

## ДВА КОНКУРИРУЮЩИХ МЕХАНИЗМА ПРИ АГРЕГАЦИИ *DICTYOSTELIUM DISCOIDEUM*

Кручинин И.В., Яковенко Л.В.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
Ленинские горы, 1, стр.2, 119991, ГСП-1, г. Москва, РФ; e-mail: iv.kruchinin@physics.msu.ru  
Поступила в редакцию 21.07.2022. DOI: 10.20930/rusjbpс.2022.0533

**Аннотация.** В настоящей работе гибридная клеточно-автоматная модель начальных стадий агрегации клеточного слизевика *Dictyostelium discoideum*, предложенная авторами ранее, модифицирована посредством учета зависимости движения миксамеб от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ . Клеточный автомат представляет собой трехмерную решетку, ячейки которой либо пусты, либо содержат одну амёбу, то есть состояние автомата определяется распределением амёб по ячейкам. Состояние автомата изменяется на каждом шаге по времени по фиксированным правилам, которые определяются по решениям систем уравнений, описывающих распределение агрегационных факторов в среде и их концентрации внутри клеток. Движение амёб может быть либо направленным по градиенту концентрации циклического аденозинмонофосфата, либо случайным блужданием. Результаты расчетов показывают, что при достижении агрегатом некоторого размера его рост прекращается, и число клеток в нем колеблется вокруг среднего значения. Такое поведение указывает на то, что агрегация определяется двумя конкурирующими механизмами: один способствует росту агрегата, другой -- отсоединению от него клеток или мелких кластеров.

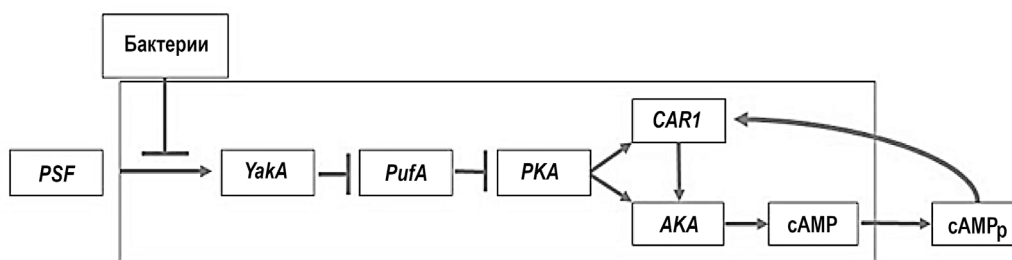
**Ключевые слова:** *Dictyostelium*, модель агрегации,  $Ca^{2+}$ -регуляция, клеточный автомат.

Возникновение многоклеточности, так же как эволюция и морфогенез, относится к важнейшим проблемам теоретической биологии и биофизики. В связанных с ним исследованиях очень часто используется модельный эукариотический организм – клеточный слизевик *Dictyostelium discoideum* (DD), относящийся к типу Мусетозоа [1-4]. В природных условиях он встречается в почве и на листьях во влажной лесной подстилке. Использование DD в качестве модельного организма в биологии развития связано с особенностями его жизненного цикла, в котором происходит чередование одноклеточных и многоклеточных стадий.

DD питается бактериями, и пока их достаточно, он существует в виде отдельных подвижных клеток – миксамеб, которые размножаются простым делением. При истощении пищевых ресурсов или же при повышении плотности популяции выше некоторого порога миксамебы переходят в «режим голодания», в котором происходит их агрегация, приводящая к формированию подвижного многоклеточного псевдоплазмодия, обычно называемого слизнем. Все стадии перехода от свободноживущих амёб к агрегации и образованию слизня регулируются множеством различных биохимических сигналов, природа которых установлена, но их взаимодействие трудно исследовать экспериментально [5]. В связи с этим в исследованиях по агрегации DD широко распространены различные математические модели. Известные модели различаются по используемым подходам и по степени детализации механизмов регуляции этого процесса. В частности, известны модели на основе клеточных автоматов [6,7], которые в ряде случаев дают более точное описание поведения миксамеб, чем более традиционные модели, использующие дифференциальные уравнения [8,9]. В настоящей статье развивается модель, предложенная в [10], в которой дополнительно учтена зависимость формирования агрегатов от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ .

Модель основана на учете основных сигнальных каскадов в регуляции агрегации. DD имеет систему «кворум сенсоров», как у многоклеточных организмов, в которых она служит для контроля числа клеток в тканях. У DD она ограничивает рост популяции и способствует транскрипции генов, необходимых для постмитотического развития [5]. Клетки DD постоянно секретируют в среду небольшой белок – кворум-фактор, который накапливается пропорционально плотности клеток и активирует фермент N-ацетил-глюкозаминидазу, что сложит сигналом для перехода в режим «голодания». Кроме того, клетки постоянно выделяют в окружающую среду фактор предголодания *PSF*, концентрация которого пропорциональна плотности популяции. Он также играет роль кворум-фактора, запуская соответствующий сигнальный каскад при превышении некоторой пороговой концентрации: активируется синтез протеинкиназы *YakA* (в отсутствие аминокислот в среде), что приводит к увеличению синтеза аденилатциклазы *ACA* и ингибированию белка *PufA*, который является ингибитором трансляции протеинкиназы *PKA*. *PKA* влияет на множество процессов, в частности, он ингибирует самоактивацию *ACA*, что приводит к тому, что при некоторой пороговой концентрации *PKA* клетка начинает реагировать на наличие сAMP снаружи (сAMP<sub>р</sub>) и сама начинает выделять сAMP (рис. 1). Существуют также дополнительные вспомогательные сигнальные пути, которые снижают порог чувствительности к *PKA*, стимулируя переход клеток в режим голодания.

Для DD сAMP служит хемоаттрактантом, и амёбы движутся, в основном, в направлении роста его концентрации. Однако одного хемоаттрактанта недостаточно для регуляции процесса образования агрегата, поэтому клетки используют дополнительные сигнальные цепи, создавая так называемое хемотаксическое поле в среде. Оно обеспечивает формирование сложной системы положительных и отрицательных обратных связей,



**Рисунок 1.** Схематическое изображение основных сигнальных путей при активации режима "голодания" фактором предголодания *PSF* (адаптировано из [5]). Большим прямоугольником ограничены внутриклеточные сигнальные пути

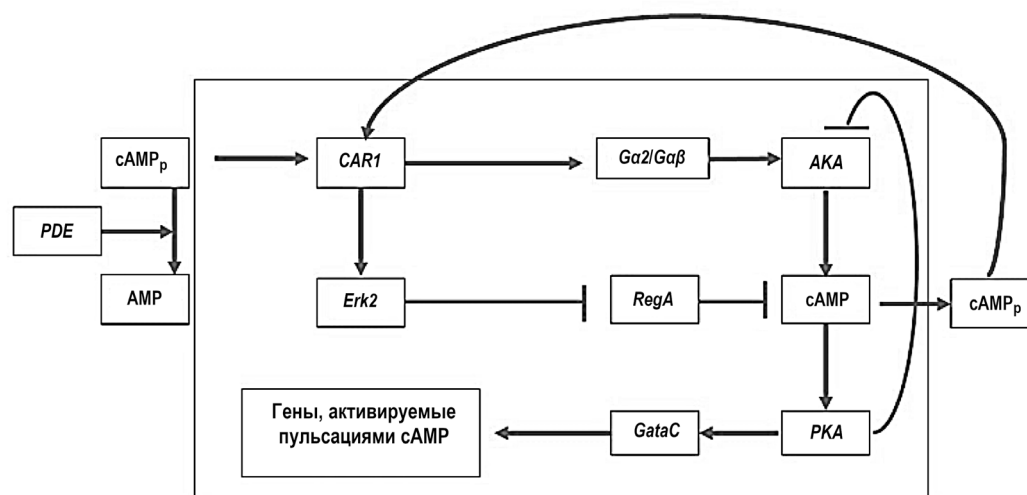
которые обуславливают направленное движение и взаимодействие клеток. Схематически важнейшие сигнальные цепи приведены на рисунке 2.

При наличии *PKA* в достаточной концентрации происходит фосфорилирование фактора *GataC*, который активирует экспрессию нескольких белков, включая *RegA*, *ACA*, *Erk2*, *CAR1*. *Erk2* ингибирует *RegA*, который расщепляет внутриклеточный *сAMP*. Внеклеточный *сAMP* (*сAMP<sub>p</sub>*) расщепляется фосфодиэстеразой *A* (*PDE*) до аденозин-5'-монофосфата (*AMP*). *сAMP<sub>p</sub>* связывается с рецептором *CAR1*, который запускает пути синтеза и расщепления *сAMP* через *ACA* и *Erk2*, соответственно. *CAR1* может быть в двух состояниях, фосфорилированном (*D*) и дефосфорилированном (*R*), переходы между которыми обратимы. При малых концентрациях *сAMP* клетки выделяют ингибитор *PDE* (*PDI*). Сама *PDE* выделяется постоянно, но при высоких концентрациях *сAMP* скорость ее выделения возрастает в 4–5 раз.

Известно, что  $Ca^{2+}$  играет существенную роль в регуляции агрегации. При связывании *сAMP<sub>p</sub>* с рецептором *CAR1* внеклеточный кальций через ионные каналы поступает в цитозоль клетки и, кроме того, происходит высвобождение кальция из внутриклеточных компартментов. Концентрация кальция в цитозоле возрастает, благодаря чему увеличивается рефрактерный период «реле» *сAMP* [11]. Ионы кальция также являются хемоаттрактантом для клеток *DD* [12].

Существует несколько подходов к моделированию агрегации *DD*. Первый подход – молекулярная динамика, второй – нелинейная динамика (используются дифференциальные уравнения с начальными и граничными условиями, которые необходимо задать глобально) и третий подход – клеточный автомат. Молекулярная динамика позволяет с хорошей точностью описывать поведение системы на уровне отдельных молекул и даже атомов, но у нее есть один существенный недостаток – сложная реализация даже на суперкомпьютере. Нелинейная динамика позволяет моделировать конкретные режимы эволюции системы клеток во времени, но требует, так же, как и молекулярная динамика, чрезвычайно сложных расчетов. Эти два метода позволяют построить детерминистические модели эволюции системы клеток. Клеточный автомат представляет собой универсальный подход, позволяющий объединить в модели элементы предыдущих двух методов, при этом на автомат накладываются только локальные условия и системы уравнений решаются локально для каждой клетки. Этот метод подразумевает использование модели стохастической динамики системы клеток [13-16].

В предложенных ранее математических моделях [4,17-19] расчеты давали результаты, не полностью согласующиеся с результатами наблюдений и экспериментов по агрегации *DD*. В настоящей работе использована модель, описанная в [10], в которую добавлена зависимость агрегации от внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ .



**Рисунок 2.** Важнейшие сигнальные цепи, обеспечивающие создание хемотаксического поля (адаптировано из [5]). Внутри большого прямоугольника показаны внутриклеточные сигнальные пути

Модель представляет собой гибридную клеточно-автоматную модель, в которой правила изменения состояния автомата частично определяются решениями дифференциальных уравнений, описывающих изменения концентраций основных внутри- и внеклеточных сигнальных факторов. В целом, клеточный автомат представляет собой сопряженную систему из трех одинаковых двумерных решеток и одной трехмерной (набора четырех двумерных, расположенных одна над другой), причем все двумерные решетки имеют одинаковые размеры и состоят из одинаковых кубических ячеек с ребром 10 мкм и объемом  $10^3$  мкм<sup>3</sup>. В каждой ячейке может находиться амеба DD или ячейка может быть пустой. Первые три решетки представляют собой модель реакции-диффузии, на каждой из которых моделируется распределение концентраций cAMP, PDE и PDI, соответственно. На трехмерной решетке моделируется движение амёб (хемотаксис и случайные блуждания) и образование промежуточных кластеров и агрегатов [10]. На каждом шаге по времени определяется состояние автомата и происходит его изменение: ячейка остается занятой или опустевает, но при этом заполняется одна из соседних пустых ячеек. Во всех двумерных решетках нумерация ячеек одна и та же, и соседние ячейки определяются во всех решетках по соответствующим номерам. В кластерах, сформировавшихся в процессе агрегации, только ближайшие соседи (в двумерном случае их 8, а в трехмерном – 26) могут влиять на центральную клетку с учетом процессов внутриклеточной сигнализации.

Внутриклеточная сигнализация описывается следующей системой уравнений:

$$\frac{dP_i}{dt} = P_{i-1} + \frac{k_1 C_{ext}}{k_r} (1 - P_{i-1}) + k_{s1}(1 - P_{i-1}) - k_{-s1}P_{i-1} \quad (1)$$

$$\frac{dA_i}{dt} = A_{i-1} + k_a \left( ((1 - P_{i-1}) * CAR1) * C_{ext} \right)^2 \frac{(1 - A_{i-1})}{k_r^2} - k_d (P_{i-1} * CAR1 * C_{ext})^2 \frac{A_{i-1}}{k_d^2} \quad (2)$$

$$\frac{dC_i}{dt} = C_{i-1} + (1 + A_{i-1} * 39.35) C_{base} - k_{ie} C_{i-1} - k_i C_{i-1} \quad (3)$$

$$(k_{ie})_i = k_{iemin} + (k_{iemax} - k_{iemin}) \frac{S_{frommaxc}}{X_{lim/2}} \quad (4)$$

$$Ca_c i = 10^{-8} * \ln(C_i) + 3.4 * 10^{-7} \quad (5)$$

где  $P$  – доля фосфорилированных рецепторов cAMP;  $A$  – доля активированной аденилатциклазы  $ACA$ ;  $C$  – концентрация внутриклеточного cAMP;  $C_{ext}$  – концентрация внеклеточного cAMP в данной ячейке сетки;  $k_1$  – константа скорости перехода R-с => D-с, где R-с – дефосфорилированный рецептор  $CAR1$ , связанный с cAMP; D-с – фосфорилированный рецептор, связанный с cAMP;  $k_r$  – константа диссоциации R-с;  $k_{s1}$  – константа скорости перехода R в D;  $k_{-s1}$  – константа скорости перехода D в R;  $k_a$  – константа скорости активации аденилатциклазы  $ACA$ ;  $CAR1$  – общая концентрация рецепторов cAMP в одной клетке;  $k_d$  – константа скорости деактивации  $ACA$ ;  $C_{base}$  – базовая активность аденилатциклазы  $ACA$ ;  $k_i$  – константа скорости разложения внутриклеточного cAMP внутриклеточной фосфодиэстеразой;  $k_{ie}$  – константа скорости выделения cAMP во внеклеточную среду;  $S_{frommaxc}$  – расстояние между данной ячейкой и положением максимума концентрации cAMP;  $X_{lim/2}$  – линейный размер половины поля ячеек по координате X;  $Ca_c$  – концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле клетки DD; коэффициент 39.35 введен для учета доли активированной аденилатциклазы  $ACA$ . В (3) и (4)  $k_{ie}$  зависит от расстояния между клеткой и положением глобального максимума концентрации cAMP и возрастает с его уменьшением. Благодаря этой зависимости реализуется линейная положительная обратная связь.

В сокращенной записи уравнения (1)–(4) выглядят следующим образом:

$$\frac{dD}{dt} = k_1 RC + k_{s1} R - k_{-s1} D, \quad (1')$$

$$\frac{dAC_a}{dt} = k_a RC^2 AC_d - k_d DC^2 AC_a, \quad (2')$$

$$\frac{dC_i}{dt} = k_{c1} AC_a + k_{c2} AC_d - k_{ie} C_i - k_{pd}, \quad (3')$$

$$Ca_i = 10^{-8} * \ln(C_i) + 3.4 * 10^{-7} \quad (5')$$

$$RC = \frac{R * C}{k_r} \quad DC = \frac{D * C}{k_d}, \quad (6)$$

где  $D$  – концентрация фосфорилированных рецепторов;  $R$  – концентрация дефосфорилированных рецепторов;  $RC$  и  $DC$  – концентрации рецепторов, связанных с cAMP;  $AC_a$  и  $AC_d$  – концентрации активированных и деактивированных аденилатциклаз;  $C$  и  $C_i$  – внеклеточная и внутриклеточная концентрации cAMP;  $k_{c1}$  и  $k_{c2}$  – константы скорости реакции синтеза  $C_i$ ;  $Ca$  – концентрация ионов  $Ca^{2+}$  в цитозоле клетки DD;  $k_{pd}$  – константа скорости расщепления внутриклеточного cAMP внутриклеточной фосфодиэстеразой. Все остальные обозначения те же, что и в уравнениях (1)–(5).

Хемотаксис определяется, в основном, концентрациями cAMP вокруг клетки. cAMP выделяется клетками в окружающую среду, а локальные концентрации зависят как от скорости выделения, так и от скорости разложения под действием  $PDE$ . На каждом шаге каждая клетка меняет свое состояние и, по результатам расчетов внутриклеточной динамики, выделяет определенное количество различных веществ в окружающую среду. Их концентрации описываются следующей системой уравнений:

$$P_s = P_{smin} + (P_{smax} - P_{smin}) \frac{C_{ext}^2}{C_{por} P^2}, \quad (7)$$

$$Pde_{i-1} = Pde_{i-1} + P_s, \quad (8)$$

$$I_s = I_{smax} (1 - \frac{C_{ext}^2}{C_{por} Ing^2}), \quad (9)$$

$$Ing_{i-1} = Ing_{i-1} + I_s, \quad (10)$$

$$(C_{ext})_{i-1} = (C_{ext})_{i-1} + k_{ie} C_{i-1} V_{am} / V_{cell}, \quad (11)$$

где  $P_s$  и  $Pde$  – секретлируемая и внешняя  $PDE$ ;  $C_{ext}$  и  $C_{por}P$  – концентрация внеклеточного сАМР и условная концентрация сАМР, при которой концентрация секретлируемой  $PDE$  равна  $P_{smax}$ ;  $I_s$  – секретлируемый ингибитор  $PDE$ ;  $Ing$  – внеклеточный ингибитор  $PDE$ ;  $C_{por}Ing$  – пороговая концентрация сАМР, при котором выделение  $PDI$  прекращается;  $C_i$  – концентрация внутриклеточного сАМР;  $V_{am}$  и  $V_{cell}$  – объем клетки и объем ячейки сетки, соответственно. Уравнения (7)–(10) описывают выделение  $PDE$  и  $PDI$ , соответственно, а (11) – выделение сАМР.

Модель реакции-диффузии состоит из трех решеток (клеточных автоматов), связанных между собой и описывающих диффузию сАМР,  $PDE$  и  $PDI$  с использованием следующих уравнений:

$$\frac{dC}{dt} = C_s + D_c \Delta C - k_p \frac{C^H}{C^H + K_m}, \quad (12)$$

$$\frac{dI}{dt} = I_s + D_i \Delta I - k_i P * I, \quad (13)$$

$$\frac{dP}{dt} = P_s + D_p \Delta P - k_i P * I, \quad (14)$$

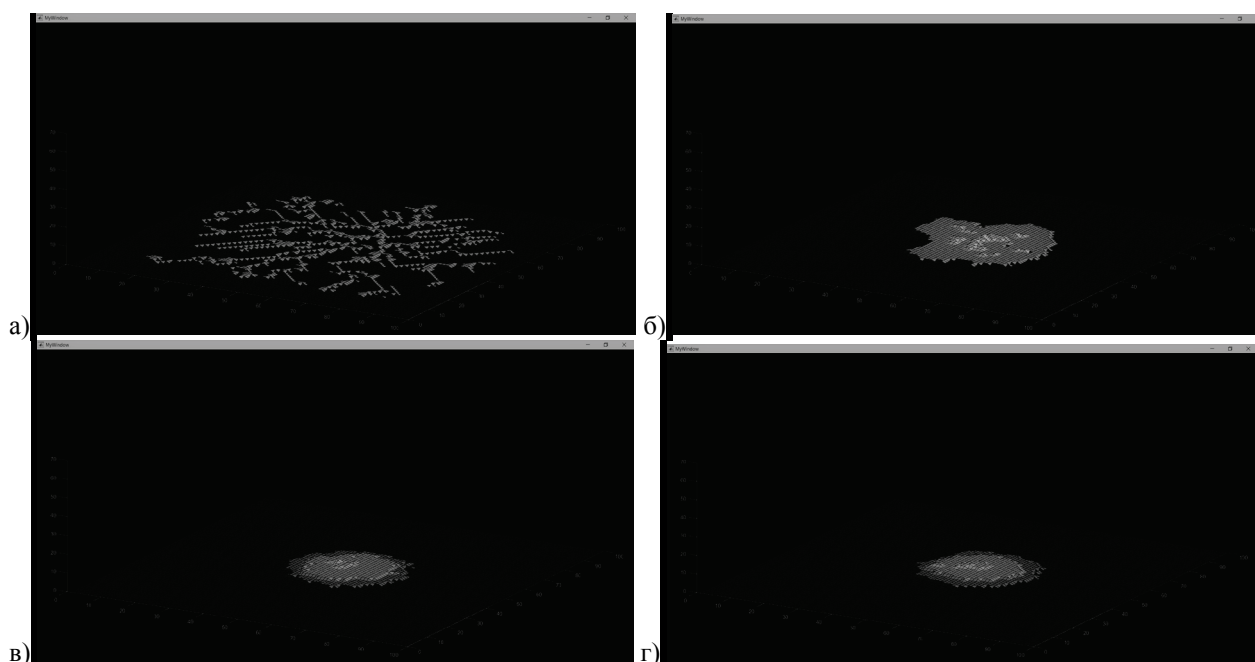
где  $D_c, D_i$  и  $D_p$  – коэффициенты диффузии сАМР,  $PDE$  и  $PDI$ , соответственно;  $k_p, k_i$  – константы скорости разложения сАМР и ингибирования  $PDE$ ;  $K_m$  и  $H$  – константы Михаэлиса-Ментен и Хилла [15,18].

Для описания движения амёб используется следующий алгоритм. На первом шаге генерируется случайное распределение клеток на нижней двумерной решетке трехмерного автомата с заданным числом ячеек. Каждая амёба имеет собственный идентификационный номер и имеет 6 основных параметров состояния. Специальный алгоритм, подобный алгоритму распознавания образов, разбивает амёб на группы (кластеры): если у амёбы есть ближайшие соседи в прилежащих ячейках, то они при соответствующих условиях могут объединиться в кластер. На первом шаге количество и размеры кластеров определяются плотностью популяции (на координатной плоскости размером 1,5 мм<sup>2</sup> в среднем находится 10<sup>4</sup> клеток; чем больше плотность популяции, тем выше вероятность образования кластеров на первом шаге, и тем большие по размеру кластеры могут образовываться). Перемещение отдельных амёб и кластеров может быть либо направленным в сторону возрастания (то есть по градиенту) концентрации сАМР (хемотаксис), либо случайным блужданием. Кроме концентрации сАМР во внешней среде, на направление движения клеток и кластеров влияет концентрация ионов Ca<sup>2+</sup> в цитозоле [12]: если концентрация Ca<sup>2+</sup> менее 40 нМ (рассчитывается по формуле (5)), то клетка с вероятностью 0,2 движется в первоначально выбранном направлении (в сторону ячейки с максимальной концентрацией сАМР); если концентрация Ca<sup>2+</sup> ≥ 120 нМ, то клетка с вероятностью 0,9 движется в первоначально выбранном направлении. Промежуточным значениям концентрации Ca<sup>2+</sup> приписываются промежуточные значения вероятности хемотаксического движения.

В качестве начального условия принято, что клетка или клеточный кластер, находящийся ближе других к центру поля, уже выделил минимальное количество сАМР. В реальной клеточной популяции именно с этого начинается процесс агрегации, то есть появляется некий пейсмейкер.

В кластере возбудимость, периодичность выделения химических сигналов и движение клеток синхронизируются. Клетки движутся не постоянно, а в некотором ритме, который в популяции DD практически один и тот же (2 минуты клетка движется, затем 5–6 минут стоит на месте). Внутри каждого кластера ритм определяется по клетке, которая геометрически расположена в центре этого кластера (в малых кластерах центральная клетка выбирается случайным образом). Кластер движется как одно целое, но клетки в нем могут изменять взаимное расположение. При контакте кластеры могут сливаться с образованием нового большого кластера, движущегося к пейсмейкеру. Кластеризация происходит на нижней решетке трехмерного автомата.

Как только образуется кластер с участием пейсмейкера, меняются правила движения. Сила тяжести, силы межклеточной адгезии и тяговые усилия, развиваемые клеткой, имеют приблизительно один и тот же порядок величины (~10 пН), поэтому в модели принято, что когда клетка является пейсмейкером и у нее есть ближайшие соседи (хотя бы по одной клетке в 8-ми соседних ячейках) и над ней в вышележащем слое ячейка свободна, то за счет взаимодействий с соседними клетками она получает возможность переместиться на вышележащий уровень. Другие клетки этого сделать не могут, так как потоки со всех сторон движутся по направлению к клетке-пейсмейкеру. При переходе пейсмейкера на вышележащий слой его место занимает одна из ближайших к нему клеток, а на ее место, в свою очередь, перемещается более удаленная клетка. Если клетка-пейсмейкер не может перейти наверх, то она остается на своем месте, а близлежащие амёбы заполняют свободные ячейки в областях сетки, прилежащих к пейсмейкеру. Так формируется «холмоподобная» структура, предшествующая образованию слизня.



**Рисунок 3.** На рисунке изображены результаты модельных расчетов, а) 200 минут агрегации, б) 1000 минут, в) 3000 минут, г) 5000 минут

Добавление  $\text{Ca}^{2+}$ -регуляции в модель [10] привело к изменению результатов расчетов. Основное отличие состоит в том, что в некоторый момент, примерно при достижении агрегатом высоты в четыре слоя, его средний размер перестает увеличиваться, и количество клеток в агрегате колеблется вокруг среднего значения (рис. 3).

В реальной популяции DD размер агрегата не увеличивается беспрестанно, и за это отвечает так называемый фактор счета. Однако в настоящей модели он в явном виде не учтен. Это может указывать на то, что при выбранных правилах решений клеточных автоматов реализуются два конкурирующих механизма, один из которых способствует росту агрегата, а другой – его разбиению на более мелкие структуры. Для выяснения деталей этих механизмов необходимы дальнейшие исследования.

#### Список литературы / References:

1. Devreotes P. Dictyostelium discoideum: a model system for cell-cell interactions in development. *Science*, 1989, vol. 245, no. 4922, pp. 1054-1058, doi: 10.1126/science.2672337.
2. Pears C.J., Gross J.D. Microbe Profile: Dictyostelium discoideum: model system for development, chemotaxis and biomedical research. *Microbiology*, 2021, vol. 167, no. 3, doi: 10.1099/mic.0.001040.
3. Schaap P. Evolutionary crossroads in developmental biology: Dictyostelium discoideum. *Development*, 2011, vol. 138, pp. 387-396, doi: 10.1242/dev.048934.
4. Dallon J.C. Numerical Aspects of Discrete and Continuum Hybrid Models in Cell Biology. *Applied Numerical Mathematics*, 2000, vol. 32, pp. 137-159, doi: 10.1016/S0168-9274(99)00021-5.
5. Loomis W.F. Cell signaling during development of Dictyostelium. *Developmental Biology*, 2014, vol. 391, pp. 1-16, doi: 10.1016/j.ydbio.2014.04.001.
6. Palsson E., Othmer H.G. A model for individual and collective cell movement in Dictyostelium discoideum. *PNAS*, 2000, vol. 97, no. 19, pp. 10448-10453, doi: 10.1073/pnas.97.19.10448.
7. Fates N. Solving the decentralised gathering problem with a reaction-diffusion-chemotaxis scheme. *Swarm Intell.*, 2010, vol. 4, pp. 91-115, doi: 10.1007/s11721-010-0038-4.
8. Vasieva O.O., Vasiev B.N., Karpov V.A., Zaikin, A. A model of Dictyostelium discoideum aggregation. *Journal of Theoretical Biology*, 1994, vol. 171, no. 4, pp. 361-367, doi: 10.1006/jtbi.1994.1240.
9. Noorbakhsh J., Schwab D.J., Sgro A.E., Gregor T., Mehta P. Modeling oscillations and spiral waves in Dictyostelium populations. *Phys. Rev. E Stat. Nonlin. Soft Matter Phys.*, 2015, vol. 91, no. 6, 062711, doi: 10.1103/PhysRevE.91.062711.
10. Кручинин И.В., Яковенко Л.В. Компьютерная модель начальных стадий агрегации миксамеб Dictyostelium discoideum. *Учен. зап. физ. фак-та Моск. ун-та*, 2021, № 6, 2160701. [Kruchinin I.V., Yakovenko L.V. Computer model of the initial stages of aggregation of mixamoebae Dictyostelium discoideum. *Uchyonyye Zapiski Fizicheskogo Fakulteta Moskovskogo Universiteta*, 2021, no. 6, 2160701 (In Russ.)]
11. Martiel J.L., Goldbeter A. A model based on receptor desensitization for cyclic AMP signaling in Dictyostelium cells. *Biophys. J.*, 1987, vol. 52, no. 5, pp. 807-828, doi: 10.1016/S0006-3495(87)83275-7.
12. Malchow D., Lusche D.F., Schlatterer C. A link of  $\text{Ca}^{2+}$  to cAMP oscillations in Dictyostelium: the calmodulin antagonist W-7 potentiates cAMP relay and transiently inhibits the acidic  $\text{Ca}^{2+}$ -store. *BMC Developmental Biology*, 2004, vol. 4, no.7, doi: 10.1186/1471-213X-4-7.

13. Thompson R.L., Goel N.S. Movable finite automata (MFA) models for biological systems I: Bacteriophage assembly and operation. *J. Theor. Biol.*, 1988, vol. 131, pp. 351-385, doi: 10.1016/s0022-5193(88)80230-3.
14. Bastounis E., Meili R., Alvarez-Gonzalez B., Francois J., del Alamo J.C., Firtel R.A., Lasheras J.C. Both contractile axial and lateral traction force dynamics drive amoeboid cell motility. *J. Cell Biol.*, 2014, vol. 204, no. 6, pp. 1045-1061, doi: 10.1083/jcb.201307106.
15. Weijer C.J. Dictyostelium morphogenesis. *Current Opinion in Genetics & Development*, 2004, vol. 14, pp. 392-396, doi: 10.1016/j.gde.2004.06.006.
16. Bedau M.A. Artificial life: organization, adaptation and complexity from the bottom up. *TRENDS in Cognitive Sciences*, 2003, vol. 7, no. 11, doi: 10.1016/j.tics.2003.09.012.
17. Nagano S. Modeling the model organism *Dictyostelium Discoideum*. *Develop. Growth Differ.*, 2000, vol. 42, pp. 541-550, doi: 10.1046/j.1440-169x.2000.00547.x.
18. Levine H., Tsimring L., Kessler D. Computational modeling of mound development in *Dictyostelium*. *Physica D*, 1997, vol. 106, pp. 375-388, doi: 10.1016/S0167-2789(97)00038-9.
19. Yeh R.P., Chan F.K., Coukell M.B. Independent regulation of the extracellular cyclic AMP phosphodiesterase-inhibitor system and membrane differentiation by exogenous cyclic AMP in *Dictyostelium discoideum*. *Developmental Biology*, 1978, vol. 66, pp. 361-374, doi: 10.1016/0012-1606(78)90245-2.

## TWO COMPETING MECHANISMS IN AGGREGATION OF *Dictyostelium discoideum*

Kruchinin I.V., Yakovenko L.V.

M.V. Lomonosov Moscow State University

Leninskie Gory, Moscow, 119991, Russia; e-mail: iv.kruchinin@physics.msu.ru

Received 21.07.2022. DOI: 10.20930/rusjbp.2022.0533

**Abstract.** In the present work, the hybrid cellular automaton model of the initial stages of aggregation of the cellular slime mold *Dictyostelium discoideum*, proposed by the authors earlier, is modified by taking into account the dependence of myxamoebae movement on the intracellular  $Ca^{2+}$  concentration. The cellular automaton is a three-dimensional grid the cells of which are either empty or contain one amoeba, the state of the automaton being determined by the distribution of amoebae over the grid. At each time step, the state of the automaton changes according to fixed rules which are determined by solutions to systems of equations that describe the distribution of aggregation factors in the medium and their concentrations inside cells. Movements of amoebae can be either directed along the concentration gradient of cyclic adenosine monophosphate, or random walk. The calculation results show that when the aggregate reaches a certain size its growth stops and the number of cells in it fluctuates around the average value. Such behavior suggests that aggregation is determined by two competing mechanisms: one promotes the growth of the aggregate while the other promotes detachment of cells or small clusters from it.

**Key words:** *Dictyostelium*, aggregation model,  $Ca^{2+}$ -regulation, cellular automaton.