



Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité
Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble



Equipe Génomique et Evolution des Microorganismes

Evolution des systèmes biologiques :

- Evolution expérimentale : évolution des cellules et populations bactériennes dans leur ensemble
- Evolution du métabolisme
- Evolution des (méta-)génomés

Applications de l'évolution Darwinienne



L'équipe GEM



Abby Sophie - CR CNRS



Delannoy Clément - Doctorant



Gaffé Joël - MCU



Hajj Chehade Mahmoud - ATER



Hindré Thomas - MCU



Junier Ivan - CR CNRS



Martin Mikaël - TCN



Mercier Corinne - MCU



Pelosi Ludovic - MCU



Pierrel Fabien - CR CNRS



Rascalou Bérengère - IE CDD



Suau-Pernet Antonia - Prof



Amblard Amélie - AgTech

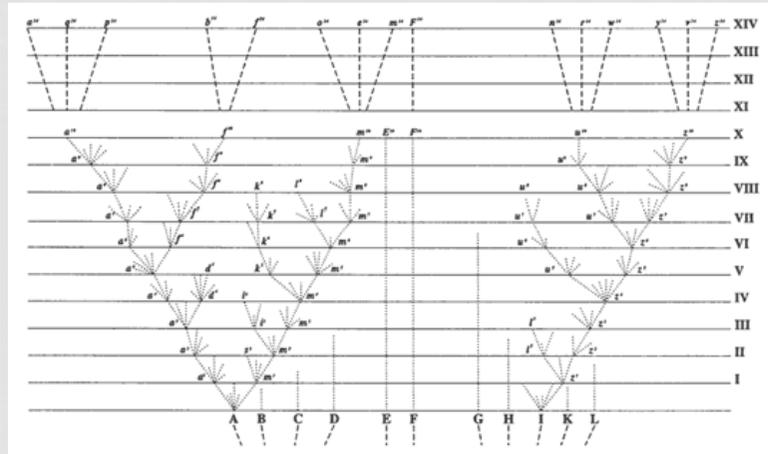


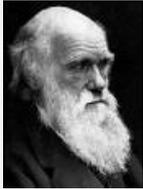
Avazeri Claire - Gestionnaire



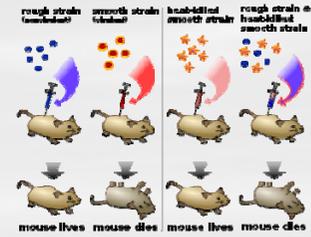
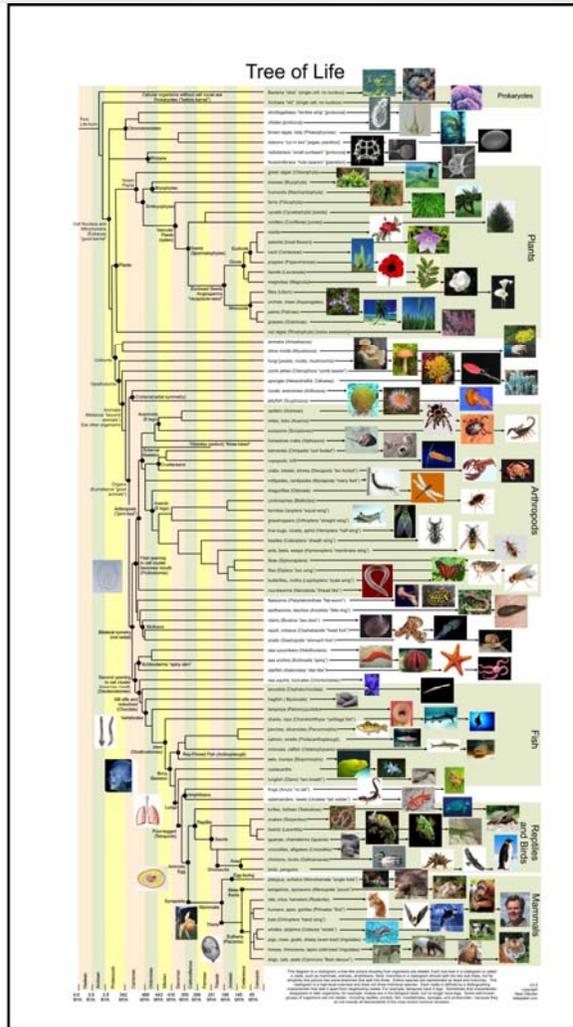
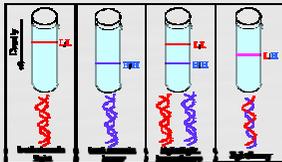
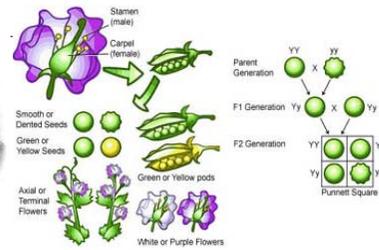
Théorie de l'évolution

"There is grandeur in this view of life, with its several powers, having been originally breathed into a few forms or into one; and that, whilst this planet has gone cycling on according to the fixed law of gravity, from so simple a beginning endless forms most beautiful and most wonderful have been, and are being, evolved." - Charles Darwin, 1859





Théorie de l'évolution



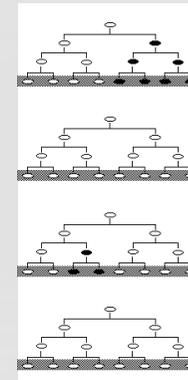
Expérience de Griffith



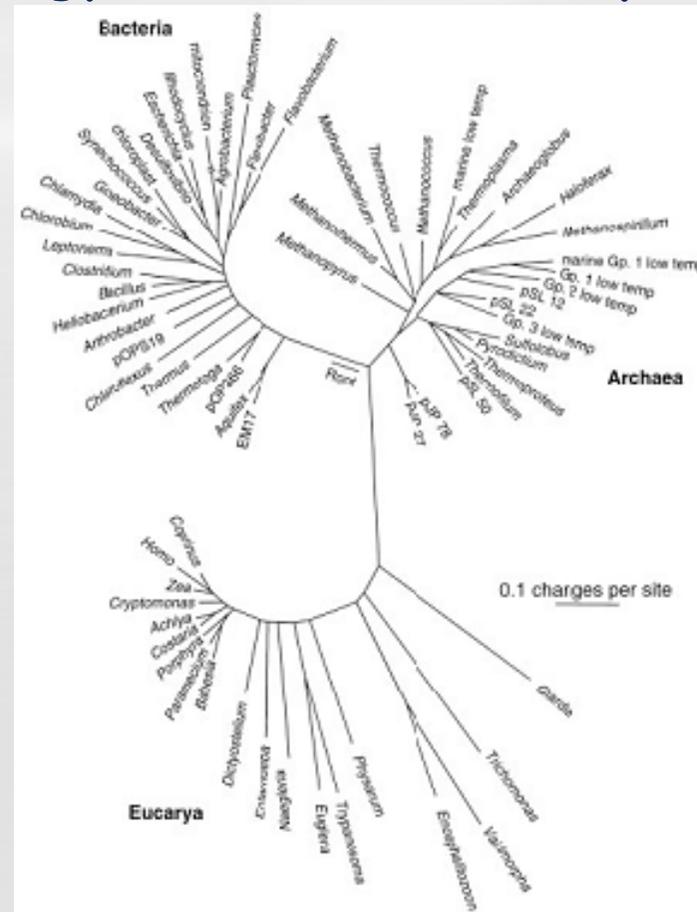
Mouche mutante



Mouche normale



Approches pour étudier l'évolution Paléontology ... Méthodes comparatives



Pas d'archives fossiles vivantes :

- Liens manquants
- L'ancêtre n'est pas accessible

Exemple de mystère géologique : le schiste de Burgess.

Explosion cambrienne.



Charles Doolittle Walcott
(1850-1927)



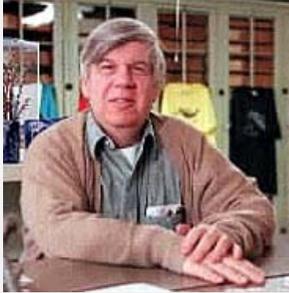
Harry Witthington
(1916-2010)



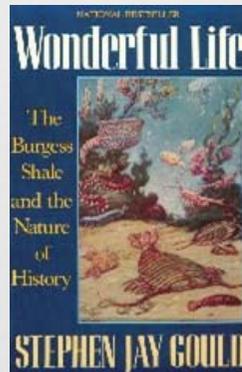
Derek Briggs Simon Conway Morris

Archives fossiles manquantes.

Archives fossiles manquantes

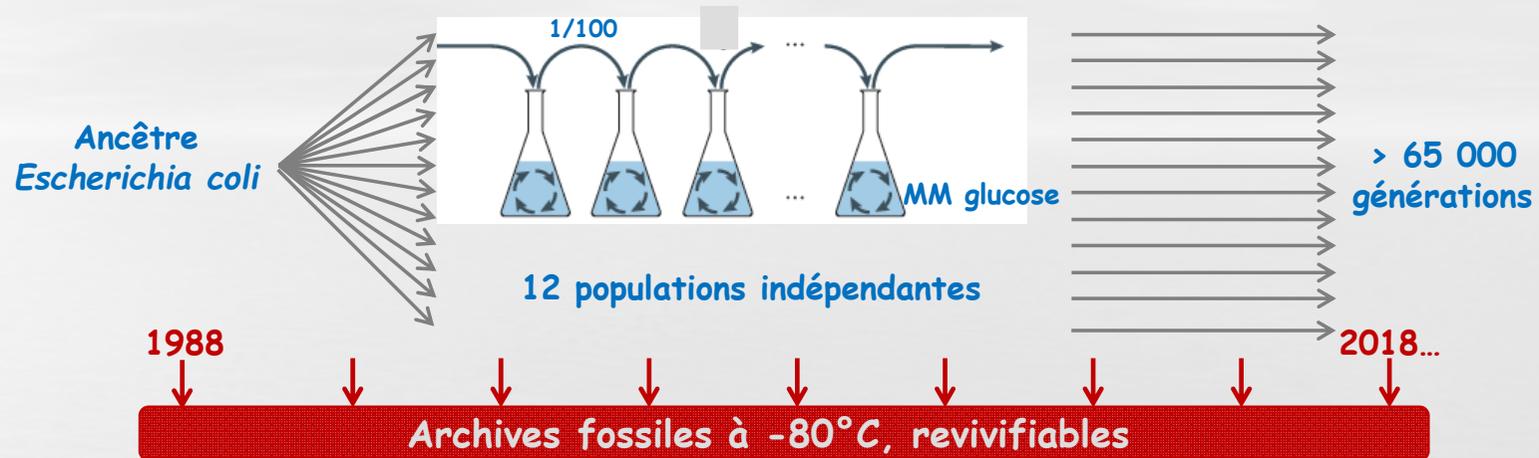


Stephen Jay Gould,
1989, Wonderful Life



"I call this experiment '**replaying life's tape.**' You press the rewind button and, making sure you thoroughly erase everything that actually happened, go back to any time and place in the past. Then let the tape run again and see if the repetition looks at all like the original ... **The bad news is that we can't possibly perform the experiment.**"

Expérience d'évolution au long-terme (EELT) avec *Escherichia coli*

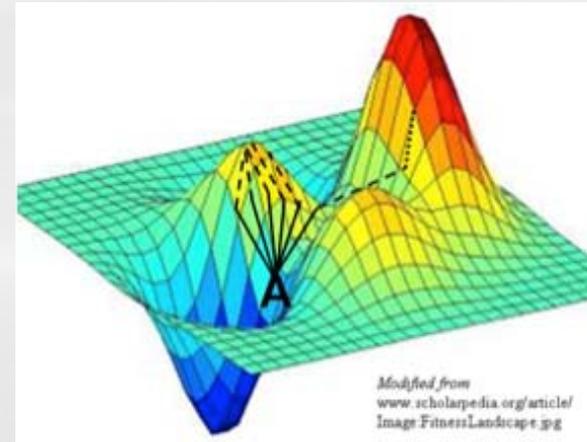


Richard Lenski
Michigan State Univ.



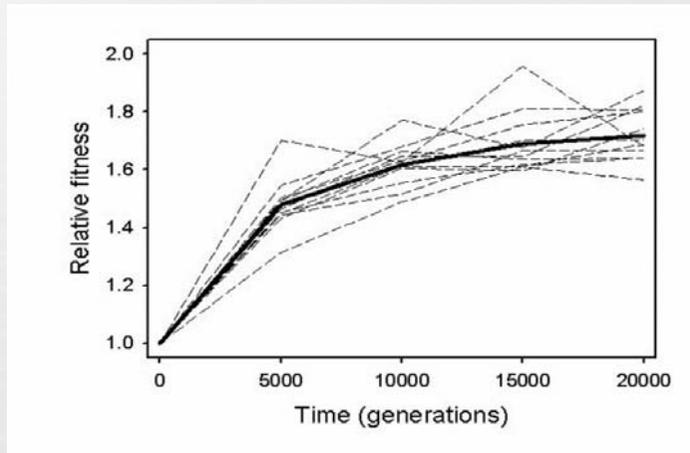
Motivations

- **Répétabilité de l'évolution :**
 - Les 12 populations vont-elles évoluer vers les mêmes pics adaptatifs ?
 - Mêmes phénotypes ?
 - Mêmes gènes ou loci ? Quels types de gènes (structuraux, régulateurs, réseaux) ?
 - Niveau de parallélisme (phénotypique, génétique, génomique) ?
- **Dynamique des changements :**
 - Evolution phénotypique versus génotypique
 - Réseaux de régulation
 - Génome : réarrangements, taux de mutation
- **Effets des changements :**
 - Diversité allélique
 - Pléiotropie
 - Epistasie

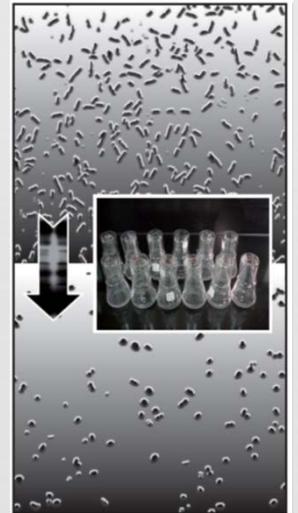
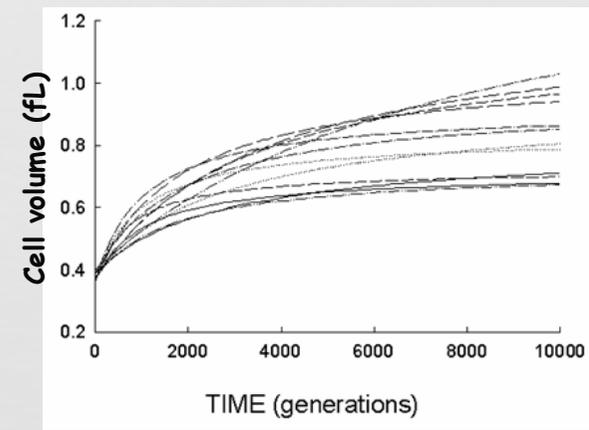


Changements phénotypiques parallèles

Devenir plus adapté



Devenir plus gros

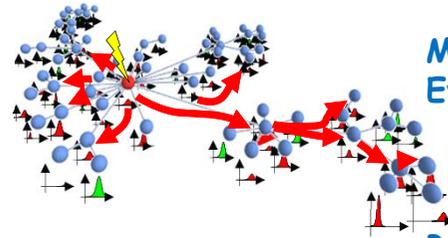


Augmentation répétée mais trajectoires décélérantes

Evolution des génomes

Expression

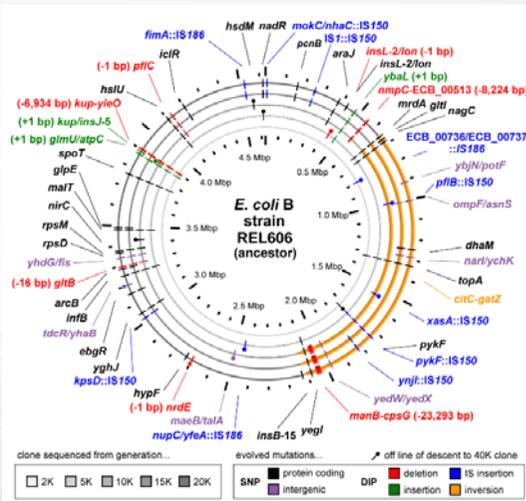
Genetics 2006
BioEssays 2007
Nature Rev Microbiol 2012



Mutations bénéfiques dans gènes de régulateurs globaux
Evolution des réseaux cellulaires :

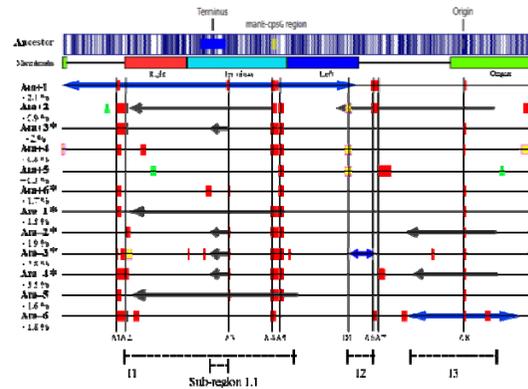
- Réponse aux stress nutritionnels (*spoT*)
- Topologie de l'ADN (*topA*, *fis*)
- Métabolisme central (*nadR*, *pykF*)

Parallélisme génomique



Structure

mBio 2014



- > 100 événements après 40 000 générations
- Bénéfiques
- Parallélisme

Séquences génomes :

- 264 clones évolués
- 12 populations
- 10 temps évolutifs

Nature 2016

Evolution répétée des taux de mutations

Séquence

PNAS 2013
PNAS 2017

1. Augmentation des taux de mutation :

Augmentation des mutations bénéfiques (mais aussi des mutations délétères)

EVOLVABILITE



2. Réduction des taux de mutation

Réduction des mutations délétères

Sélectionnée au long-terme

STABILITE

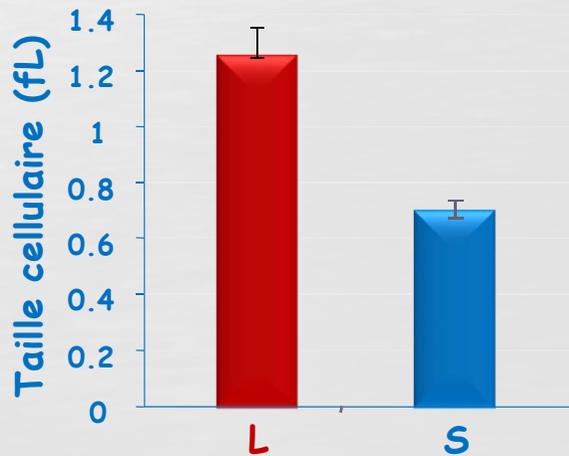
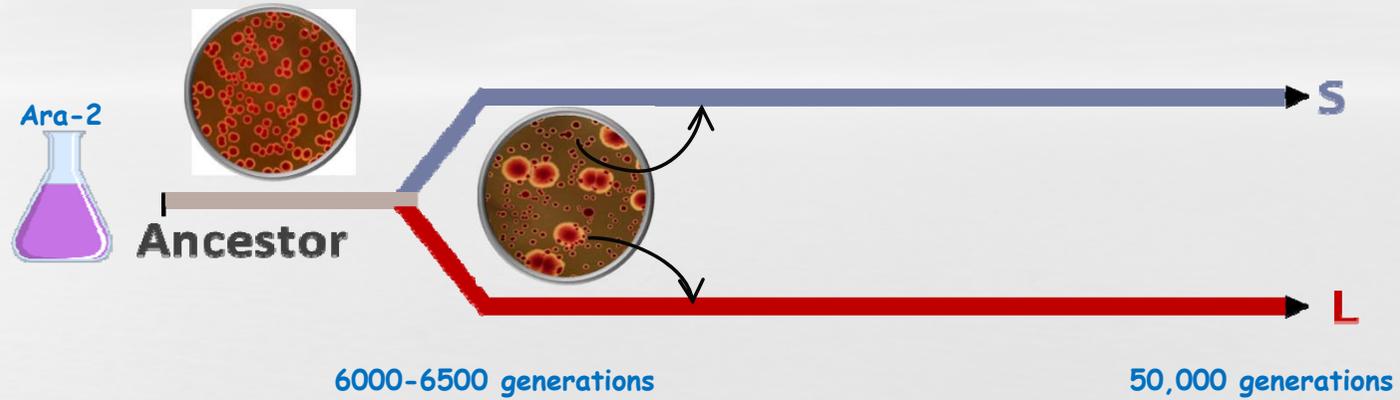
Importante restructuration du chromosome au cours de l'évolution

Evolution de l'évolution

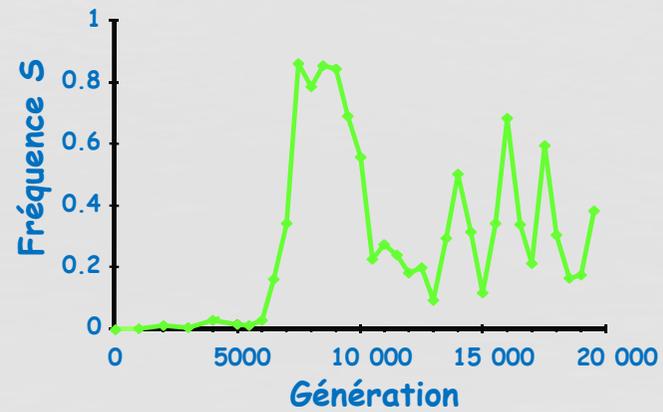
Evolution des mécanismes permettant l'évolution :

- **Dynamique des taux de mutation**
- **Dynamique des réseaux de régulation**
- **Mécanismes conservés chez tous les organismes vivants**

Et la spéciation ?



Un polymorphisme stable mais dynamique

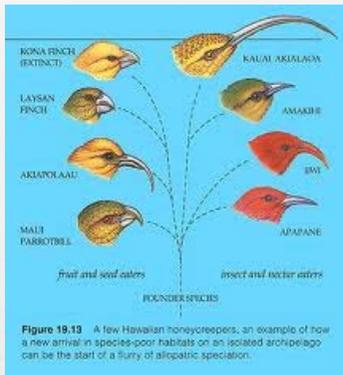


J Mol Evol 2005
Ecol Lett 2009

Spéciation - diversification adaptative

Isolement géographique :

- Colonisation de nouveaux habitats
- Compétition réduite



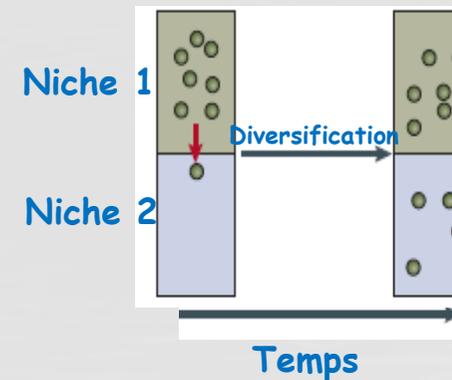
Oiseaux hawaïens



Poissons cichlidés dans les grands lacs africains

Même en sympatrie chez les bactéries :

- Diversification écotypique
- Compétition réduite

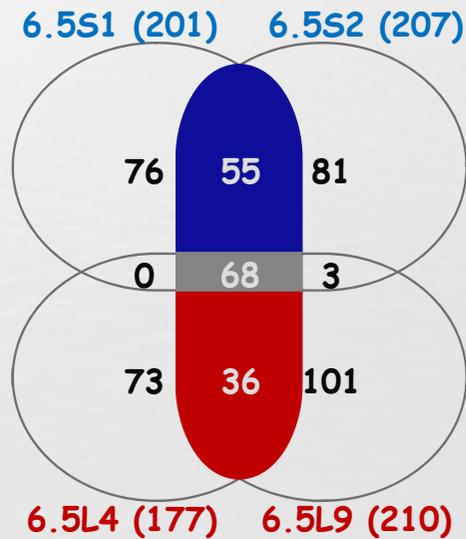


Mécanismes

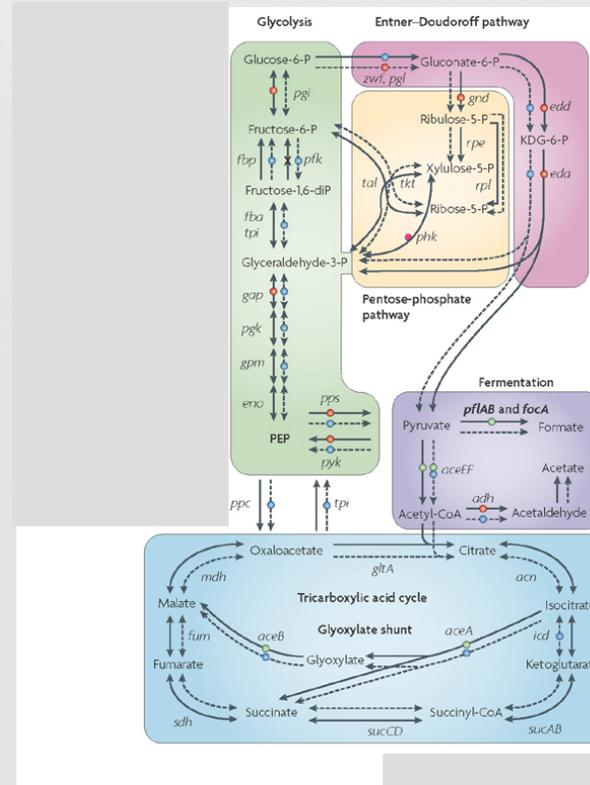


PNAS 2012
 Science 2014
 BMC Evol Biol 2017
 PLoS Comput Biol 2017

Analyse de génomes



Profils globaux de transcription



S:
 Entner-Doudoroff
 Glyoxylate shunt
 — GntR (*gntR*)

Réorientation du
 métabolisme central

— ArcAB (*arcA*)



Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité
Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble



Evolution du métabolisme

Hajj Chehade Mahmoud - ATER



Pelosi Ludovic - MCU



Pierrel Fabien - CR CNRS



Rascalou Bérengère - IE CDD



Rouba Chreim - M2

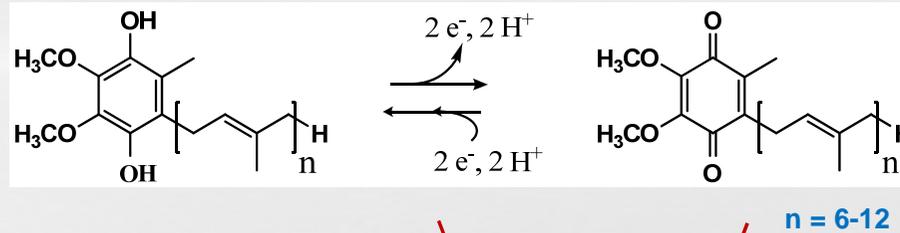
Michaud Julie - M1



Métabolisme respiratoire et ubiquinone (coenzyme Q)

Forte conservation évolutive

- Des bactéries à l'homme



Déficiences

- Mutations dans 9 gènes
- Maladies chez l'homme

Traitements peu efficaces

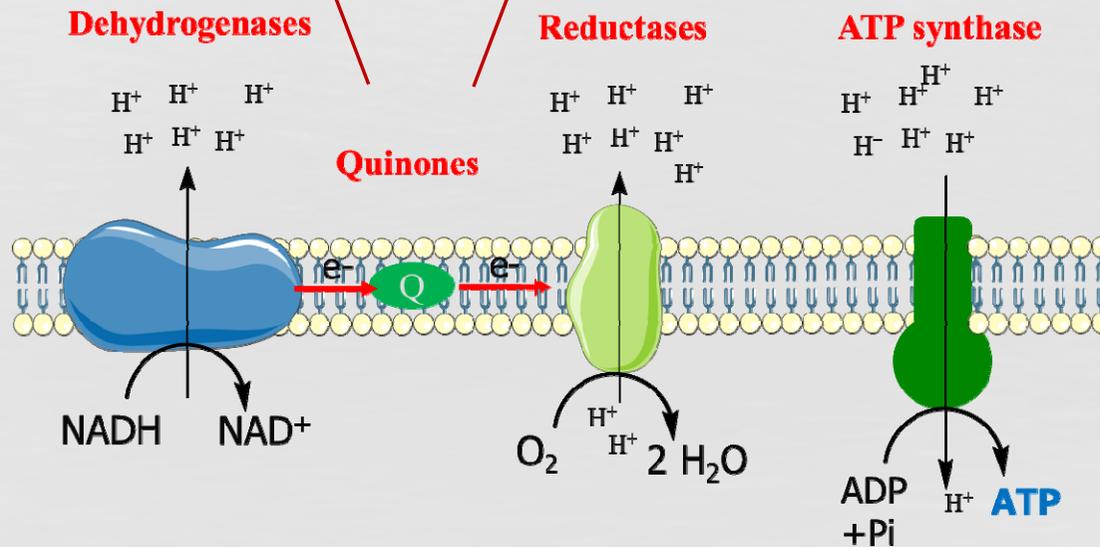
- Faible biodisponibilité

Fonctions essentielles

- Synthèse d'énergie
- Propriétés anti-oxydantes...

Biosynthèse

- Voies partiellement caractérisées
- Régulation méconnue

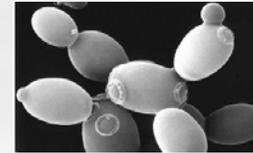


Étude de la voie de biosynthèse de l'ubiquinone

Approches interdisciplinaires

Microbiologie, biochimie, génétique,
bio-informatique, biologie
structurale, évolution

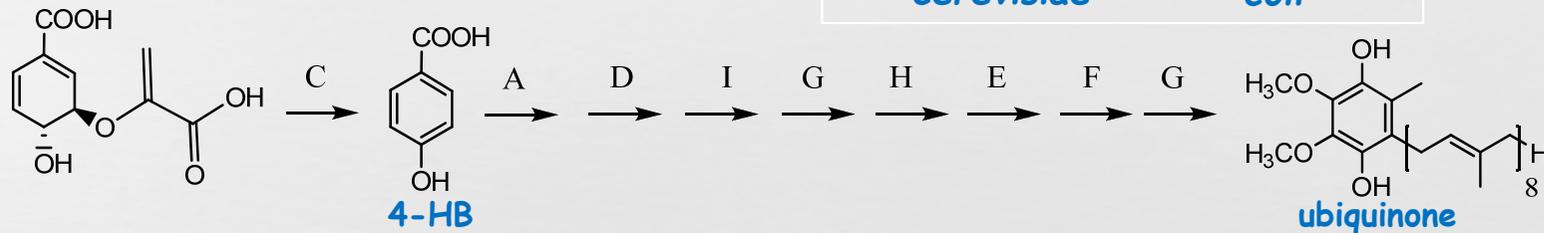
2 organismes modèles



*Saccharomyces
cerevisiae*



*Escherichia
coli*



Résultats majeurs

- Identification de 6 nouveaux gènes
- Fonction moléculaire de 4 protéines

Cell Chem. Biol. 2016
J. Biol. Chem. 2015, 2017

Applications thérapeutiques

- Analogues 4-HB = complémentation mutations
- Biosynthèse CoQ = cible antibactérienne

J. Bacteriol. 2014
Cell Chem. Biol. 2011

Questions actuelles

- Organisation cellulaire (complexes protéiques, localisation,...)
- Régulation et plasticité du métabolisme respiratoire
- Diversité et évolution de la voie de biosynthèse

mSystems 2016



Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité
Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble



Evolution des (méta-)génomés

Abby Sophie - CR CNRS



Delannoy Clément - Doctorant



Junier Ivan - CR CNRS



Chenal Clothilde - M1

Villette Bryan- M1



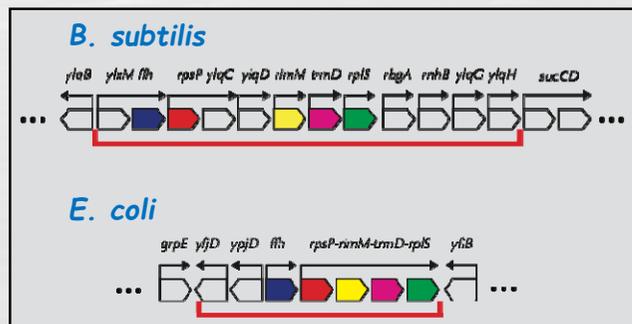
Biophysique de l'évolution des systèmes biologiques

Génomique comparative

Identifier des motifs conservés =
identifier des fonctions



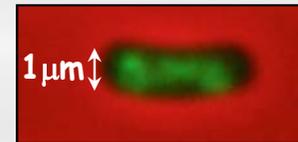
Exemple : cluster génomique de gènes



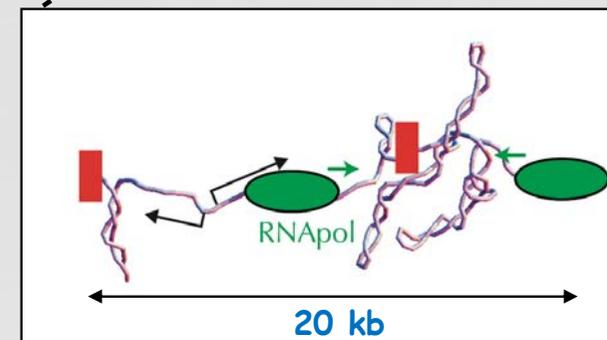
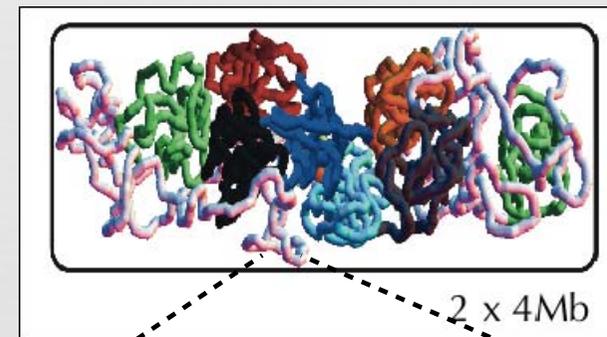
Biophysique

Modèles de la structure multi-dimensionnelle
des génomes

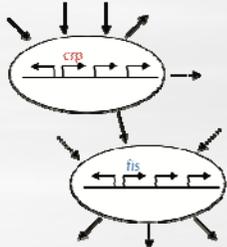
Exemple : limitations importantes
dans la visualisation et l'organisation
spatiale du génome



E. coli et son chromosome => modélisation

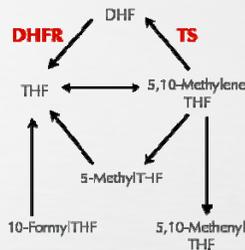


Un cadre évolutif général pour l'étude multi-dimensionnelle des systèmes microbiens



Evolution des réseaux de régulation (PLoS One 2016, Cell Systems 2016, Physical Biology 2018)

De l'origine de la régulation transcriptionnelle à aujourd'hui



Evolution des voies métaboliques (mSystems 2016, bioRxiv 2017)

Métabolisme central

Modèles de résistance aux antibiotiques

Synthèse ubiquinones (analyse statistique de profils de co-évolution)

Organisation du chromosome chez des bactéries pathogènes (NAR 2015, FEBS 2015 (x2), Biophys J 2015)

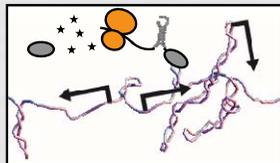
Pseudomonas aeruginosa (mucoviscidose, personnes immuno-déprimées, multi-résistance aux antibiotiques)

Mycoplasma pneumoniae (pneumonies atypiques, plus petits génomes)

Vers un modèle physique multi-dimensionnel des génomes bactériens (Biophys J 2018)

Intégration de la nature physique de polymère de l'ADN

Intégration des propriétés évolutives (séquences, réseaux₂ régulation²¹).



Phylogénomique et évolution moléculaire

Abby Sophie - CR CNRS



Projets principaux :

- Origine et évolution de systèmes macromoléculaires (voies métaboliques, facteurs de virulence bactériens)
- Adaptation et diversification de lignées microbiennes dans des environnements variés
- Développement de nouveaux algorithmes pour faire des prédictions fonctionnelles à partir de génomes

PLoS Genet 2012

PLoS One 2014

Scientific Reports 2016

Méthodes :

- Analyse de génomes
- Reconstruction de nouveaux génomes à partir de métagénomes
- Utilisation d'approches de phylogénie et de génomique comparative

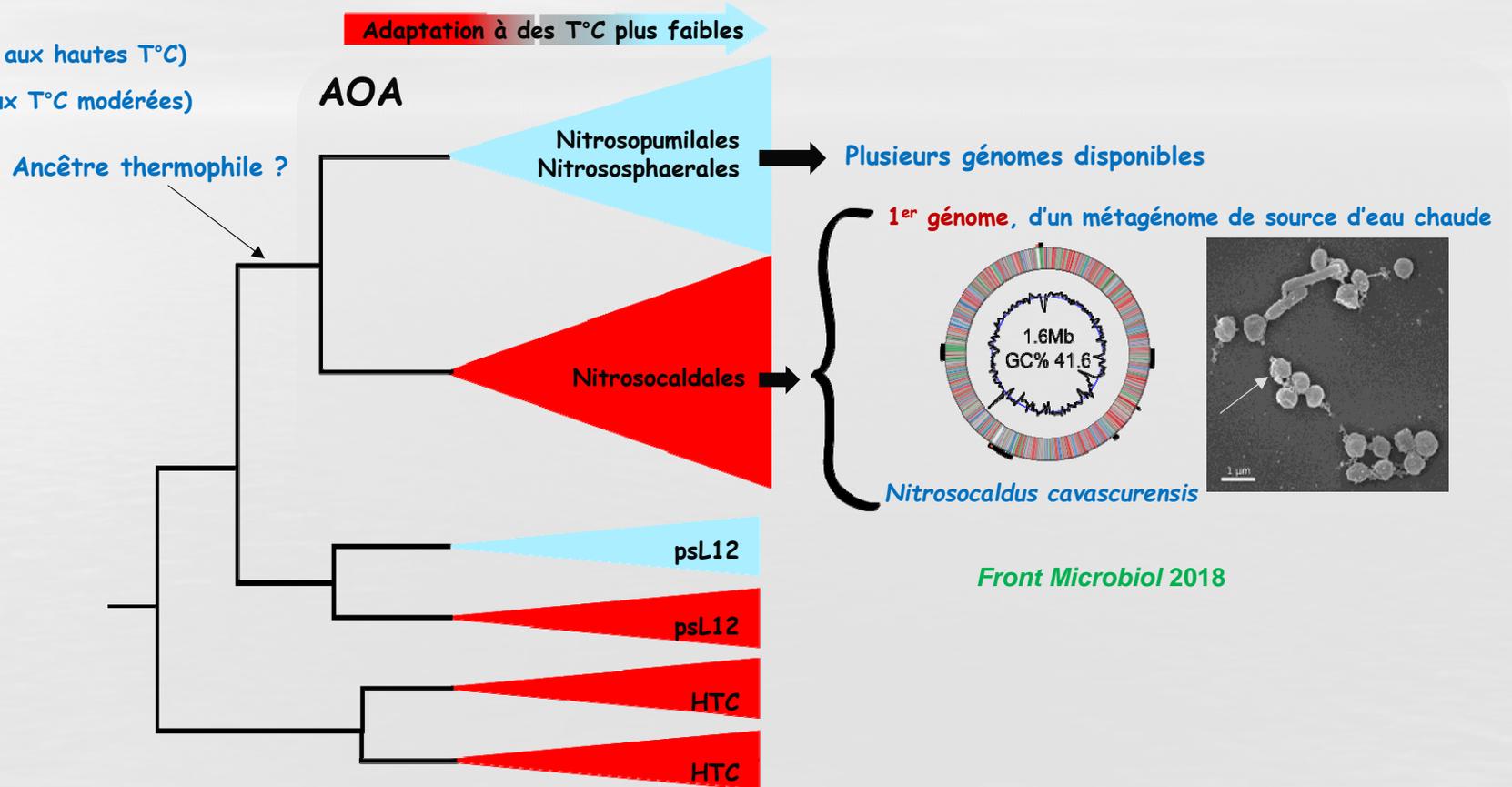
Exemple :

Comparer des génomes pour comprendre l'adaptation de groupes archéens - vivant en conditions extrêmes - à des environnements modérés

Génomique évolutive des Thaumarchées « AOA »

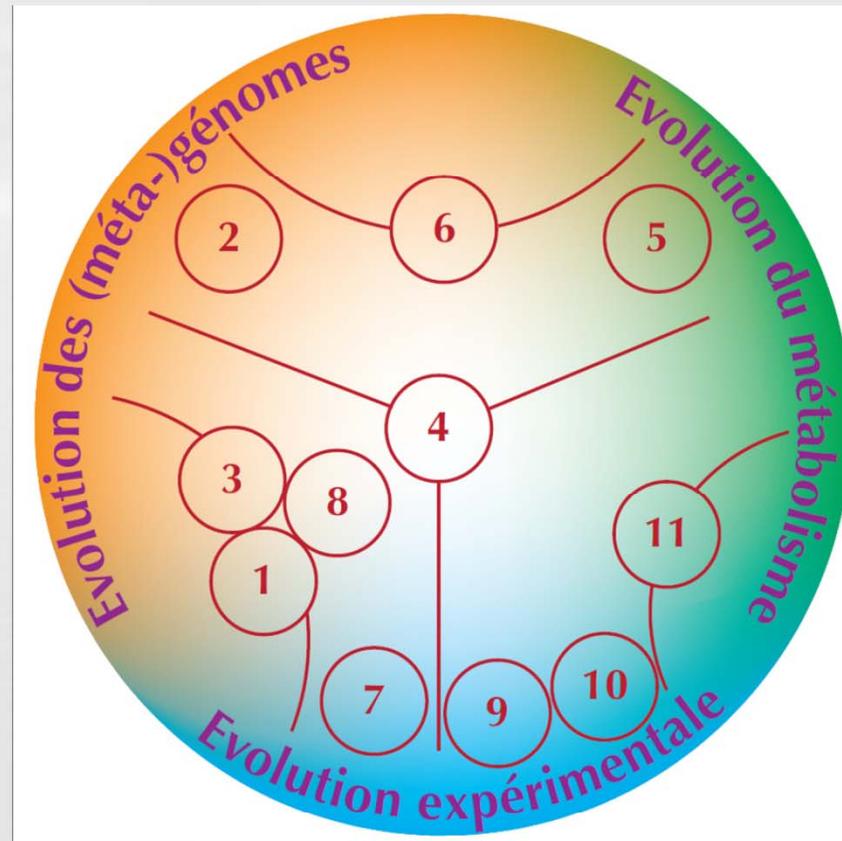
Cruciales pour le cycle de l'azote
Succès évolutif sans précédent chez les archées
Pourquoi ?

- Thermophiles (adaptés aux hautes T°C)
- Mesophiles (adaptés aux T°C modérées)



Ce nouveau génome permet la 1ère comparaison entre des AOA thermophiles et mésophiles :
⇒ Clé pour comprendre le succès des AOA à des températures modérées
⇒ Permet d'investiguer la nature et le potentiel de l'ancêtre des AOA

Très fortes interactions et très forte synergie entre les trois axes



Interdisciplinarité conceptuelle et méthodologique au sein de GEM (génétique moléculaire, évolution, biochimie, physiologie, statistique, biophysique, biologie computationnelle)



Techniques de l'Ingénierie Médicale et de la Complexité
Informatique, Mathématiques et Applications, Grenoble

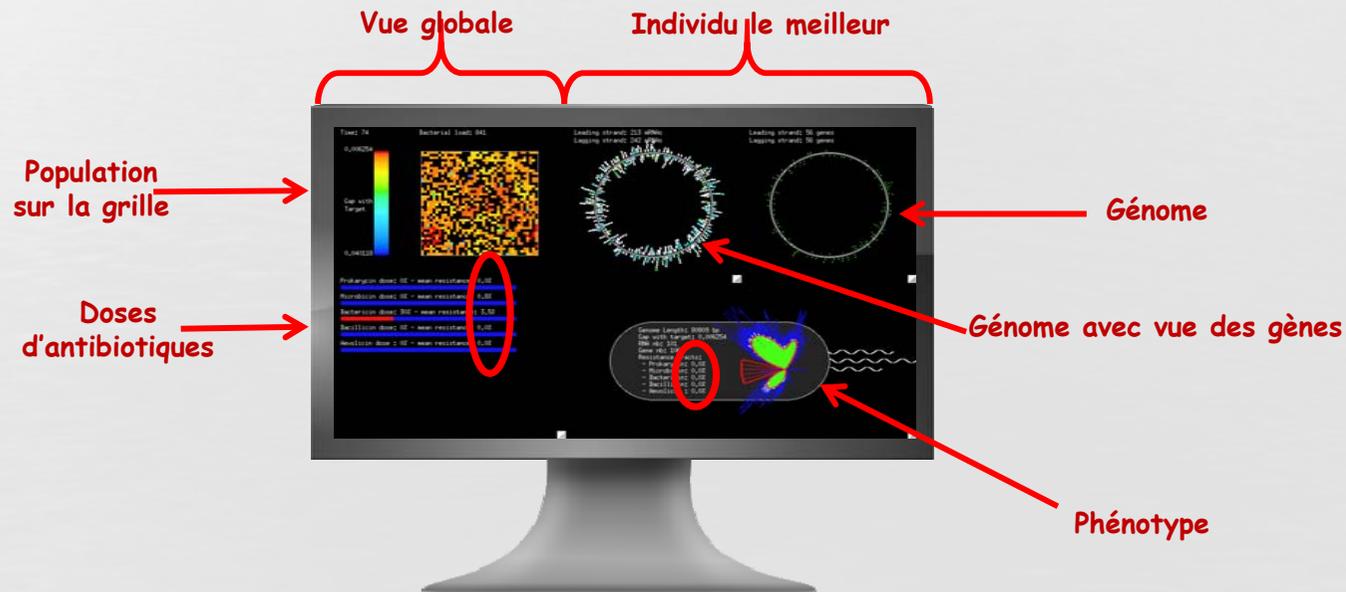


Evolution Darwinienne et applications



Développement d'un jeu sérieux éducatif sur l'évolution des résistances aux antibiotiques

- Collaboration G. Beslon, équipe Beagle, INRIA Lyon
- Basé sur modèle *Aevol* d'évolution *in silico* d'organismes numériques
- Outil pédagogique (hôpital, étudiants, grand public).



Evolution du microbiote





EvoMove : la musique « évolutive »

<https://www.youtube.com/watch?v=9dZl9x8NtYw>

Applications potentielles :

- Danse
- Musicothérapies (grossesse, autisme, ...)
- Thérapies alternatives (ortho-bionomie, ...).

