

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



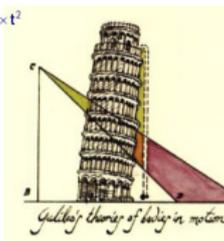
M. El Karoui

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

Evolution: une Imongue histoire!

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

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



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



Remarqué de C. de l'arbre pour de l'arbre, l'arbre (c'est-à-dire) se
en formation en l'arbre même, et cela qui tombe dans
la terre de l'arbre en l'arbre.



Fig. de l'arbre. L'histoire naturelle des Plantes. Paris, 1821.

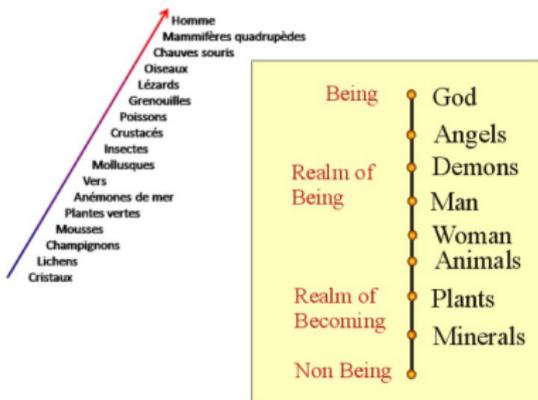


The Barnacle Tree (from Gerard's 'Herball')



Qu'est-ce qu'une espèce?

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



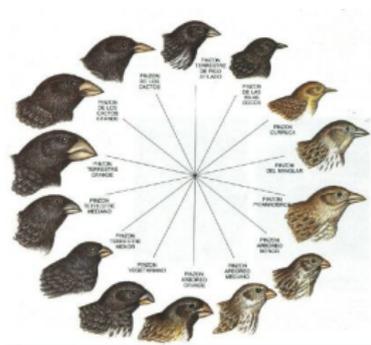
Théorie de l'évolution (1859)

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.

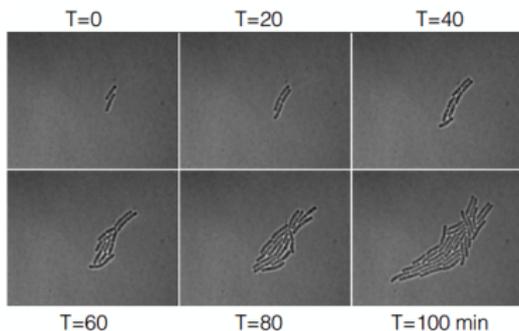
- Mutations (réplication de l'ADN).
- Démographie individuelle (naissance, mort, reproduction, échange d'information, déplacements).
- Variations environnementales.



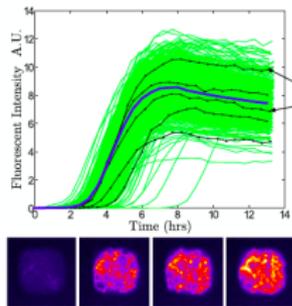
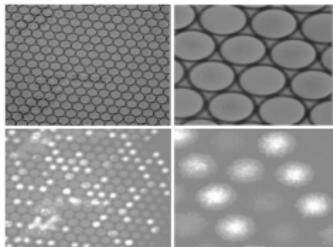
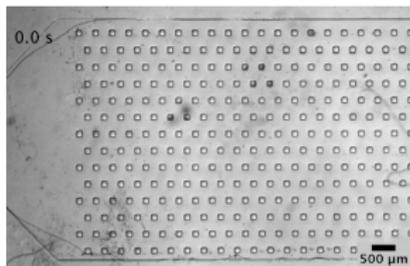
Importance des échelles de taille et de temps

Bactéries - Observations "cellule unique"

Comprendre le développement de la population.



Comprendre son hétérogénéité.



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

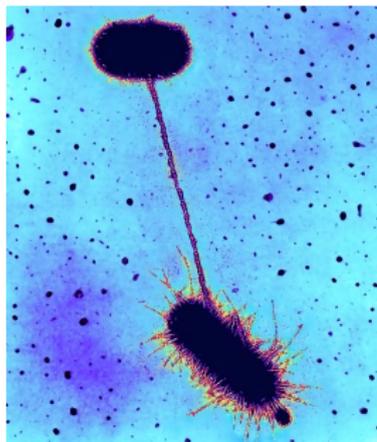
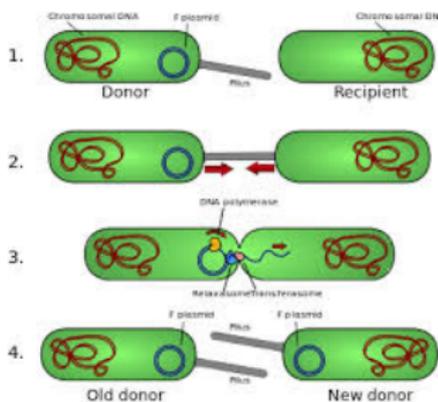
Biologie adaptative pour les bactéries

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),

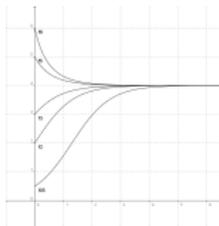
$$\frac{N^K(t)}{K} \xrightarrow{K \rightarrow \infty} n(t),$$

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 :

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

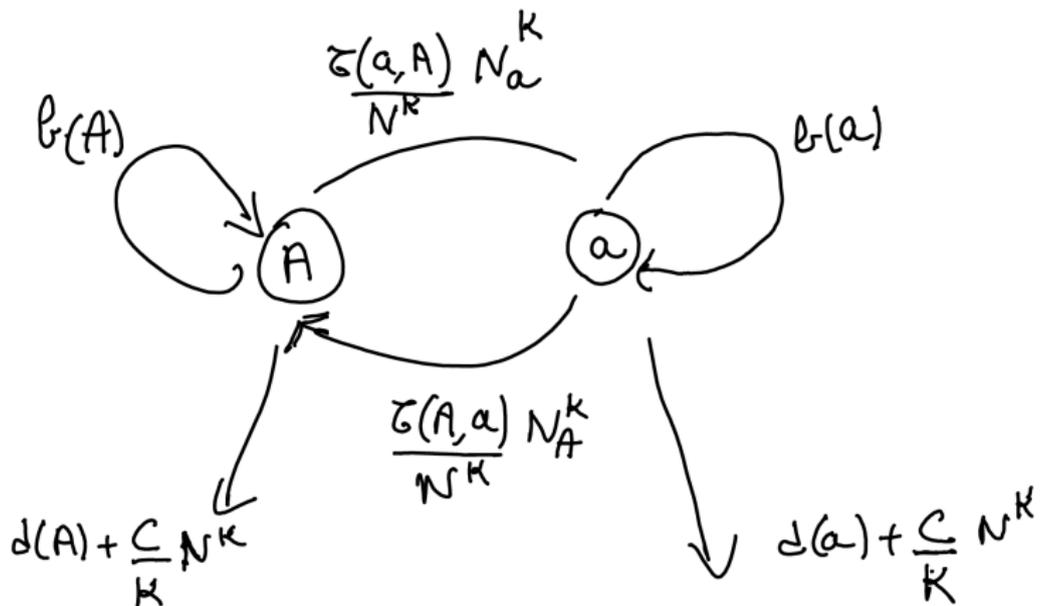
On pose $r(x) = b(x) - d(x)$.

- 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

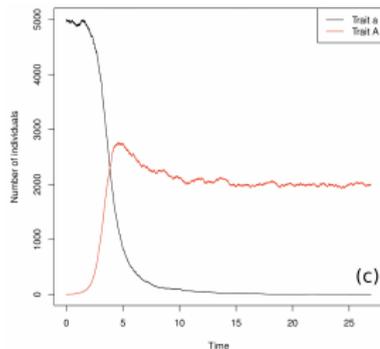
$$r(A) - r(a) + \tau(A, a) - \tau(a, A) = S(A, a).$$

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:

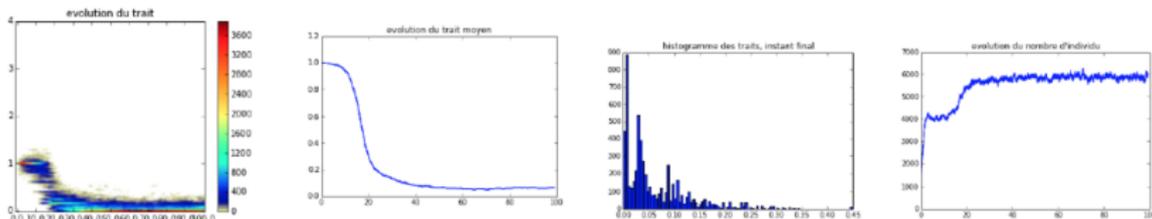
$x \in [0, 4]$. $b(x) = 4 - x$; $d \equiv 1$; C est constant; $\tau(x, y) = \tau \mathbf{1}_{x > y}$.

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

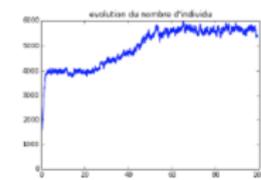
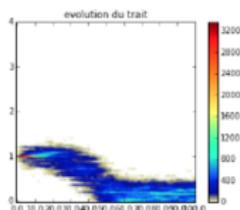
L. Desfontaines and S. Krystal.

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

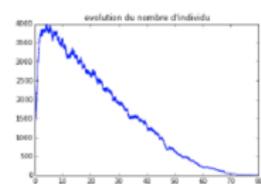
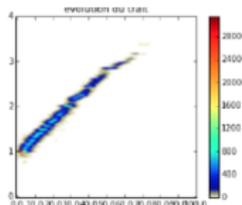
$S(y; x) > 0 \iff y > x$ and $\tau > y - x$ or $x > y$ and $x - y > \tau$.

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

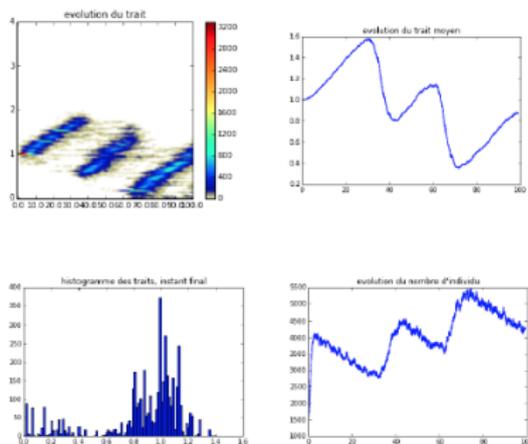


FIGURE 9 – Simulations pour $\tau = 0.6$ sur un temps de 100

- 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.

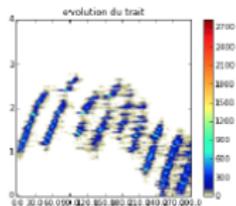
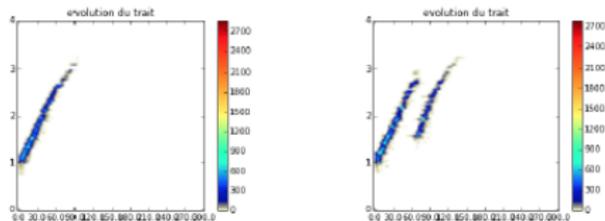


FIGURE 12 – simulation 1

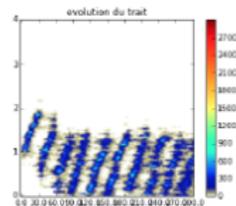
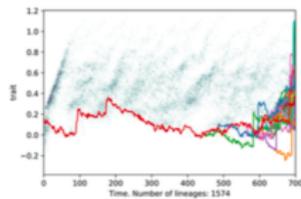


FIGURE 13 – simulation 2



(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

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

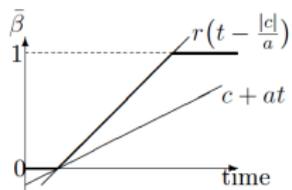
Therefore,

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

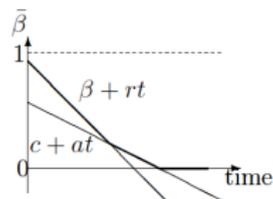
Lemme Hypothèses du lemme précédent+ *immigration* au taux $K^c e^{at}$, pour $a, c \in \mathbb{R}$. Supposons que $c \leq \beta$, avec soit $\beta > 0$, soit $c \neq 0$.

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

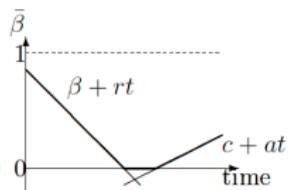
$$\left(\frac{\log(1 + Z_{s \log K}^K)}{\log K}, s \in [0, T] \right) \xrightarrow{K \rightarrow +\infty} ((\beta + s(b - d)) \vee (c + as) \vee 0, s \in [0, T]).$$



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

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

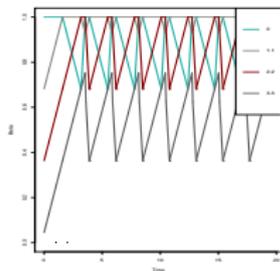
uniformément sur $[0, T]$, en probabilité,

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

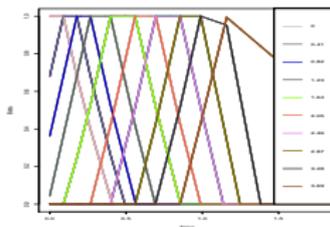
Les changements de pente des exposants $(\beta_0(s), \dots, \beta_{\lfloor 4/\delta \rfloor}(s))$ ont lieu quand

- 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.

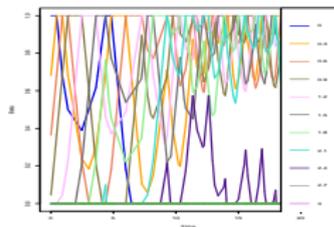
Divers situations



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



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



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

Merci pour votre attention!

