

Dynamique stochastique pour l'adaptation et l'évolution des micro-organismes

Sylvie Méléard, Ecole Polytechnique, France

AgroParisTech, ModStatSAP, Mars 2017



Evolution darwinienne

La population a la capacité de générer et de sélectionner sa propre diversité.

L'aptitude d'un individu (bactérie) à survivre et à se reproduire dépend de paramètres phénotypiques (or génétiques) appelés **traits**.

Evolution: invasions successives de mutants avantageux. Elle résulte des mécanismes suivants:

- **Hérédité.** Transmission (verticale) du trait ancestral aux descendants.
- **Mutation.** Engendre de la variabilité dans les valeurs de trait.
- **Sélection.** Les individus dont les traits accroissent la probabilité de survie ou l'aptitude à la reproduction vont mieux se développer dans la population au cours du temps. La sélection peut aussi résulter de la compétition entre les individus.
- **Transfert horizontal d'information:** les bactéries échangent de l'information génétique.

Transfert horizontal

- Dans de nombreuses situations, le transfert horizontal d'information (éléments de gènes mobiles, plasmides, endosymbiotes, traits culturels) affecte l'adaptation des populations et l'évolution des espèces.
- Le transfert horizontal de gènes est reconnu comme un processus majeur dans l'évolution et l'adaptation des micro-organismes.
- Les comportements ou traits culturels peuvent aussi être transmis entre des individus n'ayant aucun lien de parenté et ont un effet sur leur fitness.
- Les plasmides et endosymbiotes peuvent apporter un bénéfice de fitness à leurs hôtes ou engendrer un coût en terme de fitness.

Persistence et Evolution?

Transfert horizontal de gènes (HGT)

Il y a plusieurs mécanismes de transfert horizontal de gènes.

- **Transformation**: des filaments d'ADN entrent directement dans la cellule.
- **Transduction**: l'ADN est porté par des virus (phages) qui affectent la cellule.
- **Conjugaison portée par les plasmides**: des bouts d'ADN circulaires se répliquent d'une cellule à l'autre, indépendamment du chromosome.

Nous allons nous intéresser à la conjugaison.

- le transfert de plasmides joue un rôle fondamental dans l'évolution, la maintenance et la transmission de la virulence.
- Raison principale de résistance aux antibiotiques.
- Rôle important en biotechnologie: adaptation des bactéries qui dégradent des composants chimiques (stations d'épuration, chimostats).

Notre but

- Proposer un modèle général d'éco-evolution pour des dynamiques de population avec transmissions horizontale et verticale.
- Etudier la maintenance de polymorphisme et l'invasion ou l'élimination de traits.
- Montrer comment le transfert de gènes peut impacter le sens de l'évolution et quantifier cet impact.
- Hypothèses biologiques de la Dynamique Adaptative (grande population, mutations rares, petites mutations).

(1) Modélisation du transfert de gènes

Les précédents modèles sont

- soit déterministes: EDOs épidémiologiques - Pas d'évolution (Levin et al. 1979, Anderson, May 1979, ...)

Modèles d'EDPs: Hinow et al. 2009, Magal, Raoul 2015.

- soit stochastiques: modèles de génétique des populations avec taille de population constante - Pas d'écologie (Novozhilov et al. 2005, Tazzyman, Bonhoeffer 2013).

(2) Dynamique adaptative: invasions successives de mutants avantageux.

- Hofbauer, Sigmund 1990, Marrow, Law, Cannings 1992, Metz, Geritz et al. 1992, 1996, Dieckmann, Law 1996, Diekmann 2004
- EDPs (Perthame-Barles-Mirrahimi 07-10, Jabin, Desvillettes, Raoul, Mischler 08-10, ...)
- **Modèles individu-centrés (processus de naissance et mort avec mutation et sélection)**: (Bolker, Pacala 97, Kisdi 99, Dieckmann, Law 00, Fournier, M. 04, Ferrière, Champagnat, M. 06, Champagnat 06, Champagnat, M. 10, ...)

Un modèle décrivant les dynamiques individuelles

- Population haploïde
- temps continu
- naissances et morts aléatoires
- Trait phénotypique sous sélection x appartenant à un ensemble borné \mathcal{X} de \mathbb{R}^d (aptitude à consommer la ressource, taille à la maturité, âge à la maturité ...).
- K échelonne la taille de la population ($K \approx$ taille population initiale).
- Population de $N^K(t)$ individus avec poids $\frac{1}{K}$. On a un vecteur de traits

$$(X_t^1, \dots, X_t^{N^K(t)}) \in \mathcal{X}^{N^K(t)}.$$

Exemple: deux traits A et a . La population est décrite par le processus aléatoire markovien

$$t \longrightarrow \frac{1}{K} (N_t^{A,K}, N_t^{a,K}).$$

Transitions

NAISSANCES:

Chaque individu de trait x donne naissance à un seul individu au taux $b(x)$.

Soit p_K la probabilité de mutation (p_K "petit" signifie "mutations rares").

A chaque temps de naissance:

- Avec probabilité $1 - p_K$, le descendant hérite du trait x . (Reproduction clonale)
- Avec probabilité p_K , on a une mutation et le nouveau trait est z choisi suivant la loi $m(x, z)dz$.

Exemple: $m(x, z)dz$ est une loi normale centrée en x .

TRANSFERT DE GENE HORIZONTAL (HGT)

Les individus échangent de l'information.

- Dans la population de taille N , un individu de trait x choisit un partenaire de trait y au taux $h_K(x, y, N)$.

Après échange de gènes, les nouveaux traits sont $(T_1(x, y), T_2(x, y))$, où

$$T_1(x, y) = x + a(y - x) ; T_2(x, y) = y + b(x - y),$$

avec $a, b \in [0, 1]$.

- **Conjugaison bactérienne**: le donneur transmet son trait au receveur, $a = 0$ et $b = 1$.

$$T_1(x, y) = x ; T_2(x, y) = x.$$

Transfert de plasmide unilatéral: le donneur transmet une copie de son plasmide aux individus qui ne le possèdent pas: $h_K(x, y, N) = 0$ pour $x < y$.

MORTS:

- Chaque individu de trait x meurt au taux

$$d(x) + \frac{1}{K} \sum_{i=1}^{N^K(t)} C(x, x_i).$$

- Le terme $\frac{C(x, x_i)}{K}$ décrit la pression de compétition entre deux individus de traits respectifs x et x_i .

On suppose:

$$r(x) = b(x) - d(x) > 0 ;$$

$$C(x, y) \geq \underline{c} > 0.$$

Hypothèses: Grande population, mutations rares

Grande population: $K \rightarrow \infty$

Mutations rares: $p_K \rightarrow 0$

Le taux de transfert est densité-dépendant quand la taille de population est petite et fréquence-dépendant quand la taille de population est proche de sa capacité de charge.

$$\lim_{K \rightarrow \infty} K h_K(x, y, N) = h(x, y, N) = \frac{\tau(x, y)}{\beta + \mu N},$$

où τ est une fonction continue .

$\beta = 1, \mu = 0$: taux de transfert densité-dépendant (DD) ;

$\beta = 0, \mu = 1$: taux de transfert fréquence-dépendant (FD) ;

$\beta, \mu \neq 0$: taux de transfert de Beddington-deAngelis (BDA). (Cf. Geritz, Gyllenberg)

Conjugaison bactérienne -Echelle de temps $O(1)$

Introduisons le flux de transfert $\alpha(x, y) = \tau(x, y) - \tau(y, x)$, (positif ou négatif).

Quand K tend vers l'infini, le profil de la population au temps t est approché par $(u(t, x), x \in \mathcal{X})$ solution positive de l'équation

$$\partial_t u(t, x) = (r(x) - C * u(t, x))u(t, x) + \frac{u(t, x)}{\beta + \mu \|u(t, \cdot)\|_1} \int_{\mathcal{X}} \alpha(x, y) u(t, y) dy,$$

avec $C * u(t, x) = \int C(x, y) u(t, y) dy$, $\|u(t, \cdot)\|_1 = \int u(t, y) dy$.

(Cf. Desvillettes, Jabin, Mischler, Raoul '08 ($\alpha = 0$), Hinow, Le Foll, Magal, Webb '09, Magal, Raoul '15).

Les mutations disparaissent à cette échelle de temps.

Le cas de deux traits: $\mathcal{X} = \{x, y\}$.

$N_t^{x,K}$ = nombre d'individus de trait x ; $N_t^{y,K}$ = nombre d'individus de trait y .

Proposition:

Quand $K \rightarrow \infty$, le processus stochastique $(N_t^{x,K}, N_t^{y,K})_{t \geq 0}$ converge en probabilité vers la solution $(n_t^x, n_t^y)_{t \geq 0}$ du système différentiel:

$$\begin{aligned}\frac{dn^x}{dt} &= \left(r(x) - C(x, x)n^x - C(x, y)n^y + \frac{\alpha(x, y)}{\beta + \mu(n^x + n^y)} n^y \right) n^x ; \\ \frac{dn^y}{dt} &= \left(r(y) - C(y, x)n^x - C(y, y)n^y - \frac{\alpha(x, y)}{\beta + \mu(n^x + n^y)} n^x \right) n^y.\end{aligned}$$

$$\alpha(x, y) = \tau(x, y) - \tau(y, x).$$

Analyse de stabilité

Quand $\alpha(x, y) \equiv 0$: système de Lotka-Volterra classique. Le signe de la fonction de fitness d'invasion

$$f(y; x) = r(y) - C(y, x) \bar{n}^x = r(y) - C(y, x) \frac{r(x)}{C(x, x)}$$

gouverne la stabilité.

Pour C constant et r monotone, $f(y; x) = r(y) - r(x)$: pas de co-existence.

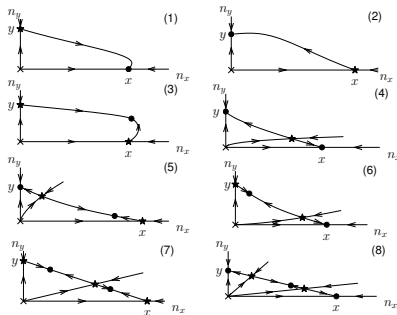
Quand $\alpha(x, y) \neq 0$:

Comparé au système de Lotka-Volterra bidimensionnel classique,

4 nouveaux diagrammes de phase sont possibles: Figures (5)-(8).

Les figures (1)-(4) sont possibles pour toutes les formes de taux de HGT,

Les figures (5)-(6) pour DD et BDA alors que les figures (7)-(8) ne sont possibles que pour BDA.

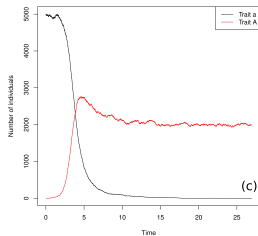


Fitness d'invasion des individus de trait y dans la population résidente de trait x :

$$S(y;x) = r(y) - \frac{C(y,x)r(x)}{C(x,x)} + \frac{\alpha(y,x)r(x)}{\beta C(x,x) + \mu r(x)}.$$

Le transfert horizontal de gènes peut changer radicalement le schéma usuel.

Exemple: Invasion-fixation d'un plasmide couteux (transfert unilatéral)



$$\begin{aligned} b(y) &= 0.8, \quad b(x) = 1, \\ d &\equiv 0, \quad \tau(y,x) = \alpha(y,x) = 5, \\ K &= 10000, \\ C_{y,x} = C_{x,x} &= 2, \quad C_{y,y} = 4, \quad C_{x,y} = 1. \end{aligned}$$

Fixation d'un mutant délétère et très couteux.

Invasion et fixation

- **Probabilité d'invasion:**

$$\frac{[S(y; x)]_+}{b(y) + h(y, x, \bar{n}^x) \bar{n}^x}.$$

Pour le FD transfert avec C constant :

$$\frac{[r(y) - r(x) + \alpha(y, x)]_+}{b(y) + \tau(y, x)}.$$

Temps pour la population de trait y de devenir d'ordre K : $\frac{\log K}{S(y; x)}$.

- **Compétition:** suit le système différentiel, durée d'ordre 1.
- **Fixation** (quand le système déterministe converge vers $(0, \bar{n}^y)$): processus de naissance et mort avec fitness négative $S(x; y) < 0$.

Durée de la phase de compétition $\frac{\log K}{|S(x; y)|}$.

Grande population, mutations rares - Echelle de temps $\frac{t}{K\rho_K}$

Adaptation de Champagnat 2006. (Heuristique Metz et al. 1996).

Nous revenons au continuum de traits $x \in \mathcal{X}$.

Invasion implique fixation (IIF): quand une mutation arrive, on obtient les cas (1) ou (2). (Pas de coexistence).

Hypothèse de mutations rares:

$$\log K \ll \frac{1}{K\rho_K} \ll e^{KV}, \forall V > 0.$$

Il en résulte une séparation d'échelles de temps, entre les phases de compétition et les arrivées de mutation.

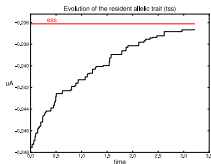
- $\frac{1}{K\rho_K} \ll e^{KV}$: avant la première mutation, la taille de population reste proche de son équilibre déterministe.
- Quand une mutation arrive, la durée de la phase de compétition est d'ordre $\log K$.
- $\log K \ll \frac{1}{K\rho_K}$: le processus de sélection a le temps d'éliminer les traits désavantageux avant l'arrivée de la prochaine mutation.
- **A l'échelle de temps des mutations:** nous verrons uniquement un saut de \bar{n}^x bactéries de trait x à \bar{n}^y bactéries de trait y .
- Succession de phases **d'invasion de traits mutants** et de phases de **compétition** entre les traits.

Théorème: Supposons qu'au temps 0, la population soit monomorphe de trait x_0 et que sa taille n_0^K / K soit proche de \bar{n}^{x_0} quand $K \rightarrow \infty$.

Tant qu'on a (IIF), la population au temps $\frac{t}{K\rho_K}$ est approchée par un processus qui ne change que des équilibres de populations monomorphes: \bar{n}^x individus de trait x .

Ce processus saute de \bar{n}^x individus de trait x à \bar{n}^y individus de trait y , où y est choisi suivant la mesure de mutation m , au taux

$$b(x) \bar{n}^x \frac{[S(y; x)]_+}{b(y) + h(y, x, \bar{n}^x) \bar{n}^x} \text{ avec } \bar{n}^x = \frac{r(x)}{C(x, x)}.$$



Chaque saut correspond à l'invasion réussie d'un nouveau trait mutant.

Le transfert peut radicalement changer le sens de l'évolution

Supposons que la pression de compétition $C(x, y) \equiv C$ soit constante:

$$S(y; x) = r(y) - r(x) + \frac{\alpha(y, x) r(x)}{\beta C + \mu r(x)} = f(y; x) + \frac{\alpha(y, x) r(x)}{\beta C + \mu r(x)}.$$

Exemple: $x \in [0, 4]$. $b(x) = 4 - x$; $d \equiv 1$. Alors, $\bar{n}^x = \frac{3 - x}{C}$.

(i) **Sans HGT:** la fonction de fitness vaut

$$f(y; x) = x - y,$$

$$f(y; x) > 0 \iff y < x.$$

Un mutant de trait y envahira la population $\iff y < x$.

L'évolution va aller dans le sens des traits décroissants.

(ii) **Avec un HGT fréquence-dépendant** et les taux de transfert

$$\tau(x, y) = e^{x-y}, \beta = 0, \mu = 1,$$

$$S(y; x) = -(y - x) + e^{y-x} - e^{-(y-x)}$$

$$S(y; x) > 0 \iff y > x.$$

L'évolution conduira à des traits de plus en plus grands.

L'équation canonique - Petites mutations

La mesure de mutation donne des sauts d'ordre σ :

$$\int g(z) m_\sigma(x, z) dz = \int g(x + \sigma h) \bar{m}(x, h) dh, \text{ où } \bar{m} \text{ indépendant de } \sigma.$$

Théorème *Le processus de trait au temps t/σ^2 est approché quand $\sigma \rightarrow 0$ par la solution de l'EDO*

$$x'(t) = \bar{n} \left(r'(x) + \partial_1 \tau(x, x) - \partial_2 \tau(x, x) \right) \int h^2 \bar{m}(x, h) dh.$$

Dans l'exemple:

Sans transfert:

$$x'(t) = - \frac{3 - x(t)}{C} \int h^2 \bar{m}(x(t), h) dh$$

conduit au trait optimal nul qui maximise le taux de naissance.

Avec transfert:

$$x'(t) = \frac{3 - x(t)}{C} \int h^2 \bar{m}(x(t), h) dh.$$

L'évolution entraîne la décroissance du taux de reproduction jusqu'à annulation et peut ainsi conduire la population au suicide évolutif.

Transfert unilatéral de plasmides

(Simulations: Lucie Desfontaines et Stéphane Krystal).

- $x \in [0, 4]$; $m(x, z)dz = \mathcal{N}(x, \sigma^2)$.
- $\tau(x, y) = \tau \mathbf{1}_{x > y}$.
La constante $\tau > 0$ est le paramètre qui varie.
- $b(x) = 4 - x$; $d(x) = 1$; $C = 0,5$; $p = 0,03$; $\sigma = 0,1$; $K = 1000$.
- Etat initial : 1000 individus de trait 1. Equilibre de la taille de population de trait 1: $1000 \times \frac{b(1)-d(1)}{C} = 4000$ individus.
- Trait optimal 0 et taille à l'équilibre: $1000 \times \frac{b(0)-d(0)}{C} = 6000$ individus.

Le transfert favorise les grands traits: **un compromis entre reproduction et transfert.**

$$\tau = 0$$

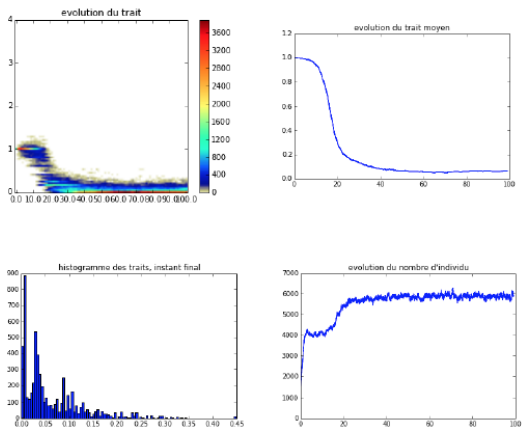


FIGURE 7 – Simulations pour $\tau = 0$.

$\tau = 0,2$ - Presque pas de modification

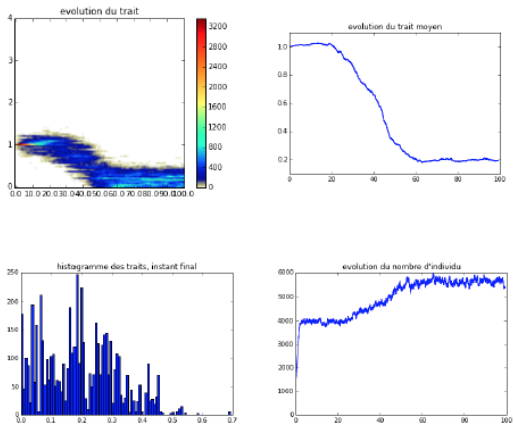


FIGURE 8 – Simulations pour $\tau = 0.2$

$\tau = 0,6$ - Evolution par étapes

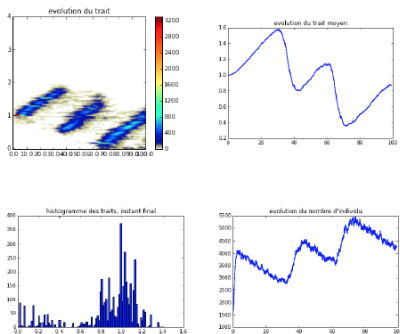


FIGURE 9 – Simulations pour $\tau = 0.6$ sur un temps de 100

- Le transfert convertit la population vers les grands traits.
- Ainsi, la taille de la population décroît. Pour un trait donné x , la taille à l'équilibre $N_{eq} = \frac{b(x)-d}{C} \times 1000 = 2000(3 - x)$.
- Apparence brutale de nouvelles souches.

$\tau = 0,7$ - Evolution macroscopiquement aléatoire

4 simulations avec les mêmes paramètres. Grandes différences dues à l'aptitude d'un mutant à créer une nouvelle souche.

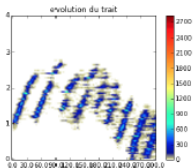


FIGURE 12 – simulation 1

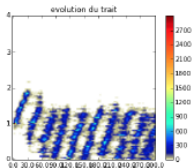
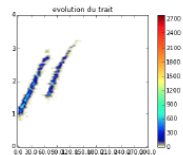
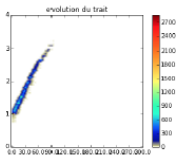


FIGURE 13 – simulation 2



$\tau = 1$ - Suicide évolutif

HGT empêche la population de faire survivre un petit trait moyen.

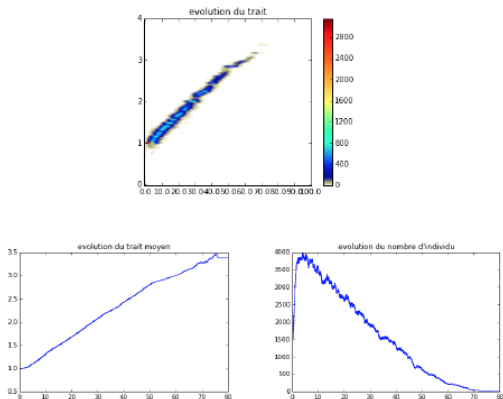


FIGURE 17 – Simulations pour $\tau = 1$

Mes co-auteurs

S. Billiard



N. Champagnat



P. Collet



R. Ferrière



C.V. Tran



Etudiants de Master (simulations): L. Desfontaines, S. Krystal.

Merci pour votre attention!

