les morts plutôt que les naissances.
- à faible densité : effet Allee.

PLAN

I - Améliorer les modèles pour plus de réalisme



II - Étudier les phénomènes de réémergence contrant l'éradication

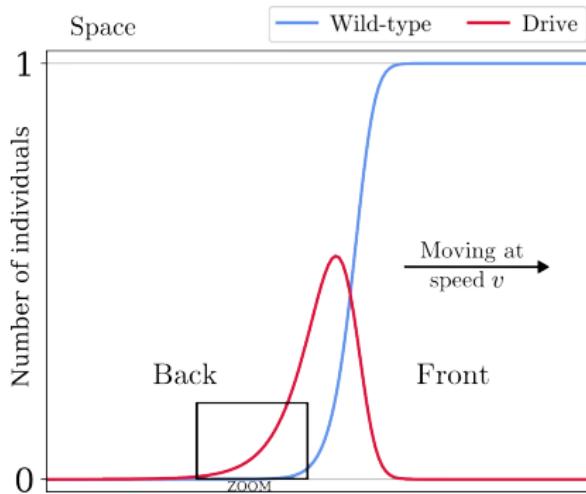
III - Évaluer les possibilités de confinement d'un nouveau drive



Phénomène de réinvasion

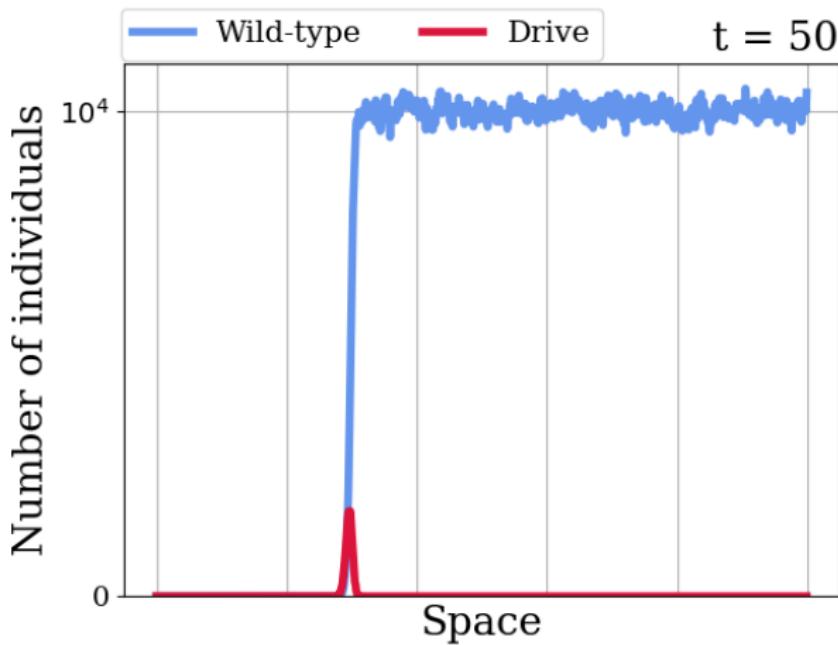
Conversion partielle dans la lignée germinale.

Éradication pour $s \in [0.091, 1]$, le front est tiré. $(r = 0.1, c = 0.9, h = 0.4)$

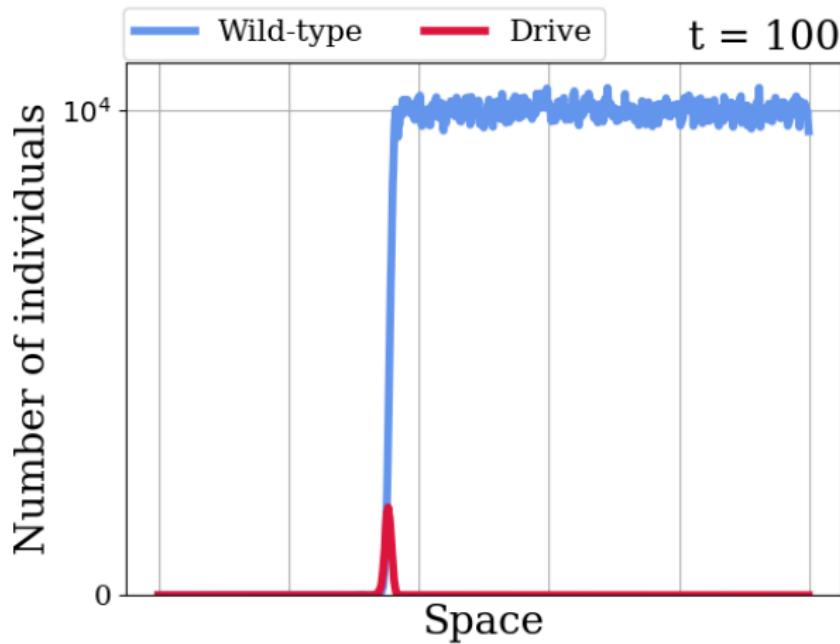


Petits effectifs à l'arrière de la vague : fluctuations stochastiques.

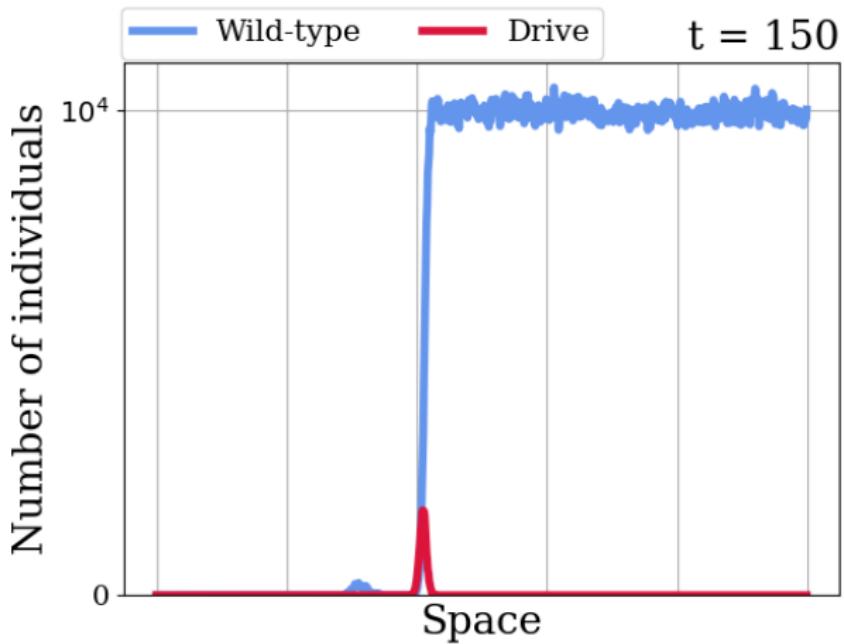
Phénomène de réinvasion



Phénomène de réinvasion



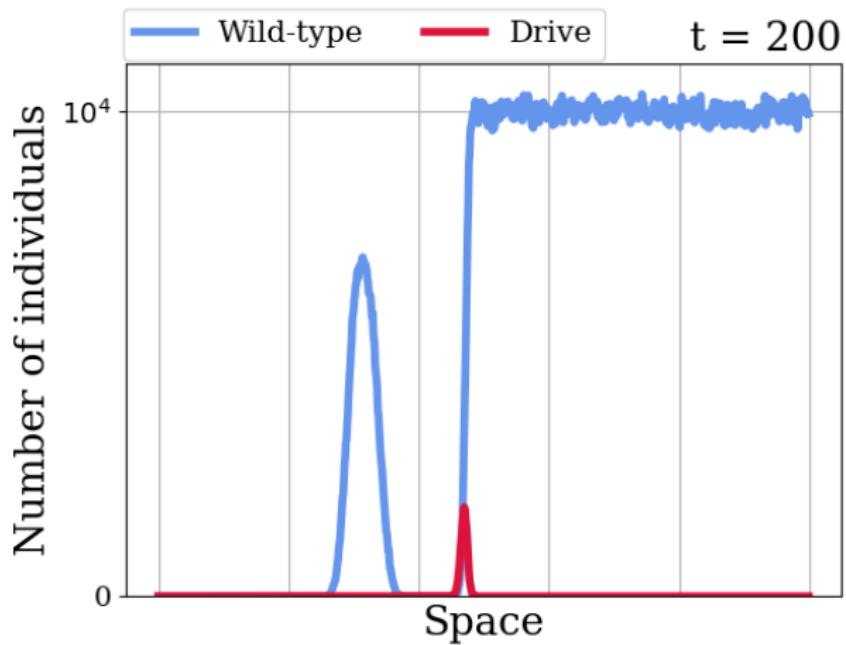
Phénomène de réinvasion



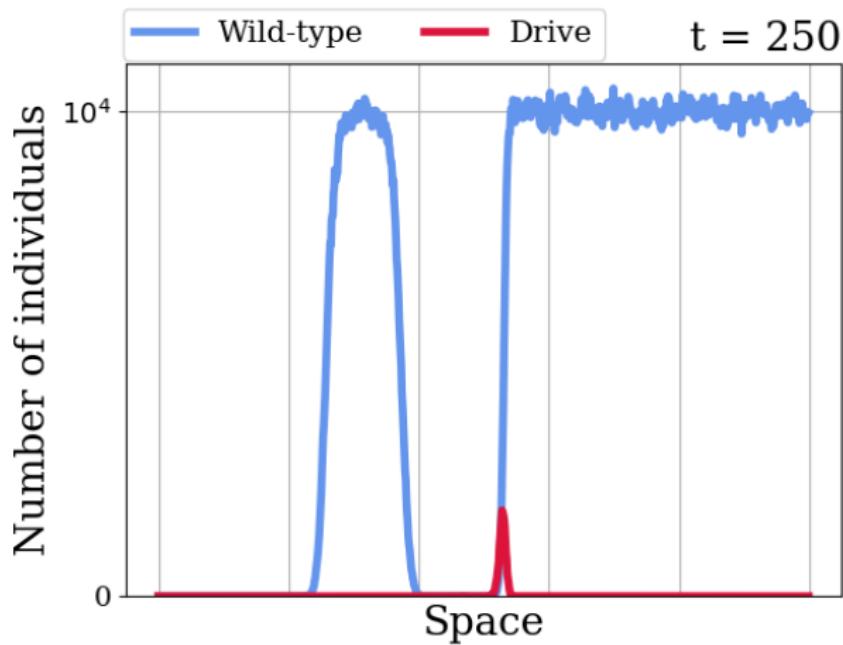
Phénomène de réinvasion



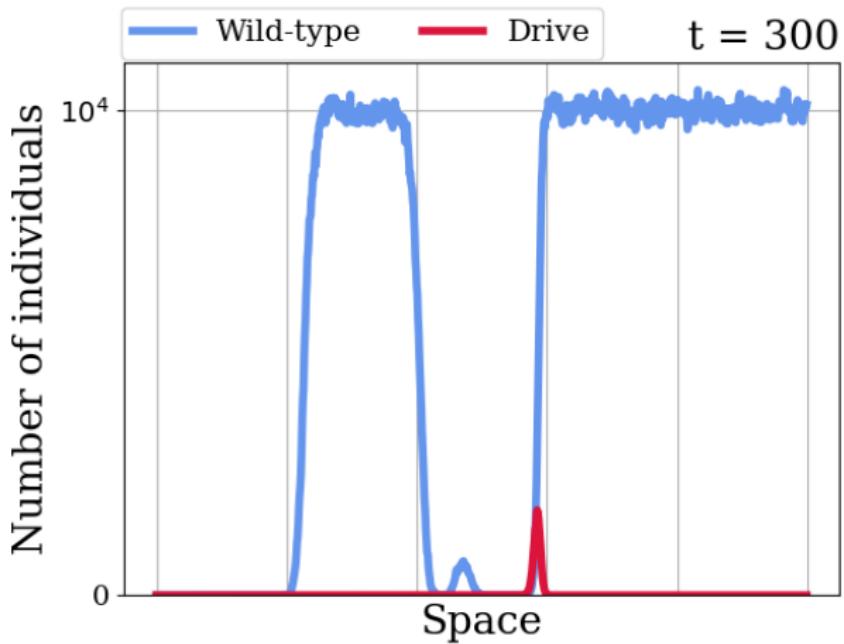
29



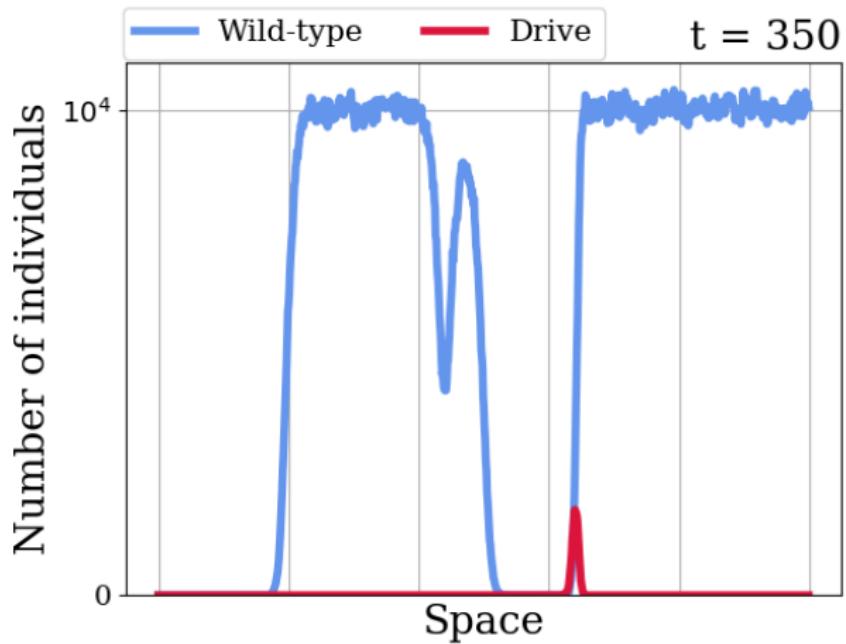
Phénomène de réinvasion



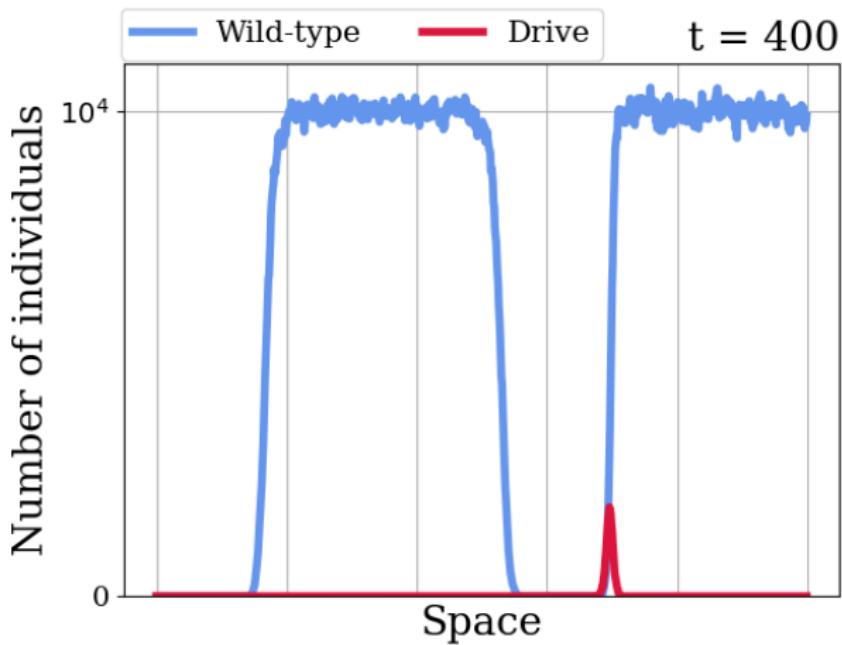
Phénomène de réinvasion



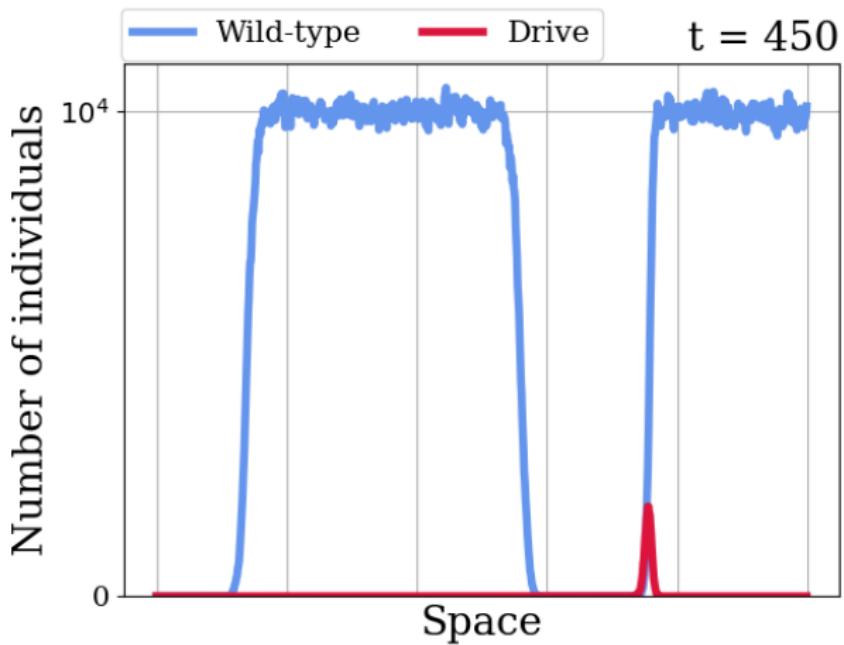
Phénomène de réinvasion



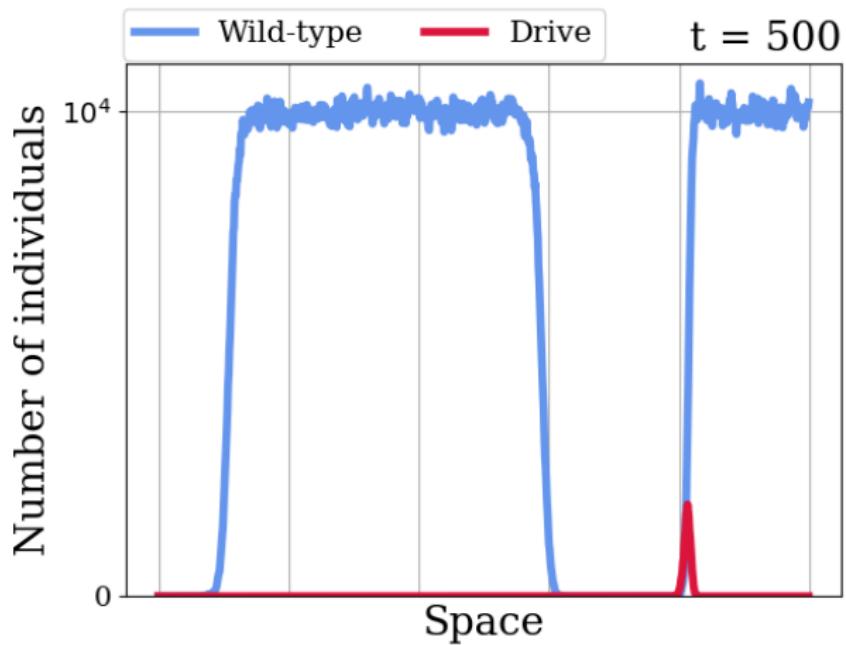
Phénomène de réinvasion



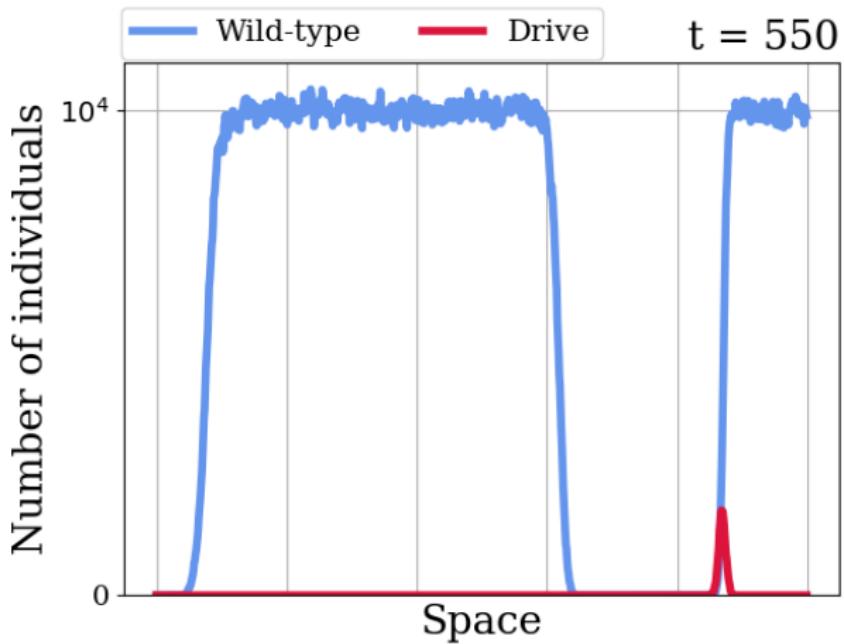
Phénomène de réinvasion



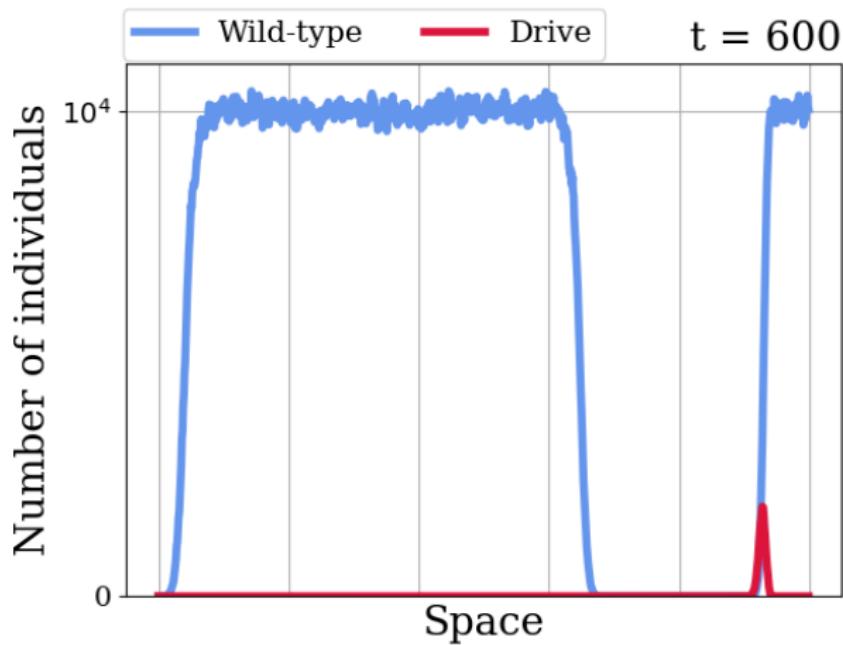
Phénomène de réinvasion



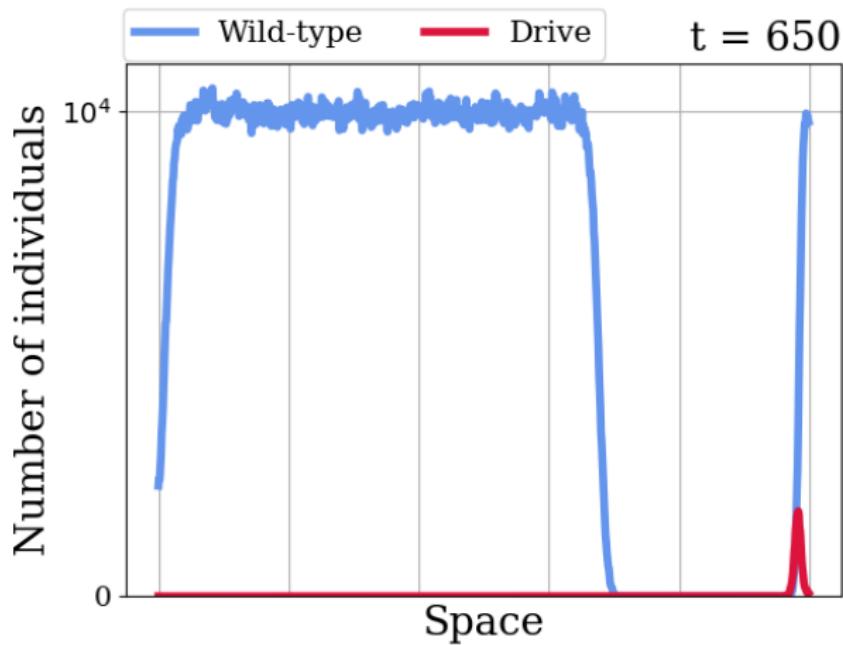
Phénomène de réinvasion



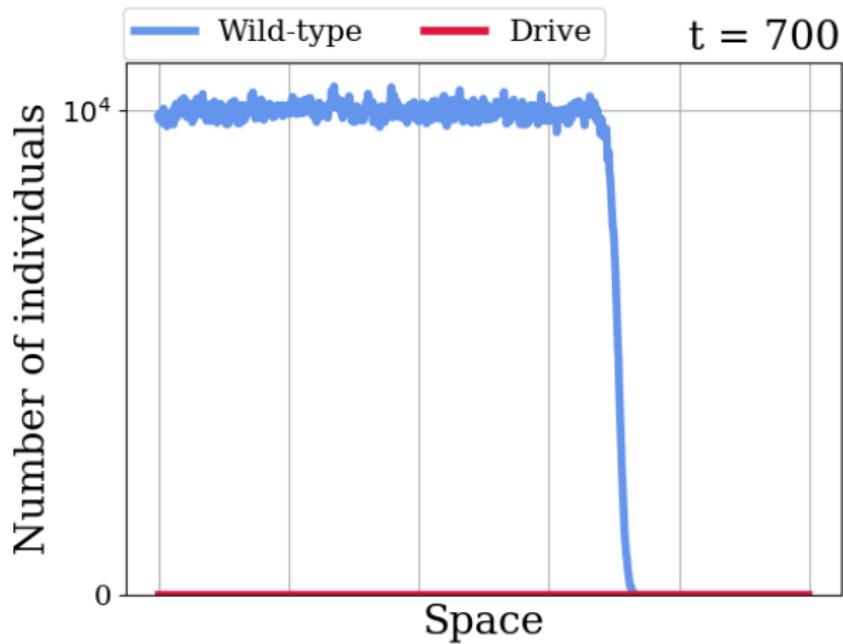
Phénomène de réinvasion



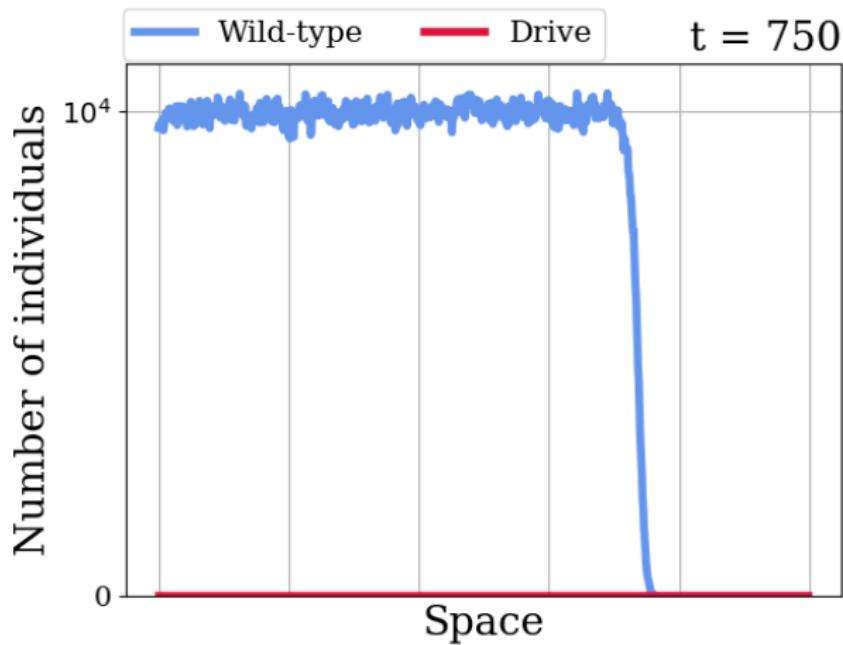
Phénomène de réinvasion



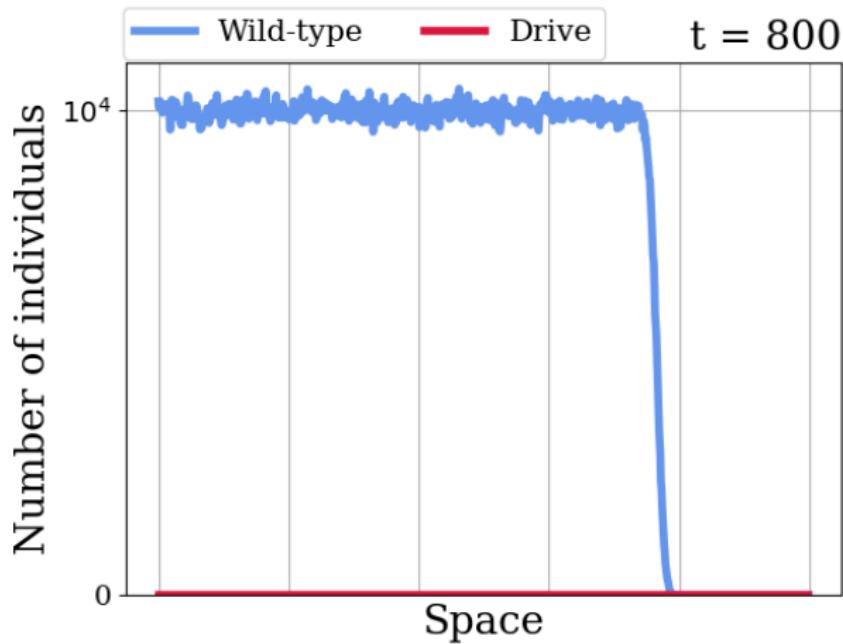
Phénomène de réinvasion



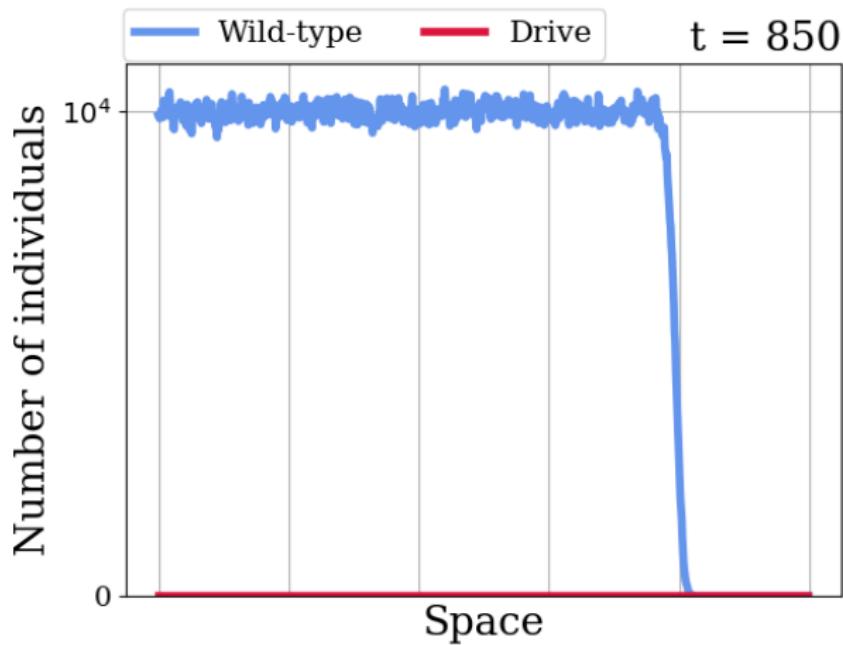
Phénomène de réinvasion



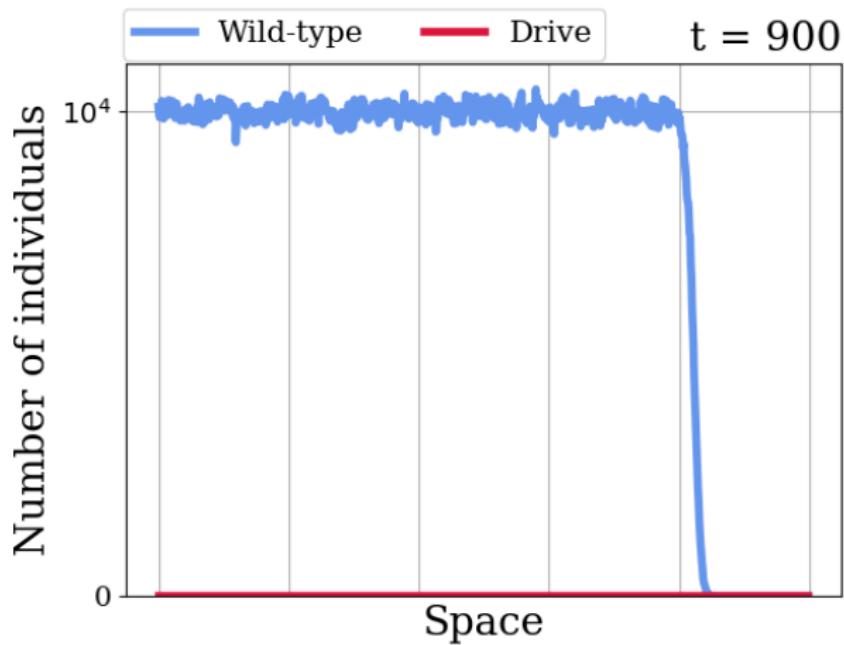
Phénomène de réinvasion



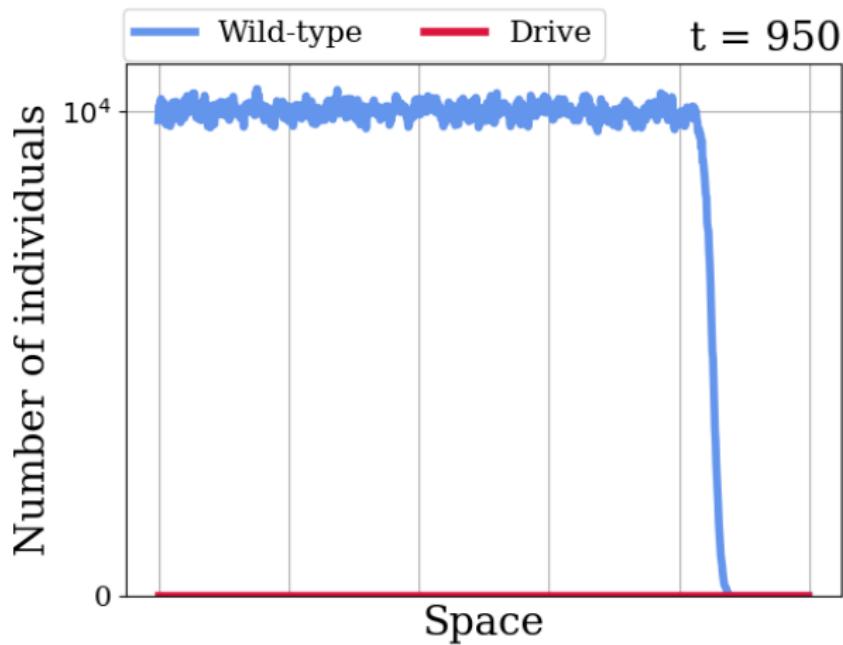
Phénomène de réinvasion



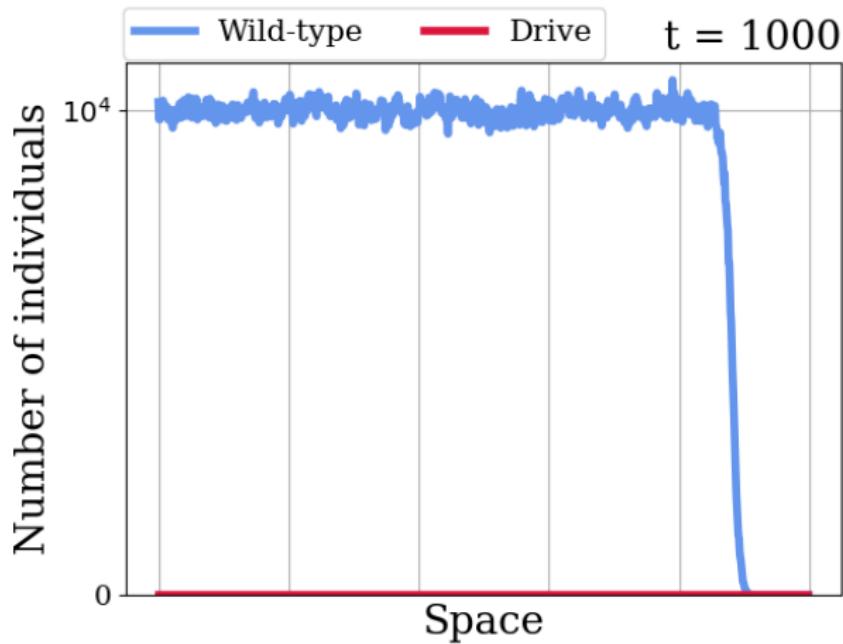
Phénomène de réinvasion



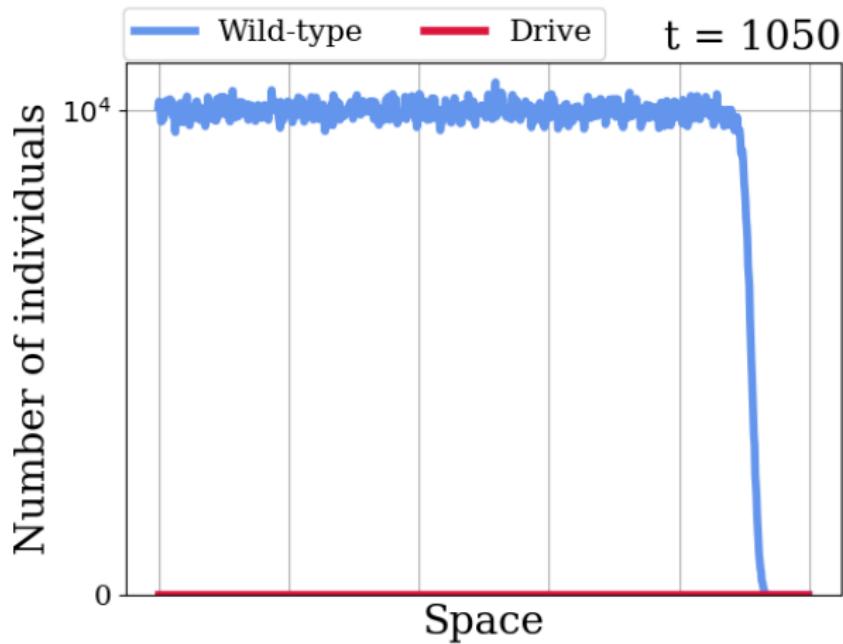
Phénomène de réinvasion



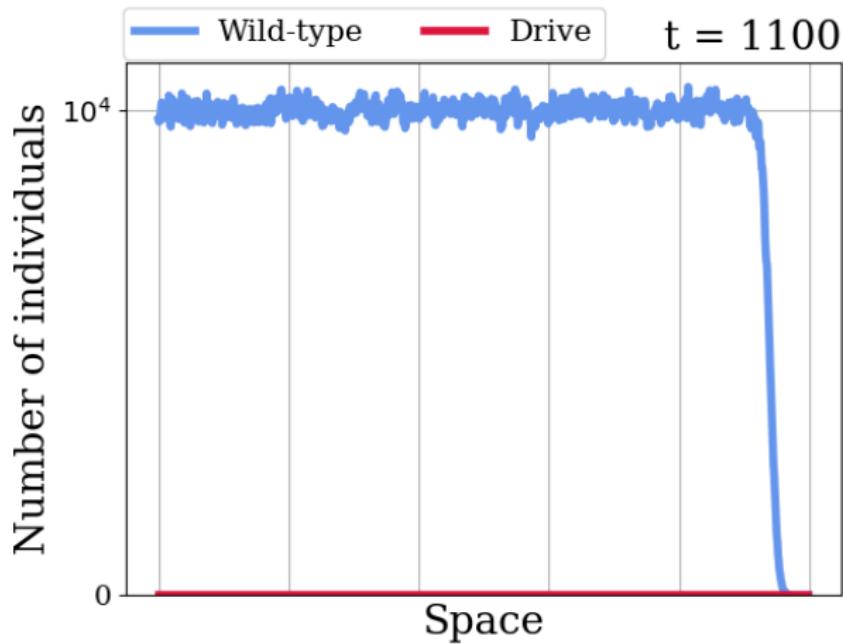
Phénomène de réinvasion



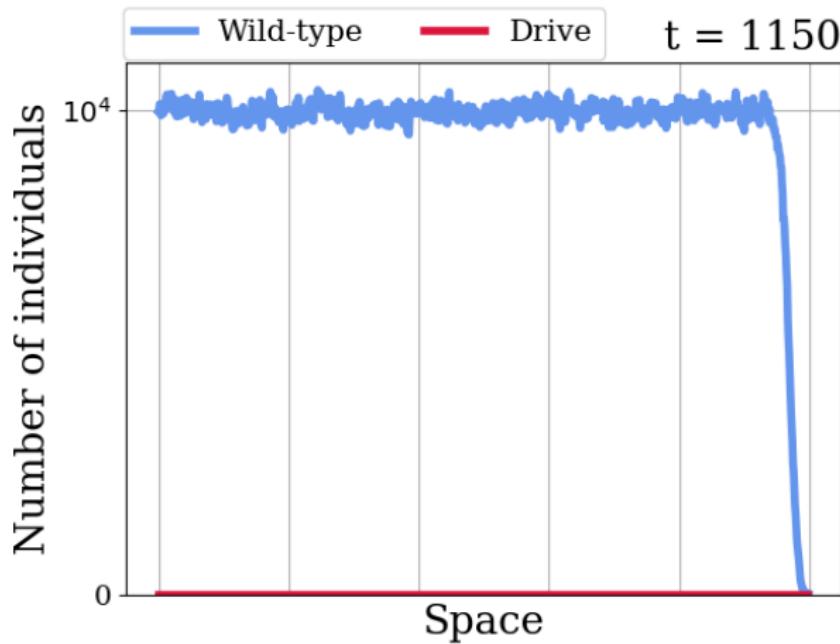
Phénomène de réinvasion



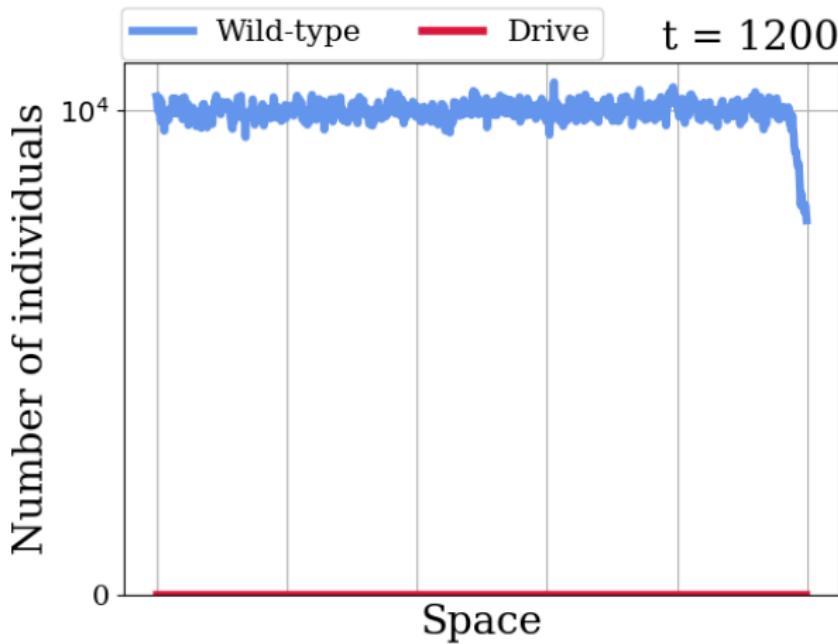
Phénomène de réinvasion



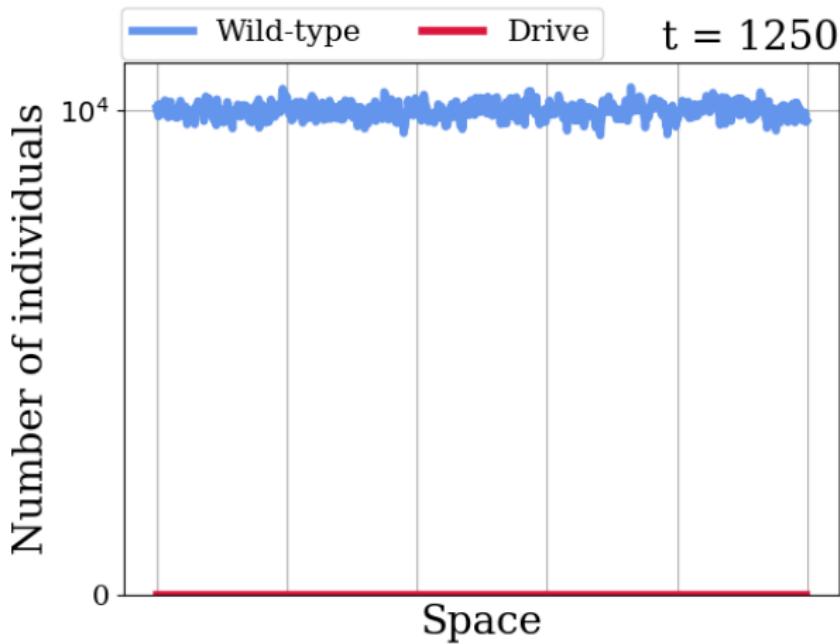
Phénomène de réinvasion



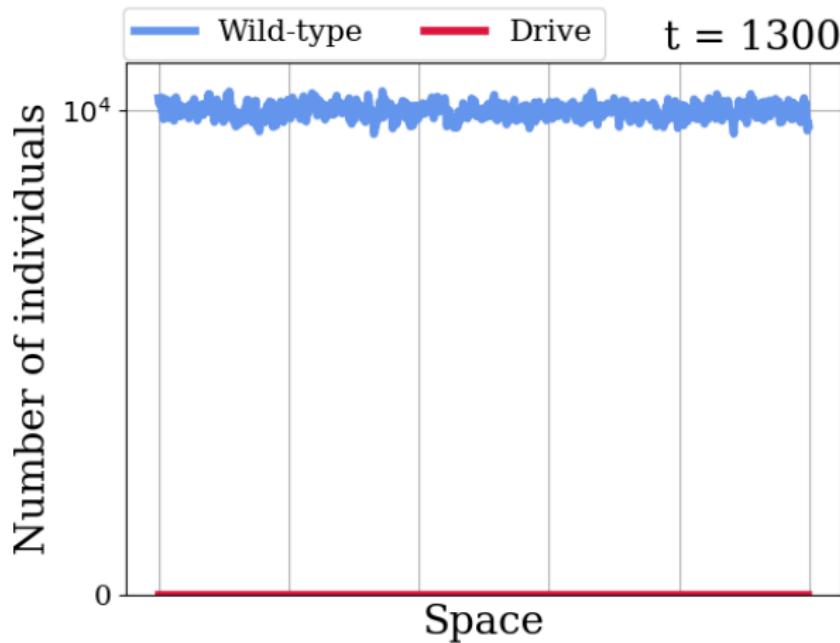
Phénomène de réinvasion



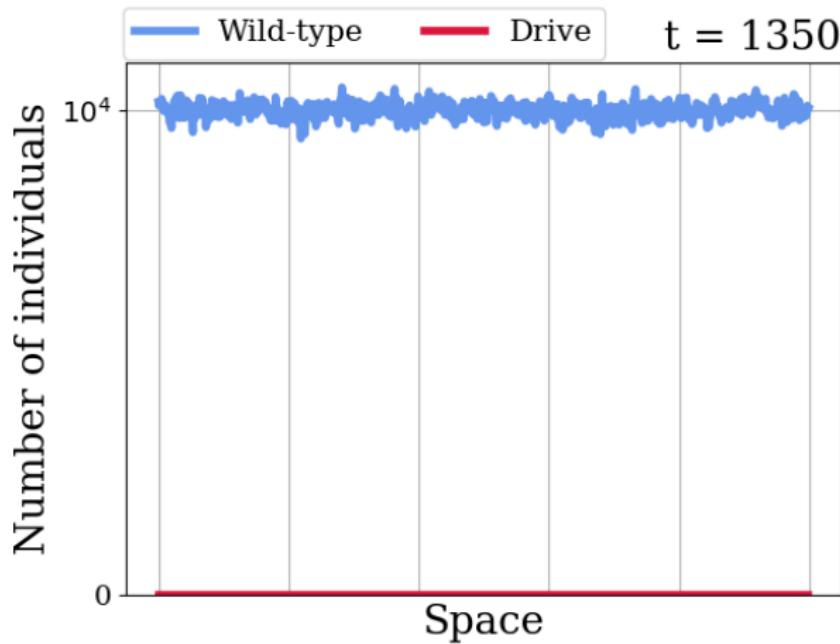
Phénomène de réinvasion



Phénomène de réinvasion



Phénomène de réinvasion





Facteurs favorisant les phénomènes de réémergence :

- un taux de diffusion élevé [Paril et al. 2022; Champer et al. 2021],
- un taux de consanguinité élevé [Champer et al. 2021],
- l'absence d'espèces compétitrices ou prédatrices [Liu et al. 2023].

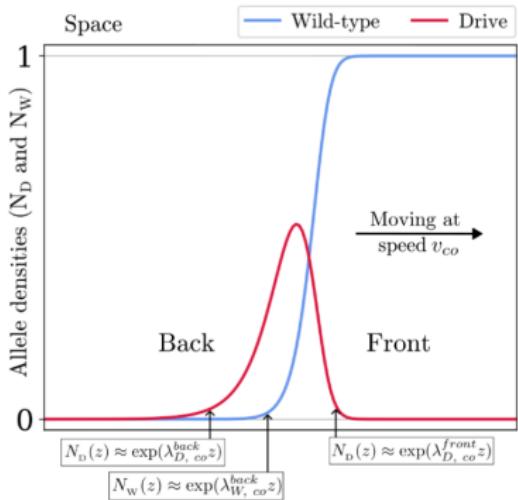
Notre étude porte sur de l'influence de :

- le coût de fitness drive s (résultats numériques contradictoires [Paril et al. 2022; Champer et al. 2021]),
- la capacité de charge de l'environnement K (jamais étudié).

Analyse basée sur l'alliance d'un modèle continu (étude des profils exponentiels) et d'un modèle stochastique (études des fluctuations).

Influence de la fitness du drive

Le coût de fitness du drive s impacte la forme du front tiré.



Calculs par linéarisation :

$$v_{co} = 2\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - 1},$$

$$\lambda_{D, co}^{front} = -\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - 1},$$

$$\lambda_{D, co}^{back} = \frac{\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - (r + 1)(1 - s)}}{-\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - 1}}$$

$$\lambda_{W, co}^{back} = \frac{\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - (r + 1)(1 - sh)(1 - c)}}{-\sqrt{(1 - sh)(1 + c) - 1}}.$$

Plus le drive est fit, plus :

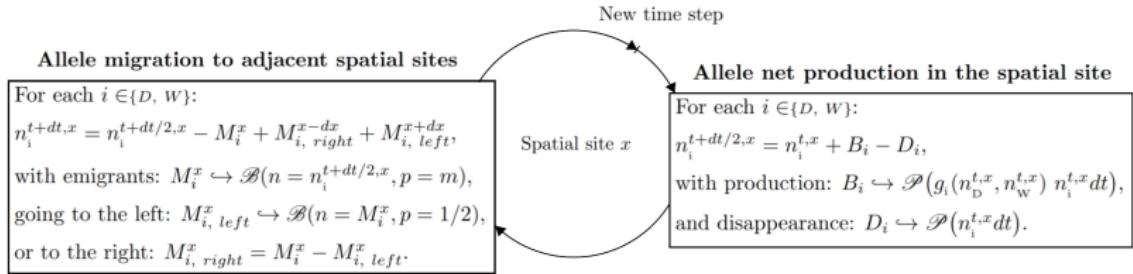
- le front drive étalé à l'arrière,
- i.e. plus longtemps le drive subsiste après le passage de la vague.

Influence de la capacité de charge

La capacité de charge K ne change pas la forme du front.

Plus K est petit, plus les fluctuations stochastiques sont importantes.

Étude d'un modèle stochastique (population centré).

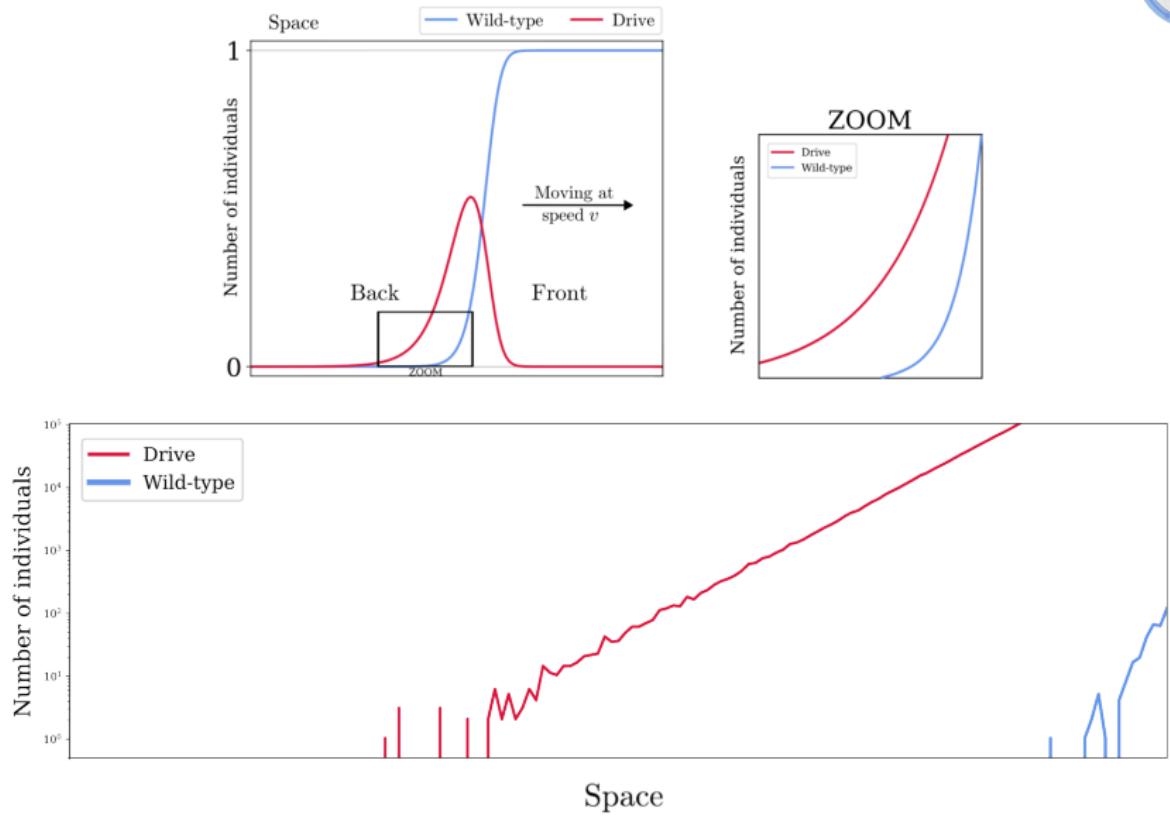


On aimeraient déterminer sous quelles conditions, la réémergence est très peu probable.

$s = 0.3$: réémergence peu probable



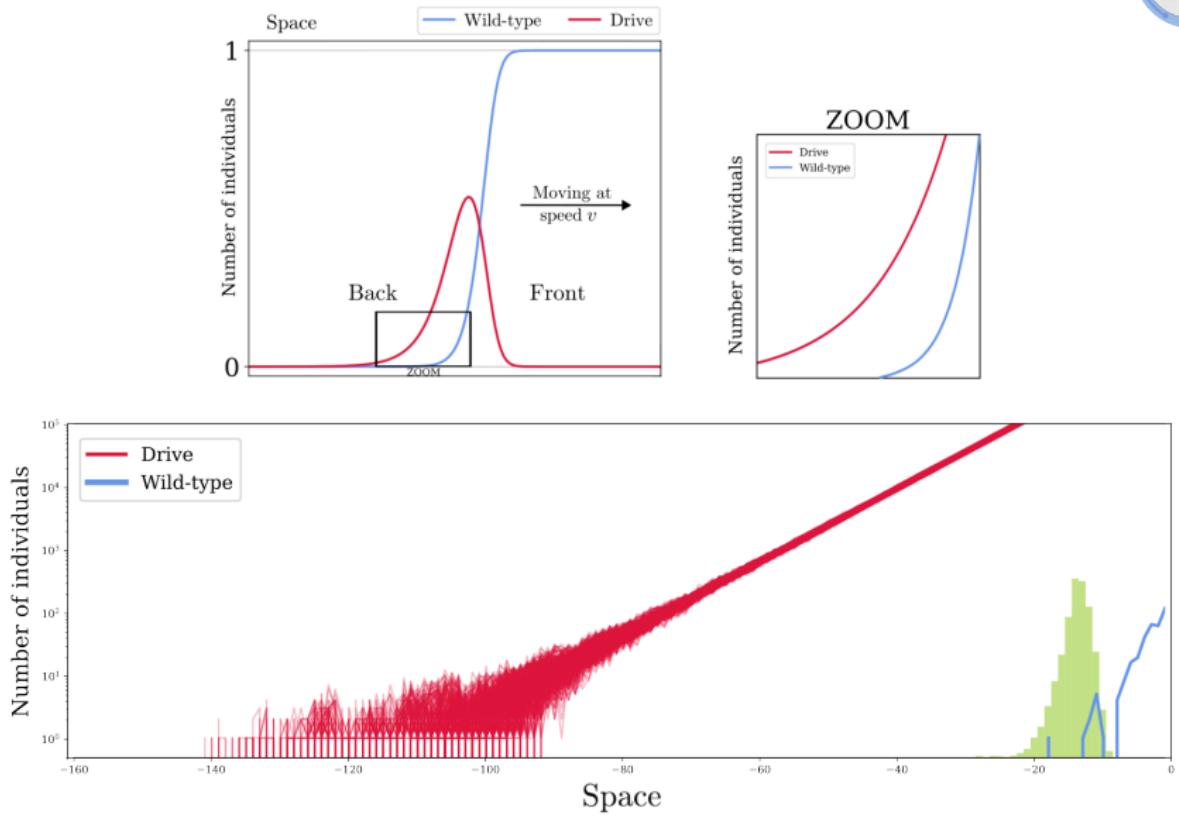
33



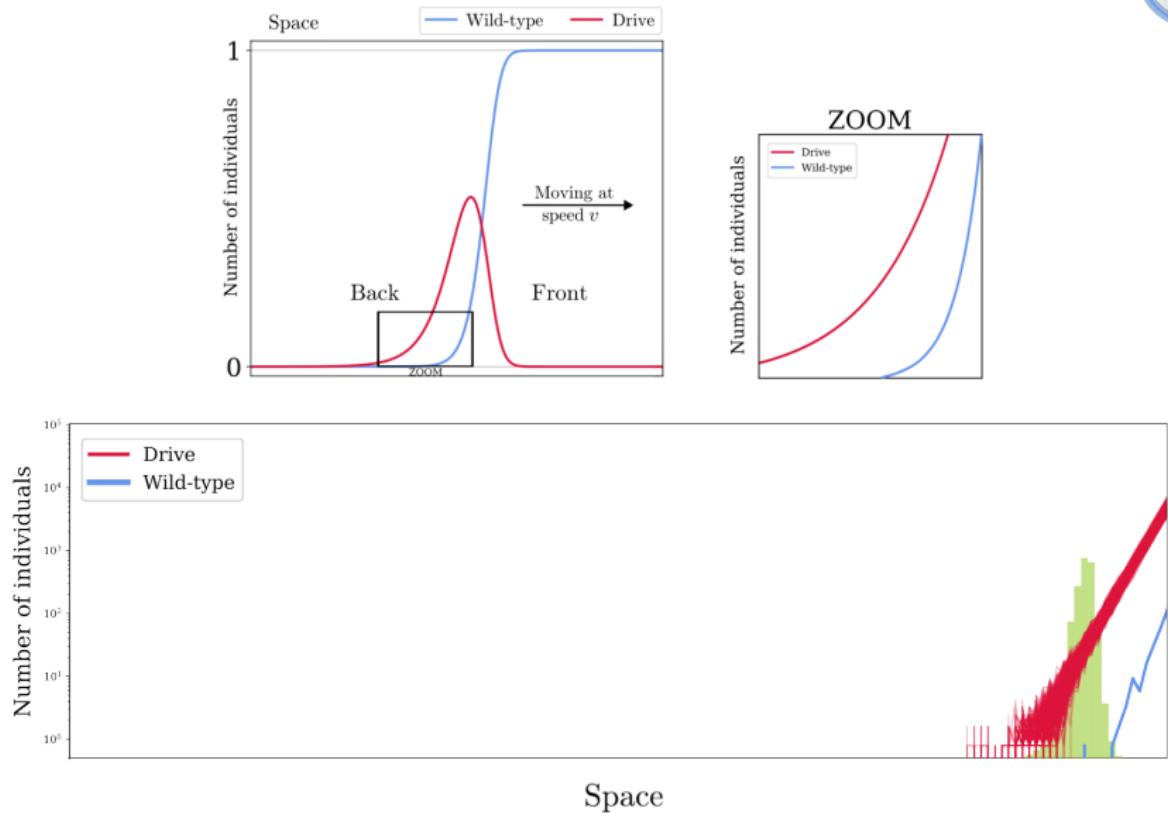
$s = 0.3$: réémergence peu probable



33



$s = 0.7$: réémergence très probable





Comment déterminer jusqu'où peut aller le dernier individu sauvage ?

On prouve numériquement que l'on peut réduire le problème
au temps d'extinction d'un processus spatial de Galton-Watson :

- avec migration,
- dont la dynamique est donnée par la population sauvage ($p_D = 1$),
- en conservant les mêmes conditions initiales.

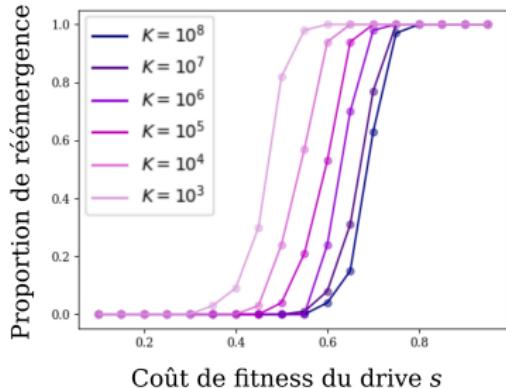
Ouvre la voie à une nouvelle analyse

Caractériser le temps d'extinction de ce processus de Galton-Watson.



Moins de phénomènes de recolonisation si :

- le drive est plus fit, plus avantageux,
- la capacité de charge est plus importante.



Perspectives

Piste intéressante pour quantifier les fluctuations à l'arrière du front.

Étude de ce phénomène en deux dimensions spatiales.

PLAN

I - Améliorer les modèles pour plus de réalisme



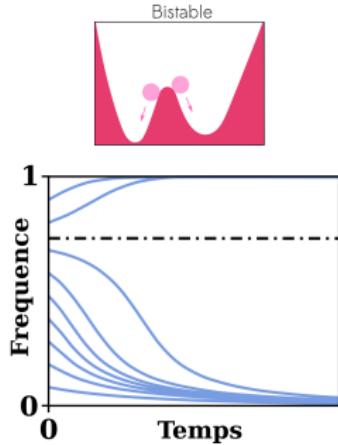
II - Étudier les phénomènes de réémergence contrant l'éradication

III - Évaluer les possibilités de confinement d'un nouveau drive





La bistabilité peut théoriquement garantir une invasion localisée en environnement discret [Barton 1979].

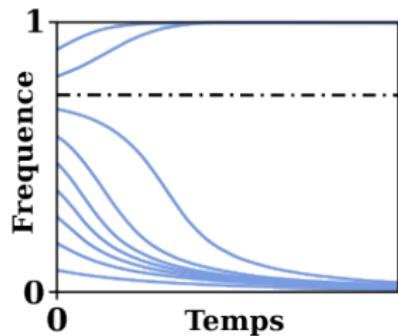


Invasion dans le site d'introduction.

Mais migration trop faible pour une invasion dans les sites adjacents.



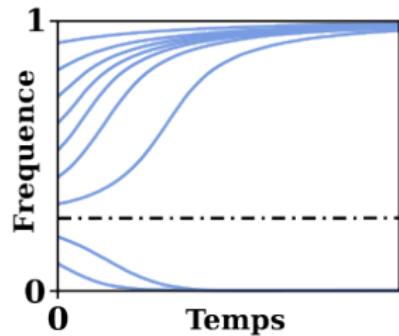
Haut seuil d'invasion



Confinement spatial plus robuste
(en environnement discret).

Limite les risques de
propagation involontaires.

Bas seuil d'invasion

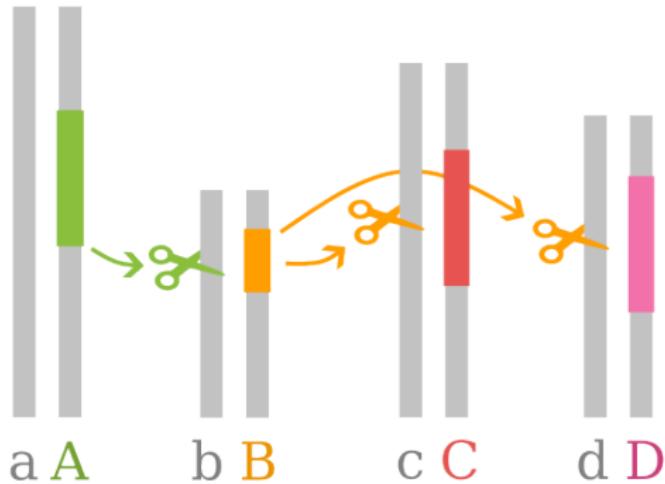


Techniquement
plus accessible.

Déséquilibres démographiques
limités (migration, épuisement
des ressources...).

Drive temporaire

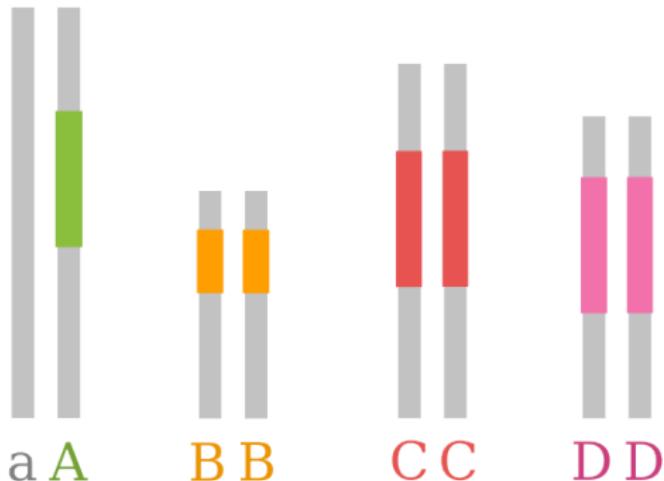
Daisy chain



Proposé et modélisé par [Noble, Min, et al. 2019](#).

Drive temporaire

Daisy chain



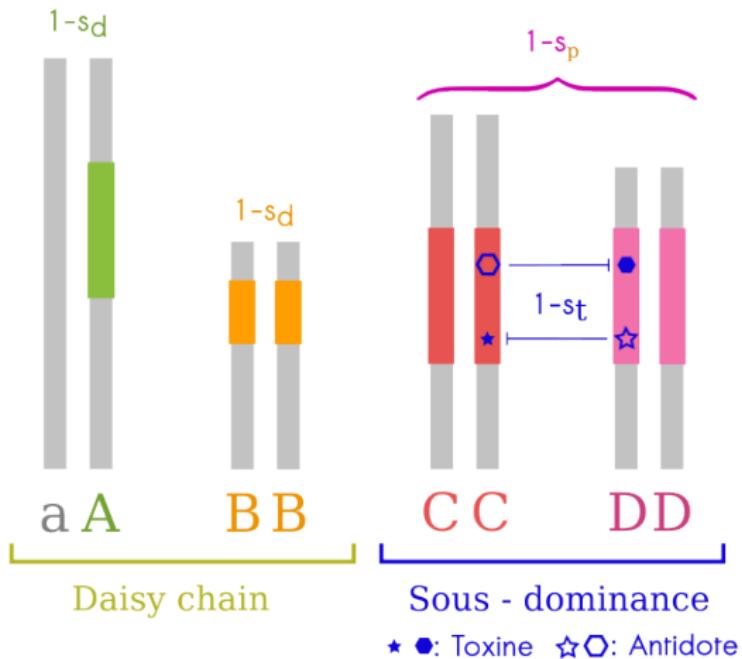
Proposé et modélisé par [Noble, Min, et al. 2019](#).

L'objet d'étude

Daisy quorum



40



Influence de la taille de pas



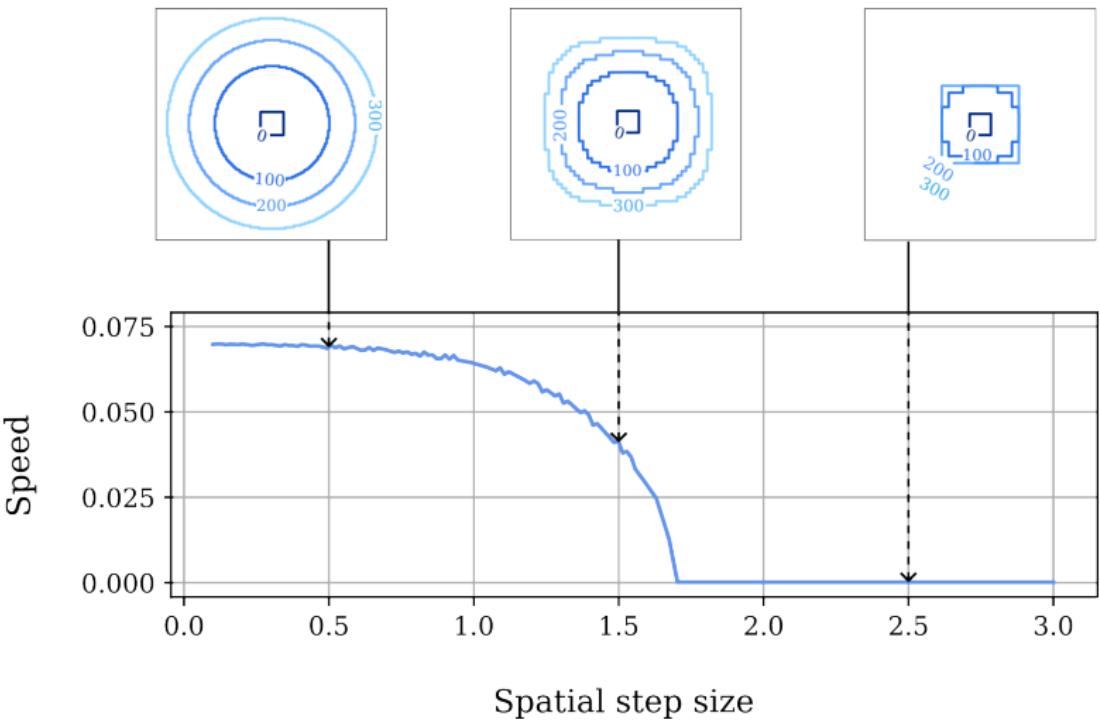
Confinement possible en environnement discret, démontré par Sarah Otto and Frederik de Haas.



Peut-on généraliser ce résultat en environnement continu ?

On étudie la vitesse du front si on diminue la taille de pas en espace.

Influence de la taille de pas





Limites du confinement par bistabilité

- Envisageable seulement dans des environnements constitués de patches bien séparés.
- Fait abstraction des évènements rares de grande migration.
- Recolonisation inévitable en cas de suppression locale.

Limites de la daisy chain

- Construction complexe.
- Si beaucoup de locus, très sensible aux mutations.

Il reste des améliorations à apporter avant d'avoir un drive confiné de manière fiable et robuste.



La démographie est un paramètre très important à prendre en compte dans les modèles.

Les dynamiques de réémergences sont les plus probables lorsque :

- la population initiale est de petite taille,
- l'allèle drive est coûteux (drive peu fit).

Simplification du problème : étape préliminaire nécessaire pour espérer caractériser l'absence de réémergence (grande probabilité sur un temps donné).

Le confinement par daisy quorum nécessite des améliorations pour plus fiabilité et robustesse.



Vers des modèles plus réalistes :

Cycles de vie complexes (multiples phases, haploïdie...),

Comportements spécifiques à l'espèce (accouplement, événements migratoires, accès aux ressources...),

Considérer l'espèce dans son écosystème,

Considérer le forçage génétique comme faisant partie d'une stratégie de contrôle plus globale.

Vers des constructions génétiques plus adaptées :

Possibilité de confinement spatial et en terme de population ciblée.



Couplés à une approche multidisciplinaire

Évaluation des risques sur le terrain,

Réflexions éthiques et épistémologiques,

Études sociologiques et concertations publiques.





Merci pour votre attention !

- Barton, N. H. (Dec. 1979). "The Dynamics of Hybrid Zones". In: *Heredity* 43.3, pp. 341–359. ISSN: 1365-2540. DOI: 10.1038/hdy.1979.87.
- Burt, Austin (May 2003). "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, pp. 921–928. ISSN: 0962-8452. DOI: 10.1098/rspb.2002.2319.
- Champer, Jackson et al. (Feb. 2021). "Suppression Gene Drive in Continuous Space Can Result in Unstable Persistence of Both Drive and Wild-Type Alleles". In: *Molecular Ecology* 30.4, pp. 1086–1101. ISSN: 1365-294X. DOI: 10.1111/mec.15788.
- Deredec, Anne, Austin Burt, and H. C. J. Godfray (Aug. 2008). "The Population Genetics of Using Homing Endonuclease Genes in Vector and Pest Management". In: *Genetics* 179.4, pp. 2013–2026. ISSN: 0016-6731. DOI: 10.1534/genetics.108.089037.
- Girardin, Léo and Florence Débarre (Dec. 2021). "Demographic Feedbacks Can Hamper the Spatial Spread of a Gene Drive". In: *Journal of Mathematical Biology* 83.6, p. 67. ISSN: 1432-1416. DOI: 10.1007/s00285-021-01702-2.

Holzer, Matt (2022). *Personal Communication, Conference "Parabolic and Kinetic Models in Population Dynamics"*, Labex CIMI, Toulouse.
<https://indico.math.cnrs.fr/event/7589/>.

Liu, Yiran et al. (2023). "Adversarial Interspecies Relationships Facilitate Population Suppression by Gene Drive in Spatially Explicit Models". In: *Ecology Letters* 26.7, pp. 1174–1185. ISSN: 1461-0248. DOI: 10.1111/ele.14232.

Noble, Charleston, Ben Adlam, et al. (June 2018). "Current CRISPR Gene Drive Systems Are Likely to Be Highly Invasive in Wild Populations". In: *eLife* 7. Ed. by Michael Doebeli, e33423. ISSN: 2050-084X. DOI: 10.7554/eLife.33423.

Noble, Charleston, John Min, et al. (Apr. 2019). "Daisy-Chain Gene Drives for the Alteration of Local Populations". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 116.17, pp. 8275–8282. DOI: 10.1073/pnas.1716358116.

Paril, Jeff F. and Ben L. Phillips (July 2022). "Slow and Steady Wins the Race: Spatial and Stochastic Processes and the Failure of Suppression Gene Drives". In: *Molecular Ecology*, mec.16598. ISSN: 0962-1083, 1365-294X. DOI: 10.1111/mec.16598.

- Strugarek, Martin and Nicolas Vauchelet (Jan. 2016). "Reduction to a Single Closed Equation for 2-by-2 Reaction-Diffusion Systems of Lotka–Volterra Type". In: *SIAM Journal on Applied Mathematics* 76.5, pp. 2060–2080. ISSN: 0036-1399. DOI: 10.1137/16M1059217.
- Tanaka, Hidenori, Howard A. Stone, and David R. Nelson (Aug. 2017). "Spatial Gene Drives and Pushed Genetic Waves". In: *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 114.32, pp. 8452–8457. ISSN: 1091-6490. DOI: 10.1073/pnas.1705868114.
- Unckless, Robert L et al. (Oct. 2015). "Modeling the Manipulation of Natural Populations by the Mutagenic Chain Reaction". In: *Genetics* 201.2, pp. 425–431. ISSN: 1943-2631. DOI: 10.1534/genetics.115.177592.
- Zhou, Jiangbo et al. (Aug. 2019). "Critical Traveling Waves in a Diffusive Disease Model". In: *Journal of Mathematical Analysis and Applications* 476.2, pp. 522–538. ISSN: 0022-247X. DOI: 10.1016/j.jmaa.2019.03.066.

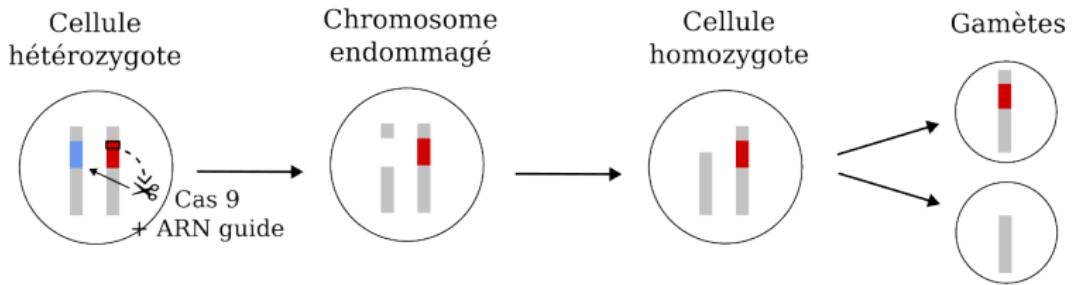


Densité finale en cas d'invasion drive :

$$n_{\text{D}}^* = \min \left(0, 1 - \frac{s}{r(1-s)} \right)$$

Relation entre le taux de migration et le taux de diffusion :

$$\mathcal{D} = \frac{m(\Delta x)^2}{2\Delta t}.$$



Jonction d'extrémités non homologues (NHEJ).

On définit le succès de conversion $c \in [0, 1]$.