

Mathématiques de l'évolution pour les bactéries

Sylvie Méléard

Ecole Polytechnique, Centre de Mathématiques Appliquées

Journée des Doctorants de la Fédération de Mathématiques
des Hauts-de-France, Compiègne 2023



Funded by the
European Union

Mes collaborateurs



S. Billiard



P. Collet



R. Ferrière



C.V. Tran



N. Champagnat



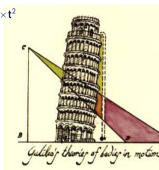
M. El Karoui

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

Evolution: une Imongue histoire!

En 1604, Galilée comprend la loi de la chute des corps.

$$\bar{d} = \frac{1}{2} \times 9,8 \frac{m}{s^2} \times t^2$$
$$\bar{d} = 4,9 \frac{m}{s^2} t^2$$



En biologie, les connaissances sont encore à l'âge de pierre....

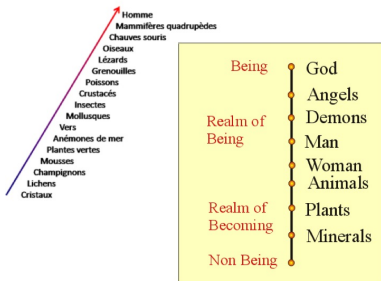


The Bamacle Tree (from Gerard's 'Herball')



Qu'est-ce qu'une espèce?

Jusqu'à la fin du 18^{ième} siècle: une image linéaire de la grande chaîne du vivant



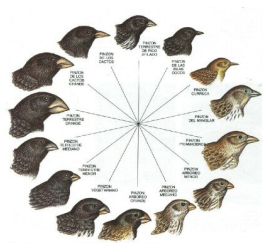
Théorie de l'évolution (1859)

DARWIN (1809-1882).

Son travail sur l'évolution des espèces vivantes a révolutionné la biologie.



Il formule l'hypothèse que tous les êtres vivants ont évolué au cours du temps à partir d'un ou de quelques ancêtres, à travers **le processus de sélection naturelle**.



Sélection naturelle et Evolution

"Comme il naît beaucoup plus d'individus de chaque espèce qu'il n'en peut survivre

*et que par conséquent il se produit souvent une **lutte pour la vie**, il s'ensuit que **tout être qui varie**, même légèrement, d'une façon qui lui est profitable, dans les conditions complexes et quelquefois variables de la vie,*

a une plus grande chance de survivre.

*Cet être est ainsi l'objet d'une **sélection naturelle**.*

*En vertu du principe si puissant de **l'hérédité**,*

toute variété ainsi choisie

*aura **tendance à se multiplier sous sa nouvelle forme modifiée.**"*

Charles Darwin, On the origin of species, 1859.

Importance du hasard et de la variabilité individuelle

3 sources de hasard.

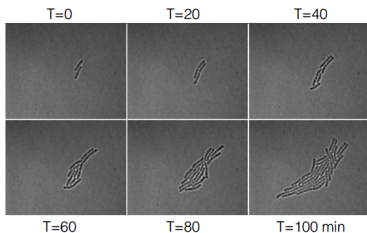
- Mutations (réplication de l'ADN).
- Démographie individuelle (naissance, mort, reproduction, échange d'information, déplacements).
- Variations environnementales.



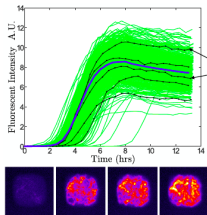
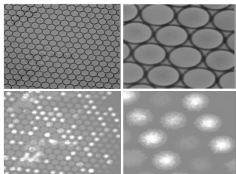
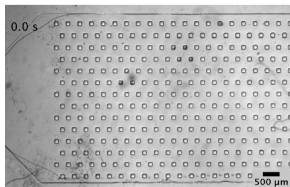
Importance des échelles de taille et de temps

Bactéries - Observations "cellule unique"

Comprendre le développement de la population.



Comprendre son hétérogénéité.



(M. El Karoui - C. Baroud - J. Harmand)

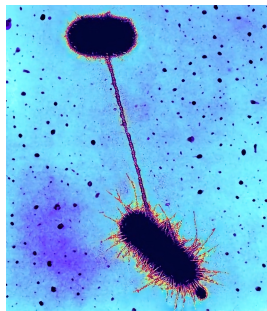
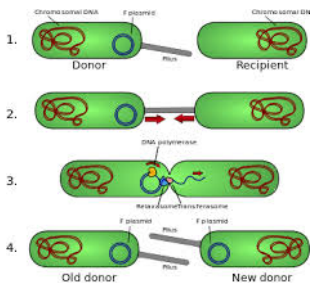
Biologie adaptative pour les bactéries

Les individus sont caractérisés par un paramètre génétique ou phénotypique, appelé trait, qui impacte l'aptitude de la bactérie à se diviser ou à survivre.

L'évolution de la distribution des traits résulte des mécanismes suivants:

- **Hérédité.** Transmission (verticale) du trait ancestral aux descendants.
- **Mutation.** Crée de la variabilité dans les valeurs de trait.
- **Sélection.** Les traits des individus qui accroissent la probabilité de survie ou l'aptitude à la division vont se propager dans la population au fil du temps (sélection génétique). La sélection peut aussi résulter de la compétition entre individus (sélection écologique).
- **Transfert horizontal de gènes:** les bactéries échangent de l'information génétique.

Transfert horizontal de gènes



Plasmides: petite séquence d'ADN circulaire double brin, séparée de l'ADN chromosomique.

Le transfert de plasmides est la principale raison de la résistance bactérienne aux antibiotiques.

Notre but

- Proposer un modèle stochastique de dynamique des populations avec naissance, mort, mutation, transfert et compétition.
- Intégrer les différentes échelles de taille et de temps.
- Comprendre les trade-offs entre la croissance intrinsèque, la compétition et le transfert dans les mécanismes évolutifs.

Différentes approches:

- EDOs et théorie des jeux: Levin et al., Anderson-May, Hofbauer-Sigmund, Metz-Geritz-Meszéna et al., Dieckmann.

- EDPs: Perthame-Barles-Mirrahimi, Desvillettes-Jabin-Mischler-Raoul, Hinow et al., Magal-Raoul.

- Processus stochastiques: Bolker-Paccala, Dieckmann-Law, Fournier-M., Champagnat-Ferrière-M., Novozhilov et al., Tazzyman-Bonhoeffer.

Modélisation de la croissance de la population bactérienne: processus de naissance et mort à temps continu

Les bactéries peuvent soit se diviser, soit mourir, de manière indépendante les unes des autres.

- Un processus de naissance et mort $(N(t), t \geq 0)$ est un processus stochastique qui décrit le nombre d'individus au cours du temps t , dans une population. Il prend ses valeurs dans \mathbb{N} .
- La loi de la première division suit une loi exponentielle de paramètre $b > 0$ (taux de naissance): si T_{div} est le temps de la première division,

$$\mathbb{P}(T_{div} \geq t) = e^{-bt} ; \mathbb{E}(T_{div}) = \frac{1}{b}.$$

- De manière indépendante, la loi de la première mort suit une loi exponentielle de paramètre $d > 0$ (taux de mort): si T_{mort} est le temps de la première mort,

$$\mathbb{P}(T_{mort} \geq t) = e^{-dt} ; \mathbb{E}(T_{mort}) = \frac{1}{d}.$$

- Premier temps où la taille de la population change: $T_1 = \inf(T_{div}, T_{mort})$.

$$\mathbb{P}(T_1 \geq t) = \mathbb{P}(T_{div} \geq t; T_{mort} \geq t) = e^{-(b+d)t}, \quad \text{par indépendance.}$$

La loi de T_1 est une loi exponentielle de paramètre $b + d$

$$\text{Si } T_1 = T_{div}, N_{T_1} = N_0 + 1 \quad ; \quad \text{si } T_1 = T_{mort}, N_{T_1} = N_0 - 1.$$

- On réitère la construction du processus de manière récursive: le processus est très facile à simuler.
- **Cette dynamique est markovienne:** si $N(t_0) = n_0$, alors le processus à partir du temps t_0 a même loi qu'un processus de naissance et mort de mêmes taux, issu d'une population initiale de n_0 individus.
- On peut généraliser à un taux de mort qui dépend de la taille de la population, pour modéliser la compétition entre les individus.

$$d(N) = d + CN.$$

Approximation en grande population

- On suppose maintenant que la taille initiale N_0 a une valeur $K \rightarrow \infty$ et on remplace C par C/K .
- On a la convergence en loi suivante: uniformément sur tout intervalle $t \in [0, T]$ (cf. Kurtz),

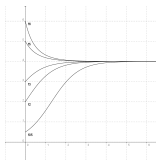
$$\frac{N^K(t)}{K} \xrightarrow{K \rightarrow \infty} n(t),$$

solution de l'équation différentielle, appelée équation logistique

$$n'(t) = n(t) (b - d - c n(t)), \quad n(0) = 1.$$

- Si $b > d$, la taille de la population se stabilise :

$$\lim_{t \rightarrow \infty} n(t) = \frac{b-d}{c} > 0.$$



Un modèle à deux types

- K échelonne la taille de la population et tend vers l'infini.
- La population est structurée par un trait $x \in \{A, a\}$.
La dynamique de population est décrite par le processus de Markov

$$((N_t^{A,K}, N_t^{a,K}), t \geq 0),$$

où $N_t^{A,K}$ et $N_t^{a,K}$ sont les nombres d'individus portant le type A ou a .

- Taux de division d'une cellule de trait $x \in \{A, a\}$: $b(x)$.
- Dans la population de taille N^K , taux de mort d'une cellule de trait x :

$$d(x) + \frac{C}{K} N^K.$$

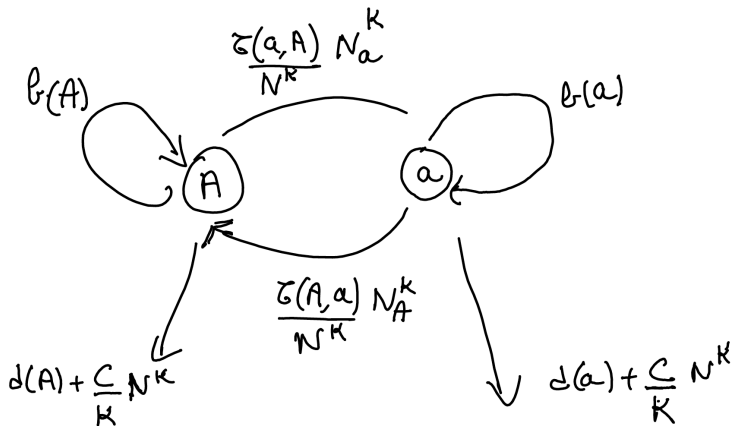
On pose $r(x) = b(x) - d(x)$.

- Taux auquel un individu de trait x choisit un receveur de trait y :

$$\frac{\tau(x, y)}{N^K}.$$

Le trait du receveur devient x : $(x, y) \rightarrow (x, x)$.

Dynamique markovienne



Approximation en grande population

Quand $K \rightarrow \infty$, le processus $(\frac{N_t^{A,K}}{K}, \frac{N_t^{a,K}}{K})_{t \geq 0}$ converge en probabilité vers la solution $(n_t^A, n_t^a)_{t \geq 0}$ du système

$$\begin{cases} (n^A)'(t) = \left(r(A) - C(n^A + n^a) + \alpha(A, a) (n^A + n^a) n^a \right) n^A \\ (n^a)'(t) = \left(r(a) - C(n^A + n^a) - \frac{\alpha(A, a)}{(n^A + n^a)} n^A \right) n^a, \end{cases}$$

- $\alpha(A, a) = \tau(A, a) - \tau(a, A)$.
- La stabilité du système est gouvernée par le signe des fonctions

$$S(A; a) = r(A) - r(a) + \alpha(A, a)$$

et de $S(a; A) = -S(A; a)$.

La quantité $S(A; a)$ est appelée Fitness d'invasion de A dans la population résidente de trait a.

- Pas de co-existence de a et A : *Invasion implique Fixation*.

Point de vue évolutif

- $(\bar{n}^a = \frac{r(a)}{c}, 0)$ est un équilibre stable : \bar{n}^a est la taille de la population résidente de trait a .
- Imaginons l'apparition du trait mutant A .
Initialement, $N^K \approx K \bar{n}^a$, et la taille de la sous-population de trait A suit un processus de naissance et mort, de taux proches de

$$b(A) + \frac{\tau(A, a)}{K \bar{n}^a} K \bar{n}^a = b(A) + \tau(A, a)$$

et

$$d(A) + \frac{C}{K} K \bar{n}^a + \frac{\tau(a, A)}{K \bar{n}^a} K \bar{n}^a = d(A) + r(a) + \tau(a, A).$$

- Son taux de croissance initial est proche de

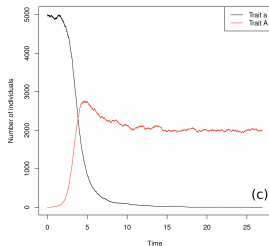
$$r(A) - r(a) + \tau(A, a) - \tau(a, A) = S(A, a).$$

Le processus sera sur-critique et pourra envahir la population si et seulement si

$$S(A, a) > 0.$$

Compromis entre démographie et transfert: dépend des signes respectifs de $r(A) - r(a)$ and $\alpha(A, a) = \tau(A, a) - \tau(a, A)$.

Le transfert peut changer drastiquement le sens de l'évolution:



$b(A) = 0.5; b(a) = 1; d \equiv 0, C = 1;$
 $\tau(A, a) = \alpha(A, a) = 0, 7; K = 1000.$

Invasion-fixation d'un mutant délétère.

Critère d'invasion

- **Condition pour l'invasion de A :** $S(A; a) = r(A) - r(a) + \alpha(A, a) > 0$.
- **Probabilité d'invasion de A dans la population résidente de type a :**

$$\mathbb{P}_{Aa} = \frac{S(A; a)}{b(A) + \tau(A, a)}.$$

Cette probabilité se calcule en étudiant la probabilité de survie du processus de naissance et mort de taux $b(A) + \tau(A, a)$ (naissance) et $d(A) + r(a) + \tau(a, A)$ (mort).

- **Compétition:** dirigée par le système dynamique.
- **Fixation:** $S(a; A) < 0$: extinction de la population de type a .

Durée de la phase d'invasion-fixation: $2 \left(\frac{\log K}{S(A; a)} \right)$.

Evolution: traits dans un continuum

- Le trait x appartient à un sous-ensemble \mathcal{X} de \mathbb{R}^d .
- Population de $N^K(t)$ individus avec poids $\frac{1}{K}$ et traits

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

- Le processus a les mêmes mécanismes de transfert, compétition, mort.
- **Division**: une bactérie de trait x se divise au taux $b(x)$ et **une mutation peut avoir lieu** sur l'une des filles .
 - p_K est la probabilité de mutation.
 - avec probabilité $1 - p_K$, les filles ont le trait x (reproduction clonale).
 - avec probabilité p_K , **mutation** du trait de l'une des filles.
- Le trait mutant v est choisi suivant une loi normale $\mathcal{N}(x, \sigma^2)$.

Modèle jouet:

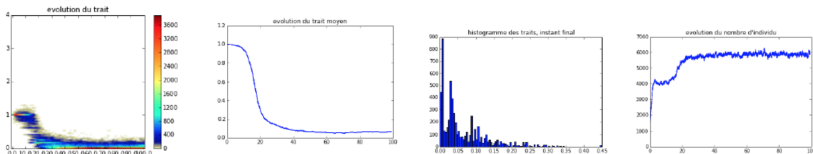
$x \in [0, 4]$. $b(x) = 4 - x$; $d \equiv 1$; C est constant; $\tau(x, y) = \tau \mathbf{1}_{x > y}$.

(i) $\tau = 0$: la fitness d'invasion vaut

$$S(y; x) = r(y) - r(x) = x - y : S(y; x) > 0 \iff y < x.$$

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

L'évolution pousse le trait à décroître jusqu'au trait optimal 0.



Simulations $C = 0,5$; $p = 0,03$; $\sigma = 0,1$; $K = 1000$.

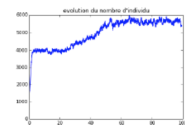
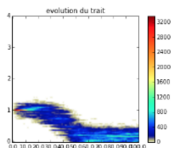
L. Desfontaines and S. Krystal.

(ii) $\tau \neq 0$: $S(y; x) = r(y) - r(x) + \alpha(y, x) = x - y + \tau \text{sign}(y - x)$.

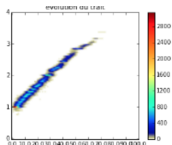
$S(y; x) > 0 \iff y > x$ and $\tau > y - x$ or $x > y$ and $x - y > \tau$.

Large τ : l'évolution peut conduire la population vers des valeurs de traits de plus en plus grandes et possiblement à l'extinction (suicide évolutif).

$\tau = 0.2$ - Presque pas de modification



$\tau = 1$ - Suicide évolutionnaire.



taux de transfert intermédiaire $\tau = 0,6$ - Evolution par étapes

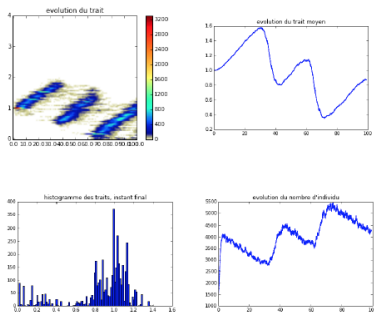


FIGURE 9 – Simulations pour $\tau = 0.6$ sur un temps de 100

- Le transfert fait sélectionner des individus de plus grands traits. Pour un trait x donné, la taille à l'équilibre vaut
$$N_{eq} = \frac{b(x)-d}{C} \times 1000 = 2000(3 - x).$$
- Apparence brutale de nouvelles souches.

$$\tau = 0.7$$

Extinction or évolution cyclique et presque périodique.

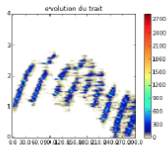
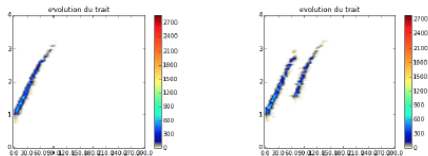


FIGURE 12 – simulation 1

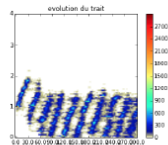
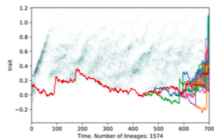


FIGURE 13 – simulation 2



(Calvez, Figueroa Iglesias, Hivert, M., Melnykova, Nordmann

Pour capturer ces comportements: un modèle discrétisé

(Durrett, Mayberry '11 ; Bovier, Coquille, Smadi '19).

- L'espace de traits $[0, 4]$ est discrétisé : $\mathcal{X} = \{i\delta, i \in \{0, \dots, \lfloor \frac{4}{\delta} \rfloor\}, \delta > 0 \text{ fixé.}$
- **Probabilité de mutation** $p_K = K^{-\alpha}, 0 < \alpha < 1$ et

$$x \rightarrow x + \delta.$$

Notons que $Kp_K = K^{1-\alpha}$ tend vers l'infini.

- Taille des sous-populations initiales :
 $(\lfloor \frac{3K}{C} \rfloor, \lfloor K^{1-\alpha} \rfloor, \dots, \lfloor K^{1-i\alpha} \rfloor, \dots, 0, \dots, 0).$

Nous avons besoin de suivre les petites populations de taille K^β , sur l'échelle de temps $\log K$.

Si $N_{i\delta}^K \sim K^{\beta_i^K}$, alors $\beta_i^K \sim \frac{\log(1 + N_{i\delta}^K)}{\log K}.$

Exposants pour un processus de branchement binaire (BP)

Lemme Soit $(Z_t^K)_{t \geq 0}$ un BP de taux b et d , issu de $[K^\beta - 1]$ ($\beta \leq 1$). Alors, uniformément sur $[0, T]$, en probabilité,

$$\left(\frac{\log(1 + Z_{s \log K}^K)}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} ((\beta + s(b - d)) \vee 0, s \in [0, T]).$$

Note that

$$\mathbb{E}[Z^K(t)] = \mathbb{E}[Z^K(0)]e^{(b-d)t}.$$

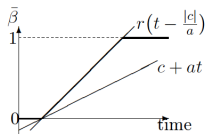
Therefore,

$$\mathbb{E}[Z^K(s \log K)] = [K^\beta - 1] K^{(b-d)s}.$$

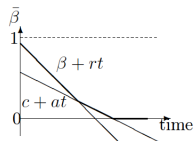
Lemme Hypothèses du lemme précédent+ *immigration* au taux $K^c e^{at}$, pour $a, c \in \mathbb{R}$. Supposons que $c \leq \beta$, avec soit $\beta > 0$, soit $c \neq 0$.

Alors, uniformément sur $[0, T]$ et en probabilité,

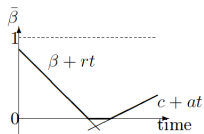
$$\left(\frac{\log(1 + Z_{s \log K}^K)}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} ((\beta + s(b - d)) \vee (c + as) \vee 0, s \in [0, T]).$$



(a): $c < \beta = 0, 0 < a < r$



(b): $0 < c < \beta, r < a < 0$



(c): $c < 0 < \beta, r < 0 < a$

Résultat principal

Théorème pour $i \in \{0, 1, \dots, \lfloor 4/\delta \rfloor\}$,

$$\left(\frac{\log(1 + N_{i\delta}(s \log K))}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} (\beta_i(s), s \in [0, T])$$

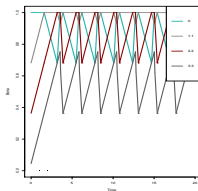
uniformément sur $[0, T]$, en probabilité,

où β_i est *continue, affine par morceaux et solution d'un système d'EDO* avec $\beta_i(0) = (1 - i\alpha) \vee 0$.

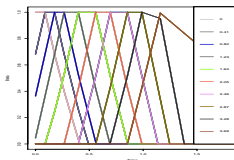
Les changements de pente des exposants $(\beta_0(s), \dots, \beta_{\lfloor 4/\delta \rfloor}(s))$ ont lieu quand

- un nouvel exposant atteint 1 \rightsquigarrow *changement de trait résident;*
- un nouvel exposant atteint 0 \rightsquigarrow *extinction du trait;*
- la pente d'un exposant qui était dirigée par la fitness devient dirigée par les mutations.

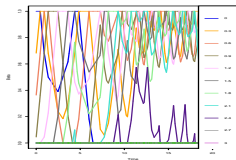
Divers situations



$$\delta = 1.1, \alpha = 0.32, \tau = 1.3$$



$$\delta = 0.41, \alpha = 0.32, \tau = 4$$



$$\delta = 0.3, \alpha = 0.32, \tau = 1$$

Merci pour votre attention!

