

О.М. ВАСИЛЬЄВ, А.О. СЛОБОДЯНЮК

Київський національний університет імені Тараса Шевченка
(Вул. Володимирська, 60, Київ 01601, Україна)

ФУНКЦІЯ ЧУТЛИВОСТІ ХЕМОТАКСИСУ ДЛЯ СИСТЕМИ ЗІ СФЕРИЧНОЮ ГЕОМЕТРІЄЮ

УДК 577.3

У статті розв'язується задача визначення функції чутливості хемотаксису для системи, що має геометрію сфери. Функція чутливості хемотаксису використовується як характеристика неоднорідності розподілу бактерій в системі, де є атрактант. За наявності атрактанту бактерії розподіляються в системі відповідно до розподілу атрактанту. При цьому важливу роль відіграє геометрія системи, межові умови, режим підведення атрактанту та регулювання кількості бактерій в системі. Нами розглядається система, в якій бактерії розподілені по поверхні сфери. Концентрація атрактанту в системі регулюється шляхом фіксації концентрації атрактанту на полюсах сфери з використанням тонкого капіляру. Кількість бактерій в системі вважається фіксованою. Для такої системи отримуються аналітичний вираз для функції чутливості хемотаксису. Отримані результати можуть бути корисними при поясненні поведінки бактерій в реальних системах зі складною геометрією та при обробленні експериментальних даних.

Ключові слова: хемотаксис, бактерія, атрактант, концентрація, розподіл.

Спостерігаючи, можна багато побачити.

Йогі Берра

1. Вступ. Закони руху бактерій

Хемотаксис як явище полягає в тому, що деякі види джгутикових бактерій (такі, як *Escherichia coli*) можуть реагувати на розподіл певної речовини, яка називається атрактантом, рухаючись в напрямку збільшення її концентрації [1–6]. Важливим є те, що процес руху бактерії в середовищі є випадковим. Отже, відповідні залежності між роз-

поділом бактерій і розподілом атрактанту є статистичними. Більше того, ланцюжок взаємодій, які відбуваються в процесі руху бактерії, є багатоступінним, що суттєво ускладнює його теоретичний аналіз [7–9].

Бактерії, які здатні відчувати наявність атрактанту в системі (атрактантом, наприклад, може бути цукор), реєструють атрактант у навколишньому середовищі за допомогою спеціальних рецепторів. Справа, однак, у тому, що розмір бактерії занадто малий, і тому бактерія не здатна на таких малих відстанях “визначити” градієнт концентрації атрактанту. Натомість бактерії застосовують алгоритм руху, який власне й дозволяє їм у кінцевому випадку змішуватись у напрямку зростання концентрації атрактанту. А саме, бактерія рухається певний час рівномірно і прямолінійно, а потім випадковим чином змінює напрямок руху.

Цитування: Васильєв О.М., Слободянюк А.О. Функція чутливості хемотаксису для системи зі сферичною геометрією. *Укр. фіз. журн.* **68**, № 7, 458 (2023).

Citation: Vasyliiev O.M., Slobodianiuk A.O. The chemotaxis sensitivity function for a system with a spherical geometry. *Ukr. J. Phys.* **68**, No. 7, 456 (2023). <https://doi.org/10.15407/ujre68.7.456>.

Стани, в яких це відбувається, називають *тамблінгом*. Ключова обставина в цій схемі пов'язана з тим, що частота тамблінгу залежить від кількості атрактанту, зареєстрованого бактерією під час руху. Правило таке, що чим більше було зареєстровано атрактанту, тим менша частота тамблінгу, а отже, і менша ймовірність того, що бактерія змінить напрямок руху. Наприклад, якщо йдеться про одномірний рух бактерії, то під час тамблінгу вона з однаковою ймовірністю 0,5 може змінити напрямок руху на протилежний або не змінювати напрямок руху. Ця ймовірність не залежить від кількості зареєстрованого атрактанту. Однак від кількості зареєстрованого атрактанту залежить ймовірність виникнення тамблінгу в кожен момент часу. Ця ймовірність зменшується при збільшенні кількості зареєстрованого бактерією атрактанту. Якщо через A_t позначити подію, яка полягає в настанні тамблінгу в певний проміжок часу, а через B_t позначити подію, яка полягає у зміні напрямку руху бактерії, то ймовірність зміни напрямку руху бактерії $P(B_t)$ визначатиметься так:

$$P(B_t) = P(B_t|A_t)P(A_t), \quad (1)$$

де $P(A_t)$ є ймовірність настання тамблінгу, а умовна ймовірність $P(B_t|A_t) = 0,5$ є ймовірність зміни напрямку руху за умови, що тамблінг має місце. Як зазначалося вище, ймовірність $P(A_t)$ зменшується при збільшенні кількості зареєстрованого бактерією атрактанту. А це означає, що зменшується і ймовірність $P(B_t)$ того, що бактерія змінить напрямок руху.

Якщо рух не одномірний, то ситуація, зрозуміло, ускладняється, однак на якісному рівні все залишається як і раніше: зміна напрямку руху під час тамблінгу відбувається випадково (з рівномірним розподілом випадкового вектора, що описує напрям руху бактерії), а ймовірність настання тамблінгу залежить від кількості зареєстрованого атрактанту.

Хоча ця проста схема й пояснює, чому використовуючи описаний алгоритм бактерії можуть визначати області з найвищою концентрацією атрактанту, такий підхід (заснований на аналізі стохастичних процесів) є складним у застосуванні (принаймні, для отримання аналітичних результатів). Тому нерідко використовують альтернативні підходи.

2. Постановка задачі.

Феноменологічна модель

Для практичного застосування зручною є феноменологічна модель, в основі якої система нелінійних диференціальних рівнянь дифузійного типу. Ця модель, хоча й має певні обмеження, використовувалася для дослідження різних систем з хемотаксисом і добре себе зарекомендувала [10–14]. Модель базується на підході з досить довгою та успішною історією [15–21].

Щоб формалізувати задачу, введемо такі позначення. Позначимо через $a(\mathbf{r}, t)$ концентрацію атрактанту в системі в точці \mathbf{r} в момент часу t . Через $b(\mathbf{r}, t)$ позначимо концентрацію бактерій в системі в точці \mathbf{r} в момент часу t . Зміна розподілу атрактанту з часом визначатиметься рівнянням дифузійного типу

$$\frac{\partial a}{\partial t} = D_a \Delta a, \quad (2)$$

де D_a є коефіцієнтом дифузії, а через Δ позначено оператор Лапласа.

Для потоку бактерій $\mathbf{j}_b(\mathbf{r}, t)$ в точці \mathbf{r} в момент часу t в рамках моделі пропонується такий вираз: [10–14]:

$$\mathbf{j}_b = -D_b \nabla b + \frac{kb \nabla a}{(a_0 + a)^2}. \quad (3)$$

У цьому виразі в правій частині перший доданок описує процес дифузії, а другий доданок пов'язаний з ефектом хемотаксису. Через D_b позначено коефіцієнт дифузії, параметри k та a_0 є феноменологічними, а через ∇ позначено оператор градієнта. Тоді рівняння, що визначає просторово-часовий розподіл бактерій у системі визначатиметься рівнянням

$$\frac{\partial b}{\partial t} = -\nabla \mathbf{j}_b. \quad (4)$$

Наведені вище рівняння, якщо їх доповнити межовими та початковими умовами, в принципі дозволяють встановити, як розподіл бактерій та атрактанту змінюється з часом в кожній точці системи. Однак з практичної точки зору інтерес викликає стаціонарний випадок, коли розподіл бактерій та атрактанту не змінюються з часом. Саме такі ситуації вивчаються та аналізуються на емпіричному рівні. У результаті для розподілу атрактанту матимемо

$$\Delta a = 0. \quad (5)$$

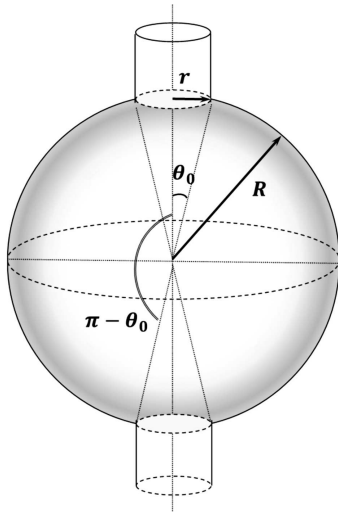


Рис. 1. Геометрія системи. Бактерії та атрактант розподілені по поверхні сфери, для підведення атрактанту використовується капіляр

Просторовий розподіл бактерій визначатиметься так:

$$D_b \nabla b + kb \nabla \left(\frac{1}{a_0 + a} \right) = 0. \quad (6)$$

Доповнивши рівняння (5) та (6) межовими умовами, отримаємо коректно сформульовану задачу.

Як зазначалося раніше, ми розглянемо систему з геометрією сфери фіксованого радіуса R . Бактерії та атрактант розподілені на поверхні сфери. Підведення атрактанту виконуватиметься в наступний спосіб. Через полюси сфери проходить капіляр радіуса $r \ll R$, за допомогою якого контролюється розподіл атрактанту на поверхні сфери в області, де вона контактує з капіляром. Геометрію системи проілюстровано на рис. 1.

Ми розглядатимемо систему, в якій межові умови мають радіальну симетрію. Тому властивості системи не залежатимуть від полярного кута, а лише від азимутального кута θ , що відраховується від верхнього полюса й змінюється в межах від θ_0 до $\pi - \theta_0$, де кут θ_0 визначає напрямок на капіляр (див. рис. 1) і має місце очевидне співвідношення

$$\sin(\theta_0) = \frac{r}{R}. \quad (7)$$

Враховуючи явний вираз для оператора Лапласа в сферичних координатах для випадку фіксованого радіуса й відсутності залежності від полярного кута, для розподілу атрактанту з (5) отримуємо таке

рівняння:

$$\frac{\partial}{\partial \theta} \left(\sin(\theta) \frac{\partial a}{\partial \theta} \right) = 0. \quad (8)$$

При цьому $\theta_0 \leq \theta \leq \pi - \theta_0$, а межові умови вважатимемо такими:

$$a(\theta = \theta_0) = A, \quad (9)$$

$$a(\theta = \pi - \theta_0) = 0. \quad (10)$$

Фактично, ми виходимо з того, що в нижній частині на межі капіляру (при $\theta = \pi - \theta_0$) концентрація атрактанту нульова (атрактант відсутній), а на верхній межі капіляру (при $\theta = \theta_0$) підтримується постійне значення A для концентрації атрактанту.

Розподіл бактерій у системі визначатиметься рівнянням

$$D_b \frac{\partial b}{\partial \theta} + kb \frac{\partial}{\partial \theta} \left(\frac{1}{a_0 + a} \right) = 0. \quad (11)$$

Це рівняння доповнюється додатковим співвідношенням

$$2\pi R^2 \int_{\theta_0}^{\pi - \theta_0} \sin(\theta) b(\theta) d\theta = B, \quad (12)$$

де через B позначено загальну кількість бактерій у системі.

Результати моделі.

Розподіл бактерій в системі

Рівняння (8)–(12) є вихідними для отримання інформації про розподіл атрактанту та бактерій. Зокрема, на основі рівняння (8) та межових умов (9) та (10) отримуємо такий вираз для розподілу атрактанту:

$$a(\theta) = \frac{A}{2} \left(1 + \frac{\ln \left(\frac{1 - \cos(\theta)}{1 + \cos(\theta)} \right)}{\ln \left(\frac{1 - \cos(\theta_0)}{1 + \cos(\theta_0)} \right)} \right). \quad (13)$$

Після нескладних перетворень визначаємо зв'язок між розподілом бактерій та розподілом атрактанту:

$$b(\theta) = B_0 \exp \left(- \frac{k}{D_b (a_0 + a(\theta))} \right), \quad (14)$$

причому залежність $a(\theta)$ дається співвідношенням (13), а константу B_0 знаходимо з умови (12):

$$B_0 = \frac{B}{2\pi R^2 \int_{\theta_0}^{\pi-\theta_0} \sin(\theta) \exp\left(-\frac{k}{D_b(a_0+a(\theta))}\right) d\theta}. \quad (15)$$

Співвідношення (13)–(15) визначають стаціонарні розподіли атрактанту і бактерій в системі. Ці розподіли залежать від межових умов, а саме, від значень параметрів A та B . Більше того, нас цікавить не сам розподіл бактерій як такий, а степінь його неоднорідності. Для цього потрібно використати спеціальну числову характеристику, яка би давала уявлення про характер розподілу бактерій.

3. Неоднорідність розподілу бактерій. Функція чутливості хемотаксису

Як характеристику неоднорідності розподілу бактерій використаємо *функцію чутливості хемотаксису* $F(S)$ (залежить від області S , для якої визначається). Формальне визначення цієї функції полягає в тому, що вона є відношенням середнього значення для кількості бактерій по певній підобласті до середнього значення для кількості бактерій в системі, мінус одиниця [7, 12]:

$$F = \frac{\frac{1}{S} \int_S bdS}{\frac{1}{\Omega} \int_{\Omega} bd\Omega} - 1, \quad (16)$$

де через S позначено область, для якої визначається функція чутливості хемотаксису, а через Ω позначено область всієї системи. За такого визначення функції чутливості хемотаксису її нульове значення відповідає ситуації, коли середня концентрація бактерій в області (для якої визначено функцію чутливості хемотаксису) дорівнює середній концентрації бактерій по системі. Dodatne значення функції чутливості хемотаксису означає, що концентрація бактерій вища за середню, а якщо концентрація бактерій нижча за середню, то функція чутливості хемотаксису матиме від'ємне значення.

Як зазначалося, функція чутливості хемотаксису залежить від області, для якої розраховується середня концентрація бактерій. Зазвичай, її розраховують для області контакту капіляру, через

який підводиться атрактант до системи, з системою. Для цього є дві важливі причини. Перша пов'язана з тим, що в цій області концентрація атрактанту найбільша, тому найбільшою буде й концентрація бактерій. Отже, значення функції чутливості хемотаксису для цієї області даватиме уявлення про максимально можливу неоднорідність у розподілі бактерій. Друга причина пов'язана з тим, що на практиці ідентифікувати концентрацію бактерій в цій області найпростіше, тому в перспективі отримані для цієї області теоретичні оцінки можуть бути корисними і в прикладному плані.

Якщо функцію чутливості хемотаксису розраховувати для тонкої полоски товщини $h \ll R$ навколо області, де капіляр під'єднується до сфери, то за умови граничного переходу $h \rightarrow 0$ матимемо такий вираз:

$$F(\theta = \theta_0) = 4\pi R^2 \frac{b(\theta = \theta_0)}{B} - 1. \quad (17)$$

Тут ми врахували, що загальна кількість бактерій на поверхні сфери є сталою і дорівнює B , а також знехтували (оскільки радіус капіляра $r \ll R$) тим фактом, що частина поверхні сфери (на полюсах) закрита капіляром.

Прийнявши до уваги той факт, що відповідно до (9) маємо місце $a(\theta = \theta_0) = A$, з урахуванням (14) та (15) отримаємо

$$b(\theta = \theta_0) = \frac{B}{2\pi R^2} \frac{\exp\left(-\frac{k}{D_b(a_0+A)}\right)}{\int_{\theta_0}^{\pi-\theta_0} \sin(\theta) \exp\left(-\frac{k}{D_b(a_0+a(\theta))}\right) d\theta}, \quad (18)$$

і відповідно

$$F(\theta = \theta_0) = 2 \frac{\exp\left(-\frac{k}{D_b(a_0+A)}\right)}{\int_{\theta_0}^{\pi-\theta_0} \sin(\theta) \exp\left(-\frac{k}{D_b(a_0+a(\theta))}\right) d\theta} - 1. \quad (19)$$

У цьому виразі нас цікавитиме як значення функції чутливості хемотаксису змінюється при зміні межових умов, а саме, як функція чутливості хемотаксису залежить від концентрації атрактанту, що підводиться в систему через капіляр. Відповідний аналіз можна реалізувати лише в числовому вигляді, для чого слід виконати безрозмірнення відповідних співвідношень.

4. Кількісний аналіз.

Вплив концентрації атрактанту на неоднорідність розподілу

Позначимо для зручності $\lambda = \frac{k}{D_b a_0}$ і покладемо також $A = a_0 \cdot 10^p$, де $p \in \mathbb{R}$ безрозмірний параметр. Нас цікавитиме залежність функції чутливості хемотаксису $F(p)$ від параметра p . При цьому параметри λ та θ_0 вважатимемо фіксованими.

У нових позначеннях маємо таке:

$$F(p) = \frac{2 \exp\left(-\frac{\lambda}{1+10^p}\right)}{\int_{\theta_0}^{\pi-\theta_0} \sin(\theta) \exp\left[-\frac{\lambda}{Z(p,\theta)}\right] d\theta} - 1, \quad (20)$$

де

$$Z(p, \theta) = 1 + \frac{10^p}{2} \left[1 + \frac{\ln \frac{1-\cos(\theta)}{1+\cos(\theta)}}{\ln \frac{1-\cos(\theta_0)}{1+\cos(\theta_0)}} \right]. \quad (21)$$

Числові розрахунки показують, що залежність $F(p)$ не є тривіальною. А саме, вона має суттєво нелінійний куполоподібний характер. Величина піка збільшується при збільшенні значення параметра λ . На рис. 2 цю залежність проілюстровано для декількох значень параметра λ .

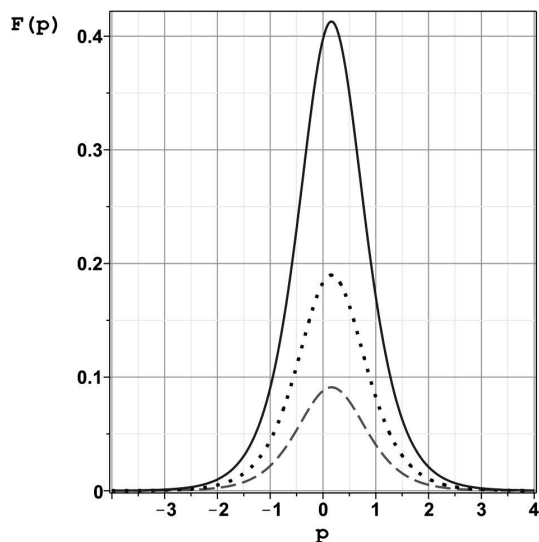


Рис. 2. Функція чутливості хемотаксису $F(p)$. Суцільна лінія відповідає значенню $\lambda = 2$, пунктирна лінія відповідає значенню $\lambda = 1$, а штрихована лінія відповідає значенню $\lambda = 0,5$. У всіх випадках параметр $\theta_0 = 0,01$

5. Висновки

На основі запропонованої моделі розраховано функцію чутливості хемотаксису для системи зі сферичною геометрією. Показано, що залежність цієї функції від концентрації атрактанту в області його підведення до системи має нелінійний характер з наявним максимумом.

Власне наявність екстремуму в залежності $F(p)$ має таке пояснення. Збільшення параметра p означає збільшення концентрації атрактанту в області його підведення до системи. У рамках розглянутої моделі доданок, що відповідає за ефект хемотаксису в рівнянні (6), нелінійним чином залежить від концентрації атрактанту і прямо пропорційний до його градієнта. Тому загальний ефект залежить не лише від величини градієнта атрактанту, а й від фактичного значення для його концентрації. При збільшенні концентрації атрактанту наявність градієнта нівелюється. Ця змодельована ситуація добре узгоджується з поведінкою реальних систем (див., наприклад, [7]). А саме, при збільшенні концентрації атрактанту зростає неоднорідність у розподілі бактерій, але після того, як рецептори бактерій переходять у режим насичення, ефект хемотаксису починає зменшуватись.

Отримані результати можуть бути корисними для аналізу наявних експериментальних даних та прогнозування поведінки відповідних систем.

1. J. Adler. Chemotaxis in bacteria. *Science* **153**, 708 (1966).
2. J. Adler. Chemoreceptors in bacteria. *Science* **166**, 1588 (1969).
3. H.C. Berg, D.A. Brown. Chemotaxis in *Escherichia coli* analysed by three-dimensional tracking. *Nature* **239**, 500 (1972).
4. J. Adler, G.L. Hazelbauer, M.M. Dahl. Chemotaxis toward sugars in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* **115**, 824 (1973).
5. H.C. Berg. *E. Coli in Motion* (Springer, 2004).
6. J.D. Murray. *Mathematical Biology: I. An Introduction* (Springer, 2007).
7. T. Namba, M. Nishikawa, T. Shibata. The relation of signal transduction to the sensitivity and dynamic range of bacterial chemotaxis. *Biophys. J.* **103**, 1390 (2012).
8. T. Sagawa, Y. Kikuchi, Y. Inoue, H. Takahashi, T. Muraoka, K. Kinbara, A. Ishijima, H. Fukuoka. Single-cell *E. coli* response to an instantaneously applied chemotactic signal. *Biophys. J.* **10**, 730 (2014).
9. J. Zhuang, G. Wei, R.W. Carlsen, M.R. Edwards, R. Marcuscu, P. Bogdan, M. Sitti. Analytical modeling and experimental characterization of chemotaxis in *Serratia marcescens*. *Phys. Rev. E* **89**, 052704 (2014).

10. О.М. Васильєв, Д.Е. Сакович. Моделювання бактеріального хемотаксису в одновірній системі. *Журнал фізичних досліджень* **19**, 1/2, 1801 (2015).
11. Д.В. Богданов, О.М. Васильєв. Функція чутливості хемотаксису для двовірної системи з радіальною симетрією. *Журнал фізичних досліджень* **21**, 3801 (2017).
12. A.N. Vasilev. Analytical approach for calculating the chemotaxis sensitivity function. *Ukr. J. Phys.* **63**, 255 (2018).
13. O.M. Vasilev, V.O. Karpenko. Modeling of bacterial chemotaxis in a medium with a repellent. *Ukr. J. Phys.* **63**, 802 (2018).
14. A.N. Vasilev. Peculiarities of bacterial chemotaxis in a cylindrical pore. *Ukr. J. Phys.* **64**, 137 (2018).
15. E.F. Keller, L.A. Segel. Travelling bands of chemotactic bacteria: A theoretical analysis. *J. Theor. Biol.* **30**, 235 (1971).
16. E. Keller, L. Segel. Model for chemotaxis. *J. Theor. Biol.* **30**, 225 (1971).
17. R. Lapidus, R. Schiller. Model for the chemotactic response of a bacterial population. *Biophys. J.* **16**, 779 (1976).
18. R. Lapidus, R. Schiller. Bacterial chemotaxis in a fixed attractant gradient. *J. Theor. Biol.* **53**, 215 (1975).
19. R. Lapidus, R. Schiller. A mathematical model for bacterial chemotaxis. *Biophys. J.* **14**, 825 (1974).
20. M. Widman, D. Emerson, C. Chiu, R. Worden. Modeling microbial chemotaxis in a diffusion gradient chamber. *Biotech. Bioeng.* **55**, 191 (1997).
21. M.J. Tindall, S.K. Porter, P.K. Maini, G. Gaglia, J.P. Armitage. Overview of mathematical approaches used to model bacterial chemotaxis. II: Bacterial populations. *Bull. Math. Biol.* **70**, 1570 (2008).
Одержано 22.07.23

O.M. Vasyliiev, A.O. Slobodianiuk

THE CHEMOTAXIS SENSITIVITY FUNCTION FOR A SYSTEM WITH A SPHERICAL GEOMETRY

The problem of determining the chemotaxis sensitivity function, which is used to characterize the heterogeneity of a distribution of bacteria in the system with an attractant, has been solved for a system with spherical geometry. In the presence of an attractant, bacteria are distributed according to the attractant distribution in the system. At the same time, the important role is played by the system geometry, boundary conditions, the attractant injection regime, and the control over the number of bacteria in the system. In particular, a system, where bacteria are distributed over the surface of a sphere, is considered. The attractant concentration in the system is controlled by its fixation at the sphere's poles using a thin capillary. The number of bacteria in the system is considered constant. For such a system, an analytic expression for the chemotaxis sensitivity function is obtained. The obtained results can be useful when predicting the behavior of bacteria in real systems with a complicated geometry and when processing experimental data.

Keywords: chemotaxis, bacteria, attractant, concentration, distribution.