Kai kurie polivalentinių sistemų modeliavimo geometriniai aspektai, II dalis

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@mif.vu.lt

Santrauka. Šiame darbe nagrinėjami kai kurie polivalentinių sistemų modeliavimo geometriniai aspektai: ligandų ir receptorių sąveikos plokštumoje ir erdvėje

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

Įvadas

Šiame straipsnyje mes tęsiame kai kurių polivalentinių sąveikų geometrinių aspektų tirinėjimus. Polivalentinė sistema sudaryta iš dviejų tipo objektų, kurie vadinami receptorių ir ligandų kompleksais. Minėtoji sistema vadinama homogenine, jeigu bet kuris ligandas potencialiai gali sąveikauti, t.y. sudaryti ryšį, su bet kuriuo receptoriumi, priešingu atveju ją vadina nehomogenine. Sudarytų ryšių skaičius vadinamas valentingumu. Toliau mes naudojame tą pačią terminologiją kaip ir [**?**] arba [4].

Pagrindinis šio straipsnio tikslas – valentingumo įvertinimas kai kuriais polivalentinių sistemų atvejais. Polivalentinės sistemos analizuojamos [4], [1], [6],[5] darbuose Šiame darbe mes pateikiame ligando ir receptoriaus, receptorių paviršiaus, ligandų komplekso abstrakčius matematinius modelius, kurie gali būti panaudojami kai kurių polivalentinių sąveikų analizėje. Straipsnio pabaigoje pateikiame algoritmą, kuris gali būti panaudotas ryšio tarp judančio taškinio ligando ir receptorių paviršiaus susidarymo tikimybei įvertinti.

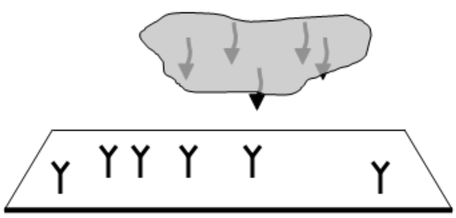
1 Apibrėžimai, matematiniai modeliai ir jų aprašai

Tarkime, kad turime dviejų rūšių sąveikaujančias daleles. Viena rūšis (pavyzdžiui, bakterija, organizmo ląstelė) turi savo paviršiuje ar jo dalyje tam tikrą skaičių aktyvių vietų, kurias vadinsime receptoriais. Matematiškai galima susieti 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 susiesime su taškų, kuriuos vadinsime ligando ar receptoriaus centrais, koordinatėmis. Šiame darbe mes postuluojame, kad jeigu atstumas tarp ligando ir receptoriaus centrų mažesnis, negu nurodytas vadinamasis sąveikos spindulys, tai tarp jų atsiranda ryšys. Ryšio centru vadinsime atitinkamo receptoriaus centro koordinates.

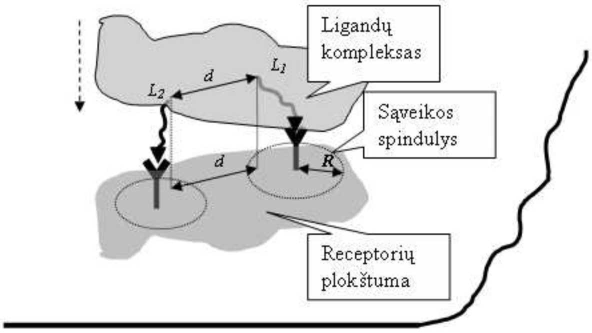
Šiame darbe nagrinėjame atvejį, kai dalelė su receptoriais yra pakankamai didelė, kad ją pačią ar jos dalį galėtume aproksimuoti tam tikru paviršiumi, pavyzdžiui, plokštuma, sfera, elipsoidu (žr. pav. 1). Kita dalelė – ligandų kompleksas – aprėžta plokštuminė sritis, kurioje yra N ligandų. Ignoruodami daugybę fizikinių reiškinių, nagrinėjame paprastą sąveikos modelį:

- vienas ligandas ar receptorius gali sudaryti ryšį atitinkamai tik su vienu receptoriumi ar ligandu;
- ligandų kompleksas juda tiesiu keliu taip, kad jo trajektorija arba kerta receptorių dalelės paviršių, arba yra pakankamai arti jos, kad būtų prasminga skaičiuoti ryšio tarp abiejų dalelių susidarymo tikimybę;
- iš visų N ligandų pirmas suformuoja ryšį tas, kurio atstumas iki artimiausio receptoriaus yra mažiausias ir neviršija sąveikos spindulio;
- 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. 2-e paveikslėlyje 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.



1 pav.: Receptorių plokštuma ir ligandų kompleksas.



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.

2 Receptorių plokštuma

2.1 Statusis kritimas

Tuo atveju, kai ligandų kompleksas labai mažas palyginus su receptorių paviršiumi, galima tą paviršių modeliuoti plokštuma ar jos dalimi. Pats paprasčiausias atvejis – ligandų kompleksas, kurio visi ligandai yra vienoje plokštumoje, lygiagrečioje receptorių plokštumai.Tarkime, kad ligandų kompleksas krenta ant receptorių plokštumos 90 laipsnių kampu. Nagrinėsime „standartinį“ receptorių išsidėstymą plokštumoje, kai jų centrai išsidėstę nepriklausomai vienas nuo kito pagal Puasono dėsnį (žr., pavyzdžiui, [3]) su intensyvumu λ: tikimybė, kad spindulio R skritulyje atsiras lygiai k receptorių, yra $\exp(-\lambda S_R)\frac{(\lambda S_R)^k}{k!}$, kur $S_R = \pi R^2$ – minėto skritulio plotas. 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 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 $(1 - \exp(-\lambda\pi R^2))^N$;*
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 $\binom{N}{k}\left(1 - \exp(-\lambda\pi R^2)\right)^k \exp(-(N-k)\lambda\pi R^2)$.*

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 tikimybė, kad visuose N nepersidengiančiuose skrituliuose atsiras bent po vieną receptorių, yra nepriklausomų įvykių tikimybių sandauga.

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 iš N galimų, 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.

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 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* $\exp(-\lambda S(A,B))$*, čia*

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

Įrodymas. Tiesiog reikia pastebėti, kad potencialiosios srities plokštumoje, kur gali susidaryti ryšys, plotas 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*,* $0 < \alpha < \pi/2$*. Tada tikimybė, kad ligandas nesudarys ryšio su kokiu nors receptoriumi iki susidūrimo su plokštuma, yra* $\exp(-\lambda S_\alpha)$*, čia*

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

Įrodymas. 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 koordinates $(0, 0, R)$, o B atitinkamai $(kR, 0, 0)$, t.y., trajektorija kerta Ox ašį. Atkarpą AB galima parametrizuoti taip:

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

čia $t \in [0, 1]$. Potencialioji sritis S_α, kurioje gali susidaryti ryšys, yra plokštumos Oxy skritulių , 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 įdėti. Iš tikrųjų, kai $R(0) = 0$, 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 $t \in [0, t_0)$, čia $t_0 = 1 - \frac{k}{\sqrt{k^2+1}} = 1 - \cos\alpha$.

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.,

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

Diferencijuodami pagal t, turime

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

t.y.,

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

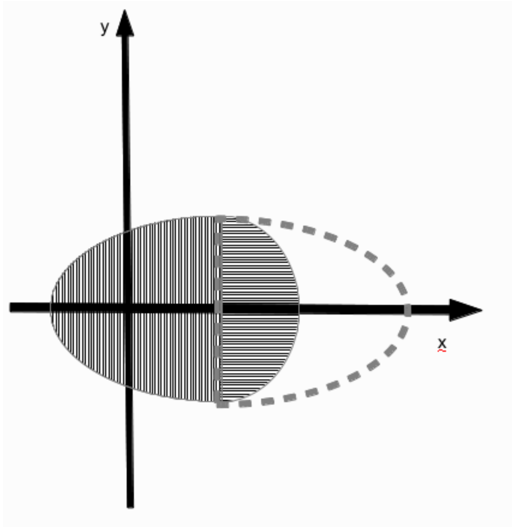
Įstatę t į apskritimų lygtį, gauname gaubtinės – elipsės lygtį:

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

kurią galima užrašyti taip:

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

Dabar nesunkiai gauname srities S_α plotą. Reikia paimti pusę minėtos elipsės ploto ir pridėti dar pusę spindulio R skritulio ploto (žr. 3 pav.).



3 pav.: Brėžinys teoremai 3. Sritis S_α sudaryta iš dviejų dalių: pusės elipsės ir pusės skritulio.

3 Bendras trimatis modelis: tikimybinio ryšių skaičiaus įvertinimo algoritmas

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

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

3.1 Skaitinis ryšio susidarymo tikimybės skaičiavimo algoritmas

Tarkime, kad paviršius δB duotas neišreikštine formule $F(x, y, z) = 0$. Judančio vienvalenčio taškinio ligando trajektorija tegul būna tiesės atkarpa T_1T_2, kurios galai žinomi iš anksto. Galime naudoti tokį algoritmą ryšio susidarymo tikimybei rasti.

1. Sudarome paviršių δB aproksimuojantį tinklelį. Vienas iš būdų sukurti paviršiaus tinklelį – pasinaudoti kokiu nors trianguliacijos algoritmu (dėl apibrėžimų žr., pavyzdžiui, [2]). Panaudodami paviršiaus δB savybes, konstruojame jos B aproksimaciją daugiasieniu, tenkinančiu savybes:

- kiekviena daugiasienio viršūnė priklauso δB;
- kiekviena jo siena – trikampis, kurio visi taškai nutolę nuo δB ne daugiau, negu nustatytas rėžis ϵ.

2. Tardami, kad ligandas juda nuo T_1, patikriname, ar jis kertą paviršių δB. 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. Tam galima panaudoti anksčiau pateiktas teoremas 2 ir 3, nes užtenka patikrinti ar atitinkama siena, t.y., trikampis, kertasi su atitinkama sritimi, kur gali susidaryti ryšys, to trikampio plokštumoje ir apskaičiuoti sankirtos plotą.

4. Sumuojame visus praeitame žingsnyje minėtus sankirtų plotus.

5. Apskaičiuojame ryšio atsiradimo tikimybę.

Šitą algoritmą galima pritaikyti įvairiems tikslams. Vienas iš jų – Monte Carlo simuliacijos. 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] Chinlin Guo and Herbert Levine. A statistical mechanics model for receptor clustering. *Journal of Biological Physics*, 26(3):219–234, 2000.

[2] De Loera J.A., Rambau J., and Santos F. *Triangulations. Structures for Algorithms and Application.* Springer-Verlag, 2010.

[3] Lange K. *Applied Probability.* Springer-Verlag, 2003.

[4] 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*, 37(20):2754–2794, 1998.

[5] Klein P, Pawson T, and Tyers M. Mathematical modeling suggests cooperative interactions between a disordered polyvalent ligand and a single receptor site. *Curr Biol.*, 13(19):1669–1678, 2003.

[6] Benjamin T.Houseman and Milan Mrksich. Model systems for studying polyvalent carbohydrate binding interactions. *Topics in Current Chemistry*, 218(1):1–44, 2002.

Summary

Some geometric aspects of polyvalent systems modeling

I.Grinis, F. Ivanauskas and G.Stepanauskas
In this paper we consider the interaction of ligands and receptors on the plane and in the space
Keywords: polyvalent interactions, receptors, ligands, polyvalent systems, mathematical modeling