

Un cadre informatique pour résoudre l'énigme de la diversité du microbiome

Reçu : 24 novembre 2022

Accepté : 20 octobre 2023

Published online: 02 December 2023

Itay Daybog ¹ & Oren Kolodny ¹

Des études empiriques récentes proposent des résultats contradictoires concernant la relation entre la condition physique de l'hôte et la composition de son microbiome, un conflit que nous appelons « l'énigme de la diversité β microbienne ». Le microbiome est crucial pour accueillir le bien-être et la survie. Étonnamment, différents individus en bonne santé Les compositions du microbiome, même au sein d'une même population, diffèrent souvent de façon spectaculaire, contrairement à l'idée selon laquelle un trait vital doit être hautement conservé. De plus, les individus gnotobiotiques présentent des phénotypes hautement délétères, soutenant l'idée selon laquelle le microbiome est primordial pour la condition physique de l'hôte. Cependant, l'introduction dans le système d'un microbiote sélectionné presque arbitrairement obtient souvent un effet de sauvetage significatif des phénotypes délétères. C'est vrai même pour le microbiote du sol ou des espèces hôtes phylogénétiquement éloignées, mettant en lumière un apparent paradoxe. Nous proposons plusieurs solutions au paradoxe en utilisant un cadre informatique, simulant la dynamique de la population de hôtes et leurs microbiomes sur plusieurs générations. Les réponses invoquent des facteurs tels que la taille de la population hôte, le mode spécifique de contribution microbienne à la condition physique de l'hôte et la richesse typique du microbiome, offrant des solutions à l'énigme en mettant en évidence des scénarios dans lesquels même lorsque la forme physique d'un hôte est entièrement déterminée par la composition de son microbiome, cette composition a peu effet sur la dynamique de sélection naturelle de la population.

Le microbiome, la communauté diversifiée de symbiotes microbiens associé à un hôte, peut énormément influencer le bien-être de son hôte dans de nombreuses façons directes, notamment en donnant accès aux nutriments^{1,2}, protégeant contre les agents pathogènes^{3,4} et induisant une résistance aux conditions^{5,6}. Ainsi, une variété de traits et de maladies ont été associés à modifications de la composition du microbiome et de son interaction avec le hôte^{7,8}, ce qui soulève également la question de sa part dans les processus écologiques et évolutifs^{9,10}. Ceux-ci ont inspiré des recherches approfondies, en particulier chez l'homme, pour découvrir les mécanismes qui régissent l'interaction hôte-microbiome. De telles études ont permis de relier composition du microbiome d'un individu à de nombreux facteurs, allant de la santé et de la physiologie de l'hôte¹¹⁻¹³, en passant par son comportement^{14,15}, à sa dynamique de vieillissement^{13,16}.

Dans le même temps, des études ont également montré que les compositions de microbiomes de différents individus, même en considérant uniquement

les individus en bonne santé dans la même population diffèrent souvent dramatiquement¹⁷⁻¹⁹. De telles observations peuvent être déconcertantes et semblent contraster avec la masse de preuves liant l'aptitude d'un hôte à la composition de son microbiome. L'apparente contradiction vient du fait qu'un trait qui profite grandement à un individu est censé se propager et fixer dans la population à travers une dynamique sélective, et d'être hautement conservé²⁰⁻²².

Cette attente, de trouver une diversité réduite dans les traits importants qui est motivée par la sélection, est étayée par des observations sur plusieurs systèmes et modalités biologiques : elle est largement observée dans les protéines structure²³ et est utilisé pour déduire des aspects d'importance fonctionnelle^{24,25} ; dans En génétique, la mesure dans laquelle une séquence génétique est conservée est couramment utilisé comme mesure de son importance pour son porteur forme physique²⁶⁻²⁸. Une diversité réduite des caractères d'importance fonctionnelle est également observé en dehors de la biologie, comme dans²⁹, où la diversité des fonctions

¹Département d'écologie, d'évolution et de comportement, Institut A. Silberman des sciences de la vie, Université hébraïque de Jérusalem, Jérusalem 9190401, Israël.

✉ courrier électronique : itay.daybog@mail.huji.ac.il ; oren.kolodny@mail.huji.ac.il

Article

et les caractéristiques symboliques de la conception des pirogues polynésiennes ont été quantifiées. L'existence d'une variation de statut dans les traits influençant la condition physique appelle donc une explication ; par exemple, le polymorphisme permanent des traits fonctionnels est souvent expliqué comme le résultat d'une sélection équilibrée³⁰, d'une sélection dépendante de la fréquence³¹, d'un déplacement de caractère³², d'une hétérogénéité de niche³³ ou de compromis adaptatifs³⁴. Poussés par la variation observée dans la composition du microbiome des individus au sein d'une même population, entre populations et entre espèces hôtes, des études ont examiné la spécificité de la relation entre les microbes et leurs hôtes. Plusieurs de ces études se sont concentrées sur les souris gnotobiotiques et le poisson zèbre, qui présentent des phénotypes hautement délétères. Il a été démontré que l'introduction d'un microbiote arbitrairement sélectionné, même à partir du sol ou d'espèces hôtes phylogénétiquement éloignées, conduit souvent à l'établissement réussi du microbiote et à des effets de sauvetage significatifs des phénotypes de l'hôte. Ces découvertes approfondissent l'énigme, car elles mettent en valeur l'importance du microbiome, tout en présentant l'ampleur des variations auxquelles il peut résister tout en lui conférant un phénotype adapté. Ces résultats apparemment contradictoires posent ce que nous appelons l'énigme de la diversité β microbienne.

Bien que l'ampleur de l'énigme ne soit pas souvent appréciée, la surprenante diversité des compositions du microbiome parmi les individus en bonne santé au sein d'une même population n'est pas passée inaperçue. L'explication la plus couramment invoquée à ce casse-tête est la possibilité que, grâce à la redondance fonctionnelle entre les taxons microbiens, même les microbiomes taxonomiquement divergents les uns des autres puissent avoir des [profils fonctionnels similaires](#)^{17,39,40}. Ainsi, par exemple, différents microbes peuvent être capables de décomposer un glucide complexe particulier, et différents individus hôtes peuvent recevoir ce « service » de différentes espèces microbiennes. Bien que plausible, le soutien empirique de cette affirmation a été fortement critiqué^{41,42} et une diversité fonctionnelle étendue, jusqu'alors méconnue, parmi les microbiomes des individus a été rapportée^{41–44}.

Le paradoxe peut être utilement envisagé dans une perspective éco-évolutive : d'une part, le microbiome est capable d'influencer la fitness de manière significative, ce qui suggère que la sélection naturelle façonnerait sa composition et que le microbiome jouerait un rôle dans la sélection de son hôte, tandis que d'autre part, il présente une grande variation au sein des espèces, ce qui témoigne peut-être de sa pertinence dans la dynamique de sélection et dans la formation évolutive des populations hôtes.

Plusieurs modèles informatiques ont été proposés pour étudier l'évolution des hôtes et de leur microbiome. La plupart se sont concentrés sur la dynamique à court terme, sur des scénarios très spécifiques induisant une sélection ou sur la dynamique des populations du microbiome [lui-même](#)^{45–47}. Par exemple, une approche informatique a suggéré la possibilité que la sélection contre le stress toxique puisse entraîner la co-évolution des capacités d'adaptation du microbiome hôte⁴⁸. Une autre étude basée sur un modèle a suggéré que pour préserver l'existence de symbiotes qui profitent à leur hôte au détriment d'eux-mêmes, des conditions très strictes doivent être [remplies](#)⁴⁹. Les conditions proposées incluent une reproduction rapide de l'hôte et une forte transmission verticale du microbiome, affirmations qui ont récemment été contestées⁵⁰.

Malgré les développements rapides dans l'étude du microbiome et la compréhension de son importance, la recherche s'est principalement concentrée sur son influence sur de courtes périodes sur le bien-être des hôtes ou sur la dynamique évolutive du microbiome seul. La compréhension de la dynamique entre le microbiome et ses hôtes associés est encore incomplète, et il manque encore un cadre théorique intuitif et large permettant de tester explicitement des hypothèses concernant ces dynamiques sur de nombreuses générations. Nous tentons de combler cette lacune en proposant un cadre qui met en œuvre des considérations issues du domaine de la recherche sur le microbiome, ainsi que des perspectives et des approches généralement trouvées dans les études sur la dynamique des populations et la biologie évolutive. Le cadre est conçu de manière modulaire et générale, pour permettre l'exploration d'un large éventail de questions à différentes échelles de temps. De plus, ce cadre peut servir de modèle nul, car il suppose

dynamique neutre au niveau microbien, au sens écologique des [modèles neutres](#)^{51,52}. En particulier, il ne suppose aucune spécialisation de niche parmi les microbes modélisés, visant à adopter l'approche la plus parcimonieuse et à proposer des explications aux phénomènes observés qui s'appuient sur le moins d'hypothèses possible.

Dans cette étude, nous utilisons notre cadre pour proposer plusieurs solutions possibles à ce que nous avons surnommé l'énigme de la diversité β microbienne, en mettant en évidence des scénarios dans lesquels, malgré une influence majeure du microbiome sur la forme physique de chaque individu, le rôle de la composition du microbiome sur la population des hôtes la dynamique peut varier de grande à nulle. Celles-ci, à leur tour, offrent des prédictions testables concernant les conditions dans lesquelles la composition du microbiome devrait être conservée ou divergente entre les individus.

Résultats

Le modèle

Notre cadre basé sur des agents suit une population d'individus hôtes et leurs microbiomes correspondants au fil du temps. Il partage de nombreux points communs avec les cadres proposés par Zeng et [al.](#)^{45,46}. Plusieurs différences sont discutées dans la section Méthodes. Les mécanismes de base des simulations suivent un modèle de Wright-Fisher utilisant des générations discrètes ne se chevauchant pas^{53,54}. Par souci de simplicité, on suppose que tous les hôtes se reproduisent de manière asexuée, évitant ainsi d'avoir à simuler explicitement l'appariement des individus pour l'accouplement. Le modèle se concentre sur l'utilisation des principes écologiques et évolutifs de transmission, d'assemblage et de contribution du microbiome à la condition physique de l'hôte tout en mettant de côté d'autres facteurs qui pourraient être explorés plus en détail à l'avenir.

Nous simulons l'hôte en tant que receveur passif de microbes, recevant des microbes de manière aléatoire en fonction de leur abondance dans le pool microbien dont il dispose. De plus, l'assemblage du microbiome est dicté par l'ordre d'arrivée des différents taxons microbiens, une fonction de croissance logistique, et n'est limité que par la capacité de charge, éliminant les effets de toute autre dynamique intramicrobienne, c'est-à-dire qu'il s'agit d'un modèle neutre au [sens écologique](#)^{52, 55}. Enfin, une fois l'assemblage terminé, il n'y a plus de changement dans la configuration du microbiome d'un hôte individuel. Ainsi, notre cadre est très simplifié et général, non lié par les mécanismes explicites d'un hôte, d'un microbe ou d'un écosystème spécifique. Cela lui permet de servir d'outil pour comprendre les modèles sous-jacents qui peuvent être difficiles à remarquer ou à distinguer d'autres processus dans des systèmes plus complexes, et de cadre nul pour la dynamique fondamentale hôte-microbiome. Le cadre a été conçu de manière modulaire, de sorte que les explorations futures qui l'appliqueront pourront introduire des hypothèses plus spécifiques dans chacune de ces dimensions.

Le cadre peut simuler un large éventail de scénarios éco-évolutifs. Cependant, le principal processus d'avance dans le temps reste similaire. La taille de la population hôte N est constante et les générations ne se chevauchent pas. Pour assembler une nouvelle génération, N nouveaux agents sont définis, et un parent est sélectionné parmi la génération précédente pour chacun. Ensuite, la composition du microbiome de cet individu est assemblée à l'aide d'un pool microbien construit en fonction de son microbiome parental et du microbiome de l'ensemble de la population. Enfin, les aptitudes des hôtes sont calculées en fonction de la composition de leur microbiome nouvellement acquis, permettant ainsi au cycle de génération de se poursuivre.

La sélection d'un parent pour chaque progéniture se fait en choisissant au hasard un hôte de la génération précédente, les hôtes ayant une bonne condition physique ayant une probabilité proportionnellement plus grande d'être choisis. Chaque choix est indépendant, permettant à certains hôtes de produire plusieurs descendants tout en maintenant une taille de population constante (Fig. 1). Dans un scénario de sélection neutre, où toutes les aptitudes des hôtes sont constamment identiques, tous les hôtes ont une probabilité égale d'être choisis comme parents. Ainsi, dans une population de taille N , la dérive aléatoire entraînera un processus de coalescence des lignées d'hôtes tel qu'en moyenne, toutes les lignées d'hôtes fusionneront en un seul ancêtre commun après $2N$ générations, suivant un processus neutre de Wright-Fisher⁵³.

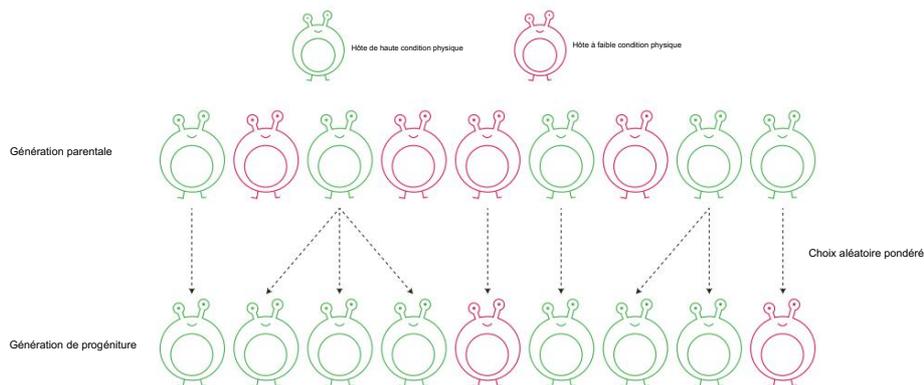


Figure 1 | Une illustration montrant le schéma de reproduction intergénérationnelle.

La rangée du haut représente la population hôte de la génération parentale et la rangée du bas représente la population hôte de la progéniture. Les flèches en pointillés indiquent une relation parent-progéniture et la couleur représente l'aptitude de l'hôte, déterminée par

sa composition du microbiome (vert, forme physique élevée ; rouge, forme physique faible). La composition du microbiome de la progéniture est acquise en partie auprès du parent, la condition physique des parents et de leur progéniture est donc quelque peu corrélée. Les hôtes en meilleure forme produisent relativement plus de descendants et la taille de la population reste constante.

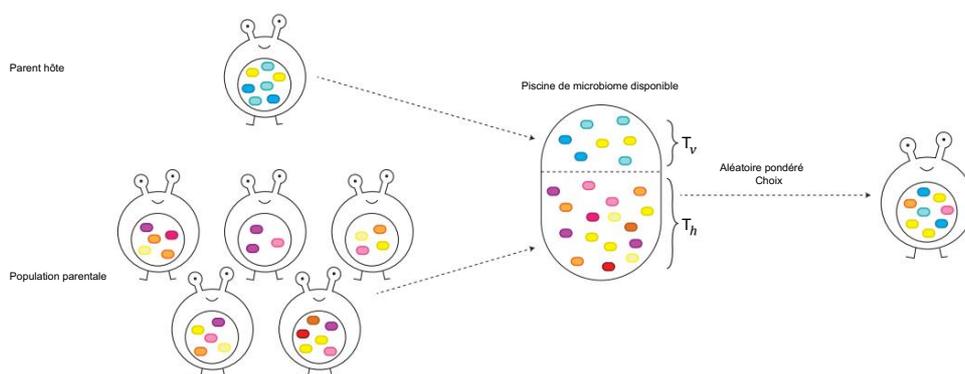


Figure 2 | Un affichage de haut niveau de l'acquisition du microbiome de la progéniture à partir des deux sources disponibles. Source parentale (teintes froides) et microbiome à l'échelle de la population (teintes chaudes). Chaque ellipse colorée représente un microbe, où un taxon spécifique correspond à une couleur spécifique. Les deux sources dictent l'abondance du

pool d'espèces microbiennes à partir duquel la progéniture échantillonne les microbes, en relation avec les coefficients de transmission verticale et horizontale T_v et T_h .

Un hôte acquiert des microbes à partir de deux sources principales. Le premier est le microbiome parental, qui contribue au pool microbien total disponible pour la progéniture selon un « coefficient de transmission verticale » T_v . La composition du microbiome du parent est normalisée pour représenter l'abondance relative des différentes espèces microbiennes, puis multipliée par T_v pour représenter sa contribution relative au pool à partir duquel la progéniture échantillonne les microbes. Ainsi, si l'abondance d'une espèce microbienne spécifique chez le parent est x , cette espèce contribuera au pool d'échantillonnage du microbiome T_v de tous les microbes de source est le microbiome l'hôte parent disponibles pour sa progéniture. La deuxième de l'ensemble de la population. Cette transmission oblique du microbiome à partir d'individus non parentaux est désignée par le coefficient de transmission T_h 56.

Par souci de simplicité, nous appelons ce type de transmission transmission horizontale, par opposition à la transmission verticale parentale.

De même, si l'abondance d'un taxon microbien au sein de l'ensemble de la population parentale est y , l'environnement contribuera à ce taxon spécifique au pool. Le rapport T_h tous les microbes de la population parentale

entre T_v et T_h dictent le scénario de transmission simulé (Fig. 2). Par souci de simplicité et de facilité d'utilisation, afin de découvrir les modèles d'effet du microbiome sur la dynamique de sélection de son hôte, nous nous concentrons principalement dans ce manuscrit sur des scénarios de transmission extrêmes, où soit $T_v = 0$, soit $T_h = 0$, correspondant à une transmission purement verticale ou purement horizontale. D'autres schémas de transmission sont réalisables :

lorsque $T_v > 1$, la transmission est principalement verticale, permettant une plus grande conservation des traits liés au microbiome entre un parent et sa progéniture, tandis que lorsque $T_v < 1$, la transmission est principalement horizontale, ce qui réduit la corrélation entre le parent et sa progéniture. compositions du microbiome.

Le processus d'assemblage du microbiome est effectué au fur et à mesure que les espèces microbiennes disponibles commencent à habiter l'hôte, où les espèces les plus abondantes dans le pool de microbes candidats sont plus susceptibles d'être les premières à s'établir au sein de l'hôte (Fig. 2). Entre les événements d'établissement, toutes les populations microbiennes précédemment acquises croissent de manière logistique, limitées par la taille maximale prédéfinie de la population d'espèces microbiennes. Le microbiome de l'hôte prend forme à mesure que de plus en plus d'espèces se joignent et augmentent en nombre jusqu'à ce que la capacité de transport globale des microbes chez l'hôte soit atteinte.

Le score de condition physique d'un hôte est calculé en additionnant la contribution individuelle de chaque taxon microbien qu'il possède. Par souci de simplicité, le calcul dans les simulations que nous avons effectuées a été effectué sur la base de la présence/absence de chaque espèce microbienne, quelle que soit son abondance. Cela peut se produire, par exemple, si le microbiome auxiliaire fournit un nutriment vital, autrement inaccessible à l'hôte, requis en petites quantités⁵⁷. Chaque espèce microbienne apporte une certaine valeur au score de condition physique d'un hôte. Au début de chaque simulation, chaque espèce microbienne se voit attribuer aléatoirement une valeur de fitness que la présence de cette espèce apportera à l'hôte, tirée d'une distribution (Fig. 3). Plusieurs distributions de contribution sont plausibles, y compris une distribution par étapes, où certains taxons contribuent beaucoup tandis que d'autres contribuent peu (Fig. S1a).

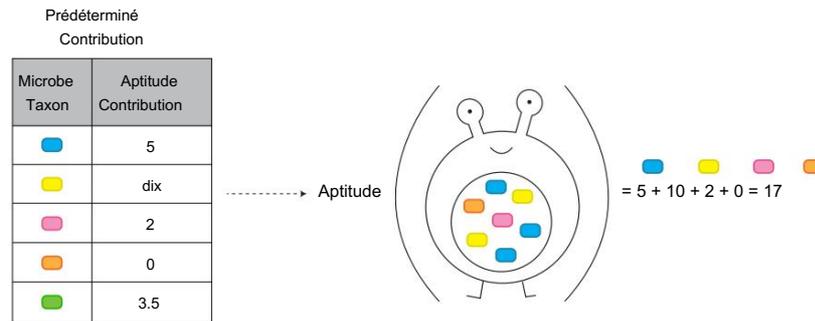


Figure 3 | Un exemple de calcul de fitness d'un seul hôte. La contribution de chaque taxon de microbes (à gauche) est prédéterminée au début de chaque simulation en fonction de différents paramètres. L'aptitude de chaque hôte est calculée (à droite) en fonction de celui-ci et des taxons microbiens qu'il possède. Le calcul ne

aborde l'abondance des taxons mais agit plutôt comme une somme linéaire des contributions des espèces présentes dans le microbiome. Une fois la condition physique de l'ensemble de la population calculée, elle est divisée par la valeur maximale pour respecter la plage de condition physique traditionnelle de $\frac{1}{2}, 1$.

une distribution à faible variance, déterminant que les contributions des différents taxons sont similaires, et une distribution presque uniforme, conduisant à un large éventail de contributions différentes par différents taxons (Fig. S1b).

La simulation continue jusqu'à ce que le nombre d'ancêtres communs des hôtes dans la population, noté AC pour « coalescence ancestrale », atteigne une valeur prédéterminée. Par exemple, pour suivre la simulation jusqu'à ce que tous les hôtes partagent le même ancêtre commun, la simulation est exécutée jusqu'à ce que $AC = 1$.

Nous avons utilisé le cadre pour exécuter des simulations sous diverses combinaisons de paramètres. Ceux-ci incluent différents facteurs d'assemblage et de transmission microbiens, différentes tailles de population hôte et quelques autres composants écologiques du modèle. Grâce à ceux-ci, nous avons pu détecter et explorer des scénarios susceptibles de résoudre l'énigme soulignée ci-dessus, en mettant en évidence des situations dans lesquelles le microbiome détermine la condition physique de l'hôte tout en restant relativement non conservé.

Exécution et interprétation de simulations L'énigme

de la diversité β découle d'observations empiriques et apparemment contradictoires : d'une part, le microbiome est crucial pour la condition physique de l'hôte, tandis que d'autre part, il peut différer considérablement, même parmi les individus en bonne santé d'une même population. La contradiction vient du fait que cette dernière est une caractéristique inattendue pour un trait déterminant la condition physique, qui est généralement hautement conservé. Nous cherchons des solutions à l'énigme sous la forme de scénarios dans lesquels

les deux observations sont vraies et leur coexistence est interprétable. Pour cela, nous considérons les scénarios les plus conservateurs par rapport à la première des deux conditions recherchées. Premièrement, dans nos simulations, la condition physique de l'hôte est uniquement fonction de la composition du microbiome, ce qui illustre la dépendance de la condition physique des hôtes à l'égard de leurs symbiotes microbiens. Deuxièmement, la diversité du microbiome entre les individus apparaîtrait lorsque la sélection ne pourrait pas agir efficacement pour favoriser une composition par rapport à une autre via la sélection sur les hôtes. Cela se produit évidemment lorsque la composition du microbiome n'est pas héréditaire. Ce cas trivial de transmission purement horizontale de microbes est exploré dans le supplément. Nous nous concentrons plutôt sur le cas à l'autre extrémité du spectre : le cas où la transmission est purement verticale. La résolution de l'énigme se réduit donc à détecter dans notre cadre, dans ces conditions les plus conservatrices, des scénarios fondamentalement différents dans lesquels la sélection sur la composition du microbiome est inefficace.

Mesures de l'influence du microbiome sur la sélection naturelle

Nous avons utilisé deux mesures pour évaluer l'effet du microbiome sur la dynamique de sélection dans la population hôte. Le premier est la différence observée entre les scores de condition physique des hôtes ayant un microbiome différent. compositions, exprimées dans la distribution des aptitudes de l'hôte au cours d'une seule génération. Cela agit comme une approximation intragénérationnelle directe de la manière dont le microbiome influence le différentiel de sélection parmi les individus.

individus et n'est pas directement influencé par différents schémas de transmission microbienne. La deuxième mesure est le nombre de générations qui s'écoulent jusqu'à ce que AC atteigne une valeur prédéfinie. Tirée du domaine de la génétique des populations, cette mesure quantifie les effets à long terme du microbiome sur la dynamique de sélection dans la population hôte sur plusieurs générations.

En appliquant les deux mesures, nous avons caractérisé les conditions dans lesquelles le microbiome peut influencer considérablement la sélection de l'hôte, ainsi que des scénarios clés dans lesquels différentes compositions du microbiome ont peu ou pas d'influence, même si le microbiome de notre cadre est le seul contributeur à la condition physique de son hôte.

Les configurations microbiennes riches en espèces facilitent une grande diversité parmi les hôtes de compositions du microbiome qui conduisent toutes à des valeurs de fitness similaires.

Nous avons d'abord examiné les effets possibles de la diversité α du microbiome, la diversité du microbiome au sein des individus, sur la dynamique liée à la sélection de la population hôte, en simulant deux structures de microbiome. La première structure représente une composition du microbiome riche en espèces, tant par le nombre d'espèces que par leur abondance, correspondant à celle qui caractérise de nombreuses espèces hôtes vertébrés : chaque individu porte un microbiome composé entre 200 et 300 espèces microbiennes, allant en abondance relative allant de très répandue à rare, avec quelques taxons particulièrement communs représentant la majorité de la biomasse microbienne globale de cet individu (voir par exemple 17, 58–60) (Fig. S2). La deuxième structure est le complément de cette dernière, présentant une composition pauvre en espèces avec un nombre d'espèces inférieur et une capacité de charge inférieure. Cette structure simule la composition microbienne trouvée par exemple chez de nombreux insectes, où une ou deux espèces microbiennes dominent généralement et où seules quelques autres sont peu présentes^{61,62} (Fig. S2b). Dans le supplément, nous explorons plusieurs compositions supplémentaires (Fig. S3 et résultats respectifs sur les Figs. S8 à S9).

Nous avons effectué 100 répétitions de la simulation avec chacun des deux types de populations hôtes : les configurations de microbiome riches en espèces et pauvres en espèces sous transmission microbienne verticale, où chaque espèce microbienne contribue différemment à la condition physique de son hôte. Les résultats montrent la distribution empirique des scores de condition physique de l'hôte observés au cours de la première génération (Fig. 4a). Les scores de condition physique des hôtes de la population pauvre en espèces sont largement répartis et présentent une grande variance (Fig. 4b), soulignant que certains hôtes ont acquis un score de condition physique relative très élevé en acquérant les microbes les plus bénéfiques, alors que d'autres ne l'ont pas fait.

En revanche, nous constatons que les scores de condition physique de l'hôte dans la population riche en espèces présentent une variance plus faible ($p < 0,001$) (Fig. 4b). Il en résulte que l'hôte le moins apte est presque équivalent au plus apte, privant ainsi le microbiome de la capacité d'influencer la sélection de l'hôte. Notamment, à la fois dans la configuration du microbiome riche en espèces et dans celle pauvre en espèces.

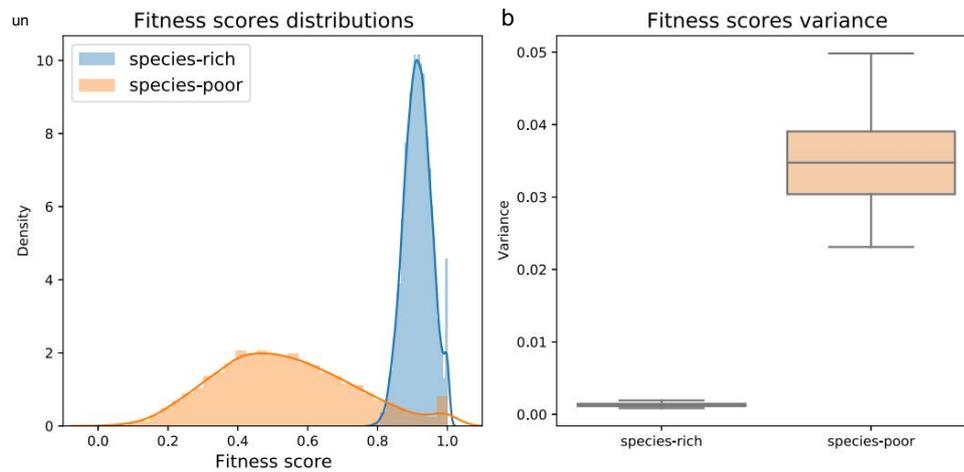


Figure 4 | L'influence de la richesse en espèces du microbiome sur la première génération scores de condition physique sur 100 répétitions. Ceci est illustré pour les deux scénarios : un microbiome riche en espèces (en bleu) et un microbiome pauvre en espèces (en orange). un normalisé histogrammes représentant la distribution des scores de condition physique de la population hôte. Les lignes représentent l'estimation de la densité du noyau gaussien de la distribution des scores de fitness. Chaque scénario montre 5 000 hôtes individuels. **b** des boîtes à moustaches affichant le

observé des écarts dans les scores de condition physique sur 100 répétitions de la simulation. Boîtes à moustaches ici et tout au long du manuscrit sont présentés avec l'échantillon médian et un case représentant les 25e à 75e percentiles. Les moustaches représentent les minimums de l'échantillon et des maxima. Ici et tout au long du manuscrit, des tests t double face ont été utilisés pour le calcul des différences statistiques entre les groupes.

scénarios la β -diversité au sein de la population au début de chaque simulation est élevée, avec des distances Jaccard moyennes par paires entre individus de 0:82 et 1 respectivement. Dans ces simulations, la β -diversité les changements au fil du temps ; ce n'est que dans le scénario pauvre en espèces que les différences de condition physique entre les hôtes déterminent la sélection, conduisant la lignée avec le microbiome bénéfique à se propager et à une diminution respectivement rapide dans la β -diversité moyenne de la population (voir également les figures supplémentaires S12-S13). En combinant ces résultats, nous concluons qu'une configuration de microbiome riche en espèces peut constituer la première clé de la vie microbienne. L'énigme de la diversité β . Il présente un état où le microbiome affecte la forme physique et varie selon les hôtes, mais cela ne crée pas de différence de condition physique notable, donnant lieu à une population neutre dynamique.

Ces résultats peuvent être attribués à la loi des grands nombres, qui formule la tendance des échantillons de grande taille à bien se rapprocher de la moyenne d'une distribution cachée⁶³. Nous simulons les espèces microbiennes différentes contributions à l'accueil du fitness de telle sorte qu'elles puissent être considérées comme variables aléatoires discrètement tirées d'une certaine distribution de fond. Ainsi, en additionnant les contributions des espèces à la valeur adaptative dans une configuration du microbiome, nous espérons obtenir une approximation de la moyenne de la distribution de fond multipliée par le nombre de espèces dans ce microbiome. D'après la loi des grands nombres, lorsque le microbiome est riche en espèces, l'approximation de la moyenne multipliée chez chaque hôte sera bien meilleure que lorsque le microbiome est pauvre en espèces. Cela conduit à la faible variance des scores de condition physique observé entre hôtes dans des populations dotées d'un microbiome riche en espèces configurations, créant une situation dans laquelle le microbiome est peu probable générer une différence de fitness suffisamment grande entre les hôtes pour influencer de manière significative leur dynamique de sélection.

Ce scénario, dans lequel des microbiomes très différents conduisent à des contribution globale à la condition physique de l'hôte, partage des fonctionnalités avec la solution invoquée à l'énigme de la diversité β , qui a été mentionnée plus tôt : que différentes compositions du microbiome, grâce à des fonctions redondance entre différentes espèces, partagent des similitudes fonctionnelles qui leur permettent de fournir les mêmes « services » à l' hôte^{17,40,64-66}. En termes écologiques, cette explication repose sur une perspective basée sur une niche, en supposant que des niches fonctionnelles existent dans l'intestin et peuvent être comblées par un gamme d'espèces microbiennes. La solution proposée ici basée sur notre simulations ne contredit pas cette explication basée sur une niche, et dans le fait correspond bien à cela. Cependant, cela repose sur moins d'hypothèses. Comme notre

le cadre est neutre (au sens écologique, vis-à-vis des microbes) dynamiques et fonctionnelles), il est plus parcimonieux et contourne les critiques qui ont été adressées à l'hypothèse de la redondance fonctionnelle (par exemple^{41,42}).

Pour valider notre hypothèse sur une échelle de temps plus longue, nous abordons notre deuxième mesure : le nombre de générations jusqu'à la coalescence ancestrale selon trois schémas de transmission microbienne : vertical pur, horizontal pur et une combinaison égale des deux, surnommé « à mi-chemin » transmission. Nous comparons le nombre de générations jusqu'à la coalescence dans chaque population à cette mesure dans un scénario neutre où la dynamique coalescente n'est que le produit d'une dérive aléatoire, et la le microbiome n'a aucun rapport avec la forme physique des hôtes. En transmission verticale, les résultats des simulations montrent que le temps nécessaire au la fusion des populations avec un microbiome riche en espèces est presque impossible. identique au scénario neutre ($p = 0,99$), alors que les populations avec la composition du microbiome pauvre en espèces fusionne en une seule lignée en moyenne la moitié de ce temps ($p < 0,001$) (Fig. 5a). Cela correspond effectivement nos résultats utilisant la première mesure, ce qui implique en outre que le microbiome n'affecte pas la sélection naturelle des hôtes lorsqu'il est fortement α -diverse, et vice versa.

Lorsqu'on aborde la dynamique de transmission horizontale pure, le les temps de coalescence des configurations de microbiome riches en espèces et pauvres en espèces se comportent de manière similaire à celui de la dynamique neutre (Fig. 5c). C'est le résultat attendu, car lorsque la configuration microbienne n'est pas du tout liée à l'ascendance de l'hôte individuel, elle sera ne pourra pas bénéficier de lignées spécifiques, laissant l'assemblage des configurations microbiennes de chaque génération à des processus neutres. Dans le cadre du schéma de transmission microbienne intermédiaire (Fig. 5b), le la configuration riche en espèces reste impossible à distinguer de la configuration neutre dynamique ($p = 0,81$), mais les temps de coalescence des espèces pauvres les populations sont plus rapides par rapport à lui et à la dynamique neutre ($p < 0,05$), mais pas aussi rapide qu'en transmission purement verticale. Ce correspond à la nature de la transmission « médiane » en tant que mélange de transmissions verticales et horizontales - la transmission verticale permet aux lignées hôtes d'acquérir des compositions microbiennes uniques qui confèrent différents scores de condition physique, conduisant ainsi le système à une coalescence plus rapide, tandis que la transmission horizontale brise quelque peu cela exclusivité, retardant la coalescence (Fig. 5c).

Les résultats dans les populations riches en espèces mettent en évidence un scénario réalisable où les deux côtés de l'énigme sont vrais

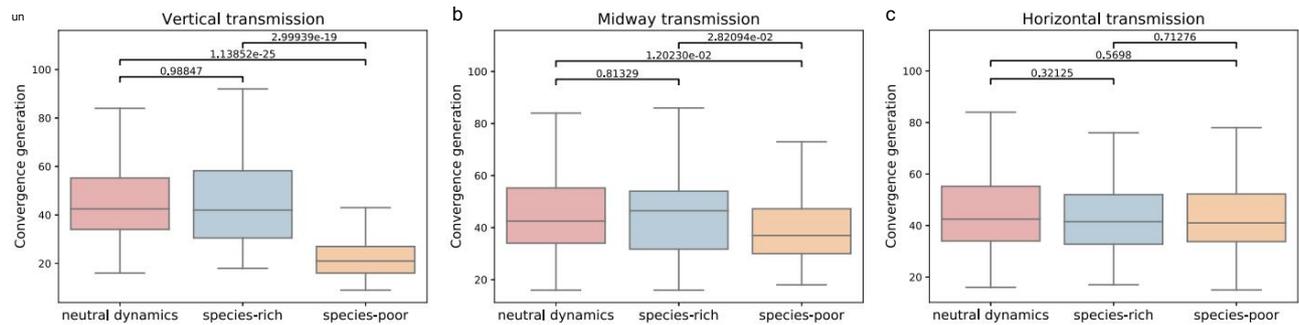


Figure 5 | Influence de la richesse spécifique des microbiomes sur le nombre de générations nécessaires pour que tous les hôtes existants de la population partagent un ancêtre commun. Les résultats sont calculés sur 100 répétitions de la simulation stochastique.

Scénario neutre sans effet microbiome (rouge), microbiome riche en espèces (bleu)

et microbiome pauvre en espèces (orange). a Sous transmission purement verticale. b En transmission mixte (moitié verticale, moitié horizontale). c Sous transmission purement horizontale.

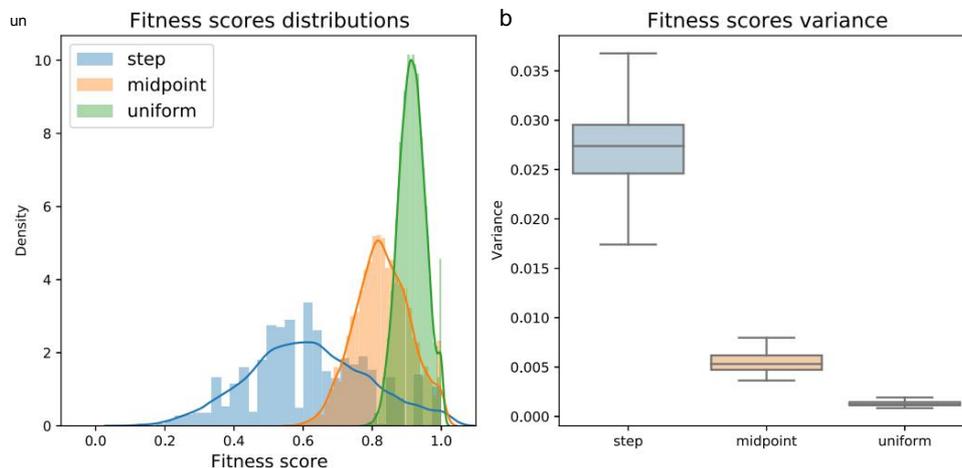


Figure 6 | Influence de différentes répartitions des contributions des microbes sur la condition physique de l'hôte. Ceux-ci sont présentés dans un hôte riche en espèces, pour les scores de fitness de première génération sur 100 répétitions pour trois scénarios de distribution de contributions : uniforme

(vert), un pas (bleu) et un point médian entre les deux (orange). a Distributions des scores de condition physique. b Variation des scores de condition physique. Voir également la figure 4.

simultanément : le microbiome est le seul contributeur à la condition physique de son hôte, mais il n'est toujours pas en mesure d'influencer la dynamique de sélection au sein de la population hôte. Cette observation, dans le cas le plus extrême de transmission microbienne purement verticale, met en évidence la richesse des compositions du microbiome comme solution possible à l'énigme de la diversité β microbienne.

De grandes différences dans les contributions des espèces microbiennes à la condition physique conduisent à une sélection efficace parmi les hôtes. Nous avons vu que

les microbiomes riches en espèces sont moins susceptibles de piloter la sélection.

Alors, la composition du microbiome n'est-elle pas pertinente pour la sélection d'espèces qui possèdent généralement des microbiomes à forte diversité α ? Nous avons essayé de rechercher des conditions qui invalideraient les hypothèses de la loi des grands nombres. Cela nécessiterait que, bien que de nombreuses espèces soient présentes dans le microbiome, la somme de leurs contributions ne se rapprocherait toujours pas bien de la moyenne multipliée de la distribution des contributions de fond. Ainsi, nous avons testé l'influence de la modification de la distribution elle-même, c'est-à-dire la contribution des espèces microbiennes à la condition physique de leurs hôtes. Nous avons examiné trois distributions de base des contributions à la condition physique parmi les différentes espèces de microbes : La première est une distribution par étapes, dans laquelle chaque espèce de microbe contribue soit à la valeur maximale, soit à la valeur minimale possible, un trait défini une seule fois au début de la simulation de manière aléatoire. échantillonnage avec les probabilités 0: 025 et 0: 975 respectivement (Fig. S4a). Cela conduit effectivement à ce que 2,5 % des taxons du microbiome contribuent grandement à la condition physique de l'hôte, tandis que le

reste contribue très peu. La seconde est une distribution presque uniforme où chaque valeur de contribution se situe entre le minimum et le maximum.

les valeurs sont également représentées, comme cela a été utilisé dans la section précédente (Fig. S4b). Le troisième est un point médian entre les deux écoles décrites précédemment, où la plupart des espèces contribueraient peu alors que peu d'espèces contribueraient grandement (Fig. S4c).

Nous avons exécuté la simulation selon les trois scénarios sur des populations d'hôtes présentant une configuration de microbiome riche en espèces. Comme précédemment, nous examinons d'abord la distribution des scores de condition physique au cours des premières générations, afin de comprendre la prédisposition du microbiome à influencer la sélection de l'hôte dans chaque scénario. En réalité, nous voyons que la modification du schéma par lequel le microbiome contribue à la condition physique de son hôte a un impact sur la distribution des scores de condition physique (Fig. 6a). Lorsque l'on compare les trois scénarios, la tendance observée est une augmentation de la variance des scores de condition physique, car la distribution de la contribution du microbiome est moins uniforme ($p < 0,001$) (Fig. 6b).

Ces résultats correspondent à la loi des grands nombres : lorsque la variance de la distribution est plus grande, une taille d'échantillon plus grande est nécessaire pour se rapprocher de sa [moyenne](#)63,67. Ainsi, lorsque la contribution de chaque espèce microbienne à la condition physique de son hôte est tirée d'une distribution à forte variance, même dans les microbiomes riches en espèces, le nombre d'espèces peut encore être suffisamment petit pour que différentes compositions du microbiome conduisent à des scores de condition physique significativement différents. .

L'effet à long terme des différentes répartitions des contributions microbiennes, comme le montre le temps jusqu'à la coalescence sous la verticale

scénario de transmission, conforte également cette hypothèse. On voit en effet que dans le scénario de distribution uniforme, les temps de coalescence sont assez similaires à ceux en dynamique neutre ($p = 0,99$), ce qui signifie que le microbiome n'a pas eu d'influence significative sur la dynamique des populations des hôtes (Fig. 7). En revanche, lorsque la variation des contributions est importante, le temps de coalescence diminue de moitié ($p < 0,001$), ce qui indique que le microbiome a bien participé au processus de sélection de l'hôte en permettant aux lignées d'hôtes les plus adaptées de prendre le relais. population en un plus petit nombre de générations.

Dans une dynamique de transmission purement horizontale, nous constatons que le temps nécessaire à la coalescence de la lignée reste similaire à celui de la dynamique neutre sous les trois distributions différentes de contribution microbienne ($p > 0,3$) (Fig. S6a). Ceci est raisonnable car une dynamique de sélection neutre est attendue lorsque la valeur adaptative des hôtes n'est pas fortement liée à leur ascendance et que la valeur adaptative est déterminée par de nombreux composants, réduisant ainsi l'effet des petites fluctuations de sa composition. Les résultats sont similaires dans le cadre d'un schéma de transmission microbienne intermédiaire (Fig. S6b).

Les résultats issus de ces simulations, en particulier dans le cadre d'une transmission purement verticale, montrent que, dans les populations hôtes ayant une composition microbienne riche en espèces, une solution possible à l'énigme pourrait résider

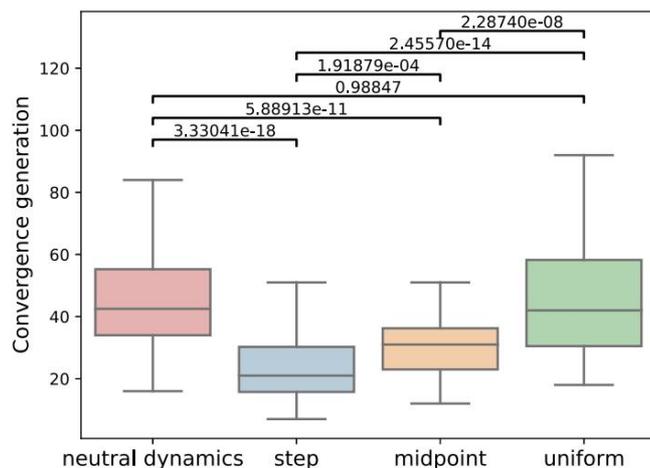


Figure 7 | Influence des différentes distributions des contributions des microbes à la condition physique de l'hôte. Exploré chez des hôtes riches en espèces, illustré par l'influence des distributions sur le nombre de générations nécessaires à tous les hôtes existants de la population pour partager un ancêtre commun, sous transmission purement verticale, sur 100 répétitions de la simulation stochastique. Scénario neutre sans effet microbiome (rouge), uniforme (vert), marche (bleu) et point médian entre les deux (orange).

dans la manière particulière dont les microbes contribuent à la forme physique de leurs hôtes. Par exemple, si la distribution des contributions microbiennes à l'aptitude des hôtes est uniforme, alors le microbiome n'affecte pas la dynamique de sélection de ses hôtes bien qu'il soit le seul déterminant de leur aptitude.

Le microbiome est plus susceptible de piloter la sélection dans les grandes populations hôtes. Un autre facteur théorique et empirique connu pour jouer un rôle important dans la dynamique de la population et sa dynamique de sélection est sa [taille](#)⁶⁸⁻⁷². Nous avons donc cherché à tester si la taille de la population hôte peut jouer un rôle dans la capacité du microbiome à piloter la dynamique de sélection naturelle parmi ses hôtes. Pour ce faire, nous avons simulé des populations d'hôtes variant uniquement en termes de nombre d'hôtes qui les composent : 20, 200 et 2 000 hôtes. Les microbiomes des hôtes ont été simulés en utilisant la configuration riche en espèces, et la distribution de la contribution des microbes à la condition physique de leur hôte s'est déroulée selon un scénario presque uniforme (voir la Fig. S10 pour une exploration complémentaire de l'effet de la taille de la population chez les hôtes avec des espèces). mauvais microbiomes).

Nous commençons par examiner notre indicateur à court terme de la capacité du microbiome à influencer la sélection de l'hôte, la distribution des scores de condition physique au cours de la première génération (Fig. 8a). Nous constatons que contrairement aux facteurs que nous avons testés précédemment, la taille de la population n'entraîne pas de grandes différences dans la distribution ou la variance des scores de condition physique des hôtes (Fig. 8b). En d'autres termes, le différentiel de sélection entre les lignées d'hôtes est faible dans ce cas et n'est pas affecté par la taille de la population.

Cependant, de manière peut-être surprenante, lorsque nous examinons les effets multigénérationnels de la taille de la population sur l'influence du microbiome sur la sélection, nous constatons que la taille de la population modifie la mesure dans laquelle le microbiome influence la dynamique de la population. Pour comparer les temps de coalescence dans des populations de différentes tailles dans des dynamiques de transmission purement verticales, nous normalisons la génération de coalescence en fonction de la taille de la population, N (Fig. 9). Nous constatons que plus la population est grande, le nombre relatif de générations nécessaires pour atteindre un état où tous les hôtes partagent un ancêtre commun devient significativement plus court ($p < 0,001$). Cela suggère que même si un indicateur sur une seule génération ne montre pas, pour différentes valeurs de N , un différentiel de sélection différent entre les lignées, le microbiome est plus capable de piloter la sélection dans des populations hôtes plus importantes. Cela est dû à l'efficacité accrue de la sélection dans les grandes populations et à la probabilité accrue que dans une grande population, même de petites différences de condition physique soient réalisées, comme cela est bien connu dans les modèles d' [évolution génétique](#)^{69-71,73,74}.

Cela contraste avec la dynamique des petites populations, dans lesquelles la dérive aléatoire est une force relativement plus importante^{69-71,73}, et dans laquelle une sélection efficace due aux effets de fitness médiés par le microbiome semble

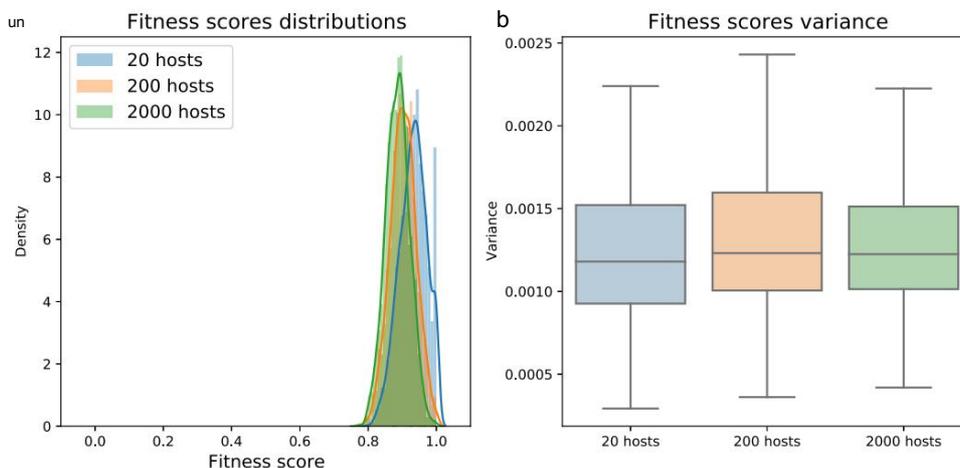


Figure 8 | Influence de la taille de la population hôte sur les scores de condition physique de première génération. Affiché sur 100 hôtes n . n est le nombre d'hôtes dans le scénario de taille de population la plus petite, $n = 20$. Montré pour trois scénarios de taille : 20 (bleu), 200 (orange) et 2 000 (vert). a) Distributions des scores de condition physique. b) Variation des scores de condition physique. Voir également la figure 4.

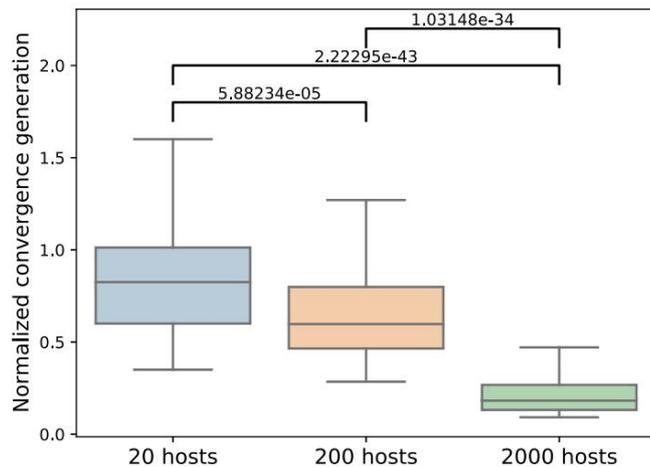


Figure 9 | Influence de la taille de la population hôte sur le nombre de générations nécessaires pour que tous les hôtes existants de la population partagent un ancêtre commun divisé par la taille de la population. Montré sous transmission purement verticale dans le scénario de microbiome riche en espèces, sur 100 répétitions de la simulation stochastique. 20 hôtes (bleu), 200 hôtes (orange) et 2000 hôtes (vert).

moins probable. Comme prévu, dans les schémas de transmission microbienne horizontale et intermédiaire, la taille de la population hôte n'affecte pas de manière significative le temps nécessaire à la coalescence de la lignée (Fig. S7). Nous constatons ainsi que, conformément à la théorie classique de la génétique des populations, dans les populations d'hôtes plus petites, le microbiome est limité dans la mesure où il peut influencer la dynamique de sélection de ses hôtes. Cela met en évidence la taille de la population comme une autre solution aux aspects apparemment contradictoires de l'énigme de la β -diversité microbienne.

Discussion Dans

cet article, nous mettons en évidence un conflit négligé dans les résultats empiriques de la recherche sur le microbiome – « l'énigme de la diversité β microbienne » – et tentons de le réconcilier en introduisant un cadre simple et modulaire capable de simuler la dynamique évolutive et écologique d'un hôte, population et leurs microbiomes associés. Nous proposons différentes réponses au paradoxe en simulant divers scénarios, notamment différentes dynamiques d'assemblage et de contribution du microbiome, différents schémas de transmission microbienne et différents paramètres liés à la population hôte. Notre méthode pour suggérer des solutions à l'énigme consistait à démontrer des scénarios probables dans lesquels le microbiome seul affecte la condition physique de son hôte tout en affichant également une diversité β élevée et une incapacité à piloter la sélection entre les hôtes dans la population. Dans ces scénarios, nous visons également à identifier les paramètres qui facilitent cette dualité. Dans cet article, nous présentons trois de ces scénarios : une configuration de microbiome riche en espèces, une distribution relativement uniforme des contributions à la condition physique de l'hôte entre les espèces microbiennes et une petite taille de population d'hôtes.

Résoudre l'énigme signifie régler le conflit entre les découvertes empiriques qui ont mis en lumière l'énigme de la diversité β microbienne – celles qui soulignent l'importance du microbiome pour la condition physique de son hôte d'une part^{1–8,11,13–16,75}, mais qui ne le font pas. conduire à la conservation d'une structure particulière du microbiome dans une population^{17,18}. Nous constatons qu'une solution pourrait résider dans la nature composite du microbiome. Étant composé de nombreuses espèces différentes avec des contributions différentes, par opposition aux traits traditionnels auxquels on pense habituellement lorsqu'on discute de la conservation des traits, l'influence globale du microbiome sur son hôte est soumise à la loi des grands nombres. En tant que tel, nous nous attendons à ce que les configurations du microbiome pauvres en espèces soient plus susceptibles de déterminer la sélection parmi les hôtes et soient donc respectivement mieux conservées. Cette hypothèse est étayée par des observations empiriques chez les insectes, caractérisés par des microbiomes composés de

relativement peu d'espèces, pour lesquelles une plus grande uniformité dans la composition du microbiome a été signalée^{76–80}. Une telle différence dans la composition du microbiome peut également se produire entre les microbiomes de différents sites corporels chez le même hôte ; chez l'homme, par exemple, le microbiome vaginal est relativement pauvre en espèces et, conformément à l'hypothèse ci-dessus, se caractérise par une β -diversité relativement faible au sein de la population^{81,82}.

Nos résultats pourraient orienter des recherches plus approfondies pour valider empiriquement si l'énigme de la diversité microbienne peut véritablement être expliquée par les solutions que nous avons suggérées ici. De nouvelles recherches peuvent se concentrer sur les causes réelles des implications de l'énigme et tester si davantage de diversité β ou de conservation du microbiome est trouvée dans des populations caractérisées par un ou plusieurs des facteurs discutés, selon les résultats de nos simulations. .

Notamment, les trois facteurs que nous mettons en avant comme apportant des solutions possibles à l'énigme le font de manières qualitativement différentes, avec des caractéristiques plutôt différentes. Les trois facteurs : la diversité du microbiome, la répartition des contributions du microbiome et la taille de la population hôte peuvent influencer le nombre de générations nécessaires à la fusion des lignées hôtes, mais seuls les deux premiers ont un impact sur la distribution des scores de condition physique au cours de la première génération. Cette différence souligne la multiplicité des types de facteurs qui participent à la corrélation entre le microbiome et la sélection de l'hôte. Les solutions concernant la richesse du microbiome et la répartition des contributions sont motivées par la tendance de la sélection à être soumise à un échantillonnage aléatoire et à une régression vers une moyenne, avec des résultats médiés par la loi des grands nombres et donc évidents même dans un seul cas. génération. En revanche, la solution liée à la taille de la population hôte influence la dynamique de sélection sur plusieurs générations, créant (ou non) de légers biais de sélection très progressivement, qui ne sont pas nécessairement perceptibles au sein d'une même génération. Il est intéressant de noter que ces facteurs nécessitent des perspectives différentes pour être pris en compte et sont traditionnellement traités dans différentes sous-disciplines des études universitaires ; ils sont donc rarement considérés dans le même cadre.

Cela met également en évidence une différence significative entre nos deux mesures de l'influence du microbiome sur la sélection naturelle de l'hôte. La première, la distribution des scores de condition physique au cours de la première génération, correspond à ce qui est généralement surveillé dans les études empiriques sur le microbiome et ses effets sur le bien-être de son hôte. Discuter de la variance des scores de fitness dans notre simulation est parallèle à l'examen de la diversité phénotypique parmi les hôtes avec des compositions de microbiome variables, ce qui a initialement déclenché la notion de l'importance du microbiome. En revanche, la deuxième mesure – le temps nécessaire à la fusion ancestrale – met en parallèle le microbiome avec un trait héréditaire. En résumant son impact sur les processus de sélection sur plusieurs générations, cette mesure peut être plus appropriée pour l'inférence ou l'exploration de la dynamique évolutive à long terme de la population hôte, plus proche dans l'esprit des cadres de la génétique des populations et de l'évolution moléculaire⁹.

Pour garder notre cadre général et modulaire, la plupart des processus du « monde réel » concernant la population et la dynamique écologique des microbes et des hôtes n'ont pas été mis en œuvre. Les hôtes se reproduisent de manière asexuée et sont passifs dans le processus d'acquisition du microbiome, les microbes n'interagissent pas entre eux autrement qu'en étant soumis à la capacité de charge de l'hôte, et une fois le processus d'assemblage initial terminé, le microbiome reste constant tout au long de la vie de l'hôte. Le cadre a été conçu de manière modulaire, permettant l'intégration future de ces processus, ainsi que d'autres dynamiques qui n'étaient pas mises en œuvre dans le modèle. En utilisant un modèle simplifié, nous avons pu identifier les facteurs sous-jacents qui interviennent dans la capacité du microbiome à affecter la sélection de l'hôte, même dans le cadre d'une dynamique intra-microbiome simplifiée et sélectivement neutre. Les déterminants de la β -diversité du microbiome peuvent en réalité être nombreux ; de plus, même dans la version simple de notre cadre utilisé dans cette étude, une large gamme de valeurs de diversité β peut apparaître, en fonction des valeurs des paramètres utilisés pour l'assemblage des microbiomes ; ici, nous

Article

s'est concentré sur la mise en évidence de scénarios dans lesquels une forte diversité β serait maintenue sur des échelles de temps évolutives malgré le rôle important du microbiome dans la détermination de la condition physique. À l'avenir, notre cadre pourrait également être utilisé pour explorer la diversité β attendue dans des scénarios plus spécifiques, par exemple pour une certaine espèce dans laquelle les valeurs réelles des paramètres sont connues. Nous nous sommes également concentrés ici sur le scénario le plus difficile à expliquer en ce qui concerne la diversité β , à savoir le cas dans lequel elle détermine entièrement la condition physique de l'hôte tout en restant élevée. Notre cadre peut également être utilisé pour explorer des scénarios dans lesquels la diversité β est faible en premier lieu en raison du processus d'assemblage ou d'autres contraintes, ou pour étudier des cas dans lesquels la condition physique ne dépend que partiellement de la composition du microbiome.

La modularité du cadre lui permet de simuler un large éventail de scénarios et peut être utilisé dans de futures recherches sur des questions qui ne sont pas liées à l'énigme de la β -diversité microbienne. Par exemple, les simulations peuvent être utilisées pour prédire l'effet de sauvetage environnemental d'espèces microbiennes au sein des microbiomes d'une population hôte. En d'autres termes, il peut être utilisé pour analyser la probabilité, et les facteurs qui la contrôlent, que des espèces de microbes éteintes dans le microbiome d'une population se propagent à nouveau dans la population si elles sont réintroduites à un certain rythme depuis l'environnement. Cela peut contribuer à

une discussion en cours sur la possibilité et les avantages du réensauvagement du microbiome humain – l'acte de réintroduire des espèces de microbes perdues dans le microbiome humain pour retrouver les bienfaits pour la santé que possédaient nos ancêtres chasseurs-cueilleurs^{83,84}.

En conclusion, nous nous sommes concentrés sur un paradoxe surprenant qui est passé largement inaperçu jusqu'à présent : l'énigme de la diversité β microbienne, un conflit apparent entre deux découvertes communément discutées concernant le microbiome. Nous avons tenté de comprendre comment la composition du microbiome peut être cruciale pour la condition physique de l'hôte, tout en étant également très divergente entre les individus en bonne santé. À l'aide d'une série de simulations, nos recherches présentent une liste de plusieurs facteurs probables qui pourraient permettre cette dualité : une composition du microbiome riche en espèces, une distribution uniforme des contributions microbiennes à la condition physique de l'hôte ou une grande taille de population d'hôtes. Non seulement ces solutions peuvent résoudre le paradoxe, mais elles orientent également de nouvelles recherches sur la diversité du microbiome et la relation complexe entre les hôtes et leurs microbes associés. De plus, le cadre présenté est modulaire et peut être utilisé pour explorer une gamme de sujets supplémentaires dans la recherche sur le microbiome.

Méthodes

Le cadre implémente une simulation basée sur des agents d'une population hôte composée d'un nombre fixe d'individus, $N = 50$, avec $B = 2\,000$ taxons microbiens disponibles dans l'environnement, sauf indication contraire sinon. Chaque simulation exécutée a été exécutée avec $AC = 2$, c'est-à-dire jusqu'à ce que la population soit composée d'hôtes ne partageant pas plus de deux ancêtres communs.

Mesurer l'influence du microbiome sur la sélection de l'hôte La première mesure que nous avons utilisée pour étudier la dynamique de sélection (la répartition des scores de condition physique de l'hôte au cours d'une seule génération) est directement dérivée de la composition du microbiome des individus et est en corrélation avec le nombre moyen attendu de chaque individu. progéniture, agissant ainsi comme un indicateur pertinent de l'effet du microbiome sur la dynamique de la population hôte. Nous avons estimé l'ampleur de la différence en utilisant la variance de la distribution des scores de condition physique, en la comparant pour la première génération dans chaque scénario simulé.

Bien qu'il s'agisse d'une mesure directe, il s'agit également d'une mesure à court terme, applicable uniquement à des générations individuelles.

La deuxième mesure de la dynamique de sélection est le temps relatif nécessaire à tous les hôtes de la population pour partager le même ancêtre. Cette évaluation est tirée du domaine de la génétique des populations et constitue une adaptation du temps nécessaire à un allèle avantageux pour se fixer dans une population, mettant en parallèle les allèles avec le microbiome⁷¹. Naturellement,

cela est particulièrement pertinent lorsque la transmission du microbiome est principalement verticale, car une influence sur la génération de coalescence n'est attendue que dans une mesure limitée dans les scénarios où le microbiome n'est pas fortement corrélé à des lignées spécifiques, comme c'est le cas dans la transmission horizontale.

Génération de modèles de microbiome

Au lieu de calculer en temps réel le microbiome exact de chaque hôte structures, des modèles de microbiome « vides » indiquant uniquement le nombre d'espèces dans le microbiome et leur abondance ont été pré-générés, pour ensuite se voir attribuer des taxons spécifiques au cours de la simulation elle-même. Au moment de la création, un hôte se voit attribuer un tel modèle : des emplacements vides de taille variable représentant l'abondance, chacun étant ensuite attribué à un taxon de microbes différent, sur un total de B taxons existants. Les modèles de microbiome sont générés en simulant des événements d'établissement microbien, chacun représentant un emplacement dans le modèle final.

Comme ces événements consécutifs agissent comme un processus de Poisson, chaque temps d'attente t_i , entre les événements d'établissement e_{i-1} et e_i , est tiré d'une distribution exponentielle avec un paramètre de taux réglable λ_1 :

$$t_i \sim \text{Exp}(\lambda_1) \quad (1)$$

Ensuite, chaque temps d'attente est multiplié par un coefficient de probabilité d'établissement s_i , dont la valeur reflète la probabilité d'un événement d'établissement réussi, en fonction de son ordre chronologique. Dans notre cadre, trois de ces vecteurs de coefficients peuvent être appliqués, chacun décrivant un scénario d'acquisition de microbiome différent. (i) Un scénario nul où toutes les probabilités d'établissement sont de 1, donc t_i reste tel quel (Fig. S5a). (ii) Plus l'événement d'établissement est précoce, plus il est probable, simulant la lutte croissante pour l'espace et les ressources alors que de plus en plus de taxons habitent la même niche⁸⁵.

Les facteurs d'échelle suivent une décroissance exponentielle échelonnée avec un facteur d'échelle E_s et un taux λ_2 (Fig. S5b). (iii) Les probabilités d'établissement les plus élevées sont obtenues après que plusieurs taxons pionniers se soient déjà établis au sein de l'hôte, le colonisant et le rendant plus habitable⁸⁶, suivi d'une diminution de la probabilité, comme dans le cas précédent. Cela crée un vecteur de probabilité en forme de « bosse », avec les paramètres a, b, c créant la parabole en bosse $ax^2 + bx + c$, aux côtés de p contrôlant l'indice de l'événement avec la priorité la plus élevée et un facteur d'échelle H_m . Le vecteur est ensuite normalisé dans la plage $0 \dots 1$ et la probabilité minimale est fixée à H_m (Fig. S5c). La notation explicite des trois vecteurs de probabilité d'établissement est :

$$t_i \sim \text{Exp}(\lambda_1) \quad (2)$$

$$s_i = \frac{E_s + e^{\lambda_2 t_i}}{1 + e^{\lambda_2 t_i}} \quad (3)$$

$$s_i = a \cdot \frac{1}{1 + H_s} + b \cdot \frac{P \cdot \min(t_i, P)}{\max(t_i, P)} + c \cdot \frac{P \cdot \min(t_i, P)}{P} \quad (4)$$

Les temps d'attente dessinés sont mis à l'échelle par le vecteur de mise à l'échelle, raccourcissant relativement le temps d'attente d'un événement à forte probabilité et allongeant celui d'un événement à faible probabilité. Ainsi, les délais d'attente finaux sont :

$$t_i \sim \frac{t_i}{s_i} \quad (5)$$

Pendant ces temps d'attente, les taxons déjà établis augmentent en nombre à chaque pas de temps selon une fonction de croissance logistique classique, où C_s, k, m représentent respectivement la taille maximale d'un seul taxon au sein de l'hôte, la pente de croissance et le point médian sigmoïde. La taille de la population d'un seul taxon de microbes après

Article

L'heure serait :

$$\frac{Cs}{1 + ek \tau \rho \text{ im}} \quad \delta 6P$$

Le calcul du modèle de microbiome est terminé lorsque la somme des abondances de tous les taxons microbiens au sein de l'hôte a atteint un

capacité globale prédéfinie, C_g .

Différents paramètres ont été utilisés pour pré-générer 10 000 modèles de microbiome différents pour les configurations de microbiome riches en espèces et pauvres en espèces, à choisir au hasard lors de l'initialisation de chaque hôte dans les simulations (Tableaux S1a, S1b). Pour atteindre des modèles de microbiome riches en espèces, les temps d'attente ont été adaptés selon le scénario (iii), et pour atteindre les modèles pauvres en espèces, les temps d'attente ont été adaptés selon le scénario (ii). La figure supplémentaire S3 représente des modèles de microbiome construits avec des paramètres légèrement différents, utilisés dans les simulations également décrites dans le matériel supplémentaire.

Acquisition du microbiome

Une fois qu'un modèle de microbiome est attribué à l'hôte, le processus d'acquisition du microbiome revient à attribuer à chaque emplacement vide un taxon microbien unique, indiquant son abondance au sein de l'hôte. La première génération d'hôtes dans chacun simule un ensemencement aléatoire avec différents microbes parmi les taxons B possibles. Chaque hôte sélectionne au hasard des espèces de microbes en fonction du nombre d'emplacements dans ses modèles de microbiome et attribue au hasard chaque taxon à un emplacement différent, créant ainsi une population d'hôtes initiale diversifiée.

Dans les générations suivantes, l'hôte acquiert le microbiome en échantillonnant au hasard les microbes disponibles dans une distribution dictée par son parent et l'ensemble de la population précédente. La source parentale, P, est simplement le microbiome du parent de l'hôte normalisé pour représenter l'abondance relative de ses microbes, et le microbiome à l'échelle de la population, E, est la somme par taxon des abondances dans les microbiomes de la population précédente, également normalisées. Le microbe final disponible distribue une somme des deux sources, pondérée par les coefficients de transmission verticale et horizontale T_v, T_h représentant respectivement la contribution relative de la source parentale et de la source à l'échelle de la population :

$$\text{abondance du taxon } i \text{ dans la distribution d'échantillonnage} = T_v P_i + T_h E_i \quad \delta 7P$$

Les microbes du pool disponible sont attribués aléatoirement aux emplacements, pondérés par leur abondance dans le pool. Ainsi, les taxons qui sont plus abondants dans la contribution conjointe des sources sont plus susceptibles de s'établir en premier et d'habiter des emplacements plus grands dans le modèle du microbiome hôte.

Contribution du microbiome

La contribution spécifique de chaque espèce microbienne à la condition physique de l'hôte est générée au début de la simulation et reste constante tout au long. Pour chaque taxon, une valeur de contribution est sélectionnée au hasard dans la plage C_{\min} et C_{\max} , représentant respectivement les contributions minimales et maximales possibles. L'échantillonnage aléatoire est modifié par divers paramètres selon le scénario simulé et est pris en compte par le paramètre de taux de contribution - λ_3 (tableau S2). (i) Un scénario de contribution « par étapes », dans lequel certains taxons contribuent à C_{\min} , d'autres à C_{\max} , et λ_3 représente le nombre de taxons contribuant à C_{\max} (Fig. S1a). (ii)

Un scénario de contribution « décroissance exponentielle », où l'échantillonnage est pondéré selon une distribution exponentielle $\text{Exp}(\lambda_3)$. Des valeurs λ_3 élevées dénotent une distribution de densité abrupte, aboutissant finalement à un petit nombre de microbes qui contribuent beaucoup, alors que les autres le font à peine. Alors que les petites valeurs de λ_3 dénotent une distribution de contribution presque uniforme (Fig. S1b).

Calcul de la condition

physique La condition physique d'un hôte est une sommation linéaire de toutes les contributions des taxons microbiens qui habitent dans son microbiome, additionnant la contribution d'une espèce une seule fois si elle est présente dans le microbiome, ignorant son abondance. Signification pour l'hôte i , la fitness - f est calculée comme suit :

$$F_i = \sum_{j=1}^{n} X_{ij} \text{ fitness } j \text{ dans l'hôte } i \text{ s } \text{microbiome } g_j \quad \delta 8P$$

Une fois la condition physique de l'ensemble de la population calculée, elle est divisée par la valeur maximale afin de respecter la plage de condition physique traditionnelle de 0,1 à 1.

Jaccard distance calcul

La distance de Jaccard entre la configuration du microbiome de deux hôtes hA et hB avec les microbiomes A et B a été calculée traditionnellement :

$$\text{Distance de Jaccard } hA, hB = 1 - \frac{|A \cap B|}{|A \cup B|} \quad \delta 9P$$

La distance Jaccard représentative d'une population P a été calculée comme la moyenne de toutes les distances Jaccard pour deux hôtes de la population :

$$\text{Jaccard } \delta P = \frac{\sum_{j \in P} \text{Jaccard distance } h_j}{N} \quad \delta 10P$$

Calcul de la signification statistique

Nous avons utilisé des tests t bilatéraux standards pour déterminer si les différences observées entre les différents groupes étaient significatives. Partout où les scores de condition physique de première génération ont été comparés, les groupes comparés étaient composés de 100 répétitions \times N hôtes. Lorsque N était différent d'une comparaison à l'autre, les calculs ont été effectués sur le N minimal. Chaque ensemble de temps comparés jusqu'à la coalescence était composé de mesures provenant de 100 répétitions de simulation stochastique.

Informations sur les boîtes à

moustaches Toutes les boîtes à moustaches de ce manuscrit sont présentées avec la médiane de l'échantillon et la boîte représentant les 25e à 75e percentiles. Les moustaches représentent les minimums et maxima de l'échantillon.

Relation avec d'autres cadres génératifs pour la modélisation de la dynamique hôte-microbiome

Plusieurs cadres informatiques ont été construits jusqu'à présent pour la modélisation de la dynamique hôte-microbiome dans des contextes de population d'hôtes et de microbes^{45-47,49,50,87,88}. Parmi ceux-ci, le cadre que nous proposons ici est le plus similaire aux deux modèles proposés par Zeng et al.^{45,46}. Notre mise en œuvre est indépendante de la leur, et une comparaison détaillée entre elles dans le futur pourrait être productive, car elle pourrait mettre en évidence des différences qualitatives résultant de choix de modélisation et de pratiques de mise en œuvre apparemment arbitraires. Deux différences particulièrement notables entre les cadres de Zeng et al. (2015, 2017) et notre cadre concernent la dynamique de construction du microbiome d'un hôte et la manière dont le microbiome peut influencer la condition physique de l'hôte.

(1) Le microbiome d'un individu hôte dans Zeng et al. framework (2015) est composé de microbes qui occupent un nombre prédéterminé d'emplacements ($n = 1000$, ou $n = 100\,000$, par exemple) ; ces créneaux sont remplis via un échantillonnage multinomial à partir de plusieurs sources possibles en fonction des paramètres de simulation. Le schéma de peuplement du microbiome de notre cadre est légèrement plus réaliste sur le plan écologique : nous distinguons la transmission des microbes (un événement rare, d'un microbe individuel) et leur établissement (qui peut

dépendent du nombre d'espèces précédemment établies, par exemple, même dans un modèle neutre en termes de niche, comme décrit ci-dessus) et de la multiplication au sein de l'hôte, d'un seul individu à 103 à 108 individus, en fonction du début du processus de colonisation du microbe. arrivé. En fonction des paramètres du modèle, ces processus peuvent conduire à une gamme de structures du microbiome, comme indiqué ci-dessus, et le modèle peut ainsi être utilisé pour explorer les déterminants écologiques de l'assemblage du microbiome et leur interaction avec la dynamique sur des échelles de temps évolutives (de plusieurs générations d'hôtes), y compris l'incorporation. d'une série de considérations écologiques et de leur influence sur les modèles de diversité microbienne. Cela inclut, par exemple, une comparaison directe entre des scénarios dans lesquels la force dominante est la limitation de la transmission et des scénarios dans lesquels la principale force façonnant le microbiome est la sélection imposée par l'environnement hôte.

(2) Zeng et coll. (2017) inclut l'influence microbienne sur la condition physique de l'hôte qui est légèrement différente de cette influence dans notre cadre : leur approche se concentre sur une perspective fonctionnelle, et chaque microbe peut contribuer à une ou plusieurs de certaines fonctions qui profitent ou nuisent à l'hôte. Notre cadre est structuré de manière modulaire qui permet une telle exploration dans les études futures, mais dans la version mise en œuvre ici, nous explorons – comme décrit ci-dessus – plusieurs schémas de contribution microbienne à son hôte qui font des hypothèses très minimales sur le profil fonctionnel du micro-organisme. biome. Nous comparons différents schémas de fitness dans lesquels chaque microbe a une contribution additive à la fitness de son hôte, chacun étant échantillonné à partir d'une certaine distribution, montrant que différentes distributions conduiraient à des dynamiques de sélection qualitativement différentes.

Résumé du rapport De

plus amples informations sur la conception de la recherche sont disponibles dans le résumé du rapport du portefeuille Nature lié à cet article.

Disponibilité des données

Des échantillons représentatifs des données brutes telles qu'elles ont été générées lors des exécutions des simulations décrites dans cet article sont disponibles sur github.com/itaydaybog/MicrobiomeFramework. Le code complet est fourni, permettant la reproduction de toutes les données et chiffres utilisés dans cette étude. Toutes les données produites peuvent être reçues des auteurs sur demande.

Disponibilité du code Le

code du cadre décrit dans cet article, ainsi que le code pour la présentation et l'analyse des résultats, sont fournis sur github.com/itay-daybog/MicrobiomeFramework89. Le modèle a été implémenté dans Python 3.7.

Références 1.

Bäckhed, F., Ley, RE, Sonnenburg, JL, Peterson, DA et Gordon, JI Mutualisme hôte-bactérien dans l'intestin humain. *Sciences* 307, 1915-1920 (2005).

2. Yatsunenko, T. et al. Microbiome intestinal humain vu selon l'âge et la géographie. *Nature* 486, 222-227 (2012).
3. Fukuda, S. et coll. Les bifidobactéries peuvent protéger contre les entéropathogènes infection par production d'acétate. *Nature* 469, 543-547 (2011).
4. Olszak, T. et coll. L'exposition microbienne au début de la vie est persistante effets sur la fonction des cellules T tueuses naturelles. *Sciences* 336, 489-493 (2012).
5. Marasco, R. et coll. Un microbiome favorisant la résistance à la sécheresse est sélectionnés par système racinaire dans le cadre de l'agriculture du désert. *PLoS ONE* 7, e48479 (2012).
6. Ziegler, M., Seneca, FO, Yum, LK, Palumbi, SR et Voolstra, CR La dynamique des communautés bactériennes est liée aux modèles de tolérance à la chaleur des coraux. *Nat. Commun.* 8, 1–8 (2017).
7. Blaser, M., Bork, P., Fraser, C., Knight, R. et Wang, J. Le microbiome exploré : découvertes récentes et défis futurs. *Nat. Rév. Microbiol.* 11, 213 (2013).

8. Ley, RE, Turnbaugh, PJ, Klein, S. et Gordon, JI Intestin humain microbes associés à l'obésité. *Nature* 444, 1022-1023 (2006).
9. Kolodny, O., Callahan, BJ & Douglas, AE Le rôle du microbiome dans l'évolution de l'hôte. *Phil. Trans. R. Soc. B* 375, 20190588 (2020).
10. Kolodny, O. & Schulenburg, H. La plasticité médiée par le microbiome oriente l'évolution de l'hôte selon plusieurs échelles de temps distinctes. *Philos. Trans. R. Soc. B* 375, 20190589 (2020).
11. Gould, AL et coll. Les interactions du microbiome façonnent la condition physique de l'hôte. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 115, E11951-E11960 (2018).
12. Sommer, F. & Bäckhed, F. Le microbiote intestinal, maître de l'hôte développement et physiologie. *Nat. Rév. Microbiol.* 11, 227-238 (2013).
13. Heintz, C. & Mair, W. Vous êtes ce que vous hébergez : la modulation du microbiome du processus de vieillissement. *Cellule* 156, 408-411 (2014).
14. Archie, EA & Tung, J. Comportement social et microbiome. *Curr. Avis. Comportement. Sci.* 6, 28-34 (2015).
15. Cryan, JF & Dinan, TG Microorganismes altérant l'esprit : l'impact du microbiote intestinal sur le cerveau et le comportement. *Nat. Rév. Neurosci.* 13, 701-712 (2012).
16. Smith, P. et coll. Régulation de la durée de vie par le microbiote intestinal killifish turquoise africain de courte durée. *Elife* 6, e27014 (2017).
17. Huttenhower, C. et coll. Structure, fonction et diversité du microbiome humain sain. *Nature* 486, 207 (2012).
18. Falony, G. et al. Analyse au niveau de la population de la variation du microbiome intestinal. *Sciences* 352, 560 LP-560564 (2016).
19. Davenport, ER et al. Le microbiome humain en évolution. *BMC Biol.* 15, 1-12 (2017).
20. Fisher, RA La théorie génétique de la sélection naturelle (Рипол Классик, 1958).
21. Jordan, IK, Rogozin, IB, Wolf, YI & Koonin, EV Les gènes essentiels sont mieux conservés au cours de l'évolution que les gènes non essentiels des bactéries. *Génome Res.* 12, 962-968 (2002).
22. Zhang, L. et Li, W.-H. Les gènes domestiques des mammifères évoluent plus lentement que les gènes spécifiques aux tissus. *Mol. Biol. Évol.* 21, 236-239 (2004).
23. Guharoy, M. & Chakrabarti, P. Conservation et importance relative des résidus à travers les interfaces protéine-protéine. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 102, 15447-15452 (2005).
24. Valdar, WSJ & Thornton, JM Conservation aide à identifier les contacts cristallins biologiquement pertinents. *J. Mol. Biol.* 313, 399-416 (2001).
25. Landau, M. et coll. ConSurf 2005 : la projection de l'évolution scores de conservation des résidus sur les structures protéiques. *Acides nucléiques Res.* 33, W299-W302 (2005).
26. Cooper, GM & Brown, CD Qualifier la relation entre la conservation des séquences et la fonction moléculaire. *Génome Res.* 18, 201-205 (2008).
27. Nguyen Ba, AN et al. Découverte à l'échelle du protéome de séquences conservées au cours de l'évolution dans des régions désordonnées. *Sci. Signal.* 5, rs1-rs1 (2012).
28. Siepel, A. et coll. Éléments conservés au cours de l'évolution dans les génomes des vertébrés, des insectes, des vers et des levures. *Génome Res.* 15, 1034-1050 (2005).
29. Rogers, DS & Ehrlich, PR Sélection naturelle et taux culturels de changement. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 105, 3416-3420 (2008).
30. Charlesworth, D. Équilibrer la sélection et ses effets sur les séquences dans les régions voisines du génome. *PLoS Genet.* 2, e64 (2006).
31. Fitzpatrick, MJ, Feder, E., Rowe, L. & Sokolowski, MB Maintien d'un polymorphisme comportemental par sélection dépendante de la fréquence sur un seul gène. *Nature* 447, 210-212 (2007).
32. Brown, WL et Wilson, EO Déplacement du personnage. *Système. Zool.* 5, 49-64 (1956).
33. Hedrick, PW Polymorphisme génétique dans des environnements hétérogènes : une décennie plus tard. *Ann. Rév. Ecol. Système.* 17, 535-566 (1986).
34. Christie, MR, McNickle, GG, French, RA et Blouin, MS La variation de l'histoire de vie est maintenue par des compromis de condition physique et une sélection négative dépendante de la fréquence. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 115, 4441-4446 (2018).

35. Seedorf, H. et al. Des bactéries provenant de divers habitats colonisent et rivalisent dans l'intestin de la souris. *Cellule* 159, 253-266 (2014).
36. Rawls, JF, Mahowald, MA, Ley, RE et Gordon, JI Les transplantations réciproques de microbiote intestinal de poisson zèbre et de souris vers des receveurs sans germes révèle la sélection de l'habitat de l'hôte. *Cellule* 127, 423-433 (2006).
37. Ottman, N. et coll. L'exposition au sol modifie le microbiote intestinal et soutient la tolérance immunitaire dans un modèle murin. *J. Allergie Clin. Immunol.* 143, 1198-1206 (2019).
38. Liddicoat, C. et al. Les expositions microbiennes environnementales aéroportées naturellement diverses modulent le microbiome intestinal et peuvent apporter des avantages anxiolytiques chez la souris. *Sci. Environ. Total.* 701, 134684 (2020).
39. Burke, C., Steinberg, P., Rusch, D., Kjelleberg, S. et Thomas, T. Assemblage de communautés bactériennes basé sur des gènes fonctionnels plutôt que sur des espèces. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 108, 14288-14293 (2011).
40. Morgan, XC, Segata, N. & Huttenhower, C. Biodiversité et génomique fonctionnelle dans le microbiome humain. *Tendances Genet.* 29, 51-58 (2013).
41. Heintz-Buschart, A. & Wilmes, P. Microbiome intestinal humain : la fonction compte. *Tendances Microbiol.* 26, 563-574 (2018).
42. Manor, O. & Borenstein, E. Métagénomique informatique révisée le traitement révèle des variations fonctionnelles cachées et biologiquement significatives dans le microbiome humain. *Microbiome* 5, 1-11 (2017).
43. Heintz-Buschart, A. et coll. Multi-omique intégré du microbiome intestinal humain dans une étude de cas sur le diabète familial de type 1. *Nat. Microbiol.* 2, 1-13 (2016).
44. Franzosa, EA et coll. Reliant le métatranscriptome et le métagénome de l'intestin humain. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 111, E2329-E2338 (2014).
45. Zeng, Q., Wu, S., Sukumaran, J. et Rodrigo, A. Modèles d'évolution du microbiome intégrant la sélection de l'hôte et des microbes. *Microbiome* 5, 1-16 (2017).
46. Zeng, Q., Sukumaran, J., Wu, S. et Rodrigo, A. Modèles neutres d'évolution du microbiome. *Calcul PLoS. Biol.* 11, e1004365 (2015).
47. Roughgarden, J., Gilbert, SF, Rosenberg, E., Zilber-Rosenberg, I. & Lloyd, EA Holobiontes comme unités de sélection et modèle de la dynamique et de l'évolution de leur population. *Biol. Théorie* 13, 44-65 (2018).
48. Osmanovic, D., Kessler, DA, Rabin, Y. et Soen, Y. Darwinian la sélection de l'hôte et des bactéries soutient l'émergence d'une adaptation de type lamarckienne du système dans son ensemble. *Biol. Direct* 13, 24 (2018).
49. Van Vliet, S. & Doebeli, M. Le rôle de la sélection multiniveau dans l'hôte évolution du microbiome. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 116, 20591-20597 (2019).
50. Daybog, I. & Kolodny, O. Les hypothèses du modèle simplifié contraignent artificiellement la plage de paramètres dans laquelle la sélection au niveau de l'holobionte peut se produire. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 117, 11862 LP-11811863 (2020).
51. Rosindell, J., Hubbell, SP & Etienne, RS Le neutre unifié théorie de la biodiversité et de la biogéographie à dix ans. *Tendances Ecol. Évol.* 26, 340-348 (2011).
52. Hubbell, SP La théorie neutre unifiée de la biodiversité et de la biogéographie (MPB-32). vol. 32 (Presses universitaires de Princeton, 2001).
53. Wright, S. Evolution dans les populations mendéliennes. *Génétique* 16, 97-159 (1931).
54. Fisher, RA XXI.—Sur le rapport de dominance. *Proc. R. Soc. Edinb.* 42, 321-341 (1923).
55. Alonso, D., Etienne, RS & McKane, AJ Les mérites de la théorie neutre. *Tendances Ecol. Évol.* 21, 451-457 (2006).
56. Ram, Y., Liberman, U. & Feldman, MW Evolution de la transmission verticale et oblique sous sélection fluctuante. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 115, E1174-E1183 (2018).
57. Das, P., Babaie, P. & Nielsen, J. Analyse métagénomique des microbes métabolisme des vitamines médié dans le microbiome intestinal humain. *BMC Génomique* 20, 208 (2019).
58. Youngblut, ND et al. Le régime alimentaire de l'hôte et l'histoire évolutive expliquent différents aspects de la diversité du microbiome intestinal parmi les clades de vertébrés. *Nat. Commun.* 10, 1-15 (2019).
59. Kolodny, O. et al. Changement coordonné au niveau de la colonie dans les microbiomes de la fourrure des chauves-souris frugivores au fil du temps. *Nat. Écol. Évol.* 3, 116-124 (2019).
60. Nishida, AH & Ochman, H. Une vue des grands singes du microbiome intestinal. *Nat. Révérend Genet.* 20, 195-206 (2019).
61. Kolasa, M. et al. Comment la taxonomie des hôtes, les trophées et les endosymbiontes façonnent la diversité du microbiome chez les coléoptères. *Microbe. Écol.* 78, 995-1013 (2019).
62. Fredensborg, BL et al. Les parasites modulent le microbiome intestinal chez les insectes : une étude de validation de principe. *PLoS ONE* 15, e0227561 (2020).
63. Judd, KL La loi des grands nombres avec un continuum de variables aléatoires iid. *J. Écon. Théorie* 35, 19-25 (1985).
64. Yachi, S. & Loreau, M. Biodiversité et productivité des écosystèmes dans un environnement fluctuant : l'hypothèse de l'assurance. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 96, 1463-1468 (1999).
65. Moya, A. & Ferrer, M. Stabilité induite par la redondance fonctionnelle du microbiote intestinal soumis à des perturbations. *Tendances Microbiol.* 24, 402-413 (2016).
66. Vieira-Silva, S. et al. Les relations espèces-fonctions façonnent les propriétés écologiques du microbiome intestinal humain. *Nat. Microbiol.* 1, 16088 (2016).
67. Hsu, P.-L. & Robbins, H. Convergence complète et loi des grands nombres. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 33, 25 (1947).
68. Gillespie, JH *Population Genetics : Un guide concis* (JHU Press, 2004).
69. Lohmueller, KE La répartition des variations génétiques délétères dans les populations humaines. *Curr. Avis. Genet. Dév.* 29, 139-146 (2014).
70. Ohta, T. Substitutions mutantes légèrement délétères au cours de l'évolution. *Nature* 246, 96-98 (1973).
71. Kimura, M. & Ohta, T. Le nombre moyen de générations jusqu'à la fixation d'un gène mutant dans une population finie. *Génétique* 61, 763 (1969).
72. Ohta, T. La théorie presque neutre de l'évolution moléculaire. *Ann. Révérend Ecol. Système.* 23, 263-286 (1992).
73. Kimura, M. & Ohta, T. Aspects théoriques de la génétique des populations. vol. 4 (Presse universitaire de Princeton, 1971).
74. Rouzine, IM, Rodrigo, A. & Coffin, JM Transition entre évolution stochastique et évolution déterministe en présence de sélection : théorie générale et application à la virologie. *Microbiol. Mol. Biol. Rév.* 65, 151-185 (2001).
75. Beard, AS & Blaser, MJ L'écologie de la hauteur : l'effet de transmission microbienne à hauteur humaine. *Perspective. Biol. Méd.* 45, 475-498 (2002).
76. Pinto-Tomás, AA et al. Comparaison de la diversité bactérienne de l'intestin moyen chez les chenilles tropicales (Lepidoptera : Saturniidae) nourries avec différents régimes. *Environ. Entomol.* 40, 1111-1122 (2011).
77. Paniagua Voirol, LR, Frago, E., Kaltenpoth, M., Hilker, M. & Fatouros, NE Symbiotes bactériens chez les lépidoptères : leur diversité, leur transmission et leur impact sur l'hôte. *Devant. Microbiol.* 9 556 (2018).
78. Robinson, CJ, Schloss, P., Ramos, Y., Raffa, K. et Handelsman, J. Robustesse de la communauté bactérienne dans l'intestin moyen des larves du papillon blanc du chou. *Microbe. Écol.* 59, 199-211 (2010).
79. Engel, P. & Moran, NA Le microbiote intestinal des insectes – diversité de structure et de fonction. *FEMS Microbiol. Rév.* 37, 699-735 (2013).
80. Douglas, AE Leçons tirées de l'étude des symbioses d'insectes. *Microbe hôte cellulaire* 10, 359-367 (2011).
81. Callahan, BJ et coll. Réplication et raffinement d'un vagin signature microbienne de la naissance prématurée dans deux cohortes racialement distinctes de femmes américaines. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 114, 9966-9971 (2017).
82. DiGiulio, DB et al. Variation temporelle et spatiale du microbiote humain pendant la grossesse. *Proc. Natl Acad. Sci. États-Unis* 112, 11060-11065 (2015).

83. Lorimer, J. Environmentalités probiotiques : réensauvagement avec les loups et vers. *Théorie, Culte. Soc.* 34, 27-48 (2017).
84. Mills, JG et coll. La restauration de l'habitat urbain présente un avantage pour la santé humaine grâce au réensauvagement du microbiome : l'hypothèse du réensauvagement du microbiome. *Restaurer. Écol.* 25, 866-872 (2017).
85. Hibbing, ME, Fuqua, C., Parsek, MR & Peterson, SB Compétition bactérienne : survivre et prospérer dans la jungle microbienne. *Nat. Tour. Microbiol.* 8, 15-25 (2010).
86. Huang, R., Li, M. et Gregory, RL Interactions bactériennes dans les soins dentaires biofilm. *Virulence* 2, 435-444 (2011).
87. Roughgarden, J. Holobiont évolution : Théorie de la population pour l'hologénome. *Suis. Nat.* 201, 763-778 (2023).
88. Roughgarden, J. Holobiont évolution : modèle mathématique avec transmission verticale ou horizontale du microbiome. *Philosophie, théorie et pratique en biologie* 12, 002 <https://doi.org/10.3998/ptpbio.16039257.0012.002>. (2020)
89. Daybog, I. & Kolodny, O. Solutions à la diversité du microbiome énigme dans laquelle le microbiome détermine la condition physique de l'hôte, mais diffère selon les individus. *Zenodo* <https://doi.org/10.5281/zenodo.8373183> (2023).

Remerciements Nous remercions

Tommy Kaplan, Amir Bar, Marcus Feldman et les membres du laboratoire Kolodny pour leurs commentaires et discussions perspicaces. OK et ID ont été financés par la Fondation scientifique israélienne (ISF ; 1826/20), la Fondation binationale scientifique États-Unis – Israël (BSF) et la Fondation Gordon et Betty Moore.

Contributions des auteurs OK a conçu

le cadre de ce projet. ID et OK ont conçu l'étude. ID a mis en œuvre le modèle, en a dérivé les résultats et les a analysés. ID et OK ont écrit le journal.

Intérêts concurrents Les auteurs ne déclarent aucun intérêt concurrent.

Informations supplémentaires

Informations supplémentaires La version en ligne contient du matériel supplémentaire disponible sur <https://doi.org/10.1038/s41467-023-42768-4>.

La correspondance et les demandes de matériel doivent être adressées à Itay Daybog ou Oren Kolodny.

Informations sur l'examen par les pairs Nature Communications remercie Allen Rodrigo et le ou les autres évaluateurs anonymes pour leur contribution à l'examen par les pairs de ce travail. Un dossier d'évaluation par les pairs est disponible.

Les informations sur les réimpressions et les autorisations sont disponibles sur <http://www.nature.com/reprints>

Note de l'éditeur Springer Nature reste neutre en ce qui concerne les revendications juridictionnelles dans les cartes publiées et les affiliations institutionnelles.

Libre accès Cet article est sous licence internationale Creative Commons Attribution 4.0, qui autorise l'utilisation, le partage, l'adaptation, la distribution et la reproduction sur n'importe quel support ou format, à condition que vous accordiez le crédit approprié au(x) auteur(s) original(s) et à la source, fournir un lien vers la licence Creative Commons et indiquer si des modifications ont été apportées. Les images ou tout autre matériel tiers contenu dans cet article sont inclus dans la licence Creative Commons de l'article, sauf indication contraire dans une ligne de crédit du matériel. Si le matériel n'est pas inclus dans la licence Creative Commons de l'article et que votre utilisation prévue n'est pas autorisée par la réglementation statutaire ou dépasse l'utilisation autorisée, vous devrez obtenir l'autorisation directement du détenteur des droits d'auteur. Pour consulter une copie de cette licence, visitez <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© Le(s) Auteur(s) 2023