Kai kurie polivalentiniu sistemu modeliavimo geometriniai aspektai

Irus Grinis[1], Feliksas Ivanauskas[1], Gediminas Stepanauskas[1]

[1]Vilniaus 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 polivalentiniu sistemu modeliavimo geometriniai aspektai: skaičiuojamos valentingumo skirstiniai ivairiems plokštumos regionams

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

Ivadas

Mažos biologinės dalelės (atskiros molekulės, baltymo, DNR, lastelės membranos, virusu, bakteriju ar pan.) valentingumas – atskiru tos pačios rūšies jungčiu su kita dalele skaičius (žr., pavyzdžiui, [1], dėl terminologijos). Atskira jungtis (toliau ja vadinsime tiesiog ryšiu) tarp daleliu formuojama saveikos tarp ligando ir receptoriaus pagalba. Saveikos, kuriu valentingumas didesnis už vieneta, vadinamos polivalentinėmis. Mes nagrinėjame kai kuriuos geometrinius polivalentiniu saveiku modeliavimo aspektus. Valentingumas priklauso nuo daugelio fizikiniu, cheminiu, saveikaujančiuju daleliu geometriniu savybiu. Atskiru polivalentinu sistemu analizei skirta nemažai dėmesio ([1], [5],[6]) Šiame darbe mes pateikiame ligando ir receptoriaus, receptoriu paviršiaus, ligandu komplekso abstrakčius matematinius modelius, kurie gali būti panaudojami kai kuriu polivalentiniu saveiku analizėje. Po to mes teoriškai ir skaitmeniškai ivertiname valentingumo skirstinius ivairiems receptoriu paviršiu ir ligandu kompleksu atvejams

1 Apibrėžimai, matematiniai modeliai ir ju aprašai

Tarkime, kad turime dvieju rūšiu saveikaujančias daleles. Viena rūšis (pavyzdžiui, bakterija, organizmo lastelė) turi savo paviršiuje ar jo dalyje tam tikra skaičiu aktyviu vietu, kuriuos vadinsime receptoriais. Matematiškai galima asocijuoti minėta paviršiu su tam tikru geometriniu paviršiumi, o atskira receptoriu - su tašku tame paviršiuje. Ligandai saveikauja su receptoriais pagal taisykle vienas

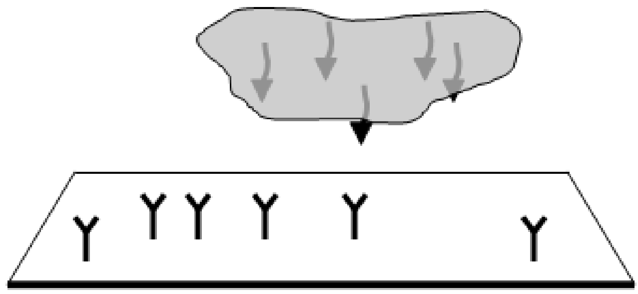

Figure 1: Receptoriu plokštuma ir ligandu kompleksas

ligandas – vienas receptorius. Ligandu ir receptriu vieta erdvėje asocijuosime su tašku, kuriuos vadinsime ligando ar receptoriaus centrais, koordinatėmis. Šiame darbe saveika mes apibrėžiame kaip tam tikra neneigiama skaičiu, kuris vadinamas saveikos spinduliu. Jeigu atstumas tarp ligando ir receptoriaus centru mažesnis, negu nurodytas saveikos spindulys, tai tarp ju atsiranda ryšys. Ryšio centru vadinsime atitinkamo receptoriaus centro koordinates.

Ligandus ir receptorius mes žymėsime atitinkamai mažosiomis l ir r raidėmis (su indeksais, jeigu reikia). Šiame darbe mes nagrinėjame atveji, kai viena iš dvieju saveikaujančiu daleliu yra pakankamai didelė, kad tam tikra dali jos paviršiaus mes galėtume aproksimuoti tam tikru paviršiumi, pavyzdžiui plokštuma, sfera, kurioje ji turi pagal tam tikra dėsni išdėstytu receptorius. Kita dalelė – ligandu kompleksas – aprėžta plokštuminė sritis, kurioje yra N ligandu. Ignoruodami daugybe fizikiniu reiškiniu, nagrinėjame paprasta saveikos modeli: 1) ligandu kompleksas ,,krenta" atsitiktinėje receptoriu plokštumos vietoje, tolimesniam ryšiu formavimui turi itakos tik atstumai plokštumoje; 2) iš visu N ligandu pirmas suformuoja ryši tas, kurio atstumas iki artimiausio receptoriaus yra mažiausias ir neviršija saveikos spindulio; 3) analogiškai antras ryšys atsiras tarp to ligando ir receptoriaus, tarp kuriu atstumas mažiausias iš likusiu ir t.t. Bendras susiformavusiu pagal šia schema ryšiu skaičius ir bus valentingumas. Modelis, kuris tenkina išvardintas savybes, vadinamas modeliu be adaptacinės saveikos. Paveikslėlyje 2 iliustruojama dvivalenčio ligandu komplekso saveika su receptoriais, kurios metu susiformuoja abu ryšiai. Jeigu ligandu kompleksas po pirmo ryšio susiformavimo pradeda transformuotis tol, kol nebus galimybės susiformuoti dar vienam ryšiui, tai tokia saveika vadinama adaptacine.

2 Receptoriu plokštuma

2.1 Statusis kritimas

Tuo atveju, kai ligandu kompleksas labai mažas palyginus su receptoriumi paviršiumi, galima pastaraji modeliuoti plokštuma ar jos dalimi. Pats papasčiausias atvejis – ligandu kompleksas ,,stačiai" krenta ant receptoriu plokštumos. Nagrinėsime ,,standartini" receptoriu išsidėstyma plokštumoje – ju centrai išsidėste nepriklausomai vienas nuo kito pagal Puasono dėsni (žr., pavyzdžiui, [4]) su intensyvumu λ, visas saveikas laikysime neadaptacinėmis.

Teorema 1 *Tegul receptoriu centrai išsidėste plokštumoje pagal Puasono dėsni su intensyvumu λ, o saveikos spindulys yra R. Tada teisingi teiginiai:*

1. *tikimybė, kad vienvalentinis ligando kompleksas susiformuos ryši su kokiu nors receptoriumi plokštumoje yra $1 - \exp(-\lambda\pi R^2)$;*
2. *jeigu N ligandu kompleksas yra toks, kad tarp bet kokiu dvieju ligandu atstumas yra didesnis už $2R$, tai, tikimybė, kad susiformuos visi N ryšiai yra $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^N$;*
3. *ankstesnio punkto salygomis tikimybė, kad kompleksas sudarys bent viena ryši yra $1 - \exp(-N\lambda\pi R^2))$;*
4. *antro punkto salygomis tkimybė, kad kompleksas susformuos lygiai k ryšiu yra $\binom{N}{k}\left(1 - \exp(-\lambda\pi R^2)\right)^k \exp(-(N-k)\lambda\pi R^2)$*

Irodymas.

1. *Minėtoji tikimybė lygi tikimybei, kad atsitiktinai paimtame plokštumos R spindulio skritulyje atsiras bent vienas receptorius;*
2. *Kadangi receptoriai išsidėste nepriklausomai vienas nuo kito, tai atitinkama tikimybė yra nepriklausomu ivykiu tikimybė;*
3. *Kadangi atstumas tarp ligandu yra didesnis už $2R$, tai atitinkami skrituliai, kuriuose turime rasti bent viena receptoriu sudarys bendra plota $\pi R^2 N$. Iš čia nesunkiai gauname reikiama tikimybe;*
4. *Yra $\binom{N}{k}$ galimybiu pasirinkti k ligandu, kuriu kiekvienas su tikimybe $\left(1 - \exp(-\lambda\pi R^2)\right)^k$ gali suformuoti ryši, o like $(N{-}k)$ – su tikimybe $\exp(-(N-k)\lambda\pi R^2)$ – jo nesuformuoti.*

2.2 Tiesiškai judančio taškinio ligando atvejai

Tarkime, kad turime vienvalentini ,,taškini" liganda, kuris juda tiesiai, o jo trajektorija arba yra lygiagreti receptoriu plokštumai, arba kerta ja tam tikrame taške.

2.2.1 Lygiagrečios trjektorijos atvejis

Teorema 2 *Tegul receptoriu centrai išsidėste plokštumoje pagal Puasono dėsni su intensyvumu λ, saveikos spindulys yra R, o judančio taškinio ligando trajektorija yra lygiagreti plokštumai tiesė su atstumu iki jos h. Tada bet kurioje trajektorijos atkarpoje AB tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su kokiu nors receptoriumi plokštumoje, yra* $\exp(-\lambda S(A,B))$, *kur*

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

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

2.2.2 Nelygiagrečios trajektorijos atvejis

Teorema 3 *Tegul receptoriu centrai išsidėste plokštumoje pagal Puasono dėsni su intensyvumu λ, saveikos spindulys yra R, o judančio taškinio ligando trajektorija yra tiesė, kuri kerta receptoriu plokštuma ir sudaro su ja kampa $\alpha, mboxkur 0 < \alpha < \pi/2$. Tada tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su kokiu nors receptoriumi plokštumoje iki susidūrimo su plokštuma, yra* $\exp(-\lambda S_\alpha$, *kur*

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

Irodymas. Pažymėkime $k = \cot\alpha$. Paimkime ta trajektorijos dali, kurioje atstumas iki plokštumos neviršija saveikos spidulio R. Nemažindami bendrumo šiuo atveju galime nagrinėti atkarpa AB, kur taškas A turi koordinates $(0,0,R)$, o B atitinkamai $(kR,0,0)$, t.y., trajektorija kerta Ox aši. Atkarpa AB galima parametrizuoti taip:

$$\begin{cases} x(t) = kRt, \\ y(y) = 0, \\ z(t) = R(1-t) \end{cases}$$

kur $t \in [0,1]$. Potencialioji sritis S_α, kurioje gali prisijungti ligandas yra skrituliu plokštumoje xy, kuriu centrai yra $(x(t),0,0)$, o spinduliai $R(t) := \sqrt{R^2 - z^2(t)} = R\sqrt{(2-t)t}$, sajunga. Nesunku matyti, kad, kai t keičiasi nuo 0 iki tam tikro t_0 minėti skrituliai ,,auga" taip, kad yra vienas i kita idėtas. Iš tikruju, $R(0) = 0$ - turime viena taška. Kai $t \in (0,1] mboxturime R'(t) \geq 0 mboxirtik R'(1) = 0$. Iš kitos pusės, minėtu skrituliu ,,kairiausias" taškas $x_{min}(t) := x(t) - R(t) = R(kt - \sqrt{(2-t)t})$ pasižymi tuo, kad $x'_{min}(t) < 0$, kai $t \in [0, t_0$, kur $t_0 = 1 - \frac{k}{\sqrt{k^2+1}}$.

Kai $t \in [t_0, 1]$ panagrinėkime aukščiau minėtu skrituliu, tiksliau juos ribuojančiu apskritimu, gaubtine. Bendroji apskritimu lygtis yra

$$(x - x(t))^2 + (y - y(t))^2 + R^2(t) = 0,$$

t.y.,

$$(x - Rkt)^2 + y^2 + R^2 t(2 - t) = 0$$

. Diferencijuodami pagal t, turime

$$kx - k^2 Rt + R - Rt = 0,$$

t.y.,

$$t = \frac{kx + R}{R(1 + k^2)}$$

Istate t i apskritimu lygti, gauname po pertvarkimu gaubtinės – elipsės – lygti:

$$\frac{R^2 + 2kxR + \left(-k^2 - 1\right)\, y^2 - x^2}{k^2 + 1} = 0,$$

kuria galima užrašyti taip:

$$\frac{(x - kR)^2}{(k^2 + 1)\, R^2} + \frac{y^2}{R^2} = 1$$

Tarkime dabar, kad receptoriai yra išsidėste skritulio formos nepersidengiančiose srityse, kurios dengia plokštuma su dengimo koeficientu α. Tai reškia, kad atsitiktinai paimtas tokioje plokštumoje taškas su tikimybe α priklausys kokiai nors sričiai. Paprastumo dėlei laikykime, kad minėtu skrituliu spindulys yra R_S ir $R_S \gg R$ ir kad jie nutole vienas nuo kito mažiausiai per $2 \cdot R$.

Mūsu domina tikimybė, kad vienvalentinis igandas sudarys ryši su kokiu nors receptoriumi kokiame 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 dvieju daliu: 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 $\alpha \cdot \pi \cdot \left(1 - \frac{R^2}{R_S^2}\right) \cdot \left(1 - \exp(-\lambda \pi R^2\right)$. Antrajai tikimybei paskaičiuoti pastebėkime, kad turime žinoti dvieju apskritimu, kuriu spinduliai yra R_S ir R ir kuriu centrai yra nutole per r sankirtos plota (pav. 4)

2.3 Dvivalentinis ligandas su adaptacija

Dabar panagrinėkime dvivalenčio ligando atveji, kai ligandas pasisukti. Tarkime, kad atstumas trap dvieju ligandu yra R_L. Tikimybė, kad pirmas ligandas sudarys ryši yra $1 - \exp(-\lambda \pi R^2)$. Kadangi antras ligandas gali sukiotis, tai tikimybė, kad jis sudarys ryši yra $1 - \exp(-\lambda \pi ((R_L + R)^2 - (R_L - R)^2))$ bendra tikimybė, kad atsiras dvigubas ryšys yra minėtu tikimybiu sandaugai.

3 Bendras trimatis modelis: tikimybinio ryšiu skaičiaus ivertinimo algoritmas

Šiame skyriuje panagrinėkime receptoriu ir ligandu saveika trimatėje erdvėje. Tarkime, kad dalelė su receptoriais yra uždaras pakankamai glodus paviršius, kurimae receptorriai išsidėsto pagal žinoma tikimybini pasiskirstyma, turinti tanki $p(u, v)$, 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 reikiama gloduma. Minėta paviršiu mes patalpiname i vienetine sfera, parinkdami, jeigu reikia, tinkama ligio matavimo ,,normalizavima". Jeigu

3.1 Vienavalentinis atvejis:

Jeigu vienvalentinis ligandas ,,krenta" ant paviršaius taške $P(u, v)$ taip, kad jo kritimo kampas yra α, tai tikimybė, kad jis sudarys ryši iki susidūrimo su paviršiumi , yra

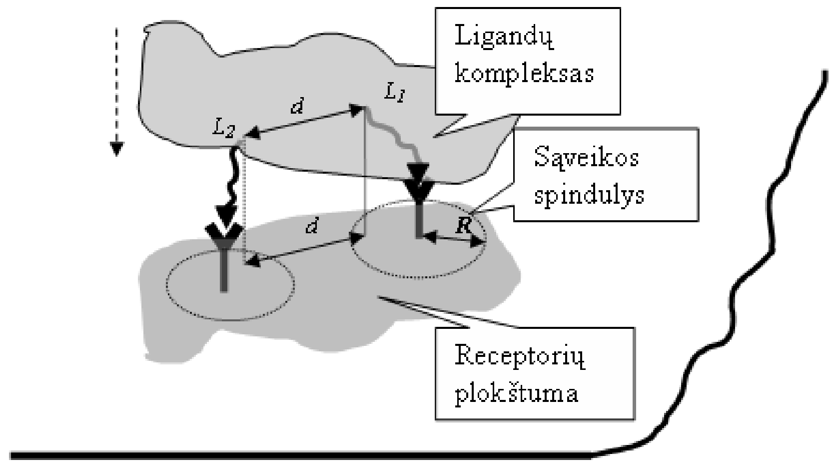

Figure 2: Dvivalenčio ligandu komplekso ir receptoriu plokštumos saveika. Tam, kad susiformuotu abu ryšiai, reikia, kad abieju ligandu centrai plokštumoje būtu nutole nuo receptoriu atstumu neviršijančiu R

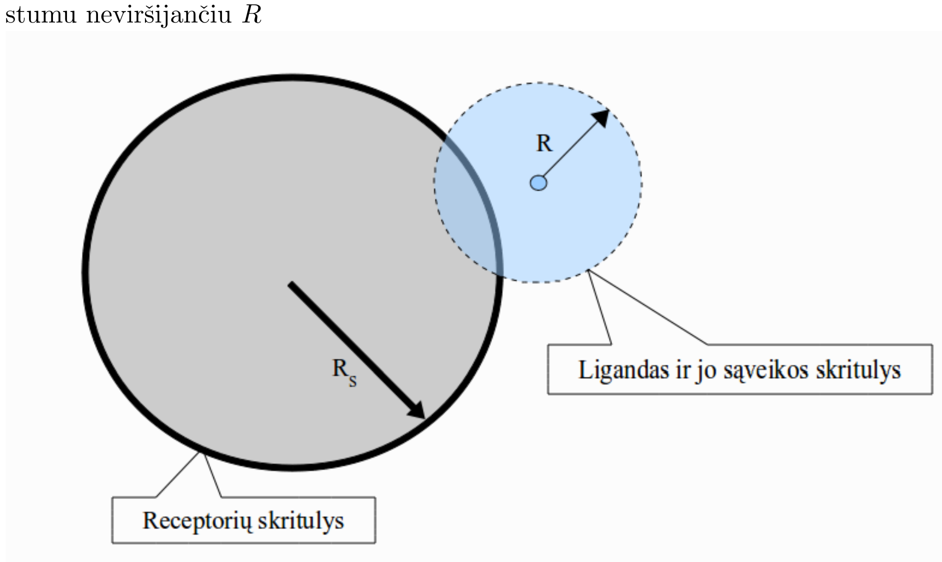

Figure 3: Receptoriu ir ligando saveikos skrituliai