



Technische Universität München

Fakultät für Mathematik



Masterarbeit

# Altersstrukturierte Modellierung und Analyse der evolutionären Stabilität von bakteriellem Quorum Sensing

Anne Mund

Aufgabensteller: Prof. Christina Kuttler

Betreuer: Dr. Burkhard Hense

Abgabetermin: 01.12.2013

Ich erkläre hiermit, dass ich die Masterarbeit selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Garching, den

# Summary

In this thesis the dynamics of bacterioplankton, in which the bacteria cooperate via the so-called *quorum sensing* process to improve their living conditions, is examined. There are bacteria which, although benefitting from the advantages of cooperation, do not actively participate in it. These cheaters have a growth advantage because of the energy savings and therefore they are assumed to prevail in the long term.

We show that quorum sensing can be evolutionary stable if the cooperating bacteria can grow isolated from the bacterioplankton for some time before mixing again. Therefore we model the dynamics of this system via five ordinary differential equations combined with three partial differential equations. This model is analyzed both analytically and numerically. Both methods show a survival of the cooperator to be possible and highlight the crucial parameters for this survival.

# Zusammenfassung

In dieser Arbeit wird die Dynamik von Bakterioplankton untersucht, in welchem die Bakterien über einen sogenannten *Quorum Sensing* Prozess miteinander kooperieren um ihre Lebensbedingungen zu verbessern. Es gibt Bakterien, welche zwar von den Vorteilen dieser Kooperation profitieren, allerdings nicht aktiv daran teilnehmen. Diese Betrüger haben durch die Energieersparnis einen Wachstumsvorteil und müssten somit auf lange Sicht die Kooperation stören.

Wir zeigen, dass Quorum Sensing evolutionär stabil sein kann, wenn die kooperierenden Bakterien eine Zeit lang isoliert vom Bakterioplankton wachsen können, bevor sie sich wieder vermischen. Zu diesem Zweck modellieren wir die Dynamik dieses Systems über fünf gewöhnliche Differentialgleichungen kombiniert mit drei partiellen Differentialgleichungen. Dieses Modell wird sowohl analytisch als auch numerisch analysiert. Beide Methoden zeigen, dass ein Überleben des Kooperators möglich ist und stellen die für dieses Überleben wichtige Parameter heraus.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Motivation . . . . .	1
1.2	Stand der Forschung . . . . .	1
1.3	Fragestellung . . . . .	2
1.4	Aufbau der Arbeit . . . . .	2
<b>2</b>	<b>Hintergründe</b>	<b>4</b>
2.1	Biologische Grundlagen . . . . .	4
2.2	Grundlagen von Alterstrukturierten Modellen . . . . .	5
2.3	Grundlegendes Koloniemodell + Annahmen . . . . .	7
<b>3</b>	<b>Modell</b>	<b>9</b>
3.1	Modellaufbau . . . . .	9
3.1.1	Altersstrukturiertes Modell der Kolonien . . . . .	9
3.1.2	Zusammengesetzte Dynamik des Planktons . . . . .	10
3.2	Stationäre Zustände . . . . .	11
3.2.1	Stationäre Lösungen der Kolonien . . . . .	11
3.2.2	Stationäre Lösungen des Gesamtmodells . . . . .	13
3.2.3	Analyse der Eigenwerte . . . . .	16
3.3	Vereinfachtes Modell . . . . .	22
3.3.1	Konstante Kolonietodesrate . . . . .	23
3.3.2	Kein Quorum Sensing im Plankton . . . . .	23
<b>4</b>	<b>Numerische Auswertung</b>	<b>26</b>
4.1	Implementierung des Einflusstems . . . . .	26
4.1.1	Umschreiben der partiellen Differentialgleichungen . . . . .	26
4.1.2	Bestimmung der Koloniedynamik . . . . .	28
4.2	Verwendete Parameterwerte . . . . .	28
4.3	Analyse der Gesamtdynamik . . . . .	30
4.3.1	Einfluss der Kolonietodesrate $\mu_K$ . . . . .	30
4.3.2	Einfluss der nahrungsabhängigen Wachstumsrate $r_n$ . . . . .	32
4.3.3	Plankton ohne Quorum Sensing . . . . .	34
<b>5</b>	<b>Zusammenfassung</b>	<b>37</b>
5.1	Antworten . . . . .	37
5.2	Ausblick . . . . .	38

<b>A</b>	<b>Jacobi-Matrix</b>	<b>39</b>
<b>B</b>	<b>Verwendete Matlabskripte</b>	<b>41</b>
B.1	Skripte für den Aufruf mit Quorum Sensing im Plankton . . . . .	41
B.2	Abweichende Skripte für den Aufruf ohne Quorum Sensing im Plankton . .	44
<b>C</b>	<b>Parameterwerte</b>	<b>46</b>
C.1	Parameter für den Einfluss der Kolonietodesrate . . . . .	46
C.2	Parameter für den Einfluss der nahrungsabhängigen Wachstumsrate . . . .	47
C.3	Parameter für das Szenario ohne Quorum Sensing . . . . .	48

# Verwendete Variablen und Parameter

Name	Einheit	Bedeutung
$\alpha$	$\frac{\text{mol}}{\text{L Zelle h}}$	Grundproduktionsrate des Signalmoleküls
$\beta_e$	$\frac{\text{mol}}{\text{Zelle h}}$	Aufinduzierte Produktionsrate des Enzyms
$\beta_s$	$\frac{\text{mol}}{\text{L Zelle h}}$	Aufinduzierte Produktionsrate des Auto-Induktors
$\gamma_e$	$\frac{1}{\text{h}}$	Zerfallsrate des Enzyms
$\gamma_n$	$\frac{1}{\text{h}}$	Zerfallsrate der Nahrung
$\gamma_s$	$\frac{1}{\text{h}}$	Zerfallsrate des Signalmoleküls
$\theta$	$\frac{1}{\text{Zelle}}$	Maß für die Wiederbesiedlungshäufigkeit und Gesamtlebensdauer der Kolonien
$\mu$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$	Todesrate der Bakterien im Plankton
$\mu_K$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$	Todesrate der Kolonien
$\mu_{K\text{kolonie}}$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$	Todesrate der Bakterien in Kolonien
$\xi$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$	Wiederbesiedlungsrate für leere Kolonieplätze
$\tau$	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$	Schwellwert für die Aufinduzierung
$\varphi$	$\frac{1}{\text{h}}$	normiertes Maß für Überlebenswahrscheinlichkeit der Kolonien
$c_1$	$\frac{1}{\text{mol h}}$	Effektivitätsrate des Enzyms
$c_2$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$	Nahrungsaufnahmerate der Bakterien
$e(t)$	mol	Vorhandene Enzymmenge zur Zeit $t$
$f_{\star, \diamond}(a)$	Zelle	Anzahl Bakterien von Typ $\diamond$ , die aus einer Kolonien des Alters $a$ mit Startbakterium von Typ $\star$ ins Plankton abwandern
$h$		Allgemeiner Hilbertkoeffizient
$l(t)$		Anzahl der leeren Kolonieplätze zur Zeit $t$
$L$		Gesamtzahl der vorhandenen Kolonieplätze
$m_y$	$\frac{1}{\text{h}}$	Mutationsrate von Wildtyp-Bakterien hin zu Auto-Induktor-Betrügern
$m_z$	$\frac{1}{\text{h}}$	Mutationsrate von Wildtyp-Bakterien hin zu Enzym-Betrügern
$n(t)$	mol	Menge an verdaulicher Nahrung zur Zeit $t$

Name	Einheit	Bedeutung
$\bar{n}_0$	$\frac{\text{mol}}{\text{h}}$	Regeneration der Nahrung
$p_{\star,\diamond}(t)$	Zelle	Anzahl Bakterien von Typ $\diamond$ , die aus allen Kolonien mit Startbakterium von Typ $\star$ zum Zeitpunkt $t$ ins Plankton abwandern
$r_n$	$\frac{1}{\text{mol h}}$	Nahrungsabhängige Wachstumsrate
$r_x$	$\frac{1}{\text{h}}$	Grundwachstumsrate des Wildtyps
$r_y$	$\frac{1}{\text{h}}$	Grundwachstumsrate des Auto-Induktor-Betrügers
$r_z$	$\frac{1}{\text{h}}$	Grundwachstumsrate des Enzym-Betrügers
$s(t)$	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$	Vorhandene Konzentration des Signalmoleküls zur Zeit $t$
$u(t, a)$	$\frac{1}{\text{h}}$	Anzahl der mit einem Wildtyp gestarteten Kolonien von Alter $a$ zur Zeit $t$
$v(t, a)$	$\frac{1}{\text{h}}$	Anzahl der mit einem Auto-Induktor-Betrüger gestarteten Kolonien von Alter $a$ zur Zeit $t$
$w(t, a)$	$\frac{1}{\text{h}}$	Anzahl der mit einem Enzym-Betrüger gestarteten Kolonien von Alter $a$ zur Zeit $t$
$x(t)$	Zelle	Anzahl der Wildtyp Bakterien zur Zeit $t$
$y(t)$	Zelle	Anzahl der AI-Cheater zur Zeit $t$
$z(t)$	Zelle	Anzahl der Enzym-Cheater zur Zeit $t$



# 1 | Einleitung

## 1.1 Motivation

Bakterien spielen in vielen Bereichen des Lebens eine große Rolle. Man begegnet ihnen sowohl in Form von Krankheitserregern als auch als Symbionten. Dementsprechend groß ist das Bedürfnis, die bakterielle Lebensweise zu verstehen, um störend oder stärkend eingreifen zu können. Ein Phänomen, das dabei das Zusammenwirken mehrerer Bakterienzellen einer Art steuert, ist das Quorum Sensing, bei welchem die Bakterien durch die Produktion und Freisetzung eines Signalmoleküls sowie die anschließende Messung der Umweltkonzentration dieses Signals ihre Zelldichte messen können. So ist *Pseudomonas aeruginosa* zum Beispiel ein Pathogen, das in einem Wirt unbeachtet wächst, bis es eine bestimmte Dichte erreicht. Durch Quorum Sensing gesteuert verändert sich dann die Genexpression und damit das Verhalten des Bakteriums, die schädigende Wirkung (Virulenz) tritt ein [8].

Ein tieferes Verständnis des Quorum Sensing kann somit unter anderem dazu beitragen, diese Mechanismen in Krankheitserregern zu unterbinden oder anderweitig zu steuern. Deshalb wird in dieser Arbeit untersucht, welche Bedingungen zum Funktionieren des Quorum Sensing beitragen.

## 1.2 Stand der Forschung

Eine der ersten Bakterienarten, bei denen Quorum Sensing nachgewiesen wurde, ist *Vibrio fischeri* [11]. Man fand heraus, dass Quorum Sensing hier die Produktion von *Luciferase* steuert. Die Bakterien profitieren von der produzierten Luciferase oder anderen produzierten Gemeinschaftsgütern, selbst wenn sie nicht an der Produktion der Gemeinschaftsgüter beteiligt sind und so an dieser Kooperation nicht teilnehmen. Es stellt sich somit die Frage, unter welchen Bedingungen diese Art von Kooperation zwischen Bakterien evolutionär stabil sein kann.

Dieser Frage wird auf verschiedene Arten nachgegangen. So gibt es Experimente, wie verschiedene Wachstumsbedingungen die Dynamik zwischen Betrügern und Wildtyp beeinflussen [4] und Versuche, die zeigen, dass es möglich ist, Betrüger durch äußere Umstände zur Kooperation zu bewegen [5]. Rumbaugh et al. sind einen Schritt weiter gegangen und haben gezeigt, dass man die Anfälligkeit der Kooperation gegenüber Betrügern zur Reduzierung der Virulenz von *Pseudomonas aeruginosa* verwenden kann [12].

Neben vielen weiteren Experimenten gibt es auch Ansätze, die Kooperation von einer theoretischeren Seite aus zu beleuchten. Dabei wird ein breites Spektrum an analytischen Möglichkeiten verwendet. Unter anderem findet die Modellierung über zelluläre Automaten

in [3] Verwendung, wodurch hier die räumliche Verteilung der Bakterien Beachtung findet. Der von J. Chuang in [2] verwendete Ansatz über Hamiltons Regel beruht hingegen sehr stark auf der Verwandtschaft der Bakterien. Beide Betrachtungsweisen werden in dieser Arbeit durch die Einführung von Kolonien, welche von einem Bakterium gegründet werden und somit eine starke Verwandtschaft und räumliche Nähe der ihnen angehörenden Bakterien aufweisen, aufgegriffen.

Auch mit Differentialgleichungen ist auf diesem Gebiet bereits gearbeitet worden, etwa in [6] und [16]. Eine erste Untersuchung der Effekte, welche in dieser Arbeit weiter betrachtet werden sollen, findet sich in [10]. All diese Arbeiten stimmen darin überein, dass Quorum Sensing in einer einzelnen Kolonie bzw. in Plankton ohne weitere Kolonieplätze unweigerlich zum Aussterben der Kooperation führt.

### 1.3 Fragestellung

Experimentell ist Quorum Sensing vor allem in Plankton beschrieben wurden. Wie in Abschnitt 2.1 noch genauer dargelegt wird, sollten jedoch in Plankton die Betrüger sich gegenüber den kooperierenden Zellen durchsetzen. Diese Arbeit untersucht, unter welchen Bedingungen Quorum Sensing durch einen Wechsel der Lebensweise zwischen Kolonie und Plankton stabilisiert werden kann, wenn Mutationen zugelassen werden, welche auf zwei Kooperationsebenen (Signalmolekül und produziertes Gemeinschaftsgut) die Kooperation stören.

Durch eine solche Durchmischung entsteht ein Effekt, der auch unter dem Namen *Simpson'sches Paradox* bekannt ist. Teilt man eine große Population zufällig auf mehrere kleinere Subpopulationen auf und lässt diese getrennt wachsen, so werden in allen Subpopulationen die Betrüger zunehmen. Führt man dann die Subpopulationen wieder zusammen, ist insgesamt der Anteil der Betrüger allerdings gleich geblieben oder sogar gesunken.

In dem hier untersuchten Szenario ist der Mechanismus dahinter folgender: wandern vom Plankton immer wieder einzelne Zellen ab und gründen Kolonien, so wachsen von Wildtyp-Bakterien gegründete Kolonien deutlich stärker als solche von nicht kooperierenden Bakterien. Durch ein Rückwandern der Bakterien aus den Kolonien in das Plankton wird damit die Anzahl Wildtyp-Bakterien im Plankton erhöht. Es stellen sich nun mehrere Fragen:

- Wie kann die Dynamik der Kolonien modelliert werden, ohne für jede Kolonie Differentialgleichungen aufzustellen?
- Welche verschiedenen Szenarien des Zusammenlebens der Bakterientypen sind möglich?
- Unter welchen Parametern stabilisiert der Wechsel der Lebensweise die Kooperation?

### 1.4 Aufbau der Arbeit

Zuerst werden wir in Kapitel 2 auf die Funktionsweise des Quorum Sensing eingehen und grundlegende Strukturen des in dieser Arbeit verwendeten Modells untersuchen. In Kapitel

3 werden wir dann aus diesen Strukturen das vollständige Modell aufstellen, welches im Weiteren analysiert wird. Um die theoretischen Untersuchungen zu stützen, wird in Kapitel 4 das aufgestellte Modell in Matlab implementiert und für verschiedene Parameterwerte numerisch gelöst.

## 2 | Hintergründe

### 2.1 Biologische Grundlagen

Bei vielen Bakterienarten finden sich Verhaltensweisen, die diese erst an den Tag legen, wenn eine gewisse Bakteriendichte erreicht ist. So setzen etwa die Bakterien der Art *Pseudomonas aeruginosa* bei hoher Dichte Polysaccharide frei, welche Strukturbestandteile von Biofilmen sind, welche die Bakterien vor Umwelteinflüssen schützen [8].

Zur Steuerung dieses und ähnlicher dichteabhängiger Verhalten wird ein Mechanismus benutzt, der Quorum Sensing genannt wird. Dabei produzieren die Bakterien ein Signalmolekül, welches sie freisetzen, und dessen Umweltkonzentration sie zugleich wieder via Rezeptormolekülen messen. Da jede Bakterienzelle somit auch ihr eigenes Signal wahrnimmt, wird das Signalmolekül auch Autoinduktor (AI) genannt. Überschreitet die Konzentration des Autoinduktors einen gewissen Schwellwert, wird die Expression bestimmter Gene heraufreguliert. Zu den regulierten Genen gehören in der Regel solche, die die Freisetzung von Exoprodukten, wie etwa extrazelluläre Verdauungsenzyme oder Antibiotika steuern. Die meisten Systeme regeln dabei auch die Produktion des Signalmoleküls selbst herauf. Somit wird gewährleistet, dass Enzym nur dann produziert wird, wenn eine genügend große Anzahl Bakterienzellen in der Umgebung sind.

Realisiert wird dieser Mechanismus durch einen Rezeptor, an den das Signalmolekül bindet. Dieser kann dann wiederum an den DNA-Strang binden und damit die Genexpression ermöglichen. Da auf diesem Strang meist neben dem Enzym auch das Signalmolekül selbst codiert ist, wird auch dieses im aktivierten Zustand vermehrt gebildet. Eine schematische Übersicht der Zusammenhänge bietet Abbildung 2.1.

Dieses geregelte Verhalten hat gegenüber einer Dauerproduktion des Enzym einen Vorzug, da die Herstellung eines Enzyms in der Regel „teuer“ für den Stoffwechsel ist, das heißt Ressourcen verbraucht, die ansonsten z.B. zur Zellteilung verwendet werden könnten. Die Produktion des Signalmoleküls ist hingegen „billiger“, und bringt demnach nicht so große Einbußen in der Wachstumsrate mit sich.

Beteiligen sich viele Bakterienzellen an der Produktion des Enzyms, so führt dies zu einem Vorteil für die gesamte Bakterienpopulation. Dieser kann verschieden geartet sein; aus Einfachheitsgründen gehen wir im Weiteren davon aus, dass das produzierte Enzym in die Umgebung abgegeben wird, dort Nahrungsmoleküle zerkleinert und sie somit für das Bakterium verdaulich macht. Dies führt dann zu einer gesteigerten Wachstumsrate aller Bakterien in der Population. Bei einer geringen Zelldichte würde nur wenig Enzym produziert, was aufgrund der hohen assoziierten Stoffwechselkosten ineffizient wäre. Durch Quorum Sensing kann ein solch ineffizientes Verhalten vermieden werden und gleichzeitig bei genügend hoher Zelldichte auf das dann effiziente Verhalten „umgeschaltet“ werden.

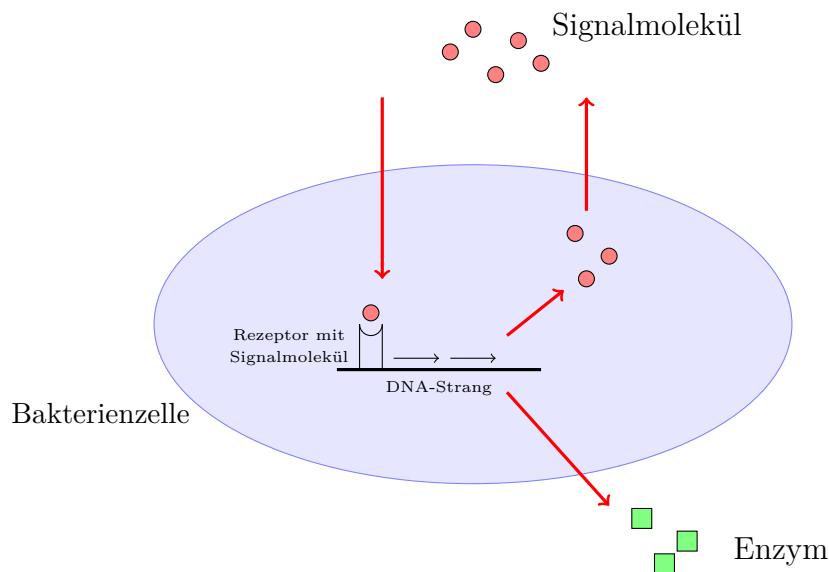


Abbildung 2.1: Schematische Darstellung des Quorum Sensing einer Bakterienzelle

Insgesamt ist Quorum Sensing also ein kooperativer Prozess der Bakterien einer Population. Wie bei allen kooperativen Verhaltensweisen stellt sich dabei die Frage, wie verhindert wird, dass Betrüger dieses Verhalten auf längere Zeit unterwandern. Man kann sich zwei grundlegende Typen von Betrügern vorstellen: ein Betrüger Typ stellt kein Signalmolekül her, der andere kein Enzym. Beide haben dadurch einen Wachstumsvorteil gegenüber dem voll kooperativen Wildtyp, da sie sich die jeweils mit der Produktion assoziierten Stoffwechselkosten sparen.

Kommt in eine Population von kooperierenden Bakterien durch Zuwanderung oder durch Mutation einer der Betrüger Typen, so genießt dieser alle Vorteile der Kooperation, da die produzierten Enzyme frei im extrazellulären Raum diffundieren. Er hat somit eine höhere Wachstumsrate als die Wildtypbakterien um ihn herum, was zu einer immer weitergehenden Ausbreitung des Betrügers in der Population führt. Dadurch verdrängt der Betrüger auf längere Zeit den Wildtyp, es kommt zum Zusammenbruch der Kooperation.

Genau dieser Zusammenbruch der Kooperation wird in der Natur allerdings nicht beobachtet, Quorum Sensing ist eine evolutionär stabile Verhaltensweise. In dieser Arbeit wird untersucht, ob diese Stabilität durch den Wechsel der Lebensweise zwischen Kolonie und Plankton (mit)verursacht wird.

## 2.2 Grundlagen von Alterstrukturierten Modellen

Bei einem altersstrukturierten Modell gehen wir davon aus, dass die Entwicklung einer Population zusätzlich von der Zeit  $t$  noch von dem Alter  $a$  der einzelnen beteiligten Individuen abhängig ist. Wir bezeichnen mit  $u(t, a)$  die Dichte der Individuen mit Alter  $a$  zum Zeitpunkt  $t$ . Entsprechend ist die Gesamtdichte der Population zur Zeit  $t$  das Integral über  $u(t, a)$  für alle Alter  $a$ :

$$P(t) = \int_0^{\infty} u(t, a) da \quad (2.1)$$

Um eine Differentialgleichung für  $u(t, a)$  aufstellen zu können, betrachten wir die Änderung der Populationsdichte, wenn wir die Zeit um  $h$  weiter laufen lassen. Dabei nehmen wir an, dass die Wahrscheinlichkeit  $\pi(a, b)$  eines Individuums, von Alter  $a$  bis Alter  $b$  zu überleben, sich folgendermaßen darstellen lässt:

$$\pi(a, b) = \exp\left(\int_a^b -\mu_K(\tau) d\tau\right) \quad (2.2)$$

$\mu_K(a)$  ist hierbei eine vom Alter abhängige Todesrate. Wir können über die Wahrscheinlichkeit eines Individuums, vom Alter  $a$  aus nicht das Alter  $a + h$  zu erreichen, welche  $1 - \pi(a, a + h)$  beträgt nun eine Gleichung für die Änderung der Populationsdichte angeben.

$$l(t + h, a + h) - u(t, a) = (1 - \pi(a, a + h)) \cdot u(t, a)$$

Wir erweitern die linke Seite dieser Gleichung und teilen durch  $h$ .

$$\frac{l(t + h, a + h) - l(t + h, a) + l(t + h, a) - u(t, a)}{h} = \frac{1 - \exp\left(\int_a^{a+h} -\mu_K(\tau) d\tau\right)}{h} \cdot u(t, a)$$

Vollziehen wir den Grenzübergang  $h \rightarrow 0$ , so erhalten wir auf der linken Seite die Ableitung nach der Zeit und dem Alter addiert, auf der rechten Seite der Gleichung lässt sich der Grenzwert mit l'Hopital berechnen.

$$\lim_{h \rightarrow 0} \frac{1 - \exp\left(\int_a^{a+h} -\mu_K(\tau) d\tau\right)}{h} = \lim_{h \rightarrow 0} \frac{-\exp\left(\int_a^{a+h} -\mu_K(\tau) d\tau\right) \cdot -\mu_K(a)}{1} = -\mu_K(a)$$

Endgültig ergibt sich also die Differentialgleichung

$$\partial_t u(t, a) + \partial_a u(t, a) = -\mu_K(a) \cdot u(t, a)$$

Um diese Gleichung eindeutig lösen zu können, benötigen wir zusätzlich eine Anfangsverteilung  $u(0, a)$  und einen „Geburtsprozess“, der die Werte für  $u(t, 0)$  vorgibt. Insgesamt ergibt sich also ein Modell der Form

$$\partial_t u(t, a) + \partial_a u(t, a) = -\mu_K(a) \cdot u(t, a) \quad (2.3)$$

$$u(0, a) = \Phi(a) \quad (2.4)$$

$$u(t, 0) = G(t, a) \quad (2.5)$$

Lösungen einer solchen Gleichung existieren und sind stetig, falls  $\Phi(a)$  und  $G(t, a)$  stetig sind. Da die Beweise dafür sehr umfangreich sind, sei hier auf das Buch von Glenn F. Webb [15] verwiesen, wo sie in Kapitel 2.2 zu finden sind.

## 2.3 Grundlegendes Koloniemodell + Annahmen

Um die biologisch interessante Frage des Zusammenwirkens von Plankton und Kolonien betrachten zu können, benötigen wir ein Basismodell, welches das Wachstum einer Bakterienkolonie beschreibt. Wir teilen dazu die Bakterienpopulation in drei Teile: Den kooperierenden Wildtyp  $x$ , den Signalbetrüger  $y$  und den Enzyimbetrüger  $z$ . Hierbei gehen wir davon aus, dass die verschiedenen Bakterientypen durch die unterschiedlichen Produktionskosten des Autoinduktors bzw. des Exoenzyms, die die jeweiligen Betrüger nicht zu tragen haben, eine unterschiedliche Wachstumsrate haben. Wir erwarten, dass das Exoenzym größere Stoffwechselkosten verursacht als das Signalmolekül (siehe Abschnitt 2.1) und somit  $r_x < r_y < r_z$  gilt. Weiterhin gibt es eine linear von der Gesamtzahl der Bakterien abhängige Todesrate  $\mu \cdot (x + y + z)$ , die zu einem logistischen Wachstum der Bakterienkolonie führt, sowie zwei mögliche Mutation ausgehend vom Wildtyp zu den beiden Betrügerarten  $m_y$  und  $m_z$ . Ein solches Modell sieht folgendermaßen aus:

$$x' = (r_x - \mu(x + y + z))x - (m_y + m_z)x \quad (2.6)$$

$$y' = (r_y - \mu(x + y + z))y + m_yx \quad (2.7)$$

$$z' = (r_z - \mu(x + y + z))z + m_zx \quad (2.8)$$

Will man nun den Einfluss des Quorum Sensing auf dieses System modellieren, stehen verschiedene Ansätze zur Verfügung. Ein gebräuchliches Modell (siehe [16]) ist die Modellierung über Nahrungsaufnahme. Zusätzlich zu der festen Reproduktionsrate  $r_*$  gibt es eine zweite, nahrungsabhängige Reproduktion mit der Rate  $r_n$ . Ist aufnahmebereite Nahrung  $n$  (z.B. Aminosäuren) vorhanden, verstärkt sich also das Wachstum. Diese Nahrungspartikel werden aus der Umgebung aufgenommen, allerdings liegen sie dort in einer unverdaulichen Form  $\bar{n}$  vor und müssen erst durch Enzyme  $e$  verdaut werden. Die Produktion dieser Enzyme wird mittels Quorum Sensing gesteuert, also durch eine erhöhte Konzentration des Signalmoleküls  $s$  in der Umgebung ausgelöst. Für die Dynamik dieser Aktivierung legen wir eine Hill'sche Kurve mit Schwellwert  $\tau$  zu Grunde, den Hill-Koeffizienten belassen wir vorerst allgemein bei  $h$ . Im Gegensatz zum Enzym, das nur bei Induktion der Bakterien gebildet wird, gibt es beim Signalmolekül eine Grundrate  $\alpha$ , mit der dieses abgegeben wird. Bedenkt man noch, dass die AI- und Enzym-Betrüger das jeweilige Molekül nicht herstellen, sieht unser System nun so aus:

$$x' = (r_x + r_n n - \mu(x + y + z))x - (m_y + m_z)x \quad (2.9)$$

$$y' = (r_y + r_n n - \mu(x + y + z))y + m_yx \quad (2.10)$$

$$z' = (r_z + r_n n - \mu(x + y + z))z + m_zx \quad (2.11)$$

$$s' = (x + z)\alpha + \beta_s(x + z) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_s s \quad (2.12)$$

$$e' = \beta_e(x + y) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_e e \quad (2.13)$$

In diesem Modell fehlt noch die Beschreibung der Bildung von  $n$  aus  $\bar{n}$  mithilfe des Enzyms.

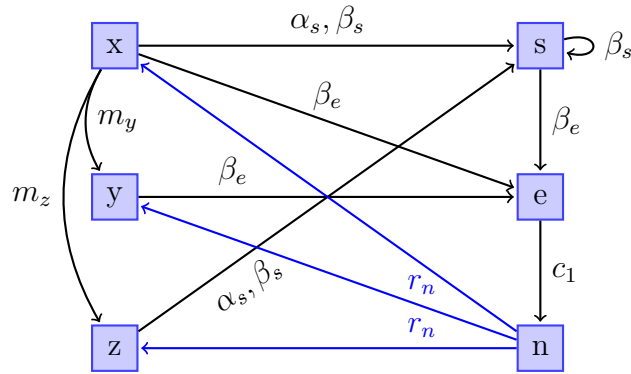


Abbildung 2.2: Zusammenhänge im grundlegenden Koloniemodell (2.9) - (2.13)

Dazu lassen sich zwei Gleichungen aufstellen, die die Nahrungsaufnahme der Bakterien  $c_2$  und die Neuentstehung der Ressource  $\bar{n}_0$  enthalten.

$$n' = c_1 e \bar{n} - c_2 n(x + y + z) - \gamma_n n \quad (2.14)$$

$$\bar{n}' = \bar{n}_0 - c_1 e \bar{n} - \gamma_n \bar{n} \quad (2.15)$$

Wir können annehmen, dass diese Dynamik im Vergleich zum Wachstum der Bakterien schnell ist, das heißt im Gleichgewicht vorliegt. Daraus ergeben sich:

$$\begin{aligned} n' = 0 &\Rightarrow n = \frac{c_1 e \bar{n}}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \\ \bar{n}' = 0 &\Rightarrow \bar{n} = \frac{\bar{n}_0}{c_1 e + \gamma_n} \\ &\Rightarrow n = \frac{c_1 e}{c_1 e + \gamma_n} \cdot \frac{\bar{n}_0}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \end{aligned} \quad (2.16)$$

Somit haben wir mit (2.9)-(2.13) und (2.16) ein grundlegendes Modell für das Wachstum einer Bakterienkolonie mit Quorum Sensing.



# 3 | Modell

## 3.1 Modellaufbau

### 3.1.1 Altersstrukturiertes Modell der Kolonien

Um zu betrachten, wie das Wechselspiel zwischen Kolonien und Plankton das Überleben des Wildtyps beeinflusst, müssen wir auf unserem grundlegenden Modell aufbauend den Einfluss der Kolonien modellieren.

Wir gehen dabei davon aus, dass eine Kolonie mit einer gewissen Rate  $\xi$  entsteht, wenn ein einzelnes Bakterium sich aus dem Plankton löst und auf einen geeigneten, leeren Platz trifft. Da eine Kolonie somit immer nur von einem Bakterium gegründet wird, erwarten wir drei unterschiedliche Kolonietypen, die je von einem der drei unterschiedlichen Bakterientypen gegründet werden.

Diese Kolonien folgen in ihrer inneren Dynamik wieder den in (2.9)-(2.13) dargestellten Gleichungen. Da die einzelnen Kolonien nicht von weiterem Interesse sind, werden wir im weiteren das Wachstum einer solchen Kolonie nicht mehr direkt durch die Differentialgleichungen darstellen, sondern den Verlauf in Form einer Funktion  $f$  zusammenfassen.  $f$  ist dabei abhängig von zwei Dingen: 1. dem Typ der gründenden Zelle und 2. dem Alter  $a$  der Kolonie, das heißt der Zeit, die seit der Besiedelung vergangen ist. Wir schreiben  $f_y(a)$  für die Anzahl der Bakterien einer Kolonie von Alter  $a$ , die von einem AI-Betrüger-Bakterium gegründet wurde.

Da sich die Bakterien auch in den Kolonien in drei Kategorien einordnen lassen, benötigen wir einen weiteren Index, der die Art des Bakteriums angibt, dessen Dynamik wir betrachten.  $f_{x,y}(a)$  steht somit für die Anzahl der AI-Betrüger-Bakterien einer Kolonie von Alter  $a$ , die von einem Wildtyp-Bakterium gegründet wurde. Entsprechendes gilt für  $f_{x,x}$ ,  $f_{x,z}$ ,  $f_{y,y}$ ,  $f_{z,z}$ . Bei Kolonien, die nicht von einem Wildtyp-Bakterium gegründet wurden, kann nur wieder der eigene Typ entstehen, da es keinerlei Rück- oder Doppelmutation in unserem Modell gibt.

Vorrangig interessiert uns allerdings nicht die Gesamtzahl der Bakterien in einer Kolonie, sondern die Anzahl der Bakterien, die von dieser Kolonie ins Plankton abwandern. Diese hängt von der Gesamtzahl  $f_{*,\diamond}$  der in dieser Kolonie vorhandenen Bakterien ab. Wir könnten hierfür eine Funktion  $g(f_{*,\diamond}(a)) = \tilde{f}_{*,\diamond}(a)$  festlegen; da wir aber die Gesamtzahl der Bakterien in den Kolonien nicht weiter betrachten werden, schreiben wir der Einfachheit halber weiterhin  $f_{*,\diamond}(a)$  und meinen damit die Anzahl der ins Plankton abwandernden Bakterien.

Im Gegensatz zum Plankton kann eine einzelne Kolonie durch ein Ereignis, z.B. Fraß, komplett ausgelöscht werden. Diese Koloniesterberate ist abhängig vom Alter der Kolonie,

da mit zunehmender Größe der Kolonien manche Ereignisse öfter oder auch seltener eintreten. Wir definieren daher die Todesrate  $\mu_K(a)$  in Anlehnung an die Überlegungen aus Kapitel 2.2. Damit fehlt uns für ein vollständiges altersstrukturiertes Modell noch eine Anfangsverteilung  $\Phi(a)$  und ein Geburtsprozess  $G(t, a)$ .

Da wir vor allem das Langzeitverhalten der Plankton-Kolonie-Dynamik betrachten wollen, genügt es weiterhin eine allgemeine Anfangsverteilung  $\Phi(a)$  anzunehmen und nicht weiter zu spezifizieren. Für den Geburtenprozess gilt das gerade dargelegte: ein leerer Platz für eine Kolonie wird mit einer Rate  $\xi$  besiedelt, der besiedelnde Bakterientyp ist abhängig von der momentanen Typverteilung im Plankton. Wir können hier vereinfacht von einem linearen Zusammenhang ausgehen und gelangen so zu unserem Gesamtmodell:

$$(\partial_t + \partial_a)u(t, a) = -\mu_K(a) \cdot u(t, a) \quad u(t, 0) = \xi x(t) \cdot l(t) \quad (3.1)$$

$$(\partial_t + \partial_a)v(t, a) = -\mu_K(a) \cdot v(t, a) \quad v(t, 0) = \xi y(t) \cdot l(t) \quad (3.2)$$

$$(\partial_t + \partial_a)w(t, a) = -\mu_K(a) \cdot w(t, a) \quad w(t, 0) = \xi z(t) \cdot l(t) \quad (3.3)$$

Dabei stehen  $u, v, w$  für die jeweilige Anzahl an Kolonien, die von einem Wildtyp, AI-Betrüger oder Enzyimbetrüger gegründet wurden und  $l$  bezeichnet die momentane Anzahl an freien Plätzen, die für eine Besiedelung geeignet sind.

Um daraus die Einflussterme  $p_{x,*}$ ,  $*$   $\in \{x, y, z\}$ ,  $p_{y,y}$  und  $p_{z,z}$  zu erhalten, müssen wir von der Anzahl der Kolonien mithilfe der altersabhängigen Dynamik  $f$  auf die Anzahl der ins Plankton strömenden Bakterien schließen. Da Kolonien mit jedem Alter  $a$  zu diesem Einfluss beitragen, integrieren wir über alle Alter  $a$ .

$$p_{x,*}(t) = \int_0^\infty f_{x,*}(a) \cdot u(t, a) da \quad (3.4)$$

$$p_{y,y}(t) = \int_0^\infty f_{y,y}(a) \cdot v(t, a) da \quad (3.5)$$

$$p_{z,z}(t) = \int_0^\infty f_{z,z}(a) \cdot w(t, a) da \quad (3.6)$$

### 3.1.2 Zusammengesetzte Dynamik des Planktons

Um zu einem Gesamtmodell für die Dynamik des Planktons zu gelangen, benutzen wir das Basismodell der Kolonien (2.9)-(2.13) und addieren Terme hinzu, die den Zustrom von Bakterien aus den Kolonien darstellen. Diese Einflussterme haben die Form (3.4)-(3.6), die Abwanderung einzelner Bakterien zur Besiedelung der Kolonieplätze ist hierbei von so geringem Einfluss, dass sie vernachlässigt wird. Einen Überblick über den Austausch zwischen Plankton und Kolonien gibt Abbildung 3.1.

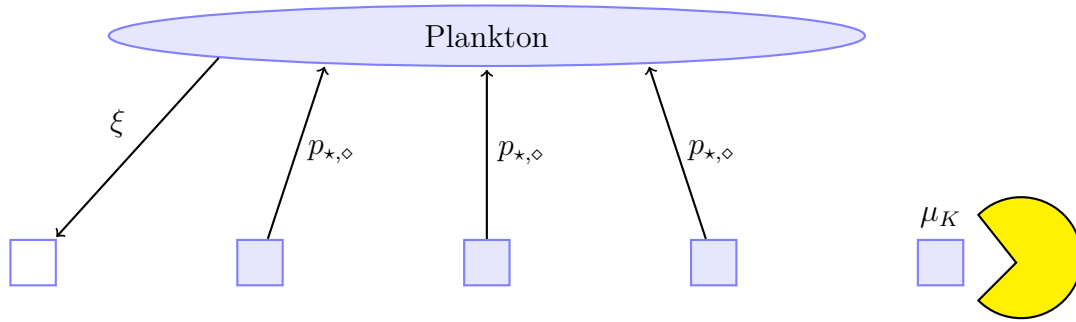


Abbildung 3.1: Interaktion zwischen Plankton und Kolonien

$$x' = (r_x + r_n n - \mu(x + y + z))x - (m_y + m_z)x + p_{x,x} \quad (3.7)$$

$$y' = (r_y + r_n n - \mu(x + y + z))y + m_y x + p_{x,y} + p_{y,y} \quad (3.8)$$

$$z' = (r_z + r_n n - \mu(x + y + z))z + m_z x + p_{x,z} + p_{z,z} \quad (3.9)$$

$$s' = (x + z)\alpha + \beta_s(x + z) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_s s \quad (3.10)$$

$$e' = \beta_e(x + y) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_e e \quad (3.11)$$

## 3.2 Stationäre Zustände

Um das Langzeitverhalten des modellierten Systems zu untersuchen, ist es von besonderem Interesse, stationäre Zustände des Systems zu finden. Kennt man weiter die Stabilität der gefundenen stationären Lösungen, so kann man Vorhersagen über das Verhalten im Grenzübergang  $t \rightarrow \infty$  machen.

### 3.2.1 Stationäre Lösungen der Kolonien

Wir starten mit der Analyse von Gleichungen (3.1)-(3.3). Wir suchen stationäre Lösungen, das heißt Lösungen  $u(t, a)$ , für die  $\partial_t u(t, a) = 0$  gilt und entsprechendes für  $v, w$ . Es ergeben sich somit die Gleichungen

$$\partial_a u(t, a) = -\mu_K(a) \cdot u(t, a) \quad u(t, 0) = \xi x(t)l(t) \quad (3.12)$$

$$\partial_a v(t, a) = -\mu_K(a) \cdot v(t, a) \quad v(t, 0) = \xi y(t)l(t) \quad (3.13)$$

$$\partial_a w(t, a) = -\mu_K(a) \cdot w(t, a) \quad w(t, 0) = \xi z(t)l(t) \quad (3.14)$$

Wir lösen exemplarisch die Gleichung für  $u(t, a)$ , z.B. durch Trennung der Variablen, und erhalten:

$$u(a) = \xi x l \exp\left(-\int_0^a \mu_K(\tau) d\tau\right) \quad (3.15)$$

Um diese Gleichung sauberer schreiben zu können, erweitern wir:

$$u(a) = \xi x l \int_0^\infty \exp\left(-\int_0^{\bar{a}} \mu_K(\tau) d\tau\right) d\bar{a} \cdot \frac{\exp(-\int_0^a \mu_K(\tau) d\tau)}{\int_0^\infty \exp(-\int_0^{\bar{a}} \mu_K(\tau) d\tau) d\bar{a}}$$

und definieren nun

$$\theta := \xi \cdot \int_0^\infty \exp\left(-\int_0^{\bar{a}} \mu_K(\tau) d\tau\right) d\bar{a} \quad \varphi(a) := \frac{\exp(-\int_0^a \mu_K(\tau) d\tau)}{\int_0^\infty \exp(-\int_0^{\bar{a}} \mu_K(\tau) d\tau) d\bar{a}} \quad (3.16)$$

Damit ist  $\int_0^\infty \varphi(a) da = 1$  und die stationären Lösungen der Koloniedynamik lassen sich darstellen als

$$u(a) = x l \theta \varphi(a) \quad (3.17)$$

$$v(a) = y l \theta \varphi(a) \quad (3.18)$$

$$w(a) = z l \theta \varphi(a) \quad (3.19)$$

Um noch weiter zu vereinfachen, betrachten wir die Gesamtzahl  $L$  der Stellen, die für eine Besiedelung in Frage kommen. Wir nehmen an, diese ist konstant und setzt sich aus den leeren Stellen  $l$  und den bestehenden Kolonien der drei Typen zusammen. Es gilt also

$$\begin{aligned} L &= l + \int_0^\infty u(a) + v(a) + w(a) da = l + \int_0^\infty l \theta \varphi(a) \cdot (x + y + z) da \\ &= l + l \theta (x + y + z) \cdot \int_0^\infty \varphi(a) da = l(1 + \theta(x + y + z)) \end{aligned}$$

und somit

$$l = \frac{L}{1 + \theta(x + y + z)} \quad (3.20)$$

Fasst man die bisherigen Überlegungen zusammen und definiert

$$\hat{p}_{\star,\diamond} = \int_0^\infty f_{\star,\diamond}(a) \cdot \varphi(a) da$$

ergeben sich für die Einflussraten im Gleichgewichtsfall

$$p_{x,*} = \frac{xL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{x,*} \quad (3.21)$$

$$p_{y,y} = \frac{yL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{y,y} \quad (3.22)$$

$$p_{z,z} = \frac{zL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{z,z} \quad (3.23)$$

### 3.2.2 Stationäre Lösungen des Gesamtmodells

Mit den stationären Lösungen der Kolonien versuchen wir nun Lösungen des Gesamtmodells zu finden. Wir erhalten diese stationären Punkte, indem wir die Zeitableitungen unserer fünf Modellvariablen gleich Null setzen und für den Kolonieeinfluss die Ergebnisse aus Gleichung (3.21) bis (3.23) verwenden.

$$0 = (r_x + r_n n - \mu(x + y + z))x - (m_y + m_z)x + \frac{xL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{x,x} \quad (3.24)$$

$$0 = (r_y + r_n n - \mu(x + y + z))y + m_y x + \frac{xL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{x,y} \\ + \frac{yL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{y,y} \quad (3.25)$$

$$0 = (r_z + r_n n - \mu(x + y + z))z + m_z x + \frac{xL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{x,z} \\ + \frac{zL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \cdot \hat{p}_{z,z} \quad (3.26)$$

$$0 = (x + z)\alpha + \beta_s(x + z) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_s s \quad (3.27)$$

$$0 = \beta_e(x + y) \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} - \gamma_e e \quad (3.28)$$

Da diese Gleichungen sehr komplex sind, betrachten wir nur Zustände, die höchstens einen Bakterientyp enthalten.

#### Leerer Zustand

Der einfachste stationäre Punkt ist sicherlich der Nullpunkt  $(0, 0, 0, 0, 0)^T$ . Da sich hierbei die allgemeine Jacobimatrix durch Einsetzen stark vereinfacht, können wir in diesem Fall noch Stabilitätsaussagen über deren Eigenwerte machen. Die Jacobimatrix im Nullpunkt lautet (siehe auch die allgemeine Jacobimatrix in Anhang A):

$$\begin{pmatrix} r_x - (m_y + m_z) + \hat{p}_{x,x}L\theta & 0 & 0 & 0 & \frac{r_n c_1 \bar{n}_0}{\gamma_n^2} \\ m_y + \hat{p}_{x,y}L\theta & r_y + \hat{p}_{y,y}L\theta & 0 & 0 & \frac{r_n c_1 \bar{n}_0}{\gamma_n^2} \\ m_z + \hat{p}_{x,z} & 0 & r_z + \hat{p}_{z,z}L\theta & 0 & \frac{r_n c_1 \bar{n}_0}{\gamma_n^2} \\ \alpha & 0 & \alpha & -\gamma_s & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & -\gamma_e \end{pmatrix} \quad (3.29)$$

Streichen nach der 5. Zeile und der 4. Spalte führt auf eine untere Dreiecksmatrix. Wir können die Eigenwerte also direkt aus der Diagonalen ablesen und erhalten somit als Stabilitätsbedingung

$$r_x - (m_y + m_z) + \hat{p}_{x,x}L\theta < 0 \quad (3.30)$$

$$r_y + \hat{p}_{y,y}L\theta < 0 \quad (3.31)$$

$$r_z + \hat{p}_{z,z}L\theta < 0 \quad (3.32)$$

da  $-\gamma_s, -\gamma_e < 0$  durch die Positivität der Parameter automatisch gegeben sind. Biologisch betrachtet bedeutet dies, dass das Plankton aussterben wird, falls die Wachstumsrate zusammen mit dem Einfluss aus den Kolonien nicht größer als Null ist, das heißt kein Nettowachstum gegeben ist. Für den Wildtyp ist zusätzlich noch die Mutationsrate ein Kriterium; ist sie zu hoch, führt auch dies zum Aussterben des Wildtyps.

### Nur Enzym-Betrüger

Dies entspricht den Bedingungen  $x = y = 0, z \neq 0$ . Damit fallen Gleichungen (3.24) und (3.25) weg, aus Gleichung (3.28) lässt sich ablesen, dass  $e = 0$  gelten muss. Es wird also trotz produziertem Autoinduktor kein Enzym und somit auch keine verdauliche Nahrung hergestellt. Gleichung (3.26) vereinfacht sich nach Teilen durch  $z$  zu

$$0 = r_z - \mu z + \frac{L\theta}{1 + \theta z} \hat{p}_{z,z}$$

Wir multiplizieren mit  $(1 + \theta z)$  und wenden anschließend die Mitternachtsformel an.

$$\begin{aligned} 0 &= -\mu\theta z^2 + (r_z\theta - \mu)z + L\theta\hat{p}_{z,z} + r_z \\ z_{1,2} &= \frac{-r_z\theta + \mu \pm \sqrt{(r_z\theta - \mu)^2 + 4\mu\theta(L\theta\hat{p}_{z,z} + r_z)}}{-2\mu\theta} \\ &= \frac{r_z\theta - \mu \mp \sqrt{r_z^2\theta^2 - 2r_z\theta\mu + \mu^2 + 4\mu\theta^2L\hat{p}_{z,z} + 4\mu\theta r_z}}{2\mu\theta} \\ &= \frac{r_z\theta - \mu \mp \sqrt{(r_z\theta + \mu)^2 + 4\mu\theta^2L\hat{p}_{z,z}}}{2\mu\theta} \end{aligned}$$

Da  $\hat{p}_{z,z} \geq 0$ , wird es eine positive und eine negative Lösung für  $z$  geben, wobei im biologischen Zusammenhang nur die positive Lösung Sinn ergibt. Diese lässt sich durch

$$z_2 \geq \frac{2r_z\theta}{2\mu\theta} = \frac{r_z}{\mu} \quad (3.33)$$

abschätzen.

### Nur Autoinduktor-Betrüger

Wir suchen nun nach einem stationären Punkt mit den Bedingungen  $x = z = 0, y \neq 0$ . Dies hat zur Folge, dass Gleichungen (3.24) und (3.26) wegfallen. Außerdem muss aufgrund von Gleichung (3.27)  $s = 0$  gelten und es wird somit weder Enzym noch Nahrung produziert. Analog zur Vorgehensweise im Enzym-Betrüger-Fall teilen wir Gleichung (3.26) durch  $y$  und lösen auf.

$$y_{1,2} = \frac{r_y\theta - \mu \mp \sqrt{(r_y\theta + \mu)^2 + 4\mu\theta^2L\hat{p}_{y,y}}}{2\mu\theta}$$

Auch hier können wir wieder eine untere Grenze für die Anzahl der Autoinduktor-Betrüger in diesem stationären Zustand angeben:

$$y_2 \geq \frac{2r_y\theta}{2\mu\theta} = \frac{r_y}{\mu} \quad (3.34)$$

### Nur Wildtyp

Dieser stationäre Punkt hat die Bedingungen  $y = z = 0, x \neq 0$ . Um einen Zustand erhalten zu können, in welchem nur Wildtyp-Bakterien sind, nehmen wir an, dass keinerlei Mutationsrate existiert ( $m_y = m_z = 0 \Rightarrow p_{x,y} = p_{x,z} = 0$ ). Da Wildtyp-Bakterien sowohl Autoinduktor als auch Enzym produzieren, fallen nur Gleichungen (3.25) und (3.26) weg, nach Teilen von (3.24) durch  $x$  erhalten wir die folgenden Gleichungen

$$0 = r_x + r_n n - \mu x + \frac{L\theta}{1+x\theta} \hat{p}_{x,x} \quad (3.35)$$

$$0 = \alpha x + \beta_s x \frac{s^h}{s^h + \tau^h} - \gamma_s s \quad (3.36)$$

$$0 = \beta_e x \frac{s^h}{s^h + \tau^h} - \gamma_e e \quad (3.37)$$

$$n = \frac{c_1 e}{c_1 e + \gamma_n} \cdot \frac{\bar{n}_0}{c_2 x + \gamma_n} \quad (3.38)$$

Durch Umstellen von Gleichung (3.37) und (3.36) erhalten wir:

$$e = \frac{\beta_e x \cdot \frac{s^h}{s^h + \tau^h}}{\gamma_e} \quad (3.37')$$

$$\gamma_s s - \alpha x = \beta_s x \frac{s^h}{s^h + \tau^h} \quad (3.36')$$

$$\Rightarrow e = \frac{\frac{\beta_e}{\beta_s} (\gamma_s s - \alpha x)}{\gamma_e}$$

Da  $e \geq 0$  gelten muss, muss im Gleichgewichtszustand also  $\gamma_s s \geq \alpha x$  gelten. Biologisch betrachtet bedeutet dies, dass die Abbaurrate des Signalmoleküls stärker ist als die Grundproduktion. In Anbetracht der Mehrproduktion des Signal durch die Aufindzuierung macht diese Bedingung für einen Gleichgewichtszustand Sinn: wäre sie nicht erfüllt, würde die Menge an Signalmolekül ansteigen, nicht gleichbleiben.

Umstellen von Gleichung (3.35) nach  $r_x$  liefert:

$$r_x = \mu x - \frac{r_n c_1 \bar{n}_0 e}{(c_1 e + \gamma_n)(c_2 x + \gamma_n)} - \frac{L\theta}{1+x\theta} \hat{p}_{x,x} \quad (3.39)$$

Bei steigendem  $x$  sind beide Brüche monoton fallend, da sie subtrahiert werden ist die rechte Seite von Gleichung (3.39) somit monoton steigend. Auf der linken Seite steht dagegen eine Konstante. Setzen wir  $x = 0$  in die rechte Seite ein, erhalten wir ein negatives Ergebnis, was somit sicher kleiner als  $r_x \geq 0$  ist. Somit muss es ein  $x_0 = g(e)$  geben, welches die Gleichung erfüllt.

Um zu betrachten, was bei steigendem  $e$  in Gleichung (3.39) passiert, stellen wir den Bruch, in welchem  $e$  vorkommt, um und fassen zur besseren Übersichtlichkeit einige Parameter zusammen.

$$\begin{aligned} \frac{\tilde{c}_1 e}{(c_1 e + \gamma_n)(c_2 x + \gamma_n)} &= \frac{\tilde{c}}{c_2 x + \gamma_n} \cdot \left( \frac{c_1 e + \gamma_n}{c_1 e + \gamma_n} - \frac{\gamma_n}{c_1 e + \gamma_n} \right) \\ &= \frac{\tilde{c}}{c_2 x + \gamma_n} \cdot \left( 1 - \frac{\gamma_n}{c_1 e + \gamma_n} \right) \end{aligned} \quad (3.40)$$

Wie hier zu erkennen ist, ist der Bruch insgesamt in  $e$  monoton steigend. Daraus folgt, dass die rechte Seite von (3.39) in  $e$  monoton fallend ist. Für den Schnittpunkt  $x_0 = g(e)$  gilt deshalb, dass er umso größer ist, je größer  $e$  ist.  $g(e)$  ist damit monoton steigend in  $e$ . Außerdem können wir aussagen, dass  $g(0) > 0$  gelten muss, da für  $e = 0$  Gleichung (3.39) eine positive Lösung  $x$  hat. Weiterhin gilt noch  $\lim_{e \rightarrow \infty} g(e) < \infty$ , wie aus (3.40) ersichtlich ist. Setzen wir  $x_0 = g(e)$  in (3.37') ein, erhalten wir

$$\underbrace{e}_{\text{streng monoton steigend}} = \underbrace{\frac{\beta_e}{\gamma_e} g(e)}_{\substack{0 < g(e) < \infty \\ \text{monoton steigend}}} \cdot \underbrace{\frac{s^h}{s^h + \tau^h}}_{\text{sigmoidal}}$$

Somit ergeben sich je nach Parameterwerten zwischen 1 und 3 Lösungen.

### 3.2.3 Analyse der Eigenwerte

Nachdem wir Aussagen über die Existenz von stationären Lösungen mit jeweils einem Bakterientyp machen konnten, interessiert weiter deren Stabilität. Da die Analyse über die Jacobimatrix aufgrund der hohen Komplexität nicht weiter sinnvoll ist, betrachten wir die gefundenen Ein-Typ-Zustände und fragen, ob ein zweiter Bakterientyp dauerhaft einwandern kann. Wie wir sehen werden haben die beiden Betrügerarten eine sehr ähnliche Dynamik, weshalb wir sie zusammenfassen können und hierbei vereinfacht nur zwei unterschiedliche Typen untersuchen: den Wildtyp und einen Mutanten, der bei der Kooperation an beliebiger Stelle betrügt. Es ergeben sich somit zwei verschiedene Ein-Typ-Zustände, deren Dynamik wir untersuchen, und zusätzlich noch der leere Zustand. Wir fügen in jeden dieser Zustände ein paar Bakterien eines anderen Typs ein und wollen wissen, ob diese in einem ersten kurzen Zeitraum eine zu- oder abnehmende Tendenz aufweisen. Daraus können wir Schlussfolgerungen bezüglich der Langzeitdynamik zwischen den Typen ziehen, wie in Abbildung 3.2 schematisch dargestellt.

Für jede Kombination aus vorhandenem und einwandernden Typ gibt also zwei Möglichkeiten, nämlich Zu- und Abnahme des einwandernden Bakterientyps. Da es vier Kombinationen gibt (Wildtyp  $\rightarrow$  Mutant, Mutant  $\rightarrow$  Wildtyp, Wildtyp  $\rightarrow$  leerer Zustand, Mutant  $\rightarrow$  leerer Zustand) und ein Fall aus einer Zusammenstellung dieser vier Verhaltensweisen besteht, können wir also  $2^4 = 16$  Fälle insgesamt unterscheiden. Fordern wir zusätzlich, dass Wildtyp  $\rightarrow$  leerer Zustand immer zu einer Ausbreitung des Wildtyps führen soll, um das völlige Aussterben der Bakterien nicht in Betracht zu ziehen, verringert sich diese Zahl auf 8 Fälle.

### Spektralraum der stationären Zustände

Wir bestimmen die Kriterien dafür, ob sich ein Bakterientyp in einem bestimmten Zustand ausbreiten kann oder nicht. Dazu benutzen wir einen Separationsansatz und nehmen an,



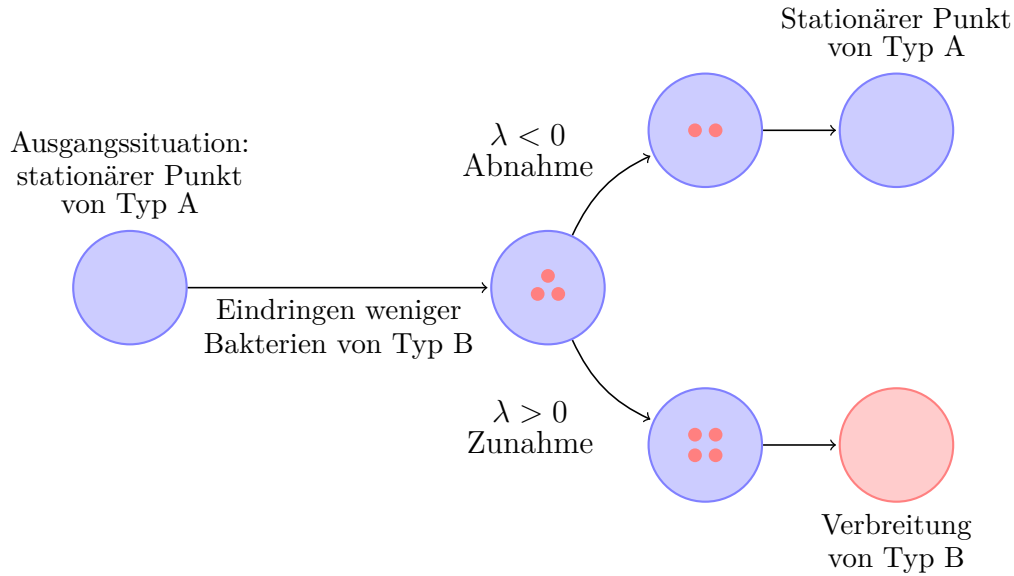


Abbildung 3.2: Schematische Darstellung der Langzeitentwicklung bei unterschiedlichem Kurzzeitverhalten

dass sich die Lösung  $u(t, a)$  von Gleichung (3.1) folgenderweise darstellen lässt:

$$u(t, a) = U(a) \cdot e^{\lambda t}$$

$\lambda$  ist hierbei die unbekannte Wachstumsrate, deren Vorzeichen zwischen Wachstum und Aussterben entscheidet. Setzen wir diesen Ansatz in Gleichung (3.1) ein, erhalten wir:

$$\partial_a u(t, a) = U'(a) \cdot e^{\lambda t} \qquad \partial_t u(t, a) = \lambda \cdot U(a) e^{\lambda t}$$

$$e^{\lambda t}(U'(a) + \lambda U(a)) = -\mu(a) \cdot U(a) \cdot e^{\lambda t}$$

$$U'(a) = -U(a)(\mu(a) + \lambda)$$

$$U(a) = C \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right)$$

Insgesamt ergibt sich also mit einer analogen Rechnung und nach Einsetzen der Anfangswerte:

$$u(t, a) = \xi l x \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right) \qquad (3.41)$$

$$v(t, a) = \xi l y \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right) \qquad (3.42)$$

$$w(t, a) = \xi l z \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right) \qquad (3.43)$$

Um den Spektralraum von Gleichung (3.7)-(3.11) bestimmen zu können, benutzen wir einen Ansatz der Form  $\lambda \cdot v = f(v)$ , wobei  $v$  ein Eigenvektor zum Eigenwert  $\lambda$  ist. Dazu betrachten wir die drei verschiedenen Ausgangszustände (Leer, Betrüger und Wildtyp), die jeweils eine stationäre Lösung dieser Gleichungen sind, und linearisieren in der Umgebung.

**Leerer Zustand** Wie in Kapitel 3.2.2 berechnet, ist der Nullpunkt ein stationärer Punkt der Differentialgleichungen (3.7) - (3.11). Da sowohl die dichteabhängige Todesrate  $\mu$  als auch die Signal- und Enzymproduktion mit der Bakterienzahl skalieren (vgl. auch die Jacobimatrix im Nullpunkt auf Seite 13) fallen diese weg, wenn um den Nullpunkt herum linearisiert wird. Dadurch wird keine verdauliche Nahrung produziert und die nahrungsmittelabhängige Wachstumsrate tritt nicht in Kraft. Aufgrund der Tatsache, dass im leeren Zustand alle Kolonieplätze frei sind, gilt  $l = L$  und wir definieren die neuen Raten

$$\hat{p}_{\star,\diamond,\lambda} = \int_0^\infty f_{\star,\diamond} \xi L \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right) da \quad \text{mit } \star, \diamond \in \{x, y, z\} \quad (3.44)$$

mit welchen sich insgesamt folgende Gleichungen ergeben:

$$\begin{aligned} \lambda \hat{x} &= r_x \hat{x} - (m_y + m_z) \hat{x} + \hat{p}_{x,x,\lambda} \hat{x} \\ \lambda \hat{y} &= r_y \hat{y} + \hat{p}_{x,y,\lambda} \hat{x} + \hat{p}_{y,y,\lambda} \hat{y} \\ \lambda \hat{z} &= r_z \hat{z} + \hat{p}_{x,z,\lambda} \hat{x} + \hat{p}_{z,z,\lambda} \hat{z} \end{aligned}$$

Übersichtlicher werden diese Gleichungen, wenn wir sie als Matrix-Vektor-Produkt aufschreiben:

$$\lambda \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_x - (m_y + m_z) + \hat{p}_{x,x,\lambda} & 0 & 0 \\ m_y + \hat{p}_{x,y,\lambda} & r_y + \hat{p}_{y,y,\lambda} & 0 \\ m_z + \hat{p}_{x,z,\lambda} & 0 & r_z + \hat{p}_{z,z,\lambda} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} \quad (3.45)$$

Aufgrund der Blockstruktur dieser Matrix ist erkennbar, dass es eine positive Lösung für  $\lambda$  und damit eine Zunahme des Wildtyps gibt, falls

$$\lambda = r_x - m_y - m_z + \hat{p}_{x,x,\lambda} \quad (3.46)$$

eine positive Lösung  $\lambda$  hat. Da die rechte Seite dieser Gleichung monoton fallend ist (siehe (3.44)), die linke Seite aber monoton steigend, besitzt diese Gleichung genau dann eine positive Lösung, wenn die rechte Seite für  $\lambda = 0$  positiv ist.

$$\begin{aligned} r_x - m_y - m_z + \hat{p}_{x,x,0} &= r_x - m_y - m_z + \xi L \int_0^\infty f_{x,x} \exp\left(-\int_0^a 0 + \mu(\tau) d\tau\right) da \\ &= r_x - m_y - m_z + L\theta \hat{p}_{x,x} > 0 \end{aligned}$$

Mithilfe von dieser und einer analogen Rechnung erhalten wir die Bedingungen für die Einwanderung der verschiedenen Bakterientypen in den leeren Zustand.

$$r_x - m_y - m_z + L\theta \hat{p}_{x,x} > 0 \quad \Rightarrow \quad \text{Wildtyp kann einwandern} \quad (3.47)$$

$$r_b + L\theta \hat{p}_{b,b} > 0 \quad \Rightarrow \quad \text{Betrüger kann einwandern, } b \in \{y, z\} \quad (3.48)$$

Ein Vergleich mit den Bedingungen (3.32) aus der Analyse der Jacobimatrix zeigt, dass beide Vorgehensweisen äquivalente Ergebnisse bringen.

**Nur Betrüger** Der Zustand mit nur einer Betrügersorte unterscheidet sich vom leeren Zustand durch die nicht mehr vernachlässigbare dichteabhängige Sterberate  $\mu$  und die reduzierte Anzahl freier Kolonieplätze  $l$ , die sich nun auf

$$\frac{L}{1 + \theta b_0}, b \in \{y, z\}$$

beläuft, wobei  $b_0$  die Anzahl der Betrügerbakterien in diesem Zustand bezeichnet. Signal-, Enzym- und Nahrungsproduktion bleiben weiterhin vernachlässigbar, da die Betrüger eines von beiden nicht herstellen und so die Wirkungskette unterbrochen wird, bevor verdauliche Nahrung produziert wird. Schreiben wir diese entstehenden Gleichungen für die Eigenwerte des Systems in Matrix-Vektor-Schreibweise, so ergibt sich:

$$\lambda \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \hat{p}_{x,x,\lambda} & 0 & 0 \\ m_y + \hat{p}_{x,y,\lambda} & r_y - \mu b_0 + \hat{p}_{y,y,\lambda} & 0 \\ m_z + \hat{p}_{x,z,\lambda} & 0 & r_z - \mu b_0 + \hat{p}_{z,z,\lambda} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} \quad (3.49)$$

Dabei gilt für die Einwanderungsraten aus den Kolonien aufgrund der verringerten freien Besiedelungsplätze die leicht veränderte Gleichung

$$\hat{p}_{\star,\diamond,\lambda} = \frac{\xi L}{1 + \theta b_0} \int_0^\infty f_{\star,\diamond} \cdot \exp\left(-\int_0^a \lambda + \mu(\tau) d\tau\right) da \quad \text{mit } \star, \diamond \in \{x, y, z\} \quad (3.50)$$

Wieder überlegen wir, wann es positive Lösungen für  $\lambda$  gibt. In Anlehnung an die Vorgehensweise im vorigen Abschnitt können wir als Bedingung für das erfolgreiche Einwandern des Wildtyps herausfinden:

$$r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0} \hat{p}_{x,x} > 0 \quad (3.51)$$

**Nur Wildtyp** Auch im Zustand mit nur Wildtypbakterien ist die dichteabhängige Sterberate nicht vernachlässigbar und die Kolonieplätze reduziert. Zusätzlich wird hier allerdings noch Signalmolekül, Enzym und somit schlussendlich verdauliche Nahrung produziert. Da wir bei unseren Betrachtungen von einem Gleichgewichtszustand ausgehen, können wir auch bei der vorhandenen Nahrungsmittelmenge von einer gleich bleibenden Menge sprechen, die wir als  $n_0$  definieren. In der Matrix-Vektor-Schreibweise ist damit die Gleichung für die Eigenwerte des Systems:

$$\lambda \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} r_x + n_0 r_n - \mu x_0 - (m_y + m_z) + \hat{p}_{x,x,\lambda} & 0 & 0 \\ m_y + \hat{p}_{x,y,\lambda} & r_y + n_0 r_n - \mu x_0 + \hat{p}_{y,y,\lambda} & 0 \\ m_z + \hat{p}_{x,z,\lambda} & 0 & r_z + n_0 r_n - \mu x_0 + \hat{p}_{z,z,\lambda} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \hat{x} \\ \hat{y} \\ \hat{z} \end{pmatrix} \quad (3.52)$$

Fragen wir uns, unter welchen Bedingungen ein Betrüger in den "Nur WildtypZustand erfolgreich eindringen kann, so kommen wir mit den bisherigen Überlegungen auf die Bedingung

$$r_b + n_0 r_n - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0} \hat{p}_{b,b} > 0 \quad (3.53)$$

Somit haben wir für alle drei Ausgangszustände Bedingungen für den Erfolg einer Invasion durch einen anderen Typ gefunden.

### Zusammengesetzte Fälle

Wir können nun die gefundenen Einzelszenarien zu Fällen zusammenfassen und betrachten, welche Langzeitentwicklungen sich ergeben. Dabei benutzen wir die Abkürzungen  $W$  für den Wildtyp,  $M$  für einen Mutanten und schließlich  $\emptyset$  für den leeren Zustand. Außerdem verwenden wir den Pfeil  $\rightarrow$  um anzuzeigen, dass Bakterien des Typs auf seiner linken Seite in den Zustand auf der rechten Seite erfolgreich einwandern können. Der durchgestrichene Pfeil  $\nrightarrow$  zeigt an, dass keine erfolgreiche Invasion stattfinden kann.

**Koexistenz** Wir betrachten zuerst die folgende Kombination aus Einwanderungsmöglichkeiten:

$$\begin{array}{ll} W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta \hat{p}_{x,x} > 0 \\ M \rightarrow \emptyset & r_y + L\theta \hat{p}_{y,y} > 0 \\ W \rightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0} \hat{p}_{x,x} > 0 \\ M \rightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0} \hat{p}_{y,y} > 0 \end{array}$$

Das heißt, Wildtyp und Betrüger können sich in dieser Parameterkonstellation gegenseitig invadieren und auch der leere Zustand kann von beiden erfolgreich besiedelt werden. Dadurch können wir davon ausgehen, dass sich ausgehend von einem einem Mischzustand bei einem gewissen Wildtyp-Betrüger-Verhältnis ein Gleichgewicht einpendeln wird, es kommt zur Koexistenz. Starten wir ausschließlich mit Mutanten, wird sich dieser Ein-Typ-Zustand ohne Zuwanderung von außen stabil verhalten, da keine Wildtypen entstehen können und die Mutanten alleine lebensfähig sind ( $M \rightarrow \emptyset$ ). Ist anfangs nur der Wildtyp vertreten, wird sich im Lauf der Zeit trotzdem ein Mischzustand einstellen, da durch die Mutationsraten immer wieder Wildtypen zu Betrügern mutieren, die sich dann bis zu einem gewissen Punkt ausbreiten können. Stabil ist also letztendlich nur der Koexistenzpunkt, alle anderen stationären Punkte können durch eine leichte Störung von außen in ihn überführt werden.

**Mutant breitet sich nicht aus** Wir betrachten den Fall, dass der Mutant sich gegenüber dem Wildtyp nicht durchsetzen kann, das heißt Betrüger in den Nur-Wildtyp-Zustand nicht erfolgreich einwandern können, ansonsten aber alle Invasionen stattfinden können. Mutant und Wildtyp sind somit jeweils allein lebensfähig, nur im Zusammenleben der beiden Typen wird sich der Wildtyp langfristig durchsetzen. Es bleiben durch die Mutationsrate immer einige Betrüger in einem ansonsten reinen Wildtyp-Zustand, die allerdings keine eigenständige Subpopulation aufbauen können. Für ein Szenario, in welchem es keinerlei Mutation gibt, ist in diesem Fall der Nur-Wildtyp-Zustand stabil.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} > 0 \\
W \rightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} < 0
\end{array}$$

**Mutant verdrängt Wildtyp** Für den umgekehrten Fall, dass sich der Wildtyp in einem reinen Betrüger-Zustand nicht ausbreiten kann, der Mutant aber seinerseits in den Wildtyp-Zustand erfolgreich einwandern kann, wird sich auf lange Sicht der Betrüger durchsetzen und den Wildtyp verdrängen. Anders als im vorherigen Fall gibt es keine Mutationsrate, die für eine Mischung der Typen sorgt, der Nur-Betrüger-Zustand ist stabil.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} > 0 \\
W \rightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} < 0 \\
M \rightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} > 0
\end{array}$$

**Mutant koexistiert ausschließlich** Dieser Fall ist sehr ähnlich zum Koexistenz-Fall. Der Unterschied besteht in der Fähigkeit des Mutanten, nicht in den leeren Zustand einwandern zu können, das heißt nicht alleine existieren zu können. In einem solchen Szenario wird es auch zu einer stabilen Koexistenz kommen, nur ein reiner Mutanten Zustand ist nicht möglich, da dieser ohne Unterstützung durch den Wildtyp nicht stabil ist.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} < 0 \\
W \rightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} > 0
\end{array}$$

**Bistabilität** In diesem Fall können beide Bakterientypen sich gegenseitig nicht erfolgreich invadieren. Es setzt sich somit der Typ durch, der zuerst bzw. in den größeren Mengen vorhanden ist. Der Koexistenzpunkt ist somit instabil, die beiden Ein-Typ-Zustände sind stabil (mit einer kleinen Betrügerpopulation durch die Mutationsrate beim Wildtyp) und werden abhängig vom Anfangswert erreicht.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \rightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} > 0 \\
W \nrightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} < 0 \\
M \nrightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} < 0
\end{array}$$

**Niedergang der Population** Bei dieser Kombination an Verhaltensweisen tritt ein spannender Effekt auf: starten wir in einem Nur-Wildtyp-Zustand, treten aufgrund der Mutationsrate einzelne Mutanten auf; diese können im Laufe der Zeit den Wildtyp erfolgreich invadieren und ersetzen diesen somit. Allerdings zeigt das Verhalten  $M \nrightarrow \emptyset$ , dass der Mutant alleine nicht lebensfähig ist. Hat er den Wildtyp erfolgreich verdrängt, wird er selbst aussterben. Die Population stirbt also unweigerlich aus.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \nrightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} < 0 \\
W \nrightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} < 0 \\
M \rightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} > 0
\end{array}$$

**Mutant ist nicht lebensfähig** Dieses Szenario ist eine Kombination aus „Mutant breitet sich nicht aus“ und „Mutant koexistiert ausschließlich“. Der Mutant ist weder allein lebensfähig, noch ist er in der Lage, sich gegenüber dem Wildtyp durchzusetzen. Dementsprechend ist der Nur-Wildtyp-Zustand stabil, lediglich kleine Mengen an Betrügern werden durch die Mutationsrate erzeugt. Der Betrüger ist somit fast bedeutungslos für das System.

$$\begin{array}{ll}
W \rightarrow \emptyset & r_x - (m_y + m_z) + L\theta\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \nrightarrow \emptyset & r_y + L\theta\hat{p}_{y,y} < 0 \\
W \rightarrow M & r_x - \mu b_0 - (m_y + m_z) + \frac{L\theta}{1 + \theta b_0}\hat{p}_{x,x} > 0 \\
M \nrightarrow W & r_y + r_n n_0 - \mu x_0 + \frac{L\theta}{1 + \theta x_0}\hat{p}_{y,y} < 0
\end{array}$$

In diesem Szenario ist auch der letzte Fall enthalten, bei welchem zusätzlich  $W \nrightarrow M$  gilt, da bei nicht lebensfähigem Mutanten die Frage nach dem Verhalten bei einem reinen Mutanten Zustand nicht sinnvoll ist.

### 3.3 Vereinfachtes Modell

Da das bisher untersuchte Modell sehr komplex ist, stellt sich die Frage, ob eine eventuelle Vereinfachung weiteren Einblick in das Verhalten des Systems gewährt. Dazu betrachten

wir zwei verschiedene Vereinfachungsansätze. In einem Fall gehen wir davon aus, dass die Kolonietodesrate  $\mu_K(a)$  konstant ist. In einem zweiten Szenario kommt Quorum Sensing nur in Kolonien zur Ausprägung, im Plankton hingegen aufgrund der stärkeren Diffusion nicht.

### 3.3.1 Konstante Kolonietodesrate

Nehmen wir an, die Kolonietodesrate  $\mu_K(a)$  sei unabhängig von  $a$ , das heißt sie hat einen konstanten Wert  $\hat{\mu}_K$ . In Kapitel 3.2.2 hatten wir in Gleichung (3.16)  $\varphi(a)$  definiert. Setzen wir nun unsere konstante Kolonietodesrate ein, erhalten wir:

$$\varphi(a) = \frac{e^{-a\hat{\mu}_K}}{\int_0^\infty e^{-\bar{a}\hat{\mu}_K} d\bar{a}} = \hat{\mu}_K e^{-a\hat{\mu}_K}$$

Damit können wir die stationären Lösungen der Kolonien vereinfachen, hier exemplarisch für  $u(a)$ .

$$u(a) = xl\theta\varphi = xl\xi \int_0^\infty \exp\left(-\int_0^{\bar{a}} \hat{\mu}_K d\tau\right) d\bar{a} \cdot \hat{\mu}_K e^{-a\hat{\mu}_K} = xl\xi e^{-a\hat{\mu}_K}$$

Es ergibt sich somit für die Einflussterte  $p_{x,*,*} \in \{x, y, z\}$  folgender Term:

$$p_{x,*} = \int_0^\infty f_{x,*}(a)u(a) da = \frac{xL\theta}{1 + (x + y + z)\theta} \int_0^\infty f_{x,*}(a)\hat{\mu}_K e^{-a\hat{\mu}_K} da \quad (3.54)$$

Obwohl dieser Term im Vergleich mit dem allgemeinen Fall vereinfacht ist, lässt sich auch hier ohne Kenntnis von  $f_{x,*}$  der Einflusstern nicht näher bestimmen. Dieser Ansatz liefert also keine weiteren Erkenntnisse.

### 3.3.2 Kein Quorum Sensing im Plankton

Bisher sind wir in unseren Überlegungen davon ausgegangen, dass auch im Plankton sich Signalmoleküle soweit ansammeln können, dass die Enzym- und damit auch die Nahrungsproduktion angestoßen wird. In einem vereinfachten Modell nehmen wir nun an, dass durch Diffusion und Strömung sich die Signalmoleküle nicht genügend anreichern können, Kooperation durch Quorum Sensing demzufolge nur in Kolonien stattfinden kann, nicht jedoch im Plankton. Wir verändern unser Basismodell (3.7)-(3.11) entsprechend: die nahrungsabhängige Wachstumsrate  $r_n$  können wir wegfassen lassen, ebenso wie Gleichungen (3.10) und (3.11), da diese sich nur auf die Nahrung auswirken. Das vereinfachte Modell lautet also

$$x' = (r_x - \mu(x + y + z))x - (m_y + m_z)x + p_{x,x} \quad (3.55)$$

$$y' = (r_y - \mu(x + y + z))y + m_yx + p_{x,y} + p_{y,y} \quad (3.56)$$

$$z' = (r_z - \mu(x + y + z))z + m_zx + p_{x,z} + p_{z,z} \quad (3.57)$$

Die stationären Zustände mit nur einem Typ ergeben sich analog zu den Lösungen im Basismodell, siehe Abschnitt 3.2.2. Neu ist die Möglichkeit, einen stationären Punkt mit zwei anwesenden Bakterientypen zu finden.

## Beide Betrügersorten, kein Wildtyp

Mathematisch entspricht dieser Fall  $x = 0$ ,  $y \neq 0$ ,  $z \neq 0$ . Gleichung (3.55) ist damit trivialerweise 0, die anderen beiden Gleichungen setzen wir gleich 0.

$$0 = (r_y - \mu(y+z))y + \frac{L\theta y}{1 + (y+z)\theta} \hat{p}_{y,y}$$
$$0 = (r_z - \mu(y+z))z + \frac{L\theta z}{1 + (y+z)\theta} \hat{p}_{z,z}$$

Teilen durch  $y$  bzw.  $z$  und Substitution  $u := y + z$  ergibt

$$0 = r_y - \mu u + \frac{L\theta}{1 + u\theta} \hat{p}_{y,y} \quad (3.58)$$

$$0 = r_z - \mu u + \frac{L\theta}{1 + u\theta} \hat{p}_{z,z} \quad (3.59)$$

Wir können beide Gleichungen unabhängig voneinander lösen, allerdings ergibt dies nur im Fall  $r_y = r_z$  und  $\hat{p}_{y,y} = \hat{p}_{z,z}$  eine sinnvolle Lösung. Sind die Parameter hingegen unterschiedlich, schließen sich die beiden Betrübertypen gegenseitig aus; es kann nur einer von beiden langfristig existieren. Um auszuschließen, dass es periodische Lösungen für dieses System gibt, wenden wir das Negative Kriterium von Bendixson an.

**Satz** (Negatives Kriterium von Bendixson). *Sei*

$$\begin{aligned} \dot{x} &= F(x, y) \\ \dot{y} &= G(x, y) \end{aligned}$$

*eine Differentialgleichung, die für  $(x, y)$  in einem einfach zusammenhängenden Gebiet  $U \subset \mathbb{R}^2$  definiert ist. Dann gilt: Wenn der Ausdruck*

$$\operatorname{div}(f, g) = \frac{\partial F}{\partial x} + \frac{\partial G}{\partial y}$$

*nicht gleich 0 ist und in  $U$  keinen Vorzeichenwechsel hat, dann existiert in  $U$  keine periodische Lösung.*

Für einen Beweis siehe [9]. Das Kriterium gilt auch, wenn man das Vektorfeld  $F, G$  mit einer  $C^1$ -Funktion  $\rho(x, y) : U \rightarrow \mathbb{R}$  skaliert:

$$\begin{aligned} \dot{x} &= \rho(x, y)F(x, y) \\ \dot{y} &= \rho(x, y)G(x, y) \end{aligned}$$

Wir skalieren das Vektorfeld in unserem Fall mit  $\rho(y, z) = \frac{1}{yz}$ :



$$\begin{aligned}
\rho f &= \frac{r_y}{z} - \mu \frac{y+z}{z} + \frac{L\theta \hat{p}_{y,y}}{(1+(y+z)\theta)z} \\
\rho g &= \frac{r_z}{y} - \mu \frac{y+z}{y} + \frac{L\theta \hat{p}_{z,z}}{(1+(y+z)\theta)y} \\
\Rightarrow \frac{\partial \rho f}{\partial y} &= 0 - \mu \frac{z - (y+z) \cdot 0}{z^2} + \frac{0 - L\theta \hat{p}_{y,y} \theta z}{(1+(y+z)\theta)^2 z^2} \\
\frac{\partial \rho g}{\partial z} &= 0 - \mu \frac{y - (y+z) \cdot 0}{y^2} + \frac{0 - L\theta \hat{p}_{z,z} \theta y}{(1+(y+z)\theta)^2 y^2} \\
\Rightarrow \operatorname{div}(\rho f, \rho g) &= -\mu \frac{1}{z} - \frac{L\theta \hat{p}_{y,y} \theta}{(1+(y+z)\theta)^2 z} - \mu \frac{1}{y} - \frac{L\theta \hat{p}_{z,z} \theta}{(1+(y+z)\theta)^2 y} < 0 \\
&\text{da } y, z \text{ sowie alle Parameter } > 0
\end{aligned}$$

Somit ist das negative Kriterium von Bendixson erfüllt und es gibt keine periodischen Lösungen für dieses System. Wir finden demzufolge bei diesem System in einem stationären Zustand nur die Bakterienart mit dem stärkeren Wachstum. Um eine genauere Abschätzung liefern zu können, lösen wir Gleichungen (3.58) und (3.59) getrennt voneinander, die Lösungen bezeichnen wir mit  $u_y$  bzw.  $u_z$ .

$$\begin{aligned}
u_y &= \frac{r_y \theta - \mu + \sqrt{(r_y \theta + \mu)^2 + 4\mu \theta^2 L \hat{p}_{y,y}}}{2\mu \theta} \\
u_z &= \frac{r_z \theta - \mu + \sqrt{(r_z \theta + \mu)^2 + 4\mu \theta^2 L \hat{p}_{z,z}}}{2\mu \theta}
\end{aligned}$$

Es wird sich derjenige Bakterientyp durchsetzen können, der den größeren Wert für  $u$  aufweist.

# 4 | Numerische Auswertung

Um die theoretischen Ergebnisse des vorigen Kapitels zu überprüfen, wird das Modell in *Matlab* implementiert und die gewöhnlichen Differentialgleichungen des Planktons mithilfe des Runge-Kutta-Verfahrens gelöst. Es stellt sich dabei die Frage, wie der Einfluss der Kolonien berechnet werden soll. Dieses Problem kann in zwei Teile zerlegt werden, nämlich ein Umschreiben der partiellen Differentialgleichungen für  $u, v, w$  und die Bestimmung von  $f_{x,x}, f_{x,y}, f_{x,z}, f_{y,y}$  und  $f_{z,z}$ .

## 4.1 Implementierung des Einflusssterms

### 4.1.1 Umschreiben der partiellen Differentialgleichungen

Matlab bietet mehrere numerische Lösungsverfahren für partielle Differentialgleichungen an, die allerdings alle von zeit- und ortsabhängigen Problemen ausgehen. Da unsere partiellen Differentialgleichungen zwei Zeitskalen beinhalten, kommen diese nicht in Betracht. Entsprechend müssen die Differentialgleichungen in eine andere, numerisch lösbare Form gebracht werden.

Analog zur Vorgehensweise in [15] betrachten wir die Kohort-Funktion  $w_c(t)$ , hier zuerst für  $u(t, a)$ .  $c \in \mathbb{R}$  ist dabei ein beliebiger, aber fixer, Wert. Damit die Kohort-Funktion für jedes  $c$  wohldefiniert ist, müssen sowohl  $t$  als auch  $t + c$  positiv sein, was zu einer Einschränkung bezüglich  $t$  führt.

$$w_c(t) = u(t, t + c) \quad t \geq t_c = \max\{0, -c\} \quad (4.1)$$

Wir betrachten die Ableitung bezüglich  $t$ :

$$\begin{aligned} \frac{d}{dt} w_c(t) &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{w_c(t+h) - w_c(t)}{h} \\ &= \lim_{h \rightarrow 0} \frac{u(t+h, t+c+h) - u(t, t+c)}{h} \\ &= \partial_t u(t, t+c) + \partial_a u(t, t+c) \\ &= -\mu(t+c)u(t, t+c) \\ &= -\mu(t+c)w_c(t) \end{aligned}$$

Diese gewöhnliche Differentialgleichung lässt sich leicht lösen. Wir erhalten

$$w_c(t) = w_c(t_c) \exp\left(-\int_{t_c}^t \mu(s+c) ds\right)$$

Um  $t_c$  auflösen zu können benötigen wir eine Fallunterscheidung.

$$\begin{aligned}
 \text{1.Fall: } c > 0 & \quad \Rightarrow t_c = 0 \\
 & \quad \Rightarrow w_c(t) = w_c(0) \exp\left(-\int_0^t \mu(s+c) ds\right) \\
 \text{2.Fall: } c \leq 0 & \quad \Rightarrow t_c = -c \\
 & \quad \Rightarrow w_c(t) = w_c(-c) \exp\left(-\int_{-c}^t \mu(s+c) ds\right)
 \end{aligned}$$

Da diese Gleichungen für allgemeines  $c$  gelten, gelten sie im speziellen auch für die Wahl  $c = a - t$ . Damit ergibt sich für  $w_c(t) = u(t, a)$

$$u(t, a) = \begin{cases} u(0, a-t) \exp\left(-\int_0^t \mu(s+a-t) ds\right) & a > t \\ u(t-a, 0) \exp\left(-\int_{t-a}^t \mu(s+a-t) ds\right) & a \leq t \end{cases}$$

Beide Integrale können noch vereinfacht werden und wir erhalten

$$u(t, a) = \begin{cases} u(0, a-t) \exp\left(-\int_{a-t}^a \mu(s) ds\right) & a > t \\ u(t-a, 0) \exp\left(-\int_0^a \mu(s) ds\right) & a \leq t \end{cases}$$

Erinnern wir uns an die allgemeine Form einer altersstrukturierten Differentialgleichung, wie sie in 2.2 vorgestellt wurde, so beschreibt  $u(0, a-t)$  die Anfangsverteilung  $\Phi(a)$  dieser Differentialgleichung, während  $u(t-a, 0)$  den Geburtenprozess  $G(t)$  darstellt. Der Integralterm ist nichts weiter als  $\pi(a-t, a)$  bzw.  $\pi(0, a)$ .

Da wir bei unserer Differentialgleichung mit leeren Kolonien starten, ist  $u(0, a-t) = 0$ , es bleibt nur der Geburtenprozess, der sich bei  $u(t, a)$  als  $u(t-a, 0) = x(t-a)l(t-a)\xi$  darstellen lässt. Analog verhält es sich mit  $v(t, a)$  und  $w(t, a)$ . Insgesamt bleibt somit für eine numerische Implementierung die drei Gleichungen

$$u(t, a) = \begin{cases} 0 & a > t \\ x(t-a)l(t-a)\xi \exp\left(-\int_0^a \mu(s) ds\right) & a \leq t \end{cases} \quad (4.2)$$

$$v(t, a) = \begin{cases} 0 & a > t \\ y(t-a)l(t-a)\xi \exp\left(-\int_0^a \mu(s) ds\right) & a \leq t \end{cases} \quad (4.3)$$

$$w(t, a) = \begin{cases} 0 & a > t \\ z(t-a)l(t-a)\xi \exp\left(-\int_0^a \mu(s) ds\right) & a \leq t \end{cases} \quad (4.4)$$

Somit haben wir die partiellen Differentialgleichungen auf numerisch lösbare Gleichungen zurückführen können. Es bleibt zu überlegen, wie  $x(t-a)$ ,  $y(t-a)$ ,  $z(t-a)$  und  $l(t-a)$  berechnet werden können. Eine Rekursion bietet sich in diesem Fall aufgrund des damit verbundenen hohen Rechenaufwands nicht an. Stattdessen wird eine Matrix angelegt, die den Wert von  $x, y, z$  an jedem Auswertungspunkt der Differentialgleichungen des Planktons enthält. Genauso verhält es sich mit  $l$ . Auch hier wird an jedem Auswertungspunkt der neue Wert  $l(t)$  berechnet durch

$$l(t) = L - \left( \int_0^\infty u(t, a) da + \int_0^\infty v(t, a) da + \int_0^\infty w(t, a) da \right) \quad (4.5)$$

und in einer Matrix gespeichert. Mit diesen Überlegungen lassen sich nun  $u, v, w$  numerisch bestimmen.

### 4.1.2 Bestimmung der Koloniedynamik

Es bleibt noch zu überlegen, wie  $f_{x,x}, f_{x,y}, f_{x,z}, f_{y,y}$  und  $f_{z,z}$  bestimmt werden können.  $f_{\star,\diamond}$  repräsentiert dabei die Anzahl der Bakterien des Typs  $\diamond$ , die aus einer Kolonie, welche mit Bakterientyp  $\star$  gestartet wurde, in das Plankton übersiedeln. Vereinfachend gehen wir hier davon aus, dass es sich hierbei um einen festen Prozentsatz der gerade in der Kolonie vorhandenen Bakterien handelt. Wir bestimmen also, wie viele Bakterien der drei Typen in einer Kolonie von Alter  $a$  vorhanden sind. Dazu lösen wir die gewöhnlichen Differentialgleichungen (2.9) bis (2.13) jeweils mit den Anfangswerten  $(1 \ 0 \ 0 \ 0 \ 0)^T, (0 \ 1 \ 0 \ 0 \ 0)^T$  und  $(0 \ 0 \ 1 \ 0 \ 0)^T$ , um die Besiedelung durch die verschiedenen Bakterientypen simulieren zu können. Den Verlust an Bakterien durch die Rückwanderung ins Plankton lassen wir unbeachtet, da er sehr gering ist.

Die Differentialgleichungen werden bis auf eine Ausnahme unter den gleichen Parameterwerten wie auch das Plankton berechnet. Diese Ausnahme ist die Todesrate  $\mu$ . Diese wird in den Kolonien durch  $\mu_{Kolonie}$  ersetzt, ein Wert, der etwas geringer als  $\mu$  ist. Dies ist aus der Tatsache heraus motiviert, dass individuelle Bakterien in Kolonien eine geringere Todesrate besitzen als solche in Plankton.

Im Fall der Besiedelung eines freien Kolonieplatzes durch ein Wildtyp-Bakterium entstehen durch die Mutationsrate beide Betrüger Typen, besiedelt hingegen ein Betrüger Typ anfänglich, so bleibt die Kolonie typenrein. Da sich keine Funktionsterme finden ließen, die das Verhalten in den Kolonien genau abbilden, wird hier eine Interpolation mit Splines vorgenommen.

## 4.2 Verwendete Parameterwerte

Eine vollständige Tabelle aller verwendeter Parameterwerte befindet im Anhang C, hier sei nur auf die vorgenommenen Umrechnungen eingegangen.

### Signalmolekül-Produktionsraten $\alpha, \beta_s$

Diese beiden Werte finden sich in den Quellen in  $\frac{\text{mol}}{\text{h}}$  angegeben. Da der Schwellwert zur Aktivierung des positiven Feedbackzyklus  $\tau$  allerdings in  $\frac{\text{mol}}{\text{Lh}}$  angegeben ist, muss hier eine Umrechnung vorgenommen werden. Dazu berechnen wir ein ungefähres Volumen des Planktons. Hier wird ein fester Wert angenommen, mit steigender Bakterienzahl bzw. Stoffmenge ändert sich somit die Konzentration, nicht die Ausdehnung. Um einen positiven Feedbackzyklus des Signals im Plankton zu ermöglichen, wollen wir das Volumen  $V$  so wählen, dass bei einer Zellzahl von 50 definitiv eine Aktivierung stattfindet.

Nehmen wir für einen Moment zur Vereinfachung an, das Signalmolekül liege im Gleichgewichtszustand vor. Um die Aktivierung bei 50 Zellen zu garantieren, wollen wir allein

durch die Grundproduktionsrate dieser Zellen den doppelten Schwellwert erreichen können. Die Gleichung lautet somit:

$$\begin{aligned}
 0 &= \frac{50 \cdot \alpha_{inmol}}{V} - \gamma_s \cdot s \\
 0 &= 50 \cdot \alpha_{inmol} - \gamma_s \cdot 2\tau \cdot V \\
 V &= \frac{50 \cdot \alpha_{inmol}}{\gamma_s \cdot 2\tau} \\
 V &= 1.5 \times 10^{-8} \text{ L}
 \end{aligned} \tag{4.6}$$

Um also die richtigen Raten für  $\alpha$  und  $\beta_s$  zu finden, müssen wir die in (Quelle) angegebenen Werte durch  $1.5 \times 10^{-8} \text{ L}$  teilen.

### Nahrungszersfallsrate $\gamma_n$

Die Rate, mit welcher die verdauliche Nahrung zerfällt bzw. mit welcher sie aus der Reichweite der Bakterien diffundiert, findet sich nicht in der Literatur. Wir gehen deshalb davon aus, dass pro Stunde etwa 90% der verfügbaren Nahrung durch verschiedene Effekte dem Plankton verloren geht. Betrachten wir nur diesen Aspekt, so können wir eine einfache Differentialgleichung für  $n$  angeben und auch lösen:

$$\begin{aligned}
 \dot{n} &\approx -\gamma_n \cdot n \\
 n(t) &\approx \text{const} \cdot e^{-\gamma_n \cdot t}
 \end{aligned}$$

Wir fügen unsere 90% Bedingung ein:

$$\begin{aligned}
 n(1) &= 0.1 \cdot n(0) \\
 e^{-\gamma_n} &= 0.1 \\
 \gamma_n &= 2.3
 \end{aligned} \tag{4.7}$$

### Effektivität des Enzyms $c_1$

Da die Terme zur Nahrungsaufspaltung die Sättigung des Enzyms mit Substrat nicht berücksichtigen, gehen wir hier davon aus, dass die Substratmenge gering ist. In so einem Fall lässt sich die Geschwindigkeit der Umsetzung von Nahrung  $n$  durch das Enzym  $e$  näherungsweise durch folgenden Term ausdrücken:

$$v \approx \frac{k_{cat}}{K_M} \cdot e \cdot n$$

Unser gesuchtes  $c_1$  ergibt sich also als  $k_{cat}/K_M$  [1].

### Nahrungsaufnahme der Bakterien $c_2$

In [13] finden sich Raten zur Aufnahme von Kohlenstoff durch Bakterien. Diese sind in  $\frac{\text{ng}}{\text{Zelle h}}$  angegeben. Da eine Aminosäure 6 oder 7 C-Atome enthält und Kohlenstoff ein Molekulargewicht von  $12 \frac{\text{g}}{\text{mol}}$  hat, findet sich der Wert für  $c_2$  in  $\frac{\text{mol}}{\text{Zelle h}}$  durch Teilen der angegebenen Raten durch etwa 80.

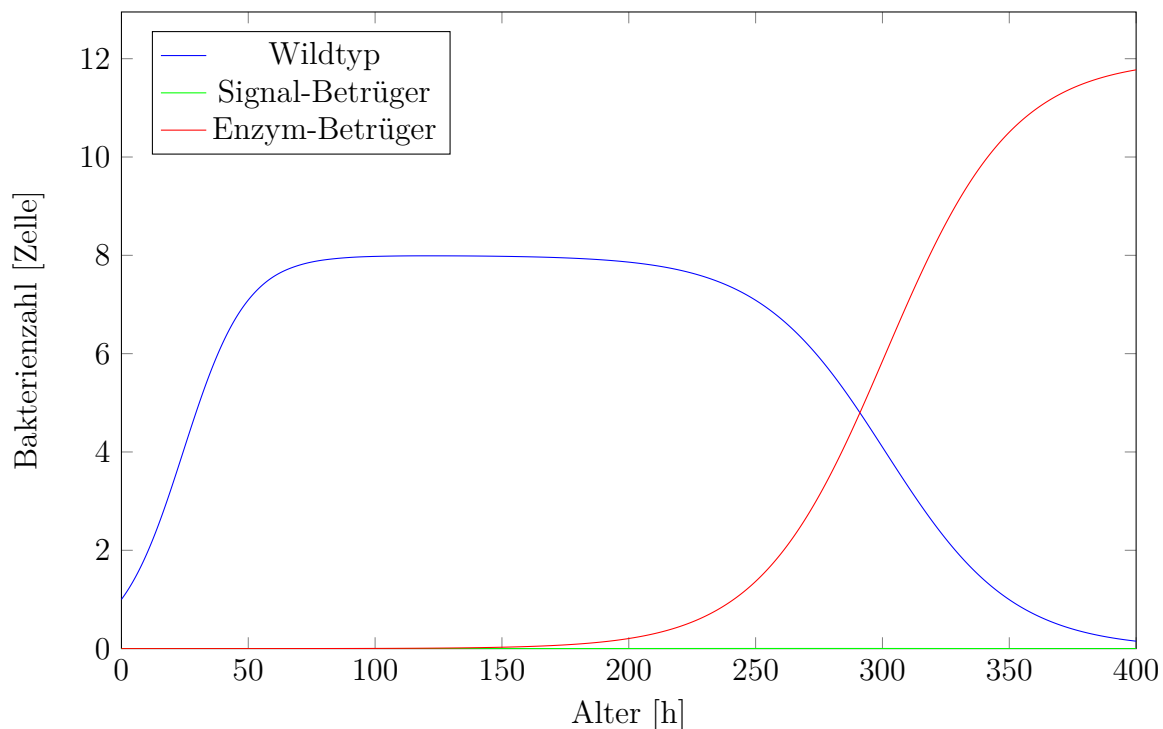


Abbildung 4.1: Dynamik einer Kolonie gestartet mit einem Wildtyp

### 4.3 Analyse der Gesamtdynamik

Nachdem alle Vorbereitungen abgeschlossen sind, rechnen wir für verschiedene Parameterkonstellationen das aufgestellte Modell (3.7) - (3.11) durch. Zuerst versuchen wir dabei, einen ersten Eindruck vom Einfluss der verschiedenen Parameter zu erhalten, danach analysieren wir verschiedene Szenarien mit realistischen Parameterwerten. Die Parameterwerte für die verschiedenen Simulationen finden sich in Anhang C.

#### 4.3.1 Einfluss der Kolonietodesrate $\mu_K$

Die Kolonietodesrate bestimmt, wie lange die Kolonien durchschnittlich nach ihrer Gründung durch ein Bakterium wachsen können, bevor sie durch Fressfeinde oder andere Ereignisse ausgelöscht werden. Ist der Wert sehr klein, so überleben die Kolonien länger. Das sorgt für größere Kolonien, allerdings gibt es den Betrügern auch Zeit, den Wildtyp in den Kolonien zurückzudrängen.

Ist  $\mu_k$  groß gewählt, so sterben die Kolonien sehr schnell ab. Dadurch bleiben sie sortenrein, erreichen allerdings nur sehr kleine Größen. Abbildung 4.1 zeigt beispielhaft die Dynamik innerhalb einer Kolonie, in Abbildung 4.2 bis 4.4 lassen sich die daraus resultierenden Einflüsse auf die Planktondynamik nachvollziehen. Es zeigt sich, dass ein mittlerer Wert für  $\mu_K$  das Überleben des Wildtyps am stärksten fördert. Dies sorgt für große Kolonien, die großmüßig einen Einfluss auf das Plankton ausüben können, sowie für weitgehende Sortenreinheit, durch die ein stetiger Zustrom von Wildtypbakterien bestehen bleibt.

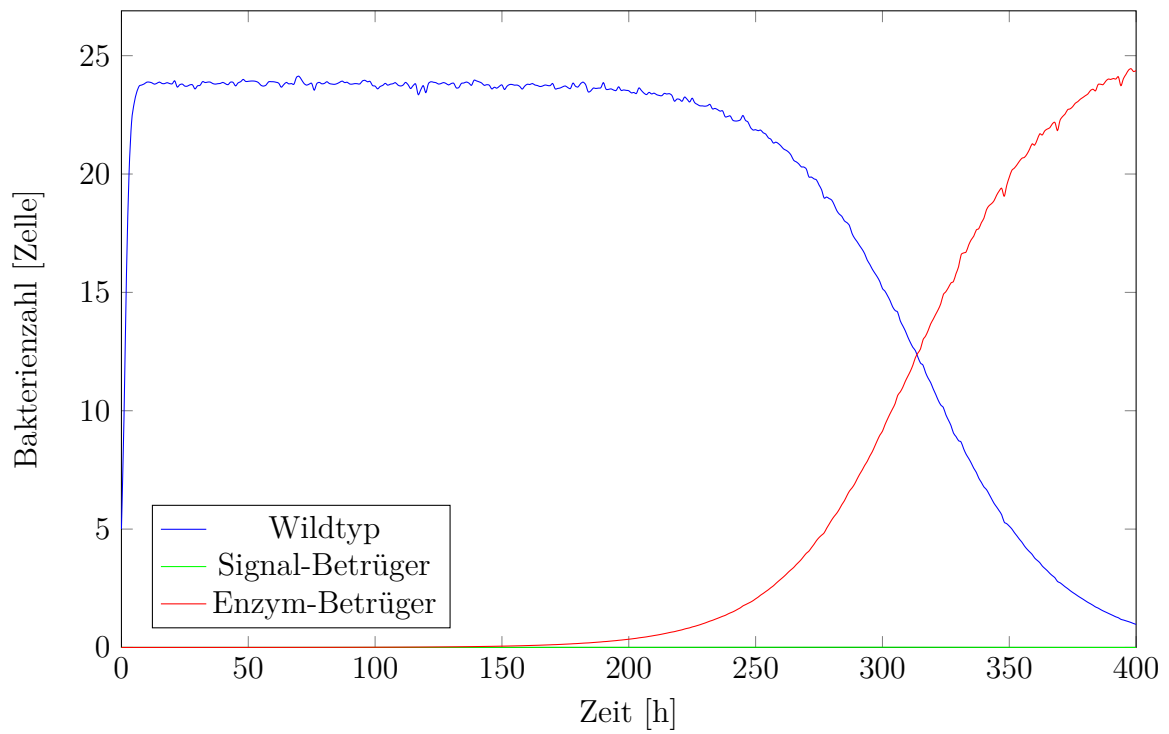


Abbildung 4.2: Planktodynamik mit Kolonietodesrate  $\mu_K = 1$

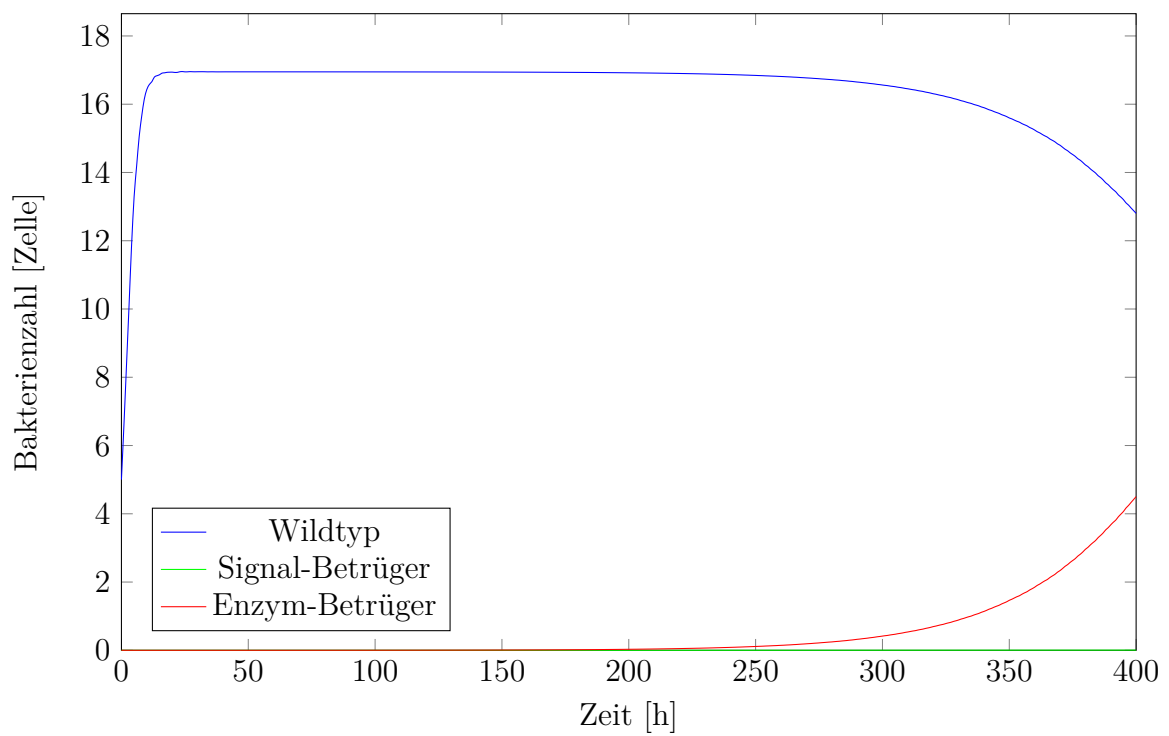


Abbildung 4.3: Planktodynamik mit Kolonietodesrate  $\mu_K = 10$

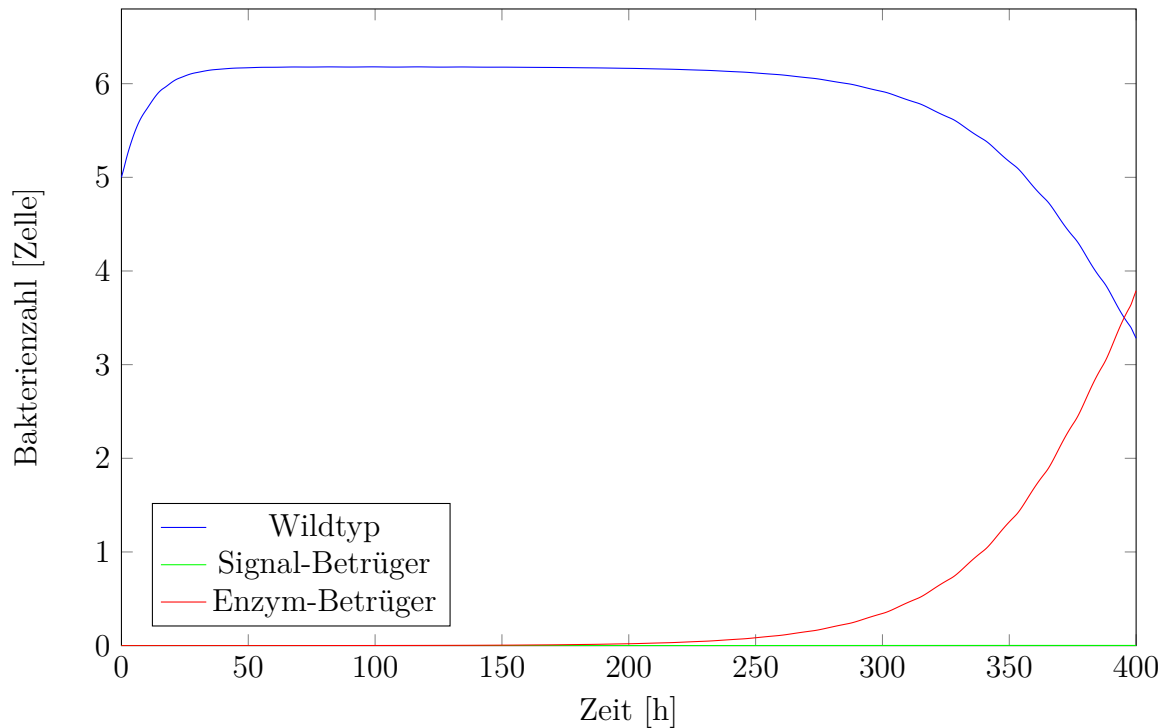


Abbildung 4.4: Planktodynamik mit Kolonietodesrate  $\mu_K = 100$

### 4.3.2 Einfluss der nahrungsabhängigen Wachstumsrate $r_n$

Die nahrungsabhängige Wachstumsrate  $r_n$  bestimmt, wie groß der Vorteil der Kooperation ist. Ist  $r_n$  im Vergleich zu den nahrungsunabhängigen Wachstumsraten  $r_x, r_y$  und  $r_z$  klein, so macht es für die Bakterien kaum Unterschied, ob verdauliche Nahrung vorhanden ist oder nicht. Da mit sehr großem  $r_n$  der Wachstumsvorteil der von einem Wildtyp gegründeten Kolonien deutlicher ist, ist zu erwarten, dass ein großes  $r_n$  die Kooperation der Bakterien stabilisiert. Abbildungen 4.5, 4.6 und 4.7 zeigen die Dynamik für  $r_n = 0.01 \frac{1}{\text{mol h}}$ ,  $0.1 \frac{1}{\text{mol h}}$  und  $0.5 \frac{1}{\text{mol h}}$ . Anders als erwartet sorgt eine höhere Wachstumsrate für einen schnelleren Niedergang des Wildtyps. Dies ist einem zweiten Faktor geschuldet, der durch eine höhere Wachstumsrate zunimmt: die Eigendynamik des Planktons ist zu schnell, um durch die Kolonien ausgeglichen zu werden. Durch eine große Wachstumsgeschwindigkeit im Plankton selbst breiten sich dort in kurzer Zeit die Betrüger aus. Das sorgt dafür, dass zwar aus den anfänglich gegründeten Kolonien Wildtyp-Bakterien ins Plankton strömen, die Kolonieplätze nach kurzer Zeit aber vor allem von Betrügern besiedelt werden, da vorrangig Betrüger im Plankton vorhanden sind. Der Zustrom an kooperierenden Bakterien aus den Kolonien versiegt somit.

Es zeigt sich somit, dass für eine Stabilisierung der Kooperation durch den Wechsel der Lebensweise zwischen Plankton und Kolonie ein langsames Wachstum der Bakterien im Plankton wichtig ist.



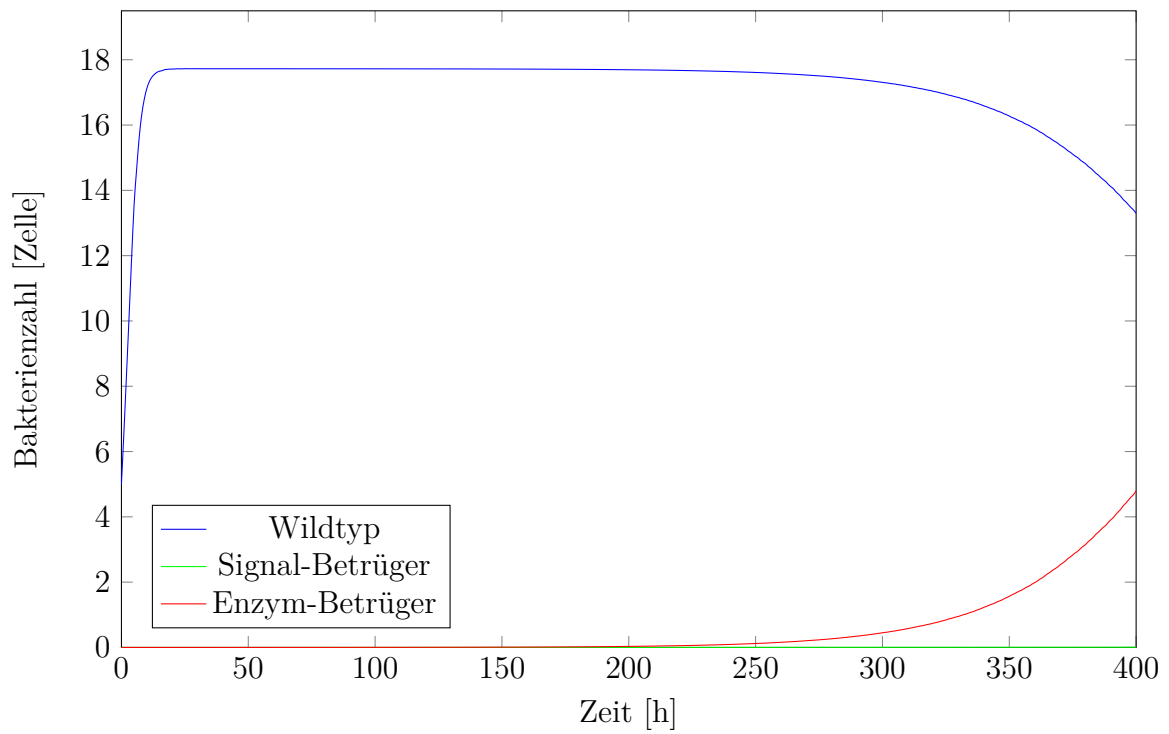


Abbildung 4.5: Planktodynamik mit  $r_n = 0.01$

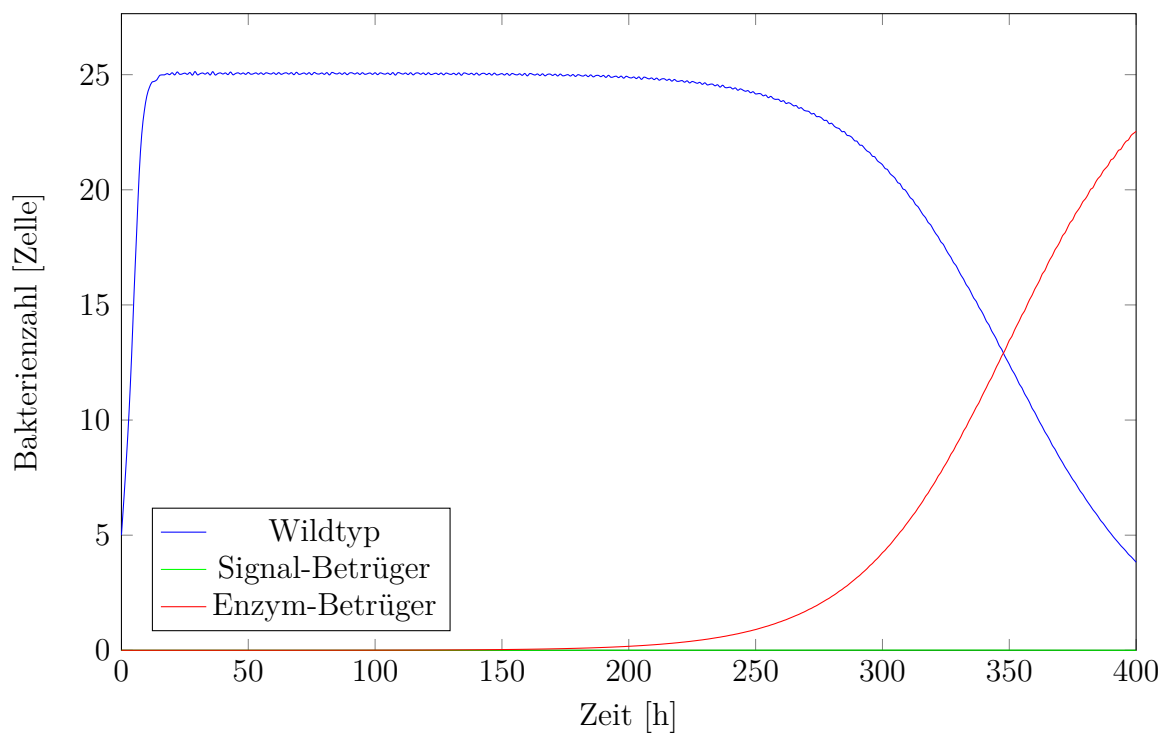


Abbildung 4.6: Planktodynamik mit  $r_n = 0.1$

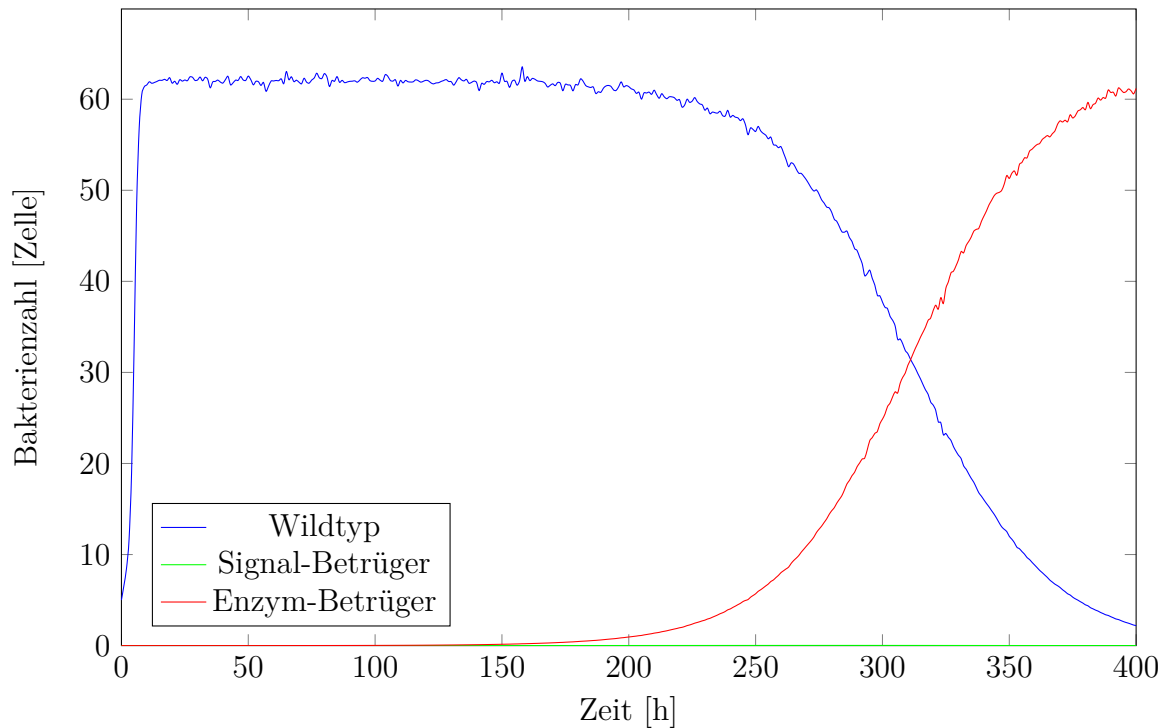


Abbildung 4.7: Planktondynamik mit  $r_n = 0.5$

### 4.3.3 Plankton ohne Quorum Sensing

Ein Szenario, das in Abschnitt 3.3.2 bereits auf stationäre Zustände analysiert wurde, ist ein Plankton ohne Quorum Sensing. Dabei wird davon ausgegangen, dass die Diffusion im Plankton zu groß ist, um eine Akkumulation von Signalmolekül zuzulassen. Für unser numerisches Modell bedeutet dies, dass die Gleichungen für das Signalmolekül  $s$  und das Enzym  $e$  weggelassen werden können - da es zu keinem positiven Feedbackzyklus und keiner Nahrungsproduktion kommt, spielen sie keine weitere Rolle. Es bleiben also Gleichungen (3.55) - (3.57) zu lösen.

Unter Verwendung der Parameterwerte aus dem Anhang und unter Variation von  $r_n$  ergeben sich die Dynamiken von Abbildungen 4.8 - 4.10.

Es zeigt sich, dass eine größere nahrungsabhängige Wachstumsrate wie bereits vermutet einen positiven Einfluss auf das Überleben des Wildtyps hat, bis hin zu einer Stabilisierung des Quorum Sensing bei  $r_n = 0.5$ . In einem solchen Szenario ohne Quorum Sensing, das heißt mit einer gebremsten Eigendynamik des Planktons, kann also die stärkere Wachstumsrate einer Wildtypkolonie gegenüber einer Betrügerkolonie einen so starken Einfluss auf das Plankton ausüben, dass der Wildtyp sich langfristig gegen Betrüger durchsetzen kann. Wichtig hierfür ist auch die Lebensdauer einer Kolonie, wie schon in 4.3.1 angesprochen. Ist sie zu lang, so werden die Wildtypkolonien mit der Zeit von Betrügern übernommen und der positive Einfluss auf das Plankton verschwindet. Ist die Lebensdauer dagegen zu kurz, so ist der Wachstumsvorsprung des Wildtyps nicht ausgeprägt genug und es kommt zu einem Niedergang der Kooperation, wie Grafik 4.11 nochmals zeigt. Die Stabilität des Quorum Sensing hängt also im entscheidenden Maß von der Häufigkeit der Aussterbeereignisse und der Höhe des Kooperationsvorteils ab.

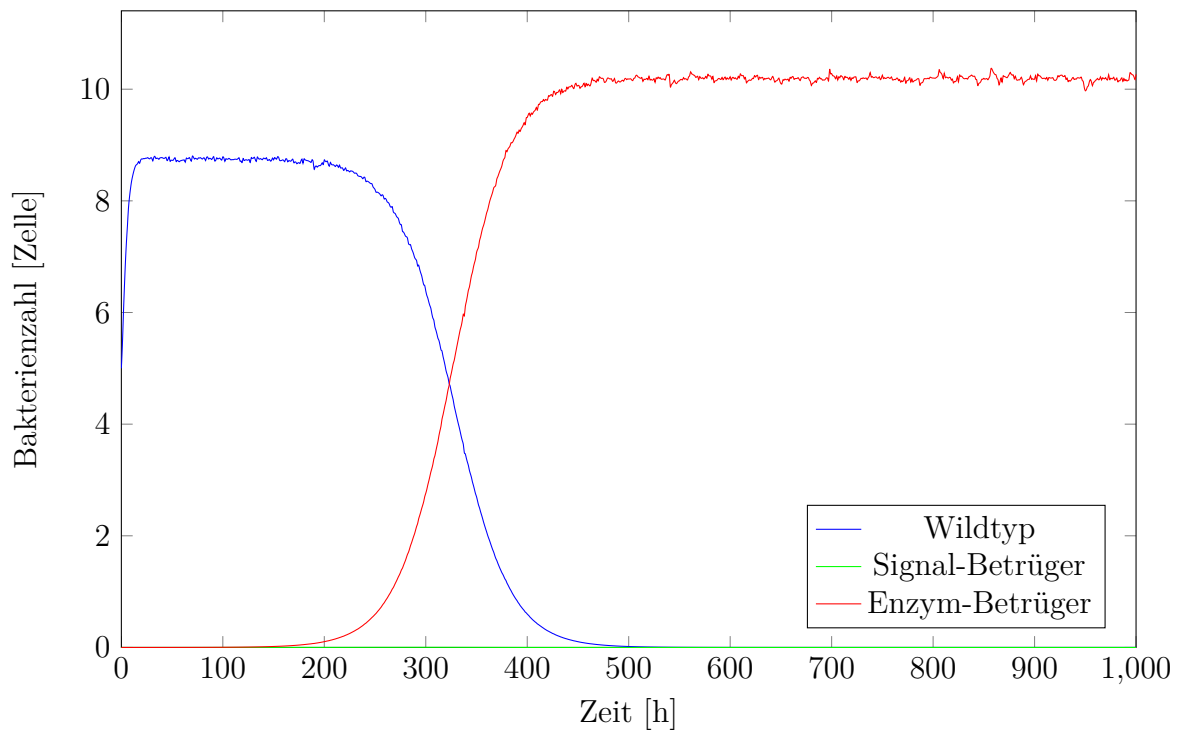


Abbildung 4.8: Planktodynamik ohne Quorum Sensing mit  $r_n = 0.01$

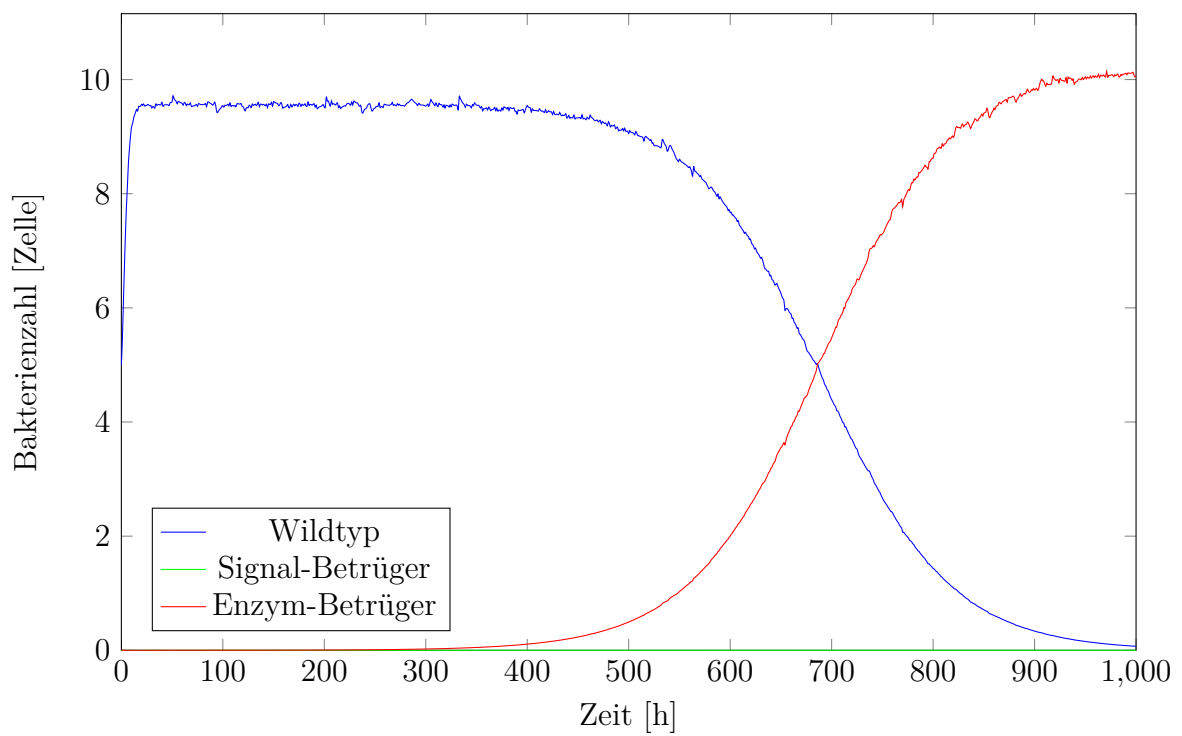


Abbildung 4.9: Planktodynamik ohne Quorum Sensing mit  $r_n = 0.1$

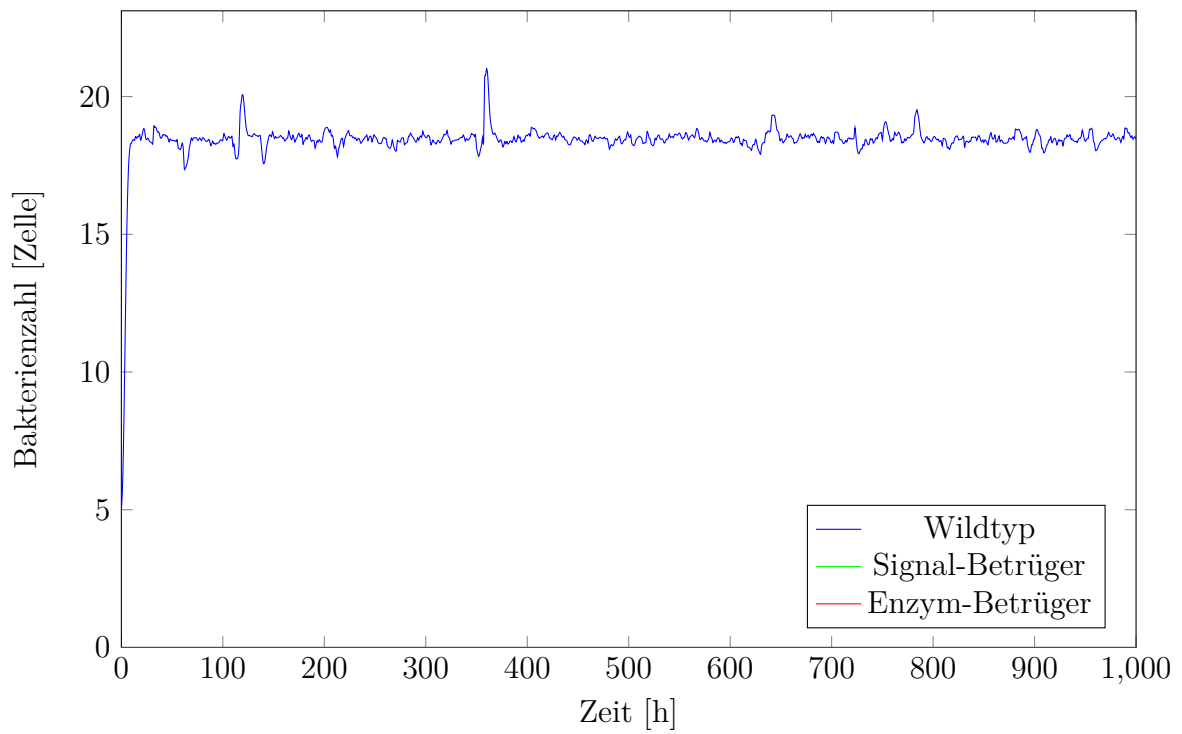


Abbildung 4.10: Planktodynamik ohne Quorum Sensing mit  $r_n = 0.5$

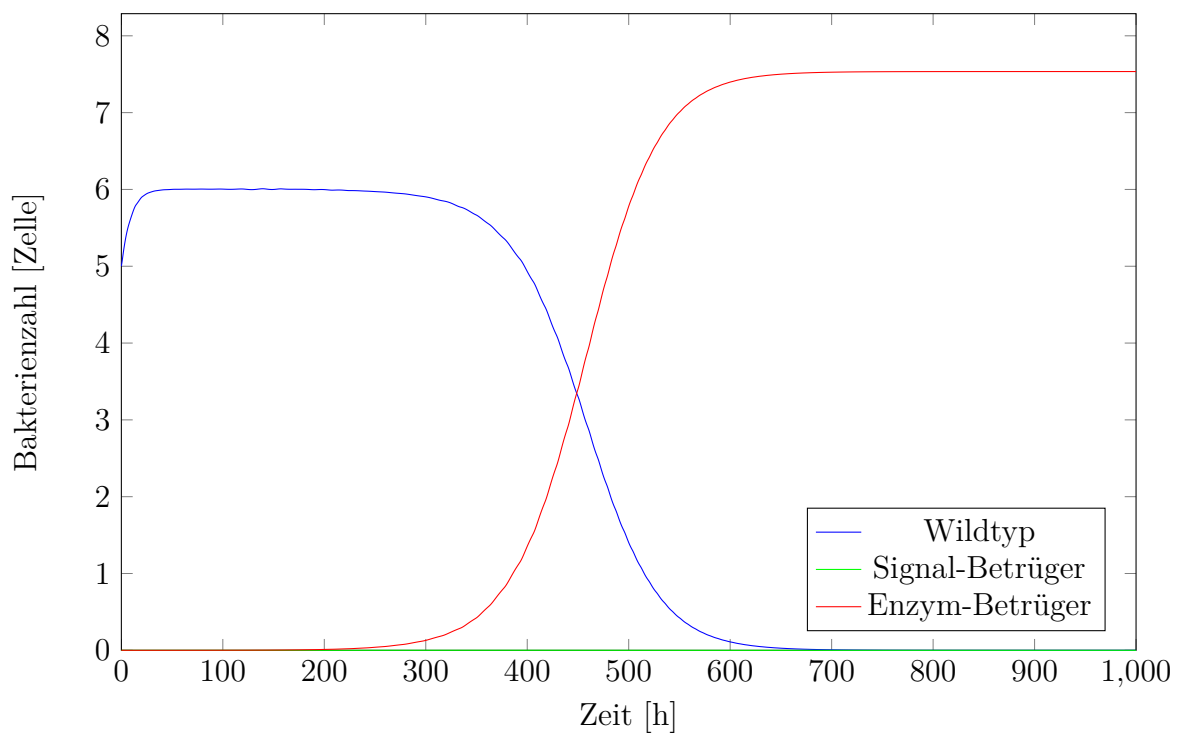


Abbildung 4.11: Planktodynamik ohne Quorum Sensing mit  $r_n = 0.5$  und  $\mu_K = 10$

## 5 | Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde ein Modell aus fünf gekoppelten Differentialgleichungen aufgestellt, welches die Kommunikation und das Wachstum von Plankton beschreibt. Mithilfe von altersstrukturierten Modellen konnte der Einfluss von Kolonien beobachtet werden, die periodisch von Fressfeinden ausgelöscht und aus dem Plankton neu besiedelt werden. Durch diesen Wechsel der Lebensweise kann die evolutionäre Stabilität von Quorum Sensing gezeigt werden, was bei Plankton allein nicht möglich ist.

Analytisch wurde die Existenz mehrerer Szenarien nachgewiesen, in welchen ein kooperierender Wildtyp dauerhaft im Plankton vorhanden bleibt. Auch in numerischen Simulationen konnte eine solche Stabilität unter realistischen Parameterwerten hergestellt werden und es wurden allgemeine Hinweise gefunden, welche Parameter besonders stark die evolutionäre Stabilität beeinflussen.

### 5.1 Antworten

Zu Beginn dieser Arbeit wurden verschiedene Fragen aufgestellt, auf die wir jetzt eine Antwort geben können.

- Wie kann die Dynamik der Kolonien modelliert werden, ohne für jede Kolonie Differentialgleichungen aufzustellen?

Eine Modellierung über altersstrukturierte Modelle kann zusammen mit Funktionen für die typische Dynamik in den Kolonien dafür sorgen, dass man alle Kolonien zusammengefasst betrachten kann.

- Welche verschiedenen Szenarien des Zusammenlebens der Bakterientypen sind möglich?

Je nach Parameterkonstellation können Betrüger und Wildtyp koexistieren oder der Betrüger kann den Wildtyp durch seinen Wachstumsvorteil bis zur Ausrottung zurückdrängen. In einem Szenario, in welchem die Nahrung essentiell für die Bakterien ist, kann es so zu einer Art evolutionärem Selbstmord kommen, da ein Betrügertyp allein keine Nahrung abbauen kann und somit nach dem Verdrängen des Wildtyps an Nahrungsmangel zu Grunde geht.

- Unter welchen Parametern stabilisiert der Wechsel der Lebensweise die Kooperation?

Entscheidend für eine Stabilisierung ist eine nicht zu starke Dynamik des Planktons im Vergleich zur Dynamik der Kolonien, in einem moderaten Abstand wiederkehrende

Aussterbeereignisse der Kolonien sowie ein größerer Wachstumsvorteil durch die abgebaute Nahrung. Sind diese Voraussetzungen erfüllt, so wird die Kooperation durch den Austausch zwischen Plankton und Kolonien stabilisiert.

## 5.2 Ausblick

Das hier vorgestellte Modell lässt Schlüsse darauf zu, wie genau Kooperation zwischen Bakterien evolutionär stabil sein kann. Es ist allerdings weder eine vollständige Abbildung der Realität, noch ist jede Wechselwirkung der Parameter in diesem Modell völlig klar. Mit dem in dieser Arbeit verwendeten Modell könnten (teilweise mit leichten Abwandlungen) noch weitere Szenarien betrachtet werden, z.B. ein Betrüger, welcher zuviel Signal produziert, um die Produktion von Gemeinschaftsgütern durch die anderen Bakterien anzuregen. Einen hier nur analytisch betrachteten Fall, nämlich den evolutionären Suizid der Betrüger bei negativer Grundwachstumsrate, simulativ nachzuweisen könnte sich auch als spannend erweisen.

Ein paar in der Realität vorhandene Mechanismen wurden in diesem Modell nicht abgebildet, so etwa die räumliche Verteilung von Nahrung, Signalmolekül und Enzym. Auch die Stoffwechselkosten der kooperierenden Betrüger sind hier vereinfachend als fix angenommen worden, hängen tatsächlich aber mit der Menge an produziertem Molekül zusammen. Dies sind nur zwei der möglichen Erweiterungen von sicherlich vielen mehr.

Als letzter weiterführender Gedanke seien an dieser Stelle nochmals die anfangs aufgeführten Experimente von Rumbaugh et.al. [12] erwähnt: darin wurde gezeigt, dass die Zufuhr von Betrügern eine durch Quorum Sensing gesteuerte Infektion von *Pseudomonas aeruginosa* abmildern kann. Mit analytischen Modellen ähnlich dem hier vorgestellten ließe sich auch in dieser Richtung noch weiter forschen.

# A | Jacobi-Matrix

Die Jacobimatrix ist gegeben durch

$$J = \begin{pmatrix} J_{11} & J_{12} & J_{13} & 0 & J_{15} \\ J_{21} & J_{22} & J_{23} & 0 & J_{25} \\ J_{31} & J_{32} & J_{33} & 0 & J_{35} \\ J_{41} & 0 & J_{43} & J_{44} & 0 \\ J_{51} & J_{52} & 0 & J_{54} & J_{55} \end{pmatrix}$$

mit

$$J_{11} = r_x + r_n n - \mu(2x + y + z) + \frac{-c_2 x}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \cdot r_n n - (m_y + m_z) \\ + \hat{p}_{x,x} \cdot \frac{L\theta + (y + z)L\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{12} = \frac{-c_2 x}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} - \mu x + \hat{p}_{x,x} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{13} = \frac{-c_2 x}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} - \mu x + \hat{p}_{x,x} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{15} = r_n \cdot \frac{c_1 \gamma_n}{(c_1 e + \gamma_n)^2} \cdot \frac{\bar{n}_0}{c_2(x + y + z) + \gamma_n}$$

$$J_{21} = \frac{-c_2 y}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \cdot r_n n - \mu y + m_y + \hat{p}_{x,y} \cdot \frac{L\theta + (y + z)L\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2} \\ + \hat{p}_{y,y} \cdot \frac{-yL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{22} = r_y + r_n n - \mu(x + 2y + z) + \frac{-c_2 y}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \cdot r_n n + \hat{p}_{x,y} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2} \\ + \hat{p}_{y,y} \cdot \frac{L\theta + (x + z)L\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{23} = \frac{-c_2 y}{c_2(x + y + z) + \gamma_n} \cdot r_n n - \mu y + \hat{p}_{x,y} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2} \\ + \hat{p}_{y,y} \cdot \frac{-yL\theta^2}{(1 + (x + y + z)\theta)^2}$$

$$J_{25} = r_n \cdot \frac{c_1 \gamma_n}{(c_1 e + \gamma_n)^2} \cdot \frac{\bar{n}_0}{c_2(x + y + z) + \gamma_n}$$

$$\begin{aligned}
J_{31} &= \frac{-c_2 z}{c_2(x+y+z) + \gamma_n} \cdot r_n n - \mu z + m_z + \hat{p}_{x,z} \cdot \frac{L\theta + (y+z)L\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
&\quad + \hat{p}_{z,z} \cdot \frac{-zL\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
J_{32} &= \frac{-c_2 z}{c_2(x+y+z) + \gamma_n} \cdot r_n n - \mu z + \hat{p}_{x,z} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
&\quad + \hat{p}_{z,z} \cdot \frac{-zL\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
J_{33} &= r_z + r_n n - \mu(x+y+2z) + \frac{-c_2 z}{c_2(x+y+z) + \gamma_n} \cdot r_n n + \hat{p}_{x,z} \cdot \frac{-xL\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
&\quad + \hat{p}_{z,z} \cdot \frac{L\theta + (x+y)L\theta^2}{(1+(x+y+z)\theta)^2} \\
J_{35} &= r_n \cdot \frac{c_1 \gamma_n}{(c_1 e + \gamma_n)^2} \cdot \frac{\bar{n}_0}{c_2(x+y+z) + \gamma_n} \\
J_{41} &= \alpha + \beta_s \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} \\
J_{43} &= \alpha + \beta_s \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} \\
J_{44} &= \beta_s(x+z) \cdot \frac{\tau^h s^{h-1} h}{(\tau^h + s^h)^2} - \gamma_s \\
J_{51} &= \beta_e \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} \\
J_{52} &= \beta_e \cdot \frac{s^h}{\tau^h + s^h} \\
J_{54} &= \beta_e(x+y) \cdot \frac{\tau^h s^{h-1} h}{(\tau^h + s^h)^2} \\
J_{55} &= -\gamma_e
\end{aligned}$$



# B | Verwendete Matlabskripte

## B.1 Skripte für den Aufruf mit Quorum Sensing im Plankton

```
1 %Oberste Aufrufebene
2
3 function [T,Y] = Aufruf()
4     %Zuerst die Spline-Interpolation fuer das Verhalten in den Kolonien
5     global fxx fxy fxz fyy fzz
6
7     trange = [0:1000];
8
9     [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[1 0 0 0 0]);
10    fxx = spline(t,y(:,1));
11    fxy = spline(t,y(:,2));
12    fxz = spline(t,y(:,3));
13    [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[0 1 0 0 0]);
14    fyy = spline(t,y(:,2));
15    [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[0 0 1 0 0]);
16    fzz = spline(t,y(:,3));
17
18    %Um hinterher in Faelle einsortieren zu koennen, unter den
19    %Parameterwerten einmal nur Wildtyp betrachtee
20    global tnurx ynurx
21
22    [tnurx,ynurx] = ode45(@KolonieohneMutation,[0:500],[8 0 0]);
23
24    %Noch kurz l initialisieren
25    global l L
26    L = 100;
27    l = [0 L];
28
29    %Dann das Plankton laufen lassen
30    global Tspan Yspan startval
31
32    startval = [5 0 0 0 0];
33    Tspan = 0;
34    Yspan = startval';
35    options = odeset('OutputFcn',@Storing);
36    [T,Y] = ode45(@Plankton,trange,startval,options);
37
```

38 end

```
1 %Koloniedynamik
2
3 function [y] = Kolonie(t,x)
4
5 %Parameter holen
6 global muKolonie m1 m2 rx ry rz rn gs ge a bs be tau c1 c2 gn n0
7
8 n = x(5)*c1*n0/((c1*x(5)+gn)*(c2*(x(1)+x(2)+x(3))+gn));
9
10 y = zeros(5,1);
11
12 %Wildtyp
13 y(1)= (rx + rn*n - muKolonie*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(1) - (m1 + m2)*x(1) ;
14 %AI-Cheater
15 y(2)= (ry + rn*n - muKolonie*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(2) + m1*x(1) ;
16 %Enzym-Cheater
17 y(3)= (rz + rn*n - muKolonie*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(3) + m2*x(1) ;
18 %AI
19 y(4)= a*(x(1)+x(3)) + bs*(x(1)+x(3))*(x(4)^2/(x(4)^2+tau^2))-gs*x(4) ;
20 %Enzym
21 y(5)= be*(x(1)+x(2))*(x(4)^2/(x(4)^2+tau^2))-ge*x(5) ;
22
23 end
```

```
1 %Koloniedynamik ohne Mutation
2 function [y] = KolonieohneMutation(t,x)
3
4 %Parameter holen
5 global muKolonie rx rn gs ge a bs be tau c1 c2 gn n0
6
7 n = x(3)*c1*n0/((c1*x(3)+gn)*(c2*x(1)+gn));
8
9 y = zeros(3,1);
10
11 y(1)= (rx + rn*n - muKolonie*x(1))*x(1); %Wildtyp
12 y(2)= a*x(1) + bs*x(1)*(x(2)^2/(x(2)^2+tau^2))-gs*x(2) ; %AI
13 y(3)= be*x(1)*(x(2)^2/(x(2)^2+tau^2))-ge*x(3) ; %Enzym
14
15 end
```

```
1 %Bekommt den aktuellen Integrationsschritt und speichert ihn in einer
2 %Matrix, um die Rekursionen zu ermoeeglichen
3 function status = Storing(t,y,flag)
4
5 global Tspan Yspan
6
7 if isempty(flag)
8     Tspan = [Tspan t];
9     Yspan = [Yspan y];
10     disp(t)
```

```

11 elseif strcmp(flag, 'init')
12     Tspan = 0;
13     Yspan = y;
14 end
15 status = 0;
16 end

1 %Planktodynamik
2 function [y] = Plankton(t,x)
3
4 %Parameter definieren
5 global mu m1 m2 rx ry rz rn gs ge a bs be tau c1 c2 gn n0
6
7 %Nahrungsproduktion
8 n = x(5)*c1*n0/((c1*x(5)+gn)*(c2*(x(1)+x(2)+x(3))+gn));
9 %Eiflussterme p bestimmen
10 p = Einfluss(t);
11
12 y = zeros(5,1);
13
14 %Wildtyp
15 y(1)= (rx + rn*n - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(1) - (m1 + m2)*x(1)+p(1) ;
16 %AI-Cheater
17 y(2)= (ry + rn*n - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(2) + m1*x(1) + p(2) + p(4);
18 %Enzym-Cheater
19 y(3)= (rz + rn*n - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(3) + m2*x(1) + p(3) + p(5) ;
20 %AI
21 y(4)= a*(x(1)+x(3)) + bs*(x(1)+x(3))*(x(4)^2/(x(4)^2+tau^2))-gs*x(4) ;
22 %Enzym
23 y(5)= be*(x(1)+x(2))*(x(4)^2/(x(4)^2+tau^2))-ge*x(5) ;
24
25 end

1 %Einflussterte
2
3 function [p] = Einfluss(t)
4
5 global l L
6
7 % Setze das explizite t ein, dann ist u nur noch eine Funktion von a
8 % und man kann darueber integrieren
9
10 % quadv integriert jeden Teil des Outputvektors von patch einzeln,
11 % kann aber nur mit finiten Grenzen umgehen
12 lsg = quadv(@ (a) Patches(t,a), 0, 10000);
13 p = lsg(1:5,1);
14 l = [l ; t, (L-sum(lsg(6:8,1)))];
15
16 %Integral berechnen, als Ausgang pxx,pxy,pxz,pyy,pzz
17
18 end

```

```

1 %Entstehen und Sterben der Patches; t = Zeit, a = Alter;
2 function patch = Patches(t,a)
3
4 global fxx fxy fxz fyy fzz
5 global Tspan Yspan
6 global l xi
7
8 prozent = 0.01;
9
10 patch = zeros(8,1);
11 % Eigentlich nur u,v,w; schreibe aber als u*fx,u*fy,u*fz,v*fyy,w*fzz,u,v,w
12 % um beim integrieren die richtigen Werte zu bekommen
13
14 if a ≤ t
15     %Finde den Index des Zeitpunktes, zu dem t-a am besten passt (fuer Y):
16     [val,index] = min(abs(Tspan-(t-a)));
17
18     %Finde den Index des Zeitpunktes, zu dem t-a am besten passt (fuer l):
19     [val,indext] = min(abs(l(:,1)-(t-a)));
20
21     patch(6) = ...
22         Yspan(1,index)*l(indext,2)*xi*exp(-integral(@Koloniesterberate,0,a));
23     patch(7) = ...
24         Yspan(2,index)*l(indext,2)*xi*exp(-integral(@Koloniesterberate,0,a));
25     patch(8) = ...
26         Yspan(3,index)*l(indext,2)*xi*exp(-integral(@Koloniesterberate,0,a));
27
28     patch(1) = prozent*ppval(fxx,a) * patch(6);
29     patch(2) = prozent*ppval(fxy,a) * patch(6);
30     patch(3) = prozent*ppval(fxz,a) * patch(6);
31     patch(4) = prozent*ppval(fyy,a) * patch(7);
32     patch(5) = prozent*ppval(fzz,a) * patch(8);
33 % else: nicht noetig, da patch dann Null bleibt; ist das Alter
34 % hoeher als die gerade betrachtete Zeit, gibt es noch keine
35 % Kolonien in diesem Alter
36 end
37
38 end
39
40 end

```

## B.2 Abweichende Skripte für den Aufruf ohne Quorum Sensing im Plankton

```

1 %Aufruf der Simulation ohne Quorum Sensing im Plankton
2
3 function [T,Y] = Aufruf()
4     %Zuerst die Spline-Interpolation fuer das Verhalten in den Kolonien
5     global fxx fxy fxz fyy fzz
6
7     trange = [0:1000];
8
9     [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[1 0 0 0 0]);
10    fxx = spline(t,y(:,1));

```

```

11     fxy = spline(t,y(:,2));
12     fxz = spline(t,y(:,3));
13     [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[0 1 0 0 0]);
14     fyy = spline(t,y(:,2));
15     [t,y] = ode45(@Kolonie,trange,[0 0 1 0 0]);
16     fzz = spline(t,y(:,3));
17
18     %Um hinterher in Faelle einsortieren zu koennen, unter den
19     %Parameterwerten einmal nur Wildtyp betrachten
20     global tnurx ynurx
21
22     [tnurx,ynurx] = ode45(@KolonieohneMutation,[0:500],[8 0 0]);
23
24     %Noch kurz l initialisieren
25     global l L
26     L = 100;
27     l = [0 L];
28
29     %Dann das Plankton laufen lassen
30     global Tspan Yspan startval
31
32     startval = [5 0 0];
33     Tspan = 0;
34     Yspan = startval';
35     options = odeset('OutputFcn',@Storing);
36     [T,Y] = ode45(@Plankton,trange,startval,options);
37
38     end

1 %Funktion fuer meine Differentialgleichungen, ohne Quorum Sensing
2
3 function [y] = Plankton(t,x)
4
5 %Parameter defininieren
6 global mu m1 m2 rx ry rz gs ge a bs be tau
7
8 p = Einfluss(t);
9     %Einflussternme p bestimmen
10
11
12 y = zeros(3,1);
13
14 y(1)= (rx - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(1) - (m1 + m2)*x(1)+p(1) ;
15     %Wildtyp
16 y(2)= (ry - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(2) + m1*x(1) + p(2) + p(4);
17     %AI-Cheater
18 y(3)= (rz - mu*(x(1)+x(2)+x(3)))*x(3) + m2*x(1) + p(3) + p(5) ;
19     %Enzym-Cheater
20
21 end

```

# C | Parameterwerte

## C.1 Parameter für den Einfluss der Kolonietodesrate

Name	Wert	
$\alpha$	$1.5 \times 10^{-11}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\beta_e$	1.2	$\frac{\text{mol}}{\text{Zelle h}}$
$\beta_s$	$1.5 \times 10^{-10}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\gamma_e$	0.021	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_n$	2.3	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_s$	0.0055	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu$	0.0208	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$\mu_K$	1, 10 und 100	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu_{\text{Kolonie}}$	0.01	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$\xi$	0.5	
$\tau$	$7 \times 10^{-8}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$
$c_1$	$3.6 \times 10^5$	$\frac{1}{\text{mol h}}$
$c_2$	$1 \times 10^{-19}$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$h$	2	
$L$	$1 \times 10^3$	
$m_y$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$m_z$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$\bar{n}_0$	$1 \times 10^{-18}$	$\frac{\text{mol}}{\text{h}}$
$r_n$	10	$\frac{1}{\text{mol h}}$
$r_x$	0.08	$\frac{1}{\text{h}}$
$r_y$	0.09	$\frac{1}{\text{h}}$
$r_z$	0.12	$\frac{1}{\text{h}}$

## C.2 Parameter für den Einfluss der nahrungsabhängigen Wachstumsrate

Name	Wert	
$\alpha$	$1.5 \times 10^{-11}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\beta_e$	1.2	$\frac{\text{mol}}{\text{Zelle h}}$
$\beta_s$	$1.5 \times 10^{-10}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\gamma_e$	0.021	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_n$	2.3	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_s$	0.0055	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu$	0.0208	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$\mu_K$	10	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu_{\text{Kolonie}}$	0.01	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$\xi$	0.5	
$\tau$	$7 \times 10^{-8}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$
$c_1$	$3.6 \times 10^5$	$\frac{1}{\text{mol h}}$
$c_2$	$1 \times 10^{-19}$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$h$	2	
$L$	$1 \times 10^3$	
$m_y$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$m_z$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$\bar{n}_0$	5	$\frac{\text{mol}}{\text{h}}$
$r_n$	0.01, 0.1 und 0.5	$\frac{1}{\text{mol h}}$
$r_x$	0.08	$\frac{1}{\text{h}}$
$r_y$	0.09	$\frac{1}{\text{h}}$
$r_z$	0.12	$\frac{1}{\text{h}}$

### C.3 Parameter für das Szenario ohne Quorum Sensing

Name	Wert	Quelle
$\alpha$	$1.5 \times 10^{-11}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\beta_e$	1.2	$\frac{\text{mol}}{\text{Zelle h}}$ [14]
$\beta_s$	$1.5 \times 10^{-10}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L h}}$
$\gamma_e$	0.021	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_n$	2.3	$\frac{1}{\text{h}}$
$\gamma_s$	0.0055	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu$	0.0208	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$ [7]
$\mu_K$	1	$\frac{1}{\text{h}}$
$\mu_{\text{Kolonie}}$	0.01	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$
$\xi$	0.5	
$\tau$	$7 \times 10^{-8}$	$\frac{\text{mol}}{\text{L}}$
$c_1$	$2.4 \times 10^{-15}$	$\frac{1}{\text{mol h}}$ [1]
$c_2$	$1 \times 10^{-19}$	$\frac{1}{\text{Zelle h}}$ [13]
$h$	2	
$L$	100	
$m_y$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$m_z$	$3.5 \times 10^{-7}$	$\frac{1}{\text{h}}$
$\bar{n}_0$	5	$\frac{\text{mol}}{\text{h}}$
$r_n$	0.01, 0.1 und 0.5	$\frac{1}{\text{mol h}}$
$r_x$	0.08	$\frac{1}{\text{h}}$ [7]
$r_y$	0.09	$\frac{1}{\text{h}}$ [7]
$r_z$	0.12	$\frac{1}{\text{h}}$ [7]



# Literaturverzeichnis

- [1] Brigitte Böckle, Boris Galunsky, and Rudolf Müller. Characterization of a keratinolytic serine proteinase from *Streptomyces pactum* dsm 40530. *Applied and Environmental Microbiology*, 61(10):3705–3710, 1995.
- [2] John S. Chuang et al. Cooperation and hamilton’s rule in a simple synthetic microbial system. *Molecular Systems Biology*, 6, 2010.
- [3] Tamás Czárán and Rolf F. Hoekstra. Microbial communication, cooperation and cheating: Quorum sensing drives the evolution of cooperation in bacteria. *PLoS one*, 4, 2009.
- [4] Stephen P. Diggle et al. Cooperation and conflict in quorum-sensing bacterial populations. *Nature*, 450:411–415, 2007.
- [5] Francesca Fiegna et al. Evolution of an obligate social cheater to a superior cooperator. *Nature*, 441:310–314, 2006.
- [6] Stephen A. Frank. *Microbial secretor-cheater dynamics*. The Royal Society, 2010.
- [7] Yuri T. Heymann. *A Theory of the lifecycle of bacteria*. 2010.
- [8] K. Lewis Sauer, A. Camper, G. Ehrlich, J. Costerton, and D. Davies. *Pseudomonas aeruginosa* displays multiple phenotypes during development as a biofilm. *Journal of Bacteriology*, 184(4):1140–1154, 2002.
- [9] Johannes Müller. Advanced mathematical biology. Vorlesungsskript, TU München, 2012.
- [10] Anne Mund. Evolutionäre Stabilität von Kooperation in Plankton. Bachelorarbeit, TU München, 2011.
- [11] K. Nealson, T. Platt, and J.W. Hastings. The cellular control of the synthesis and activity of the bacterial luminescent system. *Journal of Bacteriology*, 104(4):313–323, 1970.
- [12] Kendra P. Rumbaugh et al. Quorum sensing and the social evolution of bacterial virulence. *Current Biology*, 19:341–345, 2009.
- [13] M. Simon. Specific uptake rates of amino acids by attached and free-living bacteria in a mesotrophic lake. *Applied and Environmental Microbiology*, 49(5):1254–1259, 1985.

- [14] Y.A. Vetter, J.W. Demin, P.A. Jumars, and B.B. Krieger-Brockett. A predictive model of bacterial foraging by means of freely released extracellular enzymes. *Microbial Ecology*, 36:75–92, 1998.
- [15] Glenn F. Webb. *Theory of nonlinear age-dependent population mathematics*. Marcel Dekker, 1985.
- [16] Alexander Zschiesche. Mathematical modelling of bacterial cheaters. Diplomarbeit, TU München, 2010.