УДК 519.95

ДИСКРЕТНАЯ МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ФОРМООБРАЗОВАНИЯ КОЛОНИИ МИКРООРГАНИЗМОВ, РАСТУЩИХ НА ПЛОСКОСТИ

© Д.В. Слетков, А.А. Арзамасцев

Sletkov D.V., Arzamastsev A.A. A discrete mathematical model for the morphogenesis of a microorganism population growing on the plane. A discrete mathematical model is proposed, which makes it possible

Целью данной работы является построение дискретной модели роста микроорганизмов на плоскости.

Выбор в качестве модели дискретного представления объекта обусловлен следующими причинами:

– вид реальной колонии микроорганизмов, растущей на плоскости, представляет собой дискретную картину, состоящую из отдельных элементов – клеток; поэтому дискретное представление в большей степени адекватно реальному объекту, чем непрерывное;

– при таком представлении возможно рассмотрение процессов для каждой клетки, в то время как в непрерывной модели можно говорить лишь об осредненных характеристиках колонии или ее части;

– дискретное представление объекта существенно упрощает процедуру расчета фрактальной размерности изображения; поскольку одной из задач исследования является получение связи между морфологическими характеристиками колонии микроорганизмов и фрактальной размерностью изображения, дискретное представление упрощает решение данной проблемы.

Объект моделирования. В качестве объекта моделирования выбрана колония микроорганизмов одного вида, растущая на плоской твердой основе (питательной среде). Область роста колонии представляет собой ограниченную часть плоскости. Процессы роста колонии и деления клеток происходят на поверхности среды. Потребление питательного вещества (субстрата) каждой клеткой происходит из среды, расположенной с ней в непосредственной близости. Концентрация субстрата в начале процесса обычно бывает постоянной по всей области. В процессе роста клетки концентрация питательного вещества в области, непосредственно к ней прилегающей, снижается. Однако со временем может происходить ее восполнение в результате диффузии из соседних областей. Для каждой системы «микроорганизмы – субстрат» существует свой набор кинетических параметров, характеризующих скорости роста и деления клеток, потребления субстрата, отмирания клеток, диффузии субстрата.

Основные допущения модели и их реализуемость.

1. Область распространения микроорганизмов представляет ограниченную часть плоскости с нанесенной дискретной сеткой. Ее можно представить в виде квадратной матрицы, состоящей из ячеек размером $N\times N$ (реально используется 100×100 ячеек, но при необходимости размер матрицы может быть изменен). Такое представление хорошо соответствует росту реальных колоний микроорганизмов на твердых субстратах.

2. Единицей времени в модели является одна итерация; все временные параметры в модели задаются в количестве итераций. Отсчет времени начинается с нуля итераций.

3. Среда (питательное вещество) распределена по ячейкам области распространения; количество питательного вещества в начальный момент времени может быть задано как различным для каждой ячейки (задается распределением $Q_0^{(i,j)}$, где (i, j) – координаты ячейки), так и одинаковым для всех ячеек Q_0.

4. Микроорганизм потребляет питательное вещество, которое находится в его ячейке; потреблять питательное вещество из других ячеек он не может. За одну итерацию микроорганизм потребляет ΔQ питательного вещества. Такое представление хорошо соответствует реальной ситуации, при которой микроорганизм, растущий на твердом субстрате, потребляет его лишь из близлежащей области.

5. Диффузия питательного вещества в системе задается посредством массопереноса из соседних ячеек, который происходит на каждой итерации. Колонии микроорганизмов могут расти на различных «твердых» средах, каждая из которых имеет различные физико-химические показатели. Таким образом, диффузия в различных средах будет происходить с различной скоростью; этой скорости в модели соответствует коэффициент диффузии η. Диффузионный массоперенос осуществляется согласно уравнениям:

$$\Delta Q_1 = (Q_2 - Q_1)\,\eta,$$

$$\Delta Q_2 = (Q_1 - Q_2)\,\eta,$$

где ΔQ_1 и ΔQ_2 – количество питательного вещества, перенесенного из ячейки 2 в 1 и 1 в 2 соответственно. Для каждой ячейки диффузионный массоперенос осуществляется только в четыре (две по вертикали и две по горизонтали) ближайших ячейки (см. рис. 1. (1)). Если ячейка находится на границе области распространения или является угловой, то таких ячеек может быть две или три (см. рис. 1. (2) и (3)). Это объясняется тем, что для массопереноса необходимо взаимосоприкосновение ячеек, которое достигается лишь в случаях, показанных на рис. 1.

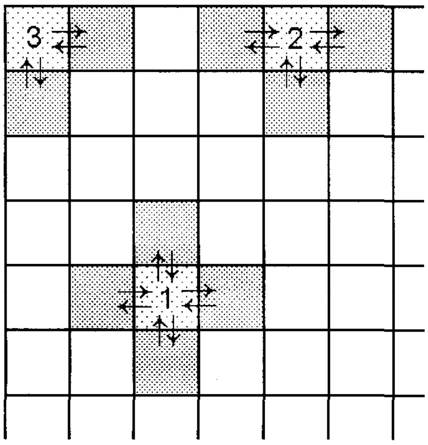

Рис. 1. Схема массопереноса для различных ячеек области распространения: 1 – для ячейки, находящейся внутри области; 2 – для ячейки, находящейся на границе области; 3 – для угловой ячейки

6. Количество питательного вещества в системе (ячейках) может быть восполнено извне, что позволяет моделировать незамкнутую систему, сообщающуюся с внешней средой. Поступление питательного вещества из внешней среды в одну ячейку за одну итерацию задается распределением $\Delta Q_+^{(i,j)}$, где (i,j) – координаты ячейки, в которую поступает питательное вещество. Если данный параметр одинаков для всех ячеек, то он обозначается как ΔQ_+. Восполнение питательного вещества происходит с первой итерации.

7. Уравнение материального баланса для ячейки (i,j) для итерации t задается уравнением:

$$Q_t^{(i,j)} = Q_{t-1}^{(i,j)} - \delta(i,j)\Delta Q_- + \Delta Q_+^{(i,j)} + \Delta Q_t^d,$$

где $\delta(i,j)$ – функция наличия микроорганизма в ячейке (i,j); она равняется 1, если в ячейке (i,j) имеется микроорганизм, 0, если его там нет; ΔQ_t^d – диффузионный массоперенос.

8. Одна клетка занимает одну ячейку области распространения. Пока данная клетка жива, данную ячейку другая клетка занять не может. Клетка неподвижна в течение своей жизни, это объясняется тем, что моделируется выращивание колонии микроорганизмов на «твердых» средах, на которых они не могут перемещаться.

9. Изменение формы колонии происходит только за счет размножения клеток. В процессе размножения дочерний микроорганизм занимает одну из 4-х ближайших ячеек, если он располагается по внутренней ячейке, одну из трех или одну из двух ячеек, если он находится на границе области распространения или в угловой ячейке (рис. 2). Ячейка может быть занята дочерней клеткой лишь при условии, что в ней нет другого микроорганизма. Поскольку для образования дочерней клетки необходим контакт двух ячеек, процесс размножения возможен только для ячеек, соприкасающихся по горизонтали или по вертикали (рис. 2).

При наличии нескольких свободных ячеек вероятность выбора места дочерней клеткой зависит от количества питательного вещества, находящегося в ячейке. Чем больше питательного вещества в ячейке, тем выше вероятность того, что дочерняя клетка займет эту ячейку.

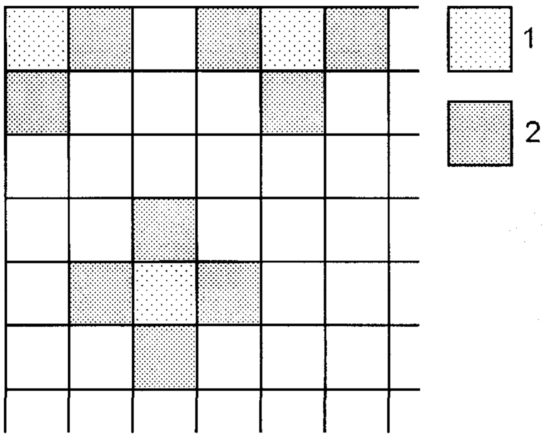

Рис. 2. Положения материнской клетки (1) и возможные расположения дочерних клеток (2)

Если рядом с родительским микроорганизмом нет свободной ячейки, размножения клетки не происходит. Размножение осуществляется за одну итерацию. Возраст дочерней клетки считается с момента деления. Деление на возрасте родительской клетки не сказывается.

Промежуток времени между делениями микроорганизма задается распределением вероятности $P(\tau_d)$ со средним значением τ_d. Время следующего деления клетки высчитывается в начальный момент времени и после каждого процесса деления. Если клетка готова к делению, а рядом с ней нет свободных ячеек (т. е. деление клетки на данной итерации невозможно), то на следующей итерации клетка сохраняет способность к делению. Данное допущение соответствует механизму асимметричного деления, характерного для многих микроорганизмов.

10. Максимальная продолжительность жизни клетки задается распределением вероятности со средним значением τ_l. Этот параметр определяется при образовании клетки. Клетка может погибнуть и раньше, если на какой-либо итерации количество питательного вещества в его ячейке станет равным нулю.

11. Параметры τ_l, τ_d характеризуют микроорганизм и среду, на которой выращиваются клетки; для одних и тех же микроорганизмов данные параметры могут различаться на различных средах. Однако для заданной системы «микроорганизмы – среда» будем считать эти параметры постоянными.

12. В начальный момент времени микроорганизмы засеваются в n ячеек области распространения. Их положение может быть как случайным (самопроизвольный засев), так и задаваться координатами клеток, в которых они расположены (искусственный засев). Возраст микроорганизмов, находящихся в системе, в начальный момент времени задается распределением со средним значением τ^*.

Математическая модель. В начальный момент времени имеется набор клеток:

$$C = \{C_1^{(i_1,j_1)}, C_2^{(i_2,j_2)}, \ldots, C_n^{(i_n,j_n)}\}, \tag{1}$$

где C – множество клеток системы, n – общее количество клеток в начальный момент времени, (i_k, j_k) – индексы k-ой клетки.

Для каждой клетки должно выполняться неравенство

$$\forall l,m\ C_l, C_m \in C\ l \neq m\ |i_l - i_m| + |j_l - j_m| > 0, \qquad (2)$$

которое означает, что каждая клетка в системе имеет отдельную ячейку.

Выбор параметров клеток в начальный момент времени осуществляется в соответствии с выражениями:

$$C_k^{(i_k, j_k)}\ \{\tau_k^l, \tau_k^d, \tau_k, \tau_k^u\}\ \ \tau_k = \tau_k^u = 0;$$

$$\tau_k^l \in P(\tau_l);\ \tau_k^d \in P(\tau_d);\ 0 \le i \le N,\ 0 \le j \le N, \qquad (3)$$

где τ_k – возраст k-ой клетки, τ_k^u – время, прошедшее с последнего деления k-ой клетки, τ_k^l – максимально возможная продолжительность жизни k-ой клетки, определяемая как число из множества случайных чисел, принадлежащих распределению $P(\tau_l)$, τ_k^d – время до следующего деления k-ой клетки, определяемое как число из множества случайных чисел, принадлежащих распределению $P(\tau_d)$, $P(\tau_l)$ – распределение времен максимальной продолжительности жизни клеток, $P(\tau_d)$ – распределение времен между последовательными делениями клеток, N – линейные размеры системы.

Пусть $Q_0^{(i,j)}$ – количество питательного вещества в ячейке в начальный момент времени; ΔQ_-, $_\Delta Q_+^{(i,j)}$ – количество питательного вещества, потребляемого клеткой из ячейки и получаемого ячейкой из внешней среды за единицу времени.

Введем функции:

$$\delta(i,j) = \begin{cases} 0, & \nexists C_m^{(i,j)} \\ 1, & \exists C_m^{(i,j)} \end{cases} \qquad (4)$$

$$\xi(i,j) = 1 - \delta(i,j) \qquad (5)$$

$$H(i,j,t) = \xi(i,j)\ Q_t^{(i,j)} \qquad (6)$$

$$H_\Sigma(i,j,t) = H(i-1,j,t) + H(i+1,j,t) + H(i,j-1,t) + H(i,j+1,t). \qquad (7)$$

Уравнение (4) будем использовать для определения существования клетки в ячейке с индексами i и j. Тогда отсутствие клетки в ячейке с индексами i и j определяется уравнением (5), а количество питательного вещества в свободной ячейке определяется по уравнению (6). Уравнение (7) характеризует количество питательного вещества в ближайших к ячейке с индексами i и j четырех свободных ячейках.

Материальный баланс для питательного вещества в ячейке может быть записан в следующем виде (8):

$$\forall i,j\ 0 \le i \le N;\ 0 \le j \le N$$
$$Q_t^{(i,j)} = Q_{t-1}^{(i,j)} - \delta(i,j)\Delta Q_- + \Delta Q_+^{(i,j)} + \Delta Q_d \qquad (8)$$

$$\Delta Q_d = (Q_{t-1}^{(i-1,j)} + Q_{t-1}^{(i+1,j)} + Q_{t-1}^{(i,j-1)} + Q_{t-1}^{(i,j+1)} - 4Q_{t-1}^{(i,j)})\ \eta \quad , \qquad (9)$$

где η – коэффициент диффузии, ΔQ_d – вклад в массоперенос питательного вещества за счет процессов диффузии.

Выражение (10) определяет изменение возраста клетки и времени, прошедшего с момента ее последнего деления.

$$\left(C_k^{(i_k, j_k)}\right)_{t-1} \to \left(C_k^{(i_k, j_k)}\right)_t \{(\tau_k)_t = (\tau_k)_{t-1} + 1;\ (\tau_k^u)_t = (\tau_k^u)_{t-1} + 1\}. \qquad (10)$$

Будем считать, что клетка погибает, если выполняются условия (11) или (12):

$$(\tau_k)_t \ge \tau_k^l \Rightarrow C = C - \{C_k\} \qquad (11)$$

$$Q_t^{(i_k, j_k)} \le 0 \Rightarrow C = C - \{C_k\}. \qquad (12)$$

Выражения (11) и (12) позволяют исключить клетку из множества клеток, если отведенный ей максимальный срок жизни уже истек или в соответствующей ей ячейке не осталось питательного вещества.

При делении клетки, время последнего деления материнской клетки обнуляется и определяется новое значение времени деления из множества случайных чисел, соответствующих распределению $P(\tau_d)$:

$$\left(\tau_k^u\right)_t \ge \tau_k^d \Rightarrow (\tau_k^u)_t = 0;\ \tau_k^d \in P(\tau_d). \qquad (13)$$

Если клетка, расположенная в ячейке i,j, делится, то дочерняя клетка занимает одну из соседних ячеек (14). При этом определение параметров новой клетки происходит в соответствии с выражением (15).

$$H_\Sigma(i_k, j_k, t) > 0 \Rightarrow C = C + \{C_h^{(i_h, j_h)}\} \qquad (14)$$

$$C_h^{(i_h, j_h)}\ \{\tau_h^l, \tau_h^d, \tau_h, \tau_h^u\}\ \tau_h = \tau_h^u = 0;$$
$$\tau_h^l \in P(\tau_l);\ \tau_h^d \in P(\tau_d). \qquad (15)$$

Соседние ячейки занимаются дочерней клеткой в соответствии с вероятностями, определяемыми формулами (16) – (19).

$$\rho(i_h = i_k - 1; j_h = j_k) = H(i_k - 1, j_k, t) / H_\Sigma(i_k, j_k, t) \qquad (16)$$
$$\rho(i_h = i_k + 1; j_h = j_k) = H(i_k + 1, j_k, t) / H_\Sigma(i_k, j_k, t) \qquad (17)$$
$$\rho(i_h = i_k; j_h = j_k - 1) = H(i_k, j_k - 1, t) / H_\Sigma(i_k, j_k, t) \qquad (18)$$
$$\rho(i_h = i_k; j_h = j_k + 1) = H(i_k, j_k + 1, t) / H_\Sigma(i_k, j_k, t) \qquad (19)$$

Вероятности, определяемые этими уравнениями, равны нулю, если в соответствующей ячейке находится клетка или в ней отсутствует питательное вещество.

Система уравнений (1) – (19) является замкнутой и позволяет, задавшись начальными условиями (расположением клеток, распределением питательного вещества по области распространения), а также параметрами системы (скоростью потребления и восполнения питательного вещества, распределениями максимальной продолжительности жизни и времени между делениями клеток, коэффициентом диффузии), вычислить кинетические и морфологические характеристики роста колонии.

Поступила в редакцию 14 апреля 2005 г.