

Proposition de stage

Parcours Master 2 « Microbiologie, Environnement, Santé »

1. Laboratoire / Entreprise d'accueil :

Intitulé : Biodiversité, résilience et structuration des communautés bactériennes présentes dans les massifs coralliens de l'Atoll de Moruroa.

Adresse : UMR 7205, ISYEB, Equipe Biologie Intégrative des Populations et Evolution Moléculaire, Muséum National d'Histoire Naturelle - EPHE, 16 rue Buffon, 75005 Paris.

Responsable du Laboratoire / Entreprise : Prof. Thierry Wirth

Responsable de l'encadrement : Prof. Thierry Wirth

Téléphone : 01 40 79 80 36

E-mail : wirth@mnhn.fr

2. Titre, description du sujet, approches utilisées, références (1 page maximum) :

Inférence de la dynamique des populations de *Mycobacterium tuberculosis* et de son paysage adaptatif sur la base d'évolution expérimentale et de simulations prédictives.

Mots-clés: tuberculose, *Mycobacterium tuberculosis*, modèle murin, sélection, évolution expérimentale et modélisation.

Description du projet:

Mycobacterium tuberculosis est devenu l'un des agents pathogènes humains les plus meurtriers. On estime qu'il infecte un tiers de la population mondiale, causant 9 millions de nouveaux cas de tuberculose et plus de 1,5 million de décès par an. Le génome de *Mycobacterium canettii* recèle des traces d'événements récents de transfert de gènes horizontaux et de recombinaison inter-souches, conduisant à une diversité génétique beaucoup plus grande ainsi qu'à une virulence inférieure à celle des souches "modernes" de *M. tuberculosis*.

L'objectif de notre projet est d'utiliser ces différences comme base scientifique afin d'explorer de manière expérimentale et exhaustive l'impact des modifications génomiques détectées entre les différents clades sur l'émergence de *M. tuberculosis* en tant que pathogène remarquablement efficace. Le projet d'étudiant Master 2 s'articule autour de deux thèmes:

i) Premièrement, générer un projet de simulation prédictive qui reflète l'évolution de l'agent pathogène à l'échelle du génome sur des modèles d'infection parallèles en cours, sur 50 générations de souris (c.-à-d. modélisant l'accumulation de mutations dans le temps à l'aide de modèles de sélection neutres et positifs). Ensuite, comparer les données simulées et empiriques obtenues à partir de clones individuels sélectionnés pour leurs capacités de persistance ou de virulence accrues à différents stades de leur évolution expérimentale. Cette partie du projet devrait nous permettre d'évaluer l'adéquation relative des modifications génétiques survenues lors du passage in vivo, ainsi que d'affiner l'estimation des taux de mutation et les capacités de recombinaison de *M. canettii*.

ii) Deuxièmement, générer de vastes ensembles de données virtuelles sur les génomes de *M. tuberculosis* reflétant les épidémies en cours en Asie centrale et en Europe. Ces simulations seront effectuées selon différents scénarios démographiques et régimes de sélection. L'objectif ultime sera de confirmer que l'accélération du taux de mutation aux extrémités des branches terminales durant les épisodes épidémiques détectées dans notre équipe n'est pas liée aux limitations algorithmiques des logiciels bayésiens ou à tout autre artefact, mais correspond bien à la réalité (preuve de principe).

En termes de méthodologie, notre projet de recherche repose en grande partie sur des analyses bioinformatiques (calcul bayésien, coalescent, modélisation). Les principaux algorithmes utilisés seront SLiM et BEAST. Le stage durera 6 mois (de janvier à juin 2019) dans le cadre d'un Master 2, et peut être prolongé par une thèse de doctorat.

References:

- Rasigade JP, Barbier M, Dumitrescu O, Pichat C, Carret G, Ronnaux-Baron AS, Blasquez G, Godin-Benham C, Boisset S, Carricajo A, Jacomo V, Fredenucci I, Pérouse de Montclos M, Flandrois JP, Ader F, Supply P, Lina G & Wirth T (2017) Strain-specific estimation of epidemic success provides insights into the transmission dynamics of tuberculosis. **Scientific Reports** 7: 45326.
- Wirth T (2015). Massive lineage replacements and cryptic outbreaks of Salmonella Typhi in Eastern and South Africa. **Nature Genetics** 47: 565-567.
- Merker M, Blin C, Mona S, Duforet-Frebourg N, Lecher S, Willery E, Blum M, Rüsche-Gerdes S, Mokrousov I, Aleksic E, Allix-Béguec C, Antierens A, Augustynowicz-Kopeć E, Ballif M, Barletta F, Beck HP, Barry III CE, Bonnet M, Borroni E, Campos-Herrero I, Cirillo D, Cox H, Crowe S, Crudu V, Diel R, Drobniewski F, Fauville-Dufaux M, Gagneux S, Ghebremichael S, Hanekom M, Hoffner S, Jiao WW, Kalon S, Kohl TA, Kontsevaya I, Lillebæk T, Maeda S, Nikolayevskyy V, Rasmussen M, Rastogi N, Samper S, Sanchez-Padilla E, Savic B, Chola Shamputa I, Shen A, Sng LH, Stakenas P, Toit T, Varaine F, Vukovic D, Wahl C, Warren R, Supply P, Niemann S & Wirth T (2015) Evolutionary history and global spread of the *Mycobacterium tuberculosis* Beijing lineage. **Nature Genetics** 47: 242-249.
- Roetzer A, Diel R, Kohl TA, Rückert C, Nübel U, Blom J, Wirth T, Jaenicke S, Schuback S, Rüsche-Gerdes S, Supply P, Kalinowski J & Niemann S (2013) Whole genome sequencing versus traditional genotyping for investigation of a Mycobacterium tuberculosis outbreak: A longitudinal molecular epidemiological study. **PLoS Medicine** 10: e1001387.