

Universidade de São Paulo

Pró-Reitoria de Graduação
Curso de Ciências Moleculares

Ciclo Avançado

Projeto de Iniciação Científica

Métodos Matemáticos para a Dinâmica de Populações de Bactérias

Segundo semestre de 2011

Francisco Quevedo Camargo

Turma 19

no. USP: 6783530

francisco.quevedo.camargo@usp.br

Prof. Dr. Roberto André Kraenkel

Instituto de Física Teórica

Universidade Estadual Paulista

(011) 3393-7821

kraenkel@ift.unesp.br

RESUMO

Este projeto aborda estudos de biologia-matemática utilizando-se sobretudo de equações diferenciais. Ele compreende uma parte formativa na área, além de aspectos mais originais. Estes últimos referem-se à aplicação da teoria de dinâmica de populações a bactérias. Há neste caso especificidades não usuais em populações macroscópicas, como a divisão celular, a estruturação por tamanho, a forma de movimento, etc. Ao passo destes estudos teóricos, espera-se também desenvolver uma parte experimental junto ao Departamento de Bioquímica do IQ-USP. Prospectivamente espera-se fazer estudos com diferentes bactérias, replicando em um microcosmos as relações de predação, competição e mutualismo que existem entre, por exemplo, animais.

1 Introdução

O uso de um ferramental matemático no estudo de problemas biológicos tornou-se nas últimas décadas de uma importância antes desconhecida. Percorrendo uma ampla escala de tamanhos, desde as aplicações biomédicas até o estudo de grandes ecossistemas, os modelos matemáticos na biologia tem se mostrado de grande utilidade na compreensão científica de processos e estruturas biológicas, (Murray, 2005).

O presente plano de estudos e pesquisa pretende inserir o estudante no mundo da biologia-matemática, optando para tanto por uma porta de entrada específica: o estudo de biologia de populações e suas aplicações à populações bacterianas. Tal proposta estimula um aprendizado amplo de técnicas gerais, ao mesmo tempo que contempla um tema de pesquisa original.

O desenvolvimento do projeto deve contar com a participação do Prof. Frederico José Gueiros Filho (Departamento de Bioquímica da USP), em cujo laboratório pretendemos implementar algumas das noções teóricas que discutiremos abaixo.



2 Modelos Matemáticos em Biologia de Populações

A biologia de populações tem como principal objeto de estudos a dinâmica espaço-temporal de populações: como as populações mudam no tempo, como se espalham no espaço. As populações às quais nos referimos neste ponto são um tanto arbitrárias, podendo consistir de uma variada gama de organismos. E numa abordagem inicial, a população é descrita simplesmente pela densidade de indivíduos de uma espécie (ou o seu número, quando não nos interessamos por aspectos espaciais). Esse quadro abstrato permite que os resultados obtidos possam servir de base para inúmeras aplicações, sejam ecológicas, epidemiológicas ou biomédicas.

Populações Estruturadas

Dizemos que temos uma população estruturada quando consideramos sub-classes desta população segundo algum critério: classes de idade, de tamanho,

de gênero, de exposição a risco... Apesar de qualquer população poder ser considerada estruturada, só faz sentido considerar estruturas quando estas tem diferentes dinâmicas. Assim, por exemplo, faz sentido considerar populações de mamíferos com duas classes associadas à idade, representado indivíduos sexualmente maduros ou imaturas. A taxa de reprodução depende obviamente apenas do número de indivíduos maduros.

A consideração de estruturas está assim ligada a quão específicos e detalhistas queremos ser em relação aos modelos matemáticos que a descrevam, (May and McLean, 2007).

Ecologia Espacial

Uma das áreas de maior atividade atual é o estudo de problemas ecológicos aonde a população distribui-se de uma forma não homogênea no espaço, seja por força de suas propriedades intrínsecas, seja pela heterogeneidade do habitat aonde a população se encontra, (Cantrell and Cosner, 2003).

No segundo dos casos mencionados, em que as propriedades do espaço aonde uma população se distribui são heterogêneas, interessa especialmente o caso em que o espaço é formado de manchas de habitat, como o esboço da Figura 1, (Hanski, 1999). Temos aí uma situação de grande interesse em estudos relacionados à fragmentação de Mata Atlântica, por exemplo. Mais especificamente é importante saber como um habitat assim fragmentado influi sobre a dinâmica populacional das espécies que nela estão presentes, (Pardini, 2004; Jorge, 2008; Artiles et al, 2008).

Um dos fatores centrais em toda teoria ecológica é a questão de comparação da teoria com dados observacionais. Pelo fato dos sistemas ecológicos não serem amplamente manipuláveis, nem descartáveis, há grandes problemas. Assim, o clássico processo de validação experimental de teorias encontra-se em cheque.

Biologia de Populações com microorganismos

Independentemente do interesse inerente com problemas ecológicos e a sua intrínseca complexidade, do ponto de vista de dinâmica populacional é muito interessante dispor de experiências em microcosmos aonde possamos ter amplo acesso à manipulação experimental dos organismos e dos parâmetros externos.

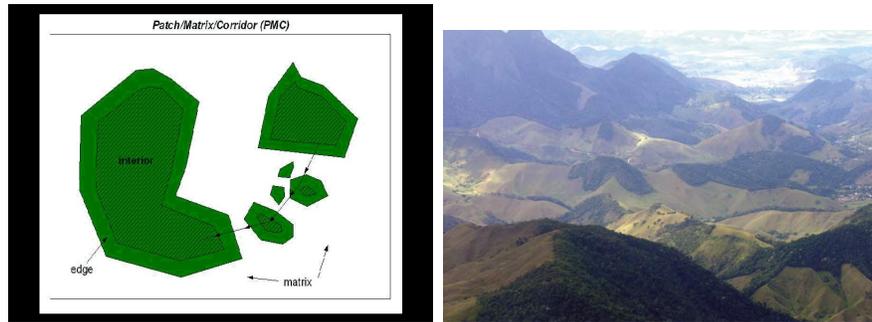


Figura 1: À esquerda, esquema geral de uma região fragmentada, composta de manchas de habitat. À direita, uma foto de região florestal com manchas de habitat.

Tal idéia tem sido explorada amplamente, com viés para aplicações bio-médicas. Neste projeto propomos uma exploração de dinâmica populacional de microorganismos em situações *in vitro* tendo em vista aspectos básicos da biologia de populações.

Ademais, na maioria dos estudos existentes os aspectos espaciais são secundários, como no caso de dinâmica populacional em quimiostatos. Este projeto se interessa também em estudar dinâmica de populações de microorganismos – neste caso particular, bactérias – em condições aonde se possa controlar a qualidade do habitat destas bactérias de uma forma a criar heterogeneidades espaciais.



3 Subprojetos Específicos

Estrutura de tamanho e idade em populações bacterianas

Neste subprojeto pretendemos aprofundar estudos sobre a distribuição de tamanhos de bactérias (no caso, *bacillus subtilis*), em um ambiente de abundância de recursos, com a população em fase de crescimento exponencial. Estudos anteriores com *E. coli*, (Donachie and Begg, 1996), deduziram a distribuição for classes de tamanho da população, aonde cada indivíduo tem a possibilidade dividir-se em três locais (septos), gerando indivíduos de diferentes tamanhos. Existe uma probabilidade associada à divisão em cada

septo.

Em estudos posteriores, com *bacillus subtilis*, (Anderson et al, 2000) verificou-se que a distribuição de tamanhos não é a mesma que com a *E. coli*. A hipótese levantada é que o processo de divisão celular é função não somente do tamanho, mas também da idade do indivíduo. Desejamos desenvolver modelos que descrevam esta situação. Trabalhos antigos já deram passos neste sentido, (Trucco, 1965; Bell and Anderson, 1967) no entanto tanto o formalismo utilizado, quanto às hipóteses para validade desses modelos são pouco claros.

O uso de *B. subtilis* se dá por conveniência, pois o laboratório do Prof. Gueiros possui linhagens de várias cepas. Vale porém notar que os resultados de pesquisas nesta área não necessariamente tem importância apenas para o organismo em foco (Pienaar et al, 2009), podendo ainda ser de interesse para além de estudos com microorganismos, (Easterling et al, 2000).

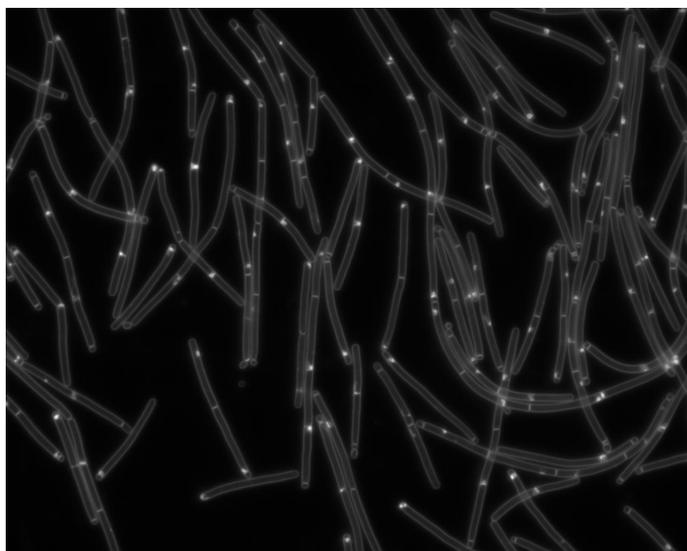


Figura 2: Imagem das bactérias *B. subtilis* mostrando indivíduos de vários tamanhos. Gentileza do Prof. Frederico José Gueiros Filho, do IQ-USP

Interações tróficas com bactérias

Um dos capítulos clássicos da biologia de populações trata de interações entre diferentes espécies: predação, competição e mutualismo. Quando falamos em bactérias, a interação entre diversos tipos de bactérias do ponto de vista populacional é um amplo campo de pesquisas ainda sem explorado.

Uma dos casos mais interessantes é a interação de predação de uma espécie de bactéria por outra, fato bem estabelecido, (Starr and Baigent, 1966), mas ainda sendo objeto de estudos (Rendulic et al, 2004). Seria de grande interesse saber como esta interação entre indivíduos se expressa no nível populacional. Há aqui espaço para uma excelente interação entre experiência e teoria. As perguntas mais imediatas que surgem são: existem oscilações do tipo Lotka-Volterra com bactérias, (Wikner and Hagstrom, 1991)? Quando efeitos de densidade (efeitos de competição devido à presença de muitos indivíduos) tornam-se relevantes? Correspondem eles a um fenômeno conhecido como *quorum sensing*, (Miller and Bassler, 2001)? Que modelos matemáticos são adequados?

Paisagens para bactérias

Por fim, seria muito interessante explorar situações aonde a heterogeneidade espacial seja importante e controlável. Neste sentido, inspiramo-nos em experiência feitas com *E. coli*, (Perry, 2005), na qual se utiliza uma placa de Petri irradiada com luz ultra-violeta intensa. Isso provoca normalmente a morte das bactérias. No entanto, podemos agora interpor um anteparo, criando uma região de sombra que representa uma mancha de habitat para as bactérias. Tal experiência mostrou a existência de uma área mínima para o habitat para que a população possa subsistir, comprovando resultados teóricos, (Skellam, 1951; Kenkre and Kuperman, 2003).

Da experiência acima pensamos em duas novas vertentes de investigação. Primeiramente, a de utilizar outras bactérias. Isso é relevante pelo fato de que os resultados obtidos terem utilizado bactérias não quimiotáticas. Utilizaram-se cepas que realizam difusão simples. Assim, as características de movimento podem depender da espécie particular (ou mesmo da cepa). Quais consequências sobre os resultados acima. A segunda vertente mencionada é aquela em que temos várias manchas, mas a interligação entre elas não é completamente mortal. Surge a possibilidade de migrações. Esta dinâmica nos reconecta com o problema de ecologia de paisagem mencionado antes.

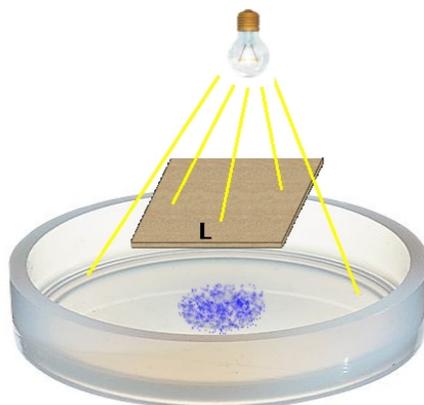


Figura 3: Imagem pictórica de uma placa de Petri com bactérias sob luz UV, com um anteparo criando uma região de sombra aonde as bactérias sobrevivem.



4 Comentários finais

A proposta delineada acima busca dar ao estudante oportunidades de investigações originais ao mesmo tempo em que ele adquire uma formação interdisciplinar, na confluência da matemática, física e biologia. A diversidade de métodos e técnicas a serem empregados deve fazer com que se adquiram conhecimentos que poderão ser úteis e necessários mesmo em outros campos de estudos.

Referências

- Anderson KR, Mendelson N, C WJ (2000) A new mathematical approach predicts individual cell growth behavior using bacterial population information. *J Theor Biol* 202:87–94
- Artiles W, Carvalho PGS, Kraenkel RA (2008) Patch-size and isolation effects in the Fisher-Kolmogorov equation. *J Math Bio* 57:521–535

- Bell GI, Anderson EC (1967) Cell growth and division i. Biophysical J 7:329–351
- Cantrell RS, Cosner C (2003) Spatial Ecology via Reaction-Diffusion Equations. Springer.
- Donachie WD, Begg K (1996) ,Áúdivision potential,Äù in escherichia coli. J Bacteriology 178:5971,Äì5976
- Easterling ME, Ellner SP, Dixon PM (2000) Size-specific sensitivity: Applying a new structured population model. Ecology 81:694,Äì708
- Hanski I (1999) Metapopulation Ecology. Oxford Univ. Press
- Jorge MLSP (2008) Effects of forest fragmentation on two sister genera of Amazonian rodents (*Myoprocta acouchy* and *Dasyprocta leporina*). Biol Conserv 141:617,Äì623
- Kenkre VM, Kuperman M (2003) Applicability of the Fisher equation to bacterial population dynamics. Phys Rev E 67:051,921
- May RM, McLean A (eds) (2007) Theoretical Ecology: Principles and Applications. Oxford Univ. Press.
- Miller MB, Bassler BL (2001) Quorum sensing in bacteria. Annu Rev Microbiol 55:165–199
- Murray J (2005) Mathematical biology: I. An introduction. Springer, Berlin.
- Pardini R (2004) Effects of forest fragmentation on small mammals in an atlantic forest landscape. Biodiversity and Conservation 13:2567–2586
- Perry N (2005) Experimental validation of a critical domain size in reaction,Äìdiffusion systems with escherichia coli populations. J R Soc Interface 2:379–387
- Pienaar E, Whitney SE, Viljoen HJ, van Rensburg NFJ (2009) A model of the complex response of staphylococcus aureus to methicillin. J Theor Biol 257:438–445

- Rendulic S, Jagtap P, Rosinus A, Eppinger M, Baar C, Lanz C, Keller H, Lambert C, Evans K, Goesmann A, Meyer F, Sockett R, Schuster S (2004) A predator unmasked: Life cycle of bdellovibrio bacteriovorus from a genomic perspective. *Science* 303:689–692
- Skellam JG (1951) Random dispersal in theoretical populations. *Biometrika* 38:196–218
- Starr MP, Baigent N (1966) Parasitic interaction of bdellovibrio bacteriovorus with other bacteria. *J Bacteriology* 91:2006–&
- Trucco E (1965) Mathematical models for cellular systems. the von Foerster equation. part ii. *Bull Math Biophys* 27:449–471
- Wikner J, Hagstrom A (1991) Annual study of bacterioplankton community dynamics. *Limnol Oceanogr* 36:1313–1324

São Paulo, 20 de junho de 2011
Roberto A. Kraenkel
Francisco Quevedo Camargo