Kai kurie polivalentinių sistemų 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 nagiṅejami 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 polivalentinų sistemų analizei skirta nemažai dėmesio ([1], [5],[6]) Šiame darbe mes pateikiame ligando ir receptoriaus, receptorių paviršiaus, ligandų komplekso 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, elementarūs tyrinėjimai

1.1 Apibrėžimai, modelių aprašai

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

1 pav.: Receptorių plokštuma ir ligandų kompleksas

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 receptrių 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 receptorius 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 receptorius. 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, tolimesniam 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 atsiras 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 dvivalenčio 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. Toliau nagrinėsime plokštumą su receptoriais, kurių centrai išsidėstę nepriklausomai vienas nuo kito pagal Puasono dėsnį (žr., pavyzdžiui, [4]) su intensyvumu λ, visas sąveikas laikysime neadaptacinėmis.

1.2 Elementarūs tyrinėjimai

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 kokiu nors receptoriumi plokštumoje yra $1 - \exp(-\lambda\pi R^2)$;*

2. *jeigu N ligandų kompleksas yra toks, kad tarp bet kokių dviejų ligandų atstumas yra didesnis už $2R$, tai, tikimybė, kad susiformuos visi N ryšiai yra $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^N$;*

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

4 pav.: Receptorių srities ir ligando sąveikos apskritimai

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

Įrodymas.

1. *Minėtoji tikimybė lygi tikimybei, kad atsitiktinai paimtame plokštumos R spindulio skritulyje atsiras bent vienas receptorius;*
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 $\left(1-\exp(-\lambda\pi R^2)\right)^k$ gali suformuoti ryšį, o likę (N˘k) – su tikimybe $\exp(-(N-k)\lambda\pi R^2)$ – jo nesuformuoti.*

1.3 Nehomogeninis modelis

Tarkime dabar, kad receptoriai yra išsidėstę skritulio formos nepersidengiančiose srityse, kurios dengia plokštumą su dengimo koeficientu α. Tai reškia, 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 vienvalentinis igandas sudarys ryšį 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 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 $\alpha\cdot\pi\cdot\left(1-\frac{R^2}{R_S^2}\right)\cdot$

$\left(1 - \exp(-\lambda\pi R^2\right)$. 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)

1.4 Dvivalentinis ligandas su adaptacija

Dabar panagrinėkime dvivalenčio ligando atvejį, kai ligandas pasisukti. Tarkime, kad atstumas trap 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.

2 Bendras trimatis modelis: tikimybinio ryšių skaičiaus įvertinimo algoritmas

Šiame skyriuje panagrinėkime receptorių ir ligandų sąveiką trimatėje erdvėje. Tarkime, kad dalelė su receptoriais yra uždaras pakankamai glodus paviršius, kurimae receptorriai išsidėsto pagal žinomą tikimybinį 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

2.1 Vienavalentinis atvejis:

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