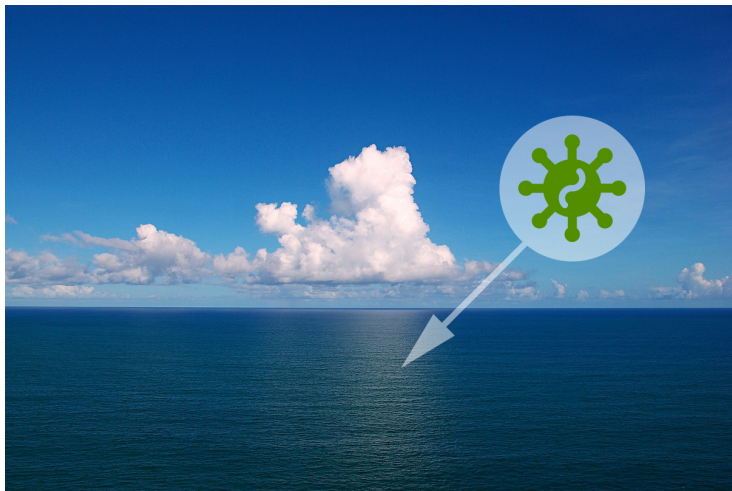


Adaptation bactérienne en présence de virus : l'importance de la transduction

Philippe Cherabier

May 13, 2018

Introduction



La transduction

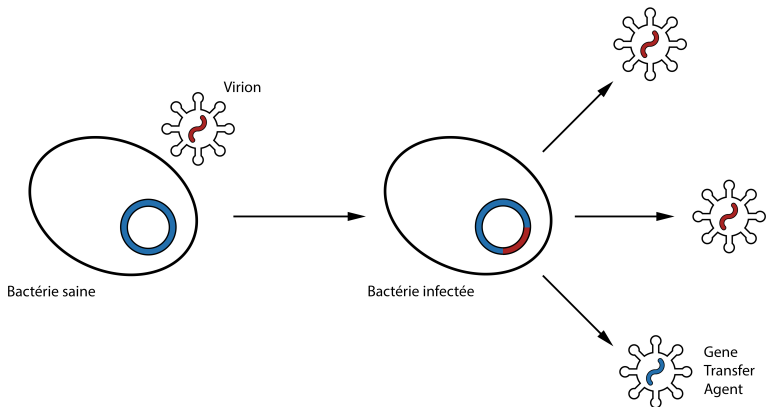


Figure: Mécanisme de la transduction : création des *Gene Transfer Agents*

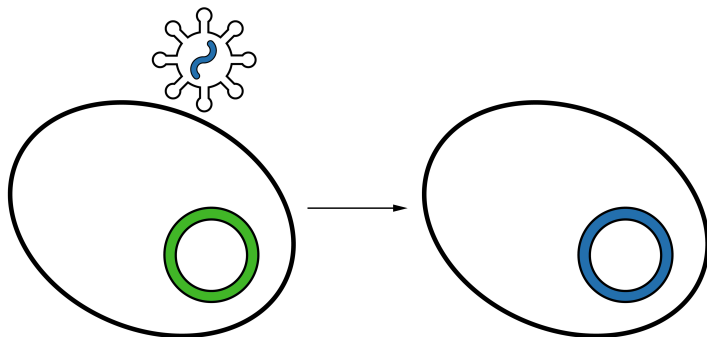


Figure: Mécanisme de la transduction : le **transfert horizontal de gènes**

- 1 Le modèle étudié
 - Hypothèses biologiques
 - Le processus d'invasion
- 2 L'approximation des grandes populations
 - Le système dynamique
 - L'Invasion Fitness
 - Probabilité d'invasion
- 3 L'évolution du trait en temps long
 - Le Trait Substitution Sequence
 - Convergence vers l'Équation Canonique

Le modèle étudié

- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion

Hypothèses biologiques

- ① La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- ② Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$

Hypothèses biologiques

- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- 2 Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$
- 3 Lorsqu'une bactérie et un GTA entrent en contact, l'ADN contenu dans le GTA s'insère dans le génome de la bactérie avec une certaine probabilité $\psi(a, A)$

Hypothèses biologiques

- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- 2 Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$
- 3 Lorsqu'une bactérie et un GTA entrent en contact, l'ADN contenu dans le GTA s'insère dans le génome de la bactérie avec une certaine probabilité $\psi(a, A)$
- 4 Lorsque de l'ADN s'insère dans le génome d'une bactérie, il le fait par recombinaison non homologue

Hypothèses biologiques

- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- 2 Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$
- 3 Lorsqu'une bactérie et un GTA entrent en contact, l'ADN contenu dans le GTA s'insère dans le génome de la bactérie avec une certaine probabilité $\psi(a, A)$
- 4 Lorsque de l'ADN s'insère dans le génome d'une bactérie, il le fait par recombinaison non homologue
- 5 Le nombre d'occurrence de la séquence menant à l'expression du trait d'intérêt n'a pas d'impact sur l'intensité de cette expression

Hypothèses biologiques

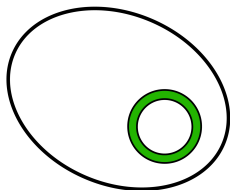
- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- 2 Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$
- 3 Lorsqu'une bactérie et un GTA entrent en contact, l'ADN contenu dans le GTA s'insère dans le génome de la bactérie avec une certaine probabilité $\psi(a, A)$
- 4 Lorsque de l'ADN s'insère dans le génome d'une bactérie, il le fait par recombinaison non homologue
- 5 Le nombre d'occurrence de la séquence menant à l'expression du trait d'intérêt n'a pas d'impact sur l'intensité de cette expression
- 6 Les mutations considérées seront toujours dominantes

Hypothèses biologiques

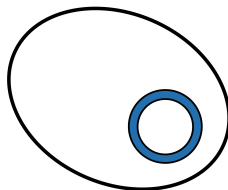
- 1 La bactérie entre immédiatement en lyse au contact d'un virion
- 2 Le gène d'intérêt a un impact phénotypique direct que l'on peut modéliser par un trait $a \in \mathbb{R}$
- 3 Lorsqu'une bactérie et un GTA entrent en contact, l'ADN contenu dans le GTA s'insère dans le génome de la bactérie avec une certaine probabilité $\psi(a, A)$
- 4 Lorsque de l'ADN s'insère dans le génome d'une bactérie, il le fait par recombinaison non homologue
- 5 Le nombre d'occurrence de la séquence menant à l'expression du trait d'intérêt n'a pas d'impact sur l'intensité de cette expression
- 6 Les mutations considérées seront toujours dominantes

C : *Lors de l'apparition d'un mutant, on reste confiné à deux traits, et le transfert est unilatéral.*

Processus d'invasion – les populations



Bactérie résidente



Bactérie mutante



Virions



GTA

Figure: Les différentes populations en jeu lors du processus d'invasion

Processus d'invasion – les événements

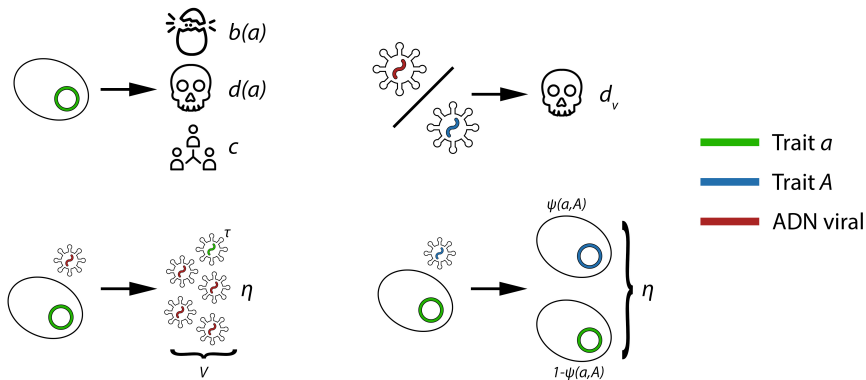


Figure: Récapitulatif des différents événements susceptibles de se produire et leurs taux exponentiels associés.

L'approximation des grandes populations

On étudie

$$(X_t^K, Y_t^K, Z_t^K, U_t^K) \xrightarrow{K \rightarrow \infty} (x, y, z, u) \quad (1)$$

Où $(X_t^K, Y_t^K, Z_t^K, U_t^K)$ est le processus renormalisé par K la taille initiale de la population de bactéries résidentes. On a :

$$\begin{cases} \frac{dx}{dt} = (b(a) - d(a) - c(a, a)x - c(A, a)y)x - \eta(a)zx - \eta(a)\psi(a, A)ux \\ \frac{dy}{dt} = (b(A) - d(A) - c(A, A)y - c(a, A)x)y - \eta(A)zy + \eta(a)\psi(a, A)ux \\ \frac{dz}{dt} = (1 - \tau)V(\eta(a)x + \eta(A)y)z - (d_v + \eta(a)x + \eta(A)y)z \\ \frac{du}{dt} = \tau V\eta(A)yz - (d_v + \eta(a)x + \eta(A)y)u \end{cases} \quad (2)$$

Définition de l'Invasion Fitness

En étudiant la stabilité d'un équilibre résident $(\bar{x}, 0, \bar{z}, 0)$, on trouve l'*Invasion Fitness*, définie par

$$S(A, a) = F(A, a) + \frac{\tau}{1 - \tau} \eta(A) \bar{z} \psi(a, A) \quad (3)$$

Où $F(A, a)$ correspond à l'invasion fitness en l'absence de transduction, soit

$$F(A, a) = r(A) - c(a, A) \bar{x} - \eta(A) \bar{z} \quad (4)$$

Avec $r(a) = b(a) - d(a)$.

- **Rq** : il est possible d'avoir $S(A, a) > 0$ et $F(A, a) < 0$.

Probabilité d'invasion

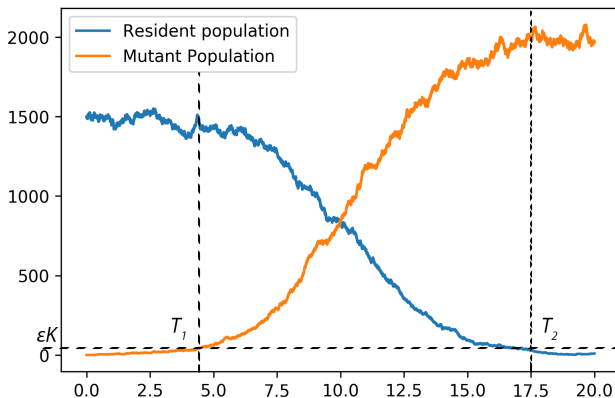


Figure: Découpage en 3 étapes d'un événement d'invasion classique : de 0 à T_1 , début d'invasion (stochastique), de T_1 à T_2 , évolution selon le modèle déterministe, et de T_2 jusqu'à extinction d'une population, évolution stochastique.

Caractérisation

En partant de l'équilibre résident $(\bar{x}, 0, \bar{z}, 0)$ avec $K \rightarrow +\infty$ et en introduisant une bactérie mutante, on peut considérer le processus (bactéries mutantes, GTA) comme un naissance et mort linéaire, et trouver la caractérisation suivante pour la probabilité d'invasion $p(A, a)$:

$$b(A) \times p(A, a)^2 - F(A, a) \times p(A, a) + \eta(A)\bar{z} \left(1 - \frac{\tau\psi(a, A)}{(1-\tau)V} \times p(A, a) \right)^V - \eta(A)\bar{z} = 0$$

- **Rq** : De façon informelle, en prenant $V \gg 1$ et $\tau\psi(a, A) \ll 1$ on peut approximer

$$p(A, a) = \frac{[S(A, a)]_+}{b(A)}$$

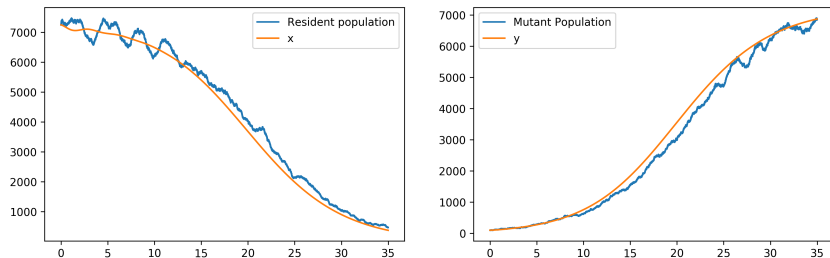


Figure: Évolution des populations résidentes (gauche) et mutantes (droite) lorsque le mutant est naturellement délétère ($F(A, a) < 0$) mais dont la transduction permet d'être avantageux ($S(A, a) > 0$).

On a :

$$a = 2.0, A = 1.9, K = 1000, V = 100, b_K(a) = a, d_K(a) = 0.5, \\ c_K(a, A) = 0.1/K, \eta_K(a) = 0.01/K, d_v = 5, \tau = 0.3, \psi(a, A) = 1$$

L'évolution du trait en temps long

Le Trait Substitution Sequence

Hypothèses :

- *Invasion implique fixation* : un événement d'invasion ne se résoud que par l'extinction d'une des deux populations, pas de cohabitation possible.

Hypothèses :

- *Invasion implique fixation* : un événement d'invasion ne se résoud que par l'extinction d'une des deux populations, pas de cohabitation possible.
- Échelle de temps évolutive et non plus écologique: les événements d'invasion se résolvent de façon instantanée et la population restante se retrouve à l'équilibre écologique.

Hypothèses :

- *Invasion implique fixation* : un événement d'invasion ne se résout que par l'extinction d'une des deux populations, pas de cohabitation possible.
- Échelle de temps évolutive et non plus écologique: les événements d'invasion se résolvent de façon instantanée et la population restante se retrouve à l'équilibre écologique.

TSS

On définit le TSS $(a_t)_{t \leq 0}$ comme un processus de saut de taux de transition $a \rightarrow \alpha$:

$$\bar{x}(a) \times b(a) \times \mu(a) \times m(a, d\alpha) \times p(\alpha, a) \quad (5)$$

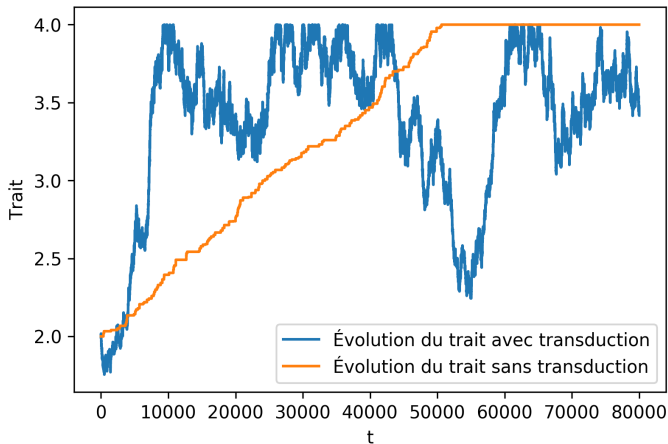


Figure: Simulation du TSS pour un trait à l'équilibre évolutif $a^* = 4$.

Convergence vers l'Équation Canonique

On suppose des mutations de l'ordre ϵ petit et on considère le processus

$$\xi_t^\epsilon = a_{\frac{t}{\epsilon^2}} \quad (6)$$

Convergence vers l'Équation Canonique

On suppose des mutations de l'ordre ϵ petit et on considère le processus

$$\xi_t^\epsilon = a_{\frac{t}{\epsilon^2}} \quad (6)$$

En faisant tendre $\epsilon \rightarrow 0$ on trouve *l'équation canonique*. On a :

EC sans transduction

$$d\xi_t = \bar{x}(\xi_t)b(\xi_t)\mu(\xi_t)\sigma_0(\xi_t)\partial_1 p(\xi_t, \xi_t) dt$$

Convergence vers l'Équation Canonique

On suppose des mutations de l'ordre ϵ petit et on considère le processus

$$\xi_t^\epsilon = a_{\frac{t}{\epsilon^2}} \quad (6)$$

En faisant tendre $\epsilon \rightarrow 0$ on trouve *l'équation canonique*. On a :

EC sans transduction

$$d\xi_t = \bar{x}(\xi_t)b(\xi_t)\mu(\xi_t)\sigma_0(\xi_t)\partial_1 p(\xi_t, \xi_t) dt$$

EC avec transduction

$$d\xi_t = \bar{x}(\xi_t)b(\xi_t)\mu(\xi_t)\sigma_0(\xi_t)\partial_1 p(\xi_t, \xi_t) dt \\ + \sqrt{\bar{x}(\xi_t)b(\xi_t)\mu(\xi_t)\sigma_0(\xi_t)p(\xi_t, \xi_t)} dB_t$$

Conclusion & Axes de travail



Wilhem, S.U. and Suttle, C.A. (1999)

Viruses and nutrient cycles in the sea

Biosciences 49



Jiang, Sunny C and Paul, John H. (1998)

Gene transfer by transduction in the marine environment

Applied and environmental microbiology



Champagnat, Nicolas and Ferrière, Régis and Méléard, Sylvie (2006)

Unifying evolutionary dynamics: From individual stochastic processes to macroscopic models

Theoretical Population Biology 69



Billiard, Sylvain and Collet, Pierre and Ferrière, Régis and Méléard, Sylvie and Tran, Viet Chi (2016)

Stochastic dynamics for adaptation and evolution of microorganisms

arXiv preprint arXiv:1610.00983