

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
INSTITUTO DE FÍSICA

Impacto do tamanho da comunidade em modelos de competição cíclica *

Ana Paula Oliveira Müller

Tese de doutorado realizada sob orientação do
Prof. Dr. Jason A. C. Gallas e apresentada ao
Instituto de Física.

Porto Alegre
maio de 2012

* Trabalho financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Agradecimentos

Gostaria de agradecer a todos que colaboraram de alguma forma para que este trabalho fosse realizado. Em especial ao meu orientador, Jason Gallas, pela motivação e empenho com a pesquisa que sempre me transmitiu. Aos colegas de grupo e aos colegas da pós-graduação, pelo auxílio na solução de problemas e dúvidas. Gostaria também de agradecer aos colegas da sala M203, que tornaram minha estada no instituto de física extremamente agradável, especialmente nas tardes de sexta-feira.

Gostaria de agradecer principalmente aos meus pais pelo incentivo e apoio, mesmo quando a física parecia ser uma área muito estranha para eles. Também gostaria de agradecer ao meu marido, que sempre me apoiou e acreditou no meu trabalho, apesar de atuar em uma área bem diferente.

Agradecimentos especiais também vão ao CNPq pelo apoio financeiro no doutorado. Ao Centro Nacional de Supercomputação, CESUP-RS, onde realizei as simulações computacionais dos resultados obtidos. Agradeço também ao Instituto de Física da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, por toda a infra-estrutura oferecida, que foi também essencial para a realização desse trabalho.

Resumo

Neste trabalho estudamos a competição cíclica entre três cepas da bactéria *Escherichia coli*. O modelo para esta competição consiste em um autômato celular estocástico com dois tipos distintos de vizinhança, utilizadas para reproduzir os resultados de um experimento biológico com e sem mistura dos indivíduos. Mostramos existir em tal modelo um novo fator determinante no resultado final da competição: o tamanho da rede utilizada nas simulações. Observamos duas fases no modelo, que dependem do tamanho da rede utilizado nas simulações, sendo cada fase caracterizada pela sobrevivência de uma cepa. Mostramos que tal dependência é um efeito robusto perante o uso de diferentes formas de interações de longo alcance, e que o tamanho de rede onde ocorre a passagem de uma fase para outra é alterado pelos parâmetros do modelo. Ao estudar sistematicamente as fases em função dos parâmetros associamos a dependência no tamanho da rede utilizada à ocorrência de um período de quase-extinção da cepa vencedora na aproximação de campo médio. Tal período de quase-extinção é gerado precisamente pelo caráter cíclico da competição, o que sugere que ele pode ser uma característica geral de modelos de competição cíclica. Propomos neste trabalho uma nova abordagem para modelar tal competição utilizando equações diferenciais parciais. No modelo proposto foi possível observar a coexistência das três cepas ao utilizar um coeficiente de difusão pequeno, que simula as interações locais do experimento biológico. Introduzimos mistura entre os indivíduos, que a partir de uma certa frequência gera a extinção de duas cepas conforme esperado. O modelo proposto pode ser aplicado a outras situações de interesse.

Abstract

We study a competition model between three strains of the bacteria *Escherichia coli*. The model for this competition is a stochastic cellular automata with two different neighbourhoods, which reproduces very well the effect that the use of mixture has over the final outcome of the competition. Here we show a new factor responsible for determining the final outcome of competition: the lattice size. We observed two different phases in the model, which depends on the lattice size used in simulations, each phase represents the surviving of one strain. We showed that such dependence related to the lattice size is a robust effect when we used different long-range interactions, and that the lattice size where its change from one phase to another one is strongly affected by the competition parameters. When we studied the phase dependence in function of competition parameters, we associated its occurrence to a quasi-extinction period of the winner strain in the mean field approximation. Such quasi-extinction period is generated by the cyclic nature that this competition presents, which suggest that it can be a general feature of cyclic competition models. We also propose a new model based on partial differential equations to describe cyclic competition. Under local interactions, our model predicts coexistence of the three strains when it has a small diffusion coefficient, that simulates the local interactions in the biological experiment. We also implemented a mixture process between the individuals, that above one frequency generates the extinction of two strain as it was expected. The new model proposed can be applied to describe other interest situations

Conteúdo

1. Introdução	1
2. Dinâmica de populações e o jogo pedra-papel-tesoura	4
2.1 Princípio da exclusão competitiva e alternativas para explicar biodiversidade	4
2.2 Exemplos de competição cíclica na natureza	5
2.3 Competição cíclica: o jogo pedra-papel-tesoura	6
2.3.1 Modelo de May e Leonard em autômatos celulares estocásticos	7
3. Competição cíclica nas bactérias <i>E. coli</i>	10
3.1 Mecanismo de competição cíclica	10
3.2 Modelo para competição entre as <i>E. coli</i>	12
3.3 Impacto do tamanho do sistema no resultado final da competição	15
3.4 Formas de mistura alternativas para testar influência do tamanho do sistema	18
3.4.1 Aumento do raio da vizinhança	18
3.4.2 Mistura caótica	20
4. Fatores que afetam dependência em relação ao tamanho do sistema	23
4.1 Efeito da variação dos parâmetros	23
4.2 Detecção do período de quase-extinção	25
4.2.1 Análise da aproximação de campo médio	26
4.2.2 Período de quase-extinção em função dos parâmetros de controle	28
4.3 Efeito da “resolução” sobre o resultado das simulações	30
4.4 Alterações do modelo de autômato para compatibilizar com experimentos	33
4.4.1 Sobrevivência em função dos parâmetros de controle	33
4.4.2 Mudança de parâmetros no modelo de autômato celular estocástico	36
5. Modelo de equações diferenciais parciais para a competição das <i>E. coli</i>	39
5.1 Modelo de equações diferenciais parciais	39

5.1.1	Modelo de equações diferenciais parciais para a competição do tipo May e Leonard	40
5.1.2	Proposta inicial de modelo para competição das <i>E. coli</i>	44
5.2	Modelo com competição explícita por espaço	46
5.2.1	Estabilidade da coexistência em função da difusão	50
5.2.2	Introdução da mistura no modelo	52
5.2.3	Efeito da frequência de mistura sobre a cepa sobrevivente	55
6.	Conclusões e perspectivas	58
7.	Anexo	69
7.1	How community size affects survival chances in cyclic competition games that microorganisms play	69

Capítulo 1

Introdução

A descrição matemática de sistemas biológicos é um tópico de pesquisa muito ativo e com diversas aplicações [1]. Entre elas encontra-se o estudo da competição entre diferentes organismos na natureza, que descreve com sucesso vários comportamentos, como por exemplo a relação entre predador-presa através das equações de Lotka-Volterra. Um ponto importante em modelos de competição é explicar quais os mecanismos que promovem a biodiversidade na natureza, através da análise de modelos que suportam um número grande de diferentes estratégias competitivas. O estudo dos mecanismos capazes de suportar uma maior biodiversidade é interessante tanto para a compreensão de como as interações entre as espécies ocorre, bem como para apontar os fatores no meio ambiente importantes para a preservação da biodiversidade.

Neste trabalho estudamos modelos de competição onde as interações possuem analogia com o jogo pedra-papel-tesoura, um conhecido jogo de decisão entre duas pessoas que consiste em escolher uma das três estratégias que dão nome ao jogo. A característica principal deste jogo é o equilíbrio entre as estratégias a serem escolhidas. O resultado do jogo é determinado da seguinte forma: a pedra quebra a tesoura, a tesoura corta o papel e o papel embrulha a pedra. Interagindo nesta forma circular, as três estratégias tem as mesmas chances de perder ou vencer o confronto. Pela dominância cíclica entre as estratégias, este jogo é um modelo para vários estudos em teoria de jogos [2]. E que também foi estendido para o estudo da competição entre organismos em sistemas biológicos, onde é chamado de competição cíclica ou intransitiva [3, 4, 5].

Como não existe uma estratégia “superior” em competições do tipo pedra-papel-tesoura, elas são de grande interesse do ponto de vista biológico, pois considerando as interações complexas que ocorrem entre organismos na natureza, nem sempre é possível apontar a estratégia superior, assim como ocorre no jogo. No capítulo 2, apresentamos alguns mecanismos importantes para a manutenção da biodiversidade, discutindo em detalhe a competição cíclica, bem como um modelo matemático simples para tal competição. Descrevemos também exemplos de competição cíclica na natureza. Como exemplos de espécies que

realizam competição cíclica podemos citar: bactérias, corais, lagartos e plantas.

Os ecossistemas que apresentam competição cíclica em geral são de difícil ou nenhum controle de parâmetros biológicos, como: concentração inicial de indivíduos de cada tipo, mobilidade dos indivíduos, perturbações externas, etc. Porém, existe um tipo de competição cíclica observada em comunidades compostas por três cepas da bactéria *Escherichia coli* que permite o controle em laboratório de alguns parâmetros competitivos. As bactérias *E. coli* são microorganismos encontrados no intestino humano e de outros animais. Elas são utilizadas como um organismo modelo no estudo de muitos processos essenciais, por possuir um crescimento rápido e necessidades nutricionais simples. A observação deste exemplo de competição cíclica é muito importante pois devido a facilidade de cultivo e controle destes microorganismos em laboratório, vários fatores podem ser testados. Neste trabalho vamos focar na competição cíclica observada entre três cepas desta bactéria.

No capítulo 3, explicamos em detalhe como ocorre a competição entre as três cepas da bactéria *E. coli* e os resultados experimentais encontrados na literatura para esta competição. A escala espacial das interações é um fator muito importante para o resultado final da competição. Na literatura, o modelo proposto para estudar tal competição consiste em um autômato celular estocástico que reproduz bem a dependência na escala espacial das interações. Contudo, dois trabalhos a respeito do modelo [6, 7] relatavam resultados contraditórios, que apontavam cepas diferentes como sobreviventes da competição. Observamos aqui um novo fator determinante para o resultado final da competição: o tamanho da rede utilizada nas simulações, que gera duas fases com resultados finais completamente diferentes. Considerando tal dependência quanto ao tamanho de rede foi possível reconciliar a divergência constatada na literatura, onde observamos que os trabalhos [6, 7] utilizavam tamanhos de rede em fases distintas.

Sistematizamos o estudo da dependência em função do tamanho da rede no capítulo 4, onde observamos que o fator que gera a dependência no tamanho do sistema é um período de quase-extinção da cepa vencedora que ocorre no início da evolução temporal. Foi possível mostrar com a variação de diferentes parâmetros que determinam as taxas de morte das cepas, que há uma relação entre a duração e também intensidade da quase-extinção com o tamanho de rede crítico onde o sistema passa de uma fase para outra. Mostramos que o período de quase-extinção é gerado pela interação cíclica entre os indivíduos, o que torna tal comportamento possível de ser observado em outros modelos de competição cíclica. Considerando o mecanismo gerador da dependência no tamanho do sistema, propomos um possível experimento biológico para testar tal dependência: variar o tamanho do meio de cultivo sobre o qual a competição ocorre. Também no capítulo 4 estudamos o diagrama de fases do modelo e investigamos os resultados gerados com um novo conjunto de parâmetros

que descreve melhor os resultados experimentais. Através da mudança dos parâmetros foi possível observar que, caso a relação entre o metabolismo dos competidores seja um pouco diferente do proposto inicialmente através dos parâmetros, o sistema pode apresentar uma sensibilidade ainda maior em relação ao seu tamanho. Como a escolha dos parâmetros do modelo realizada na literatura é arbitrária, este efeito deve ser considerado ao explicar os resultados experimentais.

Por fim no capítulo 5, propomos um modelo de equações diferenciais parciais (EDP) para a competição cíclica entre as bactérias *E. coli*. Modelos de EDP são amplamente utilizados em dinâmica de população envolvendo relações do tipo predador-presa, porém não foram ainda muito explorados para modelos de competição cíclica. O modelo proposto se baseia na aproximação de campo médio com a inclusão de difusão e competição explícita por espaço. Com interações locais foi possível observar a coexistência esperada entre as três cepas. Também realizamos estudos iniciais sobre o efeito da introdução de mistura caótica neste modelo, que gerou o efeito esperado de extinção devido a perturbação nas colônias de indivíduos da mesma cepa.

Capítulo 2

Dinâmica de populações e o jogo pedra-papel-tesoura

Neste capítulo discutimos a importância de diferentes mecanismos de competição para explicar a grande biodiversidade observada na natureza. Entre eles estão as relações cíclicas entre os competidores. A competição cíclica é inicialmente estudada por meio de um modelo muito simples de competição entre três estratégias, mas que apresenta as principais características necessárias para compreender alguns efeitos observados em relações cíclicas mais complexas. Também apresentamos alguns exemplos conhecidos de competição cíclica na natureza e discutimos os mecanismos que estabelecem a relação cíclica entre os competidores.

2.1 Princípio da exclusão competitiva e alternativas para explicar biodiversidade

Um conceito bem conhecido em dinâmicas de populações é a *Lei de Gause* ou o *princípio da exclusão competitiva* [8, 9], que pode ser previsto a partir das equações de Lotka-Volterra [1]. De acordo com este princípio, duas espécies que utilizam apenas um mesmo recurso não podem coexistir em uma situação de equilíbrio. Em outras palavras, em um mundo homogêneo com apenas um recurso disponível, apenas uma espécie poderia existir estavelmente. Uma extensão deste princípio considera a situação onde há mais de duas espécies competindo por mais de um recurso. Tal situação foi proposta por *Levin* [10] e afirma que não é possível observar equilíbrio estável em uma comunidade ecológica onde N espécies são limitadas (competem) por menos de N recursos ou fatores limitantes. Em outras palavras, o número de espécies está limitado a um número igual ou inferior ao número de recursos.

Apesar do princípio da exclusão competitiva ser bem estabelecido e aplicar-se a várias equações descrevendo dinâmica de populações, o cenário observado na natureza em geral

é completamente diferente do que é previsto pelo princípio da exclusão competitiva, a diversidade de espécies coexistindo é muito superior ao número de recursos disponíveis. Um dos exemplos ilustrativos da violação do princípio da exclusão competitiva é o *paradoxo do plâncton* [11]. Os plânctons coexistem no meio aquático, supostamente homogêneo, competindo por luminosidade e dependendo essencialmente dos mesmos poucos nutrientes. Pensando em tal ecossistema sob a ótica do princípio da exclusão competitiva, o resultado final seria a sobrevivência de poucas espécies. Porém o cenário observado é completamente diferente, sobrevivem mais de 8 mil espécies, e mesmo em situações de escassez de nutrientes no meio a biodiversidade é preservada.

Portanto, um problema é explicar quais os mecanismos capazes de promover a biodiversidade na natureza [3, 12, 13, 14, 15, 16]. Como o princípio da exclusão competitiva se restringe a uma condição de equilíbrio e homogeneidade, algumas propostas para explicar a biodiversidade baseiam-se exatamente nestas restrições. Por exemplo, no fato de alguns sistemas nunca atingirem o equilíbrio [17], tanto pela dinâmica caótica gerada pelas equações que o descrevem [18, 19], quanto por mudanças constantes no meio ambiente [20, 21]. Outra possibilidade para explicar a violação do princípio da exclusão competitiva é a dinâmica de competição entre as espécies.

2.2 Exemplos de competição cíclica na natureza

Um dos primeiros trabalhos observacionais a descrever competição cíclica na natureza foi o de *Jackson e Buss* [22], publicado em 1975. A competição cíclica em questão ocorre em recifes de corais, onde o principal recurso limitante é o substrato de fixação. Os primeiros trabalhos consideravam que a alta biodiversidade nos recifes era causada por predadores e perturbações físicas no meio, que deixavam espaços livres para os competidores inferiores ocuparem. Na ausência de tais perturbações, apenas uma espécie venceria a competição e dominaria todo substrato. Porém em algumas comunidades, como em cavernas aquáticas, as perturbações externas eram muito fracas para explicar a biodiversidade observada. Assim foi introduzida a idéia de que a relação de competição entre as diferentes espécies de corais é cíclica.

A competição cíclica em recifes de corais [22, 23] ocorre devido a *alelopatia* de algumas espécies. A alelopatia caracteriza-se pela capacidade que um organismo tem de produzir substâncias químicas que, liberadas no ambiente, influenciam de forma desfavorável o desenvolvimento de outros organismos. Neste caso não deve ser considerada apenas a habilidade em ocupar o espaço livre no substrato mas, também, o efeito nocivo das toxinas liberadas por cada espécie. Considerando o efeito alelopático de algumas espécies, mais a capacidade

de ocupação do substrato, foi possível estabelecer uma relação intransitiva entre as espécies de corais observadas.

Relações intransitivas não são geradas apenas a partir de alelopatia. Em 1996 uma competição do tipo pedra-papel-tesoura em vertebrados (lagartos) foi observada por *Simervo e Lively* [24]. Neste trabalho foi descrito um estudo de seis anos sobre os padrões de comportamento sexuais do macho da espécie *Uta stansburiana*, um tipo de lagarto abundante na faixa litorânea da Califórnia. Foram observados três padrões de comportamentos na defesa do território determinados geneticamente e identificados visualmente a partir do padrão de cores da garganta dos machos. Machos com a garganta laranja são muito agressivos e defendem grande territórios. Os machos com a garganta azul escura são menos agressivos e defendem territórios menores, porém com mais eficiência. Já os que possuem listras amarelas proeminentes na garganta não defendem território algum e usam uma estratégia furtiva para se reproduzir, pois apresentam padrão de coloração da garganta similar ao das fêmeas.

Machos com a garganta laranja são capazes de invadir o território dos que possuem a garganta azul, pois são maiores e mais agressivos. Os de listras amarelas conseguem invadir o território dos que possuem garganta laranja devido a estratégia de disfarce utilizada, difícil de ser controlada em um grande território. Porém o disfarce dos machos de listras amarelas é vencido pelos machos de garganta azul, pois estes dominam um território menor, cooperando entre si e guardando de perto as fêmeas. Portanto, a relação entre as três estratégias de acasalamento observadas é intransitiva, ocorrendo um ciclo de dominação entre as estratégias. Como a estratégia sexual é hereditária a intransitividade gera um ciclo de seis anos nas abundâncias das três estratégias, o que faz com que a diversidade neste sistema se mantenha.

2.3 Competição cíclica: o jogo pedra-papel-tesoura

A forma como a competição entre espécies é descrita nas equações de Lotka-Volterra [1], considera uma *hierarquia* de competidores, onde é possível apontar um competidor superior aos outros. Este tipo de competição é denominada *transitiva* ou *hierárquica*. Considerando três espécies A , B e C , um exemplo de competição hierárquica ocorre numa situação em que A vence a espécie B e B vence a espécie C . Neste caso, é possível afirmar que A é a espécie mais apta a sobreviver e a espécie C a menos apta. Se estiverem no mesmo meio competindo por um mesmo recurso, a espécie A seria a vencedora da competição.

Considerando a complexidade das interações entre as espécies na natureza, nem sempre é possível ou realístico ordenar os competidores de uma maneira transitiva, desta forma não sendo possível definir o “mais apto” a vencer [22, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31]. Quando não

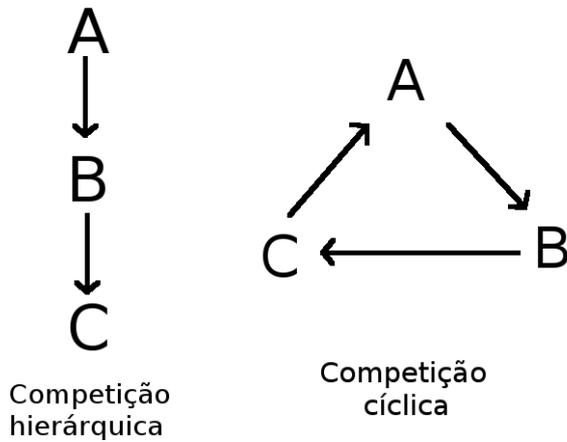


Figura 2.1: Competição entre as espécies A , B e C na forma hierárquica e na forma cíclica. Devido à falta de um competidor superior, a competição cíclica é apontada como um dos mecanismos responsáveis pela manutenção da biodiversidade.

é possível ordenar os competidores, temos uma competição *intransitiva*, também conhecida como *competição cíclica*. Numa competição cíclica entre as três espécies A , B e C , A vence B , B vence C , porém C vence A . Dessa forma todas as estratégias tem as mesmas chances de vencer ou perder a competição, assim como ocorre no jogo pedra-papel-tesoura. Na figura 2.1 mostramos uma representação de uma competição hierárquica e de uma competição cíclica. As relações cíclicas em competidores são muito investigadas em teoria de jogos [2] e também sob o ponto de vista biológico [4, 5].

2.3.1 Modelo de May e Leonard em autômatos celulares estocásticos

Um dos modelos mais simples de competição cíclica a ser estudado envolve apenas três tipos de competidores: A , B e C , relacionando-se de maneira cíclica como mencionado anteriormente. O modelo não-espacial para esta competição, proposto por *May e Leonard* [28], é descrito pelas seguintes equações que governam as densidades a , b e c dos competidores:

$$\dot{a} = a[\mu(1 - a - b - c) - \sigma c] \tag{2.3.1}$$

$$\dot{b} = b[\mu(1 - a - b - c) - \sigma a] \tag{2.3.2}$$

$$\dot{c} = c[\mu(1 - a - b - c) - \sigma b], \tag{2.3.3}$$

onde μ representa a taxa de crescimento e σ a taxa de morte. As equações (2.3.1)-(2.3.3) apresentam um ponto fixo instável onde os três competidores coexistem com a mesma densidade. Porém qualquer mínima diferença entre as densidades dos três competidores, faz com que o estado estacionário seja a sobrevivência de apenas um dos competidores [28]. Como as taxas de crescimento μ e morte σ são iguais para os três competidores, a definição

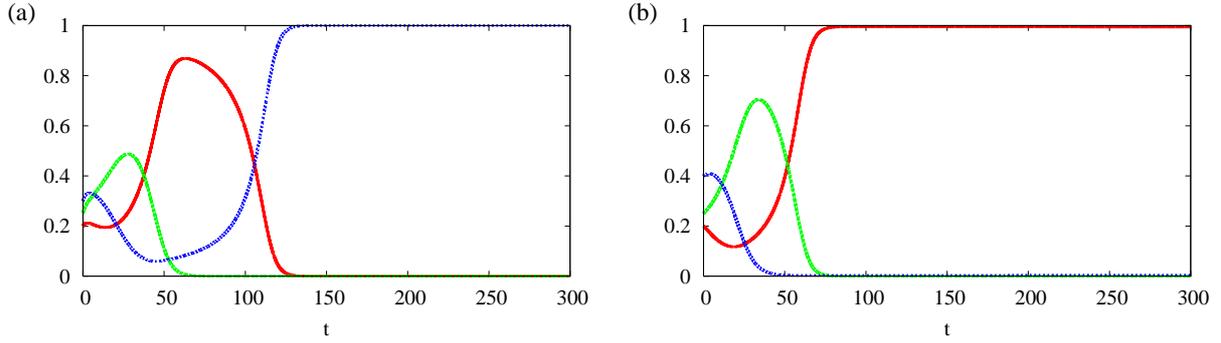


Figura 2.2: Solução das equações (2.3.1)-(2.3.3) com os parâmetros $\sigma = 0.60$ e $\mu = 0.30$. Para a figura (a) foi utilizada a condição inicial $a = 0.20$, $b = 0.25$ e $c = 0.30$, e a figura (b) $a = 0.20$, $b = 0.25$ e $c = 0.40$. A densidade de a é dada na curva vermelha, b na curva verde e de c na curva azul. Percebemos que alterando o valor inicial de umas das densidades alteramos o resultado final da competição.

do vencedor é dada ao longo da evolução temporal e depende das condições iniciais [32].

Na figura 2.2 mostramos a solução das equações (2.3.1)-(2.3.3), utilizando os parâmetros $\sigma = 0.6$ e $\mu = 0.3$, para duas condições iniciais diferentes: $(a, b, c) = (0.20, 0.25, 0.30)$ (figura 2.2(a)) e $(a, b, c) = (0.20, 0.25, 0.40)$ (figura 2.2(b)). Das figuras percebemos o efeito que as condições iniciais tem sobre o resultado final da competição. Na figura 2.2(a) o vencedor é c , que inicia com um valor maior em relação aos demais, porém na figura 2.2(b) c inicia a competição com um valor maior que na primeira figura, porém é a que vence a competição, sendo que a possui o menor valor na condição inicial.

A maneira mais simples de analisar o efeito de interações espaciais em um modelo como o de *May e Leonard* [28], é através de um modelo de autômato celular estocástico [33, 34, 35, 36, 37] com quatro estados: A , B , C e sítio vazio \emptyset . A atualização temporal é assíncrona, e consiste em sortear aleatoriamente o sítio a ser atualizado onde, em uma rede com $N \times N$ sítios, um passo de tempo é considerado como tendo terminado quando foram realizadas N^2 atualizações. Conhecendo o sítio que será atualizado, sorteia-se um sítio da vizinhança para interagir com ele. Conhecendo os estados dos dois sítios, aplica-se a atualização temporal a partir das seguintes reações possíveis entre os dois sítios:



onde σ e μ sobre as setas indicam a probabilidade que os sítios interagentes passem do estado à esquerda da seta para o estado à direita. Caso a reação não ocorra, os estados dos

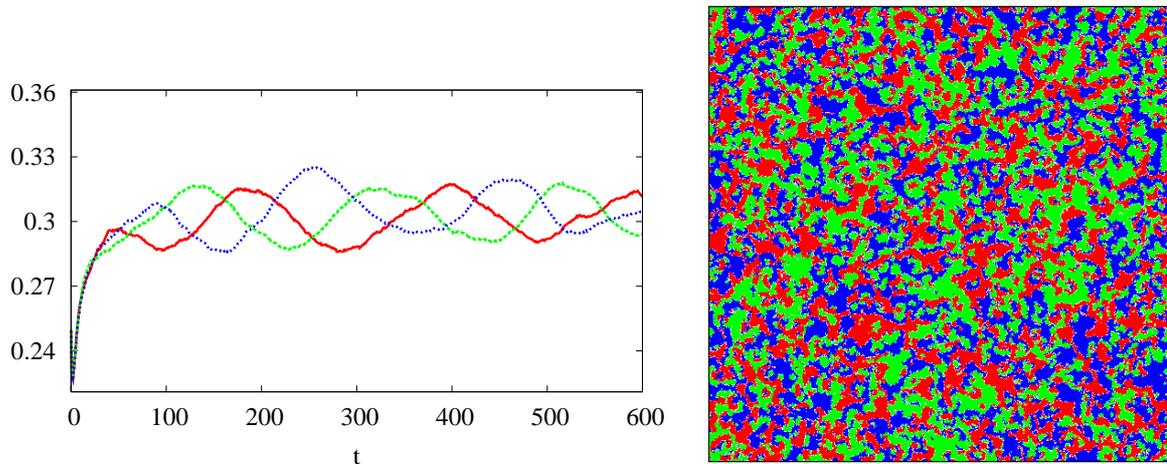


Figura 2.3: Versão espacial do modelo de May e Leonard com os parâmetros $\sigma = 0.60$ e $\mu = 0.30$. Na figura à esquerda mostramos a evolução temporal das densidades de sítios ocupados por cada um dos competidores na rede. E na figura à direita o estado da rede em $t = 200$, onde podemos observar a formação de padrões espaciais compostos por competidores do mesmo tipo.

sítios permanecem inalterados.

Na figura 2.3, mostramos o resultado do modelo espacial descrito pelas interações dadas em (2.3.4)-(2.3.6). Vemos que neste caso, diferentemente do que é observado na solução das equações (2.3.1)-(2.3.3), ocorre a coexistência dos três competidores, com pequenas oscilações nas densidades. Na figura 2.3 à direita vemos ainda a distribuição espacial dos três competidores na rede e a formação de agregados de competidores do mesmo tipo.

Como é possível ver no modelo matemático para competição cíclica [28], a natureza cíclica da competição mais a componente espacial permitem observar a coexistência de três estratégias competitivas, onde para uma competição não-cíclica o esperado é ter-se apenas uma estratégia dominando todo o espaço.

O efeito da introdução de mais de três estratégias competitivas em modelos de competição cíclica também é amplamente discutido na literatura [38, 39, 40, 41, 42]. Porém neste trabalho, vamos investigar um modelo para uma competição biológica, que envolve apenas três indivíduos, governados por uma lei de interação mais complexa do que a apresentada nesta seção.

Capítulo 3

Competição cíclica nas bactérias

E. coli

*Neste capítulo revisamos resultados experimentais bem como o modelo para a competição cíclica que ocorre entre três cepas da bactéria *E. coli*. Neste sistema quando as interações entre os indivíduos são locais ocorre a coexistência das três cepas, e quando as interações são de longo alcance, promovidas por mistura no experimento biológico, ocorre a sobrevivência de apenas uma cepa. Determinamos que o resultado final das simulações sob interações de longo alcance depende do tamanho de rede utilizado, onde as curvas de sobrevivência de duas cepas se cruzam conforme aumentamos o tamanho da rede. Testamos o modelo sob outras formas de interações, onde observamos a dependência quanto ao tamanho do sistema mesmo utilizando outras formas de interações de longo alcance.*

3.1 Mecanismo de competição cíclica

A alelopatia é um dos mecanismos capazes de gerar competição cíclica e que foi previamente discutido na seção 2.2. Na alelopatia é estabelecida uma espécie de “guerra química” entre os organismos, onde alguns competidores usam como estratégia a produção de substâncias nocivas aos outros competidores. Como foi descrito no capítulo anterior, a alelopatia é apontada como um dos mecanismos promotores da coexistência em recifes de corais [22, 23]. Ela também é observada em plânctons [43, 44] e em algumas espécies de plantas e fungos [45].

Um dos exemplos mais estudados de competição cíclica gerada por alelopatia é a competição entre três cepas da bactéria *Escherichia coli*. Esta competição é promovida pela produção de *colicinas*, toxinas potentes e altamente específicas, que resultam na rápida eliminação das bactérias vizinhas que são sensíveis ao seu efeito [46]. Devido ao pequeno espectro de atuação das colicinas, elas tem um papel importante na competição intraespecífica,

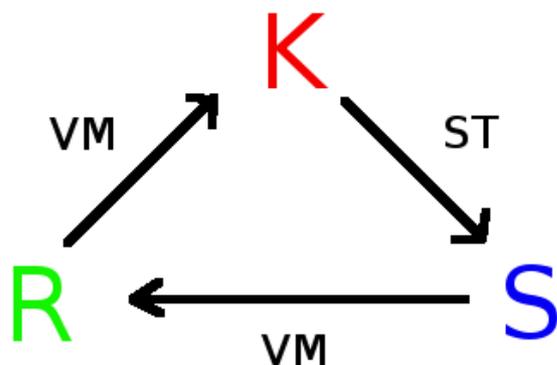


Figura 3.1: O ciclo de competição entre as três cepas da bactéria *E. coli*. Em cada seta vemos indicado o mecanismo responsável pela dominação de uma cepa sobre a outra: sensibilidade à toxina (ST) ou vantagem metabólica (VM).

mediando a dinâmica populacional das bactérias *E. coli* [31, 47, 48, 49]. A produção destas toxinas foi associada a um aumento na diversidade de cepas [27, 50]. Cerca de 30% de populações naturais de *E. coli* produzem um ou mais tipos de colicinas [52], sendo que mais de 25 tipos de colicinas já foram identificadas [46]. Também é observado um alto nível de resistência a colicinas, com cerca de 70% das cepas conhecidas apresentando resistência a um ou mais tipos [51, 52].

A competição cíclica entre três cepas das bactérias *E. coli* foi primeiro investigada experimentalmente e teoricamente por *Kerr et al.* [6]. A cepa *K* produz um determinado tipo de colicina, a cepa *S* é sensível a tal toxina e a cepa *R* apresenta resistência à toxina. A competição cíclica entre estas cepas é constatada quando se analisa o custo metabólico que a produção e resistência à toxina geram. As bactérias que produzem a toxina carregam o maior custo metabólico, já que devem produzir e sustentar a imunidade à toxina. As bactérias resistentes carregam um custo metabólico intermediário, pois apenas devem sustentar a imunidade à toxina. Já a cepa com menor custo metabólico é a sensível, pois não se protege nem produz a toxina.

Se competirem aos pares e não entre três cepas, as bactérias da cepa *S* vencem a competição sobre *R* por carregar um menor custo metabólico. As bactérias da cepa *R* vencem *K* também por possuir uma vantagem metabólica. E finalmente fechando o ciclo, temos que *K* vence *S*, devido a produção da colicina, tóxica às bactérias da cepa *S*. Na figura 7.1 ilustramos o ciclo de competição entre as três cepas, onde indicamos o mecanismo mediador da competição entre cada par de cepas: vantagem metabólica (VM) e sensibilidade à toxina (ST).

O resultado experimental para competição entre as três cepas descrito no trabalho de *Kerr et al.* [6], é a coexistência quando as interações entre as bactérias são de curto alcance. As interações de curto alcance são investigadas quando as bactérias são cultivadas em uma placa de Petri. Desta forma a interação ocorre apenas entre os indivíduos mais próximos,

sendo observados agregados formados por bactérias da mesma cepa. As interações de longo alcance foram estudadas através de dois experimentos diferentes. Num deles as bactérias foram cultivadas em um meio líquido dentro de um tubo que é constantemente agitado. E em outro experimento, o meio de cultivo é uma placa de Petri, onde a cada vinte e quatro horas foi pressionando várias vezes contra a placa um tecido estéril em ângulos distintos. Em ambos os experimentos envolvendo mistura, o resultado observado foi a sobrevivência apenas da cepa *R*.

A escala espacial das interação possui um papel crítico em competições cíclicas, não apenas nesta competição entre as três cepas da bactéria *E. coli*. A redução da coexistência através da dispersão dos indivíduos na rede também foi relatada em trabalhos teóricos envolvendo modelos de competição cíclica [36, 37, 40, 54]. Uma das possíveis explicações para a redução da biodiversidade sob uma maior mobilidade dos indivíduos, é que os agrupamentos espaciais compostos por indivíduos do mesmo tipo são destruídos quando as interações entre eles é de grande alcance. Tais agrupamentos associados ao caráter cíclico da competição seriam os responsáveis pela coexistência dos indivíduos, pois permitem a invasão direta de uma espécie sobre a outra, através da fronteira entre os agrupamentos.

3.2 Modelo para competição entre as *E. coli*

O modelo que utilizamos para simular a competição cíclica entre as três cepas de *E. coli* é um autômato celular estocástico bidimensional, com condições de contorno periódicas. Tal modelo foi proposto no trabalho de *Kerr et al.* [6] e baseia-se em um modelo de *Durrett e Levin* [56] que considera a competição envolvendo apenas bactérias sensíveis e produtoras de toxinas com interações locais. Modelos de autômatos estocásticos são excelentes para estudar competição cíclica como foi mostrado na seção 2.3.1 pg.7. Em especial no estudo da competição cíclica das *E. coli*, simulações em rede permitem investigar as duas escalas espaciais de interação, utilizando a mesma dinâmica, alterando apenas a definição da “vizinhança” dos sítios.

O autômato possui quatro estados: sítio ocupado pelas cepas *K*, *S* ou *R* e um quarto estado representando o sítio vazio. As interações locais são reproduzidas por uma vizinhança de Moore, ou seja, o sítio a ser atualizado interage com seus oito vizinhos mais próximos, caracterizando uma *vizinhança local*. Para reproduzir interações de longo alcance foi utilizada uma vizinhança de oito sítios sorteados aleatoriamente na rede a cada atualização, caracterizando uma *vizinhança global*. Neste tipo de vizinhança perde-se a correlação entre os sítios próximos, onde eles passam a interagir não mais como em uma rede bidimensional, mas sim como em um gás. Na figura 3.2 ilustramos os dois tipos distintos de vizinhança

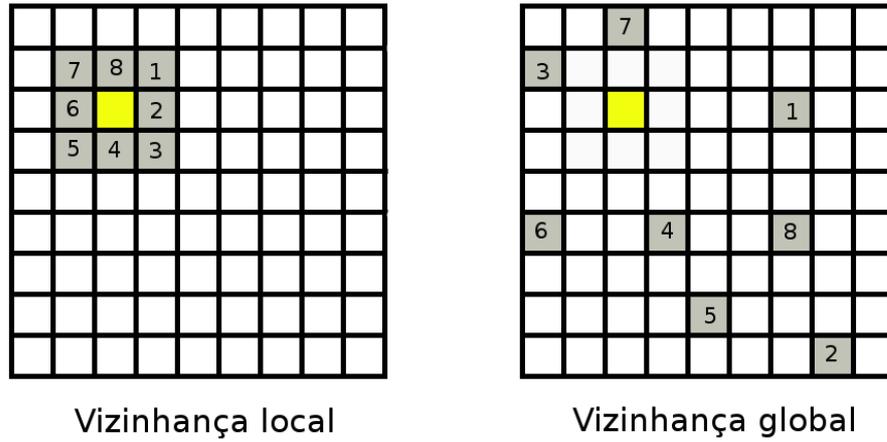


Figura 3.2: Exemplos de vizinhança local e global em uma rede com 9×9 sítios.

utilizadas.

Os sítios são atualizados de maneira assíncrona, sendo sorteado aleatoriamente o sítio a ser atualizado. Com este tipo de atualização um passo de tempo se completa com a atualização de N^2 sítios em uma rede com $N \times N$ sítios, pois assim na média cada sítio é atualizado uma vez a cada passo de tempo. A regra de atualização considera duas situações distintas: o sítio a ser atualizado pode estar vazio ou estar ocupado por uma das cepas. A regra de atualização para estas duas situações é a seguinte:

- **Sítio vazio:** neste caso é feita uma medida da densidade de cada uma das cepas na vizinhança, calculando as frações de ocupação f_K , f_S e f_R . O sítio então é ocupado por uma das três cepas com uma probabilidade proporcional às densidades f_i . Com esta regra garante-se uma característica fundamental no modelo, caso a fração de uma das cepas seja nula, a probabilidade do sítio ser ocupado por ela também é nula, garantindo que uma vez extinta uma cepa, ela permanecerá extinta;
- **Sítio ocupado:** tem uma probabilidade Δ_i de assumir o estado vazio, ou seja, a cepa que está ocupando o sítio tem probabilidade Δ_i de morrer. O valor de Δ_i depende da cepa i que está ocupando o sítio. A relação entre os valores dos Δ_i é a condição que determina a natureza cíclica da competição estabelecida neste modelo.

Os valores de Δ_R e Δ_K são fixos enquanto que o valor de Δ_S é determinado em função da fração de sítios ocupados pela cepa K na vizinhança, sendo definida pela seguinte equação:

$$\Delta_S = \Delta_{S,0} + \tau \cdot f_K, \tag{3.2.1}$$

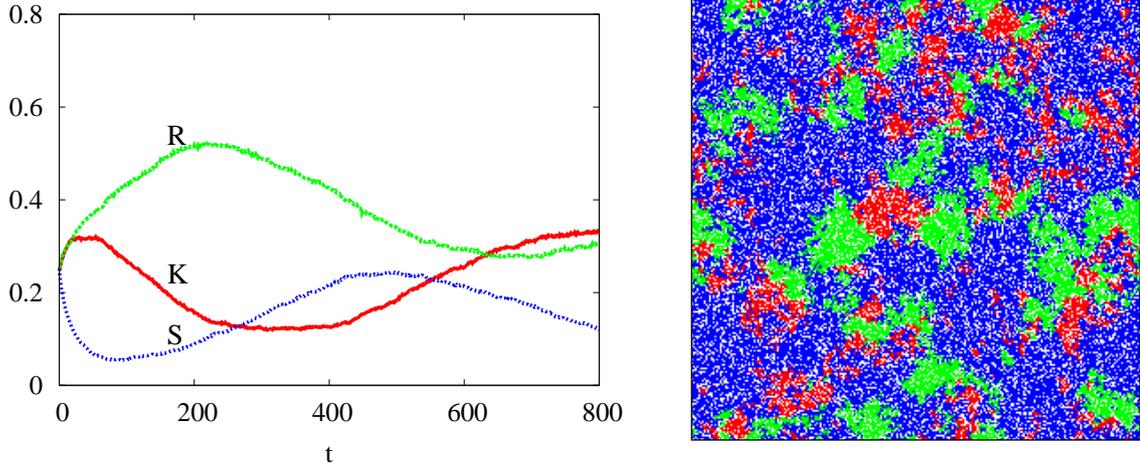


Figura 3.3: Evolução temporal em uma rede com 250×250 sítios utilizando uma vizinhança local. Na figura à esquerda plotamos a evolução temporal das densidades, onde observamos a coexistência das três cepas. Na figura à direita mostramos o estado da rede em $t = 300$, onde percebe-se a formação de aglomerados de indivíduos do mesmo tipo.

onde τ representa a “toxicidade” e f_K representa a fração de sítios da cepa K na vizinhança. Para que a relação de competição entre as três cepas seja cíclica, os valores das taxas de morte (Δ_i) e da toxicidade devem obedecer a seguinte relação [6]:

$$\Delta_{S,0} < \Delta_R < \Delta_K < \frac{\Delta_{S,0} + \tau}{1 + \tau}. \quad (3.2.2)$$

Com esta relação garante-se que S na ausência de bactérias da cepa K tem vantagem metabólica sobre R , por possuir uma taxa de morte menor. R por sua vez vence K também por possuir uma taxa de morte menor que K . Porém, S tem sua taxa de morte significativamente aumentada pela presença da cepa K em sua vizinhança devido à toxicidade. Isto estabelece um limite inferior para τ , baseado no efeito que este tem sobre Δ_S . Os valores de parâmetros deste modelo que serão inicialmente utilizados aqui são os valores padrões investigados na literatura [6, 7]: $\Delta_K = 1/3$; $\Delta_{S,0} = 1/4$; $\Delta_R = 10/32$; $\tau = 3/4$. Muitas das análises realizadas aqui utilizaram este conjunto de parâmetros.

Os resultados obtidos originalmente no trabalho de *Kerr et al.* [6] para este modelo concordam com o experimento por eles realizado, onde é possível observar a coexistência das três cepas utilizando uma vizinhança local, e a sobrevivência apenas da cepa R quando utilizada uma vizinhança global. Nas simulações foi utilizada uma rede com 250×250 sítios, e condições iniciais onde os quatro estados são distribuídos aleatoriamente e com igual probabilidade sobre a rede.

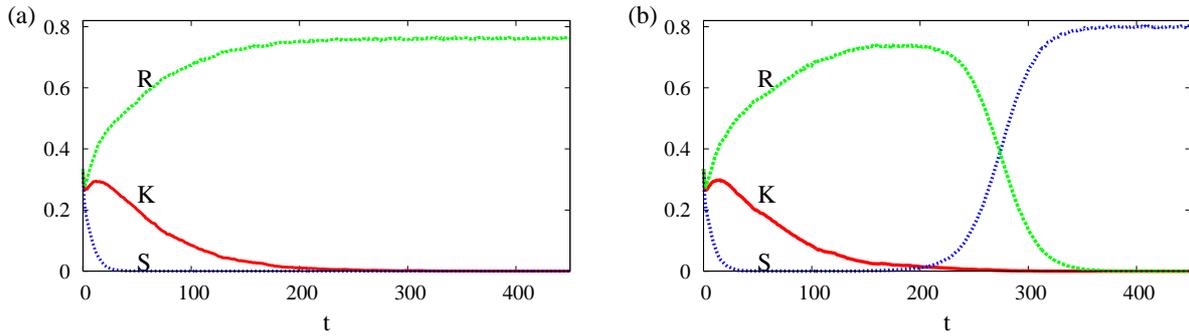


Figura 3.4: Evolução temporal em uma rede com 250×250 sítios utilizando uma vizinhança global, para duas condições iniciais distintas geradas distribuindo aleatoriamente os quatro estados na rede. Na figura (a) mostramos a evolução temporal das densidades em uma simulação que gera o resultado conhecido e que concorda com os experimentos biológicos (sobrevivência de R), e na figura (b) a sobrevivência da cepa S .

Na figura 3.3 reproduzimos os resultados de *Kerr et al.* [6] para a vizinhança local. Plotamos a densidade de cada cepa na rede em função do tempo e também o estado da rede em $t = 300$. Vemos a formação de agregados compostos por sítios do mesmo tipo na rede. Esta formação de agregados com bactérias do mesmo tipo é observada também nos experimentos biológicos, e é considerada um fator importante para garantir a coexistência nesta competição.

Analisamos o comportamento de simulações com vizinhança global, que usam condições iniciais diferentes geradas distribuindo aleatoriamente na rede as três cepas com a mesma probabilidade. Com isso temos as mesmas densidades iniciais e além disso o mesmo caráter aleatório na distribuição inicial dos estados. Realizando simulações sobre várias condições iniciais, percebemos que tanto a cepa R quanto a cepa S podem sobreviver, os comportamentos típicos destas simulações são apresentados na figura 3.4. A observação que realizamos aqui, onde tanto a cepa S quanto a R podem sobreviver, é diferente do que é descrito no trabalho original de *Kerr et al.* [6], onde observou-se apenas a sobrevivência de R . A importância que a sobrevivência da cepa S tem no resultado final da competição será discutida nas próximas seções.

3.3 Impacto do tamanho do sistema no resultado final da competição

Como foi mencionado, é difícil estabelecer uma diferença entre as condições iniciais que geram os resultados finais para a simulação presentes na figura 3.4. Frente a esta inde-

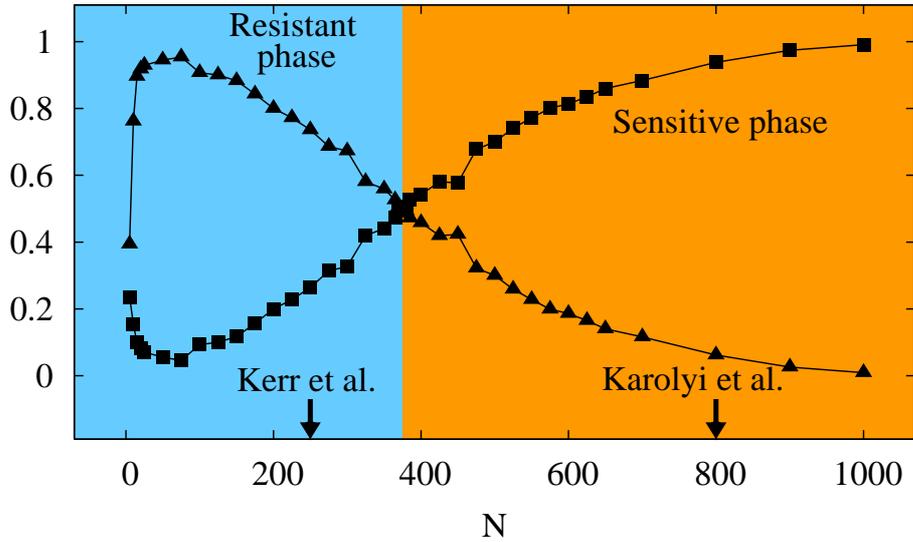


Figura 3.5: Probabilidade de sobrevivência da cepa R (triângulos) e da cepa S (quadrados) em função do tamanho da rede ($N \times N$). Para gerar cada ponto da figura simulamos 1000 condições iniciais diferentes até a extinção de duas cepas. A curva com a probabilidade da variedade K sobreviver foi omitida pois esta cepa sobrevive apenas para tamanho de rede menores do que 25×25 . A figura mostra que ocorre duas fases distintas em função do tamanho da rede, para redes menores que 375×375 o resultado mais provável é a sobrevivência da variedade R , e para valores maiores a sobrevivência de S é o comportamento mais provável.

terminação, vamos quantificar qual a abundância da sobrevivência de cada cepa para as simulações com interações de longo alcance. Para isto, vamos fazer uma estatística sobre 1000 condições iniciais, geradas da maneira usual, ou seja, distribuindo aleatoriamente e com igual probabilidade os quatro estados na rede. Além disso, vamos variar o tamanho da rede e determinar se o tamanho de rede utilizado é um fator que altera os resultados finais.

A figura 3.5 mostra duas curvas, uma para a probabilidade de que a cepa S sobreviva e outra para a probabilidade que R sobreviva em função do tamanho da rede. Para cada tamanho de rede foi feita a simulação de 1000 condições iniciais diferentes até a extinção de duas cepas, determinando assim a fração de resultados em que cada uma das cepas sobreviveu. Para rede maiores que 25×25 sítios, não foi observada a sobrevivência da cepa K , por isso omitimos esta curva de sobrevivência na figura. Como podemos ver na figura 3.5, que para tamanhos de rede de até 375×375 sítios, o comportamento que predomina é a sobrevivência da cepa R . Porém a probabilidade de que S sobreviva aumenta com o tamanho da rede, até que para redes com aproximadamente 375×375 sítios, ocorre um cruzamento das curvas de R e S , onde S passa a ter a maior probabilidade de sobrevivência. Ao observar este cruzamento, definimos uma nova quantidade no modelo, N_c , o tamanho

do lado da rede de $N \times N$ sítios onde o cruzamento das curvas ocorre.

O cruzamento das curvas na figura 3.5 define duas fases na dinâmica do modelo, caracterizadas pelo tamanho de rede utilizado, a *fase resistente*, observada para tamanhos de rede menores que N_c , e a *fase sensível*, observada para tamanhos de rede maiores que N_c . Mostramos com isto um efeito novo no modelo de competição das três cepas de *E. coli*: o tamanho do sistema tem um papel decisivo no resultado final. Sendo assim, o tamanho do sistema também é decisivo para que as simulações concordem ou não com o resultado observado experimentalmente [6]. Em particular para os valores de parâmetros padrões propostos para este modelo, apenas para tamanhos de rede menores do que 375×375 o comportamento mais provável é o que concorda com os experimentos. De fato no trabalho de *Kerr et al* [6], onde este modelo foi proposto, foi utilizada uma rede pequena nas simulações, com 250×250 sítios, dentro da fase resistente, como indicado por uma seta na figura 3.5.

Em trabalho posterior *Karólyi et al.* [7] determinaram adicionalmente que na aproximação de campo médio o único comportamento estável é a sobrevivência de S , o que divergia dos experimentos biológicos conhecidos para o caso com mistura. A relação que o modelo de campo médio tem com o modelo do autômato estocástico no caso de interações de longo alcance será discutido na seção 4.2.1. Também foram realizadas simulações utilizando redes com mais de 800×800 , dentro da fase sensível [7] (como apontado na figura 3.5), obtendo resultados que concordam com o modelo de campo médio. Na figura 3.5 vemos que tanto o trabalho de *Kerr et al.* [6] quanto o de *Karólyi et al.* [7] estavam corretos sobre o modelo, porém focaram a discussão em fases distintas, desconsiderando a importância que o tamanho da rede tem sobre o resultado final das simulações [55].

Ao tratar o modelo de *Kerr et al.* [6] como apresentando um único resultado final possível, o trabalho de *Berr et al.* [53] realizou uma interpretação errônea das relações competitivas entre as cepas. Neste trabalho foi observado para um modelo simples, como o de *May and Leonard* (página 7), que o competidor que possui a menor taxa de invasão é o único vencedor da competição para tamanhos de rede que tendem a infinito. O competidor que possui a menor taxa de invasão foi considerado o mais fraco [35, 53], para ressaltar a natureza contra-intuitiva do resultado. O problema ocorre quando os autores estendem o resultado para o modelo de competição entre as três cepas, onde eles analisam as interações competitivas entre K , S e R no modelo, e concluem que a cepa mais fraca é a R . Baseado no resultado da sobrevivência do mais fraco, a cepa R deveria portanto ser a única sobrevivente para tamanhos infinitos de rede. Os autores validaram esta hipótese com base no resultado da simulações de *Kerr et al.* [6], sem perceber que apesar de mostrar a sobrevivência de R , o trabalho de *Kerr et al.* estudou tamanhos de rede limitados e muito pequenos. Ao

realizar uma análise mais detalhada do modelo, como realizamos aqui, é possível perceber que a cepa *S* sobrevive para tamanhos de rede infinitos, mostrando que o resultado obtido para o modelo simples por *Berr et al.* [53] não foi corretamente estendido para a competição entre as três cepas de *E. coli*.

3.4 Formas de mistura alternativas para testar influência do tamanho do sistema

Uma questão interessante é garantir que a aparente discordância do modelo com o resultado experimental, não se deve à forma como as interações de longo alcance foram consideradas originalmente no modelo. E também que o efeito da dependência em relação ao tamanho da vizinhança não é um efeito gerado pela forma de interação de longo alcance utilizada nas simulações. A proposta inicial é a mais simples possível: escolher aleatoriamente os sítios na rede para compor a vizinhança. Porém, existem outras possibilidades para modelar interações não-locais entre os indivíduos na rede, que em alguns casos são opções mais realistas para representar o tipo de interação que de fato ocorre no experimento biológico. Entre elas podemos citar: aumentar raio da vizinhança de Moore, permitir que ocorra difusão de indivíduos na rede [36, 37] ou definir um passo de mistura entre os indivíduos [7].

3.4.1 Aumento do raio da vizinhança

Como muitas vezes comparamos o resultado da simulação que utiliza interações de longo alcance com o modelo e campo médio, um tipo de interação de longo alcance importante de ser testada é o aumento do raio da vizinhança de Moore. No modelo original com interações locais, o raio desta vizinhança é igual a um, ou seja, o sítio a ser atualizado interage apenas com seus primeiros vizinhos. Ao aumentarmos este raio para dois, por exemplo, o sítio a ser atualizado interage com os primeiros e segundos vizinhos, e assim sucessivamente. Então o raio da vizinhança representa qual o grau de afastamento do vizinho mais distante a interagir com o sítio. Quando utilizamos o raio igual a um, estamos realizando uma interação entre sítios estritamente local. Porém ao permitir que o sítio interaja com vizinhos cada vez mais distantes, transformamos as interações que antes eram locais em interações de longo alcance.

É importante ainda ressaltar, que quanto maior o raio, maior é o número de sítios na camada mais externa a interagir com o sítio a ser atualizado. Neste caso há uma quantidade maior de sítios distantes contribuindo para computar o resultado final da interação em comparação com o número de sítios próximos. Isto pode prejudicar a dinâmica de geração de colônias de indivíduos pertencentes à mesma cepa, o que irá contribuir para a perda de

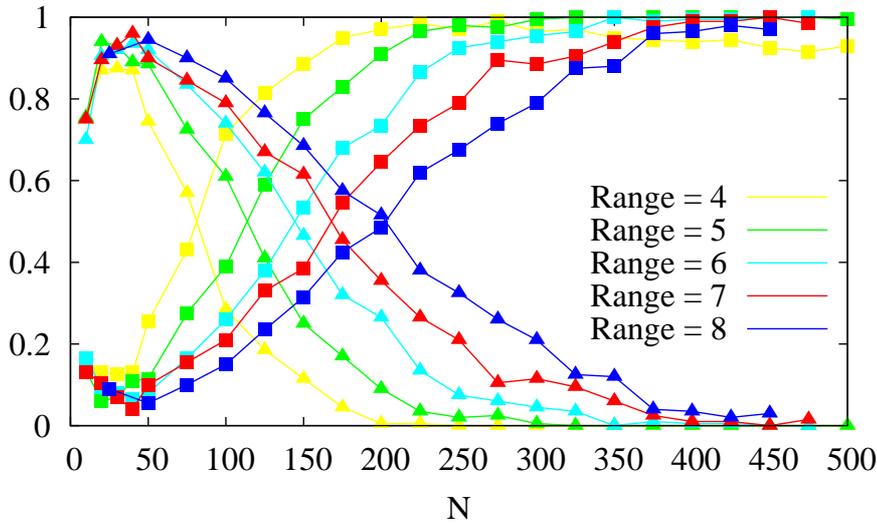


Figura 3.6: Probabilidades de sobrevivência de S (quadrados) e R (triângulos) em função do tamanho da rede, calculadas utilizando 200 condições iniciais geradas aleatoriamente, para os valores de parâmetro padrão. Cada cor indica o raio da vizinhança local de Moore utilizado nas simulações.

coexistência característica das interações de longo alcance no modelo.

Ao aumentarmos o raio da vizinhança, estamos aproximando a simulação da situação modelada pela aproximação de campo médio. Pois na aproximação de campo médio se considera que a rede possui tamanho infinito e que todos os sítios interagem para realizar a atualização temporal. Na seção anterior, determinamos que ao aumentarmos o tamanho do sistema, o resultado se aproxima do obtido na aproximação de campo médio, porém para isso utilizamos uma vizinhança de tamanho fixo. Agora vamos também aumentar o raio da vizinhança para observar o comportamento do modelo e compará-lo com o obtido na aproximação de campo médio e com o obtido na simulação com vizinhança de tamanho fixo.

Ao variar o raio da vizinhança constatamos inicialmente que apenas a partir de $r = 4$ a coexistência das três cepas é perdida. Para raios abaixo deste valor, o sistema se comporta como se as interações fossem locais. Na figura 3.6 mostramos o resultado da simulação para diferentes raios de alcance de vizinhança, ao variar o tamanho da rede, onde realizamos o mesmo tipo de estatística utilizada para fazer a figura que mostra o cruzamento e as duas fases do modelo (figura 3.5). Vemos que as mesmas fases observadas quando utilizamos a vizinhança global estão presentes neste caso. Observamos também que quanto menor é o raio da vizinhança, menor é o tamanho de rede crítico (N_c) onde o cruzamento entre as curvas de sobrevivência de S e R ocorre.

O N_c observado até $r = 8$ é menor do que o observado quando utilizamos vizinhança

global. Isto pode ser explicado pelo fato de que a vizinhança global sorteia sítios de diferentes regiões do sistema. Enquanto ao utilizar a vizinhança com raio estendido, mesmo com um raio igual a oito, estamos fazendo o sítio a ser atualizado interagir apenas com uma pequena porção do sistema. Quanto maior o raio utilizado mais o resultado se aproxima do obtido com vizinhança global, o que mostra que a interação de longo alcance com vizinhança global produz resultados que podem ser estudados utilizando uma abordagem mais simples, como a aproximação de campo médio.

3.4.2 Mistura caótica

Vamos também investigar uma mistura caótica entre os indivíduos, proposta por *Karólyi et al.* [7] e seu efeito sobre a dependência no tamanho de rede. Tal mistura possui um parâmetro de controle, a frequência do fluxo ν . Com o controle da frequência de mistura é possível também observar situações intermediárias entre o caso onde as interações são apenas locais, ou onde os indivíduos podem interagir com indivíduos que estão muito distantes. A mistura consiste num mapeamento das coordenadas (x, y) dos sítios em novas coordenadas (x', y') a cada meio período do fluxo. Como um passo de tempo é definido como N^2 atualizações de sítios, a mistura é aplicada a cada $N^2/2\nu$ atualizações. O mapeamento é realizado seguindo as seguintes equações:

$$\begin{aligned} x' &= x + (V_0 T/2)\text{sen}(2\pi y + \phi) \quad ; \quad y' = y \\ &\text{quando } t = (2n + 1)T/2 \end{aligned} \tag{3.4.1}$$

$$\begin{aligned} y' &= y + (V_0 T/2)\text{sen}(2\pi x + \phi) \quad ; \quad x' = x \\ &\text{quando } t = nT. \end{aligned} \tag{3.4.2}$$

Com este mapeamento temos dois tipos possíveis de mistura. A mistura uniforme, onde ϕ é uma variável aleatória entre $[0, \pi]$, sorteada a cada passo de mistura. Com isto as trajetórias cobrem o espaço uniformemente após um certo tempo. Na figura 3.7(a) mostramos o efeito de três passos de mistura sobre uma distribuição inicial de quatro quadrantes de cores. Podemos ver que mesmo após estes poucos passos, as cores se misturam na rede sem preservar traços dos domínios iniciais. Já na mistura não-uniforme, o valor de ϕ é fixo. Neste caso observam-se regiões onde a mistura é forte e outras onde a mistura é fraca, como podemos ver na figura 3.7(b). Neste caso os domínios não são completamente desfeitos, permanecendo regiões com sítios de apenas uma cor. As simulações que usam mistura não-uniforme garantem coexistência para frequências de mistura maiores se comparada com a mistura uniforme. Isto é devido as áreas onde a mistura entre os indivíduos é fraca.

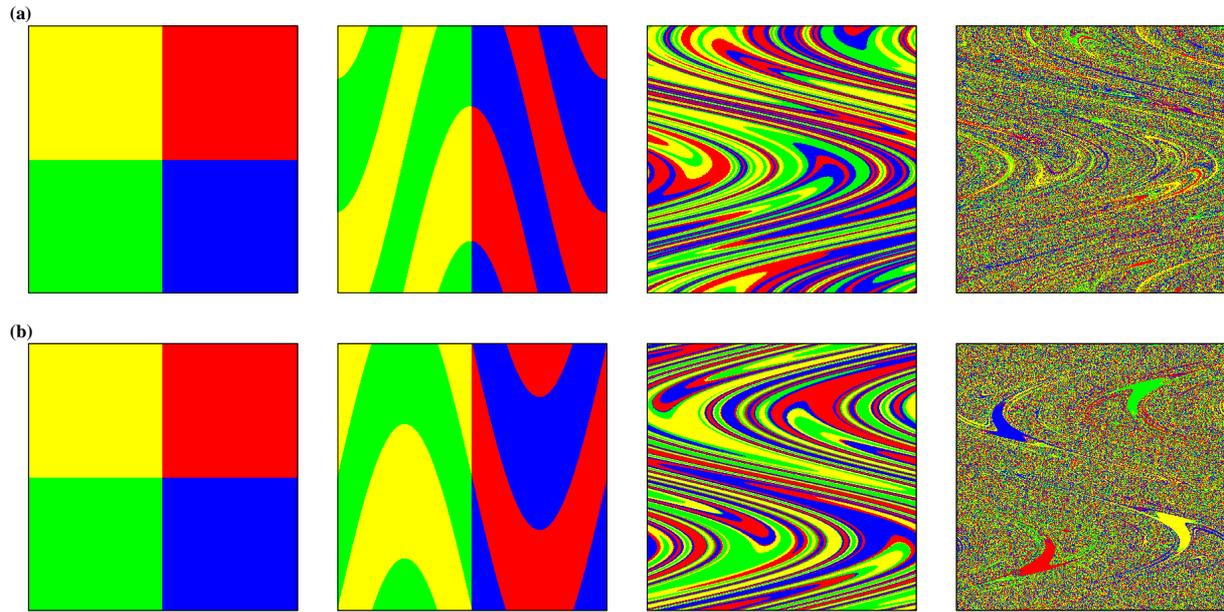


Figura 3.7: Efeito de mistura uniforme (a) e não-uniforme (b). Para fazer estas figuras utilizamos o mapeamento que está na equação (3.4.1) e (3.4.2), aplicando três vezes na distribuição de sítios que está na primeira coluna. Neste caso a única atualização na rede é o mapeamento dos sítios. A rede estudada tem 400×400 sítios.

Nas áreas onde a mistura é fraca as interações são basicamente locais, fator que promove a coexistência das três cepas.

Vamos estudar em detalhe o caso de mistura uniforme. Para o caso extremo com frequências de $\nu \rightarrow \infty$, temos uma mistura que se aproxima da vizinhança global e do campo médio. O principal objetivo com esta proposta de mistura é estudar o efeito que misturas com intensidades intermediárias tem sobre a determinação da cepa que sobrevive como resultado final. No trabalho de *Karólyi et al.* [7] foi proposto que a discordância entre os resultados do modelo de campo médio e o experimento biológico ocorreria devido a uma mistura ineficiente no experimento, ignorando o efeito que o tamanho de rede tem sobre o resultado final da simulação. Vamos portanto investigar como a dependência no tamanho de rede se comporta frente à mudança no valor de ν .

Para quantificar de maneira simples o efeito que a variação de ν tem sobre a dependência no tamanho da rede, vamos determinar para alguns valores de ν se o cruzamento entre as curvas de sobrevivência de S e R ocorre, e em qual tamanho “crítico” de rede (N_c) ocorre este cruzamento. Determinamos a variação de N_c , realizando figuras como a que está na figura 3.5, e determinamos o ponto de cruzamento das curvas. Na figura 3.5 utilizamos 1000 condições iniciais para determinar a probabilidade de sobrevivência para cada tamanho de

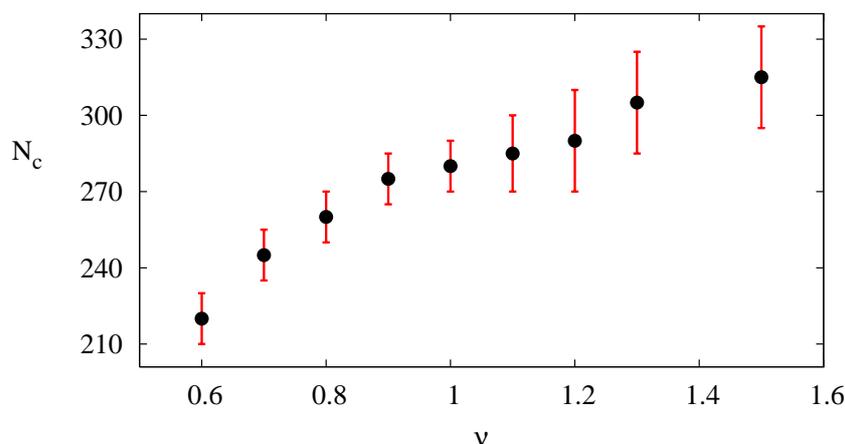


Figura 3.8: Tamanho de rede onde ocorre o cruzamento das curvas de sobrevivência de S e R (N_c), sob diferentes valores de ν de uma mistura uniforme. Cada ponto foi obtido gerando curvas como as que estão na figura 3.5, determinando onde as curvas se cruzam. As barras de erro refletem o fato de que as curvas se cruzam diversas vezes na região de cruzamento. Foram simuladas para cada tamanho de rede 200 condições iniciais.

rede investigado. Devido ao elevado custo computacional para determinar N_c utilizamos a partir deste ponto 200 condições iniciais para determinar as probabilidades de sobrevivência nos diferentes tamanhos de rede. Com isso temos barras de erro na determinação de N_c , elas refletem o fato de que devido ao pequeno número de condições iniciais utilizadas, o cruzamento entre as curvas não ocorre em apenas um ponto, e sim em um pequeno intervalo onde as curvas S e R se cruzam diversas vezes.

Na figura 3.8 mostramos a dependência de N_c em função de ν para valores de ν entre 0.6 e 1.5. Quanto menor a frequência da mistura, menor o N_c observado. Em particular, os valores de N_c são menores que o observado quando utilizamos uma vizinhança global, onde $N_c = 375$. A tendência de queda no valor de N_c conforme reduzimos ν , se mantém até $\nu \simeq 0.30$, onde $N_c = 150$. Abaixo deste valor observamos uma rápida transição, onde N_c aumenta até que apenas a cepa R sobrevive. Vemos portanto que o efeito de uma mistura fraca no modelo, se aplica apenas em situações onde o valor de ν é muito pequeno. A dependência no tamanho da rede utilizada nas simulações é observado em um intervalo maior de parâmetros do que o efeito de uma mistura fraca no sistema. Além disso uma frequência de mistura tão baixa, não é capaz de reproduzir o experimento onde as bactérias são cultivadas em um meio líquido constantemente agitado.

Capítulo 4

Fatores que afetam dependência em relação ao tamanho do sistema

Neste capítulo sistematizamos o estudo da dependência do resultado final das simulações em função do tamanho de rede utilizado. Para tal, variamos os parâmetros que fornecem as taxas de morte de cada cepa e determinamos como o tamanho de rede crítico (N_c) se comporta. Analisando a evolução temporal das densidades das três cepas, percebemos que o cruzamento das curvas é gerado por um período de quase-extinção da cepa S , gerado devido ao caráter cíclico da competição. O período de quase-extinção é controlado pelos parâmetros da competição, e determina a ocorrência das duas fases, bem como o tamanho crítico de rede. Ao observar tal dependência, propomos uma alteração nos parâmetros da competição que compatibiliza melhor os resultados das simulações com os observados no experimento.

4.1 Efeito da variação dos parâmetros

O efeito da dependência do resultado final da competição em função do tamanho da rede, descrito no capítulo anterior, foi observado no modelo utilizando um determinado conjunto de parâmetros, que eram padrões da literatura do modelo estudado. Agora vamos investigar o que ocorre com tal dependência ao variarmos os parâmetros da competição. Vamos variar as taxas de morte de cada cepa (Δ_K , $\Delta_{S,0}$ e Δ_R) separadamente a fim de determinar quais as conseqüências sobre a dependência em relação ao tamanho da rede simulada.

Na figura 4.1 plotamos o tamanho de rede N_c , onde o sistema passa da fase onde é predominante a sobrevivência de R , para a fase onde é predominante a sobrevivência de S . Variamos os parâmetros: Δ_K , $\Delta_{S,0}$ e Δ_R separadamente enquanto os demais são mantidos nos valores padrões da literatura. A figura 4.1(a) mostra que N_c cresce quando reduzimos Δ_K . Ao considerarmos a condição para que a competição seja cíclica, dada na equação (3.2.2), vemos que quanto mais próximo do limite onde a competição deixa de ser cíclica,

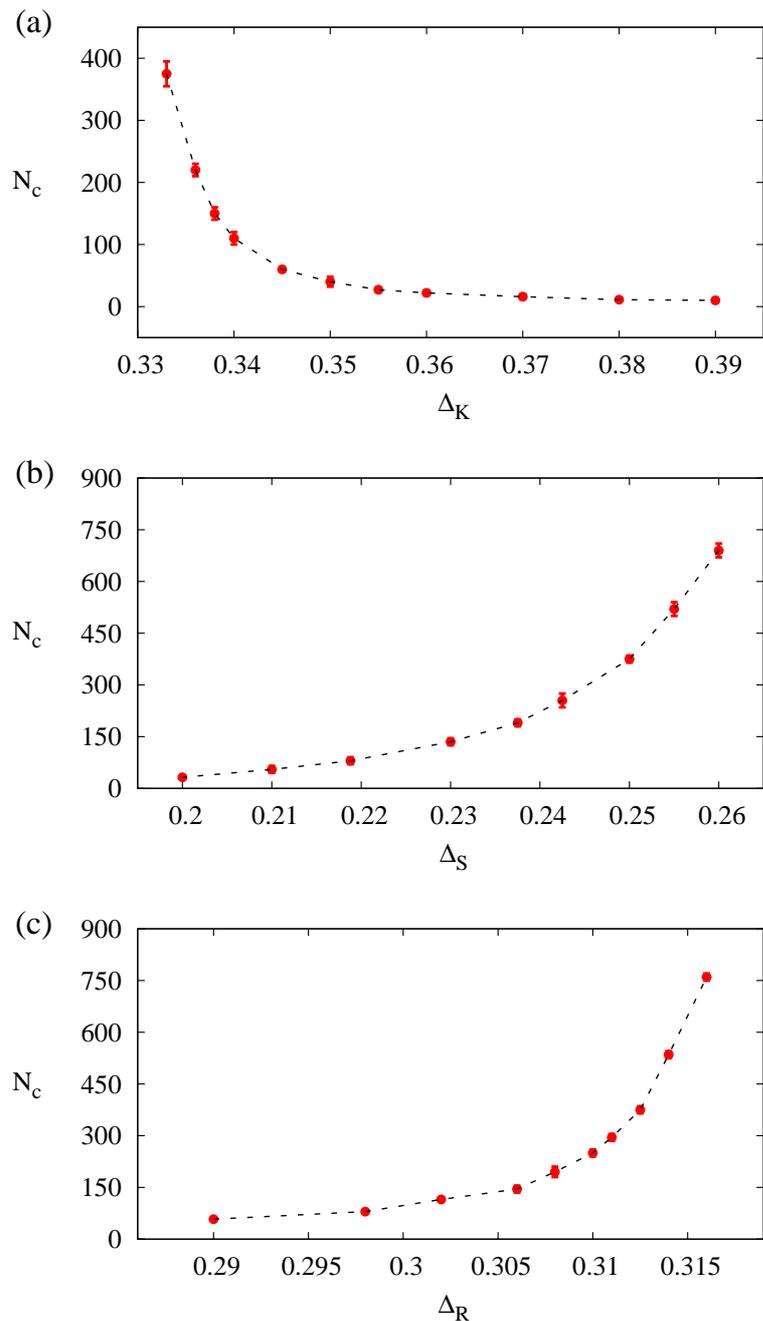


Figura 4.1: Efeito que a variação dos parâmetros tem sobre o valor de N_c , o tamanho crítico de rede onde ocorre o cruzamento das probabilidades de sobrevivência de S e R . Para cada parâmetro investigado obtemos uma curva como o que está na figura 3.5, porém aqui utilizamos 200 condições iniciais para determinar as probabilidades. Como foi observado na figura 3.8, as barras de erro refletem o fato que o cruzamento das curvas ocorre em um intervalo, devido ao número limitado de condições iniciais investigadas. A figura (a) mostra que o N_c aumenta com a redução de Δ_K . Já as figuras (b) e (c) mostram que um aumento nos parâmetros $\Delta_{S,0}$ e Δ_R promove o aumento de N_c . Os parâmetros não variados foram mantidos iguais a $\Delta_K = 1/3$; $\Delta_{S,0} = 1/4$; $\Delta_R = 10/32$; $\tau = 3/4$

ou seja, quanto mais ele se aproxima do valor de 0.3125, maior é o N_c observado. O limite onde a competição deixa de ser cíclica é igual ao valor padrão de Δ_R , tal valor é o limite inferior para Δ_K e o limite superior para $\Delta_{S,0}$.

Investigando os parâmetros $\Delta_{S,0}$ e Δ_R obtivemos resultados parecidos. A figura 4.1(b) mostra o crescimento de N_c com o aumento $\Delta_{S,0}$, neste caso o aumento de N_c também é um indicador de que os parâmetros investigados estão próximos à fronteira da competição cíclica. O mesmo comportamento também é observado na figura 4.1(c), onde N_c também cresce com Δ_R .

A respeito do intervalo do parâmetro Δ_R investigado, escolhemos um intervalo de Δ_R que inicia exatamente no meio do intervalo onde este parâmetro satisfaz a condição cíclica, e variamos até um valor próximo ao limite superior. Se escolhermos variar do meio para o limite inferior do intervalo de competição cíclica, o efeito observado é o aumento de N_c conforme Δ_R diminui.

É possível portanto reconhecer o efeito da variação dos parâmetros sobre N_c , onde quanto mais próximo da fronteira onde a competição perde o caráter cíclico, maior é o N_c observado. Perto do limite da perda do caráter cíclico da competição ocorre um equilíbrio maior entre as estratégias competitivas. Tal equilíbrio pode explicar o fato da fase onde ocorre sobrevivência de R ser maior, ocorrendo um maior equilíbrio entre as estratégias, esta cepa teria suas chances de sobrevivência aumentadas.

4.2 Detecção do período de quase-extinção

Como vimos na seção anterior, a existência de um tamanho crítico de rede, onde o sistema passa de uma fase para outra, é uma característica comum no modelo, que em geral independe dos parâmetros utilizados. Com a alteração dos parâmetros, apenas observamos a alteração deste tamanho crítico. Para tentar compreender o que afeta o N_c , vamos analisar quais são as diferenças entre as evoluções temporais determinadas pelos diferentes conjuntos de parâmetros utilizados nas simulações anteriores. Para analisar as evoluções temporais vamos utilizar a aproximação de campo médio. Analisar a aproximação de campo médio torna a evolução temporal muito mais rápida e simples de calcular de uma forma sistemática, por esta ser dada por um conjunto de equações diferenciais. Caso utilizássemos o modelo de autômato celular estocástico, seria necessário realizar estatísticas sobre as simulações em uma rede, o que demandaria muito mais tempo computacional.

4.2.1 Análise da aproximação de campo médio

Primeiramente vamos analisar uma aproximação de campo médio para o modelo de competição entre as cepas. As três equações diferenciais que governam as frações f_i de cada uma das cepas são as seguintes [7]:

$$\dot{f}_K = f_K(1 - \rho) - \Delta_K f_K \quad (4.2.1)$$

$$\dot{f}_R = f_R(1 - \rho) - \Delta_R f_R \quad (4.2.2)$$

$$\dot{f}_S = f_S(1 - \rho) - (\Delta_{S,0} + \tau f_K) f_S, \quad (4.2.3)$$

onde f_K , f_S e f_R representam as densidades de cada cepa no sistema e ρ define a soma de tais densidades ($\rho = f_K + f_S + f_R$). Os parâmetros Δ_K , $\Delta_{S,0}$, Δ_R e τ são os mesmos parâmetros que representam as taxas de morte das diferentes cepas e a toxicidade no modelo descrito na seção 3.2 página 14.

O primeiro termo nas equações de campo médio representa a reprodução de cada uma das cepas. Ele depende da disponibilidade de sítios vazios na rede e da fração de indivíduos da cepa representada pela equação. O segundo termo representa a probabilidade de morte para cada uma das cepas. Que no caso de K e R depende dos Δ_K e Δ_R , já para S a taxa de indivíduos que morrem dependem de $\Delta_{S,0}$, mas adicionalmente da toxicidade τ e da fração de indivíduos da cepa K (produtores da toxina) no sistema.

Para os valores de parâmetros padrão utilizados na literatura, o único ponto fixo estável deste sistema é $(f_K = 0, f_S = 1 - \Delta_{S,0}, f_R = 0)$ [7]. Este ponto fixo concorda com o que foi observado no modelo com interações de longo alcance para o caso do tamanho do sistema tender a infinito. Pois com o aumento de N utilizado nas simulações com vizinhança global conseguimos observar a sobrevivência de S (figura 3.5 página 16), mostrando que os dois tipos de abordagem concordam.

Porém é importante ressaltar, que mesmo utilizando um tamanho de rede suficientemente grande, o modelo simulado através de autômato celular não pode ser considerado equivalente ao campo médio, devido ao número limitado de interações entre os competidores [57]. Para determinar a semelhança entre estes dois tipos de abordagem, na figura 4.2 comparamos as evoluções temporais das densidades de cada cepa para a solução do modelo de campo médio (linhas cheias) e para uma simulação com vizinhança global com 200×200 sítios (símbolos). É importante ressaltar que o tamanho de rede escolhido para gerar o resultado da figura 4.2 está em uma região que o comportamento mais provável é a sobrevivência de R , porém, para comparar o campo médio com a simulação gerada em uma rede relativamente pequena, escolhemos uma condição inicial que gera a sobrevivência de S .

A figura 4.2 mostra que a evolução temporal das densidades tanto na simulação de rede

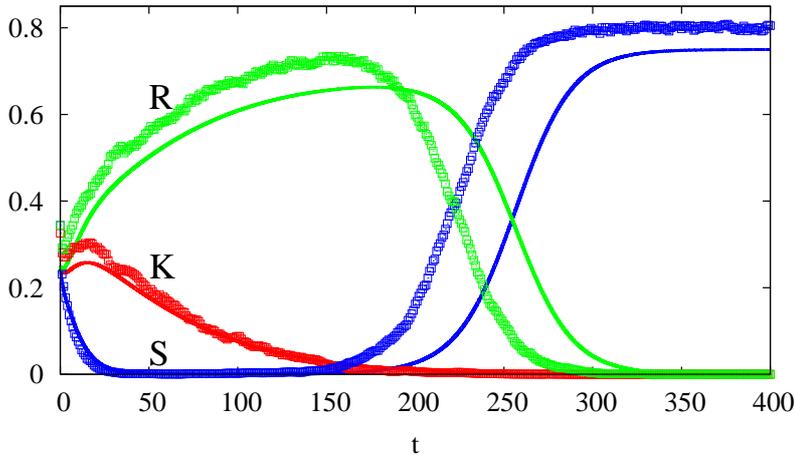


Figura 4.2: Evolução temporal das densidades de cada cepa para a solução modelo de campo médio, representada pelas linhas cheias. Também mostramos aqui a evolução temporal em uma rede com 200×200 sítios, representadas pelos símbolos. Em ambos os modelos durante o intervalo de $25 \leq t \leq 150$ a cepa S atinge frações muito próximas de zero, caracterizando um período de quase-extinção.

quanto no modelo de campo médio são muito parecidas. Uma importante característica em comum nos dois modelos, é que a cepa S passa por um *período de quase-extinção* [55] durante o qual ela atinge valores muito pequenos. Analisando a densidade da cepa S durante o período de quase-extinção, vemos que ela assume valores em torno de 10^{-4} . O que aproxima o sistema do ponto fixo instável no qual R sobrevive.

No modelo de campo médio as frações ocupadas por cada uma das cepas é um número real, determinado a partir de uma equação diferencial. Mesmo que a densidade de S se aproxime muito de zero, ainda assim é possível a recuperação da cepa S , que de fato ocorre. Porém na simulação em uma rede que possui um número limitado de sítios, a quase-extinção de S pode gerar uma extinção real desta cepa, pois uma fração pequena como a observada representa um número muito pequeno de sítios. Considerando os valores que f_S assume, o número de sítios pode eventualmente ficar igual a zero, o que representa a completa extinção de S . Quanto menor a rede utilizada nas simulações, menos provável é a sobrevivência de S durante o período quase-extinção. Caso a extinção de S ocorra, a cepa que vence a competição é a R , pois R é superior a K , a cepa remanescente. Podemos supor então que a dependência dos resultados finais em função do tamanho de rede, observada inicialmente na figura 3.5, pode ser gerada pela quase-extinção de S .

Ao analisar a relação de competição cíclica entre as cepas $S - R - K - S$, ilustrada na figura 7.1, é possível perceber que o mecanismo que torna possível a recuperação de S após passar pelo período de quase-extinção é gerado pela própria natureza cíclica da competição.

Seguindo a evolução temporal dada na figura 4.2, vemos que quando S atinge densidades muito baixas, R aumenta sua densidade, pois R apenas perde a competição para a variedade S . Porém, R vence a competição sobre a cepa K , então o aumento significativo da cepa R reduz o número de indivíduos da cepa K . Com a redução de indivíduos da cepa K , que produz a toxina que mata S , a cepa S acaba se recuperando da quase-extinção e vencendo a competição. Tal recuperação ocorre pois a cepa S apenas perde a competição para a variedade K que está com um número muito reduzido de indivíduos. A cepa S na presença de poucos indivíduos da cepa K possui uma taxa de morte muito pequena, o que permite que ela se recupere rapidamente da quase-extinção e vença a competição.

Portanto a recuperação da cepa S apenas ocorre pelo fato das cepas estarem conectadas de uma forma cíclica, onde uma redução acentuada da cepa S gera uma cadeia de eventos que tem o efeito de excluir a cepa K da comunidade. Acreditamos que o período de quase-extinção é uma característica comum aos modelos de competição cíclica. Anomalias envolvendo o tamanho do sistema utilizado nas simulações foram recentemente observadas em outros modelos de competição cíclica [58, 53], sem serem associadas a relação cíclica entre os competidores.

Em um trabalho de *Rulands et al* [59], posterior ao que identifica o período de quase-extinção (*Muller and Gallas* [55]), este efeito foi redescoberto. Foi observada neste trabalho para outro modelo de competição cíclica, a ocorrência de uma órbita heteroclínica, i.e. que conecta dois pontos fixos do sistema. Tal órbita no caso investigado causa dependência dos resultados finais em função do tamanho de sistema utilizado nas simulações. Ao considerarmos que a sobrevivência apenas de S ou de R são dois pontos fixos do sistema, vemos que o período de quase-extinção encontrado por nós, se assemelha ao que *Rulands et al* [59] consideraram uma órbita heteroclínica. Tal órbita não foi atribuída à natureza cíclica da competição, porém a observação de efeitos de tamanho de rede em outros modelos cíclicos reforça a hipótese de que a quase-extinção pode ser o gerador da dependência no tamanho da rede e uma característica comum aos modelos de competição cíclica.

4.2.2 Período de quase-extinção em função dos parâmetros de controle

Para testar numericamente a hipótese de que a quase-extinção de S é o mecanismo responsável pela dependência no tamanho da rede, devemos quantificar o período de quase-extinção para diferentes valores de parâmetros do modelo. Como quantificar o período de quase-extinção nas simulações do modelo de autômato celular demanda muito tempo computacional, seria interessante poder utilizar os resultados do modelo de campo médio

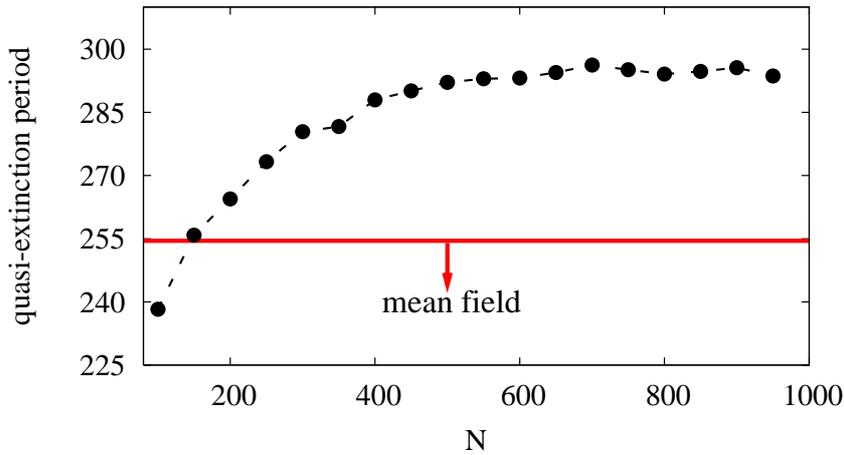


Figura 4.3: Médias dos períodos de quase-extinção sobre 300 condições iniciais para diferentes tamanhos de rede. Comparamos as médias com o resultado obtido a partir da solução das equações de campo médio (linha horizontal). Vemos que para redes com mais de 250×250 sítios o período de quase-extinção é maior que o resultado do modelo de campo médio. Porém ocorre uma convergência para tamanhos de redes com mais de 500×500 sítios para um valor 30 passos temporais acima do observado na solução do modelo de campo médio.

para tal estudo. Para garantir que os dois modelos apresentam resultados semelhantes, vamos analisar como a duração do período de quase-extinção é afetada pelo tamanho de rede usado nas simulações. E também se há diferenças significativas quando comparamos com o resultado obtido pelas equações de campo médio, para o conjunto padrão de parâmetros utilizado na literatura.

Para medir o período de quase-extinção computamos na solução das equações de campo médio quantos passos temporais f_S permanece menor do que f_R . O mesmo procedimento foi feito para simulações na rede, mas neste caso utilizamos uma amostra de 300 condições iniciais para determinar um período de quase-extinção médio. A figura 4.3 mostra o período de quase-extinção para diferentes tamanhos de rede, enquanto a linha horizontal marca o valor obtido a partir das equações de campo médio.

Vemos que o período de quase-extinção cresce com o tamanho de rede utilizado nas simulações, mas que para redes com mais de 500×500 sítios, ele converge para um valor apenas 30 passos temporais maior que o observado na solução do modelo de campo médio. Tal diferença pode ser gerada pelo fato de que o modelo de autômato define um número limitado de conexões entre os indivíduos, onde apenas oito sítios são escolhidos para interagir com o sítio que será atualizado, enquanto o modelo de campo médio considera que os sítios são atualizados interagindo com toda rede [57]. O período de quase-extinção é maior na simulação de rede pois reflete o fato que o número limitado de interações faz com que o

sistema leve mais tempo para atingir o estado assintótico.

Como encontramos uma diferença pequena entre o resultado do campo médio e da simulação na rede, vamos utilizar o período de quase-extinção obtido a partir das equações de campo médio para testar a influência deste sobre o tamanho de rede crítico onde o sistema passa da fase resistente para a fase sensível (N_c).

Vamos relacionar a duração do período de quase-extinção com o tamanho de rede crítico N_c , calculando para os mesmos intervalos de Δ_K , $\Delta_{S,0}$ e Δ_R estudados na figura 4.1 o período de quase-extinção obtido a partir das equações de campo médio.

A figura 4.4 mostra que para os três parâmetros investigados, N_c cresce com a duração do período de quase-extinção. O que reforça a idéia de que quanto mais tempo a cepa S permanecer com baixa densidade, mais provável é a ocorrência de sua extinção. Como este parece ser um comportamento comum do sistema, independente da taxa que variamos, vamos tentar encontrar uma lei comum que relacione os resultados obtidos. Para cada uma das curvas na figura 4.4 ajustamos os dados pelas seguintes exponenciais:

$$f(x) \simeq -1.1 + 4.0 \exp(0.011x) \quad \text{com a variação de } \Delta_K \quad (4.2.4)$$

$$g(x) \simeq -72.9 + 31.0 \exp(0.017x) \quad \text{com a variação de } \Delta_{S,0} \quad (4.2.5)$$

$$h(x) \simeq -111.8 + 8.8 \exp(0.015x) \quad \text{com a variação de } \Delta_R. \quad (4.2.6)$$

É possível observar que as taxas de crescimento das funções exponenciais ajustadas (4.2.6) possuem valores muito parecidos. Então, apesar da dependência de N_c com a duração do período de quase-extinção apresentar uma equação diferente para cada parâmetro que escolhermos variar, as taxas de crescimento exponenciais das equações são muito parecidas. Tal similaridade entre as taxas de crescimento mostra que o período de quase-extinção tem um efeito sobre o N_c que independe do parâmetro estudado, reforçando a hipótese de que o período de quase-extinção é o mecanismo responsável pela dependência no tamanho do sistema.

4.3 Efeito da “resolução” sobre o resultado das simulações

Acreditamos que a extinção de S é gerada devido ao número limitado de sítios na rede. A natureza discreta da rede implica em um número discreto de densidades possíveis para um estado, onde cada densidade deve ser um múltiplo de $1/N^2$. Definimos então $1/N^2$ como uma “resolução” para as densidades, onde uma densidade abaixo deste valor representa um

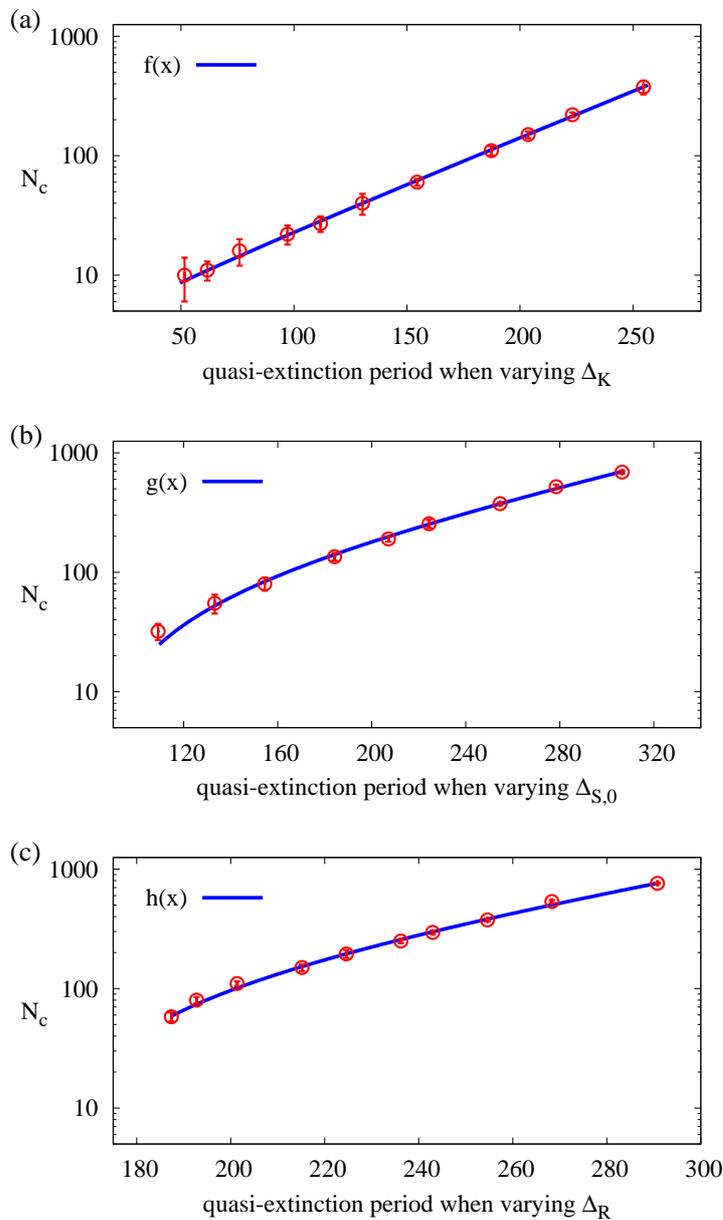


Figura 4.4: N_c em função do período de quase-extinção. Na figura (a) mostramos esta dependência para os mesmos onze valores de Δ_K estudados na figura 4.1(a). Na figura (b) utilizamos os nove valores de $\Delta_{S,0}$ estudados na figura 4.1(b). E na figura (c) utilizamos os nove valores de Δ_R estudados na figura 4.1(c). As curvas $f(x)$, $g(x)$ e $h(x)$ são ajustes exponenciais dos dados.

número nulo de sítios ocupados, e conseqüentemente a extinção da cepa em questão. Vamos medir então a influência desta resolução sobre o resultado final das simulações.

Ao analisar o período de quase-extinção, vemos que a sua duração (estudada na seção anterior) e o menor valor que a fração da cepa S assume durante este período, são afetados pela variação dos parâmetros do modelo. Portanto, outra quantidade que pode confirmar a influência do período de quase-extinção sobre a ocorrência de duas fases na simulação na rede, é o quanto a cepa S se aproxima de zero durante este período. Vamos definir como h , a menor densidade de S nas simulações de campo médio durante sua quase-extinção, e investigar como os parâmetros a afetam.

Inicialmente observamos que há uma conexão entre a duração da quase-extinção e h : quanto maior for a duração do período de quase-extinção, menor serão os valores de densidade h atingidos por S . Já vimos na seção anterior que a duração do período de quase-extinção afeta fortemente o N_c , agora vamos mostrar como h afeta esta quantidade.

Se h estiver próximo à resolução $1/N^2$, o número de sítios ocupados por S durante o período de quase-extinção é bem próximo a zero, o que potencializa a extinção de S . Seguindo este argumento, calculamos o valor de h para cada conjunto de parâmetros investigado na figura 4.4 e plotamos N_c^2 em função de $1/h$. Desta forma estamos relacionando a quantidade de sítios que a rede com tamanho crítico possui (N_c^2), com o número de sítios que uma rede deveria ter para que o h observado represente apenas um sítio ocupado pela cepa S ($1/h$), o que significa o limiar de extinção desta cepa. Com este procedimento, teremos três curvas relacionando $1/h$ e N_c^2 , cada uma feita utilizando os diferentes conjuntos de parâmetros previamente investigados na figura 4.4.

Na figura 4.5, os triângulos mostram os valores obtidos com o conjunto de parâmetros investigado na figura 4.4(a), onde o único parâmetro variado foi Δ_K , e os demais são mantidos constantes no valor padrão da literatura. O mesmo procedimento foi feito para os valores de $\Delta_{S,0}$ investigados em figura 4.4(b), representados pelos círculos, e para os valores de Δ_R , representado pelos quadrados. Podemos ver então na figura 4.5 que os pontos obtidos ao relacionar $1/h$ e N_c^2 , seguem o mesmo ajuste linear, apesar de serem obtidos ao variar parâmetros completamente diferentes. O eixo horizontal na figura 4.5 está em escala logarítmica para enfatizar a região do gráfico com maior densidade de pontos.

Portanto a figura 4.5 mostra claramente que o crescimento de N_c^2 com o inverso de h é uma característica robusta do modelo. Quanto menor for a densidade de S durante o período de quase-extinção, maior será a dependência do modelo em relação ao tamanho de rede utilizado. Além disso, o colapso de todas as curvas de variação de parâmetro em uma única curva sugere que a relação de h e N_c não depende do parâmetro que está sendo modificado no modelo.

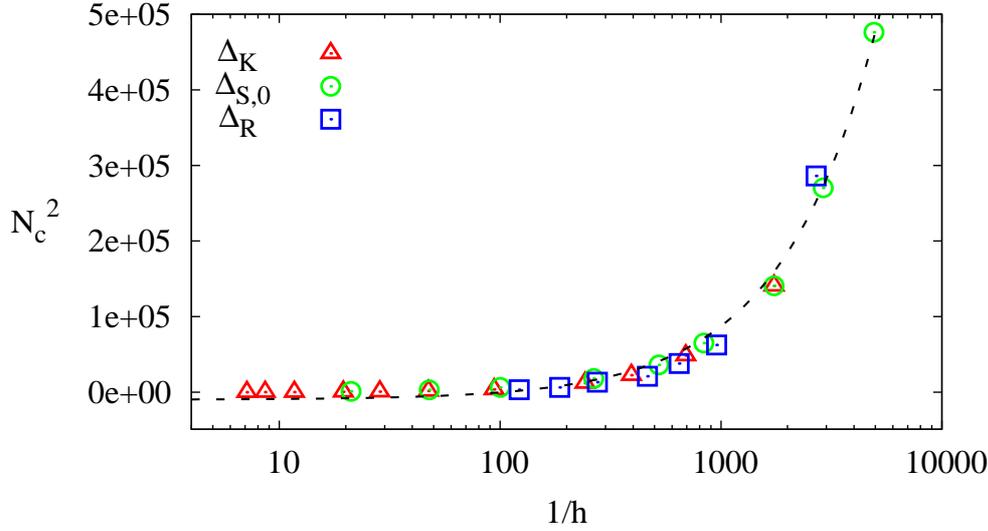


Figura 4.5: N_c^2 como função de $1/h$, o inverso da menor densidade de S durante o período de quase extinção. Os pontos foram determinados utilizando os diferentes conjuntos de parâmetros investigados na figura 4.4, variações em Δ_K são representadas por triângulos, Δ_R quadrados e $\Delta_{S,0}$ círculos. Os pontos obtidos foram aproximados pela curva pontilhada, dada pela equação $N_c^2 \simeq -10^4 + 97.39/h$. A mesma dependência linear para os pontos sugere que o crescimento de N_c com $1/h$ é uma característica geral que não depende do parâmetro variado.

4.4 Alterações do modelo de autômato para compatibilizar com experimentos

Neste seção investigamos mudanças que podemos realizar no modelo de autômato celular para compatibilizá-lo com os resultados experimentais. Inicialmente, investigamos o diagrama de fases do modelo a fim de procurar um conjunto de parâmetros mais adequado, ou seja, que gere a sobrevivência da cepa R sob a influência de mistura, a coexistência na situação sem mistura e que ainda represente uma competição cíclica.

4.4.1 Sobrevivência em função dos parâmetros de controle

Uma das alternativas para reproduzir os resultados experimentais da competição cíclica em uma comunidade de bactérias *E. coli*, é estudar o diagrama de fases do modelo a fim de encontrar valores de parâmetros que melhor reproduzam os resultados experimentais conhecidos na literatura. Vale ressaltar que o conjunto de parâmetros proposto na literatura [6] não tem relação com as características metabólicas das cepas envolvidas na competição. A única condição que a princípio os parâmetros devem satisfazer é a condição para competição cíclica apresentada no capítulo anterior (equação (3.2.2), página 14). Portanto o

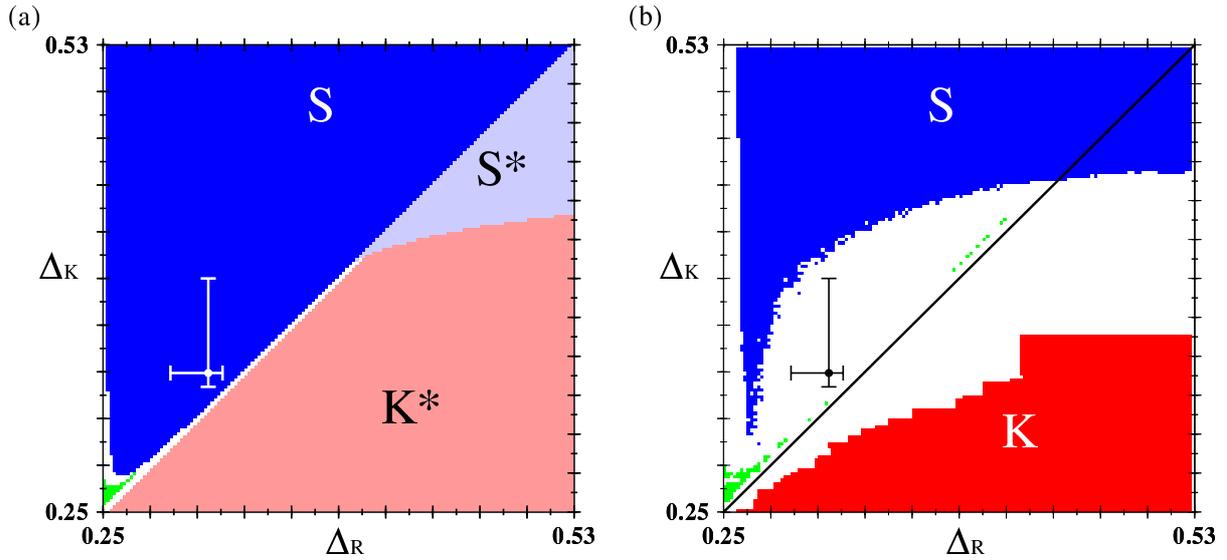


Figura 4.6: Diagrama de fases obtido a partir da solução do modelo de campo médio (figura(a)) e da simulação em uma rede com 500×500 sítios vizinhança local (figura(b)). Utilizamos os parâmetros fixos $\tau = 0.75$ e $\Delta_{S,0} = 0.25$, e variamos os parâmetros Δ_R e Δ_K . As diferentes cores indicam o resultado final da competição. Quando a cepa S vence a competição marcamos o ponto com a cor azul, quando R vence utilizamos a cor verde e quando K vence a cor vermelha. Na figura (a) as cores claras indicam as fases onde os parâmetros não obedecem a condição de competição cíclica dada na equação (3.2.2) e as cores escuras os conjuntos de parâmetros que obedecem tal condição. Em ambas as figuras as partes brancas representam a região onde ocorre a coexistência das três cepas, como na figura (b) a região de coexistência é grande, boa parte da fronteira entre a região cíclica e não-cíclica está na fase de coexistência. Identificamos então a região de competição cíclica como a que está acima da linha preta que cruza a diagonal. Delimitamos o intervalo de parâmetros Δ_K e Δ_R investigados na figura 4.1 (página 24) com a linha vertical e horizontal respectivamente. O ponto onde essas linhas se cruzam corresponde ao conjunto padrão de parâmetros investigado na literatura.

conjunto ideal de parâmetros é uma questão totalmente em aberto. Como podemos ver na figura 4.1, a mudança de um parâmetro tem um efeito importante sobre a dependência do resultado da competição quanto ao tamanho de rede utilizado nas simulações. Dependendo do parâmetro escolhido temos uma fase resistente muito pequena, onde praticamente não se observa a sobrevivência de R .

Para investigar de uma maneira sistemática o efeito da mudança dos parâmetros sobre o resultado final da competição, vamos analisar dois diagramas de fases: o diagrama de fases gerado a partir das equações de campo médio e outro gerado a partir de simulações em rede utilizando a vizinhança local. Estudando o diagrama de fases das equações de campo médio é possível testar um conjunto de parâmetros para o qual a sobrevivência de R seja o resultado final, desta forma seria possível observar a concordância das simulações com o resultado do experimento biológico para tamanhos grandes de rede. Já o diagrama de fases com vizinhança local mostra as regiões onde a coexistência das três cepas ocorre mesmo sob o efeito de mistura.

A figura 4.6(a) mostra as fases obtidas a partir da solução do modelo de campo médio. Nesta figura identificamos a fase onde S sobrevive com a cor azul, onde K sobrevive em vermelho e onde R sobrevive com a cor verde. A região onde os parâmetros obedecem a condição cíclica (equação (3.2.2), página.14) está indicada pelos tons escuros, e onde tal condição não é obedecida utilizamos tons claros. Apenas em uma região muito pequena, no lado esquerdo inferior do diagrama, a cepa R sobrevive. O comportamento predominante dentro da região de competição cíclica é a sobrevivência da cepa S . Tal situação também foi observada quando escolhemos outros parâmetros para serem variados; a sobrevivência de S é sempre o comportamento dominante, a sobrevivência de outra cepa apenas é possível fora da região cíclica ou no limite desta região.

Portanto ao analisar o efeito da mudança de parâmetros foi possível perceber que dentro da região de parâmetros que obedece a condição cíclica, o conjunto de parâmetros capaz de reproduzir no modelo de campo médio os resultados experimentais é muito pequeno e limitado à fronteira da região cíclica. Na figura 4.6 também indicamos o intervalo dos parâmetros Δ_K e Δ_R investigados na figura 4.1, onde o conjunto padrão de parâmetros da literatura é o cruzamento destas linhas. Como foi observado na figura 4.1, vemos que os parâmetros que geram os maiores valores de N_c estão mais próximos à fronteira onde a condição de competição cíclica deixa de ser obedecida.

Na figura 4.6(b) investigamos o diagrama de fases de uma simulação na rede com vizinhança local. Para determinar o resultado final para cada conjunto de parâmetros, realizamos a simulação em uma rede com 500×500 sítios por 4000 passos temporais. Se após os 4000 passos temporais nenhuma das cepas for extinta, consideramos que o com-

portamento para aquele ponto é a coexistência das três cepas. Estudando o resultado final das simulações na rede com vizinhança local podemos testar se o modelo concorda com o comportamento observado nos experimentos que usaram um meio de cultivo estático, onde é observada a coexistência das três cepas. Quanto ao tamanho de rede escolhido, vale a pena ressaltar que quanto maior o tamanho de rede investigado mais precisão teremos ao determinar as regiões de coexistência, pois evitamos situações como a gerada pelo período de quase-extinção, onde o pequeno número de sítios pode por em risco uma cepa que se aproxime muito do estado de extinção. Porém devido ao custo computacional para gerar esta figura, investigamos uma rede com 500×500 sítios.

A figura 4.6(b) mostra que há uma grande região de coexistência na parte central da figura. Em relação ao intervalo do parâmetro Δ_K investigado na figura 4.1(a), podemos ver que o limite superior deste intervalo, onde obtivemos N_c assumindo valores muito pequenos, onde praticamente não

é possível observar a fase resistente, corresponde exatamente a pontos próximos da região onde S sobrevive mesmo quando não há mistura. A falta de uma fase resistente perto da região onde S sobrevive é explicada pelo fato de S ser muito “forte” com estes parâmetros, vencendo a competição até mesmo sob interações locais, conhecidas por promover a coexistência das três cepas.

Também é possível observar na figura 4.6, próximo à diagonal que divide a região cíclica e não-cíclica, uma linha discreta de pontos verdes que marcam a sobrevivência de R . Esta linha está próxima a região onde N_c assume valores muito altos, para os quais é observado uma fase resistente muito grande. Tal superioridade de R também está refletida no resultado da simulação com interações locais.

4.4.2 Mudança de parâmetros no modelo de autômato celular estocástico

Como o resultado experimental para a competição com mistura é a sobrevivência apenas da cepa R , o conjunto mais adequado de parâmetros para reproduzir tais resultados com o modelo de autômato celular da forma que está, parece ser aquele onde o cruzamento das curvas N_c ocorre para tamanhos grandes de rede. Assim, é observada uma fase resistente maior, que faz com que as simulações em uma rede com vizinhança global concordem com os experimentos para intervalos maiores de N . A escolha de um conjunto de parâmetros que gera maior N_c reflete o fato que o período de quase-extinção de S durante a evolução temporal é muito longo, o que torna a recuperação de S um comportamento muito difícil de ser observado.

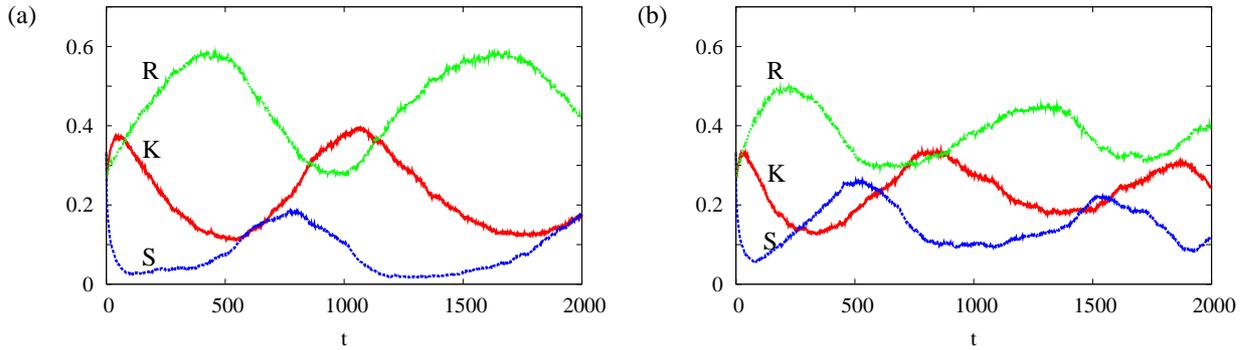


Figura 4.7: Evolução temporal das densidades de cada cepa em uma simulação em uma rede com 200×200 sítios com vizinhança local. Na figura (a) utilizamos o parâmetro $\Delta_K = 0.325$ e na figura (b) utilizamos $\Delta_K = 1/3$ (valor padrão utilizado na literatura). A coexistência das três cepas é observada em ambos os casos, com oscilações nas densidades de cada cepa. Para o novo conjunto de parâmetros as oscilações tem uma frequência menor e amplitude maior comparado ao conjunto padrão de parâmetros na literatura.

Como podemos observar na figura 4.1, Δ_K é o parâmetro que ao ser variado gera o maior crescimento de N_c . Vamos portanto investigar qual o efeito de mudar o parâmetro $\Delta_K = 1/3$ para $\Delta_K = 0.325$. Tal alteração representa uma pequena mudança no parâmetro, mas que afeta fortemente a dinâmica do modelo. Ao simular o modelo com vizinhança global e com o novo valor de Δ_K , não foi observada a sobrevivência de S para redes com menos de 2000×2000 sítios. Tamanhos de rede maiores não foram investigados devido ao alto custo computacional das simulações. Portanto, com uma pequena mudança no parâmetro Δ_K é possível tornar os resultados da simulação com vizinhança global mais robustos frente a variações no tamanho do sistema.

Para garantir que tal mudança de parâmetro é capaz de gerar uma maior concordância do modelo com os resultados experimentais, devemos testar qual o efeito que esta mudança de parâmetro tem quando a interação entre os sítios é dada por uma vizinhança local. A figura 4.7(a) mostra a evolução temporal das densidades usando o $\Delta_K = 0.325$ e na figura 4.7(b) o valor padrão $\Delta_K = 1/3$. É observada a coexistência das três cepas em ambos os casos, com oscilações nas densidades, sendo a frequência menor para o conjunto novo de parâmetros. Uma outra diferença entre as simulações nas figuras 4.7 (a) e (b) é a amplitude das oscilações. Para o conjunto novo de parâmetros a amplitude é maior comparada com a amplitude para o conjunto padrão. A densidade da cepa S se aproxima de zero durante a evolução temporal obtida com o conjunto novo de parâmetros, porém ela não assume valores tão baixos a ponto de comprometer sua sobrevivência, como ocorre durante o período de quase-extinção. Neste caso o tamanho de rede utilizado é de 200×200 sítios, um tamanho relativamente pequeno

para apresentar uma extinção no caso da densidade pequena comprometer a coexistência.

Portanto com uma pequena mudança em Δ_K foi possível fazer com o que o modelo reproduzisse os resultados experimentais mesmo em simulações com redes grandes. Uma das características determinando o aumento de N_c é a proximidade de um dos parâmetros da fronteira de competição cíclica. Caso na competição em laboratório, duas cepas tenham metabolismo semelhantes, com pouca diferença competitiva, observamos aqui que o efeito do tamanho da comunidade pode ser muito importante, fazendo com a recuperação de S seja um comportamento muito difícil de ser observado experimentalmente. Uma reconsideração dos parâmetros baseada nas características competitivas das três cepas pode esclarecer qual a importância real do tamanho da comunidade no experimento biológico e determinar se o modelo é adequado para reproduzir a competição.

Uma questão em aberto a respeito da dependência que o resultado final da competição tem em relação ao tamanho de rede investigado, é a possibilidade de observar tal comportamento na competição cíclica que ocorre em uma comunidade experimental das bactérias *E. coli*. Como foi citado anteriormente, os resultados experimentais [6] apontam a cepa R como a vencedora da competição quando o meio de cultivo sofria processos de mistura.

Um das hipóteses para explicar a discrepância entre os experimentos e o que é previsto em simulações que usam com redes de tamanhos grandes, é que o tamanho do meio de cultivo da comunidade de bactérias não é grande o suficiente, caracterizando um comportamento dentro da fase resistente do modelo. A observação das duas fases no modelo sugere então um experimento biológico adicional: observar se com um aumento do meio de cultivo das bactérias é observada a sobrevivência da cepa S . Tal experimento poderia ser feito através da placa com mistura, analisando o efeito de diferentes tamanhos de placas sobre o resultado final da competição.

Capítulo 5

Modelo de equações diferenciais parciais para a competição das *E. coli*

Propomos neste capítulo um modelo de equações diferenciais parciais (EDP) para modelar a competição cíclica entre as três cepas. Para tal, adaptamos as equações de campo médio introduzindo um termo difusivo, e incluímos a competição explícita por espaço nas equações. Com este modelo obtemos coexistência quando o coeficiente de difusão utilizado é pequeno, e sobrevivência apenas da cepa S quando aumentamos o coeficiente. Além disso, introduzimos uma mistura caótica no modelo para simular o experimento biológico onde isto ocorre, e observamos que tanto R quanto S podem ser a cepa sobrevivente, dependendo da frequência de mistura utilizada.

5.1 Modelo de equações diferenciais parciais

Modelos de equações diferenciais parciais tem sido amplamente utilizados na modelagem de sistemas biológicos [60, 61, 62, 63, 64, 65]. No estudo de dinâmica populacional, o uso de equações diferenciais parciais é feito principalmente em alguns modelos de competição do tipo predador-presa [66, 67, 68, 69, 70]. Em modelos para competição cíclica, equações diferenciais parciais são utilizados principalmente para investigar a formação de padrões espaciais em competições do tipo *May e Leonard* [36, 37]. O principal objetivo de estudar a formação dos padrões espaciais, é relacionar o que é observado nas equações diferenciais parciais com os padrões formados em autômatos celulares estocásticos que incluem mobilidade dos indivíduos entre os sítios [36, 37, 54, 71]. Com um conjunto de equações diferenciais parciais é possível determinar algumas propriedades matemáticas dos padrões observados e relacioná-las com os parâmetros do modelo [36].

Porém, este tipo de abordagem ainda não é muito aplicado em competições cíclicas que descrevem sistemas biológicos. Acreditamos que o uso de equações diferenciais parciais permite obter uma descrição mais realista da competição. Por exemplo, no caso da competição

entre as três cepas de *E. coli*, uma das vantagens que podemos citar em relação ao modelo de autômato celular é a possibilidade de definir a densidade de cada cepa em cada ponto do sistema. Neste caso não temos apenas uma cepa ocupando cada região do espaço, e sim uma densidade de indivíduos, o que torna o processo de invasão de uma cepa sobre a outra mais realista, já que a ocupação do espaço em uma comunidade biológica ocorre gradualmente [72], e não em estados discretos.

5.1.1 Modelo de equações diferenciais parciais para a competição do tipo May e Leonard

O modelo mais simples de competição cíclica conhecido é um modelo do tipo *May e Leonard*. Como discutido na seção 2.3.1 (página 7), apesar de muito simples, ele serve de base para o entendimento de competições cíclicas mais complexas por gerar alguns comportamentos comuns a todos os modelos de competição cíclica. Para obter as equações espaciais para este modelo, inclui-se nas equações de campo médio um termo difusivo, definindo uma grade onde cada ponto do espaço passa a ter uma densidade para cada um dos três competidores [36]. As equações passam a ser escritas como:

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D \frac{\partial^2 a}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 a}{\partial y^2} + a[\mu(1 - a - b - c) - \sigma c] \quad (5.1.1)$$

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 b}{\partial y^2} + b[\mu(1 - a - b - c) - \sigma a] \quad (5.1.2)$$

$$\frac{\partial c}{\partial t} = D \frac{\partial^2 c}{\partial x^2} + D \frac{\partial^2 c}{\partial y^2} + c[\mu(1 - a - b - c) - \sigma b]. \quad (5.1.3)$$

Para resolver as equações (5.1.1)-(5.1.3), e as demais equações diferenciais parciais a serem apresentadas neste trabalho, vamos utilizar o método de integração numérica de diferenças finitas [73, 74]. Este método consiste em dividir as equações diferenciais parciais a serem integradas em duas partes, como segue:

$$\frac{\partial u(x, y, t)}{\partial t} = F(x, y, t) + D \nabla^2 u(x, y, t), \quad (5.1.4)$$

onde $F(x, y, t)$ corresponde aos termos que fornecem as taxas de reprodução e morte dos competidores nas equações (5.1.1)-(5.1.3), cuja natureza da interação é local e que estão presentes também nas equações de campo médio, e o termo $D \nabla^2 u(x, y, t)$ corresponde a parte difusiva da equação. Para resolver numericamente uma equação como a equação (5.1.4), dividimos o espaço em uma rede de quadrados com lado Δl e o tempo em intervalos de tamanho Δt . Para cada ponto da rede calcula-se as densidades de cada competidor da

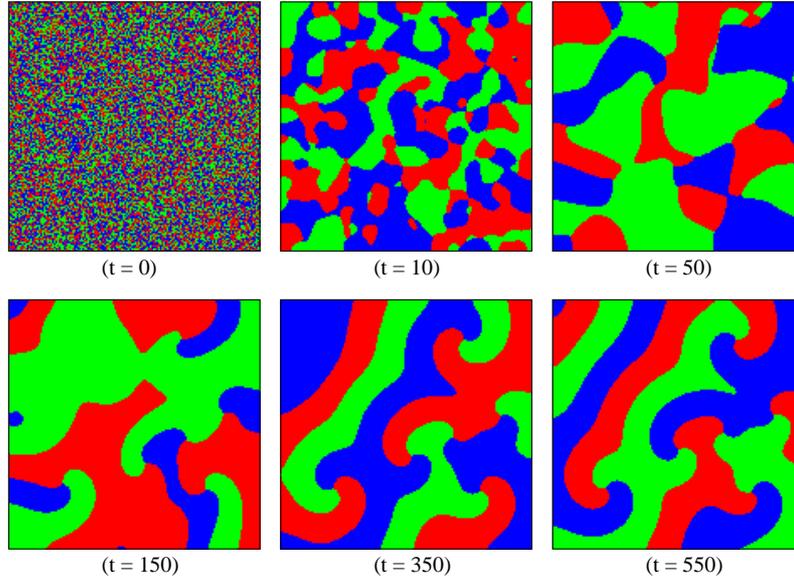


Figura 5.1: Evolução das densidades do competidores a , b e c , de acordo com as equações (5.1.1)-(5.1.3), quando $D = 1$, $\sigma = 0.60$ e $\mu = 0.30$. O espaço foi dividido em 150×150 pontos, e com condições de contorno fixas em zero. A condição inicial neste caso foi gerada aleatoriamente, onde cada ponto do espaço tem um dos competidores iguais a 0.25 e os demais iguais a zero. Para visualizar a evolução temporal, utilizamos cores distintas para representar o competidor que assume a maior densidade naquele local. Percebemos que mesmo com uma distribuição inicial aleatória, ocorre após alguns passos a formação de padrões dominados pelo mesmo competidor, tal comportamento garante a coexistência dos três tipos de competidores.

seguinte forma:

$$\begin{aligned}
 u(x, y, t + \Delta t) = & F(x, y, t)\Delta t + u(x, y, t) \\
 & + D \left(\frac{\Delta t}{\Delta l^2} \right) \left[u(x + \Delta l, y, dt) + u(x - \Delta l, y, t) \right. \\
 & \left. + u(x, y + \Delta l, t) + u(x, y - \Delta l, t) - 4u(x, y, t) \right]. \quad (5.1.5)
 \end{aligned}$$

Sendo a condição para obter uma solução estável dada por: $\left(\frac{dt}{dl^2} \right) < \frac{1}{4}$.

Resolvemos as equações (5.1.1)-(5.1.3) dividindo o espaço em 150×150 pontos e utilizando condições de contorno de Dirichlet, fixas em zero nas bordas, o que representa a falta de indivíduos nas paredes do experimento. Utilizamos os mesmos parâmetros investigados no modelo de campo médio na seção 2.3.1 ($\sigma = 0.60$ e $\mu = 0.30$), e testamos dois tipos diferentes de condições iniciais. O primeiro tipo de condição inicial é gerado aleatoriamente,

onde para cada ponto do sistema distribuimos um dos competidores com densidade igual a 0.25 e os demais com densidades iguais a zero. O competidor diferente de zero em cada ponto do sistema é decidido aleatoriamente.

A figura 5.1 mostra quadros da evolução temporal desta simulação. Em cada ponto atribuímos uma cor para indicar o competidor mais abundante naquele ponto: vermelho para a , verde para b e azul para c . Deve-se portanto tomar muito cuidado ao interpretar estas figuras, pois ao contrário do que acontecia no modelo de autômato celular, a ausência de uma cor no sistema não significa que o competidor correspondente a aquela cor está extinto, e sim que ele não é o mais abundante em nenhum ponto do sistema. Podemos então em algumas situações pensar que o competidor desapareceu do sistema, sendo que ele pode voltar a dominar alguma região, e voltarmos a visualizá-lo. É importante neste caso sempre analisar as densidades de cada competidor para declarar o vencedor.

Na figura 5.1 vemos que o sistema rapidamente se organiza formando padrões espirais que se deslocam. O aparecimento de espirais é um comportamento esperado para este modelo ao introduzir mobilidade para os indivíduos, não restrito ao uso de equações diferenciais parciais. Em estudos anteriores [37], com simulações do modelo de *May e Leonard* utilizando um autômato celular estocástico e introdução da mobilidade dos indivíduos na rede, são observados os mesmos padrões em espiral .

Vale lembrar aqui, que o modelo de *May e Leonard* na aproximação de campo médio, isto é, sem a componente espacial, não gera coexistência dos competidores, como já fora visto na seção 2.3.1. Ao introduzir a componente espacial no modelo através da difusão nas equações diferenciais parciais, ocorre a formação de padrões espaciais, que permitem a manutenção da coexistência, uma característica comum e desejada nos modelos de competição cíclica com interações de curto alcance.

Na figura 5.2, mostramos o que ocorre na evolução temporal para uma condição inicial não-aleatória. Tal condição inicial, como podemos ver no quadro para $t = 0$, consiste em distribuir cada tipo de competidor a , b e c em círculos separados espacialmente, que formam uma distribuição triangular simétrica centrada. Esta distribuição forma durante a evolução temporal uma única estrutura espiral no centro do sistema, que suporta a coexistência dos três competidores. Investigar uma condição inicial deste tipo é útil, pois ela retrata com maior fidelidade o tipo de distribuição inicial de indivíduos realizada em um experimento de laboratório, onde distribuem-se colônias de cada cepa em pontos isolados da placa de cultivo, sem ocorrer uma mistura inicial entre elas [6].

Na figura 5.3 comparamos as evoluções temporais das densidades médias de cada um dos competidores na rede. A densidade média de um tipo de indivíduo no sistema é obtida quando somamos as densidades em cada ponto de integração espacial, e normalizamos pelo

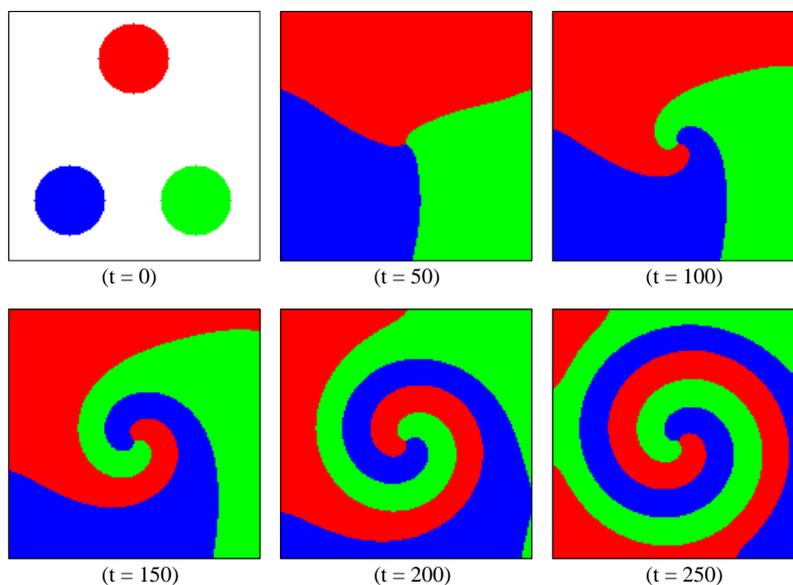


Figura 5.2: Evolução das densidades do competidores a , b e c , de acordo com as equações (5.1.1)-(5.1.3), quando $D = 1$, $\sigma = 0.60$ e $\mu = 0.30$. O espaço foi dividido em 150×150 pontos e foi utilizado como com condições de contorno as densidades fixas em zero. Plotamos para cada ponto no espaço o competidor que assume a maior densidade como foi feito na figura 5.1. A condição inicial neste caso foi gerada posicionando três círculos na rede, cada um ocupado por apenas um competidor, e as demais regiões com zero competidores, indicadas pela cor branca.

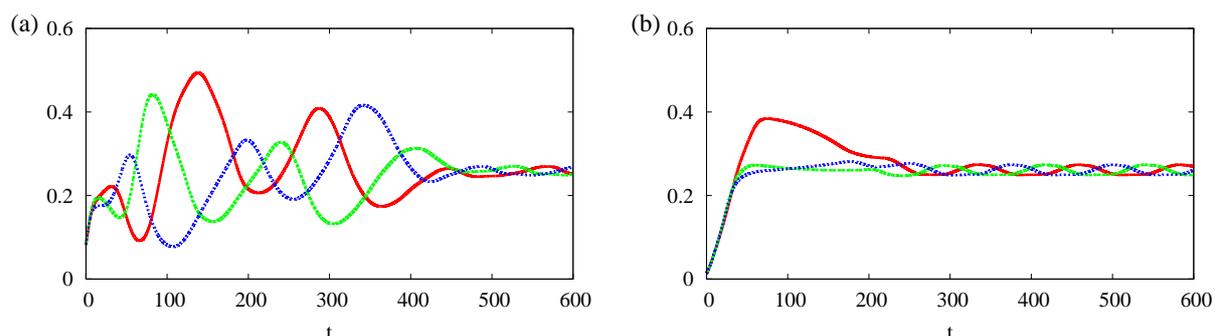


Figura 5.3: Evolução temporal das médias das densidades de cada competidor. A figura (a) mostra a evolução temporal para condição inicial aleatória (figura 5.1). A figura (b) a evolução temporal onde os competidores foram inicialmente distribuídos em círculos separados na rede (figura 5.2). Vemos que nas duas figuras as densidades de cada competidor convergem para oscilações em torno de um mesmo valor, sendo que para a simulação gerada a partir da condição inicial aleatória, o sistema oscila por um tempo maior até convergir.

número de divisões espaciais utilizadas. A figura 5.3(a), mostra o resultado para a condição inicial aleatória, cuja evolução temporal foi apresentada na figura 5.1, e a figura 5.3(b) a evolução temporal das densidades obtida a partir da distribuição inicial dos indivíduos em círculos (figura 5.2). Percebemos que as densidades convergem para oscilações em torno de um ponto. E que a evolução temporal gerada a partir da condição inicial aleatória demora mais tempo para convergir para oscilações em torno de um valor.

Adicionalmente testamos outras variações do modelo, como por exemplo a introdução de diferentes valores de σ e μ para cada um dos competidores. A principal alteração na evolução temporal nestes caso foi o tamanho dos padrões espaciais dominados por cada competidor. Quando os parâmetros de um competidor para outro diferem muito, foi observada a perda da coexistência com a sobrevivência de apenas um competidor.

5.1.2 Proposta inicial de modelo para competição das *E. coli*

Com base nos resultados observados com o uso de equações diferenciais parciais para o modelo de *May e Leonard*, estamos interessados em obter um modelo de equações diferenciais parciais para a competição entre as três cepas das bactérias *E. coli*, que envolve relações de competições cíclicas mais complexas. Na literatura esta competição foi bastante modelada usando autômatos celulares estocásticos e a aproximação de campo médio. Uma investigação desta dinâmica em um modelo contínuo e que leve em conta a componente espacial, vai permitir observar diferenças entre as abordagens contínua e discreta, e também gerar um modelo base para competições cíclicas ainda mais complexas e realistas.

A primeira aproximação realizada para obter um modelo espacial é introduzir a componente espacial, definindo uma densidade de indivíduos para cada ponto do espaço, e a difusão dos indivíduos nas equações de campo médio. Relembrando que a aproximação de campo médio para a competição entre as três cepas de *E. coli* é descrita pelas seguintes equações:

$$\dot{f}_K = f_K(1 - f_K - f_S - f_R) - \Delta_K f_K \quad (5.1.6)$$

$$\dot{f}_R = f_R(1 - f_K - f_S - f_R) - \Delta_R f_R \quad (5.1.7)$$

$$\dot{f}_S = f_S(1 - f_K - f_S - f_R) - (\Delta_{S,0} + \tau f_K) f_S, \quad (5.1.8)$$

discutidas na seção 4.2.1 (página 26). Vamos utilizar então a aproximação de campo médio para escrever um modelo de equações diferenciais parciais. Assim como fizemos para o modelo de *May e Leonard*, definimos para cada ponto do espaço uma densidade para cada cepa e incluímos um termo difusivo. Desta forma o modelo de competição com componente

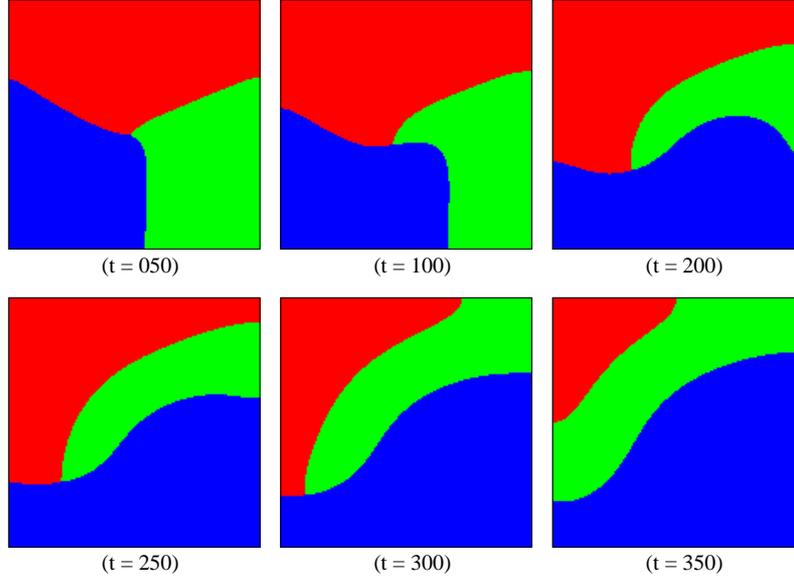


Figura 5.4: Evolução das densidades das três cepas, de acordo com as equações (5.1.9)-(5.1.11) quando $D = 1$ e os parâmetros $\Delta_K = 1/3$, $\Delta_R = 10/32$, $\Delta_{S,0} = 0.25$ e $\tau = 3/4$ (parâmetros padrões da literatura para modelar a competição das *E. coli* [7, 6]). Utilizamos as cores para identificar em cada ponto o competidor que assume a maior densidade: vermelha para K , verde para R e azul para S . A coexistência não é observada neste caso, sobrevivendo apenas a cepa S , como podemos perceber nas figuras, ela tem uma capacidade de invasão muito superior as demais.

espacial é escrito da seguinte forma:

$$\frac{\partial f_K}{\partial t} = D\nabla^2 f_K + f_K(1 - f_K - f_S - f_R) - \Delta_K f_K \quad (5.1.9)$$

$$\frac{\partial f_R}{\partial t} = D\nabla^2 f_R + f_R(1 - f_K - f_S - f_R) - \Delta_R f_R \quad (5.1.10)$$

$$\frac{\partial f_S}{\partial t} = D\nabla^2 f_S + f_S(1 - f_K - f_S - f_R) - (\Delta_{S,0} + \tau f_K)f_S, \quad (5.1.11)$$

Inicialmente vamos testar os seus resultados utilizando os parâmetros nos valores padrão da literatura do modelo de autômato celular ($\Delta_K = 1/3$; $\Delta_{S,0} = 1/4$; $\Delta_R = 10/32$; $\tau = 3/4$), e o coeficiente de difusão ($D = 1$).

A figura 5.4 mostra a evolução temporal das equações (5.1.9)-(5.1.11) quando utilizamos como condição inicial uma distribuição dos competidores em regiões circulares, igual a que foi usada na figura 5.2. Adotamos a seguinte notação para representar a abundância de cada cepa no espaço: nos pontos onde K é a cepa mais abundante utilizamos a cor vermelha, onde S é mais abundante a cor azul, e onde R é mais abundante a cor verde. Neste caso,

ao contrário do que foi observado quando introduzimos a componente espacial no modelo de *May e Leonard* (figuras 5.1 e 5.2), a coexistência dos três competidores não é observada, sendo que apenas a cepa S sobrevive. Esta é a mesma cepa que sobrevive ao simular a competição utilizando o modelo de campo médio. Portanto as equações (5.1.9)-(5.1.11), apesar de introduzirem a componente espacial na competição, não foram eficientes em fazer com que o efeito da componente espacial preserve a coexistência.

Uma das causas para a não coexistência observada na figura 5.4, é que a capacidade de S invadir a região dominada por R (azul invadir verde) é muito grande se comparada com a capacidade de K invadir S (vermelho invadir azul) e de R invadir K (verde invadir vermelho). Resolvemos as equações (5.1.9)-(5.1.11) utilizando outras condições iniciais, e mesmo assim a cepa S também foi a única a sobreviver. Mesmo utilizando o parâmetro que controla a difusão (D) menor que um, o que afetaria um pouco a capacidade de invasão de uma cepa sobre a outra, a coexistência não é observada. Vemos portanto que o modelo dado pelas equações (5.1.9)-(5.1.11) não é adequado para reproduzir a competição entre as três cepas, pois a componente espacial não é suficiente para garantir a coexistência entre os competidores. Para obter um modelo que represente a coexistência sob interações locais entre os competidores, será necessário sugerir algumas modificações na dinâmica da competição.

5.2 Modelo com competição explícita por espaço

Ao analisar o modelo de autômato celular para a competição entre as bactérias, vemos que as três cepas competem basicamente por espaço, representado pelos sítios vazios no modelo de autômato celular, e por meio de cultivo no experimento. Como o número total de sítios é limitado, e um sítio só pode ser ocupado por uma cepa de cada vez, a competição por espaço se torna explícita. Tal competição por espaço deve ficar bem clara no modelo pois é este o principal mecanismo gerador da competição cíclica na comunidade real de *E. coli*.

Ao analisar o modelo de equações diferenciais parciais que propomos nas equações (5.1.9)-(5.1.11), vemos que apenas ocorre um “ataque” direto de uma cepa sobre a outra, ou seja, uma competição explícita por espaço, no caso da interação $K - S$. Para as demais relações competitivas, é a vantagem metabólica que garante tanto a superioridade de uma cepa sobre a outra quanto o caráter cíclico da competição. Percebemos então que a competição por espaço não se torna tão clara no modelo de equações diferenciais parciais (equações (5.1.9)-(5.1.11)), quanto ela é no modelo de autômato celular. Apesar de uma vantagem metabólica maior garantir uma ocupação mais efetiva do espaço disponível no sistema, como não há uma restrição explícita em relação ao espaço, tal vantagem não é tão

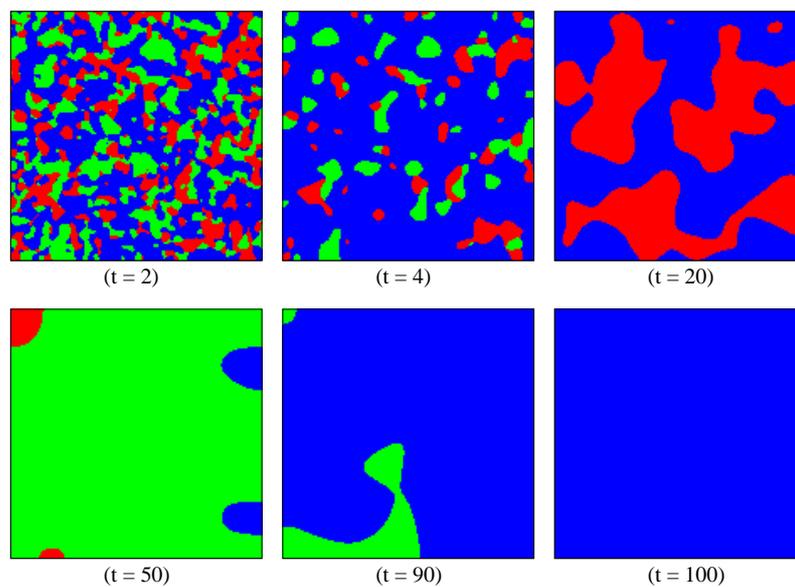


Figura 5.5: Evolução das densidades das três cepas, de acordo com as equações (5.2.1)-(5.2.3) com $D = 1$ e os parâmetros Δ_K , Δ_R , $\Delta_{S,0}$ e τ nos valores padrões da literatura [7, 6]. O espaço foi dividido em uma rede de 150×150 pontos e condições de contorno fixas em zero. A condição inicial foi gerada aleatoriamente e as cores indicam o competidor mais abundante como na figura 5.4. A coexistência neste caso não ocorre, apesar de inicialmente observarmos a formação de padrões espaciais no sistema, eles rapidamente desaparecem, sobrevivendo apenas S .

forte no modelo.

No modelo dado pelas equações (5.1.9)-(5.1.11), o único fator limitante de crescimento é o termo $1 - f_K - f_S - f_R$. No autômato os espaços livres são “disputados” entre as três cepas, já no modelo de equações diferenciais parciais, uma cepa não é limitada diretamente pela cepa que a vence.

Considerando a ausência de uma disputa explícita por espaço, introduzimos uma aproximação para considerar este efeito de disputa por espaço no sistema, reescrevendo as equações da seguinte forma:

$$\frac{\partial f_K}{\partial t} = D\nabla^2 f_K + f_K(1 - f_K - f_S - f_R)(1 - f_R) - \Delta_K f_K \quad (5.2.1)$$

$$\frac{\partial f_R}{\partial t} = D\nabla^2 f_R + f_R(1 - f_K - f_S - f_R)(1 - f_S) - \Delta_R f_R \quad (5.2.2)$$

$$\frac{\partial f_S}{\partial t} = D\nabla^2 f_S + f_S(1 - f_K - f_S - f_R) - (\Delta_{S,0} + \tau f_K) f_S. \quad (5.2.3)$$

Note que foi introduzido o termo $(1 - f_R)$ no crescimento da cepa K (equação (5.2.1)). Com isso introduzimos explicitamente a competição que ocorre entre R e K , onde a cepa R tem um custo metabólico menor, portanto sua presença prejudica K na competição pelo espaço. A mesma aproximação foi feita na equação (5.2.2), onde introduzimos o termo $(1 - f_S)$, visto que a cepa S tem vantagem metabólica sobre R , e com isso também prejudica seu crescimento. Também vale notar que a equação (5.2.3) não foi alterada, visto que a cepa S tem o metabolismo mais eficiente dentre as três cepas, sendo o único fator limitante ao seu crescimento o aumento da taxa de morte na presença da cepa K , devido ao contato com a toxina. Este fator já foi levado em conta no aumento da taxa de morte de S em função da fração de indivíduos da cepa K . Reescrevemos portanto as equações, introduzindo um efeito prejudicial para o crescimento de uma cepa quando esta divide espaço com outra de metabolismo mais eficiente.

Vamos novamente testar o modelo utilizando dois tipos de condição inicial: aleatória e distribuição das cepas em círculos isolados. Na figura 5.5, mostramos a evolução temporal gerada pelas novas equações (5.2.1)-(5.2.3), utilizando uma condição inicial aleatória. Neste caso a coexistência das três cepas não é observada, sobrevivendo novamente apenas a cepa S . A formação de padrões espaciais ocorre, mas após $t = 100$ as densidades das cepas R e K vão a zero.

Na figura 5.6, distribuimos as cepas em círculos separados na condição inicial. Neste caso

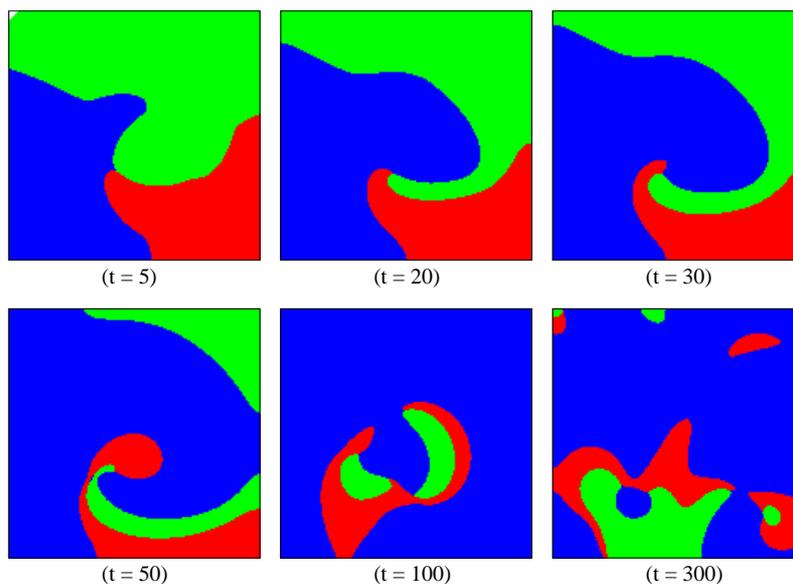


Figura 5.6: Evolução das densidades das três cepas para o mesmo modelo utilizado na figura 5.5. Neste caso a condição inicial não é aleatória, e distribuímos as três cepas em círculos na condição inicial, assim como foi feito na figura 5.3. Neste caso é observada a coexistência das três cepas, com a cepa S dominando um tamanho maior do sistema do que as outras duas cepas.

a coexistência é observada, gerando o comportamento esperado para competições cíclicas com componente espacial e interações locais. Podemos perceber na figura 5.6, que as invasões de todas as cepas tem um papel significativo na dinâmica do modelo, diferente do que foi observado na figura 5.4, onde apenas a cepa S fazia uma invasão efetiva. Portanto as modificações introduzidas no modelo de equações diferenciais parciais foram efetivas ao gerar coexistência e equilibrar a eficiência das invasões das cepas R e K . Apesar de não vencer mais a competição, notamos na figura 5.6, é que a fração da cepa S na rede é maior que a dos outros competidores.

Na figura 5.7 plotamos as densidades médias das três cepas da evolução temporal que

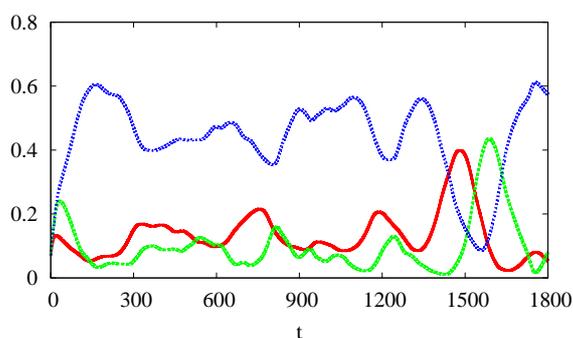


Figura 5.7: Evolução temporal das médias das densidades médias de cada competidor medida na evolução temporal que está na figura 5.6.

está na figura 5.6. Assim como percebe-se na figura 5.6, as cepas K e R assumem as menores densidades, porém, elas não são pequenas o suficiente para promover a extinção destas cepas, garantindo assim a coexistência. Outro ponto a ser notado nesta figura, é o comportamento oscilatório que as densidades médias apresentam. Tais oscilações são uma característica típica e esperada em modelos de competição cíclica, pois estão relacionadas com a alternância do domínio de um competidor sobre o outro.

A partir das simulações preliminares, vimos que com o modelo proposto nas equações (5.2.1)-(5.2.3), foi possível gerar coexistência das três cepas a partir da introdução de uma componente espacial e observar comportamento equivalente ao gerado no modelo de autômato estocástico com vizinhança local. Ao propor o modelo, foi necessária a introdução de uma competição explícita por espaço, já que ao contrário do que ocorre no modelo de autômato, o número de “posições” que as cepas podem ocupar no espaço não é limitado.

5.2.1 Estabilidade da coexistência em função da difusão

Uma questão importante a ser testada no novo modelo proposto para a competição das *E. coli*, é a identificação dos conjuntos de parâmetros que geram a coexistência das três cepas, já que este é o resultado do experimento em uma comunidade com interações locais. Para visualizar a dependência do resultado final em função dos parâmetros utilizados, geramos um espaço de fase do mesmo tipo do que foi apresentado na figura 4.6 página 34. Vamos apresentar no espaço de fase o comportamento assintótico das equações (5.2.1)-(5.2.3), conforme variamos os parâmetros Δ_K e Δ_R . A notação escolhida para o espaço de parâmetros é utilizar a cor branca para conjuntos de parâmetros que suportam a coexistência, azul para parâmetros que geram a sobrevivência de S , verde para sobrevivência de R e vermelho para sobrevivência de K . Os conjuntos de parâmetros marcados com a cor cinza representam pontos para os quais a relação entre os parâmetros não satisfaz a condição de competição cíclica (equação (3.2.2)), ou seja, regiões onde o modelo está fora da região de interesse deste trabalho.

Na figura 5.8 mostramos dois espaços de fase, onde além de variarmos os parâmetros Δ_K e Δ_R , visualizamos o efeito do valor do coeficiente de difusão sobre o resultado final da competição. Utilizamos condições iniciais aleatórias por elas serem as menos robustas para suportar a coexistência, como visto pelos resultados apresentados nas figuras 5.5 e 5.6. Na figura 5.8(a) resolvemos as equações com o coeficiente de difusão $D = 0.1$ e na figura 5.8(b) com $D = 0.5$. Podemos ver que no espaço de fases onde utilizamos $D = 0.1$, ocorre uma região considerável de parâmetros que suporta a coexistência das três cepas. Ao aumentarmos a mobilidade dos indivíduos, aumentando o coeficiente de difusão para $D =$

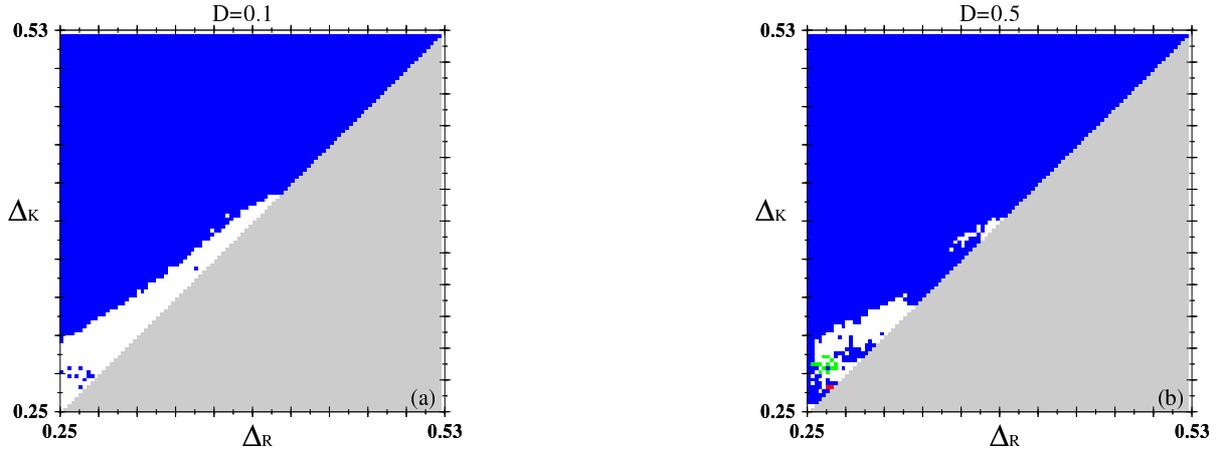


Figura 5.8: Diagrama de fases das equações (5.2.1)-(5.2.3) quando resolvidas a partir de uma condição inicial aleatória. Para cada conjunto de parâmetros estudado, plotamos o resultado obtido após $t = 3000$. Usamos a cor verde para representar conjuntos de parâmetros onde R sobrevive, azul quando S sobrevive, vermelho quando K sobrevive e branco quando a coexistência das três cepas ocorre. A cor cinza é utilizada para regiões onde os parâmetros não satisfazem a condição de competição cíclica (equação 3.2.2). Variamos os parâmetros Δ_K e Δ_R , e fixamos $\Delta_{S,0} = 1/4$ e $\tau = 3/4$. Na figura (a) utilizamos uma taxa de difusão $D = 0.1$, onde observamos uma região considerável de parâmetros capazes de gerar a coexistência e reproduzir os resultados experimentais. Já na figura (b) utilizamos $D = 0.5$, onde é possível observar que o aumento da mobilidade reduziu a região de coexistência.

0.5 (figura 5.8(b)), observamos uma perda da coexistência em muitos pontos do espaço de fase, onde ao utilizar o coeficiente de difusão menor a coexistência ocorria. Podemos concluir a partir destas duas figuras, que quanto maior a mobilidade dos indivíduos, mais suscetível a extinção estão as estratégias competitivas, e menor será o intervalo de parâmetros onde o modelo concorda com a coexistência observada experimentalmente.

A perda de coexistência que é observada com o aumento do coeficiente de difusão, é um efeito esperado no modelo para que ele reproduza satisfatoriamente as interações entre as cepas de *E. coli*. A perda da coexistência através de uma maior mobilidade dos indivíduos não é um efeito que ocorre apenas na competição entre as *E. coli*, mas também é um efeito geral de modelos de competição cíclica [37]. A perda de coexistência é observada no experimento biológico quando as interações entre os indivíduos são de longo alcance, ou seja, quando ocorre uma forma de mistura que aproxima indivíduos de diferentes regiões. O aumento do coeficiente de difusão, gera uma maior mistura entre os indivíduos que ocupam diferentes regiões do sistema, promovendo com isso a perda da coexistência.

É importante ressaltar a respeito do efeito do coeficiente de difusão sobre a coexistência, que até certo ponto ele promove a coexistência, visto que se ele fosse nulo teríamos uma

evolução temporal dada exclusivamente pelas equação de campo médio, que geram a exclusão competitiva com a sobrevivência apenas de S . Porém o coeficiente de difusão não pode ultrapassar um certo limite, pois ao invés de promover a coexistência através da interação entre os diferentes pontos do sistema, ele estaria aumentando muito a distância de interação, e prejudicando a coexistência como vimos na figura 5.8

5.2.2 Introdução da mistura no modelo

Já mostramos que a competição descrita pelas equações diferenciais parciais (5.2.1)-(5.2.3) é capaz de gerar coexistência sob interações locais, promovidas por um coeficiente de difusão baixo. Vamos testar agora o modelo quando introduzimos uma mistura entre o indivíduos e determinar se ela promove a sobrevivência de apenas uma cepa. Para propor uma mistura para ser introduzida no modelo de equações diferenciais parciais, vamos implementar um processo parecido com uma das aproximações utilizadas no modelo de autômato celular.

O procedimento mais utilizado na literatura para reproduzir os experimentos com mistura entre os indivíduos, foi a vizinhança global, que consiste em sortear aleatoriamente os sítios vizinhos ao sítio a ser atualizado a cada interação. Este procedimento não faria sentido em um modelo de equações diferenciais parciais, visto que este é um modelo contínuo. Podemos usar outra proposta para simular mistura, utilizada no trabalho de *Karolyi et al.* [7]. Tal mistura consiste em aplicar uma mistura periódica dos estados de cada sítio, determinando um fluxo caótico que altera a posição dos indivíduos na rede. Nesta aproximação a vizinhança utilizada é local, visto que a interação de longo alcance se dá pela troca de posição entre os indivíduos. Tal mistura tem um aspecto mais realístico do que a simples escolha aleatória da vizinhança, visto que nos experimentos também ocorre uma espécie de fluxo que mistura os indivíduos. Ela também permite explorar outros aspectos da interação, como por exemplo a frequência com a qual a mistura ocorre [7].

Como a mistura de indivíduos através de um fluxo caótico utiliza interações locais entre sítios, vamos adaptar a mistura proposta em [7] para o modelo de equações diferenciais parciais, usando como base para divisão do espaço a mesma rede discreta utilizada para resolver as equações pelo método das diferenças finitas. Introduzindo esta forma de mistura entre os sítios será possível implementar as interações de longo alcance nas equações diferenciais parciais. Como vimos na seção anterior, o modelo de EDP proposto neste trabalho (equações (5.2.1)-(5.2.3)), apresenta perda de coexistência quando aumentamos a difusão dos indivíduos no sistema. A difusão tem um efeito de aumentar o alcance espacial das interações, prejudicando a formação de padrões espaciais e com isso promovendo a extinção, esperamos encontrar um efeito similar ao introduzir a mistura caótica entre os sítios.

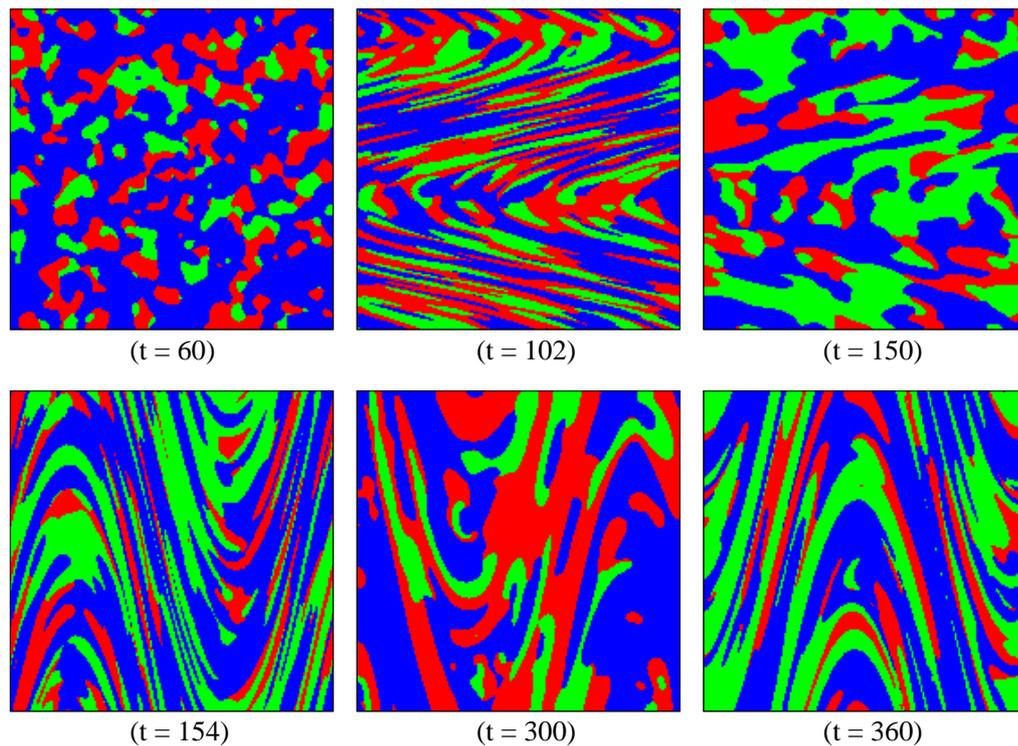


Figura 5.9: Efeito da mistura com frequência $\nu = 0.04$ sobre a evolução temporal do modelo de EDP. Vemos que esta mistura não possui uma frequência alta o suficiente para promover a extinção no sistema. Sob frequências de mistura baixas os padrões espaciais se reorganizam antes que outro passo de mistura seja aplicado, gerando a coexistência a partir da separação em padrões das cepas envolvidas na competição. Utilizamos os seguintes valores de parâmetros: $\Delta_{S,0} = 1/4$, $\Delta_R = 10/32$, $\Delta_K = 1/3$, $\tau = 3/4$ e $D = 0.1$

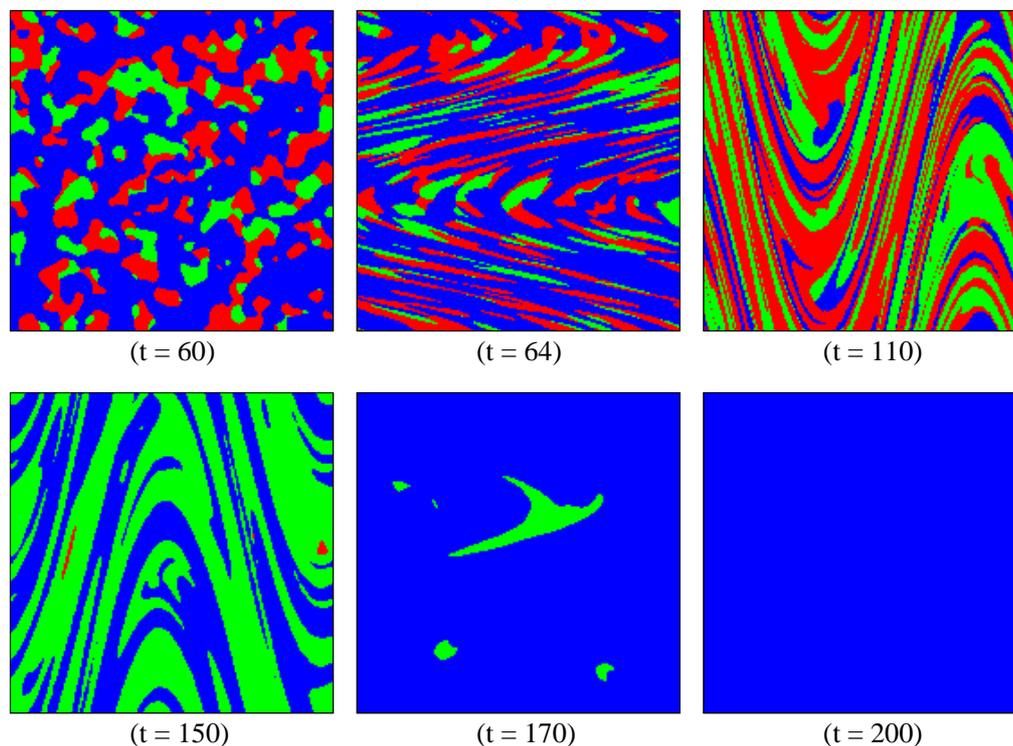


Figura 5.10: Evolução temporal com mistura com frequência $\nu = 0.13$. Como vemos nos quadros desta evolução temporal, esta frequência é alta o suficiente para gerar a extinção de duas das três cepas. A menos do parâmetro ν , utilizamos os mesmos valores de parâmetros utilizados na figura 5.9.

A mistura a ser implementada consiste no mesmo mapeamento de coordenadas (x, y) descrito na seção 3.4.2 página 20, onde a cada meio período da mistura, as posições dos indivíduos são redefinidas. Como no modelo de EDP não temos um único indivíduo ocupando cada posição no espaço, e sim densidades relativas de cada cepa presente no experimento, vamos então, ao aplicar o processo de mistura, redefinir as coordenadas destas densidades.

Para determinar os efeitos da mistura sobre a evolução temporal do modelo de EDP, resolvemos as equações (5.2.1)-(5.2.3) utilizando uma condição inicial aleatória. Antes de introduzir a mistura na simulação, aguardamos um transiente de sessenta passos temporais. O uso de tal transiente permite a formação de colônias ocupadas por cepas do mesmo tipo, assim como é observado no experimento biológico sobre a placa de Petri com mistura [6]. Além disso, ao aguardar a organização das cepas em padrões espaciais, é possível determinar o quanto a mistura caótica é capaz de perturbar tais padrões.

A figura 5.9 mostra uma evolução temporal, onde foi utilizada a frequência de mistura $\nu = 0.04$. O primeiro quadro mostra o instante anterior a execução do primeiro passo de mis-

tura, onde vemos as cepas ainda organizadas em padrões espaciais, o que garante uma maior probabilidade para a coexistência das três cepas. É importante ressaltar que os parâmetros utilizados para calcular esta evolução temporal são tais que a coexistência é observada sem a utilização de mistura. Os quadros seguintes mostram o efeito da aplicação de sucessivos passos de mistura, obedecendo a frequência estipulada. Com a frequência utilizada, vemos que o fluxo perturba os padrões espaciais, mas não o suficiente para promover a extinção. Portanto para obter o resultado esperado de extinção de duas cepas a frequência utilizada foi baixa. Ao utilizar uma frequência de mistura baixa, como há um intervalo grande de tempo entre um passo de mistura e outro, as cepas se reorganizam, formando colônias que sustentam a coexistência, antes que outra perturbação seja introduzida no sistema.

Para observar a sobrevivência de apenas uma cepa ser gerada a partir da introdução de mistura no sistema, investigamos o efeito de uma frequência de mistura maior ($\nu = 0.13$) do que a utilizada na simulação apresentada na figura 5.9 ($\nu = 0.04$). A figura 5.10 mostra quadros desta evolução temporal, onde é possível observar que com uma mistura ocorrendo com maior frequência, os padrões espaciais não se reestruturam antes que outro passo de mistura seja aplicado, o que acaba com a coexistência das três cepas. Vemos pela evolução temporal apresentada na figura 5.10, que a cepa *S* sobreviveu, eliminando as cepas *K* e *R*.

A perda da coexistência com o aumento do tamanho do sistema é um fenômeno similar ao que ocorre no modelo de autômato celular, há uma frequência de mistura crítica acima da qual a coexistência não é mais observada. Assim como realizamos no modelo de autômato, vamos variar os valores de ν utilizados, a fim de determinar a frequência crítica de mistura. E além disso determinar como as probabilidades de sobrevivência de cada cepa são afetadas por ν .

5.2.3 Efeito da frequência de mistura sobre a cepa sobrevivente

Como vimos na seção anterior, a frequência da mistura aplicada no sistema é capaz de afetar o resultado da competição, determinando a extinção ou a coexistência entre as cepas. Vamos então investigar sistematicamente o efeito de diferentes valores de ν sobre o resultado final das simulações.

Na figura 5.11 mostramos o resultado final de simulações que utilizam diferentes tamanhos de rede ($N = 100, 300, 450, 600$) e taxas de mistura variando de $\nu = 0.0$ a $\nu = 0.2$. Para determinar a probabilidade de sobrevivência de cada cepa evoluímos 100 condições iniciais geradas aleatoriamente, até o tempo de 1500 passos temporais. Caso a coexistência seja observada, a probabilidade de sobrevivência de cada cepa individualmente vai a zero, isto para diferenciar as situações onde há probabilidade de apenas uma cepa sobreviver ou

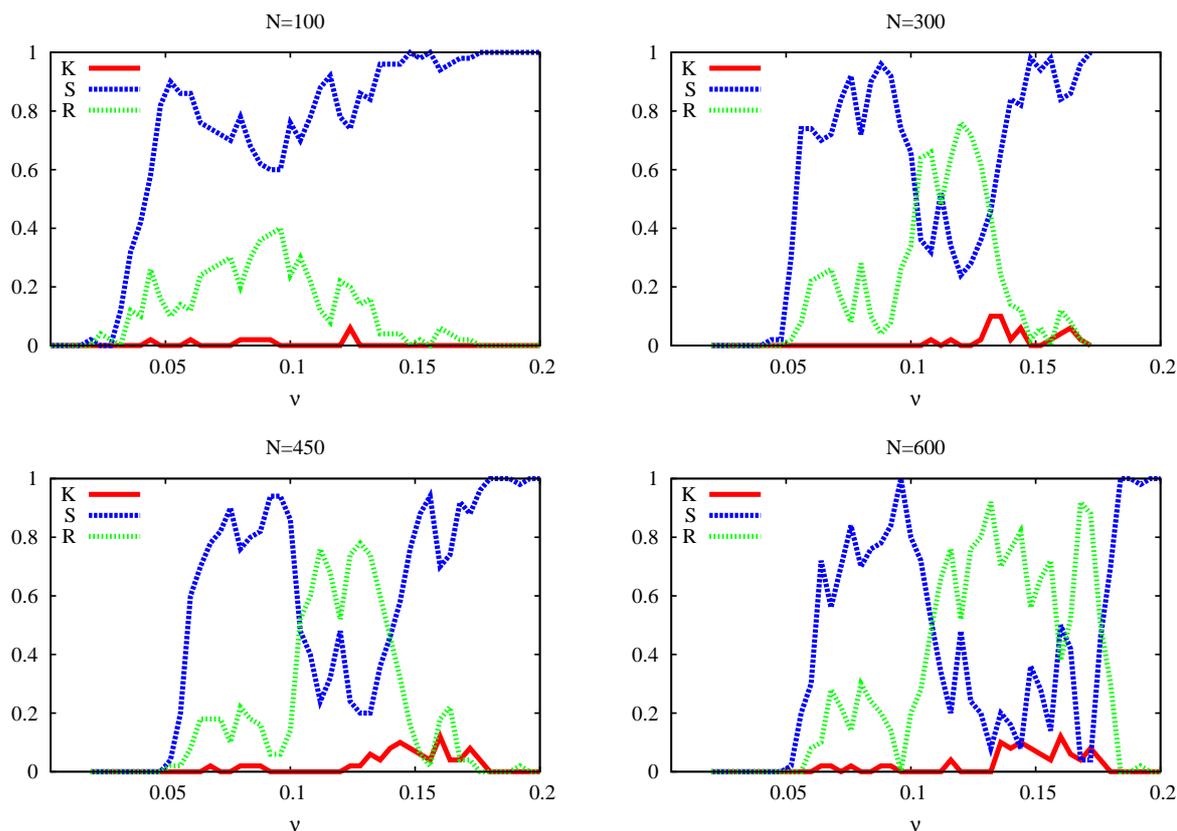


Figura 5.11: Estatística sobre 100 condições iniciais que distribuem aleatoriamente as densidades de indivíduos no sistema. Utilizamos simulações com tamanhos variados, onde plotamos a porcentagem de cada cepa vencer a competição. Utilizamos os seguintes valores de parâmetros: $\Delta_{S,0} = 1/4$, $\Delta_R = 10/32$, $\Delta_K = 1/3$, $\tau = 3/4$ fixos, e variamos o parâmetro ν . É possível observar um valor crítico para a frequência de mistura, abaixo do qual as cepas coexistem, e também que tanto S como R podem sobreviver em função do parâmetro ν .

de ocorrer a coexistência.

A figura 5.11 mostra que existe uma frequência de corte, acima da qual a coexistência não é mais observada. Conforme aumentamos a extensão do sistema, maior é esta frequência de corte. Isto pode ser explicado pelo fato de um sistema mais extenso ser mais robusto quanto a extinção, por suportar um maior número de colônias de indivíduos que sustentam a coexistência.

Outro aspecto da influência da frequência de mistura sobre o resultado final da simulação revelado pela figura 5.11, é a dependência da cepa sobrevivente em função da frequência utilizada. Após passar pelo ν crítico, onde a coexistência é perdida, a cepa sobrevivente é a S , porém ela não é sempre a dominante. Para os tamanhos de rede estudados maiores que 100, existe uma região de valores de ν onde a cepa R passa a ser a vencedora mais provável da competição, e em seguida a cepa S passa a dominar novamente a competição. Tal fato mostra que para algumas frequências de mistura a cepa R pode de fato sobreviver de acordo com o modelo de EDP que utiliza mistura, e que além disso o tamanho do sistema influencia também o resultado final desta simulação.

Capítulo 6

Conclusões e perspectivas

Neste trabalho estudamos modelos de dinâmica de populações que apresentam competição cíclica, um conhecido mecanismo capaz de manter a biodiversidade na natureza. Os modelos investigados aqui, descrevem a competição entre três cepas (K - S - R) das bactérias *E. coli*. O resultado desta competição é conhecido na literatura como sendo dependente da escala espacial das interações: para interações locais observa-se a coexistência, e para interações de longo alcance o resultado observado é a sobrevivência de apenas uma das cepas. Ao estudarmos sistematicamente simulações do modelo de autômato celular estocástico com interações de longo alcance, percebemos que não há apenas um resultado possível para esta competição, como acreditava-se anteriormente [6, 7]. Realizando estatísticas sobre várias condições iniciais em tamanhos diferentes de rede, percebemos que tanto a cepa R como a cepa S podem vencer a competição.

Calculando as curvas das probabilidades de sobrevivência das cepas S e R em função do tamanho da comunidade, percebemos que elas se cruzam. O cruzamento das curvas de sobrevivência caracteriza duas fases distintas no modelo: a fase resistente, para tamanhos “pequenos” de rede, onde a cepa R sobrevive com maior probabilidade, e a fase sensível, para tamanhos “grandes” de rede, onde a cepa S sobrevive com maior probabilidade. A observação das duas fases resolve uma controvérsia presente na literatura, onde o trabalho de *Kerr et al.* [6] utilizou tamanhos de rede na fase resistente e o trabalho de *Károlyi et al.* [7] estudou o modelo na fase sensível. Os dois trabalhos observaram comportamentos típicos das fases investigadas, obtendo resultados divergentes a respeito do mesmo modelo, e desconsideraram a importância do tamanho da comunidade.

Conhecendo a importância do tamanho da comunidade definimos e estudamos uma nova quantidade no modelo de competição: N_c . Este é o tamanho de rede onde ocorre a transição de uma fase para outra. Assim foi possível estudar de forma sistemática os fatores que impactam as duas fases nas simulações, onde medimos N_c utilizando diferentes formas de mistura e também variando os parâmetros competitivos. Para determinar se a dependência no tamanho do sistema é um comportamento robusto no modelo quando

utilizamos interações de longo alcance, testamos dois tipos de interação de longo alcance, diferentes da proposta inicialmente na literatura para este modelo. Primeiro aumentamos o raio de interação do sítio a ser atualizado, onde percebemos que existe um raio acima do qual o sistema passa da coexistência tipicamente observada em interações locais, para a extinção observada em interações de longo alcance. Ao determinar este limite, estudamos como o resultado final da simulação depende do tamanho da rede, ao utilizar diferentes raios de alcance da vizinhança. Observamos as mesmas fases que ocorrem quando utilizamos vizinhança global, a única diferença entre os resultados obtidos ao utilizar diferentes raios, é que o N_c depende diretamente do raio de interação utilizado. Também podemos ver que ao aumentar o raio de interação, o resultado das simulações se aproxima do obtido utilizando vizinhança global.

O segundo tipo de interação de longo alcance estudado foi uma mistura caótica dos indivíduos na rede, que possui um parâmetro de controle da frequência com a qual a mistura é aplicada no sistema [7]. Ao utilizar a mistura caótica também foi possível observar a ocorrência das duas fases, onde o valor de N_c também é alterado pelo parâmetro de controle da interação. Quanto menor a frequência, menor o valor de N_c observado, o que se assemelha bastante ao resultado encontrado quando variamos o raio da vizinhança. Quanto mais local forem as interações, seja por raio de alcance ou frequência baixos, menor é o tamanho crítico que determina a passagem de uma fase para outra. Isto sugere que a dependência no tamanho da comunidade é um efeito que ocorre independente da forma de interação de longo alcance utilizada, sendo apenas o valor de N_c modificado em função dos parâmetros que controlam a interação.

Outro ponto testado quanto a robustez dos resultados foi o efeito que a variação dos parâmetros tem sobre N_c . Variamos separadamente as taxas de morte das três cepas, onde percebemos que a escolha dos parâmetros tem grande impacto sobre o N_c . Dependendo do valor de parâmetro utilizado, a fase resistente gerada é muito pequena. Já para outros valores, a fase sensível não foi detectada, pelo fato do N_c ocorrer em tamanhos muito grandes de rede e ser necessário um alto custo computacional para simular o tamanho de rede onde ocorre a troca de uma fase para outra. Ao analisarmos os valores de N_c obtidos em função dos parâmetros, vimos que quanto mais próximos os parâmetros estão do valor onde deixa de ser satisfeita a condição para que a competição seja cíclica, maior é o valor de N_c observado.

Investigando a evolução temporal para o modelo de campo médio e para o autômato com vizinhança local, percebemos uma característica comum em todas as simulações: durante o evolução temporal a cepa S passa por um período onde assume uma densidade extremamente baixa. Lembrando que a cepa S é a vencedora da competição no campo médio e para simulações em redes grandes, vimos que S passa por este período antes de vencer a

competição. Definimos este comportamento então como um período de quase-extinção. Os valores que a densidade de S assume em alguns casos são pequenos o suficiente para gerar a extinção de S numa simulação em rede, onde o número de sítios é limitado e existe um valor mínimo que a densidade de um competidor pode assumir sem que este seja eliminado. Caso ocorra a extinção de S durante este período, a cepa vencedora da competição é a cepa R . Quanto menor a rede, maior é a densidade crítica abaixo da qual o competidor é extinto, portanto mais provável é a extinção de S , o que explica o fato da ocorrência de uma fase resistente para tamanhos pequenos de rede.

Sugerimos então que o período de quase-extinção é o mecanismo gerador das duas fases do modelo. Para comprovar a relação entre o período de quase-extinção e o N_c , simulamos o modelo de campo médio, variando os parâmetros que correspondem às taxas de morte das três cepas, e relacionamos o N_c com duas quantidades relativas ao período de quase-extinção. A primeira delas foi a duração do período de quase-extinção, onde observamos que quanto maior a sua duração maior o N_c , ou seja, maior é a probabilidade de extinção de S para redes pequenas. Em particular, as funções que descrevem tal relação sob a variação de diferentes parâmetros são exponenciais com aproximadamente a mesma taxa de crescimento.

Além da duração do período de quase-extinção, calculamos também a densidade mínima que S assume durante este período, e relacionamos ela com N_c . Para relacioná-las de maneira mais adequada, definimos uma resolução para a densidade de indivíduos, i.e. o menor valor de densidade que um competidor pode assumir em uma simulação em rede sem ser extinto. Onde vimos que, independente do parâmetro que variamos no modelo, a relação entre a resolução mínima no tamanho crítico de rede e o menor valor que S assume durante o período de quase-extinção segue uma relação linear. A dependência direta de quantidades medidas a partir do período de quase-extinção e o N_c , reforça ainda mais a hipótese que o período de quase-extinção tem influência direta sobre as fases observadas no modelo e é o fato gerador de sua ocorrência. Seguindo a evolução temporal durante o período de quase-extinção e considerando a relação entre os competidores, percebemos que ele é gerado pelo caráter cíclico da competição. A recuperação de S só ocorre pois as cepas estão conectadas de forma cíclica, onde a forte queda de S gera uma cadeia de acontecimentos que acaba extinguindo a cepa K , a única capaz de vencer S . Consideramos o período de quase-extinção como um efeito gerado pela natureza cíclica da competição, possível de ser observado em outros modelos de competição cíclica.

Concluimos que para gerar uma simulação do modelo de autômato celular que concorde com os experimentos disponíveis, onde a cepa R sobrevive, devemos utilizar um tamanho de rede dentro da fase resistente. Como o tamanho de rede que determina o limite superior para a fase resistente depende dos parâmetros utilizados, é possível considerar a seguinte

hipótese para explicar o resultado experimental com base no modelo. O tamanho do meio onde é realizado o cultivo tem importância também no experimento biológico. Tal hipótese poderia ser testada utilizando o procedimento de mistura sobre placas de Petri de tamanhos diferentes. Considerando que sobre a placa ocorre a formação de agregados de bactérias da mesma cepa, quanto menor a placa utilizada, menor o número de agregados da cepa S durante o período de quase-extinção, o que ao realizar o passo de mistura pode comprometer a sobrevivência de S .

Outro ponto a ser considerado a respeito do resultado experimental, é o fato de que a escolha dos parâmetros que está na literatura não se baseia em critérios biológicos, eles são introduzidos sem justificativa e apenas obedecem uma condição para que a competição seja cíclica. Como observamos neste trabalho, a duração do período de quase-extinção depende dos parâmetros utilizados, portanto seu efeito no experimento biológico pode ser mais importante do que consideramos utilizando o conjunto de parâmetros padrão da literatura. Estudamos uma pequena modificação na taxa de morte de K , o que para simulações em redes com até 2000×2000 sítios apenas gerou a sobrevivência de R , a mesma cepa que sobrevive no experimento. Analisando as simulações do modelo percebemos então que a diferença entre os metabolismo das três cepas tem um impacto grande sobre o resultado final da competição.

Visto que a competição entre as três cepas de *E. coli* foi apenas modelada utilizando autômatos celulares estocásticos ou aproximações de campo médio [6, 27, 56, 75], neste trabalho propomos um novo tipo de modelagem para esta competição. Definimos um modelo de equações diferenciais parciais (EDP) para a competição, onde em cada ponto do sistema definimos uma densidade para cada cepa e também introduzimos um termo difusivo nas equações. Como neste tipo de abordagem a limitação por espaço não é tão clara, com um número limitado de espaços a serem ocupados como no modelo de autômato, observamos a necessidade de adicionar no modelo um termo de competição explícita por espaço entre as três cepas. Neste tipo de abordagem a presença de uma cepa com metabolismo mais eficiente comparado com o que está ocupando o mesmo espaço, prejudica o crescimento da cepa com metabolismo menos eficiente.

Obtivemos resultados satisfatórios com o modelo de EDP, onde foi observada a coexistência das três cepas ao utilizar um coeficiente de difusão pequeno, assim como é esperado pelos resultados com interações locais no experimento biológico. Ao aumentar o coeficiente de difusão, vimos que a maior mobilidade, que gera um alcance de interação maior, teve o mesmo efeito que as interações de longo alcance tem no modelo de autômato celular. A coexistência é perdida quando utilizamos um coeficiente de difusão muito grande, o que corresponde a situação no experimento biológico onde é utilizada uma mistura que aumenta

o alcance das interações e destrói as colônias de bactérias da mesma cepa. Além disso, observamos no caso de coexistência oscilações nas densidades médias dos indivíduos, uma característica típica dos modelos de competição cíclica.

Para determinar como o modelo de EDP proposto se comporta com a introdução de uma mistura que altera a posição dos indivíduos durante a simulação, adaptamos a mesma mistura caótica utilizada no modelo de autômato celular, para solucionar as EDP. O modelo gerou a extinção esperada ao utilizar uma frequência de mistura acima de um determinado valor, e além disso apresentou uma flexibilidade em relação à cepa sobrevivente. Foi observada uma faixa de frequências de mistura onde a cepa R sobrevive, o que concordaria com os resultados obtidos experimentalmente. Além disso observamos que tal intervalo de frequências que geram a sobrevivência de R apresenta uma tendência de aumento conforme o tamanho do sistema aumenta.

Uma possibilidade de estudo futuro para o modelo de EDP proposto neste trabalho é a realização de um estudo sistemático para identificar as regiões de parâmetros que geram sobrevivência de uma cepa ou outra, assim como foi feito para o modelo de autômato celular neste trabalho. O uso de um modelo de EDP para modelar competição cíclica na *E. coli* apresenta vantagens por ser mais realístico, devido ao uso de densidades de indivíduos para modelar uma situação com milhões de indivíduos, onde seria impossível considerá-los individualmente. Outra vantagem deste tipo de abordagem para um estudo futuro, é a introdução explícita no modelo da toxina que a cepa K produz. Com isso seria possível estender o modelo proposto para situações mais complexas, onde por exemplo a toxina, e não os indivíduos difundem, como ocorre por exemplo em recifes de corais e comunidades de plantas.

Bibliografia

- [1] J.D Murray, *Mathematical Biology*. (Springer, 1989).
- [2] G. Szabó and G. Fáth, Evolutionary games on graphs. *Phys. Rep.* **446**, 97-216 (2007).
- [3] M.A. Nowak and K. Sigmund, Evolutionary dynamics of biological games. *Science* **303**, 793-799 (2004).
- [4] M.A. Nowak, *Evolutionary dynamics*. (Belknap Press, 2006).
- [5] J. Hofbauer and K. Sigmund, *Evolutionary games and population dynamics*. (Cambridge Univ. Press, 1998).
- [6] B. Kerr, M.A. Riley, M.W. Feldman, and B.J.M. Bohannan, Local dispersal promotes biodiversity in a real game of rock-paper-scissors. *Nature* **418**, 171-174 (2002).
- [7] G. Károlyi, Z. Neufeld, and I. Scheuring, Rock-scissors-paper game in a chaotic flow: the effect of dispersion on the cyclic competition of microorganisms. *J. Theor. Biol* **236**, 12-20 (2005).
- [8] G.F. Gause, *The struggle for existence*. (Williams & Wilkins, 1934).
- [9] G. Hardin, The Competitive Exclusion Principle. *Science* **131**, 1292-1297 (1960).
- [10] S.A. Levin, Community equilibria and stability, and an extension of the competitive exclusion principle. *Am. Nat.* **104**, 413-423 (1970).
- [11] G.E. Hutchinson, The paradox of the plankton. *Am. Nat.* **95**, 137-145 (1961).
- [12] P. Chesson, Mechanisms of maintenance of species diversity. *Annu. Rev. Ecol. Syst.* **31**, 343-366 (2000).
- [13] S.A. Levin, Multiple Scales and the Maintenance of Biodiversity. *Ecosystem* **3**, 498-506 (2002).

- [14] J.M. Levine and J. HilleRisLambers, The importance of niches for the maintenance of species diversity. *Nature* **461**, 254-257 (2009).
- [15] A.R. Ives and S.R. Carpenter, Stability and diversity of ecosystems. *Science* **317**, 58-62 (2007).
- [16] J. Vandermeer, M.A. Evans, P. Foster, T. Höök, M. Reiskind, and M. Wund, Increased competition may promote species coexistence. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 8731-8736 (2002).
- [17] K. Rohde, *Nonequilibrium ecology*. (Cambridge University Press, 2005).
- [18] J. Huisman and F.J. Weissing, Biodiversity of plankton by species oscillations and chaos. *Nature* **402**, 407-410 (1999).
- [19] J. Huisman and F.J. Weissing, Biological conditions for oscillations and chaos generated by multispecies competition. *Ecology* **82**, 2682-2695 (2001).
- [20] G. Károlyi, A. Péntek, I. Scheuring, T. Tél, and Z. Toroczkai, Chaotic flow: The physics of species coexistence *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **97**, 13661-13665 (2000).
- [21] P.B. Adler, J. HilleRisLambers, P.C. Kyriakidis, Q. Guan, and J.M. Levine, Climate variability has a stabilizing effect on coexistence of prairie grasses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 12793-12798 (2006).
- [22] J.B.C. Jackson and L.W. Buss, Allelopathy and spatial competition among coral-reef invertebrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**, 5160-5163 (1975).
- [23] L.W. Buss and J.B.C. Jackson, Competitive networks: nontransitive competitive relationships in cryptic coral reef environments. *Am. Nat.* **113**, 223-234 (1979).
- [24] B. Sinervo and C.M. Lively, The rock-paper-scissors game and the evolution of alternative male strategies. *Nature* **380**, 240-243 (1996).
- [25] J.M. Smith, The games lizards play. *Nature* **380**, 198-199 (1996).
- [26] T. Reichenbach, M. Mobilia, and E. Frey, Coexistence versus extinction in the stochastic cyclic Lotka-Volterra model. *Phys. Rev. E* **74**, 051907 (2006).
- [27] T.L. Czárán, R.F. Hoekstra, and L. Pagie, Chemical warfare between microbes promotes biodiversity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 786-790 (2002).

- [28] R.M. May and W.J. Leonard, Nonlinear aspects of competition between three species. *SIAM J. Appl. Math.* **29**, 243-253 (1975).
- [29] D.L. Roelke and P.M. Eldridge, Losers in the rock-paper-scissors game: The role of non-hierarchical competition and chaos as biodiversity sustaining agents in aquatic systems. *Ecol. Model.* **221**, 1017-1027 (2009).
- [30] D.D. Cameron, A. White, and J. Antonovics, Parasite-grass-forb interactions and rock-paper-scissor dynamics: predicting the effects of the parasitic plant *Rhinanthus minor* on host plant communities. *J. Ecol.* **97**, 1131-1319 (2009).
- [31] B.C. Kirkup and M.A. Riley, Antibiotic-mediated antagonism leads to a bacterial game of rock-paper-scissors in vivo. *Nature* **428**, 412-414 (2004).
- [32] H. Shi, W. Wang, R. Yang, and Y. Lai, Basins of attraction for species extinction and coexistence in spatial rock-paper-scissors games. *Phys. Rev. E* **81**, 030901(R) (2010).
- [33] J. Silvertown, S. Holtier, J. Johnson, and P. Dale, Cellular automaton models of interspecific competition for space - the effect of pattern on process. *J. Ecol.* **80**, 527-533 (1992).
- [34] R. Durrett and S. Levin, Spatial aspects of interspecific competition. *Theor. Popul. Biol.* **53**, 30-43 (1998).
- [35] M. Frean and E.R. Abraham, Rock-scissors-paper and the survival of the weakest. *Proc. R. Soc. B* **268**, 1323-1327 (2001).
- [36] T. Reichenbach, M. Mobilia, and E. Frey, Self-organization of mobile populations in cyclic competition. *J. Theor. Biol.* **254**, 368-383 (2008).
- [37] T. Reichenbach, M. Mobilia, and E. Frey, Mobility promotes and jeopardizes biodiversity in rock-paper-scissors games. *Nature* **448**, 1046-1049 (2007).
- [38] G. Szabó and T. Czaran, Defensive alliances in spatial models of cyclical population interactions. *Phys. Rev. E* **64**, 042902 (2001).
- [39] R.A. Laird and B.S. Schamp, Competitive intransitivity promotes species coexistence. *Am. Nat.* **168**, 182-193 (2006).
- [40] R.A. Laird and B.S. Schamp, Does local competition increase the coexistence of species in intransitive networks? *Ecology* **89**, 237-247 (2008).

- [41] G. Szabó, A. Szolnoki, and I. Borsos, Self-organizing patterns maintained by competing associations in a six-species predator-prey model. *Phys. Rev. E* **77**, 041919 (2008).
- [42] S.O. Case, C.H. Durney, M. Pleimling, R.K.P. Zia, Cyclic competition of four species: Mean-field theory and stochastic evolution. *Europhys. Lett.* **92**, 58003 (2010).
- [43] S. Roy, S. Bhattacharya, P. Das, and J. Chattopadhyay, Interaction among nontoxic phytoplankton, toxic phytoplankton and zooplankton: inferences from field observations. *J. Biol. Phys.* **33**, 1-17 (2007).
- [44] S. Roy and J. Chattopadhyay, Toxin-allelopathy among phytoplankton species prevents competitive exclusion. *J. Biol. Syst.* **15**, 73-93 (2007).
- [45] E.L. Rice, *Allelopathy*. (Academic Press, 1984).
- [46] M.A. Riley and D.M. Gordon, The ecological role of bacteriocins in bacterial competition. *Trends Microbiol.* **7**, 129-133 (1999).
- [47] L. Chao and B.R. Levin, Structured habitats and the evolution of anticompetitor toxins in bacteria. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **78**, 6324-6328 (1981).
- [48] R. James, C. Kleanthous, and G.R. Moore, The biology of E colicins: paradigms and paradoxes. *Microbiology* **142**, 1569-1580 (1996).
- [49] L. Pagie and P. Hogeweg, Colicin diversity: a result of eco-evolutionary dynamics. *J. Theor. Biol.* **196**, 251-261 (1999).
- [50] L. Chao and B.R. Levin, Structured habitats and the evolution of anticompetitor toxins in bacteria. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **78**, 6324-6328 (1981).
- [51] M. Feldgarden and M.A. Riley, The phenotypic and fitness effects of colicins resistance in *Escherichia coli* K-12. *Evolution* **53**, 1019-1027 (1999).
- [52] M. Feldgarden and M.A. Riley, High levels of colicin resistance in *Escherichia coli*. *Evolution* **52**, 1270-1276 (1998).
- [53] M. Berr, T. Reichenbach, M. Schottenloher, and E. Frey, Zero-one survival behavior of cyclically competing species. *Phys. Rev. Lett.* **102**, 048102 (2009).
- [54] M. Peltomaki and M. Alava, Three- and four-state rock-paper-scissors games with diffusion. *Phys. Rev. E* **78**, 031906 (2008).

- [55] A.P.O. Muller and J.A.C Gallas, How community size affects survival chances in cyclic competition games that microorganisms play. *Phys. Rev.E* **82**, 052901 (2010).
- [56] R. Durrett and S. Levin, Allelopathy in spatially distributed populations. *J. Theor. Biol.* **185**, 165-171 (1997).
- [57] S. Számadó, F. Szalai, and I. Scheuring, The effect of dispersal and neighbourhood in games of cooperation. *J. Theor. Biol.* **253**, 221-227 (2008).
- [58] J. Cremer, T. Reichenbach, and E. Frey, Anomalous finite-size effects in the Battle of the Sexes.
- [59] S. Rulands, T. Reichenbach, E. Frey, Threefold way to extinction in populations of cyclically competing species. *J. Stat. Mech.* , L01003 (2011). *Eur. Phys. J. B* **63**, 373-380 (2008).
- [60] A. Okubo, *Diffusion and ecological problems: mathematical models*. (Springer, 1980).
- [61] S.V. Petrovskii and H. Malchow, A minimal model of pattern formation in a prey-predator system. *Math. Comput. Model.* **29**, 49-63 (1999).
- [62] J.A. Sherratt, M.J. Smith, and J.D.M. Rademacher, Locating the transition from periodic oscillations to spatiotemporal chaos in the wake of invasion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 10890-10895 (2009).
- [63] B.T. Grenfell, O.N. Bjornstad, and J. Kappey, Travelling waves and spatial hierarchies in measles epidemics. *Nature* **414**, 716-723 (2001).
- [64] S.V. Petrovskii and H. Malchow, Wave of chaos: New mechanism of pattern formation in spatio-temporal population dynamics. *Theor. Popul. Biol.* **59**, 157-174 (2001).
- [65] J.J. Tyson, K.A. Alexander, V.S. Manoranjan, and J.D. Murray, Spiral waves of cyclic amp in a model of slime mold aggregation. *Physica D* **34**, 193-207 (1989).
- [66] E.E. Holmes, M.A. Lewis, J.E. Banks, and R.R. Veit, Partial differential equations in ecology: spatial interactions and population dynamics. *Ecology* **75**, 17-29 (1994).
- [67] A Morozov, S. Petrovskii, and B. Li, Spatiotemporal complexity of patchy invasion in a predator-prey system with the Allee effect. *J. Theor. Biol.* **238**, 18-35 (2006).
- [68] J.A. Sherrat and M.J. Smith, Periodic travelling waves in cyclic populations: field studies and reaction-difusion models. *J. R. Soc. Interface* **5**, 483-505 (2008).

- [69] J.A. Sherratt, X. Lambin, and T.N. Sherratt, The effects of the size and shape of landscape features on the formation of travelling waves in cyclic populations. *Am. Nat.* **162**, 503-513 (2003).
- [70] G. Sun, Z. Jin, L. Li, and Q. Liu, The role of noise in a predator-prey model with Allee effect. *J. Biol. Phys.* **35**, 185-196 (2009).
- [71] W. Wang, Y. Lai, and C. Grebogi, Effect of epidemic spreading on species coexistence in spatial rock-paper-scissors games. *Phys. Rev. E* **81**, 046113 (2010).
- [72] A. Be'er et al., Deadly competition between sibling bacterial colonies *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* **106**, 428-433 (2009).
- [73] G.D. Smith, *Numerical solution of partial differential equations - finite difference methods*. (Oxford Univ. press, 1985).
- [74] C. Grossmann, H. Roos, M. Stynes, *Numerical treatment of partial differential equations*. (Springer, 2007).
- [75] P. Szabó, T. Czárán, G. Szabó, Competing associations in bacterial warfare with two toxins. *J. Theor. Biol.* **248**, 736-744 (2007).

Capítulo 7

Anexo

7.1 How community size affects survival chances in cyclic competition games that microorganisms play

PHYSICAL REVIEW E **82**, 052901 (2010)

How community size affects survival chances in cyclic competition games that microorganisms play

Ana Paula O. Müller¹ and Jason A. C. Gallas^{1,2,3}¹*Instituto de Física, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 91501-970 Porto Alegre, Brazil*²*Departamento de Física, Universidade Federal da Paraíba, 58051-970 João Pessoa, Brazil*³*Instituto de Investigaciones Físicas, Universidad Mayor de San Andrés, Cota Cota, La Paz, Bolivia*

(Received 23 July 2010; published 4 November 2010)

Cyclic competition is a mechanism underlying biodiversity in nature and the competition between large numbers of interacting individuals under multifaceted environmental conditions. It is commonly modeled with the popular children's rock-paper-scissors game. Here we probe cyclic competition systematically in a community of three strains of bacteria *Escherichia coli*. Recent experiments and simulations indicated the resistant strain of *E. coli* to win the competition. Other data, however, predicted the sensitive strain to be the final winner. We find a generic feature of cyclic competition that solves this puzzle: community size plays a decisive role in selecting the surviving competitor. Size-dependent effects arise from an easily detectable "period of quasiextinction" and may be tested in experiments. We briefly indicate how.

DOI: [10.1103/PhysRevE.82.052901](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.82.052901)

PACS number(s): 87.23.Cc, 02.50.Ey, 05.40.-a, 64.60.an

An outstanding open question in ecology is to understand the mechanisms responsible for maintaining the overwhelming biodiversity observed in nature [1–5]. A particularly well-documented and appealing mechanism believed capable of maintaining biodiversity is cyclic competition among individuals [6]. A popular example of cyclic competition is the relation among the three strains of *E. coli* [7], highlighted by the possibility of experimentally controlling variables involved in the process.

Basically, cyclic competition in *E. coli* proceeds as follows. A *killer K* strain produces and is immune to a toxin (colicin), while *colicin-sensitive S* bacteria die when in contact with the toxin. Some sensitive bacteria are observed to experience mutations that allow them to become resistant to toxins, creating a *resistant R*. Killers *K* reproduce at a lower pace, due to the metabolic overhead of production and resistance to the toxin, *R* has an intermediate metabolic cost (it only needs to protect from toxins), while *S* has the lowest metabolic cost because it neither produces nor needs to defend from toxins. Thus, *S* wins *R* because it reproduces faster, *R* wins *K* also because it reproduces faster, while *K* beats *S* because it produces the toxin that kills *S*. This cycle characterizes rock-paper-scissors-type game competition.

The above relationship makes the *E. coli* strains excellent prototypes to probe mechanisms responsible for maintaining biodiversity under cyclic competition. One of the experimentally tested aspects influencing asymptotic survival is the spatial scale of the interactions, implemented by placing the *K-S-R* community in different environments as done by Kerr *et al.* [8]. Following these authors, we refer to phenomena observed in static plate or mixed medium as short- and long-range interactions. Accordingly, short-range interactions were studied by growing bacteria in static plates. For long-range interactions, bacteria were grown either in a shaken flask containing liquid medium or on a mixed plate where every 24 h a sterile velvet is pressed and rotated against the plate. Under short-range interaction Kerr *et al.* [8] observed coexistence of all three strains while under long-range interactions only the resistant strain *R* survived.

The model used to reproduce the cyclic competition of *E. coli* [8,9] consists of a square cellular automaton containing $N \times N$ sites and periodic boundary conditions as usual. Individual sites may assume one of four possible states: a state for each of the *S*, *R*, and *K* strains and an empty state. Local interactions are based on the state of the eight nearest neighbors, while long-range interactions are based on eight sites randomly selected from the lattice.

The temporal evolution is done by randomly selecting sites from the lattice and updating them. A sequence of N^2 random updates is taken as defining the unit of time because, on the average, this is equivalent to updating all sites of the lattice. When a randomly selected site is empty, it is filled by one of the three strains with a probability proportional to the number of individuals of each strain in the neighborhood. Thus, finding zero sites of a given strain ensures that empty sites will not be filled with that strain, thereby guaranteeing that extinct strains remain extinct. The probability of death for occupied sites depends on the strain living in it: *R* and *K* die with constant probabilities, Δ_R and Δ_K , respectively. However, if a site is occupied by an *S* strain, the probability of it to die leaving the site empty is proportional to f_K , the quantity of killer strain *K* in the neighborhood, according to the equation

$$\Delta_S = \Delta_{S,0} + \tau f_K, \quad (1)$$

where τ stands for the "toxicity" produced by *K*. To ensure that the model indeed represents cyclic competition the parameters must obey the following relation [8]:

$$\Delta_{S,0} < \Delta_R < \Delta_K < \frac{\Delta_{S,0} + \tau}{1 + \tau}. \quad (2)$$

As done in previous works [8,10], the effect of different metabolic costs on the reproduction rate is modeled by varying the death rates. We use the same parameter values used by these authors, namely, $\Delta_{S,0}=1/4$, $\Delta_R=10/32$, $\Delta_K=1/3$, and $\tau=3/4$. Initially, the lattice is filled randomly with the four possible states with equal probability.

BRIEF REPORTS

 PHYSICAL REVIEW E **82**, 052901 (2010)

Using the above model, Kerr *et al.* [8] observed good agreement between computer simulations and their biological experiments. Local interactions produced coexistence of the three strains as desired, while just the R strain survived for long-range interactions. In an interesting subsequent work, Károlyi *et al.* [10] addressed long-range interactions using a mean-field approximation. Surprisingly, mean-field theory predicts the winner to be S , the sensitive strain, at variance both with experiments and simulations. To explain such discrepancy, Károlyi *et al.* argued that the experimental mixing could have been either not homogeneous or not strong enough to reproduce the mean-field expectations. To probe a possible lack of homogeneity they considered chaotic mixtures with a parameter controlling the mixing frequency.

By systematic simulations, we discovered that cyclic competition has a characteristic *quasiextinction period*, namely, a latency period observed in the mean-field solutions, during which the winning strain S remains smaller than the other strains. This quasiextinction implies that the critical factor controlling the final strain surviving is actually the size of the community. With hindsight, one then realizes a critical difference between the previous simulations. While Kerr *et al.* simulated a relatively small community of 250×250 sites, Károlyi *et al.* considered larger communities, usually with more than 800×800 sites. So, instead of a discrepancy, both works report behaviors which are typical of the community size that they investigate. Interesting anomalies dependent on the lattice size were recently observed in other models of cyclic competition [11,12], and for particular cyclic relations it is possible to find a critical population size above which coexistence is likely [13]. We now proceed to present the key point characterizing the quasiextinction period: how big is the impact of the community size in selecting the final surviving strain?

Figure 1(a) displays what happens with the survival probability of strains R and S as a function of the community size when using a global neighborhood. As it is clear from the figure, the surviving strain is quite strongly affected by the lattice size. While for small lattices the prevailing behavior is the survival of the R , for larger lattice sizes it is S that survives. Furthermore, for lattices with about 375×375 sites we find a clear *crossover* of the strain surviving with highest probability. Thus, the *crossover lattice size* $N_c=375$ is the boundary between two characteristic *phases* of the model: the resistant and the sensitive phases. By comparing Fig. 1(a) and the experimental results [8], where only R survives, we see that simulations agree with experiments only for small lattice sizes.

We have also investigated size effects when the community is subjected to a chaotic mixing with frequency ν , following the same procedure of Károlyi *et al.* [10] [see their Eq. (3)]. Figure 1(b) shows the impact of the mixing frequency ν on the crossover lattice size N_c , where the crossover occurs. Compared with the result for the global neighborhood [Fig. 1(a)], Fig. 1(b) shows clearly that crossovers occur now for smaller lattice sizes, being, however, present even when mixing is not sufficiently homogeneous to be represented by the mean-field model. In a nutshell, we find crossover to happen for both global neighborhood and for

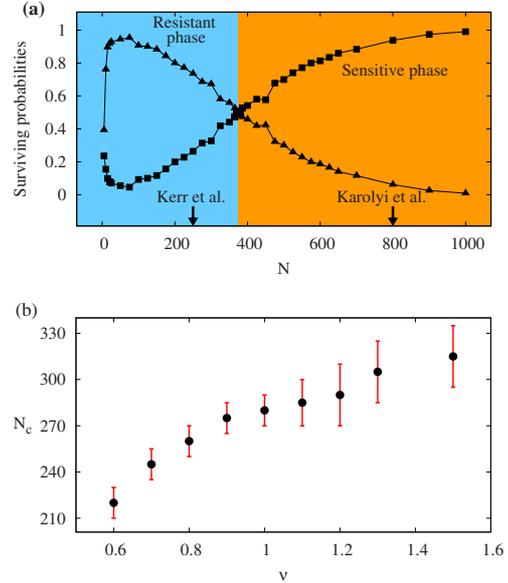


FIG. 1. (Color online) Dependence of the surviving strain as a function of the lattice size N . (a) Survival probability of R (triangles) and S (squares) for global neighborhood. Probabilities are averages of 1000 independent simulations on lattices with $N \times N$ sites, starting from random initial conditions. For each set of initial conditions, the fraction of survival was determined by following the time evolution until just one strain remains in the lattice. The R strain survives just for very small lattices (smaller than 25×25 sites), being omitted from the graph. (b) Evolution of the crossover lattice size, N_c , as a function of ν , the mixing frequency introduced by Károlyi *et al.* [10]. To determine N_c , for each value of ν we computed a graph like the one in Fig. 1(a) and located the crossing. Each value of N_c represents an average over 200 independent sets of initial conditions. Error bars reflect the fact that crossovers occur within a *finite interval*, not in well-defined points.

chaotic mixing. Therefore, the presence of crossovers must be directly connected to the dynamics of the model and not to the mixing procedure used. In other words, chaotic mixing alone does not explain the experimentally observed survival of R .

Figure 2 presents a comparison of typical results about the temporal evolution of the fraction of each bacterial strain as predicted by the mean-field model (thin lines) and as predicted by simulations on a 200×200 network with global neighborhood (thick lines). The typical behavior for this lattice size is the survival of R strain, but in order to compare with the mean-field results, we used an initial condition for which S survived. It is important to realize that, conceptually, a model with well mixed individuals and finite interaction length is not identical with the mean-field model (described by a set of ordinary differential equations) based on the mean-field interactions [14]. However, despite the small lattice size studied in Fig. 2, for $t < 25$ both models agree, pre-

BRIEF REPORTS

PHYSICAL REVIEW E **82**, 052901 (2010)

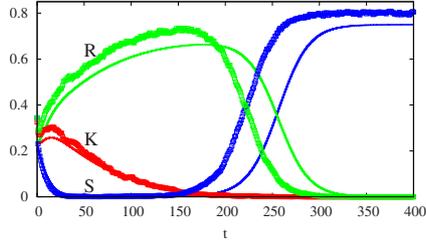


FIG. 2. (Color online) Identification of the quasiextinction period. Temporal evolution of each strain of *E. coli* according to the mean-field model (thin lines) and according to simulations on a lattice with 200×200 sites (thick lines). In both cases, during the interval $25 \leq t \leq 150$ the *S* strain comes very close to zero, characterizing a period of quasiextinction.

dicting a quasiextinction of *S*, when *S* gets closer to the absorbing state of extinction. Around $t=150$, the *S* strain starts to grow in both models and, in fact, ends up winning the competition. In small lattices, the quasiextinction of *S* may, in fact, become a total extinction, allowing *R* to win the competition. Considering that the fraction of sites occupied by *S* can assume values as low as 10^{-4} , in small lattices this fraction can represent zero sites and having reached zero, recovering is no longer possible. This is a strong indication that the quasiextinction of *S* accounts for the presence of crossovers. For small lattices, *S* is the strain more likely to get extinct thereby allowing *R* to win the competition.

For some competition models, extinction may be associ-

ated to stochastic fluctuations and survival probabilities for each competitor as a function of system size can be determined analytically from stochastic fluctuations [12,13]. The key feature allowing the derivation of analytical results in such models is the existence of a constant of motion depending on parameters and densities of each competitor. In our case, however, no conserved quantity exists due to the presence of empty sites in the lattice, and no analogous derivations are possible.

A simple experiment may be performed to see that the key for the crossovers is the existence of quasiextinction period. In this experiment, we first vary Δ_K , which controls the death rate of *K*, and record the crossover lattice size N_c . As shown in Fig. 3(a), smaller Δ_K corresponds to larger N_c . Thus, smaller Δ_K shows larger quasiextinction period. Figure 3(b) illustrates for the same Δ_K plotted in Fig. 3(a) how the quasiextinction period affects N_c . This figure shows clearly that N_c grows with the quasiextinction period. Analogously, Figs. 3(c) and 3(d) show a similar growth of N_c as a function of quasiextinction period obtained when varying $\Delta_{S,0}$ and Δ_R , respectively. These figures show unambiguously that the growth of N_c with the quasiextinction period is a robust feature of the model and that the exponential growth of the three curves is surprisingly governed by very similar exponents. Thus, such behaviors show that the length of the quasiextinction period has a direct connection with crossovers. The slightly distinct behaviors seen in Figs. 3(b)–3(d) might be due to the fact that we are not quantifying the smallness of *S* during the quasiextinction period. However, this effect is of secondary importance here.

The consistent dynamics described above reveals a ge-

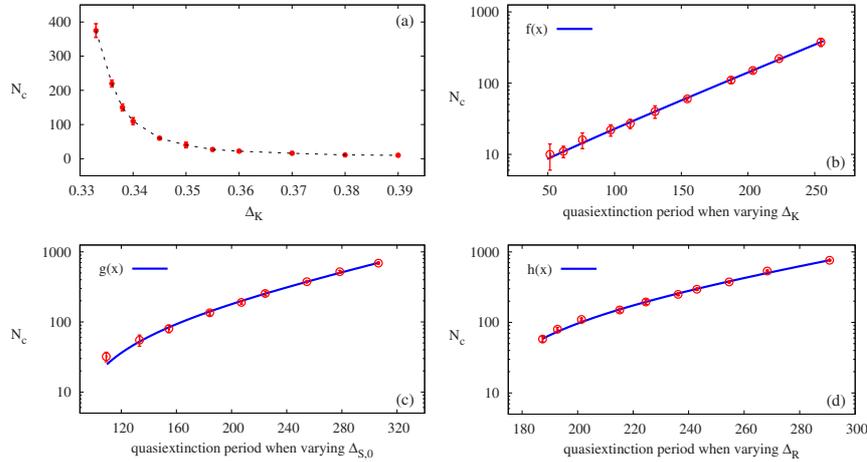


FIG. 3. (Color online) Effect of quasiextinction period of *S* on the crossover lattice size N_c . (a) N_c as a function of Δ_K , the death rate of killer *K*. Variation of Δ_K affects strongly the crossover position in Fig. 1(a) since to decrease Δ_K implies an increase in the resistant phase *R*. (b) N_c as a function of the quasiextinction period, calculated for the same eleven values of Δ_K shown in Fig. 3(a). The behavior is well approximated by an exponential: $f(x) \approx -1.1 + 4.0 \exp(0.011x)$. (c) N_c computed similarly as in Fig. 3(b) but for nine values of $\Delta_{S,0}$. The behavior is well approximated by an exponential: $g(x) \approx -72.9 + 31.0 \exp(0.017x)$. (d) N_c computed as before for ten values of Δ_R . The behavior is well approximated by an exponential: $h(x) \approx -111.8 + 8.8 \exp(0.015x)$. The metric similarity of the three exponentials suggests that the growth of N_c is a general feature that does not depend of the parameter changed.

neric feature of cyclic competition: community size plays a decisive role in selecting the surviving competitor, a feature that solves the puzzling results in the literature. Following the quasiextinction of S in Fig. 2 it is possible to recognize that the recovery of S is caused by the cyclic nature of the competition. As illustrated in Fig. 2, for very low S values R start to dominate the competition since it is only displaced by S , the strain that is virtually absent. However, an increase of R means a strong reduction of K since R wins K . But with just a few K strains left in the lattice there is no much toxin to prevent the growth of S . A decrease in K allows the quasiextinct S to recover and to win the competition. Thus, recovery of S is only possible because of the cyclic nature of the competition, where reduction of one strain strongly affects all the dynamics.

The spatial scale of the interactions is already known as an important factor for the outcome of cyclic competitions [8,9,15–17]. To it, we now add a key feature, the lattice size, which manifests through the quasiextinction period. Generic models of cyclic competition support a number of counterintuitive effects such as, for example, unexpected situations where the weakest strain ends winning the competition [18] or the impact of mobility in the loss of diversity [17]. Basically, such counterintuitive effects are generated because competitors are strongly connected, and an important loss or gain in one point of the competition chain affects all individuals. We believe the quasiextinction underlying cross-overs to be another important characteristic effect of cyclic relations among competitors that is worth investigating in other models.

To conclude, we mention that lattice-size effects on the coexistence and survival in *E. coli* may be tested in the laboratory, in experiments with mixed plate. One may equally well vary the size of the dish to uncover lattice-size dependences in the surviving strain. One interesting development that is open to experimentation is based on the fact that, so far, the standard parameters chosen in simulations were not directly related to any biological quantity, except for the fact that they obey the cycling relation described by Eq. (2). As shown in Fig. 3(a), reducing the parameter Δ_K enhances the lattice-size effect in defining the final survivor of the cyclic game. This fact suggests that size effects may be much stronger in real experiments than those observed here. Knowing that the number of individuals is huge in experimental situations and that simulations and the mean-field limit predict survival of S , it is somehow surprising that Kerr *et al.* found the R strategy to win in the experiment. There are several possible explanations for this fact, ranging from shortcomings in the modeling, e.g., using sites to describe individuals instead of colonies, to unaccounted perturbations during experimental measurements. This puzzle certainly requires further investigation.

J.A.C.G. thanks Professor G. M. Ramírez-Ávila for his interest and hospitality in La Paz. The authors are supported by CNPq, Brazil, and US-AFOSR Grant No. FA9550-07-1-0102. They also thank CESUP-UFRGS for granting computer time.

-
- [1] A. R. Ives and S. R. Carpenter, *Science* **317**, 58 (2007).
 [2] M. A. Nowak and K. Sigmund, *Science* **303**, 793 (2004).
 [3] P. Chesson, *Annu. Rev. Ecol. Syst.* **31**, 343 (2000).
 [4] J. M. Levine and J. HilleRisLambers, *Nature (London)* **461**, 254 (2009).
 [5] J. M. Smith, *Nature (London)* **380**, 198 (1996).
 [6] H. Shi, W. X. Wang, R. Yang, and Y. C. Lai, *Phys. Rev. E* **81**, 030901(R) (2010); D. L. Roelke and P. M. Eldridge, *Ecol. Modell.* **221**, 1017 (2010); D. D. Cameron, A. White, and J. Antonovics, *J. Ecol.* **97**, 1311 (2009); T. L. Czárán, R. F. Hoekstra, and L. Pagie, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**, 786 (2002); B. Sinervo and C. M. Lively, *Nature (London)* **380**, 240 (1996); J. B. C. Jackson and L. Buss, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **72**, 5160 (1975); R. M. May and W. J. Leonard, *SIAM J. Appl. Math.* **29**, 243 (1975).
 [7] T. Reichenbach and E. Frey, *Physik Journal* **8**, 27 (2009); F. Prado and B. Kerr, *Evolution (Lawrence, Kans.)* **62**, 538 (2008); B. C. Kirkup and M. A. Riley, *Nature (London)* **428**, 412 (2004); M. A. Riley and D. M. Gordon, *Trends Microbiol.* **7**, 129 (1999); R. James, C. Kleanthous, and G. R. Moore, *Microbiology* **142**, 1569 (1996); L. Chao and B. R. Levin, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **78**, 6324 (1981).
 [8] B. Kerr, M. A. Riley, M. W. Feldman, and B. J. M. Bohannan, *Nature (London)* **418**, 171 (2002).
 [9] R. Durrett and S. Levin, *J. Theor. Biol.* **185**, 165 (1997).
 [10] G. Károlyi, Z. Neufeld, and I. Scheuring, *J. Theor. Biol.* **236**, 12 (2005).
 [11] J. Cremer, T. Reichenbach, and E. Frey, *Eur. Phys. J. B* **63**, 373 (2008).
 [12] M. Berr, T. Reichenbach, M. Schottenloher, and E. Frey, *Phys. Rev. Lett.* **102**, 048102 (2009).
 [13] J. C. Claussen and A. Traulsen, *Phys. Rev. Lett.* **100**, 058104 (2008).
 [14] S. Számadó, F. Szalai, and I. Scheuring, *J. Theor. Biol.* **253**, 221 (2008); P. M. Altrock and A. Traulsen, *Phys. Rev. E* **80**, 011909 (2009); A. Traulsen, J. C. Claussen, and C. Hauert, *ibid.* **74**, 011901 (2006); *Phys. Rev. Lett.* **95**, 238701 (2005).
 [15] R. A. Laird and B. S. Schamp, *Ecology* **89**, 237 (2008).
 [16] M. Peltomäki and M. Alava, *Phys. Rev. E* **78**, 031906 (2008).
 [17] T. Reichenbach, M. Mobilia, and E. Frey, *Nature (London)* **448**, 1046 (2007).
 [18] M. Frean and E. R. Abraham, *Proc. R. Soc. London, Ser. B* **268**, 1323 (2001).