

УДК 543.068.8

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ КАК СРЕДСТВО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ И ОПТИМИЗАЦИИ ИММУНОХРОМАТОГРАФИЧЕСКОГО АНАЛИЗА

Д.В. Сотников, Жердев А.В, Б.Б. Дзантиев

*Институт биохимии им. А.Н. Баха, Федеральный исследовательский центр «Фундаментальные
основы биотехнологии, РАН, Москва, Россия*

Иммунохроматографический анализ (ИХА) основан на движении жидкой пробы вдоль мембран, формирующих тест-полоску, под действием капиллярных сил, которое приводит к последовательному взаимодействию реагентов, нанесенных на разных участках мембран, и формированию специфических комплексов. Благодаря включению в состав рецепторных молекул окрашенного маркера данные комплексы проявляются в виде окрашенных полос.

Возможность определения целевых аналитов за 10–15 минут в одну стадию в пробах сложного состава сделала ИХА наиболее распространенным средством анализа во внелабораторных условиях. Однако теория функционирования таких систем разработана только для немногих частных случаев. Это связано, прежде всего, со сложностью учета влияния множества факторов на результаты анализа. Существующие аналитические модели ограничиваются рассмотрением кинетики протекающих в системе процессов в равновесных условиях, что для такого экспрессного метода анализа в большинстве случаев неправомерно, так как реакции не успевают приблизиться к равновесию. Учет неравновесности условий протекания реакций требует создания более корректных аналитических моделей, в настоящее время отсутствующих.

В нашей работе были созданы нечисленные модели иммунохроматографического анализа в неравновесных условиях. Для получения такой модели было предложено использовать приближение необратимой реакции. Поскольку иммунохроматографический анализ является экспрессным методом (продолжительность 10–15 мин), а иммунное взаимодействие высокоаффинно (равновесие сильно

смещено в сторону образования комплекса), то в большинстве случаев за время анализа успевает диссоциировать лишь небольшая доля иммунных комплексов и предложенное приближение выполняется с высокой точностью. Критерий применимости такой модели: кинетическая константа диссоциации иммунного комплекса должна быть меньше 10^{-4} 1/с. Большинство взаимодействий антиген-антитело удовлетворяют данному критерию.

Предложенный подход был применен для создания математических моделей иммунохроматографического анализа в «сэндвич» и конкурентном форматах анализа, а также позволил впервые разработать модель иммунохроматографии в формате серодиагностики (определения специфических антител в крови). Предлагаемые модели могут стать эффективными инструментами для оценки влияния различных факторов на аналитические параметры иммунохроматографического анализа и прогнозирования общих закономерностей функционирования тест-систем.

Сравнение предложенных решений с описанными в литературе равновесными моделями ИХА [1, 2] показывает, что, что предложенные нами неравновесные модели подтверждают некоторые выводы равновесных моделей. В частности, подтверждается линейное повышение сигнала при повышении концентрации рецептора в аналитической зоне, а также вывод о возможности управления чувствительностью анализа за счет изменения концентрации маркера, конъюгированного со специфическими связывающими молекулами. В то же время предложенные нами модели позволяет оценить влияние на характеристики анализа большего набора параметров, например, кинетических констант ассоциации-диссоциации. Помимо этого, оценить влияние временных параметров можно только в неравновесных условиях. Таким образом, предложенные модели обладают более широким функционалом по сравнению с описанными ранее.

Исследования проведены при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант 18-33-01048 мол_а).

ЛИТЕРАТУРА

- Qian S., Bau H.H., A mathematical model of lateral flow bio-reactions applied to sandwich assays // Anal. Biochem., 2003. 322(1): p. 89–98.
Qian S.Z., Bau H.H., Analysis of lateral flow bio-detectors: competitive format // Anal. Biochem., 2004. 326: p. 211–224.