

МОДЕЛЮВАННЯ БАКТЕРІАЛЬНОГО ХЕМОТАКСИСУ В ОДНОМІРНІЙ СИСТЕМІ

О. М. Васильєв, Д. Е. Сакович

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет, кафедра теоретичної фізики,
вул. Володимирська, 60, Київ, 01601, Україна, e-mail: vasilev@univ.kiev.ua
(Отримано 15 вересня 2014 р.; в остаточному вигляді — 13 березня 2015 р.)

У статті запропоновано модель, що описує бактеріальний хемотаксис в одновимірній системі. Модель урахує взаємодію бактеріальної колонії з атрактантом через механізм поглинання останнього бактеріями. Розглянуто різні режими підведення атрактанту в систему та вивчено особливості хемотаксичного відгуку бактерій для кожного з таких режимів. Основну увагу приділено розрахунку функції чутливості хемотаксису, яка характеризує неоднорідність розподілу бактерій у системі. Показано, що поглинання бактеріями атрактанту якісно змінює функцію чутливості хемотаксису. Зокрема, у неї з'являється додатковий екстремум, зумовлений поглинанням атрактанту бактеріями.

Ключові слова: хемотаксис, атрактант, репелент, тамблінг, розподіл, чутливість хемотаксису.

PACS number(s): 89.75.Fb, 87.10.+e, 87.16.Xa

ВСТУП

Як відомо, *бактеріальний хемотаксис* — це перерозподіл бактерій у колонії відповідно до розподілу концентрації певної речовини (див., наприклад, праці [1–6]). Ідеться про те, що за наявності деякої речовини, чутливі до неї бактерії починають перерозподілятися відповідно до розподілу речовини в системі. Якщо перерозподіл бактерій відбувається в напрямку зростання концентрації речовини, то така речовина називається *атрактантом*. Може бути й так, що бактерії переміщуються переважно в напрямку зменшення концентрації речовини. У цьому разі говорять про систему з *репелентом*.

Механізм взаємодії бактерій з атрактантом чи репелентом складний і в певних моментах не до кінця з'ясований. Водночас, основні етапи вивчені достатньо для того, щоб виконувати математичне моделювання хемотаксису [5]. Зокрема, на сьогодні існує декілька теорій та моделей, які тією чи іншою мірою описують хемотаксис у різних системах (див., наприклад, праці [7–18]). При цьому, як правило, досліджують перерозподіл бактерій за умови неоднорідного розподілу атрактанту чи репеленту, не враховуючи їх поглинання бактеріями. Водночас поглинання речовини бактеріями впливає на характер просторового розподілу бактерій у системі з хемотаксисом. Механізм такого впливу є суттєво нелінійним: розподіл речовини (атрактанту чи репеленту) впливає на розподіл бактерій, а розподіл бактерій через поглинання речовини впливає на її перерозподіл у системі. Саме цей ефект — першочергова мета нашого дослідження. Зокрема, ми будемо вивчати одновимірну систему з бактеріями та атрактантом. З прикладного погляду, йдеться, фактично, про систему, у якій відбувається дифузійний перерозподіл речовини (атрактанту) на фоні поглинання цієї речовини бактеріями, а бактерії, своєю чергою,

перерозподіляються залежно від розподілу в системі атрактанту. Режим підведення атрактанту до системи будемо задавати через граничні умови. Зрозуміло, що тип граничних умов важливий через їх вплив на характер перерозподілу атрактанту. В статті розглядається декілька типів граничних умов, і для кожного з них вивчено вплив поглинання бактеріями атрактанту на розподіл бактерій у системі.

I. ВЛАСТИВОСТІ ХЕМОТАКСИСУ

Перед тим, як перейти до розгляду моделі, доцільно в загальних рисах охарактеризувати основні процеси, що відбуваються при хемотаксисі. Так, існує клас бактерій (це *перетрихіальні бактерії*, до яких належать *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, *Bacillus* [5]), які пересуваються за допомогою джгутиків - спеціальних органел, що розміщені по поверхні тіла бактерії. За рахунок обертання джгутиків відбувається рух бактерії. При цьому джгутики переплітаються в пучки і, обертаючись, створюють гідродинамічну силу, яка й рухає бактерію [5,6]). Такий рух досить нетривіальний: певний час бактерія рухається вільно в якомусь напрямку (відносно рівномірного плавання бактерії), відтак настає період так званого *тамблінгу*, при якому вона втрачає орієнтацію й починає хаотично перевертатися в просторі [5,6]. Відбувається це внаслідок розкручення пучків джгутиків (що, своєю чергою, зумовлено тим, що джгутики починають крутитися в протилежному напрямку — порівняно з обертанням при поступальному русі бактерії) [4,5]. Отже, при тамблінгу бактерія зупиняється й починає хаотично обертатися. Тривалість вільного руху бактерії може становити близько декількох секунд, тоді як тамблінг триває на порядок менше — десяті долі секунди [5].

Уважається загальноприйнятим, що:

- частота тамблінгу залишається незмінною, якщо незмінні зовнішні умови середовища, у якому перебувають бактерії;
- напрям руху бактерії після чергового тамблінгу випадковий.

В однорідному середовищі рух бактерій можна розглядати як хаотичний. Водночас, якщо зовнішні умови змінюються, то змінюються й характеристики руху бактерій. У неоднорідному середовищі рух бактерій може суттєво різнитися в різних точках системи внаслідок неоднаковості локальних умов (передусім мається на увазі різна концентрація атрактанту в різних точках системи). Якщо бактерія чутлива до певної субстанції, то з часом вона переміщується відповідно до розподілу цієї речовини. Принципово важливо, що механізм переміщення бактерій у просторі не дифузійний, а пов'язаний зі зміною частоти тамблінгу залежно від концентрації атрактанту та деяких інших параметрів. Причому, коли йдеться про зміну концентрації атрактанту, то це може бути як просторовий градієнт концентрації, так і зміна локальної концентрації атрактанту з часом у нестационарній системі [5]. Цей експериментально підтверджений факт має серйозні наслідки і, зокрема, дозволяє стверджувати, що в бактерій є своєрідна “пам'ять”: фактично, бактерія не просто реагує на градієнт концентрації атрактанту, а “пам'ятає” значення локальної концентрації атрактанту, який її оточує, на певному часовому проміжку. Пояснення механізму такої “пам'яті” є важливою і водночас досить складною задачею. Нас у цьому випадку цікавитиме не біохімічний бік питання, а скоріше ті моделі, які на основі індивідуальних характеристик окремої бактерії дають змогу отримати й пояснити їх колективну поведінку.

II. ЗАКОНИ РУХУ БАКТЕРІЙ

Більшість моделей та рівнянь, які використовують для опису руху окремих бактерій та їх колоній, через очевидні причини, мають феноменологічний та емпіричний характер. Пов'язане це передусім з тим, що точний причинно-наслідковий механізм, який реалізується на молекулярному рівні та рівні біохімічних реакцій у бактерії, на сьогодні достеменно невідомий. Водночас, є досить чітке уявлення про загальну схему, яка хоч і не має дуже чіткої деталізації і є описовою, проте дає змогу аналізувати хемотаксис та виконувати його математичне моделювання.

У досить загальному і спрощеному вигляді схему реалізації хемотаксису можна описати так (далі говоримо про рух бактерій у полі атрактанту):

- Атрактант взаємодіє зі спеціальними рецепторами бактерії (як правило, певні рецептори реагують на певний тип атрактанту). Щоб описати “ефективність” такої взаємодії, використовують поняття *активності рецепторів*, яка залежить від концентрації атрактанту.

- Крім залежності від концентрації атрактанту, активність рецепторів залежить ще й від рівня його *метилування* — тобто фактично від кількості “накопиченого” чи “зарєєстрованого” бактерією атрактанту.
- Рівень метилування рецепторів, своєю чергою, визначається через динаміку активності рецепторів.
- Активність рецепторів впливає на частоту тамблінгу бактерії.
- Зміна частоти тамблінгу бактерій впливає на частоту зміни напрямку їх руху і, внаслідок неоднорідності просторового розподілу концентрації атрактанту — на значення концентрації, яку “реєструють” рецептори.
- Зміна концентрації атрактанту, що “реєструється” рецепторами, впливає на їх активність, і так далі.

Послідовність взаємодій можна описати через систему диференціальних рівнянь. Уведемо такі позначення: через μ позначмо рівень метилування рецепторів, через a — їх активність, а через $c(x)$ — функцію для залежності концентрації атрактанту від просторової координати. Щоб визначити динаміку рівня метилування рецепторів, використаємо рівняння [6]:

$$\frac{d\mu(t)}{dt} = k_m(1 - a(t)) - k_d a(t), \quad (1)$$

де k_m та k_d позначають відповідно темпи метилування та деметилування рецепторів. Активність рецепторів прийнято зображати у вигляді [6]

$$a(t) = \frac{1}{1 + \kappa(\mu(t), c(x(t)))}. \quad (2)$$

У цьому виразі через $\kappa(\mu, c)$ позначено ефективний коефіцієнт рівноваги між активним та неактивним станами рецепторів, а $c(x(t))$ позначає концентрацію атрактанту в точці з координатою x , у якій у момент часу t перебуває бактерія (бактерія рухається за законом $x(t)$). Для функції $\kappa(\mu, c)$ використовується наступне представлення:

$$\kappa(\mu, c) = \exp\left(\alpha N(\mu_0 - \mu)\right) \left(\frac{K_A + c}{K_I + c}\right)^N. \quad (3)$$

Тут через N позначено кількість рецепторів, α та μ_0 є феноменологічними константами, а K_A та K_I — сталі дисоціації для активних та неактивних рецепторів.

Що стосується частоти тамблінгу, то вона визначається активністю рецепторів і відповідний вираз має вигляд

$$P(a) = \frac{\exp\left(h(a/a_0 - 1)\right)}{\tau_{\text{run}}}. \quad (4)$$

У цій формулі τ_{run} — усереднена тривалість вільного руху бактерії, через h позначено коефіцієнт Хілла, а параметр $a_0 = k_m/(k_m + k_d)$.

III. ВИХІДНІ ПОЛОЖЕННЯ МОДЕЛІ

Модель, запропонована у статті, є розширеним варіантом моделі, яку досліджено у праці [6]. Однак, на відміну від праці [6], ми врахуємо поглинання аттрактанту бактеріями та перерозподіл бактерій і аттрактанту внаслідок цього процесу. Також, на відміну від праці [6], ми досліджуємо декілька режимів підведення аттрактанту в систему. Як буде показано далі, поглинання бактеріями аттрактанту та режим його підведення в систему якісно впливають на розподіл бактерій. У цьому сенсі результати дослідження суттєво нові.

Ми будемо виходити з того, що в стаціонарному стані зв'язок між концентрацією аттрактанту $c(x)$ та густиною $b(x)$ розподілу бактерій у системі дано таким співвідношенням [6]:

$$b(x) = B \left(\frac{K_I + c(x)}{K_A + c(x)} \right)^M. \quad (5)$$

Тут ми ввели позначення

$$M = \frac{hN(1 - a_0)}{1 + \tau_{\text{run}}/\tau_a}, \quad (6)$$

а константу B обчислюємо з умови нормування

$$\int_0^1 b(x) dx = 1. \quad (7)$$

Якщо позначити

$$\varphi(x) = \left(\frac{K_I + c(x)}{K_A + c(x)} \right)^M, \quad (8)$$

то для константи нормування B отримаємо співвідношення

$$B = \frac{1}{\int_0^1 \varphi(x) dx}. \quad (9)$$

З іншого боку, можемо записати таке рівняння дифузії для аттрактанту:

$$\frac{\partial c(x, t)}{\partial t} = -k(c(x, t)) \cdot b(x, t) + D \frac{\partial^2 c(x, t)}{\partial x^2}, \quad (10)$$

де через $k(c)$ позначено залежний від концентрації аттрактанту коефіцієнт, що визначає швидкість “споживання” бактеріями аттрактанту, а D є коефіцієнтом дифузії для аттрактанту. Для стаціонарного випадку це рівняння трансформується, очевидно, у співвідношення

$$D \frac{d^2 c(x)}{dx^2} = k(c(x)) \cdot b(x). \quad (11)$$

Якщо відома функція $k(c)$, то рівняння (5) та (11) разом із граничними умовами визначають залежності $c(x)$ та $b(x)$. Навіть у найпростіших випадках задачу доводиться розв'язувати в числовому вигляді. Далі розглянемо деякі конкретні ситуації.

Хоча вигляд функції $k(c)$ невідомий, проте знаємо деякі її властивості. Так, очевидно, що при нульовій концентрації аттрактанту вона повинна обертатися на нуль, оскільки в цьому випадку “споживання” бактеріями аттрактанту немає. З іншого боку, зі зростанням концентрації аттрактанту, починаючи з якогось значення концентрації, швидкість “споживання” майже перестає залежати від значення концентрації, тобто зі зростанням концентрації функція $k(c)$ виходить на “насичення”. Ураховуючи ці обставини, а також інші експериментальні дані, розглянемо функцію $k(c)$ у вигляді

$$k(c) = k_0 \frac{c}{c_0 + c}, \quad (12)$$

де феноменологічні параметри k_0 та c_0 мають таке пояснення: значення k_0 відповідає швидкості “споживання” аттрактанту в режимі насичення, а за концентрації аттрактанту $c = c_0$ швидкість споживання аттрактанту вдвічі менша за швидкість споживання аттрактанту в режимі насичення.

Для практичних розрахунків вираз (5), яким пов'язується густина $b(x)$ розподілу бактерій у системі з функцією $c(x)$ розподілу концентрації аттрактанту, можна спростити. Скористаймося тим, що для реальних систем параметр $M \gg 1$. Маємо такий вираз:

$$\begin{aligned} b(x) &= B \left(\frac{K_I + c(x)}{K_A + c(x)} \right)^M \\ &= B \left(1 - \frac{M(K_A - K_I)}{K_A + c(x)} \cdot \frac{1}{M} \right)^M \\ &\approx B \exp \left(- \frac{M(K_A - K_I)}{K_A + c(x)} \right). \end{aligned} \quad (13)$$

Для практичного використання зручно ввести нові позначення. Зокрема, доцільно покласти $m(x) = c(x)/K_A$ та ввести параметр $\alpha = M/(1 - K_I/K_A)$. Тоді запишемо

$$b(x) \approx B \exp \left(- \frac{\alpha}{1 + m(x)} \right). \quad (14)$$

У цьому випадку можемо вважати, що

$$b(x) = B \varphi(x) \quad (15)$$

та

$$\varphi(x) \approx \exp \left(- \frac{\alpha}{1 + m(x)} \right). \quad (16)$$

Значення α можемо оцінити на основі експериментальних даних щодо величин, які входять у відповідний вираз для значення цього параметра [6]: маємо $\alpha \approx 37.71$. На рис. 1 наведено порівняння для точного (визначається рівнянням (8)) та наближеного (визначається рівнянням (16)) виразів для функції $\varphi(x)$ при різних значеннях $m(x)$. При цьому ми координату розглядаємо як параметр — тобто маємо справу з параметричною залежністю $\varphi(m)$, а значення для безрозмірної концентрації m визначали у вигляді $m = 10^p$ (отже, на рис. 1 фактично зображена залежність $\varphi(p)$). Як бачимо, наближений вираз досить точно апроксимує вихідну “точну” залежність.

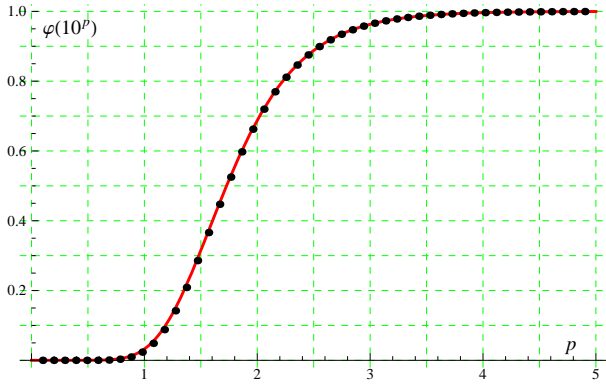


Рис. 1. Залежність функції $\varphi(m)$ для наближеного (суцільна крива) виразу (16) та точного (точки) виразу (8). Розглядали значення $m = 10^p$, параметр p відкладено по вісі абсцис.

Отже, для обчислення функції $m(x)$ маємо розв'язати рівняння

$$\frac{d^2 m(x)}{dx^2} = \frac{k_1 m(x)}{m_1 + m(x)} \exp\left(-\frac{\alpha}{1 + m(x)}\right), \quad (17)$$

де ми ввели позначення $k_1 = k_0 B L^2 / D / K_A$ та $m_1 = c_0 / K_A$ і попередньо зробили заміну просторової координати $x \rightarrow L \cdot x$ (тобто тепер просторова координата $0 \leq x \leq 1$). Крім цього, для функції $m(x)$ необхідно задати граничні умови. Якщо граничні умови задані, а параметри k_1 та m_1 відомі (оскільки вони є феноменологічними, то використовуємо найбільш характерні значення), з рівняння (17) можемо знайти залежність $m(x)$. Далі, за відомою залежністю $m(x)$, можемо розрахувати залежність $b(x)$ для густини розподілу бактерій у системі. Для цього достатньо знайти константу нормування B з рівняння (15) на основі співвідношення (9) з функцією $\varphi(x)$, що визначається з рівняння (16).

IV. РЕЖИМИ ПОДАЧІ АТРАКТАНТУ ТА ФУНКЦІЯ ЧУТЛИВОСТІ ХЕМОТАКСИСУ

Фактично, вибір типу граничних умов для розв'язаної задачі визначає спосіб подачі атрактанту в систему. Нас цікавитимуть з огляду на прикладне значення, три способи фіксації граничних умов. А саме:

- задаємо концентрацію атрактанту m_{\max} на лівій межі (при $x = 0$) та на правій межі γm_{\max} (при $x = 1$), причому фіксуємо відношення γ цих концентрацій;
- задаємо концентрацію атрактанту m_{\max} на лівій межі (при $x = 0$), а на правій межі (при $x = 1$) похідна за просторовою координатою дорівнює нулеві (відсутній потік атрактанту через праву межу);
- задаємо концентрацію атрактанту m_{\max} на лівій межі (при $x = 0$), а на правій межі (при $x = 1$) концентрація атрактанту менша на певну фіксовану величину Δm .

У кожному з цих трьох режимів ми будемо досліджувати функцію чутливості хемотаксису, яка характеризує неоднорідність розподілу бактерій у системі і для випадку, коли атрактант подається в систему на лівій межі (це відбувається для всіх трьох згаданих вище режимів) і визначається так:

$$\sigma(m_{\max}) = b(0) - 1. \quad (18)$$

Отже, функцію чутливості хемотаксису розглядаємо як залежність від параметра m_{\max} (значення концентрації атрактанту на лівій межі). Функцію чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ можна інтерпретувати як характеристику відхилення від рівномірного розподілу густини бактерій на лівій межі системи. За рівномірного розподілу бактерій значення функції чутливості хемотаксису дорівнює нулеві. Нас цікавитиме насамперед характер залежності $\sigma(m_{\max})$ для різних режимів підведення атрактанту в систему. В усіх випадках рівняння (17) розв'язуємо в числовому вигляді для різних граничних умов, які відіграють роль параметрів задачі. При цьому ми відповідно до наявних експериментальних та теоретичних даних використовуємо характерне для багатьох систем значення $N = 6$ (див., наприклад, [6]).

У першому режимі, коли відношення концентрацій на межах системи є сталі, залежність $\sigma(m_{\max})$ є суттєво нелінійною, як показано на рис. 2.

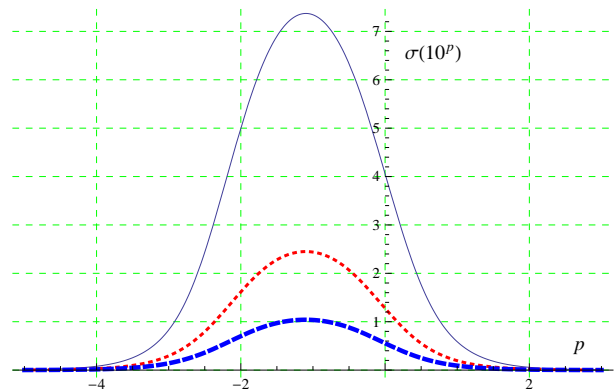


Рис. 2. Залежність функції чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) для першого режиму (фіксовані відношення концентрацій на межах системи) для різних значень параметра γ . Суцільна крива відповідає значенню $\gamma = 0.75$, пунктирна крива відповідає значенню $\gamma = 0.9$, штрихована крива відповідає значенню $\gamma = 0.95$. В усіх випадках при розрахунках використано значення $k_1 = 1$ та $m_1 = 1$.

Як і в моделі, що не враховує поглинання атрактанту бактеріями, у цьому випадку (при значенні безрозмірного коефіцієнта $k_1 = 1$) залежність $\sigma(m_{\max})$ має куполоподібний вигляд: зі збільшенням параметра m_{\max} значення функції $\sigma(m_{\max})$ спочатку зростає до деякого максимального значення, а потім спадає майже до нуля. Висота піка в точці максимуму змінюється зі зміною параметра γ . Пояснення може бути таким:

- за низьких концентрацій атрактанту хемотаксис відсутній, оскільки атрактант реєструють рецептори бактерій у незначній кількості;
- зі збільшенням концентрації атрактанту відбувається перерозподіл бактерій, що приводить до нерівномірності в розподілі бактерій у системі і, як наслідок, значення функції чутливості хемотаксису збільшується;
- поступово зі збільшенням концентрації атрактанту на лівій межі системи через його дифузійний перерозподіл відбувається збільшення локальної концентрації атрактанту в усій системі;
- зі збільшенням локальної концентрації атрактанту активність рецепторів збільшується й виходить на насичення;
- при виході активності рецепторів на насичення подальше збільшення концентрації атрактанту суттєво не впливатиме на активність рецепторів, і чутливість бактерій до градієнта атрактанту зменшується;
- розподіл бактерій стає більш однорідним, і як наслідок, значення функції чутливості хемотаксису починає зменшуватися.

У цій схемі не враховано поглинання бактеріями атрактанту, яке є ще одним фактором, що впливає на локальний розподіл атрактанту в системі. Наявність поглинання атрактанту бактеріями приводить до якісних змін властивостей функції чутливості хемотаксису.

Якщо поглинання атрактанту бактеріями незначне, то наявність атрактанту впливає на перерозподіл бактерій тільки для певного діапазону значень концентрації на лівій межі зразка. Ситуацію ілюструє рис. 3, на якому показаний просторовий розподіл бактерій у системі за різних значень параметра m_{\max} .

Нескладно показати, що за малих значень параметра k_1 залежність функції чутливості хемотаксису від параметра m_1 несуттєва. Цей факт має очевидне пояснення, яке зводиться до того, що за відносно малих значень k_1 поглинання бактеріями атрактанту мало впливає на характер перерозподілу бактерій, тому несуттєвими є параметри (точніше, параметр m_1), які визначають характер поглинання атрактанту. Що стосується параметра k_1 , то його збільшення якісно впливає на поведінку функції чутливості хемотаксису. На рис. 4 показана залежність $\sigma_{m_{\max}}$ для різних значень параметра k_1 .

Основний ефект від збільшення коефіцієнта k_1 — це поява додаткового піка у функції чутливості хемотаксису. Зі збільшенням коефіцієнта k_1 висота цього піка зростає. На висоту додаткового піка також впливає значення коефіцієнта m_1 у тому плані, що збільшення параметра m_1 приводить до зменшення висоти додаткового піка.

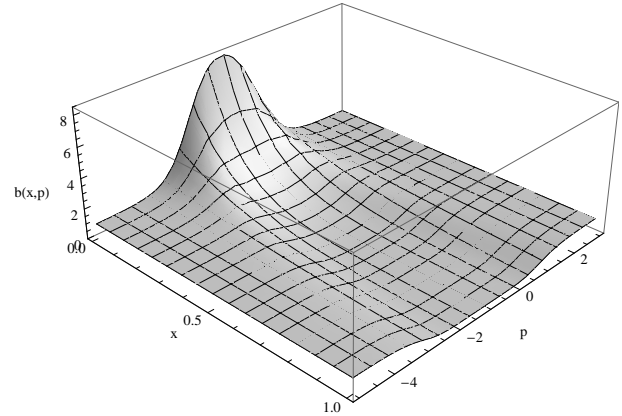


Рис. 3. Просторовий розподіл бактерій у системі для різних значень параметра p (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) при значенні параметра $\gamma = 0.75$.

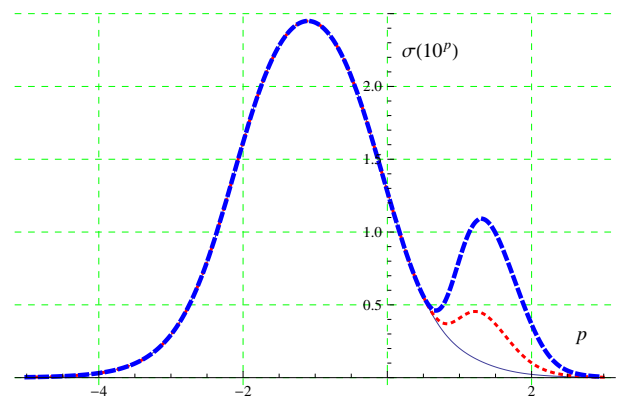


Рис. 4. Залежність функції чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) для першого режиму (фіксоване відношення концентрацій на межах системи) для різних значень параметра k_1 . Суцільна крива відповідає значенню $k_1 = 10$, пунктирна крива — значенню $k_1 = 300$, штрихована крива — значенню $k_1 = 1000$. В усіх випадках при розрахунках використано значення $m_1 = 1$ та $\gamma = 0.9$.

Поява другого, додаткового піка у графіку функції чутливості хемотаксису та залежність його висоти від параметрів k_1 та m_1 у межах запропонованої моделі можна пояснити так:

- Якщо бактерії інтенсивно поглинають атрактант, то розподіл бактерій впливає на розподіл атрактанту (приводить до зменшення локальної концентрації атрактанту).
- Як і за відсутності поглинання атрактанту, зі збільшенням концентрації атрактанту на лівій межі системи функція чутливості хемотаксису досягає максимуму, після чого її значення починає зменшуватися (унаслідок досягнення рівня насиченості для активації рецепторів).
- Одночасно з ефектом насичення рівня активації рецепторів відбувається зменшення локальної концентрації атрактанту всередині системи внаслідок поглинання атрактанту бактеріями.

- Цей ефект, своєю чергою, зменшує рівень активності рецепторів і, як наслідок, чутливість бактерій до наявності градієнта атрактанту зростає.

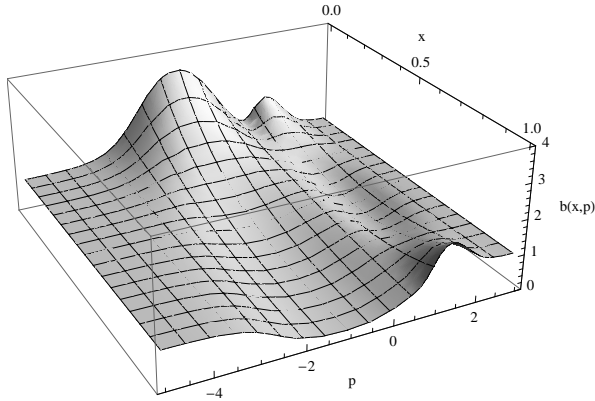


Рис. 5. Просторовий розподіл бактерій у системі як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 1000$ та $\gamma = 0.9$.

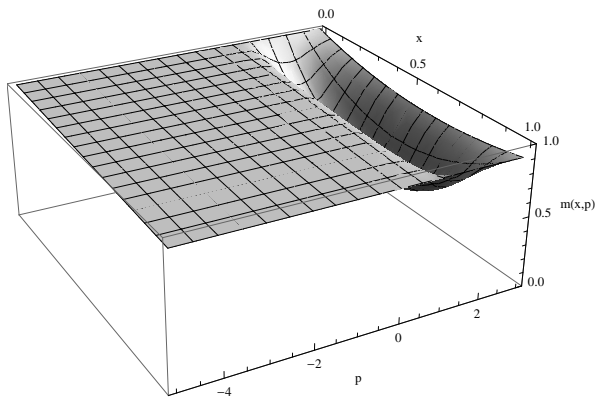


Рис. 6. Просторовий розподіл атрактанту в системі (густина атрактанту, нормована на m_{\max} , тобто $m(x)/m_{\max}$) як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 1000$ та $\gamma = 0.9$.

Ситуацію ілюструють рис. 5 та рис. 6, на яких відповідно показаний просторовий розподіл бактерій та атрактанту в системі як функція просторової координати та параметра m_{\max} за фіксованого значення параметрів $k_1 = 1000$ та $\gamma = 0.9$.

Для режиму підведення атрактанту в систему, при якому, окрім значення концентрації на лівій межі m_{\max} , на правій межі підтримується нульовий потік атрактанту (умова $dm/dx = 0$ при $x = 1$) функція чутливості хемотаксису за малих інтенсивностей поглинання атрактанту бактеріями також має куполоподібний вигляд, як показано на рис. 7. Однак цей пік пов'язаний із поглинанням атрактанту бактеріями: неважко помітити, що він “зсунутий” щодо головного піка для першого режиму в напрямку вищих концентрацій.

Висота піка для функції чутливості хемотаксису (який тепер один) визначається значеннями параметрів k_1 та m_1 : максимальне значення функції чутливості хемотаксису зростає зі зростанням параметра k_1 (див. рис. 7) та, як нескладно показати, спадає зі зростанням параметра m_1 .

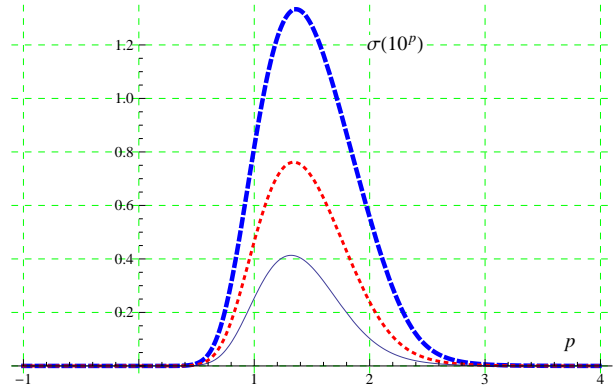


Рис. 7. Залежність функції чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) для другого режиму (потік атрактанту через праву межу відсутній) для різних значень параметра k_1 . Суцільна крива відповідає значенню $k_1 = 100$, пунктирна крива — значенню $k_1 = 200$, штрихована крива — значенню $k_1 = 400$. В усіх випадках при розрахунках використано значення $m_1 = 1$.

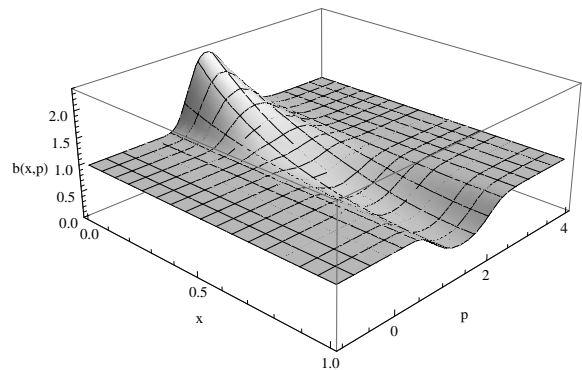


Рис. 8. Просторовий розподіл бактерій у системі як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 400$ та $m_1 = 1$.

Отже, зі збільшенням інтенсивності споживання атрактанту бактеріями максимальне значення функції чутливості хемотаксису зростає, що можна пояснити суттєвим перерозподілом бактерій та атрактанту всередині зразка внаслідок споживання бактеріями атрактанту. На рис. 8 показано, як просторовий розподіл бактерій у системі залежить від концентрації атрактанту на лівій межі зразка. Просторовий розподіл концентрації атрактанту показано на рис. 9.

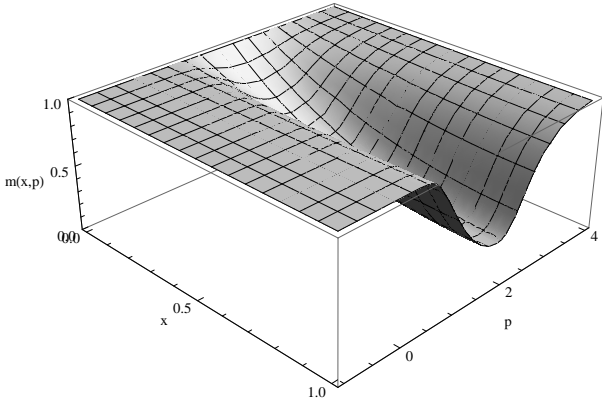


Рис. 9. Просторовий розподіл аттрактанту в системі (густина аттрактанту, нормована на m_{\max} , тобто $m(x)/m_{\max}$) як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 400$ та $m_1 = 1$.

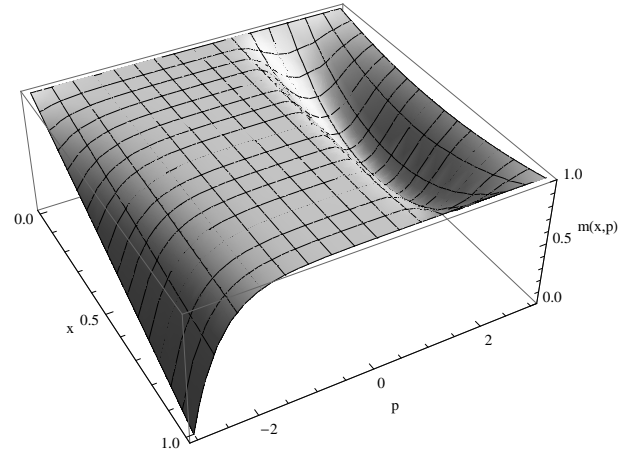


Рис. 12. Просторовий розподіл аттрактанту в системі (густина аттрактанту, нормована на m_{\max} , тобто $m(x)/m_{\max}$) як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 1000$, $m_1 = 1$ та $\Delta m = 10^{-3}$.

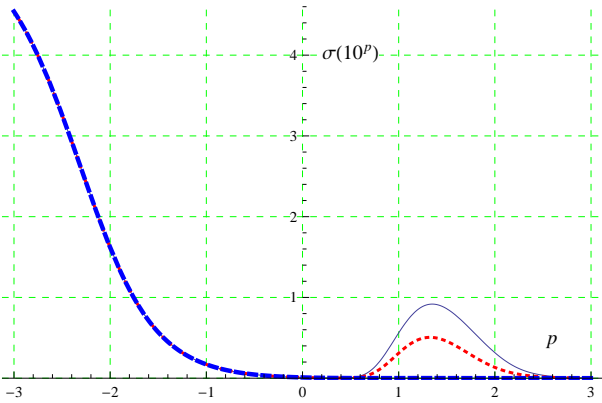


Рис. 10. Залежність функції чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) для третього режиму (фіксована різниця концентрацій на межах системи) для різних значень параметра k_1 . Суцільна крива відповідає значенню $k_1 = 1000$, пунктирна крива — значенню $k_1 = 500$, штрихована крива — значенню $k_1 = 1$. В усіх випадках використано значення $m_1 = 1$ та $\Delta m = 10^{-3}$.

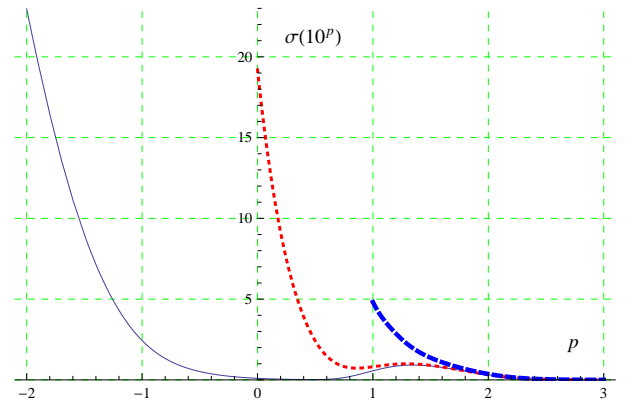


Рис. 13. Залежність функції чутливості хемотаксису $\sigma(m_{\max})$ (за умови, що $m_{\max} = 10^p$) для третього режиму (фіксована різниця концентрацій на межах системи) для різних значень параметра Δm . Суцільна крива відповідає значенню $\Delta m = 10^{-3}$, пунктирна крива — значенню $\Delta m = 1$, штрихована крива — значенню $\Delta m = 10$. В усіх випадках при розрахунках використано значення $k_1 = 1000$ та $m_1 = 1$.

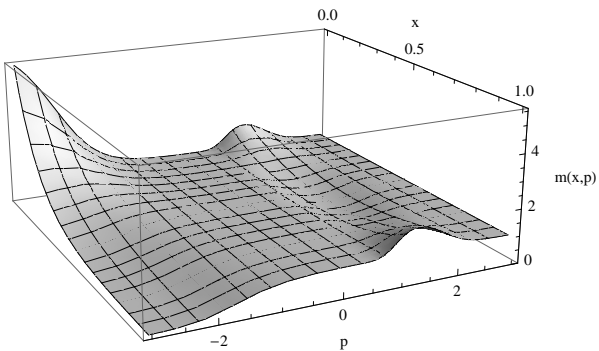


Рис. 11. Просторовий розподіл бактерій у системі як функція координати x та параметра m_{\max} (за умови, що $m_{\max} = 10^p$). При розрахунках використано значення параметрів $k_1 = 1000$, $m_1 = 1$ та $\Delta m = 10^{-3}$.

Неважко помітити, що просторовий розподіл аттрактанту є нерівномірним лише в певній області значень концентрації аттрактанту на лівій межі, коли поглинання аттрактанту бактеріями приводить до зменшення концентрації аттрактанту всередині системи. При цьому відбувається суттєвий перерозподіл бактерій у системі (див. рис. 8).

Ще один важливий, з практичного погляду, режим підведення аттрактанту в систему реалізується шляхом підтримки сталої різниці концентрацій аттрактанту на лівій і правій межах. У цьому випадку граничні умови для концентрації аттрактанту $m(x)$ записуємо так:

$$m(0) = m_{\max}, \tag{19}$$

$$m(1) = m_{\max} - \Delta m, \tag{20}$$

де через Δm позначено різницю концентрацій атрактанту на лівій і правій межах системи (ця різниця підтримується сталою в процесі підведення атрактанту в систему). Зі зміною параметра m_{\max} маємо очевидне співвідношення $m_{\max} \geq \Delta m$. На рис. 10 показана залежність функції чутливості хемотаксису від концентрації атрактанту m_{\max} на лівій межі системи для різних значень параметра k_1 та при фіксованих значеннях $m_1 = 1$ та $\Delta m = 10^{-3}$.

У цьому випадку у функції чутливості хемотаксису всього один локальний максимум (це, фактично, той “додатковий” максимум, що зумовлений поглинанням атрактанту бактеріями). Особливості просторового розподілу бактерій в системі ілюструє рис. 11. Просторовий розподіл атрактанту зображено на рис. 12. Також на рис. 13 наведено криві для функції чутливості хемотаксису для різних значень параметра Δm (різниця концентрацій атрактанту на межах зразка).

ВИСНОВКИ

Запропонована вище модель хемотаксису, яка враховує поглинання атрактанту бактеріями, дає змогу зробити низку висновків щодо особливостей перерозподілу бактерій у системі за наявності атрактанту. Функція чутливості хемотаксису, яка є важливою характеристикою неоднорідності розподілу бактерій в системі, може мати від одного до двох максимумів, залежно від рівня поглинання бактеріями атрактанту, режиму підведення атрактанту в систему та його концентрації. При цьому важливими є два механізми: перехід рецепторів бактерій у режим насичення за високих концентрацій атрактанту та зменшення локальної концентрації атрактанту внаслідок поглинання останнього бактеріями.

Цілком очікувано, що один з екстремумів функції чутливості хемотаксису пов'язаний із насиченням рецепторів, що має наслідком зменшення чутливості бактерій до градієнта концентрації атрактанту. Причини появи іншого екстремуму є складнішими й не такими очевидними. У цьому випадку принциповим є зворотний зв'язок між розподілами бактерій та атрактанту, який виникає внаслідок поглинання атрактанту бактеріями. Інтенсивність поглинання атрактанту є неспадаючою функцією від його концентрації і, як вважається, при певних концентраціях виходить на насичення. У результаті в системі відбувається суттєво неоднорідний розподіл атрактанту та бактерій.

На нього впливає швидкість дифузії, режим підведення атрактанту в систему та відведення його із системи (визначається граничними умовами), а також профіль розподілу бактерій. Останній чинник комплексний. За відсутності поглинання бактеріями атрактанту профіль розподілу бактерій у системі повністю визначається розподілом атрактанту. Атрактант, своєю чергою, розподіляється в системі шляхом дифузії відповідно до початкових умов (тобто незалежно від розподілу бактерій у системі). Отже, у системі є чітка ієрархія процесів розподілу атрактанту та бактерій. Неоднорідність розподілу бактерій (характеристикою якої є функція чутливості хемотаксису) залежить від градієнта концентрації атрактанту та від значення концентрації атрактанту. Зі збільшенням концентрації атрактанту внаслідок насичення рецепторів бактерій неоднорідність їх розподілу починає зменшуватися. Поглинання атрактанту бактеріями суттєво змінює ситуацію. Зокрема, його наслідком є фактичне створення градієнта концентрації атрактанту і виведення рецепторів бактерій із режиму насичення. Тобто в певному сенсі поглинання атрактанту бактеріями має “компенсаційний” ефект щодо насичення рецепторів. Однак інтенсивність поглинання атрактанту також має режим насичення, що реалізується зі збільшенням концентрації атрактанту. Тому “компенсаційний” ефект від поглинання атрактанту наявний лише для певного діапазону значень концентрації останнього. Результатом є наявність другого максимуму в залежності функції чутливості хемотаксису від концентрації атрактанту.

Описані вище ефекти можуть мати нетривіальний сукупний вплив, що слід урахувувати, проводячи фізіологічні й біофізичні експерименти над системами з хемотаксисом. Зокрема, можна очікувати, що поглинання атрактанту бактеріями матиме помітні наслідки за умови, коли максимальна інтенсивність поглинання атрактанту реалізується на значеннях концентрації атрактанту, що перевищують значення концентрації, за яких рецептори бактерій переходять у режим насичення. У будь-якому випадку це відкриває шлях для аналізу мікроскопічних властивостей системи (таких, як залежність від концентрації атрактанту чутливості рецепторів бактерій та інтенсивності поглинання атрактанту бактеріями) на основі характеру розподілу бактерій у системі з атрактантом. Зрозуміло, що практичне втілення відповідної експериментальної методики вимагає додаткових досліджень. Проте такий підхід видається перспективним.

[1] J. Adler, Science **166**, 1588 (1969).
 [2] H. C. Berg, D. A. Brown, Nature **239**, 500 (1972).
 [3] R. M. Macnab, D. E. Koshland, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **69**, 2509 (1972).
 [4] Г. Р. Иваницкий, А. Б. Медвинский, М. А. Цыганов, Усп. физ. наук **164**, 1041 (1994).
 [5] Г. Р. Иваницкий, А. Б. Медвинский, М. А. Цыганов, Усп. физ. наук **161**, 13 (1991).

[6] T. Namba, M. Nishikawa, T. Shibata, Biophys. J. **103**, 1390 (2012).
 [7] Г. В. Асланиди *и др.*, Биофизика **54**, 41 (2009).
 [8] Y. Tu, T. S. Shimizu, H. C. Berg, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **105**, 14855 (2008).
 [9] D. A. Clark, L. C. Grant, Proc. Natl. Acad. Sci. USA **102**, 9150 (2005).
 [10] Г. В. Асланиди, О. В. Асланиди, М. А. Цыганов,

- A. B. Холден, Г. Р. Иваницкий, Докл. Акад. наук **394**, 255 (2004).
- [11] P. G. de Gennes, Eur. Biophys. J. **33**, 691 (2004).
- [12] M. A. Tsyganov *et al.*, J. Biol. Phys. **25**, 165 (1999).
- [13] R. Tyson, S. R. Lubkin, J. D. Murray, Proc. Roy. Soc. Lond. B **266**, 299 (1999).
- [14] E. O. Budrene, H. Berg, Nature **376**, 49 (1995).
- [15] E. Ben-Jacob *et al.*, Nature **368**, 46 (1994).
- [16] M. J. Schnitzer, Phys. Rev. E **48**, 2553 (1993).
- [17] A. B. Medvinsky, M. A. Tsyganov, I. B. Kreteva, V. Yu. Shakhbazian, G. R. Ivanitsky, Physica D **64**, 267 (1993).
- [18] K. Agladze *et al.*, Proc. Roy. Soc. Lond. B **253**, 131 (1993).
- [19] E. F. Keller, L. A. Segel, J. Theor. Biol. **30**, 235 (1971).

THE MODELING OF BACTERIAL CHEMOTAXIS IN A ONE-DIMENSIONAL SYSTEM

A. N. Vasilev, D. E. Sakovich

Taras Shevchenko National University of Kyiv

60, Volodymyrska St., Kyiv, 01601, Ukraine, e-mail:vasilev@univ.kiev.ua

We propose a model that describes the bacterial chemotaxis in a one-dimensional system. In this model we account the interaction of the bacterial colony with an attractant through the mechanism of its absorption by bacteria. So, the redistribution of an attractant in the system is caused by diffusion and absorption. The absorption in its turn depends on bacteria distribution which is determined by the distribution of an attractant. As a result, there is a sequence of nonlinear interactions in the system. It is important that all these processes also depend on the regime of the attractant's injection into the system. The regime is modulated by means of boundary conditions. Namely, we consider the situation when the ratio of the attractant's concentrations at the boundaries is fixed, when the flow of attractant through the boundary is absent, and when the difference of attractant concentrations at the boundaries is constant. In all these cases we investigate the chemotaxis sensitivity function which characterizes inhomogeneity of bacterial distribution in the system. To do that we solve numerically nonlinear differential equation and find both the distribution of an attractant and bacteria. Basing on these distributions we calculate the chemotaxis sensitivity function. In particular, we study how it depends on the concentration of an attractant at the boundary of the system. It is shown that depending on the boundary regime this function may have one or two peaks. The first peak is caused by the process of the bacteria receptors' saturation. The second peak may appear due to the saturation of absorption intensity. We also analyze a certain dependence of the chemotaxis sensitivity function on the parameters of the model. The results that have been received could be useful for understanding experimental data on chemotaxis in different systems.