

Modelado y simulación del crecimiento microbiano basados en autómatas celulares

Hong Men y Xiaojuan Zhao

Escuela de Ingeniería de Automatización, Universidad Dianli del Noreste, Jilin 132012, China

Resumen: Para simular el proceso microevolutivo del crecimiento microbiano, [Métodos] en este estudio adoptamos autómatas celulares bidimensionales como espacio de crecimiento. Basándonos en el mecanismo evolutivo de las interacciones microbianas y célula-célula, adoptamos el modelo de vecindad de Moore y establecemos las reglas de transición. Finalmente, construimos el modelo de crecimiento microbiano. [Resultados] Este modelo describe las relaciones entre el crecimiento, la división y la muerte celular, y refleja eficazmente el efecto de inhibición espacial y la limitación del sustrato. [Conclusiones] Los resultados de la simulación muestran que el modelo de autómatas celulares no solo es consistente con el modelo cinético microbiano clásico, sino que también permite simular el crecimiento y la evolución microbiana.

Palabras clave: Modelo de autómatas celulares, efecto de limitación del sustrato, efecto de inhibición espacial, reglas de transición

INTRODUCCIÓN

La investigación de la evolución y el crecimiento de células microbianas individuales influye en la mejora de la producción microbiana y en la optimización de las condiciones de cultivo. El modelo matemático constituye una herramienta valiosa para la simulación del crecimiento microbiano.

El modelo clásico de cinética microbiana (Chunrong, 2004) utiliza ecuaciones diferenciales continuas, mientras que el modelo de crecimiento microbiano emplea la ecuación de Monod. Se asume que la tasa de crecimiento microbiano es proporcional a la tasa de consumo de sustrato, lo que permite describir la cinética de crecimiento y eliminación de sustrato desde una perspectiva macroscópica. Sin embargo, dado que el crecimiento de los microorganismos implica aspectos microscópicos, como los mecanismos de evolución microbiana y las características microbianas (diversidad, aleatoriedad, sensibilidad) en sistemas complejos, es necesario considerarlo desde una perspectiva microscópica. No obstante, los modelos computacionales existentes se centran actualmente en el análisis desde esta perspectiva, como los modelos discretos (Saadia y Marie, 2002) y el modelo de comunicación por difusión (Fogedby, 1991), basado en el crecimiento controlado por la difusión de nutrientes. Estos modelos consideran menos factores y su alcance de investigación es limitado.

El modelo de autómatas celulares (Heiko et al., 1998) se basa en un conjunto muy limitado de reglas, pero muestra la diversidad del comportamiento de crecimiento microbiano (crecimiento, declive y desaparición de células microbianas, etc.). Se fundamenta en conclusiones cualitativas de la biología para diseñar reglas de evolución local sencillas que permitan examinar las características de los microorganismos, ofreciendo así un modelo teórico de autómatas celulares para el modelado y la simulación de sistemas complejos. Asimismo, reviste especial importancia para la investigación del proceso de microevolución de los microorganismos en sistemas complejos.

Este estudio establece el modelo CA del crecimiento microbiano y simula el proceso de evolución del crecimiento microbiano. Asimismo, investiga la influencia del efecto de limitación del sustrato y el efecto de inhibición espacial en dicho proceso evolutivo.

COMPOSICIÓN DEL MODELO CA

Este estudio propone un espacio de autómatas celulares bidimensional (Picioreanu et al., 2000) como espacio de crecimiento del modelo CA y cada célula tiene un estado diferente. El proceso de evolución microbiana es un proceso de conversión en el que el estado de la célula cambia constantemente. El modelo de crecimiento microbiano consta de cinco elementos:

$$A = \{t, \text{Celda}, \text{EspacioCelular}, \text{Vecindarios}, \text{Reglas}\}$$

t	= Tiempo discreto
Célula	= Las celdas
Espacio celular	= Conjunto de todas las celdas del modelo
Barrios	= Vecindad de las células del modelo
Normas	= Las reglas en evolución de las células

El tiempo discreto del modelo CA: El ciclo de crecimiento microbiano T debe discretizarse, cada tiempo discreto

$t = kT_0$ $k = \{0, 1, 2, \dots\}$ es una secuencia de tiempo discreto, T_0 es intervalo de tiempo discreto.

La celda y el espacio celular del modelo CA: El modelo CA bidimensional del espacio celular es un plano que constituye un sistema de coordenadas bidimensional.

$O(i, j), \text{Cell}(i, j)$ está ubicado en (i, j) , Es $\text{Cellspace} = \{\text{Cell}(i, j) \mid i, j \in \{0, 1, 2, \dots\}\}$.

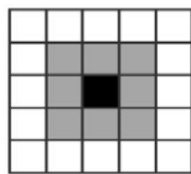


Figura 1: Barrio de Moore

El vecindario celular del modelo CA: El vecindario celular del modelo CA es $V(\text{Cell}(i, j))$, que muestra el rango de evolución de las reglas de evolución del modelo.

El estudio adopta el vecindario de Moore. Existen ocho vecindarios celulares para espacios bidimensionales, como se muestra en la Fig. 1.

Estado celular del modelo CA: Cada célula en el modelo CA tiene diferentes estados. En la simulación, asegúrese de que la célula (i, j) se encuentre en el estado $S_{ij}(t)$ en el instante t , y que $S_{ij}(t)$ tenga tres valores de estado diferentes: $S_{ij}(t) = 1$ indica el estado de célula vacía o muerta, $S_{ij}(t) = 2$ indica el estado de división, $S_{ij}(t) = 3$ denota estado de crecimiento.

MODELADO DE LA CA MICROBIANA

En el proceso de crecimiento y reproducción microbiana, el sistema presenta una gran cantidad de sustrato al inicio. Con el paso del tiempo, la disponibilidad de sustrato disminuye. Esta competencia por el sustrato ralentiza el crecimiento de los microorganismos; este fenómeno se conoce como limitación del sustrato. Asimismo, a medida que las células crecen y se dividen, el área disponible se reduce, lo que disminuye la región de crecimiento (De Beer et al., 1994). Cuando la superficie celular está completamente ocupada, el crecimiento y la división se detienen; este fenómeno se denomina inhibición espacial (Lacasta et al., 1999).

El modelo CA bidimensional que este estudio

La propuesta considera principalmente el efecto de limitación del sustrato y el efecto de inhibición espacial en el proceso de evolución microbiana.

El crecimiento microbiano se organiza en una cuadrícula bidimensional denominada $(L_i \times L_j)$. La célula se representa mediante un vector en la cuadrícula. Su ubicación se muestra mediante las coordenadas (i, j) y el estado de la célula en la posición (i, j) se indica mediante el vector. El espacio de estados del sistema es: $(0, 1, 2)$ (vacío, división, crecimiento). La vecindad de las celdas se selecciona según la vecindad de Moore cuando $r = 1$. De acuerdo con ciertas reglas, las celdas en la cuadrícula crecen, se dividen o mueren.

Efecto de limitación del sustrato: Se considera que la sustancia está compuesta por partículas que solo poseen masa pero no volumen.

En la ubicación de coordenadas (i, j) , existen x_t partículas de sustrato. La difusión de la sustancia dentro de una cuadrícula equivale a múltiples caminatas aleatorias de partículas. Este estudio

El modelo HPP, basado en un autómata de gas de red discreta (Feng y Tao, 2001), se utiliza para la descripción. Para que cada partícula pueda seleccionar una nueva dirección permitida por la red, el modelo incorpora un movimiento aleatorio que describe la difusión de la matriz.

Una célula en crecimiento se transforma en una célula en división tras incorporar una matriz extracelular. Si la célula vecina a la célula en división no está completamente ocupada, esta seleccionará aleatoriamente una célula vacía para dividirse. Tras la división, la célula en división se transforma en una célula en crecimiento. Cada célula en crecimiento tiene un tiempo de supervivencia determinado.

Reglas de la evolución microbiana:

$$S_{ij}(t+1) = \begin{cases} 2 & \text{if } (S_{ij}(t) = 1 \text{ and } N_{ij}(t) \geq N_0) \\ 1 & \text{if } (S_{ij}(t) = 2 \text{ and } N_{ij}(t) \geq N_0) \\ 0 & \text{if } (S_{ij}(t) = 3 \text{ and } N_{ij}(t) \geq N_0) \end{cases} \quad (1)$$

Efecto de inhibición espacial: El efecto de inhibición espacial se debe a la competencia por el espacio de crecimiento de las células microbianas. Para crecer y dividirse, un microorganismo debe adherirse a una superficie. Una vez que lo hace, las células comienzan a dividirse y, tras varias divisiones, forman una pequeña colonia. Este resultado conlleva la disminución del espacio disponible a medida que la célula se divide y crece. Finalmente, el crecimiento de todo el microorganismo comienza a disminuir. Cuando toda la superficie esté ocupada, el crecimiento y la división se detendrán.

El estado microbiano se divide en división y crecimiento. La célula en división responde de manera diferente según las condiciones de su entorno. Si el número de células vecinas supera un cierto umbral, el efecto de infestación espacial provoca que la célula en división deje de dividirse y pase a la fase de crecimiento. Cuando el número de células vecinas es inferior al umbral, la célula en división comienza a dividirse con cierta probabilidad. Este estudio propone un mecanismo probabilístico porque, incluso en condiciones ideales, existen interacciones complejas entre los individuos. El mecanismo probabilístico no solo refleja el mecanismo microscópico de la evolución microbiana, sino que también mejora la adaptabilidad del modelo.

En espacios bidimensionales, el crecimiento microbiano está influenciado por las redes de vecindad de Moore de 8 niveles.

$N_{ij}(t)$ representa el número de células cuando

El estado del vecindario es 1 en t , $N_{ij}(t) = 2$ representa el número de celdas cuando el estado del vecindario es 2 en t . N_0

es el umbral, que refleja el efecto inhibitorio del crecimiento microbiano.

De acuerdo con la descripción anterior, este estudio diseña las siguientes reglas de evolución parcial del modelo CA:

$$\text{Si } S_{ij}(t) = 0, (t) > N_0 \text{ entonces } S_{ij}(t+1) = 1$$

entonces la probabilidad de $S_{ij}(t) = 2$ es P_j

$$\text{Si } S_{ij}(t) = 1, y N_{ij}(t) + N_{ij}(t+1) > N_0 \text{ entonces } S_{ij}(t+1) = 2;$$

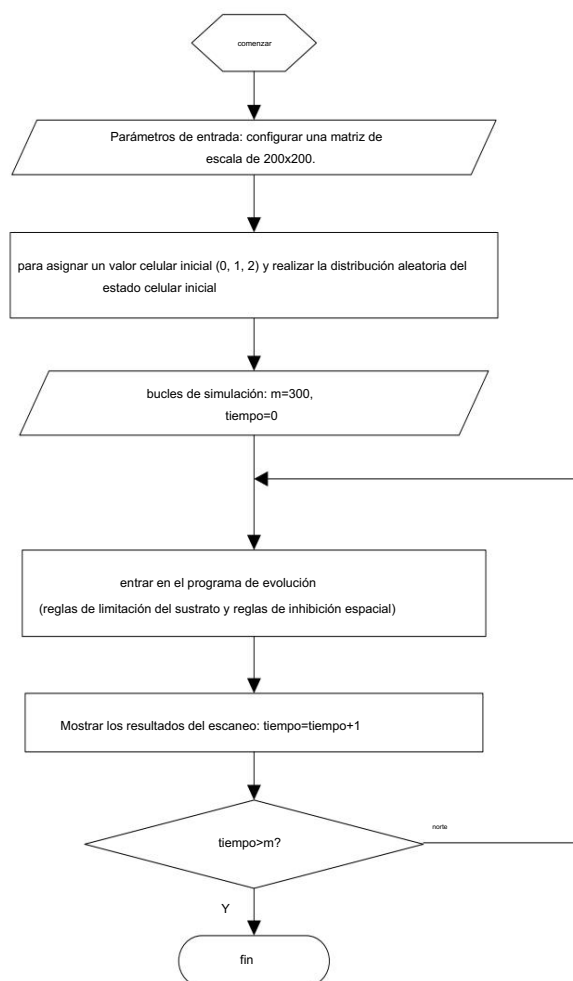


Figura 2: Diagrama de flujo de simulación del modelo CA

$$N_{ij}(t) = 2, \text{ y } N(i, j)1(t) = N(i, j)2(t) + N(i, j)1(t) \leq N_{ij}(t)$$

entonces la probabilidad de $S_{ij}(t) = 1$, es p_j .

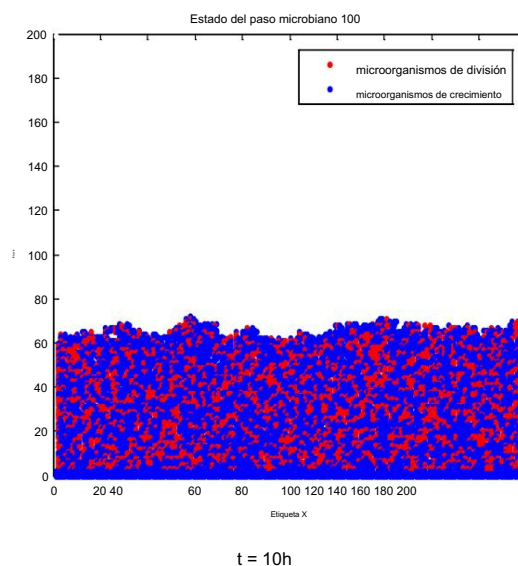
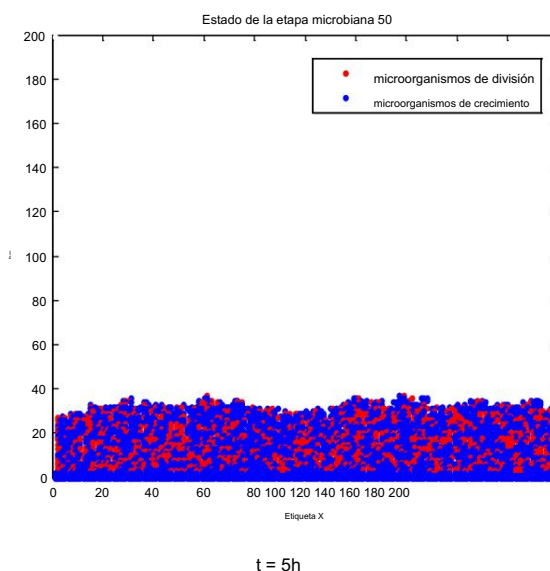
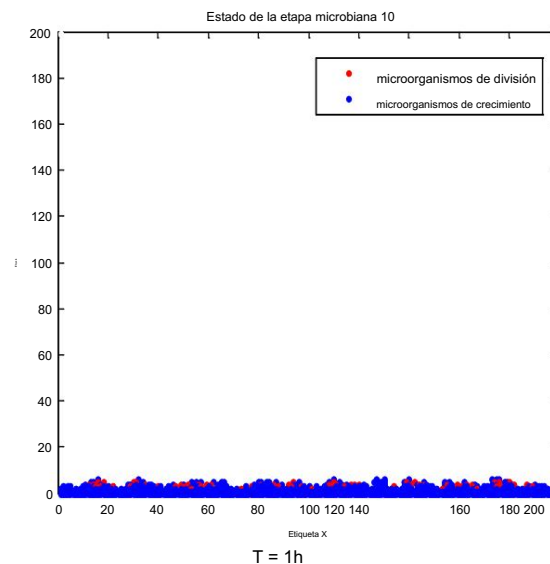
Diagrama de flujo de simulación del modelo CA: En la simulación del modelo CA bidimensional, se considera de forma integral la influencia del efecto de limitación del sustrato y el efecto de inhibición espacial en la evolución microbiana. La figura 2 muestra el diagrama de flujo establecido:

RESULTADOS DE LA SIMULACIÓN Y DISCUSIÓN

Según referencias y experiencias, y en combinación con el mecanismo de crecimiento microbiano, los parámetros iniciales (Naigong y Ruan, 2004a) se establecen como sigue: la concentración inicial de la sustancia es

$s(0) = 60 \text{ g / L}$, la concentración inicial microbiana es

$x(0) = 6 \text{ g / L}$. Según el diagrama de flujo de la simulación.



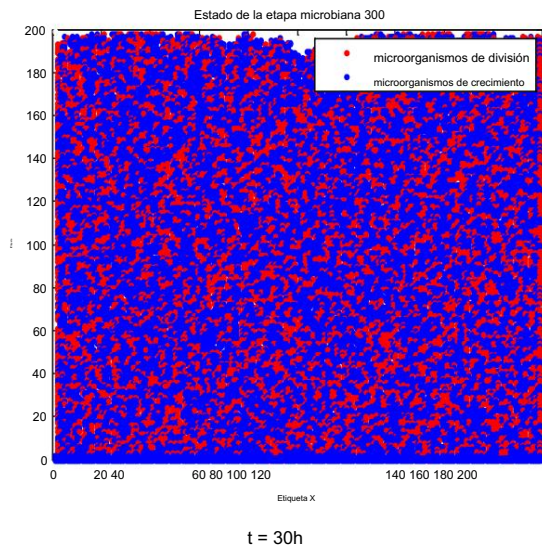


Figura 3: Resultado del proceso de evolución microbiana con el paso del tiempo

del modelo CA", escribiremos el programa y manipularemos el experimento de simulación.

El proceso de evolución microbiana: La figura 3 muestra el resultado del proceso de evolución microbiana con el paso del tiempo.

En la figura 3 se observa que la distribución microbiana se amplía progresivamente y su concentración aumenta gradualmente con el tiempo, lo que indica que los microorganismos crecen y se reproducen continuamente. Debido al efecto de inhibición espacial, la velocidad de crecimiento en las áreas azules (células en división) es notablemente mayor que en las áreas rojas (células en crecimiento). Asimismo, debido al efecto de limitación del sustrato, la tasa de crecimiento microbiano en el periodo inicial es considerablemente menor que en el periodo posterior.

Cuando $t = 30 \text{ h}$, los microorganismos llenan el espacio bidimensional del modelo CA, lo que ilustra que la concentración microbiana ha alcanzado su máximo.

En la figura 3 podemos ver que el modelo CA simula mejor el crecimiento de los microorganismos y el proceso de evolución.

Efecto de inhibición espacial microbiana: En los experimentos de simulación, este estudio utiliza diferentes combinaciones de N_0 y probabilidad para investigar el efecto de inhibición espacial del crecimiento microbiano. Con el aumento de N_0 , el efecto de inhibición espacial entre las células se debilita gradualmente; cuando $N_0 = 2$, el efecto de inhibición espacial es muy fuerte y el crecimiento microbiano es lento; cuando $N_0 = 3$, el efecto de inhibición espacial disminuye. $N_0 = 3$, el efecto de inhibición espacial se debilita gradualmente; $4 \leq N_0$, el efecto es aún más débil. La figura 4 muestra el efecto de

limitación del sustrato microbiano: en la curva de concentración microbiana con el tiempo, durante la simulación, el estudio selecciona el material Sea la probabilidad $P_1 = 0.5$, $P_2 = 0.25$, $P_3 = 0.125$ y

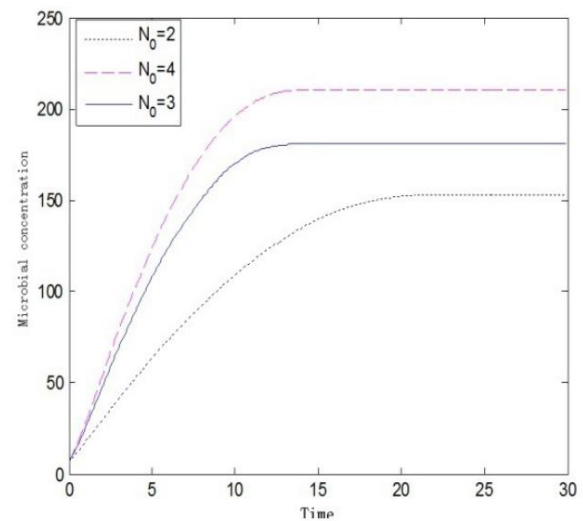


Figura 4: Curva de concentración microbiana

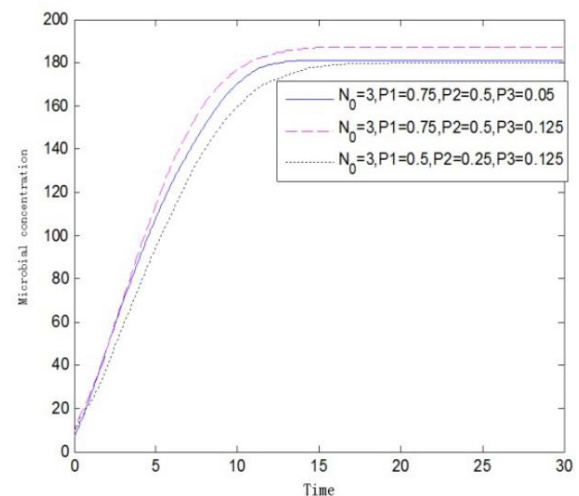


Figura 5: La concentración microbiana cambia con el tiempo bajo tres probabilidades diferentes.

diferentes N_0 . De la figura 4 podemos ver que como N_0

A medida que aumenta gradualmente, el efecto de inhibición espacial disminuye, el proceso de crecimiento microbiano se acelera y la concentración microbiana aumenta.

La figura 5 muestra la variación de la concentración microbiana con el tiempo bajo tres probabilidades diferentes cuando $N_0 = 3$. Como se observa en la figura 5, incluso al seleccionar el mismo N_0 pero distinta probabilidad, persiste una diferencia en el proceso de crecimiento microbiano. El mecanismo probabilístico no solo representa el micromecanismo de la evolución microbiana, sino que también dota al modelo de mayor adaptabilidad. Solo al combinarlo con experimentos biológicos reales podremos lograr un mayor progreso.

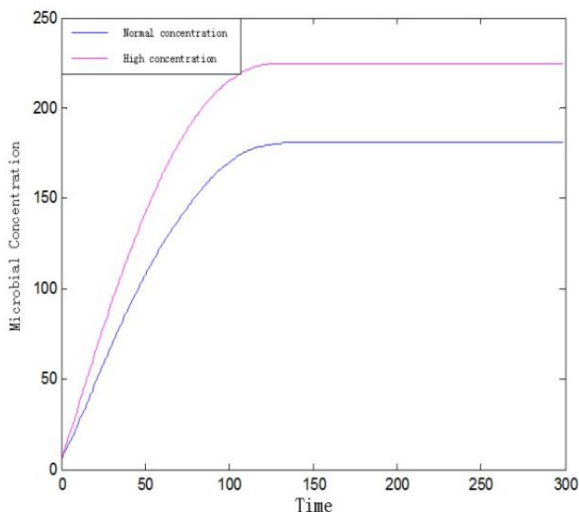


Figura 6: Gráfico de análisis del efecto de limitación del sustrato

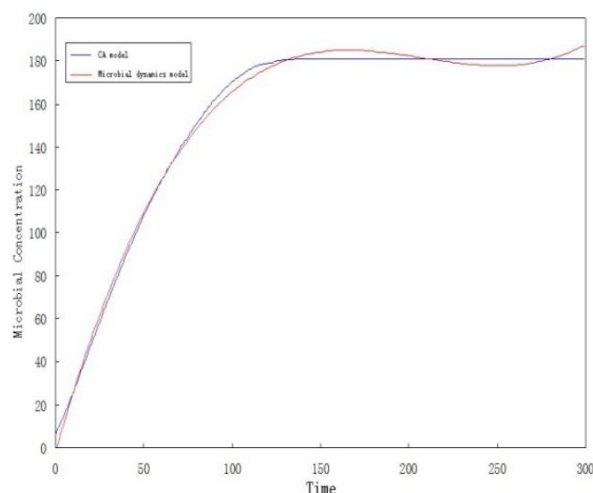


Figura 7: Comparación de los resultados de la simulación del modelo CA microbiano y los resultados de la simulación del modelo cinético

La concentración $s_1(0) = 60 \text{ g/L}$ y $s_2(0) = 70 \text{ g/L}$, y la concentración inicial microbiana $x(0) = 6 \text{ g/L}$, se muestran en la figura 6.

Como se puede observar en la figura 6, debido al efecto de limitación del sustrato, cuanto mayor es la concentración del material, más rápido es el crecimiento de la colonia y más se aproxima la densificación microbiana.

COMPARACIONES ENTRE EL MODELO CA Y MODELO CINÉTICO

Fórmula clásica de cinética microbiana (Ngqin, 2006):

$$m = m_0 + \frac{\mu m_0}{k} (1 - e^{-k t}) \quad (2)$$

m = Biomasa microbiana
 m_0 = Biomasa inicial
 t = Tiempo

μ = Concentración microbiana
 h = Altura de la colonia
 μ = Tasa de crecimiento microbiano
 r_0 = Radio microbiano inicial
 $Or k$ = Factor aleatorio

Los parámetros principales del modelo cinético se refieren a Hardy et al. (1976) y Naigong y Ruan (2004b), como fórmula:

$$3.61458 \times 10^{-2} + 29.24 \times 10^{-2} + m \times t \times \dots \quad (3)$$

Realice una comparación entre los resultados de la simulación del modelo CA microbiano y los resultados de la simulación del modelo cinético microbiano; los resultados se muestran en la figura 7.

Este estudio utiliza el coeficiente de correlación para analizar la similitud entre los dos modelos. La fórmula es la siguiente:

$$R = \frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})(y_i - \bar{y})}{\sqrt{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2 \sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2}} \quad (4)$$

$R = 0.9965$, ilustra los dos tipos de modelo. resultado con alta similitud y consistencia.

CONCLUSIÓN

Este estudio construye un modelo de crecimiento de microorganismos. Basándonos en el análisis de componentes principales, las conclusiones principales son las siguientes:

El modelo de autómatas celulares (CA) permite simular el proceso evolutivo del crecimiento microbiano al expresar la relación entre el crecimiento, la división y la muerte celular. El modelo CA refleja eficazmente el efecto de inhibición espacial en el proceso de crecimiento microbiano. Cuanto menor sea este efecto, mayor será la velocidad de crecimiento microbiano. El modelo CA también refleja eficazmente el efecto de limitación del sustrato en el proceso de crecimiento microbiano. La tasa de crecimiento en la etapa inicial de la evolución es mayor que en la etapa posterior. Es decir, a mayor concentración de sustrato microbiano, mayor será la velocidad de propagación microbiana.

RECONOCIMIENTO

Este estudio está financiado tanto por el Programa Nacional de Investigación Básica de China (Programa 973, NO.2007CB206904) a Hong Men como por la Fundación Nacional de Ciencias Naturales de China (NO.51076025).

REFERENCIAS

- Chunrong, Z., 2004. Modelo de dinámica microbiana [M]. Editorial de la Industria Química, Pekín.
- De Beer, D., P. Stoodley, F. Roe y Z. Lewandowski, 1994. Efectos de las estructuras de biopelículas sobre la distribución de oxígeno y el transporte de masa [J]. Biotechnol. Bioeng., 43: 1131-1138.

Feng, Z. y Z. Tao, 2001. Modelo de autómatas celulares del patrón biológico (II): El patrón de crecimiento de la colonia bacteriana [J]. J. Biomed. Eng., 24(4): 820-823.

Fogedby, HC, 1991. Modelado del crecimiento fractal de *Bacillus subtilis* en placas de agar [J]. J. Phys. Soc. Jpn., 60: 704-709.

Hardy, J., O. De Pazzis y Y. Pomeau, 1976. Dinámica molecular de un gas de red clásico: Propiedades de transporte y función de correlación temporal. Phys. Rev. A, 1949-1961.

Heiko, B., WB Paul y K. Wolfgang, 1998. Modelos de autómatas celulares para la dinámica de la vegetación [J]. Ecol. Model., 107: 113-125.

Lacasta, AM, IR Cantalapiedra, CE Auguet, A. Peñaranda y L. Ramírez-Piscina, 1999. Modelado de patrones espaciotemporales en colonias bacterianas. Phys. Rev. E, 59: 7036-7041.

Naigong, Y. y X. Ruan, 2004a. El modelo de autómatas celulares de la simulación del proceso de fermentación de penicilina [J]. J. Biol. Phys., 20(2): 155-161.

Naigong, Y. y X. Ruan, 2004b. Aplicación de autómatas celulares y modelado y simulación del crecimiento de colonias bacterianas [J]. J. Syst. Simul., 12: 2651-2654.

Ngqin, C., 2006. Investigación del método de autómatas celulares de sistemas complejos [D]. Universidad de Ciencia y Tecnología de Huazhong, China.

Picioreanu, C., MC Van Loosdrecht y JJ Heijnen, 2000. Efecto del transporte de sustrato por difusión y convección en la formación de estructuras de biopelículas: un estudio de modelado bidimensional [J]. Biotecnología. Bioing., 69: 504-515.

Saadia, A. y C. Marie, 2002. Modelado de la dinámica de la vegetación: un método para acoplar la dinámica local y espacial [J]. Ecol. Model., 154: 237-249.