

Titre de la thèse : Détection des bases génétiques de l'adaptation du moustique tigre *Aedes albopictus* aux milieux tempérés grâce aux nouvelles technologies de séquençage.

Directeur de thèse : Cristina Vieira

Co-encadrant : Matthieu Boulesteix

Couleur E2M2 : Biomath-Bioinfo-Génomique évolutive

Contact : matthieu.boulesteix_AT_univ-lyon1.fr

Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (UMR 5558), université Lyon I

Résumé de la thèse :

Le moustique tigre *Aedes albopictus* est une espèce invasive originaire d'Asie qui est aujourd'hui présente en Asie, Amérique du Nord et du Sud, en Afrique, en Europe ainsi qu'en différents endroits de l'Océan Pacifique et de l'Océan Indien. Sa diffusion dans le monde entier a été extrêmement rapide, s'étant produite pour l'essentiel au cours des trente dernières années, en raison de l'augmentation des flux de marchandises intercontinentaux (Paupy *et al.* 2009). Considéré comme un vecteur d'arboviroses d'importance secondaire, sa présence n'a longtemps été source que de peu d'inquiétudes. Cependant *Aedes albopictus* a été récemment incriminé comme le principal vecteur de l'épidémie de Chikungunya de 2006-2007 dans l'océan indien (Delatte *et al.* 2008), et son rôle dans l'épisode italien de cette maladie en 2007 ne fait guère de doute (Angelini *et al.* 2008). Au Gabon, malgré une arrivée récente, *Aedes albopictus* est déjà impliqué dans la transmission de la Dengue (Paupy *et al.* 2010). En 2010 la France a connu un coup de semonce avec pour la première fois une transmission en métropole du virus du Chikungunya. *Aedes albopictus* est ainsi devenu en quelques années une réelle menace de santé publique.

Les études récentes (Reiter 2010, EID Méditerranée données non publiées) montrent qu'*Aedes albopictus* étend son aire de répartition en Europe un peu plus chaque année à la manière d'une inquiétante tâche d'huile. Ce mode d'extension suggère la colonisation progressive par *Aedes albopictus* de nouvelles niches écologiques, présentant une pluviométrie, photopériode, un nombre de mois de froids différents de sa niche d'origine, auxquelles le moustique est en train de s'adapter. De façon surprenante très peu d'études ont été réalisées sur la composition génétique des populations d'*Aedes albopictus* et sur les bases génétiques de l'adaptation d'*Aedes albopictus* aux milieux tempérés. Ce projet de thèse vise à combler ces lacunes, en s'appuyant sur une méthode dite de genome scan (voir par exemple Paris *et al.* (2010) pour une application récente chez *Aedes rusticus*) appliquée à des données de génotypage extrêmement nombreuses issues de méthodes de séquençage de nouvelle génération (marqueurs RAD tags séquencé en Illumina, voir Hohenlohe *et al.* 2010).

Le principe du genome scan est le suivant : on considère deux populations issues d'une même population ancestrale et adaptées à deux niches écologiques différentes. On suppose que la plus grande partie du génome ne joue aucun rôle dans cette adaptation et n'est soumise qu'à l'action de la dérive génétique. Une portion mineure du génome est en revanche impliquée dans l'adaptation des populations à leur niche respective, autrement dit soumise à l'action de la sélection naturelle, ce qui la fait diverger entre les populations davantage que le reste du génome.

Il est donc a priori possible en suivant cette idée de détecter les régions du génome impliquées dans l'adaptation des populations à leur niche : ce sont les plus divergentes. D'un point de vue pratique il faut donc être en mesure de génotyper des individus des deux populations pour le plus grand nombre possible de marqueurs génétiques répartis tout au long du génome. Ces données de génotypage permettent de calculer, pour chacun des loci, un indice de différenciation entre les populations (typiquement un F_{st}). Autour de la valeur moyenne de cet indice, qui dépend de l'âge de séparation des deux populations et des flux géniques qui subsistent entre elles, on attend une certaine variation même en l'absence de sélection naturelle sur certaines régions, en raison des effets aléatoires de la dérive génétique qui agit indépendamment sur ces loci dans les deux populations. Certains marqueurs vont cependant présenter une divergence entre les populations telle qu'elle est difficilement explicable par la seule action de la dérive génétique. Ces marqueurs sont donc possiblement liés à des cibles de la sélection naturelle (phénomène d'auto-stop génétique) et fournissent donc

des régions du génome potentiellement impliquées dans l'adaptation, qui doivent être étudiées plus soigneusement.

Naturellement, plus le nombre de marqueurs utilisés est grand plus on a de chances de ne pas passer à côté de régions intéressantes. Plusieurs études de ce type ont été publiées chez différents organismes, en utilisant des marqueurs de type AFLP (Campbell et Bernatchez 2004; Fischer *et al.* 2011; Meyer *et al.* 2009). Dans le meilleur des cas, quelques centaines de marqueurs ont été utilisés, ce qui paraît dérisoire pour espérer couvrir l'intégralité d'un génome comme celui d'*Aedes albopictus* dont la taille est de l'ordre du gigabase, quand bien même les taux de recombinaison seraient faibles. Le développement récent des technologies de séquençage dites de nouvelle génération permettent désormais de s'affranchir de ce problème. Hohenlohe *et al.* (2010) ont ainsi pu réaliser un genome scan entre populations d'épinoches d'eau douce et océaniques sur 45000 marqueurs SNPs. C'est ce type d'approche qui sera utilisé dans le cadre de cette thèse, pour comparer des populations tropicales et tempérées d'*Aedes albopictus*.

Le polymorphisme nucléotidique des régions candidates ainsi isolées sera ensuite étudié afin de confirmer ou d'infirmer l'action de la sélection naturelle (balayage sélectif). *In fine* une étude fonctionnelle des meilleurs candidats ainsi que des expériences de compétitions entre souches porteuses d'allèles différents pourront être réalisées.

D'un point de vue pratique, le doctorant sera encadré par Matthieu Boulesteix et Cristina Vieira à l'UMR 5558. L'échantillonnage des moustiques est réalisé par nos collègues de l'IRD (réseau coordonné par Didier Fontenille). Le candidat idéal aura de solides bases en bioinformatique et un intérêt pour la génétique des populations.

- Angelini, P, P Macini, A C Finarelli, C Pol, C Venturelli, R Bellini, et M Dottori. 2008. Chikungunya epidemic outbreak in Emilia-Romagna (Italy) during summer 2007. *Parassitologia* 50 (1-2): 97-98.
- Campbell, D, et L Bernatchez. 2004. Generic scan using AFLP markers as a means to assess the role of directional selection in the divergence of sympatric whitefish ecotypes. *Molecular Biology and Evolution* 21 (5): 945-956.
- Delatte, H, C Paupy, JS Dehecq, J Thiria, AB Failloux, et D Fontenille. 2008. *Aedes albopictus*, vector of chikungunya and dengue viruses in Reunion Island: biology and control. *Parasite* 15 (1): 3-13.
- Fischer, MC, M Foll, L Excoffier, et G Heckel. 2011. Enhanced AFLP genome scans detect local adaptation in high-altitude populations of a small rodent (*Microtus arvalis*). *Molecular Ecology* 20 (7): 1450-1462.
- Hohenlohe, PA, S Bassham, PD Etter, N Stiffler, EA Johnson, et WA Cresko. 2010. Population genomics of parallel adaptation in threespine stickleback using sequenced RAD tags. *PLoS Genetics* 6 (2): e1000862.
- Meyer, CL, R Vitalis, P Saumitou-Laprade, et V Castric. 2009. Genomic pattern of adaptive divergence in *Arabidopsis halleri*, a model species for tolerance to heavy metal. *Molecular Ecology* 18 (9): 2050-2062.
- Paris, M, S Boyer, A Bonin, A Collado, JP David, et L Despres. 2010. Genome scan in the mosquito *Aedes rusticus*: population structure and detection of positive selection after insecticide treatment. *Molecular Ecology* 19 (2): 325-337.
- Paupy, C, H Delatte, L Bagny, V Corbel, et D Fontenille. 2009. *Aedes albopictus*, an arbovirus vector: from the darkness to the light. *Microbes and Infection / Institut Pasteur* 11 (14-15): 1177-1185.
- Paupy, C, B Ollomo, B Kamgang, S Moutailler, D Rousset, M Demanou, JP Hervé, E Leroy, et F Simard. 2010. Comparative role of *Aedes albopictus* and *Aedes aegypti* in the emergence of Dengue and Chikungunya in central Africa. *Vector Borne and Zoonotic Diseases* 10 (3): 259-266.
- Reiter, P. 2010. Yellow fever and dengue: a threat to Europe? *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles* 15 (10): 19509.