

## Implementacija i optimizacija modela bakterijske konjugacije zasnovanog na ćelijskom automatu – TALOS

---

*S obzirom da antibiotska rezistencija postaje sve veći problem u medicinskim naukama, pronalazak metoda za uspješnije predviđanje i opisanje sticanja antibiotske rezistencije je od ključne važnosti zbog omogućavanja efikasnijih tretmana protiv oboljenja izazvanih bakterijama. Bakterije antibiotsku rezistenciju mogu steći ili kroz genetičke mutacije ili horizontalnim transferom gena. Sticanje antibiotske rezistencije je visoko nepredvidiv proces zbog velikog broja stepeni slobode, usled čega se većina načina za precizno predviđanje antibiotske rezistencije predstavlja matematičkim modelima i njihovim implementacijama. Jedan matematički model koji obuhvata oba načina sticanja antibiotske rezistencije je analiziran, implementiran i optimizovan u sklopu ovog rada. Rezultat implementacije ovog modela je open-source softver TALOS, koji virtuelno simulira razvoj bakterijskih kolonija i antibiotske rezistencije unutar njih, kao i interakcije antibiotika sa tim bakterijskim kolonijama. U ovom softveru su izvršene simulacije, čiji su rezultati upoređeni sa rezultatima iz drugih radova, kao i sa drugim modelima.*

---

### Uvod

Antibiotska rezistencija predstavlja jedan od najvećih problema današnje medicine. Ubrzano povećanje broja sojeva rezistentnih na različite antibiotike izazvano je uglavnom nepravilnim i nepropisanim korišćenjem antibiotika. Antibiotska rezistencija se kod bakterija javlja ili kao

posledica nasumičnih mutacija ili prenosom genetičkih informacija iz rezistentnih sojeva. S obzirom na stohastičku prirodu sticanja antibiotske rezistencije i na veliki broj stepeni slobode, čak i na nivou bakterijske kolonije, ona se ne može efikasno predviđati u populacijama pacijenata (Čotrić 2016). Postoje brojna rešenja koja se danas koriste u biomedicinskim naukama za predikciju antibiotske rezistencije, u cilju sprečavanja epidemija i predviđanja efikasnosti antibiotika. Danas se radi na usavršavanju tih metoda predikcije kao i na simulaciji i objedinjavanju svih faktora koji utiču na sticanje rezistencije na antibiotike. Ovakve predikcije su najčešće predstavljene matematičkim modelima.

Ovaj rad predstavlja implementaciju jednog takvog matematičkog modela. Kao osnova uzet je matematički model opisan u literaturi (Gutiérrez 2015). Dati matematički model je zasnovan na ćelijskim automatima i genetičkim algoritmima. On je osmišljen kao virtualni simulator bakterijske kolonije u kojoj simulirane bakterije mogu da žive, umiru, razmnožavaju se i razmenjuju plazmide. Takođe, ovim modelom se simulira i delovanje antibiotika na bakterijske kolonije. Kao posledica bakterijske konjugacije, dolazi do nastanka antibiotske rezistencije, čije širenje zavisi od osobina okoline, kao što su selekциони pritisak antibiotika, količina nutrijenata i broj bakterija.

---

*Luka Velimirov (1999), Pančevo, Jovana Popovića 16, učenik 4. razreda Gimnazije „Uroš Predić” u Pančevu*

*Sofija Banjanin (2000), Zrenjanin, Pančevačka bb L1/19, učenica 3. razreda Zrenjaninske gimnazije*

*MENTORI:*

*Iva Veljković, student 2. godine  
Elektrotehničkog fakulteta Univerziteta u Beogradu*

*dr med. Ognjen Milićević, Medicinski fakultet  
Univerziteta u Beogradu*

Bakterijske kolonije su u Gutieresovom modelu simulirane heksagonalnim ćelijskim automatom, odnosno diskretnom mrežom kontinualnih heksagona. U svakom heksagonu, odnosno ćeliji, može biti samo jedna bakterija. Bakteriju odlikuju simulirani plazmidi, predstavljeni nizovima bitova, koji se nasumično određuju po stvaranju plazmida i oponašaju genetički kod, odnosno, bitovi su analozi nukleotidima u DNK. Bakterija u ovom modelu može imati F i T plazmide. Svaki od tih plazmida može postojati u više kopija u istoj bakteriji. T plazmidi sadrže 4 gena, od kojih je svaki zadužen za rezistenciju na određenu grupu antibiotika. Prva četiri bita plazmida predstavljaju promotor i ne mogu postojati dva plazmida sa istim promotorom. Okruženje je predstavljeno uz pomoć dva sloja, fizičkog i hemijskog. Fizički sloj je lociran na „vrhu” modela i on predstavlja fizička svojstva ćelije, odnosno prisustvo ili odsustvo bakterije na ćeliji. „Ispod” njega je hemijski, ili koncentracijski sloj, koji predstavlja hemijske osobine ćelije, odnosno koncentracije antibiotika i nutrijenata, ali i broj plazmida bakterije na toj ćeliji.

Simulacija opisana u modelu je vremenski diskretna, što znači da će ćelije menjati stanja u jednakim, uzastopnim vremenskim periodima, koji se zovu generacije. Na prelazu iz jedne u drugu generaciju, bakterije mogu učiniti nekoliko akcija. Mogu se podeliti, preneti plazmid konjugacijom ili umreti. Simulacija traje određen broj generacija, a broj generacija bitno utiče na ishod simulacije.

U ovom modelu postoje dva tipa bakterija: bakterije donori, koje prenose svoje plazmide na bakterije recipijente, i bakterije recipijenti, koje primaju plazmide, u cilju sticanja antibiotske rezistencije. Bitan deo modela predstavlja antibiotski podsloj, koji je zaslužen za razvijanje antibiotske rezistencije i kontrolu rasta bakterijske kolonije. Antibiotski podsloj predstavlja koncentraciju antibiotika na određenom delu medijuma, pri čemu antibiotik difunduje i širi se od početne lokacije. Nutrijentni podsloj predstavlja koncentraciju hranljivih materija na određenom delu medijuma i on je bitan jer predstavlja ograničavajući faktor na proliferaciju bakterija u koloniji, kao i na prenos plazmida. Naime, da bi se bakterije delile ili vršile konjugaciju, deo medijuma na kojem se nalaze mora imati dovoljnu količinu nutrijenata.

Bakterije odlučuju o izboru akcije tako što im se dodeljuje funkcija, u modelu nazvana članstvo (membership function). Ta funkcija određuje verovatnoću biranja neke akcije, kao što je razmnožavanje ili transfer plazmida. Ona zavisi od koncentracije posmatrane ćelije i koncentracije ćelija komšiluka.

Cilj ovog rada je osmišljanje i optimizacija softvera na osnovu matematičkog modela iz literature, uzimajući u obzir i uticaj horizontalnog transfera gena, kao i poređenje dobijenih podataka sa rezultatima *in vitro* eksperimenta radi dodatnog proveravanja njegove preciznosti. Ovaj softver se razlikuje od postojećih modela predikcije antibiotske rezistencije, jer povezuje uticaj genetičkih faktora, ali i uticaj nasumičnih mutacija na fenotipske osobine.

## Implementacija modela

Gutieresov matematički model je prilagođen i implementiran u programskom jeziku Python (3.7), u softver radnog imena TALOS. Kod je dostupan na GitHub-u: <https://github.com/OgnjenMilicevic/Petnica-BMD>. TALOS je virtuelni simulator bakterijskih kolonija zasnovan na ćelijskom automatu. On korisniku daje mogućnost da menja više polaznih parametara od kojih će zavisiti ishod simulacije (broj generacija, početni izgled kolonije, veličina matrice, stopa mutacija itd.). Rezultat simulacije je animirani grafički prikaz promene implementiranih slojeva kroz generacije.

Nekoliko svojstava izvornog Gutieresovog matematičkog modela je izmenjeno. Umesto modelovanja šestougaoonih ćelija, prvobitno su u našem modelu korišćene kvadratne ćelije koje bi oponašale šestougaoone komšiluke, ali takav pristup otežava tumačenje podataka, pa je korišćen osmostruki, odnosno Murov komšiluk (Moore neighborhood). Ovakav komšiluk efektivno čini matrice u implementaciji četvorougaoonim, umesto šestougaoonim. Za razliku od Gutieresovog modela u kojem svaka ćelija ćelijskog automata predstavlja pojedinačnu bakteriju, u autorskom modelu svaka ćelija u ćelijskom automatu predstavlja veći broj bakterija, koji je definisan koncentracijom.

Više svojstava iz originalnog modela je potpuno izbačeno (npr. rotiranje bakterije kao akcija koja traje jednu generaciju), zbog trivijalnosti ili nedovoljne biološke preciznosti tih svojstava.

Korisnik na početku bira veličinu matrice, odnosno dužinu ivice matrice, izraženu u broju ćelija. Potom se biraju i prostorni raspored i početna koncentracija bakterija. Implementirana su dva tipa početnih prostornih rasporeda, plankton i klaster. Plankton predstavlja nasumično postavljene bakterije na matrici, što odgovara većini slučajeva u prirodi. Klaster predstavlja raspored bakterija koji oponaša kružan agregat bakterija, koji odgovara gušće zbijenim kolonijama i bio-filmovima u prirodi. Klaster raspored je dobijen korišćenjem formule za krug, koji nije u potpunosti popunjen, već je određen broj bakterija rasut i van njega. Posle ovoga se definiše i prostorni raspored antibiotika. Definišu se i stope mutacija i konjugacije i prosečan broj plazmida, koji predstavljaju parametre specifične za različite bakterijske vrste, čijom se promenom menja i simulirana bakterijska vrsta.

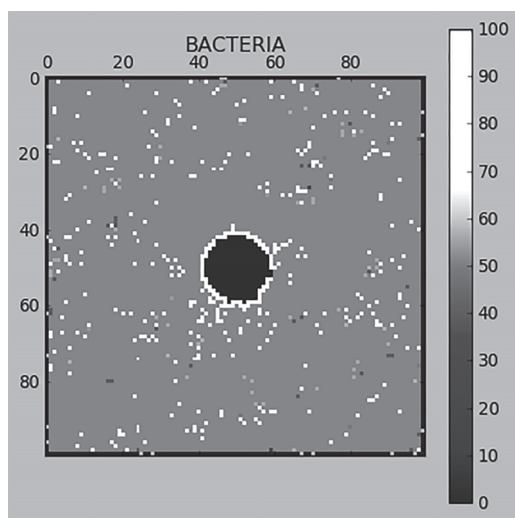
Umesto dva opisana sloja (fizičkog i hemijskog) iz izvornog modela, u TALOS-u postoje četiri sloja: bakterijski, antibiotski, nutritivni i plazmidski sloj. Ova četiri sloja su predstavljena dvodimenzionalnim, kvadratnim matricama veličine  $z \times z$ . Svaka matrica se sastoji od  $z^2$  diskretnih ćelija, kojima su, u zavisnosti od sloja, dodeljene različite vrednosti, koje se menjaju kroz generacije po pravilima. Problem ivičnih ćelija, koje nemaju svoj potpun komšiluk, je rešen tako što su ćelijama ivica bakterijskog sloja

date nulte vrednosti, pa na njih ne utiču pravila ćelijskog automata.

Bakterijski sloj (slika 1) nosi informacije o postojanju, odnosno nepostojanju bakterije na svakom polju matrice. TALOS je sposoban za simulaciju jedne bakterijske vrste po simulaciji. Svaka ćelija bakterijskog sloja nosi podatak o koncentraciji bakterija, izraženoj u procentima. Koncentracija bakterija je intenzivna fizička osobina, odnosno ne zavisi od veličine uzorka, stoga je broj jedinki na jednoj ćeliji bakterijskog sloja arbitraran. Ovaj pristup je odabran jer bi simuliranje pojedinačnih bakterija bilo neprecizno i neefikasno, kada se u obzir uzme uticaj pojedine bakterije na čitavu koloniju.

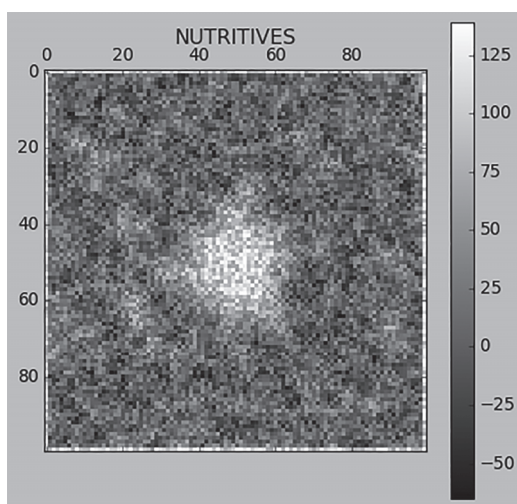
Nutritivni sloj (slika 2) nosi informaciju o količini hranljivih materija koje su dostupne bakterijama na odgovarajućoj ćeliji. Količina nutrijenata je izražena celim brojem. Količina nutrijenata se smanjuje kroz generacije u zavisnosti od koncentracije bakterija na toj ćeliji.

Plazmidski sloj (slika 3) nosi informaciju o broju i vrsti plazmida koje poseduju bakterije na jednoj ćeliji. Bakterije se razmnožavaju binarnom fisijom, kojom prenose plazmide na svoje potomke. Kao što je napomenuto, sve bakterije u jednoj ćeliji matrice su nastale od jedne majke ćelije, pa bakterije unutar jedne ćelije matrice imaju i iste plazmide. Svaka ćelija nosi informaciju o broju plazmida, tipu svakog



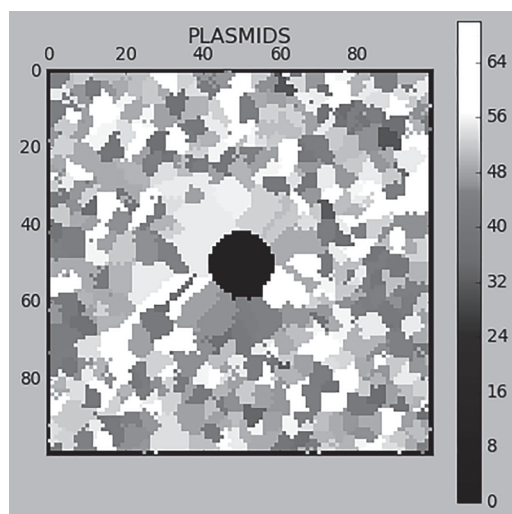
Slika 1. Prikaz bakterijskog sloja

Figure 1. Representation of the bacteria layer



Slika 2. Prikaz nutritivnog sloja

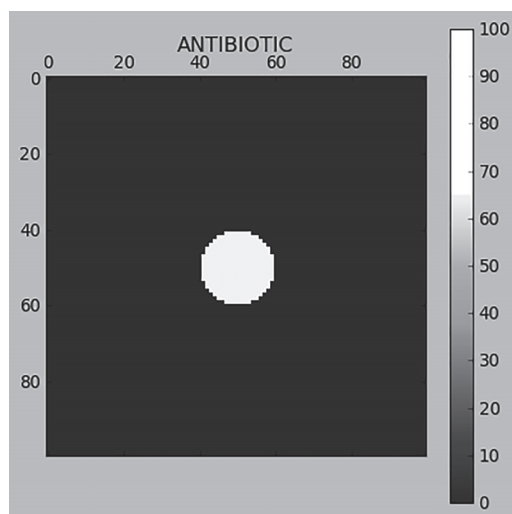
Figure 2. Representation of the nutrient layer



Slika 3. Prikaz plazmidskog sloja

Figure 3. Representation of the plasmid layer

plazmida i pseudogenomu svakog plazmida. Broj plazmida se računa po Poasonovoj raspodeli na osnovu prosečnog broja plazmida, koji se može promeniti u kodu, u zavisnosti od vrste bakterije koja se simulira. Broj plazmida se na ovaj način računa kako bi se simulirala genetička varijabilnost u broju i sastavu plazmida u različitim ćelijama iste vrste. Svaki plazmid može imati jedno od dve slovne vrednosti, F ili P. Skup svih plazmida u jednoj bakteriji je predstavljen nizom ovakvih karaktera. Svakom P plazmidu je pridružen i pseudogenom. Pseudogenom je niz bitova, odnosno binarnih stanja 1 ili 0, koji se nasumično generišu po nastanku plazmida. Rezistencija na antibiotik je u simulaciji definisana kao slaganje 6 od 64 bita, na određenom mestu u plazmidnom pseudogenomu, sa 6 arbitrarnih bitova definisanih u kodu. Ukoliko se ta dva niza poklapaju, bakterije sa takvim plazmidom će biti rezistentne na antibiotik. Pseudogenom je podložan tačkastim mutacijama, koje menjaju ili „flipuju” bit (engl. bit-flipping). Ovakve mutacije se događaju u skladu sa verovatnoćom koja se definiše na početku simulacije. Osim mutacijom, bakterije mogu steći antibiotsku rezistenciju i konjugacijom, odnosno od bakterije koja poseduje plazmid koji nosi gen za rezistenciju. Da bi bakterije mogle da vrše konjugaciju, moraju imati barem jedan F plazmid. Takve bakterije se zovu donori, dok su bakterije



Slika 4. Prikaz antibiotskog sloja

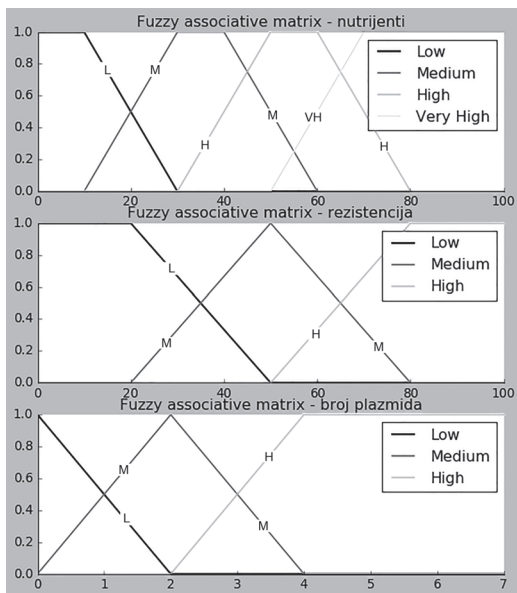
Figure 4. Representation of the antibiotic layer

koje nemaju F plazmide akceptori. F plazmid se može preneti konjugacijom.

Antibiotski sloj (slika 4) nosi informaciju o postojanju, odnosno nepostojanju antibiotika na svakom polju matrice, kao i o koncentraciji antibiotika izraženoj u procentima i njegovom prostornom rasporedu na matrici. Antibiotik može difundovati, odnosno povećavati površinu koju obuhvata ili biti stacionaran. TALOS je sposoban da simulira samo jednu vrstu antibiotika po simulaciji. Pre početka simulacije, bira se mehanizam rasprostiranja antibiotika, odnosno da li će mu se smanjivati aktivnost kroz vreme.

Definisanje svake ćelije na matrici se dešava svaki put nakon perioda jedne generacije. Slojevi su prostorno preklapljeni i ćelije sa istim koordinatama na različitim slojevima predstavljaju različite osobine iste ćelije. Te informacije predstavljaju osobine bakterija i njihovog okruženja, koje utiču na akcije koje će bakterije činiti kroz simulaciju, odnosno da li će bakterije umirati, deliti se ili konjugovati. Osim što na odabir akcije neke ćelije utiču osobine nje same, na nju utiču i osobine okolnih ćelija, odnosno komšiluka.

Osobine bakterija se menjaju kroz jednake, vremenski diskretne intervale, odnosno kroz generacije. Jedna generacija odgovara vrednosti  $t_d$ , odnosno vremena potrebnog da se broj bakterija udvostruči. Odabir akcije koju će bakterije

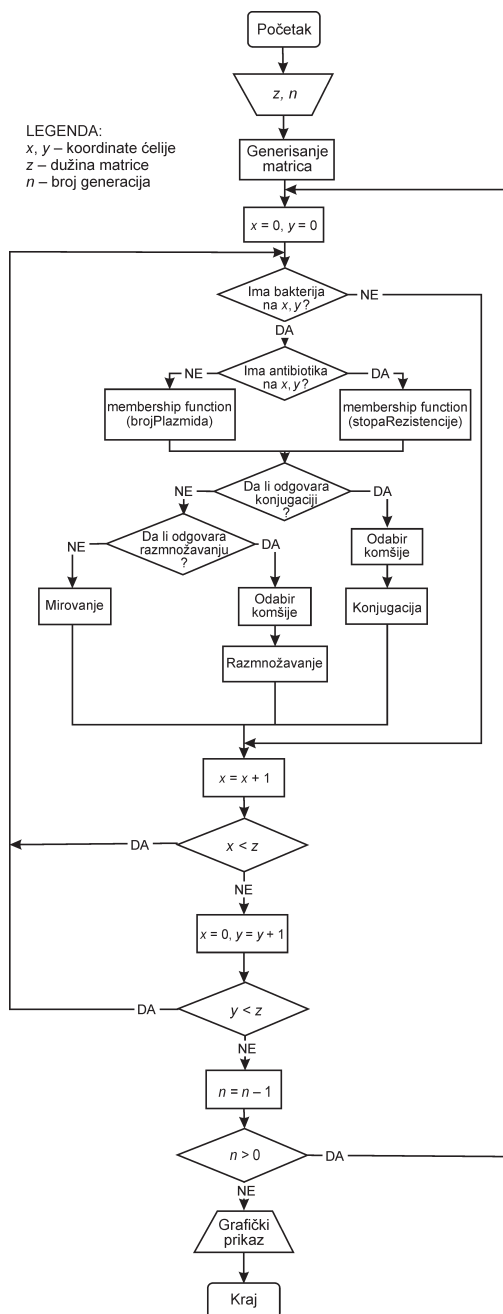


Slika 5. Prikaz fuzzy associative matrix pravila, po kojim membership\_Funkcija određuje akciju koju će ćelija izvršiti u narednoj generaciji. Sa slike se vidi da na to utiču količina nutrijenata, stepen rezistencije na antibiotik, koji zavisi od broja plazmida sa genima za rezistenciju, i od broja svih plazmida.

Figure 5. Display of fuzzy associative matrix rules, which were used to calculate membership\_Funkcija values of cells and thereby determine which action the cells would “choose” in the next generation. The picture indicates that the factors that influence the choice of actions are: degree of antibiotic resistance, which is determined by the number of plasmids with antibiotic resistance genes, nutrient availability and the sum of all plasmids.

određene ćelije izvršiti, bira se kroz funkciju članstva (engl. membership\_Funkcija), koja u zavisnosti od osobina ćelije i njenog komšiluka određuje šta će ona uraditi u narednoj generaciji. Ova funkcija se zasniva na rasplnutim (fazi) asocijativnim matricama (engl. fuzzy associative matrix), čija istinitosna vrednost nije nužno jedna od dve vrednosti (tačno ili netačno), već obuhvata i kontinualni prelaz od tačnog ka netačnom (slika 5).

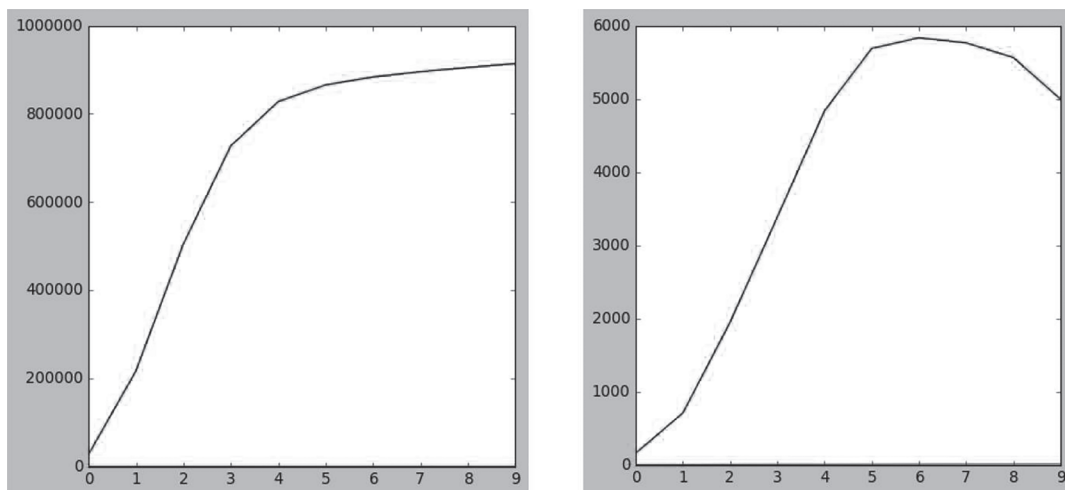
Algoritam po kojem se vrši izbor akcije ćelije u narednoj generaciji je prikazan na slici 6.



Slika 6. Prikaz algoritma određivanja akcije ćelije u ćelijskom automatu

Figure 6. Flowchart of the algorithm that determines cell action in cellular automaton





Slika 7. Funkcije rasta bakterija dobijena u TALOS-u, sa matricom veličine  $100 \times 100$  (levo) i matricom veličine  $10 \times 10$  (desno)

Figure 7. Growth functions obtained from TALOS, with matrix size  $100 \times 100$  (left) and matrix size  $10 \times 10$  (right)

## Rezultati testa i diskusija

TALOS je testiran na nekoliko načina, kako bi se utvrdila njegova preciznost pri simuliranju bakterijske konjugacije. Softver je više puta stavljen u rad sa arbitrarnim, različitim promenljivim vrednostima za broj generacija, koncentraciju bakterija i koncentraciju antibiotika. Mapiran je broj bakterija u svakoj generaciji, čime je dobijena zavisnost broja bakterija od vremena. Ova zavisnost je slična sigmoidnoj krivi rasta koja se sreće u *in vitro* uslovima, kao i u postojećim matematičkim modelima (Gutierrez 2015; Lopatkin *et al.* 2016). U simulaciji bez antibiotika, jasno se vide linearna, eksponencijalna i stacionarna faza, koje odgovaraju fazama rasta bakterija u *in vitro* uslovima (slika 7). To pokazuje da je TALOS sposoban da simulira rast bakterija u uslovima bez antibiotika.

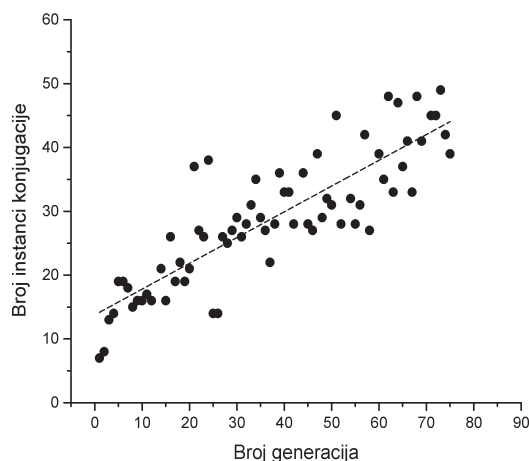
U TALOS-u je osmišljena simulacija zasnovana na podacima iz rada Alison Lopatkin i saradnika (Lopatkin *et al.* 2016). Naime, u navedenom radu opisan je model koji sistemom običnih diferencijalnih jednačina opisuje konjugacionu efikasnost u okruženju sa antibiotikom, odnosno broj izvršenih konjugacija između dve bakterije tokom 1 h, po mililitru podloge. Model

je upoređen sa eksperimentalnim podacima dobijenim uzgajanjem *E. coli* soja MG1655, pri čemu su bakterije donori posedovale mobilni plazmid pUA66T, a bakterije recipijenti posedovale pTetmCherry imobilne plazmide (detalji opisani u radu Lopatkin *et al.* 2016). U TALOS-u je u simulacijama koje su koristile arbitrarne ulazne podatke za veličinu matrice i broj generacija, a vrednost za stopu konjugacije iz navedenog rada, dobijena linearna zavisnost konjugacione efikasnosti od vremena (slika 8).

Na slici 9 prikazana je zavisnost broja transkonjuganata (bakterija koje su konjugacijom primile genetički materijal) od koncentracije bakterija, dobijeni simulacijama sa arbitrarnim ulaznim podacima za početnu koncentraciju bakterija. Zavisnost je linearna funkcija oblika:

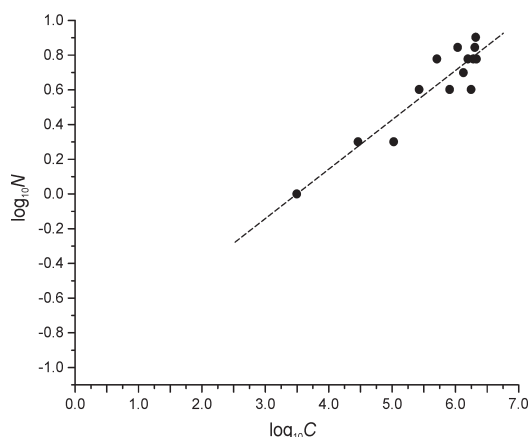
$$\log N = b \cdot \log C + a, \quad (1)$$

gde je  $N$  broj transkonjuganata, a  $C$  koncentracija bakterija. Dobijena funkcija je upoređena sa funkcijama dobijenim matematičkim modelom i *in vitro* eksperimentima iz rada Lopatkinove i saradnika (Lopatkin *et al.* 2016) (tabela 1). U opisanim simulacijama, koncentracija antibiotika je bila  $C_a = 0$ . Ovim poređenjem je zaključeno da TALOS simulira dinamiku bakterijske



Slika 8. Linearna regresija sa stopom konjugacije kao zavisnom promenljivom

Figure 8. Linear regression with conjugation rate as the dependent variable



Slika 9. Linearna regresija sa logaritmom broja transkonjuganata kao zavisnom promenljivom

Figure 9. Linear regression with the number of transconjugants as the dependent variable

konjugacije u sredini bez antibiotika, poput postojećeg modela i *in vitro* eksperimenata (*ibid.*).

Rezultati simulacija u kojima uticaj antibiotika nije bio zanemarljiv nisu bili konkluzivni. Iz toga je zaključeno da TALOS nije dovoljno precizan kada se radi o interakcijama antibiotika i bakterija. TALOS takođe nije sposoban da simulira složeniji uticaj antibiotika na konjugaciju.

Rezultati simulacija bi se mogli poboljšati daljim radom na modelu. Postoji nekoliko velikih problema sa TALOS-om. Izvršavanje koda je hronološko i linearno, pa će pri prolasku kroz pravila ćelijskog automata ćelije bliže koordinatnom početku imati prednost u izvršavanju akcije. Implementirana su samo dva faktora koji predstavljaju evolucionu pritisak i to su nutrijenti

i antibiotik, stoga se ne može očekivati velika preciznost u predviđanju kompleksnih mehanizama poput konjugacije i mutacija. Iako je implementiran, uticaj antibiotika na bakterije u modelu je veoma bazičan, i njegov mehanizam delovanja bi mogao da se poboljša, što bi svakako dovelo do povećanja ispravnosti simulacija. Bitan deo daljeg rada na modelu je usavršavanje funkcije odabira akcija u narednim generacijama po ugledu na žive sisteme, odnosno rad na smanjivanju predvidljivosti i plastičnosti te funkcije. Ovo bi se moglo izvesti korišćenjem setova podataka dobijenih iz laboratorijskih eksperimenata, prema kojima bi se modelovao precizniji softver. TALOS je ograničen i po pitanju broja mogućih različitih vrsta bakterija i antibiotika koji se mogu simulirati odjednom. Naime, za

Tabela 1. Uporedni prikaz parametara funkcije (1) dobijenih simulacijama u TALOS-u, sa odgovarajućim vrednostima u modelu i *in vitro* eksperimentima iz rada Lopatkin *et al.* (2016)

	TALOS	Lopatkin <i>et al.</i> 2016, matematički model	Lopatkin <i>et al.</i> 2016, <i>in vitro</i> eksperimenti
Koeficijent determinacije ( $R^2$ )	0.89	0.93	0.69
$a$	$-1.00 \pm 0.18$	-1.25	-1.41
$b$	$0.28 \pm 0.03$	0.9	0.63

sada su moguće simulacije samo kolonije izgrađene od jedne vrste bakterije, kao i uticaj jednog antibiotika na nju. Dalji rad na optimizaciji TALOS-a bi bio ključan, kako bi se on osposobio za lak i intuitivan rad korisnika.

## Zaključak

Kroz ovaj rad je implementiran, razrađen i poboljšan već postojeći matematički model bakterijske konjugacije, u čijoj je osnovi ćelijski automat. Rezultat implementacije je softver TALOS. TALOS je virtualni simulator bakterijskih kolonija koji može da simulira rast i interkolonijske odnose bakterija, kao i njihove pojedinačne promene kroz vreme. Poređenjem rezultata simulacija u TALOS-u sa podacima iz literature, zaključeno je da TALOS dovoljno precizno simulira rast bakterijskih kolonija koji bi se očekivao u *in vitro* uslovima. Simulacije koje se tiču uticaja antibiotika na bakterijske kolonije i konjugaciju dobijene radom u TALOS-u nisu dale iste rezultate koji su očekivani, što znači da TALOS nije dovoljno precizan da simulira složenije mehanizme antibiotika. Dalji rad na softveru bi omogućio njegovo usavršavanje, povećavanje preciznosti i veću dostupnost korisnicima.

**Zahvalnost.** Želimo da se zahvalimo mentorima Ivi Veljković i Ognjenu Milićeviću na uloženom trudu, energiji i vremenu koje su nam posvetili i mnogo nam pomogli u realizaciji našeg rada, kao i doprineli tome da nam u Petnici budu omogućeni najbolji uslovi za bavljenje bioinformatikom.

## Literatura

Gutierrez S. P. 2015. Model of bacterial conjugation using a cellular automaton and evolutionary computation. Magister thesis work. Universidad Nacional de Colombia Facultad de Ingeniería Departamento de Ingeniería de Sistemas e Industrial Bogotá D. C., Colombia

Čotrić M. 2016. Ćelijski automati i L-sistemi. Završni master rad. Univerzitet u Novom Sadu, Prirodno-matematički fakultet, Departman za fiziku i informatiku, Trg Dositeja Obradovića 3, 21000 Novi Sad

Lopatkin A., Huang S., Smith R., Srimani J., Sysoeva T., Bewick S., Karig D., You L. 2016. Antibiotics as a selective driver for conjugation dynamics. *Nature Microbiology*, **1** (6): 16044.

---

*Luka Velimirov and Sofija Banjanin*

## Implementation and Optimization of a Bacterial Conjugation Model Based on a Cellular Automaton – TALOS

TALOS is a bacterial colony simulator, based on the cellular automaton model. TALOS is an implementation of an already existing mathematical model of bacterial conjugation, that has been optimized and improved. The code is free to download at <https://github.com/OgnjenMilicevic/Petnica-BMD>. TALOS simulates interactions between different bacteria in a colony, such as conjugation, as well as changes through time of individual bacteria, such as reproduction, evolution etc. Results of simulations in TALOS are similar to results from *in vitro* experiments as well as other models, which shows that this software reliably simulates growth of bacterial colonies. A simulation was carried out in order to test and back up TALOS' ability to simulate and predict the influence of antibiotics on transfer of plasmids through conjugation. However, the results acquired using TALOS and the results acquired from *in vitro* experiments did not match up, which meant that TALOS was not precise enough to reliably predict antibiotic mechanisms. Further work on software would allow it to become more precise, stable and widely available for use.

