

УДК 51-76+004.942

**Шевкун Иван Александрович**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

*E-mail:* [smallwood13@mail.ru](mailto:smallwood13@mail.ru)

**Масловская Анна Геннадьевна**

Амурский государственный университет

г. Благовещенск, Россия

*E-mail:* [maslovskayaag@mail.ru](mailto:maslovskayaag@mail.ru)

**Shevkun Ivan Alexandrovich**

Amur State University

Blagoveshchensk, Russia

*E-mail:* [svsalmiyanov@mail.ru](mailto:svsalmiyanov@mail.ru)

**Maslovskaya Anna Gennadievna**

Amur State University

Blagoveshchensk, Russia

*E-mail:* [maslovskayaag@mail.ru](mailto:maslovskayaag@mail.ru)

**ВАРИАЦИЯ МОДЕЛЕЙ ДЕНДРИТОПОДОБНОЙ МОРФОЛОГИИ  
БАКТЕРИАЛЬНЫХ КУЛЬТУР: ЧИСЛЕННАЯ РЕАЛИЗАЦИЯ  
В РАМКАХ РЕАКЦИОННО-ДИФфуЗИОННОГО ПРИБЛИЖЕНИЯ**

**VARIATION OF DENDRITE MORPHOLOGY MODELS  
OF BACTERIAL CULTURES: NUMERICAL IMPLEMENTATION  
IN THE FRAMEWORK OF THE REACTION-DIFFUSION APPROACH**

*Аннотация. В работе представлен результат численной реализации реакционно-диффузионной модели формирования дендритоподобных структур бактериальных колоний, выращенных на питательных средах. Основными характеристиками биосистемы является концентрация биомассы и питания. Математическая модель формализуется в виде начально-краевой задачи для системы нелинейных уравнений с частными производными параболического типа. Сконструирован вычисленный алгоритм на основе метода конечных разностей. Проведены вычислительные эксперименты по визуализации различных типов пространственного распределения биомассы в условиях вариации значений управляющих параметров модели.*

*Abstract. The paper describes numerical implementation results for the reaction-diffusion model of the dendrite structures formation of bacterial colonies grown on nutrient media. The main characteristics of the biosystem are represented by concentrations of biomass and nutrition. The mathematical model is formalized as an initial-boundary value problem for a system of nonlinear parabolic partial differential equations. A numerical algorithm based on the finite difference method is derived. Computational experiments were performed to visualize various types of spatial distribution of biomass under conditions of variation in values of control parameters of the model.*

**Ключевые слова:** бактериальная колония, дендритоподобная структура, бактериальный рост, модель «реакция-диффузия», неявная конечно-разностная схема, вычислительный эксперимент.

**Key words:** bacterial colony, dendrite structure, bacterial growth, reaction-diffusion model, implicit finite difference scheme, computational experiment.

DOI: 10.22250/20730268\_2023\_101\_30

### Введение

Математическая биология и *in silico*-исследования являются сравнительно новыми, перспективными и интенсивно развивающимися направлениями современного научного знания. Важную часть данной отрасли наук занимают исследования объектов микромира (и бактериальных популяций в частности) с применением средств и методов математического моделирования, а также технологии вычислительного эксперимента.

Один из классических методов микробиологической диагностики представлен выделением чистых культур микроорганизмов и их выращиванием в лабораторных условиях с использованием специальных субстратов – питательных сред. Данный метод используют для выявления инфекционных заболеваний, отслеживая все процессы микроорганизмов – питание, дыхание, размножение и определяя видовую и типовую принадлежность микроорганизмов. В лабораторных условиях следует учитывать следующие факторы, влияющие на процесс роста бактерий: питательная среда, на которой будет формироваться бактериальная колония; факторы роста – питательные вещества или нутриенты; стерильные емкости и инструменты; дополнительное оборудование для поддержания условий культивации (температура, влажность и т.д.). Варьирование этих факторов может воздействовать на процесс роста бактериальных культур, в том числе на геометрическую форму образовавшихся колоний [1–5].

Процесс эволюции бактериальных популяций на питательных средах стал интересным объектом междисциплинарных исследований. В настоящее время известны различные подходы к математическому моделированию бактериального роста: детерминированные модели (использующие аппарат дифференциальных уравнений), стохастические модели (симуляции методом Монте-Карло), агентное моделирование (на основе клеточных автоматов и метода частиц) [6–7]. В настоящей работе акцент сделан на использовании детерминированного подхода. Дифференциальные модели представляют один из наиболее изученных и апробированных классов моделей. Наиболее известными, описываемыми обыкновенными дифференциальными уравнениями, являются модели Моно [8] и Друпэ [9]. В числе важнейших на основе уравнений в частных производных выделим класс моделей типа «реакция – диффузия»: модель Фишера [10–11], модель Кесслера и Левина [12], модель Кавасаки [13], пространственно-временную модификацию модели Моно [14], дробно-дифференциальные [15–17] и другие модификации модели хемотаксиса [18–20].

Микробиологические исследования роста бактерий на питательных средах свидетельствуют, что эволюционирующие колонии как результат самоорганизации сложной биосистемы могут иметь различную морфологию: круг, концентрические кольца, кластерную конфигурацию, дендритоподобную разветвленную структуру и др. [4, 5, 13, 21]. В настоящее время нет единой теоретической концепции, которая позволила бы формализовать широкий класс наблюдаемых при бактериальном росте

паттернов. Визуализация паттернов в каждом отдельном случае требует как выбора наиболее адекватной модели для соответствующей морфологии, так и настройки управляющих параметров этой модели. Кроме того, отдельного рассмотрения требуют механизмы, приводящие к естественной оптимизации в биосистеме: колонии занимают настолько большую площадь, насколько позволяет питание поддерживать их жизнедеятельность. Один из таких механизмов – чувство кворума, позволяющее контролировать популяции микроорганизмов, их численность. Данная работа проводится в рамках общей проблематики моделирования процессов бактериальной коммуникации в рамках детерминированного подхода, который требует формализации пространственно-временного распределения микроорганизмов [22–24]. В связи с этим, настоящее исследование направлено на численную реализацию реакционно-диффузионной модели, описывающей формирование дендритоподобных бактериальных культур, выращенных на питательных средах, и установление управляющих параметров модели, определяющих вариации геометрических конфигураций биологических паттернов.

### 1. Базовые концепции модели

При культивации бактериальной популяции с использованием питательных сред при определенных условиях можно наблюдать эволюционирующие структуры самоорганизации, характеризующихся дендритоподобным строением [21], как показано на рис. 1.



Рис. 1. Пример дендритоподобной морфологии бактериальной колонии культур *E. Coli* and *A. baumannii*, наблюдаемых в чашке Петри [21].

Закон бактериального роста в общем виде можно описать уравнением:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \text{движение} + \text{рождение} - \text{смерть}, \quad (1)$$

где  $b$  задает пространственную плотность биомассы.

Общая концептуальная постановка задачи заключается в том, чтобы модифицировать уравнение (1) к такому виду, которое приведет к адекватному описанию результатов наблюдения.

Одной из известных вариаций подхода (1) является уравнение Фишера (без члена «смерти»):

$$\frac{\partial b}{\partial t} = D_b \Delta b + b(1 - b), \quad (2)$$

где  $\Delta$  – оператор Лапласа;  $D_b$  – коэффициент диффузии, характеризующий движение («диффузию») бактерий;  $b(1 - b)$  – член реакции, характеризующий рост и «смерть» бактерий.

В модели Фишера, определяемой уравнением (2), расширение границы колонии происходит с равномерной скоростью, не обеспечивающей формирование «ответвлений» контура. На практике такие колонии могут образовываться при достаточном количестве питательных веществ. В рамках

нашей задачи область научного интереса связана со структурами с неоднородной разветвляющейся границей, которые формируются в условиях ограничения ресурса питания бактерий.

Существуют различные подходы к моделированию формирования дендритоподобных бактериальных структур. Для более реалистичного моделирования роста биомассы при недостаточном количестве питательных веществ предлагается учесть взаимодействие бактерий с пространственно-временным распределением нутриента  $n$  (см. например, [13–14]):

$$\begin{cases} \frac{\partial b}{\partial t} = D_b \nabla^2 b + f(b, n), \\ \frac{\partial n}{\partial t} = D_n \nabla^2 n + \eta f(b, n), \end{cases} \quad (3)$$

где  $\eta > 0$  – коэффициент связи,  $D_n$  – коэффициент диффузии питательного субстрата.

В этом подходе нутриент, потребляемый бактериями, изымается из поля питательных веществ и создает условия для роста бактерий. Тем не менее модель, в основе которой лежит система (3), всё еще не обеспечивает визуализацию ветвящейся структуры. Подходы к решению этой проблемы связаны с модификациями базовой модели на основе учета «смерти» бактерий, введения «осечки» по минимальному значению в члене «реакции» и/или добавления поля лубрикации, которое влияет на способность передвижения бактерий. Мы воспользуемся подходом, предложенным в исследовании [13], на основе введения нелинейной зависимости для коэффициента диффузии  $D_b$ , а именно  $D_b \sim nb$ .

## 2. Математическая постановка задачи

Математическую модель формирования пространственно-временных бактериальных паттернов сформулируем в виде начально-краевой задачи для системы нелинейных уравнений параболического типа [13] (в упрощенном виде с уменьшенным путем замены переменных количеством коэффициентов), которая в двумерном случае задается в форме:

$$\begin{cases} \frac{\partial n}{\partial t} = \frac{\partial^2 n}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 n}{\partial y^2} - bn, \\ \frac{\partial b}{\partial t} = \operatorname{div}(\sigma \cdot n \cdot b \cdot \operatorname{grad}(b)) + nb, \end{cases} \quad -L < x < L, \quad -L < y < L, \quad 0 < t \leq T, \quad (4)$$

где  $n(x, y, t)$  – концентрация питательного вещества;  $b(x, y, t)$  – концентрация популяции бактерий;  $\sigma = \sigma_0(1 + \delta)$  – параметр, характеризующий концентрацию питательного вещества (чем ниже концентрация, тем выше  $\sigma_0$ );  $\delta$  – случайная величина, характеризующая флуктуации биомассы при динамике колонии.

Задание начальных и граничных условий замыкает математическую постановку задачи:

$$\begin{aligned} n(x, y, 0) = n_0, \quad b(x, y, 0) = \beta_0 = \beta_m \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{C}\right), \quad -L < x < L, \quad -L < y < L, \\ \left. \frac{\partial n}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = 0, \quad \left. \frac{\partial b}{\partial \mathbf{n}} \right|_{\Gamma} = 0, \quad 0 < t \leq T, \end{aligned} \quad (5)$$

где  $n_0$  и  $\beta_0$  – относительные величины исходной концентрации питательных веществ и плотности бактерий соответственно;  $\beta_m$ ,  $C$  – параметры модели;  $\Gamma$  – граница расчетной области с линейным размером  $2L$ .

### 3. Вычислительная схема

Для численной реализации математической модели воспользуемся методом конечных разностей. Сконструируем неявную конечно-разностную схему, применяя метод дробных шагов Яненко, который характеризуется абсолютной устойчивостью [25–26]. Полученные в результате аппроксимации дифференциальных операторов конечными разностями системы линейных алгебраических уравнений будем решать методом прогонки.

На начальном этапе рассмотрим конечно-разностную аппроксимацию первого уравнения системы (4). Введем пространственно-временную сетку с шагами  $h_x$ ,  $h_y$ ,  $\tau$  по переменным  $x$ ,  $y$ ,  $t$  соответственно:

$$\Omega_{h_x h_y}^\tau = \{x_i = -L + ih_x, y_j = -L + jh_y, t_k = j\tau, i = \overline{0, N}, j = \overline{0, M}, k = \overline{0, K}\}. \quad (6)$$

Аппроксимация распределения нутриента  $n$  на первом полушаге по времени выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{n_{i,j}^{k+1/2} - n_{i,j}^k}{\tau} &= \frac{n_{i+1,j}^{k+1/2} - 2n_{i,j}^{k+1/2} + n_{i-1,j}^{k+1/2}}{h_x^2} - \frac{1}{2} b_{i,j}^k n_{i,j}^k \Rightarrow \\ -\frac{\tau}{h_x^2} n_{i+1,j}^{k+1/2} + \left(1 + 2\frac{\tau}{h_x^2}\right) n_{i,j}^{k+1/2} - \frac{\tau}{h_x^2} n_{i-1,j}^{k+1/2} &= n_{i,j}^k - \frac{\tau}{2} b_{i,j}^k n_{i,j}^k. \end{aligned}$$

Коэффициенты системы линейных алгебраических уравнений имеют вид:

$$a_i = c_i = -\frac{\tau}{h_x^2}, \quad b_i = 1 + 2\frac{\tau}{h_x^2}, \quad \xi_i = n_{i,j}^k - \frac{\tau}{2} b_{i,j}^k n_{i,j}^k.$$

Прогоночные коэффициенты запишем в форме:

$$\alpha_i = \frac{-a_i}{b_i + c_i \alpha_{i-1}}, \quad \beta_i = \frac{\xi_i - c_i \beta_{i-1}}{b_i + c_i \alpha_{i-1}}.$$

Граничные условия на левой границе:

$$\frac{n_{1,j}^{k+1/2} - n_{0,j}^{k+1/2}}{h_x^2} = 0 \Rightarrow n_{1,j}^{k+1/2} - n_{0,j}^{k+1/2} = 0 \Rightarrow n_{1,j}^{k+1/2} = n_{0,j}^{k+1/2} \Rightarrow \alpha_1 = 1, \beta_1 = 0.$$

На правой границе  $\frac{\partial n}{\partial x} = \varphi(y, t) \equiv 0$ , тогда значение аппроксимирующей функции в узлах

$$n_{N,j}^{k+1/2} \text{ будет определяться соотношением } n_{N,j}^{k+1/2} = \frac{h_x \varphi_j^{k+1/2} + \beta_{N-1}}{1 - \alpha_{N-1}} = \frac{\beta_{N-1}}{1 - \alpha_{N-1}}.$$

Начальные условия:  $n_{i,j}^0 = n_0$ .

Аппроксимация  $n$  на втором полушаге по времени выглядит следующим образом:

$$\begin{aligned} \frac{n_{i,j}^{k+1} - n_{i,j}^{k+1/2}}{\tau} &= \frac{n_{i,j+1}^{k+1} - 2n_{i,j}^{k+1} + n_{i,j-1}^{k+1}}{h_y^2} - \frac{1}{2} b_{i,j}^{k+1/2} n_{i,j}^{k+1/2} \Rightarrow \\ -\frac{\tau}{h_y^2} n_{i,j+1}^{k+1} + \left(1 + 2\frac{\tau}{h_y^2}\right) n_{i,j}^{k+1} - \frac{\tau}{h_y^2} n_{i,j-1}^{k+1} &= n_{i,j}^{k+1/2} - \frac{\tau}{2} b_{i,j}^{k+1/2} n_{i,j}^{k+1/2}. \end{aligned}$$

Коэффициенты системы линейных алгебраических уравнений имеют вид:

$$\tilde{a}_j = \tilde{c}_j = -\frac{\tau}{h_y^2}, \quad \tilde{b}_j = 1 + 2\frac{\tau}{h_y^2}, \quad \tilde{\xi}_i = n_{i,j}^{k+1/2} - \frac{\tau}{2} b_{i,j}^{k+1/2} n_{i,j}^{k+1/2}.$$

Прогоночные коэффициенты:

$$\tilde{\alpha}_j = \frac{-\tilde{a}_j}{\tilde{b}_j + \tilde{c}_j \tilde{\alpha}_{j-1}}, \quad \tilde{\beta}_i = \frac{\tilde{\xi}_i - \tilde{c}_i \tilde{\beta}_{i-1}}{\tilde{b}_i + \tilde{c}_i \tilde{\alpha}_{i-1}}.$$

Граничные условия на нижней границе:

$$\frac{n_{i,1}^{k+1} - n_{i,0}^{k+1}}{h_y^2} = 0 \Rightarrow n_{i,1}^{k+1} - n_{i,0}^{k+1} = 0 \Rightarrow n_{i,1}^{k+1} = n_{i,0}^{k+1} \Rightarrow \tilde{\alpha}_1 = 1, \tilde{\beta}_1 = 0.$$

На верхней границе  $\frac{\partial n}{\partial y} = \psi(x, t) \equiv 0$ , тогда значение аппроксимирующей функции в узлах

$$n_{i,M}^{k+1} \text{ будет определяться соотношением } n_{i,M}^{k+1} = \frac{h_y \psi_i^{k+1} + \tilde{\beta}_{M-1}}{1 - \tilde{\alpha}_{M-1}} = \frac{\tilde{\beta}_{M-1}}{1 - \tilde{\alpha}_{M-1}}.$$

Перейдем к построению аппроксимации для второго уравнения. Сложность его решения заключается в присутствии нелинейности коэффициента диффузии  $\sigma nb$ , который зависит как от  $n$ , так и от  $b$ . Перед построением конечно-разностной схемы сначала раскроем оператор дивергенции, используя формулу производной произведения (параметр  $\sigma$  вынесем за знак дивергенции, так как он не зависит от  $n$  и  $b$ ):

$$\operatorname{div}(n \cdot b \cdot \operatorname{grad}(b)) = \frac{\partial n}{\partial x} b \frac{\partial b}{\partial x} + n \frac{\partial b}{\partial x} \frac{\partial b}{\partial x} + nb \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} + \frac{\partial n}{\partial y} b \frac{\partial b}{\partial y} + n \frac{\partial b}{\partial y} \frac{\partial b}{\partial y} + nb \frac{\partial^2 b}{\partial y^2}.$$

Второе уравнение примет вид:

$$\frac{\partial b}{\partial t} = \sigma nb \left( \frac{\partial^2 b}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 b}{\partial y^2} \right) + nb + \sigma \left( \frac{\partial n}{\partial x} b + n \frac{\partial b}{\partial x} \right) \frac{\partial b}{\partial x} + \sigma \left( \frac{\partial n}{\partial y} b + n \frac{\partial b}{\partial y} \right) \frac{\partial b}{\partial y}.$$

При решении уравнений в частных производных, содержащих первую производную по координате, методом конечных разностей выбор правой или левой конечной разности для аппроксимации первых производных зависит от знака коэффициента при этой производной [25]. Поскольку в нашем случае мы не можем заранее знать знак коэффициента, будем для первых производных использовать центральные конечные разности. Запишем конечно-разностную аппроксимацию полученного уравнения:

$$\begin{aligned} \frac{b_{i,j}^{k+1} - b_{i,j}^k}{\tau} &= \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k \left( \frac{b_{i+1,j}^{k+1} - 2b_{i,j}^{k+1} + b_{i-1,j}^{k+1}}{h_x^2} + \frac{b_{i,j+1}^{k+1} - 2b_{i,j}^{k+1} + b_{i,j-1}^{k+1}}{h_y^2} \right) + \frac{1}{2} n_{i,j}^k b_{i,j}^k + \\ &+ \sigma \left( \frac{n_{i+1,j}^k - n_{i-1,j}^k}{2h_x} b_{i,j}^k + n_{i,j}^k \frac{b_{i+1,j}^k - b_{i-1,j}^k}{2h_x} \right) \frac{b_{i+1,j}^{k+1} - b_{i-1,j}^{k+1}}{2h_x} + \\ &+ \sigma \left( \frac{n_{i,j+1}^k - n_{i,j-1}^k}{2h_y} b_{i,j}^k + n_{i,j}^k \frac{b_{i,j+1}^k - b_{i,j-1}^k}{2h_y} \right) \frac{b_{i,j+1}^{k+1} - b_{i,j-1}^{k+1}}{2h_y}. \end{aligned}$$

Далее применим схему дробных шагов и запишем аппроксимацию на первом полушаге по времени:

$$\begin{aligned} \frac{b_{i,j}^{k+1/2} - b_{i,j}^k}{\tau} &= \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k \frac{b_{i+1,j}^{k+1/2} - 2b_{i,j}^{k+1/2} + b_{i-1,j}^{k+1/2}}{h_x^2} + \frac{1}{2} n_{i,j}^k b_{i,j}^k + \\ &+ \sigma \left( \frac{n_{i+1,j}^k - n_{i-1,j}^k}{2h_x} b_{i,j}^k + n_{i,j}^k \frac{b_{i+1,j}^k - b_{i-1,j}^k}{2h_x} \right) \frac{b_{i+1,j}^{k+1/2} - b_{i-1,j}^{k+1/2}}{2h_x}. \end{aligned}$$

Коэффициенты системы примут вид:

$$a_i = -\frac{\tau \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k}{h_x^2} - \eta_{i,j}^k, \quad b_i = 1 + 2 \frac{\tau \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k}{h_x^2}, \quad c_i = -\frac{\tau \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k}{h_x^2} + \eta_{i,j}^k, \quad \xi_i = b_{i,j}^k + \frac{\tau}{2} n_{i,j}^k b_{i,j}^k,$$

где  $\eta_{i,j}^k = \frac{\sigma \tau}{4h_x^2} \left( (n_{i+1,j}^k - n_{i-1,j}^k) b_{i,j}^k + n_{i,j}^k (b_{i+1,j}^k - b_{i-1,j}^k) \right)$ .

Прогоночные коэффициенты:  $\alpha_i = \frac{-a_i}{b_i + c_i \alpha_{i-1}}, \quad \beta_i = \frac{\xi_i - c_i \beta_{i-1}}{b_i + c_i \alpha_{i-1}}$ .

Граничные условия на левой границе:

$$\frac{b_{1,j}^{k+1/2} - b_{0,j}^{k+1/2}}{h_x^2} = 0 \Rightarrow b_{1,j}^{k+1/2} - b_{0,j}^{k+1/2} = 0 \Rightarrow b_{1,j}^{k+1/2} = b_{0,j}^{k+1/2} \Rightarrow \alpha_1 = 1, \beta_1 = 0.$$

На правой границе  $\frac{\partial b}{\partial x} = \bar{\varphi}(y, t) \equiv 0$ , тогда значение аппроксимирующей функции в узлах  $b_{N,j}^{k+1/2}$

будет определяться соотношением  $b_{N,j}^{k+1/2} = \frac{h_x \bar{\varphi}_j^{k+1/2} + \beta_{N-1}}{1 - \alpha_{N-1}} = \frac{\beta_{N-1}}{1 - \alpha_{N-1}}$ . Начальные условия:

$$b_{i,j}^0 = \beta_m \exp\left(-\frac{x_i^2 + y_j^2}{C}\right).$$

Аппроксимация на втором полушаге по времени будет иметь вид:

$$\begin{aligned} \frac{b_{i,j}^{k+1} - b_{i,j}^{k+1/2}}{\tau} &= \sigma n_{i,j}^k b_{i,j}^k \frac{b_{i,j+1}^{k+1} - 2b_{i,j}^{k+1} + b_{i,j-1}^{k+1}}{h_y^2} + \frac{1}{2} n_{i,j}^{k+1/2} b_{i,j}^{k+1/2} + \\ &+ \sigma \left( \frac{n_{i,j+1}^{k+1/2} - n_{i,j-1}^{k+1/2}}{2h_y} b_{i,j}^{k+1/2} + n_{i,j}^{k+1/2} \frac{b_{i,j+1}^{k+1/2} - b_{i,j-1}^{k+1/2}}{2h_y} \right) \frac{b_{i,j+1}^{k+1} - b_{i,j-1}^{k+1}}{2h_y} \end{aligned}$$

Коэффициенты системы:

$$\tilde{a}_i = -\frac{\tau \sigma n_{i,j}^{k+1/2} b_{i,j}^{k+1/2}}{h_y^2} - \tilde{\eta}_{i,j}^k, \quad \tilde{b}_i = 1 + 2 \frac{\tau \sigma n_{i,j}^{k+1/2} b_{i,j}^{k+1/2}}{h_y^2}, \quad \tilde{c}_i = -\frac{\tau \sigma n_{i,j}^{k+1/2} b_{i,j}^{k+1/2}}{h_y^2} + \tilde{\eta}_{i,j}^k, \quad \tilde{\xi}_i = b_{i,j}^{k+1/2} + \frac{\tau}{2} n_{i,j}^{k+1/2} b_{i,j}^{k+1/2},$$

где  $\tilde{\eta}_{i,j}^k = \frac{\sigma \tau}{4h_y^2} \left( (n_{i,j+1}^{k+1/2} - n_{i,j-1}^{k+1/2}) b_{i,j}^{k+1/2} + n_{i,j}^{k+1/2} (b_{i,j+1}^{k+1/2} - b_{i,j-1}^{k+1/2}) \right)$ .

Прогоночные коэффициенты:  $\tilde{\alpha}_j = \frac{-\tilde{a}_j}{\tilde{b}_j + \tilde{c}_j \tilde{\alpha}_{j-1}}, \quad \tilde{\beta}_j = \frac{\tilde{\xi}_j - \tilde{c}_j \tilde{\beta}_{j-1}}{\tilde{b}_j + \tilde{c}_j \tilde{\alpha}_{j-1}}$ .

Граничные условия на нижней границе:

$$\frac{b_{i,1}^{k+1} - b_{i,0}^{k+1}}{h_y^2} = 0 \Rightarrow b_{i,1}^{k+1} - b_{i,0}^{k+1} = 0 \Rightarrow b_{i,1}^{k+1} = b_{i,0}^{k+1} \Rightarrow \tilde{\alpha}_1 = 1, \tilde{\beta}_1 = 0.$$

На верхней границе  $\frac{\partial b}{\partial y} = \psi(x, t) \equiv 0$ , тогда значение аппроксимирующей функции в узлах  $b_{i,M}^{k+1}$

будет определяться соотношением  $b_{i,M}^{k+1} = \frac{h_y \tilde{\psi}_i^{k+1} + \tilde{\beta}_{M-1}}{1 - \tilde{\alpha}_{M-1}} = \frac{\tilde{\beta}_{M-1}}{1 - \tilde{\alpha}_{M-1}}$ .

#### 4. Результаты вычислительных экспериментов

Сконструированный вычислительный алгоритм был реализован программно с использованием среды ППП Matlab. В качестве параметра  $\delta$  была взята случайная величина с треугольным распределением на отрезке  $[-\rho, \rho]$ , значение  $\delta$  генерировалось отдельно для каждого узла аппроксимации. Вычисления проводились при следующих нормированных значениях параметров модели и численных параметров сетки:

$$n_0 = 0.71, \beta_0 = 0.71,$$

$$\sigma_0 = \{0.1; 0.55; 1; 2\}, \rho = \{0; 0.5; 1\}, C = 6.25, \beta_m = 0.71,$$

$$L = 200, T = 2000,$$

$$N = M = 1000, K = 2100.$$

Результаты вычислительных экспериментов по визуализации пространственной конфигурации биомассы в последние моменты времени наблюдения представлены на рис. 2.

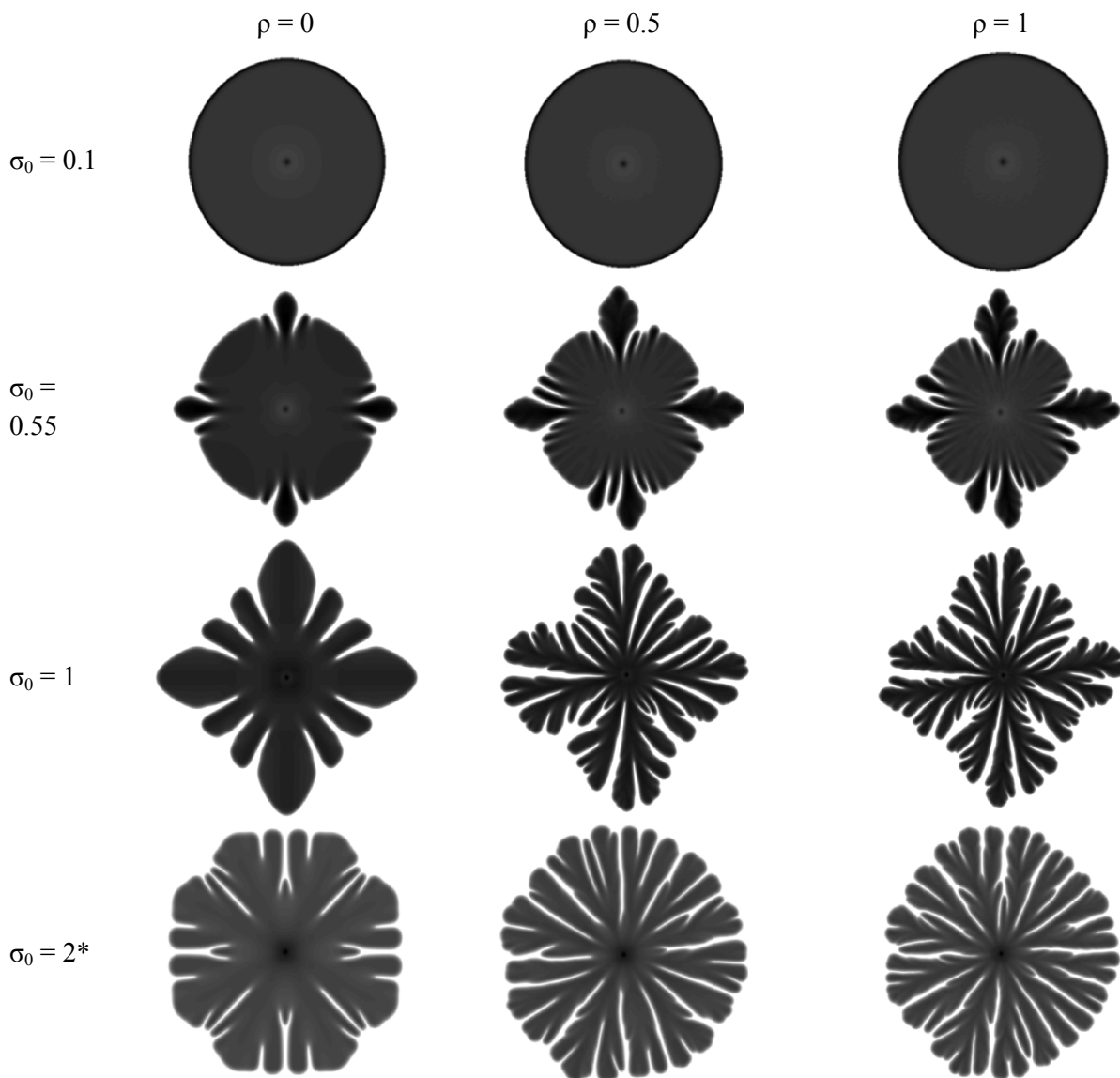


Рис. 2. Результаты моделирования при различных значениях параметров  $\rho$  и  $\sigma$  (\* при  $\sigma = 2$  рост колонии происходит слишком быстро, поэтому симуляция выполнялась при уменьшенном значении времени  $T = 1000$ ).



Моделирование проводилось при вариации двух управляющих параметров модели:  $\sigma_0$  и  $\rho$ , отвечающих за изменение геометрической конфигурации бактериальных паттернов. Вариация параметра  $\sigma_0$  (увеличение значения) приводит к нарушению гладкости границы бактериальной колонии, и от круглой она трансформируется сначала к «цветочной форме», а далее – к дендритоподобной разветвленной структуре. При этом параметр  $\rho = 0$  полностью соответствует симметричным паттернам. Конфигурации, более адекватные данным биологического эксперимента, визуализируются при введении стохастической поправки, и, соответственно, при  $0 < \rho \leq 1$  фигуры имеют выраженную асимметрию.

### Заключение

Таким образом, представленная работа обобщает результат численной реализации дифференциальной модели формирования изображений дендритоподобных бактериальных колоний, выращенных на питательных средах.

На основе подробного дифференциального представления проведена модификация аналитической записи нелинейного диффузионного слагаемого ключевого уравнения системы, формализующей модель. Применяя неявную конечно-разностную схему расщепления, сконструировали вычислительный алгоритм и провели его программную реализацию в ППП Matlab. Проведена серия вычислительных экспериментов с целью выявления управляющих параметров модели, определяющих вариации геометрических конфигураций бактериальных паттернов. Установлено, что увеличение параметра, связанного с коэффициентом диффузии, приводит к усложнению структуры границы, а добавление стохастического механизма изменения этого параметра позволяет визуализировать структуры, соответствующие естественным бактериальным паттернам, наблюдаемым в практике биологического эксперимента.

*Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, проект № 122082400001-8.*

- 
1. Концевая, И.И. Микробиология: культивирование и рост бактерий. – Чернигов: Десна Полиграф, 2017. – 44 с.
  2. Fujikawa, H., Matsushita, M. Bacterial fractal growth in the concentration field of nutrient // J. Phys. Soc. Japan. – 1991. – №60. – P. 88–94.
  3. Fujikawa, H., Matsushita, M. Fractal growth of Bacillus subtilis on agar plates // J. Phys. Soc. Japan. – 1998. – №58. – P. 3875–3878.
  4. Matsushita, M., Fujikawa, H. Diffusion-limited growth in bacterial colony formation // Physica A. – 1990. – №168. – P. 498–506.
  5. Matsushita, M., Wakita, J., Itoh, H., Rafols, I., Matsuyama, T., Sakaguchi, H., Mimura, M. Interface growth and pattern formation in bacterial colonies // Physica A. – 1998. – No 249. – P. 517–524.
  6. Delavar, M.A., Wang, J. Advanced methods and mathematical modeling of biofilms. Applications in health care, medicine, food, aquaculture, environment, and industry. – Elsevier Academic Press, 2022. – 267 p.
  7. Vassallo, L., Hansmann, D., Braunstein, L.A. On the growth of non-motile bacteria colonies: an agent-based model for pattern formation // Eur. Phys. J. B. – 2019. – V. 92. – Article number: 216.
  8. Lobry, R., Flandrois, J.P., Carret, G., Pave, A. Monod's bacterial growth model revisited // Bulletin of Mathematical Biology, 1992. – V. 54. – Issue 1. – P. 117–122.
  9. Wang, H., Garcia, P. V., Ahmed, S., Heggerud, C.M. Mathematical comparison and empirical review of the Monod and Droop forms for resource-based population dynamics // Ecological Modelling. – 2022. – V. 466. – P. 109887 (13).
  10. Колмогоров, А.Н., Петровский, И.Г., Пискунов, И.С. Исследование уравнения диффузии, соединенной с возрастанием количества вещества, и его применение к одной биологической проблеме // Бюллетень МГУ. Секция А. – 1937. – Т.1, №6. – С. 1–25.

11. Fisher, R.A. The wave of advance of advantageous genes // *Ann. Eug.* – 1937. – №7. – P. 355–369.
12. Kessler, D.A., Levine, H. Fluctuation-induced diffusive instabilities // *Nature.* – 1998. – №394. – P. 556–558.
13. Kawasaki, K., Mochizuki, A., Matsushita, M., Umeda, T., Shigesada, N. Modeling spatio-temporal patterns generated by *Bacillus subtilis* // *Journal of Theoretical Biology.* – 1997. – №188. – P. 177–185.
14. Eberl H.J., Parker D.F., van Loosdrecht, M.C.M. A new deterministic spatio-temporal continuum model for bio-film development // *Comp. and Math. Meth. in Med.* – 2001. – V. 3. – P. 429794 (15).
15. El-Sayed, A.M.A., Rida, S.Z., Arafat, A.A.M. On the solutions of time-fractional bacterial chemo-taxis in a diffusion gradient chamber // *International Journal of Nonlinear Science.* – 2009. – №7. – P. 485–492.
16. Rida, S.Z., El-Sayed, A.M.A., Arafat, A.A.M. Effect of bacterial memory dependent growth by using fractional derivatives reaction-diffusion chemotactic model // *Journal of Statistical Physics.* – 2010. – №140. – P. 797–811.
17. Moroz, L.I. Time-fractional numerical modelling applied to diffusion-wave processes of bacterial biomass growth // *Far Eastern Mathematical Journal.* – 2022. – V. 22. – No 2. – P. 207–212.
18. Kitsunezaki, S. Interface dynamics for bacterial colony formation // *J. Phys. Soc. Japan.* – 1997. – №66. – P. 1544–1550.
19. Mimura, M., Sakaguchi, H., Matsushita, M. Reaction-diffusion modelling of bacterial colony patterns // *Physica A.* – 2000. – №282. – P. 283–303.
20. Golding, I., Kozlovsky, Y., Cohen, I., Ben-Jacob, E. Studies of bacterial branching growth using reaction-diffusion models for colonial development // *Physica A.* – 1998. – №260. – P. 510–554.
21. Xiong, L., Cao, Y., Cooper, R., Rappel, W.-J., Hasty, J., Tsimring, L. Flower-like patterns in multi-species bacterial colonies [Электронный ресурс] / *eLife.* – 14.03.2023/. – Режим доступа: <https://elifesciences.org/articles/48885>.
22. Шуай, И., Хмелёв, А.П., Масловская, А.Г. Реакционно-диффузионная модель коммуникации бактерий с учетом вариации закона популяционного роста // *Вестник АмГУ, серия «Естественные и экономические науки».* – 2021. – Вып. 93. – С. 14–23.
23. Kuttler, C., Maslovskaya, A. Hybrid stochastic fractional-based approach to modeling bacterial quorum sensing // *Applied Mathematical Modelling.* 2021. – V. 93. – P. 360–375.
24. Shuai, Y., Maslovskaya, A.G., Kuttler, C. Modeling of bacterial communication in the extended range of population dynamics // *Mathematical Biology and bioinformatics.* – 2023. – V. 18(1). – P. 89–104.
25. Самарский, А.А., Гулин, А.В. Численные методы. – М.: Наука, 1989. – 432 с.
26. Яненко, Н.Н. Метод дробных шагов решения многомерных задач математической физики. – Новосибирск: Наука, 1967. – 196 с.