

Kai kurie polivalentinių sistemų modeliavimo geometriniai aspektai

Irus Grinis¹, Feliksas Ivanauskas¹, Gediminas Stepanauskas¹

¹Vilniaus Universitetas, Matematikos ir informatikos fakultetas
Naugarduko g. 24, LT-03225 Vilnius, Lietuva

el. paštas: irus.grinis@mif.vu.lt; feliksas.ivanauskas@mif.vu.lt;
gediminas.stepanauskas@ktl.mii.lt

Santrauka. Šiame darbe nagrinėjami kai kurie polivalentinių sistemų modeliavimo geometriniai aspektai: skaičiuojamos valentingumo skirstiniai įvairiems plokštumos regionams

Raktiniai žodžiai: polivalentinės sąveikos, receptoriai, ligandai, polivalentinės sistemos, matematinis modeliavimas

Įvadas

Mažos biologinės dalelės (atskiros molekulės, baltymo, DNR, ląstelės membranos, virusų, bakterijų ar pan.) valentingumas – atskirų tos pačios rūšies jungčių su kita dalele skaičius (žr., pavyzdžiui, [1], dėl terminologijos). Atskira jungtis (toliau ją vadinsime tiesiog ryšiu) tarp dalelių formuojama sąveikos tarp ligando ir receptoriaus pagalba. Sąveikos, kurių valentingumas didesnis už vienetą, vadinamos polivalentinėmis. Mes nagrinėjame kai kuriuos geometrinius polivalentinių sąveikų modeliavimo aspektus. Valentingumas priklauso nuo daugelio fizikinių, cheminių, sąveikaujančiųjų dalelių geometrinių savybių. Atskirų polivalentinių sistemų analizei skirta nemažai dėmesio ([1], [5],[6]) Šiame darbe mes pateikiame ligando ir receptoriaus, receptorių paviršiaus, ligandų kompleksų abstrakčius matematinius modelius, kurie gali būti panaudojami kai kurių polivalentinių sąveikų analizėje. Po to mes teoriškai ir skaitmeniškai įvertiname valentingumo skirstinius įvairiems receptorių paviršių ir ligandų kompleksų atvejams

1 Apibrėžimai, matematiniai modeliai ir jų aprašai

Tarkime, kad turime dviejų rūšių sąveikaujančias daleles. Viena rūšis (pavyzdžiui, bakterija, organizmo ląstelė) turi savo paviršiuje ar jo dalyje tam tikrą

skaičių aktyvių vietų, kuriuos vadinsime receptoriais. Matematiškai galima asocijuoti minėtą paviršių su tam tikru geometriniu paviršiumi, o atskirą receptorių - su tašku tame paviršiuje. Ligandai sąveikauja su receptoriais pagal taisyklę vienas ligandas – vienas receptorius. Ligandų ir receptorių vietą erdvėje asocijuosime su taškų, kuriuos vadinsime ligando ar receptoriaus centrais, koordinatėmis. Šiame darbe sąveiką mes apibrėžiame kaip tam tikrą neneigiamą skaičių, kuris vadinamas sąveikos spinduliu. Jeigu atstumas tarp ligando ir receptoriaus centrų mažesnis, negu nurodytas sąveikos spindulys, tai tarp jų atsiranda ryšys. Ryšio centru vadinsime atitinkamo receptoriaus centro koordinates.

Ligandus ir receptorių mes žymėsime atitinkamai mažosiomis l ir r raidėmis (su indeksais, jeigu reikia). Šiame darbe mes nagrinėjame atvejį, kai viena iš dviejų sąveikaujančių dalelių yra pakankamai didelė, kad tam tikrą dalį jos paviršiaus mes galėtume aproksimuoti tam tikru paviršiumi, pavyzdžiui plokštuma, sfera, kurioje ji turi pagal tam tikrą dėsnį išdėstytų receptorių. Kita dalelė – ligandų kompleksas – aprėžta plokštuminė sritis, kurioje yra N ligandų. Ignoruodami daugybę fizikinių reiškinių, nagrinėjame paprastą sąveikos modelį: 1) ligandų kompleksas „krenta“ atsitiktinėje receptorių plokštumos vietoje, tolimesniai ryšių formavimui turi įtakos tik atstumai plokštumoje; 2) iš visų N ligandų pirmas suformuoja ryšį tas, kurio atstumas iki artimiausio receptoriaus yra mažiausias ir neviršija sąveikos spindulio; 3) analogiškai antras ryšys atsiranda tarp to ligando ir receptoriaus, tarp kurių atstumas mažiausias iš likusių ir t.t. Bendras susiformavusių pagal šią schemą ryšių skaičius ir bus valentingumas. Modelis, kuris tenkina išvardintas savybes, vadinamas modeliu be adaptacinės sąveikos. Paveikslėlyje 2 iliustruojama divalenčio ligandų komplekso sąveika su receptoriais, kurios metu susiformuoja abu ryšiai. Jeigu ligandų kompleksas po pirmo ryšio susiformavimo pradeda transformuotis tol, kol nebus galimybės susiformuoti dar vienam ryšiui, tai tokią sąveiką vadinama adaptacine.

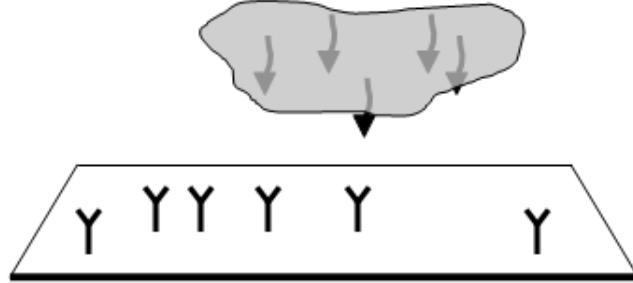
2 Receptorių plokštuma

2.1 Statusis kritimas

Tuo atveju, kai ligandų kompleksas labai mažas palyginus su receptorių paviršiumi, galima pastarąjį modeliuoti plokštuma ar jos dalimi. Pats papasčiausias atvejis – ligandų kompleksas „stačiai“ krenta ant receptorių plokštumos. Nagrinėsime „standartinį“ receptorių išsidėstymą plokštumoje – jų centrai išsidėstę nepriklausomai vienas nuo kito pagal Puasono dėsnį (žr., pavyzdžiui, [4]) su intensyvumu λ , visas sąveikas laikysime neadaptacinėmis.

Teorema 1 *Tegul receptorių centrai išsidėstę plokštumoje pagal Puasono dėsnį su intensyvumu λ , o sąveikos spindulys yra R . Tada teisingi teiginiai:*

1. tikimybė, kad vienvalentinis ligando kompleksas susiformuos ryšį su kokia nors receptorių plokštumoje yra $1 - \exp(-\lambda \pi R^2)$;
2. jeigu N ligandų kompleksas yra toks, kad tarp bet kokių dviejų ligandų



1 pav.: Receptorių plokštuma ir ligandų kompleksas

atstumas yra didesnis už $2R$, tai, tikimybė, kad susiformuos visi N ryšiai yra $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^N$;

3. ankstesnio punkto sąlygomis tikimybė, kad kompleksas sudarys bent vieną ryšį yra $1 - \exp(-N\lambda\pi R^2)$;
4. antro punkto sąlygomis tikimybė, kad kompleksas susiformuos lygiai k ryšių yra $\binom{N}{k} (1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^k \exp(-(N - k)\lambda\pi R^2)$

Irodymas.

1. Minėtoji tikimybė lygi tikimybei, kad atsitiktinai paimtame plokštumos R spindulio skritulyje atsiras bent vienas receptorių;
2. Kadangi receptoriai išsidėstę nepriklausomai vienas nuo kito, tai atitinkama tikimybė yra nepriklausomų įvykių tikimybė;
3. Kadangi atstumas tarp ligandų yra didesnis už $2R$, tai atitinkami skrituliai, kuriuose turime rasti bent vieną receptorių sudarys bendrą plotą $\pi R^2 N$. Iš čia nesunkiai gauname reikiamą tikimybę;
4. Yra $\binom{N}{k}$ galimybių pasirinkti k ligandų, kurių kiekvienas su tikimybe $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^k$ gali suformuoti ryšį, o likę $(N - k)$ – su tikimybe $\exp(-(N - k)\lambda\pi R^2)$ – jo nesuformuoti.

2.2 Tiesiškai judančio taškinio ligando atvejai

Tarkime, kad turime vienvalentinį „taškinį“ ligandą, kuris juda tiesiai, o jo trajektorija arba yra lygiagreti receptorių plokštumai, arba kerta ją tam tikrame taške.

2.2.1 Lygiagrečios trajektorijos atvejis

Teorema 2 Tegul receptorių centrai išsidėstę plokštumoje pagal Puasono dėsnį su intensyvumu λ , sąveikos spindulys yra R , o judančio taškinio ligando trajektorija yra lygiagreči plokštumai tiesė su atstumu iki jos h . Tada bet kurioje trajektorijos atkarpoje AB tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su koku nors receptoriumi plokštumoje, yra $\exp(-\lambda S(A, B))$, kur

$$S(A, B) = \begin{cases} 0, & \text{jeigu } h > R; \\ \pi(R^2 - h^2) + 2 \cdot \text{distance}(A, B) \cdot \sqrt{R^2 - h^2}, & \text{jeigu } h \leq R \end{cases}$$

Irodymas. Tiesiog reikia pastebėti, kad potencialiosios srities plokštumoje, kur gali susidaryti ryšys yra $S(A, B)$

2.2.2 Nelygiagrečios trajektorijos atvejis

Teorema 3 Tegul receptorių centrai išsidėstę plokštumoje pagal Puasono dėsnį su intensyvumu λ , sąveikos spindulys yra R , o judančio taškinio ligando trajektorija yra tiesė, kuri kerta receptorių plokštumą ir sudaro su ja kampą α . Tada tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su koku nors receptoriumi plokštumoje iki susidūrimo su plokštuma, yra $\exp(-\lambda S_\alpha)$, kur

$$S(A, B) = \begin{cases} 0, & \text{jeigu } h > R; \\ \pi(R^2 - h^2) + 2 \cdot \text{distance}(A, B) \cdot \sqrt{R^2 - h^2}, & \text{jeigu } h \leq R \end{cases}$$

Irodymas. Tiesiog reikia pastebėti, kad potencialiosios srities plokštumoje, kur gali susidaryti ryšys yra $S(A, B)$

Tarkime dabar, kad receptoriai yra išsidėstę skritulio formos nepersidengiančiose srityse, kurios dengia plokštumą su dengimo koeficientu α . Tai reiškia, kad atsitiktinai paimtas tokioje plokštumoje taškas su tikimybe α priklausys kokiai nors sričiai. Paprastumo dėlei laikykime, kad minėtų skritulių spindulys yra R_S ir $R_S \gg R$ ir kad jie nutolę vienas nuo kito mažiausiai per $2 \cdot R$.

Mūsų domina tikimybė, kad vienvaiventinis igandas sudarys ryšį su koku nors receptoriumi kokiam nors skritulyje. Pastebėkime, kad šiuo atveju yra nenulinė tikimybė, kad ryšys atsiras net tuo atveju, kai ligandas „nukrenta“ arti skritulio su receptoriais. Minėta tikimybė susideda iš dviejų dalių: tikimybės, kad ligandas „nukris“ atstumu r , kuris yra mažesnis už $R_S - R$ nuo receptoriaus centro ir tikimybės, kad $r \geq (R_S - R)$. Pirmoji tikimybė yra lygi $\alpha \cdot \pi \cdot \left(1 - \frac{R^2}{R_S^2}\right) \cdot (1 - \exp(-\lambda \pi R^2))$. Antrajai tikimybei paskaičiuoti pastebėkime, kad turime žinoti dviejų apskritimų, kurių spinduliai yra R_S ir R ir kurių centrai yra nutolę per r sankirtos plotą (pav. 4)

2.3 Dvivalentinis ligandas su adaptacija

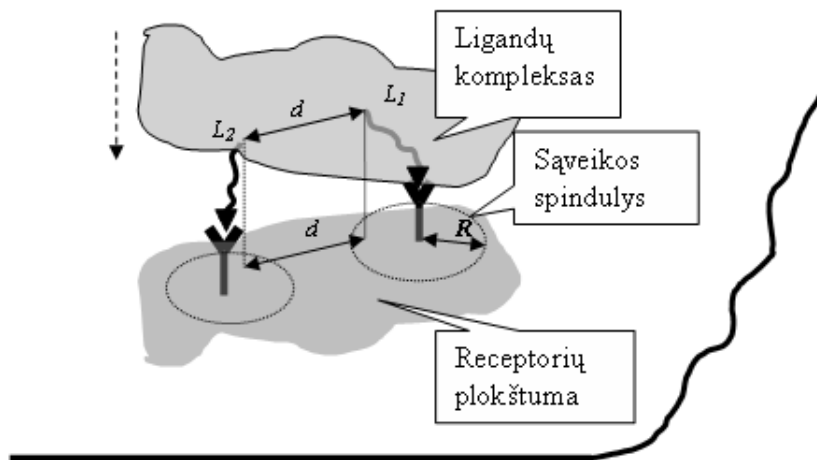
Dabar panagrinėkime dvivalenčio ligando atvejį, kai ligandas pasisukti. Tarkime, kad atstumas tarp dviejų ligandų yra R_L . Tikimybė, kad pirmas ligandas sudarys ryšį yra $1 - \exp(-\lambda\pi R^2)$. Kadangi antras ligandas gali sukiotis, tai tikimybė, kad jis sudarys ryšį yra $1 - \exp(-\lambda\pi((R_L + R)^2 - (R_L - R)^2))$ bendra tikimybė, kad atsiras dvigubas ryšys yra minėtų tikimybių sandaugai.

3 Bendras trimatis modelis: tikimybinių ryšių skaičiaus įvertinimo algoritmas

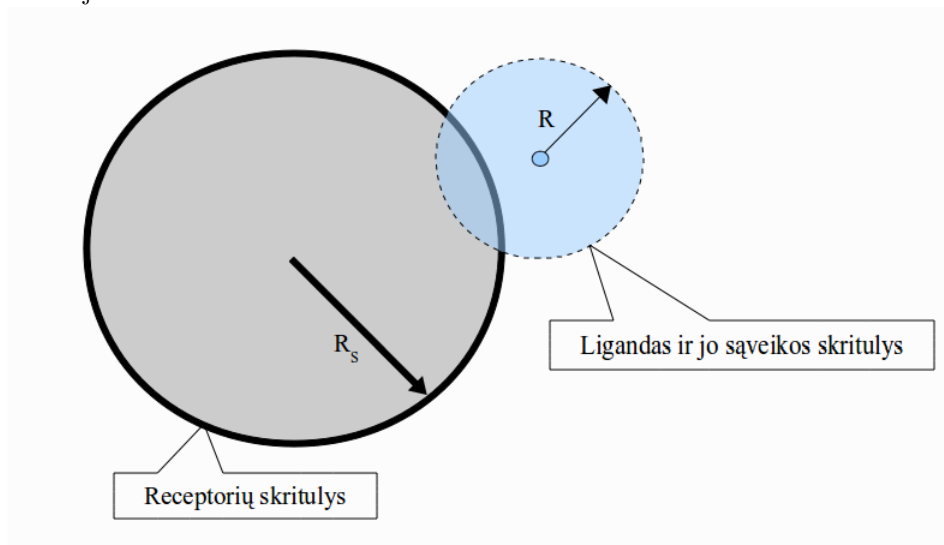
Šiame skyriuje panagrinėkime receptorių ir ligandų sąveiką trimatėje erdvėje. Tarkime, kad dalelė su receptoriais yra uždaras pakankamai glodus paviršius, kuriam receptoriai išsidėsto pagal žinomą tikimybinių pasiskirstymą, turintį tankį $p(u, v)$, kur pora (u, v) – paviršiaus parameterizacija, t.y., $x = f_x(u, v)$, $y = f_y(u, v)$, $z = f_z(u, v)$, kur visos funkcijos turi reikiamą glodumą. Minėtą paviršių mes patalpiname į vienetinę sferą, parinkdami, jeigu reikia, tinkamą ligio matavimo „normalizavimą“. Jeigu

3.1 Vienavalentinis atvejis:

Jeigu vienvaleinis ligandas „krenta“ ant paviršiaus taške $P(u, v)$ taip, kad jo kritimo kampas yra α , tai tikimybė, kad jis sudarys ryšį iki susidūrimo su paviršiumi, yra



2 pav.: Dvivalenčio ligandų komplekso ir receptorių plokštumos sąveika. Tam, kad susiformuotų abu ryšiai, reikia, kad abiejų ligandų centrai plokštumoje būtų nutolę nuo receptorių atstumu neviršijančiu R



3 pav.: Receptorių ir ligando sąveikos skrituliai

