

分批投料模式下非等活性抗体-抗原体系 凝胶化区域的动态 Monte Carlo 模拟

张子茹¹, 李江涛¹, 顾芳¹, 王海军^{1,2,3}

(1. 河北大学化学与材料科学学院, 2. 河北省化学生物学重点实验室,
3. 药物化学与分子诊断教育部重点实验室, 保定 071002)

摘要 通过动态 Monte Carlo 模拟方法对兼具多批次反应和非等活性的抗体-抗原体系的凝胶化区域进行了研究. 模拟不同投料次数和非等活性条件下的 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系, 给出了临界反应程度与基团(抗原表位和抗体对位)摩尔比之间的变化关系. 在此基础上, 进一步计算了不同条件下相邻批次间的临界反应程度增量, 从而明确了抗体-抗原体系的等价区为 1~1.5. 研究表明, 当体系中大尺寸抗体-抗原复合物的生长占据主导地位时, 等价区内各批次间的临界反应程度增量基本一致, 因此相应各批次的凝集反应均可用于免疫应答的定量分析. 如果体系中以小尺寸复合物的生长为主, 则各批次的凝集反应仅可进行定性或半定量的免疫测试. 本文旨在揭示相关因素对体系凝胶化进程的调控机制, 为精准研究抗体和抗原分子的生物活性、免疫性的定量评价及药物靶向治疗提供可借鉴的理论线索.

关键词 抗体-抗原复合物; 凝胶化区域; 分批投料; 非等活性; 动态 Monte Carlo 模拟

中图分类号 O631 文献标志码 A doi: 10.7503/cjcu20250231

Kinetic Monte Carlo Simulation of the Gelation Regions of Semi-batch Nonequal Reactive Antibody-Antigen Systems

ZHANG Ziru¹, LI Jiangtao¹, GU Fang^{1*}, WANG Haijun^{1,2,3*}

(1. College of Chemistry and Material Science, 2. Chemical Biology Key Laboratory of Hebei Province,
3. Key Laboratory of Medicinal Chemistry and Molecular Diagnosis, Ministry of Education,
Hebei University, Baoding 071002, China)

Abstract A kinetic Monte Carlo simulation is performed to investigate the gelation regions for the antibody-antigen system of $[Ag]_3-[Ab]_2$ type, involving the semi-batch and nonequal reactivity. Specifically, the gelation regions consisting of critical and maximum conversions for various molar ratios of epitopes to paratopes are presented. Furthermore, the increments of critical conversions between two successive feedings are obtained to determine the equivalent zone, which ranges from 1 to 1.5 for the present system. It is shown that when the growth of antibody-antigen complexes of larger sizes takes priority, the smallest variance in the increments of critical conversions can be found. These results signify that the agglutination reactions under the semi-batch mode can be employed to the quantitative analysis of the immune responses. Conversely, if the growth of complexes of small sizes dominates in the system, then the corresponding agglutination reactions are only suitable for qualitative immunoassay. An attempt was made to elucidate the impacts of relevant factors on the gelation process of the system, thereby providing useful clues

收稿日期: 2025-08-21. 网络首发日期: 2025-11-04.

联系人简介: 顾芳, 女, 博士, 副教授, 主要从事高分子凝聚态理论方面的研究. E-mail: fangu@hbu.edu.cn

王海军, 男, 博士, 教授, 主要从事高分子凝聚态理论方面的研究. E-mail: whj@hbu.edu.cn

基金项目: 河北省中央引导地方科技发展资金(批准号: 236Z7601G)和河北大学多学科交叉研究项目(批准号: DXK202112)资助.

Supported by the Central Guidance on Local Science and Technology Development Fund of Hebei Province, China(No.236Z7601G) and the Interdisciplinary Research Program of Natural Science of Hebei University, China(No.DXK202112).

for a quantitative immunoassay and relevant targeted drug therapies.

Keywords Antibody-antigen complex; Gelation region; Semi-batch; Nonequal reactivity; Kinetic Monte Carlo simulation

在生物免疫反应过程中, 抗体对位(Paratope)和抗原表位(Epitope)之间可以通过特异性结合而产生抗体-抗原复合物^[1], 进而导致抗体-抗原分子的凝集反应. 通常, 依据抗体和抗原的价性(抗体对位和抗原表位的数目)差异, 抗体-抗原复合物可以呈现出线性、支化和网络结构^[2], 相应的免疫反应和生物效用评价亦彼此有别. 通过抗体-抗原复合物可进一步表征抗体和抗原的亲合力(Affinity)及亲合力(Avidity)^[3,4]: 前者主要表征抗体对位与抗原表位之间的结合能力, 与抗体-抗原复合物的平衡浓度直接相关; 后者主要表征抗体-抗原分子间的结合能力, 与抗体和抗原的价性、热力学条件以及体系的化学组成有关. 实际上, 相关的临床免疫检测往往基于多价抗体-抗原作用所致的凝集反应而进行^[5-7], 且为了获得抗体和抗原的活性评价, 研究人员通常需要进行多批次凝集反应测试, 从而使得间歇反应模式下的抗体-抗原作用备受关注^[8-10].

研究表明, 抗体-抗原复合物与共缩聚反应中支化高分子的生长过程十分相似^[11-18], 因而利用共缩聚反应理论研究抗体-抗原作用的工作覆盖多个角度. 相应地, 抗体-抗原的凝集反应也被归属于溶胶-凝胶转变过程^[17-21]. 在以往的研究中, 通常采用等活性和忽略内环化的近似^[4,22,23]来获得表征体系平均物理量的解析形式. 然而, 鉴于抗体-抗原作用受动力学和热力学因素的影响显著, 抗体-抗原复合物的形成通常表现为非等活性的生长过程^[16,17,24,25]. 此时, 需利用合适的方法来研究非等活性对体系平衡特征的影响. 此外, 为了避免单次高浓度抗原输入所致的不良反应, 在临床的免疫测试中通常采用分批输入的策略. 结果表明, 通过动态控制抗原的输入量与时机可有效地增强免疫效应并提升检测灵敏度^[8-10].

为了研究更符合实际的抗体-抗原作用过程, 本文通过动态 Monte Carlo 模拟方法^[26-28]研究了分批投料模式下抗体-抗原复合物的生长过程, 考察了非等活性和多批次性对抗体-抗原体系凝胶化区域的影响.

1 分批投料模式下的 Monte Carlo 模拟算法及其校验

假设体系中价性为 g 的抗原(记为 $[Ag]_g$)和价性为 b 的抗体(记为 $[Ab]_b$)的分子数分别为 N_g 和 N_b , 若以 $C_{m,l}$ 表示由 m 个抗原分子和 l 个抗体分子形成的复合物, 则其生长过程可表示为



相应地, 若以 $P_{m,l}$ 代表 $C_{m,l}$ 的数目, 则描述抗体-抗原复合物形成的微分动力学方程可以写作^[23,29]

$$\frac{dP_{m,l}}{dt} = -\sum_{i,j} k_{m,l;i,j} \Omega_{i,j}^{m,i} P_{m,l} P_{i,j} + \frac{1}{2} \sum_{i,j} k_{m-i,l-j;i,j} \Omega_{j,l-j}^{i,m-i} P_{i,j} P_{m-i,l-j} \quad (2)$$

式中: $k_{m,l;i,j}$ 为结合常数; $\Omega_{i,j}^{m,i}$ 为 $C_{m,l}$ 和 $C_{i,j}$ 间结合的全部方式数. $C_{m,l}$ 中任意一个抗原表位均可与 $C_{i,j}$ 中的抗体对位结合, 由此可得

$$\Omega_{i,j}^{m,i} = [gm - (m + l - 1)][bj - (i + j - 1)] + [bl - (m + l - 1)][gi - (i + j - 1)] \quad (3)$$

当体系接近临界点时, 重均聚合度发散^[23], 若令抗原表位的反应程度为 p , 可得等活性条件下体系的临界反应程度(p_c)为

$$p_c = \frac{1}{\sqrt{r(g-1)(b-1)}} \quad (4)$$

式中: r 为表位和对位的摩尔比 [$r = gN_g/(bN_b)$]. 对于由多价抗体和多价抗原所构成的非线性反应体系, 如果 p_{\max} 为抗原表位的最大反应程度(当 $r > 1$ 时, $p_{\max} = 1/r$; 当 $r < 1$ 时, $p_{\max} = 1$), 则其在等活性条件下的凝胶化区域满足如下关系^[23]:

$$p_c \leq p \leq p_{\max} \quad (5)$$

$$\frac{1}{(g-1)(b-1)} \leq r \leq (g-1)(b-1) \quad (6)$$

相应的凝胶化区域呈现角状, 表示凝胶化现象只能在适宜的摩尔比范围内发生. 在实际的免疫测试中, 凝胶化区域不但明确了抗体-抗原体系凝集反应的判据, 而且为免疫效用评价提供了理论依据(摩尔比的范围以及相应的溶胶和凝胶范围).

通常, 静置时长和空间位阻等因素可导致抗体-抗原相互作用表现为非等活性过程, 此时难以求得体系重均聚合度的解析解^[11], 因此也无法直接得到体系的凝胶化区域. 同时, 生物免疫反应通常要分成多个批次进行, 且每个批次反应的凝胶化区域也彼此不同. 本文通过动态的 Monte Carlo 模拟(k-MC)方法研究多批次反应和非等活性的抗体-抗原体系^[16,17,26-28], 以便为深入研究复合物的平均分子量及凝胶化区域等相关特征提供可借鉴的理论线索. 本文基于 k-MC 的模拟原理以及抗体-抗原体系的反应特征建立了相应的模拟算法.

假定体系最初仅存在抗原和抗体单体, 此后按照式(2)的方式演化. 若以 $\{P_{m,l}(t)\}$ 表示 t 时刻系统中抗体-抗原复合物的状态, 则 dt 时间内 $C_{m,l}$ 和 $C_{i,j}$ 发生反应形成抗体-抗原复合物的转变概率 $q_{i,j}^{m,i}$ 为^[16,17,26-28]

$$q_{i,j}^{m,i} dt = \begin{cases} k_{m,l;i,j} \Omega_{i,j}^{m,i} P_{m,l} P_{i,j} dt & (m \neq i, l \neq j) \\ \frac{1}{2} k_{m,l;m,l} \Omega_{m,l}^{m,m} P_{m,l} (P_{m,l} - 1) dt & (m = i, l = j) \end{cases} \quad (7)$$

当体系从状态 $\{P_{m,l}(t)\}$ 开始进一步演化时, 若下一次反应在 $(t + t_w)$ 后 dt_w 内发生(t_w 表示等待时间, 即连续两次反应之间的时间间隔), 则可依据相应的概率进行随机抽样, 进而模拟体系的动态行为. 令 $Q = \sum q_{i,j}^{m,i}$, 以 $p_{i,j}^{m,i}(t_w)$ 表示 $C_{m,l}$ 和 $C_{i,j}$ 之间在 dt_w 内的反应概率, 则:

$$p_{i,j}^{m,i}(t_w) = q_{i,j}^{m,i} \exp(-Qt_w) \quad (8)$$

由此可知, t_w 是满足指数分布的一个随机变量^[27]. 通过直接抽样方法, 可将 t_w 与一个随机数(r_1)通过下式关联在一起

$$t_w = Q^{-1} \ln(r_1^{-1}) \quad (9)$$

一旦 t_w 被确定, 则该次反应发生在 $C_{m,l}$ 和 $C_{i,j}$ 之间的概率为

$$p_{i,j}^{m,i} = \frac{p_{i,j}^{m,i}(t_w)}{\sum_{m,i} \sum_{i,j} p_{i,j}^{m,i}(t_w)} = Q^{-1} q_{i,j}^{m,i} \quad (10)$$

该量可以通过另一个随机数 r_2 来确定.

抗原表位与抗体对位间的特异性结合类似于共缩聚体系中官能团间的反应^[7-10]. 因此, 按照研究缩聚反应的理论框架, 可令 k_m 为抗原单体与抗体单体之间的结合常数, k_p 为单体-复合物及复合物-复合物的结合常数, 进一步可以定义反应活性参数 R 为 $R = k_m/k_p$ ^[16,17]. 显然, $R = 1$ 的情形对应等活性生长过程, 而 $R > 1$ 和 $R < 1$ 的情形则表明单体-单体间的结合是否占据主导地位.

通过上述分析, 可得到相应的 k-MC 模拟的主要步骤如下: (1) 反应体系初始化, 即设定抗体和抗原单体总量、价性、摩尔比及活性参数等预设条件; (2) 设定分批投料方式及投料细节, 其中涉及到投料次数和抗体及抗原分子的具体数目; (3) 计算 $q_{i,j}^{m,i}$ 和 Q , 并利用随机数确定等待时间及反应类型; (4) 基于发生的反应类型和投料设定, 更新体系的状态; (5) 判断是否满足凝胶化条件, 若满足则终止当前分批反应; 否则回到步骤(3)继续反应; (6) 统计反应各阶段的数据, 包括反应程度、平均(数均和重均)分子量、多分散指数等.

基于以上算法, 可在等活性和非等活性条件下进行相应的模拟, 从而探讨抗体-抗原体系在复杂条件下(如间歇反应模式和非等活性等)的凝胶化区域.

为验证模拟算法的可靠性, 首先以 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系和 $[Ag]_2-[Ab]_4$ 体系为例, 在等活性条件下对模拟算法进行校验. 在模拟中固定体系的 $N_g = 10^5$, 进而通过改变 N_b 调整摩尔比 r . 对于 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体

系, 当 $N_b = 1.08 \times 10^5$ 时, 表位与对位的摩尔比为 25/18, 相应的临界反应程度 (p_c) 为 0.6. 模拟发现, 当 $p=0.599$ 时, 体系的重均分子量 (\bar{M}_w) 已超过 200, 因此可将 $\bar{M}_w \geq 200$ 作为该体系即将达到临界点的判据. 同理, 通过模拟可将 $\bar{M}_w \geq 300$ 作为 $[Ag]_2-[Ab]_4$ 体系的临界点判据. 在此基础上, 分别对两种体系的凝胶化区域进行模拟, 结果如图 1 所示.

为了方便比较, 图 1 中也给出了等活性条件下凝胶化区域的解析结果, 实线表示不同摩尔比 (r) 条件下体系中抗原表位的最大反应程度. 现以等活性条件下的 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系为例予以说明, 其凝胶化区域为图中的实线和短划线所围成的角形区域, 对应的 r 的变化范围为 $[0.5, 2]$. 当 $r=1$ 时, 体系具有最大的凝胶化区域范围 ($[\sqrt{2}/2, 1]$), 如图 1 短点线位置所示. 在本文的模拟中, 相关物理量的数值均为 500 次模拟的平均结果. 从图 1 中可以看出, 模拟结果与解析结果一致, 表明上述模拟算法的有效性, 进而可以推广到非等活性抗体-抗原复合物生长体系的研究中.

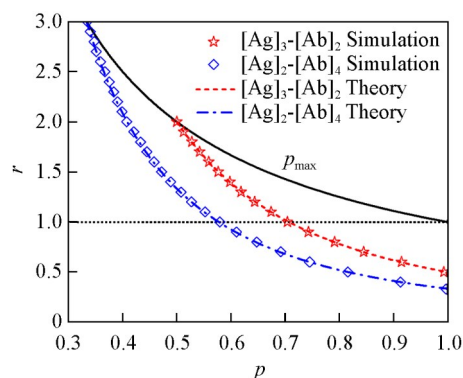


Fig. 1 Gelation regions of $[Ag]_3-[Ab]_2$ and $[Ag]_2-[Ab]_4$ systems in the case of $R=1$

2 非等活性及多批次抗体-抗原体系的凝胶化区域

为了揭示非等活性对抗体-抗原体系凝胶化区域的影响, 分别设置 $R=0.1$ 和 $R=10$, 并基于上述 k-MC 算法进行模拟, 从而获得 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系和 $[Ag]_2-[Ab]_4$ 体系的凝胶化区域, 结果如图 2 所示. 从图 2 可以看出, 反应活性参数 R 对凝胶化区域的作用显著: 当 R 增大时, 凝胶化区域呈减小趋势; 当 R 减小时, 凝胶化区域则明显增大.

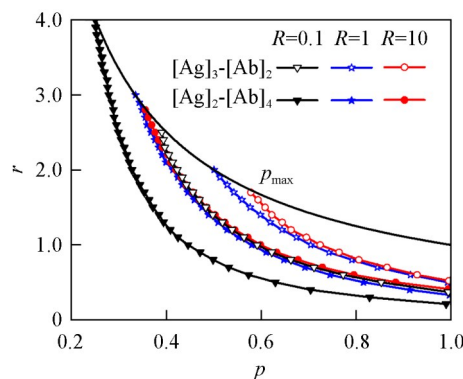


Fig. 2 Gelation regions for $[Ag]_3-[Ab]_2$ and $[Ag]_2-[Ab]_4$ systems in the case of $R=0.1, 1, \text{ and } 10$

众所周知, 在多批次抗体-抗原免疫测试中, 每一批次均需考虑凝胶化的问题. 为此, 研究多批次反应(间歇投料)策略对体系凝胶化区域的影响十分重要. 本文针对 4 个投料批次的均匀投料方式对 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系进行研究. 模拟中, 将抗原单体投料总量固定为 $N_g = 10^5$, 而每次加入的抗原单体数目为 25000, 抗体单体数目则由摩尔比 r 确定. 同时, 以 $\bar{M}_w \geq 200$ 作为体系达到临界点的判据, 进而分别在 $R=0.1, 1$ 和 10 的条件下进行模拟, 得到各个批次摩尔比与临界反应程度的变化曲线, 结果如图 3 所示, 其中图 3(A), (B) 和 (C) 对应的活性参数分别为 0.1, 1 和 10. 鉴于体系在不同摩尔比时所消耗的对位和表位数量彼此有别, 在每次均匀投料后的摩尔比亦随之变化. 相应地, 各图中的每组折线均由 4 个数据点(每批投料后体系的即时摩尔比)连接而成, 对应 4 个投料批次时 r 的动态变化过程. 当表位和对位的摩尔比相等 ($r=1$) 时, 由于预设的摩尔比与新投料的摩尔比一致, 导致此时的动态摩尔比也保持不变, 如各图中的虚线所示. 当 $r > 1$ 时, 体系的动态摩尔比则随批次呈现先增大后减小的趋势; 而当 $r < 1$ 时, 动态摩尔比则呈现先减小后增大的趋势. 这种变化与不同摩尔比时表位和对位的消耗密切相关. 当 $r > 1$ 时(表位过量), 在首批反应接近凝胶点后, 未反应的表位数量相对较高, 而第二批次的投料则进一步增加了二者的相对比例, 从而导致体系摩尔比增大. 与此同时, 由于前一批次已形成了分子量较大的复合物, 致使后续批次接近新凝胶点时的反应程度增量均相对较小. 这意味着未反应的对位数量与之前相比有所增加, 因此后续投料时体系的动态摩尔比随之降低. 与 $r > 1$ 的情况不同的是, 当 $r < 1$ (对位过量) 时, 对位与表位的变化情

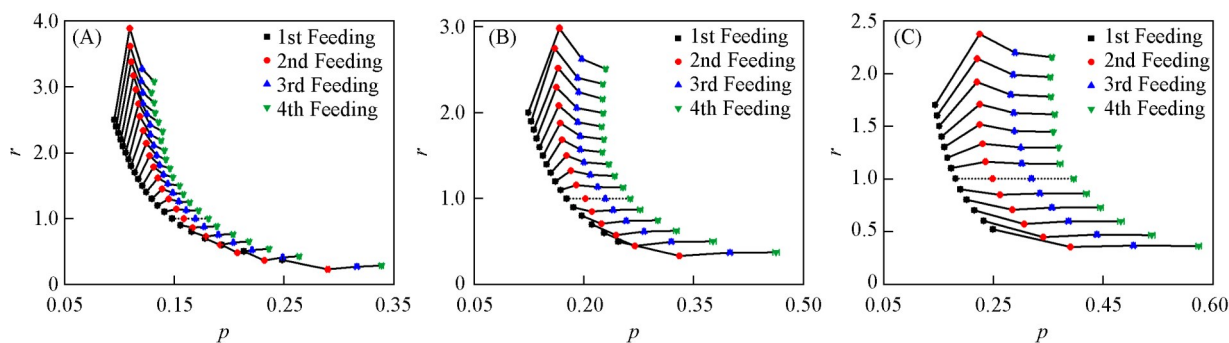


Fig. 3 Plots of r against p_c for the $[Ag]_3$ - $[Ab]_2$ system under the uniform feeding mode

(A) $R = 0.1$; (B) $R = 1$; (C) $R = 10$.

况恰好相反,从而导致摩尔比呈现先降低后增加的变化趋势。

从图3可以看出,当活性参数发生改变时,相应的临界反应程度的变化范围表现出明显差异,从而表明活性参数对体系的凝胶化进程具有显著的调控作用.依次对比图3(A)~(C)可知,临界反应程度的变化范围随着活性参数的增加而逐渐增大.这种临界反应程度随活性参数逐步展宽的趋势与体系中不同尺寸抗体-抗原复合物的生长机制直接相关.当 $R = 0.1$ 时,抗体-抗原单体之间的结合常数相对较小,体系更有利于生成大尺寸的抗体-抗原复合物,致使体系的重均分子量快速增加,发生凝胶化时所对应的反应程度也相对较低.而当 $R = 10$ 时,体系中的反应以抗原单体和抗体单体之间为主,仅当体系中的这种小分子间的反应频次相对较少时,才逐步形成大尺寸的抗体-抗原复合物.这种情况造成了体系的 \bar{M}_w 增长相对缓慢,因此发生凝胶化时所对应的反应程度也明显提高,表现为反应程度的变化范围明显增加.

在抗体-抗原作用体系的凝集反应测试中,通常以每个批次的预设摩尔比作为参照对抗体和抗原分子的亲和力及亲合力等予以表征.相应的每个批次的凝胶化区域能更加明确地反映活性参数和投料批次的影响,从而可为临床免疫实验提供有效的依据.图4中进一步给出了在预设摩尔比相同时各批次的凝胶化区域.

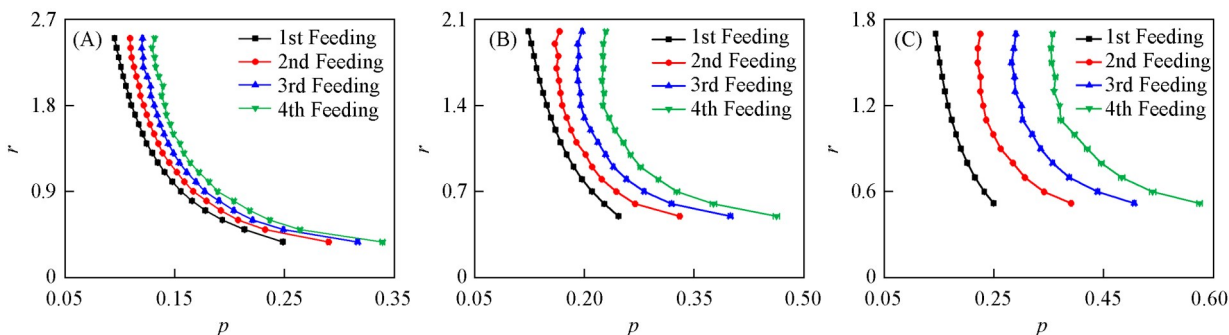


Fig. 4 Plots of predetermined molar ratio(r) against p_c for $[Ag]_3$ - $[Ab]_2$ system with equal feeding mode

(A) $R = 0.1$; (B) $R = 1$; (C) $R = 10$.

图4各图中颜色相同的数据点为体系同一批次下临界反应程度与预设摩尔比的变化情况,相应的曲线即为各批次下体系的凝胶化临界曲线.依次比较图4(A)~(C)中各个批次的凝胶化临界曲线可知,随着活性参数的增加,相邻批次的临界反应程度之间逐步展宽.这意味着相邻批次之间发生凝胶化所对应的反应程度增量逐渐提高,相应的凝胶化区域也随之减小.造成这一趋势的具体原因及分析与图3中的相关结果一致.

为了进一步揭示凝胶化区域与活性参数和反应批次的关联性,针对相邻批次计算了临界反应程度的增量(Δp_c),进而给出了不同活性参数下 Δp_c 与预设摩尔比的变化曲线,结果如图5所示.图5中所有曲线根据活性参数 R 分成3组,其中每组符号相同的3条曲线表示3个相邻批次间的 Δp_c 随预设摩尔比的变化情况.依次比较每组的3条曲线可知,在 $R=0.1$ 时,各批次之间 Δp_c 的差距很小(曲线之间的离

散程度非常小), 各批次间 Δp_c 数据相对集中. 这意味着在相应的临床免疫实验检测中, 各批次临界反应程度的增量之间仅有微小差别, 从而在凝集反应测试中可以被用于较精准的定量化分析. 结合活性参数的定义可知, 此时体系中大尺寸抗体-抗原复合物的形成占据主导地位, 从而喻示着抗体和抗原分子具有较大的亲合力. 在此基础上, 可对抗体和抗原分子进行有效的免疫性评价. 而当活性参数较大时, 各批次之间 Δp_c 的差距则表现出较大的离散程度, 因而在凝集反应测试中仅能被用于定性或半定量分析. 上述结果表明, 若在抗体-抗原凝集反应的测试中各批次间的 Δp_c 相对比较集中, 则喻示着体系中的抗体-抗原复合物具有大尺寸生长优势, 并可藉此表征抗体和抗原分子的亲合力^[4].

图5结果同时也表明了表位与对位之间的摩尔比对 Δp_c 及其离散度的影响. 众所周知, 抗体和抗原体系的免疫测试宜在等价区(适当的对位与表位的摩尔比范围)进行^[30,31]. 不难发现, 对于 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系, 等价区所要求的 r 的范围大致在 1~1.5 之间, 如图5中绿色阴影部分所示. 当 r 处在这一区间内时, Δp_c 的变化相对稳定; 而在此区间以外, Δp_c 的变化则表现出较大的起伏, 进而导致在表征抗体-抗原体系凝集反应中表现出明显的不确定性.

基于上述结果可知, 根据投料批次、活性参数和等价区等的综合作用可为研究抗体-抗原体系提供可借鉴的线索, 进而助力于免疫治疗、疫苗开发、药物靶向治疗等相关领域^[32-35]. 实际上, 本文的方法也适用于补偿投料或者按设定时间表投料等方面的研究^[36-39]. 此外, 其它体系的分批次的凝胶化问题也可通过本文的方法予以分析^[40-42].

3 结 论

利用动态 Monte Carlo 模拟方法对多批次抗体-抗原体系在非等活性条件下的凝胶化行为进行研究, 集中考察了投料次数和非等活性对体系凝胶化区域的影响. 结果表明, 随着活性参数 R 的增加, 各批次相应的凝胶化区域随之相应减小. 与 $R = 1$ 所代表的等活性情况相比, 体系在 $R > 1$ 时发生凝胶化时所对应的临界反应程度明显提高, 而当 $R < 1$ 时, 临界反应程度则相对较低. 同时, 与成批反应相比, 多批次的反应模式对凝胶化进程具有显著的调控作用, 投料次数的增加可以有效延缓凝集反应进程, 从而有利于在较长时段内对抗体-抗原相互作用进行较细致的研究.

在多批次的反应模式下, 相邻批次之间临界反应程度增量的差别可以明确地反映活性参数和投料次数的影响. 当活性参数较小时, 各批次间 Δp_c 数据相对集中, 而当活性参数较大时, 各批次之间 Δp_c 的离散程度较大. 这意味着在相应的临床免疫实验中, 当活性参数较小时, 可通过检测各批次间的 Δp_c 对体系凝集反应进行定量化分析, 从而能较精准地研究抗体和抗原分子的生物活性和免疫性. 如果反应活性依赖于时间, 则现有的动态 Monte Carlo 方法亦可直接用于此种情况. 与此同时, 在 $[Ag]_3-[Ab]_2$ 体系中, 各个批次及不同活性参数下的 Δp_c 与 r 的变化趋势均表明体系的等价区所对应的摩尔比处于 1~1.5 范围. 需要指出的是, 本文的模拟方法忽略了环结构的形成以及空间位阻等因素的影响, 因而相关研究仍有待深入.

参 考 文 献

- [1] Van Oss C. J., *Mol. Immunol.*, **1995**, 32(3), 199—211
- [2] Abbas A. K., Lichtman A. H., *Cellular and Molecular Immunology*, W. B. Saunders, Philadelphia, **2003**, 522—534
- [3] Koivunen M. E., Krogsrud R. L., *Lab. Med.*, **2006**, 37(8), 490—497
- [4] Gu F., Li J. T., Hong X. Z., Wang H. J., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2023**, 39(6), 985—991

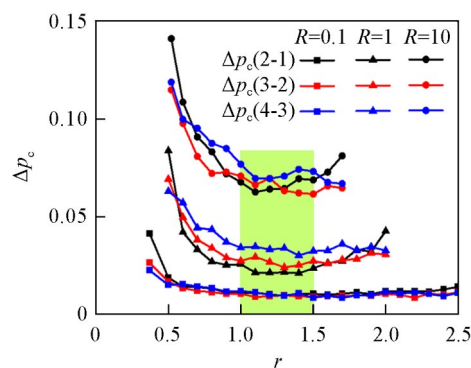


Fig. 5 Plots of Δp_c against predetermined molar ratio (r) for the $[Ag]_3-[Ab]_2$ system under uniform feeding mode

- [5] Tsai C. T., Robinson P. V., Spencer C. A., Bertozzi C. R., *ACS Cent. Sci.*, **2016**, 2(3), 139—147
- [6] Pinchon E., Leon F., Temurok N., Morvan F., Vasseur J. J., Clot M., Foulongne V., Cantaloube J. F., Perre P. V., Daynes A., Moles J. P., Fournier-Wirth C., *Talanta*, **2020**, 219, 121344
- [7] Kesarwani V., Walker J. A., Henderson E. C., Huynh G., McLiesh H., Graham M., Wieringa M., Garnier G., Corrie S. R., *ACS Appl. Mater. Inter.*, **2022**, 14(2), 2501—2509
- [8] Van Damme P., Moiseeva A., Marichev I., Kervyn A. D., Booy R., Kuriyakose S., Brockway A., Ng S. P., Leyssen M., Jacquet J. M., *BMC Infect. Dis.*, **2010**, 10(357), 1—8
- [9] Vela Ramirez J. E., Tygrett L. T., Hao J., Habte H. H., Cho M. W., Greenspan N. S., Waldschmidt T. J., Narasimhan B., *J. Biomed. Nanotechnol.*, **2016**, 12(6), 1303—1311
- [10] Bhagchandani S. H., Yang L., Lam J. H., Maiorino L., Ben-Akiva E., Rodrigues K. A., Romanov A., Suh H., Aung A., Wu S. W., Wadhwa A., Chakraborty A. K., Irvine D. L., *Sci. Immunol.*, **2024**, 9(99), ead13755
- [11] Von Schulthess G. K., Benedek G. B., de Blois R. W., *Macromolecules*, **1983**, 16(3), 434—440
- [12] Spouge J. L., *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1983**, 387(1793), 351—365
- [13] Kuczek T., Moyle W. R., *J. Immunol. Methods*, **1985**, 84(1/2), 251—263
- [14] Tanaka F., Matsuyama A., *Phys. Rev. Lett.*, **1989**, 62(23), 2759—2762
- [15] Gella F. J., Serra J., Gener J., *Pure Appl. Chem.*, **1991**, 63(8), 1131—1134
- [16] Wang H. J., Zhang P., Ba X. W., *Chem. J. Chinese Universities*, **2010**, 31(5), 1045—1050(王海军, 张平, 巴信武. 高等学校化学学报, **2010**, 31(5), 1045—1050)
- [17] Zhang P., Wang H. J., *Chin. Phys. Lett.*, **2010**, 27(3), 038701
- [18] Zhang P., Wang H. J., *Chin. J. Phys.*, **2010**, 48(2), 277—293
- [19] Tang A. C., Li Z., Sun C., Tang X., *Macromolecules*, **1988**, 21(3), 797—804
- [20] Rubinstein M., Colby R. H., *Polymer Physics*, Oxford University Press, Oxford, **2003**, 199—246
- [21] Huang Y. Y., Fang B., *Chem. Res. Chinese Universities*, **2025**, 41(3), 447—463
- [22] Flory P. J., *Principle of Polymer Chemistry*, Cornell University Press, New York, **1953**, 414—595
- [23] Tang A. C., *The Statistical Theory of Polymeric Reactions*, Science Press, Beijing, **1985**, 43—47(唐敖庆. 高分子反应统计理论, 北京: 科学出版社, **1985**, 43—47)
- [24] Laurenzi I. J., Diamond S. L., *Phys. Rev. E*, **2003**, 67, 051103
- [25] Yang J., Monine M. I., Faeder J. R., Hlavacek W. S., *Phys. Rev. E*, **2008**, 78, 031910
- [26] Gillespie D. T., *J. Comput. Phys.*, **1976**, 22(4), 403—434
- [27] Yang Y. L., Zhang H. D., *Monte Carlo Methods in Polymer Science*, Fudan University Press, Shanghai, **1993**, 247—259(杨玉良, 张红东. 高分子科学中的 Monte Carlo 方法, 上海: 复旦大学出版社, **1993**, 247—259)
- [28] Gillespie D. T., *Annu. Rev. Phys. Chem.*, **2007**, 58, 35—55
- [29] Tang A. C., Kiang Y. S., *Sci. Rec.*, **1958**, 2(3), 100—105(唐敖庆, 江元生. 科学记录, **1958**, 2(3), 100—105)
- [30] Heidelberger M., *Bacteriol. Rev.*, **1939**, 3(1), 49—95
- [31] Wang L. L., Wu J. M., *Clinical Immunology and Laboratory Medicine*, People's Medical Publishing House, Beijing, **2007**, 16—17(王兰兰, 吴建民. 临床免疫学与检验, 北京: 人民卫生出版社, **2007**, 16—17)
- [32] Dong X., Liang J., Yang A., Wang C., Kong D., Lv F., *ACS Appl. Mater. Interfaces*, **2018**, 10(26), 21861—21875
- [33] Ye L., Wang L., Yang J. A., Hu P., Zhang C. Y., Tong S. A., Liu Z. N., Tian D. F., *Front. Genet.*, **2021**, 12, 701065
- [34] Igawa T., Haraya K., Hattori K., *Immunol. Rev.*, **2016**, 270(1), 132—151
- [35] Trenevskaa I., Li D., Banham A. H., *Front. Immunol.*, **2017**, 8, 1001
- [36] Wang Q. Q., Yin L. P., Gu F., Wang H. J., *Chem. J. Chinese Universities*, **2019**, 40(10), 2241—2247(王倩倩, 尹露萍, 顾芳, 王海军. 高等学校化学学报, **2019**, 40(10), 2241—2247)
- [37] Wang Q. Q., Li J. T., Gu F., Wang H. J., *J. Polym. Res.*, **2020**, 27(6), 164
- [38] Gu F., Li J. T., Hong X. Z., Wang H. J., *Chin. J. Polym. Sci.*, **2021**, 39(11), 1510—1520
- [39] Gu F., Li J. T., Hong X. J., Wang H. J., *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2025**, 64(15), 7903—7914
- [40] Liu S. J., Li J. T., Gu F., Wang H. J., *Chin. J. Chem. Phys.*, **2019**, 32(3), 379—390
- [41] Ai Y. R., Cai Q. J., Wang J., Zhang Y. T., Bai Y. J., Chen X. M., Lv R., *Chem. J. Chinese Universities*, **2023**, 44(12), 20230355(艾晏如, 蔡其君, 王娇, 张语桐, 白宇佳, 陈晓明, 吕瑞. 高等学校化学学报, **2023**, 44(12), 20230355)
- [42] Yan F. F., Xu Y. M., Li L. G., Yu X. Y., Cai Y. B., *Chem. J. Chinese Universities*, **2024**, 45(4), 20230501(闫芳芳, 徐乙梅, 李林刚, 余学永, 蔡以兵. 高等学校化学学报, **2024**, 45(4), 20230501)

(Ed.: W, K, M)