

# 生物分子间二维与三维反应动力学的比较研究<sup>1)</sup>

李宝霞 龙勉

(中国科学院力学研究所国家微重力实验室, 北京 100080)

生物大分子间反应可分为二维和三维反应。根据描述二维反应动力学的概率动力学模型, 可以设计实验来测定分子间二维反应动力学, 例如微吸管实验 (Micropipette)<sup>[1]</sup>、光镊 (Optical Trap) 实验、原子力显微镜 (AFM) 实验等; 上述方法较复杂, 难以掌握, 一般只用于实验室研究。基于表面等离子体共振技术的生物传感器<sup>[2-4]</sup>是成熟的、商业化测定三维反应动力学方法, 这种方法比较简单, 易于掌握, 已经广泛应用于药物的设计、筛选和评价。二维和三维反应在生理上都很重要, 但是在体条件下大部分的生理现象和过程是二维反应介导。此外制药设计也需要二维反应动力学信息。目前生物大分子间二维和三维反应动力学过程之间的本构关系还不完全清楚, 两者间的定量关系还没有建立, 而且二维、三维反应动力学的测定仍然未能基于同一技术实现。

以 BSA 和其单克隆抗体作为模型蛋白, 建立了将三维反应测量技术——表面等离子体共振技术——用于测定二维反应动力学的方法, 从而将二维、三维反应动力学的测定统一于相同的技术。实验中, 将抗原分子包被到载体 (红细胞<sup>[5]</sup>、玻璃小球或脂质体) 表面, 抗原分子与芯片表面所固定的抗体分子间的反应将介导载体结合在芯片表面。实时记录反应过程中与结合量正相关的 RU 值随时间的变化曲线, 并且通过建立 RU 值与载体结合数量之间的定量关系, 可以得到载体在芯片上结合量随时间的变化曲线, 从而反映二维反应动力学过程。

载体在芯片上的结合是由 BSA-抗体间二维反应所介导的。假设每个载体与芯片的结合是独立事件, 不受其它载体的影响, 那么反应过程中芯片上结合  $n$  个载体的概率  $p_n$  可以用单个载体结合概率  $P_a$  的二项式分布来表示:  $p_n = \binom{N}{n} P_a^n (1 - P_a)^{N-n}$ , 其中  $N$  为芯片上可结合载体的最大数量。单个载体的结合概率  $P_a$  可以用二维反应动力学的小概率动力学模型<sup>[6]</sup>来描述。根据反应过程中得到的载体结合数量  $p_n$  推得  $P_a$ , 利用小概率动力学模型拟合  $P_a$  得到二维反应动力学参数。

三维反应实验中, 利用表面等离子体共振技术的生物传感器测得了 BSA 和其单克隆抗体的三维反应动力学参数。二维实验中, 采用红细胞和微珠作为载体, 测得了三个实验参数——抗体面密度、抗原面密度、载体流速对于载体结合数量以及载体结合速率的影响。二维结果的分析及其与三维结果的比较将会促进对生物分子二维和三维反应动力学过程间本构关系的理解, 以及二维和三维动力学参数间定量关系的建立。

## 参 考 文 献

1. 龙勉. 《生物力学最新进展》. 2001. 17~25
2. Quinn JG, O'kenney R. *Analytical Biochemistry*. 2001. 290:36~46
3. Myszka DG. *Journal of Molecular Recognition*. 1999. 12: 279~284
4. Gomes P, Andreu D. *Journal of Immunological Methods*. 2002. 259:217~230
5. Kofler R, Wick G. *Journal of Immunological Methods*. 1977. 16: 201~209
6. 朱承. 《生物力学最新进展》. 2001. 31~46

<sup>1)</sup> 国家自然科学基金项目 (10332060/30225027/ 10128205)、中国科学院知识创新工程项目 (KJCX2-SW-L06) 和中国科学院力学所创新领域前沿项目的支持