

# Antigén-antitest reakciók modellezése és alkalmazás az ELISA immunkémiai vizsgálatban

Készítette: Fedorszki Ádám

Témavezető: Pfeil Tamás

Alkalmazott Analízis és Számításmatematikai Tanszék

Budapest, 2022



- 1 Bevezetés
- 2 Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén
- 3 Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és oldott antigén esetén
- 4 Numerikus szimulációk
- 5 Irodalomjegyzék

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén

Jelölések, ahol  $i = 1, \dots, n$ :

- $[Ab_i Ag]$ : az antigén-antitest komplex felszíni koncentrációja az idő függvényében.
- $[Ab_i]$ : a szabad antitestek konstans koncentrációja.
- $[Ag]$ : a szabad antigén felszíni koncentrációját jelöli, mint a  $t$  idő függvényét.
- $[Ag]_{\mathcal{T}}$ : az antigén kezdeti felszíni koncentrációja.
- $k_{a_i}, k_{d_i}$ : a reakció  $n$  asszociációs, illetve disszociációs reakciósebességi állandója.

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén

Az immunkomplex képződés dinamikáját poliklonális oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén az alábbi differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d[Ab_1Ag]}{dt} &= k_{a_1}[Ab_1][Ag] - k_{d_1}[Ab_1Ag] \\ &\vdots \\ \frac{d[Ab_nAg]}{dt} &= k_{a_n}[Ab_n][Ag] - k_{d_n}[Ab_nAg] \end{aligned} \right\}.$$

Érvényes az anyagmegmaradási egyenlet:

- $[Ag] = [Ag]_T - \sum_{i=1}^n [Ab_iAg].$

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén

A folyamatot lineáris differenciálegyenlet-rendszer írja le, melynek speciális alakú a mátrixa:

$$A = \begin{pmatrix} -k_{a_1}[Ab_1] - k_{d_1} & -k_{a_1}[Ab_1] & \dots & -k_{a_1}[Ab_1] \\ -k_{a_2}[Ab_2] & -k_{a_2}[Ab_2] - k_{d_2} & \dots & -k_{a_2}[Ab_2] \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ -k_{a_n}[Ab_n] & -k_{a_n}[Ab_n] & \dots & -k_{a_n}[Ab_n] - k_{d_n} \end{pmatrix}.$$

A sajátértékei mind negatív valósak. [1]

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és oldott antigén esetén

Jelölések, ahol  $i = 1, \dots, n$ :

- $[Ab_i Ag]$ : az  $i$ . típusú komplex koncentrációja az idő függvényében.
- $[Ab_i]$ : az  $i$ . szabad antitest klónok koncentrációja.
- $[Ag]$ : a szabad antigének koncentrációja.
- $k_{a_i}, k_{d_i}$ : a reakció asszociációs, illetve disszociációs reakciósebességi állandója.

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és oldott antigén esetén

Az immunkomplex képződés dinamikáját poliklonális oldat és oldott antigén esetén az alábbi differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d[Ab_1Ag]}{dt} &= k_{a_1}[Ab_1][Ag] - k_{d_1}[Ab_1Ag] \\ &\vdots \\ \frac{d[Ab_nAg]}{dt} &= k_{a_n}[Ab_n][Ag] - k_{d_n}[Ab_nAg] \end{aligned} \right\}.$$

Az anyagmegmaradási egyenletek pedig:

- $[Ab_i]_{\mathcal{T}} = [Ab_i] + [Ab_iAg]$ , ahol  $i = 1, \dots, n$ .
- $[Ag]_{\mathcal{T}} = [Ag] + \sum_{i=1}^n [Ab_iAg]$ .

# Az immunkomplex képződés dinamikája poliklonális oldat és oldott antigén esetén

Az immunkomplex képződés dinamikáját poliklonális oldat és oldott antigén esetén az alábbi differenciálegyenlet-rendszer írja le:

$$\left. \begin{aligned} \frac{d[Ab_1Ag]}{dt} &= k_{a_1} \left( [Ab_1]_T - [Ab_1Ag] \right) \left( [Ag]_T - \sum_{i=1}^n [Ab_iAg] \right) - k_{d_1} [Ab_1Ag] \\ &\vdots \\ \frac{d[Ab_nAg]}{dt} &= k_{a_n} \left( [Ab_n]_T - [Ab_nAg] \right) \left( [Ag]_T - \sum_{i=1}^n [Ab_iAg] \right) - k_{d_n} [Ab_nAg] \end{aligned} \right\}.$$



# Az immunkomplex képződés dinamikájának vizsgálata poliklonális oldat és oldott antigén esetén

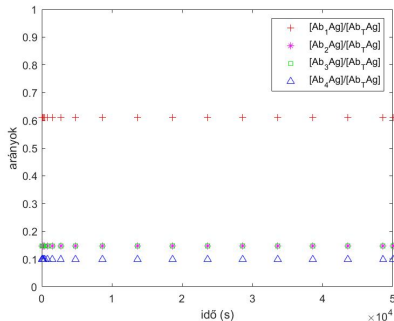
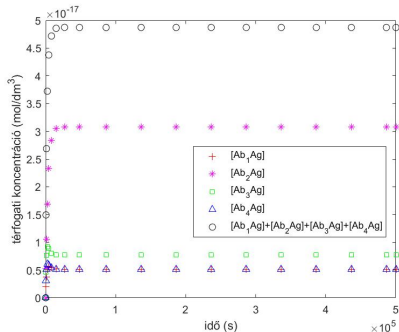
- A differenciálegyenlet-rendszer nemlineáris.
- Az immunológiailag értelmes pontok halmaza pozitív invarianciája. (Bizonyítás: elemi úton.)
- Az egyetlen immunológiailag értelmes egyensúlyi pont van. (Bizonyítás: két részből áll, az egyik elemi, a másikban a Brouwer-fixponttételt is kellett alkalmazni.)
- Az egyensúlyi összes komplex koncentrációjára az alábbi egyenletet kaptuk:

$$s^2 - ([Ab]_T + [Ag]_T) s - \sum_{i=1}^n K_{D_i} [Ab_i]_T \left( 1 - \frac{K_{D_i}}{[Ag]_T - s + K_{D_i}} \right) + [Ab]_T [Ag]_T = 0,$$

$$\text{ahol } s = \sum_{i=1}^n [Ab_i Ag]_e.$$

# Numerikus szimulációk

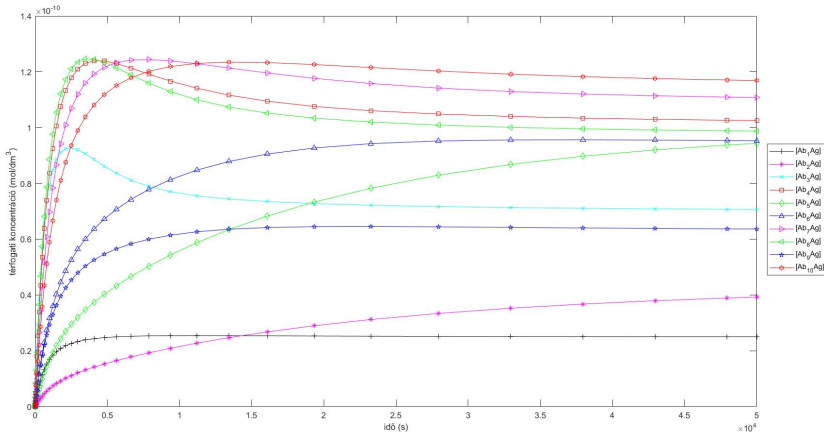
Számos kisebb klónszámú szimulációt hajtottunk végre, és azt tapasztaltuk, hogy azonos disszociációs reakciósebességi állandók esetén a komplex koncentrációk aránya állandó. Ez a szimuláció az immunkomplex képződés dinamikáját írja le négy klónt tartalmazó oldat és felszínre kinyomtatott antigén esetén. A négyféle disszociációs reakciósebességi állandók egyenlőek.







Az ábrán  $[Ab_TAg] = [Ab_1Ag] + [Ab_2Ag] + [Ab_3Ag] + [Ab_4Ag]$ .

A poliklonális oldat és oldott antigén esetén fennálló modellhez egy 10 klónból álló reális szimulációt készítettünk. A modellben szereplő reakció asszociációs, illetve disszociációs reakciósebességi állandóit egy kísérletes cikk [2] alapján választottuk és lognormális eloszlásúnak találtuk. Ezt az eredményt vártuk, mivel a reakciósebességi állandókat és a disszociációs egyensúlyi állandót egy korábbi kísérletes cikkben [3] lognormálisnak igazolták.

# Numerikus szimulációk



-  T. Pfeil, B. Herbály, A linear model for polyclonal antibody-antigen reactions, *Math. Comput. Simul.* 198, 20-30, 2022.
-  Danlin Yang, Ajit Singh, Helen Wu, Rachel Kroe-Barrett, Comparison of biosensor platforms in the evaluation of high affinity antibody-antigen binding kinetics, *Analytical Biochemistry* 508 (2016) 78-96.
-  Tine Rugh Poulsen, Allan Jensen, John S. Haurum, and Peter S. Andersen, *The Journal of Immunology* (2011) 187 (8): 4229–4235.
-  Erdei Anna, Sármay Gabriella, Prechl József, *Immunológia*, Medicina Könyvkiadó Zrt., Budapest, 2012.

# Köszönöm a figyelmet!