15. Rosenberg, D.U. An explicit finite difference solution to the convection-dispersion equations // Num. Meth. Partial. Diff. Eqn., 1986. – V. 2. – P. 229-237.
16. Krukier, L.A. Numerical Solution of the Steady Convection-Diffusion Equation with Dominant Convection // International Conference on Computational Science, ICCS. – 2013. – V.18. – P. 2095-2100.
17. Buckova, Z. Alternating direction explicit methods for convection diffusion equations / Z. Buckova, M. Ehrhardt, M. Gunther // Bergische Universitat Wuppertal Fachbereich Mathematik und Naturwissenschaften, IMACM. – 2015. – P. 309-325.
18. Maslovskaya, A.G., Sivunov, A.V. Simulation of electron injection and charging processes in ferroelectrics modified with the SEM-techniques // Solid State Phenomena. – 2014. – V. 213. – P. 119-124.
19. Масловская А.Г. Физико-математическое моделирование индуцированной электронным зондом зарядки сегнетоэлектриков в процессе переключения доменной структуры // Поверхность. Рентгеновские, синхротронные и нейтронные исследования. – 2013. – № 7. – С. 84-88.
20. Pavelchuk, A.V., Maslovskaya, A.G. Numerical simulation of electron beam-induced dielectric charging using advanced computational scheme for solving semilinear reaction-diffusion equation // World Journal of Modelling and Simulation. – 2018. – V. 14, № 2. – P. 83-89.
21. Павельчук, А.В., Масловская, А.Г. Подход к численной реализации диффузионно-дрейфовой модели полевых эффектов, индуцированных движущимся источником // Известия вузов. Физика. – 2020. – Т. 63, № 1 (745). – С. 94-100.

УДК 51-76:519.63

Шуай Исюань

Амурский государственный университет,
г. Благовещенск, Россия
E-mail: 06603568@qq.com

Shuai Yixuan

Amur State University,
Blagoveshchensk, Russia
E-mail: 06603568@qq.com

Хмелёв Алексей Павлович

Амурский государственный университет,
г. Благовещенск, Россия
E-mail: alexysxeighn@gmail.com

Khmelev Alexey Pavlovich

Amur State University,
Blagoveshchensk, Russia
E-mail: alexysxeighn@gmail.com

Масловская Анна Геннадьевна

Амурский государственный университет,
г. Благовещенск, Россия
E-mail: maslovskayaag@mail.ru

Maslovskaya Anna Gennadievna

Amur State University,
Blagoveshchensk, Russia
E-mail: maslovskayaag@mail.ru

**РЕАКЦИОННО-ДИФфуЗИОННАЯ МОДЕЛЬ КОММУНИКАЦИИ БАКТЕРИЙ
С УЧЕТОМ ВАРИАЦИИ ЗАКОНА ПОПУЛЯЦИОННОГО РОСТА**

**THE REACTION-DIFFUSION MODEL OF BACTERIA COMMUNICATION
UNDER VARIATION IN THE LAW OF POPULATION GROWTH**

Аннотация. В работе предложена модификация математической модели процесса коммуникации сообщества бактерий на основе введения закона многофазной динамики изменения численности популяции микроорганизмов. Модель формулируется в постановке начально-граничной задачи для эволюционного уравнения типа «реакция – диффузия». Построена неявная конечно-разностная схема, предназначенная для численного решения прикладной задачи. Описаны результаты вычислительных экспериментов.

Abstract. The paper proposes a modification of the mathematical model of the bacterial communication process based on using the law of multiphase dynamics of changes in the microorganisms number. The model is described as an initial-boundary value problem for an evolutionary «reaction – diffusion» equation. An implicit finite-difference scheme is derived for the numerical solution of an applied problem. The results of computational experiments are discussed.

Ключевые слова: сообщество бактерий, модель коммуникации бактерий, процесс «реакция-диффузия», модель популяционного роста, конечно-разностная схема, вычислительный эксперимент.

Key words: bacterial community, bacteria communication model, reaction-diffusion process, population growth model, finite-difference scheme, computational experiment.

DOI: 10.22250/jasu.93.3

Введение

В числе важнейших прикладных задач, для описания которых используют детерминированный подход и математический аппарат дифференциальных уравнений в частных производных, можно выделить класс моделей биологических систем, в частности сообществ микроорганизмов. Как правило, процессы, происходящие в данных сообществах, относятся к виду трудноформализуемых. Особое место среди эволюционных дифференциальных уравнений, применяемых в математической биологии и *in silico* исследованиях, занимают уравнения типа «реакция – диффузия». Так, уравнение Фишера (уравнение Колмогорова – Пискунова – Петровского или уравнение Фишера – Колмогорова) используют для описания динамики биологических популяций, уравнение Нагумо формализует распространение нервных импульсов в живых системах, уравнение Фитц – Хью – Нагумо моделирует нервную проводимость, распространение волн и нервные импульсы в возбудимых средах (например, в сердечной ткани или нервных волокнах) [1-2].

В концепции реакционно-диффузионного подхода можно рассматривать серию математических моделей, описывающих процесс коммуникации сообщества бактерий [3-4]. Базовые математические модели допускают формализацию с учетом законов популяционного роста, наличия отрицательной обратной связи при активации специальных ферментов (например, лактоназы) присутствия эффекта запаздывания и др. В авторских исследованиях [5-7] представлены концепции развития модели типа «реакция – диффузия» на основе различных модификаций: при внешнем добавлении субстанций [5], с учетом динамического запаздывания [6] и на основе гибридного фрактально-стохастического подхода [7]. При математическом моделировании бактерия рассматривается не как простейший и примитивный организм, а вводится (на основе данных микробиологических исследований) описание коллективного поведения сообщества микроорганизмов, обладающих чувством кворума (quorum-sensing – способность коллективно действовать в ответ на внешние возбудители) [8-9]. Актуальность в биологии и медицине это направление приобретает в связи со способностью бактерий адаптироваться к воздействию антибиотиков и необходимостью человека прогнозировать и управлять реакцией сообщества бактерий на внешние воздействия. В связи с этим разработка подходов к построению математических моделей коммуникации бактериального сообщества, а также развитие вычислительных алгоритмов реализации моделей данного вида представляют важные научные задачи в рассмат-

риваемой научной области. Основной гипотезой настоящего исследования является построение более адекватной реальным процессам модификации математической модели коммуникации бактерий на основе введения закона многофазной популяционной динамики, включающей стадию естественной или вынужденной деградации.

Цель работы – разработка и численная реализация реакционно-диффузионной модели коммуникации колонии бактерий, включающей модифицированное представление закона динамики популяции с учетом процессов деградации ее численности.

Базовые модели популяционной динамики, используемые для описания сообщества бактерий

Для описания динамики изменения численности сообщества бактерий можно использовать законы популяционного роста, разработанные и применяемые для самых разнообразных живых систем. Представим краткий обзор освещенных в литературных источниках математических моделей. Некоторые из них позволяют моделировать динамику процесса и формализуются на основе дифференциальных уравнений, другие представляют эмпирические аппроксимирующие зависимости, полученные путем алгебраических модификаций предшествующих представлений.

Одной из наиболее востребованных и широко известных моделей, используемых для описания динамики популяций, является модель Ферхюльста [10]:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right), \quad N(t_0) = N_0, \quad (1)$$

где $N(t)$ – численность популяции в момент времени t ; N_0 – численность популяции в начальный момент времени; $N_{\max}$ – максимально возможная численность популяции; r – величина, отвечающая за скорость размножения популяции.

Решение начальной задачи для обыкновенного дифференциального уравнения дает закон логистического роста:

$$N = \frac{N_{\max} N_0 \exp(rt)}{N_{\max} - N_0 (1 - \exp(rt))}, \quad (2)$$

который часто используют в виде

$$N = A + \frac{C}{1 + \exp(-B(t - D))}, \quad (3)$$

где параметры имеют следующий смысл: A устанавливает смещение по N ; B задает темп роста (масштабирование по t); C задает положение верхней асимптоты; D устанавливает смещение по t .

Модель Гомпертца формализуется в виде более сложного уравнения [11]:

$$\frac{dN}{dt} = rN \ln \left(\frac{N}{N_{\max}} \right), \quad N(t_0) = N_0. \quad (4)$$

Решением (4) является функция Гомпертца, схожая с логистической, но обладающая более замедленным ростом в начале и в конце периода наблюдения процесса (коэффициенты имеют смысл, аналогичный (3)):

$$N = A + C \exp(-\exp(B(t - D))). \quad (5)$$

Также используются модификации модельных представлений (3) и (5), полученные на основе эмпирической замены N на $\lg(N)$, приводящей в некоторых случаях к более адекватному описанию начальной фазы роста популяции. Кроме того, известно много различных модификаций логистической модели, в которых варьируется общий вид дифференциальных уравнений: уравнение Берталанфи, уравнение Ричардса, уравнение Блумберга, уравнение Тернера, уравнение Цулариса.

Динамику роста бактериальной популяции можно разделить на четыре фазы: лаг-фазу (когда происходит адаптация бактерий к новой среде), экспоненциальная фаза (быстрый рост популяции),

стационарная фаза (скорость роста популяции падает за счет нехватки питательных веществ) и фаза деградации (запас питательных веществ заканчивается). Схематически данные участки отображены на рис. 1.

Рис. 1. Периоды развития бактериальной популяции.

Модели, рассмотренные выше, включают только лаг-фазу, экспоненциальную и (в ряде случаев) стационарную фазу. В работе авторов [12] предложена модификация логистической модели с учетом коэффициента смертности:

$$\frac{dN}{dt} = rN \left(1 - \frac{N}{N_{\max}} \right) (1 - 2\beta t), \quad N(t_0) = N_0. \quad (6)$$

Решением задачи (6) будет функциональная зависимость вида:

$$N = A + \frac{C}{1 + \exp(-Bt(1 - \beta t))}. \quad (7)$$

На основе рассмотренных математических моделей можно построить аппроксимации данных биологических экспериментов и оценить, какая из зависимостей даст наиболее приемлемую аппроксимацию. Как правило, традиционно для этих целей используют метод наименьших квадратов. Оценка среднеквадратичного отклонения и коэффициента детерминации позволяет сделать оптимальный выбор из имеющихся аппроксимаций в каждом отдельном случае.

В настоящей работе в качестве примера модельного расчета представим варианты аппроксимации динамики изменения биомассы бактерий семейства *Pseudomonas aeruginosa*, экспериментальные данные для которых описаны в работе [13]. Для аппроксимации выбраны модели логистической кривой (3), Гомпертца (5) и модифицированный закон (7). Результат приближений модельными кривыми приведен на рис. 2.

Рис. 2. Аппроксимация динамики изменения численности популяции бактерий вида *Pseudomonas aeruginosa* в сравнении с данными эксперимента [13].

Следует заметить, что все три модели (согласно оценке среднеквадратического отклонения: $\sigma_1=0.0069$, $\sigma_2=0.0146$, $\sigma_3=0.0093$ соответственно) дают достаточно хорошее качество приближения в представленном в эксперименте временном диапазоне. Однако классическая логистическая модель (3) лучше аппроксимирует дальнейший период выхода на уровень релаксации – насыщения (что, в принципе, адекватно описывает очень устойчивый и живучий вид *Pseudomonas aeruginosa*), а модификация (7) дает описание поведения численности в заключительной фазе – фазе деградации (в отношении *Pseudomonas aeruginosa*, индуцированной внешним влиянием, – например, действием антибиотиков). В связи с чем при моделировании характеристик бактериальных сообществ требуется избирательно подходить к выбору модели популяционного роста в зависимости от конкретной ситуации, обуславливающей специфику динамики биологической системы.

Процесс коммуникации бактериального сообщества

Одним из механизмов, посредством которого реализуется коммуникация бактерий, является так называемое чувство кворума (*quorum sensing*) – способность бактерий общаться и координировать свое поведение за счет секреции молекулярных сигналов [5-6, 14]. Данное явление было открыто биологами Бонни Басслер и Эверетт Питер Гринберг, что дало человечеству новые способы борьбы с патогенными бактериями и модуляции микробиома для медицинских целей. Именно благодаря чувству кворума бактерии способны образовывать сложные самоорганизованные соединения – такие как пленки, фруктовые тела и др. Другое важное явление – собственная деградация (*quorum quenching*) за счет выработки бактериями специальным ферментов (энзимов) [15]. Понимание механизмов, ответственных за чувство кворума у патогенных бактерий, позволяет специалистам находить все новые методы борьбы с болезнями.

С целью введения основных величин, характеризующих состояние динамической системы, представим формализованное описание процесса коммуникации бактерий, не претендуя на полное изложение биологических основ этого многоаспектного и сложного явления. Для определенности будем считать, что рассмотрению подлежит класс грамотрицательных бактерий. Так, например, бактерии рода «псевдомонасы» (*Pseudomonas*) способны вызывать серьезные заболевания у человека, в том числе *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) – развитие внутрибольничной пневмонии. Бактериальный штамм *Pseudomonas putida* IsoF является одним из наиболее изученных с точки зрения наблюдения совместных динамических процессов: чувства кворума и деградации чувства кворума за счет выработки специального фермента – лактоназы.

Бактериальное *quorum-sensing* реализуется посредством генерации и распространения особых сигнальных молекул, или аутоиндукторов (N-ацилгомосеринлактоны или AHL), что позволяет колонии бактерий за счет регуляции генов достигать определенного размера популяции и формировать отклик на внешние воздействия. Другими элементами системы являются: AHL-синтазы – ферменты, отвечающие за синтез аутоиндукторов (белки семейства LuxI), и регуляторы транскрипции (белки семейства LuxR). Упрощенная схема, иллюстрирующая принцип *quorum-sensing*, показана на рис. 3 [7].

Рис. 3. Схема регулирующей системы *quorum-sensing* [7].

Продуцированные бактериями сигнальные молекулы (AHL) при определенной концентрации способны диффундировать через клеточные мембраны ячеек и регулировать генную активность, что благодаря положительной обратной связи вновь приводит к генерации AHL.

Также наблюдается процесс деградации AHL за счет специальных ферментов (например, лактоназы), генерация которых может быть ассоциирована с возникновением отрицательной обратной связи в динамической системе. Кроме того, при «эволюции» популяции бактерий может происходить естественная деградация сигнального вещества AHL и лактоназы. Описанный процесс итерационно замыкается.

Системный подход позволяет прийти к математическим моделям процесса коммуникации бактерий [16]. В нашем случае используем подход, позволяющий формализовать процесс с помощью системы зависящих от времени уравнений реакции и диффузии [7-9, 17-18].

Математическая постановка задачи моделирования

Математическая модель процесса коммуникации бактерий предполагает формализацию динамического изменения концентрации AHL $u(x,t)$ и фермента лактоназы $L(x,t)$, с учетом процессов диффузии, генерации и деградации сигнального вещества и фермента. Модель сформулирована в виде одномерной начально-граничной задачи для реакционно-диффузионного уравнения параболического типа [7, 17]:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_{AHL} \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \gamma_{AHL} u - \gamma_{L \rightarrow AHL} L u + F_1 \\ \frac{\partial L}{\partial t} = D_L \frac{\partial^2 L}{\partial x^2} - \gamma_L L + F_2 \end{cases}, \quad 0 < x < l, \quad 0 < t \leq \bar{t}, \quad (8)$$

при $F_s(x, u) = \sum_{k=1}^K f_s(u) \exp\left(-\frac{(x - x_c^k)^2}{\sigma}\right)$, $f_1(u) = \alpha_{AHL} + \beta_{AHL} u^n / (u_{th}^n + u^n)$, $f_2(u) = \frac{\beta_L u^n}{((u_{th} + \varepsilon)^n + u^n)}$,

граничные и начальные условия имеют вид:

$$u(0, t) = 0, u(l, t) = 0, L(0, t) = 0, L(l, t) = 0, u(x, 0) = 0, L(x, 0) = 0, \quad (9)$$

где l – линейный размер области; $\bar{t}$ – время наблюдения процесса; D_{AHL} , D_L , γ_{AHL} , γ_L , $\gamma_{L \rightarrow AHL}$, β_{AHL} , β_L , u_{th} – параметры модели, смысл и размерности которых будут определены далее; $F_s(x, u)$ – генерационные слагаемые, отвечающие за определение численности сообщества бактерий и позицию колоний в области решения.

Введем в рассмотрение модификацию системы уравнений (1), включив в функции «источников» закон изменения динамики с учетом заключительной фазы деградации:

$$F_s(x, t, u) = \frac{C(t)}{C_{\max}} \sum_{k=1}^K f_s(u) \exp\left(-\frac{(x - x_c^k)^2}{\sigma}\right), \quad (10)$$

где $C(t) = \frac{K}{1 + \left(\frac{K}{C_0} - 1\right) \exp(-\mu(1 - d \cdot t)t)}$; K задает равновесную концентрацию биомассы; C_0 – началь-

ное значение концентрации бактерий; константы μ и d определяют темп динамики изменения численности популяции; нормировочная константа $C_{\max}$ вводится в модель для синхронизации размерностей.

Вычислительная схема решения задачи

Сконструируем вычислительную схему для реализации математической модели в постановке (8) – (9) на основе идеологии метода конечных разностей. Введем в рассмотрение конечно-разностную сетку в пространственно-временной области:

$$\omega_h^{\tau} = \{x_i = (i-1)h, i = \overline{1, N+1}, t^j = (j-1)\tau, j = \overline{1, M+1}\},$$

где h – шаг по координате, который ассоциирован с переменной x ; τ – шаг по времени t ; N и M – число разбиений по пространственной переменной и по времени.

Для построения конечно-разностной схемы введем комбинированный подход. Расчет значений искомых функций на втором временном слое базируется на стандартной неявной конечно-разностной схеме [19-21]:

$$\frac{L_i^2 - L_i^1}{\tau} = D_L \left(\frac{L_{i+1}^2 - 2L_i^2 + L_{i-1}^2}{h^2} \right) - \gamma_L L_i^2 + F_2(x_i, t^j, u_i^1), \quad (11)$$

$$\frac{u_i^2 - u_i^1}{\tau} = D_u \left(\frac{u_{i+1}^2 - 2u_i^2 + u_{i-1}^2}{h^2} \right) - \gamma_u u_i^2 - \gamma_{L \rightarrow u} u_i^2 L_i^2 + F_1(x_i, t^j, u_i^1). \quad (12)$$

Преобразуем уравнения к следующему виду, пригодному для решения задачи методом прогонки для всех $i = \overline{2, N}$:

$$\left[-\frac{D_L \tau}{h^2} \right] L_{i-1}^2 + \left[1 + 2\frac{D_L \tau}{h^2} + \gamma_L \tau \right] L_i^2 + \left[-\frac{D_L \tau}{h^2} \right] L_{i+1}^2 = L_i^1 + \tau F_2(x_i, t^j, u_i^1), \quad (13)$$

$$\left[-\frac{D_u \tau}{h^2} \right] u_{i-1}^2 + \left[1 + 2\frac{D_u \tau}{h^2} + \gamma_u \tau + \gamma_{L \rightarrow u} \tau L_i^2 \right] u_i^2 + \left[-\frac{D_u \tau}{h^2} \right] u_{i+1}^2 = u_i^1 + \tau F_1(x_i, t^j, u_i^1). \quad (14)$$

Для всех остальных временных слоев используем идею построения неявной трехслойной конечно-разностной схемы: для всех $i = \overline{2, N}$ и для всех $j = \overline{3, M+1}$.

$$\frac{3L_i^{j+1} - 4L_i^j + L_i^{j-1}}{2\tau} = D_L \left(\frac{L_{i+1}^{j+1} - 2L_i^{j+1} + L_{i-1}^{j+1}}{h^2} \right) - \gamma_L L_i^{j+1} + F_2(x_i, t^j, u_i^j), \quad (15)$$

$$\frac{3u_i^{j+1} - 4u_i^j + u_i^{j-1}}{2\tau} = D_u \left(\frac{u_{i+1}^{j+1} - 2u_i^{j+1} + u_{i-1}^{j+1}}{h^2} \right) - \gamma_u u_i^{j+1} - \gamma_{L \rightarrow u} u_i^{j+1} L_i^{j+1} + F_1(x_i, t^j, u_i^j). \quad (16)$$

Далее трансформируем указанные конечно-разностные аппроксимации к следующему виду:

$$\left(-\frac{2\tau D_L}{h^2} \right) L_{i-1}^{j+1} + \left(3 + \frac{4\tau D_L}{h^2} + 2\tau \gamma_L \right) L_i^{j+1} + \left(-\frac{2\tau D_L}{h^2} \right) L_{i+1}^{j+1} = 4L_i^j - L_i^{j-1} + 2\tau F_2(x_i, t^j, u_i^j), \quad (17)$$

$$\left(-\frac{2\tau D_u}{h^2} \right) u_{i-1}^{j+1} + \left(3 + \frac{4\tau D_u}{h^2} + 2\tau \gamma_u + 2\tau \gamma_{L \rightarrow u} L_i^{j+1} \right) u_i^{j+1} + \left(-\frac{2\tau D_u}{h^2} \right) u_{i+1}^{j+1} = 4u_i^j - u_i^{j-1} + 2\tau F_1(x_i, t^j, u_i^j). \quad (18)$$

Граничные и начальные условия также включаются в итоговую систему уравнений:

$$u_i^j = 0, u_{N+1}^j = 0, L_i^j = 0, L_{N+1}^j = 0, j = \overline{1, M+1}, u_i^1 = 0, L_i^1 = 0, i = \overline{1, N+1}. \quad (19)$$

Итоговая схема является абсолютно устойчивой, имеет второй порядок точности по координате и времени, безусловно монотонна. Система линейных алгебраических уравнений для каждого временного слоя решается методом прогонки. Программная реализация алгоритма проведена в ППП Matlab. Работа программного приложения верифицирована с использованием тестовых задач, для которых априорно известны аналитические решения.

Вычислительные эксперименты и анализ результатов

Проведение вычислительного эксперимента требует инициализации набора модельных параметров. В качестве модельного объекта выбран вид бактерий *Pseudomonas putida*. Обозначения, единицы измерения и фиксированные значения для переменных и параметров математической модели (8) – (9) представлены в таблице. Значения параметров моделирования для базовой модели заимствованы из работ [7, 17], значения параметров модели популяционного роста (10) установлены для дан-

ного вида бактерий, исходя из прямой аппроксимации экспериментальных данных для *Pseudomonas putida*, представленных в работе [12].

Переменные и параметры математической модели

Переменная/ параметр	Описание	Значение / ед. измерения
$u(x,t)$	концентрация аминокислоты	моль/л
$L(x,t)$	концентрация фермента лактоназы	моль/л
l	линейный размер объекта	100 мкм
$\bar{t}$	время наблюдения процесса	10-100 час
D_u	коэффициент диффузии аминокислоты	100 мкм ² /час
D_L	коэффициент диффузии лактоназы	1 мкм ² /час
$F(x,t,u)$	функция, описывающая источник генерации аминокислоты и реакционное слагаемое	ед. актив. ферм. /л (или катал/л)
γ_{AHL}	абиотическое (обусловленное внешними факторами) снижение скорости образования аминокислоты	$\gamma = 0.00545, 1 / \text{час}$
α_{AHL}	базовая производительность аминокислоты	$2.3 \cdot 10^{-19} \cdot 4.6 \cdot 10^{11} \text{ моль}/(\text{л} \cdot \text{час})$
β_{AHL}	производительность аминокислоты (учет обратной связи)	$2.3 \cdot 10^{-19} \cdot 4.6 \cdot 10^{11} \text{ моль}/(\text{л} \cdot \text{час})$
$\gamma_{L \rightarrow AHL}$	скорость деградации аминокислоты за счет действия лактоназы	$0.65 \cdot 10^9 \text{ л}/(\text{моль} \cdot \text{час})$
β_L	продуцирование лактоназы	$3 \cdot 10^{-18} \cdot 4.6 \cdot 10^{11} \text{ моль}/(\text{л} \cdot \text{час})$
u_{th}	пороговое значение концентрации аминокислоты	70 нмоль/литр
K	максимальная концентрация	50 г/л
D	скорость затухания	0.0165 час^{-1}
μ	темп роста колоний	0.265 час^{-1}
C_0	начальная концентрация бактерий	10 г/л
$C_{\max}$	максимальная концентрация	50 г/л

Для определения соотношения между размерными величинами расстояния и времени установим масштабное время, соответствующее периоду наблюдения динамики процесса, с использованием критерия Фурье:

$$t_{sc} = \frac{x_{sc}^2}{D} \approx 10 \text{ час.}$$

Таким образом, при временах $t \gg 10$ час. можно наблюдать поведение системы в стационарном режиме, при времени порядка 10 час. система будет находиться в «динамическом» режиме. Установим параметры управления вычислительным процессом: $\tau=0.1$ час, $h=0.1$ мкм.

Представим результаты численного расчета характеристик бактериального кворума в условиях реализации базовой и модифицированной моделей. Для определенности моделирование проведем для трех бактериальных колоний, расположенных в фиксированных позициях – 25 мкм, 50 мкм, 75 мкм. Время наблюдения – 50 час. Для анализа результатов визуализируем профили распределения концентрации аминокислоты и лактоназы в центральной позиции 50 мкм с течением времени.

Результаты компьютерного моделирования представлены на рис. 4 и 5.

Рис. 4. Вычисленные профили распределения концентрации AHL $u(t)$ (а) и лактоназы $L(t)$ (б) с течением времени (1 – базовая модель, 2 – модифицированная), в центральной точке области решения $x=L/2$.

Рис. 5. Результаты вычислительного эксперимента: пространственно-временные зависимости распределения концентрации AHL (а) и лактоназы (б) с течением времени (модифицированная модель).

Зависимость концентрации аминокислоты AHL характеризуется фазой роста, обусловленной выделением соответствующей субстанции в процессе жизнедеятельности бактерий (рис. 3 а, рис. 4 а). Далее следует фаза спада, вызванная естественной деградацией аминокислоты за счет выработки фермента лактоназы (рис. 3 б, рис. 4 б) самой биосистемой. После чего значение двух субстанций релаксирует к определенному уровню.

Для варианта реализации математической модели с учетом периода уменьшения численности популяции, согласно введенному выражению (10), мы можем наблюдать дальнейшее уменьшение концентраций аминокислоты и лактоназы, соответствующее естественной фазе снижения численности бактериального сообщества.

В данном случае можно заключить, что в период времени до 10 час. состояние системы («уровень» кворума) характеризуется взаимным влиянием концентрации AHL и деградирующего фермента лактоназы. Подобное влияние обусловлено механизмом отрицательной обратной связи, введенным в концепцию модели. В последующем временном интервале уровень концентрации AHL определяется уже особенностями популяционной динамики, в частности деградацией численности микроорганизмов.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование представляет результат разработки и реализации модифицированной реакционно-диффузионной модели коммуникации бактериального сообщества, с учетом рассмотрения фазы деградации численности популяции в жизненном цикле биосистемы.

Проведен детальный анализ математических моделей популяционной динамики, используемых для оценки численности сообщества бактерий. Показано, что выбор модели должен быть обусловлен в каждом конкретном случае длительностью наблюдаемых фаз: роста, релаксации и смерти (деградации).

Предложена вычислительная схема, основанная на применении комбинации неявных конечно-разностных схем, предназначенных для решения уравнений с частными производными параболического типа. Итоговая схема является абсолютно устойчивой, имеет второй порядок точности по координате и времени, безусловно монотонна.

Приведены результаты вычислительных экспериментов по оценке характеристик чувства кворума для бактериального вида *Pseudomonas putida*. На основе данных модельных экспериментов установлено, что уровень межклеточной коммуникации после затухания переходных процессов определяется в основном особенностями популяционной динамики, в частности деградацией (естественной и/или индуцированной) численности микроорганизмов.

-
1. Otten, D. Mathematical Models of Reaction Diffusion Systems, their Numerical Solutions and the Freezing Method with Comsol Multiphysics. – Bielefeld: Bielefeld University (Germany), 2010. – 77 p.
 2. Montecinos, G.I. Numerical methods for advection-diffusion-reaction equations and medical applications: PhD thesis. – Trento: University of Trento, 2014. – 161 p.
 3. Muller, J., Kuttler, C., Hense, B.A., Rothballer, M., Hartmann, A. Cell-cell communication by quorum sensing and dimension-reduction // Journal of Mathematical biology. – 2006. – V. 53. – P. 672-702.
 4. Kuttler, C., Hense, B.A., The interplay of two quorum sensing regulation systems of *Vibrio fischeri*. // J. Theor. Biol. – 2008. – V. 251. – P. 167-180.
 5. Whitehead, N.A., Barnard, A.M.L., Slater, H., Simpson, N.J.L., Salmond, G.P.C. Quorum sensing in Gram-negative bacteria // FEMS Microbiol. Rev. – 2001. – V. 25. – P. 365-404.
 6. Williams, P., Winzer, K., Chan, W.C., Camara M. Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world // Philosophical Transactions of the Royal Society. – 2007. – V. 362(1). – P. 1119-1134.
 7. Kuttler, C., Maslovskaya, A. Computer simulation of communication in bacterial populations under external impact of signal-degrading enzymes // Proc. of the CEUR «Workshop Proceedings». – 2020. – V. 2783. – P. 163-179.
 8. Kuttler, C., Maslovskaya, A. Wave effects in stochastic time lagging reaction-diffusion model of quorum-sensing in bacterial populations // Proc. of the IEEE, «Days on Diffraction». – 2020. – P. 62-67.
 9. Kuttler, C., Maslovskaya, A. Hybrid stochastic fractional-based approach to modeling bacterial quorum sensing // Applied Mathematical Modelling. – 2021. – V. 93. – P. 360-375.
 10. Fujikawa, H., Kai A., Morozumi S. A new logistic model for bacterial growth // Shokuhin Eiseigaku Zasshi. – 2003. – V. 44. – Issue 3. – P. 155-160.
 11. Eridani, W., Purwati, U.D. A new modified logistic growth model for empirical use // Communication in Biomathematical Sciences. – 2018. – V. 1. – Issue 2. – P. 122-131.
 12. Shen, Ning, Jiang, Min, Wei, Pin. The kinetic study on the production of hydantoinase and n-carbamoylase by *Pseudomonas JS-01* // Journal of Nanjing University of Chemical Technology. – 2001. – V.23, № 3. – P. 36-39 (in Chinese).
 13. Ditmarsch, D., Xavier, J.B. High-resolution time series of *Pseudomonas aeruginosa* gene expression and rhamnolipid secretion through growth curve synchronization // BMC Microbiology. – 2011. – V. 11. – Article number 140 (10).
 14. Rainey, P.B. Evolution of cooperation and conflict in experimental bacterial populations / P.B. Rainey, K. Reiney // Nature. – 2003. – V. 425. – P. 72-74.
 15. Kalia, V.C. (ed): Quorum sensing vs quorum quenching: a battle with no end in sight. – Springer India, 2015. – 60 p.
 16. Perez-Velazquez J. Mathematical modelling of bacterial quorum sensing: a review / J. Perez-Velazquez, M. Golgeli, R. Garcia-Contreras // Bull. Math. Biol. – 2016. – V. 78. – P. 1585-1639.
 17. Kuttler, Ch. Reaction-diffusion equations and their application on bacterial communication // Handbook of Statistics (Chapter 4). – 2017. – C. 55-91.
 18. Юшкевич, П.А. Численное моделирование реакционно-диффузионных процессов в задаче исследования коллективного поведения микроорганизмов / П.А. Юшкевич, Д.А. Коршик, А.Г. Масловская // Вестник АмГУ. Серия «Естественные и экономические науки». – 2019. – Вып. 87. – С. 3-7.
 19. Morton, K.W. Numerical Solution of Convection-Diffusion Problems – L.: Chapman & Hall., 1996. – P. 75-111.
 20. Формалев, В.Ф., Ревизников, Д.Л. Численные методы. – М.: Физматлит, 2004. – 400 с.
 21. Петров, И.Б. Лекции по вычислительной математике / И.Б. Петров, А.И. Лобанов – М.: Бином, 2006. – 524 с.