

# 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 asociuoti 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 koordinatas.

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.

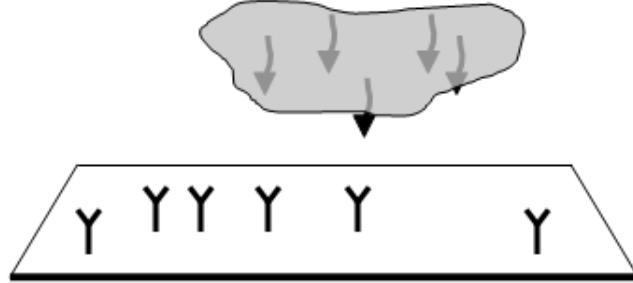
## 2 Receptorių plokštuma

### 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  $\lambda$ , visas sąveikas laikysime neadaptacinėmis.

**Teorema 1** *Tegul receptorių centrai išsidėstę plokštumoje pagal Puasono dėsnį su intensyvumu  $\lambda$ , 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  $\lambda$ , 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  $\lambda$ , 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 koku nors receptoriumi plokštumoje iki susidūrimo su plokštuma, yra  $\exp(-\lambda S_\alpha)$ , kur

$$S = S_1 + S_2 + S_3, \text{ kur } S_1 =$$

*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 ribujančių 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.,

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

Įstatę  $t$  į apskritimų lygtį, gauname po pertvarkimų gaubtinės – elipsės – lygtį:

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

kurią galima užrašyti taip:

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

### 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 pakankamai glodus paviršius, pavyzdžiui, klasės  $C^1$ , kurio vidų žymėsime  $B$ , o  $\delta B$  – patį paviršių. Reikalausime papildomai, kad bet kuri spindulio  $R$  sfera, kurios centras guli viduje  $B$  ir 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 pusašys yra didesnės už  $R$ .

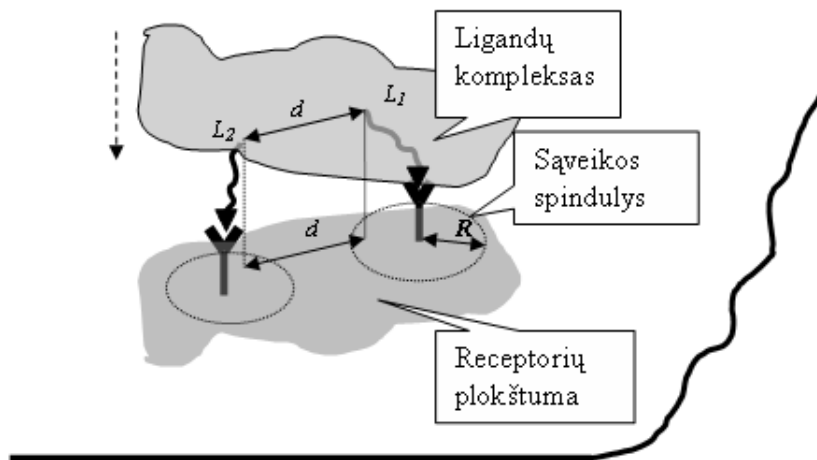
#### 3.1 Skaitinis ryšio susidarymo tikimybės skaičiavimo algoritmas

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:

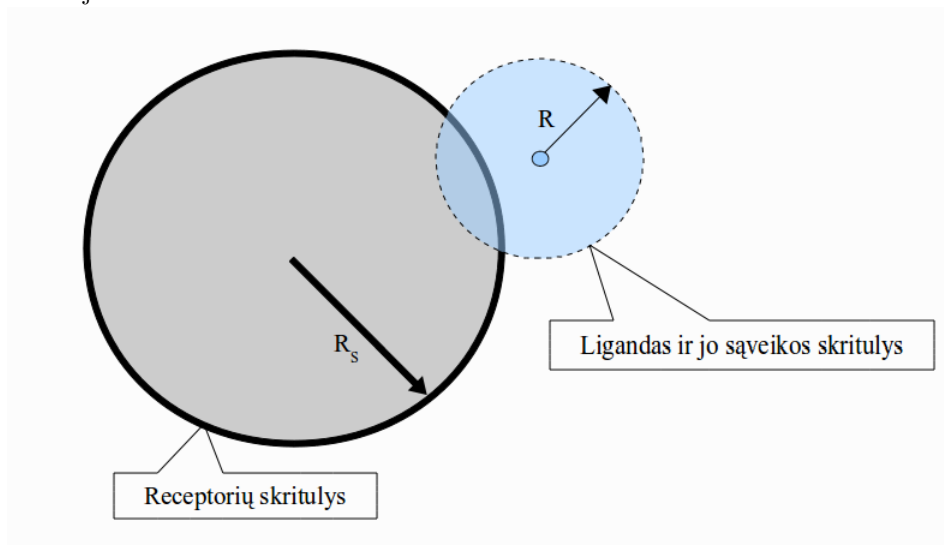
1. Sudarome paviršiaus  $B$  tinklėlį;
2. Tardami, kad ligandas juda nuo  $T_1$ , patikriname, ar jis kertą paviršių  $B$ . Jeigu taip – pereikiame tašką  $T_2$  į susikirtimo vietą;
3. Pasirenkame tinklėlio taškus, kurie nutolę nuo atkarpos  $T_1T_2$  ne daugiau, negu per sąveikos spindulį  $R$ ;

4. Įvertiname paviršiaus plotą, į kuri pateko parinkti praeitame žingsnyje taškai;
5. Apskaičiuojame ryšio atsiradimo tikimybę;

Šią 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.



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

