

ФУНКЦІЯ ЧУТЛИВОСТІ ХЕМОТАКСИСУ ДЛЯ ДВОВИМІРНОЇ СИСТЕМИ З РАДІАЛЬНОЮ СИМЕТРІЄЮ

Д. В. Богданов, О. М. Васильєв

Київський національний університет імені Тараса Шевченка,
фізичний факультет, кафедра теоретичної фізики,
вул. Володимирська, 60, Київ, 01601, Україна; e-mail: vasilev@univ.kiev.ua
(Отримано 27 червня 2017 р.; в остаточному вигляді — 20 вересня 2017 р.)

У статті розглянуто двовимірну систему з радіальною симетрією, що містить бактерії й аттрактант. Аттрактант підведено в центральну ділянку системи. Вивчено розподіл бактерій унаслідок хемотаксису за умови стаціонарного неоднорідного розподілу аттрактанту. Як характеристику неоднорідності розподілу бактерій використано функцію чутливості хемотаксису.

Запропоновано методику розрахунку функції чутливості хемотаксису для двовимірної системи з радіальною симетрією. Отримано аналітичний вираз для функції чутливості хемотаксису та розраховано її залежність від концентрації аттрактанту на межі. Показано, що ця залежність має куполоподібний максимум, як і для випадку одновимірної системи. Знайдено положення та висоту максимуму.

Ключові слова: бактерії, хемотаксис, аттрактант, тамблінг, функція чутливості хемотаксису.

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

ВСТУП

Явище хемотаксису полягає в тому, що джгутикові бактерії на кшталт *E. coli* перерозподіляються відповідно до розподілу певної речовини (наприклад, цукру), яку в такому випадку називають аттрактантом [1–3]. Перерозподіл бактерій відбувається через послідовність складних взаємодій [4]. Назагал бактерія рухається рівномірно і прямолінійно. Однак час до часу вона змінює напрямок свого руху. Вважається, що переорієнтація бактерії відбувається випадково. Процес зміни напрямку її руху називається тамблінгом. Його частота може змінюватися зі зміною хімічного складу зовнішнього середовища. Зокрема, наявність аттрактанту приводить до того, що частота тамблінгу зменшується. Отже, якщо бактерія опиняється в ділянці з аттрактантом, то ймовірність того, що вона змінить напрямок руху, зменшується. Що вища концентрація аттрактанту, то довше бактерія рухається в одному напрямку без тамблінгу. Зв'язок між концентрацією аттрактанту та частотою тамблінгу нетривіальний [4].

Для математичного моделювання хемотаксису використовують моделі типу Келера–Зегеля [2,5], у яких просторово-часову залежність для концентрацій аттрактанту та бактерій отримують на основі системи нелінійних диференціальних рівнянь дифузійного типу. Окрім дифузії аттрактанту та бактерій, такі моделі враховують наявність джерел генерування аттрактанту та бактерій, поглинання аттрактанту та знищення бактерій, а також потік бактерій унаслідок хемотаксису [6–9].

Перевагою зазначених моделей є те, що в певних випадках вони дають змогу отримати аналітичні (точні чи наближені) розв'язки. Феноменологічні параметри, що містяться в моделях, як правило, визна-

чають чи оцінюють на основі експериментальних даних. Водночас, не завжди нас цікавить саме розподіл бактерій чи аттрактанту. І з практичного, і з теоретичного поглядів нерідко головне зацікавлення викликають числові характеристики, що описують систему й особливості розподілу в ній бактерій та аттрактанту. Одною з таких характеристик є функція чутливості хемотаксису. Методологію розрахунку й використання цієї характеристики для одновимірних систем запропоновано в роботі [4], а також вона залучалася для дослідження одновимірних систем за наявності поглинання аттрактанту бактеріями [10,11]. У поданій статті ставимо подвійну мету. По-перше, далі буде запропоновано методику розрахунку функції чутливості хемотаксису для двовимірної системи з радіальною симетрією. Тут ми враховуємо не тільки реальну геометрію експерименту, але ще й спосіб підведення аттрактанту в центральну частину ділянки з бактеріями. Тому запропонована в роботі геометрія та симетрія задачі є більш адекватними щодо умов експерименту. По-друге, буде розраховано функцію чутливості хемотаксису й досліджено, як ця числова характеристика залежить від концентрації аттрактанту в ділянці його підведення в систему (фактично, ідеться про граничні умови). Отримані результати ми порівнюємо з відповідними даними для одновимірних систем.

ДОСЛІДЖУВАНА СИСТЕМА

Ми розглянемо двовимірну систему з бактеріями, до якої підведено аттрактант. Система має радіальну симетрію. Геометрично це диск (який отожднюємо з чашкою Петрі) радіуса R , як показано на рис. 1. Внутрішню ділянку усередині диска радіуса r_c (область A) використовуємо для підведення аттрактанту. Бактерії перебувають за межами внутрішньої ділянки

— тобто в прошарку товщини $R - r_c$ (ця ділянка позначена як B). У ній розподіляється й атрактант. Нас цікавитиме розподіл атрактанту й бактерій у системі. Як зазначено вище, ми виходимо з того, що розподіл атрактанту та бактерій має радіальну симетрію (не залежить від полярного кута) і тому існує тільки залежність від відстані r до центру ділянки (полярна координата). Залежність концентрації атрактанту від координати позначимо як $a(r)$, а залежність густини розподілу бактерій від координати — як $b(r)$.

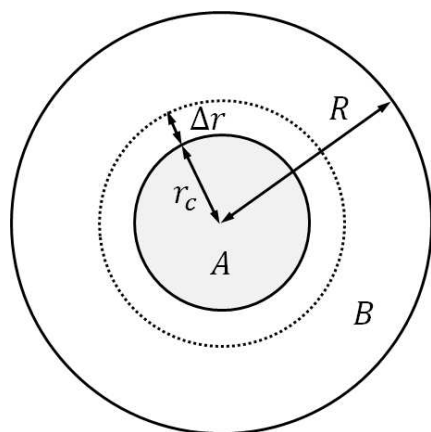


Рис. 1. Геометрія задачі, ділянка підведення атрактанту (позначена як A) та ділянка із бактеріями (позначена як B)

Ми будемо виходити з того, що в уявному експерименті концентрація атрактанту на межах ділянки, у якій функціонують бактерії (при $r_c \leq r \leq R$), фіксована. У такий спосіб, як ми припускаємо, реалізується механізм підведення атрактанту в систему. Математично це зводиться до наступних граничних умов щодо залежності $a(r)$ для концентрації атрактанту. На внутрішній межі маємо умову

$$a(r = r_c) = C_0. \quad (1)$$

На зовнішній межі маємо умову:

$$a(r = R) = C_1. \quad (2)$$

Ми вважаємо, що параметри C_0 та C_1 відомі, причому $C_0 \geq C_1$.

Далі буде запропоновано феноменологічну модель, яка базується на системі з двох диференціальних рівнянь. Вона дає змогу розрахувати розподіл атрактанту та бактерій у системі. Однак наша кінцева мета полягатиме в іншому. Нас цікавитиме, у який спосіб неоднорідність розподілу атрактанту впливає на неоднорідність розподілу бактерій у системі. Для цього ми скористаємося числовою характеристикою, яка дає уявлення про ступінь неоднорідності в розподілі бактерій. Ідеться про функцію чутливості хемотаксису [4, 10, 11]. Наші міркування такі.

Якщо концентрація атрактанту на внутрішній межі (при $r = r_c$) більша за концентрацію атрактанту на зовнішній межі (якщо $r = R$) й інші джерела підведення атрактанту відсутні, то найвищою концентрація атрактанту буде біля внутрішньої межі. За

відсутності атрактанту (чи однорідного його розподілу) бактерії в системі були би розподілені рівномірно. Наявність градієнта в розподілі атрактанту має наслідком збільшення густини бактерій у ділянці з вищою концентрацією атрактанту (класичний ефект хемотаксису). Тому логічно очікувати, що найбільшою густина бактерій буде там, де найвищою є концентрація атрактанту — тобто в околі внутрішньої межі. Розгляньмо тонкий прошарок біля внутрішньої межі (див. рис. 1) товщини Δr . Середню густину $\langle b \rangle$ бактерій у цьому прошарку можна розрахувати так:

$$\langle b \rangle = \frac{2}{(r_c + \Delta r)^2 - r_c^2} \int_{r_c}^{r_c + \Delta r} b(r)r \, dr. \quad (3)$$

У граничному випадку $\Delta r \rightarrow 0$ це співвідношення спрощується:

$$\langle b \rangle = b(r_c). \quad (4)$$

Середня густина бактерій $\langle B \rangle$, розрахована по всій ділянці, де є бактерії, дорівнює

$$\langle B \rangle = \frac{2}{R^2 - r_c^2} \int_{r_c}^R b(r)r \, dr. \quad (5)$$

Функцію чутливості хемотаксису F визначимо як відношення густини бактерій біля внутрішньої межі, поділену на середню густину бактерій, мінус одиницю:

$$F = \frac{\langle b \rangle}{\langle B \rangle} - 1 = \frac{(R^2 - r_c^2)b(r_c)}{2 \int_{r_c}^R b(r)r \, dr} - 1. \quad (6)$$

Зрозуміло, що якщо бактерії в системі розподілені рівномірно, то $\langle b \rangle = \langle B \rangle$ і функція чутливості хемотаксису $F = 0$. Що сильніше середня густина бактерій біля внутрішньої межі відрізняється від середньої густини бактерій, розрахованої по всій ділянці, то більшим є значення функції чутливості хемотаксису. Отже, значення функції чутливості хемотаксису може слугувати характеристикою неоднорідності розподілу бактерій. Зазначимо, що значення функції чутливості хемотаксису визначається розподілом бактерій, який залежить від розподілу атрактанту. Останній, крім іншого, залежить від фіксованих значень атрактанту C_0 та C_1 на межах. Тому функція чутливості хемотаксису неявно залежить від параметрів C_0 та C_1 . Виявлення залежності функції чутливості хемотаксису від значення концентрації атрактанту на межах системи є кінцевою метою дослідження.

ВИХІДНІ РІВНЯННЯ

Нас цікавитиме стаціонарний розподіл бактерій і атрактанту в системі. Також ми будемо виходити з того, що атрактант не поглинається бактеріями. За таких умов розподіл атрактанту в системі описується рівнянням

$$\Delta a = 0, \quad (7)$$

де оператор Лапласа Δ в полярній системі координат $\Delta = \frac{1}{r} \frac{\partial}{\partial r} (r \frac{\partial}{\partial r})$. З урахуванням граничних умов (1) та (2) рівняння (7) дає змогу розрахувати розподіл аттрактанту $a(r)$.

Що стосується розподілу бактерій, то ми будемо виходити з того, що за стаціонарного розподілу сумарний потік бактерій j_b має бути сталим у всій системі, що можна записати як співвідношення

$$j_b = \text{const.} \quad (8)$$

Потік бактерій, своєю чергою, можна записати як суму двох доданків: дифузійного та доданка, що описує ефект хемотаксису. Узагальнюючи наявні експериментальні та теоретичні дані, записуємо потік бактерій так [11]:

$$j_b = -D\nabla b(r) + k \frac{b(r)\nabla a(r)}{(a_0 + a(r))^2}, \quad (9)$$

де через ∇ позначено складник оператора градієнта в полярних координатах уздовж радіус-вектора, D є аналогом коефіцієнта дифузії для бактерій, a_0 та k — феноменологічні параметри моделі. Окремих пояснень заслуговує другий доданок у правій частині формули (9), який описує складник у потоці бактерій, пов'язаний з хемотаксисом. Цей доданок пропорційний до градієнта концентрації аттрактанту, а також — до густини бактерій. Тут ми врахували факт, що за нульового значення густини бактерій та за відсутності градієнта в концентрації аттрактанту хемотаксис відсутній. Наявність знаменника пов'язана з тим, що за високих концентрацій аттрактанту ефект від хемотаксису зменшується, оскільки рецептори бактерій, що реєструють аттрактант, переходять у режим насичення [4].

Міркування для вибору саме такої (див. вираз (9)) залежності для опису потоку бактерій унаслідок хемотаксису можуть бути такими. По-перше, наявність у чисельнику відповідної формули концентрації бактерій та градієнта від концентрації аттрактанту є експериментально обґрунтованою. Принаймні ми можемо стверджувати, що зумовлений хемотаксисом потік бактерій має залежати від цих параметрів. З усіх можливих (і реалістичних) залежностей запропонована є найпростішою і загальноприйнятною в теоретичних моделях. По-друге, наявні експериментальні дані свідчать про те, що для хемотаксису характерним є ефект насичення, коли збільшення концентрації аттрактанту має наслідком зменшення реакції бактерій на градієнт аттрактанту. Отже, відповідна функціональна залежність повинна мати асимптотику, що спадає зі збільшенням концентрації аттрактанту. У праці [4] отримано відповідну залежність, а в роботі [10] показано, що ця залежність може бути спрощеною. При цьому на якісному й кількісному рівнях результати, отримані на основі різних залежностей для одновимірної системи збігаються. Це дає нам підстави використати аналогічну залежність й у випадку двовимірної системи з радіальною симетрією.

Для отримання розв'язку необхідно задати граничні умови для функції розподілу бактерій. Розумно,

коли ці умови прив'язані до умов проведення експерименту. Будемо виходити з того, що потік бактерій через внутрішню межу області дорівнює нулеві. У такому разі ми одержимо рівняння для визначення потоку бактерій

$$D\nabla b(r) - k \frac{b(r)\nabla a(r)}{(a_0 + a(r))^2} = 0. \quad (10)$$

Ще одна умова полягатиме в тому, що кількість бактерій на зовнішній межі ділянки залишається фіксованою:

$$b(r = R) = b_0, \quad (11)$$

де параметр b_0 є параметром моделі й визначає густину бактерій на зовнішній межі системи.

Для більшої зручності виконаємо знерозмірення. Для цього покладемо $r = R\rho$, $b(r) = b_0 m(\rho)$ та $a(r) = a_0 s(\rho)$. Також позначимо $\varepsilon = \frac{r_c}{R}$ та $\beta = \frac{k}{a_0 D}$. Тоді в нових позначеннях ми можемо отримати такі вирази для функцій розподілу концентрації аттрактанту та густини бактерій:

$$s(\rho) = \gamma_0 \left(\xi + \frac{1 - \xi}{\ln \varepsilon} \ln \rho \right), \quad (12)$$

$$m(\rho) = \exp \left(\frac{\beta}{1 + \gamma_1} - \frac{\beta}{1 + s(\rho)} \right), \quad (13)$$

де ми позначили $\gamma_0 = \frac{C_0}{a_0}$, $\gamma_1 = \frac{C_1}{a_0}$, а також використали параметр $\xi \equiv \frac{\gamma_1}{\gamma_0}$. На основі отриманих співвідношень (12), (13) та (6) ми легко одержуємо такий вираз для визначення функції чутливості хемотаксису:

$$F = \frac{1 - \varepsilon^2}{2} \frac{\exp \left(-\frac{\beta}{1 + \gamma_0} \right)}{\int_{\varepsilon}^1 \rho \exp \left(-\frac{\beta}{1 + s(\rho)} \right) d\rho} - 1, \quad (14)$$

причому в цій формулі та в формулі (13) залежність $s(\rho)$ визначається співвідношенням (12).

АНАЛІЗ РЕЗУЛЬТАТІВ

Розв'язок, отриманий для розподілу аттрактанту в системі, тривіальний, а отже особливого аналізу не потребує. Що стосується розподілу бактерій у системі, то ця залежність теж тривіальна. Тому ми зосередимо аналіз на функції чутливості хемотаксису і, зокрема, на питанні про те, як ця функція залежить від значення концентрації аттрактанту на межах. Розгляньмо такий режим зміни концентрації аттрактанту: на внутрішній межі концентрація аттрактанту γ_0 змінюватиметься в широких межах, і при цьому на зовнішній межі концентрація аттрактанту γ_1 змінюватиметься так, щоб відношення цих концентрацій $\xi = \frac{\gamma_1}{\gamma_0}$ залишалось сталим. Також для зручності покладемо $\gamma_0 = 10^p$. Отже, нас цікавитиме залежність $F(p)$. На рис. 2 така залежність показана для декількох різних значень параметра ε при фіксованому значенні параметра $\xi = 0.75$. Також при розрахунках зафіксовано значення $\beta = 40$, яке добре узгоджується з експериментальними оцінками для цього параметра [4].

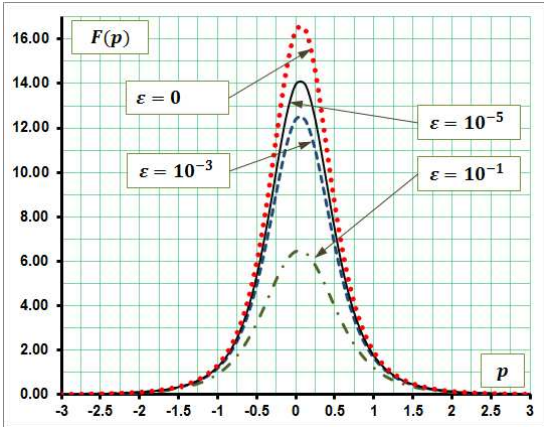


Рис. 2. Залежність $F(p)$ для різних значень параметра ε при значенні параметра $\xi = 0.75$ та $\beta = 40$: точкова лінія відповідає значенню $\varepsilon = 0$, суцільна лінія — значенню $\varepsilon = 10^{-5}$, штрихована лінія — значенню $\varepsilon = 10^{-3}$, штрих-пунктирна лінія — значенню $\varepsilon = 10^{-1}$

Зазначимо, що в формулі (14) формально можна виконати граничний перехід $\varepsilon \rightarrow 0$. У такому випадку отримуємо асимптотику

$$F(\varepsilon \rightarrow 0) = \exp\left(\frac{\beta}{1 + \gamma_1} - \frac{\beta}{1 + \gamma_0}\right) - 1. \quad (15)$$

Залежність $F(p)$ має чітко виражену куполоподібну форму, і висота піка зростає зі зменшенням значення параметра ε (за фіксованих інших параметрів). Значення p_{\max} параметра p , за якого наявний екстремум для функції чутливості хемотаксису, можна оцінити на основі формули (15). Після нескладних розрахунків отримуємо

$$p_{\max} = -\frac{\ln \xi}{2 \ln 10}. \quad (16)$$

Якщо $\xi = 0.75$, то цей вираз дає значення $p_{\max} \approx 0.0625$. Максимальне значення функції чутливості хемотаксису в точці p_{\max} визначається таким співвідношенням:

$$F(p = p_{\max}) = \exp\left(\beta \frac{1 - \sqrt{\xi}}{1 + \sqrt{\xi}}\right) - 1. \quad (17)$$

Якщо $\xi = 0.75$, то з цієї формули отримуємо оцінку $F(p_{\max}) \approx 16.67$. Як виглядає залежність $\ln(F(p))$ для граничного випадку $\varepsilon \rightarrow 0$ за різних значень параметра ξ , показано на рис. 3.

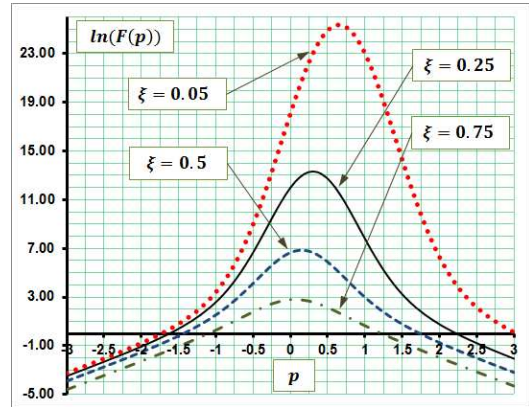


Рис. 3. Залежність $\ln(F(p))$ при $\varepsilon \rightarrow 0$ та $\beta = 40$ для різних значень параметра ξ : точкова лінія відповідає значенню $\xi = 0.05$, суцільна лінія — значенню $\xi = 0.25$, штрихована лінія — значенню $\xi = 0.5$, штрих-пунктирна лінія — значенню $\xi = 0.75$

Як і слід було очікувати, зі збільшенням значення параметра ξ положення максимуму для функції чутливості хемотаксису переміщується в бік вищих концентрацій атрактанту, а висота піка зростає.

ВИСНОВКИ

Отримані результати для двовимірної системи багато в чому підтверджують раніше одержані результати для одновимірної системи [4, 10, 11]. А саме, як і для одновимірної системи, у двовимірному випадку для функції чутливості хемотаксису залежність від концентрації атрактанту на внутрішній межі системи має куполоподібний максимум. Наявність такого максимуму може бути пояснена так. Зі збільшенням концентрації атрактанту на внутрішній межі зростає градієнт концентрації. Це приводить до перерозподілу бактерій, і функція чутливості хемотаксису зростає. Однак збільшення концентрації на внутрішній межі має наслідком ще і зростання загальної кількості атрактанту в системі. У результаті рецептори бактерій переходять у режим насичення і бактерії стають менш чутливими до наявності градієнта атрактанту. Тому функція чутливості хемотаксису після зростання починає спадати. Підкреслимо, що аналогічні результати для одновимірних систем уже були отримані спочатку в роботі [4], а потім у працях [10, 11]. У цьому дослідженні важливим є той факт, що для двовимірної системи вдалось одержати аналітичний вираз для функції чутливості хемотаксису (правда, для граничного випадку, коли радіус області підведення атрактанту прямує до нуля) та розрахувати положення максимуму цієї функції. Ці результати можуть бути корисними при обробці експериментальних даних, особливо з урахуванням того факту, що розглянута вище система має геометрію, адекватнішу до умов реального експерименту [4, 8, 9].

- [1] J. Adler, *Science* **153**, 708 (1966).
 [2] J. D. Murray, *Mathematical Biology: I. An Introduction* (Springer, New York, 2007).
 [3] H. C. Berg, *E. coli in Motion* (Springer, New York, 2004).
 [4] T. Namba, M. Nishikawa, T. Shibata, *Biophys. J.* **103**, 1390 (2012).
 [5] E. Keller, L. Segel, *J. Theor. Biol.* **30**, 225 (1971).
 [6] M. J. Tindall, S. K. Porter, P. K. Maini, G. Gaglia, J. P. Armitage, *Bull. Math. Biol.* **70**, 1570 (2008).
 [7] B. A. Camley, J. Zimmermann, H. Levine, W.-J. Rappel, *Phys. Rev. Lett.* **116**, 098101 (2016).
 [8] Г. Р. Іваницький, А. Б. Медвинський, М. А. Цыганов, *Усп. физ. наук*, **164**, 10, 1041 (1994).
 [9] Г. Р. Іваницький, А. Б. Медвинський, М. А. Цыганов, *Усп. физ. наук*, **161**, 4, 13 (1991).
 [10] A. N. Vasilev, D. E. Sakovich, *J. Phys. Stud.* **19**, 1801 (2015).
 [11] A. Vasilev, arXiv:1702.03963 (2017).

CHEMOTAXIS SENSITIVITY FUNCTION FOR TWO-DIMENSIONAL SYSTEM WITH RADIAL SYMMETRY

D. V. Bohdanov, A. N. Vasilev
Taras Shevchenko National University of Kyiv,
60, Volodymyrska St., Kyiv, UA-01601, Ukraine
e-mail: vasilev@univ.kiev.ua

In the paper, we consider a two-dimensional system with radial symmetry that contains bacteria and an attractant. It is known that the bacteria receptors can interact with the attractant. As a result of this interaction, the bacteria move towards the highest concentration of the attractant. The general effect is that the concentration of the bacteria increases as the attractant concentration increases. On the other hand, if the total amount of the attractant is high, then the bacteria's reaction to the attractant gradient is not so strong. So by changing the attractant distribution in the system one can change the bacteria distribution, and this dependence is nonlinear.

In our model, the attractant is injected into the system within its central area. We investigate the bacteria distribution due to chemotaxis under a stationary nonhomogeneous distribution of the attractant. The chemotaxis sensitivity function is used as the characteristic of the nonhomogeneity of the bacteria distribution.

We propose a methodology for calculating the chemotaxis sensitivity function for a two-dimensional system with radial symmetry. We have received an analytical expression of the chemotaxis sensitivity function, and we have also calculated how it depends on the attractant concentration at the boundary region. It has been shown that this dependence has a bell-shaped maximum, as is the case for a one-dimensional system. The position and the value of the maximum have also been found.