

### Resumen

Discuto en este trabajo algunos de los modelos de consorcios bacterianos partiendo desde la idea básica del crecimiento que tiene la densidad de las bacterias, hasta la incorporación de de la inercia en el movimiento de la bacteria, deterioro ambiental, inducido por un bactericida y sensibilidad de quórum que se presenta en el consorcio para evitar la sobrepoblación

### Introducción

Ciertos tipos de consorcios bacterianos denominados genéricamente como biopelículas tienen importancia médica e industrial debido a los efectos tanto positivos como negativos que ejercen en el entorno en que se forman. Las biopelículas pueden crecer casi donde quiera, desde tubos de agua, piedras en los ríos, cascos de barcos, dientes, etc. (ver [?] y [?])

Nuestro objetivo es describir un modelo de agregación de un consorcio bacteriano cuando existe sensibilidad de quórum y existencia de deterioro ambiental inducido por algún bactericida. La estrategia de modelación que seguiremos consiste en introducir las ecuaciones que describen el crecimiento local de las bacterias, seguidas de la modelación del proceso quimiotáctico considerando el fenómeno de sensibilidad de quórum, que es el problema central del presente proyecto. Finalmente se modelará el deterioro ambiental representado por la acción de un biocida.

### Modelos preliminares

Empezaremos con un modelo simple que modelará una biopelícula general. Denotaremos por  $p_2$  la abundancia (concentración) de la bacteria al tiempo  $t$  y por  $p_1$  la concentración del sustrato disponible al tiempo  $t$ .

$$\left. \begin{aligned} \frac{d}{dt}p_1 &= \Lambda - f(p_1)p_2 - ep_1 \\ \frac{d}{dt}p_2 &= f(p_1)p_2 - \delta p_2, \end{aligned} \right\} \quad (3.1)$$

donde  $e$  es la tasa de degradación y pérdida del sustrato,  $\delta$  la tasa de mortalidad bacteriana, y  $\Lambda$  la tasa suministro de sustrato que la consideraremos constante. En general la función  $f$  en contextos bacterianos es una función positiva, monótonamente creciente con  $f(0) = 0$ .

Podemos ahora incorporar la dinámica espacial asociada en la interacción consumidor-recurso representada en nuestro modelo. Para ello consideremos ahora una región acotada y convexa  $\Omega \subset \mathbb{R}^n$ ,  $n = 1, 2$ ;  $p_1(x, t)$  y  $p_2(x, t)$  denotarán la densidad de bacteria y la densidad del sustrato, en la posición  $x$  al tiempo  $t$ , respectivamente. Consideremos que las partículas a tratar (bacterias o sustrato) se encuentra en una región  $(x_0, x_0 + \Delta x)$ , donde  $\Delta x$  es un número positivo arbitrario, no necesariamente pequeño pero tal que  $(x_0, x_0 + \Delta x) \subset \text{int}\Omega$ . Escribiremos ahora la ley general de balance para esta región; esta ley establece que la tasa de cambio neta de la cantidad  $p_i$  en la región es igual a la tasa neta de creación de  $p_i$  mas el flujo neto a través de la frontera denotado por una función continua  $J(x, t)$ :

$$\frac{\partial}{\partial t} \int_{x_0}^{x_0 + \Delta x} p_i(x, t) dx = J(x_0, t) - J(x_0 + \Delta x, t) + \int_{x_0}^{x_0 + \Delta x} Q_i(x, t) dx$$

donde  $Q_1 = \Lambda - f(p_1)p_2 - ep_1$ , para el sustrato y  $Q_2 = f(p_1)p_2 - \delta p_2$  para la población bacteriana. Por el teorema del valor medio para integrales, existen  $\xi_1$  y  $\xi_2$  en  $(x_0, x_0 + \Delta x)$  tales que

$$\frac{\partial}{\partial t} p_i(\xi_1, t) \Delta x = J(x_0, t) - J(x_0 + \Delta x, t) + Q_i(\xi_2, t) \Delta x$$

Dividendo por  $\Delta x$  y tomando el límite  $\Delta x \rightarrow 0$  obtenemos

$$\frac{\partial}{\partial t} p_i(x_0, t) = -\frac{\partial}{\partial x} J(x_0, t) + Q_i(x_0, t)$$

Para la expresión del flujo, primero supondremos que el sustrato presentan un comportamiento puramente difusivo. En este caso simplemente tendremos que el flujo será proporcional a la tasa de cambio de la densidad de la partícula.

En consecuencia el flujo tendrá una dirección de altas concentraciones de la partícula a bajas concentraciones de esta,

$$J(x, t) = -D \frac{\partial}{\partial x} p_i$$

Así la ecuación del sustrato es

$$\frac{\partial}{\partial t} p_1 = \Lambda - f(p_1)p_2 - ep_1 + D_2 \frac{\partial^2 p_2}{\partial x^2}.$$

Supongamos que las bacterias, además de moverse aleatoriamente en la región, tienden a dirigirse a regiones donde la concentración de sustrato es mas elevada, es decir se presenta taxis. Para modelar este fenómeno, al flujo que dedujimos anteriormente debe añadirse el efecto quimiotáctico que posee una dirección opuesta al del flujo de difusión, es decir

$$J(x, t) = -D \frac{\partial}{\partial x} p_2 + \mu \frac{\partial}{\partial x} p_2.$$

En este caso  $\mu$ , que representa el movimiento de las bacterias hacia altas concentraciones de recurso, no es una constante pues el flujo inducido por taxis es ciertamente proporcional a la densidad local de bacterias. Es aquí precisamente donde introduciremos la sensibilidad de quórum. En general tomaremos  $\mu = \mu(p_1, p_2)$ . Así la ecuación para la bacteria será

$$\frac{\partial}{\partial t} p_2 = f(p_1)p_2 - \delta p_2 + D_2 \frac{\partial^2 p_2}{\partial x^2} - \frac{\partial}{\partial x} \left( \mu(p_1, p_2) \frac{\partial p_1}{\partial x} \right)$$

En resumen tenemos

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_1 &= \Lambda - f(p_1)p_2 - ep_1 + D_1 \nabla^2 p_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} p_2 &= f(p_1)p_2 - \delta p_2 + D_2 \nabla^2 p_2 - \nabla \cdot (\mu(p_1, p_2) \nabla p_1), \end{aligned} \right\} \quad (3.2)$$

La forma específica de  $\mu$  e hipótesis básicas que nos interesan para el análisis del modelo serán especificados a continuación.

### Sensibilidad de quórum

En fenómeno llamado sensibilidad de quórum las bacterias responden de manera colectiva y coordinada a estímulos del medio cuando la agregación poblacional, y el consecuente incremento local en densidad poblacional, alcanzan un cierto umbral. Es posible, en principio, modelar parte de este proceso usando como base las ecuaciones (3.2). Consideremos la función

$$\mu(p_1, p_2) = \chi(p_1) \phi(p_2) p_2,$$

donde  $\chi > 0$  es una función que mide intensidad de atracción del sustrato;  $\phi(0) > 0$ , y existe una  $\hat{p}_2 > 0$  tal que  $\phi(\hat{p}_2) = 0$ . La propiedad de acotamiento impuesta a la función  $\phi$  constituye una manera de simular el umbral de densidad asociado con la sensibilidad de quórum: cuando  $p_2 = \hat{p}_2$ ,  $\mu = 0$  y la actividad de atracción hacia zonas de alta concentración de bacteria o recurso se suspende.

Esto no es todavía suficiente para la modelación de sensibilidad de quórum. Debido a que el operador de difusión permite que una bacteria responda a concentraciones de bacterias muy alejadas del lugar en que se encuentra, de hecho, responde a concentraciones en cualquier región de  $\Omega$ . Así supondremos que la velocidad de dispersión es finita lo que hará que la respuesta a la densidad umbral sea de naturaleza esencialmente local.

Para incorporar este proceso primero consideremos una caminata aleatoria para la bacteria en  $\Omega$ . La bacteria con densidad  $p_2$  tiene una velocidad constante  $\gamma$  y una tasa constante de cambio de dirección  $\kappa$ . Si suponemos que  $p_2^+(x, t)$  y  $p_2^-(x, t)$  son las densidades de las bacterias, cuyo movimiento inicial fue a la derecha o la izquierda, en la posición  $x$  al tiempo  $t$ , respectivamente, estas dos funciones tienen la siguiente dinámica en  $n = 1$  (ver [?], [?] y [?]).

$$\begin{aligned} \frac{\partial p_2^+}{\partial t} + \gamma \frac{\partial p_2^+}{\partial x} &= \kappa(p_2^- - p_2^+) + \frac{1}{2} Q_2(p_1, p_2^+ + p_2^-) \\ \frac{\partial p_2^-}{\partial t} - \gamma \frac{\partial p_2^+}{\partial x} &= \kappa(p_2^+ - p_2^-) + \frac{1}{2} Q_2(p_1, p_2^+ + p_2^-) \end{aligned}$$

donde las bacterias creadas escogen cualquiera de las dos direcciones posibles en  $\mathbb{R}$  con la misma probabilidad. Resolviendo nuestro sistema en términos de  $p_2$  y de  $q$  obtenemos

$$\begin{aligned} \frac{1}{\kappa} \frac{\partial}{\partial t} q + q &= -\frac{\gamma^2}{2\kappa} \frac{\partial^2 p_2}{\partial x^2} \\ \frac{\partial p_2}{\partial t} + \frac{\partial q}{\partial x} &= Q(p_1, p_2) \end{aligned}$$

Cuando  $n = 2$  las ecuaciones tendrán la siguiente forma

$$\begin{aligned} \tau \frac{\partial}{\partial t} q + q &= -D \nabla^2 p_2 \\ \frac{\partial}{\partial t} p_2 + \nabla q &= f(p_1)p_2 - \delta p_2 \end{aligned}$$

Para introducir taxis en nuestro modelo, el flujo tendrá que ser  $J(x, t) = -D \nabla p_2 + \mu(p_1, p_2) \nabla p_2$  en vez de sólo  $J(x, t) = -D \nabla p_2$  por los que nuestro sistema será

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_1 &= \Lambda - f(p_1)p_2 - ep_1 + D_1 \nabla^2 p_1, \\ \tau \frac{\partial}{\partial t} q + q &= -D_2 \nabla^2 p_2 + \mu(p_1, p_2) \nabla p_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} p_2 + \nabla q &= f(p_1)p_2 - \delta p_2, \end{aligned} \right\} \quad (4.1)$$

### Biocida

Sólo nos resta incorporar la forma en que el biocida (deterioro de hábitat) será añadido. Deterioro significará para nosotros no falta de sustrato, sino la acción negativa (inhibitoria de crecimiento) de una variable ambiental sobre la constitución de la biopelícula. Denotemos por  $b$  a la concentración de algún agente biocida (un antibiótico por ejemplo). Las modificaciones a los modelos (3.2) y (4.1) quedan entonces como sigue para el modelo de reacción difusión

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_1 &= \Lambda - \theta(b)f(p_1)p_2 - ep_1 + D_1 \nabla^2 p_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} p_2 &= \theta(b)f(p_1)p_2 - \delta p_2 + D_2 \nabla^2 p_2 - \nabla \cdot (\mu(p_1, p_2) \nabla p_1), \\ \frac{\partial}{\partial t} b &= \lambda - eb + D_b \nabla^2 b. \end{aligned} \right\} \quad (5.1)$$

y para el modelo de reacción transporte

$$\left. \begin{aligned} \frac{\partial}{\partial t} p_1 &= \Lambda - \theta(b)f(p_1)p_2 - ep_1 + D_1 \nabla^2 p_1, \\ \tau \frac{\partial}{\partial t} q + q &= D_2 \nabla^2 p_2 - \mu(p_1, p_2) \nabla p_1, \\ \frac{\partial}{\partial t} p_2 + \nabla q &= \theta(b)f(p_1)p_2 - \delta p_2, \\ \frac{\partial}{\partial t} b &= \lambda - eb + D_b \nabla^2 b. \end{aligned} \right\} \quad (5.2)$$

donde

$$\theta(b) = e^{-\alpha b}.$$

La ecuación para el biocida es simple: éste es suministrado a una tasa  $\lambda$  que puede depender de la concentración del biocida en el caso de que consideremos una biopelícula en un quimiostato; se pierde a una tasa  $e$  igual a la correspondiente del sustrato y se difunde en el ambiente con coeficiente de difusión  $D_b$ . El biocida afecta la tasa del consumo de recurso y, por lo tanto, a la tasa de crecimiento de la bacteria a través del término  $\theta(b)$ .

Existen varios tipos de frontera que se ocupan en biología, sin embargo las Neumann son las más indicadas para nuestro sistema pues esperamos que la dinámica de las ecuaciones sea esencialmente producto de las ecuaciones y no la inducida por las condiciones de la frontera; además supondremos que las partículas sean reflejadas al llegar a la frontera.

### Simulación

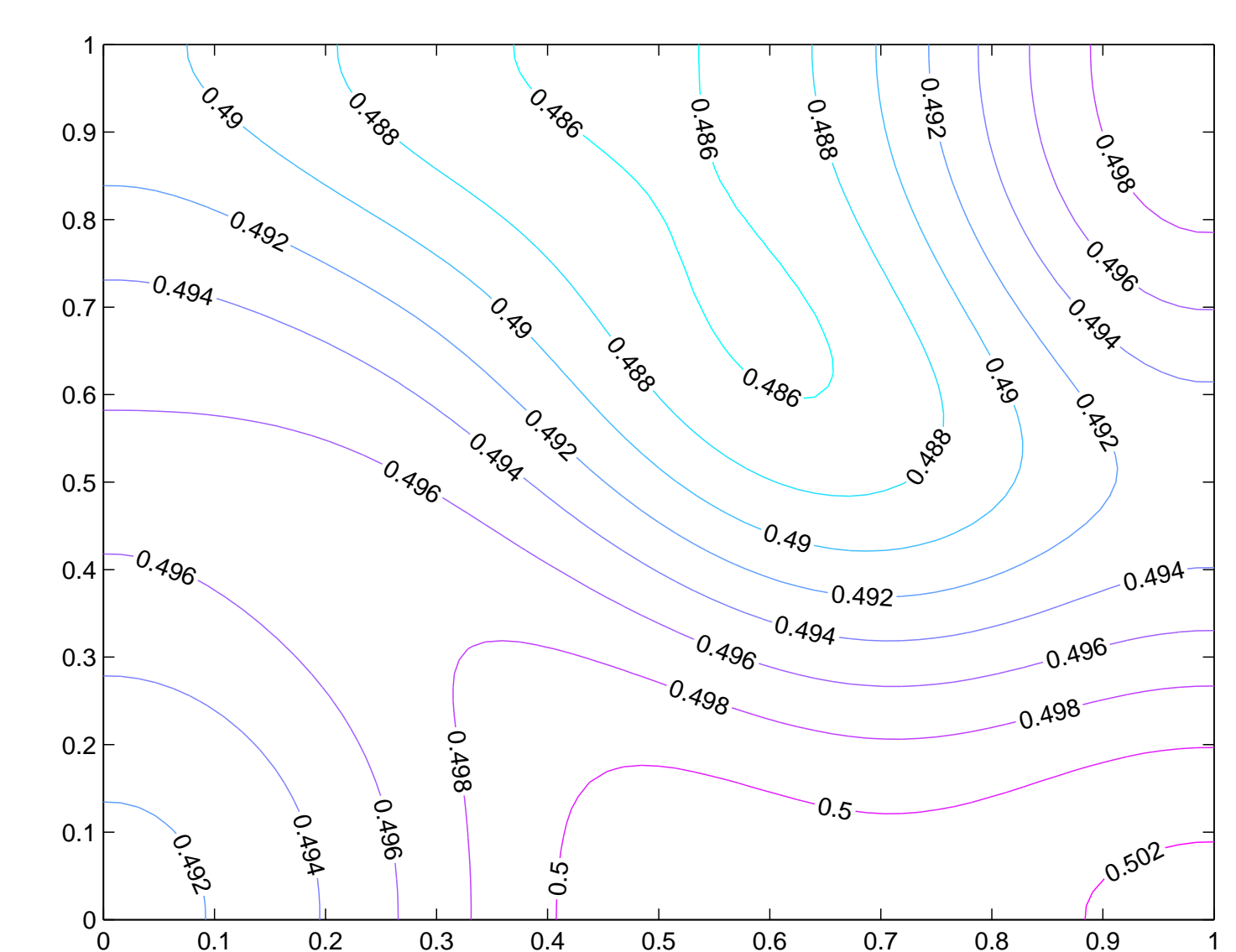


FIGURA 1: Densidad de bacterias en un cuadrado con los parámetros Lambda=300, e=.001 y delta=10