

Vers une complémentarité entre évolution expérimentale et évolution numérique : le projet PEACE

G. Beslon (INSA, INRIA, LIRIS),
D. Schneider (UJF, CNRS, LAPM)

June 10th 2010

INSTITUT NATIONAL
DE RECHERCHE
EN INFORMATIQUE
ET EN AUTOMATIQUE



centre de recherche
GRENOBLE - RHÔNE-ALPES

Workshop

« A l'interface des sciences du vivant, de l'informatique et des mathématiques »

FINOVI - NEURODIS - SYNERGIE LYON CANCER - INRIA

10 juin 2010

PEACE: Parallel experimental and computational evolution of virulence in *Legionella pneumophila*

Projet né lors de la journée « Virulence » organisée par FINOVI en janvier 2009 et retenu lors de l'appel FINOVI 2009

Objectifs : étudier les causes évolutives de la virulence de *Legionella pneumophila* en couplant des approches d'évolution expérimentale (LAPM) et des approches d'évolution computationnelle (LIRIS-LIP).

Partenaire 1 : **Dominique Schneider, Elisabeth Kay**

Laboratoire Adaptation et Pathogénie des Microorganismes
CNRS UMR 5163, Université Joseph Fourier, Grenoble.

Partenaire 2 : **Guillaume Beslon, Carole Knibbe**

Laboratoire Informatique en Images et Systèmes d'Information, INRIA/COMBINING
CNRS UMR 5205, Institut Rhône-Alpin des Systèmes Complexes, Lyon.

Partenaire 3 : **Frédéric Desprez, Yves Caniou**

Laboratoire Informatique du Parallélisme, INRIA/GRAAL
CNRS UMR 5668, Lyon.

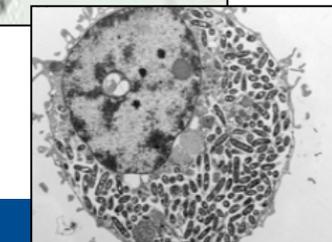


Legionella pneumophila

- Agent causal de la « maladie du légionnaire »
- Milieu naturel : environnements aquatiques naturels et artificiels
 - Virulence « naturelle » chez les protozoaires
 - Infection humaine par inhalation d'aérosols contaminés
 - Pas de transmission d'homme à homme
- Détectée dans 95% des cas cliniques (séro groupe 1)
 - Mais seulement 25% des isolats naturels
- Origine de la virulence humaine
 - Tous les facteurs de virulence seraient présents chez toutes les espèces de légionelle
 - La virulence chez l'homme ne serait pas directement sélectionnée
 - Effet indirect de la virulence chez les protozoaires ?

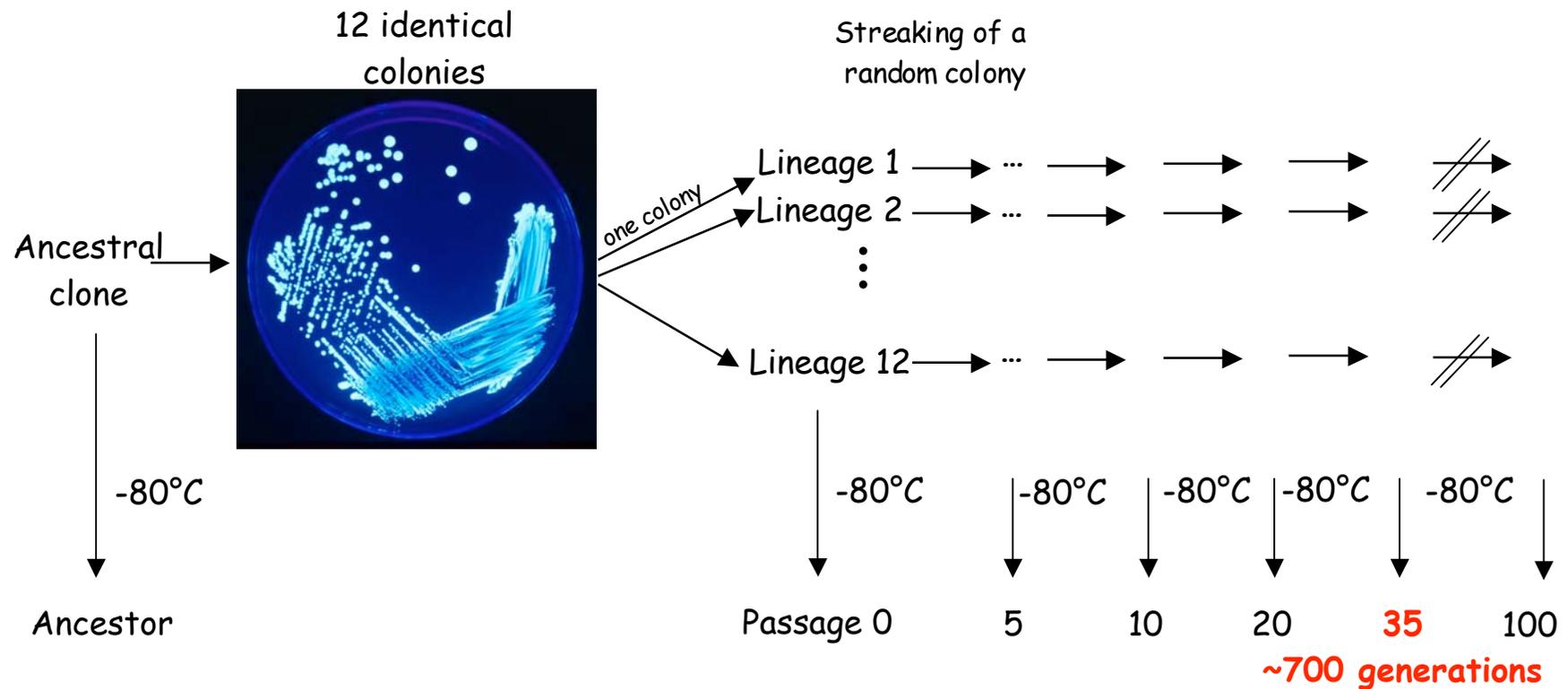


3



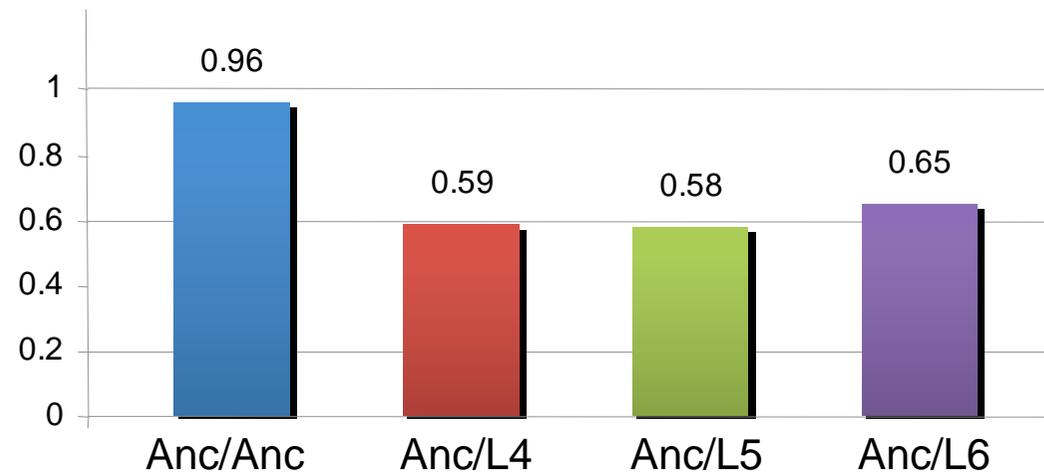
Evolution expérimentale de *Legionella pneumophila*

- Evolution en milieu stérile (absence d'hôte humain et protozoaire)
- Bottlenecks reproductifs (ensemencements par stries d'isolement)
- Accumulation de mutations (bénéfiques, neutres ou légèrement délétères)



Evolution expérimentale de *Legionella pneumophila*

- Comparaison ancêtre vs. lignées évoluées
 - Forte baisse de fitness

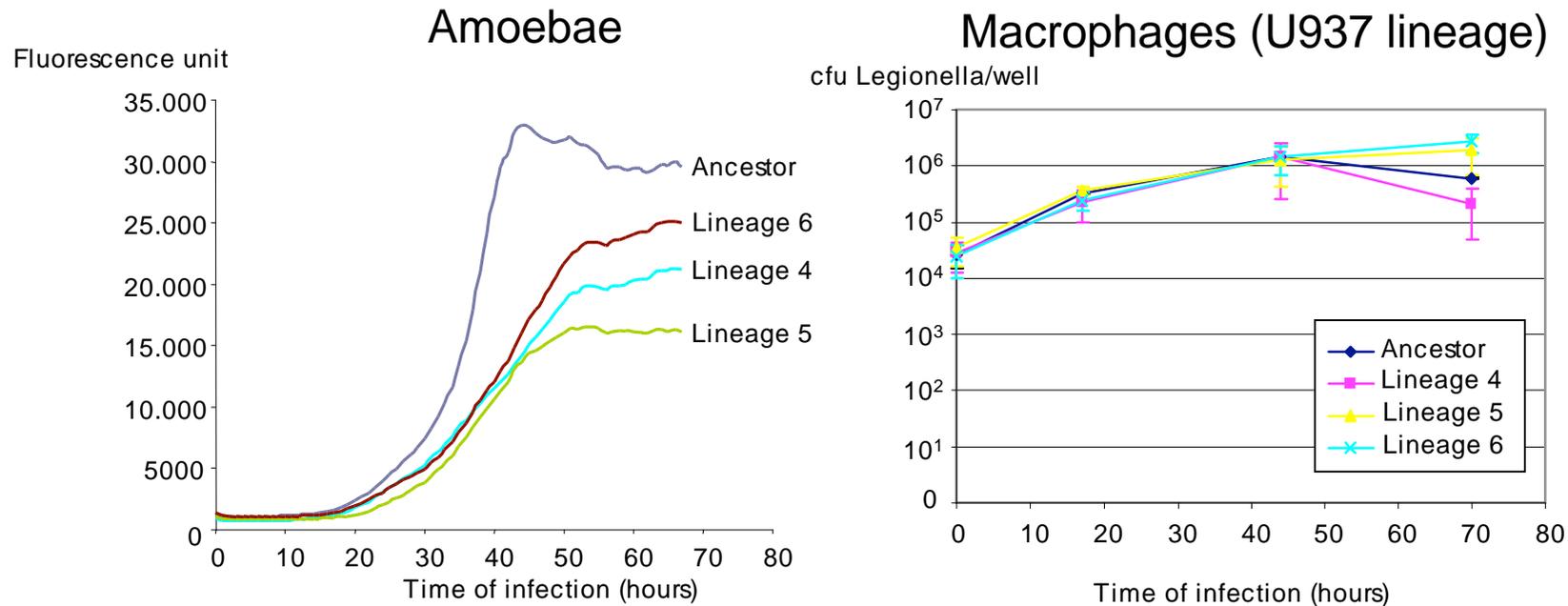


- Séquençage et analyse transcriptome en cours ...
- Quid de l'évolution de la virulence ?
 - Chez l'amibe
 - Chez l'homme (macrophage)



Evolution expérimentale de *Legionella pneumophila*

- Test de virulence après ~700 générations



- Forte décroissance de virulence chez l'amibe, pas chez le macrophage ...
 - Paradoxe apparent : la fonction sélectionnée serait moins robuste que la fonction non sélectionnée ...

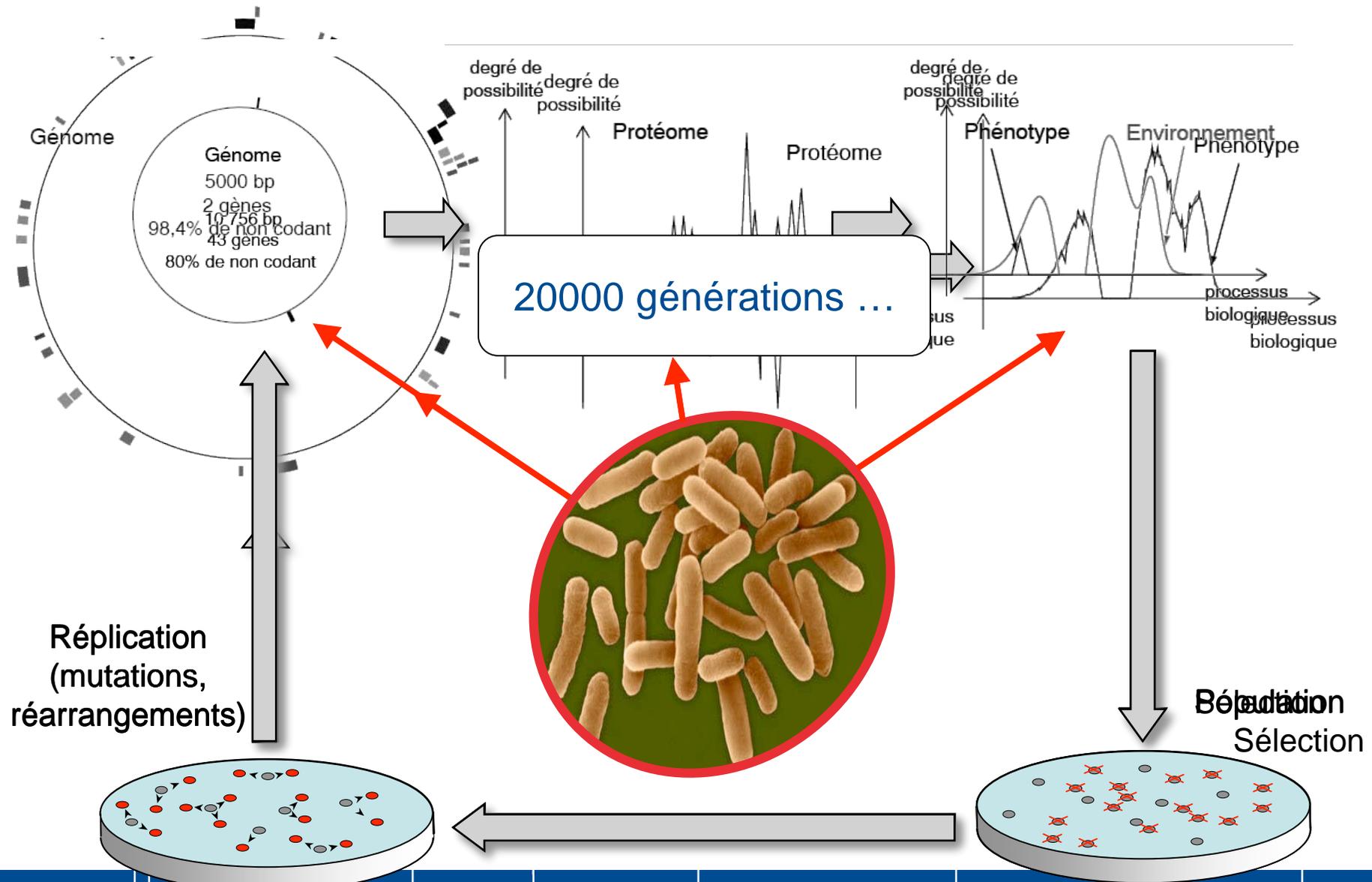


De l'évolution expérimentale à l'évolution numérique

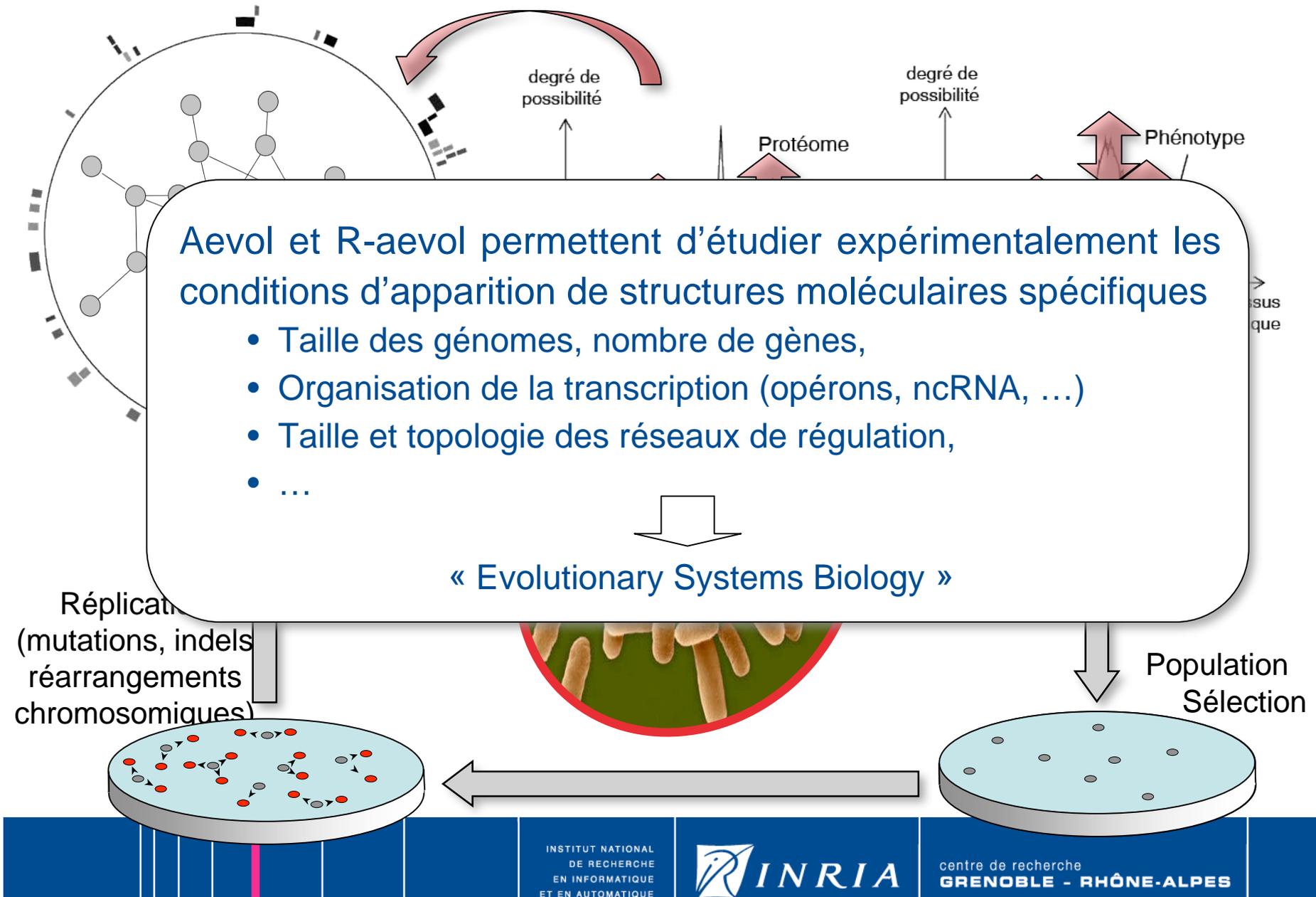
- L'évolution expérimentale permet d'observer les mécanismes évolutifs sur des individus « réels et complets »
 - Mesure de robustesse, étude des variations, ...
 - Toutes les pressions évolutives sont à l'œuvre simultanément
- Les résultats ne sont pas toujours simples à analyser
 - Ici, comment expliquer les différences de robustesse ?
 - Aide à l'analyse par la modélisation/simulation d'expériences complémentaires
- Evolution *In silico* (« Digital genetics »)
 - Définition d'organismes virtuels
 - Génome-transcriptome-protéome réaliste ; métabolisme virtuel
 - Les organismes se reproduisent, mutent et sont sélectionnés
 - Ils évoluent *dans* la machine ...
 - Reproduction d'expériences d'évolution expérimentale
 - Analyse des résultats en fonction des conditions de test
 - Taux de mutation, variations environnementales, pression de sélection, ...



Le modèle aevo (Knibbe, 2006)

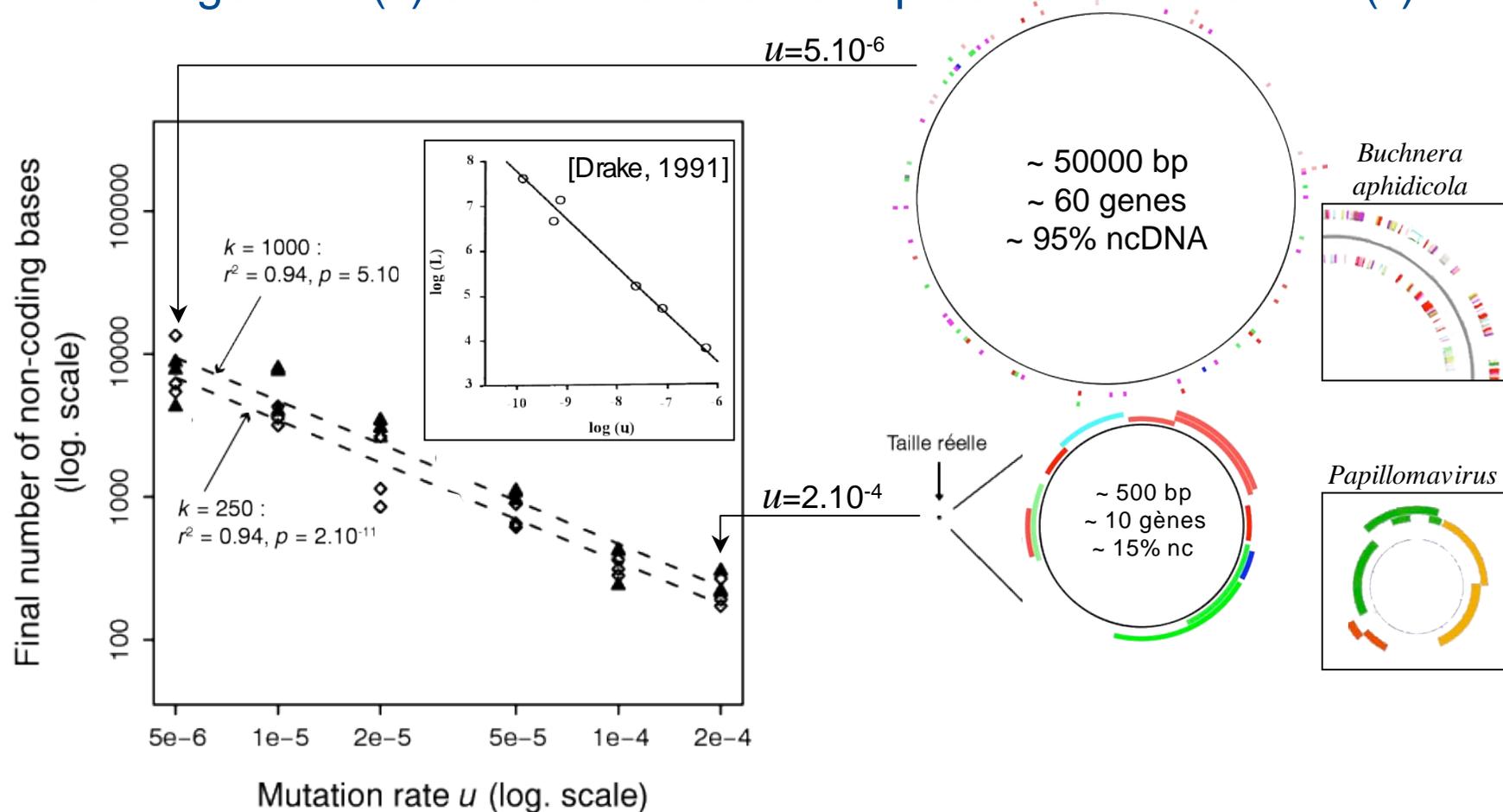


De aevol à R-aevol (Sanchez-Dehesa, 2009)

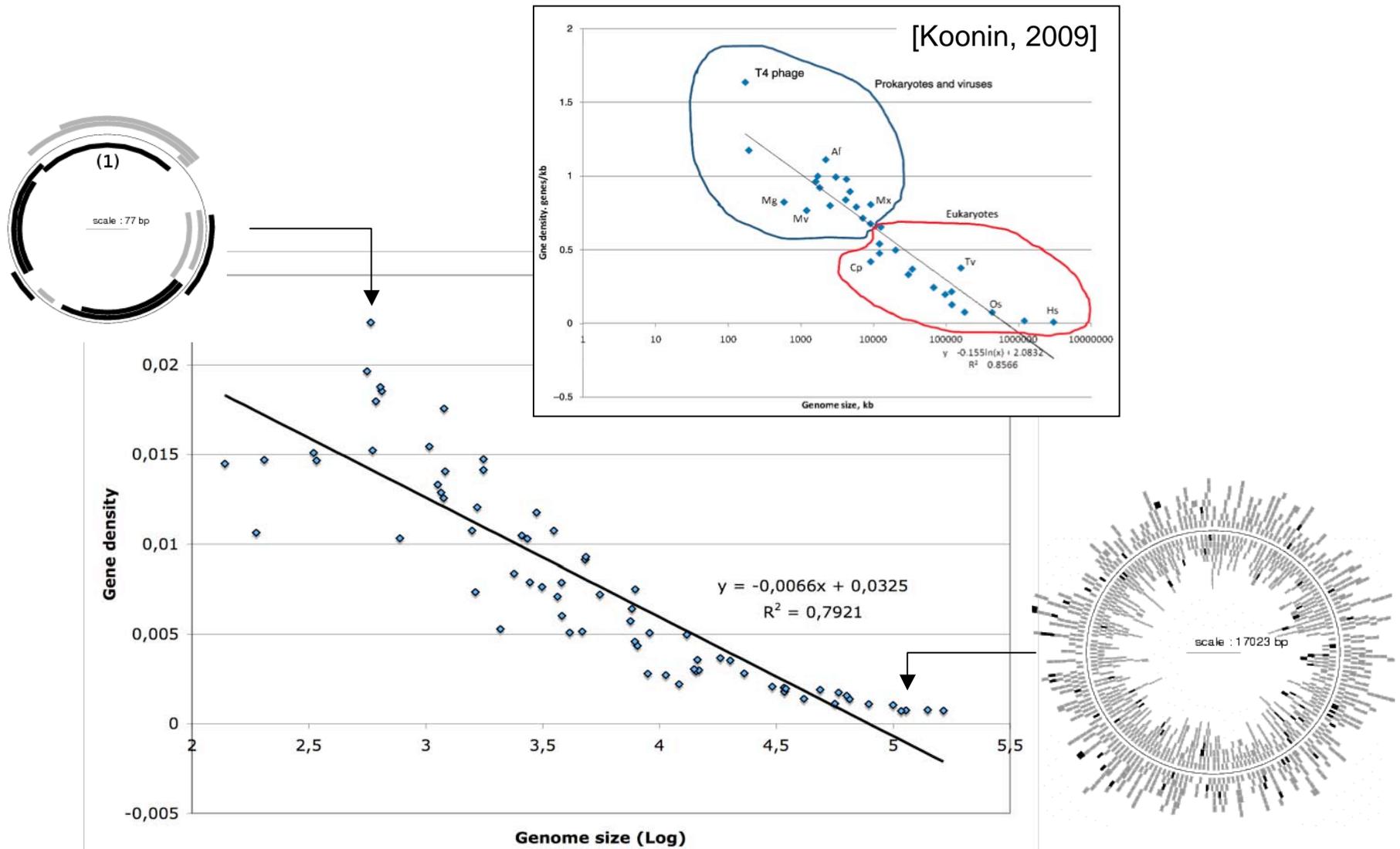


Evolution expérimentale *in silico*

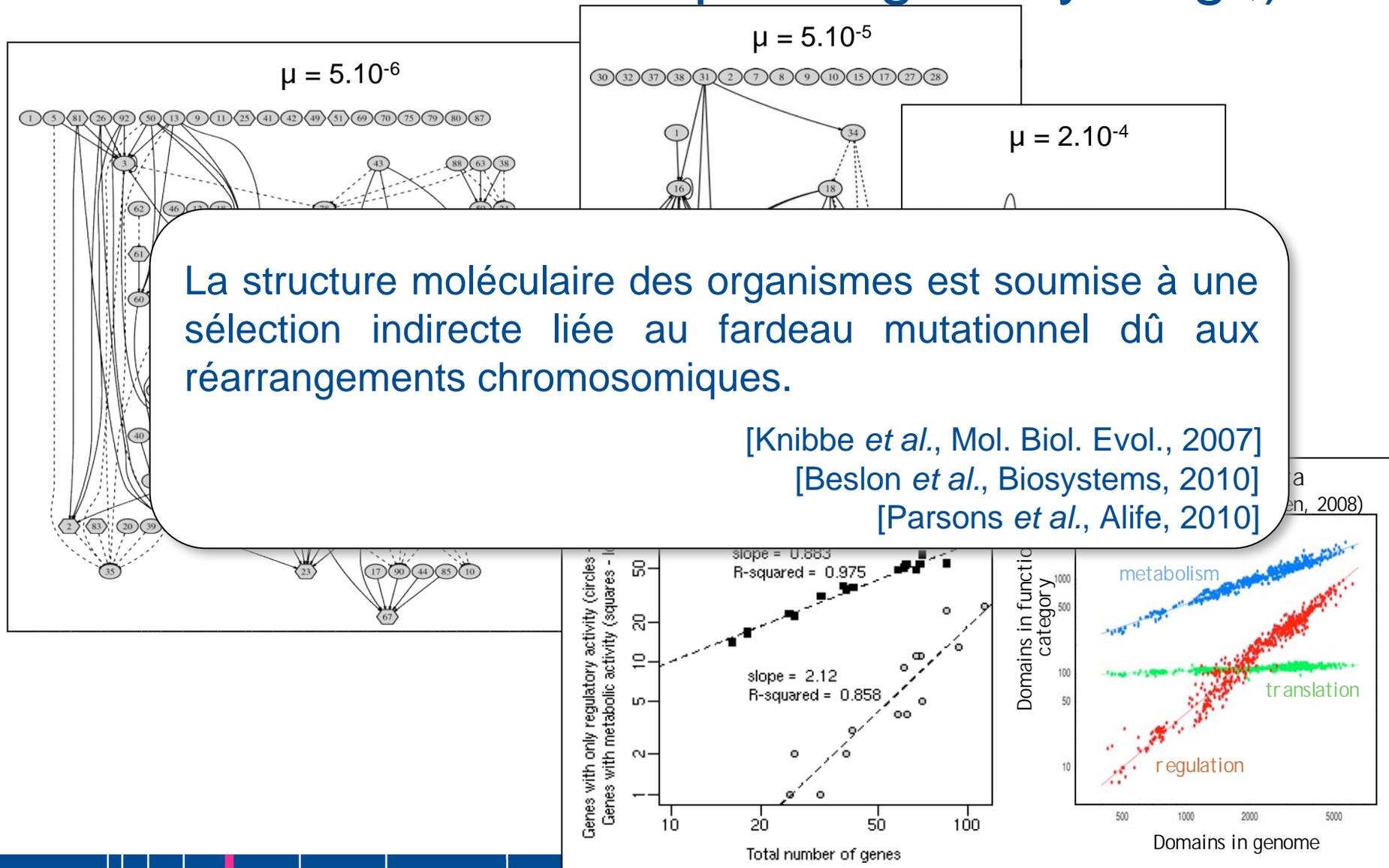
- Etude expérimentale de l'effet des taux de mutation et de réarrangement (u) et de l'intensité de la pression de sélection (k)



Yet another model explaining everything ;)

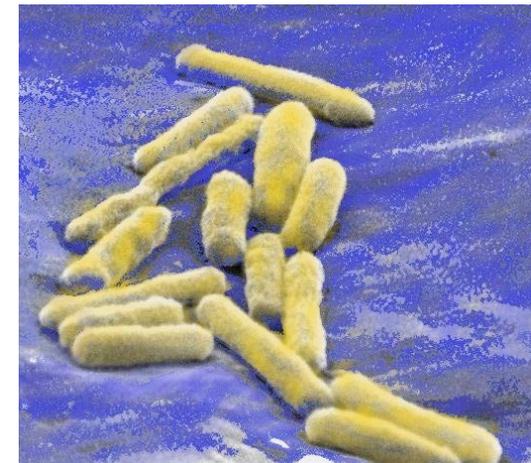
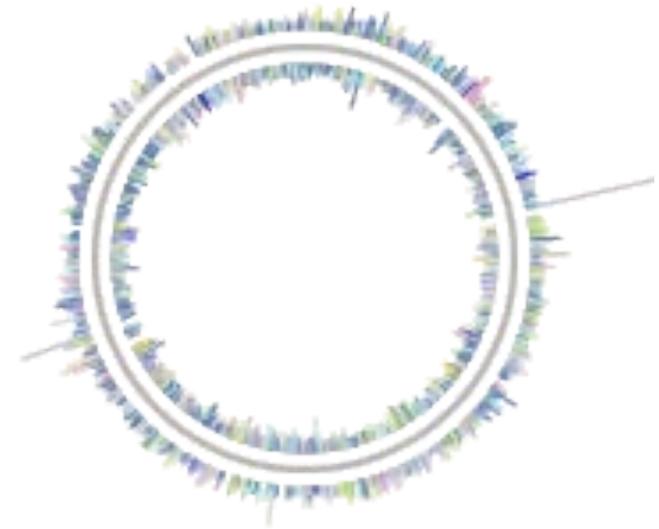


Yet another model explaining everything ;)



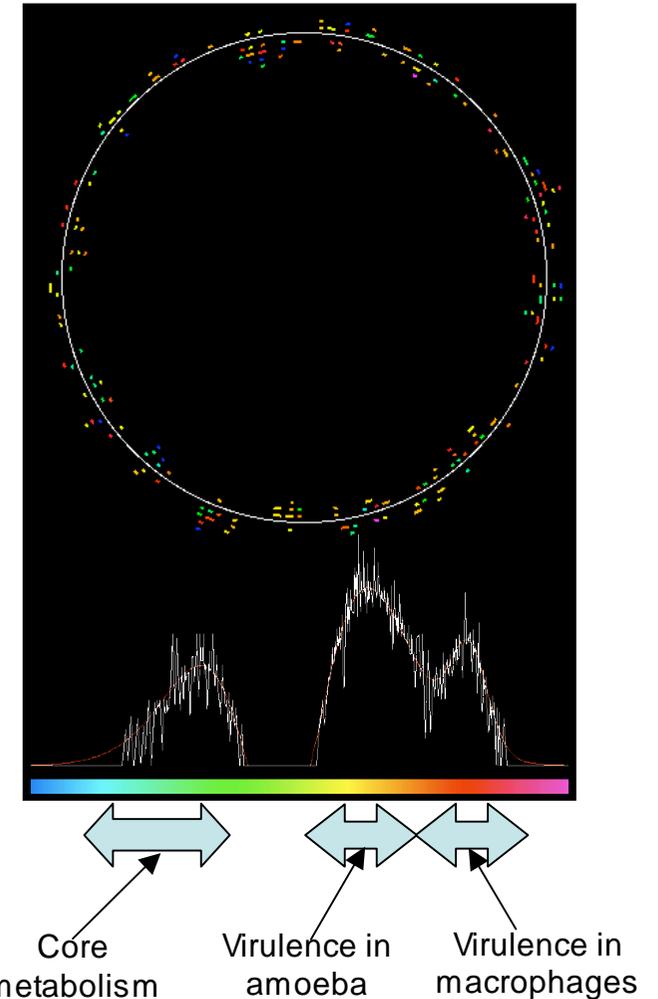
Comment utiliser *aevol* pour étudier l'évolution de la virulence de *Legionella*

1. Développer des simulations permettant l'évolution « naturelle » d'un modèle de *Legionella pneumophila*
 - Caractéristiques moléculaires :
 - Souche Paris
 - 3,5 Mb ; 3000 gènes ; 87% codant
 - Construction d'un « wild-type réduit »
 - 120 Kb ; 200 gènes ; 8% codant !
 - Caractéristiques phénotypiques :
 - Trois groupes fonctionnels : Core metabolism, Virulence in amoeba, Virulence in macrophages
 - Contribution variable suivant l'environnement (+/-/0)
 - Le positionnement relatif paramétrable



Comment utiliser *aevol* pour étudier l'évolution de la virulence de *Legionella*

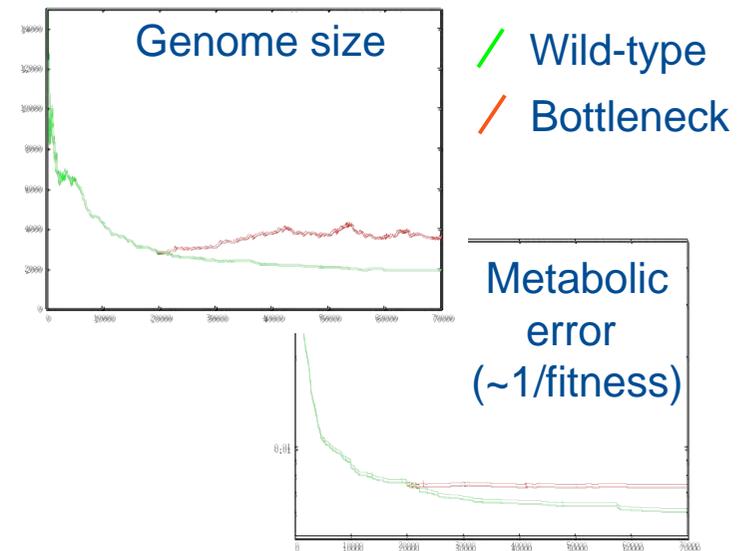
1. Développer des simulations permettant l'évolution « naturelle » d'un modèle de *Legionella pneumophila*
 - Caractéristiques moléculaires :
 - Souche Paris
 - 3,5 Mb ; 3000 gènes ; 87% codant
 - Construction d'un « wild-type réduit »
 - 120 Kb ; 200 gènes ; 10% codant !
 - Caractéristiques phénotypiques :
 - Trois groupes fonctionnels : Core metabolism, Virulence in amoeba, Virulence in macrophages
 - Contribution variable suivant l'environnement (+/-/0)
 - Le positionnement relatif paramétrable



Comment utiliser *aevol* pour étudier l'évolution de la virulence de *Legionella*

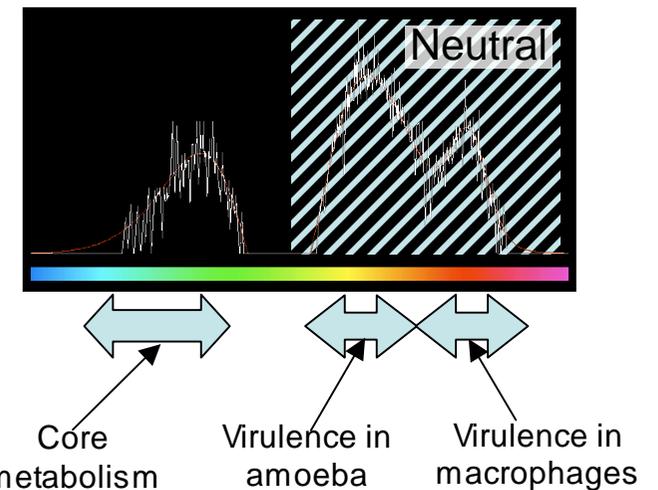
2. Simuler les situation de l'évolution expérimentale

- Neutralisation des fonctions de virulence (amibe et macrophage)
- Simulation des bottlenecks reproductifs
 - Explicitement
 - Implicitement (population efficace)
- Observation de la perte de fitness sur le « Core metabolism »

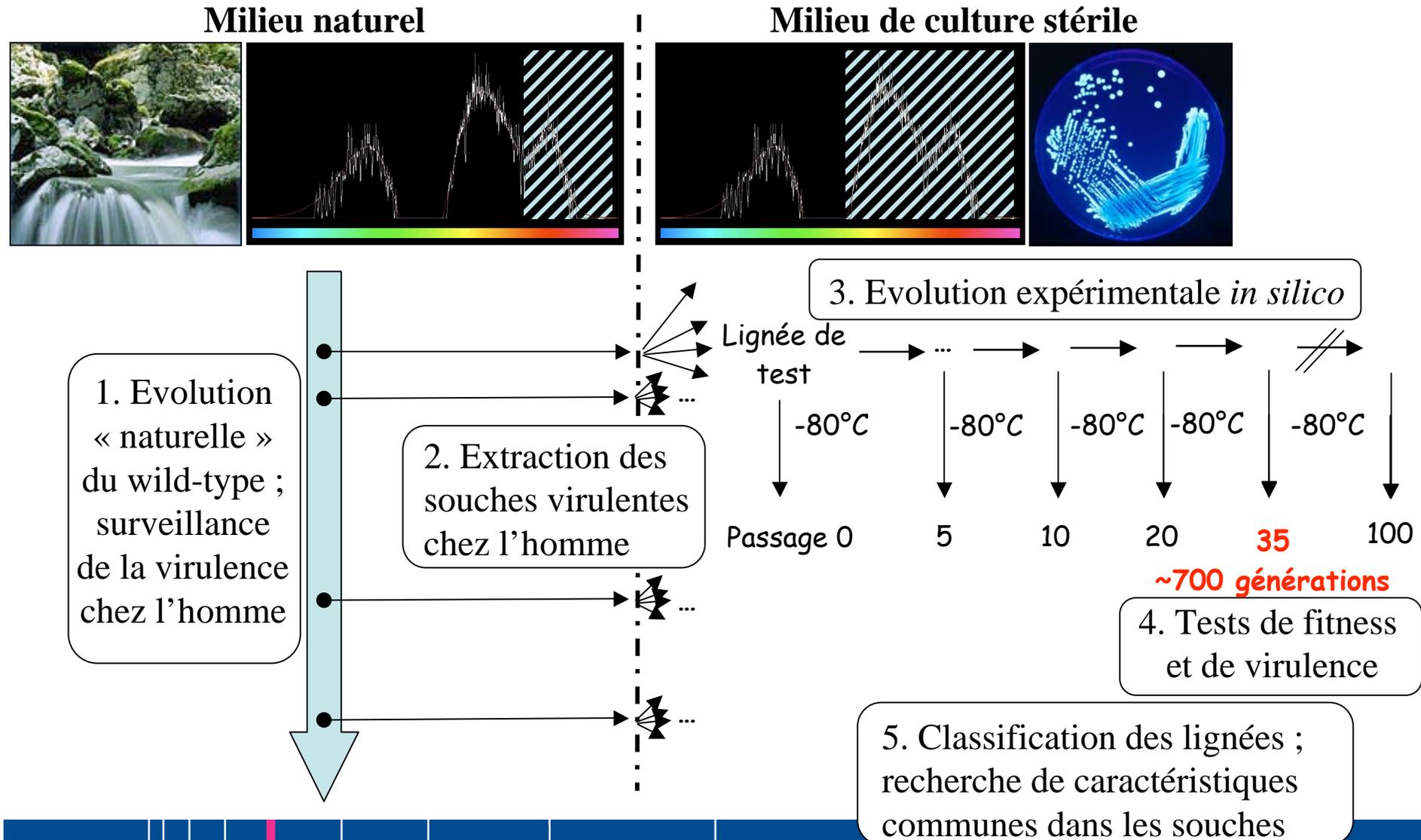


3. Test de la perte de virulence après évolution expérimentale

- Perte des gènes associés à la virulence
- Relation entre la robustesse et les conditions évolutives du wild-type



Plan d'expérience type



En guise de conclusion ...

- Le rapprochement modélisation/expérimental se révèle extrêmement fécond ... mais à quelques conditions ...
 - Prendre le temps de discuter ...
 - Identifier précisément les attentes des différents partenaires
 - Ne pas considérer les modèles comme des « copies » de la réalité mais comme des instruments d'exploration en vue de répondre à une question précise
 - « Pourquoi la virulence est-elle plus robuste chez l'homme que chez l'amibe ? »
- Le modélisateur doit se placer à l'interface entre le modèle et l'expérimentateur
 - C'est le modélisateur qui interprète les résultats du modèle
 - L'inter-disciplinarité assumée est la condition *sine qua non* de la modélisation ...



Collaborations & financement

LIRIS/INRIA/CNRS

Carole Knibbe
Yolanda Sanchez-Dehesa
David Parsons
Gaël Kaneko
Christophe Rigotti
Antoine Coulon

BF2I/INRA

Jean-Michel Fayard

Politecnico Madrid

José-Maria Peña

TaMaRa/INSERM

Dusan Misevic
François Taddéi

LAPM/CNRS

Dominique Schneider
Elisabeth Kay

LIP/INRIA/CNRS

Frédéric Desprez
Yves Caniou



Biologie des Systèmes
et Modélisation Cellulaire



finovi

Fondation Innovations en Infectiologie



Institut des Systèmes Complexes
Complex Systems Institute
Rhône-Alpes

