

# Kai kurie polivalentinių sistemų modeliavimo geometriniai aspektai

Irus Grinis<sup>1</sup>, Feliksas Ivanauskas<sup>1</sup>, Gediminas Stepanauskas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>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 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 receptorius mes žymėsime atitinkamai mažosiomis  $l$  ir  $r$  raidėmis (su indeksais, jeigu reikia). Šiame darbe nagrinėjame atvejį, kai dalelė su receptoriais yra pakankamai didelė, kad ją pačią ar dalį jos galėtume aproksimuoti tam tikru paviršiumi, pavyzdžiui, plokštuma, sfera, elipsoidu. Kita dalelė – ligandų kompleksas – aprėžta plokštuminė sritis, kurioje yra  $N$  ligandų. Ignoruodami daugybę fizikinių reiškinių, nagrinėjame paprastą sąveikos modelį:

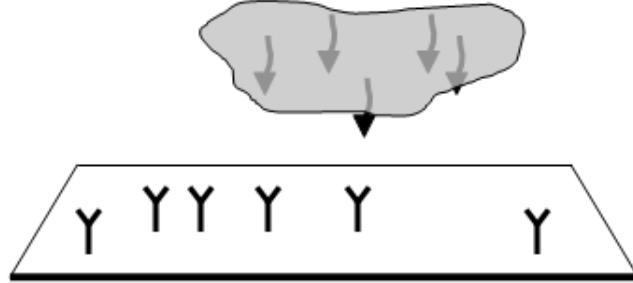
- vienas ligandas ar receptorius gali sudaryti ryšį atitinkamai tik su vienu receptoriumi ir ligandu;
- ligandų kompleksas juda tiesiu keliu taip, kad jo trajektorija arba kerta receptorių dalelės paviršių, arba yra pakankamai arti jos, kad bent vienas ryšys tarp abiejų dalelių susidarytų su nenuline tikimybe;
- iš visų  $N$  ligandų pirmas suformuoja ryšį tas, kurio atstumas iki artimiausio receptoriaus yra mažiausias ir neviršija sąveikos spindulio;
- 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 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.

## 2 Receptorių plokštuma

### 2.1 Statusis kritimas

Tuo atveju, kai ligandų kompleksas labai mažas palyginus su receptoriumi paviršiumi, galima pastarąjį modeliuoti plokštuma ar jos dalimi. Pats paprasčiausias 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  $\lambda$ , visas sąveikas laikysime neadaptacinėmis.



1 pav.: Receptorių plokštuma ir ligandų kompleksas

**Teorema 1** Tegu receptorių centrai išsidėstę plokštumoje pagal Puasono dėsnį su intensyvumu  $\lambda$ , o sruveikos spindulys yra  $R$ . Tada teisingi teiginiai:

1. tikimybė, kad vienvačtinis ligando kompleksas susiformuos ryšį su koku 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  $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^N$ ;
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 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  $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^k$  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 vienvaleitinį „taškinį“ ligandą, kuris juda tiesiai, o jo trajektorija arba yra lygiagrečiai 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  $\lambda$ , sąveikos spindulys yra  $R$ , o judančio taškinio ligando trajektorija yra lygiagrečiai plokštumai tiesė su atstumu iki jos  $h$ . Tada bet kurioje trajektorijos atkarpoje  $AB$  tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su kokiū 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  $\lambda$ , sąveikos spindulys yra  $R$ , o judančio taškinio ligando trajektorija yra tiesė, kuri kerta receptorių plokštumą ir sudaro su ja kampą  $\alpha$ , kur  $0 < \alpha < \pi/2$ . Tada tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su kokiū nors receptoriumi iki susidūrimo su plokštuma, yra  $\exp(-\lambda S_\alpha)$ , kur

$$S_\alpha = \frac{1}{2} \pi R^2 \left( 1 + \frac{1}{\sin \alpha} \right),$$

*Irodymas.* Pažymėkime  $k = \cot \alpha$ . Paimkime tą trajektorijos dalį, kurioje atstumas iki plokštumos neviršija sąveikos spindulio  $R$ . Nemažindami bendrumo šiuo atveju galime nagrinėti atkarpą  $AB$ , kur taškas  $A$  turi koordinatas  $(0, 0, R)$ , o  $B$  atitinkamai  $(kR, 0, 0)$ , t.y., trajektorija kerta  $Ox$  ašį. Atkarpą  $AB$  galima parametrizuoti taip:

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

kur  $t \in [0, 1]$ . Potencialioji sritis  $S_\alpha$ , kurioje gali prisijungti ligandas yra skritulių plokštumoje  $xy$ , kurių centrai yra  $(x(t), 0, 0)$ , o spinduliai  $R(t) := \sqrt{R^2 - z^2(t)} = R\sqrt{(2-t)t}$ , sąjunga. Nesunku matyti, kad, kai  $t$  keičiasi nuo 0 iki tam tikro  $t_0$  minėti skrituliai „auga“ taip, kad yra vienas į kitą įdėtas. Iš tikrųjų,  $R(0) = 0$  - turime vieną tašką. Kai  $t \in (0, 1]$  turime  $R'(t) \geq 0$  ir tik  $R'(1) = 0$ . Iš kitos pusės, minėtų skritulių „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  $t_0 = 1 - \frac{k}{\sqrt{k^2+1}} = 1 - \cos \alpha$ .

Kai  $t \in [t_0, 1]$  panagrinėkime aukščiau minėtų skritulių, tiksliau juos ribojančių apskritimų, gaubtinę. Bendroji apskritimų lygtis yra

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

t.y.,

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

. Diferencijuodami pagal  $t$ , turime

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

t.y.,

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

Istatę  $t$  į apskritimų lygtį, gauname gaubtinės – elipsės – lygtį:

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

kurią galima užrašyti taip:

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

Dabar nesunkiai gauname srities  $S_\alpha$  plotą: reikia paimti pusę minėtos elipsės ploto ir pridėti dar pusę spindulio  $R$  skritulio ploto,

Prisimindami, kad  $k = \cot \alpha$  ir kad elipsės su pusašiais  $a$  ir  $b$  plotas yra  $\pi ab$ ,  $S_\alpha$  plotą.

### 3 Bendras trimatis modelis: tikimybinio ryšių skaičiaus įvertinimo algoritmas

Šiame skyriuje panagrinėkime receptorių ir ligandų sąveiką trimatėje erdvėje. Tarkime, kad dalelė su receptoriais yra uždaras iškilus glodus (klasės  $C^1$ ) paviršius, kurio vidų žymėsime  $B$ , o  $\delta B$  – patį paviršių. Reikalausime papildomai, kad bet kuri spindulio  $R$  sfera, kurios centras guli viduje  $B$  ir yra nutolęs nuo paviršiaus daugiau negu  $R$ , pilnai priklauso sričiai  $B$ . Vėl tarsime, kad receptoriai išsidėstę paviršiuje pagal Puasono dėsnį su parametru  $\lambda$ .

Pavyzdys. Nurodyto paviršiaus pavyzdys – elipsoidas, kurio visos ašys yra didesnės už  $2R$ .

### 3.1 Skaitinis ryšio susidarymo tikimybės skaičiavimo algoritmas

Tarkime, kad paviršiaus  $\delta B$  užduotas neišreikštine formule  $F(x, y, z) = 0$ . Judančio ligando trajektorija tegul būna tiesės atkarpa  $T_1T_2$ , kurios galai žinomi iš anksto. Galime naudoti tokį algoritmą:

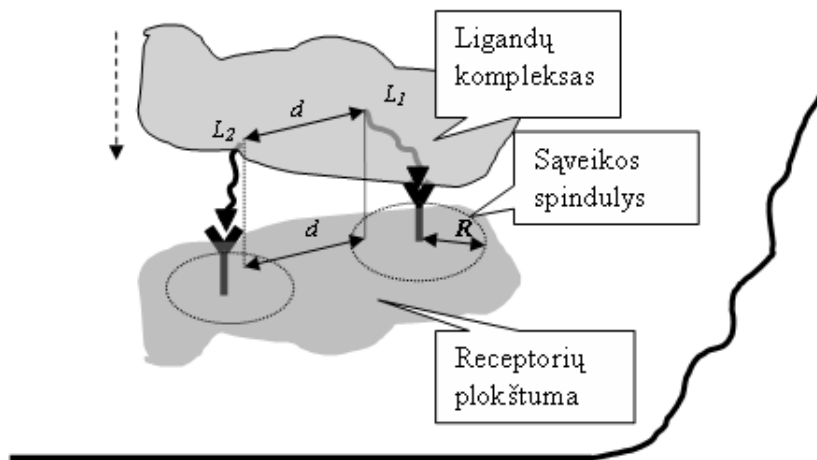
1. sudarome paviršių  $\delta B$  aproksimuojantį tinklą. Vienas iš būdų sukurti paviršiaus tinklą – pasinaudoti koku nors trianguliacijos algoritmu (dėl apibrėžimų žr. [1]). Mūsų algoritme, pasinaudodami paviršiaus  $\delta B$  savybėmis, konstruojame srities  $B$  aproksimaciją daugiasieniu, tenkinančiu savybes:
  - kiekviena daugiasienio viršūnė priklauso  $\delta B$ ;
  - kiekviena jo siena – trikampis, kurio visi taškai nutolę nuo  $\delta B$  ne daugiau, negu nustatytas rėžis  $\epsilon$ .
2. tardami, kad ligandas juda nuo  $T_1$ , patikriname, ar jis kertą paviršių  $\delta B$ . Jeigu taip – perkeliame tašką  $T_2$  į susikirtimo vietą;
3. pasirenkame aproksimuojančio daugiasienio sienas, kurių taškai nutolę nuo atkarpos  $T_1T_2$  ne daugiau, negu per sąveikos spindulį  $R$ ;
4. įvertiname paviršiaus plotą, į kurį pateko parinkti praeitame žingsnyje taškai;
5. apskaičiuojame ryšio atsiradimo tikimybę.

Šitą algoritmą galima pritaikyti įvairiems tikslams. Vienas iš jų – Monte Carlo simuliacijoms. Pavyzdžiui, galima generuoti „atsitiktines“ atkarpas ir skaičiuoti ryšio susidarymo tikimybę kiekvienai iš jų, o po to įvertinti bendrą ryšio susidarymo tikimybę „atsitiktinai judantiems“ ligandams.

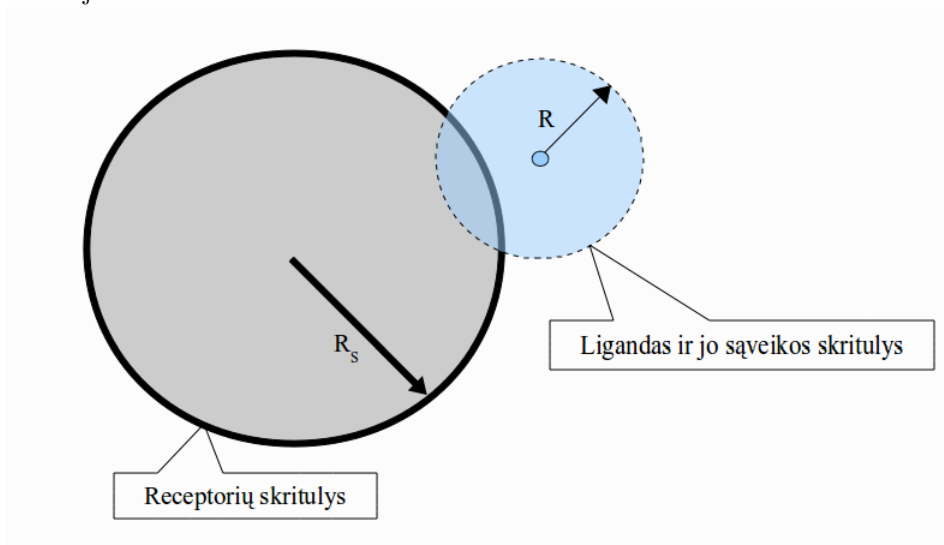
## Literatūra

- [1] J. Mathai Mammen, Seok-Ki Choi, and George M. Whitesides. Polyvalent Interactions in Biological Systems: Implications for Design and Use of Multivalent Ligands and Inhibitors. *Angewandte Chemie International Edition* Volume 37, Issue 20: 2754–2794, 1998
- [2] Meyer B. Jackson. *Molecular and Cellular Biophysics*. Cambridge University Press, 2006
- [3] Chinlin Guo and Herbert Levine. A statistical mechanics model for receptor clustering, *Journal of Biological Physics*, 26: 219–234, 2000
- [4] Lange K. *Applied Probability*. Springer-Verlag, New York, 2003

- [5] Benjamin T.Houseman, Milan Mrksich. Model Systems for Studying Polyvalent Carbohydrate Binding Interactions. Topics in Current Chemistry. 218: 1-44, 2002.
- [6] Klein P, Pawson T, Tyers M. Mathematical modeling suggests cooperative interactions between a disordered polyvalent ligand and a single receptor site. Curr Biol. 13(19):1669-78, 2003



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

