

VILNIAUS UNIVERSITETAS

ŽILVINAS LEDAS

**KOMPIUTERINIS ŠVYTINČIŪJŲ
BAKTERIJŲ STRUKTŪROS FORMAVIMOSI
TIRPALE MODELIAVIMAS**

Daktaro disertacija
Fiziniai mokslai, informatika (09 P)

Vilnius, 2016

Disertacija parengta 2011–2015 metais Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakultete.

Mokslinis vadovas:

prof. dr. Romas Baronas (Vilniaus universitetas, fiziniai mokslai, informatika – 09 P)

Disertacijos rengimas paremtas Lietuvos mokslo tarybos (LMT grant No. MIP-001/2014).

Padėka

Norėčiau padėkoti visiems, kurie per šiuos metus vienaip ar kitaip padėjo man ruošti šią disertaciją.

Pirmiausia noriu padėkoti savo moksliniam vadovui prof. dr. Romui Baronui už pasiūlytą temą, už puikų vadovavimą, diskusijas ir už palaikymą bei pagalbą. Taip pat esu dėkingas dr. Remigijui Šimkui iš Vilniaus universiteto Biochemijos instituto už idėjas, pagalbą ir eksperimentų duomenis bei dr. Karoliui Petrauskui iš Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto už naudingas pastabas ir konstruktyvią kritiką.

Nepaprastai ir nuoširdžiausiai dėkoju savo šeimos nariams už visokeriopą paramą, palaikymą ir supratingumą.

Taip pat dėkoju Lietuvos mokslo tarybai už finansinę paramą.

Žilvinas Ledas
Vilnius
2016 m. balandžio 26 d.

Turinys

Įvadas	1
Tyrimų sritis ir problemos aktualumas	1
Darbo tikslas ir uždaviniai	2
Tyrimo metodai	3
Darbo mokslinis naujumas	3
Darbo rezultatų praktinė reikšmė	4
Ginamieji teiginiai	4
Darbo rezultatų aprobavimas	5
Disertacijos struktūra	6
1. Ankstesnių tyrimų apžvalga	7
1.1. Matematinė ir skaičiuojamoji biologija	7
1.2. Chemotaksis	8
1.3. Chemotaksio raštų stebėjimas	9
1.4. Taikymas	12
1.5. Chemotaksio matematinis modeliavimas	12
1.5.1. Bendro modelio pagrindinės lygtys	13
1.5.2. Bendro modelio pradinės ir kraštinės sąlygos	17
1.5.3. Bendras bedimensis modelis	19
1.6. Skaitinis modeliavimas	21
1.7. Chemotaksio raštų lyginimas	23
2. Švytinčių bakterijų struktūros formavimosi matematinis modeliavimas	25
2.1. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas palei apskritimo liniją	25
2.2. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas cilindro šoniniame paviršiuje	27
2.2.1. Modelis, kai aplinkos talpa nepriklauso nuo deguonies koncentracijos	28
2.2.2. Modelis, kai aplinkos talpa priklauso nuo deguonies koncentracijos	29
2.3. Modelio pritaikymas dvimatei ir trimatei erdvėms	30
2.3.1. Pagrindinės lygtys	32
2.3.2. Pradinės ir kraštinės sąlygos	33
2.3.3. Bedimensis modelis	35
2.3.4. Populiacijos dinamika viršutiniame cilindro sluoksnyje	37

2.3.5.	Populiacijos dinamika viršutinio cilindro sluoksnio krašte	38
2.3.6.	Populiacijos dinamika cilindro šoniniame paviršiuje	40
3.	Matematinų modelių sprendimas ir programinė įranga	43
3.1.	Bakterijų formuojamų struktūrų cilindre skaitinis modelis	43
3.2.	Programinė įranga kompiuteriniam modeliavimui	47
3.3.	Kompiuterinio modeliavimo trukmės mažinimas	49
3.3.1.	Skaitiniuose modeliavimuose naudojamų diskrečiųjų tinklų skaičiavimo spartinimas	49
3.3.2.	Skaičiavimų spartinimas lygiagretinant	50
3.4.	Papildoma programinė įranga	53
3.4.1.	Eksperimentų metu gautų vaizdų apdorojimas	53
3.4.2.	Modeliuotų 3D vaizdų vizualizavimas	55
4.	Bakterijų formuojamų struktūrų tyrimas ir palyginimas su realių eksperimentų rezultatais	57
4.1.	Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas palei apskritimo liniją	57
4.1.1.	Skaitinis modeliavimas	58
4.1.2.	Skaitinio modeliavimo rezultatai ir jų analizė	60
4.1.3.	Apibendrinimas	71
4.2.	Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas cilindro šoniniame paviršiuje	72
4.2.1.	Kai aplinkos talpa nepriklauso nuo deguonies koncentracijos	72
4.2.2.	Kai aplinkos talpa priklauso nuo deguonies koncentracijos	76
4.2.3.	Papildomi eksperimentai tiriant gylio įtaką	79
4.2.4.	Papildomi eksperimentai tiriant patenkančio deguonies kiekio įtaką	83
4.2.5.	Apibendrinimas	84
4.3.	Modelio pritaikymas dvimatei ir trimatei erdvėms	85
4.3.1.	Skaitinis modeliavimas	85
4.3.2.	Skaitinio modeliavimo rezultatai ir jų analizė	87
4.3.3.	Apibendrinimas	92
4.4.	Dimensiniai parametrai ir jų tinkamumas	92
	Bendrosios išvados	94
	Straipsnių sąrašas disertacijos tema	95
	Literatūra	105
	Curriculum Vitae	106

Įvadas

Tyrimų sritis ir problemos aktualumas

Įvairūs mikroorganizmai reaguoja į cheminę aplinką. Jie gali jausti įvairias chemines medžiagas ir judėti link arba nuo jų. Toks kryptingas mikroorganizmų judėjimas, priklausantis nuo cheminių gradientų, vadinamas chemotaksiu [34]. Šis procesas yra svarbus ir mikroskopinėms bakterijoms, ir dideliems žinduoliams – daugelio organizmų išlikimas priklauso nuo jų gebėjimo judėti sudėtingomis sąlygomis, nes toks judėjimas daro įtaką daugeliui elgsenos aspektų, pavyzdžiui, maisto šaltinių paieškai, plėšrūnų išvengimui ar poros pritraukimui [43]. Nors chemotaksis pasireiškia daugelyje bakterijų, *Escherichia coli* (žarninė lazdelė) yra viena iš daugiausia tyrinėjamų. Matuodamos per tam tikrą laiką pajaustą vidutinį chemoatraktanto kiekį, bakterijos, tokios kaip *E. coli*, gali valdyti tiesaus judėjimo ir sukimosi fazių kaitą ir taip judėti pageidaujama kryptimi [14].

E. coli ir daugelis kitų bakterijų pasižymi tuo, kad esant tam tikroms sąlygoms formuoja įvairius struktūrizuotus raštus [15, 73], t. y. bakterijų populiacija terpėje pasiskirsto netolygiai [90]. Pastaraisiais metais buvo stebėtos nedidelėje su oru besiliečiančioje talpoje patalpintų švytinčiųjų *lux* genais žymėtų *E. coli* bakterijų bėgant laikui besikeičiančios erdvinės struktūros [94]. Tačiau kokie tiksliai dėsniai nusako šių struktūrų susidarymą bei kitimą, vis dar nėra aišku [45].

Per paskutinius keliolika metų ši bakterijų savybė buvo pradėta naudoti konstruojant efektyvius visos ląstelės (angl. *whole-cell*) liuminescencinius biojutiklius, kurie gali būti taikomi, pavyzdžiui, aplinkoje esantiems teršalams aptikti [39]. Dėl to svarbu aiškintis ir tirti bakterijų judėjimą ir struktūrų susidarymą lemiančius bei valdančius veiksnius.

Matematinų modelių taikymas leidžia patvirtinti biologinių stebėjimų rezultatus retrospektyviai bei kurti naujas hipotezes. Tačiau modeliai dažnai būna sudėtingi, t. y. nagrinėjamos lygtys yra netiesinės, tad iš esmės vienintelis tinkamas būdas jas išspręsti yra naudojant skaitinius metodus [89].

Darbo tikslas ir uždaviniai

Darbo tikslas – sudaryti lankstų bakterijų populiacijos struktūros formavimosi kompiuterinį modelį, tinkamai aprašantį realių eksperimentų rezultatus ir, taikant sudarytą modelį, ištirti bakterijų populiacijos struktūros dinamikos dėsningumus.

Disertacijos tikslui įgyvendinti buvo suformuluotos tokios užduotys:

1. Sudaryti kuo paprastesniais reiškiniiais užrašomą, bet pakankamai lankstų bakterijų populiacijos struktūros formavimosi kompiuterinį modelį (remiantis Hillen ir Painter [43], toliau darbe vadinamas „minimaliu“).
2. Matematiškai modeliuoti deguonies poveikį bakterijų populiacijos struktūros formavimuisi.
3. Modelį suderinti su realių eksperimentų rezultatais.
4. Bakterijų populiacijos struktūros formavimosi modelį pritaikyti dvi-
matei ir trimatei erdvėms bei gauti ir išanalizuoti skaitinio modeliavimo rezultatus vienmatėje, dvimatėje bei trimatėje erdvėje.
5. Sukurti įrankius (programinę įrangą), palengvinančius švytinčiųjų bakterijų vaizdų apdorojimą, jų struktūros analizę bei vizualizavimą.
6. Naudojant sukurtą programinę įrangą, išanalizuoti modeliuotų bei eksperimentinių struktūrų savybes ir elgseną.

Tyrimo metodai

Šiame darbe formuluojami matematiniai modeliai paremti netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistemomis, aprašančiomis bakterijų, chemoatraktanto bei deguonies koncentracijų dinamiką. Lygčių sistemos buvo sprendžiamos skaitiniais metodais. Panaudotas išreikštinių baigtinių skirtumų metodas, įgyvendintas *Free Pascal* programavimo kalba. Modeliai buvo formuluojami vienmatėje (1D), dvimatėje (2D) ir trimatėje (3D) erdvėje.

Taip pat buvo sukurti programiniai įrankiai, palengvinantys švytinčiųjų bakterijų vaizdų apdorojimą, jų struktūros analizę bei vizualizavimą. Įgyvendinant apdorojimo ir analizės įrankių funkcijas, buvo naudojami skaitmeninių vaizdų apdorojimo metodai, siekiant patogiai vizualizuoti 3D erdvėje, buvo panaudotos kompiuterinių žaidimų variklio funkcijos.

Sukurti įrankiai panaudoti modeliams ir parinktiems parametrams patvirtinti pagal realių eksperimentų duomenis, lyginant bakterijų kolonijų formuojamų darinių skaičius bei jų kaitą.

Darbo mokslinis naujumas

1. Parinktas minimalus modelis, tinkantis *E. coli* formuojamoms švytinčiosioms struktūroms modeliuoti pseudovienoje dimensijoje prie mėgintuvėlyje esančio skysčio trijų fazių (kietas paviršius-oras-skystis) kontakto linijos.
2. Sudarytas matematinis ir kompiuterinis modeliai, tinkantys modeliuoti *E. coli* formuojamas švytinčiąsias struktūras dviejų ir trijų dimensijų srityse. Į modelį įtraukta deguonies koncentracijos dinamiką aprašanti lygtis užtikrina, kad gautos modeliuotos struktūros geriau atitinka matomas realių eksperimentų vaizduose.
3. Nustatyta, kad kintantys erdvėje ir laike struktūrų vaizdai gali būti kokybiškai modeliuojami naudojant mažiau dimensijų (t. y. imant 1D ir 2D modelius), tačiau kartu parodyta, kad atsiranda svarbių raš-

tų skirtumų imant tas pačias parametrų reikšmes skirtingų dimensijų modeliuose.

Darbo rezultatų praktinė reikšmė

Šiame darbe pristatomi matematiniai modeliai yra taikomi aprašyti realiuose eksperimentuose fiksuojamus švytinčiųjų *E. coli* bakterijų formuojamus vaizdus. Tokių matematinių modelių kompiuterinis įgyvendinimas padeda analizuoti bakterijų elgsenos subtilybes, kurių neįmanoma arba yra ypač sunku aiškintis kitaip.

Darbo metu buvo sukurta programinė įranga:

1. Matematinis modelius įgyvendinanti programinė įranga, skirta bakterijų elgsenai tirti.
2. „*E. Coli* Image Analysis“ programinė įranga¹, skirta modeliuotų ir realių eksperimentų vaizdų apdorojimui, analizei ir palyginimui.
3. 3D modeliavimo rezultatams vizualizuoti pritaikytas kompiuterinių žaidimų variklis *Unity* (versija 4.6).

Disertacijos rengimo metu gauti rezultatai buvo panaudoti įgyvendinant mokslinį projektą, „*E. coli* ir jos mutantų saviorganizacija prie trijų fazių kontakto linijos“ finansuojamą Lietuvos mokslo tarybos (MIP-001/2014).

Ginamieji teiginiai

1. Parinktas minimalus modelis yra tinkamas *E. coli* formuojamoms švytinčiosioms struktūroms modeliuoti pseudovienoje dimensijoje prie mėgintuvėlyje esančio skysčio trijų fazių (kietas paviršius-oras-skystis) kontakto linijos.

¹Ją galima rasti adresu: <http://uosis.mif.vu.lt/~zledas/bakt/ImageAnalysis/>.

2. Įtraukus deguonies koncentracijos dinamiką aprašančią lygtį sudarytas matematinis ir kompiuterinis modeliai yra tinkami modeliuoti *E. coli* formuojamas švytinčiąsias struktūras dviejų ir trijų dimensijų erdvėse, kai modeliuojama visame mėgintuvėlyje esančiame skystyje.
3. Kintantys erdvėje ir laike bakterijų formuojamų struktūrų vaizdai gali būti kokybiškai modeliuojami naudojant modelius, turinčius mažiau dimensijų, tačiau tada atsiranda svarbių raštų skirtumų naudojant tas pačias parametrų reikšmes skirtingų dimensijų modeliuose.

Darbo rezultatų aprobavimas

Pagrindiniai tyrimų rezultatai buvo publikuoti 5 straipsniuose periodiniuose mokslo leidiniuose [A2–A6]. Trys iš jų [A2, A5, A6] yra publikuoti referuojamuose ir turinčiuose citavimo rodiklį Thomson Reuters (ISI) duomenų bazėje Web of Science žurnaluose. Šios disertacijos autorius dalyvavo visuose publikacijų rengimo etapuose, bet daugiausiai prisidėjo prie skaitinio modelio rengimo ir skaitinių skaičiavimų rezultatų gavimo bei apdorojimo. Taip pat dalis mokslinių rezultatų buvo publikuota recenzuojamame mokslinės konferencijos leidinyje [A1]. Tyrimų rezultatai pristatyti ir aptarti 7 nacionalinėse ir tarptautinėse konferencijose.

Žodiniai pranešimai mokslinėse konferencijose:

1. *Kompiuterininkų Dienos 2015*. Panevėžys, 2015 m. rugsėjo 17–19 d., Ž. Ledas, R. Baronas, R. Šimkus: Švytinčių bakterijų populiacijos vaizdų apdorojimo ir struktūros analizės įrankiai.
2. *Data Analysis Methods for Software Systems (6th International Workshop)*. Druskininkai, December 4–6, 2014, Ž. Ledas, R. Baronas, R. Šimkus: Three-Dimensional Modeling and Visualization of the Bacterial Self-Organization in a Circular Container.
3. *LMA ketvirtoji jaunųjų mokslininkų konferencija*. Vilnius, 2014 m. vasario 11 d., Ž. Ledas: Kompiuterinis švytinčių bakterijų struktūros kitimo tirpale modeliavimas trimatėje erdvėje.

4. *Kompiuterininkų Dienos 2013*. Šiauliai, 2013 m. rugsėjo 19–21 d., Ž. Ledas, R. Baronas, R. Šimkus: Švytinčių bakterijų struktūros cilindrinio mėgintuvėlio šoniniame paviršiuje kompiuterinis modeliavimas.
5. *International Conference Numerical Computations: Theory and Algorithms*. Falerna (CZ), Italy, June 17–23, 2013. Ž. Ledas, R. Baronas, R. Šimkus: Numerical Simulation of Bacterial Self-Organization in a Circular Container.
6. *LMA antroji jaunųjų mokslininkų konferencija*. Vilnius, 2012 m. vasario 14 d., Ž. Ledas: Kompiuterinis švytinčių bakterijų struktūros formavimosi tirpale modeliavimas.
7. *17th International Conference Mathematical Modelling and Analysis*. Tallinn, Estonia, June 6–9, 2012. R. Baronas, Ž. Ledas, R. Šimkus: Two-dimensional modeling of the bacterial self-organization in a circular container.

Disertacijos struktūra

Disertacija sudaryta iš keturių skyrių. 1 skyriuje apžvelgiama tyrimų sritis bei pateikiamas įvadas į chemotaksio raštų stebėjimą bei modeliavimą, taip pat apžvelgiami dažniausiai naudojami matematiniai modeliai bei galimi jų sprendimo būdai. 2 skyriuje pristatomas originalus modelis, tinkantis bakterijų judėjimui nedideliame cilindro formos mėgintuvėlyje esančiame skystyje modeliuoti, bei pateikiamas to modelio pritaikymas 1D, 2D bei 3D erdvėms. 3 skyriuje pateikiamas pristatyto modelio skaitinis sprendimas. Taip pat aprašomi naudojami diskretieji tinklai skaitiniuose modeliavimuose, jų skaičiavimo spartinimas bei skaičiavimų lygiagretinimas. Be to, pristatoma papildoma sukurta programinė įranga, leidžianti palengvinti ir paspartinti gautų realių bei modeliavimo eksperimentų rezultatų analizę bei vizualizavimą. 4 skyriuje pristatomas bakterijų formuojamų struktūrų tyrimas 1D, 2D bei 3D erdvėse. Formuojamos struktūros tiriamos naudojantis sudarytais modeliais, lyginant skaitinių sprendimų rezultatus tarpusavyje bei su realių eksperimentų rezultatais.

1. Ankstesnių tyrimų apžvalga

1.1. Matematinė ir skaičiuojamoji biologija

Paskutiniiais dešimtmečiais matematiniai metodai buvo pradėti labai intensyviai taikyti gamtos mokslų disciplinose, ypač modeliuojant fizinius (populiarus pavyzdys – orų prognozės) ir biologinius procesus (pavyzdžiui, gyvūnų populiacijos pokyčiai [50]), vykstančius gamtoje. Tokių taikymų tikslas yra perkelti realių stebimų procesų bruožus į abstraktų matematinį ir jį atitinkantį diskretųjį kompiuterinį modelius ir modeliuojant išgauti naujų duomenų ar įžvalgų, padedančių suprasti tam tikrus realaus pasaulio procesus [51, 72, 73].

Dauguma tokių matematinė modelių yra aprašomi diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistemomis ar pavienėmis lygtimis [51, 72, 73]. Gerai suprantami gamtoje vykstantys procesai pakankamai lengvai užrašomi jau tapusiomis standartinėmis diferencialinėmis lygtimis: šilumos laidumo, skysčių dinamikos, kietųjų kūnų deformacijos. Tačiau ne visada įmanoma tinkamai suprasti gamtos procesus, dėl to ir juos atitinkančių matematinė modelių formulavimas tampa ne trivialia, iteratyvia, bandymų ir klaidų metodu pagrįsta procedūra, kurios metu pirmiausia sudaromas modelis, tada atliekami skaitiniai eksperimentai, jų rezultatai palyginami su eksperimentiniais duomenimis ir pagal tai sprendžiama, kaip keisti arba patobulinti modelį ar naudotus parametrus [51, 72, 73].

Matematinis mąstymas padeda suprasti stebimus biologinius procesus jau bent porą šimtmečių [27], tačiau pastaraisiais dešimtmečiais išstobulėję eksperimentinės biologijos metodai, pavyzdžiui, leidžiantys fiksuoti įvairius procesus gyvuose organizmuose, padeda stebėti biologinius procesus daugiau nei kada nors anksčiau. Nors šie matavimai ne visada yra pakankamai tikslūs ir ne visada – ekonomiškai efektyvūs net lyginant su fizikinių proce-

sų stebėjimu ir matavimu – vis didėjantis eksperimentinių duomenų kiekis leido atsirasti matematinės biologijos (angl. *mathematical biology*) tyrimų šakai [72, 73]. Matematinų modelių taikymas leidžia patvirtinti biologinių stebėjimų rezultatus retrospektyviai bei kurti naujas hipotezes. Tačiau vien tik teorinė matematika dažnai nesugeba susidoroti su reikiamo sudėtingumo modeliais, tad poreikis detaliai analizuoti sudėtingus modelius sudarė tinkamas sąlygas atsirasti skaičiuojamajai biologijai (angl. *computational biology*) kaip vienai iš matematinės biologijos disciplinų [74, 105]. Modeliai dažnai būna sudėtingi dėl to, kad nagrinėjamos lygtys yra netiesinės, tad iš esmės vienintelis tinkamas būdas jas išspręsti yra naudojant skaitinius metodus [73, 89].

Šis darbas yra artimas skaičiuojamajai biologijai, nes čia nagrinėjamas biologinių procesų, parentų chemotaksio, modeliavimas.

1.2. Chemotaksis

Žodis chemotaksis yra kilęs iš graikų kalbos. Antrasis dėmuo *taxis* reiškia organizmų judėjimą atsižvelgiant į dirgiklius (teigiamus ir neigiamus), o pirmasis dėmuo *chemo* nusako dirgiklių pobūdį. Taigi, chemotaksis nusako gyvų organizmų gebėjimą kryptingai judėti pagal aplinkoje esančių cheminių medžiagų gradientą [34]. Yra skiriama teigiamas ir neigiamas chemotaksis – taip nusakoma, ar judėjimas vyksta gradiento didėjimo, ar mažėjimo kryptimi. Juntama cheminė medžiaga atitinkamai vadinama chemotraktantu arba chemorepelentu.

Tokia įvairių organizmų savybė jausti cheminę aplinką ir pagal ją judėti pageidaujama kryptimi yra ypač svarbi jų vystymuisi ir išlikimui [43, 107]. Keli pavyzdžiai, kai chemotaksis vaidina svarbų vaidmenį organizmų gyvenime:

1. Chemotaksis svarbus apvaisinimo [41] ir embriono vystymosi stadijose (pavyzdžiui, gastruliacijos [31] ir nervų sistemos vystymosi metu [82]).
2. Imuninės sistemos ląstelių migracija remiasi chemotaksio [71, 87]. Vėžinių ląstelių gebėjimas plisti irgi remiasi tais pačiais chemotaksio mechanizmais [28, 75].

3. Poros suradimas [57], maisto šaltinių aptikimas ar atvirkščiai – grobionių identifikavimas [16, 111].

Biologiniai ir psichologiniai procesai, reguliuojantys sudėtingų organizmų chemotaksį, nėra iki galo aiškūs, tačiau atlikta daug tyrimų, kuriuose analizuojami mechaniniai ir signalizavimo procesai, paveikiantys įvairių bakterijų, ypač *E. coli* [15], chemotaksį bei chemotaksį vienaląsčių organizmų gyvenimo cikle, pavyzdžiui, *Dictyostelium discoideum* [31, 47, 68].

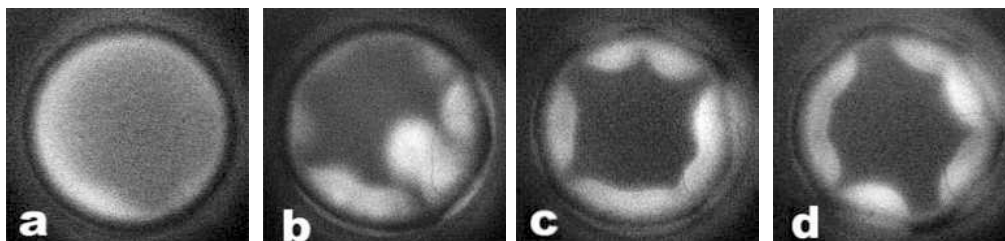
Dažnai mikroorganizmai ne tik juda pagal cheminių medžiagų gradientus chemoatraktanto link, bet ir sugeba patys išskirti chemoatraktanto. Dėl šios savybės judrūs mikroorganizmai agreguojasi į lokalius spiečius, kur jų tankis tampa žymiai didesnis, ir taip formuoja įvairius raštus, matomus analizuojant jų tankį ir jo kitimą erdvėje [73].

E. coli bakterijos geba nesimetriškai atsitiktinai judėti, kai tiesaus judėjimo laikotarpiai yra pertraukiami momentų, kai bakterija atsitiktinai pasisuka. Matuodamos per tam tikrą laiką pajaustą vidutinį chemoatraktanto kiekį šios bakterijos geba valdyti tiesaus judėjimo ir sukimosi momentų kaitą ir taip judėti pageidaujama kryptimi [34, 107].

Bakterijos, augdamos ir judėdamos riboto tūrio uždaruose talpose, dažnai formuoja milimetrų dydžio raštus. Tokie raštai dažniausiai stebimi prie kontaktinės linijos ir paviršiuje [10, 15, 17, 92, 102]. Tokiuose uždaruose tūriuose, kur klesti bakterijų kolonijos, kelių aktyvių procesų sąveika lemia labai sudėtingas dinamines sistemas, kurios vis dar yra prastai suprantamos [21, A5]. Kadangi chemotaksis yra vienas iš tų fenomenų, kuris lemia raštų formavimąsi [34], tai didelis dėmesys ir daug eksperimentinių bei teorinių tyrimų yra skiriama siekiant suprasti chemotaksį ir jo raštų formavimosi dėsningumus [21, 45].

1.3. Chemotaksio raštų stebėjimas

Priklausomai nuo aplinkos sąlygų dėl skirtingų bakterijų koncentracijų erdvėje [90] yra stebimi skirtingi įvairių bakterijų rūšių, tarp jų ir *E. coli*, formuojami raštai [15, 17, 73]. Toks bakterijų saviorganizacijos procesas dažniausiai stebimas iš įvairių pusių [42]. *E. coli* bakterijų kolonijų



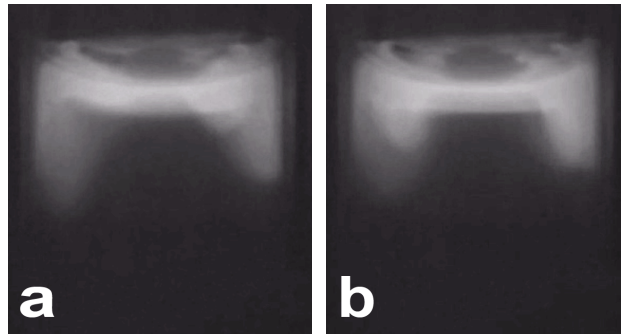
1.1 pav. Švytinčiųjų *E. coli* bakterijų vaizdai, gauti iš viršaus fotografuojant cilindro formos mėgintuvėlį (šviesi spalva žymi didesnę bakterijų koncentraciją). Vaizdai buvo fotografuoti šiais laiko momentais: 5 (a), 20 (b), 40 (c), 60 (d) min. [94].

formuojami raštai ant pusiau kietų paviršių yra plačiai tirti ir mikrobiologų, ir fizikų [110]. Judančių bakterijų populiacija, patalpinta į ploną indą su vandeniu, buvo stebėta eksperimentiškai ir tirta skaitiškai dviejose dimensijose [22, 46]. Taip pat neseniai buvo stebimi kintantys laike raštai, formuojami *E. coli* bakterijų kolonijų, patalpintų skystyje, jas genetiškai modifikuojant – suteikiant *lux* genus – ir fotografuojant sukeliama švytėjimą, sklindantį iš cilindro formos mėgintuvėlio [92, 94].

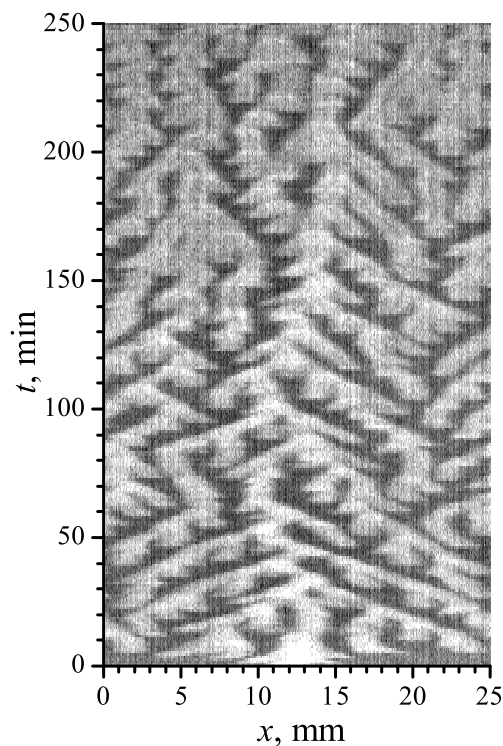
Švytinčiųjų bakterijų struktūros fotografuotos kartą per minutę nuo 2 iki 6 valandų laikotarpiais su 1 minutės išlaikymu. Taip pat viename kadre matosi 6–9 cilindro formos mėgintuvėliai [93, 94]. Nuotraukų apdorojimui buvo naudojama programinė įranga „Image-Pro Express Version 6.3“ bei šio darbo metu sukurta „*E. Coli* Image Analysis“.

1.1 pav. matomi skirtingais laiko momentais gauti švytinčiųjų *E. coli* bakterijų vaizdai fotografuojant cilindro formos mėgintuvėlį iš viršaus [94], o 1.2 pav. – fotografuojant iš šono. 1.3 pav. matomas kintantis laike švytinčiųjų *E. coli* bakterijų vaizdas, gautas matuojant koncentracijas prie mėgintuvėlyje esančio skysčio trijų fazių (kietas paviršius-oras-skystis) kontakto linijos [93, 94].

Iš 1.1 ir 1.3 pav. matoma, kad bakterijų formuojamos struktūros ir jų dinamika yra sudėtingos – stebimi netaisyklingi ir asimetriški didesnių bakterijų koncentracijų dariniai. Taip pat matoma, kad bėgant laikui atsiranda naujų darinių, kurie juda į šonus ir susijungia su kitais. Be viso to, žiūrint į 1.2 pav., akivaizdu, kad didesnės bakterijų koncentracijos yra stebimos cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršuje.



1.2 pav. Švytinčiųjų *E. coli* bakterijų vaizdai, gauti iš šono fotografuojant cilindro formos mėgintuvėlį dviem skirtingais laiko momentais (šviesi spalva žymi didesnę bakterijų koncentraciją). Vaizdų autorius – Vilniaus universiteto Biochemijos instituto vyresnysis mokslo darbuotojas dr. Remigijus Šimkus.



1.3 pav. Kintantis laike švytinčiųjų *E. coli* bakterijų vaizdas, gautas matuojant koncentracijas prie mėgintuvėlyje esančio skysčio trijų fazių (kietas paviršius-oras-skystis) kontakto linijos (šviesi spalva žymi didesnę bakterijų koncentraciją) [93, 94].

1.4. Taikymas

Matematinis ir kompiuterinis chemotaksio modeliavimas naudojamas aiškinantis įvairius procesus, pavyzdžiui, gyvūnų odos ir kailio raštų formavimąsi [29, 67, 77]. Taip pat taikomas aiškinantis vėžio ląstelių gebėjimą įsibrauti į audinius [3, 38].

Be to, per pastaruosius du dešimtmečius *lux* genais žymėtos bakterijos buvo sėkmingai pradėtos taikyti kuriant visos ląstelės (angl. *whole-cell*) biojutiklius [30]. Visos ląstelės biojutiklis – tai analitinis zondas, sudarytas iš biologinio elemento, pavyzdžiui, iš genetiškai modifikuotų bakterijų, integruoto su elektroniniu komponentu, taip siekiant gauti išmatuojamą signalą [64]. Visos ląstelės biojutikliai buvo sėkmingai pritaikyti aptinkant įvairius aplinkos teršalus, įskaitant dioksinus, endokrininę sistemą ardančius chemikalus ir jonizuojančiąją radiaciją [39].

Norint išspręsti problemas, su kuriomis dabar susiduriama, kai bandoma pritaikyti visos ląstelės biojutiklius praktiniam naudojimui, bakterijų judėjimo dėsniai ir saviorganizacija biojutikliuose turi būti išsamiai tiriami.

1.5. Chemotaksio matematinis modeliavimas

Nuo pirmųjų Keller ir Segel [55] darbų matematinis modeliavimas vaidina esminę rolę bandant suprasti chemotaksio mechanizmus [43]. Yra pasiūlytas didelis kiekis matematinių modelių, skirtų bakterijų judėjimui ir kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti, kurie remiasi reakcijos-advekcijos-difuzijos lygčių sistemomis [21, 32, 54, 62, 67, 83, 86, 88, 98, 100, 110], tačiau Keller ir Segel pasiūlyta lygčių sistema išlieka viena iš dažniausiai naudojamų [22, 33, 43, 49, 60, 70, 80].

Remiantis Keller ir Segel siūlymu, bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų (stimuliantų) dinamika modeliuojama matematiškai, gaurant netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema [17, 55]. Darant prielaidą, kad skysta aplinka, kurioje juda ląstelės ar organizmas, turi pakankamai maistingųjų medžiagų, galima naudoti dviejų lygčių sistemą, nusakančią kvazinekintančios būsenos ląstelių dinamiką ir chemoatraktan-

to koncentraciją [45, 80, 99, 101]. Ląstelių augimas (gimimas) ir mirimas dažnai ignoruojami darant prielaidą, kad procesai vyksta greičiau ir trunka trumpiau negu ląstelės gyvena [43, 49, 100].

1.5.1. Bendro modelio pagrindinės lygtys

Pagal Keller ir Segel, pagrindiniai biologiniai chemotaksio procesai gali būti aprašyti dviejų lygčių sistema ($t > 0$):

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla (D_n \nabla n - h(n, c)n \nabla c) + f(n, c), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= \nabla (D_c \nabla c) + g_p(n, c)n - g_d(n, c)c,\end{aligned}\tag{1.1}$$

kur x ir t nusako erdvę ir laiką, $n(x, t)$ yra bakterijų koncentracija, $c(x, t)$ yra chemoatraktanto koncentracija, $D_n(n)$ ir D_c yra difuzijos koeficientai, $f(n, c)$ nusako ląstelių augimą ir mirimą, $h(n, c)$ nusako chemotaktinį jautrį, g_p ir g_d nusako chemoatraktanto gamybą ir sunaudojimą [55, 100].

1.5.1.1. Ląstelių kinetika

Paprastai daroma prielaida, kad ląstelių augimas $f(n, c)$ yra logistinė funkcija:

$$f(n, c) = k_1 n \left(1 - \frac{n}{n_0}\right),\tag{1.2}$$

kur k_1 yra konstantinis ląstelių populiacijos augimo greitis [17].

Modelį su tokiu nariu Hillen ir Painter priskiria ląstelių kinetikos modeliui M8 [43].

1.5.1.2. Chemoatraktanto gamyba ir naudojimas

Chemotaksio modeliuose yra naudojamos įvairios chemoatraktanto gamybos funkcijos [43]. Neretai naudojama prisisotinanti pagal ląstelių tankį funkcija, kuri pasako, kad didėjant ląstelių tankiui, chemoatraktanto gamyba mažėja. Michaelis-Menten funkcija dažnai naudojama išreikšti

gamybai g_p [55, 67, 70]:

$$g_p(n, c) = \frac{k_2}{k_3 + n}, \quad (1.3)$$

o chemoatraktanto nykimas ar sunaudojimas g_d dažniausiai yra prilyginamas konstantai:

$$g_d(n, c) = k_4. \quad (1.4)$$

Koeficientų k_2 , k_3 ir k_4 reikšmės kol kas dar nėra tiksliai žinomos [100].

Modelį su tokiu netiesiniu chemoatraktanto gamybos nariu Hillen ir Painter priskiria netiesiniam signalo kinetikos modeliui M6 [43].

1.5.1.3. Chemotaktinis jautris

Funkcija $h(n, c)$ kontroliuoja ląstelių chemotaktinį atsaką į chemoatraktantą. Nuo signalo priklausantis chemotaktinis jautris ir nuo bakterijų koncentracijos priklausantis chemotaktinis jautris yra dvi pagrindinės chemotaktinio atsako $h(n, c)$ rūšys – atitinkamai modeliai M2 ir M3 pagal Hillen ir Painter [43].

Tam, kad galėtų atkartoti realiuose eksperimentuose stebėtas juostas, Keller ir Segel įvedė tokios formos nuo signalo priklausantį chemotaktinį jautrį [56]:

$$h(n, c) = \frac{k_5}{c}. \quad (1.5)$$

Dėl to, kad bakterijų kolonijos judėjimas mažėja esant mažoms cheminių darinių koncentracijoms, bei prisitina esant didelėms cheminių darinių koncentracijoms, Lapidus ir Schiller išvedė nuo signalo priklausantį chemotaktinį jautrį, vadinamą receptoriaus chemotaktiniu jautriu, tinkantį *E. coli* bakterijoms [62]:

$$h(n, c) = \frac{k_6}{(k_7 + c)^2}. \quad (1.6)$$

Darant prielaidą, kad ląstelės erdvėje užima tam tikrą baigtinį tūrį, Hillen ir Painter išvedė ir pasiūlė nuo bakterijų koncentracijos priklausantį

chemotaktinį jautrį, vadinamą tūrį užpildančiu [81]:

$$h(n, c) = k_8 \left(1 - \frac{n}{n_0}\right). \quad (1.7)$$

Dar vienas nuo bakterijų koncentracijos priklausantis chemotaktinis jautris buvo pasiūlytas Velazquez [104]:

$$h(n, c) = \frac{k_9}{k_{10} + n}. \quad (1.8)$$

Paprasčiausia forma, chemotaktinis jautris gali būti traktuojamas kaip nepriklausantis nei nuo chemoatraktanto koncentracijos c , nei nuo ląstelių koncentracijos n , t. y. $h(n, c)$ yra konstanta: $h(n, c) = k_8$.

1.5.1.4. Tiesinė ir netiesinė difuzija

Dauguma chemotaksio modelių įtraukia ląstelių difuziją, kad būtų modeliuojamas nekryptingas ar atsitiktinis ląstelių judėjimo komponentas. Tiek ląstelių D_n , tiek chemoatraktanto D_c difuzijos koeficientai dažniausiai imami nekintantys (konstantos). Tačiau netiesinė ląstelių difuzija, priklausanti nuo chemoatraktanto ir (arba) ląstelių koncentracijos irgi gali būti naudojama [43]. Modeliavimui galima imti tokią netiesinę funkciją:

$$D_n(n) = D_n \left(\frac{n}{n_0}\right)^m, \quad (1.9)$$

kur n_0 yra maksimalus ląstelių populiacijos tankis (angl. *carrying capacity*) ($n < n_0$) [58]. Kai $m < 0$, tai difuzijos greitis didėja didėjant ląstelių tankiui, o kai $m > 0$ – difuzijos greitis mažėja didėjant ląstelių tankiui. Imant $m = 0$ gaunama pastovi ląstelių difuzija.

Tiksli difuzijos koeficiento D_n forma, tinkanti *E. coli* formuojamiems raštams modeliuoti, nėra žinoma [43].

Modelį su netiesiniu ląstelių difuzijos nariu Hillen ir Painter priskiria netiesinės difuzijos modeliui M5 [43].

1.5.1.5. Vietinis ir nevietinis jautris

E. coli bakterijos geba aptikti gradientą pajusdamos chemoatraktanto koncentracijas skirtingais laiko momentais ir pagal tai gali pakoreguoti savo judėjimą. Dėl to ląstelių jautris yra nevietinis ir nevietinis gradientas gali būti naudojamas norint modeliuoti šią jų savybę [44, 78]:

$$\overset{\circ}{\nabla}_{\rho} c(x, t) = \frac{n}{|S^{n-1}| \rho} \int_{S^{n-1}} \sigma c(x + \rho \sigma, t) d\sigma, \quad (1.10)$$

kur S^{n-1} žymi $(n-1)$ dimensijos vienetinę sferą erdvėje \mathbb{R}^n ir ρ yra spindulys, nusakantis, koku atstumu ląstelės „ima aplinkos mėginius“, norėdamos nustatyti chemoatraktanto koncentracijas. Kai $\rho \rightarrow 0$, tai šis modelis tampa paprastu modeliu su vietiniu jautriu.

Modelį su nevietiniu gradientu Hillen ir Painter priskiria nevietinio jautrio modeliui M4 [43].

1.5.1.6. Tiesinis ir netiesinis gradientas

Tiesinė priklausomybė nuo chemoatraktanto gradiento reikštų, kad įmanomi neriboti ląstelių greičiai – o tai nėra realistiška, nes ląstelės gali pasiekti tik tam tikrą ribotą greitį. Tam spręsti galima parinkti netiesinio gradiento funkciją F_{ζ} (tokią, kad kai $\zeta \rightarrow 0$, gauname tiesinį gradientą) [43]. Galima konkreti šios funkcijos forma bus apibrėžta 1.5.3 skirsnyje.

Modelį su netiesiniu gradientu Hillen ir Painter priskiria netiesinio gradiento modeliui M7 [43].

1.5.1.7. Integruotas ir minimalus modeliai

Modeliuojant bakterijų saviorganizaciją cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinio paviršiaus krašte [92–94], matematinis modelis gali būti apibrėžiamas vienoje erdvės dimensijoje. Pakeitus f , g_p , g_d , D_n ir ∇c į anksčiau apibrėžtas reikšmes ir funkcijas, ir pritaikius netiesinio gradiento funkciją F_{ζ} , pagrindinės lygtys (1.1) tampa ląstelių kinetikos modeliu

su netiesine chemoatraktanto kinetika, netiesine ląstelių difuzija, netiesiniu chemotaktiniu jautriu, nevietiniu jautriu ir netiesiniu gradientu:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \nabla \left(\left(\frac{n}{n_0} \right)^m \nabla n \right) - \\ &\quad - \nabla \left(h(n, c) n F_\varsigma \left(\overset{\circ}{\nabla}_\rho c \right) \right) + k_1 n \left(1 - \frac{n}{n_0} \right), \quad (1.11) \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \Delta c + \frac{k_2 n}{k_3 + n} - k_4 c, \quad x \in (0, l), \quad t > 0, \end{aligned}$$

kur Δ yra Laplaso operatorius, formuluojamas vienos dimensijos Dekarto koordinatų sistemoje, ir l yra kontaktinės linijos ilgis, t. y. cilindro formos mėgintuvėlio lanko ilgis. Darant prielaidą, kad R yra spindulys, gaunama, jog $l = 2\pi R$, $x \in (0, 2\pi R)$.

Pagal Hillen ir Painter chemotaksio modelių klasifikaciją, dimensinis bakterijų populiacijos modelis (1.11) yra sudarytas iš nuo signalo priklausančio chemotaktinio jautrio (M2), nuo bakterijų koncentracijos priklausančio chemotaktinio jautrio (M3), nevietinio jautrio (M4), netiesinės ląstelių difuzijos (M5), netiesinės signalo kinetikos (M6), netiesinio gradiento (M7) ir ląstelių kinetikos (M8) modelių [43]. O imant paprasčiausias funkcijų formas ir atsisakius ląstelių kinetikos nario gaunamas Hillen ir Painter vadinamasis minimalus modelis M1 [43]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial n}{\partial t} &= \nabla (D_n \nabla n - hn \nabla c), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \Delta c + n - c, \quad x \in (0, l), \quad t > 0, \end{aligned} \quad (1.12)$$

kur h yra konstantinis chemotaktinis jautris.

1.5.2. Bendro modelio pradinės ir kraštinės sąlygos

Turint lygčių sistemą, nusakančią ląstelių dinamiką, formuluojamas pradinis-kraštinis uždavinys. Tokį uždavinį formuluojant reikia apibrėžti pradines bei kraštines sąlygas.

Pradinės sąlygos apibrėžiamos nurodant ląstelių bei chemoatraktanto ir kitų dalyvaujančių medžiagų, jei tokių yra, koncentracijas pradiniu laiko

momentu $t = 0$.

Kraštinės sąlygos apibrėžia ląstelių, chemoatraktanto ir kitų medžiagų koncentracijas srities kraštuose kai $t > 0$. Kraštinės sąlygos gali būti kelių tipų ir priklauso nuo srities krašto bei medžiagos elgesio ties tuo kraštu [61]. Paprasčiausia kraštinė sąlyga nusako, kad medžiagos koncentracija srities krašte yra pastovi ir bėgant laikui nekinta:

$$n \Big|_{\Gamma} = \text{const}, \quad t > 0, \quad (1.13)$$

kur Γ yra nagrinėjamos srities kraštas.

Tokia sąlyga gali būti formuojama, pavyzdžiui, deguonies dinamiką skystyje, esančiame stikliniame mėgintuvėlyje, kai mėgintuvėlio viršus liečiasi su oru, aprašančiai sistemai. Tokiu atveju galima daryti prielaidą, kad tame krašte deguonies iš oro patenka nuolat ir vienodos koncentracijos.

Kituose mėgintuvėlio kraštuose skystis liečiasi su stikliniu mėgintuvėliu, tad turi būti taikomos nepratekėjimo sąlygos:

$$\frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{\Gamma} = 0, \quad t > 0. \quad (1.14)$$

Dažnai vykstant fizikiniams procesams yra naudojamos kelios sritys su skirtingomis fizinėmis savybėmis. Tada sričių sandūrose turi būti apibrėžtos derinimo sąlygos, nusakančios medžiagos perėjimą iš vienos srities, į kitą:

$$n \Big|_{\Gamma^-} = n \Big|_{\Gamma^+}, \quad D_1 \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{\Gamma^-} = D_2 \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{\Gamma^+}, \quad t > 0, \quad (1.15)$$

kur Γ^- ir Γ^+ yra nagrinėjami atitinkamai pirmos ir antros srities kraštai, o D_1 ir D_2 yra medžiagos difuzijos koeficientai atitinkamai pirmos ir antros srities terpėse. Šios derinimo sąlygos nusako, kad medžiagos srautas vienoje iš sričių yra lygus tos medžiagos srautui kitoje srityje. Kai kuriais atvejais tokią derinimo sąlygą tenka taikyti ir aprašant vieną sritį, pavyzdžiui, jeigu ta sritis apibrėžiama su periodiškumu. Tokiu atveju $D_1 = D_2$ [8, 93] ir difuzijos koeficientai gali būti nerašomi.

Vienos dimensijos bakterijų judėjimo modeliavimui palei ilgio l skritulį, cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutiniame krašte, taikoma

būtent tokia sričių sandūros (periodiškumo) sąlyga, kaip kraštinė (derinimo) sąlyga [8, 93] ($t > 0$):

$$\begin{aligned} n(0, t) &= n(l, t), & \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{x=l}, \\ c(0, t) &= c(l, t), & \frac{\partial c}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial c}{\partial x} \Big|_{x=l}. \end{aligned} \quad (1.16)$$

Kaip pradinės sąlygos imamos nevienoda bakterijų koncentracija ir nulinė chemoatraktanto koncentracija:

$$\begin{aligned} n(x, 0) &= n_{0x}(x), \\ c(x, 0) &= 0, \quad x \in [0, l], \end{aligned} \quad (1.17)$$

kur $n_{0x}(x)$ žymi pradinę ($t = 0$) nevienodai erdvėje pasiskirsčiusią bakterijų koncentraciją.

1.5.3. Bendras bedimensis modelis

Norint sumažinti matematinio modelio (1.11)–(1.16) parametrų skaičių, išvedamas bedimensis matematinis modelis pritaikant tokius bedimensius parametrus [43, 70, 73]:

$$\begin{aligned} u &= \frac{n}{n_0}, & v &= \frac{k_3 k_4 c}{k_2 n_0}, \\ t^* &= \frac{k_4 t}{s}, & x^* &= \sqrt{\frac{k_4}{D_c s}} x, \\ D &= \frac{D_n}{D_c}, & \alpha_u &= \frac{k_1}{k_4}, & \beta_v &= \frac{n_0}{k_3}, & \rho^* &= \frac{\rho}{l}, \\ \chi(u, v) &= \frac{k_2 n_0}{k_3 k_4 D_c} h(n_0 u, k_2 n_0 c / (k_3 k_4)). \end{aligned} \quad (1.18)$$

Dėl paprastumo bedimensiame modelyje žymenis galima rašyti be

žvaigždučių, tad bedimensės pagrindinės lygtys tampa ($t > 0$):

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= \frac{\partial}{\partial x} \left(Du^m \frac{\partial u}{\partial x} \right) - \frac{\partial}{\partial x} \left(\chi(u, v) u F_\varsigma \left(\overset{\circ}{\nabla}_\rho v \right) \right) + \\ &\quad + s \alpha_u u (1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + s \left(\frac{u}{1 + \beta_v u} - v \right), \quad x \in (0, 1),\end{aligned}\tag{1.19}$$

kur x ir t nusako bedimensius erdvę ir laiką, u yra bedimensė bakterijų koncentracija, v yra bedimensė chemoatraktanto koncentracija, α_u yra bedimensis bakterijų populiacijos augimo greitis, β_v yra signalo soties koeficientas, $\chi(u, v)$ nusako bedimensį chemotaktinį jautrį ir s nusako erdvės ir laiko mastelį.

Vienmatėje Dekarto koordinačių sistemoje, nevietinio jautrio gradientas gali būti aprašytas taip [43]:

$$\overset{\circ}{\nabla}_\rho v(x, t) = \frac{v(x + \rho, t) - v(x - \rho, t)}{2\rho}.\tag{1.20}$$

O netiesinio gradiento, tinkančio *E. coli* bakterijoms modeliuoti, bedimensė forma gali būti imama tokia [43]:

$$F_\varsigma(\nabla v) = \frac{1}{\varsigma} \tanh \left(\frac{\varsigma \nabla v}{1 + \varsigma} \right),\tag{1.21}$$

kur ς yra koeficientas, nusakantis netiesinio gradiento stiprumą.

Bedimensiam švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamų raštų modeliavimui galima naudoti keturis bedimensio chemotaktinio jautrio funkcijų $\chi(u, v)$ variantus [92–94]:

$$\chi(u, v) = \frac{\chi_0}{(1 + \chi_\alpha v)^2},\tag{1.22a}$$

$$\chi(u, v) = \chi_0 \frac{1 + \chi_\beta}{v + \chi_\beta},\tag{1.22b}$$

$$\chi(u, v) = \chi_0 \left(1 - \frac{u}{\chi_\gamma} \right),\tag{1.22c}$$

$$\chi(u, v) = \frac{\chi_0}{1 + \chi_\epsilon u}.\tag{1.22d}$$

Pirmi du funkcijos $\chi(u, v)$ variantai (1.22a) ir (1.22b) atitinka nuo signalo priklausantį chemotaktinį jautrį, o kiti du (1.22c) ir (1.22d) – nuo bakterijų koncentracijos priklausantį chemotaktinį jautrį [43]. Imant $\chi_\alpha = 0$, $\chi_\beta \rightarrow \infty$, $\chi_\gamma \rightarrow \infty$ arba $\chi_\epsilon = 0$, gaunamas konstantinis chemotaktinis jautris $\chi(u, v) = \chi_0$.

Kraštinės sąlygos (1.16) transformuojamos į tokias bedimenses lygtis ($t > 0$):

$$\begin{aligned} u(0, t) = u(1, t), \quad \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=1}, \\ v(0, t) = c(1, t), \quad \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=1}. \end{aligned} \quad (1.23)$$

O pradinės sąlygos (1.17) transformuojamos atitinkamai į tokias bedimenses:

$$\begin{aligned} u(x, 0) &= 1 + \varepsilon(x), \\ v(x, 0) &= 0, \quad x \in [0, 1], \end{aligned} \quad (1.24)$$

kur $\varepsilon(x)$ yra atsitiktinis erdvinis pasiskirstymas.

1.6. Skaitinis modeliavimas

Kompiuterinis modeliavimas naudojamas įvairiems teoriniams ir praktiniams uždaviniams spręsti, pavyzdžiui, modeliuojant biojutiklius [5, 6, 59], drėgmės sklaidimą medienoje [7], cukraus lygio kraujyje savaiminį reguliavimąsi [9], smūgio poveikį trapioms medžiagoms [18, 76], deguonies kiekį kraujyje sutrikus kvėpavimui [40] ir kt.

Kompiuterinis modeliavimas ir skaitinių metodų taikymas iš esmės yra vienintelis tinkamas būdas išspręsti šiame darbe pristatytus bakterijų judėjimo modeliavimo uždavinius, nes nagrinėjamos lygtys nėra tiesinės [73, 89].

Vienas iš plačiai naudojamų skaitinių metodų, tinkamų šiame darbe nagrinėjamos diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistemoms spręsti, yra baigtinių skirtumų metodas [23, 61, 89].

Norint išspręsti bakterijų judėjimo modeliavimo uždavinį baigtinių skirtumų metodu, pirmiausia turima diferencialinių lygčių dalinėmis išves-

tinėmis sistema turi būti paversta į skirtuminių lygčių sistemą, kuri po to sprendžiama pasitelkiant programinę įrangą [23, 89].

Nagrinėjant modelį vienos dimensijos erdvėje, kintamieji x ir t yra apibrėžiami srityje $\Omega = \{0 \leq x \leq L, 0 \leq t \leq T\}$, kur T yra laikas, iki kurio modeliuojama. Tada šių kintamųjų tolydžiojo kitimo sritis Ω yra pakeičiama diskrečių taškų aibe $\Omega_{h\tau}$. Vienas iš paprasčiausių ir dažnai naudojamų būdų sudaryti diskrečią sritį, tai imti dvi statmenai besikertančias tiesių šeimas [23, 61], kurios sritį padalija į stačiakampius. Tokios tiesės vadinamos tinklu, o jų sankirtos taškai – tinklo mazgais [23, 61]:

$$\Omega_{h\tau} = \{(x_i, t_j) : x_i = hi; t_j = \tau j; \quad i = 0, 1, \dots, N; j = 0, 1, \dots, M\}, \quad (1.25)$$

kur h ir τ yra vadinami tinklo žingsniais (h – žingsnis erdvės atžvilgiu, o τ – žingsnis laiko atžvilgiu). N yra erdvės žingsnių skaičius, $N = L/h$, o M yra laiko žingsnių skaičius, $M = T/\tau$.

Kiekvienam srities mazgui turi būti sudarytos skirtuminės lygtys, atitinkančios pagrindines lygtis arba kraštines ar pradines sąlygas.

Pirmoji išvestinė erdvės atžvilgiu gali būti kairioji arba dešinioji:

$$\frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{x=x_i^-} \approx \frac{n_{i,j} - n_{i-1,j}}{h}, \quad \frac{\partial n}{\partial x} \Big|_{x=x_i^+} \approx \frac{n_{i+1,j} - n_{i,j}}{h}, \quad (1.26)$$

Antroji išvestinė erdvės atžvilgiu keičiama tokiu skirtumu:

$$\frac{\partial^2 n}{\partial x^2} \approx \frac{n_{i+1,j} - 2n_{i,j} + n_{i-1,j}}{h^2}, \quad (1.27)$$

Pirmoji išvestinė laiko atžvilgiu gali būti keičiama tokiais skirtumais:

$$\frac{\partial n}{\partial t} \approx \frac{n_{i,j+1} - n_{i,j}}{\tau}, \quad \frac{\partial n}{\partial t} \approx \frac{n_{i,j} - n_{i,j-1}}{\tau}. \quad (1.28)$$

Pirmoji lygtis naudojama, kai naudojama išreikštinė schema, o antroji – kai neišreikštinė schema.

Išreikštinės schemos ypatumas yra tas, kad skirtuminėje lygtyje esantys taškai išsidėstę taip, kad viršutinėje eilutėje yra tik vienas taškas. Dėl to šią funkcijos reikšmę galima tiesiogiai išreikšti naudojant jau žinomas

ankstesnės eilutės taškų reikšmės. Pagal tokiu būdu suformuotą išreikštine formulę apskaičiuojamos funkcijų reikšmės nagrinėjamos eilutės vidiniuose erdvės taškuose, o kraštiniuose (kontūriniuose) taškuose apskaičiuojant reikšmes naudojamos kraštinės arba derinimo sąlygos. Toliau pereinama į kitą eilutę ir tokios iteracijos tęsiamos tol, kol apskaičiuojamos funkcijų reikšmės visuose nagrinėjamo tinklo mazguose.

Išreikštinės schemas algoritmą nesunku įgyvendinti programavimo kalbomis ir dėl to, kad kitam laiko žingsniui rezultatai apskaičiuoti galima iškart, ši schema reikalauja palyginti mažai skaičiavimo resursų. Tačiau ši schema yra stabili tik kai atitinkama tam tikras sąlygas, tad norint ją naudoti turi būti tenkinama stabilumo sąlyga, kuri paprasčiausiai difuzijos lygčiai yra [89]:

$$\tau \leq \frac{h^2}{2D}, \quad (1.29)$$

kur D yra difuzijos koeficientas. Kadangi tokia sąlyga turi būti tenkinama kiekvienai sistemos lygčiai, tai norint užtikrinti schemas stabilumą, gali reikėti imti labai mažą žingsnį laiko atžvilgiu, taip sulėtinant uždavinio sprendimą. Taip pat verta atkreipti dėmesį, kad esant papildomų narių galimos papildomos būtinos sąlygos [6].

Naudojant neišreikštine schema, viršutinėje eilutėje gaunamas daugiau nei vienas taškas ir dėl to šių taškų reikšmių tiesiogiai apskaičiuoti neišeina [23, 61, 89]. Dėl to sprendžiant uždavinį naudojantis neišreikštine schema, iš skirtuminių lygčių, sudarytų nagrinėjamos eilutės mazgams, sudaroma lygčių sistema, o ją išsprendus gaunamos funkcijų reikšmės. Šiame darbe neišreikštinės schemas nebus naudojamos, dėl to jos nebus detalai apžvelgiamos.

1.7. Chemotaksio raštų lyginimas

Tiek realių eksperimentų, tiek modeliuoti chemotaksio raštai gali būti labai įvairūs. Literatūroje galima rasti išskiriamas keturias modeliujamų raštų klases [80]:

1. **H-sprendimai** (homogeniniai) – kai bakterijų populiacija galiausiai pasiskirsto tolygiai.

2. **S-sprendimai** (stacionarūs) – kai susiformuoja nekintantys laike raštai, t. y. bakterijų populiacija pasiskirsto netolygiai, bet bėgant laikui pasiskirstymas nekinta.
3. **P-sprendimai** (periodiniai) – kai susiformuoja kintantys laike raštai, kurie periodiškai pasikartoja.
4. **I-sprendimai** (nereguliarūs) – kai susiformuoja kintantys laike raštai, kurie periodiškai nesikartoja.

Šiame darbe nagrinėtų realių eksperimentų vaizdai (1.3 pav.), pasižymi nereguliarumu, tad siekiant panašumo ir modeliuojant ieškoma I-sprendimų klasės vaizdų. Deja, nėra žinoma išsamių ir formalių skirtingų formuojamų vaizdų lyginimo kriterijų. Šiame darbe naudojami neformalūs ir formalūs kriterijai, kokius pasitelkia ir kiti tyrėjai [15, 17, 43, 80]: stebėjimai, kad bėgant laikui atsiranda (arba ne) naujų sankauptų, kurios juda (arba ne) į šonus ir susijungia (arba ne) su kitomis sankaupomis, taip pat atsižvelgiama į sankauptų skaičių bei jų storį. Kai kuriuos formalius parametrus įmanoma išvesti automatizuotai – konkrečiai įmanoma suskaičiuoti sankauptus horizontaliai (erdvėje) ir vertikalčiai (laike), tad toks automatizuotas skaičiavimas buvo pasitelktas šiame darbe.

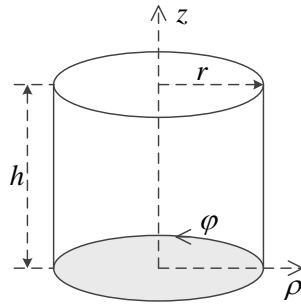
2. Švytinčiųjų bakterijų struktūros formavimosi matematinis modeliavimas

Šiame skyriuje pirmiausia pateikiamas bakterijų saviorganizacijos matematinis modelis, skirtas modeliuoti 1D erdvėje. Po to pasiūlomas originalus 2D modelis, į kurį įtraukiamas deguonies modeliavimas [A4–A6]. Galiausiai pateikiamas šio naujojo modelio pritaikymas 2D ir 3D erdvėms [A2].

2.1. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas palei apskritimo liniją

Šiame darbe nagrinėjamas švytinčiųjų bakterijų populiacijų judėjimas ir modeliavimas taisyklingo cilindro formos mėgintuvėlyje esančiame skystyje. Paprastumo dėlei, modeliavimų metu daroma prielaida, kad mėgintuvėlis yra pilnas skysčio. Tokio cilindro formos mėgintuvėlio bendra schema pavaizduota 2.1 pav., o realių eksperimentų vaizdus panašios formos mėgintuvėliuose galima matyti 1.1 ir 1.2 pav.

Stebint skirtingai pasiskirsčiusios koncentracijos švytinčiųjų bakterijų formuojamus raštus nedideliame cilindro formos mėgintuvėlyje, matoma bakterijų populiacijų tendencija kauptis palei viršutinį skysčio sluoksnio kraštą [92, 94]. Paėmus bakterijų koncentracijas nusakančio ryškumo duomenis tik ties mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutiniu kraštu ir išskleidus į pseudovienos dimensijos vaizdą, kintantį laike, gauname charakteringą paveikslą (žr. 1.2 pav.), nusakantį bakterijų populiacijos elgseną. Iš tokio paveikslo matoma, kad bakterijų populiacijos formuoja didesnės koncent-



2.1 pav. Cilindro formos mėgintuvėlio struktūra.

racijos sancaupas, linkusias atsirasti, judėti į šonus ir susijungti. Taip pat galima skaičiuoti bakterijų sancaupų skaičių vienu laiko momentu, taip tam tikra prasme charakterizuojant bakterijų suformuotą raštą.

Jau buvo parodyta, kad bakterijų saviorganizacija gali būti nagrinėjama pseudovienoje dimensijoje imant tik mažame cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio kraštą ties viršutine mėgintuvėlio-skysčio-oru kontakto linija [92, 94]. Skaičiuojamasis modelis, leidžiantis efektyviai modeliuoti *E. coli* bakterijų formuojamus erdvėje ir laike kintančius raštus, buvo pasiūlytas [8, 93], kur švytinčių bakterijų kolonija modeliuojama pasitelkiant netiesines reakcijos-difuzijos-chemotaksio lygtis. Matematinis modelis buvo formuluojamas pseudovienos dimensijos erdvėje ir buvo išbandyti keli modelio variantai bei nustatytas minimalus modelis, tinkamas skaitiškai modeliuoti švytinčių *E. coli* bakterijų formuojamus raštus.

Siūlomas modelis [8, 93] gali būti papildomai išplėstas. Toks išplėstas matematinis modelis (1.11)–(1.16) kartu su jį atitinkančiu bedimensiu modeliu (1.19), (1.23), (1.24) apibrėžiamas kaip pradinis-kraštinis uždavinys, besiremiantis netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema.

Pagal chemotaksio modelių klasifikaciją, šis bedimensis bakterijų populiacijos modelis (1.11) yra sudarytas iš nuo signalo priklausančio chemotaktinio jautrio (M2), nuo bakterijų koncentracijos priklausančio chemotaktinio jautrio (M3), nevietinio jautrio (M4), netiesinės ląstelių difuzijos (M5), netiesinės signalo kinetikos (M6), netiesinio gradiento (M7) ir ląstelių kinetikos (M8) modelių [43]. Su tam tikromis parametru reikšmėmis bedimensis modelis (1.19), (1.24) ir (1.23) supaprastėja iki minimalaus chemotaksio modelio (M1) [43].

2.2. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas cilindro šoniniame paviršiuje

Praeitame poskyryje minėtas modelis, skirtas ląstelių koncentracijų kitimui pseudovienos dimensijos erdvėje modeliuoti. Tačiau realių eksperimentų procesai vyksta trijose dimensijose, dėl to reikia modelį išplėsti į daugiau dimensijų.

Atsižvelgiant į šiame darbe nustatytą minimalų modelį (4.3), tinkamą švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams pseudovienos dimensijos erdvėje modeliuoti, šis modelis pritaikytas cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio šoninio paviršiaus plotui modeliuoti.

Nagrinėjamas bakterijų saviorganizacijos modelis yra paremtas reakcijos-difuzijos-chemotaksio lygtimis, kuriose švytinčiųjų bakterijų reakcijos narys yra logistinė augimo funkcija [8, 93]. Kokia galima šio nario buvimo priežastis? Žiūrint bendrai, yra žinoma, kad neskaitant chemotaksio, bakterijos gali reaguoti į aplinką mirdamos arba besidalindamos (t. y. besidaugindamos) [20, 21, 72]. Šis procesas gali būti modeliuojamas logistine augimo funkcija, kurioje lokalus bakterijų tankis pažymėtas N :

$$\frac{dN}{dt} = r_M N \left(1 - \frac{N}{K}\right), \quad (2.1)$$

čia r_M yra augimo greitį nusakanti konstanta ir K nurodo aplinkos talpą (angl. *carrying capacity*) arba kitaip sakant – didžiausią bakterijų kiekį, kuris gali išgyventi sistemoje. Jeigu bakterijų tankis yra mažesnis negu K , tai populiacija auga. Jeigu tankis didesnis negu K – mažėja.

Standartiniu atveju bakterijų augimo greitis r_M yra apie 1 h^{-1} , t. y. šimtus kartų mažesnis skaičius negu yra švytinčiųjų bakterijų mėgintuvėlyje, t. y. apie $0,02 \text{ s}^{-1}$ [93]. Tam, kad būtų įmanoma paaiškinti šį nesutapimą, galima daryti prielaidą, kad ląstelės nemiršta, bet laikinai pereina į pasyvią, nešvytinčią ar smarkiai mažiau švytinčią būseną [A5]. Toks švytėjimo „įsijungimas“ ir „išsijungimas“ modeliuojamas „įsijungusių“ bakterijų logistine augimo funkcija. Dėl to galima nagrinėti klasikinę populiacijos augimo lygtį [72] modeliuojant lokalių aktyvių bakterijų augimą. Šiame modelyje detalus „įsijungusių“ ir „išsijungusių“ bakterijų balansas nėra tiesiogiai

apibrėžiamas ir modeliuojamas.

Tokiu atveju maistas (elektronų donoras) ir deguonis (elektronų akceptorius) yra naudojami bakterijų kaip energijos šaltiniai logistiniam „įsijungusios“ populiacijos dalies augimui. Tad persijungimas tarp „įsijungusių“ ir „išsijungusių“ būsenų turi būti reguliuojamas pagal aplinkos talpos parametą, kuris pagal apibrėžimą turėtų būti funkcija, priklausanti nuo lokalaus energijos resursų kiekio. Aplinkos talpos parametro priklausomybės nuo resursų funkcija nėra žinoma, tad šiame darbe nagrinėjamos dvi galimybės:

1. Aplinkos talpa K nepriklauso nuo deguonies (O_2) koncentracijos.
2. Tarp aplinkos talpos K ir deguonies (O_2) koncentracijos yra tiesinė priklausomybė.

Tiesinė priklausomybė tarp aplinkos talpos ir ribotų resursų buvo nagrinėta kai kuriuose populiacijos augimo modeliuose [50, 53]. Tai ne pirmas kartas, kai deguonis įtraukiamas į bakterijų judėjimo modeliavimą [22, 46, 84, 95, 102], tačiau tolimesniuose skirsniuose pristatomas modelis yra originalus ir pirmą kartą pasiūlytas autoriaus kartu su bendraautoriais [A5].

2.2.1. Modelis, kai aplinkos talpa nepriklauso nuo deguonies koncentracijos

Matematinis bedimensis modelis, skirtas bakterijų struktūros formavimuisi, kai aplinkos talpa nepriklauso nuo deguonies koncentracijos, modeliuoti, buvo apibrėžtas taip [8, 93]:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D\Delta u - \chi\nabla(u\nabla v) + s\alpha_u u(1-u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \Delta v + s\left(\frac{u}{1+\beta_v u} - v\right), \end{aligned} \tag{2.2}$$

kur Δ yra Laplaso operatorius Dekarto koordinačių sistemoje, x ir y nusakoma bedimensė erdvė (atitinkamai cilindro šoninio paviršiaus ilgi bei cilindro aukštį), t nusako bedimensį laiką, $u(x, y, t)$ nusako bedimensę bakterijų koncentraciją, $v(x, y, t)$ nusako bedimensę chemoatraktanto koncentraciją,

D yra bedimensis bakterijų difuzijos koeficientas, χ – bedimensis chemotaktinis jautris, α_u – bedimensis bakterijų populiacijos augimo greitis, β_v – signalo soties koeficientas ir s nusako bedimensį erdvės ir laiko mastelį. Visi koeficientai buvo laikomi nekintančiais laike [43, 80].

Modelyje (2.2) daroma prielaida, kad nėra ryšio tarp augimo ir deguonies koncentracijos. Tai reikštų, kad deguonis nėra ribojantis veiksnys, lemiantis perėjimą tarp „įsijungusių“ ir „išsijungusių“ bakterijų būsenų.

Prie (2.2) lygčių sistemos pridėjus pradines bei kraštines sąlygas gaunamas matematinis modelis, skirtas bakterijų judėjimui palei cilindro šoninį paviršių modeliuoti:

$$\begin{aligned}
u(x, y, 0) &= 1 + \epsilon(x, y), & v(x, y, 0) &= 0, & (x, y) &\in [0, 1] \times [0, h], \\
u(0, y, t) &= u(1, y, t), & \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=1}, & y &\in [0, h], & t &\in (0, T], \\
v(0, y, t) &= v(1, y, t), & \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=1}, & y &\in [0, h], & t &\in (0, T], \\
\frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{y=0} &= \frac{\partial u}{\partial y} \Big|_{y=h} = \frac{\partial v}{\partial y} \Big|_{y=0} = \frac{\partial v}{\partial y} \Big|_{y=h} = 0, & x &\in [0, 1], & t &\in (0, T],
\end{aligned} \tag{2.3}$$

kur $\epsilon(x, y)$ yra atsitiktinis dydis, pasiskirstęs pagal Gauso skirstinį kurio vidurkis – 0, o standartinis nuokrypis – 0,1, h yra cilindro aukštis, o T – bedimensė proceso trukmė.

2.2.2. Modelis, kai aplinkos talpa priklauso nuo deguonies koncentracijos

Siekiant skaitiškai modeliuoti ir pseudovienos dimensijos raštus, kintančius laike, ir 2D cilindro šoninio paviršiaus raštus, kurie būtų panašesni į realiuose eksperimentuose stebimus, 2 dimensijų modelis (2.2)–(2.3) išplėstas papildoma deguonies lygtimi, modeliuojančia deguonies dinamiką:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= D\Delta u - \chi \nabla (u \nabla v) + s\alpha_u u \left(1 - \frac{u}{o}\right), \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= \Delta v + s \left(\frac{u}{1 + \beta_v u} - v \right), \\
 \frac{\partial o}{\partial t} &= D_o \Delta o - s\lambda u,
 \end{aligned} \tag{2.4}$$

kur $o(x, y, t)$ yra deguonies koncentracija, D_o yra bedimensis deguonies difuzijos koeficientas, λ nusako bedimensį deguonies suvartojimo greitį, o kitų parametrų reikšmės yra tokios pačios kaip (2.2) lygčių sistemos. Verta pastebėti, kad (2.2) lygčių sistema yra specialus (2.4) sistemos atvejis, kai $o(x, y, t) = 1$. Šiame modelyje atspindima tiesinė aplinkos talpos priklausomybė nuo deguonies koncentracijos. Taip pat daroma prielaida, kad deguonis sklinda skystyje ir jo naudojimas yra tiesiogiai proporcingas bakterijų populiacijos tankiui.

Prie (2.4) bei (2.3) pridėję trūkstamas pradines bei kraštines sąlygas:

$$\begin{aligned}
 o(x, y, 0) &= o_0, \quad (x, y) \in [0, 1] \times [0, h], \\
 o(0, y, t) &= o(1, y, t), \quad \frac{\partial o}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{\partial o}{\partial x} \Big|_{x=1}, \quad y \in [0, h], \quad t \in (0, T], \\
 \frac{\partial o}{\partial y} \Big|_{y=0} &= 0, \quad o(x, h, t) = o_0, \quad x \in [0, 1], \quad t \in (0, T],
 \end{aligned} \tag{2.5}$$

gauname matematinį modelį, skirtą bakterijų judėjimui palei cilindro šoninį paviršių, kai deguonis patenka į sistemą iš viršaus, bakterijos naudoja deguonį ir taip deguonies kiekis apriboja bakterijų dauginimąsi, modeliuoti. Čia o_0 yra bedimensė deguonies koncentracija.

2.3. Modelio pritaikymas dvimatei ir trimatei erdvėms

Daugeliu atvejų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamų raštų tyrimai apsiriboja analize vienoje arba dviejose erdvės dimensijose, kur dažniausiai stebimos didesnės bakterijų koncentracijos sritys ir juostos. Neseniai trijų dimensijų raštai, sudaryti besiagreguojančių bakterijų, buvo modeliuojami

remiantis tūrį užpildančiu Keller-Segel modeliu ir buvo gauti nauji raštai, saviti 3D erdvei, pavadinti P-paviršiais [91]. 3D modeliavimas taip pat buvo naudojamas tiriant aktyvumo paveiktą fazių atsiskyrimą uždaroje aktyvių dalelių koncentracijose ir buvo identifikuoti svarbūs skirtumai tarp atvejų 2D ir 3D erdvėse [97].

2.1 poskyryje buvo pristatytas modeliavimas pseudovienoje dimensijoje, leidžiantis modeliuoti bakterijų formuojamus raštus palei cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinio paviršiaus kraštą. Toliau (2.2 poskyryje) modelis buvo išplėstas 2D erdvei ir buvo pasiūlytas originalus modelio išplėtimas, tinkamas bakterijų judėjimo palei cilindro formos mėgintuvėlio šoninių paviršių ypatumams modeliuoti [A5]. Nors maistingųjų medžiagų dinamikos modeliavimas kartu su bakterijų judėjimu dažnai yra ignoruojamas [33, 43, 80, 99], tolesniuose skyriuose parodoma, kad modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų judėjimą į modelį verta įtraukti maistingąsias medžiagas (šiuo atveju – deguonį) [A5].

Šio poskyrio tolesniuose skirsniuose pristatomas bakterijų saviorganizacijos matematinis modelis yra pritaikytas 3D erdvei taip, kad tikėtų modeliuoti cilindro formos mėgintuvėlyje esančių švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamas struktūras.

Kadangi 3D modelio skaitiniai eksperimentai reikalauja daug skaičiavimo resursų ir dėl to užtrunka ilgai, toliau parodoma, kaip galima sumažinti modelio erdvės dimensijų skaičių, gaunant atitinkamus 1D ir 2D modelius.

Švytinčiųjų *E. coli* bakterijų judėjimas ir raštų formavimas nagrinėjamas cilindro formos mėgintuvėlyje, pripildytame skysčio. Darant prielaidą, kad aktyvių ląstelių skaičius yra tiesiogiai proporcingas aptinkamam jų švytėjimui, bakterijų saviorganizacija gali būti modeliuojama nagrinėjant švytinčiųjų ląstelių dinamiką [93].

Mėgintuvėlis modeliuojamas kaip taisyklingas apskritas cilindras. 2.1 pav. pavaizduota cilindro formos mėgintuvėlio struktūra, kur r ir h yra atitinkamai cilindro spindulys ir aukštis. Paprastumo dėlei, daroma prielaida, kad skystis užpildo visą cilindrą.

2.3.1. Pagrindinės lygtys

Atsižvelgiant į 2.2.2 skirsnyje pateiktą bedimensio modelio išplėtimą deguonies dinamikos lygtimi, prie dimensinių (1.1) lygčių pridėjus deguonies dinamikos lygtį gaunama:

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \Delta n - \nabla (h(n, c)n \nabla c) + f(n, s), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \Delta c + g_p(n, c)n - g_d(n, c)c, \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= D_s \Delta s - h_s(n, s), \quad x \in \Omega \subset \mathbb{R}^m, \quad t > 0,\end{aligned}\tag{2.6}$$

kur Δ yra Laplaso operatorius, x ir t nusako erdvę ir laiką, m nusako erdvės dimensiją, $s(x, t)$ yra maistingųjų medžiagų koncentracija, D_s yra difuzijos koeficientas (dažniausiai imamas nekintantis, t. y. konstanta), $h_s(n, s)$ nusako maistingųjų medžiagų vartojimą, kiti parametrai – kaip apibrėžta (1.1).

Neseniai buvo parodyta, kad ląstelių jautrumo chemoatraktantui funkciją galima laikyti nepriklausančia nuo chemoatraktanto koncentracijos [8], tad $h(n, c)$ gali būti laikoma konstanta, t. y. $h(n, c) = k_1$.

Ląstelių augimo funkcija dažniausiai imama logistinės formos, t. y. $f(n, s) = k_2 n(1 - n/k)$, kur k_2 yra ląstelių populiacijos augimo greitis ir k nusako aplinkos talpą [33, 43, 45, 80, 83]. Nors k_2 ir k dažnai būna konstantos, šiame darbe parodoma, kad atvejis, kai k modeliuojamas tiesine funkcija, priklausančia nuo maistingųjų medžiagų koncentracijos, t. y. $k = k_3 s$, yra tinkamesnis. Tiesinė priklausomybė tarp aplinkos talpos ir ribotų resursų buvo nagrinėta kai kuriuose populiacijos augimo modeliuose [50, 53].

Chemoatraktanto gamybos funkcija čia imama Michaelis-Menten formos, $g_p(n, c) = k_4/(k_5 + n)$ [55, 67, 70], o chemoatraktanto nykimas (su-naudojimas) imamas tiesinis, $g_d(n, c) = k_6$, kur k_6 yra konstanta [43].

Čia daroma prielaida, kad maistingųjų medžiagų naudojimas $h_s(n, s)$, yra tiesiogiai proporcingas ląstelių populiacijos tankiui, $h_s(n, s) = k_7 n$. Panašus variantas buvo naudojamas tiriant ištirpusio deguonies naudojimo greitį skirtingose bioreaktoriui tinkamose ląstelėse [52], bei kai kuriuose po-

puliacijos augimo modeliuose [50, 53].

Įterpus konkrečias h , f , g_p , g_d ir h_s išraiškas į (2.6) sistemą, gaunamas toks ląstelių populiacijos kinetiką nusakantis modelis su lygčių sistema:

$$\begin{aligned}\frac{\partial n}{\partial t} &= D_n \Delta n - \nabla \cdot (k_1 n \nabla c) + k_2 n \left(1 - \frac{n}{k_3 s}\right), \\ \frac{\partial c}{\partial t} &= D_c \Delta c + \frac{k_4 n}{k_5 + n} - k_6 c, \\ \frac{\partial s}{\partial t} &= D_s \Delta s - k_7 n, \quad \mathbf{x} \in \Omega, \quad t > 0,\end{aligned}\tag{2.7}$$

kur k_1 yra chemotaktinis jautris, k_2 yra ląstelių populiacijos augimo greitis, k_3 nusako ląstelių koncentraciją, jeigu nusistovėtų pusiausvyra, k_4 ir k_5 nusako chemoatraktanto gamybą, k_6 ir k_7 yra atitinkamai chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų vartojimo greičiai, o kiti žymėjimai yra tokie patys, kaip ir (2.6). Laikoma, kad visi parametrai yra nekintantys ir teigiami.

Darant prielaidą, kad mėgintuvėlis yra taisyklingas cilindras, matematinis modelis cilindre (erdvėje Ω) gali būti apibrėžtas naudojant cilindrinės koordinates:

$$\begin{aligned}\mathbf{x} &= (\rho, \varphi, z), \\ \Omega &= (0, r) \times (0, 2\pi) \times (0, h), \\ \Delta F &= \frac{1}{\rho} \frac{\partial}{\partial \rho} \left(\rho \frac{\partial F}{\partial \rho} \right) + \frac{1}{\rho^2} \frac{\partial^2 F}{\partial \varphi^2} + \frac{\partial^2 F}{\partial z^2},\end{aligned}\tag{2.8}$$

kur r ir h yra cilindro Ω spindulys ir aukštis, kaip parodyta 2.1 pav.

2.3.2. Pradinės ir kraštinės sąlygos

Pradinės (esant laikui $t = 0$) bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų koncentracijos gali būti ne vienodai pasiskirsčiusios:

$$\begin{aligned}n(\rho, \varphi, z, 0) &= n_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z), \quad c(\rho, \varphi, z, 0) = c_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z), \\ s(\rho, \varphi, z, 0) &= s_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z), \quad (\rho, \varphi, z) \in [0, r] \times [0, 2\pi) \times [0, h],\end{aligned}\tag{2.9}$$

kur $n_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z)$, $c_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z)$ ir $s_{0\mathbf{x}}(\rho, \varphi, z)$ nusako pradines ($t = 0$) atitinkamai bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų koncentracijas.

Nepratekėjimo sąlyga ($t > 0$) yra taikoma mėgintuvėlio apačioje:

$$\left. \frac{\partial n}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial c}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial s}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad (\rho, \varphi) \in [0, r] \times [0, 2\pi]. \quad (2.10)$$

Viršuje skystis liečiasi su atmosfera, turinčia maistingųjų medžiagų, pvz., deguonies. Sudarant modelį, daroma prielaida, kad maistingųjų medžiagų koncentracija viršuje yra pastovi ir nuolatinė, o bakterijoms ir chemoatraktantui taikoma nepratekėjimo sąlyga:

$$\left. \frac{\partial n}{\partial z} \right|_{z=h} = 0, \quad \left. \frac{\partial c}{\partial z} \right|_{z=h} = 0, \quad s(\rho, \varphi, h, t) = s_0, \quad (\rho, \varphi) \in [0, r] \times [0, 2\pi]. \quad (2.11)$$

kur s_0 yra konstanta, nusakanti maistingųjų medžiagų patekimą.

Dėl cilindro formos mėgintuvėlio tęstinumo palei azimuto koordinatę, periodiškumo sąlygos naudojamos φ kryptimi ($t > 0$):

$$\begin{aligned} n(\rho, 0, z, t) &= n(\rho, 2\pi, z, t), & c(\rho, 0, z, t) &= c(\rho, 2\pi, z, t), \\ s(\rho, 0, z, t) &= s(\rho, 2\pi, z, t), \\ \left. \frac{\partial n}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=0} &= \left. \frac{\partial n}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=2\pi}, & \left. \frac{\partial c}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=0} &= \left. \frac{\partial c}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=2\pi}, & \left. \frac{\partial s}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=0} &= \left. \frac{\partial s}{\partial \varphi} \right|_{\varphi=2\pi}, \end{aligned} \quad (2.12)$$

$$(\rho, z) \in [0, r] \times [0, h].$$

Mėgintuvėlio šoninio paviršiaus nepralaidumas ir centrinė simetrija lemia tokias kraštines sąlygas:

$$\begin{aligned} \left. \frac{\partial n}{\partial \rho} \right|_{\rho=r} &= 0, & \left. \frac{\partial c}{\partial \rho} \right|_{\rho=r} &= 0, & \left. \frac{\partial s}{\partial \rho} \right|_{\rho=r} &= 0, & (\varphi, z) &\in [0, 2\pi] \times [0, h]. \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial n(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial n(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & n(0, \varphi, z, t) &= n(0, \varphi + \pi, z, t), \\ \frac{\partial c(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial c(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & c(0, \varphi, z, t) &= c(0, \varphi + \pi, z, t), \\ \frac{\partial s(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial s(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & s(0, \varphi, z, t) &= s(0, \varphi + \pi, z, t), \end{aligned} \quad (2.13)$$

$$(\varphi, z) \in [0, \pi] \times [0, h].$$

2.3.3. Bedimensis modelis

Norint sumažinti pagrindinių parametrų skaičių, esantį matematiniam modelyje (2.7), (2.9)–(2.13), išvedamas bedimensis matematinis modelis [43, 70, 73].

Bedimensis modelis gali būti išvedamas imant:

$$\begin{aligned}
 u &= \frac{n}{n_0}, & v &= \frac{k_5 k_6 c}{k_4 n_0}, & o &= \frac{k_3 s}{n_0}, \\
 t^* &= k_6 t, & \rho^* &= \sqrt{\frac{k_6}{D_c}} \rho, & \varphi^* &= \varphi, & z^* &= \sqrt{\frac{k_6}{D_c}} z, \\
 D_u &= \frac{D_n}{D_c}, & D_o &= \frac{D_s}{D_c}, & \chi &= \frac{k_1 k_4 n_0}{k_5 k_6 D_c}, & \alpha_u &= \frac{k_2}{k_6}, \\
 \beta_v &= \frac{n_0}{k_5}, & \gamma_o &= \frac{k_7 k_3}{k_6},
 \end{aligned} \tag{2.14}$$

kur n_0 nusako ląstelių koncentraciją, jeigu nusistovėtų pusiausvyra. Kai aplinkos talpa modeliuojama tiesine funkcija, priklausančia nuo maistingųjų medžiagų koncentracijos ($k_3 s$), tai ląstelių koncentracija nusistovėjus pusiausvyrai yra tiesiogiai proporcinga maistingųjų medžiagų koncentracijai s_0 , esančiai palei viršutinį paviršių, $n_0 = k_3 s_0$.

Žymėjimuose atsiskaidius žvaigždutėms, bedimensio modelio pagrindinės lygtys tampa:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \Delta u - \chi \nabla (u \nabla v) + \alpha_u u \left(1 - \frac{u}{o}\right), \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= \Delta v + \frac{u}{1 + \beta_v u} - v, \\
 \frac{\partial o}{\partial t} &= D_o \Delta o - \gamma_o u, \quad (\rho, \varphi, z) \in (0, R) \times (0, 2\pi) \times (0, H), \quad t > 0,
 \end{aligned} \tag{2.15}$$

kur u yra bedimensė bakterijų koncentracija, v yra bedimensė chemoatraktanto koncentracija, o yra bedimensė maistingųjų medžiagų koncentracija, α_u yra bedimensis bakterijų populiacijos augimo greitis, β_v yra signalo sotes koeficientas, γ_o yra bedimensis maistingųjų medžiagų vartojimo greitis, R ir H yra santykiniai cilindro spindulys ir aukštis, $R = r \sqrt{k_6 / D_c}$, $H = h \sqrt{k_6 / D_c}$.

Pradinės sąlygos (2.9) įgauna tokią bedimensę formą:

$$\begin{aligned} u(\rho, \varphi, z, 0) &= u_{0x}(\rho, \varphi, z), & v(\rho, \varphi, z, 0) &= v_{0x}(\rho, \varphi, z), \\ o(\rho, \varphi, z, 0) &= o_{0x}(\rho, \varphi, z), & (\rho, \varphi, z) &\in [0, R] \times [0, 2\pi) \times [0, H], \end{aligned} \quad (2.16)$$

kur $u_{0x}(\rho, \varphi, z) = n_{0x}(\rho, \varphi, z)/n_0$, $v_{0x}(\rho, \varphi, z) = k_5 k_6 c_{0x}(\rho, \varphi, z)/(k_4 n_0)$ ir $o_{0x}(\rho, \varphi, z) = k_3 s_{0x}(\rho, \varphi, z)/n_0$.

Kraštinės sąlygos (2.10)–(2.13) transformuojamos į tokias bedimenses lygtis ($t > 0$):

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial z} \Big|_{z=0} &= 0, & \frac{\partial v}{\partial z} \Big|_{z=0} &= 0, & \frac{\partial o}{\partial z} \Big|_{z=0} &= 0, \\ (\rho, \varphi) &\in [0, R] \times [0, 2\pi), \end{aligned} \quad (2.17)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial z} \Big|_{z=H} &= 0, & \frac{\partial v}{\partial z} \Big|_{z=H} &= 0, & o(\rho, \varphi, H, t) &= o_0, \\ (\rho, \varphi) &\in [0, R] \times [0, 2\pi), \end{aligned} \quad (2.18)$$

$$\begin{aligned} u(\rho, 0, z, t) &= u(\rho, 2\pi, z, t), & v(\rho, 0, z, t) &= v(\rho, 2\pi, z, t), \\ o(\rho, 0, z, t) &= o(\rho, 2\pi, z, t), \\ \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} &= \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, & \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} &= \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, \\ \frac{\partial o}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} &= \frac{\partial o}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, & (\rho, z) &\in [0, R] \times [0, H], \end{aligned} \quad (2.19)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial \rho} \Big|_{\rho=R} &= 0, & \frac{\partial v}{\partial \rho} \Big|_{\rho=R} &= 0, & \frac{\partial o}{\partial \rho} \Big|_{\rho=R} &= 0, \\ (\varphi, z) &\in [0, 2\pi) \times [0, H], \\ \frac{\partial u(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial u(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & u(0, \varphi, z, t) &= u(0, \varphi + \pi, z, t), \\ \frac{\partial v(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial v(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & v(0, \varphi, z, t) &= v(0, \varphi + \pi, z, t), \\ \frac{\partial o(0, \varphi, z, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial o(0, \varphi + \pi, z, t)}{\partial \rho}, & o(0, \varphi, z, t) &= o(0, \varphi + \pi, z, t), \\ (\varphi, z) &\in [0, \pi) \times [0, H]. \end{aligned} \quad (2.20)$$

2.3.4. Populiacijos dinamika viršutiniame cilindro sluoksnyje

Bakterijų populiacijos dinamika viršutiniame cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio sluoksnyje gali būti modeliuojama naudojant 3D matematinį modelį (2.7), (2.9)–(2.13) bei jį atitinkantį bedimensį modelį (2.15)–(2.20). Tačiau kompiuteriniai skaičiavimai, reikalingi 3D modelio skaitiniams eksperimentams gauti yra labai reiklūs skaičiavimo resursams ir laikui. Dimensijų mažinimas yra plačiai naudojamas norint greičiau ir efektyviau gauti skaitinių eksperimentų rezultatus [98].

Norint modeliuoti bakterijų populiacijos dinamiką viršutiniame cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio sluoksnyje, matematinis modelis gali būti apibrėžtas polinėse koordinatėse 2D erdvėje, t. y. skritulyje [A1]. Dėl to, kad maistingųjų medžiagų koncentracija viršuje yra pastovi (t. y. tolygi, $s(\rho, \varphi, h, t) = s_0$ ir $o(\rho, \varphi, H, t) = o_0$), maistingųjų medžiagų dinamika gali būti ignoruojama.

Kadangi aplinkos talpa modeliuojama tiesine funkcija, priklausančia nuo maistingųjų medžiagų koncentracijos (k_3s lygtyse (2.7)), ir dėl prielaidos $n_0 = k_3s_0$ ląstelių augimą aprašantis narys $k_2n(1 - n/(k_3s))$ supaprastėja iki $k_2n(1 - n/n_0)$, o atitinkamas bedimensis narys $\alpha_u u(1 - u/o)$ priartėja prie $\alpha_u u(1 - u)$. Tad bakterijų populiacijos dinamika palei taisyklingo cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinį paviršių gali būti aprašoma tokiomis pagrindinėmis lygtimis, formuluojamomis polinėje koordinatėse sistemoje:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \Delta u - \chi \nabla (u \nabla v) + \alpha_u u (1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \Delta v + \frac{u}{1 + \beta_v u} - v, \quad (\rho, \varphi) \in (0, R) \times (0, 2\pi), \quad t > 0, \end{aligned} \quad (2.21)$$

kur Δ yra Laplaso operatorius polinėse koordinatėse ρ ir φ , o u ir v – dviejų parametrų (ρ ir φ) funkcijos.

Pradinės sąlygos (2.16) įgauna tokią formą:

$$u(\rho, \varphi, 0) = u_{0x}(\rho, \varphi), \quad v(\rho, \varphi, 0) = v_{0x}(\rho, \varphi), \quad (\rho, \varphi) \in [0, R] \times [0, 2\pi). \quad (2.22)$$

Kraštinės sąlygos (2.17)–(2.20) supaprastinamos į tokias lygtis ($t > 0$):

$$\begin{aligned} u(\rho, 0, t) &= u(\rho, 2\pi, t), \quad v(\rho, 0, t) = v(\rho, 2\pi, t), \\ \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} &= \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, \quad \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} = \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, \quad \rho \in [0, R], \end{aligned} \quad (2.23)$$

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial \rho} \Big|_{\rho=R} &= 0, \quad \frac{\partial v}{\partial \rho} \Big|_{\rho=R} = 0, \quad \varphi \in [0, 2\pi), \\ \frac{\partial u(0, \varphi, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial u(0, \varphi + \pi, t)}{\partial \rho}, \quad u(0, \varphi, t) = u(0, \varphi + \pi, t), \\ \frac{\partial v(0, \varphi, t)}{\partial \rho} &= \frac{\partial v(0, \varphi + \pi, t)}{\partial \rho}, \quad v(0, \varphi, t) = v(0, \varphi + \pi, t), \\ \varphi &\in [0, \pi). \end{aligned} \quad (2.24)$$

2.3.5. Populiacijos dinamika viršutinio cilindro sluoksnio krašte

Stebint skirtingų švytinčių bakterijų koncentracijos pasiskirstymų formuojamus raštus nedideliame cilindro formos mėgintuvėlyje, matoma bakterijų populiacijų tendencija kauptis palei viršutinį cilindro sluoksnio kraštą 1.1 ir 1.2 pav. bei [92, 94]. Bakterijų saviorganizacija palei cilindro viršutinio sluoksnio kraštą buvo matematiškai aprašyta ir skaitiškai nagrinėta 1D erdvėje [8, 93].

Bakterijų populiacijos dinamika viršutinio cilindro sluoksnio krašte irgi gali būti modeliuojama naudojant 3D matematinį modelį (2.15)–(2.20) (imant $\rho = R$, $z = H$) bei 2D matematinį modelį (2.21)–(2.24) (imant $\rho = R$). Tačiau šių modelių erdvės dimensijų skaičių galima sumažinti iki vienos.

Kai nagrinėjame populiacijos dinamiką palei viršutinio cilindro sluoksnio kraštą, ląstelių ir chemoatraktanto judėjimas spindulio kryptimi gali būti ignoruojamas dėl to, kad palei kraštą naudojama nepratekėjimo sąlyga ($\rho = R$ modelyje (2.15)–(2.20)).

Bakterijų populiacijos dinamika palei viršutinį taisyklingo cilindro sluoksnio kraštą gali būti aprašoma naudojant tokias pagrindines lygtis,

formuluojamas vienoje polinėje koordinatėje φ :

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \frac{1}{R^2} \frac{\partial^2 u}{\partial \varphi^2} - \chi \frac{1}{R^2} \frac{\partial}{\partial \varphi} \left(u \frac{\partial v}{\partial \varphi} \right) + \alpha_u u (1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{1}{R^2} \frac{\partial^2 v}{\partial \varphi^2} + \frac{u}{1 + \beta_v u} - v, \quad \varphi \in (0, 2\pi), \quad t > 0,\end{aligned}\tag{2.25}$$

kur u ir v yra vieno erdvės parametro φ ir laiko parametro t funkcijos.

Pradinės sąlygos (2.22) supaprastinamos iki tokių:

$$u(\varphi, 0) = u_{0x}(\varphi), \quad v(\varphi, 0) = v_{0x}(\varphi), \quad \varphi \in [0, 2\pi).\tag{2.26}$$

Kraštinės sąlygos įgyja tokią formą ($t > 0$):

$$\begin{aligned}u(0, t) &= u(2\pi, t), \quad v(0, t) = v(2\pi, t), \\ \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} &= \frac{\partial u}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}, \quad \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=0} = \frac{\partial v}{\partial \varphi} \Big|_{\varphi=2\pi}.\end{aligned}\tag{2.27}$$

Kai bakterijų saviorganizacija modeliuojama palei apskritimą pseudo-vienoje dimensijoje, tai ilguminė analizė dažniausiai yra suprantamesnė ir paprastesnė nei azimutinė [8, 93, 94]. 1D matematinis modelis (2.25)–(2.27) gali būti reformuluotas pakeičiant azimutinį parametą φ į ilgio parametą x imant $x = \varphi R$:

$$\begin{aligned}\frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \chi \frac{\partial}{\partial x} \left(u \frac{\partial v}{\partial x} \right) + \alpha_u u (1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{u}{1 + \beta_v u} - v, \quad x \in (0, L), \quad t > 0,\end{aligned}\tag{2.28}$$

kur u ir v yra vieno parametro x funkcijos. L yra bedimensis erdvės ilgis, t. y. apskritimo ilgis $L = 2\pi R = 2\pi r \sqrt{k_6/D_c}$, kur r yra dimensinis cilindro spindulys, kaip parodyta 2.1 pav.

Pradinės (2.26) ir kraštinės (2.27) sąlygos įgauna tokią formą:

$$u(x, 0) = u_{0x}(x), \quad v(x, 0) = v_{0x}(x), \quad x \in [0, L),\tag{2.29}$$

$$\begin{aligned}
u(0, t) &= u(L, t), \quad v(0, t) = v(L, t), \\
\frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=0} &= \frac{\partial u}{\partial x} \Big|_{x=L}, \quad \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=0} = \frac{\partial v}{\partial x} \Big|_{x=L}, \quad t > 0.
\end{aligned} \tag{2.30}$$

Matematinis modelis (2.28)–(2.30) yra sėkmingai taikomas nagrinėjant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų saviorganizaciją palei cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinį kraštą [8, 26, 93].

Šiame darbe pagrįsta, kad šis 1D modelis yra specifinis bendresnio 3D matematinio modelio (2.15)–(2.20) atvejis.

2.3.6. Populiacijos dinamika cilindro šoniniame paviršiuje

Bakterijų populiacijos dinamika cilindro šoniniame paviršiuje gali būti modeliuojama naudojant 3D matematinį modelį (2.15)–(2.20) (imant $\rho = R$). Ląstelių, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų judėjimas spindulio kryptimi gali būti ignoruojamas dėl to, kad palei cilindro kraštą naudojama nepratekėjimo sąlyga ($\rho = R$ modelyje (2.15)–(2.20)).

Bakterijų populiacijų dinamika palei cilindro šoninį paviršių gali būti aprašoma lygtimis (2.15)–(2.19) pakeičiant parametą ρ konstanta R ir darant prielaidą, kad funkcijos u , v ir o turi du parametrus: φ ir z . Kadangi cilindro šoninis paviršius yra stačiakampis, atitinkamas matematinis modelis gali būti apibrėžtas Dekarto koordinatų sistemoje.

Matematinis modelis (2.15)–(2.19), apibrėžtas 2D erdvėje $[0, 2\pi) \times [0, H]$, gali būti transformuojamas į modelį, apibrėžtą Dekarto koordinatų sistemoje, erdvėje $[0, L] \times [0, H]$, pakeičiant azimutinį parametą φ į ilguminį parametą x , $x = R\varphi$ ir išlaikant aukščio parametą h nepakeistą.

Bakterijų saviorganizacija cilindro šoniniame paviršiuje gali būti aprašyta Dekarto koordinatų sistemoje analogiškai (2.15), imant tinkamą erdvę

ir Laplaso operatorių:

$$\begin{aligned}
 \frac{\partial u}{\partial t} &= D_u \left(\frac{\partial^2 u}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 u}{\partial z^2} \right) - \chi \left(\frac{\partial}{\partial x} \left(u \frac{\partial v}{\partial x} \right) + \frac{\partial}{\partial z} \left(u \frac{\partial v}{\partial z} \right) \right) + \alpha_u u \left(1 - \frac{u}{o} \right), \\
 \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 v}{\partial z^2} + \left(\frac{u}{1 + \beta_v u} - v \right), \\
 \frac{\partial o}{\partial t} &= D_o \left(\frac{\partial^2 o}{\partial x^2} + \frac{\partial^2 o}{\partial z^2} \right) - \gamma_o u, \quad (x, z) \in (0, L) \times (0, H), \quad t > 0,
 \end{aligned}
 \tag{2.31}$$

kur u , v ir o yra dviejų kintamųjų (x ir z) funkcijos, L yra bedimensis modeliavimo erdvės ilgis, t. y. apskritimo ilgis, ir H – bedimensis cilindro aukštis, $L = 2\pi R = 2\pi r \sqrt{k_6/D_c}$, $H = h \sqrt{k_6/D_c}$.

Pradinės sąlygos (2.16) įgauna tokią formą ($t = 0$):

$$\begin{aligned}
 u(x, z, 0) &= u_{0x}(x, z), \quad v(x, z, 0) = v_{0x}(x, z), \\
 o(x, z, 0) &= o_{0x}(x, z), \quad (x, z) \in [0, L] \times [0, H].
 \end{aligned}
 \tag{2.32}$$

Kraštinės sąlygos (2.17)–(2.19) transformuojamos į tokias lygtis ($t > 0$):

$$\left. \frac{\partial u}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial v}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad \left. \frac{\partial o}{\partial z} \right|_{z=0} = 0, \quad x \in [0, L], \tag{2.33}$$

$$\left. \frac{\partial u}{\partial z} \right|_{z=H} = 0, \quad \left. \frac{\partial v}{\partial z} \right|_{z=H} = 0, \quad o(x, H, t) = o_0, \quad x \in [0, L], \tag{2.34}$$

$$\begin{aligned}
 u(0, z, t) &= u(L, z, t), \quad v(0, z, t) = v(L, z, t), \quad o(0, z, t) = o(L, z, t), \\
 \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=0} &= \left. \frac{\partial u}{\partial x} \right|_{x=L}, \quad \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial v}{\partial x} \right|_{x=L}, \quad \left. \frac{\partial o}{\partial x} \right|_{x=0} = \left. \frac{\partial o}{\partial x} \right|_{x=L}, \\
 z &\in [0, H].
 \end{aligned}
 \tag{2.35}$$

2.2 poskyryje buvo pateiktas 2D modelis, kai modeliuojamas bakterijų judėjimas cilindro šoniniame paviršiuje (2.3), (2.4), (2.5). Jame buvo naudojamas bedimensis erdvę ir laiką nusakantis parametras s , kuris kartais naudojamas [67], o kartais – ne [43]. Verta pastebėti, kad šį parametą s

galima įvesti į šiame poskyryje nagrinėtas lygtis atlikus pakeitimą:

$$t^* = \frac{t}{s}, \quad \rho^* = \frac{\rho}{\sqrt{s}}, \quad z^* = \frac{z}{\sqrt{s}}, \quad (2.36)$$

ir analogiškai galima panaikinti iš lygčių atlikus atvirkštinį pakeitimą.

Šiame skirsnyje parodyta, kad 2.2 poskyryje aprašytas 2D modelis atitinka šiame skirsnyje išvestą modelį (2.31)–(2.35) ir yra specialus bendresnio 3D matematinio modelio (2.15)–(2.20) atvejis.

3. Matematinų modelių sprendimas ir programinė įranga

Šiame skyriuje pateikiamas sudaryto modelio skaitinis sprendimas. Taip pat aprašomas skaičiavimo spartinimas, įgyvendintas optimizavus diskretizavimo gardelę, vadinamą diskrečiuoju tinklu, bei lygiagretinus skaičiavimus. Be to, pristatoma sukurta papildoma programinė įranga, leidžianti palengvinti ir paspartinti realių bei modeliavimo eksperimentų rezultatų analizę bei vizualizavimą (ši programinė įranga buvo pristatyta konferencijoje „Kompiuterininkų dienos 2015“).

3.1. Bakterijų formuojamų struktūrų cilindre skaitinis modelis

Kompiuterinis modeliavimas ir skaitinių metodų taikymas iš esmės yra vienintelis būdas, tinkamas šiame darbe pristatomiems bakterijų judėjimo modeliavimo uždaviniams spręsti, nes nagrinėjamos diferencialinės lygtys dalinėmis išvestinėmis yra netiesinės [73, 89].

Pagal ankstesniame skyriuje pristatytą originalų 3D matematinį modelį (2.15)–(2.20), skirtą švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos saviorganizacijai modeliuoti, šiame poskyryje sudaromas skaitinis modelis. Modelio lygtys aproksimuojamos naudojantis baigtinių skirtumų metodo išreikštine schema [23, 61, 89].

Tam, kad būtų galima skaitiškai išspręsti pradinį kraštinį uždavinį (2.15)–(2.20), reikia sudaryti diskretųjį tinklą, kur visa bakterijų modeliavimo trukmė (laikas) T dalijama į M lygių dalių, o erdvės

dimensijos (ρ, φ, z) dalijamos į $N_\rho \times N_\varphi \times N_z$ dalių:

$$\begin{aligned} \Omega_{\rho\varphi z\tau} = \{ & (\rho_{i_\rho}, \varphi_{i_\varphi}, z_{i_z}, t_j) : \\ & \rho_{i_\rho} = h_\rho i_\rho; \quad i_\rho = 0, 1, \dots, N_\rho; \\ & \varphi_{i_\varphi} = h_\varphi i_\varphi; \quad i_\varphi = 0, 1, \dots, N_\varphi; \\ & z_{i_z} = h_z i_z; \quad i_z = 0, 1, \dots, N_z; \\ & t_j = \tau j; \quad j = 0, 1, \dots, M \}, \end{aligned} \quad (3.1)$$

kur h_ρ, h_φ bei h_z – erdvės dimensijų žingsniai, o τ – žingsnis laiko atžvilgiu.

Pažymėjus bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų koncentracijas diskrečiojo tinklo mazguose taip:

$$\begin{aligned} U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} &= u(\rho_{i_\rho}, \varphi_{i_\varphi}, z_{i_z}, t_j), \quad V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} = v(\rho_{i_\rho}, \varphi_{i_\varphi}, z_{i_z}, t_j), \\ O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} &= o(\rho_{i_\rho}, \varphi_{i_\varphi}, z_{i_z}, t_j), \quad i_\rho = 0, 1, \dots, N_\rho; \quad i_\varphi = 0, 1, \dots, N_\varphi; \\ i_z &= 0, 1, \dots, N_z; \quad j = 0, 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (3.2)$$

toliau galima aproksimuoti lygtis naudojant baigtinių skirtumų metodo išreikštinę schemą.

Aproksimuotos pagrindinės lygtys (2.15). Bakterijų koncentracijos:

$$\begin{aligned} \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j+1} - U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{\tau} &= D_u \left(\frac{1}{\rho_{i_\rho}} \frac{\rho_{i_\rho+0,5} (U_{i_\rho+1, i_\varphi, i_z, j} - U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}) - \rho_{i_\rho-0,5} (U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - U_{i_\rho-1, i_\varphi, i_z, j})}{h_\rho^2} + \right. \\ & \frac{1}{\rho_{i_\rho}^2} \frac{U_{i_\rho, i_\varphi+1, i_z, j} - 2U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + U_{i_\rho, i_\varphi-1, i_z, j}}{h_\varphi^2} + \\ & \left. \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, i_z+1, j} - 2U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + U_{i_\rho, i_\varphi, i_z-1, j}}{h_z^2} \right) - \chi \left(\frac{1}{\rho_{i_\rho}} \left(\frac{\rho_{i_\rho+0,5} U_{i_\rho+0,5, i_\varphi, i_z, j} (V_{i_\rho+1, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j})}{h_\rho^2} - \right. \right. \\ & \left. \left. \frac{\rho_{i_\rho-0,5} U_{i_\rho-0,5, i_\varphi, i_z, j} (V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho-1, i_\varphi, i_z, j})}{h_\rho^2} \right) + \right. \\ & \frac{1}{\rho_{i_\rho}^2} \frac{U_{i_\rho, i_\varphi+0,5, i_z, j} (V_{i_\rho, i_\varphi+1, i_z, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}) - U_{i_\rho, i_\varphi-0,5, i_z, j} (V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho, i_\varphi-1, i_z, j})}{h_\varphi^2} + \\ & \left. \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, i_z+0,5, j} (V_{i_\rho, i_\varphi, i_z+1, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}) - U_{i_\rho, i_\varphi, i_z-0,5, j} (V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z-1, j})}{h_z^2} \right) + \alpha_u U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} \left(1 - \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}} \right), \end{aligned} \quad (3.3)$$

chemoatraktanto koncentracijos:

$$\begin{aligned}
 \frac{V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j+1} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{\tau} = & \left(\frac{1}{\rho_{i_\rho}} \frac{\rho_{i_\rho+0,5}(V_{i_\rho+1, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}) - \rho_{i_\rho-0,5}(V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - V_{i_\rho-1, i_\varphi, i_z, j})}{h_\rho^2} + \right. \\
 & \frac{1}{\rho_{i_\rho}^2} \frac{V_{i_\rho, i_\varphi+1, i_z, j} - 2V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + V_{i_\rho, i_\varphi-1, i_z, j}}{h_\varphi^2} + \\
 & \left. \frac{V_{i_\rho, i_\varphi, i_z+1, j} - 2V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + V_{i_\rho, i_\varphi, i_z-1, j}}{h_z^2} \right) + \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{1 + \beta_v U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}} - V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j},
 \end{aligned} \tag{3.4}$$

maistingųjų medžiagų koncentracijos:

$$\begin{aligned}
 \frac{O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j+1} - O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{\tau} = & D_o \left(\frac{1}{\rho_{i_\rho}} \frac{\rho_{i_\rho+0,5}(O_{i_\rho+1, i_\varphi, i_z, j} - O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j}) - \rho_{i_\rho-0,5}(O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} - O_{i_\rho-1, i_\varphi, i_z, j})}{h_\rho^2} + \right. \\
 & \frac{1}{\rho_{i_\rho}^2} \frac{O_{i_\rho, i_\varphi+1, i_z, j} - 2O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + O_{i_\rho, i_\varphi-1, i_z, j}}{h_\varphi^2} + \\
 & \left. \frac{O_{i_\rho, i_\varphi, i_z+1, j} - 2O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j} + O_{i_\rho, i_\varphi, i_z-1, j}}{h_z^2} \right) + \gamma_o U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, j},
 \end{aligned} \tag{3.5}$$

$$i_\rho = 1, \dots, N_\rho - 1; \quad i_\varphi = 0, 1, \dots, N_\varphi; \quad i_z = 1, \dots, N_z - 1; \quad j = 0, 1, \dots, M - 1.$$

Pradines sąlygas (2.16) galima perrašyti taip:

$$\begin{aligned}
 U_{i_\rho, i_\varphi, i_z, 0} &= u_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z), & V_{i_\rho, i_\varphi, i_z, 0} &= v_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z), \\
 O_{i_\rho, i_\varphi, i_z, 0} &= o_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z), \\
 i_\rho &= 0, 1, \dots, N_\rho; & i_\varphi &= 0, 1, \dots, N_\varphi; & i_z &= 1, \dots, N_z,
 \end{aligned} \tag{3.6}$$

kur $u_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z)$, $v_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z)$ ir $o_{0x}(i_\rho, i_\varphi, i_z)$ nusako pradines ($t = 0$) atitinkamai bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų koncentracijas.

Kraštinės sąlygos (2.17)–(2.20) perrašomos taip:

$$\begin{aligned}
 \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, 1, j} - U_{i_\rho, i_\varphi, 0, j}}{h_z} &= 0, & \frac{V_{i_\rho, i_\varphi, 1, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, 0, j}}{h_z} &= 0, \\
 \frac{O_{i_\rho, i_\varphi, 1, j} - O_{i_\rho, i_\varphi, 0, j}}{h_z} &= 0, \\
 i_\rho &= 1, \dots, N_\rho - 1; & i_\varphi &= 0, 1, \dots, N_\varphi; & j &= 1, \dots, M,
 \end{aligned} \tag{3.7}$$

$$\begin{aligned} \frac{U_{i_\rho, i_\varphi, N_z-1, j} - U_{i_\rho, i_\varphi, N_z, j}}{h_z} &= 0, & \frac{V_{i_\rho, i_\varphi, N_z-1, j} - V_{i_\rho, i_\varphi, N_z, j}}{h_z} &= 0, \\ o_{i_\rho, i_\varphi, N_z, j} &= 0, \\ i_\rho &= 1, \dots, N_\rho - 1; & i_\varphi &= 0, 1, \dots, N_\varphi; & j &= 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (3.8)$$

$$\begin{aligned} U_{i_\rho, 0, i_z, j} &= U_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}, & V_{i_\rho, 0, i_z, j} &= V_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}, & O_{i_\rho, 0, i_z, j} &= O_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}, \\ \frac{U_{i_\rho, 1, i_z, j} - U_{i_\rho, 0, i_z, j}}{h_\varphi} &= \frac{U_{i_\rho, N_\varphi-1, i_z, j} - U_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}}{h_\varphi}, \\ \frac{V_{i_\rho, 1, i_z, j} - V_{i_\rho, 0, i_z, j}}{h_\varphi} &= \frac{V_{i_\rho, N_\varphi-1, i_z, j} - V_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}}{h_\varphi}, \\ \frac{O_{i_\rho, 1, i_z, j} - O_{i_\rho, 0, i_z, j}}{h_\varphi} &= \frac{O_{i_\rho, N_\varphi-1, i_z, j} - O_{i_\rho, N_\varphi, i_z, j}}{h_\varphi}, \\ i_\rho &= 1, \dots, N_\rho - 1; & i_z &= 1, \dots, N_z - 1; & j &= 1, \dots, M, \end{aligned} \quad (3.9)$$

$$\begin{aligned} \frac{U_{N_\rho-1, i_\varphi, i_z, j} - U_{N_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= 0, & \frac{V_{N_\rho-1, i_\varphi, i_z, j} - V_{N_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= 0, \\ \frac{O_{N_\rho-1, i_\varphi, i_z, j} - O_{N_\rho, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= 0, \\ i_\varphi &= 0, 1, \dots, N_\varphi; & i_z &= 1, \dots, N_z - 1; & j &= 1, \dots, M, \\ U_{0, i_\varphi, i_z, j} &= U_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}, & V_{0, i_\varphi, i_z, j} &= V_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}, & O_{0, i_\varphi, i_z, j} &= O_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}, \\ \frac{U_{1, i_\varphi, i_z, j} - U_{0, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= \frac{U_{1, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j} - U_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}}{h_\rho}, \\ \frac{V_{1, i_\varphi, i_z, j} - V_{0, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= \frac{V_{1, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j} - V_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}}{h_\rho}, \\ \frac{O_{1, i_\varphi, i_z, j} - O_{0, i_\varphi, i_z, j}}{h_\rho} &= \frac{O_{1, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j} - O_{0, i_\varphi + \frac{N_\varphi}{2}, i_z, j}}{h_\rho}, \\ i_\varphi &= 0, 1, \dots, N_\varphi/2; & i_z &= 1, \dots, N_z - 1; & j &= 1, \dots, M. \end{aligned} \quad (3.10)$$

Periodiškumo kraštinės sąlygos (3.9) techniškai įgyvendinamos taip, kad diskrečiojo tinklo erdvės dimensijos φ mazgo N reikšmė yra lygi mazgo 0 reikšmei.

Išsprendus skaitinį uždavinį galima sužinoti bakterijų, chemoatraktanto ir maistingųjų medžiagų koncentracijų kitimą per laiką.

2D ir 1D modelių variantai gaunami analogiškai 3D modeliui, tik panaikinant atitinkamas dimensijas.

3.2. Programinė įranga kompiuteriniam modeliavimui

Norint atlikti kompiuterinius skaitinius eksperimentus, galima naudoti egzistuojančius matematinius paketus arba sukurti nepriklausomą skaitinį simulatorių.

Neseniai buvo įrodyta, kad sprendžiant panašius uždavinius ir naudojant matematinius paketus, skaičiavimai gali trukti žymiai ilgiau negu naudojant JAVA kalba įgyvendintą tokiam pačiam modeliui pritaikytą skaitinį simulatorių [37]. Modeliams, panašiams į šiame darbe naudojamus, sėkmingai įgyvendinti gali būti taikomos įvairios programavimo kalbos, pavyzdžiui, C [66], C++ [4], JAVA [6, 37], Pascal [48].

Siekiant turėti sparčiau veikiančią programinę įrangą, pagal sudarytas išreikštines baigtinių skirtumų schemas buvo sukurta programinė įranga-skaitinis simulatorius. Įgyvendinimui buvo naudota *Free Pascal* programavimo kalba [63].

Sukurtas skaitinis simulatorius leidžia pasirinkti pageidaujama naudoti modelį iš apibrėžtų 1D, 2D bei 3D modelių aibės, leidžia nurodyti kelių variantų pradines sąlygas bei įgalina pateikti pageidaujamus modelio parametrus.

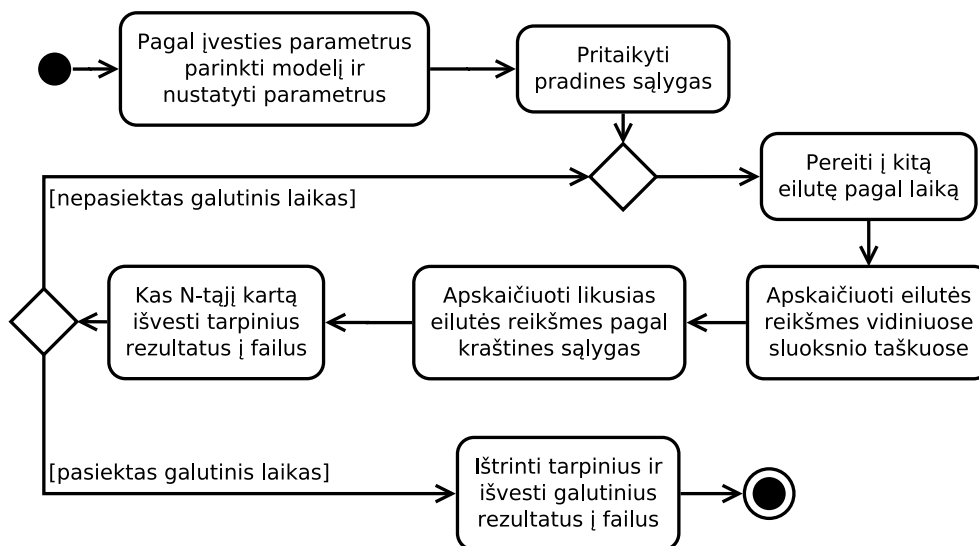
Galimų pasirinkti modelių aibę sudaro:

1. Minimalus 1D modelis, tinkantis simuliuoti švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamus raštus (4.3).
2. Minimalus 1D modelis su įvairiomis chemotaktinio jautrio funkcijomis, aptartomis 1.5.1.3 poskyryje.
3. Minimalus 1D modelis su netiesine difuzija bei nevietiniu jautriu.
4. Minimalus 1D modelis su netiesine difuzija bei netiesiniu gradientu.
5. Minimalus 2D modelis polinėse koordinatėse (modeliuojamas cilindro formos mėgintuvėlio viršutinis paviršius).

6. Minimalus 2D modelis Dekarto koordinatėse (modeliuojamas cilindro formos mėgintuvėlio šoninis paviršius).
7. Minimalus 2D modelis su deguonimi Dekarto koordinatėse (modeliuojamas cilindro formos mėgintuvėlio šoninis paviršius).
8. Minimalus 3D modelis cilindrinėse koordinatėse.
9. Minimalus 3D modelis su deguonimi cilindrinėse koordinatėse.
10. Keli kiti modeliai, nenagrinėjami šiame darbe.

Šis simulatorius skaitinio eksperimento metu išveda tarpinius rezultatus – paveikslo tipo failus, kad būtų galima anksčiau pastebėti dėsningumus ir, jeigu jie neatitinka norimo rezultato – skaitinį eksperimentą galima nutraukti ir paleisti iš naujo, pavyzdžiui, pakeitus parametrus, ir taip sutaupyti laiko.

3.1 pav. UML veiklų diagrama pavaizduota skaitinio simulatoriaus veikimo schema.



3.1 pav. Skaitinio simulatoriaus veikimo schema.

3.3. Kompiuterinio modeliavimo trukmės mažinimas

Kadangi kompiuterinis modeliavimas 2D ir 3D erdvėse užtrunka ilgai (nuo keliolikos minučių iki kelių parų), verta ieškoti būdų, kaip galima sutrumpinti modeliavimui reikalingą laiką. Šio poskyrio skirsniuose aprašomos dvi technikos, naudotos siekiant sumažinti kompiuterinio modeliavimo trukmę. Pritaikius jas abi, darbe vykdytus skaitinius eksperimentus, naudojant 3D modelį (2.15)–(2.20), pavyko sutrumpinti nuo 8,9 paros iki 3,2 paros, t. y. apie 2,8 karto.

3.3.1. Skaitiniuose modeliavimuose naudojamų diskrečiųjų tinklų skaičiavimo spartinimas

Skaitmeniniuose modeliavimuose, norint rasti uždavinio skaitinį sprendinį, erdvės dimensijose (ρ, φ, z) dažnai taikomas tolygus diskretusis tinklas, turintis $N_\rho \times N_\varphi \times N_z$ taškų [89].

Šiame darbe analizuojamuose 2D poliniame (2.21)–(2.24) ir 3D (2.15)–(2.20) modeliuose φ dimensijos erdvės žingsnis h_φ artėjant link skritulio centro mažėja. Tarus, kad nagrinėjamoje erdvėje $\varphi \in [0, 2\pi)$, ir imant $N_\varphi = 224, N_\rho = 40$, h_φ reikšmė skaičiuojant tinklo mazgų reikšmes ties skritulio išore yra $h_\varphi \approx 0,02805$, o skaičiuojant tinklo mazgų reikšmes ties skritulio centru – $h_\varphi \approx 0,00007$. Nėra tikslinga turėti tokią mažą h_φ reikšmę ties skritulio centru. Be to, ypač maža erdvės žingsnio reikšmė gali būti net kenksminga turint omeny, kad kompiuteriuose naudojami slankiojo kablelio skaičiai ir operacijos su jais yra riboto tikslumo.

Išnaudojant šią h_φ erdvės žingsnio ypatybę, cilindrinėse ir polinėse koordinatėse galima panaudoti kintantį h_φ erdvės žingsnį. Skaitiniame simulatoriuje buvo įgyvendinta optimizacija, kai $i_\rho > N_\rho/2$, tai $N_\varphi = N_{\varphi, \max}$, kur $N_{\varphi, \max}$ yra naudotojo simulatoriui pateikta tinklo mazgų skaičiaus reikšmė; kai $N_\rho/4 < i_\rho \leq N_\rho/2$, tai $N_\varphi = N_{\varphi, \max}/2$; kai $i_\rho \leq N_\rho/4$, tai $N_\varphi = N_{\varphi, \max}/4$. Reikiamose vietose tarpinės reikšmės apskaičiuojamos tiesiškai interpoliuojant. Tokiu atveju skaičiuojant tinklo mazgų reikšmes ties skritulio centru h_φ reikšmė tampa keturis kartus didesnė. Taip pat su šia

diskrečiojo tinklo optimizacija tinklo mazgų sumažėja 31,25 proc., tad ir skaičiavimų apimtis bei trukmė sumažėja beveik trečdaliu.

3.3.2. Skaičiavimų spartinimas lygiagretinant

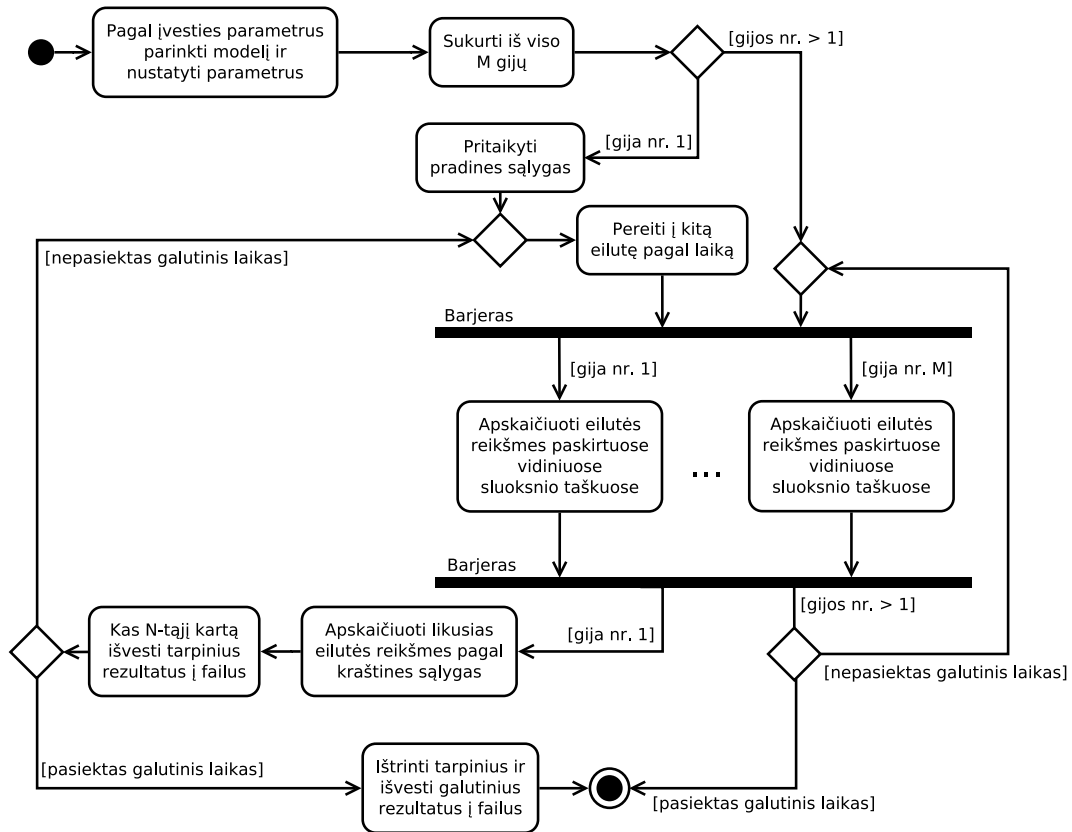
Dar vienas būdas sutrumpinti skaitiniams eksperimentams reikalingą laiką – naudoti lygiagretinimo metodus siekiant skaičiavimus atlikti lygiagrečiai [24, 25, 103, 106, 109]. Tokie metodai buvo taikomi, pavyzdžiui, modeliuojant biocheminius procesus [66].

Lygiagretinti skaičiavimus galima skirtinguose lygiuose [106]. Pavyzdžiui, lygiagretinti galima būtų vieno skaitinio eksperimento skaičiavimus, tačiau dažnai reikia atlikti daug skaitinių eksperimentų su skirtingais parametrais, tad lygiagretinimą galima atlikti ir aukštesniame lygyje – vykdant atskirus skaitinius eksperimentus su skirtingais parametru rinkiniais vienu metu. Toks lygiagretinimas vykdant atskirus skaitinius eksperimentus bei taip ieškant tinkamiausių parametru biojutikliams buvo analizuotas darbe [4].

Šiame darbe pristatomų 2D bei 3D modelių skaitiniai eksperimentai su vienu parametru rinkiniu nelygiagretinus užtrukdavo nuo 20 minučių iki 2 savaičių, tad tokiu atveju verta taikyti ir vieno skaitinio eksperimento skaičiavimų lygiagretinimą.

Kompiuteriniam modeliavimui naudojant išreikštinę baigtinių skirtumų schemą, skaičiavimus nesunku lygiagretinti padalijant diskrečią erdvės apibrėžimo sritį į atskiras dalis ir kiekvieną laiko žingsnį atskiras dalis sprendžiant nepriklausomai. Šiame darbe naudotos programinės įrangos-skaitinio simulatoriaus skaičiavimai buvo lygiagretinami panaudojant gijas [24, 25, 103]: erdvės sritis buvo dalijama į tiek dalių, kiek buvo naudojama gijų, ir kiekviena gija atlikdavo dalį vieno laiko žingsnio skaičiavimų. Gijų darbui sinchronizuoti buvo naudojamas barjero procesų sinchronizavimo mechanizmas [103, 106]. 3.2 pav. UML veiklų diagrama pavaizduota skaitinio simulatoriaus veikimo schema, kai pagrindiniai skaičiavimai lygiagretinami.

Spartinimo rezultatai pateikiami 3.1 lentelėje. Joje pateikiami spartinimo testavimo rezultatai, atlikti kompiuteriu *ASUS Zenbook UX32VD*, ku-



3.2 pav. Skaitinio simulatorius veikimo schema, kai pagrindiniai skaičiavimai lygiagretinami.

3.1 lentelė. Skaitinio modeliavimo spartinimo rezultatai naudojant gijas. „Spart.“ – spartinimas kartais.

	2D polinėse k.		2D Dekarto k.		3D	
	Laikas (s)	Spart.	Laikas (s)	Spart.	Laikas (s)	Spart.
Be gijų	271	-	474	-	661	-
2 gijos	174	1,56	296	1,60	403	1,64
3 gijos	208	1,30	351	1,35	415	1,59
4 gijos	165	1,64	286	1,66	346	1,91
5 gijos	199	1,36	326	1,45	408	1,62

ris turi *Intel Core i7 3517U* centrinį procesorių. Ištestuoti trys modeliai: 2D polinėse koordinatėse (2.21)–(2.24), 2D Dekarto koordinatėse (2.31)–(2.35) ir 3D (2.15)–(2.20). Modeliuota imant diskretųjį tinklą iš $40 \times 224 \times 80$ taškų su ankstesniame skirsnyje aprašytomis h_φ erdvės žingsnio optimizacijomis (šios reikšmės buvo naudojamos visais trimis analizuojamais atvejais, priklausomai nuo jų dimensijų). Taip pat buvo naudojamas pastovus bedi-

mensis laiko žingsnis, lygus 0,00005. Naudojant 2D modelį polinėse koordinatėse buvo modeliuota iki laiko $T = 50$, naudojant 2D modelį Dekarto koordinatėse buvo modeliuota iki laiko $T = 25$, o naudojant 3D modelį – iki laiko $T = 0,5$. Įprastuose modeliavimo eksperimentuose buvo modeliuojama iki laiko $T = 400$ – 600 , tai reiškia, kad nelygiagretinus naudojant 2D modelį polinėse koordinatėse vienas skaitinis eksperimentas užtrukdavo 36–54 minutes, 2D Dekarto koordinatėse – 126–190 minučių, o 3D – 6–9 paras.

Teoriškai, naudojant dvi gijas galima paspartinti iki 2 kartų, tačiau realiai buvo paspartinta 1,56–1,64 karto (žr. 3.1 lentelę). Tai yra normalu, nes dalis operacijų nėra išlygiagretinamos. Šiuo atveju nelygiagretintos operacijos yra pradinių sąlygų priskyrimas, kraštinių sąlygų priskyrimas, tarpinių rezultatų išvedimas į failus bei pasiruošimas kitam laiko žingsniui.

Pagal 3.1 lentelę galima spręsti, kad naudojant gijas skaitinius eksperimentus galima paspartinti nuo 1,3 iki 1,91 karto. 1,91 karto paspartinta naudojant 3D modelį, tai reiškia, kad atliekant skaičiavimus iki $T = 400$ rezultatą galima gauti 70 valandų greičiau.

Iš 3.1 lentelės galima pastebėti, kad naudojant 3 gijas spartinama mažiau nei naudojant 2 arba 4 gijas. Tai galima paaiškinti tuo, kad testavimams naudotas centrinis procesorius turėjo du fizinius branduolius, tačiau kiekvienas branduolys palaiko *Hyperthreading* technologiją, leidžiančią efektyviau išnaudoti procesoriaus ciklus esant mažesniems apkrovimams. Tad panašu, jog naudojant 3 gijas, jų darbas tarp procesorių paskirstomas ne taip efektyviai, kaip naudojant 4 gijas. Taip pat iš lentelės matoma, kad naudojant 5 gijas vėl spartinama mažiau.

Automatinis lygiagretinimas vienu metu vykdant atskirus skaitinius eksperimentus su skirtingais parametų rinkiniais šio darbo metu nebuvo taikomas, be to, nėra daug prasmės taip lygiagretinti kompiuteryje, kur visi centrinio procesoriaus branduoliai išnaudojami gijomis.

3.4. Papildoma programinė įranga

Šiame poskyryje aptariama papildoma programinė įranga, palengvinanti ir paspartinanti gautų realių bei modeliavimo eksperimentų rezultatų analizę bei vizualizavimą. Ši programinė įranga buvo pristatyta konferencijoje „Kompiuterininkų dienos 2015“.

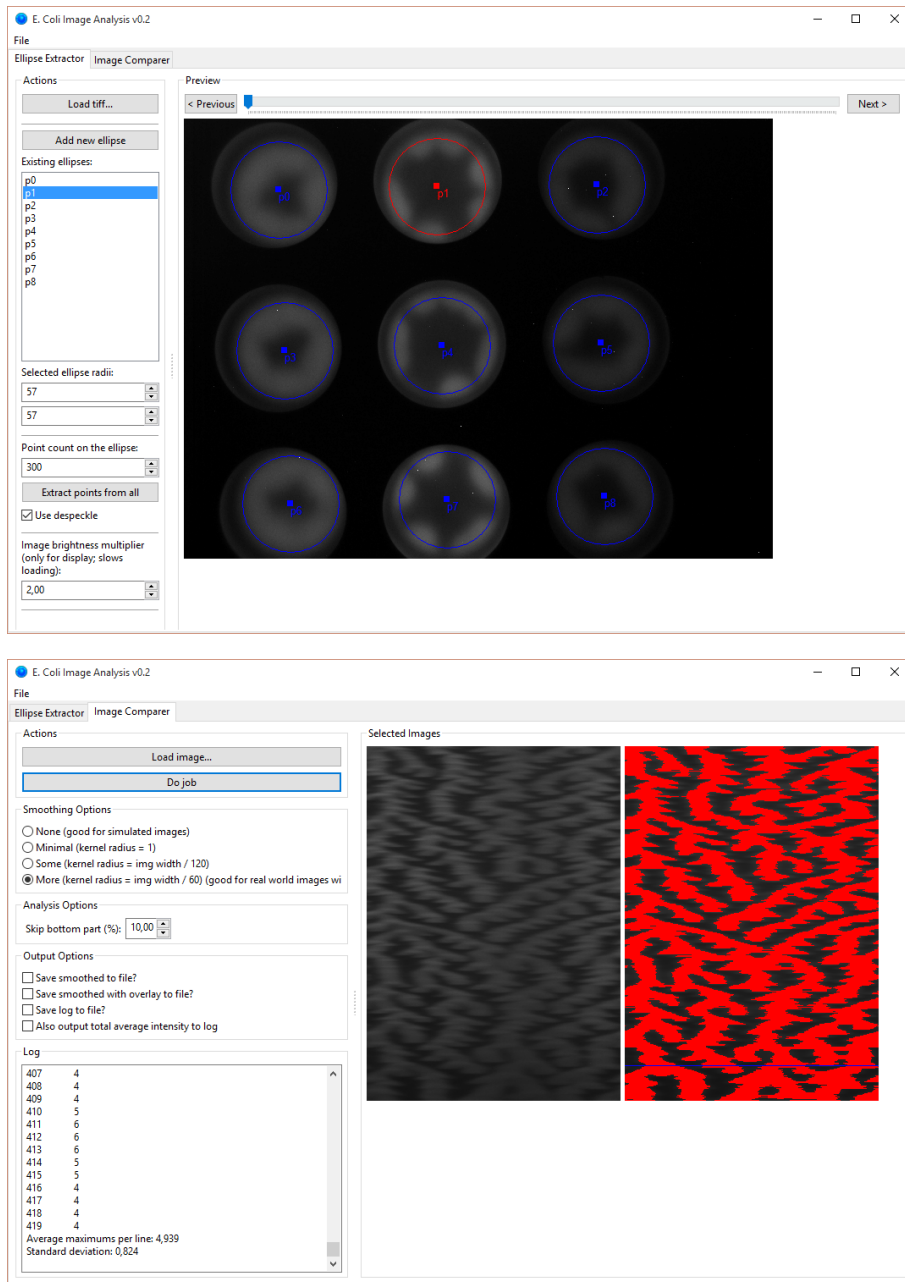
3.4.1. Eksperimentų metu gautų vaizdų apdorojimas

Šiame darbe analizuotų realių eksperimentų duomenys gauti skaitmeniškai fotografuojant genetiškai modifikuotas švytinčiąsias *E. coli* bakterijas [93, 94]. Nuotraukos gautos fotografuojant kartą per minutę 2–6 valandų laikotarpiais su 1 minutės išlaikymu. Taip pat viename kadre matosi 6–9 cilindro formos mėgintuvėliai. Nuotraukoms apdoroti buvo naudojama programinė įranga *Image-Pro Express Version 6.3*, tačiau dėl galimybių trūkumo apdorojimas ir analizė reikalavo daug rankinio darbo bei užtrukdavo ilgai.

Norint spręsti šią problemą buvo sukurta speciali programinė įranga „*E. Coli Image Analysis*“¹. Kūrimui buvo naudota *Lazarus* integruotoji kūrimo aplinka ir *Free Pascal* programavimo kalba [1, 19]. Sukurta programinė įranga gali atlikti dvi pagrindines operacijas:

1. Geba įkelti nuotraukas, leidžia jose pažymėti mėgintuvėlių vietas bei gali nuskaityti ryškumo duomenis į pseudovienos dimensijos vaizdus, kintančius laike (programos vaizdas 3.3 pav. viršuje).
2. Geba įkelti pseudovienos dimensijos vaizdus, kintančius laike, ir iš jų išskirti didesnės bakterijų koncentracijos (ryškesnes) vietas (programos vaizdas 3.3 pav. apačioje). Šiame žingsnyje naudojamos signalų apdorojimo technikos, leidžiančios išskirti ryškesnes paveikslų vietas. Pirmiausia, kad būtų sumažintas triukšmas, kiekviena paveikslų eilutė apdorojama 1D Gauso filtru [96]. Toliau, naudojant Otsu metodą [79], nustatoma kiekvienos eilutės slenksčio reikšmė. Pritaikius slenksčių, apskaičiuojamas sankaupių skaičius kiekvienoje eilutėje, t. y. kiekvienu laiko momentu.

¹Ją galima rasti adresu: <http://uosis.mif.vu.lt/~zledas/bakt/ImageAnalysis/>.



3.3 pav. Viršuje: pseudovienos dimensijos vaizdų, kintančių laike, išskyrimas iš 2D paveikslo. Apačioje: sancaupų skaičiaus nustatymas pseudovienos dimensijos vaizde.

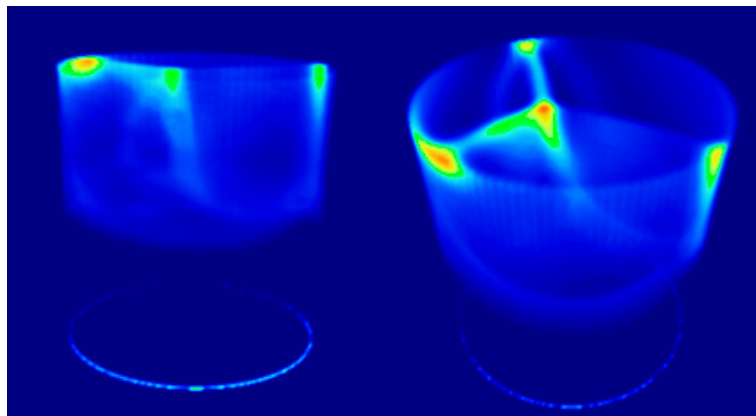
Verta atkreipti dėmesį, kad antroji funkcija yra tinkama naudoti ne tik su realių eksperimentų duomenimis, bet ir su modeliuotais pseudovienos dimensijos kintančiais laike vaizdais, o toks automatinis švytinčiųjų bakterijų formuojamų raštų analizavimas įgalina išskirti struktūrų ypatybes ir padeda objektyviau nustatyti panašumą tarp realių eksperimentų bei modeliuotų

vaizdų.

3.4.2. Modeliuotų 3D vaizdų vizualizavimas

Paskutinį dešimtmetį pažangūs žaidimų varikliai pradėti taikyti ir naudoti įvairioms rimboms vizualizavimo reikmėms, pavyzdžiui, interaktyvioms trijų dimensijų vėjo sistemos simuliacijoms [85], sugriuvusiems pastatams ir aplinkai po katastrofų vizualizuoti ir realiu laiku simuliuoti [35] ir įvairioms kitoms mokslinėms vizualizacijoms [12, 36].

Vienas iš šiuo metu populiariausių ir pakankamai lengvai suprantamų žaidimų variklių yra *Unity* [13].



3.4 pav. 3D modeliavimo rezultatų vieno laiko momento vaizdas iš skirtingų žiūrėjimo kampų.

Šiame darbe pristatomas 3D modelis, tinkantis švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijoms cilindro formos mėgintuvėlyje esančiame skystyje modeliuoti, tačiau modeliuojant 3D vaizdus nėra kaip patogiai juos tyrinėti peržiūrint. Norint išspręsti šią problemą, 3D modeliavimo rezultatams vizualizuoti panaudotas kompiuterinių žaidimų variklis *Unity* (versija 4.6), leidžiantis realiu laiku pažiūrėti į 3D rezultatus iš bet kurios pusės bei kampo (3.4 pav.) ir peržiūrėti, kaip einant laikui keičiasi koncentracijos.

3D „pikselių“ visuma yra atvaizduojama, generuojant 3D daugiakampių tinklelius. 3D daugiakampių tinklelių geometrija atitinka modeliuojant naudotų diskrečiųjų tinklų su mazgais geometriją, t. y. 3D daugiakampio kampas atitinka diskrečiojo tinklo mazgą. Kiekvienas iš šių 3D „pikselių“

turi priskirtas šviesumo ir permatomumo reikšmes – taip simuliuojamas pusiau permatomas skystis.

4. Bakterijų formuojamų struktūrų tyrimas ir palyginimas su realių eksperimentų rezultatais

Šiame skyriuje pirmiausia analizuojamos bakterijų saviorganizacijos modelio variacijos siekiant nustatyti minimalų apibendrintą, bet pakankamai lankstų bakterijų populiacijos struktūros formavimosi kompiuterinį modelį [A1, A3]. Po to į modelį įtraukiamas deguonis, taip nustatant jo poveikį bakterijų populiacijos struktūros formavimuisi [A4–A6]. Galiausiai pateikiama dvimatei ir trimatei erdvėms pritaikyto modelio analizė, remiantis skaitinio modeliavimo rezultatais [A2].

4.1. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas palei apskritimo liniją

Šiame poskyryje aprašomų tyrimų tikslas – išbandyti papildomas modelio modifikacijas, stengiantis pagerinti skaitiškai apskaičiuotą raštą, jį priartinant prie realių eksperimentų vaizdų. Nagrinėjama netiesinė ląstelių difuzija, nevietinis jautris, dviejų tipų nuo signalo priklausantis chemotaktinis jautris, dviejų tipų nuo bakterijų koncentracijos priklausantis chemotaktinis jautris bei netiesinis gradientas [43].

Kadangi tiksli netiesinės ląstelių difuzijos funkcijos D_n (1.9) forma, kuri būtų tinkama *E. coli* bakterijų formuojamiems raštams modeliuoti, nėra žinoma, skaitiniai eksperimentai daryti su įvairiomis parametro m reikšmėmis.

Bedimensiam švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamų raštų modeliavimui naudoti keturi bedimensio chemotaktinio jautrio funkcijų $\chi(u, v)$ variantai – (1.22a)–(1.22d) – siekiant išsiaiškinti, kokia chemotaktinio jautrio funkcijos forma yra tinkamiausia siekiant atkartoti realiuose eksperimentuose gaunamus vaizdus, matomus 1.3 pav. ir Šimkaus darbuose [92–94].

4.1.1. Skaitinis modeliavimas

Matematinis modelis (1.11)–(1.16) kartu su jį atitinkančiu bedimensiu modeliu (1.19), (1.23), (1.24) apibrėžiamas kaip pradinis-kraštinis uždavinys, grįstas netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema. Analizinis sprendimas nėra galimas dėl pagrindinių modelio lygčių netiesiškumo [73, 88, 101]. Dėl to bakterijų saviorganizacija modeliuojama skaitiškai.

Skaitinis modeliavimas buvo vykdomas naudojant baigtinių skirtumų metodą [89]. Kad būtų rastas problemos skaitinis sprendinys, erdvės dimensijoje buvo taikomas tolygus diskretusis tinklas iš 760 taškų su bedimensiu žingsniu, lygiu $1/760$ (bedimensiais vienetais); $760 \times 1/760 = 1$. Taip pat naudotas pastovus bedimensis laiko žingsnis, lygus $2,5 \times 10^{-7}$ (tik netiesinio gradiento ir netiesinio gradiento su netiesine difuzija skaitiniams eksperimentams naudotas dvigubai didesnis laiko žingsnis, lygus 5×10^{-7}). Buvo sudaryta išreikštinė baigtinių skirtumų schema [6, 8, 26, 89] ir panaudotas 3.2 poskyryje aprašytas skaitmeninis simulatorius.

Nors bendru atveju dinaminiai procesai, vykstantys nemaišomame bakterijų mėgintuvėlyje, yra sudėtingi ir reikalauja modeliavimo trijų dimensijų erdvėje [34, 92, 94], iš realių eksperimentų vaizdų 1.1 bei 1.2 pav. matosi, kad švytinčiosios bakterijos daugiausia koncentruojasi viršuje ir ties cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinio paviršiaus kraštu matomi vaizdai (1.3 pav.) pakankamai gerai reprezentuoja vykstančius procesus. Tad šiame poskyryje kintant laikui bakterijų formuojami raštai nagrinėjami pseudovienoje dimensijoje.

Keičiant modelio parametrus skaitinių eksperimentų rezultatai buvo analizuojami siekiant gauti raštus, panašius į stebimus realiuose eksperi-

mentuose (1.3 pav.). 4.1 pav. matomi skaitinių eksperimentų rezultatai, gauti neformaliai parinkus parametrus, kad raštas būtų panašus į realių eksperimentų rezultatų raštą. Čia 4.1a ir 4.1b pav. vaizduoja skaitiškai apskaičiuotus kintančius laike ir erdvėje atitinkamai bakterijų tankius u ir chemoatraktanto koncentracijas v . Atitinkamų palei apskritimą nustatytų reikšmių vidurkiai \bar{u} ir \bar{v} pavaizduoti 4.1c pav.:

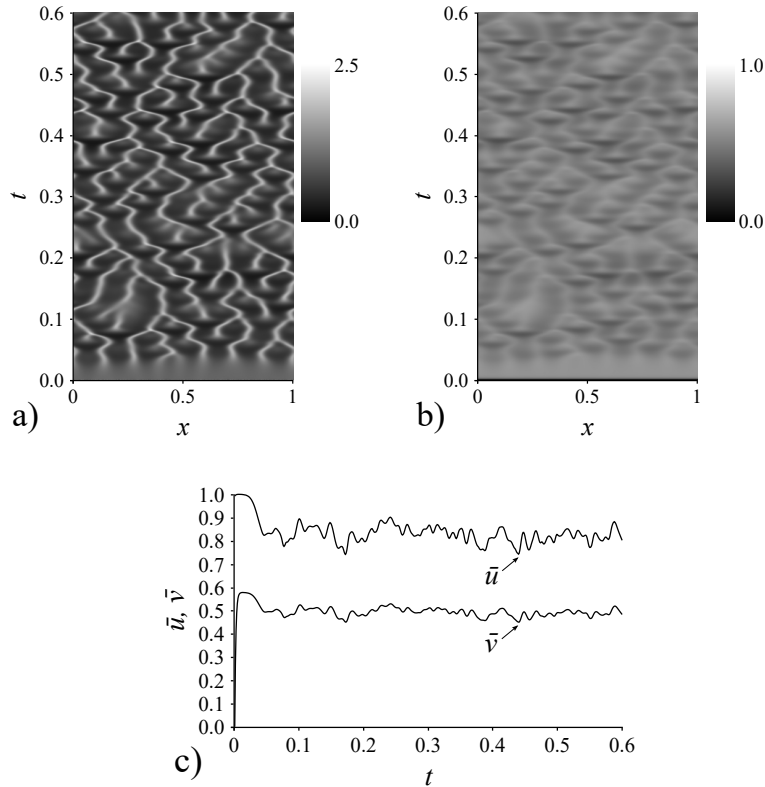
$$\begin{aligned}\bar{u}(t) &= \int_0^1 u(x, t) dx, \\ \bar{v}(t) &= \int_0^1 v(x, t) dx.\end{aligned}\tag{4.1}$$

Reguliarūs bei chaotiški svyravimai, panašūs į realiuose eksperimentuose stebimus, buvo gauti ir apskaičiuavus skaitiškai. Paėmus konstantinį chemotaktinį jautrį ($\chi(u, v) = \chi_0$) ir paprastą gradientą bakterijų populiacijos dinamika apskaičiuota skaitiškai su šiomis parametru reikšmėmis [93]:

$$\begin{aligned}D &= 0,1, & \chi_0 &= 6,2, & \rho &= 0, & \alpha_u &= 1, \\ \beta_v &= 0,73, & s &= 625, & m &= 0.\end{aligned}\tag{4.2}$$

Pradinė sąlyga (1.17) buvo imama tokia, kad $n_{0x}(x) = \varepsilon(x)$, kur $\varepsilon(x)$ yra atsitiktinis dydis, pasiskirstęs pagal Gauso skirstinį kai vidurkis – 1, standartinis nuokrypis – 0,1.

Dėl pakankamai didelio modelio parametru skaičiaus nėra garantijos, kad šios (4.2) parametru reikšmės geriausiai tinka realių eksperimentu metu gaunamam vaizdui, matomam 1.3 pav., modeliuoti. Panašūs raštai buvo gauti ir su šiek tiek kitokiomis parametru reikšmėmis. Keller-Segel modelio homogenišku sprendinių linearizacijos ir stabilumo analizė parodė panašius efektus [88, 101]. Vieno parametro reikšmės padidinimas dažnai gali būti kompensuotas sumažinant ar padidinant kito parametro reikšmę. Dėl to svarbu ištirti modelio parametru įtaką raštų formavimuisi ir sudaryti matematinį modelį, tinkantį švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti ir turintį mažiausią efektyvų skaičių parametru [8, 43, 80, 100].



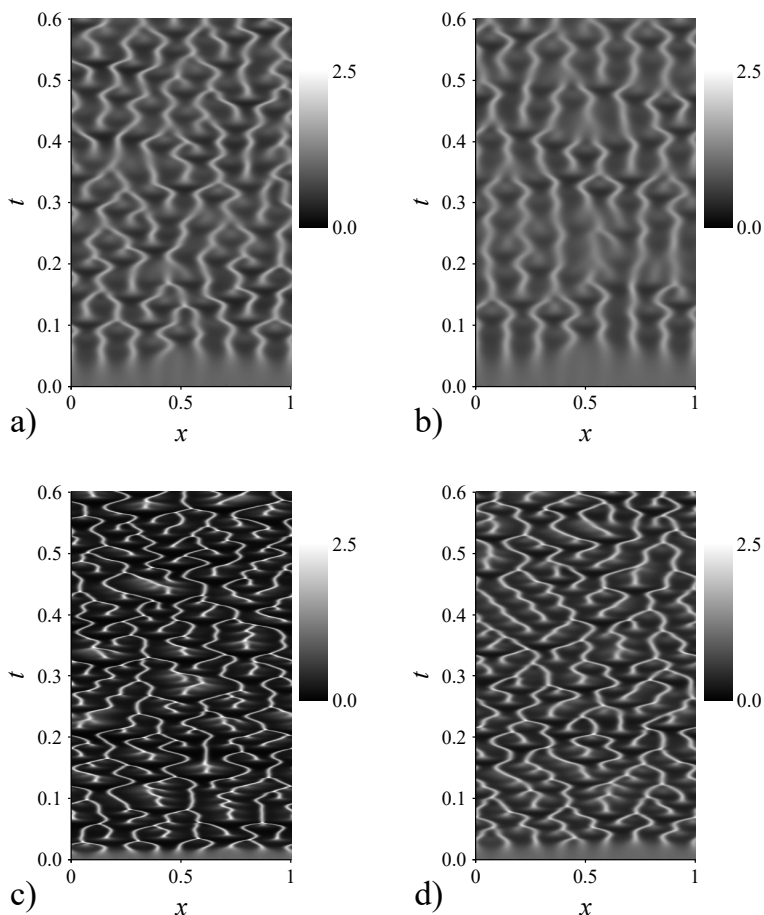
4.1 pav. Apskaičiuoti kintantys laike ir erdvėje bakterijų tankiai u (a) ir chemoatrankanto koncentracijos v (b) bei atitinkamų palei apskritimą esančių reikšmių vidurkių \bar{u} ir \bar{v} , vaizduojančių dinamiką, grafikas (c). Parametrų reikšmės nurodytos (4.2).

4.1.2. Skaitinio modeliavimo rezultatai ir jų analizė

Keičiant modelio parametrų reikšmes buvo tiriami modeliuoti raštai aiškinantis chemotaktinio jautrio, nevietinio jautrio, netiesinio gradiento ir netiesinės ląstelių difuzijos įtaką.

4.1a pav. matomi modeliuoti kintantys laike ir erdvėje bakterijų formuojami raštai, kai naudojamas konstantinis chemotaktinis jautris ($\chi(u, v) = \chi_0$), paprastas tiesinis gradientas su vietiniu jautriu ($\varsigma \rightarrow \infty$ ir $\rho \rightarrow 0$) ir tiesinė difuzija ($m = 0$).

Skirtingų chemotaktinio jautrio funkcijų įtaka analizuojama imant tiesinę difuziją ($m = 0$) ir paprastą tiesinį gradientą su vietiniu jautriu ($\varsigma \rightarrow \infty$ ir $\rho \rightarrow 0$). Nevietinis jautris ir netiesinė difuzija analizuoti atskirai ir kartu imant konstantinį chemotaktinį jautrį ir tiesinį gradientą ($\chi(u, v) = \chi_0$



4.2 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti imant du nuo signalo priklausančio chemotaktinio jautrio funkcijų $\chi(u, v)$ atvejus: (1.22a) ($\chi_\alpha = 0,05$) (a), ($\chi_\alpha = 0,07$) (b) ir (1.22b) ($\chi_\beta = 2$) (c), ($\chi_\beta = 10$) (d). Kitų parametrų reikšmės nurodytos (4.2).

ir $\varsigma \rightarrow \infty$). Taip pat netiesinis gradientas analizuotas atskirai bei kartu su netiesine difuzija imant konstantinį chemotaktinį jautrį ir vietinį jautrį ($\chi(u, v) = \chi_0$ ir $\rho \rightarrow 0$).

4.1.2.1. Nuo signalo priklausančio chemotaktinio jautrio įtaka

Nuo signalo priklausantis chemotaktinis jautris modeliuotas imant du chemotaktinio jautrio funkcijos $\chi(u, v)$ atvejus: (1.22a) ir (1.22b). Kintantys laike ląstelių u raštai gauti imant labai skirtingas χ_α ir χ_β parametrų reikšmes. 4.2 pav. matoma nuo signalo priklausančio chemotaktinio jautrio įtaka raštų formavimuisi.

Imant $\chi_\alpha = 0$ arba $\chi_\beta \rightarrow \infty$, chemotaktinis jautris nebesipriklauso nuo signalo, t. y. gaunama konstantinė chemotaktinio jautrio forma $\chi(u, v) = \chi_0$. Kelių skaitinių eksperimentų rezultatai parodo, kad apskaičiuoti raštai tampa mažiau panašūs į realių eksperimentų metu gautais (1.3 pav.) tada, kai didinama χ_α parametro reikšmė (4.2a ir 4.2b pav.) arba mažinama χ_β parametro reikšmė (4.2c ir 4.2d pav.). Dėl to nėra praktinės prasmės taikyti ne konstantinį nuo signalo priklausantį chemotaktinį jautrį modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamus raštus, tad nuo signalo priklausantį chemotaktinį jautrį galima ignoruoti tokiuose modeliuose.

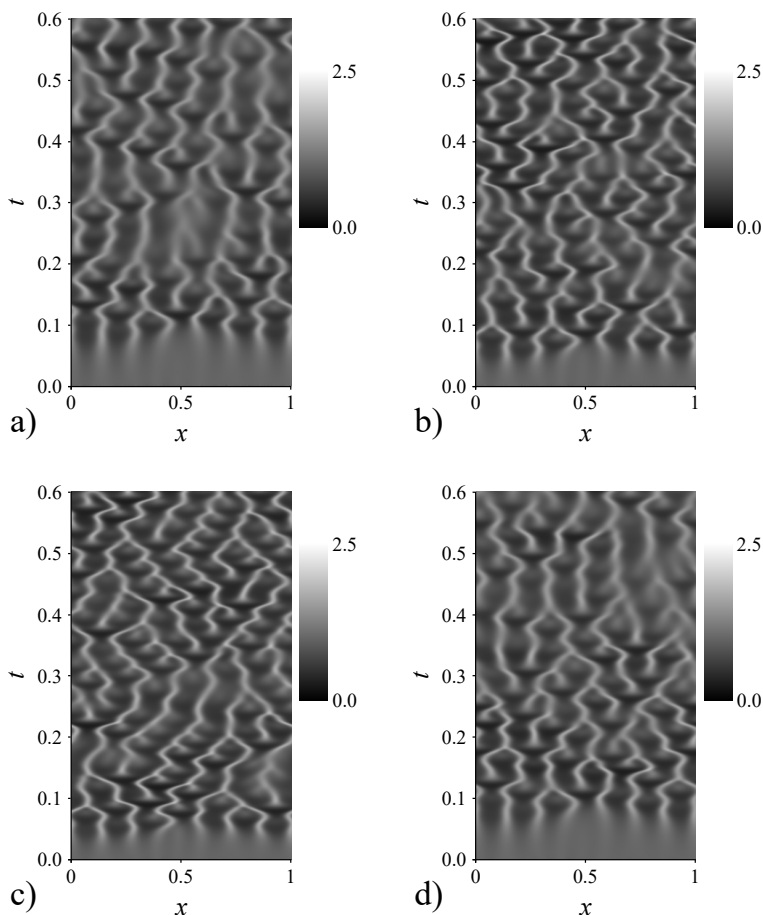
4.1.2.2. Nuo bakterijų koncentracijos priklausančio chemotaktinio jautrio įtaka

Nuo bakterijų koncentracijos priklausantis chemotaktinis jautris modeliuotas imant du chemotaktinio jautrio funkcijos $\chi(u, v)$ atvejus: (1.22c) ir (1.22d). Kintantys laike ląstelių u raštai modeliuoti imant įvairias χ_γ ir χ_ϵ parametrų reikšmes. 4.3 pav. matoma, kaip nuo bakterijų koncentracijos priklausantis chemotaktinis jautris keičia raštų formavimąsi.

Imant $\chi_\gamma \rightarrow \infty$ arba $\chi_\epsilon = 0$, chemotaktinis jautris nebesipriklauso nuo bakterijų koncentracijos, t. y. gaunama konstantinė chemotaktinio jautrio forma $\chi(u, v) = \chi_0$. Kelių skaitinių eksperimentų rezultatai parodo, kad apskaičiuoti raštai tampa mažiau panašūs į realių eksperimentų metu gautais (1.3 pav.) tada, kai mažinama χ_γ parametro reikšmė (4.3a ir 4.3b pav.) arba didinama χ_ϵ parametro reikšmė (4.3c ir 4.3d pav.).

Dėl to, analogiškai kaip ir su nuo signalo priklausančiu chemotaktiniu jautriu, nėra praktinės prasmės taikyti ne konstantinį nuo bakterijų koncentracijos priklausantį chemotaktinį jautrį modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamus raštus, tad nuo bakterijų koncentracijos priklausantį chemotaktinį jautrį galima ignoruoti tokiuose modeliuose.

Paprastas konstantinis chemotaktinis jautris ($\chi(u, v) = \chi_0$) yra tinkamas skaitiniams eksperimentams. Tinkami raštai gali būti sėkmingai gaunami ignoruojant tiek nuo signalo priklausantį, tiek nuo bakterijų koncentracijos priklausantį chemotaktinį jautrį.

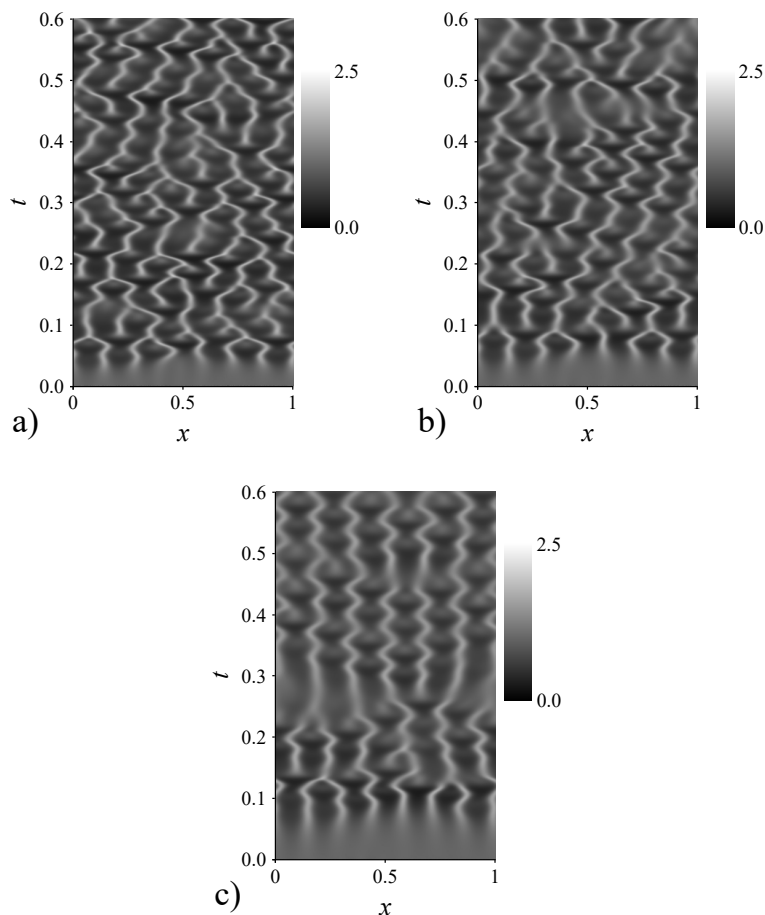


4.3 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti imant du nuo bakterijų koncentracijos priklausančio chemotaktinio jautrio funkcijų $\chi(u, v)$ atvejus: (1.22c) ($\chi_\gamma = 10$) (a), ($\chi_\gamma = 15$) (b) ir (1.22d) ($\chi_\epsilon = 0,05$) (c), ($\chi_\epsilon = 0,1$) (d). Kitų parametų reikšmės nurodytos (4.2).

4.1.2.3. Nevietinio jautrio įtaka

Nevietinis jautris modeliuotas naudojant nevietinį gradientą (1.20). Atliekant šiuos skaitinius eksperimentus buvo naudojamas konstantinis chemotaktinis jautris ($\chi(u, v) = \chi_0$). Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai modeliuoti imant įvairias atstumo parametro ρ reikšmes. 4.4 pav. matoma kaip nevietinis jautris keičia raštų formavimąsi modeliuojant švytiniųjų *E. coli* bakterijų judėjimą.

Imant $\rho \rightarrow 0$, artėjama prie modelio su vietiniu jautriu ir paprastu gradientu, t. y. operatorius $\overset{\circ}{\nabla}_\rho$ artėja prie ∇ . Kelių skaitinių eksperimentų rezultatai parodo, kad apskaičiuoti raštai, palyginti su realių eksperimentų

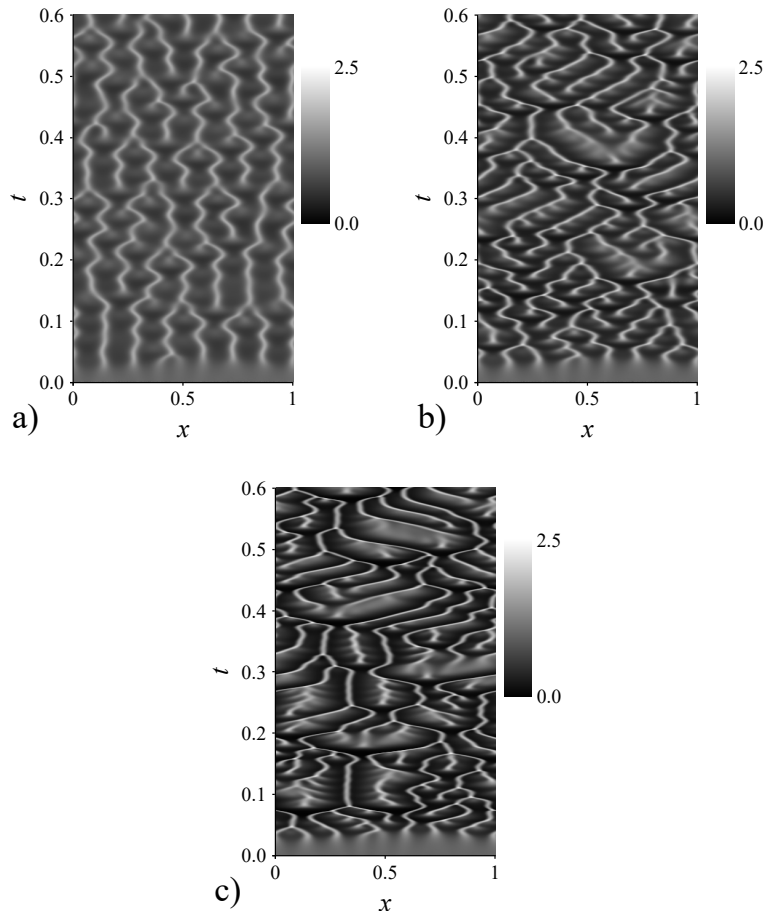


4.4 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti naudojant nevietinį jautrį ($\rho = 0,008$) (a), ($\rho = 0,012$) (b), ($\rho = 0,016$) (c). Kitų parametrų reikšmės nurodytos (4.2).

metu gautais (1.3 pav.), tampa mažiau panašūs tada, kai didinama ρ parametro reikšmė (4.4 pav.). Kaip matoma iš 4.4c pav., skirtingų rašto šakų jungimasis yra beveik išnykęs, o šis bakterijoms būdingas didesnės koncentracijos darinių jungimasis yra būtinas norint modeliuoti raštus, panašius į realių eksperimentų. Dėl to nėra praktinės prasmės taikyti nevietinį jautrį švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

4.1.2.4. Netiesinės ląstelių difuzijos įtaka

Netiesinė ląstelių difuzija modeliuota naudojant tokią difuzijos funkciją: $D(u) = u^m$ [58]. Atliekant šiuos skaitinius eksperimentus buvo naudojamas konstantinis chemotaktinis jautris ($\chi(u, v) = \chi_0$). Kintantys laike



4.5 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti naudojant netiesinę ląstelių difuziją ($m = -0,6$) + -0 (a), ($m = 0,2$) (b), ($m = 0,6$) (c). Kitų parametrų reikšmės nurodytos (4.2).

ląstelių u raštai modeliuoti imant įvairias atstumo parametro m reikšmes. 4.5 pav. matomas netiesinės difuzijos sukiamas bakterijų kolonijų formuojamų raštų pokytis.

Imant $m = 0$, gaunamas modelis su tiesine ląstelių difuzija. Skaitinių eksperimentų, kurių metu buvo keista m parametro reikšmė, rezultatai rodo, kad modeliuoti raštai, palyginti su realių eksperimentų metu gautais (1.3 pav.), tampa mažiau panašūs, kai didinama ($m \rightarrow \infty$) (4.5c pav.) arba mažinama ($m \rightarrow -\infty$) (4.5a pav.) parametro m reikšmė. Raštai, matomi 4.5a pav., turi mažiau skirtingų šakų jungimūsi, nes $m \ll 0$. 4.5b ir 4.5c pav. modeliuotuose vaizduose šakų judėjimai pastebimai labiau iškraiptyti, palyginti su realių eksperimentų metu stebimais, nes $m \gg 0$. Iš to galima spręsti, kad nėra praktinės prasmės taikyti netiesinę ląstelių difuziją

švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

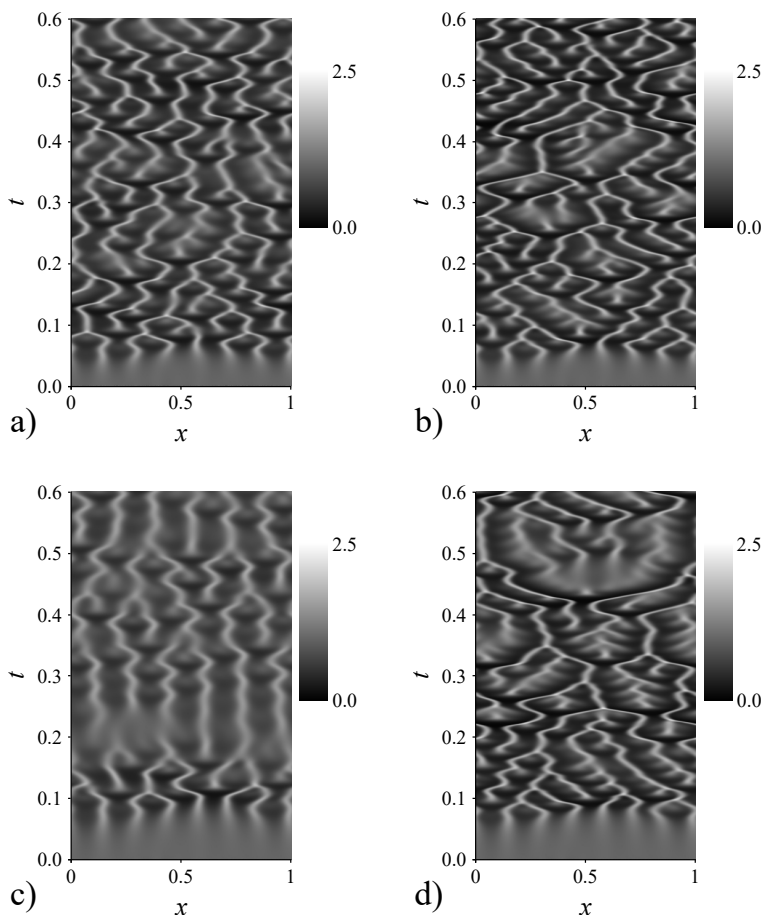
4.1.2.5. Nevietinio jautrio kartu su netiesine ląstelių difuzija įtaka

Iš skaitinių eksperimentų su nevietiniu jautriu ir netiesine ląstelių difuzija matoma, kad didinant nevietinio gradiento parametro ρ reikšmę, vizualiai gaunamas maždaug atvirkščias efektas, palyginti su vaizdu, gaunamu didinant netiesinės difuzijos parametą m (4.4c pav. palyginti su 4.5c pav.). Dėl to papildomi skaitiniai eksperimentai buvo atlikti norint išsiaiškinti, kaip raštų formavimąsi veikia nevietinis jautris kartu su netiesine ląstelių difuzija. Įvairios ρ ir m parametų reikšmių kombinacijos naudotos modeliuojant laike kintančius bakterijų populiacijos tankius u . 4.6 pav. matoma nevietinio jautrio kartu su netiesine ląstelių difuzija įtaka.

Iš 4.6 pav. matoma, kad modeliuoti raštai, ypač 4.6a pav., yra panašesni į realių eksperimentų metu stebimus (1.3 pav.), palyginti su paivaizduotais 4.4c pav. ir 4.5c pav. Analizuojant labiausiai iškraipytą atvejį (4.4c pav.), galima matyti, kad darinių jungimosi savybė gali būti atstatyta įvedus netiesinę difuziją (4.6c ir 4.6d pav.), bet rezultatai nėra tokie panašūs į realių eksperimentų vaizdus, kaip norėtusi. Tačiau netiesinę difuziją pridėjus prie 4.4b pav. matomo varianto, gaunami rezultatai (4.6a ir 4.6b pav.) tampa žymiai panašesni į realių eksperimentų metu gaunamus, palyginti su gaunamais atskirai įtraukus tik netiesinį jautrį arba netiesinę difuziją. Tai reiškia, kad norint padidinti ρ parametro reikšmę, verta didinti ir m parametro reikšmę. Iš kitos pusės, 4.6a pav. lyginant su 4.1a pav., nepanašu, kad pasitelkus modelį, kuriame įtrauktas ir nevietinis jautris, ir netiesinė difuzija, galima geriau modeliuoti vaizdus, gaunamus realių eksperimentų metu. Dėl to nėra praktinės prasmės taikyti nevietinį jautrį kartu su netiesine difuzija švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

4.1.2.6. Netiesinio gradiento įtaka

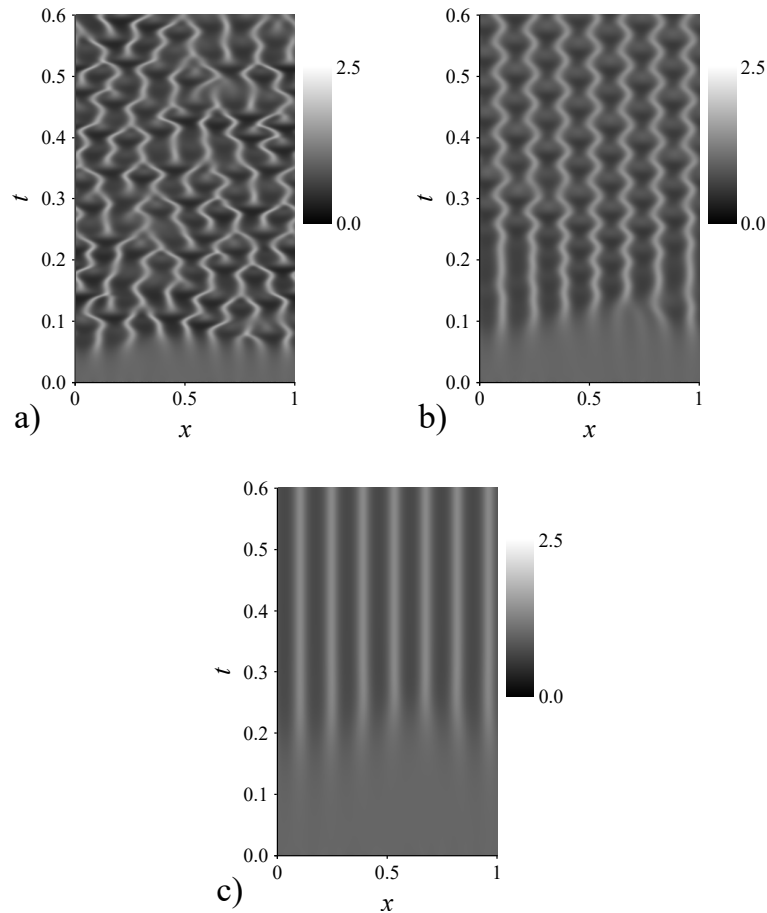
Netiesinis gradientas modeliuotas naudojant (1.21). Atliekant šiuos skaitinius eksperimentus buvo naudojamas konstantinis chemotaktinis jaut-



4.6 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti naudojant nevietinį jautrį kartu su netiesine ląstelių difuzija ($\rho = 0,012$, $m = 0,2$) (a), ($\rho = 0,012$, $m = 0,4$) (b), ($\rho = 0,016$, $m = 0,2$) (c), ($\rho = 0,016$, $m = 0,6$) (d). Kitų parametų reikšmės nurodytos (4.2).

ris ($\chi(u, v) = \chi_0$). Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai modeliuoti imant įvairias atstumo parametro ζ reikšmes. 4.7 pav. matoma, kokią įtaką netiesinis jautris daro raštų formavimuisi modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų judėjimą.

Imant $\zeta \rightarrow 0$, artėjama prie modelio su tiesiniu gradientu. Kelių skaitinių eksperimentų, atliktų su skirtingomis parametro ζ reikšmėmis, rezultatai rodo, kad modeliuoti raštai, palyginti su realių eksperimentų metu gaunamais (1.3 pav.), tampa mažiau panašūs tada, kai didinama ζ parametro reikšmė (4.7 pav.). Kaip matoma iš 4.7b pav., rašto skirtingų šakų jungimasis yra beveik, o 4.7c pav. – ir visai išnykęs. Kadangi šis bakterijoms būdingas didesnės koncentracijos darinių jungimasis yra būtinas norint mo-

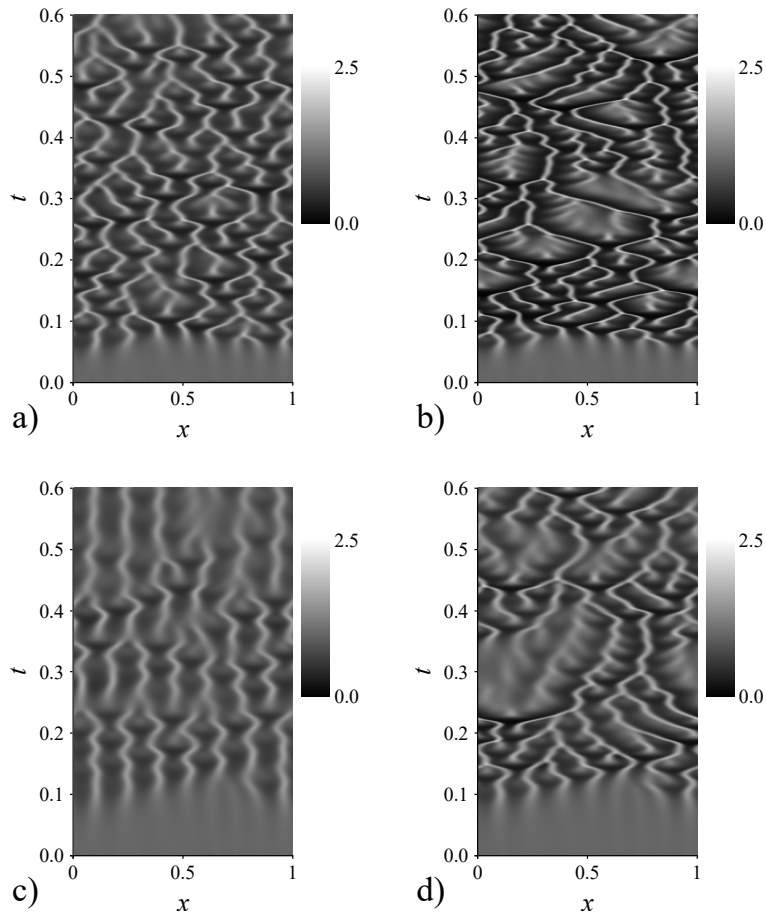


4.7 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti naudojant netiesinį gradientą ($\zeta = 0,05$) (a), ($\zeta = 0,10$) (b), ($\zeta = 0,15$) (c). Kitų parametrų reikšmės nurodytos (4.2).

deliuoti raštus, panašius į realių eksperimentų, tai nėra praktinės prasmės taikyti nevietinį jautrį švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

4.1.2.7. Netiesinio gradiento kartu su netiesine difuzija įtaka

Iš skaitinių eksperimentų su netiesiniu gradientu ir netiesine ląstelių difuzija matoma, kad didinant netiesinio gradiento parametro ζ reikšmę, vizualiai gaunamas maždaug atvirkščias efektas, palyginti su vaizdu, gaunamu didinant netiesinės difuzijos parametą m (4.7b pav. palyginti su 4.5c pav.). Dėl to papildomi skaitiniai eksperimentai buvo atlikti norint išsiaiškinti, kaip raštų formavimasis veikiamas, kai į modelį įtraukiamas ir



4.8 pav. Kintantys laike ląstelių koncentracijų u raštai, gauti naudojant netiesinį gradientą kartu su netiesine ląstelių difuzija ($\zeta = 0,05$, $m = 0,2$) (a), ($\zeta = 0,05$, $m = 0,6$) (b), ($\zeta = 0,10$, $m = 0,2$) (c), ($\zeta = 0,10$, $m = 0,6$) (d). Kitų parametru reikšmės nurodytos (4.2).

netiesinis gradientas, ir netiesinė ląstelių difuzija. Įvairios ζ ir m parametru reikšmių kombinacijos naudotos modeliuojant laike kintančius bakterijų populiacijos tankius u . 4.8 pav. matoma netiesinio gradiento kartu su netiesine ląstelių difuzija įtaka.

Vėlgi, kaip ir eksperimentuose su nevietiniu jautriu kartu su netiesine ląstelių difuzija, taip ir šiuo atveju iš 4.8 pav. matoma, kad modeliuoti raštai (ypač 4.8a pav.) yra panašesni į realių eksperimentų metu stebimus (1.3 pav.), palyginti su pavaizduotais 4.5c pav. ir 4.7b pav. Analizuojant atvejį, pavaizduotą 4.7b pav., galima matyti, kad darinių jungimosi savybė gali būti atstatyta įvedus netiesinę difuziją (4.8c ir 4.8d pav.), bet rezultatai nėra tokie panašūs į realių eksperimentų vaizdus, kaip norėtusi. Tai reišk-

čia, kad norint įtraukti netiesinį gradientą ir didinti ς parametro reikšmę, verta įtraukti ir netiesinę difuziją bei padidinti m parametro reikšmę. Iš kitos pusės, 4.8 pav. lyginant su 4.1a pav., nepanašų, kad pasitelkus modelį, kuriame įtrauktas ir netiesinis gradientas, ir netiesinė difuzija, galima geriau modeliuoti vaizdus, gaunamus realių eksperimentų metu. Dėl to nėra praktinės prasmės taikyti netiesinį gradientą kartu su netiesine difuzija švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

4.1.2.8. Minimalus modelis, tinkamas švytinčiųjų *E. coli* bakterijų formuojamiems raštams 1D erdvėje modeliuoti

Šio skirsnio ankstesniuose poskirniuose buvo parodyta, kad bakterijų populiacijos formuojamus palei cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinį kraštą raštus galima modeliuoti su tokiais parametru reikšmėmis: $m = 0$, $\chi_\alpha = 0$, $\chi_\beta \rightarrow \infty$, $\chi_\gamma \rightarrow \infty$, $\chi_\epsilon = 0$, $\varsigma \rightarrow 0$. Imant tokias reikšmes, modelį (1.19) galima supaprastinti iki formos:

$$\begin{aligned} \frac{\partial u}{\partial t} &= D \frac{\partial^2 u}{\partial x^2} - \chi_0 \frac{\partial}{\partial x} \left(u \frac{\partial v}{\partial x} \right) + s \alpha_u u (1 - u), \\ \frac{\partial v}{\partial t} &= \frac{\partial^2 v}{\partial x^2} + s \left(\frac{u}{1 + \beta_v u} - v \right), \\ x &\in (0, 1), \quad t > 0. \end{aligned} \tag{4.3}$$

Pagrindinės lygtys (4.3), pradinės sąlygos (1.24) ir kraštinės sąlygos (1.23) kartu formuoja minimalų matematinį modelį, tinkamą švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamiems raštams modeliuoti.

Pagal chemotaksio modelių klasifikaciją, įvestą Hillen ir Painter [43], šis (4.3) minimalus modelis yra dviejų modelių kombinacija: netiesinės signalo kinetikos modelio (M6) ir ląstelių kinetikos modelio (M8). Tokią modelių kombinaciją išsamiai nagrinėjo Maini ir kiti [67, 70, 73].

Pagrindinės lygtys (4.3) turi penkis parametrus: D , χ_0 , α_u , β_v ir s . Difuzijos parametras D yra būtinas dėl to, kad dimensiniai difuzijos koeficientai D_n ir D_c nėra lygūs [73, 100]. Parametras s yra naudojamas laiko ir erdvės skalėms keisti modeliuojant procesus. Būtinas modelio parametras χ_0 kontroliuoja chemotaktinį ląstelių atsaką į chemoatraktanto koncentraci-

ją. Anksčiau buvo parodyta, kad α_u ir β_v irgi yra reikalingi norint sėkmingai modeliuoti švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų judėjimo ypatumus [8].

4.1.3. Apibendrinimas

Pseudovienos dimensijos kintantys laike vaizdai, kuriuos formuoja genetiškai modifikuotos švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos palei viršutinį cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio kraštą, gali būti sėkmingai modeliuojamos ir tiriamos naudojant Patlak-Keller-Segel modelį.

Bakterijų saviorganizacijai palei mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinį kraštą modeliuoti skirti dimensinis matematinis modelis (1.11)–(1.16) ir atitinkamas bedimensinis modelis (1.19), (1.23), (1.24) gali būti sėkmingai naudojami tiriant raštus, formuojamus švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos.

Konstantinė chemotaktinio jautrio funkcija ($\chi(u, v)$ bei $h(n, c)$) gali būti naudojama modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamus raštus (4.2 ir 4.3 pav.). Netaisyklingas nuolatinis judėjimas ir darinių atsiradimai bei jungimaisi sėkmingai gaunami ir modeliuojant be nuo signalo priklausančio jautrio bei be nuo bakterijų koncentracijos priklausančio jautrio.

Vietinis jautris, tiesinis gradientas ir tiesinė difuzija gali būti sėkmingai taikomi modeliuojant švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijų formuojamus raštus. Nevietinio gradiento įtaka bakterijų formuojamiems raštams gali būti iš dalies kompensuota įtraukus netiesinę ląstelių difuziją (4.4, 4.5 ir 4.6 pav.). Tačiau kartu naudojami nevietinis jautris ir netiesinė difuzija nepadaro modeliuotų bakterijų formuojamų raštų panašesnių į realių eksperimentų metu stebimus, palyginti su raštais, gaunamiems naudojant vietinį jautrį ir tiesinę difuziją. Panašiai yra ir su netiesinio gradiento kartu su netiesine difuzija įtaka – netiesinio gradiento poveikis gali būti iš dalies kompensuojamas įtraukiant netiesinę ląstelių difuziją (4.4, 4.5 ir 4.6 pav.), tačiau jų įtraukimas nepadeda sumodeliuoti raštų, kurie būtų panašesni į realių eksperimentų metu matomus, palyginti su modeliu, kuriame naudojamas tiesinis gradientas ir tiesinė difuzija.

4.2. Bakterijų formuojamų struktūrų modeliavimas cilindro šoniniame paviršiuje

Praeitame poskyryje parodyta, kad nustatytas minimalus pseudovienos dimensijos bakterijų saviorganizacijos modelis yra tinkamas modeliuoti bakterijų populiacijos kitimą palei mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutinio paviršiaus kraštą. Šiame poskyryje bus nagrinėjamas dvimatis modelis, skirtas cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio šoninio paviršiaus plotui modeliuoti. Paprastumo dėlei, skaitinės parametrų reikšmės, naudojamos šiame 2D modelyje, yra imamos bedimensės ir dauguma jų paimtos iš anksčiau pagal 1D modelį nustatytų tinkamų reikšmių (4.2) [8, 93].

Pirmiausia tiriama, kaip aplinkos talpa priklauso nuo deguonies koncentracijos, o po to pateikiami papildomi eksperimentų rezultatai, pagal kuriuos tiriama gylio įtaka švytinčiųjų *E. coli* bakterijų formuojamiems raštams.

4.2.1. Kai aplinkos talpa nepriklauso nuo deguonies koncentracijos

Cilindro šoninio paviršiaus ilgis šiuose eksperimentuose yra prilyginamas vienetui, o $h = 0,3$ dėl to, kad toks cilindro aukščio ir ilgio santykis buvo realiuose eksperimentuose. Laikas imtas $T = 0,7$. Kitos parametrų reikšmės imtos tokios pačios arba panašios į nustatytas ankstesnių eksperimentų metu (4.2) [8, 93]:

$$\begin{aligned} D &= 0,04, & \chi &= 8,3, & \alpha_u &= 1, & \beta_v &= 0,73, \\ s &= 600, & h &= 0,3, & T &= 0,7. \end{aligned} \tag{4.4}$$

Matematiškai pseudovienos dimensijos vaizdai, matomi iš viršaus žiūrint į dviejų dimensijų modelį (2.2)–(2.3), turėtų būti išreikšti kaip ryškumo integralas pagal y . Tačiau realių eksperimentų metu naudotas skystis buvo tirštas ir dėl to ne iki galo permatomas. Dėl to aišku, kad realių eksperimentų metu stebimas šviesos intensyvumas priklauso nuo gylio, iš kurio sklinda šviesa. Skaitinė šios priklausomybės išraiška čia pateikiama darant

supaprastintą prielaidą, kad sklindanti šviesa yra proporcinga aktyvių bakterijų kiekiui, esančiam virš gylio $y = h - h_0, 0 < h_0 \leq h$, kur h_0 yra eksperimentiškai matomo sluoksnio storis.

Norint modeliuoti raštus, gautus realių eksperimentų metu, kaip parodyta 1.2 ir 1.3 pav., taikant modelį (2.2)–(2.3) modeliuoti 2D vaizdai buvo integruoti ir išvesti jų palei y ašį imant eksperimentiškai matomo sluoksnio storį:

$$u_{1D}(x, t) = \frac{1}{h_0} \int_{h-h_0}^h u(x, y, t) dy, \quad x \in [0, 1], t \in [0, T]. \quad (4.5)$$

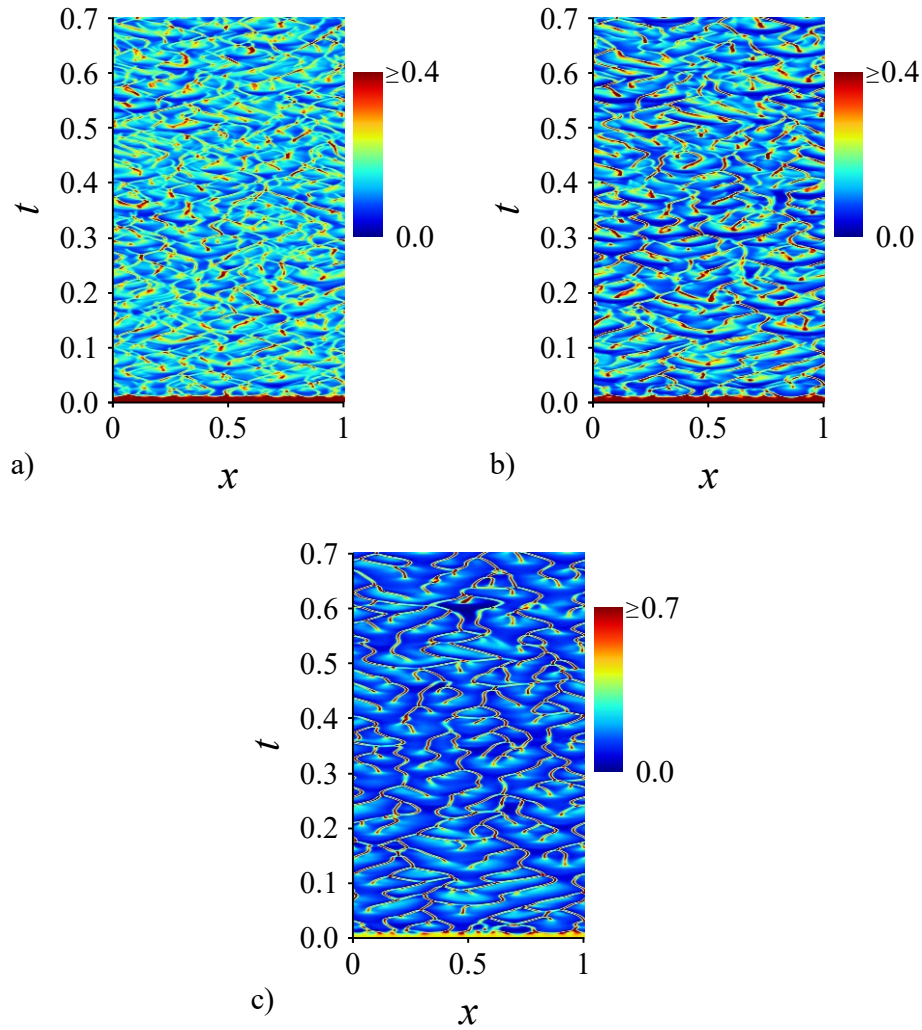
Vidurkiai išvedami tam, kad gautieji vaizdai būtų sunormuoti ir patogiau palyginami tarpusavyje.

Modeliuotų kintančių laike vaizdų pavyzdžiai matomi 4.9 pav., kur pavaizduotas bakterijų tankis, apskaičiuotas naudojant $u_{1D}(x, t)$ ir imant skirtingus h_0 . 4.9a pav. vaizduoja raštą, gautą, kai bakterijų tankis apskaičiuotas imant visą gylį ($h_0 = h$), o 4.9b ir 4.9c pav. gauti imant atitinkamai 50 proc. ($h_0 = 0,5h$) ir 10 proc. ($h_0 = 0,1h$) gylgio.

Iš 1.3 pav. ir 4.9 pav. matoma, kad dviejų dimensijų modelis, paremtas (2.2) pagrindinėmis lygtimis, pakankamai gerai modeliuoja raštų formavimąsi palei viršutinę kontaktinę liniją kai matomas sluoksnis yra pakankamai plonas ($h_0 \rightarrow 0$) (4.9c pav.). Raštai, gauti integruojant per visą gylį (4.9a pav.), yra kitokie, palyginti su realių eksperimentų vaizdu 1.3 pav. Taip pat verta atkreipti dėmesį, kad mažinamas matomas sluoksnis ($h_0 \rightarrow 0$) reiškia, kad artėjame prie 1D modeliavimo [8, 93].

Bakterijų formuojamų sancaupų dinamika raštuose yra viena iš esminių charakteristikų, nusakančių raštų formavimąsi bakterijų populiacijoje [80]. Du sancaupų vidurkiai μ_x ir μ_t bei atitinkami standartiniai nuokrypiai σ_x ir σ_t buvo apskaičiuoti atitinkamai palei kontaktinę liniją ir per visą populiacijos evoliucijos laiką:

$$\begin{aligned} \mu_x &= \frac{1}{T - T_0} \int_{T_0}^T N_x(t) dt, & \sigma_x &= \sqrt{\frac{1}{T - T_0} \int_{T_0}^T (N_x(t) - \mu_x)^2 dt}, \\ \mu_t &= \int_0^1 N_t(x) dx, & \sigma_t &= \sqrt{\int_0^1 (N_t(x) - \mu_t)^2 dx}, \end{aligned} \quad (4.6)$$



4.9 pav. Kintantys laike ir erdvėje bakterijų tankiai u_{1D} apskaičiuoti pagal (4.5), skaitiniams eksperimentams naudojant (2.2) su parametru reikšmėmis, nurodytomis (4.4), bandant tris atvejus, kai integruotas ląstelių tankis apskaičiuotas imant: $h_0 = h$ (a), $h_0 = 0,5h$ (b) ir $h_0 = 0,1h$ (c).

kur $N_x(t)$ yra apskaičiuotas sancaupų skaičius palei kontaktinę liniją t laiko momentu, $N_t(x)$ yra apskaičiuotas sancaupų skaičius laike nuo T_0 iki T , konkrečiame taške x , esančiame ant kontakto linijos, T_0 yra pradinis trumpas laiko tarpas, kurio reikia pradiniam populiacijos raštų formavimuisi iki jie tampa santykinai stabilūs. Šis laikas buvo pritaikytas tam, kad būtų išvengta pradinių sąlygų įtakos raštų evoliucijos procesui. Buvo naudotas $T_0 = 0,15T$.

Vidutinės μ_x ir μ_t sancaupų skaičiaus reikšmės kartu su atitinkamais

standartiniais nuokrypiais σ_x ir σ_t buvo skaičiuojamos pasinaudojant darbo metu sukurtą programinę įrangą, aprašytą 3.4.1 poskyryje.

Šios vidutinės μ_x ir μ_t sankaučių skaičiaus reikšmės kartu su atitinkamais standartiniais nuokrypiais σ_x ir σ_t buvo naudojamos norint pamatuoti dviejų raštų panašumą, lyginant laike kintančius pseudovienos dimensijos raštus, gautus naudojant u_{1D} , su raštais, gautais realių eksperimentų metu. μ_x yra kritiškai svarbus pasirenkant tinkamą s reikšmę, o μ_t – pasirenkant T reikšmę. $T = 0,7$ buvo parinkta kaip tinkama reikšmė šiems bandymams. Imant šį laiko intervalą, μ_x , gautas analizuojant realių eksperimentų rezultatus, yra pakankamai artimas μ_x , gautiems analizuojant modeliuotų eksperimentų rezultatus. Prieš skaičiuojant N_x ir N_t , švytinčiųjų bakterijų koncentracijų vaizdai buvo apdoroti vienos dimensijos tiesiniu glotnini-mo (vidurkinimo) filtru atitinkamai x ir t kryptimis, kad būtų sumažintas triukšmas [96].

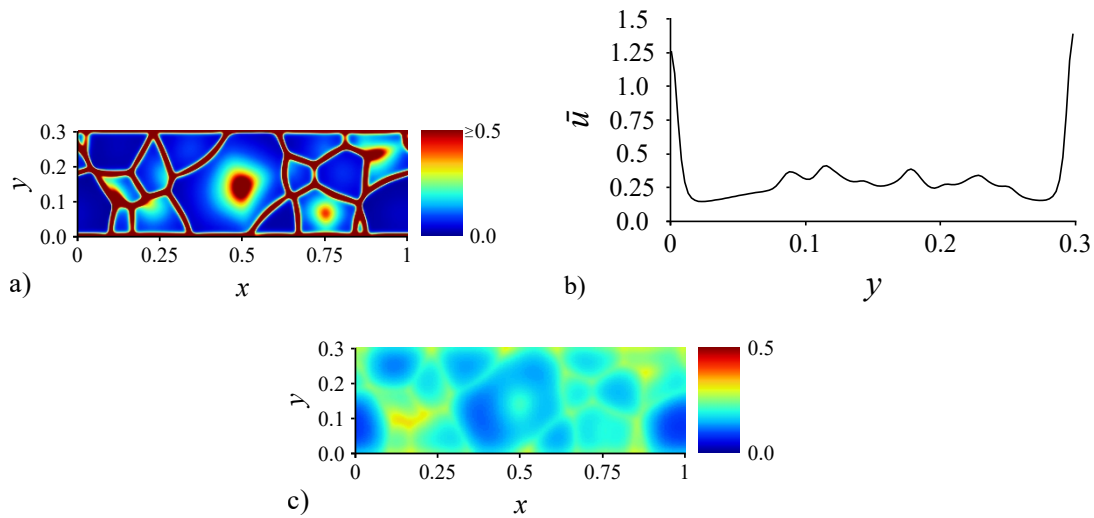
Vidutinės μ_x ir μ_t sankaučių skaičiaus reikšmės kartu su atitinkamais standartiniais nuokrypiais σ_x ir σ_t , apskaičiuotais pagal nagrinėjamų paveikslų vaizdus pateikiamos 4.1 lentelėje.

4.1 lentelė. Vidutinės μ_x ir μ_t sankaučių skaičiaus reikšmės kartu su atitinkamais standartiniais nuokrypiais σ_x ir σ_t , apskaičiuotais pagal nagrinėjamų paveikslų vaizdus.

Paveikslas	μ_x	σ_x	μ_t	σ_t
1.3 pav.	5,98	0,91	10,08	1,80
4.9a pav.	10,64	1,98	31,30	4,02
4.9b pav.	8,38	1,62	25,82	3,74
4.9c pav.	7,02	1,09	19,58	3,46
4.11a pav.	6,59	0,92	10,00	1,54
4.11b pav.	6,57	0,92	9,96	1,56
4.11c pav.	6,64	0,99	9,83	1,65

Taikant 2D modelį (2.2)–(2.3), buvo gauti aktyvių ląstelių tankiai palei cilindro šoninę sienelę. Norint analizuoti vertikalų švytinčiųjų bakterijų profilį, aktyvių bakterijų tankiai buvo integruoti palei šoninės sienelės apskritimo ilgį:

$$u_x(y, t) = \int_0^1 u(x, y, t) dx, \quad y \in [0, h], \quad t \in [0, T]. \quad (4.7)$$



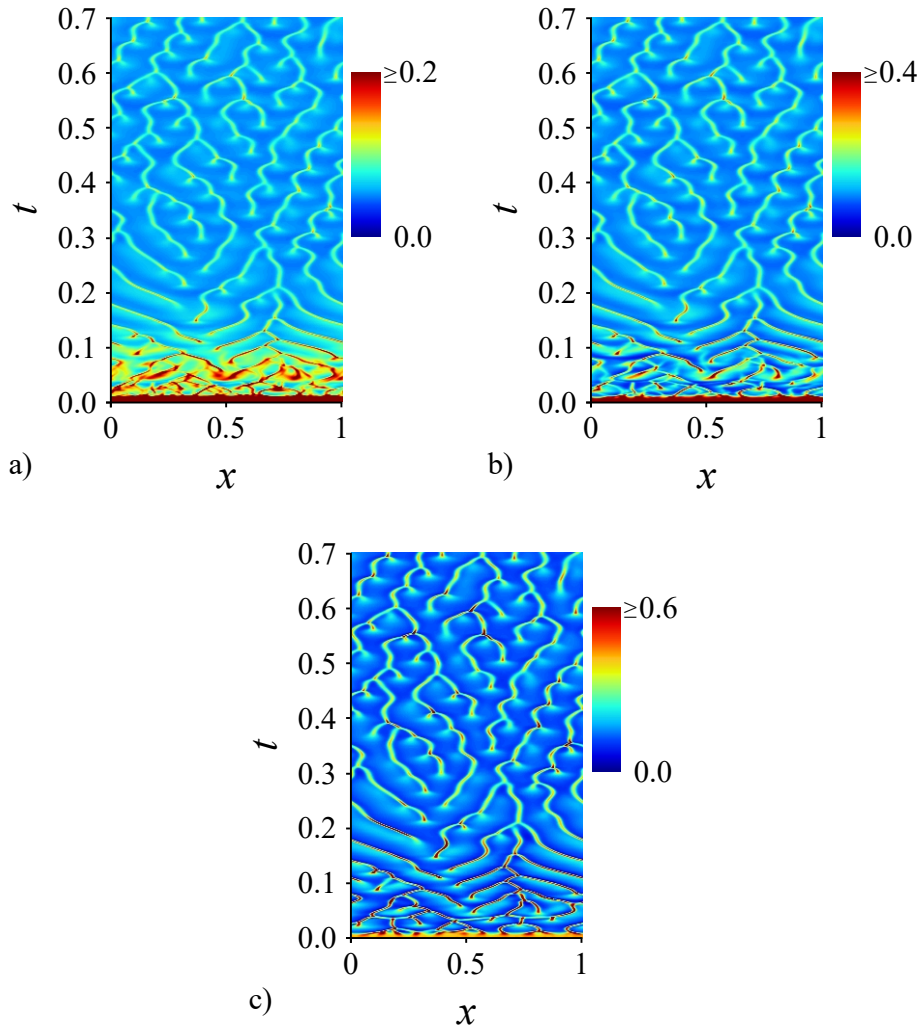
4.10 pav. Bakterijų populiacijos tankiai u (a) ir chemoatraktanto koncentracijos v (c) cilindro išoriniame šoniniame paviršiuje bei vertikalaus bakterijų pasiskirstymo profilis (b) laiko momentu $t = 0,4$. Modeliuota naudojant (2.2), parametrų reikšmės nurodytos (4.4).

Tipinis modeliuotas aktyvių ląstelių tankis $u(x, y, t)$ ir chemoatraktanto koncentracijos $v(x, y, t)$ palei cilindro šoninę sienelę bei atitinkamas vertikalus profilis $u_x(y, t)$ matomi 4.10 pav.

Modeliuoti bakterijų u ir chemoatraktanto v koncentracijų vaizdai palei išorinį cilindro šoninį paviršių rodo formuojamas tinklo pavidalo struktūras. Vertikalaus pasiskirstymo kreivė 4.10b pav. rodo du esminius pikus: vienas – palei viršų ($y = 0,3$) ir antras – palei apačią ($y = 0$), o tarp jų – maždaug panašus pasiskirstymas. Du pikai žiūrint iš šono buvo stebėti ir realiuose eksperimentuose: vienas viršuje, o antras apie 1,5 mm nuo viršaus [A5]. Šiame skaitiniame eksperimente stebėtas žemesnysis pikas yra visiškai kitoje vietoje negu realių eksperimentų vaizduose.

4.2.2. Kai aplinkos talpa priklauso nuo deguonies koncentracijos

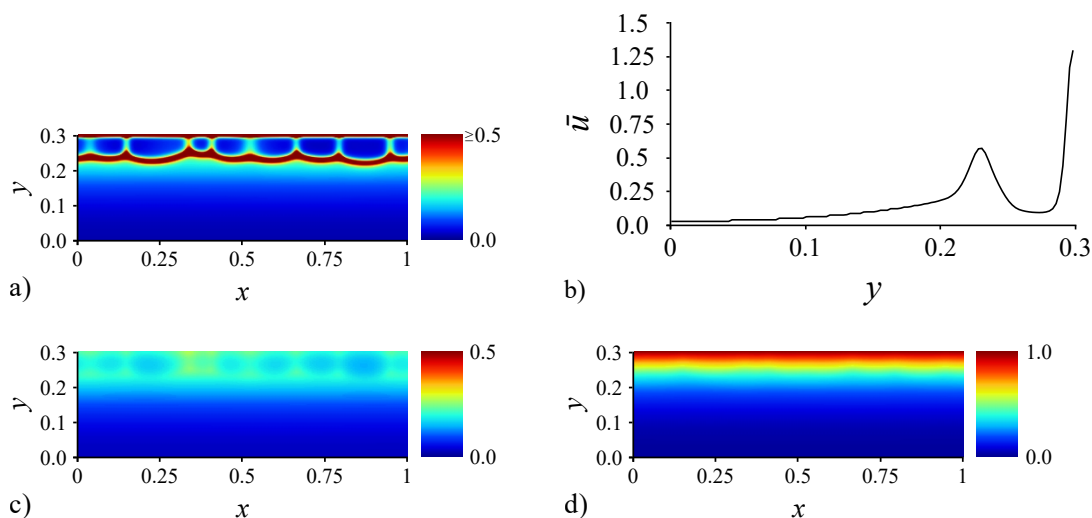
Modeliuojant pseudovienos dimensijos kintančius laike raštus ir 2D cilindro šoninio paviršiaus raštus, kurie būtų panašesni į realių eksperimentų metu stebimus, 2 dimensijų modelis (2.2)–(2.3) buvo išplėstas papildoma



4.11 pav. Kintantys laike ir erdvėje bakterijų tankiai u_{1D} apskaičiuoti pagal (4.5), skaitiniams eksperimentams naudojant (2.4) su parametru reikšmėmis, nurodytomis (4.4), bei deguonies koncentracija $o_0 = 1$, deguonies difuzijos koeficientas $D_o = 0,12$, deguonies suvartojimo greitis $\lambda = 0,048$, bandant tris atvejus, kai integruotas ląstelių tankis apskaičiuotas imant: $h_0 = h$ (a), $h_0 = 0,5h$ (b) ir $h_0 = 0,1h$ (c).

deguonies lygtimi, modeliuojančia deguonies dinamiką. Šis išplėstas modelis (2.3), (2.4), (2.5) buvo taikomas skaitiniams eksperimentams vykdyti, pritaikant tokias parametru reikšmes: bedimensė deguonies koncentracija $o_0 = 1$, bedimensis deguonies difuzijos koeficientas $D_o = 0,12$ ir bedimensis deguonies suvartojimo greitis $\lambda = 0,048$. Modeliuoti vaizdai matomi 4.11 ir 4.12 pav.

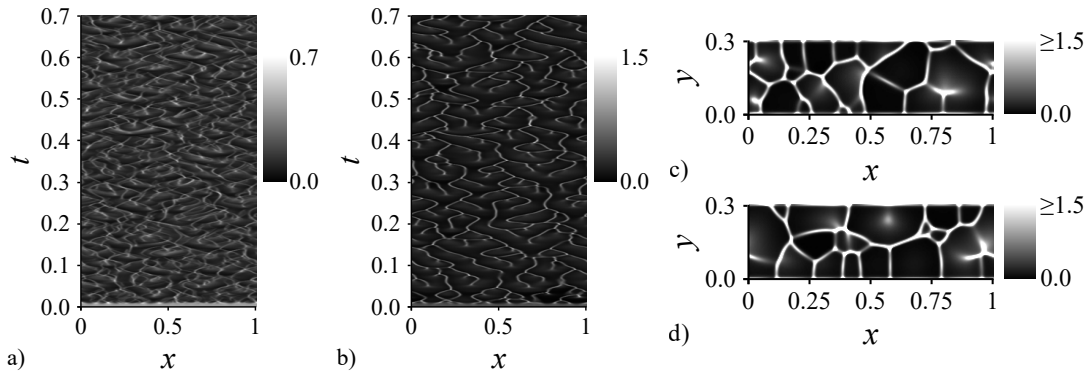
Iš 4.11 pav. galima matyti, kad modelis, besiremiantis (2.4) lygčių



4.12 pav. Bakterijų populiacijos tankiai u (a), chemoatraktanto v (c) ir deguonies o (d) koncentracijos cilindro išoriniame šoniniame paviršiuje bei vertikalaus bakterijų pasiskirstymo profilis (b) laiko momentu $t = 0,4$. Modeliuota naudojant (2.4), parametrų reikšmės nurodytos 4.11 pav.

sistema, tinka raštams, gaunamiems palei kontaktinę liniją, modeliuoti ir darant prielaidą, kad matomas sluoksnis gali būti skirtingo storio. Raštai, gauti imant skirtingą h_0 reikšmę, yra beveik identiški – iš esmės skiriasi tik švytėjimo intensyvumas. Šie vaizdai tiek subjektyviai (tiesiog žiūrint ir lyginant), tiek objektyviai (atsižvelgiant į 4.1 lentelės matų reikšmes) yra žymiai panašesni į realių eksperimentų vaizdus (1.3 pav.), palyginti su 4.9 pav.

O iš 4.12 pav. galima matyti, kad ląstelės išoriniame šoniniame cilindro paviršiuje pasiskirsto taip, kad formuoja susispietusias viršuje bambuko tipo struktūras, kurios, palyginti su modeliu be deguonies lygties, yra žymiai panašesnės į realiuose eksperimentuose stebimas 1.2 pav. Tą patvirtina ir 4.12b pav., parodantis, kad matomi du bakterijų tankio pikai maždaug atitinka gaunamus realiuose eksperimentuose [A5], o leidžiantis gilyn mėgintuvėlyje bakterijų koncentracija mažėja, kas irgi stebima realiuose eksperimentuose (1.2 pav).



4.13 pav. Modeliuojama be deguonies, kai $h = 0,3$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

4.2.3. Papildomi eksperimentai tiriant gylio įtaką

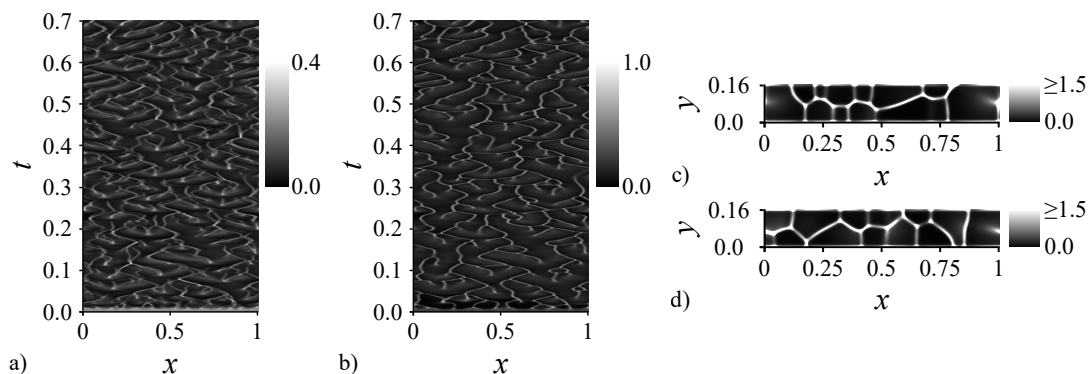
Papildomi skaitiniai eksperimentai buvo atliekami su (2.2)–(2.3) modeliu, bei su (2.3), (2.4), (2.5) modeliu, siekiant skaitiniais eksperimentais ištirti, kaip kinta bakterijų formuojamos struktūros keičiant cilindro gylį.

Sistemų dinamika buvo modeliuojama $T = 0,7$ bedimensių laiko vienetų taikant 10^{-6} laiko žingsnį. Taip pat buvo taikytas $1/240$ erdvės žingsnis palei cilindro kraštą bei $1/400$ erdvės žingsnis palei cilindro gylį. Atitinkamai buvo naudojama $240 \times \{120; 63; 60; 45\}$ erdvės taškų, kas apytiksliai atitinka $1 \times \{0,3; 0,16; 0,15; 0,11\}$ matuojant bedimensiais erdvės vienetais.

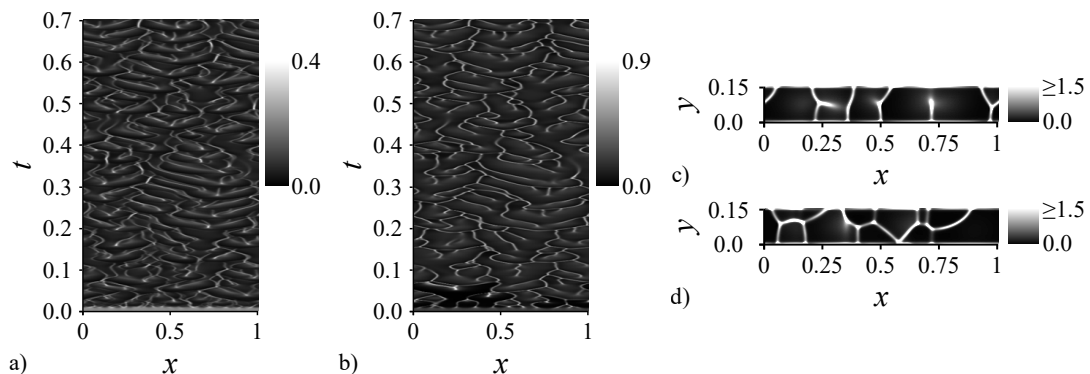
Įvairių kitų parametruų reikšmės buvo imtos tokios pačios, kaip ankstesniame skirsnyje (4.4).

Skaitinių eksperimentų rezultatai pateikiami 4.13–4.16 pav., kai modeliuojama be deguonies, ir 4.17–4.20 pav., kai modeliuojama su deguonimi.

Iš 4.13c ir 4.13d pav. matoma, kad kai $h = 0,3$, tai 2 dimensijų erdvėje susidaro netaisyklingos jungtys, vienodai artėjančios tiek prie cilindro viršaus, tiek prie apačios. Taip pat matoma, kad dažnai jungtys atskiria mažos koncentracijos zonas, kurios yra erdvės viduje, t. y. tos zonos nesiliečia prie viršaus ar apačios. Žiūrint į 4.14 ir 4.15 pav. matoma, kad mažinant aukštį h , mažos koncentracijos zonos erdvės viduje nebesusidaro. Toliau mažinant gylį (4.16 pav.), matomas stebimų struktūrų 2 dimensijų



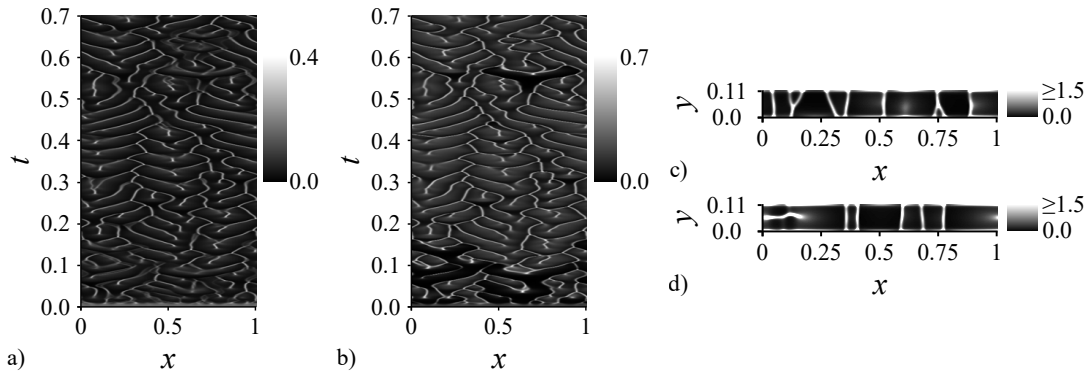
4.14 pav. Modeliuojama be deguonies, kai $h = 0,16$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).



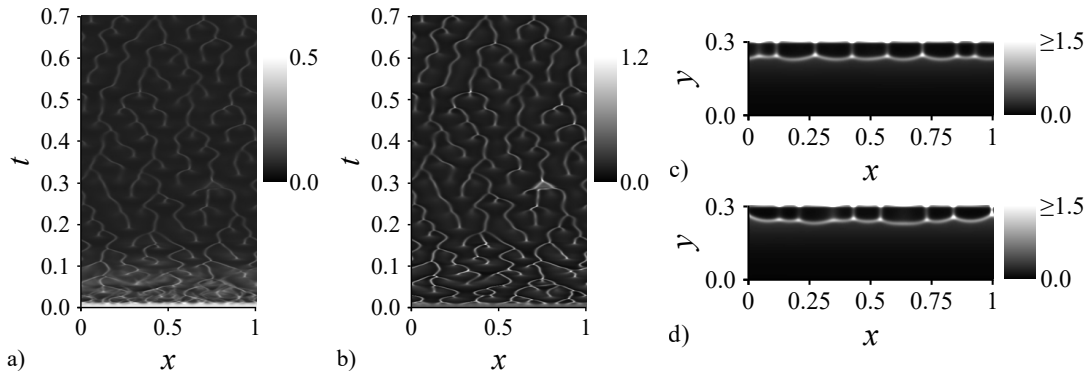
4.15 pav. Modeliuojama be deguonies, kai $h = 0,15$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

erdvėje elgsenos kitimas – atsiranda perskyrimai, einantys beveik tiesiai nuo viršaus iki apačios.

Lyginant 4.13a, 4.13b, 4.14a, 4.14b, 4.15a ir 4.15b pav. pseudovienos dimensijos vaizdus galima pastebėti, kad integruoti per visą gylį vaizdai 4.13a, 4.14a ir 4.15a pav. yra chaotiškesni. Šis chaotiškumas išnyksta 4.16 pav., kai visas cilindro gylis pasirenkamas nedidelis ir 2 dimensijų struktūros tampa taisyklingesnės. Tačiau bendrai pseudovienos dimensijos vaizdai (4.13a, 4.13b, 4.14a, 4.14b, 4.15a, 4.15b, 4.16a ir 4.16b pav.) visuose gyliuose struktūriškai yra iš esmės tokie patys – didesnės koncentracijos bakterijų dariniai vietomis atsiranda, tada juda į šonus, vietomis išsiskiria ir vietomis susijungia. Verta pažymėti, kad realių eksperimentų vaizduose



4.16 pav. Modeliuojama be deguonies, kai $h = 0,11$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

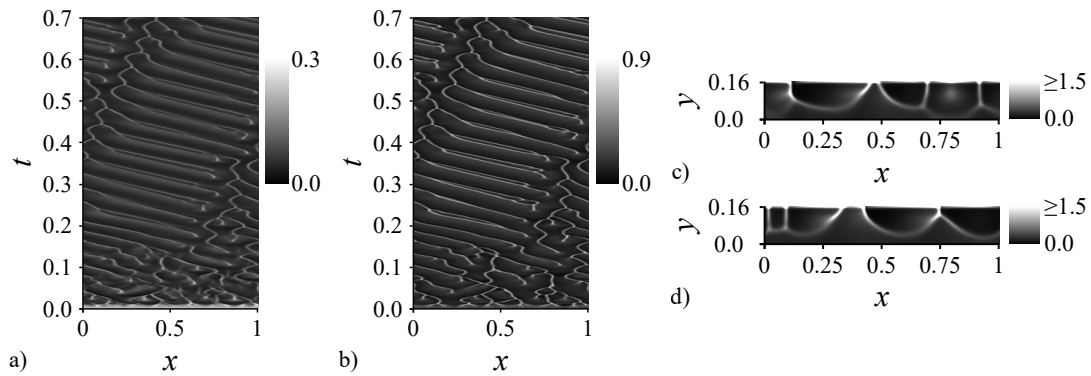


4.17 pav. Modeliuojama su deguonimi, kai $h = 0,3$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

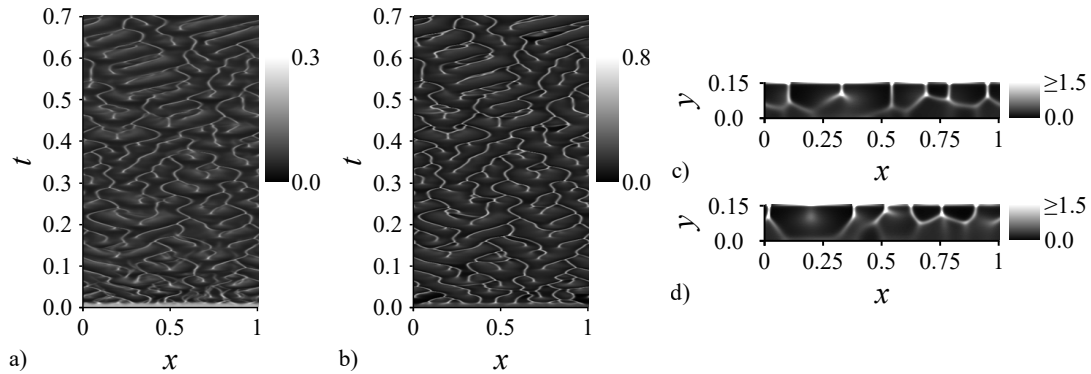
darinių išsiskyrimų beveik nėra (žr. 1.3 pav.).

Lyginant struktūras, gaunamas į modelį neįtraukiant deguonies, su struktūromis, gaunamomis naudojant modelį su deguonimi, matomas ryškus pasikeitimas – deguonies trūkumas cilindro apačioje priverčia bakterijas koncentruotis viršuje ir bakterijos suformuoja bambuko tipo struktūrą (4.17c ir 4.17d pav.).

Buvo atlikti ir eksperimentai didinant gylį dar daugiau, bet bakterijų formuojama struktūra, kai modeliuojama įtraukiant deguonį, nepakito – ji iš esmės buvo tokia pati bei susiformavo tokiam pačiame gylyje kaip ir 4.17 pav. Tačiau mažinant gylį stebimas ryškus 2 dimensijų struktūros



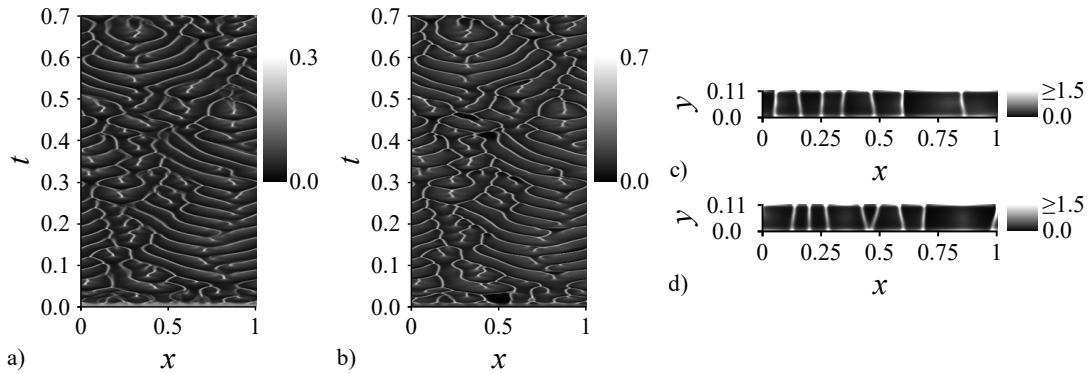
4.18 pav. Modeliuojama su deguonimi, kai $h = 0,16$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).



4.19 pav. Modeliuojama su deguonimi, kai $h = 0,15$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

kitimas. Pasiekus $h = 0,16$, bambuko tipo struktūra vietomis virsta pusapskritimiais. 4.18 pav., palyginti su 4.19 pav., gylis sumažinamas labai nežymiai, tačiau pusapskritimiai išnyksta ir formuojasi netaisyklingos jungtys, nuo viršaus nusidriekiančios iki apačios. Toliau mažinant gylį (4.20 pav.) formuojasi struktūros, labai panašios į gaunamas modeliuojant be deguonies, kai naudojamas toks pat gylis (4.16 pav.).

Analizuojant pseudovienos dimensijos vaizdus, matoma, kad 4.17 pav. didesnės koncentracijos bakterijų dariniai vietomis atsiranda, juda į šonus ir vietomis susijungia – galima matyti maždaug medžio struktūrą. Mažinant gylį, matomas struktūros kitimas (4.18a ir 4.19a pav.) – šakos ištįsta bei atsiranda vietų, kur bakterijų dariniai išsiskiria. Vėlgi, toliau mažinant



4.20 pav. Modeliuojama su deguonimi, kai $h = 0,11$. Bakterijų koncentracijos: u_{1D} , kai $h_0 = h$ (a); u_{1D} , kai $h_0 = 0,1h$ (b); laiko momentu $t = 0,2$ (c); laiko momentu $t = 0,4$ (d).

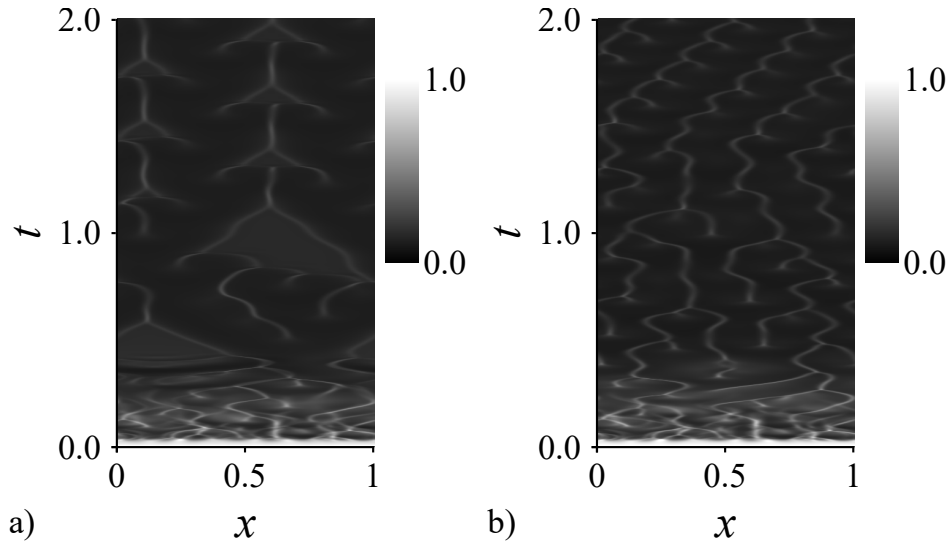
gylių ir lyginant 4.20a pav. su 4.16a pav., matoma, kad struktūros labai supanašėja.

Palyginti su realių eksperimentų vaizdais (1.3 ir 1.2 pav.), aiškiai matoma, kad pseudovienos dimensijos vaizdai, gauti modeliuojant su deguonimi (4.17a pav.), yra panašesni nei modeliuojant be deguonies (pvz., 4.13a pav.). Panašiai yra ir su 2 dimensijų vaizdais iš šono – juos palyginti sunkiau, bet matoma, kad realių eksperimentų vaizduose [94] didesnės bakterijų koncentracijos yra susikaupusios viršuje, ir modeliuojant su deguonimi būtent tai ir pasiekama.

4.2.4. Papildomi eksperimentai tiriant patenkančio deguonies kiekio įtaką

Papildomi skaitiniai eksperimentai buvo atliekami su (2.3), (2.4), (2.5) modeliu, siekiant skaitiniais eksperimentais iširti, kaip kinta bakterijų formuojamos struktūros keičiant į mėgintuvėlių patenkančio deguonies kiekį.

Sistemų dinamika buvo modeliuojama $T = 2$ bedimensių laiko vienetų taikant 0,00025 laiko žingsnį ir imant $s = 209$, o tai atitinka tą patį dimensinį laiko tarpą, kaip ir ankstesniame skirsnyje, kai imta $T = 0,7$ ir $s = 600$. Taip pat buvo imtas $h = 0,64$ bei taikytas $1/224$ erdvės žingsnis palei cilindro kraštą bei $1/160$ erdvės žingsnis palei cilindro gylį.



4.21 pav. Kintantys laike ir erdvėje bakterijų tankiai u_{1D} apskaičiuoti pagal (4.5) imant $h_0 = h$ ir modeliavimui naudojant (2.4), imant du atvejus, kai keičiamas patenkančio deguonies kiekis: $o_0 = 0,945$ (a) ir $o_0 = 1$ (b).

Įvairių kitų parametrų reikšmės imtos tokios pačios, kaip ankstesniame skirsnyje (4.4).

Patenkančio deguonies kiekis o_0 skaitiniams modeliavimo eksperimentams buvo imtas įvairus – nuo 0,9 iki 3. Dviejų skaitinių eksperimentų rezultatai, kai buvo imami $o_0 = 0,945$ ir $o_0 = 1$, pateikti 4.21 pav. Apskaičiuotus vidutines μ_x sancaupų skaičiaus reikšmes, buvo gauta, kad kai o_0 mažesnis už 1, sancaupų skaičius greitai mažėja. Dviejų 4.21 pav. pateiktų skaitinių eksperimentų $\mu_x \approx 2,5$ ($\sigma_x \approx 0,81$), kai $o_0 = 0,945$ ir $\mu_x \approx 4,2$ ($\sigma_x \approx 0,71$), kai $o_0 = 1$. Didinant patenkančio deguonies kiekį o_0 , sancaupų skaičius esmingai nekinta. Panašūs dėsningumai yra stebimi ir realiuose eksperimentuose [A6].

4.2.5. Apibendrinimas

Modeliuojant *lux* genais žymėtų švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamas struktūras cilindro formos mėgintuvėlyje esančio skysčio viršutiniame krašte bei cilindro šoniniame paviršiuje, galima taikyti Keller-Segel difuzijos-advekcijos-reakcijos lygčių sistemą, tačiau verta įtraukti į modelį ir lygtį, aprašančią deguonies koncentracijos kaitą (2.4). Į modelį įtraukus

deguonį, galima gauti struktūras, panašesnes į realiuose eksperimentuose stebimas.

Ištyrus, kaip kinta bakterijų formuojamos struktūros keičiant cilindro gylį, paaiškėjo, kad kai į modelį neįtraukiamas deguonis, tai gylis neturi labai didelės įtakos bakterijų formuojamiems raštams. O kai deguonis įtraukiamas į modelį, tai nuo tam tikro gylio jį didinant struktūra iš esmės nekinta – gaunama bambuko tipo struktūra (4.13c ir 4.13d pav.). Tačiau gylį mažinant, bakterijų formuojamos struktūros pradeda kisti (4.14–4.16 pav.).

Verta pastebėti, kad gylį, kuriame formuojasi apatinė bambuko tipo struktūros dalis, nulemia deguonies difuzijos koeficientas D_o ir deguonies suvartojimo greitis λ .

Ištyrus patenkančio deguonies kiekio įtaką gauta, kad mažinant patenkančio deguonies kiekį, mažėja vidutinis bakterijų formuojamų sankepurų skaičius. Šis dėsningumas matomas ir duomenyse, gautuose realių eksperimentų metu.

4.3. Modelio pritaikymas dvimatei ir trimatei erdvėms

Šiame poskyryje nagrinėjamas modeliavimas trijų dimensijų erdvėje. Kadangi skaitiniai eksperimentai, besiremiantys 3D modeliu, reikalauja daug skaičiavimo ir laiko resursų, tai verta tirti galimybes modeliuojant sumažinti erdvės dimensijų skaičių. Raštai, gauti naudojant modelius su skirtingu erdvės dimensijų skaičiumi, lyginami tarpusavyje bei su realių eksperimentų rezultatais. Taip pat pateikiama šių modelių analizė remiantis skaitinio modeliavimo rezultatais ir rekomendacijos, į ką vertėtų atsižvelgti mažinant modelio dimensijų skaičių.

4.3.1. Skaitinis modeliavimas

Sudarytas 3D matematinis modelis (2.7), (2.9)–(2.13) bei jį atitinkantis bedimensinis modelis (2.15)–(2.20) buvo apibrėžti kaip pradinis-kraštinis

uždavinys, besiremiantis netiesinių diferencialinių lygčių dalinėmis išvestinėmis sistema. Analitinis sprendimas nėra galimas dėl pagrindinių modelio lygčių netiesiškumo [73, 88, 101]. Dėl to bakterijų saviorganizacija modeliuojama skaitiškai.

Buvo analizuojami keturi atvejai:

1. 3D modelis (2.15)–(2.20).
2. Dviejų dimensijų erdvėje cilindro viršutinio paviršiaus (2D polinis) modelis (2.21)–(2.24).
3. Vienos dimensijos erdvėje cilindro viršutinio paviršiaus krašto (1D) modelis (2.28)–(2.30).
4. Dviejų dimensijų erdvėje cilindro šoninio paviršiaus (2D Dekarto koordinatėse) modelis (2.31)–(2.35).

Funkcijos, naudotos 3D modelio pradinėms sąlygoms:

$$\begin{aligned} u_{0x}(\rho, \varphi, z) &= 1 + 0,2 \sin\left(\frac{\varphi * 11}{2}\right) \frac{\rho}{R}, & v_{0x}(\rho, \varphi, z) &= 0, \\ o_{0x}(\rho, \varphi, z) &= 1, & (\rho, \varphi, z) &\in [0, R] \times [0, 2\pi] \times [0, H]. \end{aligned} \quad (4.8)$$

Jos buvo atitinkamai pritaikytos 2D ir 1D modeliams.

Skaitinis modelis sudarytas naudojant baigtinių skirtumų metodą [89]. Kad būtų rastas uždavinio skaitinis sprendinys, erdvėje buvo taikomas tolygus diskretusis tinklas iš $40 \times 224 \times 80$ taškų. Taip pat naudotas pastovus bedimensis laiko žingsnis, lygus 0,00005. Šios reikšmės buvo naudotos visais keturiais analizuojamais atvejais, priklausomai nuo jų dimensijų skaičiaus. Skaitiniai eksperimentai buvo patikrinti su skirtingais erdvės ir laiko diskrečiais tinklais, kas parodė, kad gauti raštai yra beveik nepriklausomi nuo erdvės ir laiko žingsnių. Buvo sudaryta išreikštinė baigtinių skirtumų schema [6, 8, 26, 89] ir naudotas 3.2 poskyryje aprašytas skaitmeninis simulatorius.

Kad būtų galima modeliuoti ląstelių koncentracijas pseudovienoje dimensijoje $u_{1D-2D, \varphi}$ palei cilindro viršutinio apskritimo kraštą, kai naudojamas 2D polinis modelis (2.21)–(2.24), ląstelių koncentracijos u buvo integruojamos ir išvesti jų vidurkiai per siaurą δ storio žiedą, esantį palei

kraštą:

$$u_{1D-2D,\rho}(\varphi, t) = \frac{2}{1 - (1 - \delta)^2} \int_{1-\delta}^1 u(\rho, \varphi, t) \rho d\rho, \quad (4.9)$$

$$\varphi \in [0, 2\pi], t \in [0, T].$$

Panašiai kaip ir 2D poliniu variantu, naudojant 2D modelį Dekarto koordinatėse (2.31)–(2.35), ląstelių koncentracijos u buvo integruotos ir išvesti jų vidurkiai per visą gyli:

$$u_{1D-2D,z}(x, t) = \frac{1}{H} \int_0^H u(x, z, t) dz, \quad x \in [0, L], t \in [0, T]. \quad (4.10)$$

Naudojant 3D modelį (2.15)–(2.20), ląstelių koncentracijos u buvo integruojamos ir išvesti jų vidurkiai per siaurą δ storio žiedą, esantį palei kraštą ir per visą gyli:

$$u_{1D-3D}(\varphi, t) = \frac{1}{H} \int_0^H \left(\frac{2}{1 - (1 - \delta)^2} \int_{1-\delta}^1 u(\rho, \varphi, z, t) \rho d\rho \right) dz, \quad (4.11)$$

$$\varphi \in [0, 2\pi], t \in [0, T].$$

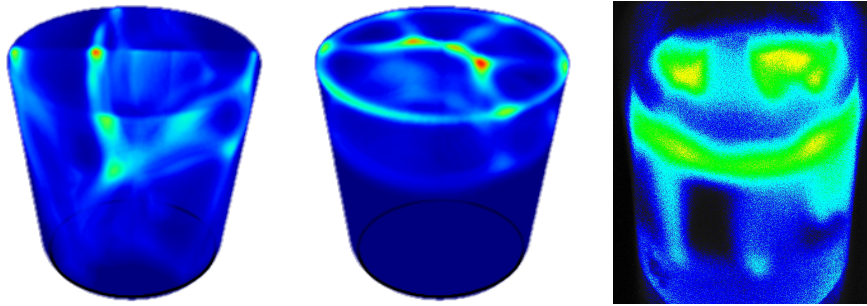
4.3.2. Skaitinio modeliavimo rezultatai ir jų analizė

4.23 pav. matomi erdvėje ir laike kintantys bakterijų formuojami raštai, gauti naudojant visus keturis variantus bei modeliuojant skaitiškai arba suvedus juos į pseudovieną dimensiją, o 4.22 pav. pateiktos dviejų laiko momentų ląstelių koncentracijų vizualizacijos, sumodeliuotos 3D erdvėje imant parametrus:

$$D_u = 0,1, D_o = 0,2, \chi = 8,3, \alpha_u = 1, \beta_v = 0,73, \quad (4.12)$$

$$\gamma_o = 0,025, R = 5, H = 10, \delta = 0,075, T = 400.$$

4.22 pav. matoma, kad ląstelių koncentracijos u cilindro formos mėgintuvėlyje formuoja didesnio ryškumo sritis, kurios koncentruojasi viršuje ir yra panašios į eksperimentiškai gaunamas [94, A5]. Pradinėje populiacijos evoliucijos stadijoje ląstelės yra nevienodai pasiskirsčiusios visame mėgin-



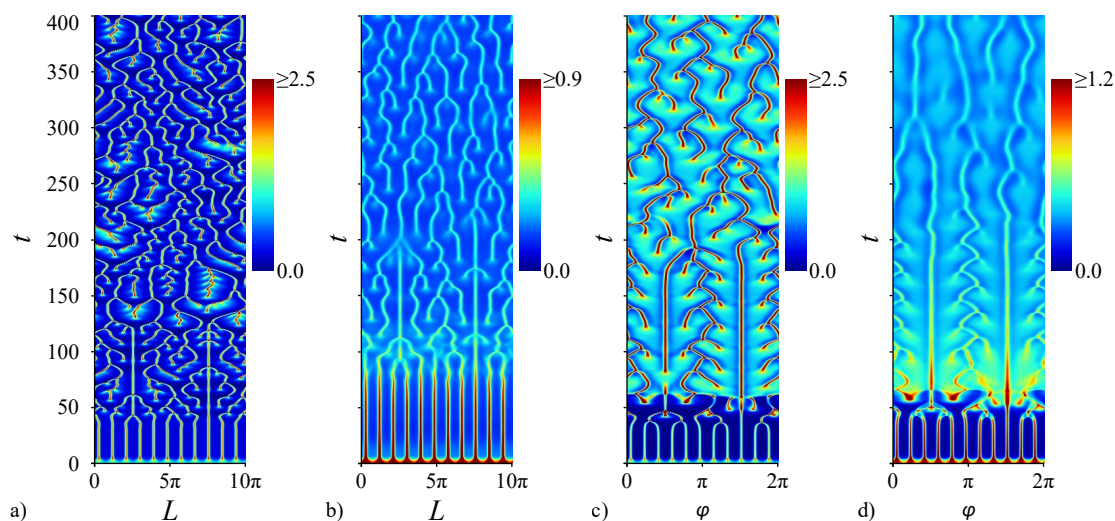
4.22 pav. Bakterijų koncentracijų u vizualizacijos dviem laiko momentais (65 ir 329 bedimensiais laiko vienetais) modeliuojant 3D erdvėje. Palyginimui taip pat pateikiama realaus eksperimento metu gauto vaizdo nuotrauka [A2].

tuvėlyje esančiame skystyje, o vėliau bakterijų populiacija koncentruojasi mėgintuvėlyje esančio skysčio viršuje, kur didesnė deguonies koncentracija.

Skaitinių eksperimentų rezultatai taip pat parodo (4.23 pav.), kad pagrindiniai raštai išlieka ir mažinant modelio dimensijas: naujų darinių atsiradimas, jų judėjimas ir susijungimas yra matomas visuose keturiuose pseudovienos dimensijos skaitinių eksperimentų vaizduose. Iš kitos pusės, nors parametrai imti tokie patys, bet gauti raštai nėra labai panašūs tarpusavyje. Raštai, gauti naudojant 2D (4.23b ir 4.23c pav.) ir 3D (4.23d pav.) modelius, atrodo panašesni į gautus realių eksperimentų metu (1.3 pav. bei [93, 94, A5]), palyginti su gautais 1D skaitinio eksperimento metu (4.23a pav.). Mažinant dimensijų kiekį (4.23d pav. į 4.23bc pav. į 4.23a pav.) vidutinis didesnio ląstelių tankio sancaupų skaičius palei mėgintuvėlyje esančio skysčio kraštą yra linkęs didėti.

Iš 4.23c ir 4.23d pav. galima matyti, kad pradiniam populiacijos evoliucijos etape, kol deguonis (o) dar nėra suvartotas ir yra pasklidęs po visą mėgintuvėlyje esantį skystį, bakterijų populiacija modeliuojama 3D modeliu elgiasi panašiai, kaip ir modeliuota 2D poliniu modeliu, tačiau šis panašumas priklauso nuo pradinių sąlygų [8, 26, 65].

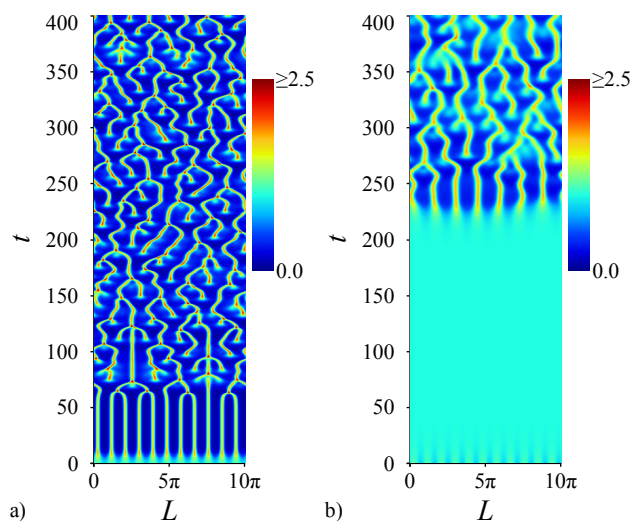
Modeliuotų erdvinių laike kintančių raštų skirtumai (4.23 pav.) gali būti aiškinami prielaidomis, naudotomis mažinant dimensijų skaičių – palyginti didele erdve ir jautrumu pradinėms sąlygoms. Skirtingos pradinės sąlygos lemia ne tik kitokius raštų tipus, bet su kai kuriomis pradinėmis sąlygomis bakterijų koncentracija gali nusistovėti ir pasiskirstyti tolygiai [45].



4.23 pav. Erdvėje ir laike kintantys bakterijų koncentracijų u formuojami raštai, gauti naudojant visus keturis variantus bei modeliuojant arba suvedus juos į pseudovieną dimensiją: 1D modelis (a), 2D Dekarto koordinatėse modelis (b), 2D polinis modelis (c) ir 3D modelis (d). Modeliavimui naudotos parametrų reikšmės nurodytos (4.12).

Kai didinama analizuojamoji erdvė, tai gaunama vis daugiau nestabilių atvejų [80] ir didesnis sudėtingumas [2]. Modeliuojant trijose dimensijose ir imant mažą augimo greitį α_u bei konstantinį σ , modelis su pagrindinėmis lygtimis (2.15) gali sugeneruoti ir neapibrėžtą sprendinį [108]. Naudojant 3D modelį taip pat įmanoma gauti specifinius raštus, pavyzdžiui, P-paviršius, kurie neegzistuoja žemesnėse dimensijose [91]. 3D modeliavimas taip pat buvo naudojamas tiriant aktyvumo paveiktą fazių atsiskyrimą aktyvių dalelių uždaroje koncentracijoje ir buvo identifikuoti svarbūs skirtumai tarp 2D ir 3D atvejų [97].

2D Dekarto koordinatėse modelis (2.31) išplečia 1D modelį (2.28) taip pat, kaip 3D modelis (2.15) išplečia 2D polinį modelį (2.21), nes abu išplėstieji modeliai gaunami pridėjus gylio dimensiją ir papildomą deguonies lygtį. Iš kitos pusės, mažinant matematinio modelio dimensijų skaičių buvo daroma prielaida, kad masės transportas palei cilindro spindulį daro menką įtaką dėl to, kad cilindro krašte taikoma nepratekėjimo kraštinė sąlyga ($\rho = R$). Kadangi bedimensis difuzijos koeficientas D_u ir chemotaktinis jautris χ yra pagrindiniai parametrai, kontroliuojantys masės transportą 1D modelyje (2.28), turi būti ištirta raštų priklausomybė nuo modelio pa-



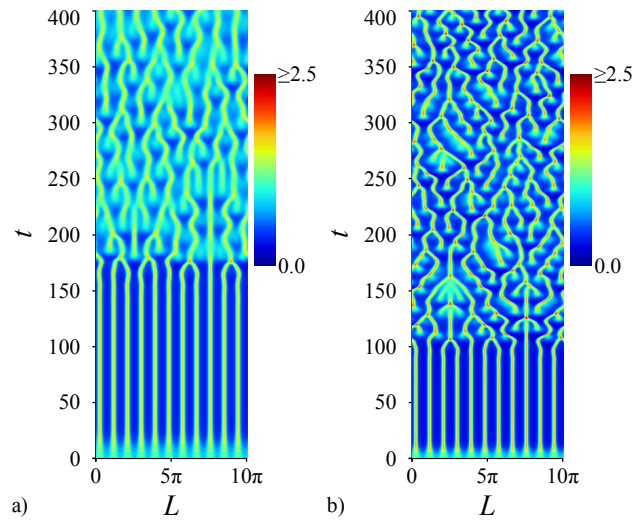
4.24 pav. Erdvėje ir laike kintantys bakterijų koncentracijų u formuojami raštai gauti naudojant 1D modelį su dviem skirtingomis bedimensio difuzijos koeficiento D_u reikšmėmis: 0,2 (a) ir 0,3 (b). Kitų parametų reikšmės nurodytos (4.12).

parametų D_u bei χ reikšmių. Tam bakterijų saviorganizacija buvo skaitiškai modeliuojama su skirtingomis šių parametų reikšmėmis nekeičiant kitų parametų reikšmių. Raštai, gauti naudojant 1D modelį (2.28), yra pateikti 4.24–4.26 pav.

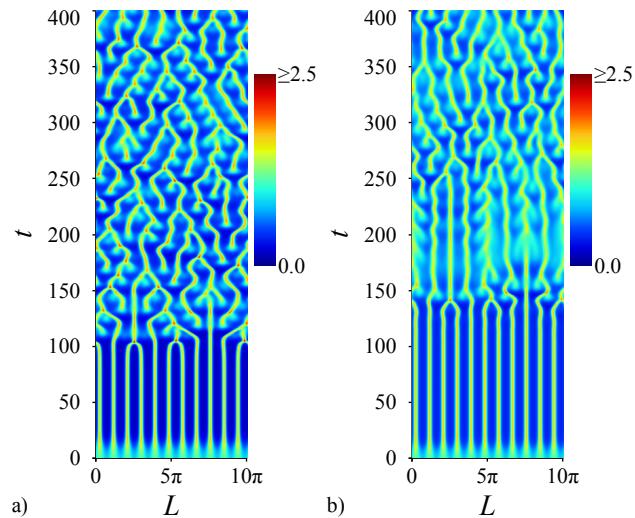
4.24 pav. matomi erdvėje ir laike kintantys vaizdai, sumodeliuoti su dviem skirtingomis difuzijos koeficiento D_u reikšmėmis: 0,2 ir 0,3. Atitinkamas vaizdas, gautas imant mažesnę difuzijos koeficiento reikšmę ($D_u = 0,1$), matomas 4.23a pav. Iš šių paveikslų matoma, kad didinant D_u parametro reikšmę raštai tampa stambesni ir šiek tiek mažiau linę susijungti, o tai juos padaro panašesnius į 4.23b pav. ir į stebimus eksperimentiškai (1.3 pav. ir [93, 94, A5]).

Panašiai yra ir su parametru χ – kai mažiname šio parametro reikšmę, raštai (4.25 pav.) irgi tampa stambesni ir šiek tiek mažiau linę susijungti, tad taip pat tampa panašesni į 4.23b pav. Raštai, panašūs į gautus 4.23b pav., taip pat buvo gauti ir su kitokiomis parametų reikšmėmis: $(D_u, \chi) = (0,15, 6,8)$ ir $(D_u, \chi) = (0,09, 5,8)$. Šių skaitinių eksperimentų rezultatai pateikti 4.26 pav.

Iš 4.24–4.26 pav. galima matyti, kad modeliavimo paklaida, atsiran-



4.25 pav. Erdvėje ir laike kintantys bakterijų koncentracijų u formuojami raštai gauti naudojant 1D modelį su dviem skirtingomis chemotaktinio jautrio χ reikšmėmis: 5,8 (a) ir 6,3 (b). Kitų parametru reikšmės nurodytos (4.12).



4.26 pav. Erdvėje ir laike kintantys bakterijų koncentracijų u formuojami raštai gauti naudojant 1D modelį su skirtingomis parametru reikšmėmis: $D_u = 0,15, \chi = 6,8$ (a) ir $D_u = 0,09, \chi = 5,8$ (b). Kitų parametru reikšmės nurodytos (4.12).

danti mažinant modelio dimensijų skaičių, bent iš dalies gali būti kompensuota keičiant D_u ir (arba) χ parametru reikšmes. Kompensavimo mechanizmas 1D modeliui, kai vieno parametro reikšmės didinimą galima kom-

pensuoti mažinant arba didinant kito parametro reikšmę, panašioms lygtims buvo detaliam nagrinėtas [8, 33, 80]. Pavyzdžiui, ląstelių augimas gali kompensuoti ląstelių judėjimą nuo vienos sancaupos prie kitos [80]. Trijų dimensijų atveju modelio atskirų parametru įtaka formuojamam raštui nėra išsamiai ištirta.

4.3.3. Apibendrinimas

Eksperimentiškai buvo parodyta, kad Keller-Segel tipo modelis gali būti sėkmingai pritaikytas modeliuoti švytinčių bakterijų kolonijų formuojamas struktūras cilindro formos mėgintuvėlyje esančiame skystyje (2.1 ir 4.22 pav.).

3D matematinis modelis (2.7)–(2.13) ir jį atitinkantis bedimensinis modelis (2.15)–(2.20), skirti bakterijų saviorganizacijai cilindro formos mėgintuvėlyje modeliuoti, gali būti sėkmingai taikomi modeliuojant struktūras (4.22 pav.), panašias į stebimas realiuose eksperimentuose (1.1–1.3 pav. bei [94, A5]), bei gali būti taikomi tiriant švytinčių *E. coli* bakterijų formuojamas struktūras.

Nors cilindro formos mėgintuvėlyje esančių bakterijų saviorganizacijai modeliuoti geriausiai tinka 3D modelis, eksperimentiniai erdvėje ir laike kintantys raštai gali būti kokybiškai modeliuojami naudojant 1D ir 2D modelius, nes didesnės bakterijų koncentracijos formuojasi palei viršutinio cilindro paviršiaus kraštą. Tačiau atsiranda svarbių raštų skirtumų naudojant 1D, 2D ir 3D modelius ir imant tas pačias parametru reikšmes (4.23 pav.).

Labai panašūs erdvėje ir laike kintantys švytinčių bakterijų formuojami raštai gali būti modeliuojami imant skirtingų dimensijų modelius ir pritaikant dalies parametru reikšmes, konkrečiai bedimensį bakterijų difuzijos koeficientą ir (arba) chemotaktinį jautrį (4.24–4.26 pav.).

4.4. Dimensiniai parametrai ir jų tinkamumas

Šiame darbe naudotos bedimensių parametru reikšmės buvo nustatytos eksperimentiškai keičiant reikšmes, siekiant gauti netaisyklingus raštus,

panašius į gaunamus realiuose eksperimentuose. Atsižvelgiant į parametru transformavimą (2.14) bei (2.36), galima apskaičiuoti dimensinių parametru reikšmes.

Analizuojant parametru rinkinį (4.4) ir darant prielaidą, jog realaus fizinio eksperimento viršutinio krašto apskritimo ilgis ($l = 2\pi R$, kur $R \approx 0,3$ cm yra mėgintuvėlio spindulys) ir trukmė ($T_e = 1,5 \times 10^4$ s = 250 min) atitinka bedimensius ilgį ($L = 1$) ir trukmę ($T = 0,7$), naudotus skaitiniams eksperimentams (4.10), galima apskaičiuoti kitus parametrus.

Galima apskaičiuoti dimensines difuzijos koeficientu reikšmes: chemoatraktanto ($D_c = (l/L)^2 \times (T/T_e) \approx 1,66 \times 10^{-4}$ cm²s⁻¹), bakteriju ($D_n = D_u D_c = 0,04 D_c \approx 6,63 \times 10^{-6}$ cm²s⁻¹) ir deguonies ($D_s = D_o D_c = 0,12 D_c \approx 1,99 \times 10^{-5}$ cm²s⁻¹). Atitinkamu difuzijos koeficientu reikšmės, randamos literatūroje [11, 15, 46]: $D_c \approx 10^{-5}$ cm²s⁻¹, $D_n \approx 6 \times 10^{-6}$ cm²s⁻¹ ir $D_s \approx 2 \times 10^{-5}$ cm²s⁻¹. Galima palyginti labai didelės chemoatraktanto difuzijos koeficiento reikšmės interpretacija pateikiama [A5].

Dimensinis ląsteliu augimo greitis modelyje yra 0,028 s⁻¹, tai reiškia, kad ląsteliu dalijimosi periodas yra lygus $\ln(2)/0,028 \approx 25$ s. Ši reikšmė skiriasi nuo tipinio ląsteliu dalijimosi periodo (apie 104 s) apie 4 kartus, tačiau šis skirtumas gali būti paaiškintas metaboliniu *E. coli* bakteriju lankstumu [93].

Dimensinis aktyvios bakteriju deguonies suvartojimo greitis yra apie $2,8 \times 10^6$ molekuliu per sekundę. Toks vartojimo greitis yra tipiškas metaboliškai aktyvioms bakterijoms [69].

Atsižvelgiant į šiuos dimensinių parametru palyginimus su realiomis reikšmėmis, galima teigti, kad modelis yra adekvatus ir tinka švytinčiuju *E. coli* bakteriju koloniju formuojamiems raštams modeliuoti.

Bendrosios išvados

1. Konstantinė chemotaktinio jautrio funkcija, vietinis jautris, tiesinis gradientas ir tiesinė difuzija gali būti sėkmingai taikomi švytinčiųjų *E. coli* bakterijų kolonijos formuojamiems raštams modeliuoti. Nevietinio gradiento įtaka bakterijų formuojamiems raštams gali būti iš dalies kompensuota įtraukus netiesinę ląstelių difuziją. Panašiai netiesinio gradiento poveikis gali būti iš dalies kompensuojamas įtraukiant netiesinę ląstelių difuziją. Atsižvelgiant į tai, parinktas modelis, darbe vadinamas minimaliu, yra tinkamas švytinčiųjų *E. coli* bakterijų formuojamoms struktūroms modeliuoti pseudovienoje dimensijoje prie mėgintuvėlyje esančio skysčio trijų fazių (kietas paviršius-oras-skystis) kontakto linijos.
2. Pasiūlyti nauji matematinis ir kompiuterinis modeliai, kuriuose atsižvelgiama į deguonies koncentracijos dinamiką, yra tinkamesni švytinčiųjų *E. coli* bakterijų formuojamoms struktūroms modeliuoti dviejų ir trijų dimensijų erdvėse, kai atsižvelgiama į bakterijų judėjimą per visą mėgintuvėlio gylį, palyginti su analogiškais modeliais be deguonies dinamiką aprašančios lygties.
3. Bakterijų populiacijos dinamikai cilindro formos mėgintuvėlyje esančiame skystyje modeliuoti geriausiai tinka 3D modelis. Vis dėlto didesnės bakterijų koncentracijos formuojasi palei viršutinio cilindro paviršiaus kraštą, dėl to kintantys erdvėje ir laike raštai gali būti kokybiškai modeliuojami naudojant 1D ir 2D modelius. Tačiau atsiranda svarbių raštų skirtumų taikant 1D, 2D ir 3D modelius su tomis pačiomis parametru reikšmėmis. Labai panašūs erdvėje ir laike kintantys švytinčiųjų bakterijų formuojami raštai gali būti modeliuojami taikant skirtingų dimensijų modelius ir pritaikant dalies parametru reikšmes, konkrečiai bedimensij bakterijų difuzijos koeficientą ir (arba) chemotaktinį jautrį.

Straipsnių sąrašas disertacijos tema

- [A1] R. Baronas, Ž. Ledas, and R. Šimkus. Computational modeling of self-organization in a liquid phase bacterial bioluminescent biosensor. *Proceedings of the 6th European Congress on Computational Methods in Applied Sciences and Engineering (ECCOMAS 2012)*. Ed. by J. Eberhardsteiner et al. Vienna: Vienna University of Technology, 2012, Paper ID: 4815.
- [A2] R. Baronas, Ž. Ledas, and R. Šimkus. Computational modeling of the bacterial self-organization in a rounded container: the effect of dimensionality. *Nonlinear Anal. Model. Control* 20(4), 2015, pp. 603–620.
- [A3] R. Baronas, Ž. Ledas, and R. Šimkus. Modeling and Simulation of Bacterial Self-Organization in Circular Container Along Contact Line as Detected by Bioluminescence Imaging. *IARIA International Journal on Advances in Systems and Measurements* 5(3&4), 2012, pp. 154–163.
- [A4] Ž. Ledas, R. Baronas, and R. Šimkus. Švytinčių bakterijų struktūros cilindrinio mėgintuvėlio šoniniame paviršiuje kompiuterinis modeliavimas. *Computational Science and Techniques* 1(2), 2013, pp. 103–111.
- [A5] R. Šimkus, R. Baronas, and Ž. Ledas. A multi-cellular network of metabolically active *E. coli* as a weak gel of living Janus particles. *Soft Matter* 9(17), 2013, pp. 4489–4500.
- [A6] R. Šimkus, R. Meškienė, Ž. Ledas, R. Baronas, and R. Meškys. Microtiter plate tests for segregation of bioluminescent bacteria. *Luminescence* 31(1), 2016, pp. 127–134.

Literatūra

- [1] M. Abiola-Ellison. *Getting Started with Lazarus and Free Pascal: Learning by Doing*. United Kingdom: Mka Publishing Ltd, 2015.
- [2] M. Aida, T. Tsujikawa, M. Efendiev, A. Yagi, and M. Mimura. Lower estimate of the attractor dimension for a chemotaxis growth system. *J. London Math. Soc.* 74(2), 2006, pp. 453–474.
- [3] V. Andasari, A. Gerisch, G. Lolas, A. P. South, and M. A. J. Chaplain. Mathematical modeling of cancer cell invasion of tissue: biological insight from mathematical analysis and computational simulation. *J. Math. Biol.* 63(1), 2011, pp. 141–171.
- [4] V. Ašeris. Computational modelling of biosensors utilizing intermediate substances. Doktoro disertacija. Vilniaus universitetas, 2013.
- [5] V. Ašeris, R. Baronas, and J. Kulys. Computational Modeling of Bienzyme Biosensor with Different Initial and Boundary Conditions. *Informatika* 24(4), 2013, pp. 505–521.
- [6] R. Baronas, F. Ivanauskas, and J. Kulys. *Mathematical Modeling of Biosensors: An Introduction for Chemists and Mathematicians*. Ed. by G. Urban. Springer Series on Chemical Sensors and Biosensors. Dordrecht: Springer, 2010.
- [7] R. Baronas, F. Ivanauskas, and M. Sapagovas. Reliability of one dimensional model of moisture diffusion in wood. *Informatika* 13(4), 2002, pp. 405–416.
- [8] R. Baronas and R. Šimkus. Modeling the bacterial self-organization in a circular container along the contact line as detected by bioluminescence imaging. *Nonlinear Anal. Model. Control* 16(3), 2011, pp. 270–282.

-
- [9] I. Basov and D. Švitra. A possibility of taking into consideration of insulin “age structure” for modeling blood glucose dynamics. *Informatica* 11(1), 2000, pp. 87–96.
- [10] E. Ben-Jacob, I. Cohen, and H. Levine. Cooperative self-organization of microorganisms. *Adv. Phys.* 49(4), 2000, pp. 395–554.
- [11] H. C. Berg and L. Turner. Chemotaxis of bacteria in glass capillary arrays. *Biophys. J.* 58(4), 1990, pp. 919–930.
- [12] L. Bilke, T. Fischer, C. Helbig, C. Krawczyk, T. Nagel, D. Naumov, S. Paulick, K. Rink, A. Sachse, S. Schelenz, M. Walther, N. Watanabe, B. Zehner, J. Ziesch, and O. Kolditz. TESSIN VISLab—laboratory for scientific visualization. *Environ. Earth Sci.* 72(10), 2014, pp. 3881–3899.
- [13] S. Blackman. *Beginning 3D Game Development with Unity 4: All-in-one, multi-platform game development*. Berkely: Apress, 2013.
- [14] M. P. Brenner. Chemotactic patterns without chemotaxis. *PNAS* 107(26), 2010, pp. 11653–11654.
- [15] M. P. Brenner, L. S. Levitov, and E. O. Budrene. Physical mechanisms for chemotactic pattern formation by bacteria. *Biophys. J.* 74(4), 1998, pp. 1677–1693.
- [16] S. A. Budick and M. H. Dickinson. Free-flight responses of *Drosophila melanogaster* to attractive odors. *J. Exp. Biol.* 15(209), 2006, pp. 3001–3017.
- [17] E. O. Budrene and H. C. Berg. Dynamics of formation of symmetrical patterns by chemotactic bacteria. *Nature* 376(6535), 1995, pp. 49–53.
- [18] G. T. Camacho and M. Ortiz. Computational modelling of impact damage in brittle materials. *Int. J. Solids Struct.* 33(20-22), 1996, pp. 2899–2938.
- [19] M. van Canneyt, M. Gärtner, S. Heinig, F. Monteiro de Cavalho, and I. Ouedraogo. *Lazarus – the Complete Guide*. Netherlands: Blaise Pascal Magazine, 2011.
- [20] M. E. Cates. Diffusive transport without detailed balance in motile bacteria: does microbiology need statistical physics? *Rep. Prog. Phys.* 75(4), 2012, p. 042601.

- [21] M. E. Cates, D. Marenduzzo, I. Pagonabarraga, and J. Tailleur. Arrested phase separation in reproducing bacteria creates a generic route to pattern formation. *PNAS* 107(26), 2010, pp. 11715–11720.
- [22] A. Chertock, K. Fellner, A. Kurganov, A. Lorz, and P. A. Markowich. Sinking, merging and stationary plumes in a coupled chemotaxis-fluid model: a high-resolution numerical approach. *J. Fluid Mech.* 694, 2012, pp. 155–190.
- [23] R. Čiegis. *Diferencialinių lygčių skaitiniai sprendimo metodai*. Vilnius: Technika, 2003.
- [24] R. Čiegis. *Lygiagrečiai algoritmai*. Vilnius: Technika, 2001.
- [25] R. Čiegis. *Lygiagrečiai algoritmai ir tinklinės technologijos*. Vilnius: Technika, 2005.
- [26] R. Čiegis and A. Bugajev. Numerical approximation of one model of bacterial self-organization. *Nonlinear Anal. Model. Control* 17(3), 2012, pp. 253–270.
- [27] J. E. Cohen. Mathematics is biology’s next microscope, only better; biology is mathematics’ next physics, only better. *PLoS Biol.* 2(12), 2004, pp. 2017–2023.
- [28] J. Condeelis, R. H. Singer, and J. E. Segall. The Great Escape: When Cancer Cells Hijack the Genes for Chemotaxis and Motility. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 21, 2005, pp. 695–718.
- [29] E. J. Crampin and P. K. Maini. Modelling biological pattern formation: The role of domain growth. *Commun. Theor. Biol.* 6(3), 2001, pp. 229–249.
- [30] S. Daunert, G. Barrett, J. S. Feliciano, R. S. Shetty, S. Shrestha, and W. Smith-Spencer. Genetically engineered whole-cell sensing systems: coupling biological recognition with reporter genes. *Chem. Rev.* 100(7), 2000, pp. 2705–2738.
- [31] D. Dormann and C. J. Weijer. Chemotactic cell movement during Dictyostelium development and gastrulation. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 16(4), 2006, pp. 367–373.
- [32] M. D. Egbert, X. E. Barandiaran, and E. A. Di Paolo. A minimal model of metabolism-based chemotaxis. *PLoS Comput. Biol.* 6(12), 2010, e1001004.

-
- [33] S.-I. Ei, H. Izuhara, and M. Mimura. Spatio-temporal oscillations in the Keller-Segel system with logistic growth. *Physica D* 277, 2014, pp. 1–21.
- [34] M. Eisenbach. *Chemotaxis*. London: Imperial College Press, 2004.
- [35] A. Ferworn, S. Herman, J. Tran, A. Ufkes, and R. McDonald. Disaster scene reconstruction: modeling and simulating urban building collapse rubble within a game engine. *Proceedings of the 2013 Summer Computer Simulation Conference (SCSC'13)*. Society for Modeling & Simulation International, 2013, Article No. 18.
- [36] K.-I. Friese, M. Herrlich, and F.-E. Wolter. Using game engines for visualization in scientific applications. In: *New Frontiers for Entertainment Computing*. Springer, 2008, pp. 11–22.
- [37] E. Gaidamauskaitė and R. Baronas. A Comparison of Finite Difference Schemes for Computational Modelling of Biosensors. *Nonlinear Anal. Model. Control* 12(3), 2007, pp. 359–369.
- [38] A. Gerischa and M. A. J. Chaplain. Mathematical modelling of cancer cell invasion of tissue: Local and non-local models and the effect of adhesion. *Commun. Theor. Biol.* 250(4), 2008, pp. 684–704.
- [39] M. B. Gu, R. J. Mitchell, and B. C. Kim. Whole-cell-based biosensors for environmental biomonitoring and application. *Adv. Biochem. Eng. Biotechnol.* 87, 2004, pp. 269–305.
- [40] J. G. Hardman and J. S. Wills. The development of hypoxaemia during apnoea in children: a computational modelling investigation. *Br. J. Anaesth.* 97(4), 2006, pp. 564–570.
- [41] E. Hildebrand and U. B. Kaupp. Sperm chemotaxis: a primer. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1061(1), 2005, pp. 221–225.
- [42] N. A. Hill and T. J. Pedley. Bioconvection. *Fluid Dyn. Res.* 37(1-2), 2005, pp. 1–20.
- [43] T. Hillen and K. J. Painter. A user’s guide to PDE models for chemotaxis. *J. Math. Biol.* 58(1-2), 2009, pp. 183–217.
- [44] T. Hillen, K. Painter, and C. Schmeiser. Global existence for chemotaxis with finite sampling radius. *Discr. Cont. Dyn. Syst. B* 7(1), 2007, pp. 125–144.

- [45] T. Hillen, J. Zielinski, and K. J. Painter. Merging-emerging systems can describe spatio-temporal patterning in a chemotaxis model. *Discret. Contin. Dyn. Syst. B* 18(10), 2013, pp. 2513–2536.
- [46] A. J. Hillesdon, T. J. Pedley, and O. Kessler. The development of concentration gradients in a suspension of chemotactic bacteria. *Bull. Math. Bio.* 57, 1995, pp. 299–344.
- [47] T. Höfer, J. A. Sherratt, and P. K. Maini. Dictyostelium discoideum: Cellular Self-Organization in an Excitable Biological Medium. *Proc. R. Soc. Lond. B.* 259, 1995, pp. 249–257.
- [48] T. Hoffmann, A. Marciniak, and B. Szyszka. Interval versions of central-difference method for solving the poisson equation in proper and directed interval arithmetic. *Found. of Comp. and Dec. Sci.* 38(3), 2013, pp. 193–206.
- [49] D. Horstmann. From 1970 until present: the Keller-Segel model in chemotaxis and its consequences. *I. Jahresberichte DMV* 105(3), 2003, pp. 103–165.
- [50] R. Huzimura and T. Matsuyama. A mathematical model with a modified logistic approach for singly peaked population processes. *Theor. Popul. Biol.* 56(3), 1999, pp. 301–306.
- [51] B. P. Ingalls. *Mathematical Modeling in Systems Biology*. USA: MIT Press, 2013.
- [52] P. Jorjani and S. S. Ozturk. Effects of cell density and temperature on oxygen consumption rate for different mammalian cell lines. *Biotechnol. Bioeng.* 64(3), 1999, pp. 349–356.
- [53] L. V. Kalachev, T. C. Kelly, M. J. O’Callaghan, A. V. Pokrovskii, and A. V. Pokrovskiy. Analysis of threshold-type behaviour in mathematical models of the intrusion of a novel macroparasite in a host colony. *Math. Med. Biol.* 28(4), 2011, pp. 287–333.
- [54] K. Kawasaki, A. Mochizuki, M. Matsushita, T. Umeda, and N. Shigesada. Modeling spatio-temporal patterns generated by *Bacillus subtilis*. *J. Theor. Biol.* 188(2), 1997, pp. 177–185.
- [55] E. F. Keller and L. A. Segel. Model for chemotaxis. *J. Theor. Biol.* 30(2), 1971, pp. 225–234.

- [56] E. F. Keller and L. A. Segel. Travelling bands of chemotactic bacteria: A theoretical analysis. *J. Theor. Biol.* 30(2), 1971, pp. 235–248.
- [57] J. S. Kennedy and D. Marsh. Pheromone-Regulated Anemotaxis in Flying Moths. *Science* 184, 1974, pp. 999–1001.
- [58] R. Kowalczyk. Preventing blow-up in a chemotaxis model. *J. Math. Anal. Appl.* 305(2), 2005, pp. 566–588.
- [59] J. Kulys, I. Bratkovskaja, V. Ašeris, and R. Baronas. Electrochemical Peroxidase-Catalase Clark-Type Biosensor: Computed and Experimental Response. *Electroanalysis* 25(6), 2013, pp. 1491–1496.
- [60] K. Kuto, K. Osaki, T. Sakurai, and T. Tsujikawa. Spatial pattern formation in a chemotaxis-diffusion-growth model. *Physica D* 241(19), 2012, pp. 1629–1639.
- [61] B. Kvedaras and M. Sapagovas. *Skaičiavimo metodai*. Vilnius: Mintis, 1974.
- [62] I. R. Lapidus and R. Schiller. Model for the chemotactic response of a bacterial population. *Biophys. J.* 16(7), 1976, pp. 779–789.
- [63] S. Leestma and L. Nyhoff. *Pascal Programming and Problem Solving*. Fourth. New York: Prentice Hall, 1993.
- [64] Y. Lei, W. Chen, and A. Mulchandani. Microbial biosensors. *Anal. Chim. Acta* 568(1-2), 2006, pp. 200–210.
- [65] L. Litvinas, R. Baronas, and R. Šimkus. Švytinčių bakterijų kolonijos struktūros formavimosi kompiuterinis modeliavimas. *XV kompiuterininkų konferencijos mokslo darbai*. Ed. by A. Čaplinskas and S. Maskeliūnas. Vilnius: Žara, 2011, pp. 99–107.
- [66] M. Mackevičius. Cheminių sintezių prie aukštų temperatūrų modeliavimas. Daktaro disertacija. Vilniaus universitetas, 2013.
- [67] P. K. Maini, M. R. Myerscough, K. H. Winters, and J. D. Murray. Bifurcating spatially heterogeneous solutions in a chemotaxis model for biological pattern generation. *Bull. Math. Biol.* 53(5), 1991, pp. 701–719.
- [68] A. F. Maree and P. Hogeweg. How amoeboids self-organize into a fruiting body: Multicellular coordination in *Dictyostelium discoideum*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98(7), 2001, pp. 3879–3883.

- [69] D. S. Martin. The oxygen consumption of *Escherichia coli* during the lag and logarithmic phases of growth. *J. Gen. Physiol.* 15(6), 1932, pp. 691–708.
- [70] M. R. Myerscough, P. K. Maini, and K. J. Painter. Pattern formation in a generalized chemotactic model. *Bull. Math. Biol.* 60(1), 1998, pp. 1–26.
- [71] B. Moser and K. Willmann. Chemokines: Role in inflammation and immune surveillance. *Ann. Rheum. Dis.* 63(2), 2004, pp. 84–89.
- [72] J. D. Murray. *Mathematical Biology I: An Introduction, 3rd ed.* New York: Springer, 2002.
- [73] J. D. Murray. *Mathematical Biology: II. Spatial Models and Biomedical Applications, 3rd ed.* Berlin: Springer, 2003.
- [74] D. Noble. The rise of computational biology. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 3(6), 2002, pp. 459–463.
- [75] M. O’Hayre, C. L. Salanga, T. M. Handel, and S. J. Allen. Chemokines and cancer: migration, intracellular signalling and intercellular communication in the microenvironment. *Biochem. J.* 409, 2008, pp. 635–649.
- [76] M. Ortiz and A. Pandolfi. Finite-Deformation Irreversible Cohesive Elements for Three-Dimensional Crack Propagation Analysis. *Int. J. Numer. Meth. Engng.* 44, 1999, pp. 1267–1282.
- [77] G. F. Oster and J. D. Murray. Pattern formation models and developmental constraints. *J. Exp. Zool.* 251(2), 1989, pp. 186–202.
- [78] H. G. Othmer and T. Hillen. The diffusion limit of transport equations II: chemotaxis equations. *SIAM J. Appl. Math.* 62(4), 2002, pp. 1122–1250.
- [79] N. Otsu. A threshold selection method from gray-level histograms. *IEEE Trans. Syst. Man. Cybern.* 9, 1979, pp. 62–66.
- [80] K. J. Painter and T. Hillen. Spatio-temporal chaos in a chemotactic model. *Physica D* 240(4-5), 2011, pp. 363–375.
- [81] K. Painter and T. Hillen. Volume-filling and quorum-sensing in models for chemosensitive movement. *Can. Appl. Math. Quart.* 10(4), 2002, pp. 501–543.

-
- [82] H. T. Park, J. Wu, and Y. Rao. Molecular control of neuronal migration. *Bioessays* 24(9), 2002, pp. 821–827.
- [83] N. Perry. Experimental validation of a critical domain size in reaction-diffusion systems with *Escherichia coli* populations. *J. R. Soc. Interface* 2(4), 2005, pp. 379–387.
- [84] A. Petroff and A. Libchaber. Hydrodynamics and collective behavior of the tethered bacterium *Thiovulum majus*. *PNAS* 111(5), 2014, E537–E545.
- [85] C. Prayaga, J. Aguayo, and L. Prayaga. Interactive 3-Dimensional Visualization of Wind System Driven by a Pressure Gradient. *Proceedings of E-Learn: World Conference on E-Learning in Corporate, Government, Healthcare, and Higher Education 2011*. Association for the Advancement of Computing in Education, 2011, pp. 374–379.
- [86] A. Rabner, E. Martinez, R. Pedhazur, T. Elad, S. Belkin, and Y. Shacham. Mathematical modeling of a bioluminescent *E. coli* based biosensor. *Nonlinear Anal. Model. Control* 14(4), 2009, pp. 505–529.
- [87] J. L. Rodríguez-Fernández and L. G. Cabañas. Chemoattraction: Basic Concepts and Role in the Immune Response. *eLS*, 2013, pp. 1–20.
- [88] P. Romanczuk, U. Erdmann, H. Engel, and L. Schimansky-Geier. Beyond the Keller-Segel model. Microscopic modeling of bacterial colonies with chemotaxis. *Eur. Phys. J. Special Topics* 157(1), 2007, pp. 61–77.
- [89] A. A. Samarskii. *The Theory of Difference Schemes*. New York-Basel: Marcel Dekker, 2001.
- [90] S. Sasaki, Y. Mori, M. Ogawa, and S. Funatsuka. Spatio-temporal control of bacterial-suspension luminescence using a PDMS cell. *J. Chem. Engineer. Japan* 43(11), 2010, pp. 960–965.
- [91] H. Shoji, M. Nonomura, and K. Yamada. Three-dimensional specific patterns based on the Keller-Segel model. *Forma* 27(1), 2012, pp. 19–23.
- [92] R. Šimkus. Bioluminescent monitoring of turbulent bioconvection. *Luminescence* 21(2), 2006, pp. 77–80.

- [93] R. Šimkus and R. Baronas. Metabolic self-organization of bioluminescent *Escherichia coli*. *Luminescence* 26(6), 2011, pp. 716–721.
- [94] R. Šimkus, V. Kirejev, R. Meškienė, and R. Meškys. Torus generated by *Escherichia coli*. *Exp. Fluids* 46(2), 2009, pp. 365–369.
- [95] V. Skakauskas, P. Katauskis, R. Šimkus, and F. Ivanauskas. Phenomenological model of bacterial aerotaxis with a negative feedback. *Nonlinear Anal. Model. Control* 18(2), 2013, pp. 227–249.
- [96] S. W. Smith. *Digital Signal Processing: A Practical Guide for Engineers and Scientists*. Amsterdam: Newnes, 2003.
- [97] J. Stenhammar, D. Marenduzzo, R. J. Allen, and M. E. Cates. Phase behaviour of active Brownian particles: the role of dimensionality. *Soft Matter* 10(10), 2014, pp. 1489–1499.
- [98] M. J. Tindall, P. K. Maini, S. L. Porter, and J. P. Armitage. Overview of mathematical approaches used to model bacterial chemotaxis II: Bacterial populations. *Bull. Math. Biol.* 70(6), 2008, pp. 1570–1607.
- [99] R. Tyson, S. R. Lubkin, and J. D. Murray. A minimal mechanism for bacterial pattern formation. *Proc. R. Soc. Lond. B* 266(1416), 1999, pp. 299–304.
- [100] R. Tyson, S. R. Lubkin, and J. D. Murray. Model and analysis of chemotactic bacterial patterns in a liquid medium. *J. Math. Biol.* 38(4), 1999, pp. 359–375.
- [101] R. Tyson, L. G. Stern, and R. J. LeVeque. Fractional step methods applied to a chemotaxis model. *J. Math. Biol.* 41(5), 2000, pp. 455–475.
- [102] I. Tuval, L. Cisneros, C. Dombrowski, C. W. Wolgemuth, J. Kessler, and R. E. Goldstein. Bacterial swimming and oxygen transport near contact lines. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 102(7), 2005, pp. 2277–2282.
- [103] R. Vaicekauskas. *Lygiagretūs ir išskirstyti skaičiavimai*. Vilnius, 2007.
- [104] J. J. L. Velazquez. Point dynamics for a singular limit of the Keller-Segel model. I. Motion of the concentration regions. *SIAM J. Appl. Math.* 64(4), 2004, pp. 1198–1223.

-
- [105] M. S. Waterman. *Introduction to computational biology: maps, sequences and genomes*. USA: CRC Press, 1995.
- [106] B. Wilkinson and M. Allen. *Parallel Programming: Techniques and Applications Using Networked Workstations and Parallel Computers (2nd Edition)*. Pearson, 2004.
- [107] T. C. Williams. *Chemotaxis: Types, Clinical Significance, and Mathematical Models*. New York: Nova Science, 2011.
- [108] M. Winkler. Boundedness in the higher-dimensional parabolic-parabolic chemotaxis system with logistic source. *Comm. PDEs* 35(8), 2010, pp. 1516–1537.
- [109] A. Y. Zomaya, ed. *Parallel computing for bioinformatics and computational biology: models, enabling technologies, and case studies*. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006.
- [110] M. P. Zorzano, D. Hochberg, M. T. Cuevas, and J. M. Gomez-Gomez. Reaction-diffusion model for pattern formation in *E. coli* swarming colonies with slime. *Phys. Rev. E* 71(3), 2005, p. 31908.
- [111] B. M. Zuckerman and H. Jansson. Nematode Chemotaxis and Possible Mechanisms of Host/Prey Recognition. *Ann. Rev. Phytopathol.* 22(1), 1984, pp. 95–113.

Curriculum Vitae

	Žilvinas Ledas
El. paštas	zilvinas.ledas@dict.lt
Gimimo data	1986-02-03

Išsilavinimas

2004	baigta Vilniaus „Ryto“ vidurinė mokykla (Cum Laude).
2004–2008	Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas, Programų sistemų bakalauro studijos (Cum Laude).
2006-10–2007-02	Erasmus programos studijos Atėnų ekonomikos ir verslo universitete.
2008–2010	Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas, Programų sistemų magistro studijos (Cum Laude).
2011–2015	Vilniaus universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas, Informatikos doktorantūros studijos.

Profesinė veikla

2008-02–2008-04	praktikantas UAB „Sintagma“.
2008-09–2009-01	IT mokytojas Vilnius „Ryto“ vidurinėje mokykloje.
2008-10–2009-12	sistemų projektuotojas UAB „Mit-Soft“.
Nuo 2010-09	lektorius Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakulteto Programų sistemų katedroje.
Nuo 2010-12	vienas iš įkūrėjų ir techninis vadovas UAB Tag of Joy.
Nuo 2014-04	tyrėjas Vilniaus universiteto Biochemijos instituto Bioanalizės skyriuje.

Kai kurie pasiekimai

2011	1-os vietos laimėtojas renginyje AppCamp (su komanda).
2012	1-os vietos laimėtojas pasauliniuose mobiliųjų programėlių apdovanojimuose Mobile Premier Awards (su komanda).
2012	1-os vietos laimėtojas renginyje Startup Weekend Lithuania (su komanda).
2013	Nominacijos „Geriausias žaidimas“ laimėtojas renginyje Startup Weekend Lithuania (su komanda).
2014	AppCampus.fi apdovanojimas (su komanda).

Stipendijos

2014, 2015	Lietuvos mokslo tarybos stipendija.
------------	-------------------------------------

Žilvinas Ledas

**KOMPIUTERINIS ŠVYTINČIŲJŲ BAKTERIJŲ
STRUKTŪROS FORMAVIMOSI TIRPALE MODELIAVIMAS**

Daktaro disertacija

Fiziniai mokslai, informatika (09 P)

Redaktorė Eglė Bukienė