



# Caractérisation des barrières à l'hybridation de deux espèces jumelles de rongeurs afri- cains du genre *Mastomys*

Etude par simulation multi-agents à partir de deux  
expériences *in situ*

Aurore Comte

Juin 2012

Master 2 Recherche – Ecologie-Biodiversité

Spécialité Biodiversité Evolution  
Parcours Génétique et Biodiversité

UNIVERSITÉ MONTPELLIER II SCIENCES ET TECHNIQUES DU LANGUEDOC  
CENTRE INTERNATIONAL D'ÉTUDES SUPÉRIEURES EN SCIENCES AGRONO-  
MIQUES – MONTPELLIER

## Résumé

Les barrières empêchant deux espèces différentes d'avoir une descendance sont multiples. Elles peuvent prendre place avant ou après la formation du zygote. *Mastomys Natalensis* et *Mastomys erythroleucus* sont deux espèces jumelles de rongeurs africains de la famille des muridés. Au cours d'une expérience, il a été observé que leur hybridation est possible en animalerie, alors qu'en conditions de semi-liberté on n'observe aucun hybride formé.

Nous cherchons à voir dans quelles conditions un flux de gènes entre ces deux espèces serait possible. Pour cela, nous avons formalisé les conditions de cette expérience, ainsi que les paramètres d'hybridation sous la forme d'un modèle individu-centré intégrant les différents types de barrières. Nous avons calibré les barrières post-zygotiques du modèle à partir des résultats de l'expérience en cage in vivo, et les barrières pré-zygotiques à partir de ceux de l'expérience en enclos.

Les résultats obtenus nous montrent que toutes les barrières sont étroitement liées entre elles. Les barrières pré-zygotiques sont celles ayant les effets les plus importants. Elles diminuent les apparitions d'hybrides de première génération. Les barrières post-zygotiques quant à elles, agissent sur les hybrides des générations suivantes.

Le modèle est simplifié par rapport à la réalité et encore perfectible, cependant il permet d'ores et déjà de bien appréhender les conséquences, les poids respectifs et les interdépendances entre les barrières constituant la chaîne menant ou non à l'hybridation.

## Abstract

Various barriers prevent two different species to obtain offsprings. These barriers take place before or after the zygote's formation. *Mastomys Natalensis* and *Mastomys erythroleucus* are two siblings species of African rodents from the Muridae family. In a first experiment, hybridization has been observed in captivity. However, no hybrids have been observed in experimental enclosure.

We investigate under which conditions a gene flow between two species could occur. In order to answer this question, we have formalized these experiments and the hybridization parameters using an Individual Based Model which integrates the different types of barriers.

The post-zygotic barriers are calibrated using the results of the cage experiment and the pre-zygotic barriers using the enclosure experiment. Results show a tight interdependence between barriers. Pre-zygotic barriers have the strongest effect. They reduce emergence of the hybrids of the first generation. On the other hand, post-zygotic barriers reduce the number of hybrids of the following generations.

Our model is a simplification of a complex reality, it is also still perfectible. However it permits to comprehend the respective weights and interdependences of the barriers constituting the chain leading or not to hybridization.

# **Table des matières**

<b>I. Introduction .....</b>	<b>4</b>
A. Importance de l'hybridation dans les mécanismes évolutifs.....	4
B. Les barrières à l'hybridation .....	4
1. Barrières pré-zygotiques .....	5
2. Barrières post-zygotiques .....	6
C. La modélisation individu centrée .....	8
1. Approche objet .....	8
2. Modèles individu centrés (IBM) .....	8
3. Systèmes multi-agents (SMA) .....	9
<b>II. Matériels et méthodes .....</b>	<b>9</b>
A. Le modèle biologique et les expérimentations in vivo.....	9
B. Modèle et protocole de simulation .....	10
1. Barrières post-zygotiques .....	13
2. Barrières pré-zygotiques .....	16
C. Calibration/évaluation du modèle à partir de l'expérience en animalerie.....	17
1. Description de l'expérience.....	19
2. Résultats des simulations .....	19
Calibration/évaluation du modèle à partir de l'expérience en enclos .....	23
3. Description de l'expérience.....	23
4. Calibration sur deux paramètres.....	25
<b>III. Résultats : étude du modèle dans un milieu panmictique théorique.....</b>	<b>28</b>
A. Evolution des nombres diploïdes .....	28
B. Evolution du taux d'hybridation .....	30
C. Evolution de la population .....	31
D. Etude des poids respectifs des différentes barrières.....	32
<b>IV. Discussion .....</b>	<b>34</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>35</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>39</b>

**Stage principal** effectué au Centre de Biologie pour la Gestion des Populations sous la direction de Jean Le Fur et Laurent Granjon.

Soutenu le 21 Juin 2012 devant la commission d'examen.

Membres du jury signataires du PV d'examen :

Jacques David (Président), Céline Devaux, Etienne Klein, Agnès Mignot, Isabelle Olivieri, Virginie Ravigné.

# I. Introduction

L'hybridation est le croisement de deux individus de deux espèces différentes. C'est un phénomène courant, on a déjà constaté que 10% des espèces d'animaux et 25% des espèces de plantes s'hybrident avec au moins une autre espèce (Mallet, 2007).

## ***A. Importance de l'hybridation dans les mécanismes évolutifs***

On a longtemps pensé que l'hybridation ne produisait que des individus dont la valeur sélective ou fitness était inférieure à celle de leurs parents. L'hybridation était donc considérée comme un événement ayant un impact minime dans les phénomènes macroévolutifs. Cependant, les hybrides peuvent avoir aussi une fitness égale, voire supérieure à celle de leurs parents. Par ailleurs, l'hybridation et les rétrocroisements peuvent entraîner l'incorporation d'allèles d'une espèce à une autre si ces dernières sont proches génétiquement. Ce phénomène est appelé l'introgession (Borge, 2005).

L'introgession augmente la variabilité génétique en créant de nouveaux génotypes recombinants entre deux espèces, probablement encore plus rapidement que par mutation (Martinsen et al., 2001). Les hybrides sont donc des supports potentiels d'échange de gènes entre espèces. Selon les espèces hybridées, l'introgession peut être un phénomène rare (Dowling et Secor, 1997), ou un phénomène largement répandu (Johanet, 2011). Dans les deux cas, il dépend de la fréquence des hybridations ainsi que de la fitness des hybrides et des produits de backcross relativement à celle des individus « purs » (Borge et al., 2005 ; Johanet et al., 2011). L'hybridation et l'introgession créent donc des variants génétiques qui pourront être sélectionnés s'ils apportent un avantage évolutif (Sain et al., 2002 ; Song et al., 2011) et aboutir éventuellement à de la spéciation (Mallet, 2007 ; Arnold et Martin, 2010). La nouvelle espèce créée pourra alors, selon son potentiel adaptatif, soit occuper l'une ou l'autre des niches parentales, soit occuper une troisième niche (Day et Schluter, 1995). Dans le premier cas, on pourra parfois observer la disparition d'une ou des deux espèces parentales en faveur de l'espèce hybride. Les hybrides ont ainsi pu être à l'origine de nouvelles lignées au cours de l'évolution (Arnold et Hodges, 1995), et l'hybridation peut donc être considérée comme un des moteurs de la spéciation (Dowling et Secor, 1997 ; Huxel, 1999 ; Mallet, 2007).

## ***B. Les barrières à l'hybridation***

Dans le cadre du concept biologique de l'espèce, deux espèces différentes ne peuvent par définition pas avoir une descendance pérenne (Mayr, 1942). Il existe donc des barrières empêchant la formation des hybrides ou des produits de backcross, et donc les flux de gènes entre espèces. Par exemple, chez les criquets (Maroja et al., 2009), on observe que deux espèces sont très semblables génétiquement et morphologiquement mais leur écologie, leur développement et leur comportement ont divergé, empêchant l'échange de gènes. Les barrières empêchant les flux de gènes inter-spécifiques peuvent être (Butlin, 2012) :

- pré-zygotiques, empêchant la fécondation et donc la formation d'un œuf : choix et préférence du partenaire (Ptacek, 2000), reproduction des deux espèces à des saisons différentes, incompatibilité génétique ou génomique (Thomas et al., 2010)...
- post-zygotiques, allant de la non viabilité de l'œuf (problèmes de développement, mortalité...) jusqu'à la stérilité de l'hybride : fonctionnalité des testicules, forme des spermatozoïdes, non-attractivité des hybrides ... (Amos, 2007; Thomas et al., 2010).

Plusieurs mécanismes d'isolements se développent en même temps et agissent ensemble afin de permettre la coexistence des espèces et empêcher le flux de gènes (Coyne et Orr, 1998). « Une barrière au flux de gènes peut ne pas être due à une seule anomalie mais à l'accumulation de plusieurs » (Brown et O'Neill, 2010). Par exemple, dans le cas de papillons, la barrière pré-zygotique (préférence, comportement) contribue à 87% de la réduction du flux de gènes tandis que la barrière post-zygotique (échec de l'éclosion) y contribue à environ 11% (Munoz et al., 2010).

## 1. Barrières pré-zygotiques

La principale barrière pré-zygotique est comportementale et concerne le choix du partenaire sexuel. Les membres d'un sexe ont donc la capacité de reconnaître les membres du sexe opposé de leur propre espèce (Tregenza et Wedell, 2000).

Les préférences de partenaires impliquent chez les mammifères une grande variété de signaux olfactifs, acoustiques, visuels et/ou tactiles (Ptacek, 2000, Page et al., 2001 ; Amos, 2007). Les signaux olfactifs sont très importants pour la reconnaissance des congénères avant l'accouplement, surtout chez les rongeurs (Ptacek, 2000). Dans le cas de *Mus musculus musculus* et *Mus musculus domesticus*, le signal est basé sur des protéines urinaires et salivaires (Voslejerova – Bimova et al., 2011).

La préférence des individus pour leurs congénères peut être due à plusieurs processus :

L'homogamie positive correspond au choix du partenaire sur la base de la compatibilité génétique. On constate en effet que souvent, les individus les plus semblables génétiquement se choisissent. C'est un processus très répandu et il existe d'abondantes évidences de sa présence dans les zones hybrides (Tregenza et Wedell, 2000). La barrière pré-zygotique est souvent efficace et suffit à empêcher la perte de gènes dans des hybrides à faible valeur sélective (Voslejerova – Bimova et al., 2011).

L'empreinte génétique est un procédé par lequel le choix du partenaire est influencé très jeune en prenant un des deux parents comme modèle (Irwin et Price, 1999). Elle a été définie comme le moyen par lequel de jeunes oiseaux apprennent à trouver un congénère pour partenaire une fois adulte. Par ailleurs, delBarco et al. (2010) ont observé que, chez les hamsters, la reconnaissance spécifique n'était pas innée. En effet, si elles n'ont jamais vu de mâle de leur vie, les femelles hamster choisiront indifféremment un mâle de leur espèce ou un mâle d'une espèce différente. Après une première mise en contact avec des mâles de leur espèce, les femelles s'accoupleront moins avec les mâles de l'espèce différente qu'avec les mâles de leur propre

espèce. De plus, les comportements de reconnaissance diffèrent si les animaux sont dans une cage (où ils ne peuvent s'éviter) ou en liberté (Lynch et O'Hely, 2001). Chez des orthoptères, Hochkirch et al. (2007) ont ainsi observé que le succès reproducteur interspécifique était plus élevé en cage qu'en liberté.

Ces comportements sont souvent dus aux coûts de reproduction très élevés en cas de reproduction avec les membres de la mauvaise espèce (Tregenza et Wedell, 2000) et peuvent entraîner un isolement reproductif entre deux populations divergentes (Kirkpatrick, 2000).

Cependant, si de nombreuses espèces ont tendance à choisir leurs congénères pour partenaires, certaines peuvent agir différemment. Par exemple, lorsque deux espèces différentes s'hybrident, les femelles peuvent choisir de s'accoupler plutôt avec un mâle de leur propre espèce, de l'autre espèce, ou un mâle hybride. (Hochkirch et al., 2007 ; Maroja et al., 2009 ; Wyman et al., 2011).

## 2. Barrières post-zygotiques

Après l'accouplement, une autre barrière concerne la compatibilité des caryotypes des deux espèces en présence. Toutes les situations peuvent se rencontrer lors des croisements : il peut arriver que les espèces parentales aient des nombres chromosomiques identiques ou différents. Dans les deux cas, les génotypes peuvent être compatibles ou non (Taylor, 2000; Sain et al., 2002 ; Maputla et al., 2011). Si l'incompatibilité est trop importante, le zygote n'arrivera pas à terme. Dans une moindre mesure, il ne pourra pas effectuer de méiose et sera donc stérile.

Lors de la différenciation de deux populations en deux espèces différentes, les barrières post-zygotiques, notamment la stérilité, sont généralement les premières barrières à apparaître. La fitness des hybrides diminue, puis on voit apparaître d'abord la stérilité pour le sexe hétérogamétique d'après la règle de Haldane (Haldane, 1922), puis pour les deux sexes (Forsdyke, 2000).

La règle de Haldane (1922) énonce que lorsque dans la descendance du croisement de deux espèces un sexe est absent, rare ou stérile, il s'agit du sexe hétérogamétique (Schilthuisen et al., 2011). Cette règle a été confirmée dans une large palette d'études touchant à des types d'organismes différents, que le sexe hétérogamétique soit mâle ou qu'il soit femelle. Cependant, malgré la large validité de la règle de Haldane, le mécanisme génétique responsable de la stérilité des hybrides mâles n'a pas été clairement déterminé chez les mammifères (Matsuda et al., 1990). Aujourd'hui, plusieurs théories s'affrontent pour expliquer la stérilité hétérogamétique (Schilthuisen et al., 2011) :

- Les gènes de stérilité mâles sont sujets à la sélection sexuelle. Ils subissent donc plus de pression et évoluent plus vite (Wu et al., 1996 ; Schilthuisen et al., 2011). Par ailleurs contrairement au X, le Y n'est pas capable de réparer son ADN en réalisant des crossing-over (Short, 1997).
- Il y aurait une incompatibilité entre le Y d'une espèce et le X d'une autre. En effet, les gonosomes évoluent plus rapidement que les autosomes. L'appariement entre le X et le Y est donc impossible à cause de la divergence de la région pseudo-autosomique (Palmer et al., 1995 ; Rugarli et al.,

1995 ; Forejt, 1996 ; Axenovich et al., 1998 ; Davisson et al., 2007). Le X d'une espèce peut donc être compatible avec les autosomes de l'autre espèce mais pas avec son Y (Wu et al., 1996). Par ailleurs, certains gènes du Y contrôlent des aspects du développement du sexe mâle et de la fertilité (Graves et O'Neill, 1997). Ces gènes interagiraient avec ceux sur le X et empêcheraient l'animal de devenir une femelle par défaut. Dans le cas d'une hybridation, l'interaction échouerait et l'hybride souffrirait de stérilité ou de l'absence d'autres caractères mâles (Graves et O'Neill, 1997).

- La stérilité des hybrides mâles de première génération pourrait être expliquée par un déséquilibre entre le chromosome X qui est en un seul exemplaire dans le génome, et les autosomes présents chacun en deux exemplaires (Muller, 1940 ; Wu et al., 1996 ; Graves et O'Neill, 1997).
- D'autres théories suggèrent soit une interaction génétique entre les chromosomes X et Y, soit une incompatibilité entre le Y et les autres chromosomes du génome due à une évolution plus rapide du chromosome Y que des autres chromosomes (Wu et al., 1996). Chez les souris, une part de cette stérilité serait due à un mauvais appariement des chromosomes X et Y des mâles hybrides pendant la méiose (Matsuda et al., 1990).
- Il a été montré que le chromosome X a une forte incidence sur la stérilité des mâles hybrides. (White et al., 2011). Par exemple, au moins quatre régions du chromosome X de *Mus mus musculus* causent des phénotypes stériles quand elles sont introgressées dans un génome de *Mus mus domesticus* (White et al., 2011). Le chromosome X, subissant de nombreuses inversions, porte la plupart des gènes liés aux barrières post-zygotiques (Borge et al., 2005 ; Butlin, 2005; Neiman et Linksvayer, 2006 ; Khadem et al., 2011 ).

Ces hypothèses expliquent certains cas de stérilité hybride dans les drosophiles ou les souris mais aucune n'est suffisamment générale pour prendre en compte toutes les observations (Graves et O'Neill, 1997 ; Coyne et Orr, 1998).

Un autre point essentiel de la génétique de la spéciation est l'épistasie. Le modèle standard de Dobzansky-Muller (Bordenstein et Drapeau, 2001) énonce que la stérilité et la non viabilité hybride sont causées par des jeux de gènes complémentaires en interaction (Orr, 1996 ; Bordenstein et Drapeau, 2001). Un allèle codant pour un phénotype normal dans sa propre espèce cause une non-viabilité hybride ou une stérilité dans le background génétique d'une autre espèce (Coyne et Orr, 1998).

Dans les cas où on observe une dépression hybride, les F1 hybrides sont fertiles mais les générations suivantes sont non viables ou stériles (Oka et al., 2004). Les allèles de deux loci (ou éléments génomiques) interagissant l'un avec l'autre peuvent par exemple devenir chacun

homozygotes d'une façon empêchant l'interaction ou bien rendant l'interaction délétère (Oka et al., 2004 ; Rhode et al., 2005 ; Holleley et al., 2011 ; White et al., 2011).

L'hybridation apparaît donc comme un phénomène complexe comportant une séquence d'étapes en étroite interdépendance.

**Dans ce contexte, dans l'ensemble de la chaîne de l'hybridation et de l'introgession, on peut se demander quels sont le poids respectif et le niveau d'interdépendance des différentes barrières pré- et post-zygotiques constituant la chaîne menant ou non au succès de l'hybridation. On peut également se demander si l'efficacité de ces mécanismes est susceptible de varier en fonction du contexte dans lequel évoluent les populations et si, dans certaines conditions, l'hybridation et l'introgession peuvent être facilitées.**

Afin de coder dans le même modèle l'ensemble diversifié des barrières pour appréhender leurs poids respectifs dans le succès ou non de l'hybridation, le meilleur choix semble être celui de l'utilisation d'un modèle multi-facteurs.

### ***C. La modélisation individu centrée***

Les modèles mathématiques sont efficaces pour étudier certains aspects bien circonscrits ou délimités d'une réalité (Reyes, 2000 ; Hayashi et Kawata, 2002 ; Demon et al., 2007). Ils peuvent cependant être moins efficaces lorsqu'il est nécessaire de représenter des situations complexes, telles que par exemple celles que l'on rencontre dans le processus d'hybridation. Dans ce contexte, la modélisation informatique a proposé des approches intéressantes avec notamment la programmation orientée objet, les modèles individu centrés (« Individual-Based Models », IBM) ou les systèmes multi-agents (SMA).

#### **1. Approche objet**

La programmation orientée objet est une démarche permettant de structurer des systèmes larges et diversifiés (comme ici des gènes, des chromosomes, des rongeurs, des environnements). Elle ne considère pas le problème comme un groupe de fonctions mais comme un groupe d'objets. Ces objets sont organisés en classes et possèdent des propriétés et des comportements communs à l'ensemble des objets de la classe (Fritzson, 2004). Les activités combinées des objets et leurs interactions correspondent à la dynamique globale du système (Parrot et Kok, 2000 ; Garrido, 2009). Lorsque les éléments représentés sont en interaction, on peut faire appel à des implémentations sophistiquées de cette approche telles que les modèles individu centrés (IBM).

#### **2. Modèles individu centrés (IBM)**

En écologie, les interactions et les processus auxquels les individus sont confrontés peuvent être interdépendants et hiérarchisés (Reuter et al., 2005). L'utilisation d'un IBM permet d'appréhender les relations entre les traits des individus et la dynamique du système (Grimm et Railsback, 2005). Ces méthodes sont particulièrement utilisées pour simuler les dynamiques de population (Uchmanski et Grimm, 1996) par leur



faculté à intégrer plusieurs facteurs qui les influencent (DeAngelis et Gross, 1991; Lomnicki, 1999 ; Kostova et al., 2004 ; Breckling et al., 2005 ; DeAngelis et Wolf, 2005).

### 3. Systèmes multi-agents (SMA)

Un Système Multi-Agent (Ferber, 1999 ; Weiss, 1999 ; Wooldridge, 2002) est une extension de l'approche IBM. Il est défini comme étant un ensemble d'agents. Un agent est un système informatique capable d'actions semi-autonomes dans un environnement afin d'atteindre ses objectifs. Les agents perçoivent l'environnement, ils peuvent s'y déplacer, peuvent le modifier et s'y adapter (Bousquet et Le Page, 2004).

La combinaison des fonctionnalités issues des approches objet, IBM et SMA apparaît suffisamment souple d'emploi pour permettre d'aborder de façon intégrée les différents mécanismes comportementaux, populationnels et cytogénétiques impliqués dans la question de l'hybridation. L'utilisation d'un modèle permettra aussi d'aller plus loin que l'expérimentation *in vivo* qui, pour des raisons techniques et logistiques, ne peut-être que limitée dans l'ampleur et dans le temps. Par le biais du modèle, nous allons pouvoir simuler plus d'individus que dans le protocole expérimental biologique et les faire évoluer pendant plus de générations.

## II. Matériels et méthodes

### A. Le modèle biologique et les expérimentations *in vivo*

Le genre *Mastomys* (rats à mamelles multiples, rongeurs de la sous-famille des Murinés), renferme plusieurs espèces abondantes dans de nombreuses régions de l'Afrique subsaharienne (Granjon et al., 1997 ; Lecompte et al., 2005). Plusieurs de ces espèces peuvent être nuisibles pour les cultures ou les récoltes et/ou être des réservoirs/vecteurs de maladies humaines, comme par exemple *M. natalensis*, vecteur du virus de la fièvre de Lassa ou *M. coucha*, porteuse de la peste.

Au moins quatre de ces espèces sont des espèces jumelles, qui ont cependant chacune un caryotype spécifique permettant de les caractériser de façon non ambiguë (Lecompte et al., 2005). L'évolution chromosomique du genre *Mastomys* a impliqué au moins sept types de réarrangements, les plus fréquents étant des inversions péricentriques, qui apparaissent comme des événements récurrents dans l'évolution de ce genre. On observe également du polymorphisme chromosomique intraspécifique (Britton-Davidian et al., 1995). Malgré cela, toutes les espèces jumelles de *Mastomys* peuvent être croisées (Duplantier et al., 1996).

Dans les expériences utilisées ici comme support à l'étude (L. Granjon et al., in prep.), deux espèces de *Mastomys* présentes au Sénégal ont été utilisées : *Mastomys natalensis* ( $2n = 32$ ,  $NFa = 52 - 54$ ) et *Mastomys erythroleucus* ( $2n = 38$ ,  $NFa = 50 - 56$ ). Au Sénégal, *M. erythroleucus* est ubiquiste (commensal et sauvage) tandis que *M. natalensis* est exclusivement commensal (Granjon et al., 1987; Granjon et Duplantier, 1993).

Les femelles de *Mastomys erythroleucus*, après une gestation de 21 jours, donnent naissance à 7,5 jeunes, dont 66 % survivent au sevrage. L'intervalle moyen entre deux portées successives est de 61 jours. Les

femelles de *M. natalensis*, après une gestation de 21 jours produisent 6,5 jeunes tous les 53 jours et 50 % d'entre eux survivent au sevrage (Duplantier et al., 1996).

Un protocole expérimental a été réalisé au Sénégal portant sur l'hybridation de ces deux espèces de rongeurs du genre *Mastomys*. Le protocole est composé de deux expériences concomitantes. Une première expérience de croisements planifiés a été réalisée en animalerie, elle a permis d'appréhender les aspects post-zygotiques de l'hybridation (fitness, etc.). La deuxième expérience a été réalisée en enclos afin d'évaluer les aspects pré-zygotiques de cette hybridation (homogamie positive ou assortative mating, etc.) Les éléments nécessaires à l'étude de la problématique posée sont donc mis en place.

Il n'y a pas de différences significatives pour le nombre de petits par portée, le nombre de portées par couple, et la survie des petits entre les couples homospécifiques et les couples hétérospécifiques : la production d'hybrides de première génération ne pose donc pas de problème particulier.

Cependant, les mâles hybrides de cette F1 présentent des testicules atrophiés et sont stériles. Les femelles hybrides de F1 sont parfois fertiles, et dans ce cas elles ont un nombre de portées et de petits par portée plus faible que les lignées pures. Les petits ont également un taux de survie plus faible.

Dans les enclos on a observé que *M. erythroleucus* tendait à dominer numériquement *M. natalensis*. Aucune hybridation n'y a été observée.

Nous pouvons faire l'hypothèse forte que des facteurs comportementaux sont en cause dans cette hybridation : en présence de choix de partenaires (dans les enclos), on n'observe aucune hybridation, tandis qu'en l'absence de choix (dans les cages) une hybridation est observée. Nous pouvons donc émettre l'hypothèse que nous sommes ici en présence d'une barrière pré-zygotique basée sur la reconnaissance des partenaires congénères associée à une attractivité supérieure par rapport à celle des partenaires potentiels de l'autre espèce.

L'influence des facteurs cytogénétiques est suggérée par les résultats des expériences réalisées en cages où nous avons observé une stérilité mâle des hybrides de F1 et une réduction nette de la fertilité des femelles hybrides F1. Ceci suppose la présence d'une barrière post-zygotique, probablement liée à la difficulté de réaliser une méiose correcte (et donc de produire des gamètes équilibrés) chez les hybrides.

## ***B. Modèle et protocole de simulation***

La modélisation de cette problématique est développée dans un environnement de travail appelé Eclipse, avec le code Java. Nous utilisons également le logiciel Repast Symphony (<http://repast.sourceforge.net/>) pour visualiser le modèle. Les étapes de la modélisation envisagées sont les suivantes.

Dans cette étude, nous utilisons deux espèces de rongeurs, *Mastomys erythroleucus* et *Mastomys natalensis* possédant respectivement des nombres diploïdes (2n) de 38 et 32 chromosomes, soit 16 et 19 paires de chromosomes, dont une paire de chromosomes sexuels chacun. Les caryotypes des deux espèces sont tout d'abord formalisés en créant des chromosomes portant des gènes. Les deux génomes pourront créer des gamètes par un processus de méiose simulé intégrant un crossing-over. Deux gamètes de deux individus différents peuvent ensuite fusionner en un nouveau génome diploïde. Si, lors de la fécondation, deux gamètes ne sont pas compatibles, nous obtenons alors un individu qui n'arrive pas à terme. Cette incompatibilité cytogénétique est la

première barrière post-zygotique que nous avons modélisée. Dans le cas où deux gamètes équilibrés parviennent à se combiner pour produire *in fine* un individu normal, ce dernier, une fois parvenu à la maturité sexuelle, peut éventuellement créer des gamètes à son tour et se reproduire avec un autre individu du sexe opposé. Tous les individus viables naissent, vivent, meurent et peuvent se déplacer dans leur environnement en fonction de leur perception de ce dernier.

Une fois toutes ces données formalisées, un premier test est effectué dans un environnement théorique afin de voir si les croisements inter et intra-spécifiques se réalisent selon les attendus. Les indicateurs que nous observons sont le nombre d'individus *M. erythroleucus*, le nombre d'individus *M. natalensis*, le nombre d'hybrides, le taux d'hybridation, le nombre d'individus introgressés et le nombre diploïde. Selon les résultats de ce test, nous procédons à un ajustement des paramètres cytogénétiques de notre modèle.

Les barrières post-zygotiques autres que les barrières cytogénétiques déjà en place sont ensuite formalisées les unes après les autres. A chaque ajout de barrière nous effectuons un nouveau test dans un environnement théorique, avec des indicateurs supplémentaires, tels que la taille des portées. Selon les résultats de ces tests, nous procédons à un nouvel ajustement des paramètres du modèle.

L'expérience en animalerie est alors formalisée et simulée dans un environnement reproduisant le protocole utilisé *in vivo*. L'expérience est reproduite dans le modèle mais avec une démultiplication du nombre de croisements ; ce que l'ordinateur permet aisément. En comparant nos résultats avec ceux trouvés *in vivo*, nous pouvons calibrer définitivement les processus cytogénétiques et les barrières post-zygotiques et obtenir en sortie une mécanique génétique opérationnelle que nous pouvons alors réinjecter dans les rongeurs de l'expérience en enclos simulée.

De nouveaux traits correspondants aux barrières pré-zygotiques sont alors créés. Ces traits correspondront à la reconnaissance olfactive d'un rongeur envers un autre, et à la réaction de celui-ci selon l'odeur perçue. Par exemple, s'il perçoit un congénère du sexe opposé, il va avoir beaucoup de chance de s'accoupler avec ce dernier mais s'il perçoit un hybride il va avoir plus de chance de le rejeter. Ces traits sont multigéniques et sont adaptés aux deux espèces (G. Ganem, comm. Pers., 2012). Un nouveau test sur milieu théorique est alors effectué et ses résultats seront analysés.

Enfin, le protocole de l'expérience en semi-liberté est reproduit dans un environnement mimant les enclos de l'expérience *in vivo*. Des rongeurs sont produits par le modèle et des rencontres simulées. Nous suivons les indicateurs d'hybridation et analysons les résultats obtenus. Si nous retrouvons un individu ayant eu un ancêtre hybride et qui, à force de rétrocroisement a retrouvé un caryotype de *M. natalensis* ou de *M. erythroleucus*, nous pourrions conclure que nous avons eu une introgression et étudier les mécanismes qui l'ont rendue possible. Si ce n'est pas le cas, nous concluons que les barrières pré et/ou post-zygotiques empêchent les flux de gènes entre *M. natalensis* et *M. erythroleucus*. Nous pourrions alors discuter et conclure sur le rôle et le poids respectifs des différents facteurs intervenant dans le processus d'hybridation.

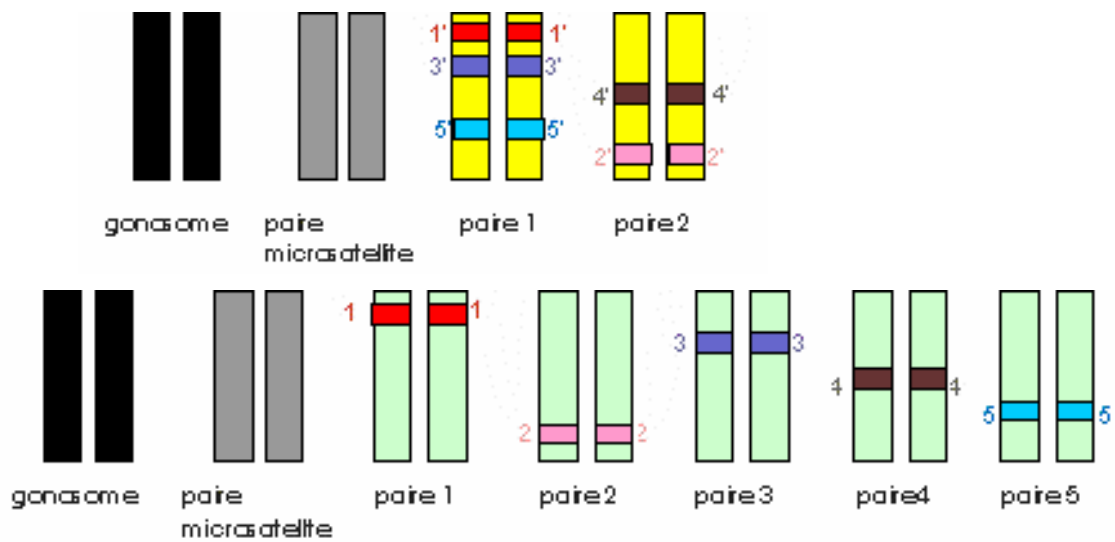


Figure 1: caryotype modélisé de *Mastomys natalensis* (en haut) et de *Mastomys erythroleucus* (en bas). Chaque rectangle vertical correspond à un chromosome. Deux chromosomes côte à côte forment une paire. Chaque bande colorée et numérotée correspond à un gène. Chaque gène est présent en deux exemplaires dans le génome : une fois sur chaque chromosome de la paire. Les gènes de la même couleur (et du même numéro) dans les deux génomes, sont des gènes homologues.

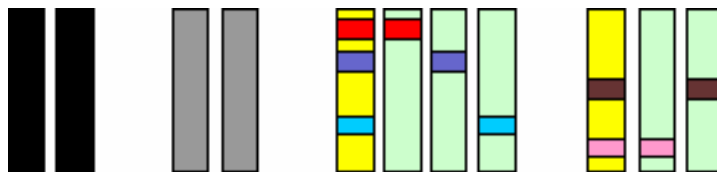


Figure 2 : caryotype modélisé d'un hybride (*M. natalensis* x *M. erythroleucus*) de première génération. Chaque bloc de chromosomes correspond à un multivalent formé au cours de la prophase I de méiose de cet hybride.

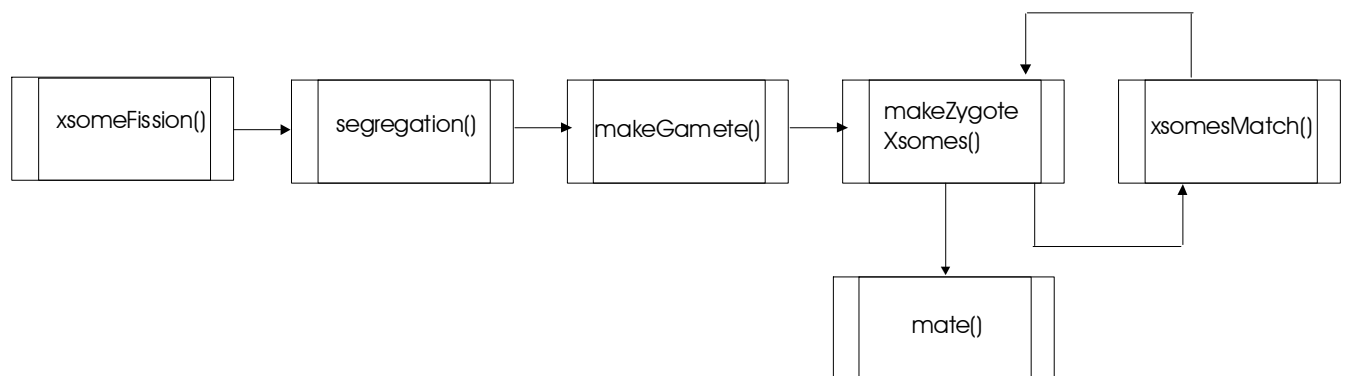


Figure 3 : Organigramme général de l'enchaînement des procédures modélisées de méiose et de fécondation.

## 1. Barrières post-zygotiques

### a) Barrières liées au caryotype

#### (1) Littérature

Nous avons vu dans l'introduction qu'une première barrière post-zygotique est la compatibilité des gamètes des deux espèces. S'ils ne sont pas compatibles, le zygote n'arrivera pas à terme.

#### (2) Choix de représentation

Pour notre modèle, nous avons simplifié le caryotype des deux rongeurs. Nous avons choisi un nombre diploïde de  $2N = 14$  pour *Mastomys erythroleucus* et de  $2N = 8$  pour *Mastomys natalensis* (Figure 1). Ces nombres respectent la différence réelle de 6 chromosomes entre les deux génotypes. Dans chacun des deux caryotypes se trouve une paire de gonosomes et une paire de chromosomes contenant des microsatellites (utilisée dans une étude antérieure). Les autres chromosomes sont des autosomes. Le nombre d'autosomes est différent entre les deux génomes. En effet, au cours de la divergence de *M. natalensis* (*M. huberti* et *M. coucha*) et de *M. erythroleucus* à partir de l'ancêtre commun des *Mastomys*, on observe qu'au cours de sa spéciation *M. natalensis* a subi entre autre une fusion centrique, tandis que *M.erythroleucus* a subi entre autre une fission (Britton-Davidian et al., 1995). Ce sont ces deux importants remaniements que nous avons mis en avant dans la simplification des caryotypes.

On considère que les deux génomes contiennent le même nombre de gènes (5 gènes), mais répartis de façon différente sur les autosomes. Par ailleurs, chaque gène possède un homologue dans l'autre espèce (par exemple le gène 1 chez *M. erythroleucus* est l'homologue du gène 1' chez *M.natalensis*).

Au cours de la prophase de méiose d'un hybride, on aura formation de multivalents constitués de chromosomes contenant des gènes homologues (Figure 2).

Dans notre modèle, nous avons formalisé de façon simplifiée la méiose et la fécondation selon une séquence d'étapes, présentées ci-dessous (Figure 3 ; les organigrammes informatiques pour chaque procédure sont présentés en annexe).

La première procédure ségrège les chromosomes (Segregation()); Figure 20, annexes), n'est utilisée que pour les génomes hybrides. Elle consiste à créer de façon aléatoire deux gamètes complémentaires possédant chacun N chromosomes et les 5 gènes.

Lors de la procédure suivante (makeGamete() ; Figure 21, annexes), pour les génomes hybrides, l'un des deux gamètes est choisi au hasard. Pour les génomes non hybrides, un gamète est créé à partir du génome de l'individu.

La procédure suivante (`XsomeMatch()` ; Figure 17, annexes) élabore des chromosomes artificiels afin que le futur génome à  $2N$  de l'individu issu des deux gamètes soit constitué de paires de chromosomes (et non de multivalents). Des gènes venant de chromosomes différents de *M. erythroleucus* sont donc réunis sur le même chromosome afin de correspondre à un chromosome *M. natalensis*.

Ensuite (`makeZygoteXsome()` ; Figure 16, annexes), les deux gamètes sont fusionnés et une liste de paires de chromosomes est formée.

La procédure suivante (`mate()` ; Figure 18, annexes) attribue une classe au nouveau génome en fonction du génome de ses parents. Si les deux parents sont des *M. natalensis*, il sera un *M. natalensis*. Si les deux parents ont des génomes de classes différentes ou bien s'ils sont hybrides tous les deux, l'individu aura un génome *Mastomys*, sans précision de l'espèce.

Puis, une nouvelle procédure (`xsomeFission()` ; Figure 19, annexes), va dissocier les chromosomes artificiels créés par `xsomeMatch` pour recréer les chromosomes d'origine. C'est ce génome qui va à son tour subir la méiose commençant par la procédure `segregation()`.

Il arrive que des incompatibilités caryotypiques apparaissent lorsque deux gamètes vont être fusionnés. Ces incompatibilités créent des génomes aberrants dont les zygotes porteurs meurent avant leur naissance. Des points de contrôle existent tout au long du processus afin d'injecter un allèle létal dans les génomes des zygotes destinés à mourir. L'expression de l'allèle se fait au moment de la parturition.

Ces points de contrôles, répartis dans les différentes procédures, sont de plusieurs types :

- Lors de l'appariement des chromosomes (procédure `xsomeMatch()`) :
  - ✓ Si en cherchant un gène d'un chromosome d'un des deux gamètes, on ne trouve pas un gène homologue dans l'autre gamète, un allèle létal est ajouté.
  - ✓ Si un chromosome d'origine *M. natalensis* contient plusieurs gènes en synténie, alors son homologue doit contenir autant de gènes homologues. Si l'un d'entre eux n'est pas trouvé dans le gamète du partenaire, un allèle létal est ajouté.
  - ✓ Si dans l'ensemble des paires d'homologues obtenus à la fin de l'appariement, l'une d'entre elle possède un chromosome avec un nombre différent de gènes par rapport à son homologue, un allèle létal est ajouté.
- Dans la création de la liste de paires de chromosomes du zygote (procédure `makeZygoteXsomes()`) :
  - ✓ Si dans l'ensemble des paires d'homologues obtenus à la fin de `makeZygoteXsomes()` l'une d'entre elles possède un chromosome avec un nombre de gènes différent de son homologue, un allèle létal est ajouté.

## b) Barrières liés à l'équilibre génique

### (1) Littérature

Dans ce cas d'hybridation, on a observé qu'il était facile de produire des hybrides mais que ces hybrides étaient beaucoup moins fertiles, voire stériles et que leurs descendants éventuels avaient une viabilité réduite, en plus d'une fertilité faible. Ce phénomène, appelé dépression hybride ou hybrid breakdown, est dû à des actions délétères entre loci au sein des hybrides (Oka et al., 2004 ; White et al., 2011). Un hybride de F1 est entièrement hétérozygote, mais suite à des backcross, un hybride de n<sup>ième</sup> génération peut devenir homozygote différemment à deux locus qui devraient interagir entre eux, d'une façon empêchant l'interaction (Oka et al., 2004).

### (2) Choix de représentation

Pour modéliser la dépression hybride, nous avons cherché à la représenter par une courbe ayant en abscisse le taux d'hétérozygotie de l'individu représenté par son nombre de gènes d'origine *natalensis* sur son nombre de gènes total (Figure 4).

Nous émettons les hypothèses suivantes :

- Si ce taux vaut 0, les gènes sont tous d'origine *erythroleucus* et l'individu a 100% de chance de survie.
- Si ce taux vaut 1, les gènes sont tous d'origine *natalensis* et l'individu a 100% de chance de survie.
- Si ce taux vaut 0.5, les gènes sont à moitié d'origine *erythroleucus* et à moitié d'origine *natalensis*. Le génome est bien équilibré et l'individu a 100% de chance de survie.
- Entre ces trois valeurs, le pourcentage de survie de l'individu décroît lorsque le génome devient moins équilibré, empêchant les interactions épistatiques de se faire correctement.
- En tenant compte des quatre hypothèses précédentes nous obtenons une courbe sinusoïde de fonction :  $y = \frac{1}{2} (\sin(4\pi x + \frac{\pi}{2}) + 1)$

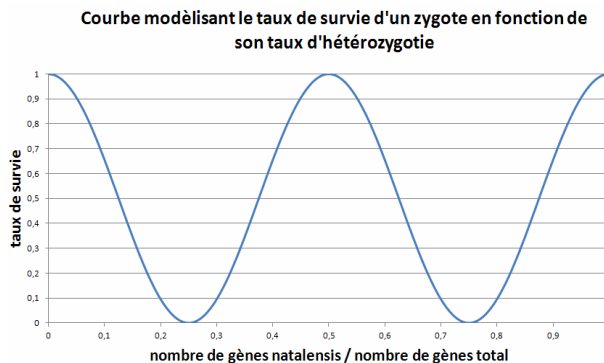


Figure 4 : Courbe modélisant le taux de survie d'un zygote en fonction de son taux d'hybridation. Les individus dont le taux de survie est 1 n'ont pas de problème d'épistasie et ont 0% de chance de mourir avant la naissance pour ce type de problème. Les individus dont le taux de survie est 0 ont 100% de chance d'être éliminés avant la naissance par cette barrière.

Chaque individu possède un taux de survie se situant entre 0 et 1. Un chiffre aléatoire entre 0 et 1 est tiré pour chaque individu. Si ce chiffre est inférieur au taux de survie de l'individu, Comme pour la barrière caryotypique, un allèle létal est implanté dans l'individu et ce dernier meurt avant la naissance. Dans le cas contraire, l'allèle n'est pas implanté et il survit.

### **c) Règle de Haldane**

#### ***(1) Littérature***

La règle de Haldane (1922) énonce que lorsque dans la descendance du croisement de deux espèces un sexe est absent, rare ou stérile, il s'agit du sexe hétérogamétique (Schilthuizen et al., 2011).

D'après les résultats des expériences *in vivo*, les hybrides de F1 suivent la règle de Haldane (Haldane, 1922) : les mâles sont complètement stériles et les femelles seulement partiellement fertiles. Nous allons donc devoir coder des traits de la stérilité et de la fertilité hybride dans les génomes et le phénotype des individus.

#### ***(2) Choix de représentation***

Plusieurs théories s'affrontent. Nous avons choisi de nous appuyer uniquement sur les observations et de considérer que les mâles hybrides, c'est-à-dire ayant au moins un gène provenant d'une espèce différente que ses autres gènes, sont stériles.

Dans le modèle, un allèle létal sera implanté d'office dans tous les gamètes d'un hybride mâle. Ce qui entraîne ainsi la mort avant la naissance de tous ses descendants potentiels.

Nous considérerons que les barrières cytogénétiques correspondent uniquement aux problèmes d'appariement caryotypiques décrits plus haut. Les barrières de la règle de Haldane et de la dépression hybrides sont quant à elles considérées comme étant des barrières géniques, et non cytogénétiques.

## **2. Barrières pré-zygotiques**

#### ***(1) Littérature***

Comme nous l'avons vu précédemment dans l'introduction, chez les rongeurs la reconnaissance est essentiellement olfactive. La préférence des individus pour leurs congénères peut dépendre quant à elle de différents processus dont deux nous ont paru importants : l'homogamie positive et le contexte environnemental.

La reconnaissance olfactive entre individus est probablement multigénique. La combinaison des allèles liés à l'olfaction constituerait une signature composite de l'individu ; plus deux individus auraient une signature (combinaison de gènes) proche, plus ils seraient enclins à se reproduire (Ganem, comm. Pers., 2012).

#### ***(2) Choix de représentation***



Nous avons choisi deux processus parmi ceux proposés par la littérature.

- **Homogamie positive :**

Pour représenter l'homogamie positive, nous avons à nouveau utilisé le ratio nombre de gènes d'origine *natalensis* d'un individu sur son nombre de gènes total. Ce ratio a été calculé pour les deux individus du couple potentiel, puis nous avons calculé la valeur absolue de leur différence.

Cette valeur est comprise entre 0 et 1. Plus elle est proche de 0 et plus les deux individus ont un grand nombre de gènes en commun (compatibles) et plus ils ont tendance à se reproduire ensemble, plus elle est proche de 1 et plus les deux individus sont incompatibles et ne se reproduisent pas ensemble.

- **Influence du contexte de la population :**

Pour modéliser cette influence, nous avons utilisé un nouveau ratio : le nombre d'individu de la même espèce que l'animal a dans son champ de vision sur le nombre d'individus total dans son aire de perception. Cette valeur est comprise entre 0 et 1. Si elle est égale à 0, il n'y a pas de congénère dans son champ de vision. Si elle est égale à 1, il n'y a que des congénères dans son aire de perception.

Si la « population » est bien équilibrée (les deux espèces sont présentes en même quantité), trouver un partenaire n'est difficile pour aucune des deux espèces, les individus tiennent compte de l'homogamie positive. Si la population n'est pas bien équilibrée, les individus d'une des deux espèces sont en manque de partenaires leur ressemblant. Pour avoir néanmoins des descendants, ils vont se tourner vers les individus de l'autre espèce, sous condition d'homogamie positive.

Pour savoir si deux individus vont s'accoupler ou non, une moyenne est faite entre l'estimation de l'abondance des différentes espèces dans leurs aires de perception et leur compatibilité génétique. Nous obtenons alors la probabilité de reproduction entre deux individus à un moment donné de l'évolution de la population simulée.

### ***C. Calibration/évaluation du modèle à partir de l'expérience en animalerie***

Des croisements systématiques entre *M. natalensis*, *M. erythroleucus* et leurs hybrides ont été réalisés *in vivo* dans des cages contenant chacune 2 individus. Les premiers tests ont consisté à vérifier si l'hybridation entre ces deux espèces de *Mastomys* était possible, quel était le succès de cette hybridation, le nombre de portées, de jeunes par portée, et la survie en fonction du temps des hybrides F1 créés. Une seconde batterie de tests a servi à tester la fécondité des hybrides F1. La production d'individus fertiles issus de backcross étant apparue possible, on peut alors émettre l'hypothèse que l'introgession de certains gènes d'une des deux espèces vers le génome de l'autre espèce est possible sur le long terme. La modélisation du protocole en animalerie va nous permettre de calibrer les paramètres des barrières post-zygotiques, afin d'observer quels sont les conditions favorables à l'hybridation et l'introgession. Pour cela, nous allons reproduire le plus fidèlement possible le protocole *in vivo* et l'amplifier.

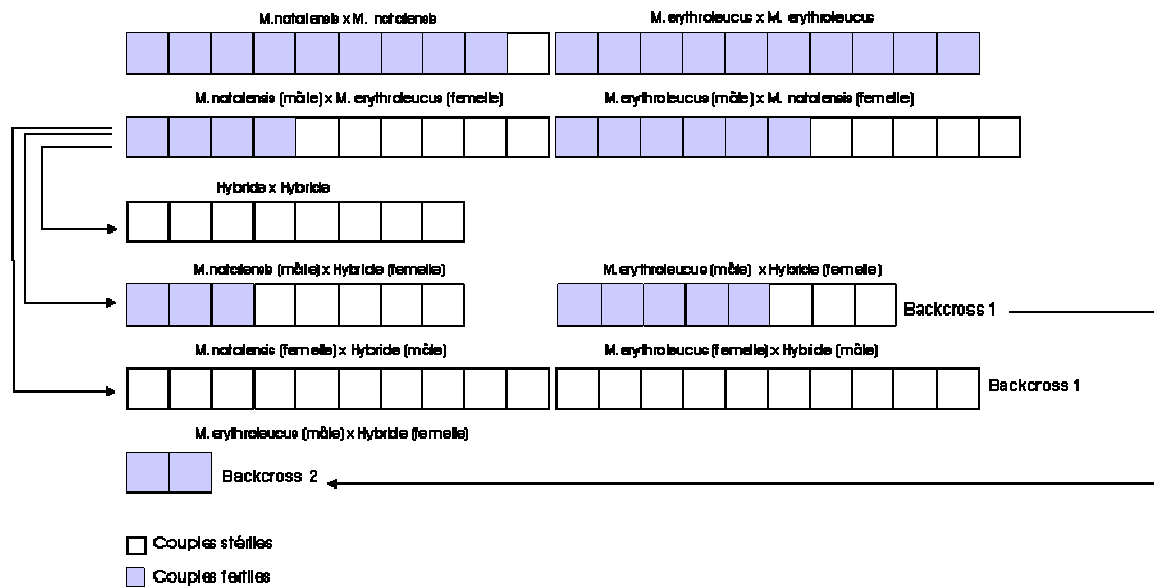


Figure 5 : Représentation du protocole en animalerie tel qu'il était in vivo. Chaque carré représente une cage avec un couple. Le type de couple est écrit en dessus des cages. Les cages blanches correspondent aux couples infertiles et les cages bleues correspondent aux couples fertiles. Les flèches indiquent la provenance des hybrides utilisés pour les backcross.

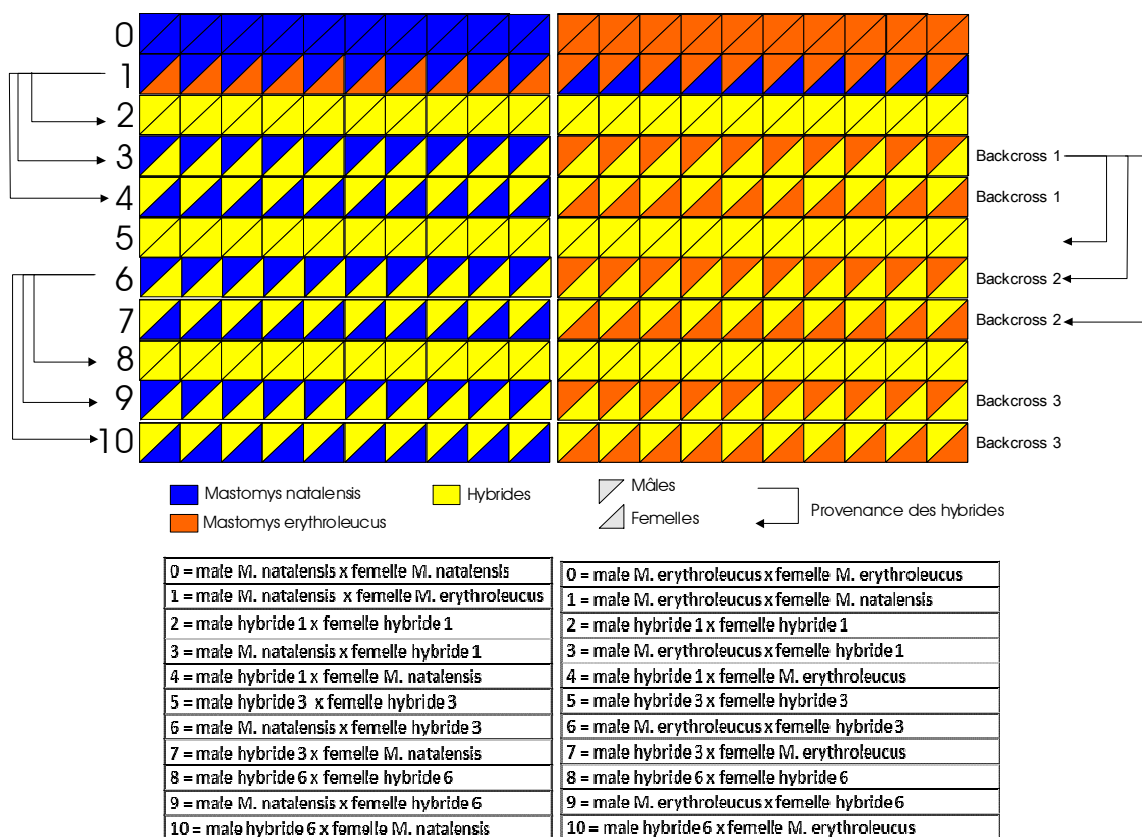


Figure 6 : Représentation du protocole en animalerie du modèle. Chaque carré représente une cage avec un couple. Chaque demi-ligne correspond à un type de couple différent. Les numéros des lignes correspondent aux types de croisements explicités dans les tableaux. Par exemple, pour la partie gauche du tableau on a 7 = mâle hybride 3 x femelle *M. natalensis*, cela signifie que dans la demi-ligne gauche de la grille nous avons un croisement impliquant un mâle hybride issu du rétrocroisement de la ligne 3 et une femelle *M. natalensis*.

## 1. Description de l'expérience

La Figure 5 et la Figure 6 présentent le protocole réalisé *in vivo* en comparaison avec le même protocole reconstitué *in silico*.

Nous avons reproduit exactement les mêmes couples. Cependant, nous avons gardé 10 répétitions par type de croisement afin de pouvoir comparer leurs résultats plus aisément, même pour les backcross 2 et 3 où le nombre de couples était limité pour des raisons matérielles (nombre d'individus disponibles) dans le protocole *in vivo*.

Nous sommes allés par ailleurs plus loin dans le modèle en rajoutant un backcross 3 qui est encore en cours dans l'expérience *in vivo* et dont nous n'avons pas les résultats.

L'indicateur que nous avons choisi d'étudier est la taille des portées. Dans notre modèle, le gène portant ce trait est le gène 1 (paire 1) pour les *Mastomys erythroleucus* et le gène 1' (paire 1) pour les *Mastomys natalensis*.

Dans la nature, *M. erythroleucus* donne naissance en moyenne à 7,5 petits par portée et *M. natalensis* à 6.5 petits par portée. Au début de l'expérience, nous avons codé la valeur de l'allèle du gène 1 pour une valeur de 8 petits par portée et du gène 1' pour de 6 petits par portée.

Pour l'expérience en cage, nous n'utilisons que les barrières post-zygotiques.

## 2. Résultats des simulations

La Figure 7 nous montre que les résultats des simulations s'accroissent ou diminuent dans le mêmes sens que les résultats des observations. Les barrières post-zygotiques de notre modèle paraissent calibrées de façon satisfaisante et vont pouvoir être utilisées.

Plus un hybride est issu de rétrocroisements successifs nombreux, plus son nombre de petits par portée est grand. Ceci est bien conforme à la théorie de la dépression hybride, car au fur et à mesure des rétrocroisements successifs, le génome de l'hybride devient de plus en plus équilibré (se rapproche de plus en plus d'un génome *erythroleucus* ou *natalensis*). Les interactions entre les gènes se font donc mieux que dans des hybrides au génome plus déséquilibré.

On observe qu'à partir des croisements 5 et 6 la fertilité réapparaît chez les mâles hybrides issus du premier rétrocroisement (femelle hybride x male *M. erythroleucus* ou *M. natalensis*), puis augmente avec le nombre de rétrocroisement jusqu'à un regain presque total de la fertilité de l'espèce parentale (6 petits par portée pour les *M. natalensis* et 8 petits par portée pour les *M. erythroleucus*).

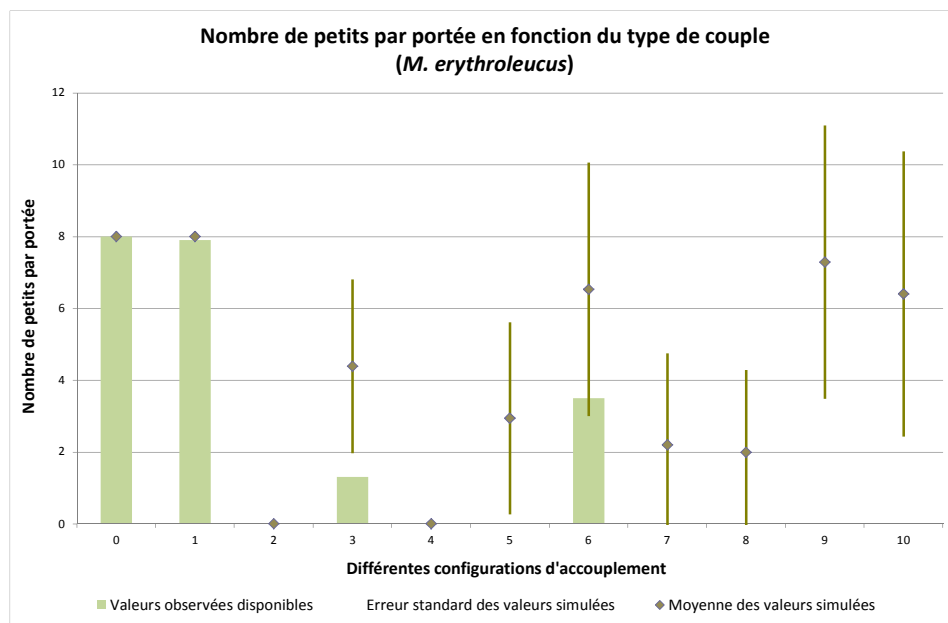
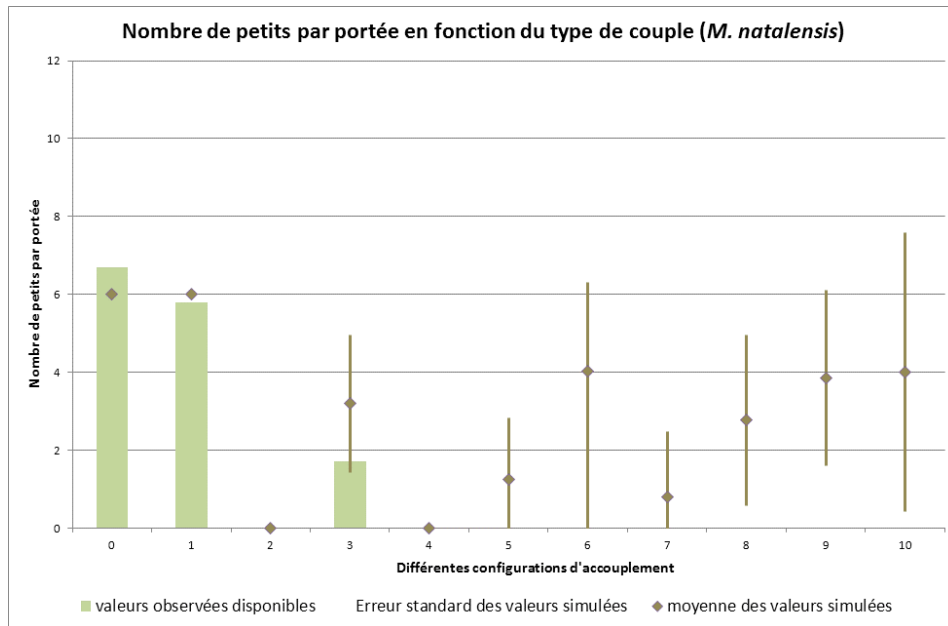


Figure 7 : Nombre de petits par portée en fonction du type de couple. Le graphique du haut concerne la moitié gauche des cages (moitié où les hybrides sont rétrocroisés avec des *M.natalensis*) et le graphique du bas concerne la moitié droite des cages (moitié où les hybrides sont rétrocroisés avec des *M.erythroleucus*). Les numéros correspondent aux différents types de croisements explicités sur la figure 6). Pour le graphique du bas les valeurs observées disponibles (barres vertes) sont celles des couples 0, 1, 2, 3 et 6 et pour le graphique du haut 0, 1, 2 et 3.



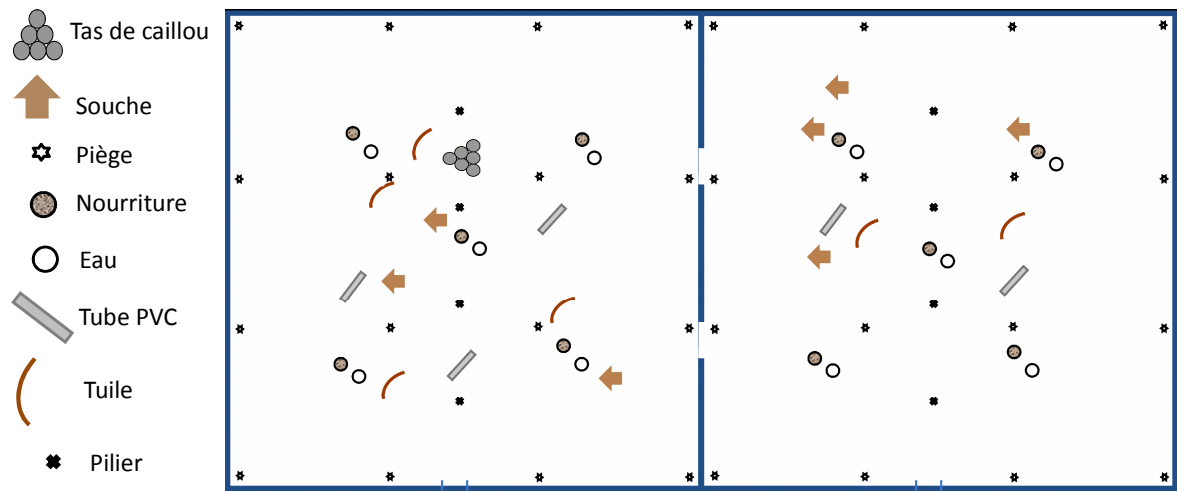


Figure 8 : Présentation du système d'enclos réel avant la mise en place des rongeurs. A gauche, l'enclos initialement à *M. natalensis*, à droite, l'enclos initialement à *M. erythroleucus*.

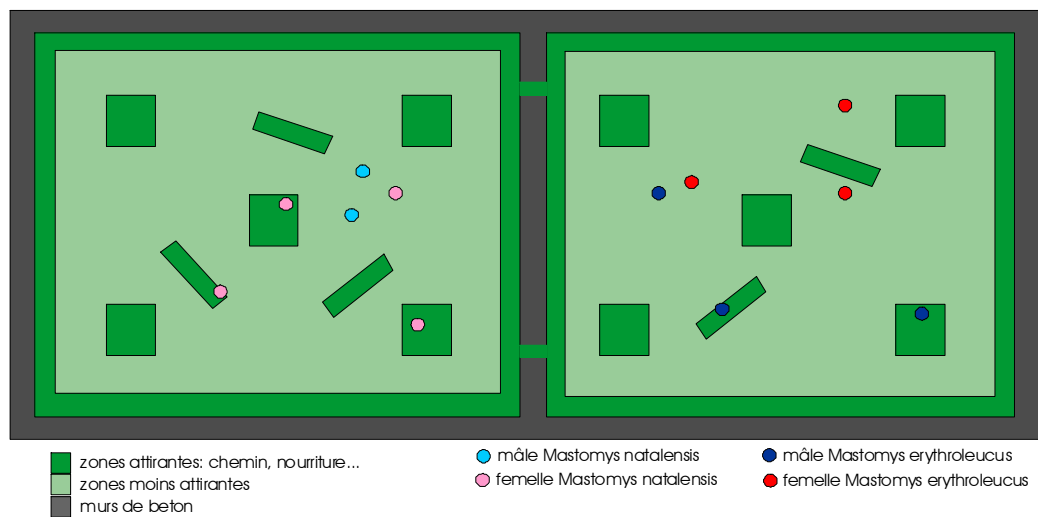


Figure 9 : modélisation de l'expérience en enclos. L'état initial est ici représenté.

## ***Calibration/évaluation du modèle à partir de l'expérience en enclos***

Dans une cage, deux individus, même s'ils sont d'espèces différentes, ne peuvent pas s'éviter (Hochkirch et al., 2007) et n'ont pas d'autre choix que de s'hybrider. En cage, on a donc une diminution importante des phénomènes comportementaux. Pour intégrer ces paramètres à cette expérience d'hybridation, une autre expérience a été réalisée en conditions semi-naturelles (enclos de 20m x 20m), à partir d'individus de ces mêmes espèces nés en captivité. Au début de l'expérience, 6 *M. erythroleucus* (mâles et femelles) ont été introduits dans un enclos et 6 *M. natalensis* (mâles et femelles) dans un autre. Les deux enclos étaient séparés par un système de portes qui ont été ouvertes après 3 mois, laissant circuler les rongeurs de l'un à l'autre et leur permettant alors de s'hybrider éventuellement. Cette expérience a duré 13 mois au total et a été réalisée en deux réplicats (2 x 2 enclos). L'étude de l'évolution de la population de l'enclos au cours du temps a été réalisée par capture-marquage-recapture avec 16 pièges installés pendant 4 jours dans chaque enclos au cours de sessions mensuelles. L'espèce de chaque nouvel individu capturé était reconnue grâce à un typage microsatellite effectué sur l'ADN extrait et amplifié à partir des phalanges récoltées sur chaque individu lors de son marquage.

### **3. Description de l'expérience**

Nous avons essayé de reproduire le plus fidèlement possible l'expérience en enclos (Figure 8 et Figure 9), en démarrant la simulation, comme dans l'expérience *in vivo*, avec 6 *Mastomys natalensis* (4 femelles et 2 mâles) et 6 *Mastomys erythroleucus* (3 femelles et 3 mâles).

Dans l'expérience *in vivo*, les portes entre les deux enclos restaient fermées les 3 premières sessions et n'étaient ouvertes qu'à la session 4 soit trois mois après le début de l'expérience. Dans notre modèle, les portes sont ouvertes du début à la fin de l'expérience. Les animaux se déplacent et se rencontrent partout.

L'expérience *in vivo* a duré 13 mois, pour y correspondre, nous avons fait tourner le modèle pendant 400 unités de temps correspondant à 400 jours.

Toutes les barrières, pré-zygotiques et post-zygotiques sont en place pour la simulation en enclos. A la différence de l'expérience en cage, nous utilisons ici comme valeur du nombre de petits par portée 3 pour *M. natalensis* et 5 pour *M. erythroleucus*. En effet, nous prenons en compte dans le calcul la mortalité à 2 mois des petits.

La modélisation du protocole en semi-liberté va nous permettre de calibrer les paramètres des barrières pré-zygotiques. Pour cela, nous allons reproduire le plus fidèlement possible le protocole *in vivo*. Lorsque nous faisons lançons cette simulation nous obtenons des hybrides avec un taux d'hybridation pouvant aller jusqu'à 20%. Notre modèle n'est donc pas bien calibré car ses résultats ne suivent pas ceux du modèle *in vivo*. Il faut modifier ses paramètres avant de pouvoir l'utiliser.

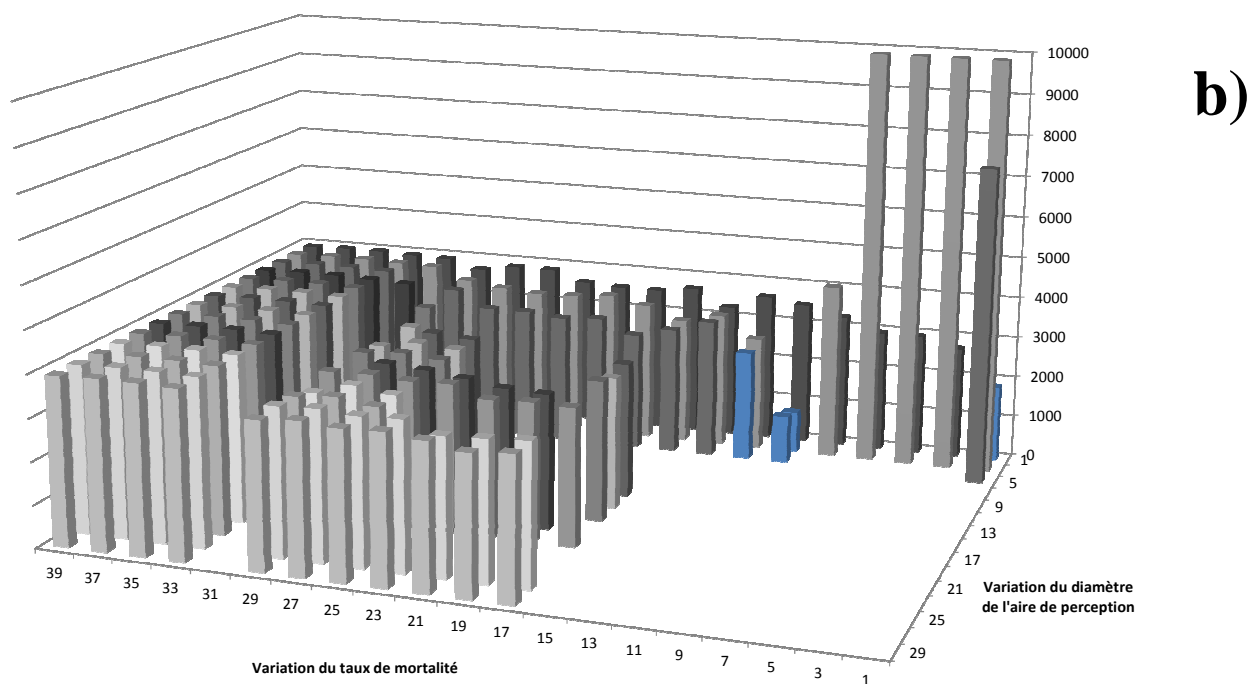
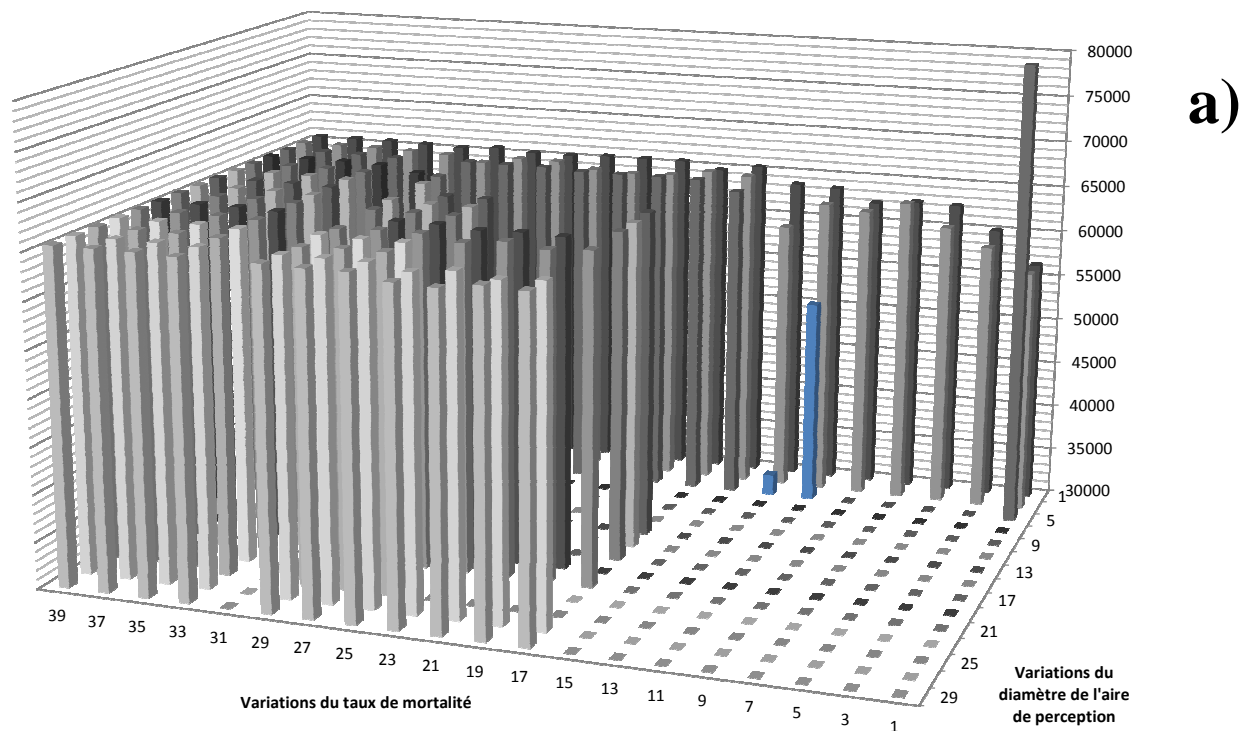


Figure 10 : Somme des carrés des écarts entre valeurs observées et valeurs simulées du nombre d'individus *M. erythroleucus* (a) et *M. natalensis* (b) pour chaque couple de valeur des simulations (taux de mortalité et diamètre de l'aire de perception donné). Ne sont présentées ici que les simulations sans hybride. En bleu, les quatre simulations ayant les valeurs de cette somme les plus faibles. Deux de celles du graphique des *M. natalensis* correspondent à celles obtenues pour les *M. erythroleucus*.



#### 4. Calibration sur deux paramètres

Nous voulons calibrer deux paramètres dont nous ne connaissons pas la valeur réelle : le diamètre de l'aire de perception des rongeurs et le taux de mortalité. Pour cela, nous avons effectué une analyse de sensibilité en fixant tous les autres paramètres et en faisant varier ces deux. En ce qui concerne le paramètre rayon de l'aire de perception, nous avons choisi dans un premier temps choisi une variation de un en un dans une gamme de valeurs entre 1 mètre et 29 mètres. Pour le taux de mortalité, nous avons choisis une variation de 0.01 en 0.01 dans une gamme de valeurs entre 0.001 et 0.091 (soit 290 simulations). Nous avons ensuite affiné notre analyse et choisis pour le rayon de l'aire de perception une variation de deux en deux dans une gamme de valeurs entre 1 mètre et 29 mètres, et une variation de 0.002 en 0.002 dans une gamme de valeurs entre 0.001 et 0.039 pour le taux de mortalité (soit 300 simulations chacune sur 400 unités de temps comme pour l'expérience *in vivo*).

Les informations disponibles dans l'expérience *in vivo* et comparable avec les sorties de simulations sont les tailles de population de chaque espèce et l'absence d'hybride durant l'expérience.

Parmi ces simulations, nous avons d'abord sélectionné celles (soit 149 simulations) où aucune apparition d'hybrides n'était observée, puis nous avons comparé l'évolution de leurs populations de *M. erythroleucus* et de *M. natalensis* avec l'évolution de celles observées. Pour cela, nous allons calculer la somme des carrés des écarts pour chaque simulation entre la taille de population observée et simulée des *M. natalensis* et des *M. erythroleucus*.

Le résultat de l'analyse est cohérent car les minimums obtenus sont compatibles entre les tailles des populations des deux espèces et les sommes des carrés des écarts minimum sont regroupées dans une même zone de variation. Par ailleurs les paramètres identifiés de diamètres d'aire de perception et de taux de mortalités correspondent à des valeurs plausibles.

La simulation ayant la somme des carrés des écarts la plus faible pour les deux espèces sera la simulation dont les paramètres correspondraient le plus aux valeurs réelles.

Sur la Figure 10 nous voyons que les valeurs de paramètres correspondant le mieux à la réalité sont donc celles des simulations 77 (mortalité = 0.011 ; perception = 5 mètres) et 92 (mortalité = 0.013 ; perception = 5 mètres).

Les dynamiques obtenues avec les meilleures valeurs des simulations sont comparées avec les observations sur la Figure 11. Pour la simulation 77, l'évolution de la population de *M. natalensis* correspond mieux à la réalité que l'évolution de la population de *M. erythroleucus*. On observe l'inverse pour la simulation 92. Par ailleurs le nombre total d'individus (*M. natalensis* + *M. erythroleucus*) pour les deux simulations est faible par rapport au nombre d'individus total dans la réalité.

Pour étudier les barrières et leurs mécanismes, dans la partie suivante nous avons choisi de prendre comme paramètres 0.011 de taux de mortalité et 5 mètres de diamètre d'aire de perception.

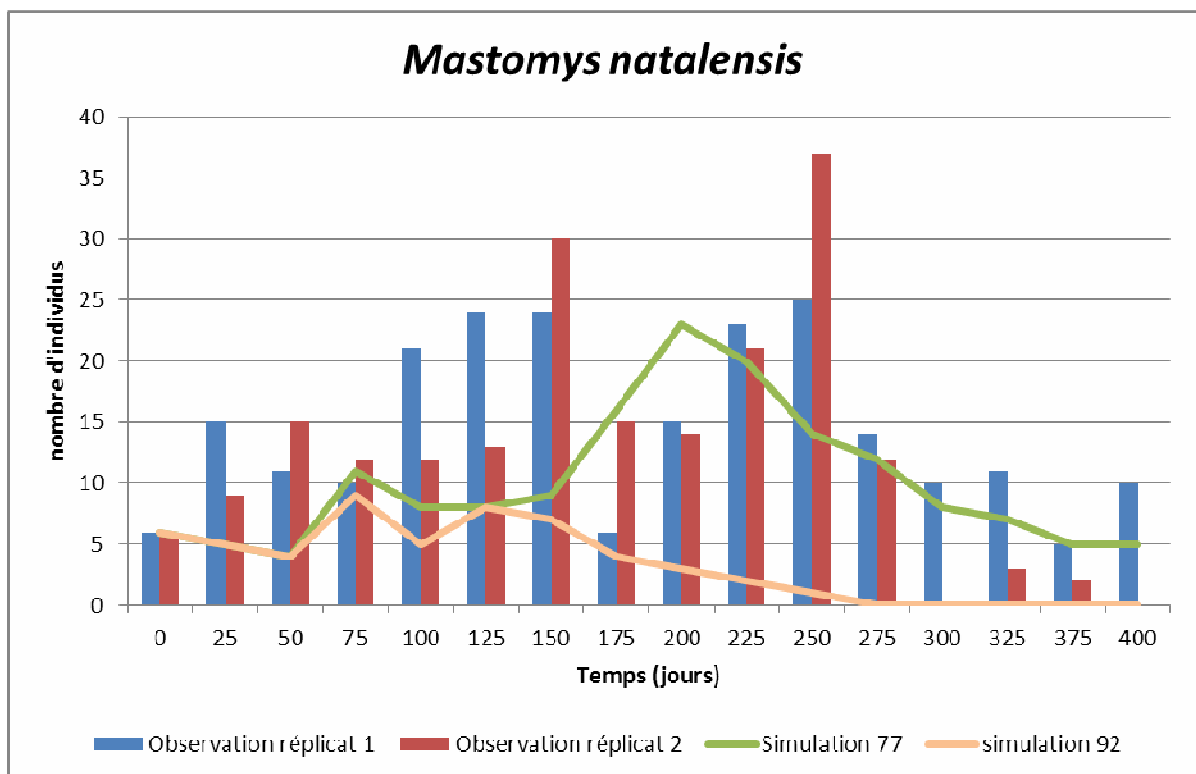
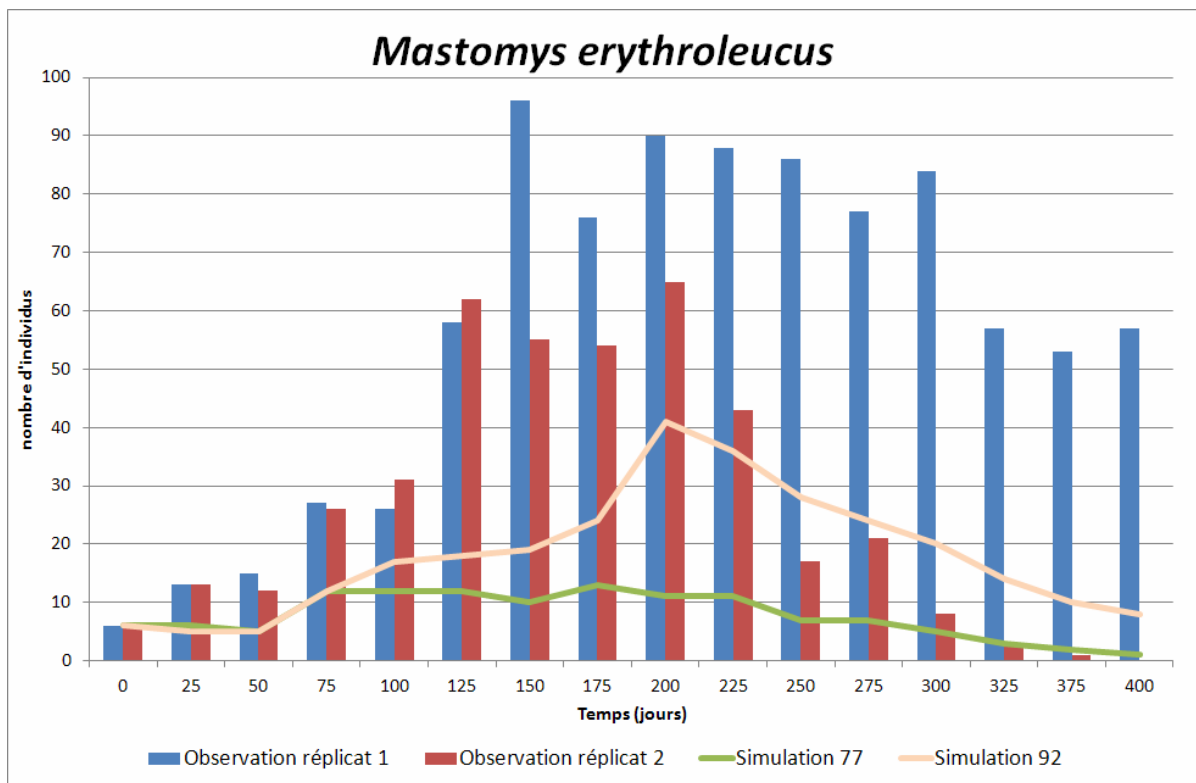


Figure 11 : Comparaison de l'évolution de la population de *M. natalensis* et *M. erythroleucus* en fonction du temps pour les deux simulations choisies et les données réelles (deux répliquats d'enclos).



### III. Résultats : étude du modèle dans un milieu panmictique théorique

Pour étudier en détail le poids des différentes barrières, nous avons choisi de nous placer dans un environnement théorique uniforme. Les barrières ont été combinées de différentes façon afin d'observer leur poids respectifs et leur niveau d'interdépendance. Le nombre de petits par portée utilisé est de 5 pour *M. erythroleucus* et de 3 pour *M. natalensis*.

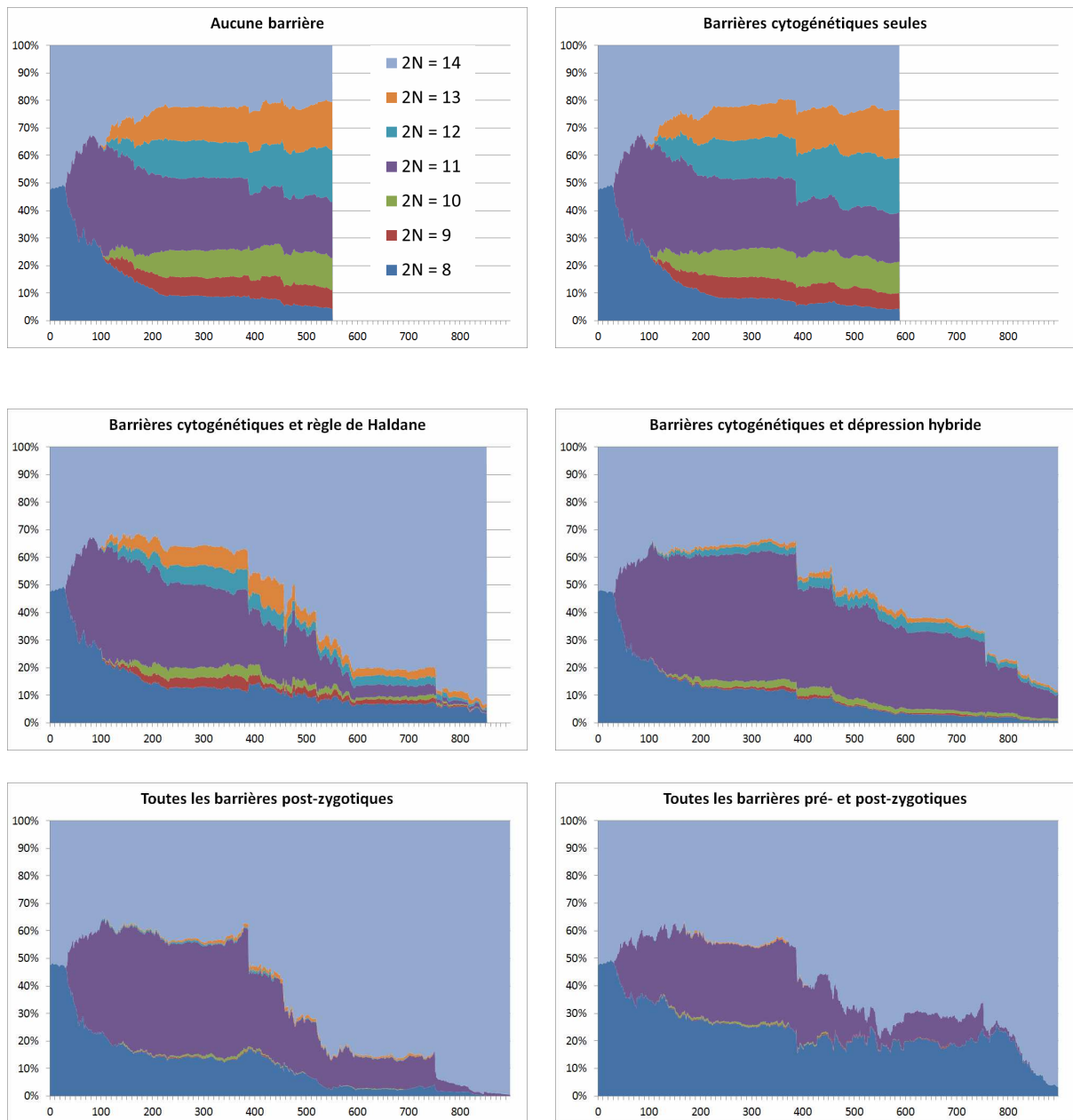
#### A. Evolution des nombres diploïdes

La Figure 12 montre l'évolution du taux d'hybridation en fonction des différentes combinaisons de barrières. Pour chaque graphique, la simulation commence avec 50% de *M. natalensis* et 50% de *M. erythroleucus*. Les hybrides de première génération ( $2N = 11$ ) apparaissent vers le 35<sup>ème</sup> jour de simulation et les hybrides aux génotypes intermédiaires ( $2N = 9, 10, 12, 13$ ) apparaissent aux alentours du 100<sup>ème</sup> jour.

La Figure 12 montre que les barrières cytogénétiques influencent peu l'évolution des nombres diploïdes. Contrairement aux barrières géniques (la règle de Haldane et surtout la dépression hybride) qui font beaucoup baisser le pourcentage des génotypes intermédiaires ( $2N = 9, 10, 12, 13$ ), augmentant ainsi le pourcentage des génomes *M. erythroleucus* ( $2N = 14$ ) et des hybrides de première génération ( $2N = 11$ ). Le pourcentage de génome de *M. natalensis* ( $2N = 8$ ), quant à lui, ne semble pas subir de grandes variations entre les différents graphiques. On observe cependant que le pourcentage de  $2N = 8$  a toujours tendance à diminuer jusqu'à atteindre 0 à 850 jours environ dans le graphique combinant toutes les barrières post-zygotiques. Les *M. natalensis* s'éteignent peut-être également dans les autres cas de combinaisons de barrières, mais au bout d'une plus longue période. Pour le savoir il faudrait faire tourner le modèle plus longtemps.

L'extinction des *M. natalensis* est due entre autres au fait que cette espèce a un nombre de petits par portée plus faible que les *M. erythroleucus*.

On observe également dans les trois dernières combinaisons que les  $2N = 14$ , soit les *M. erythroleucus* « purs » et les individus chez qui un caryotype assimilable à celui des *M. erythroleucus* a été rétabli (*i.e.*, une partie des individus introgressés), sont les seuls à être présents dans le milieu au bout d'un moment. On peut penser que la forte diminution du flux de gènes entre *M. natalensis* et *M. erythroleucus* favorise numériquement *M. erythroleucus* car en se reproduisant de façon intraspécifique ces rongeurs gardent un nombre de petits par portée plus important (5). Quand les barrières sont de faible influence, pour *M. natalensis* se reproduire avec *M. erythroleucus* augmente leur nombre de petits par portée. Cependant, à long terme, les petits obtenus n'auront qu'une partie des gènes *M. natalensis* à transmettre à leurs descendants et dans ce cas-là l'espèce ne serait pas non plus garantie de survivre.



**Figure 12 : Part en pourcentage de chaque nombre diploïde possible dans la population et fonction du temps. La simulation a été effectuée avec des combinaisons des différents types de barrières.**

## B. Evolution du taux d'hybridation

### Evolution du taux d'hybridation en fonction des barrières utilisées

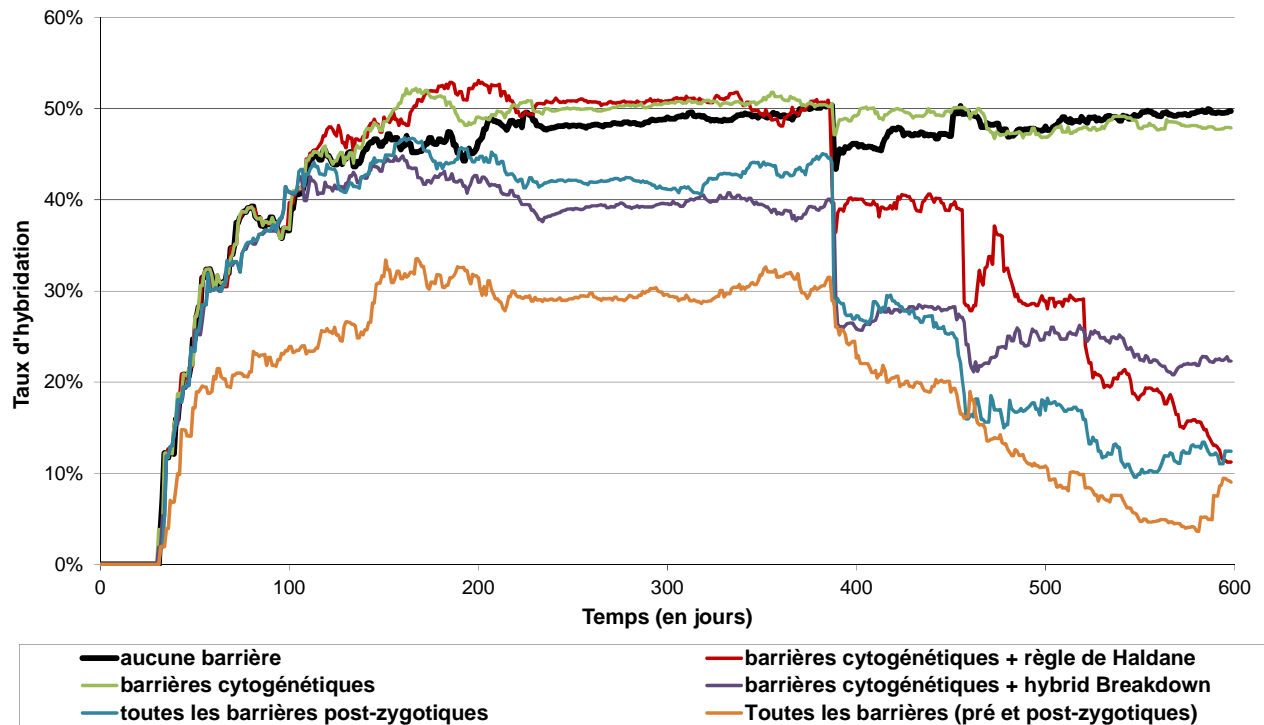


Figure 13 : courbe des taux d'hybridation pour les différentes combinaisons de barrières utilisées en fonction du temps

La Figure 13 présente l'évolution du taux d'hybridation pour différents combinaisons de barrières. Sans barrière, le taux d'hybridation augmente rapidement de 30 à 150 jours environ, puis forme un palier à 50% de taux d'hybridation.

Pour toutes les autres combinaisons des barrières post-zygotiques, on observe le même schéma d'augmentation initiale et d'atteinte d'un palier, et pour la barrière cytogénétique seule on observe le même palier à 50% de taux d'hybridation à partir de 150 jours.

Les trois autres combinaisons de barrières post-zygotiques (cytogénétiques + Haldane, cytogénétique + dépression hybride et cytogénétique + Haldane + dépression hybride) montrent quant à elles un palier de 150 jours à 400 jours et se situant entre 50% et 40% de taux d'hybridation. Puis, à partir de 400 jours, on observe une chute du taux d'hybridation jusqu'à atteindre à 600 jours entre 22% et 10% de taux d'hybridation.

Lorsqu'on rajoute la barrière pré-zygotique à toutes les barrières post-zygotiques, on constate que le taux d'hybridation augmente plus lentement à partir de 30 jours et n'atteint que 30% à 150 jours. Il y a ensuite un palier à 30% jusqu'à 400 jours, puis le taux d'hybridation diminue jusqu'à atteindre entre 5% et 10% à 600 jours.

On peut donc penser que les différents type de barrières interviennent chacune dans une certaine mesure : les barrières post-zygotiques en empêchant partiellement la formation des hybrides à

partir de la deuxième génération ; les barrières pré-zygotiques en empêchant partiellement la formation des hybrides de première génération.

On observe également qu'à certains endroits, les courbes des barrières cytogénétiques seules et des barrières cytogénétiques + règle de Haldane ont un taux d'hybridation plus important que la courbe de la simulation sans barrières

### C. Evolution de la population

La Figure 14 présente l'évolution de la taille de la population. La présence de barrières semble peu influencer sur la forme globale de la dynamique. On observe deux périodes de reproduction sur les 600 jours étudiés, indifféremment des combinaisons de barrières : une de 50 à 220 jours, et une à partir de 400 jours.

Cependant, ces périodes de reproduction entraînent une plus ou moins forte augmentation de la population en fonction des combinaisons de barrières. La barrière cytogénétique n'a pas d'effet sur la première période de reproduction et ne diminue que faiblement la taille de la population sur la deuxième période. On peut donc penser que les barrières cytogénétiques n'ont d'effet qu'en cas de rétro-croisements ou de croisements hybride x hybride.

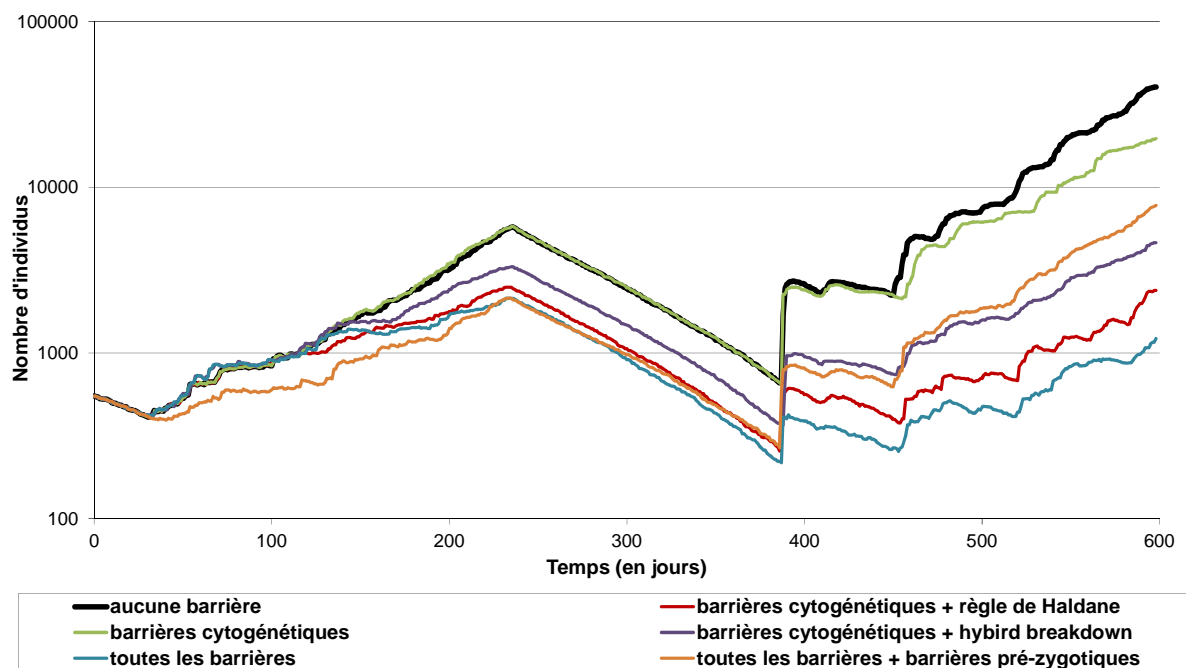


Figure 14 : logarithme du nombre d'individus total dans l'ensemble de la population en fonction du temps pour les différentes combinaisons de barrières.

La dépression hybride diminue le nombre de naissances pour les deux périodes de reproduction (divise par 2 le nombre d'individus pour la première et par 5 le nombre d'individus pour la seconde). On observe la même chose en plus marqué pour la règle de Haldane qui divise par 3 le nombre d'individus issus de la première période de reproduction et par 10 le nombre d'individus issus

de la seconde. Lorsque toutes les barrières post-zygotiques sont utilisées, l'influence des différentes barrières sur la taille de la population ne se cumule pas. La diminution de la taille de la population est semblable à celle observée avec uniquement les barrières cytogénétiques et la règle de Haldane pour la première période de reproduction et environ deux fois plus importante que cette dernière pour la deuxième.

Enfin, l'ajout de la barrière pré-zygotique à toutes les barrières post-zygotiques entraîne une diminution de la taille de la population pour la première période de reproduction et une augmentation pour la seconde. On peut penser qu'en empêchant les hybrides de première génération de se former, et en favorisant les couples homosécifiques, le nombre d'erreurs post-zygotique diminue, les portées issues de couples de même espèce sont plus grandes et la population augmente plus rapidement.

On observe que l'évolution du nombre d'hybrides suit également le schéma des deux périodes de reproduction distinctes décrites plus haut. La barrière cytogénétique n'a que très peu d'influence sur le nombre d'hybrides, et seulement en deuxième période de reproduction. La dépression hybride et la règle de Haldane, utilisées séparément, diminue environ de la même façon le nombre d'hybrides pour la première période de reproduction mais la règle de Haldane diminue plus fortement le nombre d'hybride pour la seconde période de reproduction.

Si l'on considère l'ensemble des barrières post-zygotiques, on observe que la seconde période de reproduction n'est pas maquée et fait un palier aux alentours de 100 hybrides. L'ajout de la barrière pré-zygotique entraîne un pattern de courbe assez différent de celui des autres barrières. Il entraîne un retard de la première période de reproduction, bloquant partiellement la formation d'hybrides de première génération. On observe ensuite que la barrière pré-zygotique diminue d'environ 5 fois l'effet de l'ensemble des barrières post-zygotiques sur la deuxième période de reproduction.

#### ***D. Etude des poids respectifs des différentes barrières***

Sur la Figure 15, nous pouvons observer le poids respectif des différentes barrières mises en place et leurs relations les unes avec les autres. On observe que le nombre de problèmes (mort d'un zygote avant sa naissance) liés aux barrières cytogénétiques seule est environ divisé par 13 lorsqu'on ajoute la règle de Haldane ou la dépression hybride. Ce nombre devient nul lorsqu'on ajoute les deux barrières (Haldane et dépression hybride) ensemble.

De même, le nombre de problèmes liés à la règle de Haldane est réduit d'un quart lorsqu'on ajoute la barrière de la dépression hybride et environ divisé par 7 lorsqu'on rajoute la dépression hybride et la barrière pré-zygotique. Le nombre de problèmes liés à la dépression hybride diminue d'un tiers lorsqu'on ajoute la règle de Haldane et est divisé par quatre lorsqu'on ajoute la règle de Haldane et la barrière pré-zygotique. On peut donc penser que certains individus sont destinés à être affectés par plusieurs barrières différentes. **Les barrières sont liées entre elles.**



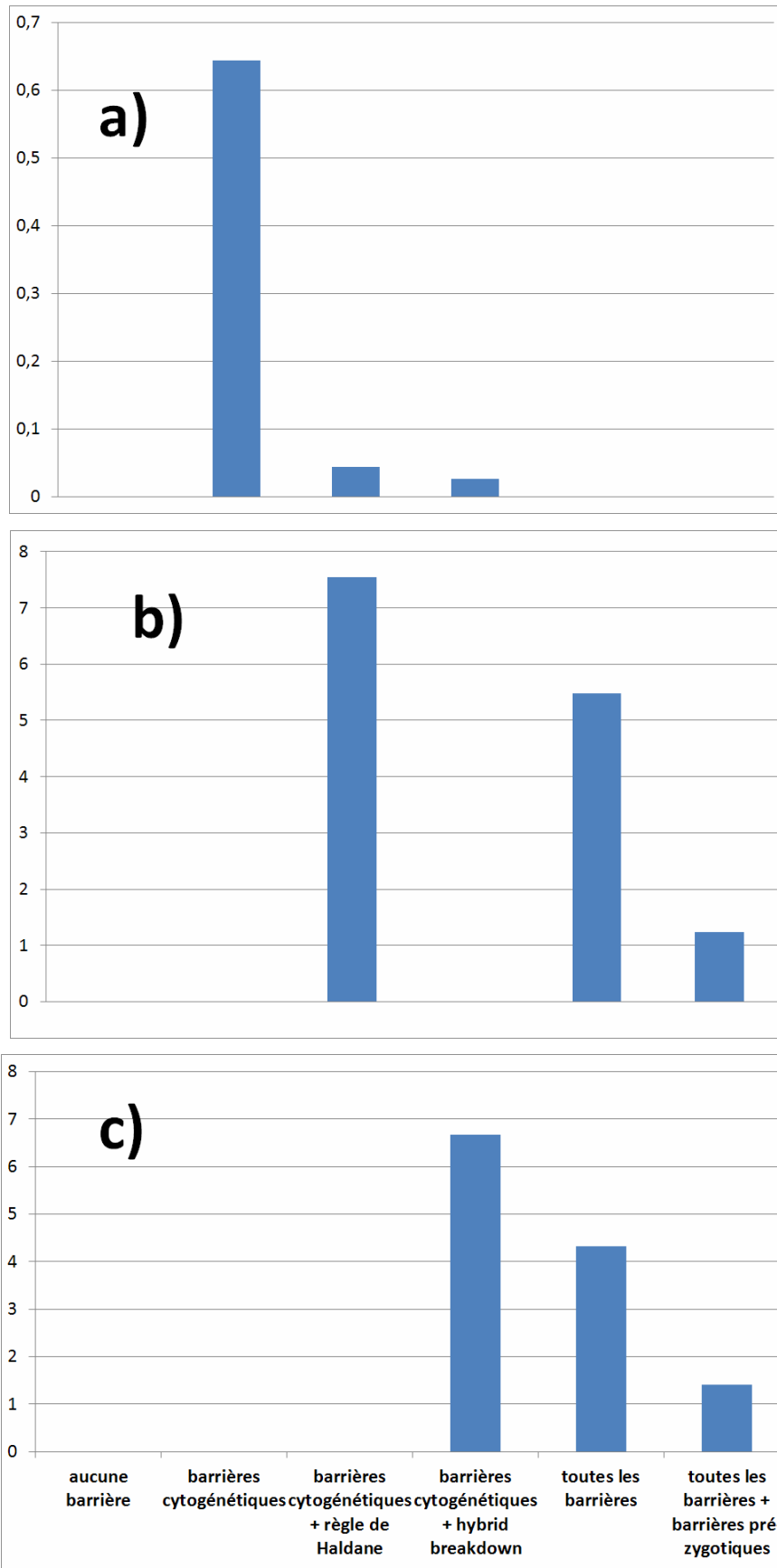


Figure 15 : somme des taux des différents types de problèmes (liés à chaque barrière), pour 600 pas de temps, en fonction des combinaisons de barrières utilisées. a) problèmes liés à la barrière cytogénétique, b) problèmes liés à la règle de Haldane, c) Problèmes liés à la dépression hybride.

## IV. Discussion

A des degrés divers, les barrières ont été représentées de façon très simplifiée par rapport à la réalité.

- ✓ Les barrières cytogénétiques sont beaucoup plus complexes dans la nature. Il existe sans doute beaucoup plus de cas non formalisés pour lesquels les gamètes des parents ou le génome du zygote peuvent être défectueux. D'autre part, les problèmes que nous avons identifiés sont des imitations de ce qui se passe réellement dans la nature.
- ✓ La dépression hybride a été formalisée en utilisant une fonction descriptive (sinusoïde) et non pas en utilisant le formalisme multi-agent pour représenter les mécanismes.
- ✓ C'est la même situation pour La règle de Haldane. Pour cette barrière nous n'avons pas choisi de théorie car aucune ne se démarque par rapport aux autres. L'observation confirmée de nombreuses fois (stérilité des mâles hybrides) a simplement été reproduite.
- ✓ Les barrières pré-zygotiques ont été traduites à travers les deux mécanismes qui nous ont semblé importants (homogamie positive et contexte de la population) ; la littérature indique que les mécanismes d'empêchement pré-zygotiques pourraient être beaucoup plus nombreux.

Très généralement, il apparaît que le modèle génère très aisément des hybrides et des processus d'introgession. Il ne paraît pas que cette caractéristique soit vraiment réaliste et de nouveaux ajustements des paramètres du modèle ainsi que l'ajout d'autres mécanismes devraient être envisagés.

Par ailleurs, nous avons le plus souvent travaillé sur une seule instance de chaque type de simulation. Pour obtenir des résultats exploitables nous allons devoir par la suite systématiser les répétitions de simulation afin de pouvoir travailler sur des moyennes et des erreurs types.

Malgré cela, les résultats en animalerie et les résultats des simulations en cages ont la même dynamique et le même ordre de grandeur. Les barrières post-zygotiques sont donc bien calibrées. La calibration du modèle avec l'expérience en enclos nous a permis de représenter toujours aux mêmes ordres de grandeur, les dynamiques respectives des deux espèces, traduisant ainsi la représentation de barrières pré-zygotiques effectives. Le modèle parvient à représenter de façon intégrée les différents types de barrières et étudier leurs poids respectifs et de nombreux processus ont également été mis en évidence par ces simulations, comme par exemple la dépendance mutuelle des différents types de barrières.

Dans notre modèle, le crossing-over n'a pas été étudié. Cependant, on suppose que dans le cas des hybrides, augmenter la probabilité de crossing-over entraînerait le passage de gènes d'une espèce sur des chromosomes d'une autre espèce, ajoutant ainsi un brassage intra-génétique au brassage inter-génétique déjà en place dans notre modèle au moment de la méiose et du processus de ségrégation.

Actuellement, un individu introgressé est un individu avec un génome *M. natalensis* ou *M. erythroleucus* pur. Mais avec l'ajout du brassage intra-génétique nous pourrions considérer que l'introgession correspondrait aussi à la présence d'un gène d'une espèce dans un génome d'une autre espèce. Cette considération nous rapprocherait de la réalité.

Sur un autre plan, les barrières pré-zygotiques pourraient être ajustées pour que les résultats de la simulation de l'expérience en cage correspondent d'avantage aux résultats *in-vivo*.

- ✓ Nous pourrions par exemple pondérer différemment les deux composantes de la barrière (homogamie positive et rareté d'une espèce dans la population). En donnant plus de poids à l'homogamie positive, les hybrides de première génération auront moins de probabilité de se former, et cela retardera et diminuera l'apparition des hybrides des générations suivantes.
- ✓ Nous pourrions aussi ajouter une nouvelle barrière. Par exemple un gène qui, lorsqu'il serait homozygote (un allèle *M. erythroleucus* et un allèle *M. natalensis*) dans le cas des hybrides entraînerait une odeur rendant l'animal in-attractif. Les hybrides auraient donc moins de chance de se reproduire car ils seraient repoussés (Amos, 2007).

## BIBLIOGRAPHIE

- Amos, W. (2007) Mix and match – hybridization reveals hidden complexity in seal breeding behaviour. *Molecular Ecology*, 16: 3066–3068.
- Arnold, L. M. and Hodges, S. (1995) Are natural hybrids fit or unfit relative to their parents? *Trends in Ecology and Evolution*, 10(2): 67 – 71.
- Arnold, L. M., and Martin H. N. (2010) Hybrid fitness across time and habitats. *Trends in Ecology and Evolution*, 25(9): 530 – 536.
- Axenovich, I., T., Rogatcheva, B., M., Oda, S. and Borodin, M., P. (1998) Inheritance of male hybrid sterility in the house musk shrew (*Suncis murinus*, Insectivora, Soricidae). *Genome*, 41: 825 – 831.
- Britton-Davidian, J., Catalan, J., Granjon, L. and Duplantier, J.-M (1995) Chromosomal phylogeny and evolution in the genus *Mastomys* (Mammalia, Rodentia). *Journal of Mammalogy*, 76(1): 248 – 262.
- Bordenstein, S., R. and Drapeau, M., D. (2001) Genotype-by-environment interaction and the Dobzhansky - Muller model of postzygotic isolation. *Journal of Evolutionary Biology*, 14: 490 – 501.
- Borge, T., Lindroos, K., Nadvornik, P., Syvanen, A. C. and Sætre, G.-P. (2005) Amount of introgression in flycatcher hybrid zones reflects regional differences in pre and post-zygotic barriers to gene exchange. *Journal of Evolutionary Biology*, 18: 1416 – 1424.
- Bousquet, F. and Le Page, C. (2004) Multi-agent simulations and ecosystem management: a review. *Ecological Modelling*, 176: 313–332.
- Breckling, B., Middlhoff, U. and Reuter, H. (2005) Individual-based models as tools for ecological theory and application: Understanding the emergence of organisational properties in ecological systems. *Ecological modelling*, 194: 102–113.
- Brown, D. J. and O'Neill, J. R. (2010) Chromosomes, Conflict, and Epigenetics: Chromosomal Speciation Revisited. *The Annual Review of Genomics and Human Genetics*, 11: 13.1–13.26
- Butlin, R. (2005) Recombination and speciation. *Molecular Ecology*, 14: 2621–2635

- Butlin, R. (2012) What do we need to know about speciation? *Trends in Ecology and Evolution*, 27(1): 27 – 39.
- Coyne, A., J. and Orr, H., A. (1998) The evolutionary genetics of speciation. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, 353 : 287 – 305.
- Davisson, M., Akesson, E., Schmidt, C., Farley, J. and Handel, M., A. (2007) Impact of trisomy on fertility and meiosis in male mice. *Human Reproduction*, 22 : 468 – 476.
- Day, T. and Schluter, D. (1995) The fitness of hybrid. *Trends in Ecology and Evolution*, 10(7): 288.
- DeAngelis, D.L. and Gross L.J. (1991) *Individual-based Models and Approaches in Ecology*. Chapman and Hall Ed., New York. 525 pages.
- DeAngelis, D.L. and Wolf, M.M. (2005) Individual-based modeling of ecological and evolutionary processes. *Annual Review of Ecology, Evolution, and Systematics*, 36: 147–168.
- delBarco-Trillo, J., McPhee, M. E. and Johnston, E. R. (2010) Adult female hamsters avoid interspecific mating after exposure to heterospecific males. *Behavioral Ecology and Sociobiology*, 64: 1247-1253.
- Demon, I., Haccou, P. and van den Bosch, F. (2007) Introgression of resistance genes between populations: A model study of insecticide resistance in *Bemisia tabaci*. *Theoretical Population Biology*, 72: 292–304.
- Dowling, E.T. and Secor, L. C. (1997) The role of hybridization and introgression in the diversification of animals. *Annual reviews*, 28: 593–619.
- Duplantier, J.M., Granjon, L. and Bouganaly, H. (1996) Reproductive characteristics of three sympatric species of *Mastomys* in Senegal, as observed in the field and in captivity. *Mammalia*, 60(4): 629-638.
- Ferber, J. (1999) *Multi-Agent Systems*, Addison Wesley Ed., London, 509 pages.
- Fritzon, A.P. (2004) *Principles of object-oriented modeling and simulation with Modelica 2.1*. John Wiley & Sons Ed.
- Forejt, J. (1996) Hybrid sterility in the mouse. *Trends In Genetics*, 12(10): 412 – 417.
- Forsdyke, D.R. (2000) Haldane's rule: hybrid sterility affects the heterogametic sex first because sexual differentiation is on the path to species differentiation. *Journal of Theoretical Biology*, 204: 443 – 452.
- Garrido, M.J. (2009) *Object Oriented Simulation: A Modeling and Programming Perspective*. Springer Science and Business Media Ed.
- Granjon, L., Duplantier, J.M. and Cassaing, J. (1987) Etudes des relations sociales dans plusieurs populations du genre *Mastomys* (Rongeur, Muride) au Sénégal : implications évolutives. *Coll. Nat. CNRS « Biologie des populations »*, Lyon 4 – 6 sept. 1986: 628 – 634.
- Granjon, L. and Duplantier, J.M. (1993) Social structure in synanthropic population of a murid rodent *Mastomys natalensis* in Sénégal. *Acta Theriologica*, 38(1): 39 – 47.
- Granjon, L., Duplantier, J.M., Catalan, J. and Britton – Davidian, J. (1997) systematics of the genus *Mastomys* (Thomas, 1915) (Rodentia: Muridae) a review. *Belgian Journal of Zoology*, 127: 7-18.
- Graves, J., A., M. and O'Neill, R., J., W. (1997) Sex Chromosome Evolution and Haldane's Rule. *The Journal of Heredity*, 88(5) : 358 – 360.
- Grimm, V. and Railsback, F.S. (2005) *Individual based modeling and ecology*, Princeton University Press Ed, 428 pages.
- Haldane, J.B.S. (1922) Sex-ratio and unisexual sterility in hybrid animals. *Journal of Genetics*, XII (2).
- Hayashi, I.T., and Kawata, M. (2002) How genes causing unfit hybrids evolve within populations: a review of models of postzygotic isolation. *Population Ecology*, 44: 157–163.
- Henry, M. (2001) *Autour de la modélisation en probabilités*, collection « didactiques », Presses Universitaire Franco-Comtoises Ed.
- Hochkirch, A., Gröning, J. and Bückler, A. (2007) Sympatry with the devil : reproductive interference could hamper species coexistence. *Journal of Animal Ecology*, 76: 633–642.

- Holleley, E., C., Nichols, A., R., Whitehead, R., M., Gunn, R., M., Gupta, J. and Sherwin, B., W. (2009) Induced dispersal in wildlife management : experimental evaluation of the risk of hybrid breakdown and the benefit of hybrid vigor in the F1 generation. *Conserv. Genet.*, 12 : 31 – 40.
- Huxel, R. G. (1999) Rapid displacement of native species by invasive species : effects of hybridization. *Biological Conservation*, 89: 143–152.
- Irwin, E., D. and Price, T. (1999) Sexual imprinting, learning and speciation. *Heredity* 82 : 347 – 354.
- Johanet, A., Secondi, J. and Lemaire, C. (2011), Widespread introgression does not leak into allotopy in a broad sympatric zone. *Nature, Heredity*, 106: 962–972.
- Khadem, M., Camacho, R. and Nobrega, C. (2011) Studies of the species barrier between *Drosophila subobscura* and *D. madeirensis* V: the importance of sex-linked inversion in preserving species identity. *Journal of Evolutionary Biology*, 24: 1263 – 1273.
- Kirkpatrick, M. (2000) Reinforcement and divergence under assortative mating. *Proc. R. Soc. Long. B*, 267 : 1649 – 1655.
- Kostova, T., Carlsen, T. and Kercher, J. (2004) Individual-based spatially-explicit model of an herbivore and its resource: the effect of habitat reduction and fragmentation. *Comptes Rendus Biologies*, 327: 261–276.
- Lecompte, E., Brouat, C., Duplantier, J.-M., Galan, M., Granjon L., Loiseau, A., Mouline, K. and Cosson, J.-F. (2005) Molecular identification of four cryptic species of *Mastomys* (Rodentia, Murinae). *Biochemical Systematics and Ecology*, 33: 681 – 689.
- Lomnicki, A. (1999) Individual-based models and the individual-based approach to population ecology. *Ecological Modelling*, 115: 191–198.
- Lynch, M., and O’Hely, M. (2001) Captive breeding and the genetic fitness of natural populations. *Conservation Genetics*, 2: 363–378, 2001.
- Mallet, J. (2007) Hybrid Speciation. *Nature*, 446: 279-283.
- Maputla, N. W., Dempster, E. R., Raman, J. and Ferguson, J. W. H. (2011) Strong hybrid viability between two widely divergent chromosomal forms of the pouched mouse. *Journal of Zoology*, 285: 180–187.
- Maroja S. L., Andrès A. J., Walters, R. J. and Harrison, G. R. (2009) Multiple barriers to gene exchange in a field cricket hybrid zone. *Biological Journal of the Linnean Society*, 97: 390–402.
- Martinsen, D. G., Whitham, G. T., Turek, J. R. and Keim, P. (2001) Hybrid populations selectively filter gene introgression between species. *Evolution*, 55(7): 1325–1335.
- Matsuda, Y., Hirobe, T. and Chapman, M. V. (1990) Genetic basis of X – Y chromosome dissociation and male sterility in interspecific hybrids. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 88: 4850 – 4854.
- Mayr, E. (1942) *Systematics and the Origin of Species from the Viewpoint of a Zoologist*. Harvard University Press Ed
- Munoz, A. G., Salazar, C., Castano, C., Jiggins, C. D. and Linares, M. (2010) Multiple sources of reproductive isolation in a bimodal butterfly hybrid zone. *Journal of Evolutionary Biology*, 23: 1312 – 1320.
- Muller, H., J. (1940) Bearings of the 'Drosophila' work on systematics. In the *New Systematics*. J. S. Huxley, Ed. Oxford University Press. Oxford.
- Neiman, M. and Linksvayer, T.A (2006) The conversion of variance and the evolutionary potential of restricted recombination. *Nature, Heredity*, 96: 111–121.
- Oka, A., Mita, A., Sakurai – Yamatani, N., Yamamoto, H., Takagi, N., Takano – Shimizu, T., Toshimori, K., Moriwaki, K. and Shiroishi, T. (2004) Hybrid breakdown caused by substitution of the X chromosome between two mouse subspecies. *Genetics*, 166 : 313 – 924.
- Orr, H., A. (1996), Dobzhansky, Bateson and the genetics of speciation. *Genetics*, 144: 1331 – 1335.
- Page, B., Goldsworthy, S. D., Hindell, M. A. and Mckenzie, J. (2001) Interspecific differences in male vocalizations of the three sympatric fur seals. *Journal of Zoology*, 258: 49 – 56.

- Palmer, S., Perry, J. and Ashworth, A. (1995) A contravention of Ohno's law in mice. *Nature Genetics*, 10 : 472 – 476.
- Parrot, L. and Kok, R. (2000) Incorporating Complexity in Ecosystem Modelling. *Complexity International*, 7: 1- 19.
- Pave, A. (1994) Modélisation en biologie et en écologie, Aléas Ed, 559 pages.
- Ptacek, B. M. (2000) The role of mating preferences in shaping interspecific divergence in mating signals in vertebrates. *Behavioural Processes*, 51: 111–134.
- Reuter, H., Hölker, F., Middlhoff, U., Jopp, F., Eschenbach, C. and Breckling, B. (2005) The concepts of emergent and collective properties in individual-based models—Summary and outlook of the Bornhöved case studies. *Ecological Modelling*, 186: 489–501.
- Reyes – Valdés, M.H. (2000) A model for marker-based selection in gene introgression breeding programs crop science, 40: 91–98.
- Rhode, M., J. and Cruzan, B., M. (2005) Contributions of heterosis and epistasis to hybrid fitness. *The American Naturalist*, 166(5) : 1 – 16.
- Rugarli, I., E., Adler, A., D., Borsani, G., Tsuchiya, K., Franco, B., Hauge, X., Disteché, C., Chapman, V. and Ballabio, A. (1995) Different chromosomal localization of the *Cln4* gene in *Mus spretus* and C57BL/6J mice. *Nature Genetics*, 10: 466 – 471.
- Sain, R.S, Joshi, P. and Divakara Sastry, E.V. (2002) Cytogenetic analysis of interspecific hybrid in genus *Cirtullus* (*Cucurbitaceae*). *Euphytica*, 128: 205–210.
- Short, V., R. (1997) An introduction to mammalian interspecific hybrids. *Journal of Heredity*, 83: 355 – 357.
- Song, Y., Endepols, S., Klemann, N., Richter, D., Matuschka, F.-R., Shih, C.-H., Nachman, W. M. and Kohn, H. M. (2011) Adaptative introgression of anticoagulant rodent poison resistance by hybridization between old world mice. *Current Biology*, 21: 1296–1301.
- Schilthuizen, M., Giesbers, M. C. W. G. and Beukeboom, L. W. (2011) Haldane's rule in the 21st century. *Nature, Heredity*, 107: 95–102.
- Taylor, P. J. (2000) Patterns of chromosomal variation in southern african rodents. *Journal of Mammalogy*, 81(2): 317-331.
- Thomas, F., Lefevre, T. and Raymond, M. (2010) *Biologie Evolutive*. De Boeck Ed.
- Tregenza, T. and Wedell, N. (2000) Genetic compatibility, mate choice and patterns of parentage : invited review. *Molecular Ecology*, 9 : 1013 – 1027.
- Uchmanhski, J. and Grimm, V. (1996) Individual-based modelling in ecology: what makes the difference? *Trend in Ecology and Evolution*, II(10): 437 – 441.
- Voslejerova – Bimova, B., Macholan, M., Baird J., E., S., Munclinger, P., Dufkova, P., Laukaitis, M., C., Karn, C., R., Luzynski, K., Tucker, K., P. and Pialek, J. (2011) Reinforcement selection acting on the European house mouse hybrid zone. *Molecular Ecology*, 20: 2403 – 2424.
- Weiss, G. (1999) *Multiagent systems, a modern approach to distributed artificial intelligence*, MIT Press Ed.
- Wooldridge, M. (2002) *An introduction to multiagent systems*, Wiley and Sons Ed.
- White, A., M., Steffy, B., Wiltshire, T. and Payseur, A., B. (2011) *Genetics*, 189: 289 – 304.
- Wu, C.-I., Johnson, A. N. and Palopoli, F. M. (1996) Haldane's rule and it's legacy : why are there so many sterile males ? *Trend in Ecology and Evolution*, 11(7): 181 – 284.
- Wyman, T. M., Charlton, D. B., Locatelli, Y. and Reby, D. (2011) Variability of female responses to conspecific vs. Heterospecific male mating calls in polygynous deer : and open door to hybridization? *PLoS ONE*, 6(8): 1 – 6.

# ANNEXES

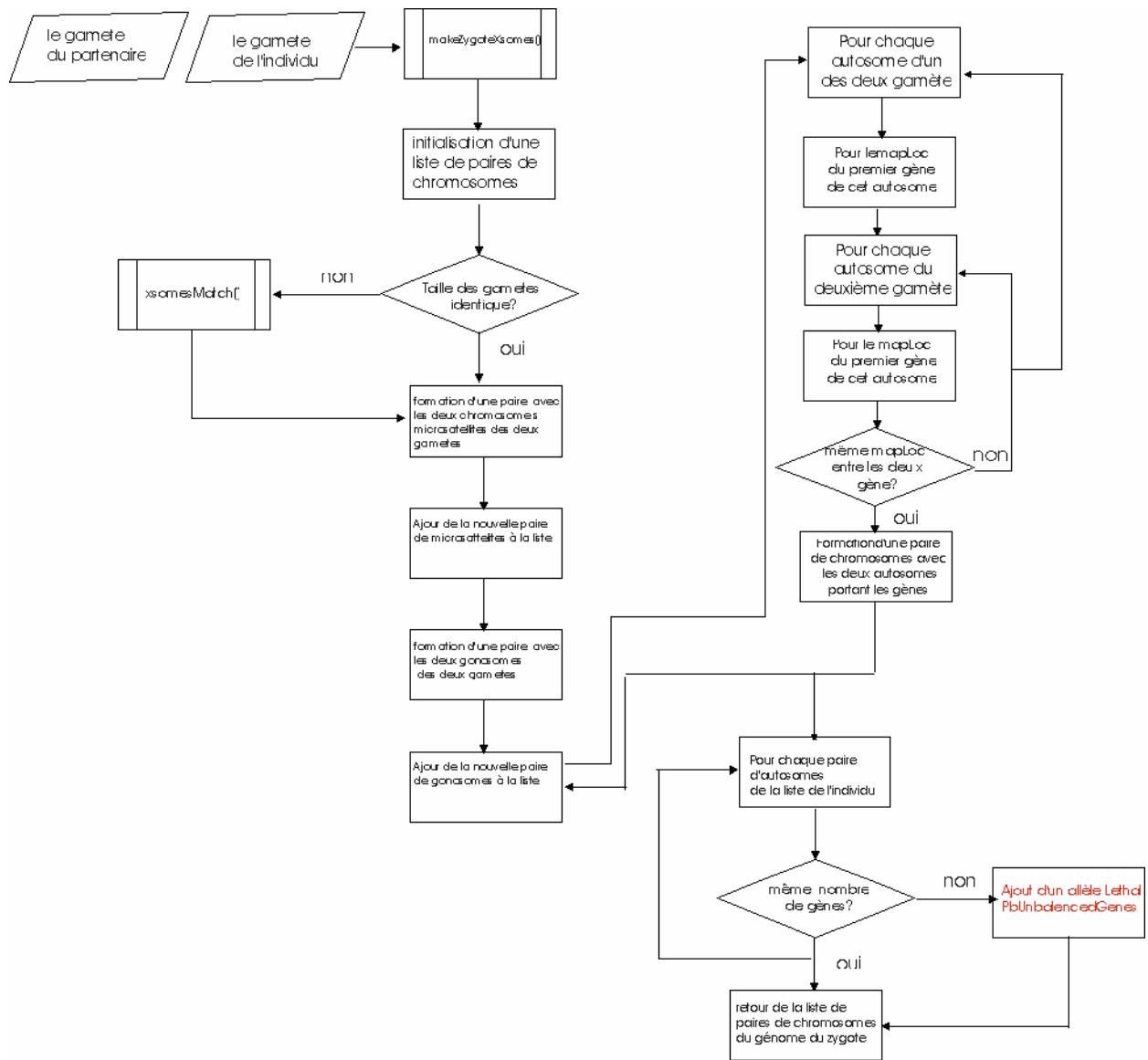


Figure 16 : organigramme de la procédure de fabrication de la liste de paires de chromosomes du zygote (makeZygoteXsomes()). Cette procédure transforme deux gamètes haploïdes en une liste de paires de chromosomes.

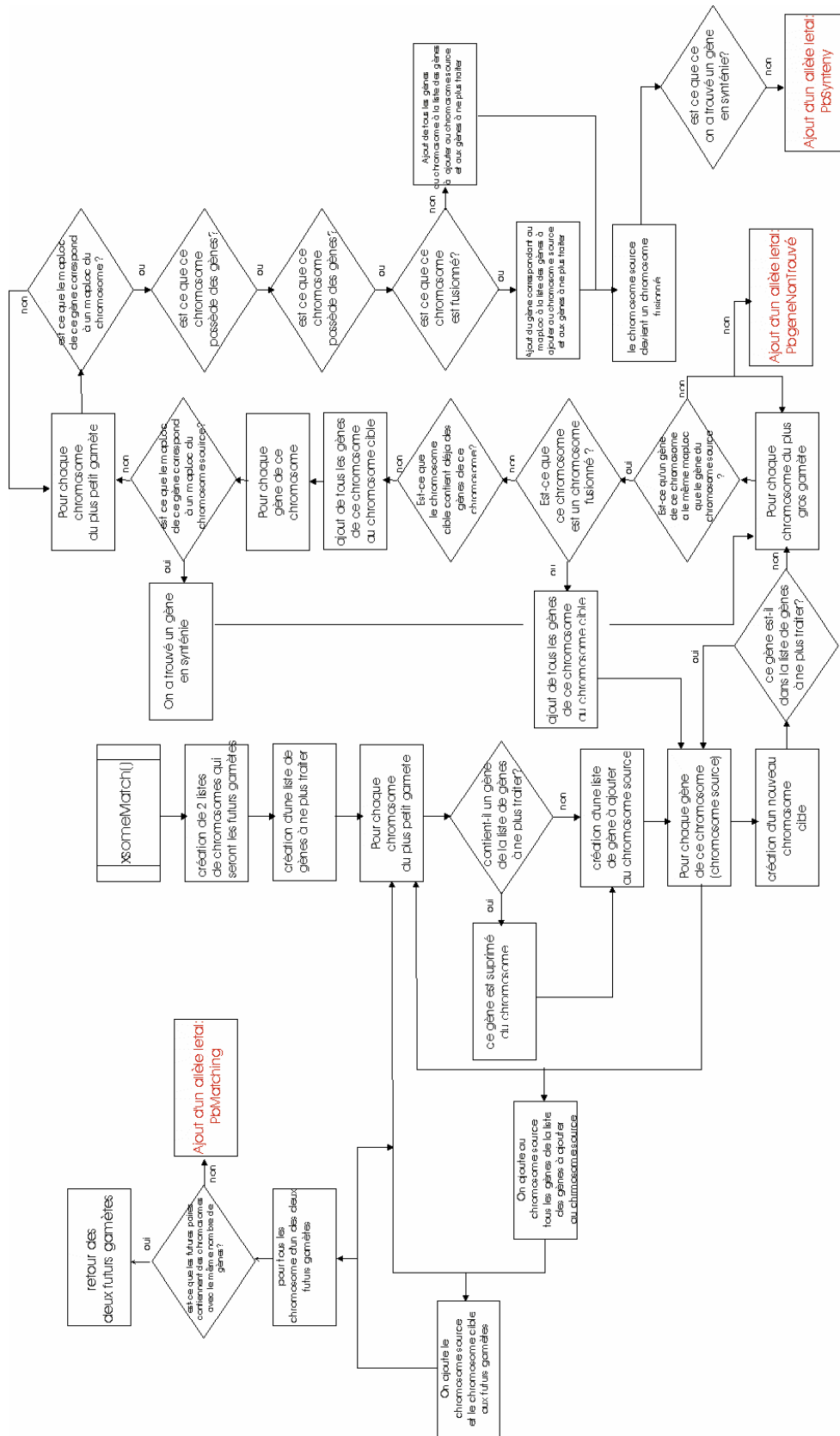


Figure 17 : Organigramme de la procédure d'appariement des chromosomes (`xsomeMatch()`). Cette procédure transforme deux gamètes de tailles différentes en deux gamètes complémentaires de la même taille.



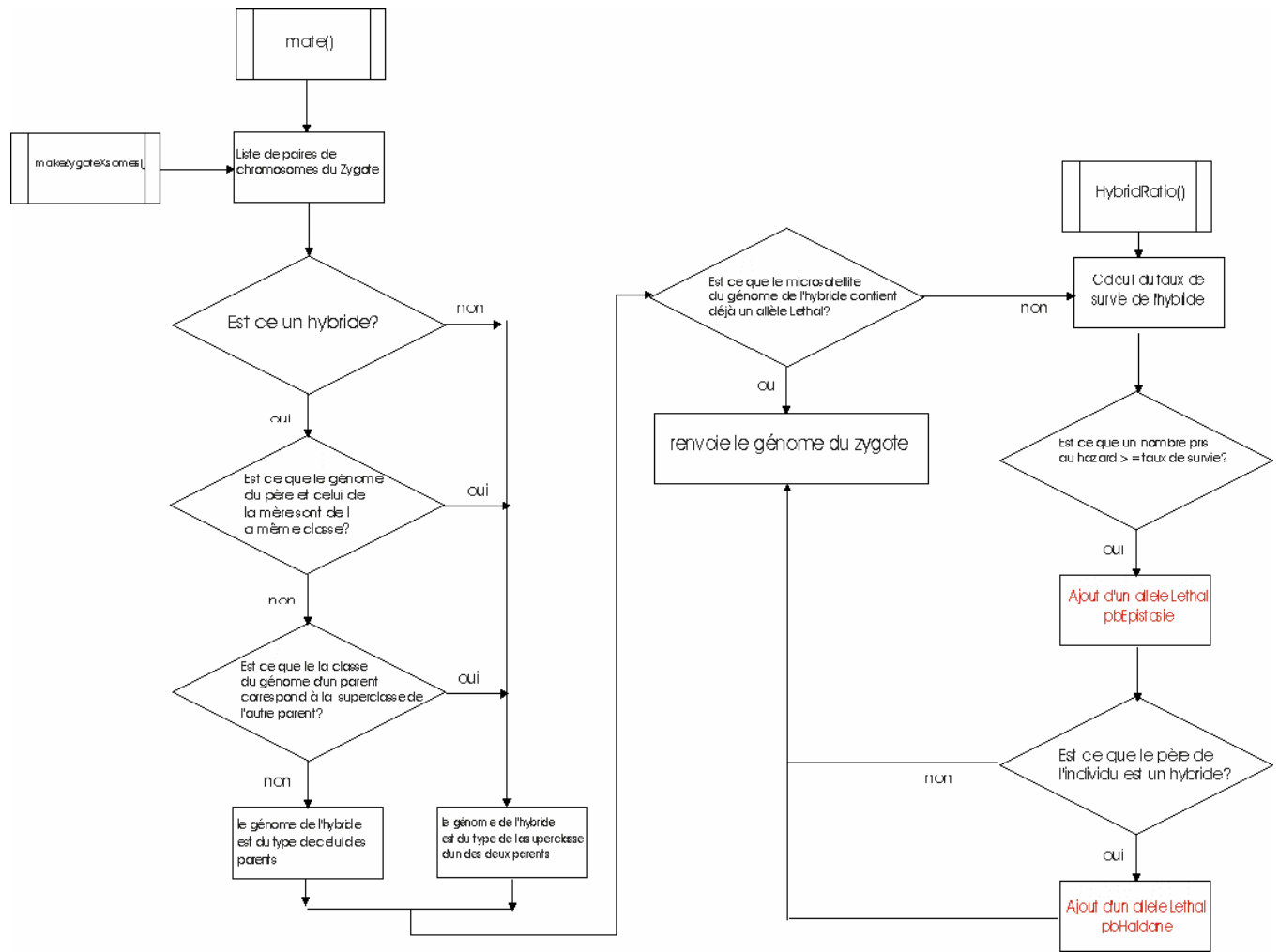
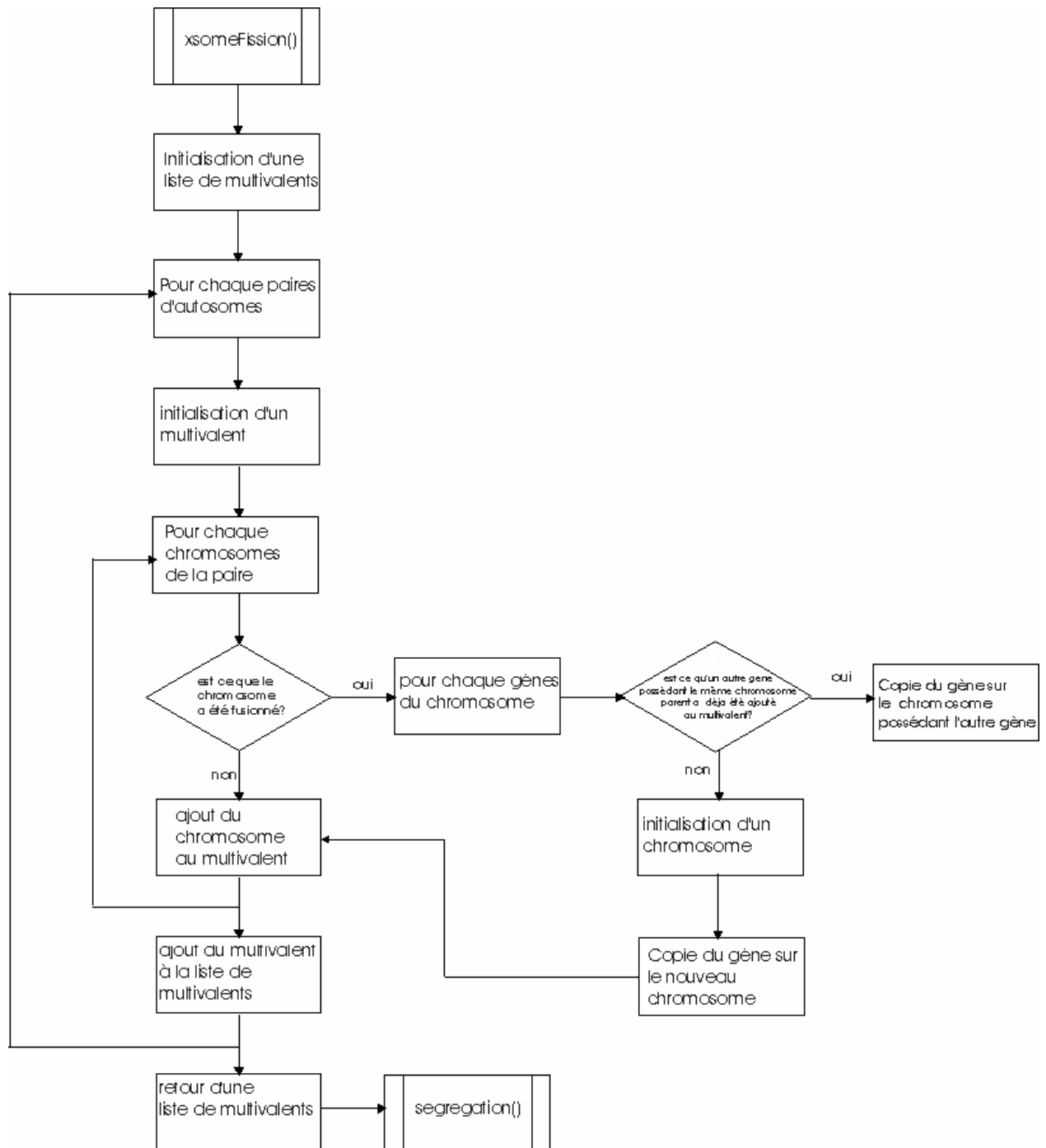


Figure 18 : Organigramme de la procédure de détermination de l'espèce du zygote (mate()). Cette procédure transforme une liste de paires de chromosomes en un génome.



**Figure 19 : Organigramme de la procédure préalable à la ségrégation (xsomeFission()). Cette procédure transforme un génome eucaryote constitué de chromosomes artificiels en un génome eucaryote constitué de ses vrais chromosomes prêts pour la première division de méiose.**

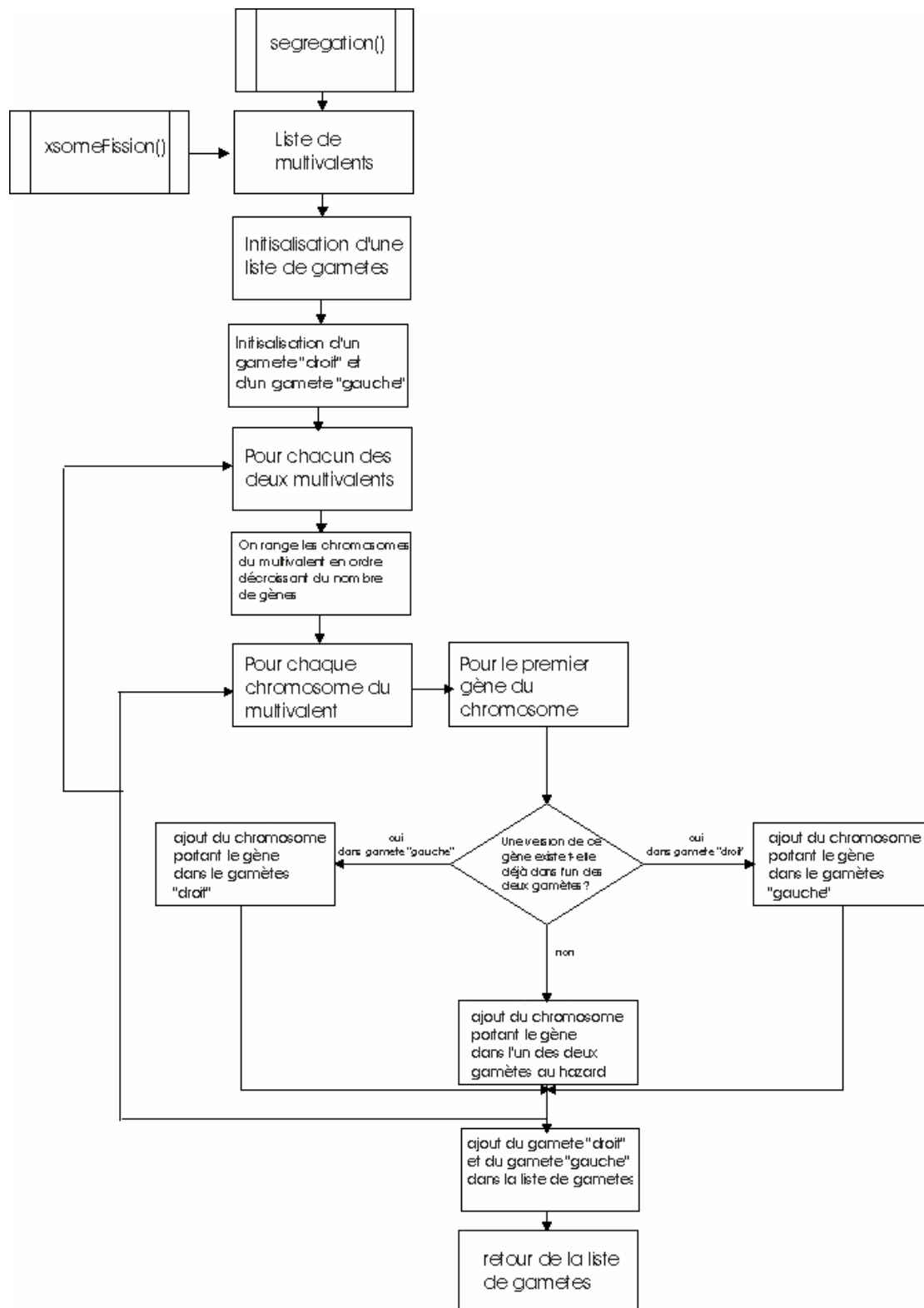
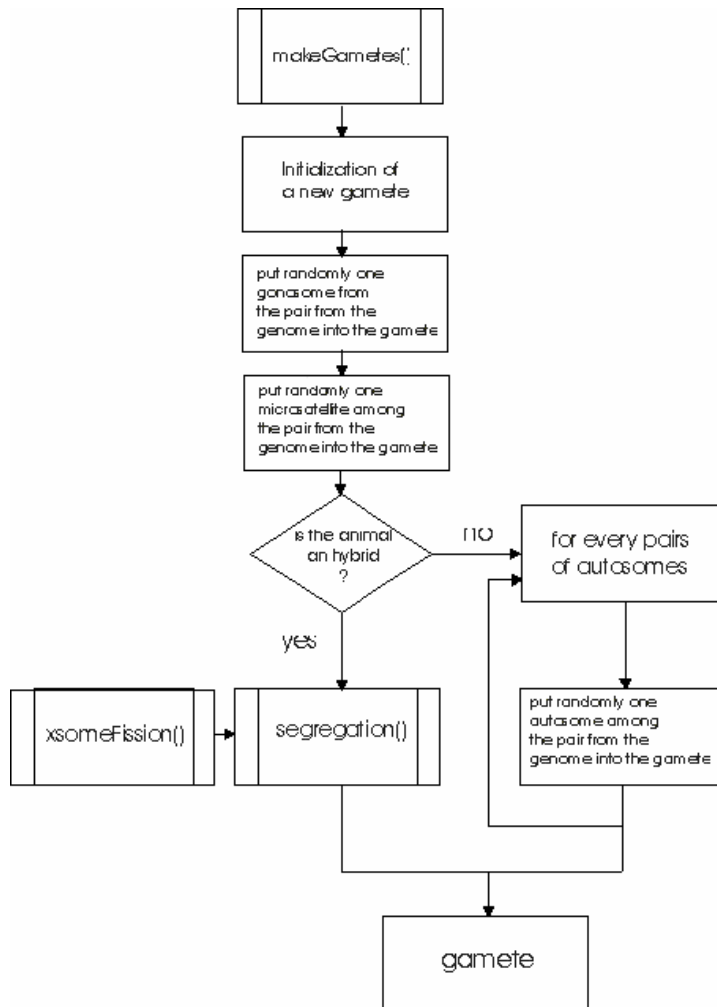


Figure 20 : Organigramme de la procédure de formation des gamètes pour les hybrides (`ségégation()`). Cette procédure crée deux gamètes à partir d'un génome eucaryote hybride.



**Figure 21 : Organigramme de la procédure de formation et sélection des gamète (`makeGamètes()`). Cette procédure crée un gamète à partir d'un génome eucaryote pur. Si le génome eucaryote est hybride, elle choisit au hasard un gamète parmi les deux créés par la procédure `segregation()`.**