

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Факультет математики и информатики
Кафедра математического анализа и моделирования
Направление подготовки 01.04.02 – «Прикладная математика и информатика»
Направленность (профиль) образовательной программы – «Математическое
и программное обеспечение информационных систем»

ДОПУСТИТЬ К ЗАЩИТЕ

И.о. зав. кафедрой

_____ Н.Н. Максимова

« ____ » _____ 2022 г.

МАГИСТЕРСКАЯ ДИССЕРТАЦИЯ

на тему: Алгоритмы и программные средства реализации реакционно-
диффузионной модели коммуникации микроорганизмов

Исполнитель

студент группы 0520м



_____ (подпись, дата)

Шуай Исюань

Руководитель

д-р физ.-мат. наук, профессор

_____ (подпись, дата)

А.Г. Масловская

Руководитель научного
содержания программы
магистратуры профессор,
д-р физ.-мат. наук

_____ (подпись, дата)

А.Г. Масловская

Нормоконтроль
старший преподаватель,
канд. физ.-мат. наук

_____ (подпись, дата)

Л.И. Мороз

Рецензент

доцент, канд. физ.-мат. наук

_____ (подпись, дата)

Р.В. Бризицкий

Благовещенск 2022

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
АМУРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ
(ФГБОУ ВО «АмГУ»)

Факультет математики и информатики
Кафедра математического анализа и моделирования

УТВЕРЖДАЮ
И.о. зав. кафедрой
_____ Н.Н. Максимова
« ____ » _____ 2022 г.

З А Д А Н И Е

К магистерской диссертации студента Шуай Исюань

1. Тема магистерской диссертации: «Алгоритмы и программные средства реализации реакционно-диффузионной модели коммуникации микроорганизмов» (утверждена приказом от 07.02.2022 № 228-уч).

2. Срок сдачи студентом законченной работы: 23.06.2022 г.

3. Исходные данные к магистерской диссертации: отчет по преддипломной практике, отчеты по научно-исследовательской работе, ППП Matlab, COMSOL Multiphysics.


4. Содержание магистерской диссертации (перечень подлежащих разработке вопросов): обзор математических моделей процесса коммуникации сообщества бактерий, численные методы и средства реализации модели, модифицированная модель процесса коммуникации популяции микроорганизмов, алгоритм реализации модели, результаты вычислительных экспериментов.

5. Перечень материалов приложения: нет.

6. Консультанты по магистерской диссертации: рецензент – канд. физ.-мат. наук, старший научный сотрудник Института прикладной математики ДВО РАН Бризицкий Роман Викторович, нормоконтроль – канд. физ.-мат. наук, старший преподаватель Мороз Любовь Игоревна.

7. Дата выдачи задания: 01.03.2022

Руководитель магистерской диссертации: Масловская Анна Геннадьевна, д-р физ.-мат. наук, профессор.

Задание принял к исполнению (01.03.2022):  Шуай Исюань

РЕФЕРАТ

Магистерская диссертация содержит 81 с., 23 рисунка, 2 таблицы, 60 источников.

СООБЩЕСТВО БАКТЕРИЙ, МОДЕЛЬ КОММУНИКАЦИИ БАКТЕРИЙ, ПРОЦЕСС «РЕАКЦИЯ-ДИФФУЗИЯ», МОДЕЛЬ ПОПУЛЯЦИОННОГО РОСТА, КОНЕЧНО-РАЗНОСТНАЯ СХЕМА, ВЫЧИСЛИТЕЛЬНЫЙ ЭКСПЕРИМЕНТ, COMSOL MULTIPHYSICS

Реакционно-диффузионные математические модели являются чрезвычайно важным классом детерминированных моделей, которые позволяют качественно формализовать и количественно описать динамическое поведение сложных биологических систем. В концепции данного подхода рассматривается модель процесса коммуникации бактериальных сообществ, представляющих особую актуальность с точки зрения формирования устойчивых структур патогенных бактерий, резистентных к действию антибактериальных препаратов.

Магистерская диссертация направлена на разработку вычислительного аппарата и развитие средств программной реализации модифицированной математической модели процесса коммуникации бактерий с учетом закона многофазной динамики.

Предложена математическая постановка модифицированной модели в виде начально-граничной задачи для системы полулинейных параболических уравнений с частными производными и заданием концентрации биомассы для полного жизненного цикла популяции. Сконструированы вычислительные схемы на основе метода конечных разностей для одномерной и двумерных вариантов модели. Проведена программная реализация указанных алгоритмов в ППП Matlab. Проведена реализация модели в пакете конечно-элементного моделирования COMSOL Multiphysics. Описана серия вычислительных экспери-

ментов, направленных на установление характеристик чувства кворума при изменении внешних условий, влияющих на жизнедеятельность популяции на примере бактериального вида *Pseudomonas Putida*.

Элементами научной новизны работы являются: модифицированная математическая модель процесса коммуникации бактерий, вычислительные алгоритмы на базе метода конечных разностей для решения системы полулинейных уравнений реакционно-диффузионного типа и программные приложения, предназначенные для проведения вычислительных экспериментов.

Результаты имеют теоретическое и практическое значение. Теоретическая значимость заключается в развитии важного направления математической биологии – модельного представления механизмов взаимодействия микробных сообществ. Разработанная прикладная программа предназначена для оценки уровня кворума колоний бактерий и может быть использована исследователями для спецификации различных бактериальных видов.

Результаты научно-исследовательской работы докладывались и обсуждались на четырех научных конференциях вузовского, регионального и всероссийского уровня. Работа поддержана грантом АмГУ на выполнение научно-исследовательского проекта в 2021-2022 учебном году. За время работы над темой научного исследования было опубликовано 8 научных работ, из которых 2 статьи, 6 материалов докладов конференций.

Магистерская диссертация состоит из трех глав, первая глава включает обзор предметной области, вторая глава является методической, результаты оригинальных исследований представлены в третьей главе.

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	7
1 Основные теоретические концепции моделирования биологических систем и процесса коммуникации бактерий	13
1.1 Классические математические модели популяционной динамики биологических систем	13
1.2 Коммуникация колонии бактерий и «чувство кворума»: краткие сведения о предметной области	25
1.3 Математические модели коммуникации бактерий	30
2 Численные методы и программные средства реализации эволюционных реакционно-диффузионных моделей	37
2.1 Метод конечных разностей для решения уравнения параболического типа	38
2.2 Схема расщепления для решения двумерного уравнения диффузионного типа	43
2.3 Общая идеология метода конечных элементов	47
2.4 Система конечно-элементного анализа COMSOL Multiphysics: краткая характеристика и обзор возможностей	52
3 Реализация математической модели коммуникации бактерий в расширенном диапазоне жизненного цикла	55
3.1 Концептуальная постановка задачи	55
3.2 Математические постановки моделей процесса коммуникации бактериального сообщества	59
3.2.1 Базовая 1 D модель процесса коммуникации бактерий	59
3.2.2 Двумерное представление модели «чувства кворума»	60
3.2.3 Авторская модификация математической модели процесса коммуникации бактерий	61
3.3 Неявная конечно-разностная схема решения одномерной задачи	63

3.4 Конечно-разностная схема расщепления для реализации 2D модели	65
3.5 Решение прикладной задачи с использованием возможностей COMSOL Multiphysics	66
3.6 Вычислительные эксперименты и анализ результатов	68
Заключение	73
Библиографический список	75

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность и степень разработанности темы. Разработка и развитие математических моделей, описывающих реакционно-диффузионные системы, представляет, как фундаментальный научный, так и практический интерес. В математической форме подобные системы могут быть описаны как обыкновенными дифференциальными уравнениями, так и уравнениями с частными производными. Теоретический базис, предназначенный для аналитического исследования подобного рода уравнений, продолжает развиваться и в настоящее время. С другой стороны, актуальным и перспективным направлением исследований является разработка и программная реализация вычислительных схем, предназначенных для решения прикладных задач, описываемых реакционно-диффузионными моделями. Это обусловлено спецификой конкретных приложений, выбором геометрии расчетной области, заданием особых режимов (запаздывание, нелинейность, конвективный перенос и т.д.).

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, например, 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 ФитцХью – Нагумо моделирует нервную проводимость, распространение волн и нервных импульсы в возбудимых средах (например, в сердечной ткани или нервных волокнах).

В числе важнейших прикладных задач, формализуемых с помощью уравнений «реакция-диффузия», можно выделить класс моделей биологических сообществ, в частности, колоний бактерий. В последние годы (2010 г. и по настоящее время) такие процессы нашли описание в детерминированной постановке в терминах модели «реакция-диффузия». В данном междисциплинарном подходе бактерия рассматривается не как простейший и примитивный организм, а вводится описание коллективного поведения этого сообщества, обладающего «quorum-sensing» – чувством кворума (способностью коллективно действовать на внешние возбудители). Особую актуальность в биологии 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 аспекте математического и компьютерного моделирования данный подход требует всестороннего анализа и развития: разработка модифицированных моделей, учитывающих наличие обратной связи и эффект запаздывания, разработка вычислительных схем реализации моделей, проектирование системы компьютерного моделирования с учетом набора управляющих параметров в данной предметной области, интерпретация и анализ результатов.

Механизм, описывающий «чувство кворума» при коммуникации колоний бактерий, математически может быть описан в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений. Базовые математические модели допускают формализацию с учетом законов популяционного роста, наличия отрицательной обратной связи, присутствия эффекта запаздывания и др. Последнее может быть ассоциировано с активацией фермента «лактоназа» в системе. Однако во многих естественных ситуациях необходимо принять во внимание пространственное распределение ячеек и получающееся неоднородное распределение сигнальных молекул. В зависимости от того, как моделируется бактериальная динамика, определяется пространственное распределение питания, которое не только зависит от пространственного распределения ячеек, но и, само также влияет на бактериальный рост. Бактерии и включенные химические вещества

задаются в модели с помощью удельных весов и концентраций. Модифицированные математические модели описываются в терминах уравнений вида «реакция-диффузия», формализованных с помощью уравнений с частными производными параболического типа. Для решений задач такого вида требуется разработка вычислительных схем и алгоритмов.

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 чем, разработка подходов к построению математических моделей коммуникации бактериального сообщества, а также развитие вычислительных алгоритмов реализации моделей данного вида представляют важные научные задачи в рассматриваемой научной области. Основной гипотезой настоящего исследования является построение более адекватной реальным процессам модификация математической модели коммуникации бактерий на основе введения закона многофазной популяционной динамики, включающей стадию естественной или вынужденной деградации.

В связи с чем, **магистерская диссертация направлена на** разработку вычислительного аппарата и развитие средств программной реализации модифицированной математической модели процесса коммуникации бактерий с учетом закона многофазной динамики.

Объектом исследования являются бактериальные колонии как микробиологические сообщества, **предметом** исследования – математические модели и вычислительные алгоритмы, предназначенные для исследования «чувства кворума» бактериальной популяции.

Целью научных исследований, проводимых в магистерской диссертации, является развитие развитие реакционно-диффузионной математической модели коммуникации колонии бактерий, разработка вычислительных и программных средств реализации модели, предоставляющих возможности исследования характеристик «чувства кворума» на основе проведения вычислительных экспериментов.

Для достижения поставленной цели были сформулированные следующие **задачи**.

1) формализовать модифицированную реакционно-диффузионную модель коммуникации бактерий с учетом закона многофазной динамики бактериальной популяции;

2) сконструировать эффективную вычислительную схему реализации одномерной модели с применением метода конечных разностей;

3) реализовать вычислительный алгоритм программно в ППП Matlab;

4) провести конечно-элементную реализацию 2 D модели коммуникации бактерий с использованием ресурсов платформы COMSOL Multiphysics;

5) провести серию вычислительных экспериментов с использованием разработанного программного обеспечения по исследованию характеристик системы при вариации условий жизнедеятельности микробиологического сообщества.

При выполнении исследований, представленных в магистерской диссертации, использованы следующие **методы и программные средства**: общая технология построения и реализации вычислительного эксперимента; метод конечных разностей, метод конечных элементов как реализованный метод в пакете COMSOL Multiphysics, средства алгоритмического программирования и графической визуализации ППП Matlab.

Новизна полученных результатов заключается в идее модификации математической модели процесса коммуникации бактерий, построении вычислительных алгоритмов на базе метода конечных разностей для решения системы полулинейных уравнений реакционно-диффузионного типа и создании программного приложения, предназначенного для проведения вычислительных экспериментов.

Результаты имеют **теоретическое и практическое значение**. Теоретическая значимость заключается в развитии важного направления математической биологии – модельного представления механизмов взаимодействия микробных сообществ. Разработанная прикладная программа предназначена для

оценки уровня кворума колоний бактерий и может быть использована исследователями для спецификации различных бактериальных видов.

Результаты работы были **апробированы** на следующих научных мероприятиях вузовского, городского, российского и международного уровня:

- Международной научной конференции, посвященной памяти Р.Л. Долганова, г. Омск, 2021 г., (очное участие, онлайн);

- XXII и XXIII региональной научно-практической конференции «Молодежь XXI века: шаг в будущее», г. Благовещенск, 2021 г. и 2022 г. (заочное участие);

- научных конференциях «День науки АмГУ», г. Благовещенск, 2021 г., 2022 г. (очное участие, онлайн);

- Международной научной конференции «Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики», г. Воронеж, 2021 г. (очное участие, онлайн).

Работа также была представлена в 2020-2022 гг. на научных семинарах кафедры математического анализа и моделирования.

Научно-исследовательская работа в 2021-2022 году была поддержана грантом АмГУ для выполнения научно-исследовательского проекта «Моделирование реакционно-диффузионных биосистем с использованием пакета COMSOL Multiphysics».

За время работы над данной темой научного исследования **опубликованы** 8 научных работ, библиографическое описание которых приведено в общем списке литературы.

Структура работы. Магистерская диссертация состоит из трех глав, первая глава включает обзор предметной области, вторая глава является методической, результаты оригинальных исследований представлены в третьей главе.

В первой главе представлены краткие теоретические сведения о математическом моделировании популяционной динамики биосообществ и процесса коммуникации микроорганизмов.

Второй раздел включает краткие теоретические сведения о численных методах решения начально-граничных задач для эволюционных уравнений в частных производных.

В третьей главе представлены результаты реализации реакционно-диффузионной модели коммуникации бактериального сообщества в условиях внешнего воздействия. Вычислительная схема построена на основе метода конечных разностей и реализована в ППП Matlab. Представлена реализация модели в пакете COMSOL Multiphysics. Приведены результаты вычислительных экспериментов по оценке характеристик состояния системы в естественном и неравновесном состояниях.

1 ОСНОВНЫЕ ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ КОНЦЕПЦИИ МОДЕЛИРОВАНИЯ БИОЛОГИЧЕСКИХ СИСТЕМ И ПРОЦЕССА КОММУНИКАЦИИ БАКТЕРИЙ

1.1 Классические модели популяционной динамики биологических систем

Динамика численности населения популяций биологических видов всегда была в центре внимания. Как правило, при описании динамики популяции рассматривают динамику численности населения и пространственно-временное распределение популяции. В развитии динамических моделей популяции можно выделить несколько ключевых этапов.

Начиная с 1778 года, динамика населения начала привлекать научное внимание. Первоначальная динамическая модель популяции была в основном связана с количественной тенденцией изменения популяции, которую можно назвать математической моделью.

Начиная с XIX века, статистика и дифференциальные уравнения как математический аппарат были введены в экологию для описания изменения численности видов с помощью математических выражений. Модели модифицировались с учетом влияния различных характеристик популяции на изменение численности популяции. Однако абстрактных моделей распределений популяций только на основе распределения вероятностей оказалось недостаточно для удовлетворения требований популяционной динамики.

Математические модели изучали влияние характеристик населения, таких как внутренняя структура населения или миграция населения, на количественную динамику с разных точек зрения. Многие исследования используют математические модели для прогнозирования тенденций о количестве отдельных популяций.

После 60-х годов XX века появление компьютеров привело к развитию многих дисциплин, а также дало новый импульс моделированию динамики популяций. В рассмотрение были приняты модели на основе обыкновенных диф-

ференциальных уравнений (включая разностные), а также дифференциальных уравнений в частных производных, которые описывали пространственно-временные модели.

Позже дифференциальные уравнения в частных производных и стохастические динамические системы популяции, которые были интегрированы в множественные характеристики популяции, были использованы для многофакторного динамического моделирования популяции, и количественная модель стала богаче и совершеннее. Генерация математических моделей предоставляет биологам научный метод популяционного исследования, закладывая основу для углубленного изучения популяционной динамики.

При исследовании популяционной динамики живых систем выделяют следующие группы математических моделей [1-4]:

- 1) модели роста численности популяции;
- 2) модели взаимодействия двух видов;
- 3) модели микробных популяций.

Модели роста численности изолированной популяции. В силу различных естественных причин численность биологической популяции может меняться во времени различным образом: расти, совершать колебания, падать, релаксировать к определенному уровню. Рассмотрим несколько основополагающих сценариев развития динамики биосистемы.

Фундаментальной и всемирно известной математической моделью динамики численности популяции является модель Мальтуса (предложена священником Томасом Мальтусом еще в 1778 г. в опубликованной им работе «Трактат о народонаселении»). Хотя модель, предложенная Мальтусом, касалась народонаселения Земли, ее можно распространить на любую популяцию живых организмов [1], [4].

Исследование популяции провести при следующих допущениях: объектом исследования является некоторая популяция организмов; сдерживающие факторы роста популяции отсутствуют; скорость прироста численности популяции прямо пропорциональна величине численности популяции.

Последние два предположения являются относительно грубыми. Их применение оправдано на довольно коротком начальном этапе развития популяции (например, при начальном развитии колонии бактерий в автоклаве при достаточно интенсивном перемешивании биомассы).

В основу модели положено простое утверждение – скорость изменения населения со временем t пропорциональна его текущей численности $N(t)$, умноженной на сумму коэффициентов рождаемости $\alpha(t) \geq 0$ и смертности $\beta(t) \geq 0$. В результате приходим к уравнению

$$\frac{dN(t)}{dt} = [\alpha(t) - \beta(t)]N(t). \quad (1.1)$$

Интегрирование уравнения (1.1) дает

$$N(t) = N(0) \exp \left(\int_{t_0}^t [\alpha(t) - \beta(t)] dt \right),$$

где $N(0) = N(t=t_0)$ – начальная численность.

На рисунке 1.1 приведены графики функции $N(t)$ при постоянных α и β (разным подобным друг другу кривым соответствуют разные t_0 – значения времени начала процесса).

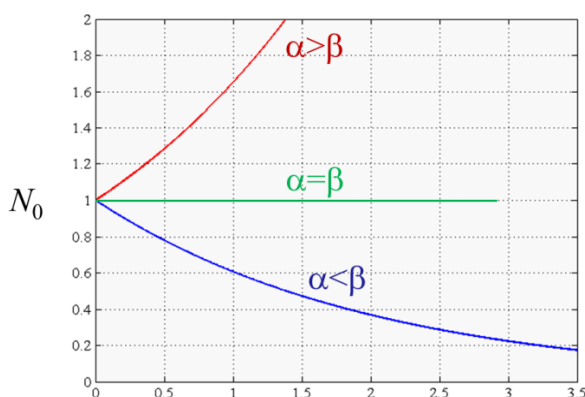


Рисунок 1.1 – Визуализаций нескольких реализаций модели Мальтуса

При $\alpha = \beta$ численность остается постоянной, т. е. в этом случае решением уравнения является равновесная величина $N(t) = N(0)$. Равновесие между рождаемостью и смертностью неустойчиво в том смысле, что даже небольшое нарушение равенства $\alpha = \beta$ приводит с течением времени ко все большему отклоне-

нию функции $N(t)$ от равновесного значения $N(0)$. При $\alpha \ll \beta$ численность населения убывает и стремится к нулю при $t \rightarrow \infty$, а при $\alpha \gg \beta$ растет по некоторому экспоненциальному закону, обращаясь в бесконечность при $t \rightarrow \infty$. Последнее обстоятельство и послужило основанием для опасений Мальтуса о грядущем перенаселении Земли со всеми вытекающими отсюда последствиями.

Как в данном примере, так и в ряде рассмотренных выше случаев можно указать немало очевидных ограничений применимости построенной модели. Конечно же, сложный процесс изменения численности населения, зависящий к тому же от сознательного вмешательства самих людей, не может описываться какими-либо простыми закономерностями. Даже в идеальном случае изолированной биологической популяции предложенная модель не отвечает реальности в полной мере хотя бы из-за ограниченности ресурсов, необходимых для ее существования.

Полученное решение (1.1) по модели Мальтуса предсказывает неограниченный рост численности популяции по экспоненциальному закону. В действительности неограниченный рост невозможен, так как сдерживающие факторы присутствуют всегда. Численность популяции, как правило, испытывает небольшие колебания относительно некоторой величины. Одним из первых обратил на это внимание П.Ф. Ферхюльст, сформулировав в 1845 г. закон, содержащий ограничение на рост популяции [3-4]. Он объяснил это тем, что любая экологическая ниша может обеспечить существование популяции только определенного максимального размера и что коэффициент прироста должен снижаться, когда размеры популяции приближаются к этому значению.

При их выводе считается, что:

- 1) существует «равновесная» численность популяции N_p , которую может обеспечить окружающая среда;
- 2) скорость изменения численности популяции пропорциональна самой численности, умноженной (в отличие от модели Мальтуса) на величину ее отклонения от равновесного значения, т. е.

$$\frac{dN}{dt} = \alpha \left(1 - \frac{N}{N_p} \right) N, \quad \alpha > 0. \quad (1.2)$$

Множитель при N в этом уравнении обеспечивает механизм «насыщения» численности – при $N < N_p$ ($N > N_p$) скорость роста положительна (отрицательна) и стремится к нулю, если $N \rightarrow N_p$.

Представляя уравнение (1.2) в виде $\frac{dN}{N_p - N} + \frac{dN}{N} = \alpha dt$, $\alpha > 0$ и интегрируя его, получаем: $-\ln(N_p - N) + \ln N = \alpha t + C$. Постоянная интегрирования определяется из условия $N(t=0) = N(0)$, т.е. $C = \ln\left(\frac{N(0)}{N_p - N(0)}\right)$. В результате

находим $N = N_p \frac{N(0)}{N_p - N(0)} e^{\alpha t} - N \frac{N(0)}{N_p - N(0)} e^{\alpha t}$, или в окончательном виде

$$N(t) = \frac{N_p N(0) e^{\alpha t}}{N_p - N(0)(1 - e^{\alpha t})}.$$

Поведение функции $N(t)$ описывается так называемой *логистической кривой*, как показано на рисунке 1.2.

Модели взаимодействия двух видов. Основателем современной математической теории популяций справедливо считается итальянский математик Вито Вольтерра, разработавший математическую теорию биологических сообществ, аппаратом которой служат дифференциальные и интегро-дифференциальные уравнения [4]. В последующие десятилетия популяционная динамика развивалась, в основном, в русле высказанных в этой книге идей.

В основу уравнений, описывающих взаимодействие этих видов, положены следующие представления:

- 1) пища либо имеется в неограниченном количестве, либо ее поступление с течением времени жестко регламентировано;
- 2) особи каждого вида отмирают так, что в единицу времени погибает постоянная доля существующих особей;

3) хищные виды поедают жертв, причем в единицу времени количество съеденных жертв всегда пропорционально вероятности встречи особей этих двух видов, т. е. произведению количества хищников на количество жертв;

4) если имеется пища в ограниченном количестве и несколько видов, которые способны ее потреблять, то доля пищи, потребляемой видом в единицу времени, пропорциональна количеству особей этого вида, взятому с некоторым коэффициентом, зависящим от вида (модели межвидовой конкуренции);

5) если вид питается пищей, имеющейся в неограниченном количестве, прирост численности вида в единицу времени пропорционален численности вида;

б) если вид питается пищей, имеющейся в ограниченном количестве, то его размножение регулируется скоростью потребления пищи, т. е. за единицу времени прирост пропорционален количеству съеденной пищи.

В соответствии с гипотезами Вольтерра взаимодействие двух видов, численности которых x_1 и x_2 , могут быть описаны уравнениями:

$$\frac{dx_1}{dt} = a_1x_1 + b_{12}x_1x_2 - c_1x_1^2, \quad (1.3)$$

$$\frac{dx_2}{dt} = a_2x_2 + b_{21}x_1x_2 - c_2x_2^2 \quad (1.4)$$

где a_i – константы собственной скорости роста видов;

c_i – константы самоограничения численности (внутривидовой конкуренции);

b_{ij} – константы взаимодействия двух видов.

В биологической литературе обычно классифицируют взаимодействия по участвующим в них механизмам. Разнообразие здесь огромно: различные трофические взаимодействия, химические взаимодействия, существующие между бактериями и планктонными водорослями, взаимодействия грибов с другими организмами, сукцессии растительных организмов, связанные, в частности, с конкуренцией за солнечный свет и с эволюцией почв, и т. д. Такая классификация кажется необозримой.

Е. Одум, учитывая предложенные В. Вольтерра модели, разработал классификацию не по механизмам, а по результатам [3-4]. Согласно этой классификации, оценивать взаимоотношения следует как положительные, отрицательные или нейтральные в зависимости от того, возрастает, убывает или остается неизменной численность одного вида в присутствии другого вида (таблица 1.1).

Таблица 1.1 – Типы взаимодействия видов

Название	Развитие популяции № 1	Развитие популяции № 2
Симбиоз	+	+
Комменсализм	+	0
Хищник-жертва	+	-
Аменсализм	0	-
Конкуренция	-	-
Неутрализм	0	0

Модели микробных популяций. Микробиология является одной из областей современной биологии, где математическое моделирование стало действенным средством научного исследования. Более того, математические модели прочно вошли в практику биотехнологического производства микроорганизмов как инструмент управления биотехнологическими процессами.

В большинстве своем микроорганизмы – одноклеточные организмы, они имеют высокое отношение поверхности к объему и поэтому высокие интенсивности обмена с окружающей средой. С этим связаны высокие скорости размножения микроорганизмов, большой прирост биомассы, высокая скорость роста микробных популяций, высокая скорость микроразвития процессов в микробных сообществах. Все это делает микробные популяции чрезвычайно привлекательными как в практическом отношении для биотехнологии, так и в качестве научного объекта для изучения популяционных и эволюционных процессов.

Для математического описания микробных популяций обычно используют аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений [3]. В отношении микробиологических систем такое описание гораздо более обосновано, чем применительно к наземным и водным высшим организмам. Из-за многочисленности микробных популяций к ним применимо понятие концентрации.

Характерная кривая роста микроорганизмов приведена на рисунке 1.3.

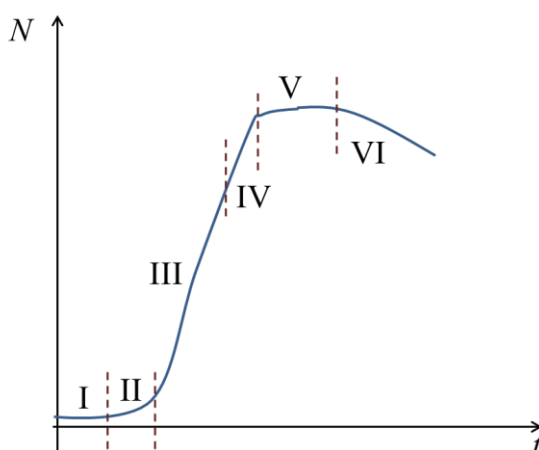


Рисунок 1.3 – Кривая роста микроорганизмов при периодическом культивировании: I – лаг-фаза; II – фаза ускорения роста; III – фаза экспоненциального роста; IV – фаза замедления роста; V – фаза стационарная; VI – фаза отмирания культуры

В общем виде кинетика концентрации клеток в непрерывной культуре описывается следующим уравнением:

$$\frac{dx}{dt} = (\mu - \nu)x, \quad (1.5)$$

где x – концентрация клеток в культиваторе;

μ – функция, описывающая размножение популяции;

ν – скорость вымывания.

В стационарном состоянии процессы размножения популяции и вымывания должны быть уравновешены. При непрерывном культивировании подбором скорости потока можно стабилизировать скорость роста популяции в любой точке на восходящей ветви кривой роста популяции. Для этого применяются различные способы управления скоростью потока. Основное их свойство –

обратная связь между приростом концентрации биомассы и удалением части популяции из ферментера. Для поддержания культуры в области нелимитированного роста требуются внешние регуляторы.

Одной из базовых математических моделей является модель экологического прогнозирования. Рассмотрим систему «загрязнение – окружающая среда», которая строится на следующих гипотезах [3]. Система «загрязнение – природа» считается замкнутой. Состояние этой системы можно описать парой чисел P и E , где P – характеристика общего уровня загрязнения в рассматриваемой области, а E – характеристика состояния окружающей среды (например, плотность биомассы). Имеется постоянный источник загрязнения. Загрязнение отрицательно влияет на окружающую среду. Пусть окружающая среда способна перерабатывать загрязнение до определенного предела. Динамика системы «загрязнение – окружающая среда» описывается системой соотношений:

$$\begin{cases} \frac{dP}{dt} = a - bP - f(E, P) \\ \frac{dE}{dt} = g(E) - h(E, P), \end{cases} \quad (1.6)$$

где a – мощность источника загрязнения за единицу времени, b – коэффициент линейного «мертвого» уничтожения загрязнения (естественная диссипация), $f(E, P) > 0$ – функциональный член, описывающий абсорбирование и переработку загрязнения окружающей средой, $g(E)$ – член, описывающий динамику состояния окружающей среды в отсутствие загрязнения, $h(E, P) > 0$ – член, описывающий деструктивное влияние загрязнения на окружающую среду.

Другим важным примером является динамическая модель лекарственного воздействия на растущую опухоль. Онкологические заболевания являются одной из основных причин преждевременной смертности во всем мире [5]. Предложены многочисленные математические модели, которые описывают процесс роста злокачественных опухолей. Часть моделей построена на базе дифференциального аппарата. Пусть $m(t)$ – количество клеток опухоли в момент времени t . Без учета внешних воздействий модель описывается дифференциальным уравнением вида:

$$\frac{dm}{dt} = rm \left[1 - \left(\frac{m}{Q} \right)^\beta \right], r, Q, \beta > 0, m(t_0) = m_0. \quad (1.7)$$

Достоинство модели является довольно точное качественное описание характера роста опухоли: в начале процесса происходит экспоненциальный рост, который затем замедляется, и, наконец, выходит на плато $m = Q$. Кроме того можно отметить адекватность характера роста опухоли – кривые роста числа раковых клеток, полученные экспериментально показывают, что характер роста числа клеток в модели близок к реальному. Для каждого вида опухоли определение параметров r , Q и β модели представляет самостоятельную экспериментальную задачу.

Недостатки модели: пренебрежение внутренней пространственной структурой опухоли (наличие некротического ядра), а также многих других внешних и внутренних факторов.

Кроме того, вводят в рассмотрение модифицированную модель, в которой предполагается, что на опухоль осуществляется лекарственное воздействие, подавляющее ее рост (процесс химиотерапии). Пусть $h(t)$ – количество лекарства в опухоли в момент времени t . С учетом динамики роста, процесс взаимодействия клеток опухоли и лекарства можно описать следующим уравнением:

$$\frac{dm}{dt} = rm \left[1 - \left(\frac{m}{Q} \right)^\beta \right] - \gamma m f(h), \gamma > 0, m(t_0) = m_0. \quad (1.8)$$

Здесь $f(h)$ – функция, определяющая терапевтическое воздействие лекарства (функция терапии).

В тех случаях, когда помимо расчета некоторой характеристики биосистемы в динамике процесса, оказывается важным учет пространственного распределения этой характеристики, математическая формализация детерминированной модели требует усложнения математического аппарата путем использования частных производных по пространственным координатам и времени. Поскольку большинство биосистем представляют собой системы с обратной свя-

зью, детерминированные математические модели диффузионной природы описываются уравнениями параболического типа (вида «реакция-диффузия»):

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \Delta u + f(u, v) + F \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_1 \Delta v + g(u, v) + G. \end{cases} \quad (1.9)$$

Подобный класс уравнений используется для описания широкого ряда процессов в биологии, медицине и экологии: динамика популяций, химические реакции, распространение нервных импульсов, динамика новообразований, сердечные аритмии и др.

Классическим примером реакционно-диффузионной модели является вольтерровская модель «хищник-жертва» [4]. В этой модели для простоты полагают, что миграция хищников и жертв носит характер случайных блужданий (типа диффузии). Тогда поведение системы можно описать при помощи дифференциальных уравнений параболического типа:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_1 \Delta u + \alpha u - \beta uv \\ \frac{\partial v}{\partial t} = D_1 \Delta v - \gamma v + \delta uv, \end{cases} \quad (1.10)$$

где u, v – плотность популяций жертв и хищников, D_1, D_2 – соответствующие коэффициенты «диффузии».

Поведение системы в каждой точке пространства задается двумя типами процессов: взаимодействием компонентов и их пространственным перемещением. Периодические и асимптотические решения системы (1.10) были изучены Чоу и Тамом. Рассмотрение колебаний малой амплитуды и колебаний вблизи стационарного состояния без ограничений амплитуды показало, что система уравнений Вольтерра хищник–жертва для двух популяций в ограниченном ареале имеет периодические пространственно однородные решения, т. е. в такой замкнутой системе наличие миграции не приводит к качественно новым эффектам. Если же ареал не является ограниченным, в системе могут возникать решения в виде движущихся волн.

Одним из классических уравнений данного типа является уравнение Фишера (уравнение Колмогорова-Петровского-Пискунова). Уравнение предложено Фишером в качестве детерминированной версии стохастической модели динамики гена в популяции, который обладает селективным преимуществом. Классическая работа А.Н. Колмогорова, И.Г. Петровского и Н.С. Пискунова, появившаяся почти одновременно с работой Фишера, положила основу для строгого математического подхода к изучению общего класса задач.

Уравнение Фишера записывается в виде:

$$\frac{\partial N}{\partial t} = D\Delta N + aN(1 - N), \quad (1.11)$$

где $N = N(x, t) \in R, x \in R^d, d \in \{1, 2, 3\}, t \in [0, \infty), a \in R$.

Уравнение описывает распространение биологических популяций, процессы химических реакций, тепло- и массоперенос, а также используется в генетике. Это очень простая модель демонстрирует решения бегущего фронта [1]. Для замыкания математической формулировки уравнение (1.10) дополняется начальными и краевыми условиями. Так, например:

$$N(x, 0) = N_0(x), x \in (-L, L), \quad \left. \frac{\partial N(x, t)}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = 0, t \in (0, T). \quad (1.12)$$

Одни из базовых математических моделей типа «реакция-диффузия» представлены уравнениями Нагумо третьей и пятой степени (cubic and quintic Nagumo equations):

$$\begin{aligned} u_t &= \Delta u + u(1-u)(u - \alpha_1), \\ u_t &= \Delta u + u(1-u)(u - \alpha_1)(u - \alpha_2)(u - \alpha_3), \end{aligned} \quad (1.13)$$

где $u = u(x, t) \in R, x \in R^d, d \in \{1, 2, 3\}, t \in [0, \infty], \alpha_1 \alpha_2 \alpha_3 \in [0, 1], \alpha_1 < \alpha_2 < \alpha_3$.

Уравнения Нагумо описывают распространение нервных импульсов в аксоне нерва, распространение генетических признаков, формы и скорости импульсов в нерве и широко применяется в биологии, теории цепей, тепломассообмене и др. В модели, описываемой quintic Nagumo equation, представлены подвижные фронтальные и подвижные многофронтальные решения [1].

Моделью типа «реакция-диффузия» является распределенная математическая модель взаимодействия загрязнения с окружающей средой. Модифицированный вариант этой модели учитывает также процессы конвективной природы. Модель основана на следующей гипотезе. В реальности пространственное распределение концентрации загрязнения и состояния окружающей среды неоднородно и меняется в зависимости от положения. Модель взаимодействия загрязнения с окружающей средой требует учета конвективных и диффузионных процессов распространения загрязнения [3].

Пусть $u(t,x,y)$ и $v(t,x,y)$ – концентрация загрязнения и плотность биомассы соответственно в момент времени t в точке с координатами (x, y) . Процесс взаимодействия описывается системой дифференциальных уравнений с частными производными параболического типа (предполагается, что концентрация загрязнения усредняется по третьей координате):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D\Delta u - \mathbf{k} \frac{\partial u}{\partial \mathbf{n}} - gu - \frac{Auv}{B+u} + \alpha f(x-x_0, y-y_0), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= rv \left(1 - \frac{v}{K}\right) - Cuv, \end{aligned} \tag{1.14}$$

где α – мощность источника загрязнения;

f – функция, характеризующая источник загрязнения;

r, K – параметры логистического уравнения, описывающего динамику биомассы в отсутствие загрязнения;

k – вектор среднегодового ветра;

D – коэффициент диффузии загрязнения. Все параметры задачи и неотрицательные.

1.2 Коммуникация колонии бактерий и «чувство кворума»: краткие сведения о предметной области

В современном мире мы можем наблюдать революционные изменения, связанные с пониманием строения и поведения объектов микромира – вирусов, бактерий и грибов. Бактерия в настоящая время рассматривается не как «глу-

пый» одноклеточный микроорганизм с индивидуальным поведением, а происходит переход к представлению о коллективном поведении сообщества, образованного бактериальными популяциями. Коммуникация бактерий реализуется за счет включения очень многих механизмов, в числе важнейших из которых – так называемое «чувство кворума» (quorum sensing).

Чувство кворума – это способность бактериальных колоний общаться и координировать своё поведение за счёт секреции молекулярных сигналов [6-9].

Данное явление было открыто биологами Бонни Басслер (B. Bassler, Princeton University) [10] и Эверетт Питер Гринберг (P. Greenberg, University of Washington). В 2015 году они были удостоены престижной премии Шао (the Shaw Prize in Life Science and Medicine), а в 2021 году – европейского Приза Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize. Открытие чувства кворума дало человечеству новые способы борьбы с патогенными бактериями и модуляции микробиома для медицинских целей. Другим важным явлением является собственная деградация или Quorum Quenching за счет выработки бактериями специальным ферментов (энзимов) [11]. Понимание механизмов, ответственных за чувство кворума у патогенных бактерий, позволяет людям изобрести новые методы борьбы с болезнями, например, найдя способ разрушить сигнальное вещество и предотвратить активизацию бактерий [12-13].

Именно благодаря чувству кворума бактерии способны образовывать сложные самоорганизованные соединения, такие как пленки, бактериальные маты, фруктовые тела и др. Одной из проблем медицинской практики является резистентность многих бактерий по отношению к действию антибиотиков. Поскольку, многие заболевания человека вызываются бактериями, всевозрастающая тенденция к развитию устойчивости к антимикробным препаратам у бактерий, приводит к поиску новых антибиотиков и применению комбинаций уже известных. Рисунок 1.4 демонстрирует динамику развития резистентности трех видов патогенных бактерий. Также другой график наглядно демонстрирует, что новых антибактериальных препаратов,

одобрённых к применению, стремительно уменьшается в последние десятилетия.

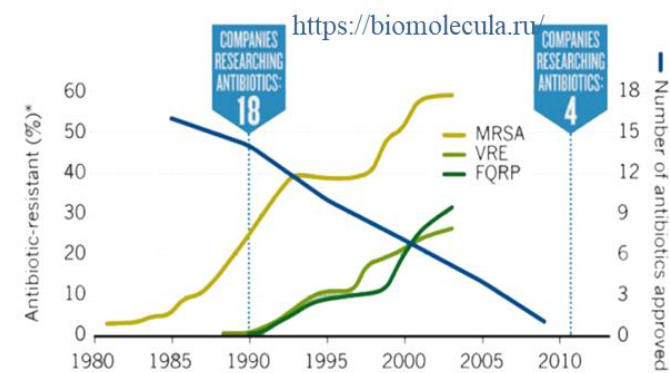


Рисунок 1.4 – Динамика развития резистентности нескольких бактериальных видов и динамика введения в медицинскую практику антибиотиков (по данным сайта <https://biomolecula.ru/>)

Поскольку бактериальное чувство кворума реализуется с использованием различных механизмов у разных бактериальных видов, в рамках настоящего исследования будем считать, что рассмотрению подлежит класс грамотрицательных бактерий рода «псевдомонады» (*Pseudomonas*). Псевдомонады представляют род грамотрицательных аэробных неспорообразующих бактерий, они подвижны и имеют форму прямых или изогнутых палочек и два полярно расположенные жгутика. Типичный представитель показан на рисунке 1.5.

Яркими представителями этого рода, для которых неоднократно были диагностированы процессы коммуникации независимыми учеными, являются *Pseudomonas aeruginosa* (синегнойная палочка) и *Pseudomonas putida*. Бактериальный штамм *Pseudomonas putida* IsoF является одним из наиболее изученных с точки зрения наблюдения совместных динамических процессов: чувства кворума и деградации чувства кворума.

Pseudomonas aeruginosa – условно-патогенная грамотрицательная палочковидная подвижная строго аэробная бактерия, живет только при доступе кислорода. Синегнойная палочка широко распространена в окружающей среде.

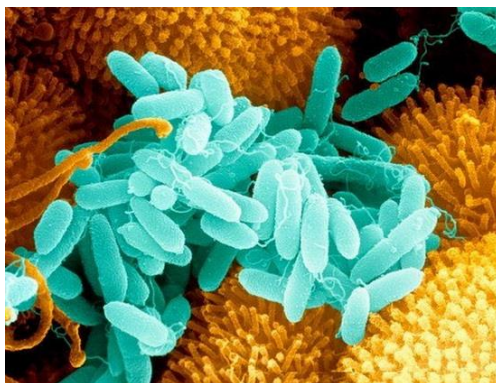


Рисунок 1.5 – Микроскопическая фотография представителя семейства псевдомонад – синегнойная палочка

(<https://www.vidal.ru/vracham/antibiotikoterapiya>)

Наибольшую роль для условий ее выживания и размножения играет вода. В воде при достаточно высокой температуре (37°C) эта бактерия может существовать в течение года. В естественной среде эта бактерия не несет вред человеку и в норме присутствует на бытовых предметах и теле человека. Однако синегнойная палочка превращается в суперинфектора в условиях стационара. Она вызывает внутрибольничные инфекции, которые составляют 50% заболеваний в стационарах. Это связано с не просто плохим санитарным режимом учреждения, но и невосприимчивостью к антибиотикам и дезинфицирующим средствам. Эта бактерия находится на втором месте в числе инфекций, вызывающих летальные исходы при использовании аппаратов искусственной вентиляции легких у больных, инфицированных COVID – 19 при развитии внутрибольничной пневмонии [14]. Лечение проводится антибактериальными препаратами после определения чувствительности к ним возбудителя. Часто требуется назначения антибиотиков нового поколения, пользоваться которыми можно лишь в безвыходных ситуациях.

Pseudomonas putida обитает в почвах, водах и растениях (загрязненных участках). Штаммы *P.putida* обычно встречаются в почве и воде, и представители этого вида обладают широкой метаболической универсальностью, что позволяет им адаптироваться к различным местам обитания и питанию в среде [15-17].

Долгое время эта бактерия считалась достаточно безобидной для человека. Национальные институты здравоохранения США признали *Pseudomonas putida* безопасным штаммом (многие штаммы непатогенны из-за отсутствия генов, определяющих вирулентность). Однако недавние исследования [18] свидетельствуют о том, что *P. putida* представляет возбудитель внутрибольничных инфекций человека (у больных с ослабленным иммунитетом, таких как новорожденные, онкологические больные). В [18] сообщалось, что инфекции, вызванные этими микроорганизмами, выделялись у пациентов в больницах Японии, США, Италии и Франции и были связаны с введением катетеров или дренажных трубок.

С другой стороны, *P. putida* способна выступить в качестве обменной платформы для генов резистентности (вызывает внутрибольничное распространение более вирулентных микроорганизмов, таких как смертельная *P. aeruginosa*). В работе [19] отмечено, что инфекция *P. putida* выделена в больницах Японии, у 22 пациентов обнаружены плазмиды, передаваемые *P. aeruginosa* путем конъюгации или трансформации.

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.

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 ауиндукторов (белки семейства LuxI), и регуляторы транскрипции (белки семейства LuxR). Упрощенная схема, иллюстрирующая принцип *quorum-sensing*, показана на рисунке 1.6. Продуцированные бактериями сигнальные молекулы (AHL) при определенной концентрации способны диффундировать через клеточные мембраны ячеек и регули-

ровать генную активность, что вновь приводит, благодаря положительной обратной связи, к генерации AHL [6-9].

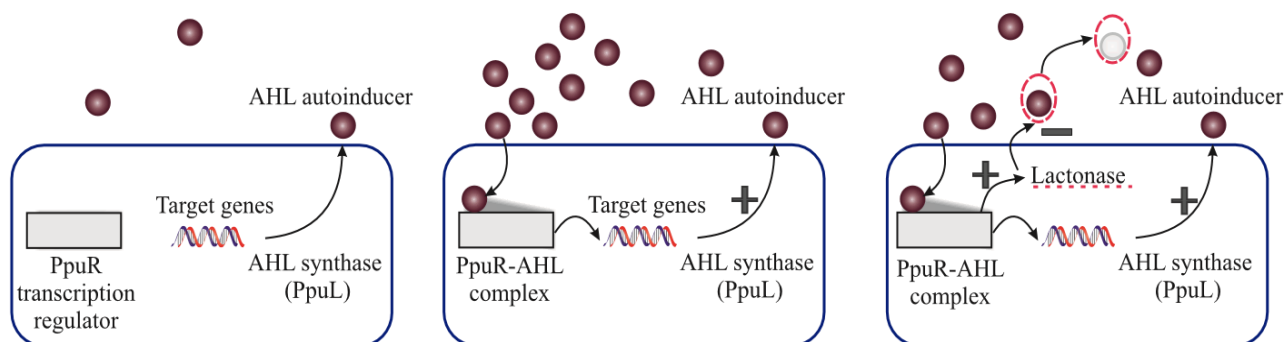


Рисунок 1.6 – Схема регулирующей системы *quorum-sensing*

Также наблюдается процесс деградации AHL за счет специальных ферментов, например, лактоназы, генерация которых может быть ассоциирована с возникновением отрицательной обратной связи в динамической системе. Для почвенной бактерии *P. putida* она наблюдалась в работе [20], где отмечено, что кворум-чувствительный контур не только регулирует производство AHL и в долгосрочном ходе достигает высокого стационарного уровня, но и инициализирует или активирует лактоназу. Лактоназа – это фермент, который может разрушать молекулы AHL. Это приводит к быстрому снижению концентрации сигнальных молекул, вскоре после того, как они были продуцированы.

Кроме того, при «эволюции» популяции бактерий может происходить естественная деградация сигнального вещества AHL и лактоназы. Описанный процесс итерационно замыкается.

1.3 Математические модели коммуникации бактерий

Актуальность междисциплинарного подхода в области математической биологии и *in silico*-исследований привела к тому, что коммуникация бактерий стала предметом интенсивных научных изысканий с использованием средств и методов математического моделирования. Представим краткий обзор известных подходов к математическому и компьютерному моделированию бактери-

ального чувства кворума. Общая схема, отражающая два концептуальных взгляда на классификацию математических моделей – с точки зрения биологии и математического аппарата, лежащего в основе такого деления, (см. обзорные работы [21-22] и ссылки в них) представлена на рисунке 1.7.

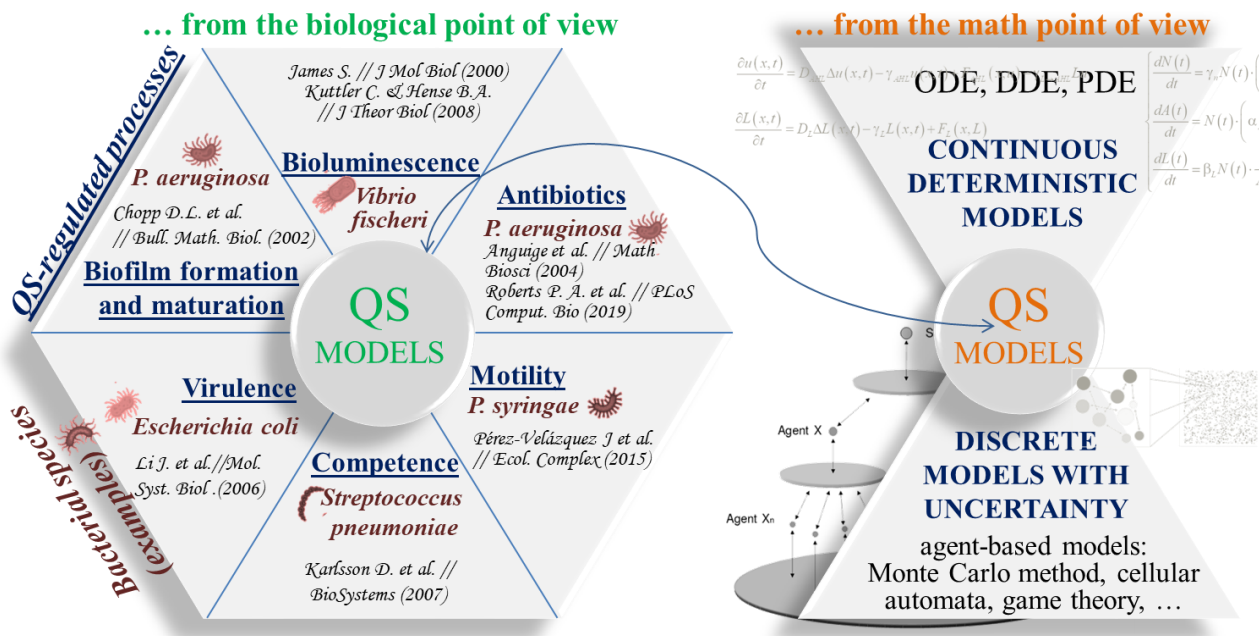


Рисунок 1.7 – Классификация математических моделей, описывающих чувство кворума у бактерий

Если классифицировать все математические модели, представленные в литературе, с биологической точки зрения, то можно выделить отдельные категории исходя из того, какие факторы и механизмы регулируются с помощью «чувства кворума»: биолюминесценция (*Vibrio fischeri*) [23-24], устойчивость к антибиотикам (*Pseudomonas aeruginosa*) [25], подвижность (*Pseudomonas syringae*) [22], компетентность (*Streptococcus pneumoniae*) [26], вирулентность (*Escherichia coli*) [27], формирование биопленок и бактериальных матов (*Pseudomonas aeruginosa*) [28]. С другой стороны, с математической точки зрения – методов и средств реализации, те же математические модели коммуникации бактерий можно условно разделить на две группы: детерминированные непрерывные модели, формализуемые на основе дифференциального аппарата, и дискретные модели с элементами неопределенности, основанные на применении агентного моделирования, теории клеточных автоматов и метода Монте-Карло [21-22].

Настоящий проект направлен на развитие математических моделей, представленных в первой категории и позволяющих на основе определяющих поведение биосистемы механизмов исследовать основные характеристики системы, распределенные во времени и/или пространстве. Одни из пионерских работ в данном направлении были исследования, представленные [23], [29], [30] и использующие аппарат обыкновенных дифференциальных уравнений.

Dockery and Keener [29] представили одну из первых математических моделей «чувством кворума». Их модель исследует «чувством кворума» патогенной для человека бактерии *Pseudomonas aeruginosa*. Было известно, что эти бактерии обладают двумя регуляторными системами «чувством кворума», называемыми системами *Las* и *Rhl*. В этой работе авторы проанализировали кинетику системы *Las* и описали ее восьмимерной системой обыкновенных дифференциальных уравнений (ОДУ) с учетом выражений типа Михаэлиса-Ментена. Они упростили эту систему, изучая различные временные рамки определенных химических реакций: Ферменты *LasR* и *LasI* живут намного дольше, чем их продуценты – mRNA *lasR* и mRNA *lasI* соответственно. Авторы исследовали устойчивость нелинейной системы ОДУ, показали, что она имеет три устойчивых решения и устойчивость зависит от параметра локальной плотности ячеек.

Нелинейная динамика активации auto-inducer общей системы «чувством кворума» была описана Hense и Schuster (2015) [31]. Авторы установили, что существуют основные принципы работы auto-inducer во всех бактериальных системах. Бистабильность означает существование двух стабильных состояний при одинаковой плотности бактерий (выключенное состояние и включенное состояние), что часто связано с гистерезисом.

В статье Ward и соавторов, опубликованной почти одновременно, [30], с использованием подхода популяционной динамики, предложена модель системы «чувством кворума» для бактерии *Vibrio fischeri*, в которой рассматривается не биохимический механизм регуляторной системы «чувством кворума», а рост бактериальной популяции и производство auto-inducer.

Авторы проанализировали соответствующую систему ОДУ численно и сравнили результаты с экспериментальными данными. Особенностью стало то, что эксперименты были специально разработаны для оценки параметров модели. Важным биологическим результатом также стало определение того, что производство аутоиндуктов происходит намного быстрее в низкорегулируемой бактериальной популяции, чем в обычной бактериальной популяции.

Позднее были изложены многочисленные модификации этих подходов, основанные на рассмотрении молекулярных механизмов чувства кворума, регуляции кворума при формировании биопленок, возникновении биолюминесценции, отклика на воздействие антибиотиков и усиление факторов вирулентности. 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 рамках моделей механизма «чувством кворума» следует упомянуть исследование Fekete и соавторов [20]. В данной работе представлена количественная информация, которая может быть использована для оценки таких параметров, как скорость производства сигнальных молекул и пороговая концентрация, необходимая для достижения активации. Эти параметры часто используются в математических моделях «чувством кворума», но редко оцениваются количественно. На основе этой количественной информации была выявлена ключевая роль фермента, регулируемого аминокислотой AHL, который разрушает саму AHL. Их эксперименты состояли из измерения AHL на разных фазах роста бактерий.

Математическая модель, предложенная Müller и Kuttler [32-33] и состоит из уравнения, описывающего чистую продукцию AHL (включая функцию типа Хилла) и уравнения, описывающего рост бактериальной популяции. Модель обладает бистабильностью (устойчивое состояние покоя и стабильная активность) с возможностью гистерезиса. Чтобы формализовать схему

динамики AHL, они изучили роль комплексов P_{ru}R-AHL и то, как производство AHL зависит от комплекса. Они также добавили абиотическую деградацию и фермент, разлагающий AHL, который был необходим для воспроизведения данных и который регулировался с помощью переключателя. Кроме того, они исследовали, как взаимодействуют AHL и ферменты, разлагающие AHL. Модель математически описывается задачей Коши для пяти ОДУ.

Barbarossa и Kuttler (2010) [34] использовали концепцию моделей с запаздыванием в постановке начальной задачи для ОДУ для описания влияния лактоназы (фермента, который разлагает AHL) на «чувством кворума». В качестве объекта исследования они рассматривали *P. putida* – бактерию, способствующую росту растений, которую можно найти на корнях томатов. Модель базируется на исследованиях динамики AHL аналогично Fekete (2010) [20].

Культуры бактерии выращивали в пробирках, а измерения плотности бактериальной популяции и концентрации AHL принимали каждый час в течение 36 ч. Изменения концентрации AHL со временем показали первоначальный максимум, который был ниже второго максимума, который появился позже, и за которым последовало резкое снижение. Модель описывает бактериальный (логистический) рост, общую концентрацию AHL, белок рецептора P_{ru}R, комплекс AHL P_{ru}R и концентрацию лактоназы.

Модель отличается присутствием положительной обратной связи. Авторы использовали экспериментальные данные для оценки параметров модели.

Постановка задачи сформулирована в виде системы обыкновенных дифференциальных уравнений с запаздыванием:

$$\begin{cases} \frac{dN(t)}{dt} = \gamma_n N(t) \cdot \left(1 - \frac{N(t)}{K_n}\right) \\ \frac{dA(t)}{dt} = N(t) \cdot \left(\alpha + \beta \frac{A^{n_1}(t)}{A_{c_0}^{n_1} + A^{n_1}(t)}\right) - \gamma_c A(t) - \gamma_{K_1} A(t) L(t) \\ \frac{dL(t)}{dt} = \alpha_1 N(t - \tau) \cdot \frac{A^{n_2}(t - \tau)}{A_{c_1}^{n_2} + A^{n_2}(t - \tau)} - \gamma_L L(t), \end{cases} \quad (1.15)$$

где τ – время запаздывания, час.; N – концентрация бактерий, бактерий/микролитр; A – клеточная концентрация аминокислоты (АHL), нмоль/литр; L – концентрация лактоназы, ед./литр с заданной предысторией процесса: $N(t) = N_0$, $A(t) = A_0$, $L(t) = L_0$, $t \in (-\tau; 0]$.

Авторы исследовали динамику процесса на основе модели с запаздыванием, включая режимы бифуркации и колебаний (поскольку присутствуют как положительные, так и отрицательные обратные связи). Установлено, что при учете в модели запаздывания по времени для активации лактоназы, модель лучше соответствовала данным эксперимента. Это говорит о том, что лактоназа вырабатывается и активируется бактериями только через определенное время.

Weber и Vuceta (2013) [35] использовали как стохастический, так и детерминированный подходы для своей модели «чувства кворума». В их статье исследуется, как высоко гетерогенный клеточный ответ может влиять на экспрессию генов luxR. В детерминированной модели популяция клеток описывается уникальным объемом со средними и непрерывными концентрациями. В стохастической модели клетки моделируются как отдельные агенты, а все молекулярные виды представлены как дискретные сущности. Они включали в себя шумовой термин (на экспрессии гена luxR), который зависит от плотности клеток и может стохастически влиять на фенотипические изменения. Авторы показали, что переход переключателя, определяющего «чувства кворума», вокруг критической концентрации автоиндуктора происходит очень медленно по сравнению с другой динамикой процесса.

Особое место среди математических моделей занимают модели, описывающие контролируемое воздействие на бактериальную коммуникацию для проведения терапии на основе подавления кворума. В исследовании [25] была предложена математическая модель (формализованная системой обыкновенных дифференциальных уравнений) динамики популяции *Pseudomonas aeruginosa* при лечении двумя видами антикворум-чувствительных агентов в сочетании с традиционными антибиотиками. Одна из первых дифференциальных моделей подавления кворума была предложена в [36]. Модель задается системой обыкновенных дифференциальных уравнений, которая позволяет описывать деградацию сигнальных молекул *Pseudomonas aeruginosa* за счет применения специфических блокаторов распознавания кворума. Также авторами работы [30] была предложена математическая модель подавления кворума в пакетных культурах и биопленках, формализуемая системой уравнений с частными производными, и модель деградации коммуникации, как возможная терапия путем изменения срока ингибирования, что дает возможность манипуляции с распознаванием кворума для бактериальные штаммов *Pseudomonas aeruginosa* [22], [30]. Все дифференциальные модели процесса коммуникации бактерий предложены в своем большинстве зарубежными авторами. В России данная тематика практически не представлена.

Настоящее исследование направлено на развитие реакционно-диффузионной модели коммуникации бактериального сообщества, предложенной в серии работ профессора, доктора Кристины Куттлер (Christina Kuttler) и соавторов ([37] и ссылки в ней), в частности в работах, опубликованных совместно с Масловской Анной Геннадьевной [38-40].

2 ЧИСЛЕННЫЕ МЕТОДЫ И ПРОГРАММНЫЕ СРЕДСТВА РЕАЛИЗАЦИИ ЭВОЛЮЦИОННЫХ РЕАКЦИОННО- ДИФФУЗИОННЫХ МОДЕЛЕЙ

Как было показано в 1 главе, при построении детерминированных математических моделей биологических систем широко используют дифференциальный аппарат, в частности, уравнения с частными производными реакционно-диффузионного типа. В зависимости от учета фактора времени, рассматривают характеристики процесса с учетом динамического поведения системы, используя нестационарные уравнения параболического типа, или стационарные состояния систем, описываемые уравнениями эллиптического типа. В смысле интерпретации при решении эволюционного уравнения диффузии речь идет о нахождении зависимости концентрации вещества (или иных объектов) от пространственных координат и времени, причем задан коэффициент (в общем случае также зависящий от пространственных координат и времени), характеризующий проницаемость среды для диффузии. Формирование отклика системы на изменение ее состояния формализуется с помощью введения реакционного слагаемого в основное модельное уравнение.

Многие биосистемы носят сложный характер и для их описания с помощью дифференциального аппарата требуется привлечение нелинейных зависимостей. Поскольку аналитические решения нелинейных и полулинейных начально-граничных задач в постановке уравнений с частными производными удается находить только для ограниченного ряда случаев, в практике *in silico* исследований особую популярность приобрели методы численной группы.

Одними из наиболее популярных в научной и инженерной практике являются следующие численные методы: метод конечных разностей, метод конечных элементов, метод коллокации, метод Галеркина, вариационные методы, метод конечных объемов, метод граничных элементов, метод Монте-Карло [41-43].

В настоящей работе для решения поставленных задач применены метод конечных разностей и метод конечных элементов. В качестве сред программной реализации использованы ППП Matlab и пакет COMSOL Multiphysics. Представим основные теоретические концепции методологии конечных разностей с акцентом на построение вычислительных алгоритмов решения одномерных и двумерных задач.

2.1 Метод конечных разностей для решения уравнения параболического типа

Метод сеток или метод конечных разностей является фундаментальным методом численного решения уравнений математической физики. Метод конечных разностей отражает идею дискретизации в математическом моделировании – замену континуальных характеристик состояния системы их сеточными аналогами. Метод является одним из исторически первых, но теряет своей актуальности и в настоящее время, продолжая непрерывно развиваться в трудах современных исследователей.

В основе метода сеток лежит идея замены непрерывного решения набором дискретных значений в узлах конечно-разностной сетки. При этом производные в исходном дифференциальном уравнении заменяются с помощью конечно-разностных аппроксимаций [41].

Одномерную (по координате) начально-граничную задачу для реакционно-диффузионного уравнения можно сформулировать в виде следующего уравнения:

$$\frac{\partial U(x,t)}{\partial t} = D\Delta U(x,t) - \gamma U(x,t) + F(x,U).$$

Одной из простейших модельных задач для уравнения параболического типа задается в виде одномерного уравнения теплопроводности для однородного стержня $0 \leq x \leq l$:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = a^2 \frac{\partial^2 u}{\partial x^2}, \quad 0 < x < l, \quad t > 0, \quad (2.1)$$

с граничными условиями первого рода (Дирихле)

$$u(0,t) = \varphi_1(t), \quad x=0, \quad t > 0, \quad (2.2)$$

$$u(l,t) = \varphi_2(t), \quad x=l, \quad t > 0, \quad (2.3)$$

с начальным условием

$$u(x,0) = \psi(x), \quad 0 \leq x \leq l, \quad t = 0, \quad (2.4)$$

где $U(x,t)$ – определяемое температурное распределение,

t – время,

$a^2 = 1$ – нормированный коэффициент теплопроводности.

В системе координат $\{x,t\}$ в полуполосе $t \geq 0, 0 \leq x \leq l$ введем прямоугольную сетку:

$$\Omega_{hk} = \{x_i = ih, t_j = jk, i = \overline{0, N}, j = \overline{0, M}\},$$

где $h = \frac{l}{N}$, $k = \sigma h^2$ – шаги вдоль координаты и оси времени.

Используя обозначения $x_i = ih, t_j = jk, U_{i,j} = U(x_i, t_j)$, исходному уравнению поставим в соответствие конечно-разностное:

$$\frac{U_{i,j+1} - U_{i,j}}{\sigma h^2} = \frac{U_{i+1,j} - 2U_{i,j} + U_{i-1,j}}{h^2}, \quad i = \overline{1, N-1}, j = \overline{0, M-1},$$

$$\text{или } U_{i,j+1} = \sigma U_{i-1,j} + (1 - 2\sigma)U_{i,j} + \sigma U_{i+1,j}. \quad (2.5)$$

Анализ приведенного соотношения показывает, что значения $U(x,t)$ в точках следующего $(j+1)$ го слоя определяются, используя значения функции $U(x,t)$ в точках j -го слоя [41], т.е. реализует так называемая явная схема, шаблон которой отражен на рисунке 2.1.

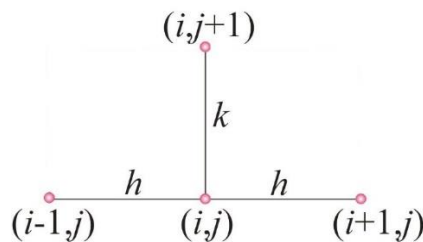


Рисунок 2.1 – Явная конечно-разностная схема

Основным недостатком явной схемы является ее относительная устойчивость – на соотношение шагов по времени и координате наложено условие:

$$\sigma = \frac{a^2 \tau}{h^2} \leq \frac{1}{2}. \text{ Кроме того, схема обеспечивает только первый порядок точности}$$

по времени. В целом, порядок аппроксимации уравнения $O(k + h^2)$. Очевидным преимуществом схемы является ее явная форма, которая позволяет послойно, по времени проводить расчет неизвестной функции по указанному соотношению (2.5). Для замыкания математической формулировки данное выражение дополняется начальными условиями и уравнениями, определяющими граничные условия (либо значениями самой функции в граничных узлах в случае граничных условий I рода).

Приведем примеры устойчивых схем, при которых нет необходимости вводить специальные ограничения на соотношение шагов по координате и времени. Рассмотрим задачу (2.1) – (2.4). Построим прямоугольную сетку в области решения:

$$\Omega_{hk} = \{x_i = ih, t_j = jk, i = \overline{0, N}, j = \overline{0, M}\}, \quad (2.6)$$

где $h = \frac{l}{n}$, k – шаги по координате и времени.

Используя приближенную симметричную формулу для второй производной по x и применяя формулу численного дифференцирования по t «назад» для $(j+1)$ -го слоя сетки вместо дифференциального уравнения будем иметь конечно-разностное уравнение:

$$\frac{U_{i,j+1} - U_{i,j}}{k} = \frac{U_{i-1,j+1} - 2U_{i,j+1} + U_{i+1,j+1}}{h^2}, i = \overline{1, N-1}, j = \overline{0, M-1}. \quad (2.7)$$

Таким образом, здесь используется неявная конечно-разностная схема, шаблон которой показан на рисунке 2.2. Дополняя (2.7) заданием начального условия и дискретных граничных условий, в результате преобразований получим систему линейных алгебраических уравнений с трехдиагональной матрицей коэффициентов:

$$-a_i U_{i-1,j+1} + b_i U_{i,j+1} - c_i U_{i+1,j+1} = d_i, \quad i = \overline{1, N-1}, j = \overline{0, M-1}. \quad (2.8)$$

Эта система может быть эффективно решена численным методом прогонки. Неявная конечно-разностная схема обладает абсолютной устойчивостью. Порядок аппроксимации уравнения равен $O(k + h^2)$.

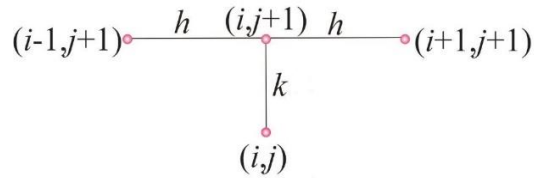


Рисунок 2.2 – Неявная конечно-разностная схема

Неявная схема, открытая Кранком и Николсон, основана на численных приближениях для решения уравнения (2.1) в точке $(x, t + k/2)$, которая находится между рядами решетки. Приближение, используемое для $U_t(x, t + k/2)$, получено по формуле центральной разности:

$$U_t(x, t + k/2) = \frac{U(x, t + k) - U(x, t)}{k} + O(k^2). \quad (2.9)$$

Используемое для $U_{xx}(x, t + k/2)$ приближение является средним значением приближений $U_{xx}(x, t)$ и $U_{xx}(x, t + k)$, которое имеет точность порядка $O(h^2)$:

$$U_{xx}(x, t + k/2) = \frac{1}{2h^2} \left[U(x-h, t+k) - 2U(x, t+k) + U(x+h, t+k) + U(x-h, t) - 2U(x, t) + U(x+h, t) \right] + O(h^2) \quad (2.10)$$

Конечно-разностное уравнение можно представить в следующем виде:

$$\frac{U_{i,j+1} - U_{i,j}}{k} = \frac{U_{i-1,j+1} - 2U_{i,j+1} + U_{i+1,j+1} + U_{i-1,j} - 2U_{i,j} + U_{i+1,j}}{2h^2} \quad (2.11)$$

Конечно-разностный шаблон схемы Кранка-Николсон показана на рисунке 2.3. Полученная система линейных алгебраических уравнений может быть также эффективно решена методом прогонки. Конечно-разностная схема обладает абсолютной устойчивостью. Порядок аппроксимации уравнения равен

$O(k^2 + h^2)$. При использовании схем данного вида особого контроля требуют вопросы монотонности [44].

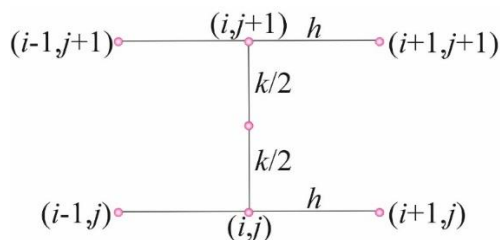


Рисунок 2.3 – Схема Кранка-Николсон

Также, эффективной считается трехслойная неявная схема или неявная схема II порядка. Стоит отметить, что она является абсолютно монотонной и также имеет второй порядок аппроксимации по координате и времени (рисунок 2.4).

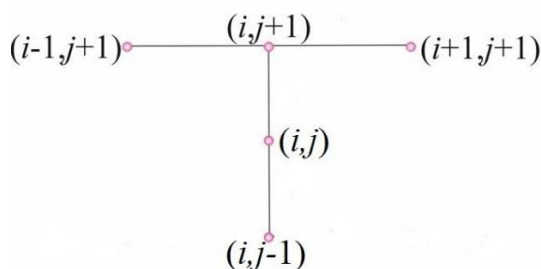


Рисунок 2.4 – Неявная трехслойная схема

Для сравнения различных конечно-разностных схем в математике используются такие параметры, как аппроксимация, монотонность и сходимость.

Аппроксимация – представление произвольных сложных функций $f(x)$ простыми и удобными для практического использования функциями $\varphi(x)$ таким образом, чтобы отклонение $\varphi(x)$ от $f(x)$ в области ее задания было наименьшим по определенному критерию приближения. Функции $\varphi(x)$ получили название функций аппроксимации.

К монотонным функциям относят функции, которые на всем своем промежутке либо не убывают, либо не возрастают. Функция возрастает, если большему значению аргумента соответствует большее значение функции. Функция убывает, если большему значению аргумента соответствует меньшее значение функции.

Сходимость означает существование конечного предела у числовой последовательности или суммы бесконечного ряда или несобственного интеграла. Соответственно, расходимость – отсутствие конечного предела.

2.2 Схема расщепления для решения двумерного уравнения диффузионного типа

При реализации дифференциальных моделей, формализуемых с помощью многомерных краевых задач математической физики, на основе конечно-разностного подхода исследователи применяют достаточно широкий спектр методов. Выделим наиболее известные и отвечающие требованию экономичности: метод переменных направлений Писмена-Рэчфорда; метод дробных шагов Н. Н. Яненко; центрально-симметричный метод А. А. Самарского.

Отмеченные схемы могут обладать недостатком – возможностью потери устойчивости, связанной с явной аппроксимацией дифференциальных операторов на нижнем временном слое. Метод переменных направлений с экстраполяцией и метод полного расщепления Формалева-Тюкина являются экономичными и абсолютно устойчивыми [41].

Все упомянутые методы объединены одним подходом – координатным расщеплением, при котором многомерная задача распадается на совокупность нескольких одномерных задач. Приведем основные некоторых методов на примере решения задачи для двумерного уравнения параболического типа в прямоугольнике со сторонами l_1, l_2 и граничными условиями I-го рода.

Для пространственно-временной области $\bar{G}_T = \bar{G} \times [0, T]$, $t \in [0, T]$ $\bar{G} = G + \Gamma$, $G = l_1 \times l_2$, рассмотрим следующую задачу:

$$\frac{\partial u}{\partial t} = a \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial y^2} \right), \quad x \in (0, l_1), \quad y \in (0, l_2), \quad t > 0, \quad (2.12)$$

$$u(x, 0, t) = \varphi_1(x, t), \quad x \in [0, l_1], \quad y = 0, \quad t > 0, \quad (2.13)$$

$$u(x, l_2, t) = \varphi_2(x, t), \quad x \in [0, l_1], \quad y = l_2, \quad t > 0, \quad (2.14)$$

$$u(0, y, t) = \varphi_3(y, t), \quad x = 0, \quad y \in [0, l_2], \quad t > 0, \quad (2.15)$$

$$u(l_1, y, t) = \varphi_4(y, t), \quad x = l_1, \quad y \in [0, l_2], \quad t > 0, \quad (2.16)$$

$$u(x, y, 0) = \psi(x, y), \quad x \in [0, l_1], \quad y \in [0, l_2], \quad t = 0. \quad (2.17)$$

Введем следующую пространственно-временную сетку с шагами h_1, h_2, τ по переменным x, y, t :

$$\Omega_{h_1 h_2}^\tau = \{x_i = ih_1, y_j = jh_2, t_k = j\tau, i = \overline{0, N}, j = \overline{0, M}, k = \overline{0, K}\}, \quad (2.18)$$

на которой построим аппроксимацию дифференциальной задачи (2.12) – (2.17) методом конечных разностей на верхнем временном слое t^{k+1} .

Метод переменных направлений Писмена-Рэчфорда. Метод переменных направлений предполагает разбиение шага по времени τ на число, равное числу независимых пространственных переменных. Для каждого дробного временно-го слоя один из пространственных дифференциальных операторов аппроксимируется неявно (по соответствующему координатному направлению осуществляются скалярные прогонки), а остальные явно [41]. На втором дробном шаге следующий дифференциальный оператор аппроксимируется неявно, а остальные – явно и т. д. В двумерном случае схема метода переменных направлений для задачи (2.12) – (2.17) имеет вид

$$\frac{u_{ij}^{k+1/2} - u_{ij}^k}{\tau/2} = \frac{a}{h_1^2} (u_{i+1j}^{k+1/2} - 2u_{ij}^{k+1/2} + u_{i-1j}^{k+1/2}) + \frac{a}{h_2^2} (u_{ij+1}^k - 2u_{ij}^k + u_{ij-1}^k), \quad (2.19)$$

$$\frac{u_{ij}^{k+1/2} - u_{ij}^k}{\tau/2} = \frac{a}{h_1^2} (u_{i+1j}^{k+1/2} - 2u_{ij}^{k+1/2} + u_{i-1j}^{k+1/2}) + \frac{a}{h_2^2} (u_{ij+1}^{k+1} - 2u_{ij}^{k+1} + u_{ij-1}^{k+1}). \quad (2.20)$$

В подсхеме (2.19) на первом дробном шаге $\tau/2$ оператор $a \frac{\partial^2}{\partial x^2}$ аппроксимируется неявно, а оператор $a \frac{\partial^2}{\partial y^2}$ – явно (в результате весь конечно-разностный оператор по переменной y переходит в правые части, поскольку u_{ij}^k известно).

Применяя метод прогонки (с размерностью задачи $N-1$), в направлении переменной x получаем распределение сеточной функции:

$u_{ij}^{k+1/2}$, $i = \overline{1, N-1}$, $j = \overline{1, M-1}$ на временном полушаге $t^{k+1/2} = t^k + \tau/2$.

В подсхеме (2.20) оператор $a \frac{\partial^2}{\partial y^2}$ аппроксимируется неявно на верхнем временном слое $t^{k+1} = (k+1)\tau$, а оператор $a \frac{\partial^2}{\partial x^2}$ – явно в момент времени $t^{k+1/2} = t^k + \tau/2$ (конечно-разностный аналог этого оператора переходит в правые части).

С использованием метода прогонки в направлении переменной y , получаем распределение сеточной функции: u_{ij}^{k+1} , $i = \overline{1, N-1}$, $j = \overline{1, M-1}$ при $t^{k+1} = (k+1)\tau$.

Данная схема характеризуется вторым порядком аппроксимации по времени и поэтому является достаточно высокоточной. Применяя метод гармонического анализа, можно установить, что схема абсолютно устойчива. Для трехмерных задач метод становится условно устойчивым. Также метод переменных направлений условно устойчив в задачах со смешанными производными уже в двумерном случае. В задачах с краевыми условиями, содержащими производные, метод переменных направлений также условно устойчива.

Неявный метод Яненко. Для решения уравнения диффузии можно воспользоваться схемой расщепления – методом дробных шагов Яненко [41], [45]. В методе Яненко используются только неявные конечно-разностные операторы, при этом данный метод является абсолютно устойчивым в задачах, не содержащих смешанных производных. Рассмотрим задачу (2.12), дополненную начальными и граничными условиями (2.13) – (2.17).

Рассмотрим конечно-разностную пространственно-временную сетку (2.18) с шагами h_1 , h_2 , τ в соответствии.

$$\frac{u_{ij}^{k+1/2} - u_{ij}^k}{\tau} = \frac{a}{h_1^2} (u_{i+1j}^{k+1/2} - 2u_{ij}^{k+1/2} + u_{i-1j}^{k+1/2}), \quad (2.21)$$

$$\frac{u_{ij}^{k+1} - u_{ij}^{k+1/2}}{\tau} = \frac{D}{h_2^2} (u_{ij+1}^{k+1} - 2u_{ij}^{k+1} + u_{ij-1}^{k+1}). \quad (2.22)$$

Подсхема (2.21) реализуется методом прогонки в направлении оси x , что позволяет определить сеточную функцию на первом полушаге по времени $u_{ij}^{k+1/2}$. На втором дробном шаге по времени работает подсхема (2.22), которая на основе метода прогонки позволяет получить значения сеточной функции на втором полушаге по времени u_{ij}^{k+1} . Шаблон схемы данного метода продемонстрирован на рисунке 2.5.

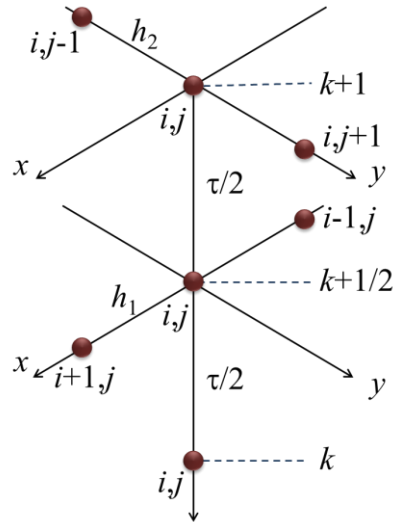


Рисунок 2.5 – Конечно-разностный шаблон для неявной схемы дробных шагов

Установим порядок аппроксимации схемы метода Яненко, для этого перепишем схему в операторной форме:

$$\frac{u^{k+1/2} - u^k}{\tau} = \Lambda_1 u^{k+1/2}, \quad (E - \tau \Lambda_1 + E \tau u^k) u^{k+1/2} = E u^k; \quad (2.23)$$

$$\frac{u^{k+1} - u^{k+1/2}}{\tau} = \Lambda_2 u^{k+1}, \quad (E - \tau \Lambda_2) u^{k+1} = E u^{k+1/2}. \quad (2.24)$$

На временном полушаге $t^{k+1/2} = t^k + \tau/2$ исключим в (2.23) – (2.24) искомую функцию, получим схему с двумя слоями

$$(E - \tau \Lambda_1)(E - \tau \Lambda_2) u^{k+1} = E u^k, \quad (2.25)$$

откуда выразим точность решения по времени:

$$(E - \tau(\Lambda_1 + \Lambda_2) + \tau^2 \Lambda_1 \Lambda_2) u^{k+1} = E u^k, \quad (2.26)$$

$$\frac{u^{k+1} - u^k}{\tau} = \Lambda_1 u^{k+1} + \Lambda_2 u^{k+1} - \tau \Lambda_1 \Lambda_2 u^{k+1}. \quad (2.27)$$

Соотношение (2.27) дает порядок аппроксимации $O(\tau + |h|^2)$ при $h_1=h_2$, т.е. второй – по переменным x и y , и первый – по времени.

Анализ устойчивости схемы Яненко методом гармонического анализа приводит к следующему результату:

$$\eta_{k+1/2} - \eta_k = \sigma_1 \eta_{k+1/2}(-b_1), \quad b_1 = 4 \sin^2 \frac{\lambda_n h_1}{2} > 0; \quad (2.28)$$

$$\eta_{k+1} - \eta_{k+1/2} = \sigma_2 \eta_{k+1}(-b_2), \quad b_2 = 4 \sin^2 \frac{\lambda_m h_2}{2} > 0, \quad (2.29)$$

где $\sigma_1 = \frac{a\tau}{h_1^2}, \sigma_2 = \frac{a\tau}{h_2^2}$ – сеточные числа Куранта.

Отсюда отношение амплитуд

$$\left| \frac{\eta_{k+1}}{\eta_k} \right| = \left| \frac{\eta_{k+1}}{\eta_{k+1/2}} \right| \cdot \left| \frac{\eta_{k+1/2}}{\eta_k} \right| = \frac{1}{1 + \sigma_1 \cdot b_1} \cdot \frac{1}{1 + \sigma_2 \cdot b_2} < 1, \quad (2.30)$$

то есть схема дробных шагов абсолютно устойчива.

Достоинствами метода Яненко являются простота в алгоритмизации и программировании; абсолютная устойчивость. В качестве недостатков можно отметить то, что на каждом дробном шаге достигается частичная аппроксимация, полная аппроксимация достигается на последнем дробном шаге; схема имеет первый порядок точности по времени.

2.3 Общая идеология метода конечных элементов

В настоящее время метод конечных элементов занимает, пожалуй, первое место по распространенности и востребованности при решении научных и инженерных задач. Метод конечных элементов представляет собой численный метод решения прикладных задач, допускающих дифференциальную и/или интегральную постановки.

Метод нашел широкое применение для моделирования процессов теплообмена, в задачах экологического прогнозирования, гидродинамики и электродинамики, механики деформируемого твердого тела, экономики и математиче-

ской биологии [1]. Именно этот метод составляет основу семейства систем автоматизации и визуализации инженерных расчетов [46-47].

Основная идея метода конечных элементов была введена в 1943 г. Р. Курантом. В середине прошлого тысячелетия, возникновение первых ЭВМ и их использование в строительстве и инженерии потребовало развития новых подходов к решению задач со сложной геометрией, представляющих собой ансамбль элементов с более простой геометрией. Позже эти подобласти и получили название конечных элементов. Сам метод получил интенсивное развитие с 60-х годов XX века. Основная идеологическая концепция этого метода заключается в том, что искомая непрерывная величина аппроксимируется дискретной моделью, построение которой выполняется на множестве кусочно-непрерывных функций на совокупности конечных элементов.

Выделим основные преимущества метода конечных элементов. Метод позволяет моделирования характеристики составных материалов. Так как свойства для смежных элементов могут быть определены независимо друг от друга.

Метод дает возможность решать задачи для областей со сложной и криволинейной границей за счет построения «гибкой» конечно-элементной аппроксимации. Можно использовать нерегулярные конечно-элементные покрытия, так как размеры элементов могут быть переменными. На основе этого метода не представляет труда рассмотрение граничных условий с разрывной поверхностной нагрузкой, а также смешанных граничных условий.

Преимущества конечно-элементной методологии могут быть использованы для решения частных задач определенного класса. Факторами, препятствующими расширению круга задач являются ограниченность машинной памяти, высокие требования к квалификации прикладных программистов, необходимость составления сложных вычислительных алгоритмов и применения вычислительной техники.

Рассмотрим основные шаги алгоритм метода конечных элементов. Пусть в области $\bar{\Omega} = \Omega + \Gamma$ необходимо решить некоторую дифференциальную задачу.

1. Область $\bar{\Omega}$ разбивают на $(e = \bar{1}, \bar{E})$ подобластей, называемых конечными элементами, так что $\Omega = \bigcup_{e=1}^E \Omega^e$, $\Gamma = \bigcup_{e=1}^E \Gamma^e$.

2. В каждом конечном элементе $\bar{\Omega}^e = \Omega^e + \Gamma^e$ выбирается система нумерованных узлов, в которых значения искомой функции являются неизвестными величинами.

3. Каждому нумерованному узлу приписывается базисная функция, такая что в этом узле она равна единице, а в остальных нумерованных узлах расчетной области – нулю. Число базисных функций в расчетной области равно числу нумерованных узлов.

4. Решение искомой дифференциальной задачи приближенно строится в виде линейной комбинации базисных функций.

5. Это решение подставляется в дифференциальную задачу, результатом подстановки является некоторая функциональная невязка.

6. С помощью известных методов взвешенных невязок (коллокаций, Галеркина, наименьших квадратов) функциональная невязка минимизируется по всей расчетной области путем приравнивания нулю скалярного произведения функциональной невязки и весовых функций, в методе взвешенных невязок Галеркина весовые функции в нумерованных узлах совпадают с базисными функциями. В результате получается система линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) относительно значений искомой функции в нумерованных узлах, коэффициентами в которой являются интегралы по всей расчетной области от базисных функций и их производных.

7. Определенные интегралы по всей расчетной области заменяются на сумму интегралов по конечным элементам.

8. Решается СЛАУ относительно узловых значений искомой функции каким-либо известным методом (Гаусса, простых итераций, Зейделя и т.п.). Результаты решения подставляются в приближенное решение по пункту 4.

В МКЭ решение на каждом элементе получается в виде непрерывных (или гладких) функций.

Системы базисных функций. В качестве базисных функций рассматриваются два вида ортогональных базисных функций: кусочно-постоянные функции и линейные кусочно-непрерывные базисные функции.

Пусть в вещественном пространстве R^1 рассматривается класс функций $\varphi(x)$, непрерывно дифференцируемых необходимое число раз на отрезке $x \in [0,1]$. Разобьем этот отрезок точками $x_m, m = \overline{1, M}$, на M элементарных отрезков $[x_{m-1}, x_m], m = \overline{1, M}$, и представим функцию $\varphi(x)$ в виде следующей линейной комбинации:

$$\varphi(x) \approx \tilde{\varphi}(x) = \sum_{m=1}^M \varphi_m \cdot N_m(x), \quad (2.31)$$

где $N_m(x)$ – кусочно-постоянные функции на каждом отрезке $[x_{m-1}, x_m]$, и, если эти функции линейно-независимы (или ортогональны) при различных индексах m , будем называть их кусочно-постоянными базисными функциями, определяемыми равенствами

$$N_m(x) = \begin{cases} 1, & \text{если } x_{m-1} < x < x_m, \\ 0, & \text{если } x < x_{m-1} \text{ или } x > x_m, m = \overline{1, M}, \end{cases} \quad (2.32)$$

а φ_m – значения функции $\varphi(x)$ в нумерованных узлах, находящихся в середине каждого отрезка $[x_{m-1}, x_m]$.

Если в качестве базисных функций принять функции вида:

$$N_m(x) = \begin{cases} \frac{x - x_{m-1}}{x_m - x_{m-1}}, & x \in [x_{m-1}, x_m]; \\ \frac{x_{m+1} - x}{x_{m+1} - x_m}, & x \in [x_m, x_{m+1}]; \\ 0, & x < x_{m-1}, x > x_{m+1}, \end{cases} \quad (2.33)$$

называемые линейными кусочно-непрерывными базисными функциями, то аппроксимация функция $\varphi(x)$ на каждом отрезке $x \in [x_{m-1}, x_m]$ будет линейной и непрерывной в узлах x_m .

Можно построить и другие базисные функции, в том числе и нелинейные.

Весовые функции. Пусть в области $\overline{\Omega} = \Omega + \Gamma \subset R^n$ рассматривается краевая задача

$$L\varphi + p = 0 \text{ в } \Omega, \quad (2.34)$$

$$B\varphi + q = 0 \text{ на } \Gamma, \quad (2.35)$$

где L и B – линейные дифференциальные операторы, а p и q – известные функции независимых переменных.

Для аппроксимации функции φ в нумерованных узлах области Ω выбирается система базисных функций N_m , $m = \overline{1, M}$, с помощью которой приближенное решение (2.31).

Подставляя это приближенное решение в задачу (2.34) – (2.35), получим не тождественный нуль, поскольку (2.31) – приближенное решение, а некоторую функциональную невязку R_Ω по области Ω и невязку R_Γ по границе Γ :

$$R_\Omega = \sum_{m=1}^M \varphi_m L(N_m) + p, \quad R_\Gamma = \sum_{m=1}^M \varphi_m B(N_m) + q.$$

С целью нахождения искоемых значений φ_m , $m = \overline{1, M}$, ортогонализируем невязки R_Ω и R_Γ с помощью специальным образом подобранных функций W_s , $s = \overline{1, M}$, называемых весовыми функциями, т.е. приравниваем к нулю скалярные произведения невязок R_Ω и R_Γ и весовых функций W_s , $s = \overline{1, M}$, в результате чего получается следующая система линейных алгебраических уравнений (СЛАУ) относительно узловых значений φ_m искомой функции:

$$\begin{aligned} (W_s, R_\Omega) &= \int_{\Omega} W_s \cdot R_\Omega d\Omega + \int_{\Gamma} \overline{W}_s \cdot R_\Gamma d\Gamma = \int_{\Omega} W_s \cdot \left(\sum_{m=1}^M \varphi_m L(N_m) + p \right) d\Omega + \\ &+ \int_{\Gamma} \overline{W}_s \cdot \left(\sum_{m=1}^M \varphi_m B(N_m) + q \right) d\Gamma = 0, \quad s = \overline{1, M}, \end{aligned} \quad (2.36)$$

где весовые функции W_s и \overline{W}_s для области Ω и границы Γ могут быть разными.

Этот метод ортогонализации невязок R_Ω и R_Γ с помощью весовых функций называют методом взвешенных невязок, различные варианты которого отличаются способом задания весовых функций W_s , $s = \overline{1, M}$.

Среди методов взвешенных невязок метод Галеркина является одним из наиболее популярных.

В методе Галеркина в качестве весовых функций выбираются базисные функции в нумерованных узлах расчетной области $W_s = N_s$, $s = \overline{1, M}$.

В результате СЛАУ (1.10) относительно u_m приобретает вид

$$\int_{\Omega} N_s \left(\sum_{m=1}^M u_m L(N_m) + p \right) d\Omega + \int_{\Gamma} \bar{N}_s \left(\sum_{m=1}^M u_m B(N_m) + q \right) d\Gamma = 0, \quad s = \overline{1, M},$$

в силу ортогональности базисных функций, матрица этой СЛАУ будет иметь разреженный вид.

2.4 Система конечно-элементного анализа COMSOL Multiphysics: краткая характеристика и обзор возможностей

Для инженерной и научной практики широко используют пакеты прикладных программ, в которых математической основой расчетов являются численные методы: метод граничных элементов, метод конечных разностей, метод конечно-элементного анализа (FEA – Finite Element Analysis). CAE (англ. Computer-aided engineering) – общее название для программ и программных пакетов, используемых для решения различных инженерных и фундаментальных задач: расчётов, анализа и симуляции физических процессов. CAE-системы – это разнообразные программные продукты, позволяющие при помощи расчетных методов оценить, как поведёт себя компьютерная модель изделия, в реальных условиях эксплуатации. Помогают убедиться в работоспособности изделия, без привлечения больших затрат времени и средств. Они находят широкое применение при проектировании сложных, ответственных изделий и конструкций в совершенно различных сферах деятельности.

COMSOL Multiphysics – это основанная на передовых численных методах универсальная программная платформа для моделирования и компьютерного моделирования физических задач [46-47]. Использование пакета COMSOL Multiphysics позволяет учитывать связанные или «мультифизические» явления. Более 30 дополнительных продуктов позволяют расширить платформу моделиро-

вания, используя специальные физические интерфейсы и инструменты для электрических, механических, гидродинамических и химических систем. Дополнительные интерфейсы обеспечивают использование моделирования в пакете COMSOL Multiphysics при технических вычислениях, САПР и автоматизации проектирования электронных приборов.

COMSOL Multiphysics – это основанная на передовых численных методах универсальная программная платформа для моделирования и компьютерного моделирования физических задач. COMSOL представляет мощную интерактивную среду для моделирования и расчетов научных и инженерных задач, математические модели которых записываются в форме краевых и/или начально-граничных задач для дифференциальных уравнениях в частных производных (PDE). Для решения PDE COMSOL Multiphysics использует метод конечных элементов (FEM).

Поскольку многие физические законы выражаются в форме PDE, программа позволяет решать широкий спектр научных и инженерных задач из многих прикладных областей: тепломассоперенос, диффузия, электромагнетизм, гидродинамика, акустика, химические реакции, фильтрация, оптика, квантовая механика, полупроводниковые устройства, сопротивление материалов и др.

Использование пакета COMSOL Multiphysics позволяет учитывать связанные или «мультифизические» явления. Более 30 дополнительных продуктов позволяют расширять платформу моделирования, используя специальные физические интерфейсы и инструменты для электрических, механических, гидродинамических и химических систем. Дополнительные интерфейсы обеспечивают использование моделирования в пакете COMSOL Multiphysics при технических вычислениях, САПР и автоматизации проектирования электронных приборов. В состав пакета COMSOL Multiphysics® входит среда разработки приложений, с помощью которой можно создавать удобные пользовательские интерфейсы, которые сделают математическое моделирование доступным коллегам, партнерам и клиентам вашей организации. Взаимодействие с програм-

мой возможно стандартным способом – через графический интерфейс пользователя (GUI), либо программированием с помощью скриптов на языке COMSOL Script или языке MATLAB.

В COMSOL приняты следующие три основные математические способа формализованного представления математической модели:

- коэффициентная форма, предназначенная для линейных и близких к линейным моделей;
- генеральная форма, для нелинейных моделей;
- слабая форма (weak form), для моделей с PDE на границах, ребрах или для моделей, использующих условия со смешанными и производными по времени.

Программное обеспечение запускает конечно-элементный анализ вместе с сеткой, учитывающей геометрическую конфигурацию тел, и контролем ошибок с использованием разнообразных численных решателей.

Для создания и расчета задачи рекомендуется следующая последовательность действий.

1. Выбираем размерность модели, определяем физический раздел в Навигаторе моделей (Model Navigator)(каждому разделу соответствует определенное дифференциальное уравнение) и определяем стационарный или нестационарный анализ температурного поля.
2. Определяем рабочую область и задаем геометрию
3. Задаём исходные данные, зависимости переменных от координат и времени
4. Указываем теплофизические свойства и начальные условия
5. Указываем граничные условия
6. Задаём параметры и строим сетку
7. Определяем параметры решающего устройства и запускаем расчет.
8. Настраиваем режим отображения.
9. Получаем результаты.

3 РЕАЛИЗАЦИЯ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ КОММУНИКАЦИИ БАКТЕРИЙ В РАСШИРЕННОМ ДИАПАЗОНЕ ЖИЗНЕННОГО ЦИКЛА

3.1 Концептуальная постановка задачи

Как было отмечено в главе 1, одним из механизмов, посредством которого реализуется коммуникация бактерий, является так называемое чувство кворума (*quorum sensing*) – способность бактерий общаться и координировать своё поведение за счёт секреции молекулярных сигналов. Данное явление было открыто биологами Бонни Басслер и Эверетт Питер Гринберг, что открыло 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. Другим важным явлением является собственная деградация (*quorum quenching*) за счет выработки бактериями специальным ферментов (энзимов). Понимание механизмов, ответственных за чувство кворума у патогенных бактерий, позволяет специалистам находить все новые методы борьбы с болезнями.

Введем основные величины, характеризующие состояние динамической системы. Для этого представим формализованное описание процесса коммуникации бактерий, не претендуя на полное изложение биологических основ этого многоаспектного и сложного явления.

Поскольку у различных бактериальных видов чувство кворума реализуется на основе различных механизмов, для определенности будем считать, что рассмотрению подлежит класс грамотрицательных бактерий, в частности *Pseudomonas putida*. *P. putida* представляет собой интересный объект моделирования и *in silico* исследований как с биологической точки зрения, так и в части постановки и проведения вычислительных экспериментов. Этот вид бактерий много лет относился к непатогенному классу микроорганизмов, обитающих преимущественно в почвах. Однако последние исследования показывают, что *P. putida* может являться матрицей для переноса опасных инфекций, вы-

званных более вирулентными видами бактерий. Например, бактерия *Pseudomonas aeruginosa* индуцирует развитие внутрибольничной пневмонии при использовании аппаратов ИВЛ у пациентов с ослабленным иммунитетом (инфицированных COVID-19, онкобольных, новорожденных и др.). Механизм «чувства кворума» у вида *P. putida* достаточно хорошо изучен экспериментально, что позволяет численно оценивать характерные параметры биосистемы при ее исследовании с помощью технологии вычислительного эксперимента [18], [48].

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 ауиндукторов (белки семейства LuxI), и регуляторы транскрипции (белки семейства LuxR) 3.1. Упрощенная схема, иллюстрирующая принцип *quorum-sensing*, показана на рисунке 3.1.

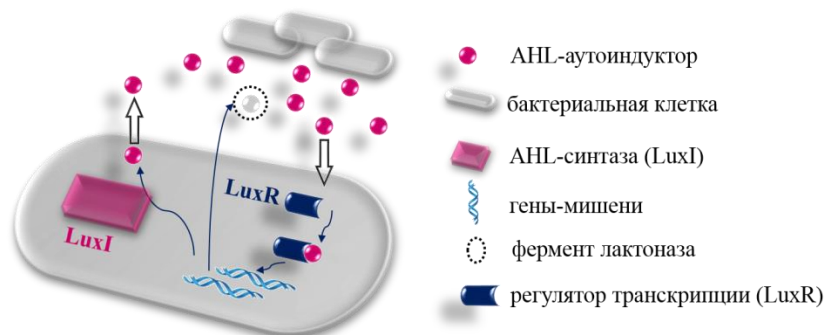


Рисунок 3.1 – Схема регулирующей системы *quorum-sensing*.

Продуцированные бактериями сигнальные молекулы (AHL) при определенной концентрации способны диффундировать через клеточные мембраны ячеек и регулировать генную активность, что вновь приводит, благодаря положительной обратной связи, к генерации AHL. Также наблюдается процесс деградации AHL за счет специальных ферментов, например, лактоназы (специ-

фично для *P. putida*), 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. В числе методик, применяемых для изучения микроскопических объектов, особое место занимают междисциплинарные направления, в том числе математическая биология и *in silico* исследования. Для формализации такого сложного явления, как quorum sensing, было предложено множество моделей, одну часть которых можно отнести к классу математических детерминированных моделей, описываемых дифференциальным аппаратом, другую – к дискретным моделям с элементами неопределенности, реализуемых с использованием теории сетей, агентного моделирования, моделирования методом Монте-Карло и др.

В нашем случае используем метод, позволяющий формализовать процесс с помощью системы зависящих от времени уравнений реакции и диффузии, предложенных и развитых в серии работ [37-40].

В цикле работ [38-40] представлено развитие реакционно-диффузионного подхода, в основе которого лежит формализованное описание пространственно-временного распределения концентрации молекулярных сигналов с помощью уравнений с частными производными. Различные модификации были введены с учетом отрицательной обратной связи при активации специальных деградирующих ферментов, присутствия эффекта запаздывания и эффектов памяти, вариации динамических режимов и внешнего добавление химических субстанций. Базовая реакционно-диффузионная модель описывается начально-граничной задачей для системы уравнений с частными производными диффузионного типа и позволяет провести оценку концентраций субстанций, характеризующих кворум, в фазе активного роста популяции и релаксации ее численности к определенному уровню. Данную модель можно считать предназначенной для оцен-

ки характеристик бактериальных популяций в условиях их непрерывного (проточного) культивирования, при котором добавляется новая питательная среда, а часть среды с клетками микроорганизмов и продуктами метаболизма удаляется. Однако под влиянием различных факторов (истощение питательной среды, отделение дочерних бактериальных колоний, введение деградирующих химических соединений, изменение температурного режима, выращивание периодических бактериальных культур) закон динамики бактериальной популяции может включать не только фазу роста, но и фазу ее деградации и/или последующей релаксации [49].

Вообще, динамику роста бактериальной популяции можно разделить на четыре фазы: лаг-фазу (когда происходит адаптация бактерий к новой среде), экспоненциальная фаза (фаза быстрого роста популяции), стационарная фаза (скорость роста популяции падает за счет нехватки питательных веществ) и фаза деградации (запас питательных веществ заканчивается). Схематически данные участки отображены на рисунке 3.2.

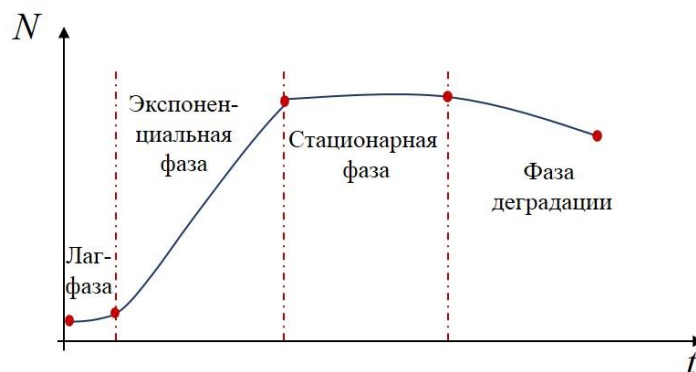


Рисунок 3.2 – Периоды развития бактериальной популяции.

Поэтому представляет определенный научный интерес ввести в рассмотрение модификацию модели коммуникации бактерий, включающей расширенный диапазон жизнедеятельности этого микробиологического сообщества.

Основными направлениями оригинального исследования являются:

– реализация базовой модели с учетом внешнего воздействия – добавления определенной концентрации ферментов/химических соединений для изменения состояния кворума;

– построение более адекватной реальным процессам модификация математической модели коммуникации бактерий на основе введения закона многофазной популяционной динамики, включающей стадию естественной или вынужденной деградации.

Таким образом, основными характеристиками системы являются:

- концентрация аминокислоты АНЛ u , моль/л;
- концентрация фермента лактоназы L , моль/л.

Система учитывает динамику изменения концентрации АНЛ и фермента лактоназы с учетом процессов их диффузии, генерации и деградации, а также включает закон динамики бактериальной популяции.

3.2 Математические постановки моделей процесса коммуникации бактериального сообщества

Концептуальная постановка задачи позволяет заключить, что основными характеристиками биосистемы являются:

- концентрация аминокислоты АНЛ u , моль/л;
- концентрация фермента лактоназы L , моль/л.

Система должна учитывать динамику изменения концентрации АНЛ и фермента лактоназы с учетом процессов их диффузии, генерации и деградации, а также включать закон динамики бактериальной популяции.

3.2.1 Базовая 1 D модель процесса коммуникации бактерий

Математическое представление модели соответствует начально-граничной задаче для системы реакционно-диффузионных уравнений параболического типа, которую в одномерном по отношению к пространственной координате случае можно записать в виде:

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \gamma_u u - \gamma_{L \rightarrow u} Lu + F_1 \\ \frac{\partial L}{\partial t} = D_L \frac{\partial^2 L}{\partial x^2} - \gamma_L L + F_2 \end{cases}, \quad 0 < x < l, \quad 0 < t \leq \bar{t}, \quad (3.1)$$

при $F_s(x, u) = \sum_{k=1}^K f_s(u) \exp\left(-\frac{(x - x_c^k)^2}{\sigma}\right)$,

$$f_1(u) = \alpha_u + \beta_u u^n / (u_{th}^n + u^n), \quad f_2(u) = \beta_L u^n / ((u_{th} + \varepsilon)^n + u^n),$$

граничные и начальные условия имеют вид:

$$u(0, t) = 0, \quad u(l, t) = 0, \quad L(0, t) = 0, \quad L(l, t) = 0, \quad (3.2)$$

$$u(x, 0) = 0, \quad L(x, 0) = 0 \quad (3.3)$$

где $u(x, t)$ – концентрация АНЛ, моль/л; $L(x, t)$ – концентрация фермента лактоказы, моль/л; l – линейный размер области, мм; \bar{t} – время наблюдения процесса, час.; $D_{АНЛ}$, D_L , γ_u , $\gamma_{L \rightarrow u}$, β_u , β_L , u_{th} – параметры модели, отвечающие за процессы диффузии и деградации субстанций, смысл и размерности которых будут определены далее; $F_s(x, u)$ – генерационные слагаемые, отвечающие определению численности сообщества бактерий и позицию колоний в области решения (всего K колоний, каждая из которых находится в точке с координатой x_c^k), моль/(л·час); σ – параметр распределения.

3.2.2 Двумерное представление модели «чувства кворума»

Соответственно, в двумерном случае область решения будет соответствовать некоторой плоскостной структуре (например, давать информацию о распространении субстанции на поверхности при росте бактериальных колоний в чашке Петри):

$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = D_u \Delta u - \gamma_u u - \gamma_{L \rightarrow u} L u + F_1, \\ \frac{\partial L}{\partial t} = D_L \Delta L - \gamma_L L + F_2, \end{cases} \quad 0 < x < l, \quad 0 < y < l, \quad 0 < t \leq \bar{t}, \quad (3.4)$$

с начальными условиями

$$u(x, y, 0) = 0, \quad L(x, y, 0) = 0, \quad 0 \leq x \leq l, \quad 0 \leq y \leq l \quad (3.5)$$

и граничными условиями Дирихле:

$$\begin{aligned} u(0, y, t) = 0, \quad u(l, y, t) = 0, \quad u(x, 0, t) = 0, \quad u(x, l, t) = 0, \\ L(0, y, t) = 0, \quad L(l, y, t) = 0, \quad L(x, 0, t) = 0, \quad L(x, l, t) = 0, \end{aligned} \quad (3.6)$$

где $F_s(x, y, u, t)$ – генерационные слагаемые, отвечающие за определение численности сообщества бактерий и позицию колоний в области решения:

$$F_s(x, y, t, u) = \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M f_s(u) \exp\left(-\frac{(x-x_c^i)^2 + (y-y_c^j)^2}{\sigma}\right), \quad s=1,2. \quad (3.7)$$

3.2.3 Авторская модификация математической модели процесса коммуникации бактерий

В систему (3.1) (и в систему (3.4) соответственно) включены генерационные слагаемые F_s , отвечающие за определение численности сообщества бактерий и позицию колоний x_c^k (где k – номер колонии) в области решения. В базовых математических моделях процесса коммуникации бактерий данные слагаемые определены с помощью функции Хилла и нормального распределения плотности бактериальной массы посредством априорной оценки максимально достижимой концентрации бактерий N_{max} .

Основная идея модификации базовых моделей заключается в следующем. В предлагаемой модификации модели в слагаемые, отвечающие за функцию источника, введем аппроксимирующую зависимость концентрации бактериальной массы от времени $N(t)$. Для наглядного сравнения диаграммы функционирования биосистемы при использовании данных подходов показаны на рисунке 3.3.

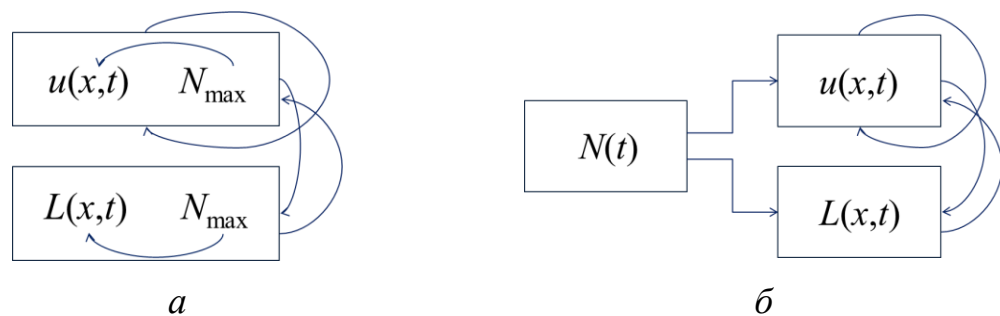


Рисунок 3.3 – Функциональные схемы базовой (а) и модифицированной (б) математических моделей, описывающих процесс коммуникации бактерий.

Таким образом, генерационные слагаемые (3.7) будут формализованы с помощью следующих соотношений:

$$F_s(x, y, t, u) = \frac{N(t)}{N_{\max}} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^M f_s(u) \exp\left(-\frac{(x-x_c^i)^2 + (y-y_c^j)^2}{\sigma}\right), \quad s=1,2, \quad (3.8)$$

Учитывая многофазный характер популяционной динамики микроорганизмов, для описания процессов увеличения и уменьшения (до определенного порогового значения) плотности бактериальной популяции введем в рассмотрение следующую функциональную зависимость (пример графической визуализации приведен на рисунке 3.4):

$$N(t) = K \left[1 + \left(\frac{K}{C_0} - 1 \right) \exp(-\mu(1-d \cdot t)(t-w)) \right]^{-1}, \quad \text{if } t \leq t_d, \quad (3.9)$$

$$N(t) = aK + bK \left[1 + \left(\frac{K}{C_0} - 1 \right) \exp(-\mu(1-d \cdot t)(t-w)) \right]^{-1}, \quad \text{if } t > t_d, \quad (3.10)$$

где K задает равновесную плотность биомассы; C_0 – начальное значение плотности бактерий; константы μ и d определяют темп динамики изменения численности популяции; a, b – численные параметры аппроксимации (обеспечивают гладкое поведение $N(t)$ при $t=t_d$); нормировочная константа N_{\max} вводится в модель для синхронизации размерностей.

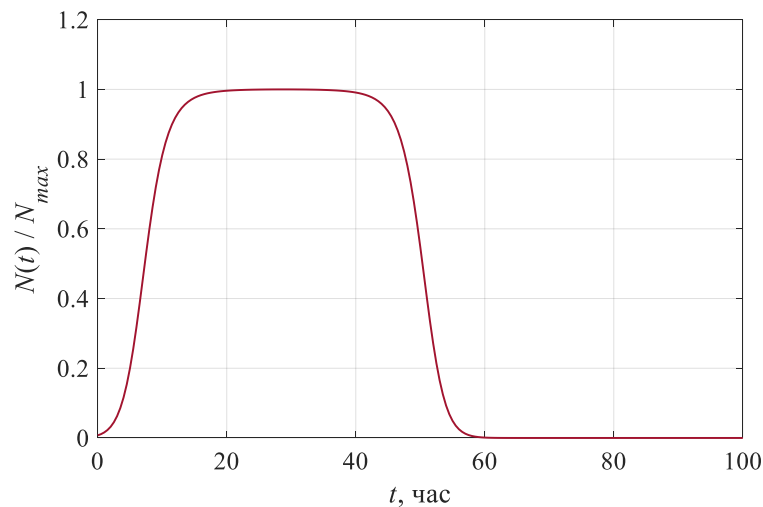


Рисунок 3.4 – Динамика изменения концентрации бактерий в течение времени наблюдения.

3.3 Неявная конечно-разностная схема решения одномерной задачи

Сконструируем вычислительную схему для реализации математической модели, а основе которой лежит одномерные по координате уравнения реакционно-диффузионного типа (3.1) на основе идеологии метода конечных разностей.

Введем в рассмотрение конечно-разностную сетку в пространственно-временной области:

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

где h – шаг по координате, который ассоциирован с переменной x и 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 искомым функций на втором временном слое базируется на стандартной неявной конечно-разностной схеме [41]:

$$\frac{L_i^2 - L_i^1}{\tau} = D_L \left(\frac{L_{i+1}^2 - 2L_i^2 + L_{i-1}^2}{h^2} \right) - \gamma_L L_i^2 + F_2(x_i, t^j, u_i^1), \quad (3.11)$$

$$\frac{u_i^2 - u_i^1}{\tau} = D_u \left(\frac{u_{i+1}^2 - 2u_i^2 + u_{i-1}^2}{h^2} \right) - \gamma_u u_i^2 - \gamma_{L \rightarrow u} u_i^2 L_i^2 + F_1(x_i, t^j, u_i^1). \quad (3.12)$$

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

$$\left[-\frac{D_L \tau}{h^2} \right] L_{i-1}^2 + \left[1 + 2\frac{D_L \tau}{h^2} + \gamma_L \tau \right] L_i^2 + \left[-\frac{D_L \tau}{h^2} \right] L_{i+1}^2 = L_i^1 + \tau F_2(x_i, t^j, u_i^1), \quad (3.13)$$

$$\begin{aligned} & \left[-\frac{D_u \tau}{h^2} \right] u_{i-1}^2 + \left[1 + 2\frac{D_u \tau}{h^2} + \gamma_u \tau + \gamma_{L \rightarrow u} \tau L_i^2 \right] u_i^2 + \left[-\frac{D_u \tau}{h^2} \right] u_{i+1}^2 = \\ & = u_i^1 + \tau F_1(x_i, t^j, u_i^1). \end{aligned} \quad (3.14)$$

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

$$\frac{3L_i^{j+1} - 4L_i^j + L_i^{j-1}}{2\tau} = D_L \left(\frac{L_{i+1}^{j+1} - 2L_i^{j+1} + L_{i-1}^{j+1}}{h^2} \right) - \gamma_L L_i^{j+1} + F_2(x_i, t^j, u_i^j), \quad (3.15)$$

$$\begin{aligned} \frac{3u_i^{j+1} - 4u_i^j + u_i^{j-1}}{2\tau} &= \\ &= D_u \left(\frac{u_{i+1}^{j+1} - 2u_i^{j+1} + u_{i-1}^{j+1}}{h^2} \right) - \gamma_u u_i^{j+1} - \gamma_{L \rightarrow u} u_i^{j+1} L_i^{j+1} + F_1(x_i, t^j, u_i^j). \end{aligned} \quad (3.16)$$

Далее трансформируем указанные конечно-разностные аппроксимации к следующему виду:

$$\begin{aligned} \left(-\frac{2\tau D_L}{h^2} \right) L_{i-1}^{j+1} + \left(3 + \frac{4\tau D_L}{h^2} + 2\tau \gamma_L \right) L_i^{j+1} + \left(-\frac{2\tau D_L}{h^2} \right) L_{i+1}^{j+1} &= \\ = 4L_i^j - L_i^{j-1} + 2\tau F_2(x_i, t^j, u_i^j), \end{aligned} \quad (3.17)$$

$$\begin{aligned} \left(-\frac{2\tau D_u}{h^2} \right) u_{i-1}^{j+1} + \left(3 + \frac{4\tau D_u}{h^2} + 2\tau \gamma_u + 2\tau \gamma_{L \rightarrow u} L_i^{j+1} \right) u_i^{j+1} + \left(-\frac{2\tau D_u}{h^2} \right) u_{i+1}^{j+1} &= \\ = 4u_i^j - u_i^{j-1} + 2\tau F_1(x_i, t^j, u_i^j). \end{aligned} \quad (3.18)$$

Граничные и начальные условия также включаются в итоговую систему уравнений:

$$u_1^j = 0, u_{N+1}^j = 0, L_1^j = 0, L_{N+1}^j = 0, j = \overline{1, M+1}, u_i^1 = 0, L_i^1 = 0, i = \overline{1, N+1}. \quad (3.19)$$

Итоговая схема является абсолютно устойчивой, имеет второй порядок точности по координате и времени, безусловно монотонна.

При реализации модели с учетом внешнего искусственного добавления концентрации энзимов или аминокислоты, алгоритм модифицируется на основе проверки условия о достижении определенного момента времени, при котором изменения концентрации соответствующей субстанции.

При реализации модифицированной модели с учетом присутствия фазы деградации, изменению подлежит лишь задание функции источника.

Программная реализация алгоритма проведена в ППП Matlab.

Система линейных алгебраических уравнений для каждого временного слоя решается методом прогонки.

Работа программного приложения верифицирована с использованием тестовых задач, для которых априорно известны аналитические решения.

3.4 Конечно-разностная схема расщепления для реализации 2D моде-

ли

Для численной реализации двумерной модели воспользуемся конечно-разностной схемой расщепления, а именно – схемой метода переменных направлений Письмена-Рэчфорда [41].

Введем в рассмотрение W_{h_1, h_2}^t – прямоугольную конечно-разностную сетку в двумерной области решения:

$$W_{h_1, h_2}^t = \{x_i = (i-1)h_1, i = \overline{1, N+1}, y_j = (j-1)h_2, j = \overline{1, M+1}, t^k = (k-1)t, k = \overline{1, K+1}\},$$

где h_1, h_2 – шаги по пространственным координатам x и y ; τ – шаг по времени t ; N, M, K – число разбиений по пространственным переменным и по времени.

Поскольку в правой части исходных уравнений присутствуют нелинейные слагаемые, для уточнения вычислительного процесса и обеспечения заявленного порядка аппроксимации, введем дополнительно в схему итерационный процесс на каждом временном слое. Согласно методике переменным направлений, на первом полушаге по времени $k+1/2$ для $i = 2, 3, \dots, N, j = 2, \dots, M, k = 1, 2, \dots, K$, получим:

$$\begin{aligned} & \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} v_{i,j}^{(s)} + \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial}{\partial y} v_{i,j}^{(s)} + \frac{t w_{i,j}^{k+1/2}}{2} \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} v_{i,j}^{(s)} + \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial t} \frac{\partial}{\partial y} v_{i+1,j}^{(s)} \\ & = \frac{D t}{2 h_2^2} \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} v_{i,j-1}^k - 2 v_{i,j}^k + v_{i,j+1}^k \frac{\partial}{\partial x} \frac{\partial}{\partial y} \frac{t}{2} F(x_i, y_j, v_{i,j}^{(s-1)}), \end{aligned} \quad (3.20)$$

где последовательность итераций $v_{i,j}^{(s)}$ сходится к значению $v_{i,j}^{k+1/2}$, начиная с $v_{i,j}^{(1)} = v_{i,j}^k$; общие обозначения соответствуют: $D=D_L, w_{i,j}^{k+1/2} = g_L$ для второго уравнения системы (определяющего концентрацию фермента лактоназы) и $D=D_u, w_{i,j}^{k+1/2} = g_U L_{i,j}^{k+1/2}$ – первому, для расчета концентрации аминокислоты.

Система (3.20) на первом полушаге по времени решается методом прогонки с учетом начальных и граничных условий:

$v_{i,j}^1 = 0, i = 1, 2, \dots, N + 1, j = 1, 2, \dots, M + 1, v_{1,j}^k = 0, v_{N+1,j}^k = 0, j = 1, 2, \dots, M + 1, k = 1, 2, \dots, K + 1$, и $v_{i,1}^k = 0, v_{i,M+1}^k = 0, i = 1, 2, \dots, N + 1, k = 1, 2, \dots, K + 1$.

Сконструируем аналогично вторую подсхему на полушаге $k + 1$.

$$\begin{aligned} & \frac{\ddot{\mathbb{K}}}{\mathbb{K}} \frac{Dt}{2h_2^2} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}}^{(k+1)}_{i,j-1} + \frac{\ddot{\mathbb{K}}}{\mathbb{K}} + \frac{Dt}{2h_2^2} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}}^{(k+1)}_{i,j} + \frac{\ddot{\mathbb{K}}}{\mathbb{K}} \frac{Dt}{2h_1^2} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}}^{(k+1)}_{i,j+1} \\ & = \frac{Dt}{2h_1^2} \frac{\ddot{\mathbb{K}}}{\mathbb{K}}^{k+1/2}_{i-1,j} - 2v_{i,j}^{k+1/2} + v_{i+1,j}^{k+1/2} \frac{\mathbb{Ш}}{\mathbb{Б}} \end{aligned} \quad (3.20)$$

для $i = 2, 3, \dots, N, j = 2, \dots, M, k = 1, 2, \dots, K$.

Сконструированная схема имеет второй порядок аппроксимации по отношению к пространственным переменным и времени $\mathcal{O}(h_1^2 + h_2^2 + t^2)$. Программная реализация алгоритма проведена в ППП Matlab.

3.5 Решение прикладной задачи с использованием возможностей COMSOL Multiphysics

Современные системы конечно-элементного инженерного анализа (COMSOL Multiphysics, ANSYS, NASTRAN и др.) позволяют эффективно и без рутинных процедур программирования решать задачи в стандартных дифференциальных постановках. В связи с чем, вторым аспектом настоящего исследования является использование системы конечно-элементного моделирования для компьютерной реализации модели процесса коммуникации бактерий. Таким образом, целью данного этапа работы является развитие модели коммуникации бактерий на основе введения закона многофазной популяционной динамики и реализация этой модели на платформе COMSOL Multiphysics для проведения вычислительных экспериментов.

Для реализации математической модели используем также инструментальные возможности пакета прикладных программ COMSOL Multiphysics v5.1. Пакет конечно-элементного моделирования COMSOL позволяет решать задачи в дифференциальных постановках методом конечных элементов и обладает

важным преимуществом по сравнению со многими аналогами (например, пакетом ANSYS) – исследователю всегда доступно в явном виде управление уравнениями и краевыми условиями, описывающими процесс. Процесс « сборки » и реализации модели на платформе COMSOL включает следующие шаги.

1. Постановка задачи моделирования с помощью мастера создания моделей (пользователю доступны для выбора: размерность пространства для компонент решения, тип уравнения, режим исследования (нестационарный ли стационарный)). В настоящей работе использована коэффициентная форма при решении задачи общего вида из раздела «Математика».

2. Инициализация параметров математической модели. Следующий рисунок 3.5 демонстрирует данный этап реализации модели.

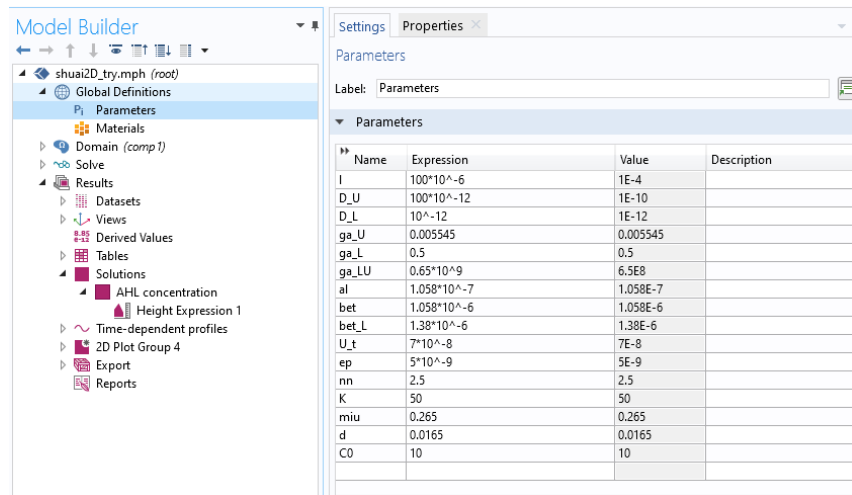


Рисунок 3.5 – Вид формы инициализации параметров модели в пакете COMSOL

3. Задание геометрии модели – инициализируется (или импортируется) геометрический примитив, ассоциированный с областью решения. В нашем случае это одномерная область с линейным размером l , заданным в микрометрах.

4. Спецификация основных уравнений модели. Следующий рисунок 3.6 наглядно показывает этот этап.

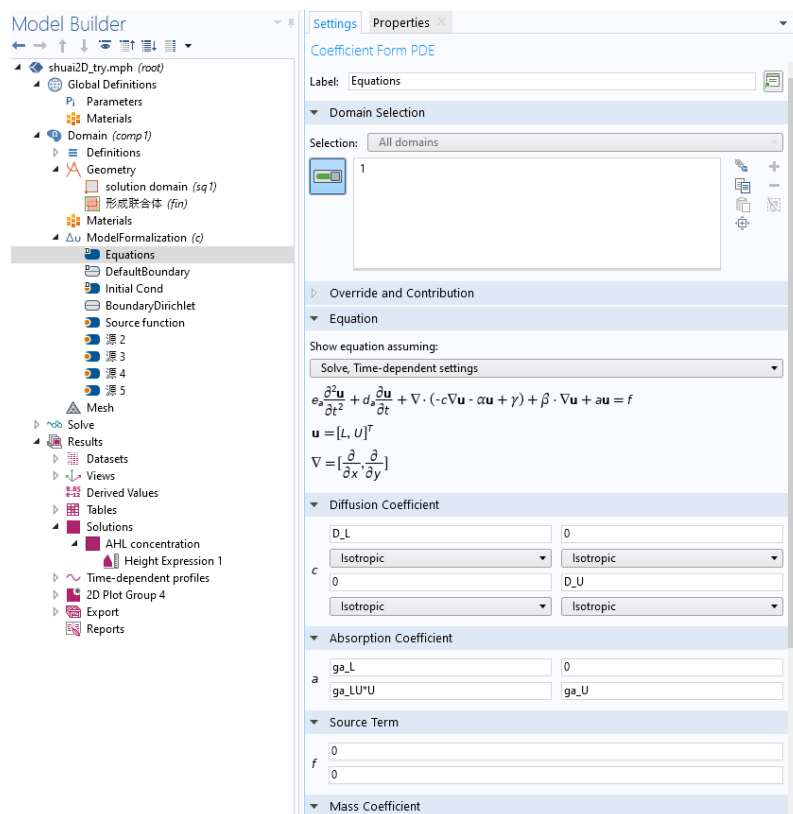


Рисунок 3.6 – Спецификация уравнений

5. Определение начальных, граничных условий и функции источника (проведены в полном соответствии с постановкой задачи).
6. Разбиение модели на простейшие элементы.
7. Запуск работы солвера.
8. Вывод результатов – определение специфики средств визуализации для представления результатов вычислений. В нашем случае – это пространственно-временные распределения концентраций АНЛ и лактоназы, временные профили этих субстанций, вычисленные в фиксированных точках расчетной области и двумерные распределения концентраций АНЛ и лактоназы (при реализации 2D модели).

3.6 Вычислительные эксперименты и анализ результатов

Для проведения вычислительных экспериментов требуется инициализация параметров математической модели. Обозначения, единицы измерения для переменных и параметров рассматриваемой модели представлены в таблице 3.1.

Численные значения параметров базовой модели установлены для вида бактерий *P. putida* (заимствованы из работы [37-40]), значения параметров модели популяционного роста установлены эмпирически в соответствии с данными микробиологических наблюдений [50-52].

Таблица 3.1 – Переменные и параметры математической модели

Переменная/ параметр	Описание	Значение / единица изме- рения
u	концентрация аминокислоты	моль/л
L	концентрация фермента лактоназы	моль/л
l	линейный размер объекта	100 мкм
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
γ_u	абиотическое (обусловленное внешними факторами) снижение скорости образования аминокислоты	0.005545 1/час
$\gamma_{L \rightarrow u}$	скорость деградации аминокислоты за счет действия лактоназы	$0.65 \cdot 10^9$ л/(моль·час)
γ_L	абиотическое снижение скорости образования лактоназы	0.5 1/час
α_u	базовая производительность аминокислоты	$1.058 \cdot 10^{-7}$ моль/(л·час)
β_u	производительность аминокислоты	$1.058 \cdot 10^{-6}$ моль/(л·час)
β_L	продуцирование лактоназы	$1.38 \cdot 10^{-6}$ моль/(л·час)
u_{th}	пороговое значение концентрации аминокислоты	70 нмоль/литр
n	параметр (закон Хилла)	2.5
ε	параметр, отвечающий за запаздывание	$5 \cdot 10^{-9}$ нмоль/л
K	максимальная концентрация	50 г/л
d	скорость затухания	0.0165 час ⁻¹
μ	темп роста колоний	0.264 час ⁻¹
K_0	начальная концентрация бактерий	10 г/л
N_{max}	максимальная концентрация	50 г/л
a	параметр аппроксимации	0.4663
b	параметр аппроксимации	0.5

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 $t \gg 10$ часов 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. В данном случае воспользуемся одномерной моделью. Данные симуляции получены на основе авторской программной реализации модели в ППП Matlab.

Для определенности вычислительный эксперимент проведем для трех бактериальных колоний, расположенных в фиксированных позициях – 25 мкм, 50 мкм, 75 мкм. Время наблюдения установим 50 часов. Для анализа результатов визуализируем профили распределения концентрации аминокислоты и лактоназы в центральной позиции 50 мкм с течением времени.

Результаты компьютерного моделирования представлены на рисунках 3.7 и 3.8. Зависимость концентрации аминокислоты АНЛ характеризуется фазой роста, обусловленной выделением соответствующей субстанции в процессе жизнедеятельности бактерий (рисунки 3.7 а и 3.8 а). Далее следует фаза спада, вызванная естественной деградацией аминокислоты за счет выработки фермента лактоназы (рисунки 3.7 б и 3.8 б) самой биосистемой. После чего значения двух субстанций релаксируют к определенному уровню.

Для варианта реализации математической модели с учетом периода уменьшения численности популяции, согласно введенному выражению, мы можем наблюдать дальнейшее уменьшение концентраций аминокислоты и лак-

тоназы, соответствующее естественной фазе снижения численности бактериального сообщества.

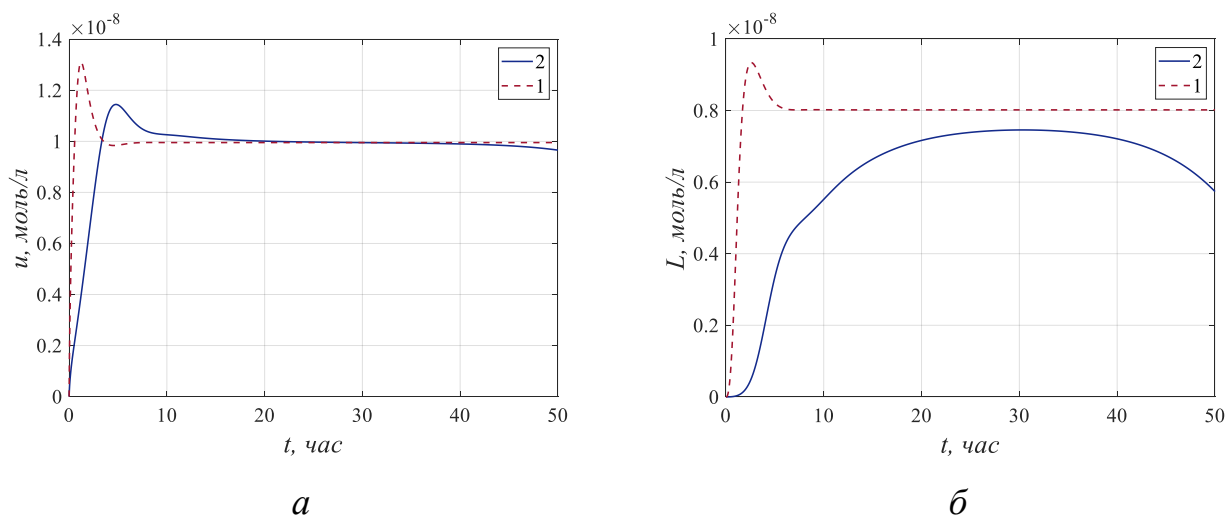


Рисунок 3.7 – Вычисленные профили распределения концентрации АНЛ $u(t)$ – *а* и лактоназы $L(t)$ – *б* с течением времени (1 – базовая модель, 2 – модифицированная), в центральной точке области решения $x=L/2$.

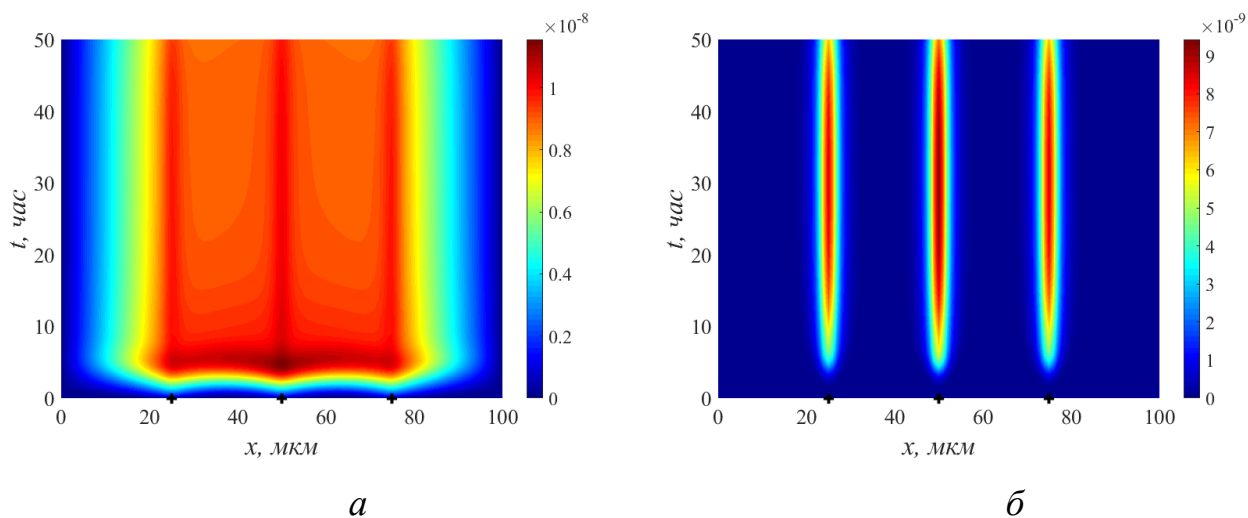


Рисунок 3.8 – Результаты вычислительного эксперимента: пространственно-временные зависимости распределения концентрации АНЛ – *а* и лактоназы – *б* с течением времени (модифицированная модель).

В данном случае мы можем заключить, что в период времени до 10 часов состояние системы («уровень» кворума) характеризуется взаимным влиянием концентрации АНЛ и деградирующего фермента лактоназы. Подобное влияние

обусловлено механизмом отрицательной обратной связи, введенным в концепцию модели. В последующем временном интервале уровень концентрации АНЛ определяется уже особенностями популяционной динамики, в частности, деградацией численности микроорганизмов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в магистерской диссертации представлен результат разработки и реализации модифицированной реакционно-диффузионной модели коммуникации бактериального сообщества с учетом рассмотрения расширенного жизненного цикла биосистемы. Все результаты, описанные в магистерской диссертации, достаточно полно освещены в авторских публикациях [53-60].

Формализация многофазного характера популяционной динамики микроорганизмов введена в модель коммуникации бактерий на основе модификации генерационного слагаемого, учитывающего возможные процессы увеличения и уменьшения до определенного порогового значения плотности бактериальной популяции.

Предложены вычислительные схемы, основанные на применении конечно-разностных схем, предназначенных для решения уравнений с частными производными параболического типа. Итоговые схемы являются абсолютно устойчивой, имеют второй порядок точности по координате и времени.

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.

Проведена серия вычислительных экспериментов по исследованию поведения динамических характеристик процесса коммуникации бактерий при искусственном добавлении концентрации аминокислоты и фермента лактоназы. Установлено, что при использовании подобной методики, например, для искусственного подавления кворума, требуется учитывать наличие обратной связи

между соединениями. Поэтому прогнозирование уровня кворума на основе математических моделей способствует предотвращению нежелательных эффектов.

Пакет COMSOL Multiphysics предоставляет эффективные инструменты для реализации модели коммуникации бактериального сообщества и проведения вычислительных экспериментов. Вычислительные эксперименты на примере бактериального вида *P. putida* позволяют заключить, что уровень межклеточной коммуникации снижается естественным образом при уменьшении численности популяции. Тем не менее, при восстановлении условий жизнедеятельности бактерий и релаксации численности популяции к определенному уровню, взаимно конкурирующие процессы увеличения и уменьшения концентрации AHL, приводят к слабым флуктуациям этой субстанции относительно базового уровня. Естественным направлением развития данной модели является учет пространственно-временного распределения биомассы при численной оценке концентраций AHL и лактоназы, характеризующих чувство кворума у грамм-отрицательных бактерий.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- 1 Otten, D. Mathematical Models of Reaction Diffusion Systems, their Numerical Solutions and the Freezing Method with Comsol Multiphysics / D. Otten – Bielefeld: Bielefeld University (Germany), 2010 – 77 p.
- 2 Montecinos, G.I. Numerical methods for advection-diffusion-reaction equations and medical applications / G.I. Montecinos: PhD thesis – University of Trento, 2014. – 161 p.
- 3 Братусь, А.С. Динамические системы и модели биологии / А.С. Братусь, А.С. Новожилов, А.П. Платонов – Москва: ФИЗМАТЛИТ, 2010. – 436 с.
- 4 Ризниченко, Г.Ю. Лекции по математическим моделям в биологии– Регулярная и хаотическая динамика / Г.Ю. Ризниченко – Ижевский институт компьютерных исследований, 2010. – 232 с.
- 5 Magni, P. A mathematical model to study the effects of drugs administration on tumor growth dynamics / P. Magni, M. Simeoni, I. Poggesi, M. Rocchetti, G. De Nicolao // Mathematical Biosciences, 2006. – V. 200. – Issue 2 (10) – P. 127-151.
- 6 Whitehead, N.A. Quorum sensing in Gram-negative bacteria / N.A. Whitehead, A.M.L. Barnard, H. Slater, N.J.L. Simpson, G.P.C. Salmond // FEMS Microbiol. Rev., 2001. – V. 25. – P. 365-404.
- 7 Williams P. Look who's talking: communication and quorum sensing in the bacterial world / P. Williams, K. Winzer, W.C. Chan, M. Camara // Philosophical Transactions of the Royal Society, 2007. – V. 362 (1). – P.1119-1134.
- 8 Jiang, Q. Quorum Sensing: a prospective therapeutic target for bacterial diseases. / Q. Jiang, J. Chen, C. Yang, Y. Yin, K. Yao // BioMed. Research Int., 2019. – No 7. – P. 1-15.
- 9 Yajima, A. Recent progress in the chemistry and chemical biology of microbial signaling molecules: quorum-sensing pheromones and microbial hormones / A. Yajima // Tetrahedron Letters, 2014. – V. 55. – No 17. – P. 2773-2780.

10 Rutherford, S. T. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control / S. T. Rutherford, B. L. Bassler // Cold Spring Harb. Perspect. Med., 2012. – V. 2. – P. a012427.

11 Ananda, M. Quorum quenching of *Bacillus cereus* INT1c against *Pseudomonas syringae* / M. Ananda, I. Rusmana, A. Akhdiya // IOP Conf. Series: Journal of Physics Conf. Series, 2019. – V. 1277. – P. 012010.

12 Bhardwaj, A.K. Bacterial quorum sensing inhibitors: attractive alternatives for control of infectious pathogens showing multiple drug resistance. Recent Pat / A.K. Bhardwaj, K. Vinothkumar, N. Rajpara // Antiinfect. Drug Discov., 2013. – V. 8. – No 1. – P. 68-83.

13 Saurav, K. In search of alternative antibiotic drugs: Quorum-quenching activity in sponges and their bacterial isolates. / K. Saurav, R. Bar-Shalom, M. Haber, I. Burgsdorf, G. Oliviero, V. Costantino, D. Morgenstern, L. Steindler // Frontiers in Microbiology, 2016. – V. 7. – P. 416.

14 Lansbury, L. Co-infections in people with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. / L Lansbury, B Lim, V Baskaran, WS. Lim // J Infect., 2020. – V. 81. – No 2. – P. 266-275.

15 Wu, X. Comparative genomics and functional analysis of niche-specific adaptation in *Pseudomonas putida*. / X. Wu, S. Monchy, S. Taghavi, W. Zhu, J. Ramos, et al. // FEMS Microbiol Rev., 2011. – V. 35. – No 2. – P. 299-323.

16 Dogan, N. M. Chromium(VI) bioremoval by *Pseudomonas bacteria*: role of microbial exudates for natural attenuation and biotreatment of Cr(VI) contamination. / N. M. Dogan, C .Kantar, S.Gulcan, C. J .Dodge, B.C. Yilmaz, et al. // Environ Sci Technol., 2011. – V. 45. – No 6. – P. 2278-85.

17 Tang, H. Genome sequence of *Pseudomonas putida* strain B6-2, a super degrader of polycyclic aromatic hydrocarbons and dioxin-like compounds / H .Tang, H .Yu, Q. Li, X .Wang, Z .Gai, et al. // J Bacteriol., 2011. – V.193. – No 23. – P. 6789-6790.

18 Fernandez, M. Analysis of the pathogenic potential of nosocomial *Pseudomonas putida* strains / M. Fernandez, M. Duque, M. Porcel, J. de la Torre, M.A.

Molina-Henares, A. Daddaoua, M.A. Llamas, A. Roca, V. Carriel, I. Garzon, J.L. Ramos, M. Alaminos // *Frontiers in Microbiology*, 2015. – V. 6. – P. 871.

19 Yomoda S, Okubo T, Takahashi A, Murakami M, Iyobe S Presence of *Pseudomonas putida* strains harboring plasmids bearing the metallo-beta-lactamase gene bla(IMP) in a hospital in Japan / S. Yomoda, T. Okubo, A. Takahashi, M. Murakami // *Iyobe S J Clin Microbiol.*, 2003. – V. 41. – No 9. – P. 4246-4251.

20 Fekete, A. Dynamic regulation of N-acyl-homoserine lactone production and degradation in *Pseudomonas putida* IsoF. FEMS / A. Fekete, C. Kuttler, M. Rothballer, B. A. Hense, D. Fischer, K. Buddrus-Schiemann, M. Lucio, J. Muller, P. Schmitt-Kopplin, A. Hartmann. // *Microbiology Ecology*, 2011. – V. 72. – No 1. – P. 22-34.

21 Goryachev, A. B. Understanding bacterial cell-cell communication with computational modelling / A. B. Goryachev // *Chem. Rev.*, 2011. – V. 111. – No 1. – P. 238-250.

22 Pérez-Velázquez, J. Mathematical modelling of bacterial quorum sensing: a review / J. Pérez-Velázquez, M. Gölgeli, R. García-Contreras // *Bulletin of Mathematical Biology*, 2016. – V. 78. – No 8. – P. 1585-1639.

23 James, S. Luminescence control in the marine bacterium *Vibrio fischeri*: an analysis of the dynamics of lux regulation./ S. James, P. Nilsson, G. James, S. Kjelleberg, T. Fagersotrm // *J. Mol. Biol.*, 2000. – V. 296. – No 4. – P. 1127-1137.

24 Kuttler, C. The interplay of two quorum sensing regulation systems of *Vibrio fischeri* / C. Kuttler, B.A. Hense, // *J. Theor. Biol.*, 2008. –V. 251. – No 1. – P. 167-180.

25 Anguige, K. Mathematical modelling of therapies targeted at bacterial quorum sensing. / K. Anguige, J. R. King, J. P. Ward, P. Williams // *Math Biosci.*, 2004. – V. 192. – No 1. – P. 39-83.

26 Karlsson, D. Modeling the regulation of the competence-evoking quorum sensing network in *Streptococcus pneumoniae* / D. Karlsson, S. Karlsson, E. Gustafsson, B.H. Normark, P. Nilsson // *BioSystems*, 2007. – V. 90. – No 1. – P. 211-223.

- 27 Li, J. A stochastic model of Escherichia coli ai-2 quorum signal circuit reveals alternative synthesis pathways / J. Li, L. Wang, Y. Hashimoto, C.Y. Tsao, T. K. Wood, J. J. Valdes, E. Zafiriou, W. E. Bentley // *Mol Syst Biol.*, 2006. – V. 2. – P. 67-78.
- 28 Chopp, D. L. The dependence of quorum sensing on the depth of a growing biofilm / D. L. Chopp, M. J. Kirisits, B. Moran, M. R. Parsek // *Bull Math Biol.*, 2003. – V. 65. – No 6. – P. 1053-1079.
- 29 Dockery, J. D. A mathematical model for quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* / J. D. Dockery, J. P. Keener // *Bull. Math. Biol.*, 2000. – V. 63. – No 1. – P. 95-116.
- 30 Ward, J. P. Mathematical modelling of quorum sensing in bacteria / J. P. Ward, J. R. King, A. J. Koerber, P. Williams, J. M. Croft, R. E. Sockett // *IMA J Math Appl Med Biol.*, 2001. – V. 18. – No 3. – P. 263-292.
- 31 Hense, B. A. Core principles of bacterial autoinducer systems / B. A. Hense, M. Schuster // *Microbiol Mol Biol Rev.*, 2015. – V. 79. – No 1. – P. 153-169.
- 32 Kuttler, C. The interplay of two quorum sensing regulation systems of *Vibrio fischeri* / C. Kuttler, B.A. Hense // *J. Theor. Biol.*, 2008. – V. 251. – P. 167-180.
- 33 Muller, J. Cell-cell communication by quorum sensing and dimension-reduction / J. Muller, A. Hartmann, C. Kuttler, B. A. Hense, M. Rothballer // *Journal of Mathematical biology*, 2006. – V. 53. – P. 672-702.
- 34 Barbarossa, M.V. A delay model for quorum sensing of *Pseudomonas putida* / M. V. Barbarossa, C. Kuttler, A. Fekete, M. Rothballer // *Biosystems*, 2010. – V. 102. – №. 23. –P. 148-156.
- 35 Weber, M. Dynamics of the quorum sensing switch: stochastic and non-stationary effects / M. Weber, J. Buceta // *BMC Syst Biol*, 2013. – V. 7 (6) – P. 1-15.
- 36 Fagerlind, M.G. Modeling the effect of acylated homoserine lactone antagonists in *Pseudomonas aeruginosa* / M. G. Fagerlind, P. Nilsson, M. Harlén, et al. // *Bio Systems*, 2005. – V. 80. – No 2. – P. 201-213.

37 Kuttler, Ch. Reaction-diffusion equations and their application on bacterial communication / Ch. Kuttler // In: Handbook of Statistics (Chapter 4), 2017. – V. 37. – P. 55-91.

38 Kuttler, C. Computer simulation of communication in bacterial populations under external impact of signal-degrading enzymes/ C. Kuttler, A. Maslovskaya // In: Proc. of the CEUR “Workshop Proceedings”, 2020. – V. 2783. – P. 163-179.

39 Kuttler, C. Wave effects in stochastic time lagging reaction-diffusion model of quorum-sensing in bacterial populations / C. Kuttler, A. Maslovskaya // In: Proc. of the IEEE, “Days on Diffraction”, 2020. – P. 62-67.

40 Kuttler, C. A. Hybrid stochastic fractional-based approach to modeling bacterial quorum sensing / C. Kuttler, A. Maslovskaya // Applied Mathematical Modelling, 2020. – V. 93. – P. 360-375.

41 Формалев, В.Ф. Численные методы / Формалев, В.Ф., Ревизников Д.Л. – М.: Физматлит, 2004. – 400 с.

42 Morton, K.W. Numerical Solution of Convection-Diffusion Problems/ K.W. Morton – London: Chapman & Hall., – 1996. – P. 75-111.

43 Петров И.Б. Лекции по вычислительной математике / И.Б. Петров, А.И. Лобанов – М.: Бином, 2006. – 524 с.

44 Самарский, А.А. Численные методы решения задач конвекции-диффузии / А.А. Самарский, П.Н. Вабищевич. Изд. стереотип. – М.: Книжный дом «ЛИБРОКОМ», 2015. – 248 с.

45 Яненко, Н.Н. Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики / Н.Н. Яненко – Новосибирск: Наука, 1967. – 197 с.

46 Красников, Г.Е. Моделирование физических процессов с использованием пакета Comsol Multiphysics / Г.Е. Красников, О.В. Нагорнов, Н.В. Старостин – М.: Изд-во МИФИ, 2012. – 184 с.

47 Обзор версии 5.3А COMSOL Multiphysics. Исследования и решатели COMSOL Multiphysics [Электронный ресурс]: <https://www.comsol.ru/release/5.3a/studies-and-solvers>

48 Peter S. Genomic characterization of clinical and environmental *Pseudomonas putida* group strains and determination of their role in the transfer of antimicrobial resistance genes to *Pseudomonas aeruginosa* / S. Peter, P. Oberhettinger, L. Schuele, A. Dinkelacker, W. Vogel, D. Dorfel, D. Bezdan, S. Ossowski, M. Marschal, J. Liese, M. Willmann // BMC Genomics., 2017. – V. 18. – P. 859 (11).

49 Llorens J. M. N. Stationary phase in gram-negative bacteria / Juana Maria Navarro Llorens, Antonio Tormo, Esteban Martinez-Garcia // FEMS Microbiol. Rev., 2010. – V. 34. – P. 476-495.

50 Minar, J. The discoverer of the logistic curve / J. Minar, P. Verhulst // Human Biology, 1933. – V. 5. – No 4. – P. 673-689.

51 Peleg, M. Microbial growth curves: what the models tell us and what they cannot. / M. Peleg, M.G. Corradini // Crit Rev Food Sci Nutr., 2011. – V. 51. – No 10. – P. 917-945.

52 Shen N. The kinetic study on the production of hydantoinase and n-carbamoylase by *Pseudomonas JS-01* / N. Shen, M. Jiang, P. Wei // Journal of Nanjing University of Chemical Technology., 2001. – V. 23. – No 3. – P. 36-39 (in Chinese).

53 Шуай И. Реализация диффузионно-дрейфовой модели коммуникации бактерий в условиях внешнего воздействия ферментных ингибиторов // «День науки»: материалы XXIX научной конференции Амурского государственного университета (23-25 ноября 2020 г., Благовещенск). – Благовещенск: типография АмГУ, 2021. – С. 53-54.

54 Шуай И. Реакционно-диффузионная модель коммуникации бактерий с учетом вариации закона популяционного роста / И. Шуай, А. П.Хмелёв, А. Г. Масловская // Вестник АмГУ, серия «Естественные и экономические науки», – 2021. – Вып. 93. – С. 14 – 23.

55 Шуай И. Моделирование коммуникации бактерий в условиях естественной деградации и внешнего ферментного воздействия / И. Шуай // Молодёжь XXI века: шаг в будущее: материалы XXII региональной научно-

практической конференции (20 мая 2021 года) – Благовещенск: Изд-во БГПУ, 2021. – С. 680-681.

56 Шуай И. Вычислительная схема для решения полулинейных реакционно-диффузионных уравнений в задаче моделирования бактериальной коммуникации / И. Шуай // Материалы XXX научной конференции Амурского государственного университета «День науки» – Благовещенск, 2021. – С. 52 – 53.

57 Yixuan Shuai, Масловская А.Г. Реакционно-диффузионная модель коммуникации бактерий с учетом вариации закона популяционного роста: реализация на платформе COMSOL Multiphysics / Shuai Yixuan, А. Г. Масловская// Сборник материалов IX Международной научной конференции, посвященной 85-летию профессора В.И. Потапова, – Омск, 2021. – С. 85 – 88.

58 Kuttler, С. Моделирование коммуникации популяции бактерий в расширенном диапазоне жизненного цикла: реализация в Comsol Multiphysics / С. Kuttler, А. Г. Масловская, Shuai Yixuan // Актуальные проблемы прикладной математики, информатики и механики: сборник трудов Международной научной конференции, Воронеж, 13-15 декабря 2021 г. – Воронеж, 2022. – С. 245 – 252.

59 Хмелев, А.П. Компьютерное моделирование динамики популяции патогенных бактерий при вариации режимов многократного ингибирования / А. П. Хмелев, Шуай И., А. Г. Масловская // Вестник АмГУ, серия «Естественные и экономические науки», 2022. – Т. 97. – С. 20 – 29.

60 Шуай И. Компьютерная реализация 2D-модели коммуникации бактерий в расширенном диапазоне жизненного цикла популяции / И. Шуай // Молодёжь XXI века: шаг в будущее: материалы XXII региональной научно-практической конференции (24 мая 2022 года) – Благовещенск: Изд-во ДальГАУ, 2022. – С. 229-231.