

DIPLÔME NATIONAL DE DOCTORAT

(Arrêté du 25 mai 2016)

Date de la soutenance : **05 décembre 2023**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Madame GENESTIER Alice**

Titre de la thèse : « *Modélisation théorique de l'évolution de la recombinaison méiotique chez les mammifères. Des mécanismes moléculaires à la dynamique évolutive* »

Résumé



La méiose est une étape fondamentale du cycle de vie eucaryote. Elle est la contrepartie du sexe dans l'alternance entre phases haploïde et diploïde. Elle implémente à la fois l'appariement des chromosomes homologues, étape clé de la ségrégation dans les quatre produits haploïdes de la division, mais aussi, grâce à la recombinaison, le brassage génétique à l'échelle de la population en générant de nouvelles combinaisons d'allèles. Cependant, malgré son importance, la dynamique évolutive de la recombinaison méiotique reste encore une des grandes questions de la biologie. Afin d'aborder ces questions, il est crucial d'incorporer les connaissances sur les mécanismes moléculaires de la méiose dans les modèles théoriques d'évolution de la recombinaison. Chez les mammifères, la recombinaison est régulée par le gène *PRDM9*, initialement découvert pour son rôle dans la stérilité hybride et la spéciation chez la souris. Ce gène, qui code pour une protéine à doigts de zinc se liant à l'ADN, possède une double fonction. D'une part, la protéine PRDM9 induit l'initiation de la recombinaison en se fixant à l'ADN et en recrutant la machinerie de cassures double brins. D'autre part, elle facilite l'appariement des chromosomes homologues par sa liaison symétrique. Le fonctionnement moléculaire de PRDM9 résulte en un processus cyclique de Reine Rouge intra-génomique. Cette dynamique est la conséquence de l'opposition entre deux forces antagonistes : l'érosion du paysage de recombinaison par destruction des cibles de *PRDM9* par conversion génique, compensée par une sélection positive faisant émerger de nouveaux allèles restaurant la recombinaison par la reconnaissance de nouvelles cibles. Cette Reine Rouge aboutit à une très forte instabilité des paysages de recombinaison, dont les modalités et les conséquences ne sont pas encore bien comprises. Dans ce contexte, mon travail de thèse consistait à modéliser, au moyen de simulations informatiques et de développements théoriques, la dynamique évolutive de la recombinaison méiotique et du gène *PRDM9* chez les mammifères, en intégrant l'ensemble des connaissances actuelles au sujet des mécanismes moléculaires de la méiose. Dans un premier temps, une version du modèle en population unique a permis de montrer que la double fonction de *PRDM9* durant la méiose est suffisante à induire un mécanisme de Reine Rouge. Nous avons pu établir que la cause de la sélection positive agissant sur le gène *PRDM9* réside dans l'érosion préférentielle des sites les plus fortement liés par la protéine. On a mis en évidence que le dosage génétique, en conférant une meilleure fertilité aux homozygotes pour *PRDM9*, aboutit à un phénomène d'éviction des allèles jeunes, et joue de ce fait contre la diversité génétique en ce locus. Enfin, les calibrations empiriques tentées dans cet axe suggèrent qu'il est difficile d'expliquer simultanément la forte diversité génétique et la sélection forte observée sur le gène

PRDM9, un dilemme lié au dosage génétique. Dans un deuxième temps, le modèle adapté en contexte bi-populationnel a permis d'observer de la stérilité hybride causée par l'asymétrie de liaison de *PRDM9*, confirmant les observations empiriques de la littérature. Cette stérilité hybride est cependant marginale et transitoire, ce qui ne plaide pas pour un rôle majeur de *PRDM9* dans la spéciation. Toutefois, la difficulté du modèle à simultanément expliquer l'ensemble des données empiriques incite à une certaine prudence quant aux conclusions. Les problèmes de calibrations empiriques et la difficulté à prédire de la stérilité hybride suggèrent la nécessité de mieux comprendre certains aspects du mécanisme d'action de *PRDM9*, comme la distribution d'affinité des cibles, la concentration de *PRDM9* ou les effets de dominance. Ultiment, une version plus complexe du modèle pourrait permettre l'étude du rôle de *PRDM9* dans la dissipation des effets Hill-Robertson, ou des effets Dobzhansky-Muller pouvant induire de la stérilité hybride.