



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS FÍSICAS Y MATEMÁTICAS

---

**FORMACIÓN TEMPRANA DE BIOPELÍCULAS:  
UNA APROXIMACIÓN EVOLUTIVA DESDE LA  
MATERIA ACTIVA**

**POR: CONSTANZA AILEEN RIVAS ORTEGA**

Tesis presentada a la Facultad de Ciencias Físicas y Matemáticas de la  
Universidad de Concepción para optar al título de *Físico*.

**Profesor Guía: Ignacio Ormazábal Inostroza**

**Profesor Co-Guía: Rodrigo Soto Bertran**

Marzo 2025  
Concepción, Chile

© 2025, Constanza Aileen Rivas Ortega

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.

*A todas las bacterias imaginarias que murieron en mis simulaciones.*

## AGRADECIMIENTOS

Me considero una persona muy afortunada por estar rodeada de buenos amigos y buenas familias que, quizás sin saberlo, se convirtieron en un pilar fundamental durante mis años de carrera, brindándome apoyo y contención todas las veces que lo necesité durante este proceso.

Dicho esto, quiero partir agradeciendo, por supuesto, a mi familia. A mi mamá Aileen Ortega, quien desde una edad temprana siempre fomentó mi curiosidad y me animó a ser ambiciosa, a no tener miedo de alzar mi voz, a nunca quedarme con la duda. A mis queridos hermanitos menores (ya no tan menores) Felipe y Maiara, quienes me han permitido ser parte de sus propios procesos, y que cada conversación con ellos me impulsa a ser una persona más paciente, más conciente, más amable. A mis abuelos Margot Verdugo y Omar Ortega, con quienes he vivido la mitad de mi vida y se han convertido en verdaderos referentes gracias a todas sus historias y a todo lo que los he observado. A mi papá Carlos Rivas, quien se ha convertido en un amigo y un confidente, siempre presente y disponible, y que junto a Italia Reyes me han abierto sus vidas y permitido ser parte de ellas.

A la familia Sepúlveda Mondaca en su totalidad, pero principalmente a Flavio, Adán y Nancy, quienes me acompañaron y apoyaron incondicionalmente durante 10 años, habiendo sido parte importante de todos los procesos y decisiones que me llevaron a donde estoy ahora. A la familia Moraga González, principalmente a Tomás, Ángela, Jorge, Francisca, Nancy, Roquefort, Brie, Cheddar, Ricotta, Edam, Camembert y Bitter. A la familia Contreras Palma, principalmente a Adheris, Patricia, Oscar, Daniela y Victoria. A la familia García, principalmente a Angélica, Ester, Viviana, Jonathan, Carolina, Ignacio Raúl e Ignacia Raúla. Se han convertido en mis segundas familias y nunca voy a poder mostrarme lo suficientemente agradecida con el apoyo que me han entregado.

A mis amiguitos de física de la UdeC: Lilianne Tapia, Constanza Vargas, Alejandro Saavedra, Luis Urrutia, Daniel Jiménez, Cielo Ramírez de Arellano, Mayron Villacura, Martín Quijada, Lucas Sanhueza, Nicolás Águila, con quienes nunca faltaron las risas y los panoramitas durante todos los años de carrera. A mis compañeros de laboratorio durante un semestre, José Huenchual y Tomás Troncoso.

A mis amiguitos de física de la Chile: Pablo Pérez, Oscar Garrido y a todos los integrantes del Núcleo Milenio Física de la Materia Activa. A mi amiguita Magdalena Vilaxa, por el inmenso cariño, los almuerzitos, los dibujitos y los chumbeques. A mis amiguitas Aracelly Navarro, Carla Vidal, por todas las conversaciones profundas y de monos chinos por igual. A mis amiguitos de Talca: Antonia Barrientos, Isadora González, Felipe Conde, Paula Jara. A mi querida amiguita Isidora Angulo, que desde quinto básico llevamos planificando y fantaseando sobre nuestra vida adulta. Gracias a todos ustedes siempre me sentí segura y cómoda en cualquier grupo al que llegara.

A María José Fuentes junto a sus padres Jimena y José, a Matías Miranda y a Pía Rivera, quienes me alojaron durante el verano que me encontré conmigo misma en la academia. A Juan Pablo Carrillo y a Francisca Paredes, por haberme escuchado y orientado en todas mis dudas, personales y académicas, en el momento en que más lo necesitaba.

A mis profesores del liceo, en particular a Francisco Arellano, Patricia Tobar y Mónica Burgos, quienes siempre incentivaron mis habilidades y mis sensibilidades. A Rodrigo Soto, por haber confiado en mi potencial como investigadora y haberme acompañado aún a pesar de los contratiempos por el trabajo remoto. A Ignacio Ormazábal, por la paciencia, el compromiso, y las innumerables conversaciones para calmar mis dudas e inseguridades.

A Julia Herrera, por la confianza, los consejos de vida, y por supuesto también por todos nuestros desayunitos en medio de las interminables reuniones de consejo de carrera. A todos los integrantes del Departamento de Física que fueron parte de mi vida cotidiana, en particular Hernán Astudillo, Nilsa García, Julio Oliva, Pablo Solano, Claudio Faúndez, Félix Borotto, Soledad Daroch, Juan Carlos Burgos y Fidel Morales. Finalmente, a todos los chicos y chicas del Grupo de Sistemas Complejos, que me hicieron sentir acogida desde un inicio.

Incluso a quienes por diversas razones ya no están en mi vida, que en su momento me apoyaron y animaron a sacar adelante mi carrera.

Gracias.

## Resumen

Las biopelículas son estructuras formadas por acumulaciones de bacterias en superficies, conocidas por ser la fuente de varias infecciones para los humanos. Las bacterias inicialmente entran en contacto con la superficie, lo que les permite pasar de un estilo de vida planctónico a uno sésil, y así lograr la acumulación inicial que se convertirá en una biopelícula. Las bacterias además son capaces de aprender a detectar superficies y transmitir este aprendizaje a su descendencia en forma de memoria. Inspirándonos en esto, proponemos un modelo que describe la etapa temprana de formación de una biopelícula como un proceso evolutivo. El modelo considera una rejilla quasi-1D en el cual las bacterias son representadas como partículas activas. Cada partícula tiene parámetros *sensing* (detección) y *motility* (motilidad), con los cuales se simulan los comportamientos de aprendizaje, movimiento y división de las bacterias. El parámetro *sensing* aumenta a medida que la partícula permanece en contacto con la superficie, y modifica la probabilidad  $P_{out}$  de cada partícula de despegarse de la superficie. El parámetro *motility* disminuye a medida que la partícula permanece en contacto con la superficie, y corresponde a la capacidad de movimiento de cada partícula. Cuando una partícula se divide, la partícula hija hereda la mitad del *sensing* y el *motility* de su partícula madre. A medida que pasa el tiempo, la dinámica evolutiva da origen a nuevas generaciones de partículas. Según las condiciones ambientales, se logran identificar claramente dos regímenes distintos: una fase de acumulación reversible donde las partículas se pueden despegar de la superficie, y una fase de acumulación irreversible donde las partículas están adheridas de forma permanente en la superficie.

**Keywords** – Phase transition, biofilm, active matter

## Abstract

Biofilms are structures formed by accumulations of bacteria on surfaces, known to be the source of several human infections. Bacteria initially come into contact with the surface, which allows them to transition from a planktonic to a sessile lifestyle, achieving this way the initial attachment that becomes a biofilm. Bacteria are also capable of learning how to sense surfaces and transmitting this learning to their descendants as memory. Inspired by this, we propose a model that describes the early stages of biofilm formation as an evolutionary process. The model considers a quasi-1D lattice in which bacteria are represented as active particles. Each particle has *sensing* and *motility* parameters, which simulate the behaviors of learning, motion, and division of bacteria. The parameter *sensing* increases as the particle remains in contact with the surface, and modifies the probability  $P_{out}$  of each particle to detach from the surface. The parameter *motility* decreases as the particle remains in contact with the surface, and corresponds to the ability to move of each particle. When a particle divides, the daughter particle inherits half of the *sensing* and the *motility* of its parent particle. As time passes, evolutionary dynamics give rise to new generations of particles. Depending on the environmental conditions, two distinct regimes can be clearly identified: a reversible attachment phase where the particles can detach from the surface, and an irreversible attachment phase where the particles are permanently attached to the surface.

**Keywords** – Phase transition, biofilm, active matter

# Tabla de contenidos

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>IV</b>
<b>Resumen</b>	<b>VI</b>
<b>Abstract</b>	<b>VII</b>
<b>Tabla de contenidos</b>	<b>VIII</b>
<b>Índice de tablas</b>	<b>X</b>
<b>Índice de figuras</b>	<b>XI</b>
<b>1. Introducción</b>	<b>1</b>
<b>2. Marco Teórico</b>	<b>4</b>
2.1. Biopelículas . . . . .	4
2.1.1. Etapas de formación . . . . .	5
2.1.2. Bacterias planctónicas y sésiles . . . . .	6
2.1.3. Detección de superficies . . . . .	7
2.1.3.1. Aprendizaje, memoria y adaptación . . . . .	8
2.2. Materia activa . . . . .	11
2.2.1. Tipos de partículas activas . . . . .	12
2.2.1.1. Modelos de rejilla con partículas <i>Run-and-tumble</i> . . . . .	14
<b>3. Hipótesis y Objetivos</b>	<b>16</b>
3.1. Hipótesis . . . . .	16
3.2. Objetivo general . . . . .	16
3.3. Objetivos específicos . . . . .	16

---

<b>4. Metodología</b>	<b>17</b>
4.1. Modelo . . . . .	17
4.1.1. Aprendizaje . . . . .	20
4.1.2. Movimiento . . . . .	22
4.1.3. División . . . . .	23
4.2. Simulación . . . . .	25
4.2.1. Condiciones iniciales . . . . .	25
4.2.2. Pasos temporales . . . . .	25
4.2.3. Fin de la simulación . . . . .	29
4.2.4. Simulaciones realizadas . . . . .	29
4.3. Métricas . . . . .	31
4.3.1. Promedios temporales . . . . .	31
4.3.2. Árboles familiares . . . . .	32
4.3.3. Diagrama de fase . . . . .	32
<b>5. Resultados y análisis</b>	<b>33</b>
5.1. Simulaciones $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	33
5.2. Simulaciones $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ . . . . .	42
<b>6. Discusión</b>	<b>50</b>
<b>7. Conclusión</b>	<b>56</b>
<b>Referencias</b>	<b>58</b>

# Índice de tablas

4.1.1. Descripción de los parámetros globales del modelo. . . . .	19
4.1.2. Descripción de los parámetros locales del modelo. . . . .	19
4.2.1. Valores dados a los parámetros en las simulaciones. . . . .	30

# Índice de figuras

2.1.1. Representación esquemática de las etapas del modelo biológico de formación de una biopelícula. . . . .	5
2.1.2. Representación esquemática sobre el aprendizaje y memoria de las bacterias. . . . .	9
2.1.3. Representación esquemática de los linajes multigeneracionales observados por Lee y colaboradores en los experimentos realizados sobre la formación temprana de biopelículas de la bacteria <i>P. aeruginosa</i> . . . . .	10
2.2.1. Representación esquemática del modelo de partículas <i>run-and-tumble</i> en una rejilla. . . . .	14
4.1.1. Representación esquemática del sistema y sus parámetros. . . . .	18
4.1.2. Gráfico de $P_{out}$ vs <i>sensing</i> para distintos valores de $t_{sens}$ . . . . .	21
4.1.3. Representación esquemática del Aprendizaje de las partículas. . . . .	22
4.1.4. Representación esquemática del Movimiento de las partículas. . . . .	23
4.1.5. Representación esquemática de la División de las partículas. . . . .	24
4.2.1. Diagrama de flujo del Aprendizaje de una partícula de la simulación. . . . .	26
4.2.2. Diagrama de flujo del Movimiento de una partícula de la simulación. . . . .	27
4.2.3. Diagrama de flujo de la División de una partícula de la simulación. . . . .	28
5.1.1. Gráfico de $\langle P_{out} \rangle$ vs tiempo para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	34
5.1.2. Gráfico de $\langle motility \rangle$ vs tiempo para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	35
5.1.3. Gráfico de la fracción de partículas pegadas y sésiles vs tiempo para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	37
5.1.4. Diagrama espacio-temporal para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	38
5.1.5. Árboles familiares para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	40
5.1.6. Diagrama de fase para simulación $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ . . . . .	41

---

5.2.1.	Gráfico de $\langle P_{out} \rangle$ vs tiempo para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	42
5.2.2.	Gráfico de $\langle motility \rangle$ vs tiempo para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	43
5.2.3.	Gráfico de la fracción de partículas pegadas y sésiles vs tiempo para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	45
5.2.4.	Diagrama espacio-temporal para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	46
5.2.5.	Árboles familiares para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	48
5.2.6.	Diagrama de fase para simulación $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ .	49

# Capítulo 1

## Introducción

Los sistemas biológicos son sistemas compuestos de organismos vivos, que pueden ser aves, peces, animales, personas, insectos o células [1]. Existen distintos enfoques al momento de estudiar sistemas biológicos, dependiendo de la disciplina. La más conocida es la biología, que se dedica específicamente a estudiar la estructura y funcionamiento de los individuos que componen estos sistemas [2]. Otra disciplina dedicada a estos sistemas es la ecología, que estudia la interacción de los individuos con el ambiente [2].

Desde la física, el enfoque para estudiar sistemas biológicos consiste en observar y caracterizar los fenómenos colectivos que emergen a partir de las interacciones propias de los individuos que los componen [3]. Ejemplos de estos fenómenos colectivos son el vuelo uniforme de las aves al moverse de un lugar a otro, el nado sincronizado de los peces al escapar de un depredador, el movimiento de las ovejas al buscar lugares donde pastar, la organización espontánea de grupos densos de peatones al cruzar una calle, o la migración colectiva de células durante la morfogénesis [3]. Para los sistemas biológicos, el comportamiento colectivo tiende a ser robusto sin importar el tipo de agente que componga el grupo de estudio. Así, para la física existe una universalidad en fenómenos colectivos de sistemas biológicos [4].

Entre todos estos posibles sujetos de estudio, los sistemas compuestos por células, con sus particulares funciones y movimientos, han llamado especialmente la atención de científicos de todas las áreas antes mencionadas. Estos sistemas pueden ser tejidos o comunidades de organismos unicelulares. No solo estos sistemas son de

los más abundantes en el planeta Tierra [5], sino que además en el cuerpo tenemos células humanas y bacterianas en partes iguales: aproximadamente  $3.0 \times 10^{13}$  células humanas y  $3.8 \times 10^{13}$  células bacterianas [6]. Los tejidos son grupos de varias células de un mismo tipo adheridas entre sí, que dan forma a estructuras como órganos y músculos [7]. Un ejemplo es el tejido epitelial, que recubre la estructura de los órganos. Sus propiedades se han estudiado experimentalmente [8] y mediante modelos teóricos [9, 10]. Por otro lado, las comunidades de organismos unicelulares interactúan entre ellos mediante señales químicas, y reaccionan colectivamente a estresores, escapan de depredadores, buscan recursos, colonizan nuevos ambientes y se reproducen [11]. El nado colectivo de microorganismos también ha sido estudiado experimentalmente [12, 13] y mediante modelos teóricos [14].

Los sistemas de microorganismos, además de exhibir los comportamientos colectivos anteriormente mencionados, tienen comportamientos colectivos propios de su escala que nacen de las interacciones con las superficies. Un fenómeno particular es la tendencia de los microorganismos a alinearse con las superficies [15, 16, 17], lo que en sistemas poblados provoca acumulación. Las bacterias, en particular, luego de acumularse se pueden organizar en biopelículas: comunidades de microorganismos asociados de forma irreversible a una superficie, encapsuladas en una matriz de sustancia polimérica extracelular autoproducida, típicamente formadas en superficies [18]. Las interacciones físicas y sociales de las bacterias que conforman biopelículas, sumado a las propiedades de la matriz extracelular, hacen que la vida de una bacteria que es parte de una biopelícula sea muy distinta a la vida de una bacteria que se desarrolla en el medio libremente [19].

Se estima que el 40-80 % de las bacterias del planeta residen en biopelículas [20], lo cual las hace uno de los modos de vida más extendidos que conocemos. Para el ser humano, esto no es algo menor: las biopelículas son un problema en gran cantidad de áreas, incluyendo implantes médicos, sistemas de purificación de agua y procesos industriales [21]. En el área de la medicina, se estima que el 65 % de las infecciones humanas involucran biopelículas, incluyendo infecciones del tracto urinario, pulmones, orejas, placas dentales, y contaminación de implantes y lentes de contacto [22]. Por otro lado, las biopelículas podrían usarse como recurso para optimizar tratamientos de agua servida de manera sustentable [23], como alternativa sustentable para el plástico [24], como fertilizante en los cultivos [25], entre varias otras aplicaciones beneficiosas para el humano y para el medioambiente.

---

Atacar los problemas que conllevan las biopelículas en medicina a través de métodos tradicionales es un desafío. En los últimos años, las bacterias que forman biopelículas han aumentado su resistencia a antibióticos, por lo que tratarlas de esta manera no es efectivo [26]. En áreas industriales es igual de complicado, ya que en la actualidad es difícil desarrollar una superficie que no pueda ser colonizada por bacterias, y que al mismo tiempo no sea dañina para los seres humanos ni para el medioambiente [27]. Frente a esto, se han propuesto tratamientos alternativos para lidiar con biopelículas ya formadas, que tienen como objetivo remover la biopelícula mediante estímulos físicos, como tensiones y fuerzas de cizalle [28].

Otra manera alternativa de abordar el problema se centra no en atacar la biopelícula que ya está formada, sino que estudiar y entender la primera etapa de la formación de una biopelícula para así poder controlar cuándo, cómo y bajo qué condiciones se forma. Para esto es fundamental entender el proceso mediante el cual las bacterias pasan desde el estado de nado libre hasta adherirse a una superficie para luego formar una biopelícula [29]. Este cambio en el estilo de vida de las bacterias tiene que ver con los mecanismos mediante los cuales las bacterias pueden detectar las superficies. Para estudiar estos mecanismos, desde la biología se propone desarrollar mejores técnicas de seguimiento de células individuales en el tiempo [27]. Una primera dificultad práctica de los sistemas actuales es que, generalmente, las células en estado de nado libre pasan muy poco tiempo en el plano focal y no lo hacen todas al mismo tiempo. Otra dificultad es que la transición desde el estado de nado libre hasta el de adhesión a la superficie ocurre en una escala de tiempo muy pequeña.

Dado que la biología describe los procesos individuales de cada bacteria, el aporte de la física en este tipo de problemas puede ser estudiar el sistema entero y sus propiedades [30]. Siguiendo esta línea, se puede describir la formación de la biopelícula como proceso macroscópico que emerge a partir de las interacciones entre bacterias y de bacterias con superficies [31]. Profundizando en el estudio de las interacciones bacteria-superficie no solo se podría predecir cuándo una comunidad bacteriana formará una biopelícula, sino que también podría acercarnos al entendimiento de propiedades emergentes que se observan en biopelículas maduras [27].

# Capítulo 2

## Marco Teórico

### 2.1. Biopelículas

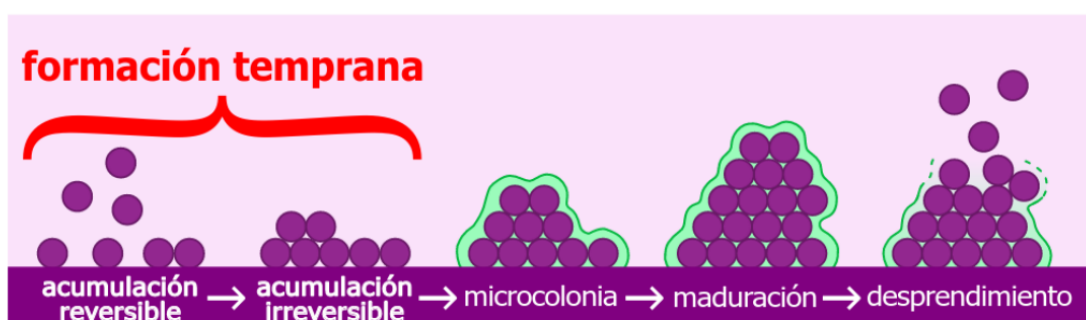
Un *biofilm* o biopelícula es una estructura formada por comunidades de microorganismos, que pueden ser de una o múltiples especies [32], y se puede formar ya sea en agregados de otras células [33] o en superficies [34]. Pueden estar conformadas por una o múltiples especies de bacterias, y pueden formarse en superficies tanto bióticas como abióticas [21]. Las superficies bióticas pertenecen a, o están compuestas de organismos vivos, y ejemplos de estas son dientes, células epiteliales y otras células del cuerpo. Las superficies abióticas son aquellas que están compuestas de elementos no vivos, y ejemplos de estas son el vidrio, aluminio, acero inoxidable, teflón, entre otros materiales.

Existen varias razones por las que las bacterias se organizan en biopelículas. Una de las principales es la de comunicación intracelular, que se manifiesta en forma de intercambio de proteínas y moléculas pequeñas, transmisión de señales eléctricas y químicas como el *quorum sensing*. El *quorum sensing* o percepción de cuórum es un mecanismo de comunicación intracelular propio de las bacterias, que involucra la liberación de moléculas por bacterias vecinas entre sí, para así actuar en función de la densidad de población de forma coordinada [35, 36]. Otra razón importante es la de sobrevivir a condiciones ambientales extremas como radiación UV, cambios en el pH, baja concentración de nutrientes, altas temperaturas y presencia de antibióticos, entre otros [37].

### 2.1.1. Etapas de formación

Los procesos mediante los cuales se forma una biopelícula suelen ser universales, independiente de las condiciones iniciales de su formación y de la o las especies de microorganismos que la componen. El modelo más aceptado de formación de biopelícula es el modelo de desarrollo [34], que consiste de las siguientes etapas (ver figura 2.1.1):

1. Acumulación reversible a la superficie, donde las bacterias están adheridas débilmente a una superficie y se pueden despegar. Aquí las interacciones que dominan son las dinámicas, electrostáticas, van der Waals o hidrofóbicas.
2. Acumulación irreversible, donde las bacterias se adhieren permanentemente a la superficie y se resisten a cualquier intento físico de despegarlas. Se asocia a la reducción parcial o total de la motilidad de las bacterias [38].
3. Formación de microcolonia, donde las bacterias se organizan en capas y empiezan la producción de matriz autoproducida de sustancia polimérica extracelular (EPS, del inglés *extracellular polymeric substance*).
4. Maduración de la biopelícula, donde esta llega a un grosor máximo y emergen propiedades como la captura de recursos, retención de enzimas que proporcionan capacidad de digestión, interacciones sociales como cooperación o competición, y resistencia a antibióticos [19].
5. Dispersión, donde las bacterias abandonan la biopelícula para salir al medio y eventualmente adherirse a otras superficies. Este último paso es esencial para evitar la falta de nutrientes y oxígeno, y para permitir la colonización de nueva superficies [39].



**Figura 2.1.1:** Representación esquemática de las etapas del modelo biológico de formación de una biopelícula. Fuente: adaptado a partir de figura original en [34].

Las fases de acumulación reversible e irreversible corresponden a la etapa de formación temprana de la biopelícula. Esta etapa, y en particular el proceso de la acumulación en la superficie tiene una relevancia en la estructura y robustez de la biopelícula madura [40]. Por ejemplo, si las fuerzas de adhesión involucradas son débiles, la biopelícula que se forma puede ser inestable. Esto puede implicar que la biopelícula no logra transicionar desde la etapa de acumulación temprana hasta la maduración de la biopelícula. Por el contrario, cuando las fuerzas de adhesión son demasiado fuertes, la envoltura celular de las bacterias puede no soportar las tensiones [27]. La adhesión inicial no resulta necesariamente en acumulación irreversible a tiempos cortos, ya que las bacterias primero exploran la superficie moviéndose sobre ella usando sus apéndices celulares [27].

### 2.1.2. Bacterias planctónicas y sésiles

Las bacterias pasan por cambios fenotípicos que les permiten adoptar las características fisiológicas necesarias para desarrollar una biopelícula [41]. En biología y genética, el fenotipo hace referencia a todas las características físicas y bioquímicas de un organismo que son el resultado de su interacción con el ambiente. Es distinto del genotipo, que es la constitución genética exacta del organismo [7].

En el contexto de las biopelículas, encontramos dos fenotipos: **planctónico** y **sésil**. Las bacterias planctónicas son aquellas que nadan libremente y las bacterias sésiles son aquellas que se adhieren permanentemente a una superficie [32].

Las células bacterianas cambian su fenotipo de planctónico a sésil luego de haber detectado una superficie [27]. Cuando esto pasa, las células secretan la molécula mensajera c-di-GMP (diguanosín monofosfato cíclico), que promueve la producción de EPS y el cambio en la disposición de sus apéndices celulares, lo cual se traduce en la reducción de su motilidad [42]. Otras características relevantes asociadas al cambio de fenotipo son la alteración en la tasa de crecimiento bacteriana, y el aumento en la resistencia a antibióticos [39].

Así, el cambio de fenotipo planctónico a sésil podría tener que ver con la capacidad de las bacterias de percibir o detectar las superficies. Por eso, es vital para las bacterias el saber detectar y responder a las superficies que encuentran [27].

### 2.1.3. Detección de superficies

El mecanismo mediante el cual las bacterias planctónicas logran la acumulación inicial de bacterias en la primera etapa del proceso de formación de la biopelícula es el *surface sensing* o detección de superficie [43]. En su review sobre *surface sensing*, los biólogos Kimkes y Heinemann [27] enumeran los indicadores que podrían reconocer las bacterias como señal de que se encontraron con una superficie:

1. Cambios físico-químicos en el microambiente cercano a la superficie:
  - Diferencias iónicas en la interfaz sólido-líquido, lo que disminuye el pH en la superficie.
  - Disponibilidad de nutrientes, como proteínas, aminoácidos, lípidos y polisacáridos. Estos tienden a acumularse en la superficie incluso si en el líquido hay poca concentración.
  - Cambios en el flujo del líquido e incluso la tasa de cizalla, es decir, la velocidad con la cual el líquido se mueve a lo largo de la superficie de la bacteria [44].
2. Adhesión de apéndices celulares:
  - Los flagelos son estructuras largas de una célula, que sirven para impulsarla en un medio líquido [7]. La interrupción en la rotación flagelar se interpreta como una señal del contacto con la superficie.
  - Los pili son apéndices tubulares muy finos, más pequeños que los flagelos, que recubren a las bacterias [7] y median la adhesión a la superficie y entre células. Existen varios tipos de pili, cada uno con sus propios mecanismos. Los pili tipo IV, por ejemplo perciben tensiones y fuerzas cuando se extienden y retraen [45].
3. Adhesión del cuerpo:
  - Las bacterias son atraídas a las superficies por fuerzas de Van der Waals de largo alcance, y repelidas por fuerzas electrostáticas de corto alcance.
  - Los cambios en la tensión o en la forma de la envoltura celular pueden interpretarse como contacto del cuerpo con la superficie.

Estos estímulos no son específicos de las superficies, por tanto es poco probable que sean indicadores de contacto por sí solos [27]. Por ejemplo, muchas de estos indicadores pueden ser gatillados también por sustratos altamente viscosos [43]. De cualquier manera, la detección de la superficie permite la primera acumulación de bacterias e indica que la adaptación de planctónico a sésil se inicia solo una vez se cumplen todas las condiciones que indican que se entró en contacto con la superficie [27].

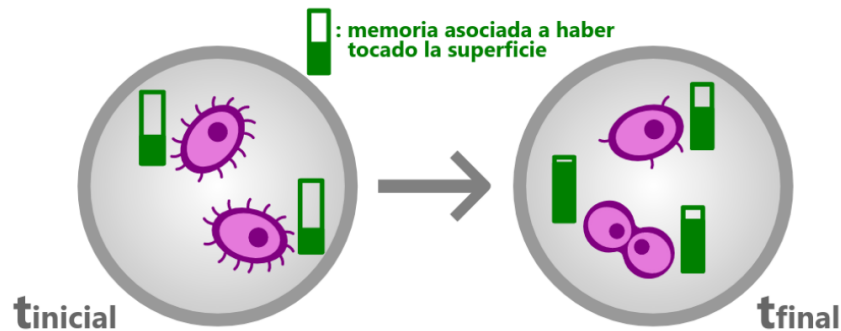
### 2.1.3.1. Aprendizaje, memoria y adaptación

En biología evolutiva, los tres pilares de la evolución son la replicación, la mutación y la selección [46]. Estos tres mecanismos permiten que actúe la selección natural: los organismos se reproducen, al reproducirse pueden haber mutaciones genéticas, y las mutaciones más aptas para el ambiente son las que sobreviven. A este proceso mediante el cual los organismos desarrollan estrategias de supervivencia óptimas para su ambiente se le conoce como **adaptación**.

La selección natural no es el único mecanismo que explica la adaptación de los organismos [47]. Por ejemplo, efectos del ambiente pueden influir en la adaptación y posterior selección de los organismos, que heredarán parcialmente las adaptaciones a las siguientes generaciones incluso si no tienen base genética. Esta selección decaerá rápidamente una vez las condiciones ambientales cambien y ese fenotipo no sea el ideal para la supervivencia. Si fuera selección natural genética, las características adaptadas se mantendrían con el paso de las generaciones.

En el contexto del *surface sensing*, llamamos **aprendizaje** al mecanismo adaptativo que tienen las células bacterianas de desarrollarse de manera óptima para vivir en la superficie. Llamamos **memoria** a la capacidad de transmitir esta adaptación mediante división celular a la descendencia, que además está asociada a la persistencia de las condiciones ambientales que implican la adaptación. En la figura 2.1.2 se representan esquemáticamente el aprendizaje y la memoria mediante el ejemplo de bacterias que aprenden a detectar una superficie.

Calvin K Lee y colaboradores de los grupos de los microbiólogos O'Toole y Wong [38, 29, 48] han observado en experimentos realizados sobre la bacteria *Pseudomonas aeruginosa* que las bacterias se adaptan para detectar superficies después de interactuar varias veces con una superficie de forma sucesiva, y que



**Figura 2.1.2:** Representación esquemática sobre el aprendizaje y memoria de las bacterias. Las bacterias parten en  $t_{inicial}$  con poca memoria de haber interactuado con la superficie. A medida que pasa el tiempo, aprenden a detectar la superficie y con eso ganan memoria de esta. En  $t_{final}$  la memoria es mayor, y se conserva incluso tras la división celular. Fuente: elaboración propia.

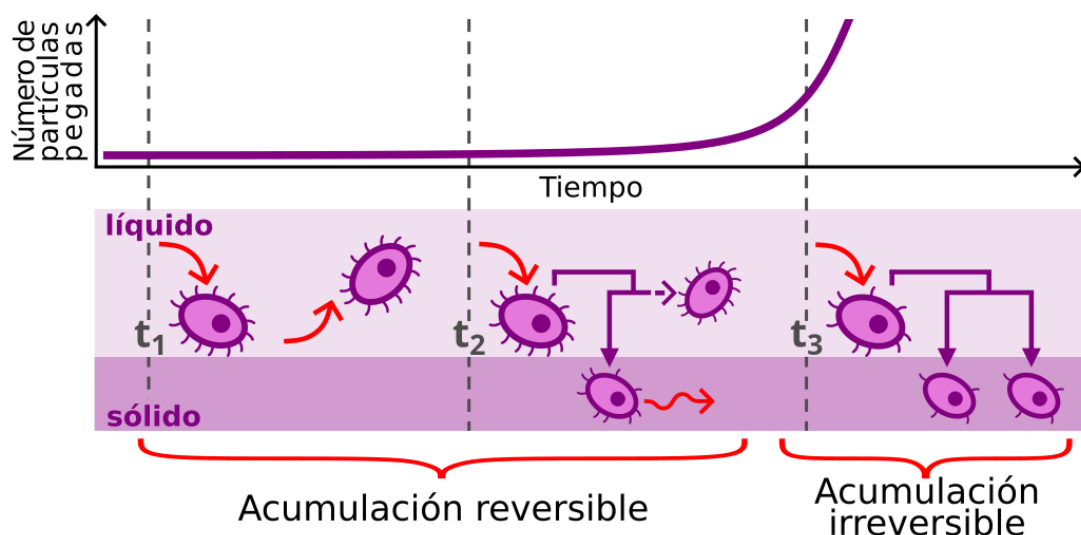
esta capacidad adaptativa además podría involucrar múltiples generaciones de bacterias y un componente de memoria.

Con el objetivo de entender los mecanismos que explican el paso de la fase de acumulación reversible a la fase de acumulación irreversible en la etapa de formación temprana de una biopelícula, se estudia la comunicación familiar en el contexto del *surface sensing* a partir de una comunidad de células planctónicas.

El experimento realizado [38] dura 30 horas, y parte con una suspensión de bacterias *P. aeruginosa* planctónicas en un medio líquido, donde tienen la posibilidad de interactuar con la superficie. El cAMP (Adenosín monofosfato cíclico) es una molécula que estimula la actividad de los pili, y que se comienza a producir cuando los pili tocan la superficie en un ciclo de refuerzo positivo. Así, los niveles de cAMP son más altos para las bacterias que ya han tocado anteriormente la superficie. Se observó que el nivel de cAMP de las bacterias se asocia a su comportamiento cuando interactúan con la superficie: hay bacterias *surface naive* con bajo cAMP que por lo general no se adhieren a la superficie, y bacterias *surface sentient* con alto cAMP que tienen una adherencia fuerte y rápida.

Las bacterias al inicio del experimento [38] son una mezcla de *surface naive* y *surface sentient*. Con el paso del tiempo, las bacterias van interactuando con la superficie y dividiéndose de acuerdo a sus procesos celulares. Luego de las 20 horas de experimento, se empieza a ver un aumento en la población de partículas en la superficie. Esto se mantiene así hasta el final del experimento.

Los investigadores observaron además una correlación entre los niveles de cAMP y la actividad de los pili: mientras más alto el nivel de cAMP, mayor actividad tienen los pili, y mayor es el tiempo que las bacterias están en contacto con la superficie. Eventualmente, cuando el nivel de cAMP es muy alto, las bacterias empiezan a secretar c-di-GMP, la molécula que conlleva que se “apaguen” los flagelos y comience la producción de EPS. Con la disminución de la actividad de los pili, se suprime la motilidad de las bacterias, haciendo que cambien su fenotipo a sésil. En este punto del experimento [38], todas las divisiones celulares resultan en hijas que se quedan pegadas, por lo que la población de bacterias en la superficie aumenta exponencialmente.



**Figura 2.1.3:** Representación esquemática de los linajes multigeneracionales observados por Lee y colaboradores en los experimentos realizados sobre la formación temprana de biopelículas de la bacteria *P. aeruginosa*. En  $t_1$ , las bacterias que se encuentran con la superficie son *surface naive* y por lo general se despegan de la superficie sin dividirse. En  $t_2$ , las bacterias se volvieron *surface sentient* luego de haber tocado la superficie repetidas veces. Aún hay una cantidad importante de bacterias que se despegan de la superficie, dado que muchas bacterias se despegan luego de la división. En  $t_3$ , empieza a aumentar la cantidad de partículas pegadas en la superficie, dado que ambas bacterias hijas se quedan pegadas luego de la división. Alcanzada esta fase, la población de bacterias en la superficie aumenta de manera exponencial. Fuente: adaptado a partir de figura original en [38].

En el experimento [38] se observó que el peak de los niveles de cAMP y la actividad de los pili están correlacionados con 5 horas de diferencia. Como el tiempo de división celular de *P. aeruginosa* es de aproximadamente 1 hora, las señales y

respuestas deben propagarse a lo largo de múltiples generaciones. Las correlaciones de cAMP y pili resultan en la supresión de la motilidad de linajes enteros. Esto implica que existe algún tipo de comunicación entre ancestros y descendencia en sociedades bacterianas, a lo que llamamos **multigeneracionalidad** [48]. Esta memoria multigeneracional se observa además cuando se separan las bacterias *surface sentient* de la superficie y sus niveles de cAMP disminuyen gradualmente tras múltiples generaciones.

Considerando esto, es claro que las bacterias *surface sentient* al final del experimento no son las bacterias iniciales que aprendieron a pegarse a la pared tras 20 horas de contacto con ella. Lo que pasa en cambio es que, a partir de una población planctónica heterogénea que empieza siendo principalmente *surface naive*, va quedándose en la superficie la subpoblación *surface sentient* a medida que se van reproduciendo.

Se puede interpretar de los resultados del experimento realizado por Lee y colaboradores [38], que las bacterias aprenden y mejoran su detección de superficies a medida que pasan tiempo en ella, y transmiten este aprendizaje a su descendencia al momento de la división celular. Considerando entonces que la descendencia tiene mayores probabilidades de quedarse adheridas a la superficie, esta dinámica multigeneracional podría explicar las fases reversible e irreversible en la etapa temprana de formación de biopelículas, siendo la dimensión social y cooperativa de las comunidades de bacterias el punto más relevante en la transición entre ambas fases (ver Figura 2.1.3).

## 2.2. Materia activa

La materia activa consiste de partículas que consumen energía para generar movimiento a partir de esta [49]. Ya que los microorganismos por lo general se mueven mediante autopropulsión, se pueden estudiar dentro del marco conceptual de la materia activa. Los sistemas compuestos de materia activa están fuera del equilibrio termodinámico debido al consumo constante de energía, por lo que no se les puede aplicar conceptos como una ecuación de estado, función de partición o simetría temporal. Para estudiar este tipo de sistemas, entonces, se utilizan modelos basados en agentes y modelos de campo continuo, que son típicamente estudiados mediante simulaciones computacionales [50].

Las bacterias suelen encontrarse en ambientes muy poblados en la vida real, donde interactúan entre ellas y también con obstáculos o bordes que se encuentran en sus hábitat como el suelo, intestinos o una placa en el laboratorio. Por esto, existe un área de investigación de la materia activa que se centra en estudiar sistemas de muchas partículas, y las interacciones que tienen entre ellas y con obstáculos. En estas situaciones se observa que emergen fenómenos colectivos que no se observan cuando se tiene una sola partícula. Estos fenómenos se describen en el review de Bechinger y colaboradores sobre partículas activas en confinamiento [51].

La situación más simple y común de interacción de partículas activas con obstáculos es chocar con una pared vertical. Cuando la partícula se acerca a la pared, se va a quedar pegada hasta que cambie su orientación; cuando se aleja de la pared, la partícula simplemente se alejará de ella. Por esta asimetría en la interacción es que las partículas activas se tienden a acumular en los bordes [52, 53, 54]. Este fenómeno de acumulación de partículas activas en las paredes llama la atención porque no se observa en partículas en equilibrio termodinámico, a menos que existan fuerzas atractivas.

### 2.2.1. Tipos de partículas activas

Las partículas activas pueden ser partículas puntuales, discos, esferas, elipses u objetos con otra forma que pueden o no verse afectados por los efectos hidrodinámicos. Los modelos que consideran interacciones hidrodinámicas se denominan modelos de materia activa mojada, y los que no las consideran son modelos de materia activa seca [55]. En todos estos modelos, el movimiento de una sola partícula activa en un ambiente homogéneo es balístico a tiempos cortos y difusivo a tiempos largos [51].

Los sistemas biológicos microscópicos pueden modelarse como materia activa seca, a pesar de estar naturalmente inmersos en fluidos. Esto se debe a que en estos sistemas existe ausencia de conservación de momentum, lo que implica que las interacciones hidrodinámicas del sistema son poco relevantes [55].

El modelo de materia activa seca más popular en la literatura es el de las partículas Brownianas activas o ABPs (del inglés *Active Brownian Particle*). Una ABP es una partícula esférica autopropulsada cuyas dinámicas están descritas por las ecuaciones de Langevin sobreamortiguadas, esto es, considera que la viscosidad

del medio es mayor que la inercia [56]. Por esto, los microorganismos en entornos biológicos naturales donde no experimentan inercia pueden modelarse como ABPs [55]. A pesar de las interacciones repulsivas entre las ABPs, se generan *clusters* o aglomeraciones donde hay sectores más densos en partículas y otros más diluidos. Este fenómeno emergente se conoce como separación de fases inducida por motilidad, o MIPS (del inglés *motility-induced phase separation*) [57].

El segundo modelo más popular en la literatura, y además uno de los más antiguos, es el modelo de Vicsek [14]. Este modelo consiste en un grupo de partículas, donde cada una alinea su dirección de movimiento con el de sus vecinas. Presenta una transición de fase que depende de la densidad de partículas y el ruido del sistema: se tiene una fase ordenada a alta densidad y/o bajo ruido, donde las partículas están alineadas y se mueven en una misma dirección; y una fase desordenada a baja densidad y/o alto ruido, con partículas desalineadas y sin coordinación de movimiento. Muy similar al modelo de Vicsek es el modelo de Toner-Tu [58, 59], que es un modelo continuo con la misma motivación de describir comportamiento colectivo.

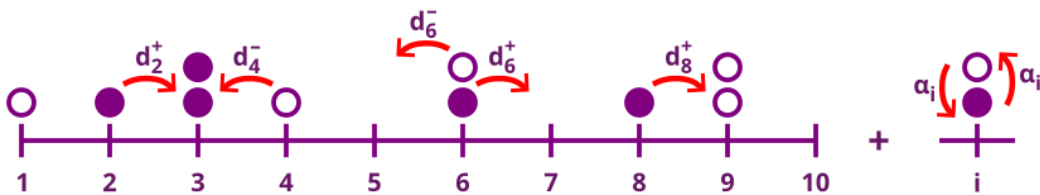
Otro modelo ampliamente utilizado es el de las partículas Run-and-Tumble o RTP (del inglés *Run-and-Tumble Particle*) [60]. Estas partículas pasan por periodos de “avance” (*run*) en línea casi recta y velocidad casi constante, que son interrumpidos por eventos de “tumbo” (*tumble*) de corta duración que cambian su dirección de movimiento de manera completamente aleatoria. Estos tumbos ocurren de manera aleatoria con una tasa de cambio  $\alpha$ , y el tiempo promedio entre dos tumbos tiene una distribución exponencial. Por esto, el modelo aplica mejor para sistemas en los cuales el movimiento de las partículas no se ve afectado por las posiciones u orientaciones de sus vecinas.

En los sistemas de muchas RTPs interactuando emergen *clusters* similares a los del fenómeno de MIPS. Estos *clusters* se deben al “atrapamiento” de partículas, que depende de los parámetros de motilidad (por ejemplo, la velocidad) y la densidad del sistema [61]. Este fenómeno de *clusters* por atrapamiento ocurre más evidentemente cuando las RTPs interactúan con las paredes de un sistema.

### 2.2.1.1. Modelos de rejilla con partículas *Run-and-tumble*

Todos los modelos de partículas activas se pueden modelar como partículas moviéndose en un espacio continuo, o como partículas siguiendo reglas de movimiento en una rejilla unidimensional o bidimensional [55]. En particular, los sistemas de RTPs interactuando con superficies se pueden modelar de esta forma, y la fenomenología del modelo se mantiene sin importar el tipo de rejilla [62].

Una forma de modelar sistemas de RTPs en una rejilla está explicada en la publicación de Thompson y colaboradores [63]. Aquí, cada una de las partículas ocupa simultáneamente un espacio de la rejilla que representa la superficie, y para moverse saltan al espacio que le sigue directamente al que están ocupando. Los tiempos de *run* están modelados como avances continuos en una dirección de movimiento  $u$  con tasa  $d(u)$ . Los tiempos de *tumble* están modelados como una tasa  $\alpha(u)$ , bajo la cual se cambia la dirección  $u$  de la partícula. Así, si una partícula está ocupando un espacio  $i$  de una casilla unidimensional, si su dirección es  $u$  entonces se moverá a la derecha al espacio  $i + 1$ . Si, por el contrario, su dirección cambia a  $-u$  bajo la tasa  $\alpha$ , se moverá a la izquierda hasta el espacio  $i - 1$ . La acción de *tumble* dura solo un instante, ya que en la vida real se ha estudiado que los cambios de dirección de las bacterias dura un décimo que los tiempos de nado. En la figura 2.2.1 se representa este modelo esquemáticamente.



**Figura 2.2.1:** Representación esquemática del modelo de partículas *run-and-tumble* en una rejilla. Los círculos morados representan partículas moviéndose a la derecha, y los círculos blancos representan partículas moviéndose a la izquierda. Las partículas tienen tasa de movimiento  $d$  y tasa de tumbos (*tumble*)  $\alpha$ . Fuente: adaptado a partir de figura original en [63].

Cuando las RTP tienen volumen excluido, se producen los mismos *clusters* por atrapamiento descritos en la publicación de Tailleur y Cates [61]. El tamaño y persistencia en el tiempo de estos *clusters* depende de  $n_{\max}$  el número máximo de

---

partículas permitidas en un sitio y de  $\alpha$  la tasa de *tumble*: a mayor  $n_{\max}$  y menor  $\alpha$ , el sistema se encuentra en la fase donde hay *clusters* grandes y persistentes, a medida que disminuye  $n_{\max}$  y aumenta  $\alpha$  se hacen más delgados y menos persistentes, y para  $n_{\max}$  alto y  $\alpha$  alto no se presentan *clusters* [64, 65]. Este modelo además presenta transiciones de tipo *wetting*: una fase donde toda la superficie está cubierta de partículas, una donde hay *clusters* de partículas en la superficie, y una fase donde no hay acumulación de partículas en la superficie. Ambas transiciones son continuas y dependen de  $\alpha$  y  $n_{\max}$  [66].

Estudiando bajo qué condiciones emergen los *clusters* y se cubre de partículas la superficie en el modelo, se podría entender mejor la fase temprana de formación de una biopelícula. [66]

# Capítulo 3

## Hipótesis y Objetivos

### 3.1. Hipótesis

Si las bacterias se comportan a nivel microscópico como partículas activas con mecanismos de aprendizaje y memoria multigeneracional que les permite adaptarse para la acumulación en superficies, es posible observar la transición entre las fases de acumulación reversible e irreversible como patrón macroscópico.

### 3.2. Objetivo general

Desarrollar un modelo computacional que describa de forma cualitativa la formación de las fases reversible e irreversible de la acumulación de partículas activas en superficies mediante un diagrama de fase.

### 3.3. Objetivos específicos

- Formulación e implementación del modelo.
- Exploración de parámetros y obtención de datos.
- Descripción cualitativa de la transición utilizando diagrama de fase.

# Capítulo 4

## Metodología

En la siguiente sección se describe el modelo, luego se explica cómo se implementó el modelo mediante una simulación computacional, y finalmente se definen las métricas que se utilizaron para caracterizar el sistema.

### 4.1. Modelo

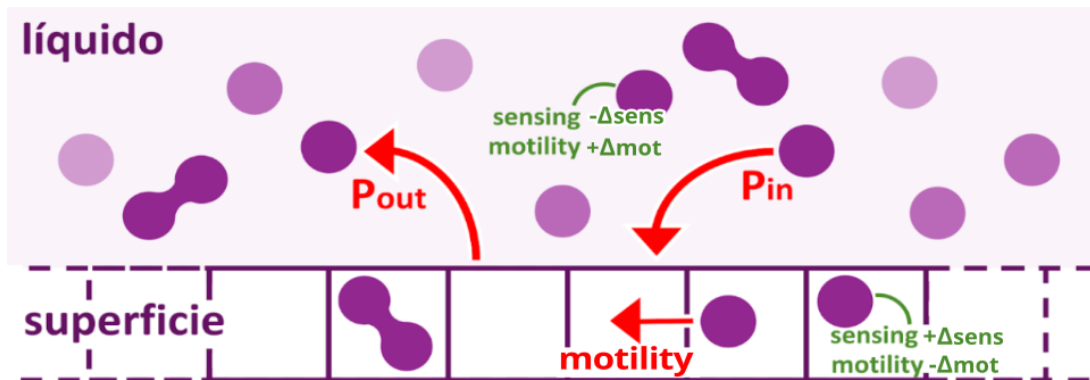
Para describir la etapa temprana de la formación de una biopelícula, proponemos un modelo de agentes que interactúan con una rejilla unidimensional, donde cada agente representa una bacteria y cada espacio de la rejilla representa un lugar de una superficie.

Los agentes son partículas activas con capacidad de **Movimiento**, **Aprendizaje** y **División**, acciones que se realizan en tiempo discreto y representan el proceso de adaptación y selección de las bacterias. Las partículas pueden o no estar ocupando un espacio de la rejilla. De la misma forma, los espacios pueden estar vacíos u ocupados por una o más partículas. Las partículas siguen siendo parte del sistema independiente de si están o no en la rejilla. Así, se definen los siguientes estados:

- *Pegada*: Partícula que está ocupando un espacio en la rejilla que representa la superficie, por lo que tiene asignada *Posición* y *Dirección* de movimiento. Se interpreta como que la partícula está interactuando con la superficie.
- *Despegada*: Partícula que no está ocupando un espacio en la superficie, por lo que no tiene *Posición* ni *Dirección*. Se interpreta como que la partícula está nadando en el medio líquido.

Cada partícula tiene parámetros de *sensing* (detección) que representa su nivel de detección de la superficie, y de *motility* (motilidad) que representa su capacidad de movimiento. Según el nivel de *motility* individual de cada partícula se definen los siguientes estados:

- *Sésil*: Partícula *Pegada* y con  $motility = 0$ . Se interpreta como que la partícula perdió toda capacidad de movimiento, y se mantendrá fija en ese punto de la superficie. Esto solo ocurre después de que la partícula estuvo varios pasos temporales en la superficie.
- *Planctónica*: Partícula *Pegada* o *Despegada* con  $motility \neq 0$ . Se interpreta como que la partícula tiene la capacidad de moverse con total libertad en el medio líquido, en la superficie y entre ambos. Estas partículas las encontramos al principio de la simulación, y también luego de haber pasado varios pasos temporales en el líquido.



**Figura 4.1.1:** Representación esquemática del sistema y sus parámetros. Cada partícula es capaz de realizar Aprendizaje, Movimiento y División de forma independiente. Fuente: elaboración propia.

El comportamiento de las partículas del sistema está dado por una serie de parámetros globales o condiciones ambientales, descritos en la tabla 4.1.1, y de parámetros locales o variables de cada partícula, descritos en la tabla 4.1.2. En la figura 4.1.1 se muestra la representación esquemática de la interacción de las partículas con la rejilla, con sus respectivos parámetros.

Nombre	Descripción	Tipo
$N_i$	Número inicial de partículas	Número natural
$P_{in}$	Probabilidad de las partículas de entrar a la superficie	Número real
$P_{out}^0$	Probabilidad máxima de las partículas de salir de la superficie	Número real
$t_{sens}$	Tiempo de <i>sensing</i>	Número natural
$\Delta_{sens}$	Tasa de cambio <i>sensing</i>	Número real
$\Delta_{mot}$	Tasa de cambio <i>motility</i>	Número real
$L$	Tamaño de la rejilla unidimensional que representa la superficie	Número natural
$\alpha$	Probabilidad de la partícula de cambiar de dirección	Número real
$\langle lifespan \rangle$	Tiempo de vida medio de las partículas	Número natural

**Tabla 4.1.1:** Descripción de los parámetros globales del modelo. Fuente: elaboración propia.

Nombre	Descripción	Tipo
<i>sensing</i>	Parámetro de aprendizaje que representa el nivel de detección de superficies de la partícula	Número natural
<i>motility</i>	Parámetro de aprendizaje que representa la capacidad de movimiento de la partícula	Número real entre 0 y 1
<i>lifespan</i>	Expectativa de vida de la partícula	Número natural
<i>Estado</i>	Estado de la partícula	<i>Pegada / Despegada</i>
<i>Posición</i>	Posición de la partícula en la superficie	Número natural entre 1 y $L$
<i>Dirección</i>	Sentido de movimiento de la partícula	Izquierda / Derecha
<i>Familia</i>	Familia de la partícula	Número natural entre 1 y $N_i$
<i>Generación</i>	Generación de la partícula	Número natural

**Tabla 4.1.2:** Descripción de los parámetros locales del modelo. Fuente: elaboración propia.

Para este modelo de tiempo discreto, un paso de tiempo se completa cuando todas las partículas del modelo realizan las acciones que les permiten reproducir comportamientos de Aprendizaje, Movimiento y División. A continuación veremos de forma detallada cada comportamiento y la manera en que se complementan.

### 4.1.1. Aprendizaje

Para el Aprendizaje son relevantes los parámetros locales *sensing* y *motility*. El parámetro *sensing* es el registro de cuánto ha interactuado la partícula con la superficie. Su valor crece un  $\Delta sens$  cada vez que la partícula toca la superficie, sin cota superior. Así, un valor mayor de *sensing* significa que la partícula ha interactuado más tiempo con la superficie, por lo que *sensing*. El parámetro *motility* es la probabilidad de la partícula de moverse sobre la superficie o entre la superficie y el medio líquido. Su valor disminuye un  $\Delta mot$  cada vez que la partícula toca la superficie, acotado como  $0 \leq motility \leq 1$ . Así, una partícula con mayor *motility* se mueve más que una partícula con menos *motility*.

En el primer paso temporal, las  $N_i$  partículas iniciales están nadando en el líquido en estado *Planctónica*, con *motility* = 1 porque su capacidad de movimiento está completa y con *sensing* = 0 porque no ha tocado antes la superficie.

Cada partícula aprende de forma individual, cosa que ocurre a medida que interactúa con la superficie. Mientras más tiempo una partícula pasa *Pegada* en la superficie, su detección de superficies es mayor y su capacidad de movimiento es menor. El Aprendizaje además tiene un componente de memoria: las partículas “aprenden” tras pasar mucho tiempo en la superficie y “olvidan” tras pasar mucho tiempo en el medio líquido. Esto es, cuando una partícula pasa mucho tiempo *Despegada*, su detección de superficies disminuye y su capacidad de movimiento se vuelve mayor. Así, para cada paso temporal definimos que

- Si la partícula está *Pegada* en la superficie:

$$sensing(t + 1) = sensing(t) + \Delta sens$$

$$motility(t + 1) = motility(t) - \Delta mot$$

- Si la partícula está *Despegada* en el líquido:

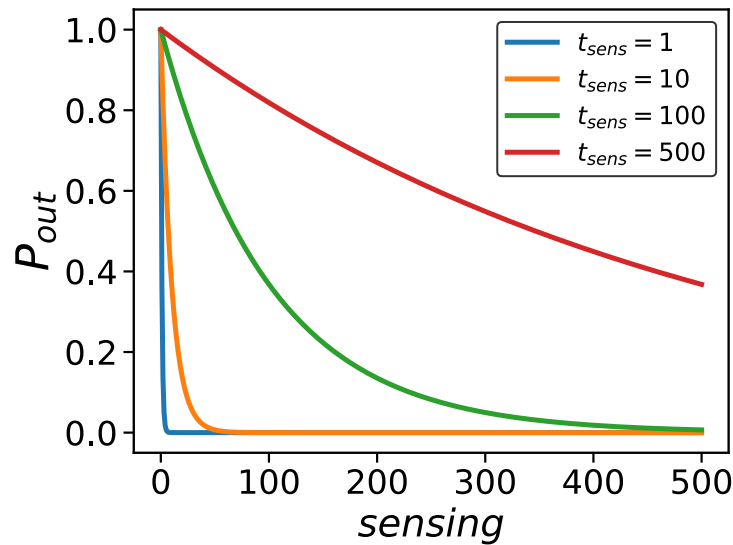
$$sensing(t + 1) = sensing(t) - \Delta sens$$

$$motility(t + 1) = motility(t) + \Delta mot$$

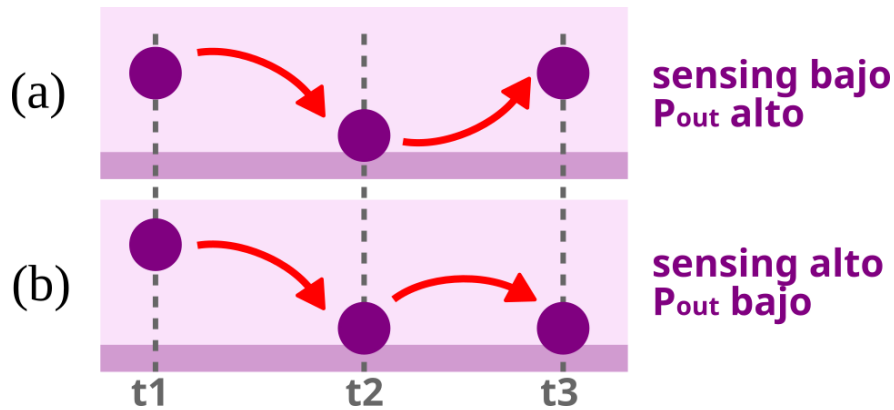
Como *sensing* crece sin cota superior, se utiliza siempre  $\Delta sensing = 1$  por simplicidad. El parámetro *sensing* modula la probabilidad de salida de la superficie  $P_{out}$  individual de cada partícula, dada por la expresión

$$P_{out} = P_{out}^0 e^{-sensing/t_{sens}}, \quad (4.1.1)$$

donde  $P_{out}^0$  y  $t_{sens}$  son condiciones ambientales.  $P_{out}$  es la probabilidad máxima que pueden tener las partículas para salir de la superficie, y  $t_{sens}$  es el tiempo que se demoran las partículas en completar el aprendizaje, esto es, llegar a  $P_{out} = 0$  (ver figura 4.1.2). Así, a mayor *sensing*, menor  $P_{out}$ ; y a mayor  $t_{sens}$ , más lento converge el valor de  $P_{out}$ . Entonces, mientras más tiempo pasa la partícula *Pegada*, su probabilidad de salir de la superficie  $P_{out}$  y su capacidad de movimiento *motility* disminuyen. Por el contrario, cuando una partícula pasa mucho tiempo *Despegada*, su probabilidad de salir de la superficie  $P_{out}$  y su capacidad de movimiento *motility* aumentan (ver figura 4.1.3).



**Figura 4.1.2:** Gráfico de  $P_{out}$  vs *sensing* para una sola partícula, con  $P_{out}^0 = 1$ , para distintos valores de  $t_{sens}$ . Para todos los valores de  $t_{sens}$ , a medida que aumenta el *sensing* de la partícula, disminuye el  $P_{out}$ . Mientras mayor es el valor de  $t_{sens}$ , más lenta y suave es la disminución de  $P_{out}$ . Fuente: elaboración propia.

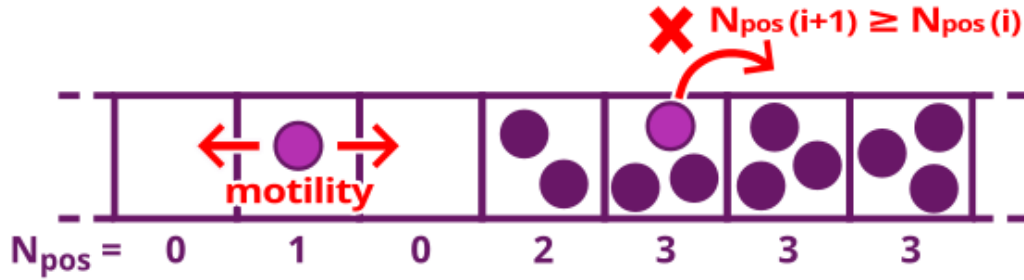


**Figura 4.1.3:** Representación esquemática del Aprendizaje de las partículas en el tiempo. El caso (a) representa una partícula con bajo aprendizaje, por lo que su probabilidad de salir de la superficie es alta. Al pasar el tiempo, la partícula se despegue y vuelve a nadar en el medio líquido. El caso (b) representa una partícula con alto aprendizaje, por lo que su probabilidad de salir de la superficie es baja. Al pasar el tiempo, la partícula se queda y se desenvuelve en la superficie. Fuente: elaboración propia.

#### 4.1.2. Movimiento

Para el Movimiento son relevantes el parámetro local *Posición* que indica el lugar que ocupa en la rejilla unidimensional de tamaño  $L$  que representa la superficie, y el parámetro local *Dirección* que indica la dirección de movimiento de cada partícula, que puede cambiar bajo la probabilidad  $\alpha$ .

Las  $N_i$  partículas iniciales parten en el estado *Despegada*, esto es, no ocupan ningún espacio en la rejilla que representa la superficie. Dada la probabilidad de entrada  $P_{in}$ , constantemente hay partículas interactuando con la superficie. Si una partícula, por probabilidad, choca con la superficie, su estado cambia a *Pegada* con una *Posición* aleatoria de la rejilla de largo  $L$  con condiciones de borde periódicas, y una *Dirección* de movimiento aleatoria que puede ser izquierda o derecha. En el mismo paso de tiempo, las partículas que están *Pegadas* se mueven un sitio hacia la izquierda o derecha según su *Dirección*, con una probabilidad  $\alpha$  de cambiar de *Dirección*. El número de partículas que están ocupando una posición se denomina  $N_{pos}$ . Las partículas solo pueden moverse a un sitio que tenga  $N_{pos}$  estrictamente menor al del sitio en el que estaban originalmente, sin restricción de partículas máximas por sitio (ver figura 4.1.4).



**Figura 4.1.4:** Representación esquemática del Movimiento de las partículas en el tiempo. Las partículas solo pueden moverse a un sitio  $i + 1$  cuya ocupación sea estrictamente menor a la del sitio  $i$  en el que estaba originalmente. Fuente: elaboración propia.

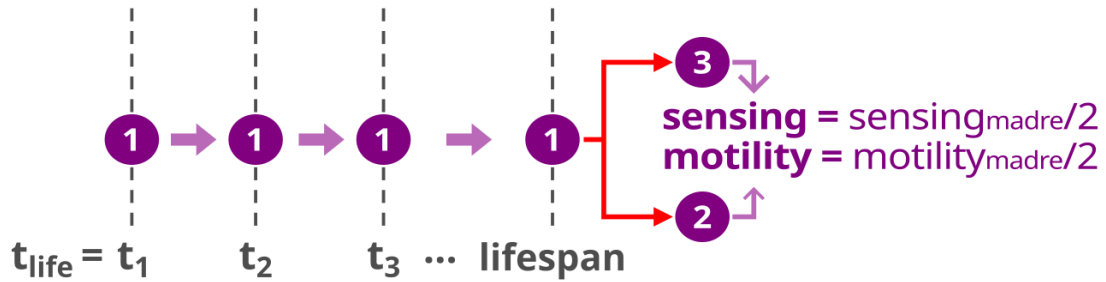
Cuando las partículas además tienen comportamiento de **Aprendizaje**, el movimiento de las partículas se ve afectado por su nivel de *motility*. Todas las partículas del sistema parten en estado *Planctónica* y con *motility* = 1. Cuando una partícula *Pegada* pasa en la superficie un tiempo  $t_{mot} = \Delta mot^{-1}$  tal que su *motility* = 0, la partícula cambia a estado *Sésil* y se queda de forma permanente en su posición, sin posibilidad de volver a salir al líquido.

### 4.1.3. División

Para la División se define una variable auxiliar  $t_{life}$  que se actualiza cada paso temporal y representa la vida actual de cada partícula. Las  $N_i$  partículas iniciales parten con vida  $t_{life} = 0$  y una expectativa de vida *lifespan*. El valor individual del *lifespan* de cada partícula está dado por una distribución normal de probabilidad centrada en  $\langle lifespan \rangle$  y con desviación estándar  $\sigma = \langle lifespan \rangle / 3$  para asegurar que el 99.7% de los casos estén dentro del rango de valores esperados [67].

La vida  $t_{life}$  de las partículas se actualiza de forma paralela a sus comportamientos de **Aprendizaje** y **Movimiento**. Una vez la vida de la partícula  $t_{life}$  es igual a su expectativa de vida *lifespan*, la partícula se divide en dos partículas hijas que empiezan su vida de nuevo, esto es, nacen con  $t_{life} = 0$  y con todas sus parámetros locales como en las condiciones iniciales excepto el *Estado*, *Posición* y *Dirección* de la partícula madre.

En la vida real, las bacterias son copias genéticas de sus bacterias madres, esto significa que heredan exactamente la mitad de los elementos que la constituyen [47]. Por esto, cuando se toma en cuenta el comportamiento de **Aprendizaje**, las partículas hijas heredan exactamente la mitad del *sensing* y el *motility* que tenía la partícula madre (ver figura 4.1.5).



**Figura 4.1.5:** Representación esquemática de la División de las partículas. Cuando la vida  $t_{life}$  de la partícula alcanza el valor de  $lifespan$ , la partícula se divide en dos hijas idénticas que heredan exactamente la mitad de su aprendizaje. Fuente: elaboración propia.

## 4.2. Simulación

Para estudiar el modelo, se realizaron simulaciones computacionales en el lenguaje *Python*. La simulación está implementada de tal forma que los comportamientos de **Movimiento**, **Aprendizaje** y **División** están programados cada uno como una acción separada. Así, el programa puede correr cada acción del modelo de forma independiente, y activar o desactivar uno o más comportamientos en caso de ser necesario. A continuación veremos con detalle la implementación computacional del modelo.

### 4.2.1. Condiciones iniciales

Las  $N_i$  partículas iniciales parten la simulación con el estado *Despegada*, lo que implica que no tienen *Posición* ni *Dirección*. Estas partículas nunca han interactuado con una superficie, es decir  $sensing = 0$ , y como consecuencia directa de esto su  $P_{out} = 0$ . Además, son *Planctónicas*, es decir,  $motility = 1$ . Su contador de vida parte siendo  $t_{life} = 0$  y su expectativa de vida *lifespan* es un número que pertenece a la distribución normal centrada en  $\langle lifespan \rangle$ .

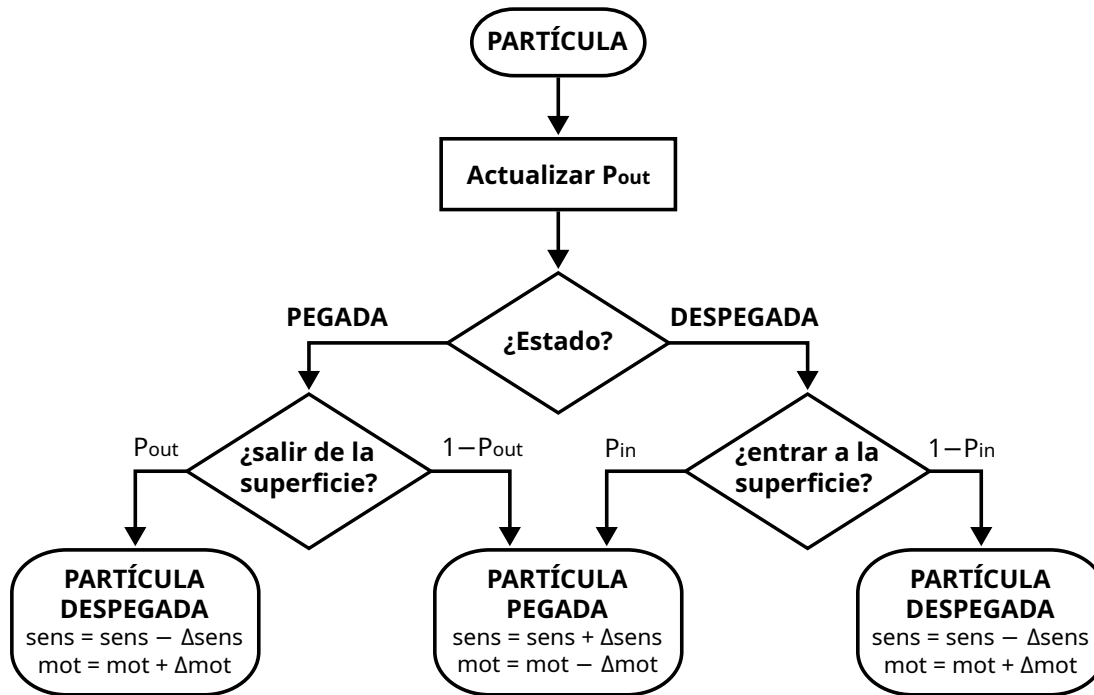
Para identificarlas, las partículas tienen una *Etiqueta* que las enumera desde 1 hasta  $N_i$  y cada una tiene asignada una *Familia* a la cual pertenece, y también la *Generación* a la que corresponde. Todas las partículas iniciales vienen de una familia distinta, por lo que tienen una *Familia* que puede ser entre 1 y  $N_i$ , y son de la primera generación, por tanto *Generación* = 1.

### 4.2.2. Pasos temporales

La simulación está hecha de tal forma que un paso temporal se completa cuando todas las partículas realizan de forma secuencial y ordenada las tres acciones: Aprendizaje, Movimiento y División.

En cada paso temporal, el primer proceso que se realiza tiene es el Aprendizaje (ver fig. 4.2.1). Aquí, se actualiza el  $P_{out}$  de cada una de las partículas de acuerdo con sus propios parámetros de *sensing* y *motility* que traen desde el paso temporal anterior. El proceso siguiente consiste en que todas las partículas evalúan una a una si moverse de un ambiente a otro. Las partículas *Despegadas* evalúan si entrar a la superficie bajo la probabilidad global  $P_{in}$ , y las partículas *Pegadas* evalúan si

salir de la superficie al líquido bajo su probabilidad individual  $P_{out}$ . Dependiendo de las probabilidades, las partículas cambian de ambiente o se mantienen en el mismo. De acuerdo a las reglas descritas en la sección 4.1.1, se modifica el *sensing* y el *motility* de las partículas según si “aprenden” por estar *Pegadas*, o si “olvidan” por estar *Despegadas*.

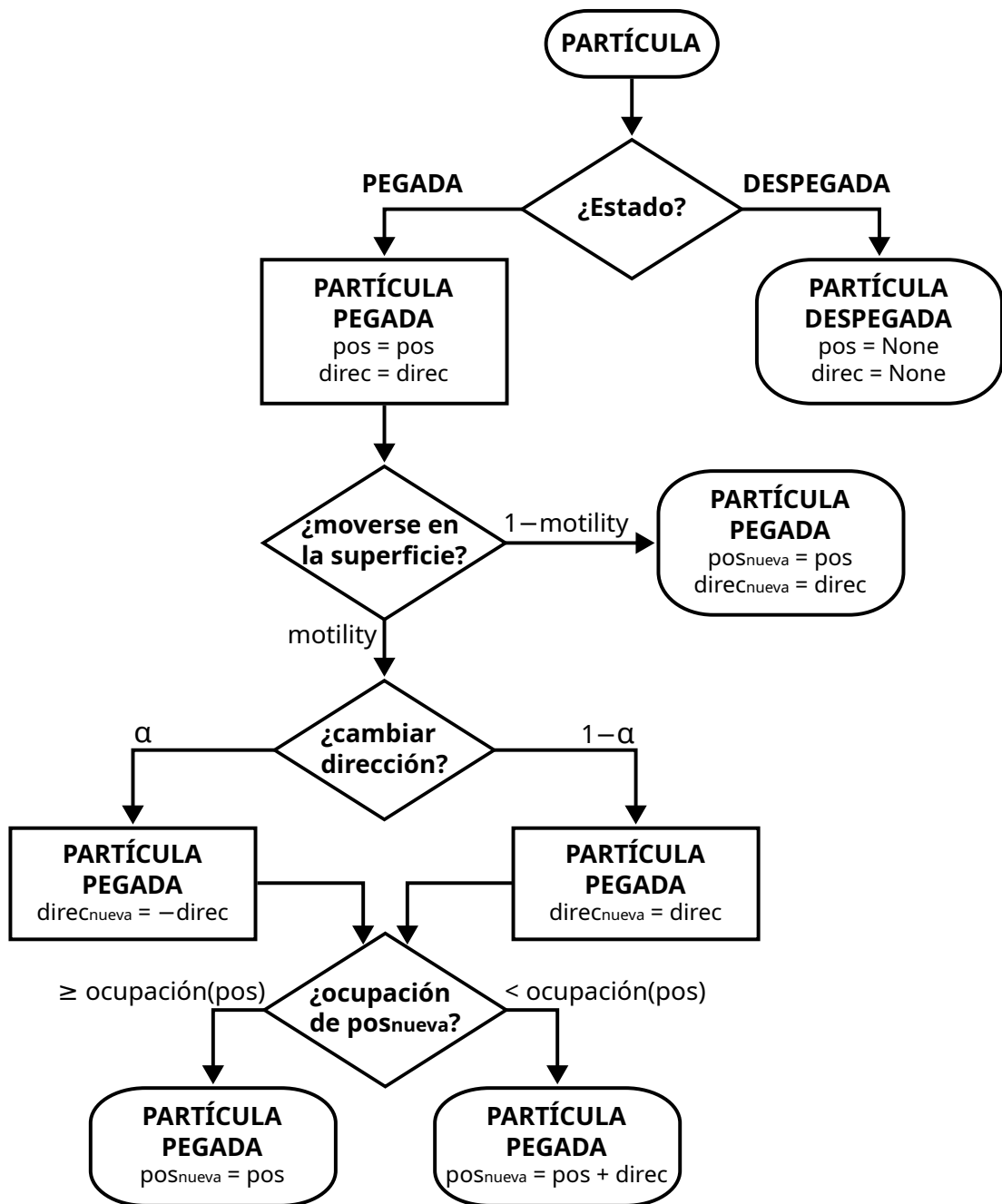


**Figura 4.2.1:** Diagrama de flujo del Aprendizaje de una partícula de la simulación. Fuente: elaboración propia

Siguiendo con el Movimiento (ver fig. 4.2.2), si una partícula cambió su estado de *Pegada* a *Despegada*, se le asigna una posición nueva *pos* con un valor aleatorio entre 1 y  $L$ , y una dirección nueva *dir* con un valor aleatorio entre 1 (*Derecha*) y  $-1$  (*Izquierda*). Una partícula que originalmente estaba *Pegada* y no cambió su estado, mantiene la posición *pos* y la dirección *dir* que tenía en el paso temporal anterior. Si, por el contrario, una partícula cambió su estado de *Pegada* a *Despegada*, se le elimina el valor a su posición y su dirección, ya que no está ocupando ningún espacio en la rejilla que representa la pared. Una partícula que estaba *Despegada* y se mantuvo en ese estado no tenía posición y dirección desde el paso temporal anterior, así que sus variables se mantienen igual.

Si una partícula está *Pegada*, primero evalúa si quedarse en su posición *pos* o si moverse al sitio que está directamente al lado, bajo su probabilidad *motility*. Si la partícula decide moverse, primero evaluará si moverse en su sentido de movimiento

$direc$  o si cambiar al sentido opuesto  $-direc$ , con una probabilidad  $\alpha$ . Luego de esto, se evalúa si es que las reglas de ocupación descritas en la sección 4.1.2 permiten una partícula nueva en este sitio siguiente. Si se permite una partícula en ese sitio, entonces la posición nueva de la partícula será  $pos_{nueva} = pos + direc$ . En caso contrario, la partícula se mantendrá en la misma posición  $pos$  en la que estaba en el paso temporal anterior.



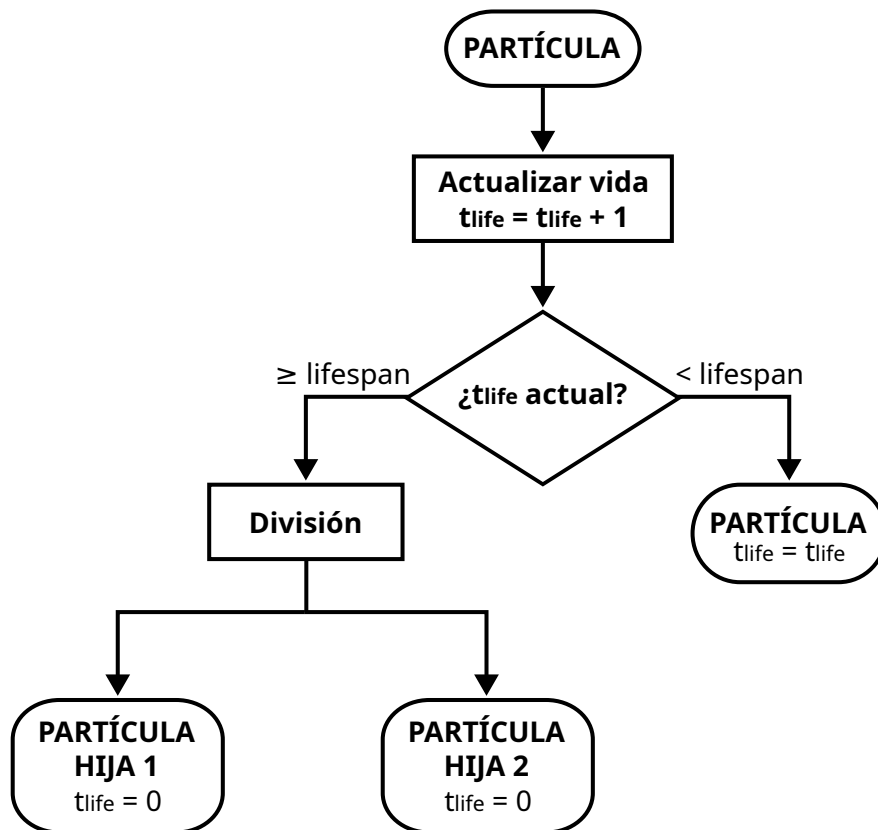
**Figura 4.2.2:** Diagrama de flujo del Movimiento de una partícula de la simulación. Fuente: elaboración propia.

Finalmente, la División (ver fig. 4.2.3) empieza por actualizar el contador de vida de la partícula de la forma  $t_{life(nuevo)} = t_{life} + 1$ . Si  $t_{life} < lifespan$ , no pasa nada y la partícula pasa a estar lista para el siguiente paso temporal de la simulación. Si la vida  $t_{life}$  de la partícula es igual a su expectativa de vida  $lifespan$ , la partícula es reemplazada por dos partículas hijas, idénticas entre ellas.

Las partículas hijas nacen con los siguientes atributos:

- $sensing = sensing_{madre}/2$ ,
- $motility = motility_{madre}/2$ ,
- $Familia = Familia_{madre}$ ,
- $Generación = Generación_{madre} + 1$ ,
- $Etiqueta = N(t) + n_{hija}$ ,

donde  $N(t)$  es el número total de partículas en el sistema en el paso temporal actual, y  $n_{hija} = 1$  o  $2$  dependiendo de si es la primera o la segunda hija.



**Figura 4.2.3:** Diagrama de flujo de la División de una partícula de la simulación. Fuente: elaboración propia

Tras generar las nuevas partículas hijas, se calcula el  $P_{out}$  de cada una de ellas y se evalúa de manera independiente si es que nacerán en estado *Pegada* o *Despegada*. Una partícula que nació en estado *Despegada* no tiene asignada posición ni dirección. Una partícula que nació en estado *Pegada* se le asigna la posición que tenía la partícula madre, y una dirección de movimiento aleatoria.

Para finalizar el paso temporal, se calculan todas las métricas (ver sección 4.3) y se almacenan en el programa. El paso temporal siguiente partirá con las partículas en las condiciones con las que terminaron el paso temporal actual.

### 4.2.3. Fin de la simulación

Se observó que la métrica  $frac_{ses}$  definida en la sección 4.3 converge luego de 6 generaciones de partículas en las simulaciones con  $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$  (ver sección 5). Para terminar la simulación, se decidió esperar cuatro generaciones luego de que el valor de  $frac_{ses}$  converge. El número de generaciones está relacionado directamente con el valor de  $\langle lifespan \rangle$ , parámetro global que representa una cantidad fija de pasos temporales. Así, el criterio para finalizar la simulación es que esta alcance una cierta cantidad de pasos temporales.

Una vez la simulación termina, se guardan los parámetros globales que fueron utilizados en la simulación y todos los datos de las métricas calculadas, para posteriormente graficar e interpretar.

### 4.2.4. Simulaciones realizadas

Como el modelo está inspirado en la hipótesis de multigeneracionalidad, son relevantes todos los parámetros que tienen que ver con la adaptación y su transmisión generacional. En particular, los parámetros globales  $t_{sens}$  y  $\langle lifespan \rangle$  representan tiempos relevantes para el Aprendizaje y División, respectivamente. Con el fin de encontrar fenomenologías distintas en el modelo, se probaron distintas proporciones entre los parámetros  $t_{sens}$  y  $\langle lifespan \rangle$ .

Las diferencias entre las fenomenologías del modelo se observan cuando se tiene el caso  $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$  y cuando se tiene el caso  $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$  (ver sección 5). En estas simulaciones se ocuparon los siguientes parámetros:

Parámetro	$t_{sens} > \langle lifespan \rangle$	$t_{sens} < \langle lifespan \rangle$
$N_i$	50	50
$P_{in}$	entre 0 y 0.1	entre 0 y 0.1
$P_{out}^0$	entre 0 y 0.1	entre 0 y 0.1
$t_{sens}$	2000	250
$L$	200	200
$\alpha$	0.01	0.01
$\Delta_{sens}$	1	1
$\Delta_{mot}$	0.005	0.005
$\langle lifespan \rangle$	500	500

**Tabla 4.2.1:** Valores dados a los parámetros en las simulaciones.

Los parámetros  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$  se hicieron variar entre 0.000 y 0.100 con pasos de 0.010, por lo que finalmente tenemos 21 valores de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$  y, con eso,  $21 \times 21 = 441$  combinaciones de estos parámetros.

Como en este caso se utilizó  $\langle lifespan \rangle = 500$ , seis generaciones corresponde a aproximadamente 3000 pasos temporales y cuatro generaciones a 2000 pasos temporales. Así, la simulación paró a los 5000 pasos temporales o aproximadamente 10 generaciones.

## 4.3. Métricas

A continuación se detallan las métricas usadas para caracterizar las distintas fenomenologías observadas en el sistema.

### 4.3.1. Promedios temporales

Para definir promedios temporales, se ocupan las variables auxiliares  $N(t)$  y  $t$ . La variable  $N(t)$  corresponde a la cantidad de partículas en el sistema, ya sean *Pegadas* o *Despegadas*, en el actual tiempo  $t$  de la simulación. Así, el valor de  $N(t)$  aumenta cada vez que las partículas se dividen.

- $\langle P_{out} \rangle$ : Promedio del  $P_{out}$  de todas las partículas del sistema  $N(t)$  en cada paso de tiempo  $t$ . Se calcula como

$$\langle P_{out} \rangle(t) = \frac{\sum_{i=1}^{N(t)} P_{out}^i}{N(t)} \quad (4.3.1)$$

- $\langle motility \rangle$ : Promedio del  $motility$  de todas las partículas del sistema  $N(t)$  en cada paso de tiempo  $t$ . Se calcula como

$$\langle motility \rangle(t) = \frac{\sum_{i=1}^{N(t)} motility^i}{N(t)} \quad (4.3.2)$$

- $frac_{peg}$ : Fracción entre el número de partículas *Pegadas* del sistema y el número total de partículas del sistema  $N(t)$  en cada paso de tiempo  $t$ . Se calcula como

$$frac_{peg}(t) = \frac{N_{peg}(t)}{N(t)} \quad (4.3.3)$$

- $frac_{ses}$ : Fracción entre el número de partículas *Sésiles* del sistema y el número total de partículas del sistema  $N(t)$  en cada paso de tiempo  $t$ . Se calcula como

$$frac_{ses}(t) = \frac{N_{ses}(t)}{N(t)} \quad (4.3.4)$$

### 4.3.2. Árboles familiares

Al momento de la división, las partículas hijas pueden nacer *Pegadas* o *Despegadas* (ver sección 4.2.2). Las partículas que nacieron *Pegadas* se registran en forma de árboles familiares, enlazándolas con sus respectivas partículas madre. Así, un árbol familiar muestra todas las partículas que se quedaron *Pegadas* al momento de la división, por generaciones consecutivas y para una misma familia de partículas.

Los árboles familiares se construyen para cada partícula de manera independiente. Por ejemplo, tenemos que una partícula A se dividió y su partícula hija B se despegó inmediatamente después de la división. Si luego la partícula B se divide en la superficie y parte de su descendencia se queda en la superficie también, se arma un árbol familiar nuevo para la partícula B y su descendencia. Como la partícula B no se quedó *Pegada* tras la división, no se registra en el árbol familiar de la partícula A. La partícula B solo está registrada en su propio árbol familiar que ella encabeza.

Los árboles familiares pueden ser *simétricos* o *asimétricos*. Un árbol simétrico significa que todas las partículas se dividieron en dos hijas que nacieron *Pegadas*. Un árbol asimétrico significa que, de la mayoría de las partículas que se dividieron, solo una de las partículas hijas nació *Pegada*.

### 4.3.3. Diagrama de fase

Para construir el diagrama de fase, se toma el valor de  $frac_{ses}$  para el último paso temporal de la simulación  $t_{final}$ . Así, cuando  $frac_{ses} = 1$ , todas las partículas son *Sésil* al final de la simulación, y cuando  $frac_{ses} = 0$ , ninguna partícula es *Sésil* al final de la simulación. El diagrama de fase se construye en función de los parámetros globales  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ . Como se eligieron 21 valores de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ , el diagrama de fase muestra  $21 \times 21 = 441$  combinaciones de estos parámetros.

Se construye además un gráfico de la transición de fase, indicando el valor de  $frac_{ses}$  en función de  $P_{in}$ . El valor de  $P_{out}^0$  correspondiente para cada valor de  $P_{in}$  es  $P_{in} = 0.100 - P_{out}^0$ , ya que se explora la diagonal inversa del diagrama de fase. Cada punto de la curva de  $frac_{ses}$  en este gráfico es el promedio de 26 réplicas de la simulación.

## Capítulo 5

# Resultados y análisis

A continuación se presentan los resultados de dos simulaciones que consideran **Aprendizaje, Movimiento y División**, utilizando los parámetros señalados en la tabla 4.2.1. Todas las figuras contienen resultados de tres simulaciones con los mismos parámetros globales, excepto los valores de  $t_{sens}$  y  $lifespan$  que son especificados para cada caso.

Se utilizan tres casos seleccionados como ejemplo para mostrar cómo se comporta el sistema con distintas combinaciones de los parámetros globales  $P_{out}^0$  y  $P_{in}$ . Para las figuras de  $\langle P_{out} \rangle$  vs tiempo (figuras 5.1.1 y 5.2.1),  $\langle motility \rangle$  vs tiempo (figuras 5.1.2 y 5.2.2), fracción de partículas vs tiempo (figuras 5.1.3 y 5.2.3) y diagramas espacio-temporales (figuras 5.1.4 y 5.2.4), (a) corresponde a una combinación de  $P_{out}^0$  alto con  $P_{in}$  bajo, (b) corresponde a  $P_{out}^0 = P_{in}$  en un régimen medio, y (c) corresponde a  $P_{out}^0$  bajo con  $P_{in}$  alto.

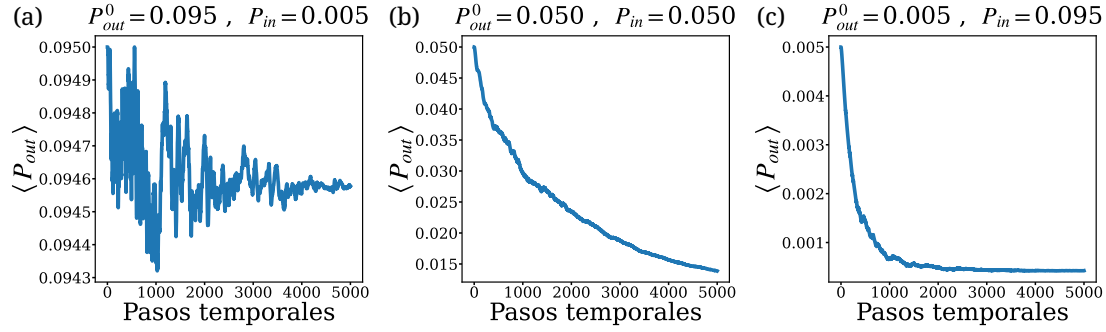
Para las figuras de los árboles familiares (figuras 5.1.5 y 5.2.5), los árboles (a), (b) y (c) corresponden a una combinación de  $P_{out}^0$  alto con  $P_{in}$  bajo, los árboles (d), (e) y (f) corresponden a  $P_{out}^0 = P_{in}$  en un régimen medio, y los árboles (g), (h) y (i) corresponde a  $P_{out}^0$  bajo con  $P_{in}$  alto.

### 5.1. Simulaciones $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$

Los resultados que se muestran a continuación corresponden a una simulación con  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ .

Primero partiremos observando cómo es que aprenden las partículas de los sistemas.

En la figura 5.1.1 se muestra el promedio de la probabilidad de salida de cada partícula del sistema  $\langle P_{out} \rangle$  con respecto al tiempo.



**Figura 5.1.1:** Gráfico de  $\langle P_{out} \rangle$  vs tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , la curva de  $\langle P_{out} \rangle$  fluctúa menos y converge más rápido a un valor menor cada vez más cercano a cero. El aprendizaje de las partículas está dado por las probabilidades del ambiente, ya que estas dictan cómo son las interacciones de las partículas con la superficie. Fuente: elaboración propia.

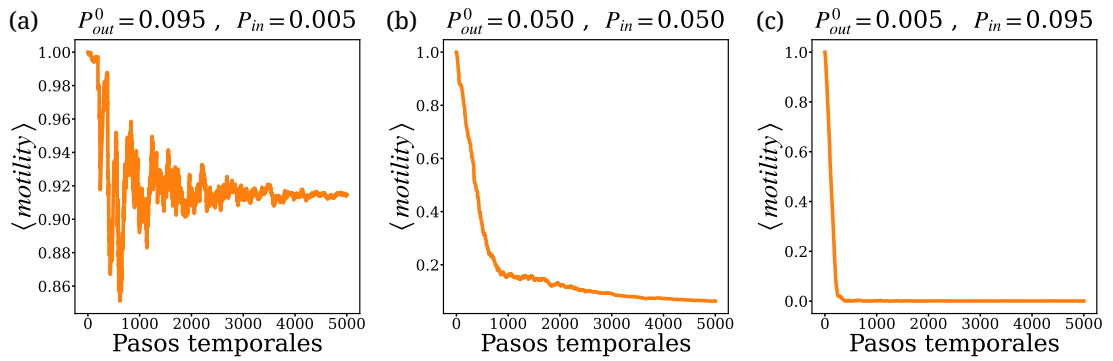
La curva de la figura 5.1.1(a) parte en  $\langle P_{out} \rangle = 0.095$ , lo cual corresponde al valor de  $P_{out}^0$ . Luego, fluctúa fuertemente hasta aparentemente estabilizarse en  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.09455$  tras diez generaciones de partículas en  $t \approx 5000$ . Las fluctuaciones de  $\langle P_{out} \rangle$  se deben a las condiciones ambientales, que producen un aprendizaje intermitente al principio de la simulación. Esto es porque las partículas aprenden al pasar un paso de tiempo en la superficie y, por el componente de memoria, olvidan este aprendizaje al pasar un paso de tiempo fuera de ella. Finalmente, el valor al que converge  $\langle P_{out} \rangle$  está explicado por la estadística de las partículas que chocan la pared dadas las probabilidades.

La curva de la figura 5.1.1(b) parte en  $\langle P_{out} \rangle = P_{out}^0 = 0.050$  y disminuye suavemente aproximándose a  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.015$  luego de diez generaciones de partículas en  $t \approx 5000$ . Dado que las condiciones ambientales no son tan extremas como en las de la curva 5.1.1(a), las partículas tienen la oportunidad de pasar más tiempo en la superficie y así aprender. Como  $t_{sens} < \langle lifespan \rangle$ , el  $P_{out}$  de cada partícula puede llegar a cero en menos de una vida. Esto explica que la curva converge a un valor muy cercano a cero.

La curva de la figura 5.1.1(c) parte en  $\langle P_{out} \rangle = P_{out}^0 = 0.005$ , y disminuye bruscamente hasta  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.001$  en dos generaciones de partículas en  $t \approx 1000$ , y luego disminuye suavemente hasta estabilizarse en  $\langle P_{out} \rangle \approx 0$  luego de cuatro

generaciones de partículas en  $t \approx 2000$ . Esta disminución abrupta de  $\langle P_{out} \rangle$  se debe nuevamente a que, por las probabilidades ambientales, las partículas pasan casi exclusivamente en la superficie. Esto implica que el  $P_{out}$  de cada partícula disminuye en cada paso temporal, y que además por tratarse del caso  $t_{sens} < lifespan$ , el  $P_{out}$  puede llegar a cero en menos de una vida.

En la figura 5.1.2 se muestra el promedio del *motility* de las partículas del sistema con respecto al tiempo. Como la condición inicial de la simulación indica que todas las partículas parten siendo planctónicas, todas las curvas parten en  $\langle motility \rangle = 1$  para luego disminuir hasta estabilizarse luego de unas cuantas generaciones.



**Figura 5.1.2:** Gráfico de  $\langle motility \rangle$  vs tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , la curva de  $\langle motility \rangle$  fluctúa menos y converge más rápido a un valor menor cada vez más cercano a cero. El aprendizaje de las partículas, dado por las condiciones ambientales, además afecta de manera directa el movimiento de las partículas. Fuente: elaboración propia.

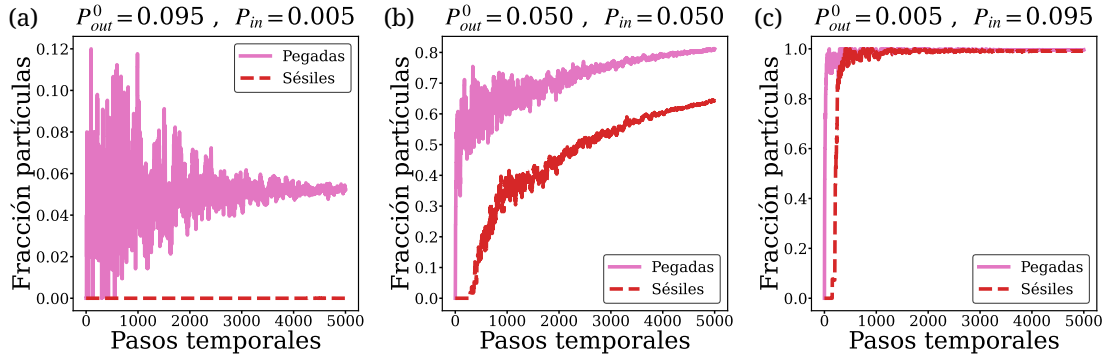
En la figura 5.1.2(a), la curva parte en  $\langle motility \rangle = 1$ . A partir de los primeros pasos temporales, la curva fluctúa fuertemente hasta estabilizarse en  $\langle motility \rangle \approx 0.91$  luego de ocho generaciones de partículas en  $t \approx 4000$ . Al igual que en la figura 5.1.1(a), las fluctuaciones de la curva  $\langle motility \rangle$  se deben a la alta probabilidad máxima de salida del ambiente. Esto es porque, al igual que el  $P_{out}$ , el *motility* depende de la interacción con la superficie. Dadas las condiciones ambientales con muy bajo  $P_{in}$ , las partículas tienen muy poca probabilidad de chocar con la superficie y pegarse; y por otro lado, por el alto  $P_{out}^0$ , las partículas tienden a quedarse muy pocos pasos temporales pegadas en la superficie. Esto hace que, por pura probabilidad, gran parte de las partículas no tengan oportunidad de pasar la suficiente cantidad de pasos temporales en la superficie para que su *motility* disminuya a cero.

En la simulación de la figura 5.1.2(b), la curva disminuye rápidamente de manera inmediata hasta el valor  $\langle motility \rangle \approx 0.2$  luego de la primera generación antes de  $t = 1000$  y luego disminuye suavemente hasta aparentemente estabilizarse en  $\langle motility \rangle \approx 0.1$  luego de diez generaciones de partículas en  $t \approx 5000$ . Este comportamiento se debe a que, en estas condiciones ambientales, las partículas pueden interactuar con la superficie de formas más diversas. La primera disminución de la curva se debe a las partículas de las primeras generaciones, que pasaron suficiente tiempo en la superficie como para que su motilidad disminuya. La segunda disminución de la curva se debe a que hay más partículas con distintos niveles de  $P_{out}$ , por lo que interactúan con la superficie de forma heterogénea: algunas pasan más tiempo en la superficie que otras.

En la simulación de la figura 5.1.2(c), la curva disminuye muy bruscamente de manera inmediata y se estabiliza en  $\langle motility \rangle = 0$  en la primera generación, en  $t \approx 200$ . Como en el caso de la figura 5.1.1(c), esto se debe directamente a que, por las condiciones ambientales, las partículas pasan toda su vida interactuando casi exclusivamente con la superficie.

Las curvas mostradas en las figuras 5.1.1 y 5.1.2 indican que el aprendizaje de las partículas está dado por las probabilidades del ambiente, ya que estas dictan cómo son las interacciones de las partículas con la superficie. Este aprendizaje afecta de manera directa el movimiento de las partículas, lo que se puede ver en la figura 5.1.3, que muestra la proporción de partículas pegadas y sésiles del sistema con respecto al tiempo.

En los recuadros de la figura 5.1.3 se muestran dos curvas. La curva rosada sólida es la fracción de partículas pegadas sobre el total de partículas en cada paso de tiempo, y la curva roja segmentada es la fracción de partículas sésiles sobre el mismo total de partículas en cada paso de tiempo. Las partículas sésiles son todas aquellas su  $motility = 0$ . En la simulación de la figura 5.1.3(a) ambas curvas parten en cero. La curva de partículas pegadas fluctúa fuertemente hasta estabilizarse en  $frac_{peg} \approx 0.05$  después de ocho generaciones de partículas en  $t \approx 4000$ . Esto se debe a que, por la existencia de la probabilidad de entrada  $P_{in}$ , siempre hay una porción de partículas que está chocando con la superficie. Por otro lado, la curva de partículas sésiles nunca se despega de  $frac_{ses} = 0$ . Esto ocurre porque, por la alta probabilidad de salida  $P_{out}^0$ , las partículas nunca logran estar en la superficie una cantidad de pasos suficiente como para que su motilidad



**Figura 5.1.3:** Gráfico de la fracción de partículas pegadas y sésiles *vs* tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , las curvas  $frac_{peg}$  y  $frac_{ses}$  fluctúan menos y convergen más rápido a un valor mayor cada vez más cercano a uno. La curva  $frac_{ses}$  siempre se demora por lo menos  $\Delta mot^{-1}$  pasos temporales en despejarse de cero. La proporción final entre partículas pegadas y sésiles depende del aprendizaje y el movimiento, que son influenciados por las condiciones ambientales. Fuente: elaboración propia.

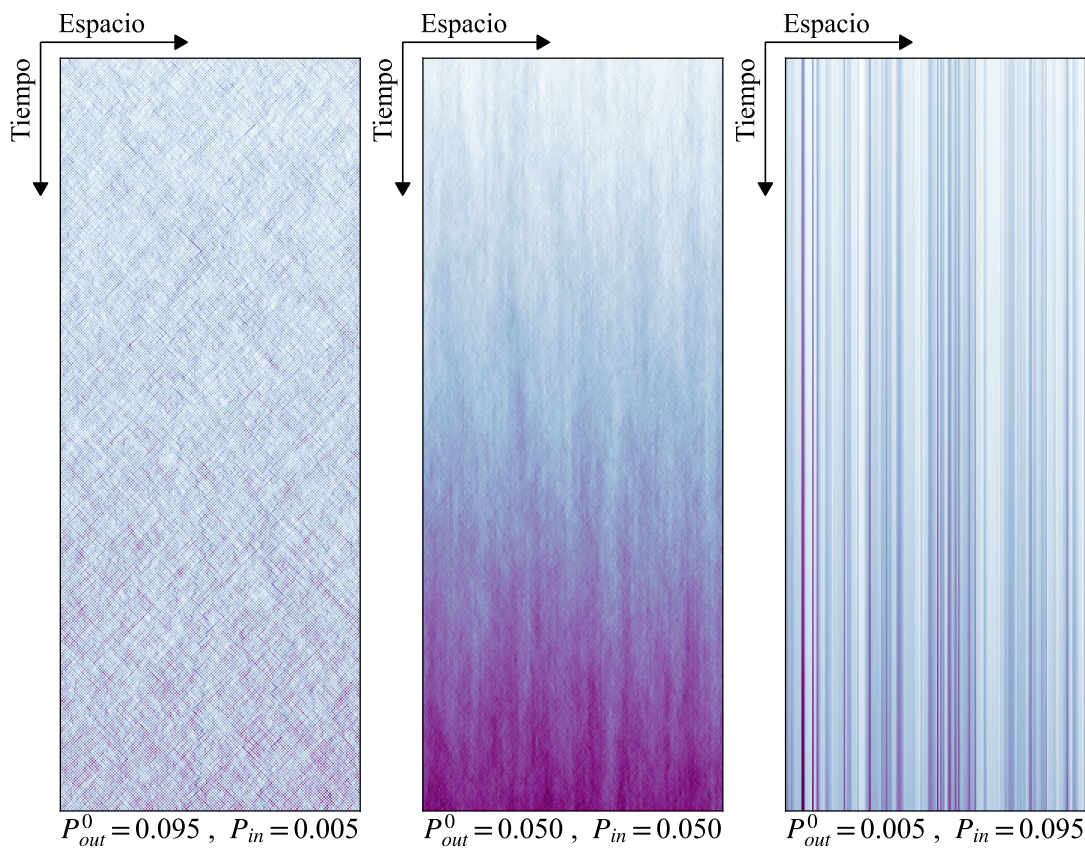
disminuya a cero, lo cual se observa en la figura 5.1.2(a) donde el  $\langle motility \rangle$  se estabiliza en torno al 0.91.

En la figura 5.1.3(b), la curva de partículas pegadas sube bruscamente en el primer intervalo de tiempo hasta  $frac_{peg} \approx 0.5$ , y luego fluctúa mientras aumenta suavemente aproximándose a  $frac_{peg} \approx 0.8$  luego de diez generaciones de partículas en  $t \approx 5000$ . La curva de partículas sésiles se despega de cero en la primera generación de partículas en  $t \approx 200$ , luego fluctúa y tiene el mismo comportamiento que la curva de partículas pegadas, estabilizándose en  $frac_{ses} \approx 0.65$  luego de  $t \approx 5000$ . Esto es porque las condiciones ambientales permiten que las partículas interactúen con la superficie en un régimen intermedio, en el cual alcanzan a estar la cantidad de pasos suficiente como para que el *motility* de cada partícula se haga cero y la partícula se convierta en sésil.

En la figura 5.1.3(c), las curvas de partículas pegadas y de partículas sésiles aumentan rápidamente hasta  $frac_{peg} = frac_{ses} = 1$ , donde fluctúan un poco para estabilizarse en  $t \approx 500$ , justo entre la primera y la segunda generación de partículas. Esto ocurre porque, como consecuencia de las condiciones ambientales, las partículas pasan casi exclusivamente interactuando con la superficie y por tanto el *motility* de las partículas aumenta todos los pasos temporales. La única diferencia en el comportamiento de ambas curvas es que  $frac_{peg}$  se despega de

cero en  $t = 1$ , y  $frac_{ses}$  se despega de cero en  $t \approx 200$ . Este retraso se debe a los pasos temporales que se demoran las partículas en que su *motility* se haga cero (ver fig. 5.1.2(c)).

La proporción final entre partículas pegadas y sésiles depende del aprendizaje y el movimiento, que son influenciados por las condiciones ambientales. La diferencia entre las simulaciones con una condición ambiental y otra se puede apreciar visualmente en la figura 5.1.4, que corresponde al diagrama espacio-temporal de la simulación.



**Figura 5.1.4:** Diagrama espacio-temporal de los últimos 500 pasos temporales para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , se forman *clusters* más definidos debido a que hay más partículas en la superficie y pierden más su *motility*. Fuente: elaboración propia.

Para cada recuadro de la figura 5.1.4, una fila corresponde a un instante de tiempo del sistema. Las imágenes muestran desde el tiempo  $t = t_i + 4500$  en la primera fila, y avanzan hacia abajo hasta el tiempo final  $t_f = 5000$ , que corresponde a la última fila. La decisión de mostrar los últimos 500 pasos temporales de la simulación

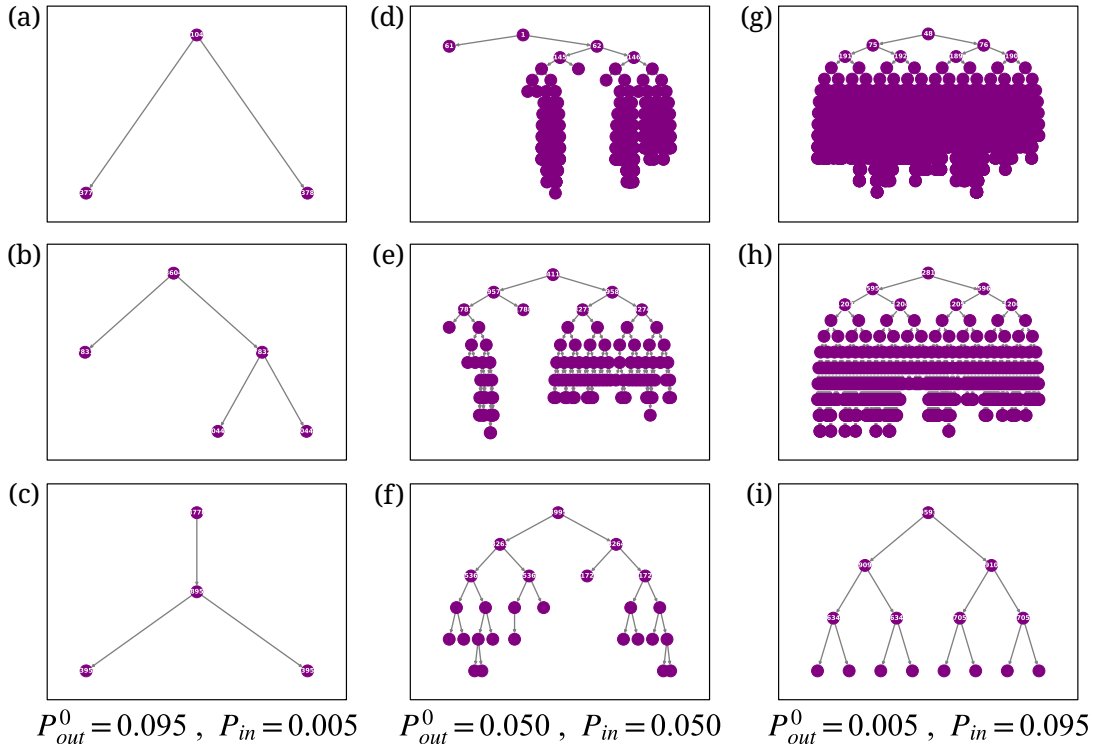
es debido a que este es el momento en que mejor se aprecia la fenomenología. Cada punto de la imagen representa un espacio de la superficie, donde un punto blanco significa que el espacio está vacío y un punto morado significa que tiene una cantidad  $N_{pos}$  de partículas. Mientras más saturado y oscuro es el color, más partículas tiene ese punto de la superficie; y viceversa. A pesar de que los tres casos tienen aproximadamente la misma cantidad de partículas totales en el sistema, los casos con menor  $P_{out}^0$  y mayor  $P_{in}$  tienen más partículas pegadas (ver figura 5.1.3). Esto se refleja además en la cantidad de partículas que tiene el punto más saturado de cada caso: en 5.1.4(a) el punto más saturado tiene  $N_{pos} = 42$  partículas ; en 5.1.4(b) tiene  $N_{pos} = 228$ ; y en 5.1.4(c) tiene  $N_{pos} = 639$ .

En la imagen 5.1.4(a) se observa que en  $t_i + 4500$  las partículas están distribuidas en el espacio de manera aleatoria. Al avanzar el tiempo, el número de partículas ocupando la superficie va aumentando, distribuidas de la misma forma aleatoria que al principio. El aumento de la ocupación de la superficie en este caso se debe simplemente a la división de las partículas. Las partículas además ocupan la superficie aleatoriamente debido a que ocupan el lugar al que llegan al chocar con la superficie, pero dado que la probabilidad ambiental de salida es muy alta, no alcanzan a moverse sobre la superficie por muchos pasos temporales.

En la imagen 5.1.4(b) se observa siempre que las partículas ocupan toda la superficie, con más partículas ocupando la superficie en  $t_f$  que en  $t_i + 4500$ . Además, las partículas forman *clusters* irregulares visibles. La diferencia de colores en la imagen se explica porque la división hace que haya más partículas a medida que avanza la simulación. Aquí, las condiciones ambientales permiten que las partículas interactúen con la superficie y se sigan moviendo en ella antes de perder motilidad. Los *clusters* se forman porque las partículas no pueden moverse a espacios que estén ocupados por un número mayor de partículas, como dicen las reglas de interacción de la simulación.

En la imagen 5.1.4(c) se observa que las partículas se mantienen en el mismo sitio desde  $t_i + 4500$  hasta  $t_f$ . También, a medida que avanza el tiempo, hay más partículas por sitio. Esto es porque las partículas inicialmente tocan la superficie de manera aleatoria tal como en la simulación de 5.1.4(a), pero a diferencia de ella, en esta simulación las partículas pasan casi toda su vida en la superficie. Como consecuencia de esto, las partículas se vuelven sésiles (ver fig. 5.1.3(c)) y se quedan fijas en su posición por el resto de la simulación. Como en todos los casos,

la división provoca que hayan más partículas en el sistema. Aquí, la división en conjunto con el alto  $P_{in}$  y bajo  $P_{out}$  hacen que se vayan generando *clusters* con las nuevas partículas que nacen en lugares que ya tienen alta ocupación.

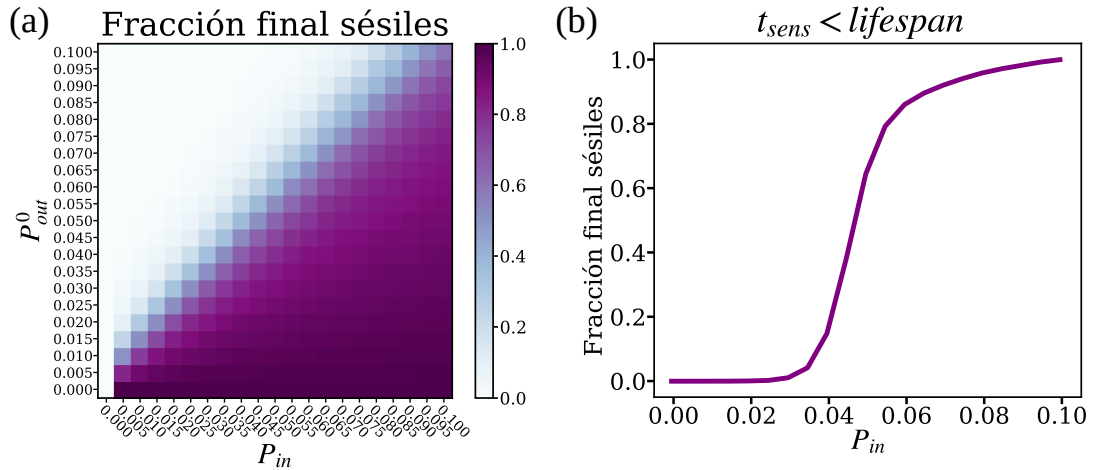


**Figura 5.1.5:** Árboles familiares para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , los árboles son más largos y simétricos. La transmisión del aprendizaje depende de parámetros ambientales. Fuente: elaboración propia.

La figura 5.1.5 muestra ejemplos de árboles familiares recurrentes en diferentes tiempos, para simulaciones con las mismas combinaciones de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ . La primera fila son árboles formados a partir de partículas de primera o segunda generación, la segunda fila son árboles formados a partir de partículas de entre cuarta y sexta generación, y la tercera fila son árboles formados a partir de partículas de entre octava y décima generación. En general, los árboles de la tercera fila son más cortos porque no alcanzaron a desarrollarse durante más generaciones porque el criterio de fin de simulación corta el árbol antes.

Los árboles 5.1.5(a), 5.1.5(b) y 5.1.5(c) duran muy pocas generaciones e incluyen muy pocas partículas. Esto es porque, debido a las condiciones ambientales, casi la totalidad de la descendencia de las partículas nació despegada tras la división. Los

árboles 5.1.5(d), 5.1.5(e) y 5.1.5(f) son en su mayoría asimétricos. Como el  $\langle P_{out} \rangle$  de las partículas comienza a disminuir desde  $t = 1$ , gran parte de las partículas nacen pegadas tras la división. Aún así, es una sola rama del árbol la que se desarrolla. Los árboles de los recuadros 5.1.5(g), 5.1.5(h) y 5.1.5(i) son simétricos: todas las partículas tienen una división que asegura ambas hijas pegadas después de la división.



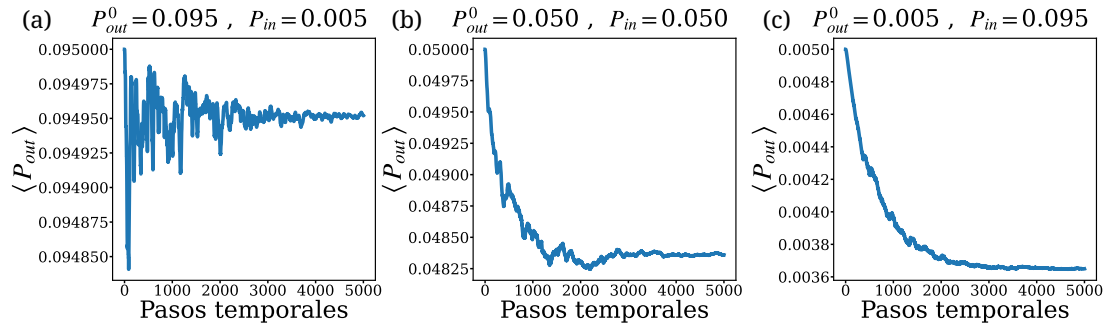
**Figura 5.1.6:** Diagrama de fase para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 250$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que aumenta  $P_{in}$  y disminuye  $P_{out}^0$ , se observa un cambio continuo entre la fase donde no hay ninguna partícula sésil al final de la simulación, y la fase donde todas las partículas son sésiles al final de la simulación. Fuente: elaboración propia.

Tomando el último punto de la curva de  $frac_{ses}$  de la figura 5.1.3, podemos construir el diagrama de fase de la figura 5.1.6(a). Este diagrama fue construido como dice en la sección 4.3.3. Un cuadrado morado significa que todas las partículas de la simulación son sésiles en el último paso temporal de la simulación. Un cuadrado blanco significa que no hay ninguna partícula sésil en el último paso temporal de la simulación. En este diagrama de fase se muestra claramente cómo se forman dos fases separadas, dadas por los valores de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ , parámetros que representan las condiciones ambientales. Cuando la probabilidad de entrada  $P_{in}$  es alta y la probabilidad máxima de salida  $P_{out}^0$  es baja, estamos en la fase donde casi la totalidad de las partículas son sésiles al final de la simulación. Por el contrario, cuando la probabilidad de entrada  $P_{in}$  es baja y la probabilidad máxima de salida  $P_{out}^0$  es alta, estamos en la fase donde casi no existen partículas sésiles al final de la simulación. La transición entre estas dos fases se puede apreciar más fácilmente en la figura 5.1.6(b), que está construida con las simulaciones en la diagonal

$P_{in} = 0.100 - P_{out}^0$ . Aquí se puede ver como, desde  $P_{in} = 0$  hasta  $P_{in} \approx 0.03$  no existen partículas sésiles en el sistema, y luego la fracción de partículas sésiles crece continuamente hasta que en  $P_{in} \approx 0.05$  todas las partículas del sistema son sésiles.

## 5.2. Simulaciones $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$

Los resultados que se muestran a continuación corresponden a una simulación con  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ .



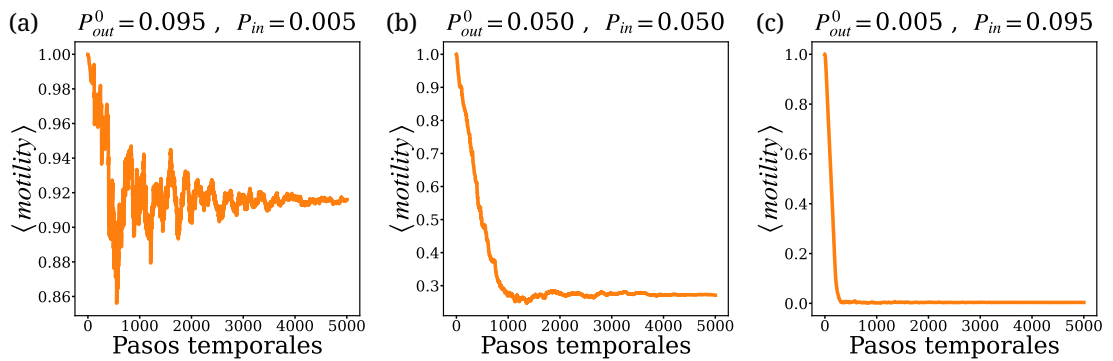
**Figura 5.2.1:** Gráfico de  $\langle P_{out} \rangle$  vs tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , la curva de  $\langle P_{out} \rangle$  fluctúa menos y el valor al que converge es menor. El aprendizaje de las partículas está influenciado por las probabilidades del ambiente en las condiciones más extremas, mientras que en un regimen intermedio afecta también la rapidez del aprendizaje. Fuente: elaboración propia.

En la figura 5.2.1 se muestra el  $\langle P_{out} \rangle$  del sistema con respecto al tiempo. Para todas las curvas,  $\langle P_{out} \rangle$  parte en el valor máximo  $P_{out}^0$ , y disminuye hasta estabilizarse en un valor menor después de unas cuantas generaciones.

La curva de la figura 5.2.1(a) parte en  $\langle P_{out} \rangle = P_{out}^0 = 0.095$ , y fluctúa fuertemente hasta estabilizarse en  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.09450$  después de seis generaciones de partículas en  $t \approx 3000$ . Las fluctuaciones de  $\langle P_{out} \rangle$  se deben a que, por las condiciones ambientales, las partículas del sistema pasan muy pocos pasos temporales en la superficie. Como consecuencia, las partículas aprenden al pasar un paso de tiempo en la superficie y, por el componente de memoria, olvidan este aprendizaje al pasar un paso de tiempo fuera de ella. Finalmente, el valor al que converge  $\langle P_{out} \rangle$  está explicado meramente por la estadística y es el mínimo valor que se puede alcanzar dado que las partículas están interactuando aleatoriamente con la superficie.

La curva de la figura 5.2.1(b) parte en  $\langle P_{out} \rangle = P_{out}^0 = 0.050$ . Luego, disminuye suavemente hasta estabilizarse en  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.04830$  después de seis generaciones en  $t \approx 3000$ . Dado que las condiciones ambientales no son tan extremas como en las de la curva 5.2.1(a), las partículas tienen la oportunidad de pasar más tiempo en la superficie y así aprender. Como  $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ , las partículas demoran por lo menos cuatro generaciones en completar su aprendizaje. Esto explica que la curva converge a un valor bajo pero no cero.

La curva de la figura 5.2.1(c) parte en  $\langle P_{out} \rangle = P_{out}^0 = 0.005$ . Luego disminuye suavemente hasta estabilizarse en  $\langle P_{out} \rangle \approx 0.0036$  después de seis generaciones en  $t \approx 3000$ . Las partículas en esta simulación pasan su vida casi exclusivamente en la superficie, sin embargo, por  $t_{sens} > \langle lifespan \rangle$ , la disminución es suave y no llega a cero.



**Figura 5.2.2:** Gráfico de  $\langle motility \rangle$  vs tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , la curva de  $\langle motility \rangle$  fluctúa menos y converge más rápido a un valor menor cada vez más cercano a cero. El aprendizaje de las partículas además afecta de manera directa su movimiento. Fuente: elaboración propia.

En la figura 5.2.2 se muestra el  $\langle motility \rangle$  del sistema con respecto al tiempo. Como la condición inicial de la simulación indica que todas las partículas parten siendo planctónicas, todas las curvas parten en  $\langle motility \rangle = 1$  para luego disminuir hasta estabilizarse luego de unas cuantas generaciones.

La curva de la figura 5.2.2(a) parte en  $\langle motility \rangle = 1$ , y luego fluctúa fuertemente hasta estabilizarse en  $\langle motility \rangle \approx 0.91$  luego de ocho generaciones en  $t \approx 4000$ . Las fluctuaciones a que el  $motility$  de las partículas depende de la interacción con la superficie. Por las condiciones ambientales, que implican que las partículas tienen muy poca probabilidad de chocar con la superficie y pegarse, y además tienden a quedarse muy pocos pasos temporales pegadas en la superficie. Esto

hace que, por pura probabilidad, gran parte de las partículas no tenga oportunidad de pasar la suficiente cantidad de pasos temporales para que su  $motility = 0$ .

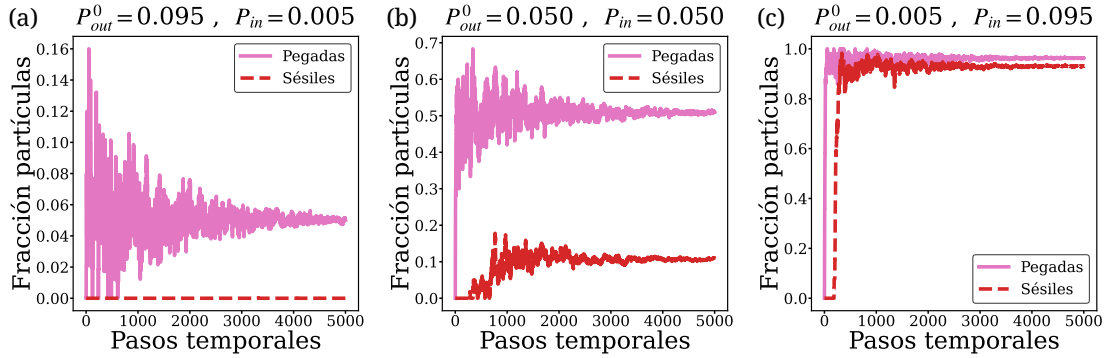
En la figura 5.2.2(b), la curva parte en  $\langle motility \rangle = 1$  para luego disminuir suave pero rápidamente hasta el valor  $\langle motility \rangle \approx 0.2$  luego de dos generaciones en  $t \approx 1000$ . Esto es, en solo dos generaciones de partículas el  $\langle motility \rangle$  se estabiliza. Este comportamiento se debe a que, en estas condiciones ambientales, las partículas pueden interactuar con la superficie de formas más diversas. Aún así, quedan partículas cuyo  $motility$  no se hace cero.

En la figura 5.2.2(c), la curva parte en  $\langle motility \rangle = 1$  y de forma inmediata disminuye bruscamente hasta  $\langle motility \rangle = 0$  en  $t \approx 200$ . Como en el caso de la figura 5.2.2(a), esto se debe directamente a las condiciones ambientales. La diferencia es que, en este caso, gran parte de las partículas pasan todos los pasos temporales interactuando con la superficie por pura probabilidad. Como las partículas pasan toda su vida sobre la superficie, todas terminan siendo sésiles, esto es, con su motilidad completamente reducida.

Las curvas mostradas en las figuras 5.2.1 y 5.2.2 indican que el aprendizaje de las partículas está influenciado por las probabilidades del ambiente en las condiciones más extremas. En los casos intermedios, como  $P_{in} = P_{out}^0 = 0.050$ , el aprendizaje es influenciado además por la rapidez en la que las partículas aprenden y cuántas generaciones les toma. Este aprendizaje afecta de manera directa el movimiento de las partículas, lo que se puede ver en la figura 5.2.3, que muestra la proporción de partículas pegadas y sésiles del sistema con respecto al tiempo.

En la simulación de la figura 5.2.3(a), ambas curvas parten en cero. La curva de partículas pegadas fluctúa fuertemente hasta estabilizarse en  $frac_{peg} \approx 0.05$  después de la octava generación de partículas en  $t \approx 4000$ . Esto se debe a que, por la probabilidad de entrada  $P_{in}$ , siempre hay una porción de partículas que está chocando con la superficie. Por otro lado, la curva de partículas sésiles nunca se despega de  $frac_{ses} = 0$ . Esto ocurre porque, por la alta probabilidad de salida  $P_{out}^0$ , las partículas nunca logran estar una cantidad de pasos suficiente como para que su motilidad disminuya a cero (ver fig. 5.2.2).

En la figura 5.2.3(b), la curva de partículas pegadas sube bruscamente en el primer intervalo de tiempo hasta  $frac_{peg} \approx 0.5$ , y luego fluctúa hasta estabilizarse luego de seis generaciones en  $t \approx 3000$ . La curva de partículas sésiles se despega

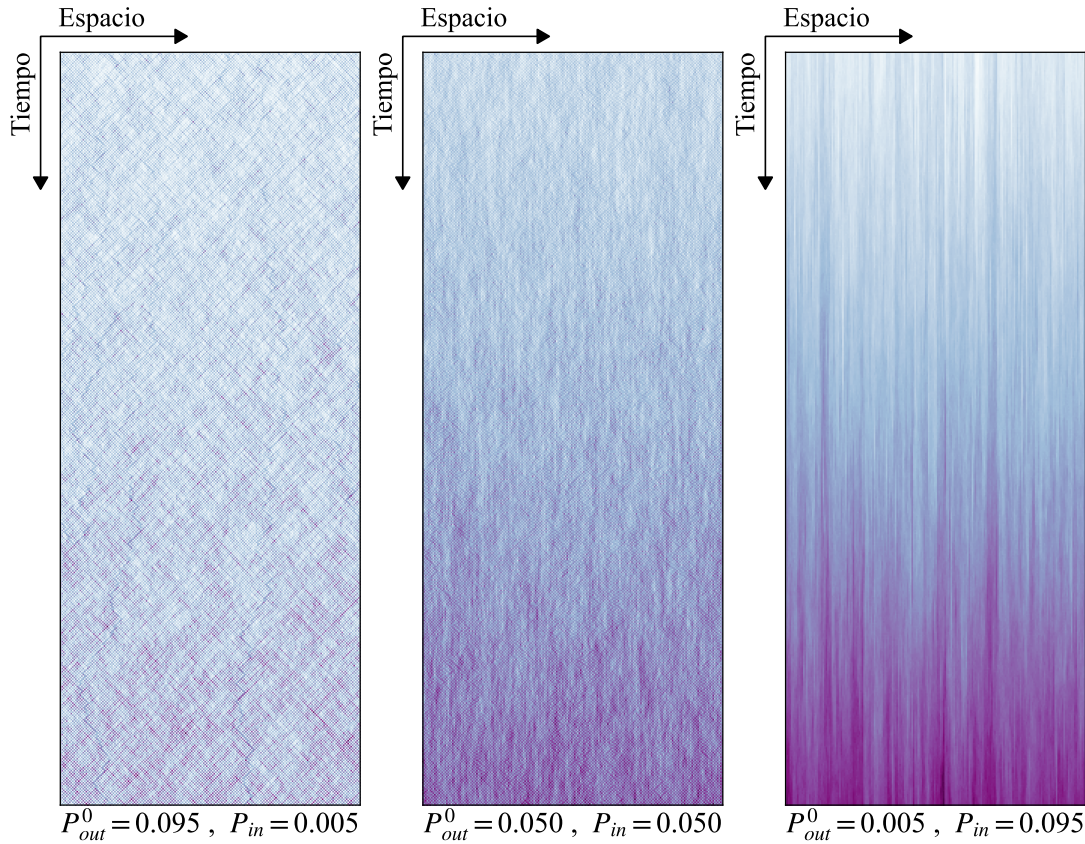


**Figura 5.2.3:** Gráfico de la fracción de partículas pegadas y sésiles *vs* tiempo para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , las curvas  $frac_{peg}$  y  $frac_{ses}$  fluctúan menos y convergen en valores más altos. La curva  $frac_{peg}$  llega a valores más cercanos a uno, mientras que la curva  $frac_{ses}$  solo se acerca a uno en ambientes extremos. La curva  $frac_{ses}$  además siempre se demora por lo menos  $\Delta mot^{-1}$  pasos temporales en despejarse de cero. La proporción final entre partículas pegadas y sésiles depende del aprendizaje y el movimiento, que son influenciados por las condiciones ambientales en los casos extremos y por la rapidez del aprendizaje en un regimen intermedio . Fuente: elaboración propia.

de cero en  $t \approx 200$ , y fluctúa mientras aumenta suavemente hasta estabilizarse en  $frac_{ses} \approx 0.65$  luego de seis generaciones en  $t \approx 3000$ . Esto es porque las condiciones ambientales permiten que las partículas interactúen con la superficie en un régimen intermedio, en el cual alcanzan a estar la cantidad de pasos suficiente como para que el *motility* de cada partícula se haga cero y la partícula se convierta en sésil.

En la figura 5.2.3(c), las curvas de partículas pegadas y de partículas sésiles aumentan y rápidamente hasta  $frac_{peg} \approx 0.95$  y  $frac_{ses} \approx 0.90$ , donde fluctúan un poco para luego estabilizarse luego de seis generaciones en  $t \approx 3000$ . Esto ocurre porque, como consecuencia de las condiciones ambientales, las partículas pasan casi exclusivamente interactuando con la superficie. La única diferencia en el comportamiento de ambas curvas es que  $frac_{peg}$  se despega de cero en  $t = 1$ , y  $frac_{ses}$  se despega de cero en  $t \approx 200$ . Este *delay* se debe a los pasos temporales que se demoran las partículas en que su *motility* se haga cero (ver fig. 5.2.2(c)).

La diferencia entre las simulaciones con una condición ambiental y otra se puede apreciar visualmente en la figura 5.2.4, que corresponde al diagrama espacio-temporal de la simulación.



**Figura 5.2.4:** Diagrama espacio-temporal de la simulación para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , se forman *clusters* más definidos debido a que hay más partículas en la superficie y pierden más su *motility*. Fuente: elaboración propia.

Para cada recuadro de la figura 5.2.4, una fila corresponde a un instante de tiempo del sistema. Las imágenes muestran desde el tiempo  $t = t_i + 4500$  en la primera fila, y avanzan hacia abajo hasta el tiempo final  $t_f = 5000$ , que corresponde a la última fila. La decisión de mostrar los últimos 500 pasos temporales de la simulación es debido a que este es el momento en que mejor se aprecia la fenomenología. Cada punto de la imagen representa un espacio de la superficie, donde un punto blanco significa que el espacio está vacío y un punto morado significa que tiene una cantidad  $N_{pos}$  de partículas. Mientras más saturado y oscuro es el color, más partículas tiene ese punto de la superficie; y viceversa. A pesar de que los tres casos tienen aproximadamente la misma cantidad de partículas totales en el sistema, los casos con menor  $P_{out}^0$  y mayor  $P_{in}$  tienen más partículas pegadas (ver figura 5.1.3). Esto se refleja además en la cantidad de partículas que tiene el punto más saturado de cada caso: en 5.2.4(a) el punto más saturado tiene  $N_{pos} = 41$  partículas; en

5.2.4(b) tiene  $N_{pos} = 176$  partículas; y en 5.2.4(c) tiene  $N_{pos} = 260$  partículas.

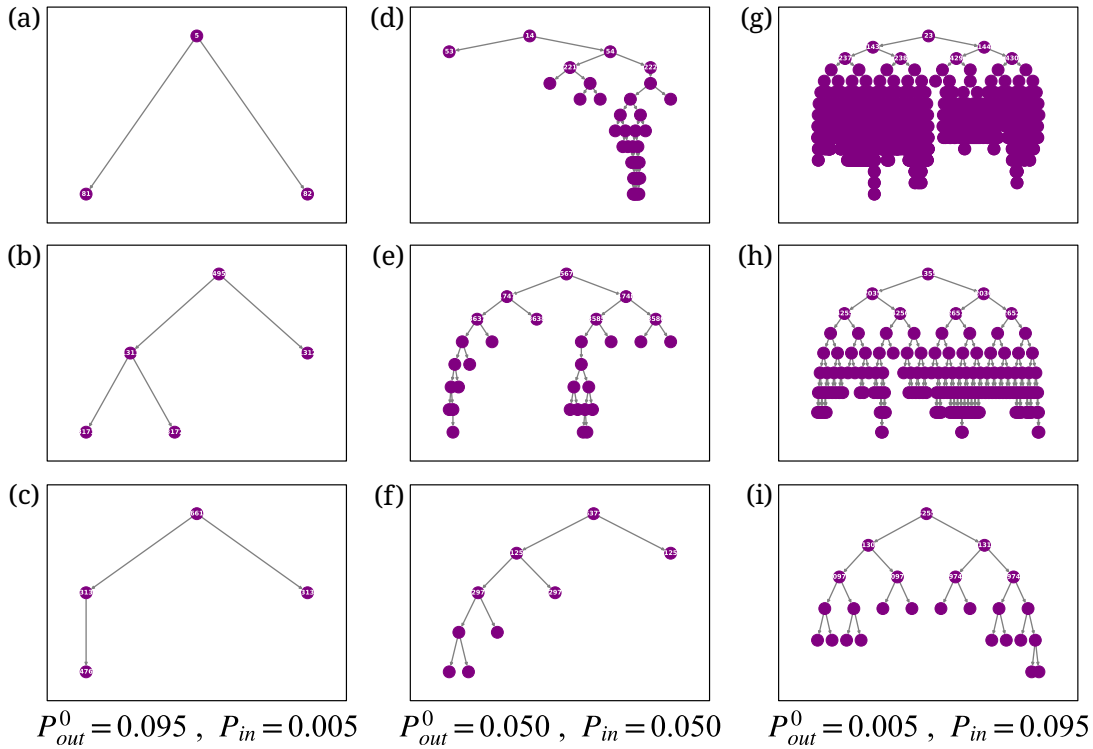
En la imagen 5.2.4(a), se observa que las partículas están distribuidas en el espacio de manera aleatoria en  $t_i + 4500$  y en  $t_f$ . Lo único que pasa al avanzar el tiempo es que el número de partículas ocupando la superficie va aumentando, debido a la división. Las partículas ocupan la superficie aleatoriamente debido a que ocupan el lugar al que llegan al chocar con la superficie, pero dado que la probabilidad ambiental de salida es muy alta, no alcanzan a moverse sobre la superficie por muchos pasos temporales.

En la imagen 5.2.4(b), se observa que las partículas ocupan toda la superficie en  $t_i + 4500$  y en  $t_f$ , con las partículas formando pequeños *clusters* irregulares que se desarman muy rápido. Los *clusters* se forman por las reglas de interacción de la simulación. Al igual que en 5.2.4(a), al avanzar el tiempo aumenta el número de partículas por la división. Aquí, las condiciones ambientales permiten que las partículas interactúen con la superficie y se sigan moviendo en ella antes de perder motilidad.

En la imagen 5.2.4(c), se observa que la mayoría de las partículas se mantienen en el mismo sitio desde  $t_i + 4500$  hasta  $t_f$ . Se forman *clusters* irregulares de distintos tamaños que, al igual que los casos anteriores, al avanzar el tiempo aumentan por el número de partículas. Los *clusters* se forman en torno a las partículas que son sésiles desde el principio de la división, y no están tan bien definidos porque siguen habiendo partículas que no son sésiles y se pueden seguir moviendo en la superficie.

La figura 5.2.5 muestra ejemplos de árboles familiares recurrentes en diferentes tiempos, para simulaciones con las mismas combinaciones de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ . La primera fila son árboles formados a partir de partículas de primera generación, la segunda fila son árboles formados a partir de partículas de cuarta o quinta generación, y la tercera fila son árboles formados a partir de partículas de octava generación. En general, los árboles de la tercera fila son más cortos porque no alcanzaron a desarrollarse durante más generaciones porque el criterio de fin de simulación corta el árbol antes.

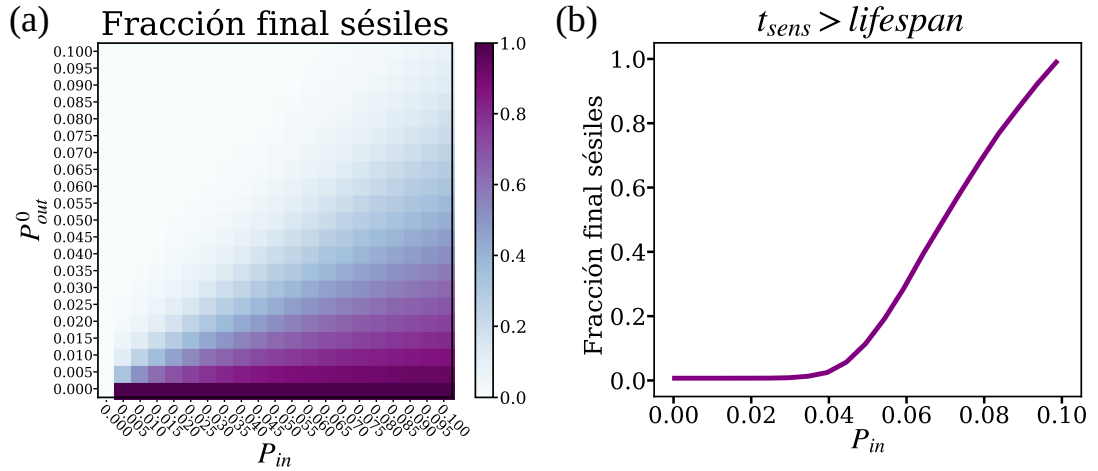
Los árboles de los recuadros 5.2.5(a), 5.2.5(b) y 5.2.5(c) son cortos y no siguen un patrón específico, dado a las condiciones ambientales. Los árboles de los recuadros 5.2.5(d), 5.2.5(e) y 5.2.5(f) son altamente asimétricos, ya que una sola rama del



**Figura 5.2.5:** Árboles familiares para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que disminuye  $P_{out}^0$  y aumenta  $P_{in}$ , los árboles son más largos y simétricos. La transmisión del aprendizaje depende de parámetros ambientales. Fuente: elaboración propia.

árbol es la que se desarrolla. Por último, los árboles de los recuadros 5.2.5(g), 5.2.5(h) y 5.2.5(i) están formados por partículas cuya división asegura que la mayoría de las partículas nacen pegadas, formando árboles simétricos.

El diagrama de fase de la figura 5.2.6(a) fue construido como dice en la sección 4.3.3. Un cuadrado morado significa que todas las partículas de la simulación son sésiles en el último paso temporal de la simulación. Un cuadrado blanco significa que no hay ninguna partícula sésil en el último paso temporal de la simulación. En este diagrama de fase se muestran dos fases claras y fases intermedias, dadas por los valores de  $P_{in}$  y  $P_{out}^0$ , parámetros que representan las condiciones ambientales. Cuando la probabilidad de entrada  $P_{in}$  es alta y la probabilidad máxima de salida  $P_{out}^0$  es baja, estamos en la fase donde casi la totalidad de las partículas son sésiles al final de la simulación. Por el contrario, cuando la probabilidad de entrada  $P_{in}$  es baja y la probabilidad máxima de salida  $P_{out}^0$  es alta, estamos en la fase donde casi no existen partículas sésiles al final de la simulación. Para valores intermedios de



**Figura 5.2.6:** Diagrama de fase para simulación con  $N_i = 50$ ,  $t_{sens} = 2000$  y  $\langle lifespan \rangle = 500$ . A medida que aumenta  $P_{in}$  y disminuye  $P_{out}^0$ , se observa un cambio continuo entre la fase donde no hay ninguna partícula sésil al final de la simulación, y la fase donde todas las partículas son sésiles al final de la simulación. Fuente: elaboración propia.

$P_{in}$  y  $P_{out}^0$ , encontramos simulaciones donde la fracción final de partículas sésiles no es 0 ni 1. La transición entre estas dos fases, que pasa por las fases intermedias, se puede apreciar más fácilmente en la figura 5.2.6(b), que está construida con las simulaciones en la diagonal  $P_{in} = 0.100 - P_{out}^0$ . Aquí vemos como, desde  $P_{in} = 0$  hasta  $P_{in} \approx 0.04$  no existen partículas sésiles en el sistema, y luego la fracción de partículas sésiles crece continuamente hasta que en  $P_{in} \approx 0.10$  todas las partículas del sistema son sésiles.

# Capítulo 6

## Discusión

El modelo propuesto considera parámetros globales (ver tabla 4.1.1) que representan las condiciones del ambiente o las características comunes de las partículas, y parámetros locales (ver tabla 4.1.2) que representan las características individuales de cada partícula activa y cómo estas aprenden del ambiente.

Para probar el modelo, se realizaron simulaciones donde se utilizaron los valores de la tabla 4.2.1 a los parámetros, y se hizo variar los valores de  $P_{out}^0$  y  $P_{in}$ . Estos parámetros en particular representan condiciones ambientales que afectan la probabilidad máxima de salida de la superficie y la probabilidad de entrada a la superficie, respectivamente.

En general, en las simulaciones se observa que las partículas activas interactúan con la superficie como consecuencia de las condiciones ambientales. Las series de tiempo del  $\langle P_{out} \rangle$  de las partículas (ver figuras 5.1.1 y 5.2.1), del  $\langle motility \rangle$  de las partículas (ver figuras 5.1.2 y 5.2.2) y de  $frac_{peg}$  y  $frac_{ses}$  del sistema (ver figuras 5.1.3 y 5.2.3) indican que las partículas del modelo aumentan su capacidad de detección y disminuyen su motilidad en función del tiempo que pasan interactuando con la superficie.

Se realizaron diagramas de fase del modelo en función de la fracción final de partículas sésiles (figuras 5.1.6 y 5.2.6). En los diagramas se observa con claridad que el modelo presenta dos fases o regímenes: una fase donde todas las partículas en el sistema se vuelven sésiles, y otra donde no encontramos ninguna partícula sésil en el sistema. Estas fases son completamente dependientes de las condiciones ambientales, lo cual se evidencia porque están ubicadas en las zonas del diagrama

donde los casos tienen probabilidades extremas: muy alta probabilidad de entrada con muy baja probabilidad de salida, y viceversa. Luego, encontramos un régimen intermedio entre fases, justo donde las condiciones ambientales también implican probabilidades de entrada y salida intermedias. Estas fases están evidenciadas no solo en el número final de partículas sésiles del sistema, sino que también por la forma de los árboles familiares (ver figuras 5.1.5 y 5.2.5): en la fase donde todas las partículas terminan siendo sésiles, además todos los árboles familiares son simétricos y duran varias generaciones. Por el contrario, en la fase donde no hay partículas sésiles, los árboles son asimétricos y mucho más cortos.

Con el objetivo de observar las diferentes fenomenologías adaptativas que puede mostrar el modelo, se realizaron simulaciones con  $t_{\text{sens}} \leq \langle \text{lifespan} \rangle$  y  $t_{\text{sens}} > \langle \text{lifespan} \rangle$ . Ambas simulaciones muestran las mismas fases en condiciones ambientales extremas, con variaciones en el régimen intermedio. Así, queda en evidencia que el ritmo del aprendizaje de las partículas del modelo puede cambiar la fenomenología del sistema.

Para el caso  $t_{\text{sens}} \leq \langle \text{lifespan} \rangle$ , el cambio entre ambas fases ocurre justo en la diagonal donde  $P_{\text{out}}^0 \approx P_{\text{in}}$ . Según el diagrama de fase 5.1.6 y los árboles familiares 5.1.5, antes del cambio de fase no hay partículas sésiles al final de la simulación y son muy pocas las partículas que logran quedarse pegadas luego de la división. Luego de el cambio de fase, todas las partículas son sésiles y nacen pegadas luego de la división. El aprendizaje de las partículas no es relevante en el cambio de régimen, dado que las partículas completan todo su aprendizaje en una sola vida. Así, el cambio entre las fases ocurre puramente por las interacciones aleatorias de las partículas con la superficie, dadas las probabilidades. Por esto es que nos referimos a este caso como **unigeneracional**.

Por otro lado, en el caso  $t_{\text{sens}} > \langle \text{lifespan} \rangle$ , el cambio entre ambas fases es mucho más suave y lenta. Según el diagrama de fase 5.2.6 y los árboles familiares 5.2.5 El régimen intermedio se presenta en una zona que abarca muchas más combinaciones de  $P_{\text{out}}^0$  y  $P_{\text{in}}$ , mientras que las fases que identificamos anteriormente se encuentran solo en las condiciones ambientales extremas. Durante el cambio de fase, la mayoría de las divisiones resultan en solo una de las hijas pegadas. Finalmente, después del cambio de fase, en las condiciones ambientales más extremas, gran mayoría de las partículas nacen pegadas luego de la división. En este caso, como se necesita de varias generaciones de partículas para completar el aprendizaje, el cambio entre

las fases es más lento y el régimen intermedio es más grande. Por eso nos referimos a este caso como **multigeneracional**.

De acuerdo a las observaciones hechas por biólogos [29, 38], la proporción final de partículas sésiles en el sistema podría ser un indicador directo de la reversibilidad de la biopelícula. Esto es, cuando todas las partículas terminan siendo sésiles corresponde a la fase **irreversible**, mientras que cuando no todas las partículas son sésiles corresponde a la fase **reversible**.

El cambio suave entre las fases reversible e irreversible que se observa en las figuras 5.1.6 y 5.2.6 nos da indicios de que se puede tratar de una transición de fase continua, similar a otras observadas en la literatura en el contexto del modelamiento de epidemias [68]. Para verificar esta especulación, es necesario realizar más simulaciones, más largas, con un tamaño de rejilla más grande y con más partículas, con el fin de encontrar el punto crítico y caracterizar la transición. Además, para interpretar una transición de fase correctamente, hay que procurar que el sistema haya llegado al estado estacionario [69], cosa que no ocurrió en el caso unigeneracional (ver resultados en sección 5.1) dado que el criterio de pasos temporales para finalizar la simulación fue elegido para el caso multigeneracional. Por esto es que las curvas correspondientes a las simulaciones del caso unigeneracional no logran converger antes de los 5000 pasos temporales. En este caso entonces, la interpretación del caso unigeneracional es preliminar.

En este modelo, los parámetros globales se eligieron en base a las características y variables más importantes en relación al *surface sensing* [27, 43]. Por ejemplo, los parámetros  $P_{out}^0$  y  $P_{in}$  pueden representar condiciones ambientales diversas [27] como la densidad del líquido, la presencia de nutrientes en la superficie, o incluso la modificación genética de las bacterias, por ejemplo la supresión de los flagelos. Los parámetros  $t_{sens}$ ,  $\alpha$ ,  $\Delta_{mot}$  y  $\langle lifespan \rangle$  pueden representar características propias del genotipo de las bacterias, que varían entre una especie y otra. Finalmente, los parámetros  $L$  y  $N_i$  pueden representar características del sistema en estudio, como el tamaño de la muestra y el número de bacterias que está siendo estudiado. Todos estos parámetros y variables pueden depender de condiciones experimentales. Los parámetros locales, por otro lado, representan el fenotipo de las bacterias según su aprendizaje y su memoria, que solo ocurre después de que la partícula interactuó y se comprometió con una superficie [29, 32, 39].

---

Los resultados obtenidos del caso multigeneracional son consistentes con el experimento en el que se basó este modelo [38] (descrito en la sección 2.1.3.1). En las primeras generaciones de la simulación, las partículas están en su gran mayoría en estado planctónico, lo cual es equivalente a que se observó que las bacterias nadaban libremente durante las primeras 20 horas de experimento. Luego, en el primer cuarto de la simulación, las partículas comienzan a moverse sobre la superficie y explorarla, lo cual es equivalente a que en el experimento se observe que aumenta la cantidad de bacterias que habitan la superficie luego de 22 horas de experimento. En el segundo cuarto de la simulación hay una fracción de partículas que empiezan a perder motilidad, para finalmente quedarse completamente sésiles en la segunda mitad de la simulación, lo cual es consistente con la supresión de la motilidad que se observa en las bacterias durante las últimas horas del experimento realizado por Lee y colaboradores [38].

Así, el modelo reproduce comportamientos que se han observado en la literatura considerando el aprendizaje y transmisión de información como mecanismo que ocurre durante la detección de la superficie, mecanismo que utilizan las bacterias para adherirse a superficies en las cuales desarrollarán microcolonias y posteriormente biopelículas.

Al ser una simplificación del proceso biológico de *surface sensing*, el modelo tiene limitaciones tanto en su implementación como en su interpretación. Por ejemplo, un proceso biológico que se decidió simplificar tiene que ver con la división celular. Las partículas heredan exactamente la mitad del valor de los parámetros *sensing* y *motility* de su partícula madre, inspirándonos en cómo las bacterias son copias genéticas idénticas de la bacteria madre y heredan siempre la mitad de la información [47]. La cantidad de aprendizaje y motilidad heredados al momento de la división puede cambiar, inspirándose en otros argumentos biológicos relacionados a la división celular.

Otro aspecto que se decidió simplificar para el modelo tiene que ver con la manera de contar el tiempo. Dado que el modelo es a tiempo discreto, se eligieron los tres comportamientos más importantes en el proceso del *surface sensing* de tal forma que en un paso de tiempo todas las partículas activas del modelo realizan tres acciones de forma secuencial: primero todas las partículas aprenden, luego todas las partículas se mueven, y finalmente todas las partículas con vida suficiente para dividirse, se dividen. La manera de contar un paso de tiempo, entonces, debe

tenerse en consideración al momento de comparar los resultados de las simulaciones con resultados experimentales.

El modelo solo reproduce la etapa temprana de la formación de la biopelícula, donde las bacterias recién se encuentran con una superficie y empiezan a acumularse en ella [34, 40]. La etapa siguiente, donde las bacterias comienzan a formar microcolonias y secretar EPS luego de que la acumulación alcanza la fase irreversible, necesitaría otro tipo de modelo para estudiarlo [48]. También se puede complementar y extender el modelo para que represente la etapa de la maduración de la biopelícula incorporando consumo de recursos, interacciones entre partículas tipo *quorum sensing* y cambios en la tasa de reproducción de las partículas.

Se puede seguir estudiando el régimen de las condiciones ambientales donde es relevante el aprendizaje y la transmisión de información. Por ejemplo, cuantificar la asimetría de los árboles familiares servirá como evidencia para caracterizar mejor la posible transición de fase. Además, se puede expandir el rango de parámetros estudiados y variar no solo los valores de  $t_{sens}$ ,  $\langle lifespan \rangle$ ,  $P_{out}^0$  y  $P_{in}$ , sino que del resto de los parámetros globales del modelo también, lo cual generaría variaciones en la transición de fase. Por ejemplo, aumentar el valor de  $N_i$  y  $\Delta_{sens}$  hará que el sistema tarde menos en converger, por tanto la transición será más rápida y el régimen intermedio más pequeño. Cambiar  $\Delta_{mot}$  a un valor menor hará que la fracción final de partículas sésiles sea mayor, ya que el tiempo necesario para convertirse en sésiles  $\Delta_{mot}^{-1}$  será menor y por tanto habrán más partículas sésiles en el sistema. Cambiar los valores de  $L$  y  $\alpha$  solo hará que los diagramas espacio-temporales del sistema se vean distintos, sin tener incidencia en la transición de fase. Como todos estos parámetros corresponden a condiciones ambientales y genéticas que pueden encontrarse en experimentos, se pueden calibrar para simular potenciales montajes experimentales.

Realizando modificaciones al modelo, se podrían estudiar distintas dinámicas evolutivas [46]. Por ejemplo, que la condición inicial consista de partículas con niveles de *sensing* heterogéneo, es decir, partículas *surface naive* y *surface sentient* tal como se realizó en el experimento de Lee y colaboradores [38].

En la literatura, se han presentado numerosos modelos físicos que tienen el objetivo de describir la etapa temprana de la formación de una biopelícula, tales

como modelos de acumulación de partículas activas en una rejilla [62, 64, 65, 66], ecuaciones diferenciales parciales que describen competencia y consumo de recursos [70], modelos que miden el costo energético asociado al proceso de agregación de partículas [23], entre otros [51]. Existen además trabajos teóricos sobre aprendizaje multigeneracional que proponen modelos de adaptación de fenotipos frente a distintos ambientes en tiempo discreto [71]. Sin embargo, no se ha presentado ningún modelo que describa la primera etapa de formación de la biopelícula bajo el marco del aprendizaje y su transmisión a la descendencia por medio de la división celular.

El modelo presentado, con todas sus novedades, sus oportunidades, y también sus limitaciones, nos permite acercarnos a un entendimiento más completo de cómo las bacterias emplean el *surface sensing* como mecanismo adaptativo que involucra aprendizaje y memoria multigeneracional para comenzar las primeras acumulaciones en superficies, que llevarán a la formación de una biopelícula.

## Capítulo 7

### Conclusión

En este trabajo se formuló un modelo computacional que describe la etapa temprana de formación de una biopelícula como partículas activas que se acumulan en una superficie, mediante mecanismos adaptativos de aprendizaje y memoria multigeneracional que permiten a las partículas detectar dichas superficies. Este modelo se implementa mediante una simulación computacional, en la cual el comportamiento de las partículas está dado por una serie de parámetros. Explorando diferentes parámetros globales se encontró que el sistema presenta dos fases claras: la fase reversible donde pueden haber partículas pegadas en la superficie pero aún siguen teniendo capacidad de movimiento, y la fase irreversible donde todas las partículas están pegadas en la superficie y perdieron toda capacidad de movimiento. Así, se comprueba la hipótesis inicial de que se puede observar la transición entre las fases reversible e irreversible como patrón macroscópico a partir de la dinámica microscópica de las partículas activas acumulándose en la superficie debido a los mecanismos adaptativos de aprendizaje y memoria multigeneracional.

Entender la formación temprana de las biopelículas como un patrón macroscópico que emerge a través de un mecanismo microscópico evolutivo complementa los estudios que se hacen desde la biología, que consideran las características físicas específicas de los microorganismos y sus mecanismos moleculares. Profundizar en el trabajo teórico de la formación de biopelículas eventualmente nos acercará al objetivo de poder predecir y controlar las condiciones bajo las cuales las bacterias pasarán por los procesos que les permiten llegar a la acumulación irreversible en una superficie y posterior desarrollo de la biopelícula.

Desde la biología se han propuesto diversas alternativas al modelo de desarrollo de biopelícula presentado en esta tesis [72]. Esto es con el objetivo de considerar los casos en los cuales las biopelículas se forman en torno a agregados celulares, en vez de superficies. Esto nos indica la necesidad de explorar distintos casos para eventualmente lograr un solo modelo que pueda predecir la formación y crecimiento de biopelículas, sin diferenciar entre especies de bacterias. Con el fin de lograr esto, exponentes en el área de la materia activa [48] consideran relevante integrar modelos físicos y biológicos, considerando la variación de fenotipos que está involucrada en la formación de la biopelícula.

El estudio teórico de la formación de las biopelículas no tiene por qué quedarse solo en el nicho de los microorganismos. Las biopelículas son sistemas mucho más simples que aquellos sistemas formados por células del cuerpo, como por ejemplo los tejidos. Esto es debido a que las células bacterianas tienen un repertorio reducido de genes e interacciones. Aún así, ambos tipos de sistemas presentan fenómenos similares: adaptación de fenotipos y diferenciación para cumplimiento de tareas específicas. Con esto, podemos considerar el estudio de la biopelícula como un modelo de desarrollo que se puede extender para así estudiar otros procesos biológicos, como por ejemplo la formación de tejido embrionario en mamíferos [31].

Fuera del contexto específico de las biopelículas, una de los principales intereses actuales en la física es el de formular un marco conceptual fuerte y completo para sistemas fuera del equilibrio [50]. Para esto, es necesario entender la emergencia de fenómenos complejos a partir de las reglas básicas de interacción en sistemas activos, y explorar las clases de universalidad que pueden existir entre un sistema y otro. Entendiendo a profundidad este tipo de sistemas puede ser beneficioso para numerosas aplicaciones [51]: en medicina está la posibilidad de desarrollar entrega dirigida de drogas o biomarcadores; en sustentabilidad, el desarrollo de materiales y el tratamiento de aguas y suelos contaminados; entre varias otras aplicaciones.

Para lograr el desarrollo de un marco conceptual para sistemas fuera del equilibrio que nos permitan lograr estas aplicaciones, es necesario estudiar problemas como el desarrollo de las biopelículas desde un punto de vista físico, biológico y evolutivo.

## Bibliografía

- [1] Calvin A. Riiska, Chantal Nguyen, Orit Peleg, and Jennifer M. Rieser. The physics of animal behavior: Form, function, and interactions. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 15(1):325–350, March 2024.
- [2] Real Academia Española. Diccionario de la lengua española, 23.<sup>a</sup> ed., versión 23.8 en línea. <https://dle.rae.es>. Consultado: 6 de Marzo de 2025.
- [3] Tamás Vicsek and Anna Zafeiris. Collective motion. *Physics reports*, 517(3-4):71–140, 2012.
- [4] James Ladyman, James Lambert, and Karoline Wiesner. What is a complex system? *European Journal for Philosophy of Science*, 3:33–67, 2013.
- [5] Brendan B Larsen, Elizabeth C Miller, Matthew K Rhodes, and John J Wiens. Inordinate fondness multiplied and redistributed: the number of species on earth and the new pie of life. *The Quarterly Review of Biology*, 92(3):229–265, 2017.
- [6] Ron Sender, Shai Fuchs, and Ron Milo. Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. *PLoS biology*, 14(8):e1002533, 2016.
- [7] Eleanor Lawrence. *Diccionario Akal de términos biológicos*, volume 34. Ediciones Akal, 2003.
- [8] Charlène Guillot and Thomas Lecuit. Mechanics of epithelial tissue homeostasis and morphogenesis. *Science*, 340(6137):1185–1189, 2013.
- [9] Alexander G Fletcher, Miriam Osterfield, Ruth E Baker, and Stanislav Y Shvartsman. Vertex models of epithelial morphogenesis. *Biophysical journal*, 106(11):2291–2304, 2014.
- [10] Silvanus Alt, Poulami Ganguly, and Guillaume Salbreux. Vertex models: from cell mechanics to tissue morphogenesis. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 372(1720):20150520, 2017.
- [11] Nicholas A Lyons and Roberto Kolter. On the evolution of bacterial multicellularity. *Current opinion in microbiology*, 24:21–28, 2015.
- [12] Andrey Sokolov and Igor S Aranson. Physical properties of collective motion in suspensions of bacteria. *Physical review letters*, 109(24):248109, 2012.

- [13] Nicholas C Darnton, Linda Turner, Svetlana Rojevsky, and Howard C Berg. Dynamics of bacterial swarming. *Biophysical journal*, 98(10):2082–2090, 2010.
- [14] Tamás Vicsek, András Czirók, Eshel Ben-Jacob, Inon Cohen, and Ofer Shochet. Novel type of phase transition in a system of self-driven particles. *Physical review letters*, 75(6):1226, 1995.
- [15] Willow R DiLuzio, Linda Turner, Michael Mayer, Piotr Garstecki, Douglas B Weibel, Howard C Berg, and George M Whitesides. Escherichia coli swim on the right-hand side. *Nature*, 435(7046):1271–1274, 2005.
- [16] Peter Galajda, Juan Keymer, Paul Chaikin, and Robert Austin. A wall of funnels concentrates swimming bacteria. *Journal of bacteriology*, 189(23):8704–8707, 2007.
- [17] Petr Denissenko, Vasily Kantsler, David J Smith, and Jackson Kirkman-Brown. Human spermatozoa migration in microchannels reveals boundary-following navigation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(21):8007–8010, 2012.
- [18] Rodney M Donlan. Biofilms: microbial life on surfaces. *Emerging infectious diseases*, 8(9):881, 2002.
- [19] Hans-Curt Flemming, Jost Wingender, Ulrich Szewzyk, Peter Steinberg, Scott A. Rice, and Staffan Kjelleberg. Biofilms: an emergent form of bacterial life. *Nature Reviews Microbiology*, 14(9):563–575, September 2016.
- [20] Hans-Curt Flemming and Stefan Wuertz. Bacteria and archaea on earth and their abundance in biofilms. *Nature Reviews Microbiology*, 17(4):247–260, 2019.
- [21] Hannah H. Tuson and Douglas B. Weibel. Bacteria–surface interactions. *Soft Matter*, 9(17):4368, 2013.
- [22] Muhsin Jamal, Wisal Ahmad, Saadia Andleeb, Fazal Jalil, Muhammad Imran, Muhammad Asif Nawaz, Tahir Hussain, Muhammad Ali, Muhammad Rafiq, and Muhammad Atif Kamil. Bacterial biofilm and associated infections. *Journal of the chinese medical association*, 81(1):7–11, 2018.
- [23] M Alejandra Daniel, Andrea S Gotting, Natalia Beraha, Paolo Malgaretti, M Florencia Carusela, and Diana L Vullo. Combined theoretical and experimental approaches for bacterial aggregation studies towards the improvement of bioremediation processes. *Clean Technologies and Environmental Policy*, pages 1–13, 2024.
- [24] Yunusa Adamu Ugya, Hui Chen, Yangyang Sheng, Fidelis Odedishemi Ajibade, and Qiang Wang. A review of microalgae biofilm as an eco-friendly approach to bioplastics, promoting environmental sustainability. *Environmental Research*, 236:116833, 2023.
- [25] Iqbal Ahmad, Mohammad Shavez Khan, Mohd Musheer Altaf, Faizan Abul

- Qais, Firoz Ahmad Ansari, and Kendra P Rumbaugh. Biofilms: an overview of their significance in plant and soil health. *Biofilms in plant and soil health*, pages 1–25, 2017.
- [26] Satish Sharma, James Mohler, Supriya D Mahajan, Stanley A Schwartz, Liana Bruggemann, and Ravikumar Aalinkeel. Microbial biofilm: a review on formation, infection, antibiotic resistance, control measures, and innovative treatment. *Microorganisms*, 11(6):1614, 2023.
- [27] Tom E P Kimkes and Matthias Heinemann. How bacteria recognise and respond to surface contact. *FEMS Microbiology Reviews*, 44(1):106–122, January 2020.
- [28] Philip S Stewart. Biophysics of biofilm infection. *Pathogens and disease*, 70(3):212–218, 2014.
- [29] Catherine R Armbruster and Matthew R Parsek. New insight into the early stages of biofilm formation. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17):4317–4319, 2018.
- [30] Tamas Vicsek. Complexity: The bigger picture. *Nature*, 418(6894):131–131, 2002.
- [31] Georgia R Squyres and Dianne K Newman. Biofilms as more than the sum of their parts: lessons from developmental biology. *Current Opinion in Microbiology*, 82:102537, December 2024.
- [32] George O’Toole, Heidi B Kaplan, and Roberto Kolter. Biofilm formation as microbial development. *Annual Reviews in Microbiology*, 54(1):49–79, 2000.
- [33] Kasper N Kragh, Jaime B Hutchison, Gavin Melaugh, Chris Rodesney, Aled EL Roberts, Yasuhiko Irie, Peter Ø Jensen, Stephen P Diggle, Rosalind J Allen, Vernita Gordon, et al. Role of multicellular aggregates in biofilm formation. *MBio*, 7(2):10–1128, 2016.
- [34] Russell D Monds and George A O’Toole. The developmental model of microbial biofilms: ten years of a paradigm up for review. *Trends in microbiology*, 17(2):73–87, 2009.
- [35] Melissa B Miller and Bonnie L Bassler. Quorum sensing in bacteria. *Annual Reviews in Microbiology*, 55(1):165–199, 2001.
- [36] Matthew R Parsek and EP Greenberg. Sociomicrobiology: the connections between quorum sensing and biofilms. *Trends in microbiology*, 13(1):27–33, 2005.
- [37] Wen Yin, Yiting Wang, Lu Liu, and Jin He. Biofilms: the microbial “protective clothing” in extreme environments. *International journal of molecular sciences*, 20(14):3423, 2019.
- [38] Calvin K Lee, Jaime De Anda, Amy E Baker, Rachel R Bennett, Yun Luo, Ernest Y Lee, Joshua A Keefe, Joshua S Helali, Jie Ma, Kun Zhao, et al.

- Multigenerational memory and adaptive adhesion in early bacterial biofilm communities. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 115(17):4471–4476, 2018.
- [39] Cécile Rollet, Laurent Gal, and Jean Guzzo. Biofilm-detached cells, a transition from a sessile to a planktonic phenotype: a comparative study of adhesion and physiological characteristics in *Pseudomonas aeruginosa*. *FEMS microbiology letters*, 290(2):135–142, 2009.
- [40] Cristian Picioreanu, Jan-Ulrich Kreft, and Mark CM Van Loosdrecht. Particle-based multidimensional multispecies biofilm model. *Applied and environmental microbiology*, 70(5):3024–3040, 2004.
- [41] Sherry L Kuchma and George A O’Toole. Surface-induced and biofilm-induced changes in gene expression. *Current Opinion in Biotechnology*, 11(5):429–433, October 2000.
- [42] Xiaobo Liu, Bin Cao, Liang Yang, and Ji-Dong Gu. Biofilm control by interfering with c-di-gmp metabolism and signaling. *Biotechnology Advances*, 56:107915, 2022.
- [43] George A O’Toole and Gerard CL Wong. Sensational biofilms: surface sensing in bacteria. *Current Opinion in Microbiology*, 30:139–146, April 2016.
- [44] Joseph E Sanfilippo, Alexander Lorestani, Matthias D Koch, Benjamin P Bratton, Albert Siryaporn, Howard A Stone, and Zemer Gitai. Microfluidic-based transcriptomics reveal force-independent bacterial rheosensing. *Nature microbiology*, 4(8):1274–1281, 2019.
- [45] Courtney K Ellison, Gregory B Whitfield, and Yves V Brun. Type iv pili: dynamic bacterial nanomachines. *FEMS Microbiology Reviews*, 46(2):fuab053, 2022.
- [46] Martin A Nowak. *Evolutionary dynamics: exploring the equations of life*. Harvard university press, 2006.
- [47] Michael R Lynch. *Evolutionary cell biology: the origins of cellular architecture*. Oxford University Press, 2024.
- [48] Gerard C L Wong, Jyot D Antani, Pushkar P Lele, Jing Chen, Beiyan Nan, Marco J Kühn, Alexandre Persat, Jean-Louis Bru, Nina Molin Høyland-Krogsho, Albert Siryaporn, Jacinta C Conrad, Francesco Carrara, Yutaka Yawata, Roman Stocker, Yves V Brun, Gregory B Whitfield, Calvin K Lee, Jaime De Anda, William C Schmidt, Ramin Golestanian, George A O’Toole, Kyle A Floyd, Fitnat H Yildiz, Shuai Yang, Fan Jin, Masanori Toyofuku, Leo Eberl, Nobuhiko Nomura, Lori A Zacharoff, Mohamed Y El-Naggar, Sibel Ebru Yalcin, Nikhil S Malvankar, Mauricio D Rojas-Andrade, Allon I Hochbaum, Jing Yan, Howard A Stone, Ned S Wingreen, Bonnie L Bassler, Yilin Wu, Haoran Xu, Knut Drescher, and Jörn Dunkel. Roadmap on emerging

- concepts in the physical biology of bacterial biofilms: from surface sensing to community formation. *Physical Biology*, 18(5):051501, September 2021.
- [49] Sriram Ramaswamy. The mechanics and statistics of active matter. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 1(Volume 1, 2010):323–345, August 2010.
- [50] Gerhard Gompper, Roland G Winkler, Thomas Speck, Alexandre Solon, Cesare Nardini, Fernando Peruani, Hartmut Löwen, Ramin Golestanian, U Benjamin Kaupp, Luis Alvarez, Thomas Kiørboe, Eric Lauga, Wilson C K Poon, Antonio DeSimone, Santiago Muiños-Landin, Alexander Fischer, Nicola A Söker, Frank Cichos, Raymond Kapral, Pierre Gaspard, Marisol Ripoll, Francesc Sagues, Amin Doostmohammadi, Julia M Yeomans, Igor S Aranson, Clemens Bechinger, Holger Stark, Charlotte K Hemelrijk, François J Nedelec, Trinish Sarkar, Thibault Aryaksama, Mathilde Lacroix, Guillaume Duclos, Victor Yashunsky, Pascal Silberzan, Marino Arroyo, and Sohan Kale. The 2020 motile active matter roadmap. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 32(19):193001, February 2020.
- [51] Clemens Bechinger, Roberto Di Leonardo, Hartmut Löwen, Charles Reichhardt, Giorgio Volpe, and Giovanni Volpe. Active particles in complex and crowded environments. *Reviews of Modern Physics*, 88(4):045006, November 2016.
- [52] HH Wensink and H Löwen. Aggregation of self-propelled colloidal rods near confining walls. *Physical Review E—Statistical, Nonlinear, and Soft Matter Physics*, 78(3):031409, 2008.
- [53] Adam Wysocki, Jens Elgeti, and Gerhard Gompper. Giant adsorption of microswimmers: Duality of shape asymmetry and wall curvature. *Physical Review E*, 91(5):050302, 2015.
- [54] CJ Olson Reichhardt and Charles Reichhardt. Ratchet effects in active matter systems. *Annual Review of Condensed Matter Physics*, 8(1):51–75, 2017.
- [55] M Reza Shaebani, Adam Wysocki, Roland G Winkler, Gerhard Gompper, and Heiko Rieger. Computational models for active matter. *Nature Reviews Physics*, 2(4):181–199, 2020.
- [56] Borge ten Hagen, Sven van Teeffelen, and Hartmut Löwen. Brownian motion of a self-propelled particle. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 23(19):194119, 2011.
- [57] Michael E Cates and Julien Tailleur. Motility-induced phase separation. *Annu. Rev. Condens. Matter Phys.*, 6(1):219–244, 2015.
- [58] John Toner and Yuhai Tu. Long-range order in a two-dimensional dynamical xy model: how birds fly together. *Physical review letters*, 75(23):4326, 1995.
- [59] John Toner and Yuhai Tu. Flocks, herds, and schools: A quantitative theory of flocking. *Physical review E*, 58(4):4828, 1998.

- [60] A. P. Solon, M. E. Cates, and J. Tailleur. Active brownian particles and run-and-tumble particles: A comparative study. *The European Physical Journal Special Topics*, 224(7):1231–1262, July 2015.
- [61] Julien Tailleur and Michael E Cates. Statistical mechanics of interacting run-and-tumble bacteria. *Physical review letters*, 100(21):218103, 2008.
- [62] Néstor Sepúlveda and Rodrigo Soto. Universality of active wetting transitions. *Physical Review E*, 98(5):052141, 2018.
- [63] Alasdair G Thompson, Julien Tailleur, Michael E Cates, and Richard A Blythe. Lattice models of nonequilibrium bacterial dynamics. *Journal of Statistical Mechanics: Theory and Experiment*, 2011(02):P02029, 2011.
- [64] Rodrigo Soto and Ramin Golestanian. Run-and-tumble dynamics in a crowded environment: Persistent exclusion process for swimmers. *Physical Review E*, 89(1):012706, 2014.
- [65] Néstor Sepúlveda and Rodrigo Soto. Coarsening and clustering in run-and-tumble dynamics with short-range exclusion. *Physical Review E*, 94(2):022603, 2016.
- [66] Néstor Sepúlveda and Rodrigo Soto. Wetting transitions displayed by persistent active particles. *Physical review letters*, 119(7):078001, 2017.
- [67] Friedrich Pukelsheim. The three sigma rule. *The American Statistician*, 48(2):88–91, 1994.
- [68] Romualdo Pastor-Satorras, Claudio Castellano, Piet Van Mieghem, and Alessandro Vespignani. Epidemic processes in complex networks. *Reviews of modern physics*, 87(3):925–979, 2015.
- [69] Julia M Yeomans. *Statistical mechanics of phase transitions*. Clarendon Press, 1992.
- [70] Jenna A Moore-Ott, Selena Chiu, Daniel B Amchin, Tapomoy Bhattacharjee, and Sujit S Datta. A biophysical threshold for biofilm formation. *eLife*, 11:e76380, June 2022.
- [71] BingKan Xue and Stanislas Leibler. Evolutionary learning of adaptation to varying environments through a transgenerational feedback. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(40):11266–11271, 2016.
- [72] Karin Sauer, Paul Stoodley, Darla M Goeres, Luanne Hall-Stoodley, Mette Burmølle, Philip S Stewart, and Thomas Bjarnsholt. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. *Nature Reviews Microbiology*, 20(10):608–620, 2022.