

## МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ОБРАЗОВАНИЯ КЛАСТЕРОВ РЕЦЕПТОРОВ ПРОИЗВОЛЬНОГО РАЗМЕРА

Гарсон Дасгупта А.К., Свешникова А.Н.

Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова  
ул. Ленинские горы, 1, г. Москва, 119991, РФ; e-mail: andreigarzondk@gmail.com  
Поступила в редакцию: 26.07.2019

**Аннотация.** Процесс кластеризации рецепторов при связывании с лигандом играет важную роль в процессе ответа клетки на сигнал и может быть связан как с активацией внутриклеточных процессов, так и с конформационными перестройками в молекуле рецептора, что приводит к изменению аффинности молекул рецепторов друг к другу. Повышение локальной концентрации рецепторов влияет на связывание лиганда и, как следствие, на весь дальнейший сигнальный путь. Так как кинетика кластеризации рецепторов управляет скоростью ответа клетки на активатор, необходимо провести теоретическое исследование возможных механизмов этого процесса. В работе исследуется процесс кластеризации рецепторов в наиболее общем случае. Были построены компьютерные модели разной сложности, отражающие гипотезу о изменении аффинности рецепторов друг к другу при связывании с лигандом. Валидация компьютерной модели проводилась по опубликованным данным о кластеризации рецепторов GPIIb/IIIa на поверхности тромбоцита [1]. В работе показано, что кластеризация приводит к такому стационарному распределению кластеров, которое обеспечивает их максимальную локальную концентрацию. Так же было показано, что упрощенная модель позволяет описать процесс без потери точности, что дает возможность использования её в более сложных моделях.

**Ключевые слова:** кластеризация, рецепторы, математическое моделирование.

Формирование кластера рецепторов происходит из-за присоединения или отсоединения отдельных рецепторов или кластеров с кластерами меньшего размера. Похожий механизм обнаружен в ряде других процессов, таких как агрегация и полимеризация.

Различия между кластеризацией, агрегацией и полимеризацией вытекают из размерности этих процессов. Агрегация считается наиболее общим случаем. Существует много подходов для описания процессов агрегации и кластеризации. Основным и наиболее широко используемым является решение уравнения Смолуховского [2]. Чтобы получить теоретическое предсказание о распределении агрегатов по размерам, нужно решить уравнение с использованием соответствующих методов, требующих достаточно вычислительной мощности.

Другой часто используемый подход - это модели клеточных автоматов. Клеточные автоматы – это дискретные модели с определенным набором правил для временной эволюции. Этот подход может быть одним из наиболее точных, но из-за продолжительности и масштаба реакций для его решения требуется неоправданно большое вычислительное время, как и в случае подхода Смолуховского.

Одним из самых простых подходов, наиболее часто используемых для полимеризации, являются модели, основанные на законе действующих масс [3]. Этот подход основан на том, что скорость взаимодействия двух химических реагентов прямо пропорциональна их концентрации в реакционной системе, а достижимое состояние химического равновесия зависит от скоростей прямой и обратной реакций. Для описания процесса достаточно решить систему дифференциальных уравнений, используя известные методы.

### МОДЕЛИРОВАНИЕ

Так как механизмы кластеризации до конца не изучены, то были построены различные математические модели для описания данного процесса.

Для простоты предположим, что взаимодействие частиц друг с другом является простой обратимой реакцией. Поэтому построенные модели были основаны на законе действующих масс и состоят из набора дифференциальных уравнений. Все системы являются системами конечного числа частиц. В начальный момент времени все системы состоят только из свободных одиночных частиц.

Модели были построены в среде Python 2.7 и COPASI. Валидация и подбор параметров осуществлялся с помощью методов, включенных в данные программы, а именно с помощью алгоритма Левенберга — Марквардта и с помощью метода роя частиц.

**Модель I.** Экспериментальные и теоретические результаты, приведенные в [4], показывают, что кластеризация рецепторов на поверхности клетки происходит в основном из-за прикрепления и открепления отдельных рецепторов или димеров. Следовательно, мы предполагаем, что это единственно возможные процессы в нашей системе.

Кластер рецепторов не может расти до бесконечно больших размеров, что связано с силами взаимодействия рецепторов друг с другом и ограниченностью мембраны. Учитывая все вышечисленные условия, составим систему уравнений, описывающую рассматриваемый процесс:

$$\frac{dp}{dt} = -k_1 p \sum_{i=1}^{N-1} [i] + k_{-1} \left( \sum_{i=2}^N [i] + [2] \right)$$

$$\frac{d[2]}{dt} = -k_2 [2] \sum_{i=1}^{N-2} [i] + k_{-2} \left( \sum_{i=3}^N [i] + [4] \right)$$

...

$$\frac{d[j]}{dt} = k_1 ([j-1][p] - [j][p]) + k_{-1} ([j+1] - [j]) + k_2 ([j-2][2] - [j][2]) + k_{-2} ([j+2] - [j])$$

где  $p$  описывает концентрацию одиночных рецепторов;  $[i]$  – концентрацию кластеров размера  $i$ ;  $k_1$  – вероятность присоединения одиночного рецептора к кластеру;  $k_{-1}$  – отсоединение одиночного рецептора от кластера;  $k_2$  – вероятность присоединения димера к кластеру;  $k_{-2}$  – отсоединение димера от кластера;  $N$  – максимально возможный размер кластера. Данная система состоит из  $N$  дифференциальных уравнений, каждое из которых описывает динамику изменения концентрации кластеров соответствующего размера.

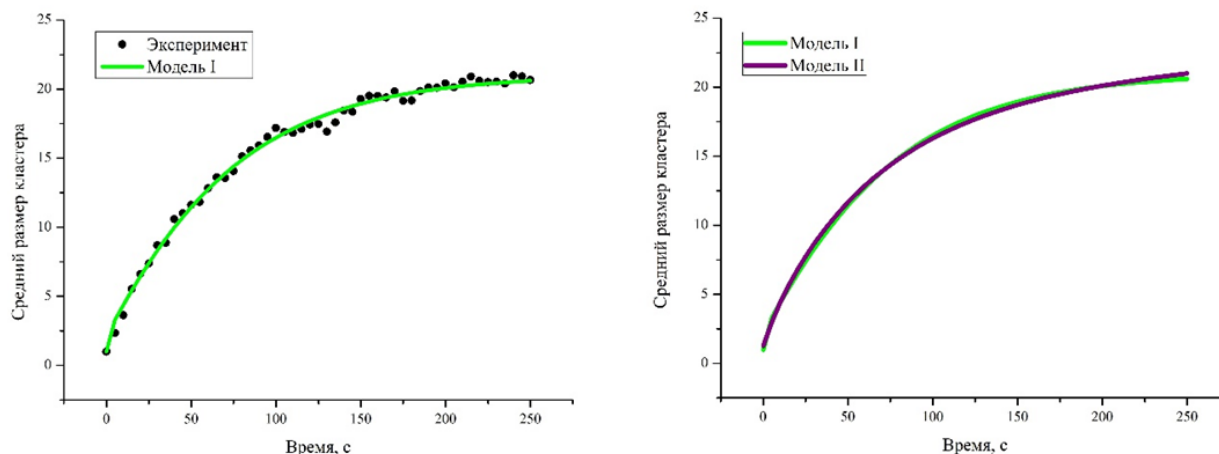
**Модель II.** Оказывается, что модель кластеризации в первом приближении может быть упрощена и сведена к системе, которая состоит только из двух дифференциальных уравнений. Пренебрегая различиями в кластерах и, следовательно, их распределением по размерам, мы можем обозначить концентрацию кластеров только через одну переменную, не учитывающую количество рецепторов в кластере. Следующие уравнения описывают получившуюся систему:

$$\frac{dp}{dt} = -k_1 np - 2k_2 p^2 + k_{-1} n,$$

$$\frac{dn}{dt} = k_2 p^2 - k_{-2} n^2 + k_3 n,$$

где  $p$  описывает концентрацию одиночных рецепторов,  $n$  – концентрацию агрегатов,  $k_2$  – вероятность образования кластера из двух одиночных,  $k_{-1}$  – вероятность присоединения рецептора к кластеру,  $k_{-2}$  – вероятность отсоединения одиночного рецептора от кластера,  $k_3$  – вероятность образования кластера из двух других и  $k_3$  – вероятность распада кластера на два других.

В результате работы была произведена валидации обеих модели по данным о кластеризации рецептора GPVI на поверхности тромбоцита. Обе модели в точности описали экспериментальные данные (рис. 1).



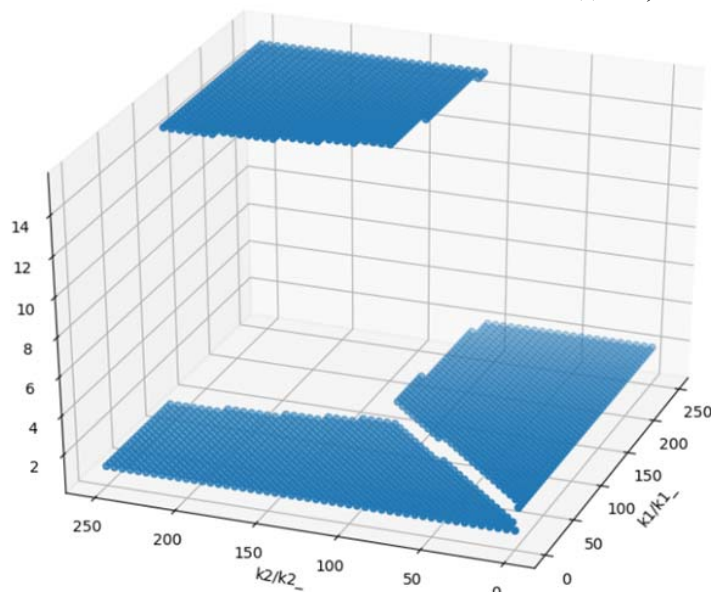
**Рисунок 1.** Простая модель соответствует экспериментальной кривой среднего размера кластеров для кластеризации GPVI на поверхности мембраны тромбоцитов. Упрощение общей модели не влияет на точность аппроксимации

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ВЫВОДЫ

Анализ модели кластеризации показал, что процесс имеет следующие характерные особенности:

- 1) Кластеризация рецепторов является необратимым процессом.
- 2) Стационарное состояние определяется не параметрами, а их соотношениями  $k_2/k_{-2}$ ,  $k_1/k_{-1}$ , которые представляют собой коэффициент ассоциации соответствующих реакций. Параметры сами по себе характеризуют время, необходимое для достижения этого стационарного состояния.
- 3) Есть только 3 типичных стационарных состояния: некластеризованное, в основном димерное и состояние полной кластеризации (рис. 2).

Таким образом, в предположении изменения аффинности кластеризация приводит к такому стационарному распределению кластеров, которое обеспечивает их максимальную локальную концентрацию. Использование упрощенной модели II дает возможность быстрой оценки параметров кластеризации и возможность использования в качестве составной части более сложных моделей, благодаря её простоте.



**Рисунок 2.** Размер преобладающих кластеров в стационарном состоянии. Показано, что существует только 3 типичных стационарных состояния, которые зависят от  $k_2/k_{-2}$ ,  $k_1/k_{-1}$ . Данные получены для модели кластеризации с ограничением максимального размера  $N = 15$

#### Список литературы / References:

1. Poulter N.S., Pollitt A.Y., Owen D.M., Gardiner E.E., Andrews R.K., Shimizu H., Jung S.M. Clustering of glycoprotein VI (GPVI) dimers upon adhesion to collagen as a mechanism to regulate GPVI signaling in platelets. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2017, vol. 15, no. 3, pp. 549-564. DOI: 10.1111/jth.13613.
2. Odriozola G., Schmitt A., Callejas-Fernández J., Martínez-García R., Leone R., Hidalgo-Álvarez R. Simulated reversible aggregation processes for different interparticle potentials: The cluster aging phenomenon. *Journal of Physical Chemistry B*, 2003, vol. 107, no. 10, pp. 2180-2188. DOI: 10.1021/jp0262160.
3. Lahiri S., Wang Y., Esposito M., Lacoste D. Kinetics and thermodynamics of reversible polymerization in closed systems. *New Journal of Physics*, 2015, vol. 17, no. 8. DOI: 10.1088/1367-2630/17/8/085008.
4. Choquet D., Triller A. The role of receptor diffusion in the organization of the postsynaptic membrane. *Nature Reviews Neuroscience*, 2003, vol. 4, no. 4, pp. 251-265. DOI: 10.1038/nrn1077.

**MATHEMATICAL MODEL OF THE FORMATION OF CLUSTERS OF RECEPTORS  
OF ARBITRARY SIZE****Garzon Dasgupta A.K., Sveshnikova A.N.**

Moscow State University

*Leninskie gory str., 1, Moscow, 119991, Russia; e-mail: andreigarzondk@gmail.com*

**Abstract.** The process of receptor clustering upon binding to the ligand plays an important role in the process of cell response to the signal, which can be associated with the activation of intracellular processes, as well as with conformational rearrangements in the receptor, which lead to a change in the affinity of the receptor molecules to each other. Increasing the level of local reception affects ligand binding. The process of receptor clustering controls the rate of cell response to the activator. The aim of this work is to study the clustering of receptors in the most general case. Computer models of varying complexity were constructed, reflecting the hypothesis of a change in receptor affinity for each other when linked to a ligand. Validation of computer models was carried out according to published data on the clustering of GPVI receptors on the platelet surface. As a result of the work, it was shown that the stationary state in the system can be either trivial or the state of maximum clustering, when most of the receptors are in clusters of the largest size. The simplified model describes the process without loss of accuracy, that allows to use it in more complex models.

**Key words:** *clustering, receptor, mathematical modelling.*