

生物模式的元胞自动机模型(II): 菌落的生长模式*

赵峰^{1,2Δ} 陶祖莱¹

1(中国科学院力学研究所 国家微重力室, 北京 100080)

2(北京航空航天大学 生物工程系, 北京 100083)

摘要 对生物模式形成机制的探讨一直是生命科学特别是发育生物学的重要课题。我们曾应用元胞自动机方法建立了一个从单细胞及其行为到细胞与细胞、细胞与胞外环境相互作用下生物模式的形成模型。本文应用此模型,同时考虑到营养物和代谢对细胞繁殖的影响,模拟菌落的生长模式。

关键词 生物模式 元胞自动机 菌落 生长模式

Cellular Automata Approach to Biological Pattern Formation (II): The Growth Pattern of Bacterial Colonies

Zhao Feng^{1,2} Tao Zulai¹

1(National Microgravity Laboratory, Institute of Mechanics, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

2(Department of Biological Engineering, Beihang University, Beijing 100083, China)

Abstract The investigation of the mechanism of biological pattern has been an important topic of life sciences, especially of developmental biology, for a long time. We have established a cellular automata model of biological pattern formation, which defines how to form a biological pattern from individual cells and their behaviors, cell-cell interactions, and cell-environment interactions. In this paper, we use that model to simulate the growth pattern of the bacterial colonies in consideration of the effects of both nutrient and metabolite on the cell's reproduction.

Key words Biological pattern Cellular automata Bacterial colonies Growth pattern

1 引言

生物模式(Biological pattern)就是指生命系统中的时空有序结构。生物模式是一个多层次的概念,从生物大分子、细胞、组织、器官直到种群与生态,都会形成其特定的时空结构模式^[1]。而生物模式形成(Biological pattern formation)则是指细胞在时间和空间上有秩序地进行迁移、增殖、凋亡、分化等诸多行为,从而引起多细胞生物体组织和器官形态结构的特异性发育;或者是指由于生物个体在时空上的迁徙、繁殖、死亡等行为而生成生物种群和生态的有序结构。研究生物模式形成的过程及其机制,不仅对理解生物发育的调节机制、种群的生长调控等至关

重要,而且对认识生物体形态的发生和演化以及生态结构的形成和演化等也十分关键。

在本系列文章的第一部分中^[2],我们利用元胞自动机模型^[3],建立了一套生物模式形成过程中细胞间信号交换及其细胞协同作用的一般规则框架,进而研究从单细胞及其行为到细胞间相互作用再到生物模式发生的自组织过程。应用此一般模型较好地模拟了由于盘基网柄菌(Dictyostelium discoideum)细胞在信号分子cAMP的诱导下定向迁移而形成的聚集模式^[2]。在本文中,我们试图应用元胞自动机模型来模拟因细胞增殖引起的菌落(Bacterial colonies)的生长模式。

菌落在不同的生长环境中将呈现出不同的生长模式,这些模式主要受可利用的食物(主要体现在初始营养蛋白胨(Nutrient peptone)的浓度)和培养表面的粗糙干湿程度(主要体现在琼脂(agar)的浓度)^[4],其中表面的粗糙干湿程度主要影响营养物的

* 国家重点基础研究发展规划(973)项目(G1999054307);国家自然科学基金重点项目资助(10332060),中国科学院创新方向性项目资助(KJ9CX2-SW-L06);中国科学院力学所知识创新工程项目

Δ 通讯作者。E-mail: fzhaob@buaa.edu.cn

扩散。当营养浓度很高时, 菌落致密生长, 其分形维数接近 2; 当营养浓度降低后, 菌落的生长将出现分枝结构; 而当营养浓度很低, 同时琼脂浓度很高时, 菌落生长将出现有限扩散凝聚 (Diffusion-limited aggregation, DLA) 模型类似的模式, 分形维数约 1.70。丛延广等^[5]提出生物波概念, 指出菌落的生长导致环境的改变, 环境的改变又反过来影响菌落的生长。这里菌落对环境的影响主要体现在其代谢产物上, 代谢物会反过来抑制菌落的生长。艾健宇等^[6]正是基于此, 建立了一个代谢对菌落细胞生长控制的模拟模型。而目前出现的对菌落生长的计算机模拟主要是基于营养扩散控制下的生长, 如离散模型^[7], 连续的反应扩散方程模型^[8], 通讯行走者模型 (Communicating walkers model)^[4]等。本文在二维元胞自动机上模拟菌落的生长, 将同时考虑营养物质和代谢物对菌落生长自组织过程的影响。

2 模型及参数

菌落生长的培养区域用 $L = (L_x \times L_y)$ (L_x, L_y 为 L 的长和宽) 的二维四方网格表征, 菌落细胞由网格中的一个方格元胞表征, 细胞无内部结构, 其位置用坐标 (x, y) ($x \in [1, L_x], y \in [1, L_y]$) 表示。细胞在网格上按一定的规则进行增殖、代谢、死亡。营养物质和代谢物用在正方形网格上的微粒表示, 并采用 HPP 模型迭加一随机运动来描述微粒的扩散。细胞的邻域选用 $r=1$ 的 moor 邻域, 并采用四周都是镜面反射的反射边界。

非饥饿细胞将周期性地新陈代谢, 每次代谢向周围环境释放一个代谢微粒; 由于细胞内营养物质

是有限的, 因此细胞代谢约 20 次后将进入潜生阶段, 即有繁殖能力而无代谢能力。

细胞吸收一个营养微粒后变为活跃细胞, 活跃细胞周围邻域若没有完全被细胞占据时, 细胞将随机选择其中一个空元胞进行分裂倍增; 增殖一次后活跃细胞变为普通细胞。细胞的繁殖将同时受到该点处代谢产物的抑制。设某元胞处的代谢微粒数为 c_m ($c_m = 0, 1, 2, 3, 4$), 则该点处细胞增殖的概率为 $p_m = 1 - i_m c_m / 4$, 若 $p_m < 0$, 则取 $p_m = 0$, 其中 i_m 为代谢抑制系数。

将营养物质和代谢物抽象为只有质量没有体积的微粒组成。营养和代谢微粒在网格内的扩散相当于多粒子的随机行走, 采用简单的 HPP 模型^[9]: 在任意格位, 只可能有与网格主方向一样多的粒子。为了使每个粒子可以随机地从网格允许的可能方向中选择新的速度, 又要遵循排它原理, 我们采用 HPP 模型迭加上一个随机运动, 这实际上是一个概率元胞自动机模型^[3]。假定营养微粒和代谢微粒各自独立地按上述模型运动, 而没有相互作用, 并取营养物质和代谢物的扩散系数为一相同值。

定义系统的状态空间为: $pf = (0, 1, 2, 3) =$ (空, 细胞, 活跃细胞, 饥饿细胞)。对于每一个细胞, 定义一个时钟 t_c 以决定细胞在吸收营养后的代谢和繁殖行为。 (x, y) 处的元胞吸收营养后赋予该元胞时钟值 t_p (t_p 是细胞从吸收营养到饥饿的活跃时间), 以后该时钟值随时间 t 逐步递减。设 $nnz(x, y)$ 为到达元胞 (x, y) 的营养微粒数目, 生长过程的转化规则可表述为:

$$pf_{t+1}(x, y) = \begin{cases} 1 & (pf_t(x, y) = 0 \text{ or } 2) \& (\text{reproduction}) \\ 2 & pf_t(x, y) = 1 \& nnz(x, y) = 1 \\ 3 & pf_t(x, y) = 2 \& t_c(x, y) = 0 \\ 0 & (\text{no cell}) \text{ or } (pf_t(x, y) = 0 \& \text{the cell left}) \text{ or } (pf_t(x, y) = 3 \& t_c(x, y) = 0) \end{cases}$$

本文中的主要模拟控制参数为: 营养初始浓度 c , 繁殖与扩散的时间尺度比 $p = t_r / t_d$ (t_r 为细胞繁殖一次的时间尺度, t_d 为扩散一次的时间尺度), 繁殖与代谢的时间尺度比 $m = t_r / t_m$ (t_m 为代谢一次的时间尺度, $m = 0$ 表示不考虑代谢或代谢物很快被带走), 代谢物抑制细胞生长的抑制系数 i_m 。

3 模拟结果

图 1 示出的结果模拟了一个菌落生长过程 (每

张图片间隔 1 500 模拟时间步), 细菌不断的繁殖, 菌落数量不断增多, 生长半径不断变大 (见图 1(a)); 在菌落的生长过程中, 营养物质将不断地被消耗 (见图 1(b)), 而代谢物将不断地产生出来 (见图 1(c))。

图 2 给出了一些典型条件下菌落充分生长后的模式。由图 2、3 可见, 初始营养浓度 c , 繁殖与扩散的时间尺度比 p 和繁殖与代谢的时间尺度比 m 的不同组合, 将产生出不同的生长模式。 c 越大, p 值越大 (扩散越快), 细菌生长越快, 生长越密集。菌落生长

将受到代谢物的抑制,抑制程度受 c 、 m 、 p 、 i_m 的控制。 p 值越大,代谢物扩散越快,外部的细胞生长受到抑制越明显;初始营养浓度越大,细胞生长数量越多,代谢物产量越多,反过来抑制生长越明显。

代谢抑制系数对生长模式的影响也是很明显

的,如图4示。其中(b)~(d)分别取 i_m 为1、3/2、2,它们分别代表了当某一元胞处代谢微粒数量为0、1、2、3、4时,细胞的繁殖概率分别为1、3/4、2/4、1/4、0;1、5/8、1/4、0、0;1、1/2、0、0、0。可见 i_m 越大,细胞生长越慢,模式越致密。

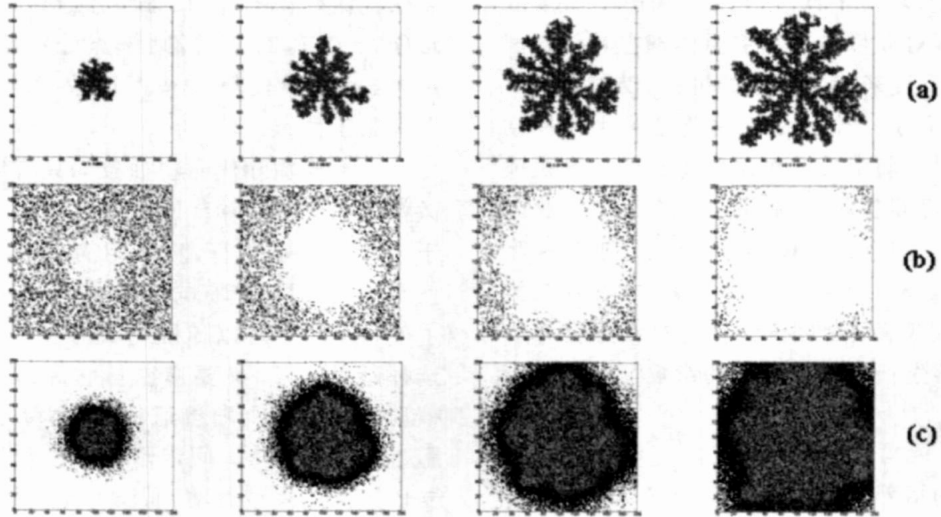


图1 菌落生长及其营养和代谢物的分布

$c = 0.5, p = 1/5, m = 1/5, i_m = 1$; (a) 菌落在反射边界下的生长; (b) 营养物的分布; (c) 代谢物的分布

Fig 1 Growth progression of bacterial colony, and the distribution of nutrient and metabolite

$c = 0.5, p = 1/5, m = 1/5, i_m = 1$; (a) growth of bacterial colony; (b) distribution of nutrient; (c) distribution of metabolite

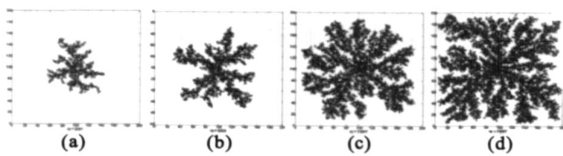


图2 不同初始营养浓度下菌落的生长模式

Fig 2 Growth pattern present at different initial nutrient concentration

$p = 1, m = 0$; (a) $c = 0.1, t = 12000$; (b) $c = 0.2, t = 5000$; (c) $c = 0.5, t = 2500$; (d) $c = 0.7, t = 2500$

4 结论与讨论

生物模式形成依赖于细胞间信号的交换,复杂的模式是在许多相互作用的分子和细胞协同作用下,进行的自我构建和自我组织的过程。基于生物发育程序的从细胞到组织,从微观到宏观的整合过程思路,我们建立了一个一般的生物模式形成的元胞自动机模型^[2]。作为此模型的一个应用,我们模拟了菌落的生长聚集模式,得到了一些与实验大致符合

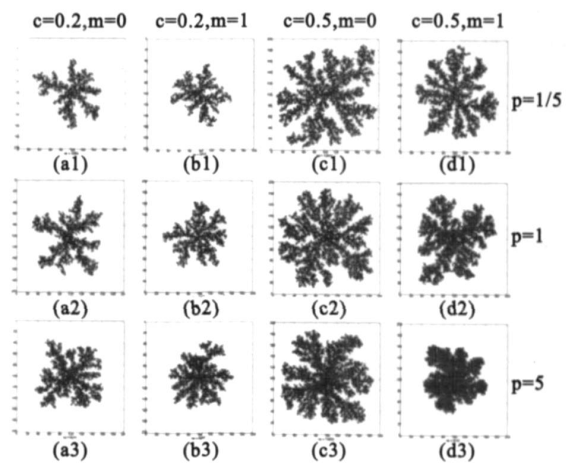


图3 不同条件下菌落的生长模式

Fig 3 Growth pattern present under different conditions

(a1), (b1): $t = 12000$; (c2), (d2), (c3) (d3): $t = 2500$; others: $t = 5000$

的结果。

同时考虑营养和代谢物在细胞生长中的作用,

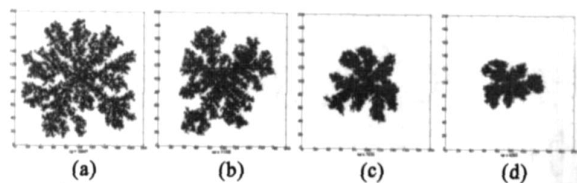


图4 不同代谢抑制系数下的生长模式

Fig 4 Growth pattern with different inhibition coefficients of metabolite

$c = 0.5$, $p = 1$, $m = 1$, $t = 2500$; (a) $i_m = 0$, (b) $i_m = 1$, (c) $i_m = 3/2$, (d) $i_m = 2$

通过控制营养浓度、繁殖、扩散和代谢的时间尺度、代谢物的抑制系数等,可得到不同的生长模式。大致说来,营养物浓度越高,营养物扩散速度越快,细胞繁殖越快,菌落生长越快,充分生长的菌落越致密;而细胞生长越快,其代谢物增加越快,则对细胞生长的抑制作用将越明显,充分生长的菌落越致密;代谢物对菌落生长的抑制作用主要受代谢物的浓度,代谢物扩散速度和代谢物对细胞生长的抑制系数所调控。

我们研究的对象虽然是种群状态的菌落,但正如Shapiro^[10]所主张的,可以将菌落看成是多细胞的有机体,从而可以将对菌落生长的模拟看成是对一个多细胞生物的生长发育过程的模拟,从而为发育生物学中的模式形成过程的研究提供一些类似比较和启示。

我们主要模拟的是菌落生长的分形结构,而很难实现对菌落生长的周期性同心圆环结构^[8]的模拟。同时,我们没有考虑营养微粒、代谢微粒和菌落细胞之间的大小尺寸比例,实际上,它们的差别大约3个数量级。

致谢:衷心感谢中科院力学所龙勉研究员,胡江、张毅奕博士等人的诸多帮助和讨论。

参 考 文 献

- 1 Zhao F, Tao ZL. Mechanical models of pattern formations in developmental biology. *Advances in Mechanics*, 2003; 33-95 [赵峰,陶祖莱.发育生物学中模式形成的力学模型.力学进展,2003;33-95]
- 2 Zhao F, Tao ZL. Cellular automata approach to biological pattern formation (I): the aggregation pattern in *Dictyostelium discoideum*. *J Biomed Eng*, 2006; 23(2): 304 [赵峰,陶祖莱.生物模式形成的元胞自动机模型(I):盘基网柄菌的聚集模式.生物医学工程学杂志,2006;23(2):304]
- 3 Chopard B, Droz M. *Cellular automata modeling of physical systems*. Cambridge University Press, 1998, Ch1, 2.
- 4 Ben-Jacob E, Shochet O, *et al*. Generic modeling of cooperative growth in bacterial colonies. *Nature*, 1994; 368: 46
- 5 Cong YG, Liu JK. Study of the formation of fractal structure in single species colony and its mechanism. *Acta Biophysica Sinica*, 1999; 15: 69 [丛延广,刘俊康.单种群菌落分形结构的形成及其机制研究.生物物理学报,1999;15:69]
- 6 Ai JY, Wu XH. Simulating growth of *Bacillus* on agar plate. *Acta Biophysica Sinica*, 2002; 18: 246 [艾健宇,吴显辉.杆菌在平板上的生长模拟.生物物理学报,2002;18:246]
- 7 Fogedby HL. Modelling fractal growth of *Bacillus subtilis* on Agar Plates. *J Phys Soc Jph*, 1991; 60: 704
- 8 Lacasta AM, Cantalapiedra R. Modeling of spatiotemporal patterns in bacterial colonies. *Phys Rev E*, 1999; 59: 7036
- 9 Hardy J, de Pazzis O, Pomeau Y. Molecular dynamics of a classical lattice gas transport properties and time correlation functions. *Phys Rev A*, 1976; 13: 1949
- 10 Shapiro JA. Thinking about bacterial populations as multicellular organisms. *Annu Rev Microbiol*, 1998; 52: 81

(收稿:2004-04-20 修回:2005-07-19)