

ВЫСОКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

Том (A) XXI

1979

№ 2

УДК 541(64+49):532.72

КОМПЛЕКСООБРАЗОВАНИЕ МЕЖДУ КОМПЛЕМЕНТАРНЫМИ СИНТЕТИЧЕСКИМИ ПОЛИМЕРАМИ И ОЛИГОМЕРАМИ В РАЗБАВЛЕННЫХ РАСТВОРАХ

Кабанов В. А., Паписов И. М.

Обзор

Обобщены имеющиеся в литературе экспериментальные и теоретические данные, касающиеся фундаментальных свойств межмакромолекулярных реакций типа

матрица + олигомер \rightleftharpoons поликомплекс,

связанных с длиной цепи олигомера и химическим строением полимерных реагентов (олигомер — сравнительно низкомолекулярный полимер, цепочки которого комплементарны цепям высокомолекулярного полимера-матрицы; термин «олигомер» условен): а) сильная зависимость устойчивости поликомплексов от длины цепи олигомера; б) высокая избирательность этих реакций в отношении длины цепи олигомера, что позволяет фракционировать полидисперсные относительно низкомолекулярные полимеры на узкие фракции; в) чрезвычайно высокая избирательность реакций между макромолекулами в отношении химического строения реагентов, выражаящаяся в том, что среди цепей разного строения макромолекула (способная связываться в устойчивый поликомплекс с каждой из этих цепей) практически безшибочно находит наиболее «сильного» партнера и связывается в поликомплекс только с ним. Приведены уравнения, связывающие константу устойчивости поликомплекса с длиной цепи олигомера, а также количественные соотношения, описывающие избирательность межмакромолекулярных реакций в отношении длины цепей и химического строения реагентов. Рассмотрена и обсуждена способность систем типа олигомер — матрица к самоорганизации, выражающейся в существенном отклонении распределений цепочек олигомера по матрицам от закона случая. Рассмотрена роль кооперативных межмакромолекулярных взаимодействий в матричных полиреакциях. Кратко изложены имеющиеся в литературе сведения о структуре поликомплексов, форме и размерах их частиц в разбавленных растворах, а также особенности равновесий в реакциях образования поликомплексов и методические подходы к изучению этих реакций.

Методами современной химии можно синтезировать разнообразные пары комплементарных полимеров, т. е. таких, функциональные группы которых обладают сродством друг к другу, а геометрическое строение самих макромолекул не создает препятствий для образования достаточно большого числа межмолекулярных связей в расчете на цепь.

Известно, что в растворах комплементарные макромолекулы склонны собираться в ассоциаты; эти ассоциаты характеризуются относительно высокой стабильностью в разбавленных растворах даже в тех случаях, когда уменьшение свободной энергии при образовании одной межмолекулярной связи невелико (соизмеримо с $-kT$ или меньше по абсолютной величине).

Строение продукта реакции между двумя комплементарными макромолекулами можно изобразить схемой



где А и В — фрагменты макромолекул, содержащие группировки, которые обладают химическим средством друг к другу; это могут быть боковые группы, присоединенные к основной цепи, либо группы атомов, непосредственно входящие в основную цепь, а также последовательности группировок на поверхности глобулярных или других частиц.

Подобные продукты реакций между макромолекулами принято называть полимер-полимерными комплексами, или поликомплексами (типичный пример поликомплекса природного происхождения — двутяжная спираль ДНК).

Причина устойчивости межмолекулярных связей в поликомплексах заключается в кооперативности системы этих связей. Например, в ассоциате из двух макромолекул, изображенном на схеме (А), расход энергии на разрыв связи между любой парой звеньев А...В не компенсируется увеличением энтропии системы потому, что такой акт не сопровождается появлением дополнительных поступательных степеней свободы, как это происходит при разрыве аналогичной связи между полимером и мономерным аналогом либо между двумя мономерными аналогами. В указанном смысле кооперативная стабилизация поликомплексов имеет энтропийную природу.

Химическая природа связей между макромолекулами в поликомплексах может быть различной: это могут быть водородные связи (поликомплексы поликарбоновых кислот с поливиниловым спиртом [1, 2], полизиленоксидом [3—5], поливинилпирролидоном [6, 7]; наиболее широко известный пример такого поликомплекса из макромолекул биологического происхождения — уже упомянутая нативная форма ДНК [8]), вандервальсовы связи (например, стереокомплексы изо- и синдиотактического ПММА [9, 10]), электростатические взаимодействия (комплексы из противоположно заряженных полионов, т. е. полиэлектролитные комплексы [11, 12]) и т. д.; в водных растворах существенную роль в стабилизации поликомплексов могут играть гидрофобные взаимодействия [13, 14].

Поликомплексы, которые следует рассматривать как особый класс полимерных соединений, существуют как в разбавленных растворах, так и в отсутствие растворителей. Они могут быть получены либо смешением растворов макромолекулярных компонентов, либо в результате матричных полиреакций [15—18]; оба эти способа лежат в основе получения нового типа полимерных материалов. Физико-химические, механические и другие свойства поликомплексов существенным образом отличаются от свойств составляющих их компонентов [3]. Обладая рядом ценных и порой уникальных свойств, эти полимерные материалы могут найти широкое практическое применение, например для эффективного укрепления поверхности почвы с целью предотвращения ветровой эрозии [19] и других целей [12].

В живой природе реакции между комплементарными макромолекулами и продукты этих реакций играют исключительно важную роль. В связи с этим изучение реакций между синтетическими комплементарными макромолекулами и их продуктов — поликомплексов представляется весьма важным; познание фундаментальных закономерностей подобных реакций и свойств их продуктов сулит принципиальные возможности управления процессами комплексообразования между макромолекулами в живых организмах и направленного воздействия на их функционирование с помощью полимерных реагентов.

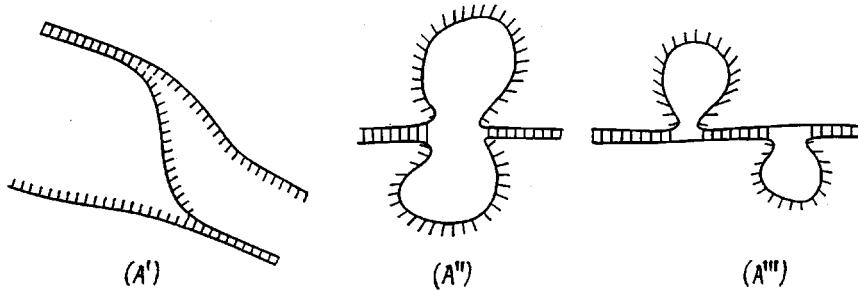
В данном обзоре внимание будет уделено главным образом реакциям между относительно короткими цепочками (олигомерами) переменной длины и комплементарными им значительно более длинными цепями (матрицами): изучение таких систем позволяет исследовать роль важнейшей характеристики макромолекулы — ее степени полимеризации — в процессах образования поликомплексов. Термины «олигомер» и «матрица» условны и означают лишь, что одна цепочка существенно короче другой.

Некоторые общие сведения о поликомплексах

Структура поликомплексов. Наиболее полно изучена структура природного комплекса ДНК, а также ее синтетических моделей в твердом состоянии [8, 20]. При этом оказалось, что все известные оптические, динамические и термодинамические свойства ДНК и ее моделей в растворах хорошо согласуются с представлениями о двутяжной спиральной конформации, установленной рентгеноструктурным методом для кристаллической ДНК.

Поликомплексы из синтетических макромолекул в большинстве аморфны, и рентгеноструктурный метод для их исследования неприменим (к настоящему времени описаны только несколько примеров кристаллизующихся поликомплексов, построенных из синтетических макромолекул: стереокомплекс изо- и синдиотактических ПММА [9], комплексы поли-1,4-пиридинийдиэтилена с полифосфатом [21] и изотактической поликарболовой кислотой [22, 23], комплексы ионенов с поливинилсульфонатом [24]). Тем не менее имеется ряд косвенных экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что основным мотивом в структуре синтетических поликомплексов в растворах и в твердой фазе являются линейные последовательности связей между звеньями макромолекул подобно тому, как это изображено на схеме (A), а не беспорядочная сетка связей: 1) одинаковая внутримолекулярная подвижность комплементарных цепей в поликомплексе, в то время как внутримолекулярная подвижность тех же цепей, но в свободном состоянии сильно различается [25]; это указывает на взаимосогласованность внутреннего вращения в цепях, входящих в поликомплекс, что должно иметь место при двутяжной структуре; 2) стабилизация той или иной конформации полипептидов (клубка, α -спирали) в поликомплексах с синтетическими макромолекулами [26, 27]; особенно показательны в этом отношении данные работы [28], в которой было показано, что конформация цепей поли-L-глутаминовой кислоты, входящих в поликомплексы с полиоснованиями, зависит от строения полиоснования: например, в комплексе с поливиниламином стабилизирована конформация α -спирали, в то время как при образовании комплекса с поли- N,N -диметиламиноэтилметакрилатом α -спиральная конформация этого полипептида разрушается; 3) сравнение реакций образования амидных связей в полизелектролитных комплексах линейного полиэтиленимина с поликарболовой (ПАК) и полиметакарболовой (ПМАК) кислотами [29]. И в том и в другом комплексе в реакцию амидирования вступают только те звенья макромолекул, между которыми образовалась солевая связь. Анализ на моделях показывает, что в комплексе ПАК — полиэтиленимин образование линейных непрерывных последовательностей связей не вызывает стерических затруднений, тогда как в комплексе ПМАК — полиэтиленимин образование даже коротких последовательностей стерически запрещено. В соответствии с этим в поликомплексе с ПАК все солевые связи способны превращаться в амидные, а в поликомплексе с ПМАК — лишь небольшая доля. Свойства продукта амидирования в случае поликомплекса ПАК — полиэтиленимин указывают на наличие протяженных участков цепей поликарболовой кислоты как свободных, так и вступивших в реакцию амидирования [29].

По-видимому, реальная структура поликомплексов может включать и элементы сетчатой структуры типа (A'), а также петли типа (A'') и (A'''):



Однако эти элементы структуры сосуществуют с основным ее мотивом — одномерной последовательностью связей между макромолекулами.

О природе сил, стабилизирующих поликомплексы. Знание химической природы и числа связей между звеньями макромолекул в поликомплексе еще не дает оснований судить о природе взаимодействий, стабилизирующих поликомплекс в растворе. Дело в том, что кооперативная система связей устойчива, даже если энергия образования каждой отдельной связи между звеньями $\Delta\varepsilon_1$ весьма мала. Если $\Delta\varepsilon_1 \sim kT$, то она может оказаться соизмеримой с энергией взаимодействия участков двойной цепи поликомплекса $\Delta\varepsilon_2$ (в плохом для поликомплекса растворителе) либо с энергией гидрофобного взаимодействия $\Delta\varepsilon_3$ при образовании поликомплекса в воде, если последняя является растворителем и т. д. Тогда, если $\Delta\varepsilon_1, \Delta\varepsilon_2, \Delta\varepsilon_3$ и т. д. взяты из расчета на звено поликомплекса (или звено любого из макромолекулярных компонентов), энергия связи $\Delta\varepsilon$ в поликомплексе есть сумма всех этих энергий

$$\Delta\varepsilon = \sum_i \Delta\varepsilon_i$$

Если $\Delta\varepsilon_1, \Delta\varepsilon_2$ и т. д. — величины одного порядка, то все соответствующие им взаимодействия могут играть существенную роль в стабилизации поликомплекса и, более того, относительная роль того или иного взаимодействия может изменяться при изменении условий реакции (например, замене растворителя) [30].

Полагают, что в стабилизацию двутяжной структуры полинуклеотидных комплексов и ДНК существенный вклад вносит так называемое стэкинг-взаимодействие между плоскостями пуриновых и пиридиновых оснований, расположенных в «стопку» [31]. При образовании поликомплексов поликарбоновых кислот с полиэтиленгликolem (ПЭГ) и поливинилпирролидоном (ПВПД) в воде существенную роль играют гидрофобные взаимодействия. Это следует из того экспериментального факта, что указанные реакции в воде эндотермичны [32, 33] (таблица), т. е. энтропия системы при уменьшении числа полимерных частиц в этой системе (за счет их ассоциации в поликомплекс) возрастает, что может быть связано только с возрастанием энтропии растворителя — воды. Как видно из таблицы, абсолютные величины ΔH при образовании поликомплексов могут быть весьма малы (по абсолютной величине значительно меньше kT в расчете на звено); поэтому даже небольшие изменения качества растворителя могут привести как к относительно большому изменению величины, так и знака ΔH . В самом деле, при переходе от водных к водно-спиртовым растворам

Термодинамические параметры реакций $P_1 + P_2 \rightleftharpoons \text{ПК} (P_1 P_2)$

P_1	P_2	Растворитель	$T_{\text{пр}}, ^\circ\text{K}$	$\Delta H_i^0, \text{кал/осново-молд}$	$\Delta G_i^0, \text{кал/осново-молд}$	$\ln K_i^*$
ПМАК	ПЭГ	H ₂ O	260 (нижний предел) 460	+300±40 ^a +500 ^b +330 ^b -170±40 ^a	-60 ^{b, в} -100 ^г	0,1 ^б 0,16–0,17 ^г
		70% H ₂ O+30% CH ₃ OH	(верхний предел)			
ПАК	»	H ₂ O	309	+130±40 ^a -180±40 ^a	-20 ^г	0,03 ^г
ПМАК	ПВПД	H ₂ O		+100±40 ^a	-250 – -350 ^в	

^a По данным калориметрии [32, 33].

^b Из данных о термической устойчивости поликомплексов (ΔH_i^* и ΔG_i^*) [30].

^в По данным потенциометрического титрования (величины ΔH_i^0 и ΔG_i^0 относятся к образованию одного осново-молия поликомплекса из эквимольной смеси матрицы и олигомера при длине цепей олигомера ~ 350 и исходной концентрации матрицы 0,1 г/дл) [32].

^г $\Delta G_1^*_{\text{эфф}}$ и $\ln K_1^*_{\text{эфф}}$ — расчет по уравнениям (9'), (10) из данных по устойчивости поликомплексов от длины цепей олигомера при $\beta_{\text{эфф}} = 0,5$.

знак ΔH образования этих же поликомплексов изменяется (из-за разрушения гидрофобных взаимодействий последние уже не играют существенной роли в стабилизации межмолекулярных связей).

Форма и размер частиц поликомплексов. Изменение конформации макромолекул при их связывании в поликомплексе может быть обусловлено двумя причинами: изменением термодинамической гибкости этих макромолекул и взаимодействием с растворителем. Непрерывная последовательность связей между звенями двух (или более) цепочек обуславливает высокую термодинамическую жесткость двойных цепей поликомплекса, так как внутреннее вращение в них может реализоваться только при разрыве достаточно большой последовательности межзвенных связей (поликомплексы представляют собой по сути дела лестничные полимеры). Поэтому, если отсутствуют причины, вызывающие глобулизацию или агрегацию частиц поликомплекса, они должны иметь форму жесткого стержня либо, при очень больших длинах цепей, рыхлого клубка. Примером такого рода образований могут служить макромолекулы нативной ДНК. Разрушение этих поликомплексов (например, денатурация ДНК [34, 35]) сопровождается резким уменьшением размеров частиц из-за увеличения гибкости макромолекул — компонентов поликомплекса при переходе в свободное состояние.

Если же, что случается часто, при образовании поликомплекса резко ухудшается взаимодействие составляющих макромолекул с растворителем, то достаточно сильные взаимодействия между участками жесткой цепи поликомплекса должны, как показывают расчеты, приводить к образованию весьма компактных частиц [36]. В самом деле, например, частицы поликомплексов поликарбоновых кислот с ПЭГ и ПВПД в воде и водно-спиртовых средах представляют собой глобулы, содержащие до 20–30% «сухого» полимера и только до 70–80% растворителя; приведенная вязкость таких растворов не зависит от концентрации и размеров цепей, входящих в поликомплекс, т. е. подчиняется уравнению Симха — Эйнштейна [14, 37].

Компактизация частиц поликомплексов при ухудшении качества растворителя, согласно теории [36], должна происходить достаточно резко в узком интервале состава растворителя, температуры и т. д.

Особый случай представляет структура поликомплексов между глобулярными белками и линейными макромолекулами, длина которых значительно превосходит линейные размеры глобул. На примере системы бывшего сывороточного альбумина — кватернированный поли-4-винилпиридин авторами работы [38] было показано, что частицы подобных комплексов стержнеобразны; сердцевину стержня составляют глобулы белка, на которые намотана линейная макромолекула, причем длина стержня (т. е. число глобул в нем) прямо пропорциональна степени полимеризации линейной макромолекулы.

Некоторые особенности равновесий в реакциях образования поликомплексов. Реакции между макромолекулами в общем случае характеризуются двумя типами химических равновесий [14]. Свободные комплементарные цепочки P_1 и P_2 могут обратимо ассоциировать, образуя частицу поликомплекса ΠK (P_1P_2)



В этой реакции макромолекулы выступают в роли самостоятельных реакционных частиц. Однако в самой частице поликомплекса число связей между комплементарными звенями необязательно должно быть постоянным; в зависимости от условий (температура, pH и т. д.) число этих связей может изменяться. Характер изменения числа связей при варьировании температуры, pH и т. д. может быть различным для разных пар P_1 и P_2 и определяется степенью кооперативности системы связей между звенями комплементарных цепей и стерическими условиями. Так, например, теоретические расчеты [34] предсказывают, что в нативной форме ДНК в широком интервале внешних условий число связей между гетероциклическими основаниями, принадлежащими разным цепям, должно изменяться слабо и резко падать в некоторых весьма узких интервалах этих условий. Экспериментальные данные по тепловой и кислотно-щелочной денатурации ДНК с этим выводом хорошо согласуются.

Кабанов и сотр. [14, 39] предложили рассматривать частицы поликомплексов в растворе как частицы отдельной фазы либо микрореакторы, глубина превращения в которых (оцениваемая как отношение числа связей между звенями компонентов поликомплекса к максимально возможному числу связей) зависит от внешних условий — температуры, реакционной среды и т. д. («независимость» микрореакторов друг от друга относительна, например, если один макромолекулярный компонент — полиэлектролит, то изменение концентрации микрореакторов повлечет за собой изменение ионной силы раствора, что в конечном счете повлияет и на состояние микрореакторов). Статистический и термодинамический анализ модели реакции между двумя цепями в микрореакторе и сравнение теоретических данных с экспериментальными (для полиэлектролитных комплексов) привели Зезина и сотр. [40, 41] к выводу, что степень кооперативности системы связей между макромолекулами и характер изменения числа этих связей с изменением внешних условий зависят как от химического строения компонентов поликомплекса, так и от условий формирования поликомплекса из данной пары комплементарных макромолекул. Иными словами, в «микрореакторе» может существовать равновесие между связанными и свободными участками комплементарных цепей типа



и это равновесие может сдвигаться в ту или иную сторону при изменении температуры, pH, ионной силы раствора и т. д.

Из изложенного следует, что интерпретация экспериментальных данных, полученных при изучении равновесия в реакции между макромолекулами, не всегда представляет собой легкую задачу. Так, при использовании некоторых методов мы можем получить данные об изменении степени превращения θ в реакции (II), но чтобы найти, основываясь на этой величине θ , степень превращения в равновесной реакции (I), необходимы дополнительные сведения о том, какая часть макромолекул осталась в растворе не связанный в микрореакторы (т. е. какая часть макромолекул свободна) либо какая средняя степень превращения в реакции (II) достигается при данных условиях в микрореакторах.

Применение разных методов исследования реакций образования поликомплексов, дающих информацию и о равновесиях типа (I), и о равновесиях типа (II), позволяет получить более полную информацию об этих реакциях и с большей или меньшей степенью строгости судить о равновесиях в них.

Методы исследования реакций между макромолекулами. Соединение двух (или более) комплементарных макромолекул в поликомплекс сопровождается целым рядом явлений, которые можно разбить на три группы: 1) образование связей между химически комплементарными группировками макромолекул; 2) изменение вторичной структуры макромолекул вследствие возникновения между ними линейной последовательности связей; 3) изменение формы находящихся в реакционной системе частиц вследствие изменения вторичной структуры цепей и их взаимодействия с окружающей средой.

В соответствии с этим методы исследования поликомплексов и реакций их образования можно разбить на три группы в зависимости от того, какого рода явления позволяют эти методы фиксировать. Разумеется при таком подходе к классификации методов один и тот же физический метод, например УФ-спектроскопия, может принадлежать либо к одной, либо к другой группе.

Первая группа методов позволяет качественно или количественно регистрировать образование связей между макромолекулами. Так, ИК-спектроскопически было доказано существование водородных связей в поликомплексах (ПАК·ПВПД) [7] и (ПМАК·ПЭГ) [5]. УФ-спектроскопический метод используется при изучении образования КПЗ между донорными и акцепторными группами макромолекул [42], для исследования кинетики матричной полимеризации 4-винилпиридина на поликислотах, в результате которой образуется поликомплекс [16]. Если межмакромолекулярные реакции сопровождаются выделением в раствор или поглощением низкомолекулярных продуктов, то глубину превращения в таких реакциях можно оценить по их выходу (или поглощению). Так, для реакций между полиэлектролитами, сопровождающихся выделением или поглощением водородных ионов, разработан простой способ определения глубины превращения методом потенциометрического титрования [12]. Поглощением водородных ионов сопровождаются реакции между слабоионизованными ПАК и ПМАК с ПЭГ и ПВПД [14, 33]; однако оценить глубину превращения по изменению pH в этих системах нельзя, так как увеличение pH связано в значительной степени с экранированием карбоксильных групп в компактных частицах поликомплексов [14].

К первой группе методов можно отнести и калориметрию, если образование макромолекулярных связей в поликомплексе сопровождается существенным тепловым эффектом [12].

Если один из макромолекулярных компонентов в реакции образования поликомплекса характеризуется достаточно малым размером цепей и можно подобрать мембранны, через которую этот компонент свободно диффундирует (тогда как для второго, более высокомолекулярного компонента, мембрана непроницаема), то для количественного исследования ассоциации таких макромолекул пригоден метод равновесного диализа [43]; хроматографический метод был использован Бреслером и сотр. [44] для построения изотерм адсорбции олигонуклеотида на полинуклеотидной матрице.

Ко второй группе относятся методы, позволяющие регистрировать изменение вторичной структуры макромолекул вследствие образования линейной последовательности связей между двумя (или более) макромолекулами.

Подавляющее большинство исследований образования и распада двойных спиралей ДНК в растворах выполнено с использованием этой группы методов. Особенно широко используют наиболее простой и доступный метод УФ-спектроскопии. Его применение базируется на том, что при образовании двойных спиралей ДНК пуриновые и пириимидоновые основания укладываются в «стопку» благодаря стэкинг-взаимодействию. В результате оптическая плотность раствора падает (гипохромный эффект), и по величине ее изменения можно судить о степени спиральности ДНК.

либо ее аналогов. Теория этого метода разработана Тиноко [31]. УФ-спектроскопический метод применяли в огромном числе работ, посвященных денатурации ДНК, ее гибридизации, комплексообразованию моно-, олиго- и полинуклеотидов, изучению комплексообразования ДНК с гистонами и т. д.; для этих же целей используют и методы кругового диахроизма и дисперсии оптического вращения [45].

Последние два метода широко применяют для изучения реакций межмакромолекулярного взаимодействия с участием белков и синтетических полипептидов. Макромолекулы этих соединений могут заряжаться и образовывать поликомплексы с противоположными заряженными цепями полипептида и других полизелектролитов. Специфические конформации полипептидных цепей (α -спираль, β -структура) могут либо разрушаться, либо возникать при образовании поликомплексов, что позволяет фиксировать методы дисперсии оптического вращения и кругового диахроизма [12].

Прямыми следствием возникновения линейной последовательности связей между двумя макромолекулами является практически полная потеря их кинетической гибкости, т. е. существенное понижение частоты преодоления барьеров внутреннего вращения в цепях. Изменение кинетической гибкости цепей находит отражение в изменении релаксационных свойств макромолекул. Поэтому все методы, с помощью которых можно регистрировать изменение скорости переходов в этой области частот, в принципе применимы для исследования межмакромолекулярных реакций: диелектрическая релаксация, поляризованные люминесценция и т. д. Метод ЯМР был использован для изучения стереокомплексов изо- и синдио-ПММА [46]. Метод поляризованной люминесценции был успешно применен Ануфриевой и др. для исследования реакций образования поликомплексов ПАК и ПМАК с ПЭГ и полидиметоксиэтиленом [47], при изучении комплексов фермента рибонуклеазы с ПМАК и другими полизелектролитами [48] и т. д. Метод поляризованной люминесценции универсален в смысле возможности изучения реакции комплексообразования практически между любыми макромолекулами.

К третьей группе следует отнести все методы, чувствительные к изменению размеров и формы макромолекул при образовании поликомплекса. Например, денатурация ДНК в водных растворах приводит к существенному понижению вязкости вследствие образования клубков из упругих стержнеобразных двойных цепей ДНК (при высоких молекулярных массах ДНК образует очень рыхлые клубки [35]). Вискозиметрия является аппаратурно наилучше простым и часто употребляемым методом из третьей группы. Этот метод использовали при изучении стереокомплексов изо- и синдиотактического ПММА [49], поликомплексов ПЭГ, ПВПД и ПВС с ПАК и ПМАК [14, 18, 31, 33, 50].

Изменение молекулярной массы, размера и формы частиц при образовании поликомплексов позволяет использовать для изучения этих реакций метод седиментации в ультракартифуге как препаративный для отделения поликомплекса от свободных макромолекул, так и аналитический [51–53].

Информацию не только о размере и форме, но и молекулярной массе частиц поликомплекса может дать метод светорассеяния [54]; однако для его использования надо быть уверенным в том, что изменение концентрации раствора поликомплекса не приводит к распаду его частиц на молекулярные компоненты (при разбавлении) или к ассоциации этих частиц в более крупные агрегаты (при повышении концентрации).

Агрегация частиц поликомплекса даже при низких концентрациях (~0,1%) вследствие плохой растворимости – довольно частое явление. Поэтому иногда за образование поликомплекса следят по помутнению растворов смесей макромолекулярных компонентов [7].

Зависимость взаимодействия между химически комплементарными макромолекулами от длины цепей

Одна из характерных особенностей реакций между комплементарными макромолекулами заключается в относительной устойчивости их продуктов – поликомплексов, тогда как в аналогичных реакциях между низкомолекулярными аналогами, или если хотя бы даже один из реагентов низкомолекулярен, устойчивые продукты не образуются.

В данном и следующем разделах мы рассмотрим основные особенности межмакромолекулярных реакций, являющиеся следствием цепного строения реагентов.

Теория. Известно, что обычно наблюдается «насыщение» матрицы олигомером при некотором определенном соотношении звеньев одного и другого компонента в поликомплексе независимо от длины цепей (степени полимеризации) олигомера и матрицы.

Поэтому реакцию



можно рассматривать как обратимую мономолекулярную адсорбцию олигомера на одномерной решетке. Если длина цепей олигомера v много меньше длины цепей матрицы, то при выводе уравнения адсорбции можно полагать, что матрица непрерывна (все ее цепи соединены в одну). Далее мы будем для простоты полагать, что матрица и олигомер входят в поликомплекс в отношении 1 : 1 в расчете на осново-молль; учет реальной стехиометрии в конечных уравнениях не вызывает затруднений.

Пусть свободная энергия системы из N_p молекул растворителя и еще не вступивших в реакцию N_{ol}^0 цепочек олигомера длиной v звеньев каждая и матрицы длиной N_m^0 звеньев равна G_0 , а свободная энергия системы после связывания N_{ol}^{pk} цепочек олигомера с матрицей равна G . Поскольку в состоянии равновесия G принимает минимальное значение, то условие равновесия можно записать как

$$(\partial \Delta G / \partial N_{ol}^{pk})_{T, v, N_p, N_{ol}^0, N_m^0} = 0, \quad (1)$$

где $\Delta G = G - G_0$. Изменение свободной энергии системы ΔG можно представить в виде

$$\Delta G = \Delta G_1 + \Delta G_2, \quad (2)$$

где

$$\Delta G_2 = -T\Delta S_2, \quad (2')$$

ΔS_2 — изменение конфигурационной (поступательной) энтропии системы при связывании N_{ol}^{pk} цепочек олигомера в поликомплекс, а

$$\Delta G_1 = \Delta H_1 - T\Delta S_1, \quad (3)$$

где ΔH_1 — изменение энтальпии системы, ΔS_1 — изменение энтропии, обусловленное изменением числа конформационных и т. д. (но не поступательных) степеней свободы матрицы и олигомера, а также энтропии растворителя в том же процессе образования поликомплекса. Тогда условие равновесия (1) запишется как

$$(\partial \Delta G_1 / \partial N_{ol}^{pk})_{T, v, \dots} = T(\partial \Delta S_2 / \partial N_{ol}^{pk})_{T, v, \dots} \quad (1')$$

В изменение свободной энергии ΔG при связывании олигомеров и матриц в поликомплекс, как отмечалось выше, могут вносить существенный вклад взаимодействия дальнего порядка («объемные» взаимодействия), гидрофобные взаимодействия и т. д., которые в общем случае сложным образом зависят от степени заполнения матриц олигомером, длины олигомера и не поддаются аналитическому учету.

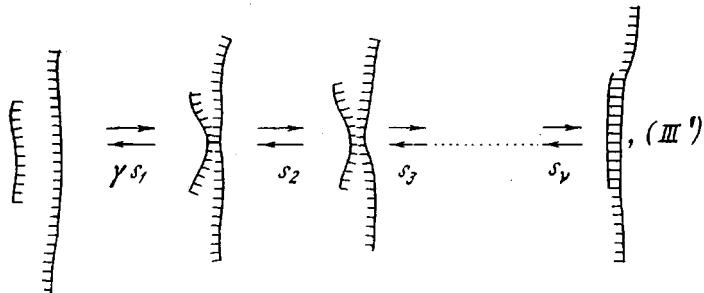
Однако для выявления фундаментальной связи между устойчивостью поликомплекса и длиной цепи олигомера можно воспользоваться простейшей моделью реакции, в которой вводится предположение, что вклад всех взаимодействий в ΔG пропорционален общему количеству образовавшегося поликомплекса, т. е. числу осново-молей олигомера n_{ol}^{pk} либо матрицы n_m^0 , вошедших в поликомплекс, и не зависит от длины цепей олигомера и степени заполнения матрицы олигомером $\beta = n_{ol}^{pk}/n_m^0 = n_m^{pk}/n_m^0 = vN_{ol}^{pk}/N_m^0$ ($n_{ol}^{pk} = n_m^{pk}$ с учетом принятой стехиометрии), где n_m^0 — общее количество осново-молей матрицы в реакционной системе. Согласно этому допущению,

$$\Delta G_1 = n_{ol}^{pk} \Delta G_1^0 = n_{ol}^{pk} (\Delta H_1^0 - T\Delta S_1^0), \quad (3')$$

где ΔG_1^0 , ΔH_1^0 и ΔS_1^0 – изменение свободной энергии, энталпии и энтропии системы при образовании одного осново-моля поликомплекса без учета изменения конфигурационной энтропии системы.

Допущение независимости ΔG_1^0 от длины олигомера правомерно не для любых систем олигомер – матрица и требует специальных оговорок.

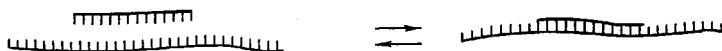
Обычно реакцию между олигомером и матрицей в разбавленных растворах рассматривают в рамках теории сложных равновесий [55, 56]



где γs_1 – константа равновесия реакции образования первой связи между любыми двумя звеньями олигомера и матрицы, s_i – константа равновесия реакций образования i -той связи, следующей за $i-1$ связями между звеньями олигомера и матрицы. При этом полагают, что

$$s_1 = s_2 = \dots = s_i = \dots = s_v = s \quad (4)$$

В разбавленных растворах $\gamma s \ll s$, и если $s > 1$, то, согласно расчетам [55, 56], доля частично связанных состояний с числом связей $i \ll v$ оказывается пренебрежимо малой, и с хорошим приближением можно принять, что олигомер находится только в двух состояниях – свободном и связанном с матрицей числом связей, близким к числу звеньев олигомера v . Иными словами, сложное равновесие (III') можно рассматривать как простое



Если учесть, что $s_i = \exp(-\Delta g_i/kT)$, где Δg_i – энергия образования i -той связи, а выполнение условия (4) означает, что

$$\Delta g_1 = \Delta g_2 = \dots = \Delta g_i = \dots = \Delta g_v = \Delta g,$$

то становится очевидным, что при правомерности допущения (4) энергия связывания олигомера в поликомплекс в расчете на осново-моль от длины олигомера практически не зависит. Таким образом, допущение о независимости ΔG_1^0 от v может быть принято, если нет достаточных оснований полагать, что Δg_i (или s_i) есть функция i , например, при образовании поликомплексов за счет водородных связей (синтетические аналоги ДНК, комплексы поликарбоновых кислот с ПЭГ, ПВП, поливиниловым спиртом и т. п.), вацдерваальсовых взаимодействий (стереокомплексы) и т. п., а также при соблюдении условия о геометрическом соответствии олигомера и матрицы. (В частности, независимость теплоты образования поликомплекса ПМАК·ПЭГ от длины цепей ПЭГ экспериментально показана в работе [32].)

Однако существуют системы, в которых Δg_i (и, следовательно, s_i) могут зависеть от i . Например, при участии в реакциях слабых полиэлектролитов (матриц либо олигомеров – не имеет значения), заряжающихся в процессе образования поликомплекса (о таких реакциях см., например, в [12, 57]), s_i должна быть в общем случае убывающей функцией i , так как в величину Δg_i вносит вклад энергия электростатического взаимодействия, зависящая, помимо всего прочего, от числа связей i между олигомерной цепочкой и матрицей. Поэтому ΔG_i^0 в уравнении (3') будет функцией v . Более того, из-за уменьшения s_i по мере роста i при относительно больших длинах олигомера в некотором интервале значений i величина s_i может стать близкой к единице либо даже меньше; это значит, что в подобных реакциях при определенных условиях и длинах цепей олигомера могут преобладать частично связанные состояния. Следовательно, допущение независимости ΔG_i от v для реакций с участием слабого, заряжающегося в процессе реакции полиэлектролита в общем случае может оказаться очень грубым.

Величина ΔS_2 в уравнении (2) по определению связана только с изменением термодинамической вероятности олигомера в растворе и на матрице

$$\Delta S_2 = k \ln \frac{W_2^0 W_2^{pk}}{W_2^0}, \quad (5)$$

где W_2^0 и W_2^{pk} – число способов размещения свободного олигомера в растворе до и после связывания части олигомера в поликомплекс соответственно (без учета конформационных составляющих), а W_2^{pk} – число способов размещения олигомера на матрице.

Число способов размещения N_{ol} цепочек олигомера в разбавленном растворе, содержащем N_p молекул растворителя, записывается как

$$W_2 = \frac{x^{N_{ol}} |(N_p/x) + N_{ol}|!}{(N_p/x)! N_{ol}!}, \quad (6)$$

где x – число элементов в цепи олигомера, каждый из которых занимает объем, равный объему молекулы растворителя.

Число способов размещения N_{ol}^{pk} цепочек олигомера на матрице длиной N_m^0 звеньев при условии, что каждая цепочка олигомера занимает v звеньев матрицы и может перемещаться вдоль нее (но не может занимать звенья, уже занятые другим олигомером), равна [58]

$$W_2^{pk} = \frac{[N_m^0 - (v-1)N_{ol}^{pk}]!}{(N_m^0 - vN_{ol}^{pk})! N_{ol}^{pk}!} \quad (7)$$

Подставляя в уравнение (5) выражения для соответствующих термодинамических вероятностей, а полученные выражения для ΔS_2 и ΔG_1 (уравнение (3')) в уравнение (1'), после соответствующих преобразований и дифференцирования получим

$$\frac{\beta \left(1 - \frac{v-1}{v} \beta\right)^{v-1}}{(1-\beta)^v m_{ol}} = e^{-v\Delta G_1^0 / RT}, \quad (8)$$

где m_{ol} – осново-мольная доля свободного олигомера в растворе по достижении равновесия в реакции (III).

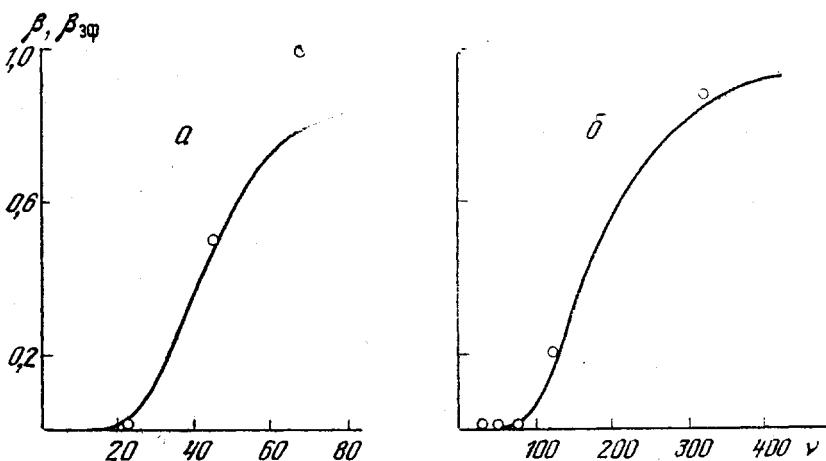


Рис. 1. Зависимость устойчивости поликомплекса от длины олигомера; точки — экспериментальные значения β_{ϕ} по данным работы [14] для систем ПМАК — ПЭГ (а) и ПАК — ПЭГ (б); сплошные линии — теоретические зависимости, построенные по уравнению (9) для $\Delta G_1^0 = -100$ (а) и -20 кал/осново-моль (б) и прочих условий, соответствующих экспериментальным

При условии $v \gg 1$ и $v(1-\beta)/\beta \gg 1$ это уравнение можно упростить

$$\frac{\beta}{(1-\beta)m_{\text{ол}}} \exp\left(\frac{\beta}{1-\beta}\right) = \exp(-v\Delta G_1^0/RT) \quad (9)$$

или

$$\frac{\beta}{(1-\beta)m_{\text{ол}}} \exp\left(\frac{\beta}{1-\beta}\right) = K_v, \quad (9')$$

где

$$K_v = K_1^v = \exp(-v\Delta G_1^0/RT) \quad (10)$$

(K_v — константа связывания матрицей олигомера длиной v звеньев, $K_1 = \exp\left(-\frac{\Delta G_1^0}{RT}\right)$ — эффективная константа связывания звена олигомера с матрицей.)

Уравнение (8) и уравнение, близкое к (9'), не раскрывающие зависимость K_v от v , приведены в работах [58] и [59] соответственно.

Уравнение (9) отличается от обычного уравнения адсорбции низкомолекулярного вещества на поверхности членом $\exp\left(\frac{\beta}{1-\beta}\right)$, который ха-

рактеризует быстро возрастающие затруднения при размещении новых цепей олигомера на матрице с ростом β , поскольку для каждой новой цепочки требуется свободное место на матрице длиной не менее v звеньев (чем больше β , тем больше доля свободных участков, длина которых меньше v).

Из уравнений (9) и (10) вытекает ряд важных следствий.

1. Равновесие в реакции (III) должно сильно зависеть от длины цепей олигомера и быстро смещаться вправо по достижении определенной степени полимеризации олигомера (см. теоретические кривые на рис. 1).

2. Даже весьма слабые взаимодействия между звеньями комплементарных макромолекул могут приводить к образованию устойчивых поликомплексов в разбавленных растворах, если длины макромолекул достаточно велики. В самом деле, при концентрациях олигомера в растворе $c \sim 10^{-2}$ осново-моль/л и 300°K в реакции (III) величина β достигает 0,5 при $\Delta G_1^0 = -100$ кал/осново-моль уже в области $v \sim 50$, а при $\Delta G_1^0 = -20$ кал/осново-моль — в области $v \sim 200$ (рис. 1).

3. Поскольку образование устойчивых поликомплексов может иметь место уже при весьма малых абсолютных величинах ΔG_1^0 , наряду с собственно взаимодействием между звеньями комплементарных макромолекул существенный вклад в стабилизацию поликомплексов могут вносить также и другие слабые взаимодействия между структурными элементами конечного продукта типа объемных, гидрофобных взаимодействий и т. п. Экспериментальное подтверждение этому приведено выше (см. также таблицу).

4. Сильная зависимость величины β от v и от K_1 при больших значениях v лежит в основе фундаментального свойства межмакромолекулярных реакций — их высокой избирательности в отношении длины цепей и их химического строения. Этот вопрос будет подробнее рассмотрен в данном и следующем разделах.

Вклад объемных, гидрофобных и некоторых других взаимодействий (например, стэкинг-взаимодействий при связывании комплементарных олиго- и полинуклеотидов) в суммарную энергию стабилизации поликомплекса в общем случае должен зависеть от степени заполнения матрицы β . Поэтому теоретические зависимости β от длины олигомера, концентрации, температуры и пр. могут значительно расходиться с экспериментально наблюдаемыми, причем степень этого расхождения может служить качественной характеристикой экспериментальной зависимости ΔG_1^0 от β . Поскольку в общем случае, с учетом всевозможных взаимодействий уравнение адсорбции олигомера на матрице примет вид

$$\frac{\beta}{(1-\beta)m_{\text{ол}}} = f(\beta) \exp[-v\Delta G_1^0(\beta)/RT], \quad (11)$$

где $f(\beta)$ и $\Delta G_1^0(\beta)$ — функции β и вид этих функций неизвестен, то удобно пользоваться уравнениями, соответствующими некоторому фиксированному значению β , например $\beta=0,5$ [30].

Уравнение (11) в этом случае преобразуется к виду: при постоянной температуре T_a

$$\ln c_{\text{ол}}^* = A_1 v + B_1, \quad (12)$$

где $A_1 = \Delta G_1^0 / RT_a$, $B_1 = -\ln z^*$; при постоянной длине олигомера v_a

$$\frac{1}{T^*} = A_2 \ln c_{\text{ол}} + B_2, \quad (13)$$

где $A_2 = R/v_a \Delta H_1^*$,

$$B_2 = \frac{1}{T_{\text{пп}}} + A_2 \ln z^*, \quad T_{\text{пп}} = \frac{\Delta H_1^*}{\Delta S_1^*};$$

при постоянной концентрации олигомера $c_{\text{ол}(a)}$

$$\frac{1}{T^*} = A_3 - \frac{1}{v} + B_3, \quad (14)$$

где $A_s = R[\ln z^* c_{\text{оп}(a)}]/\Delta H_1^*$,

$$B_s = 1/T_{\text{пп}}$$

В уравнениях (12)–(14) звездочка у символа означает, что величина данного параметра относится к условию $\beta=0,5$. ΔH_i^* – энталпия образования поликомплекса, ΔS_i^* – энтропия образования поликомплекса без учета изменения конфигурационной энтропии системы, T^* – температура полураспада исследуемого поликомплекса, $T_{\text{пп}}$ – температура полураспада поликомплекса при длине макромолекул $\rightarrow \infty$ независимо от концентрации ($T_{\text{пп}}$ – верхний или нижний предел устойчивости поликомплекса в зависимости от знака ΔH_i^*), z^* – коэффициент, зависящий от значения функции $f(\beta)$ при $\beta=0,5$ и от способа выражения концентрации $c_{\text{оп}}$. Столя экспериментальные зависимости в координатах уравнений (12)–(14), можно определить ΔG_i^* , ΔH_i^* , ΔS_i^* и $T_{\text{пп}}$, а также вычислить температуры полураспада T^* для поликомплексов, включающих олигомеры любой степени полимеризации.

Уравнения (12)–(14) аналогичны уравнениям, выведенным разными авторами [56, 60, 61] для конкретной модели взаимодействия олигонуклеотидов с полинуклеотидами; разница лишь в том, что, согласно упомянутой модели, принято, что параметр z^* определяется исключительно энергией стэкинг-взаимодействия $\varepsilon_{\text{ст}}$. По нашему мнению, однако, ввиду возможной роли других слабых взаимодействий однозначное отнесение экспериментально определяемых $\varepsilon_{\text{ст}}$ к собственно стэкинг-взаимодействию сомнительно.

При обработке экспериментальных данных с помощью уравнений (12)–(14) следует иметь в виду следующее обстоятельство. В эти уравнения не входит концентрация матриц. Однако выбор параметров системы для экспериментального определения и построения зависимостей соответствующих величин в координатах уравнений (12)–(14) в каждом конкретном случае зависит от типа исследуемой системы олигомер – матрица. Например, если матрица – полизелектролит, то с изменением общей концентрации матриц одному и тому же значению β могут отвечать различные ионные силы и pH реакционной среды; это может повлиять на величину ΔG_i^* . Тогда расчеты по уравнениям (12)–(14) при переменной концентрации матриц приведут к ошибкам.

Комплексообразование в системе матрица – полидисперсный олигомер. Поскольку константа равновесия реакции (III) быстро растет с увеличением степени полимеризации олигомера, то в системе, в которой присутствуют олигомерные цепочки одинакового строения, но разной длины, следует ожидать преимущественного связывания наиболее длинных цепочек олигомера.

В работе [62] был теоретически проанализирован случай, когда в разбавленном растворе находится олигомер, характеризующийся некой функцией распределения по степеням полимеризации $\varphi_0(v)$, и в этот раствор вводится комплементарная олигомеру матрица, но в таком количестве, что ее не хватает для связывания всего олигомера. Тогда часть олигомера образует поликомплекс с матрицей, а другая часть остается в растворе в свободном состоянии. Задачу о результирующих распределениях олигомера по длинам цепей, связанных в поликомплекс $\varphi^{\text{пк}}(v)$ и оставшихся в растворе $\varphi^{\text{р}}(v)$, решали в предположении, что средняя длина олигомеров достаточно велика для того, чтобы цепи матрицы, вводимой в недостатке, оказывались бы заполненными олигомером практически нацело, т. е. для $\beta=1$.

Решение этой задачи оказалось возможным с помощью ЭВМ, если заданы ММР олигомера, величина K_1 , отвечающая условию $\beta=1$ (при этом величину K_1 можно считать постоянной), стехиометрия поликомплекса и соотношение суммарных концентраций матрицы и олигомера [62]. На рис. 2, а приведено решение для случая, когда в качестве исходного при-

нято наиболее вероятное распределение олигомеров по длинам $\phi_0(v) = 4 \cdot 10^{-4} \exp(2 \cdot 10^{-2}v)$, ($\bar{M}_w/\bar{M}_n=2$), при средневесовой степени полимеризации $\bar{v}_w=100$ и $\ln K_1=0,22$; такого порядка величины K_1 характерны для реакций поликарбоновых кислот с полиэтиленгликолем или с поливинилпирролидоном [30]. Для удобства на рис. 2 приведены функции распределения $\phi(v)$, нормированные к количеству олигомера (т. е. $\sum_{v=1}^{\infty} \phi(v) = c_{\text{оп}}$);

при таком способе нормировки выбор масштаба по оси ординат не имеет значения (он зависит только от общего количества олигомера), а изменения, происходящие с функцией распределения олигомера при связывании

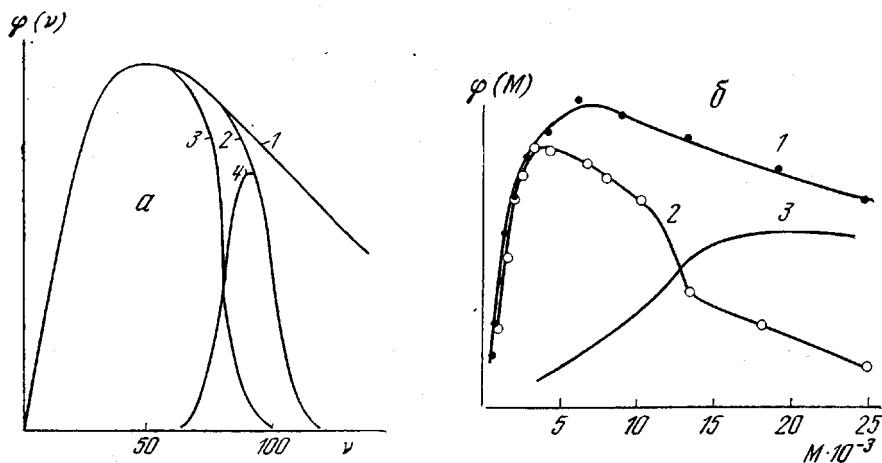


Рис. 2. Избирательность межмакромолекулярных реакций в отношении длины цепей олигомера:

α — рассчитанные функции распределения олигомера по длинам цепей: 1 — начальное $\phi_0(v)$, 2 и 3 — свободного олигомера, $\phi_1^P(v)$ и $\phi_2^P(v)$, оставшегося в растворе после связывания в поликомплекс первой ($w_1=0,385 w_0$) и второй ($w_2=0,115 w_0$) порций олигомера (w_0 — исходное количество олигомера в растворе), 4 — связавшегося со второй порцией матрицы, $\phi_2^{PK}(v)$; $\ln K_1=0,22$ [62]; *β* — функции ММР ПВПД: 1 — начального, $\phi_0(M)$, 2 — оставшегося в растворе после связывания половины ПВПД в поликомплекс с ПАК и удаления поликомплекса, $\phi^P(M)$ и 3 — связавшегося в поликомплекс с ПАК $\phi^{PK}(M)$ (рассчитано по кривым 1 и 2) [69]

известной его части в поликомплекс, более наглядны. Как видно из рис. 2, *a*, последовательное добавление матриц к раствору олигомера должно приводить к последовательному сужению ММР свободного олигомера, описываемых функциями $\phi_i^P(v)$, за счет резкого уменьшения доли наиболее высокомолекулярных фракций, отбираемых матрицами, при практически неизменяющейся концентрации низкомолекулярных. Если после введения каждой порции матриц удалять образовавшийся поликомплекс, то с ним можно извлекать фракцию олигомера $\phi_i^{PK}(v)$ с довольно узким ММР (если, конечно, равновесия в этих реакциях достигаются за время эксперимента); ширина распределения зависит только от количества матрицы и величины K_1 [62]. Таким путем, используя реакции образования поликомплексов, можно весьма эффективно фракционировать олигомеры. В частном случае, если в растворе присутствуют только две узкие фракции олигомера, то они связываются в поликомплекс с введенными матрицами в соотношении [62]

$$\frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{c_1}{c_2} K_1^{\Delta v}, \quad (15)$$

где β_1 и β_2 — степени заполнения матриц олигомерами длиной v_1 и v_2 звеньев соответственно, $\Delta v = v_1 - v_2$, c_1 и c_2 — равновесные концентрации этих олигомеров в растворе после завершения реакции комплексообразования.

Экспериментальные зависимости устойчивости поликомплексов от длины цепей олигомера, концентрации раствора и температуры. В качестве иллюстрации приведенной выше зависимости устойчивости поликомплексов олигомеров и матриц от длины цепей олигомера рассмотрим экспериментальные данные из работ [14, 18], приведенные на рис. 3. На нем показано, как изменяются параметры (рН и удельная вязкость раствора), характеризующие степень превращения в реакции (III), с длиной цепи олигомера; матрицами служат ПАК и ПМАК, олигомером — ПЭГ. Из рисунка видно, что при малых степенях полимеризации ПЭГ его присутствие в растворе не влияет на величины рН и вязкости растворов, которые определяются состоянием матриц. По мере увеличения длины цепочек олигомера, в некоторой достаточно узкой области степеней полимеризации происходит резкое увеличение рН и падение вязкости растворов, свидетельствующие о вовлечении матриц в образование поликомплексов. При дальнейшем удлинении олигомера эти параметры уже не изменяются, т. е. равновесие (III) практически полностью смешено вправо.

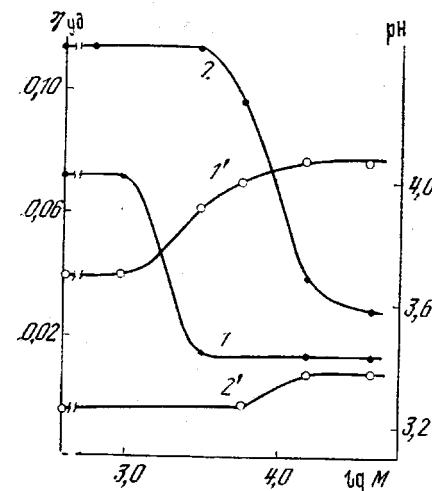
По данным рис. 3 можно построить зависимости эффективной степени заполнения матриц $\beta_{\text{эфф}}$ от длины цепей олигомера для систем ПАК — ПЭГ и ПМАК — ПЭГ в предположении, что $\beta_{\text{эфф}} = (y - y_0) / (y_\infty - y_0)$, где y_0 — величина измеряемого параметра, например вязкости раствора, в условиях, когда равновесие (III) полностью сдвинуто влево (в данном случае при малых v), y_∞ — значение того же параметра в условиях, когда равновесие (III) полностью сдвинуто вправо (т. е. при $v \rightarrow \infty$), а y — величина этого параметра в данных условиях при данной длине цепи олигомера v . Величина $\beta_{\text{эфф}}$, определенная таким способом, является эффективной потому, что в действительности истинная степень заполнения матриц может и не быть линейной функцией y . Построенные по данным рис. 3 зависимости $\beta_{\text{эфф}}$ от v приведены на рис. 4. Там же для сравнения приведены теоретические зависимости β от v , построенные по уравнению (9); величины K_1 для теоретических кривых вычислены по уравнению (9) из экспериментальных данных при $\beta_{\text{эфф}} = 0.5$. При построении теоретических кривых учитывалось, что $m_{\text{ол}} = m_{\text{ол}}^0 (1 - \beta_{\text{эфф}})$, так как количество свободного олигомера в растворе, находящегося в равновесии с поликомплексом, в условиях экспериментов равно разности количеств исходного и связанного в поликомплекс олигомера.

Рис. 3. Зависимости удельных вязкостей ($1, 2$) и рН ($1', 2'$) растворов эквимольных смесей ПМАК — ПЭГ ($1, 1'$) и ПАК — ПЭГ ($2, 2'$) от молекулярной массы ПЭГ; концентрации поликислот 0.1 г/дл , молекулярные массы ПМАК — 10^5 , ПАК — $1.2 \cdot 10^5$; 25° [14]

олигомера для систем ПАК — ПЭГ и ПМАК — ПЭГ в предположении, что $\beta_{\text{эфф}} = (y - y_0) / (y_\infty - y_0)$, где y_0 — величина измеряемого параметра, например вязкости раствора, в условиях, когда равновесие (III) полностью сдвинуто влево (в данном случае при малых v), y_∞ — значение того же параметра в условиях, когда равновесие (III) полностью сдвинуто вправо (т. е. при $v \rightarrow \infty$), а y — величина этого параметра в данных условиях при данной длине цепи олигомера v . Величина $\beta_{\text{эфф}}$, определенная таким способом, является эффективной потому, что в действительности истинная степень заполнения матриц может и не быть линейной функцией y . Построенные по данным рис. 3 зависимости $\beta_{\text{эфф}}$ от v приведены на рис. 4. Там же для сравнения приведены теоретические зависимости β от v , построенные по уравнению (9); величины K_1 для теоретических кривых вычислены по уравнению (9) из экспериментальных данных при $\beta_{\text{эфф}} = 0.5$. При построении теоретических кривых учитывалось, что $m_{\text{ол}} = m_{\text{ол}}^0 (1 - \beta_{\text{эфф}})$, так как количество свободного олигомера в растворе, находящегося в равновесии с поликомплексом, в условиях экспериментов равно разности количеств исходного и связанного в поликомплекс олигомера.

Как видно из рис. 3, экспериментальные точки в общем неплохо ложатся на теоретические кривые. Ожидать точного соответствия экспериментальных данных уравнению (9) нельзя; во-первых, найденные значения $\beta_{\text{эфф}}$ могут отклоняться от истинных значений β , во-вторых, величина K_1 не является независимым от β параметром.

Увеличение устойчивости поликомплексов в растворах при удлинении цепочек олигомера наблюдали также при взаимодействии противоположно заряженных полиэлектролитов [63, 64, 65]. При этом в работе [64] было



показано на примере системы олигоэтиленимин – ПМАК, что экспериментально наблюдаемая зависимость константы устойчивости поликомплекса от степени полимеризации олигомера описывается уравнением $K = A \exp(Bv)$, где A и B – постоянные (ср. с уравнением (10)).

Результаты исследования устойчивости поликомплексов от температуры, концентрации олигомера и длины его цепей указывают на термодина-

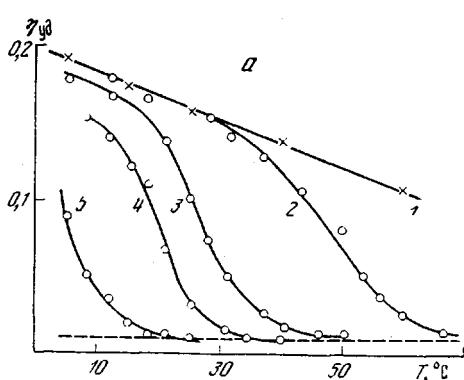


Рис. 4, а

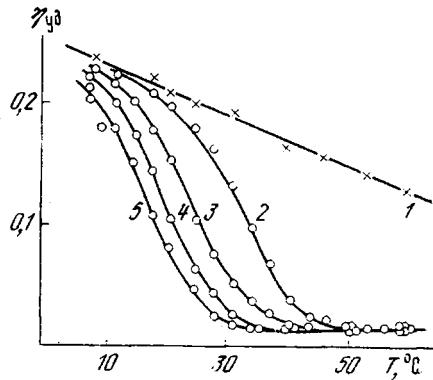


Рис. 5

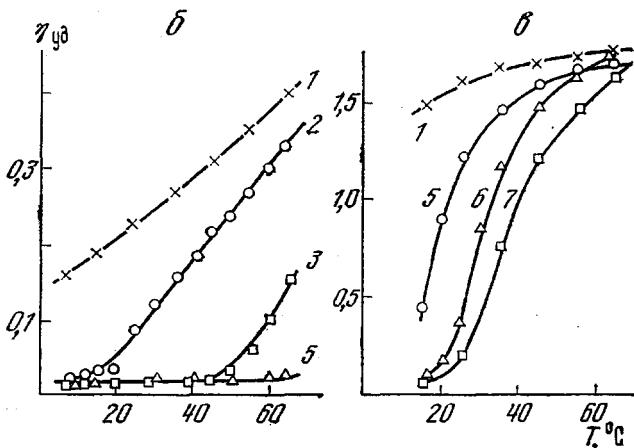


Рис. 4, б, в

Рис. 4. Температурная устойчивость поликомплексов в зависимости от длины цепей олигомера; ПМАК – ПЭГ (а, б), ПАК – ПЭГ (в); растворитель – вода (а), 70% воды + 30% метанола (б, в); исходные осново-молельные отношения [олигомер] : [матрица] = 1 : 1, концентрация матриц 0,05 (а) и 0,1 г/дл (б, в); длина цепей олигомера $v=45$ (2), 70 (3), 90 (4), 140 (5), 145 (6), 900 (7); 1 – растворы матриц без олигомера [32, 37, 66]

Рис. 5. Температурная устойчивость поликомплексов в зависимости от концентрации олигомера; система ПМАК – ПЭГ, длина цепей $v=45$, концентрация матрицы 0,1 г/дл, концентрация олигомера 0,05 (2), 0,1 (3), 0,15 (4), 0,2 г/дл (5), 1 – раствор матрицы без олигомера [67]

мическую обратимость реакции типа (III) и подчинение этих реакций закономерностям, описываемым уравнениями (12)–(14) [30–32].

На рис. 4 и рис. 5 представлены результаты изучения устойчивости поликомплексов (ПМАК·ПЭГ) и (ПАК·ПЭГ) в водной и водно-метанольной средах в зависимости от перечисленных выше параметров. На этих рисунках приведены данные вискозиметрических измерений.

Падение вязкости системы, содержащей, например, ПЭГ с длиной цепи $v=45$ и высокомолекулярную ПМАК (4, а, кривая 2), от величины, характерной для раствора чистой ПМАК (кривая 1), до величины, характерной для раствора поликомплекса (пунктирная кривая), означает, что в интервале температур от 40 до 60° при повышении температуры в системе происходит накопление поликомплекса, т. е. равновесие в реакции (III) смещается вправо. Образование и распад поликомплексов при варьировании температуры обратимы [32]. Таким образом, зависимости вязкости растворов смесей олигомеров и матриц от температуры, приведенные на рис. 4 и рис. 5, отражают по сути дела зависимости степени превращения в реакции (III) от температуры, длины цепей олигомера и его концентрации (влияние концентрации поликомплексов (ПМАК·ПЭГ) и (ПАК·ПЭГ) на их устойчивость при постоянной температуре качественно показано в работе [14]) *. Для систем олигонуклеотид — комплементарный полинуклеотид характерны аналогичные зависимости; для примера на рис. 6 приведены температурные зависимости кажущейся (эффективной) степени связывания олигоадениловой кислоты разных степеней полимеризации с полиуридиловой кислотой [66].

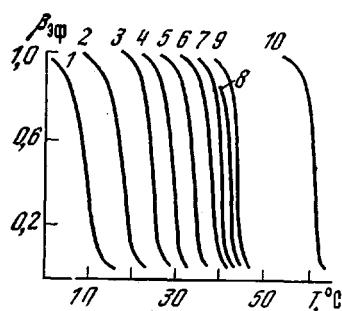


Рис. 6. Температурная устойчивость комплексов олигоадениловой (A) _{v} и полиуридило-вой (U) _{v} кислот в воде; длина цепей олигоадениловой кислоты $v=4$ (1), 5 (2), 6 (3), 7 (4), 8 (5), 10 (6), 11 (7), 12 (8), 13 (9), 300 (10) [68]

внесет существенной ошибки в расчеты, если температурные интервалы образования — распада поликомплексов достаточно узки), то по данным рис. 4 и 5 можно построить зависимости в координатах уравнений (13) и (14). Соответствующие графики для системы ПМАК — ПЭГ приведены на рис. 7, а. Видно, что экспериментальные точки хорошо укладываются на прямые. Системы олигонуклеотид — полинуклеотид уравнениями (12) и (14) также хорошо описываются (рис. 7, б).

Подчинение систем олигомер — матрица уравнениям (12) — (14) позволяет пользоваться этими уравнениями для вычисления термодинамических параметров реакций комплексообразования (таблица) и температур полу-распада комплексов матрицы с олигомерами любой длины и при любой концентрации по двум экспериментальным точкам. Расчеты такого рода были приведены для системы ПМАК — ПЭГ в воде и водно-метанольных смесях, и было получено совпадение рассчитанных и экспериментальных температур полураспада с точностью до 1—2° [32, 67].

Экспоненциальный характер зависимости устойчивости поликомплексов от длины цепи олигомера подтверждается также и результатами изучения фракционирования полидисперсного олигомера путем связывания части этого олигомера в поликомплекс с матрицей. В работе [69] методом гель-проникающей хроматографии были определены ММР относительно низкомолекулярного ПВПД до и после связывания части этого полимера, растворенного в воде, в поликомплекс с ПАК с последующим удалением поликомплекса (ПАК·ПВПД) из раствора. Функции распределения по молекулярным массам исходного и оставшегося в растворе (после удаления поликомплекса) ПВПД приведены на рис. 2, б; там же приведена рас-

* На рис. 4, а и 5 области температурной устойчивости поликомплекса (ПМАК·ПЭГ) в воде при длине цепей ПЭГ $v=45$ не совпадают, так как концентрации полимерных компонентов различаются в 2 раза.

считанная функция ММР поливинилпирролидона, связавшегося с матрицей — ПАК. Как видно из сопоставления рис. 2, а и б, экспериментальные данные подтверждают выводы теории об избирательном связывании матрицами наиболее длинных цепочек полидисперсного олигомера.

Проявление зависимости устойчивости поликомплексов от длины цепей в матричных полиреакциях. Матричные полиреакции — это такие реакции, в которых образование макромолекул происходит на заранее введенных в реакционную систему макромолекулах — матрицах. Макромоле-

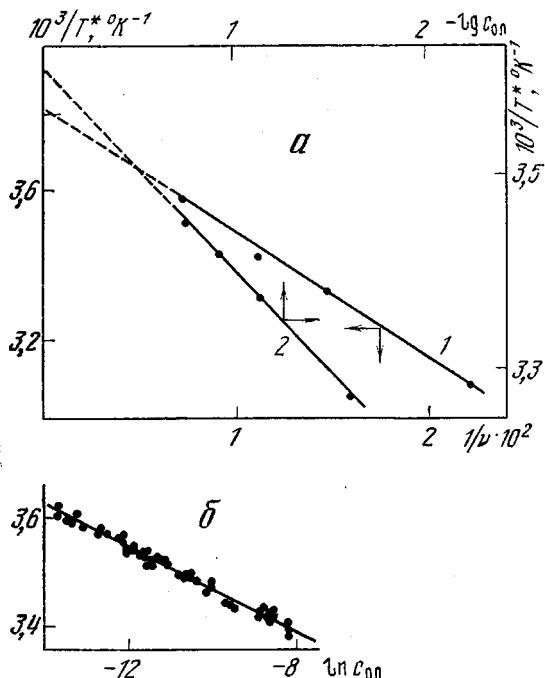


Рис. 7. Данные рис. 4, а и 5 в координатах уравнений: 1 — (13), 2 — (14) [30] (а) и зависимость температуры плавления спиралей комплекса (A)₂(U)_∞ от концентрации свободной (A)₄ в координатах уравнения (13) [61] (б)

кулы матрицы могут контролировать скорость образования дочерних макромолекул, их строение и размеры (в процессах матричного синтеза в живой клетке строение и размер матрицы однозначно определяют строение и размер дочерних макромолекул). Необходимым условием осуществления такого рода реакций является кооперативное взаимодействие растворящей (дочерней) цепи и матрицы.

В работах [18, 70] было изучено влияние степени полимеризации матриц-ПЭГ на радикальную полимеризацию акриловой (АК) и метакриловой (МАК) кислот. Оказалось, что цепи ПЭГ могут служить матрицами при полимеризации этих мономеров только в том случае, если степень полимеризации ПЭГ достаточно высока. На рис. 8 приведены данные, касающиеся кинетического эффекта от введения матрицы в реакционную систему, т. е. влияния матрицы на скорость радикальной полимеризации МАК и АК в зависимости от длины цепей матрицы-ПЭГ. На этом же рисунке приведены данные о взаимодействии ПМАК и ПАК (т. е. макромолекул такого же строения, что и продукты полимеризации) с ПЭГ в зависимости от того же параметра. Из сравнения соответствующих зависимостей видно, что матрица-ПЭГ начинает существенно влиять на скорость

полимеризации АК и МАК только тогда, когда длина ее цепей достаточна для связывания образующихся макромолекул (ПАК или ПМАК) в поликомплекс. При относительно больших длинах цепей матрицы-ПЭГ скорость полимеризации МАК и АК определяется только химической природой мономера, концентрациями мономера и инициатора и температурой, но не зависит от длины матрицы и ее концентрации [70]. Матрица контролирует скорость полимеризации только до того момента, пока вся она не исчерпается, т. е. не свяжется в поликомплекс с образовавшимся полимером; по достижении этого момента скорость полимеризации становится такой же, как и без матрицы (рис. 9). Из совокупности этих и других

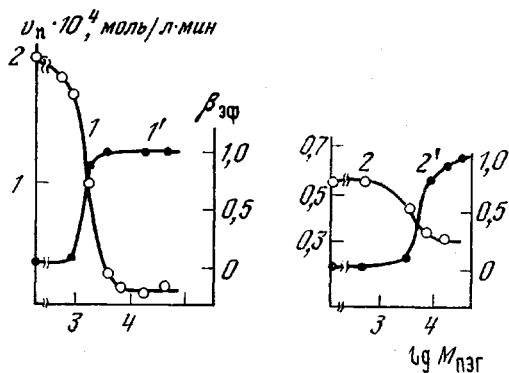


Рис. 8

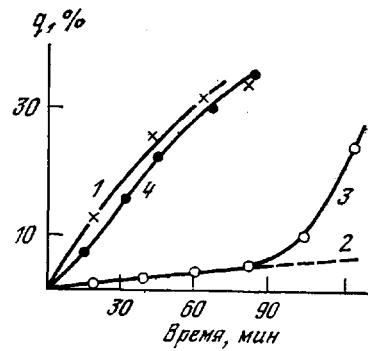


Рис. 9

Рис. 8. Кинетический матричный эффект и длина цепей матрицы. Зависимости скорости полимеризации МАК (1) и АК (2) от молекулярной массы матрицы – ПЭГ и устойчивости поликомплексов 1' – (ПЭГ-ПМАК), 2' – (ПЭГ-ПАК) от того же параметра (в сопоставимых условиях) по данным работы [70]

Рис. 9. Зависимость кинетического матричного эффекта (q – конверсия мономера) от наличия свободных цепей матрицы в реакционной системе. Полимеризация МАК без матрицы (1), в присутствии ПЭГ при мольных отношениях [матрица] : [мономер] 1 : 1 (2) и 0,04 : 1 (3); 4 – то же, что и 3, но ПЭГ введен в реакционную систему в виде поликомплекса с заранее приготовленной ПМАК [18]

экспериментальных данных Кабанов, Паписов и сотр. [18, 70] сделали вывод, что необходимой стадией матричной полиреакции является «узнавание» матрицы растущей цепочкой в процессе ее роста и ассоциация с матрицей за счет кооперативного взаимодействия. Пока растущая цепочка коротка, она неспособна прокрепиться к матрице и должна расти в растворе; ассоциировать с матрицей в относительно устойчивый поликомплекс она сможет лишь после того, как ее длина достигнет некоторой определенной величины, и только затем уже рост этой цепи будет контролироваться матрицей. Средний размер цепочки ПМАК, ассоциирующей в процессе роста с матрицей-ПЭГ, был определен в работе [71] и оказался равным 10–15 звеньям. Средняя длина цепей ПМАК, вырастающих на матрице-ПЭГ, составляет 10^3 звеньев ($M \sim 100\,000$). Отсюда следует, что практически все растущие цепи ПМАК улавливаются матрицами-ПЭГ за время их роста; к такому же заключению приводит и независимость скорости матричной полимеризации мономеров от концентрации матриц [70].

Избирательность взаимодействий между комплементарными макромолекулами. Отбор по химическому составу

Прямыми следствием сильной чувствительности степени превращения в обратимых реакциях между комплементарными макромолекулами к величине эффективной константы связывания единичного звена K_1 , должна быть высокая избирательность связывания, т. е. способность каждой макромолекулы найти в реакционной среде оптимального полимерного партнера, руководствуясь минимальными разницами в свободных энергиях связывания в расчете на моль мономерных звеньев — разницами, которые были бы практически не ощущимы в обратимых реакциях с низкомолекулярными аналогами.

Теория. Ниже приводятся результаты анализа, подтверждающие только что высказанное соображение.

Случай 1. Отбор олигомеров при их взаимодействии с матрицей. Если в разбавленном растворе одновременно присутствуют олигомеры разного химического строения P_1 и P_2 с длинами цепей v_1 и v_2 соответственно, и в этот раствор вводятся матрицы P_m , комплементарные каждому из олигомеров в отдельности (т. е. с каждым из олигомеров матрица может образовать поликомплекс), то в состоянии равновесия соотношение степеней заполнения матрицы этими олигомерами β_1/β_2 должно определяться концентрациями, длинами цепей и химической природой олигомеров. Аналитическое выражение для β_1/β_2 можно получить для случая $\beta_{\text{сумм}} = \beta_1 + \beta_2 \approx 1$, когда эффективные константы связывания звеньев олигомеров $P_1(K_{1(1)})$ и $P_2(K_{1(2)})$ можно считать постоянными величинами (в общем случае $K_{1(1)}$ и $K_{1(2)}$ зависят от $\beta_{\text{сумм}}$ при $\beta_{\text{сумм}} < 1$, и вид этих зависимостей неизвестен). Условие $\beta_{\text{сумм}} \approx 1$ выполняется, если длины цепей v_1 и v_2 достаточно велики, а количество введенных в раствор матриц недостаточно для связывания всех цепочек обоих олигомеров. Для такого случая Паписовым и Литмановичем [30, 62] было получено уравнение

$$\frac{\beta_1}{\beta_2} = \frac{c_1}{c_2} \cdot \frac{K_{1(1)}^{v_1}}{K_{1(2)}^{v_2}} = \Psi \frac{c_1}{c_2}, \quad (16)$$

где c_1 и c_2 — равновесные концентрации свободных P_1 и P_2 в растворе, $c_i = c_i^0 - ac_m \beta_i$, где c_i^0 — общая концентрация данного олигомера (P_1 или P_2) в растворе, a — стехиометрический коэффициент, c_m — концентрация матрицы (все концентрации — основно-мольные).

В уравнении (16) параметр Ψ

$$\Psi = K_{1(1)}^{v_1} / K_{1(2)}^{v_2} \quad (17)$$

зависит только от химической природы макромолекулярных конкурентов и их длины. Величина этого коэффициента характеризует степень избирательности межмакромолекулярных реакций в многокомпонентной системе, поэтому его можно назвать коэффициентом отбора. В частных случаях: (а) если $v_1 = v_2 = v$

$$\Psi = [K_{1(1)} / K_{1(2)}]^v \quad (17')$$

(б) если P_1 и P_2 — олигомеры одинакового химического строения (т. е. $K_{1(1)} = K_{1(2)} = K_1$), но разной длины, то

$$\Psi = K_1^{\Delta v}, \quad (17'')$$

где $\Delta v = v_1 - v_2$ (см. уравнение (15)).

Как видно из уравнения (16), даже при малых различиях в константах связывания с матрицей низкомолекулярных аналогов избирательность

реакций между макромолекулами быстро растет с увеличением длин их цепей, и при достаточно больших степенях полимеризации из двух (или нескольких) конкурирующих за связывание с матрицей цепочек олигомера будут связываться в поликомплекс («отбираться») только цепочки определенного химического строения.

На рис. 10, а приведены теоретические зависимости величин коэффициента отбора в реакции матрицы с двумя комплементарными олигомерами разного химического строения (но одинаковой длине) от степени полимеризации этих олигомеров v при разных соотношениях эффективных констант связывания $K_{1(1)}/K_{1(2)} = \exp(-\Delta\Delta G_1^0/RT)$ (в подписи к рисунку приведены величины разностей $\Delta\Delta G_1^0 = \Delta G_{1(1)}^0 - \Delta G_{1(2)}^0$, отвечающих этим соотношениям констант). Из рисунка видно, что даже при ничтожных различиях в величинах свободных энергий образования поликомплексов в расчете на моль звеньев $\Delta\Delta G_1^0$ порядка нескольких кал/осново-моль, коэффициент отбора достигает величин $10^2 - 10^3$ при степенях полимеризации конкурентов за связывание с матрицей порядка нескольких сотен, а при $\Delta\Delta G_1^0 \sim -100$ кал/осново-моль коэффициент отбора достигает величин $10^5 - 10^{10}$ уже при степенях

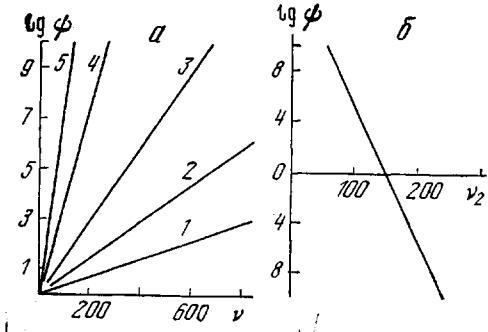


Рис. 10. Зависимость величины коэффициента отбора при конкуренции двух олигомеров P_1 и P_2 за связывание с матрицей:
а — от длины цепей олигомеров (при одинаковой их длине), ΔG_i^0 , кал/осново-моль: —5 (1),
—10 (2), —20 (3), —50 (4), —100 (5); б — от длины цепей олигомера P_2 (v_2) при фиксированной длине олигомера P_1 ($v_1=50$). $\Delta G_{1(1)}^0 = -400$, $\Delta G_{1(2)}^0 = -140$ кал/осново-моль; 300° К

полимеризации порядка нескольких десятков, т. е. матрица практически безошибочно выберет из реакционной смеси только один из олигомеров.

Из уравнения (17) следует, что коэффициент отбора в реакции матрицы с олигомерами различного химического строения зависит от соотношения длин этих олигомеров; при постоянных $K_{1(1)}$ и $K_{1(2)}$ в зависимости от величин v_1 и v_2 Ψ может принимать разные значения.

Для примера на рис. 10, б приведена зависимость коэффициента отбора в реакции матрицы с двумя олигомерами при заданных $K_{1(1)}$, $K_{1(2)}$ и длине одного из олигомеров v_1 от длины второго олигомера v_2 . Как видно из рисунка, в зависимости от величины v_2 в поликомплекс будет отбираться либо один, либо другой олигомер, а в некоторой области значений v_2 (при фиксированной v_1) оба олигомера связываются с матрицей примерно одинаково.

Таким образом, варьируя молекулярные массы макромолекулярных реагентов — конкурентов за связывание с комплементарной матрицей, можно добиваться избирательного связывания любого из конкурентов.

Вывод уравнений для расчета степеней заполнения матрицы для систем, содержащих большое число олигомеров разного строения $P_1, P_2 \dots P_i \dots$ с длинами цепей $v_1, v_2, \dots v_i \dots$ и т. д., в аналитической форме не представляется возможным по тем же причинам, что и расчет фракционирования полидисперсного олигомера; такая задача, видимо, может быть решена при задании численных параметров на ЭВМ.

Случай 2. Отбор матриц при их взаимодействии с олигомером. Если в разбавленном растворе присутствуют одновременно матрицы различного химического строения $P_1, P_2 \dots P_i$ и т. д., и в этот раствор вводится олигомер P_{ol} с длиной цепей v , комплементарный всем матрицам, то в принципе в этом случае расчеты степеней заполнения β_i

каждой из матриц предельно просты, так как для каждой равновесной концентрации свободного олигомера они вычисляются независимо по формуле

$$[\beta_i/(1-\beta_i) m_{\text{оп}}] \exp[\beta_i/(1-\beta_i)] = K_{1(i)}^i \quad (18)$$

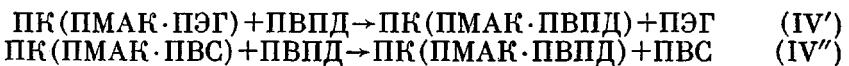
В простом случае, когда две матрицы различного строения конкурируют за связывание с олигомером, уравнение, связывающее β_1 и β_2 с длиной олигомера v и эффективными константами его связывания с матрицами $K_{1(1)}$ и $K_{1(2)}$, запишется как

$$\alpha_1 - \alpha_2 + \ln \frac{\alpha_1}{\alpha_2} = \ln \Psi, \quad (19)$$

где $\alpha_i = \beta_i/(1-\beta_i)$, а коэффициент отбора $\Psi = [K_{1(1)}/K_{1(2)}]^v$; зависимости последнего от v и соотношения констант приведены на рис. 10, а.

Расчеты по уравнению (19) могут носить характер грубой оценки, так как величины $K_{1(i)}$, как правило, зависят от β_i , и вид этих зависимостей в общем случае не известен.

Избирательность взаимодействий между макромолекулами и реакции замещения. Конкуренция олигомеров за связывание с матрицей. Реакции комплексообразования в системе, в которой одновременно присутствуют макромолекулы матрицы и комплементарных ей двух олигомеров различного строения, впервые изучены в работе [72]. Объектами исследования служили высокомолекулярная ПМАК (матрица) и относительно низкомолекулярные ПЭГ, ПВПД и ПВС (олигомеры); каждый из перечисленных олигомеров способен связываться с ПМАК в поликомплексах. Эксперимент строился так, что в реакционной системе находились матрица и два олигомера (в одной группе опытов ПВПД+ПЭГ, в другой — ПВПД+ПВС). Оказалось, что если матрицы в реакционной системе мало, то она связывается в поликомплекс только с одним из олигомеров (в обоих случаях с ПВПД). Второй олигомер — ПЭГ либо ПВС — взаимодействует с матрицей лишь при условии, что в раствор введено ПМАК больше, чем нужно для связывания всего ПВПД. Конечное состояние системы, в котором находится два олигомера и комплементарная им матрица, не зависит от способа смешения реагентов. Это значит, что если предварительно сформировать поликомплексы (ПМАК·ПЭГ) или (ПМАК·ПВС), то при введении в их растворы ПВПД последний, как более сильный комплексообразователь, замещает ПЭГ и ПВС в поликомплексах, т. е. имеют место реакции



В одном из таких экспериментов длины цепей ПЭГ v_2 и ПВПД v_1 были примерно равны и составляли ~ 350 звеньев. При таких длинах цепей оба эти олигомера образуют с ПМАК в водных растворах устойчивые поликомплексы. По грубой оценке [30], разница в абсолютных значениях

$\Delta\Delta G_i^\circ = \Delta G_{1(i)}^\circ - \Delta G_{1(i)}^\circ$ при 25° в реакциях ПЭГ и ПВПД с ПМАК составляет величину ≥ 100 кал/осново-моль ПМАК. Подставляя эту величину в уравнение (17') и учитывая, что $\Psi = \exp(-v\Delta\Delta G_i^\circ/RT)$, получим, что при $v_1 \approx v_2 \approx 350$ соотношение степеней заполнения матрицы цепочками ПВПД β_1 и ПЭГ β_2 должно быть $\beta_1/\beta_2 > 10^{10}$, т. е. действительно, пока весь ПВПД не связается в поликомплекс с ПМАК, ПЭГ не может вступать в реакцию; иначе говоря, в данной системе должен иметь место практически идеально строгий отбор одного из олигомеров.

Конкуренция двух матриц за связывание с олигомером. В работе [73] изучена подобная реакция в системе, в которой одновременно присутствуют ПЭГ (олигомер) и две матрицы — ПМАК и

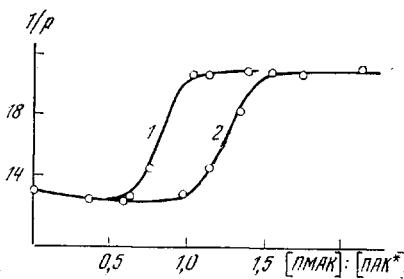


Рис. 11

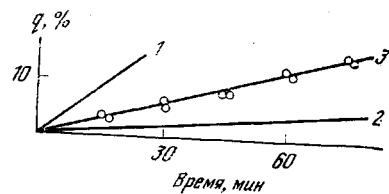


Рис. 13

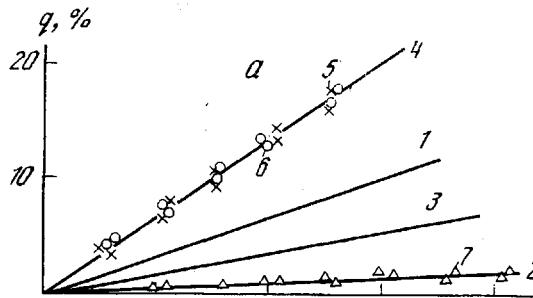


Рис. 12

Рис. 11. Реакция замещения ПК(ПАК^{*}·ПЭГ)+ПМАК→ПК(ПМАК·ПЭГ)+ПАК^{*}. Зависимость обратной величины поляризации люминесценции от мольного отношения [ПМАК] : [ПАК^{*}] при добавлении ПМАК к раствору поликомплекса (ПАК^{*}·ПЭГ); концентрация ПАК^{*} постоянна: 1 — мольное отношение [ПЭГ] : [ПАК^{*}] = 1 : 1, 2 — избыток ПЭГ, мольное отношение [ПЭГ] : [ПАК^{*}] = 1,5 : 1 [73]

Рис. 12. Выбор матрицы дочерней цепью в матричной полиреакции.

Зависимости конверсии от времени: а — при полимеризации МАК без матриц (1), в присутствии ПЭГ (2), ПВС (3), ПВПД (4), (сплошные линии) и одновременно двух матриц — ПЭГ+ +ПВПД (5), ПВС+ПВПД (6), ПЭГ+ПВС (7) (точки) [66]; б — при полимеризации МАК в присутствии одновременно ПВПД и ПЭГ; исходные мольные отношения [МАК] : [ПВПД] : [ПЭГ] = 1 : 0,4 : 0,1 (1), 1 : 0,1 : 2 (2) и 1 : 0,1 : 0,5, но в присутствии заранее синтезированной ПМАК в количестве, достаточном для связывания всего ПВПД в поликомплексе (3) [33]

Рис. 13. Полимеризация на блокированной матрице. Зависимости конверсии от времени при полимеризации МАК: 1 — без матрицы, 2 — в присутствии ПЭГ, 3 — в присутствии блокированной матрицы, т. е. поликомплекса (ПАК·ПЭГ) [73]

ПАК. При тех условиях и длинах цепей ПЭГ, при которых эту реакцию изучали ($\nu \sim 500$), обе матрицы образуют с ПЭГ устойчивые поликомплексы. Однако при добавлении полиэтиленгликоля в раствор смеси обеих

матриц он связывается только с ПМАК; лишь после того, как ПЭГ добавлено достаточно для связывания всей ПМАК в поликомплекс, в реакцию с олигомером вступает ПАК. Как и в рассмотренном выше случае, конечное состояние системы не зависит от способа смешения реагентов, т. е. если ввести ПМАК в раствор уже сформированного поликомплекса ПАК·ПЭГ, то быстро (со скоростью смешения) протекает реакция замещения



Особенно нагляден в этом отношении эксперимент, в котором были использованы меченные люминесцентной меткой поликислоты. На рис. 11 приведены данные по изменению обратной величины поляризованной люминесценции $1/p$ раствора поликомплекса (ПАК^{*}·ПЭГ) (звездочка здесь означает, что ПАК^{*} помечена люминесцентной антраклазилоксиметиловой меткой) при добавлении немеченой ПМАК. По мере добавления ПМАК, из поликомплекса по реакции (IV'') высвобождается ПАК^{*}, что влечет за собой возрастание внутримолекулярной подвижности ее цепей; $1/p$ при этом возрастает от значения, характерного для ПАК^{*} в поликомплексе, до значения, характерного для свободной ПАК^{*} [73]. Если в исходном растворе содержится избыток ПЭГ в свободном состоянии, то, как следует из сопоставления кривых 2 и 1 рис. 11, сначала вступает в реакцию с ПМАК свободный ПЭГ, а затем происходит реакция замещения. Для грубой оценки распределения цепочек ПЭГ между ПМАК (P_1) и ПАК (P_2) можно воспользоваться величинами эффективных констант связывания $K_{1(1)}$ и $K_{1(2)}$ для систем ПМАК – ПЭГ и ПАК – ПЭГ соответственно, определенных из зависимостей $\beta_{\text{eff}}=f(v)$ по уравнениям (9'), (10). Согласно рис. 1, $\ln K_{1(1)}=0,16$, $\ln K_{1(2)}=0,03$. Предположим, что к смеси матриц ПАК и ПМАК добавлено столько олигомера ПЭГ, что достигнута равновесная степень заполнения ПМАК $\beta_1=0,5$. Тогда по уравнению (19) получим, что при степени полимеризации ПЭГ $v=100$ ($M\sim 5000$) степень заполнения ПАК будет $\beta_2\sim 10^{-5}$, а при $v=500$ ($M\sim 20\,000$) $\beta_2\sim 10^{-30}$, т. е. ПЭГ должен связываться только с ПМАК.

Таким образом, налицо вполне удовлетворительное качественное соответствие экспериментальных данных теоретическим выводам, сделанным на основании анализа модели межмакромолекулярной реакции. Дальнейший шаг вперед в исследовании подобных избирательных межмакромолекулярных реакций должен быть связан с их количественным изучением. Для этого, прежде всего, необходимо располагать узкими фракциями полимеров.

Проявление избирательности в матричных полиреакциях. Избирательность взаимодействий между комплементарными макромолекулами может, по-видимому, служить основой для построения таких схем матричных полиреакций, в которых из большого числа матриц происходил бы направленный отбор тех или иных матриц для синтеза на них дочерних цепей.

Кабанов, Паписов и сотр. [72] изучили матричную полимеризацию МАК в присутствии одновременно двух матриц, каждая из которых может захватывать растущие в растворе цепочки ПМАК и контролировать скорость полимеризации. Была изучена радикальная полимеризация МАК в присутствии следующих пар матриц: ПВПД+ПЭГ, ПВПД+ПВС, ПЭГ+ПВС. Каждая из этих матриц в отдельности задает определенную скорость полимеризации МАК в данных условиях (температура, концентрация мономера и инициатора), отличную от скорости полимеризации в отсутствие матрицы (рис. 12, a). Поэтому по скорости полимеризации мономера в присутствии одновременно двух матриц можно судить о том, на какой из матриц преимущественно растут дочерние цепи. Как видно из рисунка, скорости полимеризации МАК в присутствии

пар ПВПД+ПЭГ и ПВПД+ПВС в точности равны скорости полимеризации этого мономера на ПВПД, а в присутствии пары ПЭГ+ПВС — скорости полимеризации на матрице — ПЭГ. Это значит, что растущие цепочки ПМАК безошибочно «узнают» наиболее «сильную» матрицу, ассоциируют с ней, и далее контроль роста и обрыва дочерней цепи происходит уже только на этой матрице. Если в реакционной системе «сильной» матрицы (например, ПВПД) мало, то она контролирует рост цепей до момента исчерпания (т. е. полного связывания в поликомплекс с образующимся полимером), а затем «включается» вторая матрица, например, ПЭГ (рис. 12, б).

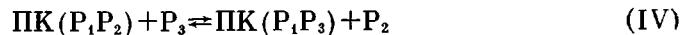
Выбор матрицы дочерней цепью связан, таким образом, только с относительной устойчивостью того или иного поликомплекса; иными словами, он должен определяться величиной фактора отбора Ψ , а картина матричной полиреакции при одновременном присутствии многих матриц различного строения отражает картину, складывающуюся при конкуренции этих же матриц за олигомер, идентичный по строению образующейся дочерней цепи.

Одна из интересных проблем управляемых матричных полиреакций в сложных системах — направленное изменение реакционной способности матриц путем их «блокирования», т. е. предварительного связывания в поликомплекс с макромолекулами, которые в принципе могут быть замещены растущими цепями. Принципиальная возможность «блокирования» продемонстрирована в работе [73], где было показано, что макромолекулы матрицы — ПЭГ, предварительно связанные в поликомплекс с ПАК, тем не менее сохраняют способность «улавливать» растущие в растворе цепочки ПМАК и контролировать скорость полимеризации. Это видно из рис. 13, на котором сравниваются скорости полимеризации МАК без полимерных добавок в присутствии ПЭГ и поликомплекса (ПАК·ПЭГ). (Данные рис. 13 свидетельствуют, в частности, о том, что скорость реакции замещения (IV'') весьма высока, так как эта реакция успевает произойти за время радикального роста цепи ПМАК.)

Таким образом, избирательность межмакромолекулярных реакций находит отчетливое выражение в особенностях матричных полиреакций; это обстоятельство еще раз подчеркивает необходимость глубокого изучения особенностей межмакромолекулярных взаимодействий для создания управляемых матричных процессов синтеза макромолекул.

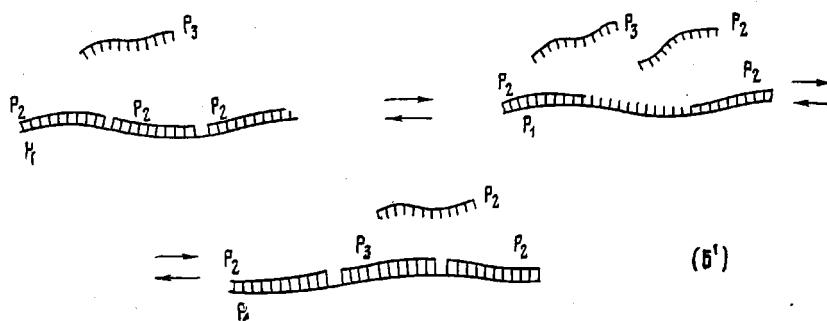
О кинетике и механизме межмакромолекулярных реакций замещения и обмена. С кругом рассматриваемых в данном разделе вопросов тесно связана проблема кинетики и механизма реакций замещения и обмена на макромолекулярном уровне.

При сопоставлении теоретических значений констант равновесия в реакциях между макромолекулами с наблюдаемыми скоростями реакций замещения может возникнуть кажущееся противоречие, заключающееся в том, что при огромных значениях этих констант, т. е. при очень высокой прочности поликомплексов из достаточно длинных макромолекул, реакции замещения тем не менее протекают, причем с довольно высокими скоростями. Это кажущееся противоречие устранимо, если принять, что теоретически возможны два механизма межмакромолекулярных реакций замещения [72]



1. Образование поликомплекса P_3 с P_1 происходит путем ассоциации P_3 со свободной макромолекулой P_1 (либо свободным участком макромолекулы P_1 , если P_1 — матрица, а P_2 и P_3 — олигомеры); свободные макромолекулы P_1 (либо свободные участки на них) возникают в результате диссоциации поликомплекса $(\text{P}_1 \cdot \text{P}_2)$ из-за существования рав-

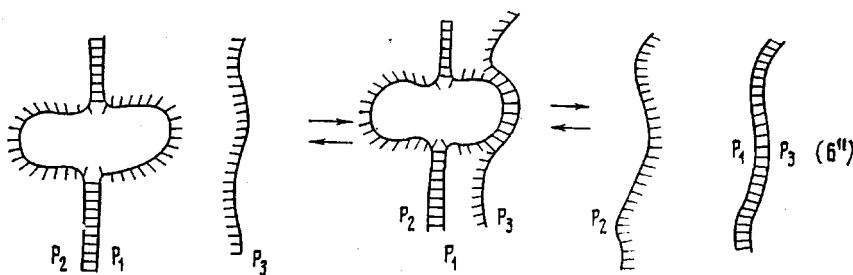
новесий: $\text{ПК}(P_1P_2) \rightleftharpoons P_1 + P_2$; $P_3 + P_1 \rightleftharpoons \text{ПК}(P_1P_3)$, которые схематически для случая конкурирующих олигомеров P_2 и P_3 можно изобразить как



2. Образование ПК (P_1P_3) происходит путем ассоциации P_3 со свободными участками цепи (петлями) P_1 в поликомплексе P_1P_2 и последующим развитием реакции путем последовательного замещения цепи P_2 на P_3 . Уравнение реакции можно в этом случае изобразить следующим образом:

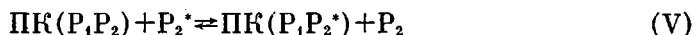


а схему реакции как



Все изученные межмакромолекулярные реакции замещения протекают быстро (за время смешения) даже при весьма больших степенях полимеризации реагентов. Поэтому исследование кинетики и механизма таких реакций весьма затруднительно.

Однако данные работы [74] по изучению методом поляризованной люминесценции реакций обмена типа



(P_2^* — те же макромолекулы, что и P_2 , но помеченные люминесцентной меткой), которые протекают с измеримой скоростью, показали, что, по-видимому, оба механизма замещения (и обмена, если $P_3 = P_2$) могут иметь место. Например, изучение скорости реакции обмена в системах типа олигомер (P_1) — матрица (P_2 и P_2^*) показало, что скорость обмена или, что то же, скорость достижения равновесия в реакции обмена (V) зависит от длины цепи олигомера, как показано на рис. 14: при коротких длинах цепей олигомера реакция завершается за время смешения ПК(P_1P_2) с P_2^* ,

затем при увеличении длины цепей скорость реакции обмена уменьшается, но практически перестает зависеть от длины цепей олигомера при больших степенях полимеризации (рис. 14). Эти экспериментальные данные получают удовлетворительное объяснение, если предположить, что при малых степенях полимеризации олигомера реализуется первый механизм, так как поликомплекс (P_1P_2) легко диссоциирует, а при больших степенях полимеризации, когда диссоциация поликомплекса на свободные компоненты практически не происходит, реализуется второй механизм (поэтому скорость обмена остается измеримой величиной). В промежуточной области длии олигомера, видимо, работают оба механизма.

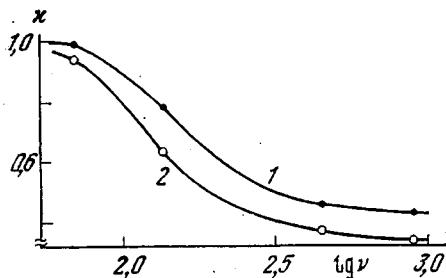


Рис. 14. Зависимость степени завершенности реакции обмена $\text{ПК}(\text{ПМАК}\cdot\text{ПЭГ}) + \text{ПМАК}^* \rightleftharpoons \text{ПК}(\text{ПМАК}\cdot\text{ПЭГ}) + \text{+ПМАК}$ $x = \bar{\beta}_t^* / \bar{\beta}_\infty^*$ ($\bar{\beta}_t^*$ и $\bar{\beta}_\infty^*$ — соответственно средние степени заполнения матриц меченым олигомером в момент времени t и при установлении равновесия) от степени полимеризации ПЭГ; время реакции 100 (1), 1000 мин. (2) [74]

макромолекулах не независимы друг от друга; вероятность образования или разрыва связи между звеном олигомера и звеном матрицы зависит от того, имеются ли связи между другими их звеньями. Эта кооперативность выражается в зависимости константы связывания олигомера матрицей K_v от длины олигомера v .

Система олигомеров, ассоциированных с матрицей, тоже может быть кооперативной, если эти олигомерные цепочки «взаимодействуют» друг с другом, иными словами, если состояние олигомера, ассоциированного с матрицей, зависит от того, связаны в поликомплекс с другими олигомерами соседние участки матрицы или свободны. Эта кооперативность выражается в зависимости константы связывания олигомера данной длины с матрицей K_v от v . Слово «взаимодействие» выше взято в кавычки потому, что собственно взаимодействия между олигомерными цепочками может и не быть, но формально такие системы можно рассматривать как системы с взаимодействующими олигомерами. Достаточно сильные «взаимодействия» между олигомерами могут привести к существенному отклонению распределения олигомерных цепочек по матрице от распределения по закону случая, или даже, если цепи матрицы не слишком длинны, к отклонению от закона случая распределения олигомеров между цепями матриц, т. е. к определенной «самоорганизации» систем олигомер — матрица. Как свойства реакции (III), так и свойства продуктов этих реакций должны зависеть от степени «взаимодействия» олигомеров и от характера их распределения по матрице и между матрицами.

Возможные причины кооперативности систем олигомеров, ассоциированных с матрицами (теория). К наиболее общим чертам, свойственным поликомплексам в растворах, можно отнести достаточно высокую жесткость двутяжных (либо трехтяжных и т. д.) макромолекул поликомплекса, состоящих из двух (или более) индивидуальных цепей, соединенных друг с другом непрерывной системой связей, и достаточно сильные внутримолекулярные взаимодействия дальнего порядка («объемные» взаимодействия), приводящие к компактизации частиц поликомплекса. Разумеется,

Самоорганизация в системах типа «матрица — олигомер»

Экспериментальные данные, накопленные к настоящему времени, приводят к выводу о том, что коль скоро речь идет о кооперативных взаимодействиях олигомеров и матриц, следует различать два уровня кооперативности в таких системах.

Взаимодействие между цепочкой олигомера и матрицей кооперативно, поскольку реакционные центры на

возможны случаи, когда уже сами по себе макромолекулы — компоненты поликомплекса в свободном состоянии достаточно жестки, либо поликомплекс хорошо растворим и не компактизуется (например, ДНК в воде), тем не менее отмеченные выше черты можно назвать наиболее общими, так как они встречаются довольно часто.

Если цепи матрицы в свободном состоянии гибки и средняя степень их заполнения олигомером β меньше единицы, то такие матрицы можно рассматривать как цепи, состоящие из гибких (свободных) и жестких (закомплексованных) участков, причем из-за обратимости реакции (III)

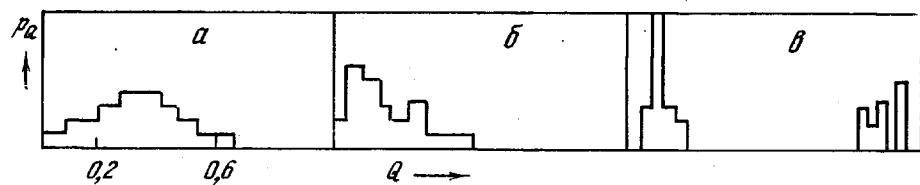
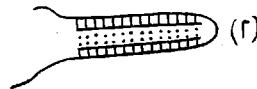
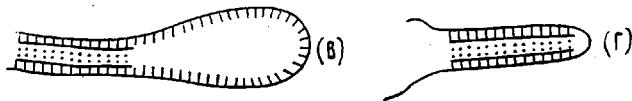


Рис. 15. Изменение характера распределения p_Q макромолекул по доле жестких звеньев Q при изменении энергии притяжения между контактирующими звеньями ε в единицах $-kT$: 0,2 (a), 0,6 (b) и 1,0 (c); расчет методом Монте-Карло для цепей длиной в 64 звена при значениях параметров Зимма-Брэгга $s=0,9$ и $\sigma=1/64$ [75]

эти жесткие участки могут перемещаться вдоль цепи матрицы и переходить с одной цепи на другую. Поэтому, как отмечают Бирштейн и сотр. [75, 76], к системам типа олигомер-матрица должны быть применимы те же выводы, которые были сделаны этими авторами при анализе методом Монте-Карло модели, описывающей особенности перехода макромолекул в компактную третичную структуру при спирализации (например, полипептидов). В приложении к системам типа олигомер-матрица основной вывод этих авторов сводится к следующему. Если термодинамическая гибкость закомплексованных с олигомером участков матрицы существенно ниже гибкости свободных участков и энергия взаимодействия ε между звеньями матрицы (независимо от того, свободны они или закомплексованы) достаточно высокая — порядка kT или выше по абсолютной величине, то при суммарной степени заполнения матриц олигомером $\beta < 1$ может возникнуть ситуация, когда олигомер распределится между матрицами по принципу «все — ничего»; иными словами, в растворе окажутся две фракции матриц А и Б; часть матриц будет заполнена олигомером практически полностью ($\beta_A \sim 1$), а другая часть — практически свободна ($\beta_B \sim 0$). Тенденция к такому разделению на две фракции проявляется тем сильнее, чем больше абсолютное значение ε , чем больше разница в гибкости свободных и закомплексованных участков и чем меньше соотношение длин цепей матрицы и олигомера. На рис. 15 приведены для примера диаграммы распределения жестких участков (олигомеров) между матрицами при некоторых заданных длинах матрицы, соотношении жесткости свободных и закомплексованных участков, при средней степени заполнения матриц олигомером $\sim 0,5$. Из рисунка видно, что при прочих равных условиях возрастание энергии ε приводит к разделению матриц по степеням заполнения на две фракции, как об этом говорилось выше.

Одной из причин стремления олигомеров к образованию непрерывных последовательностей на матрице может быть выигрыш в энергии объемных взаимодействий, так как при компактизации достаточно протяженных жестких цепей реализуется большее число внутримолекулярных контактов [75, 76]. Другой причиной может быть уменьшение энтропийных потерь при расположении взаимодействующих жестких участков рядом

друг с другом (схема Г), так как при их расположении по схеме (В) конформационная энтропия свободных (гибких) участков матрицы существенно понижается



(аналогичный случай разобран Апплекистом при анализе трехтяжных поликомплексов, см. ниже).

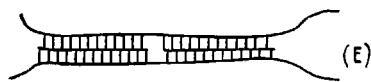
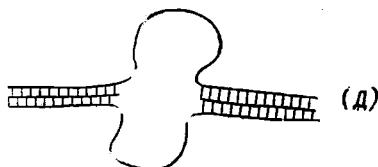
Так как в модель реакции (III), рассмотренную Бирштейн и сотр., в качестве исходных данных заложены наиболее общие свойства реагирующих макромолекул и образующихся поликомплексов, то результат, полученный при анализе данной модели, показывает, что стремление систем типа олигомер-матрица к самоорганизации есть фундаментальное свойство таких систем.

Существует также ряд других факторов, способных в значительной мере усилить тенденцию систем типа олигомер-матрица к самоорганизации. Эти факторы могут играть существенную роль и в тех случаях, когда жесткость исходной матрицы в свободном состоянии уже достаточно велика, либо матрица и поликомплекс находятся в хорошем растворителе (энергия взаимодействий дальнего порядка мала), т. е. когда рассмотренная выше модель реакции сама по себе не предсказывает кооперативности системы олигомеров, ассоциированных с матрицей.

Так, между концами олигомеров, расположенных на матрице рядом друг с другом, может иметь место взаимодействие. Такой случай реализуется, как уже отмечалось, в олиго-полинуклеотидных реакциях благодаря стэкинг-взаимодействию, характеризующемуся энергией $\varepsilon_{ст}$ между плоскостями концевых пуриновых и пиримидиновых оснований. По теоретическим и экспериментальным оценкам, величина $\varepsilon_{ст}$ колеблется в пределах 1–5 ккал/моль [31, 44]. Такой энергии достаточно, чтобы на матрице олигомеры группировались в «домены», однако распределение олигомеров между матрицами по принципу «все или ничего» в таких системах может реализоваться, по-видимому, лишь в случае довольно коротких матриц и при малых соотношениях длин матрицы и олигомера.

К стремлению олигомеров образовывать непрерывные последовательности на матрице могут приводить, видимо, гидрофобные взаимодействия, если растворителем является вода. Именно в них видят причину кооперативной посадки основных белков и полипептидов на ДНК и распределения по принципу «все или ничего» белковых глобул на синтетических макромолекулах [77, 38].

В случае образования поликомплексов трехцепочечной структуры причиной высокой кооперативности систем олигомеров могут быть, как показал Апплекист [78], большие потери в конформационной энтропии матрицы при посадке олигомеров вразь, схема (Д) по сравнению с посадкой рядом, схема (Е):



Наконец, причиной кооперативности систем олигомеров, ассоциированных с матрицей, может быть конформационное превращение матрицы при комплексовании с олигомером. Конформационные превращения макромолекул при образовании поликомплексов — довольно распространенное явление. Интересны в этом отношении такие системы, в которых олигомер, ассоциируя с матрицей, разрушает ее конформацию на участке боль-

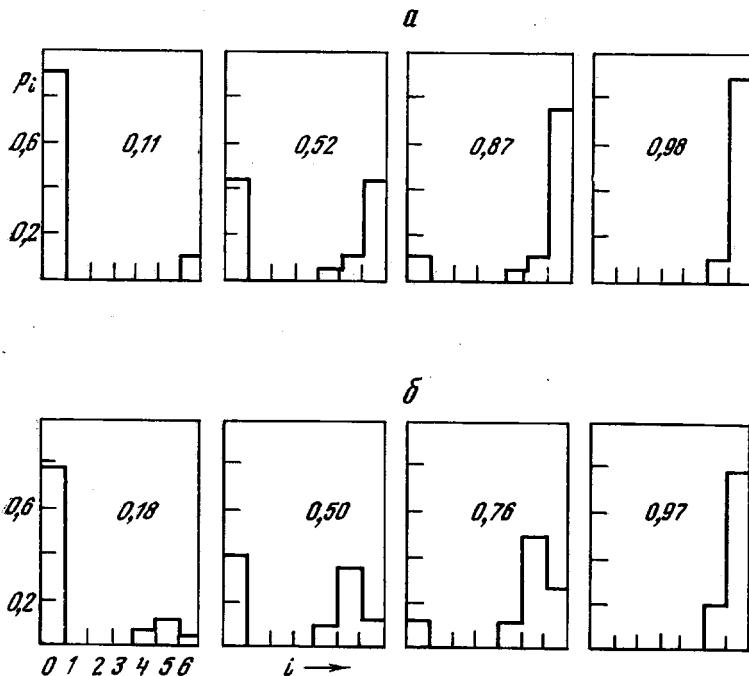
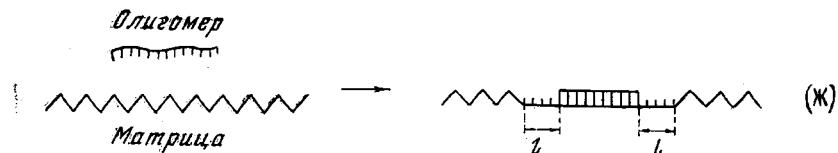


Рис. 16. Распределения олигомера ($v=10$) между матрицами длиной в 60 звеньев:
 α — модель, учитывающая разрушение конформации матрицы на участке большей длины, чем занимает олигомер, схема (Ж), $l=5$, $\varphi=kT$; β — модель, учитывающая взаимодействие олигомеров при расположении на матрице «стык в стык» (аналог стэкинг-взаимодействия), $\varphi_{ст}=-10 \text{ к}T$; i — число олигомеров, связанных с одной цепью матрицы, p_i — доля цепей матрицы, несущих на себе i олигомеров каждая. Значения φ указаны на диаграммах [79]

шей длины, чем занимает сам. Подобные случаи возможны, особенно если конформация матрицы стабилизирована за счет взаимодействий дальнего порядка («объемные» взаимодействия). Схематически это можно изобразить как



где пилообразной линией изображены участки матрицы, находящиеся в некоторой фиксированной конформации, стабилизированной внутримолекулярными связями; на участке, занимаемом олигомером, и дополнительно на участках l эта конформация разрушена.

В работе [79] было проанализировано распределение олигомеров между матрицами в системах, описываемых схемой (Ж) при задании некоторых определенных параметров (длины цепей матрицы и олигомера, длина участков матрицы l , конформация которых дополнительно разрушается,

энергия разрушения конформации матрицы в расчете на звено ϕ , средняя степень заполнения матриц β). На рис. 16, а для примера приведены диаграммы распределения олигомеров между матрицами (p_i — доля матриц, несущих на себе i олигомеров) при разных β для случая: длина цепи матрицы 60 звеньев, длина цепи олигомера v 10 звеньев, длина участка матрицы l 5 звеньев, энергия разрушения конформации матрицы в расчете на звено $\phi=kT$. Как видно из диаграмм рис. 16, а, при $\beta < 1$ олигомер распределяется между матрицами по принципу «все или ничего», т. е. имеется две фракции матриц: одна фракция содержит матрицы, практически свободные от олигомера ($\beta_b \sim 0$), а другая — практически полностью заселенные олигомером ($\beta_a \sim 1$). (В том случае, если $\phi=0$, т. е. никакого «взаимодействия» между олигомерами на матрице нет, как и следует ожидать, в системе при любых β присутствует только одна фракция матриц [79].) В рассмотренной модели олигомеры начинают «взаимодействовать», как только между ними оказывается число звеньев матрицы $< 2l$; максимальная энергия «взаимодействия», равная $-2l\phi$, достигается при расположении олигомеров на матрице «стык в стык».

Интересно отметить, что если олигомеры взаимодействуют только когда между ними нет свободных звеньев матрицы, причем энергия этого взаимодействия равна $\epsilon_{ct} = -2l\phi$ (этот модель отражает стэкинг-взаимодействие олигонуклеотидов на полинуклеотидной матрице), то диспропорционирование на две фракции матриц оказывается, при прочих равных условиях, менее резким (рис. 16, б). К тому же модель реакции с разрушением конформации, схема (Ж), дает диспропорционирование на две фракции при разумных энергиях разрушения конформации, тогда как для получения такого же распределения в модели, описывающей стэкинг-взаимодействие олигомеров, энергии стэкинга придется полагать настолько большими, что они могут не иметь физического смысла.

Здесь следует отметить, что эффекты, связанные с разрушением конформации матрицы при комплексообразовании с олигомером, должны, по-видимому, проявляться особенно сильно, если эта конформация стабилизирована взаимодействиями дальнего порядка (третичной структурой). В последнем случае под «разрушением конформации матрицы на участке большей длины, чем занимает олигомер» следует понимать разрыхление третичной структуры матрицы при появлении жестких «распорок» вследствие связывания изолированных участков матрицы в поликомплекс. При таком угле зрения модель, учитывающая разрушение конформации матрицы, может оказаться частным случаем модели Бирштейн и сотр. [75, 76], если в ней в качестве исходной посылки вводится достаточно сильное внутримолекулярное взаимодействие в цепях свободной матрицы (приводящее к формированию третичной структуры в принятых терминах) и если при анализе такого варианта модели будет обнаружено уменьшение числа внутримолекулярных контактов в матрице при изолированной посадке на нее олигомеров. Такой анализ, насколько нам известно, не проведен.

Таким образом, мы видим, что теоретически в самой природе реакционных систем олигомер — матрица заложена способность к самоорганизации, выражаящейся в отклонении от закона случая распределения олигомеров по матрицам и в некоторых условиях — между матрицами. Вопрос состоит в том, насколько в реальных системах эти отклонения могут быть сильны.

Распределения олигомеров между матрицами по принципу «все или ничего». Распределения в системах из линейных макромолекул. Кабанов, Паписов, Барабановский и др. [51, 52], изучая комплексообразование коротких цепочек (олигомеров) ПЭГ и ПВПД с высокомолекулярной ПМАК (матрицей), обнаружили, что в гомогенной системе при суммарной степени заполнения матриц олигомером $\beta < 1$ олигомерные цепочки, связанные в поликомплекс, распределяются между цепями матрицы не случайным образом, а по принципу «все или ничего», иными слова-

ми, в такой системе часть цепей матриц оказывается практически нацело заполненной олигомером ($\beta_A \sim 1$), а остальные матрицы остаются практически свободными ($\beta_B \sim 0$), причем это состояние системы отвечает термодинамическому равновесию. Иллюстрацией этому может служить рис. 17, на котором сравниваются седиментограммы системы олигомер — матрица при $\beta < 1$ с седиментограммами поликомплекса $\beta = 1$ и свободной матрицы $\beta = 0$. Каждая пара седиментограмм получена в одном опыте. Как видно из рис. 17, в системе, где $\beta = 0,5$ (седиментограмма 2), имеется две фракции частиц: одна фракция А седиментирует с той же скоростью, что и частицы

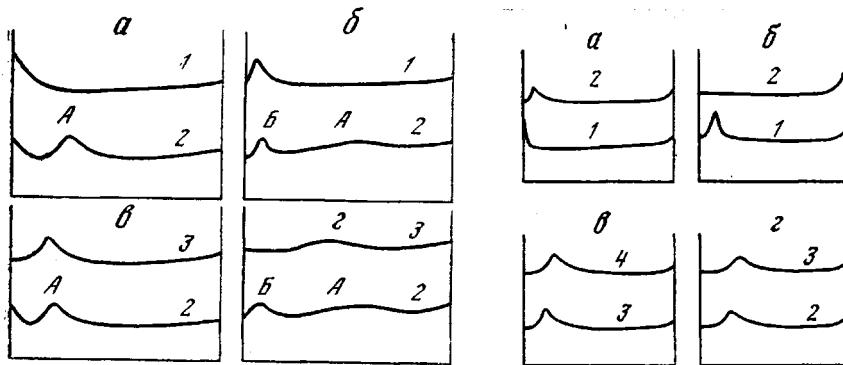


Рис. 17

Рис. 18

Рис. 17. Распределение олигомера между матрицами по принципу «все — ничего». Седиментограммы системы ПМАК — ПЭГ в воде при $\beta=0$ (1), 0,5 (2) и 1 (3); б и г — продолжение опытов а и б соответственно. А — быстрая, Б — медленная фракции при $0 < \beta < 1$; степень полимеризации матрицы ~ 4000 , олигомера ~ 150 [51, 52]. Здесь и на рис. 18 и 21 дну кюветы соответствует правая граница седиментограммы

Рис. 18. Распределение олигомера между матрицами по закону случая. Седиментограммы системы ПАК — ПВПД в воде ($0,002 M$ NaCl) при $\beta=0$ (1), 0,25 (2), 0,5 (3) и 1 (4); б — продолжение опыта а; в и г — сравнение седиментограмм ПАК с различным β ; степень полимеризации матрицы ~ 8000 , олигомера ~ 400 [52, 67]

поликомплекса при $\beta=1$ (седиментограмма 3); другая фракция Б седиментирует гораздо медленнее; из рисунка видно, что скорость седиментации фракции Б равна скорости седиментации макромолекул матрицы при $\beta=0$ (седиментограмма 1). При одной и той же концентрации матрицы чем больше β , тем больше площадь пика фракции А и меньше площадь пика фракции Б [52, 67]. Распределение олигомера между матрицами по принципу «все или ничего» в водных растворах смесей ПЭГ и ПМАК наблюдалось при соотношениях степеней полимеризации матрицы и олигомера от 2 до 60, т. е. даже тогда, когда на одной матрице могло разместиться 60 цепочек олигомера [67]; это свидетельствует об очень высокой кооперативности системы олигомеров — ПЭГ на матрице — ПМАК.

Такая высокая кооперативность систем олигомеров в комплексе с матрицей реализуется не всегда. В той же системе ПЭГ — ПМАК в водно-метанольных средах при концентрациях метанола выше 30 об. %, независимо от степени заполнения матрицы олигомером, при скоростной седиментации наблюдается только одна фракция частиц, т. е. олигомер распределен более или менее равномерно [52, 67]. Аналогичная картина характерна для систем ПАК — ПЭГ и ПАК — ПВПД в воде [52, 67] (рис. 18). В этих системах с увеличением β скорость седиментации матриц возрастает, как того и

следует ожидать, если степень заполнения всех матриц одновременно расчет вслед за ростом β *.

Распределение цепочек ПЭГ между макромолекулами ПМАК в воде по принципу «все или ничего» следует также из полученных методом поляризованной люминесценции данных по зависимости средневесового времени релаксации τ_w макромолекул ПМАК от β [80]. Проведенное в работе [80] сопоставление экспериментальной зависимости с теоретической, рассчитанной для распределения «все или ничего», подтверждает наличие двух фракций частиц матрицы при $\beta < 1$ с резко различающимися τ_w , характерными для свободной и заполненной до $\beta \sim 1$ матриц соответственно. Характер зависимости τ_w ПАК* от β при комплексообразовании этой матрицы с ПЭГ согласуется со случайным распределением олигомера между матрицами [80].

Обращает на себя внимание то обстоятельство, что распределение «все или ничего» наблюдается в системах, где матрица – ПМАК в свободном состоянии находится в специфической конформации (в воде). Эта конформация стабилизирована гидрофобными взаимодействиями и водородными связями между карбоксильными группами [47, 48, 81]. В водно-спиртовых растворах при концентрациях спирта выше 30% эта конформация ПМАК разрушена; отсутствуют сильные внутримолекулярные взаимодействия и в растворах ПАК в воде [48]. При комплексообразовании таких неструктурных матриц с олигомерами последние распределяются между матрицами по закону случая.

Изучение комплексообразования в системах ПМАК – ПЭГ и ПМАК – ПВПД в воде при малых β привело авторов работы [82] к выводу, что в этих условиях, когда распределение по принципу «все – ничего» сопряжено с большими энтропийными потерями, цепочки олигомера распределяются между матрицами более или менее равномерно, причем специфическая структура макромолекул ПМАК при этом «разрывляется». Дело в том, что при комплексообразовании ПМАК с олигомерами – ПЭГ либо ПВПД – происходит сильная компактизация макромолекул матрицы, что выражается в понижении эффективной константы диссоциации карбоксильных групп (рН раствора возрастает) [14] и уменьшении внутримолекулярной подвижности ПМАК (внутримолекулярную подвижность характеризует, например, обратная величина поляризованной люминесценции $1/p$ макромолекул ПМАК, меченых люминесцентными метками) [47].

Однако при малых β ($\sim 0,1$) и эффективная константа диссоциации, и величина $1/p$ сначала несколько возрастают, и лишь при дальнейшем повышении β начинают уменьшаться [82] (рис. 19). Наблюданное начальное изменение рН раствора и величину $1/p$ следует отнести за счет локального «разрыхления» структуры матрицы из-за появления в ее цепях жестких закомплексованных участков – «распорок».

Если сделанное заключение верно, то в водно-спиртовых средах, где специфическая конформация ПМАК разрушена, экстремумы на зависимостях рН и $1/p$ от β не должны наблюдаться; не должно их быть и на соответствующих зависимостях для систем ПАК – ПЭГ и ПАК – ПВПД в воде. И то и другое подтверждается экспериментом [66, 82].

Таким образом, модель реакции между олигомером и матрицей, учитывающая «разрыхление» конформации матрицы при изолированной посадке

* Такая интерпретация седиментограмм справедлива, если скорость обмена олигомером между матрицами достаточно низка, что и было показано в работе [74]. В принципе один пик на седиментограмме при $0 < \beta < 1$ может наблюдаться и в случае распределения «все – ничего», если скорость обмена олигомером между матрицами достаточно высока, чтобы каждая матрица за время опыта по седиментации успела множество раз побывать в свободном и связанном состояниях.

олигомеров, качественно хорошо объясняет явление самоорганизации в изученных системах.

Кооперативность систем олигомеров, ассоциированных с матрицей, приводит к ряду следствий, имеющих прямое отношение к особенностям реакций типа (III) и свойствам их продуктов — поликомплексов.

Одним из таких следствий является S-образный характер зависимостей β от концентрации олигомера; подобные зависимости наблюдали при ассоциации относительно коротких цепочек ПЭГ с ПМАК [30], при связывании

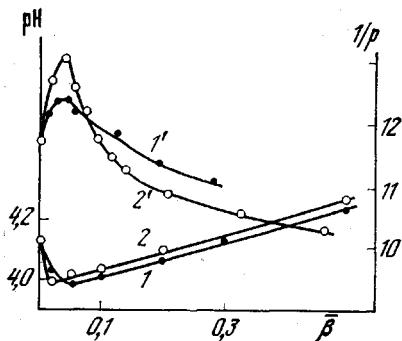


Рис. 19

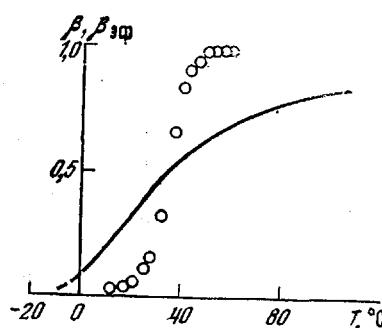


Рис. 20

Рис. 19. «Разрыхление» конформации матрицы при малых степенях заполнения олигомером. Зависимости pH (1, 2) и $1/p$ (1', 2') растворов ПМАК от степени заполнения олигомером-ПЭГ; степень полимеризации матрицы ~ 1500 , олигомера ~ 100 (1, 1') и ~ 150 (2, 2'); при измерении $1/p$ использована матрица ПМАК, меченная люминесцентной меткой [82]

Рис. 20. Температурные интервалы образования — распада поликомплексов и кооперативность системы олигомеров, ассоциированных с матрицей. Зависимости средней степени заполнения матриц олигомером от температуры: точки — эксперимент (значения β_ϕ рассчитаны из данных рис. 4, а, кривая 2); сплошная кривая — расчет по уравнению (9) при $\Delta H_1^0 = 500$ кал/осново-моль в предположении о независимости ΔG_1^0 от β [30]

олигонуклеотидов с комплементарными полинуклеотидами [44]. В последнем случае кооперативность системы олигомеров, ассоциированных с матрицей, связана, как полагают, со стэкинг-взаимодействием концевых пуриновых и пиримидиновых оснований олигомерных цепочек.

Другое следствие — резкое сужение температурных интервалов образования — распада поликомплексов в растворах. Это можно видеть из рис. 20, на котором сопоставлены экспериментальная и теоретическая зависимости степени заполнения матриц олигомером от температуры для системы ПМАК — ПЭГ; последняя кривая рассчитана в предположении о независимой посадке цепочек ПЭГ на матрицу (т. е. величина K_1 в уравнении (9) принималась независимой от β) с использованием термодинамических параметров, определенных для данной системы при $\beta=0,5$. Если при расчете температурных интервалов образования — распада поликомплекса (ПМАК — ПЭГ) учесть характер распределения цепочек ПЭГ по матрицам, то удается получить удовлетворительное согласие с экспериментом [32].

Учет характера распределения олигомеров между матрицами позволяет объяснить и другие особенности поведения реакционных систем типа олигомер — матрица. Например, при измерении вязкости растворов смесей ПМАК с низкомолекулярными ПЭГ оказывается, что при фиксированной β (в интервале $0 < \beta < 1$) вязкость раствора тем ниже, чем меньше длина олигомера, хотя вязкость раствора данной концентрации поликомплекса при $\beta=1$ от этого параметра не зависит. Ниже приведены значения удельных вязкостей растворов ПМАК с $M=100\,000$ (концентрация 0,1 г/дл) в

смесях с ПЭГ при $\beta=0,5$ по данным работы [14].

ММ	ПЭГ	3000	6000	15 000
η_{sp}		0,02	0,03	0,038

Причина этого странного, на первый взгляд, эффекта заключается в следующем. Как показывает анализ модели реакции (III), учитывающей разрушение конформации матрицы при комплексообразовании [67, 79],

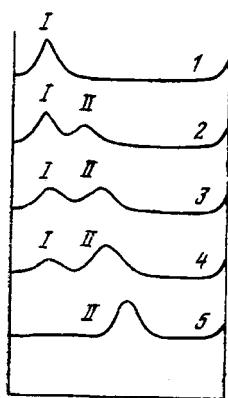


Рис. 21. Рацеделение частиц на две фракции при комплексообразовании глобулярного белка с линейным полимером. Седиментограммы для ПЭл (1) и его смесей с БСА при $n_{BCA}/n_{P\text{Эл}} = 0,75$ (2), 1,25 (3), 2 (4), 3 (5); время центрифугирования и скорость вращения ротора постоянны; средняя степень полимеризации ПЭл ~ 1000 [38]

метакрилатом, кислыми полисахаридами – установлен в работах [83–85]. В работе [38] было подробно изучено комплексообразование между БСА и линейными макромолекулами полиэлектролита – кватернизированного поли-4-винилпиридина (ПЭл).

При детальном изучении комплексообразования между БСА и ПЭл методом скоростной седиментации авторы работы [38] обнаружили, что при избытке ПЭл в растворе белок – БСА распределяется между цепями ПЭл неравномерно. Это следует из сопоставления седиментограмм ПЭл и его смесей с БСА при различных соотношениях чисел их макромолекул в растворе $n_{BCA}/n_{P\text{Эл}}$ (где n_{BCA} и $n_{P\text{Эл}}$ – число глобул БСА и число цепей ПЭл в растворе соответственно) (рис. 21). Как видно из рисунка, система ПЭл – БСА в общем случае характеризуется бимодальным распределением компонентов. Сравнение коэффициентов седиментации, соответствующих пикам I и II смеси, и компонентов в отдельности (s_c белка и ПЭл в аналогичных условиях соответственно равны 4,2 и 1,9 ед. Сведберга) показывает, что происходит связывание белка полиэлектролитом: на седиментограммах отсутствует пик I с s_c чистого БСА. Значение s_c медленно седиментирующего вещества (пик I) равно 2,0 ед. Сvedberga, т. е. соответствует свободному ПЭл. Быстро седиментирующее вещество (пик II) представляет собой комплекс БСА – ПЭл, s_c которого возрастает от 3,6 ед. Сvedberga при $n_{BCA}/n_{P\text{Эл}}=0,75$ до 5,2 ед. Сvedberga при $n_{BCA}/n_{P\text{Эл}}=3$, при котором исчезает

фракция матриц с $\beta<1$ характеризуется своим собственным распределением по степеням заполнения, которое тем шире, чем больше соотношение длин цепей матрицы и олигомера (в пределе, когда длина матриц стремится к бесконечности, олигомер должен распределяться между ними равномерно независимо от того, какой моделью описывается реакция (III)). Чем шире это распределение, тем большее число матриц окажется вовлечеными во фракцию с $\beta \sim 1$ при одной и той же β . Из-за сильных гидрофобных взаимодействий гидродинамические размеры частиц поликомплекса, по-видимому, мало различаются при варьировании степени заполнения матриц, если она близка к единице. Поэтому чем меньше длина олигомера, тем при $\beta<1$ больше матриц перейдет в компактную форму и, следовательно, тем сильнее понизится вязкость раствора.

Распределения в системах линейные макромолекулы – глобулы. Представления, развитые для реакционных систем олигомер – матрица, можно распространить и на системы из линейных макромолекул и глобул, если линейные размеры глобул существенно меньше длины линейных макромолекул. Факт комплексообразования между глобулярным белком и бычьим сывороточным альбумином (БСА) и линейными макромолекулами – ПМАК, бромгидратом поливиниламина, полилизином, полидиметиламиноэтил-

ник свободного ПЭл (т. е. в реакционной системе остается только поликомплекс). Соотношение $n_{\text{БСА}}/n_{\text{ПЭл}}$, при котором весь ПЭл оказывается связанным в поликомплекс, прямо пропорционально длине цепей ПЭл. Последний результат, в совокупности с другими данными авторов работы [38], указывает на то, что максимальное число глобул БСА, способное связаться в поликомплекс с макромолекулой ПЭл, прямо пропорционально длине цепей ПЭл (этот факт наряду с данными электронной микроскопии и вискозиметрии и позволил авторам цитируемой работы сделать выводы о структуре поликомплекса ПЭл·БСА, см. выше).

Подводя итог изложенному в данной статье материалу, следует обратить внимание прежде всего на те фундаментальные свойства межмакромолекулярных реакций, которые непосредственно вытекают из факта кооперативности системы связей между звеньями комплементарных макромолекул в поликомплексах. Это прежде всего сильная зависимость устойчивости поликомплексов в разбавленных растворах от длины цепей олигомера; высокая избирательность реакции типа олигомер — матрица в отношении длины цепей олигомера, заключающаяся в способности матрицы отбирать из множества олигомерных цепочек одного и того же строения, но разной длины самые длинные цепочки и связывать их в поликомплекс; чрезвычайно высокая избирательность межмакромолекулярных реакций в отношении химического строения макромолекул, заключающаяся в том, что среди множества цепей разного химического строения макромолекула, способная связываться с любой из этих цепей в устойчивый поликомплекс, может практически безошибочно находить нужного (наиболее «сильного») партнера и связываться в поликомплекс только с ним.

Еще одно свойство систем типа олигомер — матрица, которое можно назвать фундаментальным (поскольку оно заложено в самой природе полимерного строения вещества) — это способность к самоорганизации, заключающейся в существенном отклонении распределений олигомера по матрицам от закона случая.

Значение перечисленных свойств межмакромолекулярных реакций для направленного воздействия на функционирование живых организмов с помощью полимерных реагентов трудно переоценить. Не исключено, что эти свойства сыграли определенную роль на стадии формирования первичных простейших макромолекулярных структур, предшествовавших возникновению жизни на Земле.

Список основных сокращений, использованных в статье

Полиакриловая кислота (ПАК), полиметакриловая кислота (ПМАК), полиэтиленгликоль (ПЭГ), поливинилцирролидон (ПВПД), поливиниловый спирт (ПВС).

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Ф. Шостаковский, А. М. Хомутов, И. М. Хомутова, Изв. АН СССР, Отд. хим. н., 1961, 1890.
2. Г. И. Дистлер, Э. Б. Дьяконова, И. Ф. Ефремов, И. С. Охрименко, П. С. Сотников, Высокомолек. соед., 8, 737, 1966.
3. K. Smith, A. Winslow, D. Petersen, Industr. Engng Chem., 51, 1361, 1959.
4. F. Bailey, R. Lundberg, R. Gallard, J. Polymer Sci., A2, 845, 1964.
5. А. А. Литманович, Л. А. Казарин, И. М. Паписов, Высокомолек. соед., Б18, 681, 1976.
6. J. Neel, B. Sibille, Compt. rend., 250, 1270, 1960.
7. F. Boyer-Kawenoki, Compt. rend., C263, 278, 1966.
8. J. B. Watson, H. C. Crick, Nature, 171, 156, 1953.
9. W. H. Watanabe, C. R. Ryan, P. S. Fleischer, B. S. Garrett, J. Phys. Chem., 65, 896, 1961.
10. A. M. Liquori, G. Anzuino, V. M. Coiro, M. D. Alagni, P. De Santis, M. Savino, Nature, 206, 358, 1965.
11. A. Michaels, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, v. 10, N. Y., 1969, p. 765.

12. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, Сб. Успехи химии и физики полимеров, «Химия», 1973, стр. 3.
13. Э. Б. Дьяконова, И. С. Охрименко, И. Ф. Ефремов, Высокомолек. соед., 7, 1016, 1965.
14. А. Д. Антипина, В. Ю. Барановский, И. М. Паписов, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., A14, 941, 1972.
15. В. А. Каргин, В. А. Кабанов, О. В. Каргина, Докл. АН СССР, 161, 1131, 1965.
16. V. A. Kabanov, Pure and Appl. Chem., 15, 391, 1967.
17. J. Fergusson, S. Chah, Европ. Polymer J., 4, 363, 1968.
18. Е. Осада, А. Д. Антипина, И. М. Паписов, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, Докл. АН СССР, 191, 399, 1970.
19. В. А. Кабанов, И. М. Паписов, В. Н. Красавин, А. Я. Каинсон, А. Д. Антипина, Е. В. Кузенка, Т. К. Кузьмина, Авт. свид. 520962; Бюлл. изобретений, 1976, № 26, 6.
20. A. Rich. Structure and Function of Genetic Elements, Brookhaven Symp., 12, 17, 1959.
21. А. Н. Гвоздецкий, В. О. Ким, В. Н. Сметанюк, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, Высокомолек. соед., A13, 2409, 1971.
22. М. В. Ульянова, О. В. Каргина, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., B16, 795, 1974.
23. V. A. Kabanov, O. V. Kargina, M. V. Ulianova, J. Polymer Sci., Polymer Phys. Chem. Ed., 14, 2351, 1976.
24. A. Blumstein, S. R. Kakivaya, J. S. Salamone, J. Polymer Sci., Polymer Chem. Ed., 12, 651, 1974.
25. Е. В. Ануфриева, В. Д. Паутов, Н. М. Геллер, М. Г. Краковяк, И. М. Паписов, Докл. АН СССР, 220, 353, 1975.
26. W. Gratzer, P. McPhie, Biopolymers, 4, 601, 1966.
27. В. Б. Рогачева, А. Б. Зезин, В. А. Каргин, Биофизика, 15, 389, 1970.
28. О. А. Алексина, А. Б. Зезин, И. М. Паписов, Биофизика, 18, 788, 1973.
29. А. Б. Зезин, В. Б. Рогачева, В. С. Комаров, Е. Ф. Разводовский, Высокомолек. соед., A17, 2637, 1975.
30. И. М. Паписов, Докторская диссертация, Москва, МГУ, 1975.
31. J. Tinoco, J. Amer. Chem. Soc., 82, 4765, 1960.
32. И. М. Паписов, В. Ю. Барановский, Е. И. Сергеева, А. Д. Антипина, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., A16, 1133, 1974.
33. Ц. И. Недялкова, Кандидатская диссертация, Москва, МГУ, 1974.
34. Т. М. Бирштейн, О. Б. Птицын, Конформации макромолекул, «Наука», 1964.
35. С. Е. Бреслер, Введение в молекулярную биологию, «Наука», 1966.
36. А. М. Ельяшевич, А. М. Скворцов, Молек. биол. 5, 204, 1971.
37. А. Д. Антипина, Кандидатская диссертация, Москва, МГУ, 1971.
38. В. А. Кабанов, В. П. Евдаков, М. И. Мустафаев, А. Д. Антипина, Молек. биол., 11, 582, 1977.
39. А. Б. Зезин, В. В. Луценко, В. А. Изумрудов, В. А. Кабанов, Высокомол. соед., A16, 600, 1974.
40. В. В. Луценко, А. А. Лопаткин, А. Б. Зезин, Высокомолек. соед., A16, 2429, 1974.
41. В. В. Луценко, А. Б. Зезин, Р. И. Калюжная, Высокомолек. соед., A16, 2411, 1974.
42. К. В. Алиев, Д. Г. Ричмонд, XXIII Всесоюзная конференция по высокомолекулярным соединениям, Казань, 1973, стр. 111.
43. W. Huang, P. Ts' O. J. Molec. Biol., 16, 525, 1966.
44. S. E. Bresler, V. M. Chernaienko, E. M. Saminski, Biopolymers, 11, 1541, 1972.
45. Н. И. Соколова, В. К. Карагаманова, Н. Г. Долинная, Успехи химии, 44, 104, 1975.
46. H. Lui, Kang-Jew, Macromolecules, 1, 157, 1968.
47. Е. В. Ануфриева, Ю. Я. Готлиб, М. Г. Краковяк, С. С. Скороходов, Высокомолек. соед., A14, 1430, 1972.
48. Е. В. Ануфриева, Докторская диссертация, Ленинград, ИВС АН СССР, 1974.
49. A. Liquori, R. De Santis, M. Savino, M. Alagni, J. Polymer Sci., B4, 943, 1966.
50. И. С. Охрименко, И. Ф. Ефремов, Э. Б. Дьяконова, Г. В. Мирошенко, Высокомолек. соед., 8, 1707, 1966.
51. И. М. Паписов, В. Ю. Барановский, В. Я. Черняк, А. Д. Антипина, В. А. Кабанов, Докл. АН СССР, 199, 1364, 1971.
52. И. М. Паписов, В. Ю. Барановский, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., A17, 2104, 1975.
53. Л. А. Бимендин, В. В. Роганов, Е. А. Бектуров, Высокомолек. соед., A16, 2810, 1974.
54. В. А. Изумрудов, Кандидатская диссертация, Москва, МГУ, 1977.
55. J. Applequist, V. Duml, J. Amer. Chem. Soc., 87, 1450, 1965.
56. V. Duml, Biopolymers, 9, 353, 1970.
57. Н. А. Плато, А. Д. Литманович, О. В. Ноа, Макромолекулярные реакции, «Химия», 1977.
58. Ю. С. Ходаков, Ал. Ал. Берлин, И. И. Калляев, Х. М. Миначев, Теорет. и эксперим. химия, 5, 631, 1969.
59. А. С. Заседателев, Г. В. Гурский, М. В. Волькенштейн, Молек. биол., 5, 275, 1971.
60. W. Magee, J. Gibbs, B. Zimm, Biopolymers, 1, 133, 1963.
61. R. Blake, Biopolymers, 11, 913, 1972.

62. И. М. Паписов, А. А. Литманович, Высокомолек. соед., **A19**, 716, 1977.
 63. S. A. Latt, H. A. Sober, Biochem., **6**, 3293, 1967.
 64. E. Tsushida, I. Osada, Makromolek. Chem., **175**, 593, 1971.
 65. А. В. Харенко, Е. А. Старикова, В. В. Луценко, А. Б. Зезин, Высокомолек. соед., **A18**, 1604, 1976.
 66. Е. И. Сергеева, Кандидатская диссертация, Москва, МГУ, 1973.
 67. В. Ю. Барановский, Кандидатская диссертация, Москва, МГУ, 1975.
 68. R. Blake, J. Fresco, Biopolymers, **12**, 775, 1973.
 69. А. А. Литманович, Ю. Э. Кири, И. М. Паписов, Высокомолек. соед., **B20**, 83, 1978.
 70. И. М. Паписов, В. А. Кабанов, Е. Осада, М. Лескано-Брито, Ж. Реймонт, А. Н. Георгиевский, Высокомолек. соед., **A14**, 2462, 1972.
 71. П. И. Недялкова, В. Ю. Барановский, И. М. Паписов, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., **B17**, 174, 1975.
 72. И. М. Паписов, П. И. Недялкова, Н. А. Аверамчук, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., **A15**, 2003, 1973.
 73. И. М. Паписов, Н. А. Некрасова, В. Д. Паутов, В. А. Кабанов, Докл. АН СССР, **214**, 861, 1974.
 74. Е. В. Ануфриева, И. М. Паписов, В. Д. Паутов, В. А. Кабанов, Докл. АН СССР, **232**, 1096, 1977.
 75. Т. М. Бирштейн, А. М. Ельяшевич, Л. А. Моргенштерн, Высокомолек. соед., **B14**, 487, 1972.
 76. Т. М. Birstein, A. M. Eliashevich, L. A. Morgenstern, Biophys. Chem., **1**, 242, 1974.
 77. D. E. Olins, A. L. Olins, H. Peter von Hippel, J. Molec. Biol., **24**, 157, 1967.
 78. J. Applequist, J. Chem. Phys., **45**, 3459, 1966.
 79. В. Ю. Барановский, И. М. Паписов, Докл. АН СССР, **217**, 123, 1974.
 80. Е. В. Ануфриева, О. А. Белозерова, В. Д. Паутов, И. М. Паписов, Высокомолек. соед., **B19**, 409, 1977.
 81. Т. Н. Некрасова, Кандидатская диссертация, Ленинград, ИВС АН СССР, 1970.
 82. И. М. Паписов, Е. И. Сергеева, В. Д. Паутов, В. А. Кабанов, Докл. АН СССР, **208**, 422, 1974.
 83. H. Morawetz, W. Hughes, J. Phys. Chem., **56**, 64, 1952.
 84. E. Chargaff, M. Ziff, D. Moore, J. Biol. Chem., **139**, 383, 1941.
 85. R. V. Rice, M. A. Stahman, R. A. Alberty, J. Biol. Chem., **209**, 105, 1954.

THE FORMATION OF COMPLEXES BETWEEN THE COMPLEMENTARY SYNTHETIC POLYMERS AND OLIGOMERS IN DILUTE SOLUTIONS

Kabanov V. A., Papisov I. M.

Summary

The paper presents a generalization of the theoretical and experimental data available in literature, concerning the fundamental properties of intermacromolecular reactions of the type:

MATRIX + OLIGOMER \rightleftharpoons POLYCOMPLEX

(oligomer is relatively low molecular polymer, the chains of which are complemented to those of high molecular polymer – matrix; the term «oligomer» is conventional), related to a chain length of oligomer and a chemical structure of polymeric reagents: (a) the strong dependence of the stability of polycomplexes on the length of oligomer chain, (b) the high selectivity of these reactions in relation to the length of oligomer chain that allows to fractionate polydispersed, relatively low molecular polymers by narrow fractions, (c) extremely high selectivity of the reactions between macromolecules in regard to the chemical structure of reagents resulting from the fact that among the chains of various structure, a macromolecule (capable to form the stable polycomplex with every of these chains) practically faultlessly finds the most «strong» partner and forms the polycomplex only with it. The equations are given relating the constant of polycomplex stability with the length of oligomer chain, as well as the quantitative relationships describing the selectivity of intermacromolecular reactions in relation to the chain length and chemical structure of reagents. The capability of the systems of the oligomer-matrix type to self-organization is considered and discussed resulting in the essential deviation of the distribution of oligomer chains by the matrices from the probability law. The role of cooperative intermacromolecular interactions in matrix polyreactions is considered. The literature information concerning the structure of polycomplexes, the form and dimensions of their particles in dilute solutions, the peculiarities of equilibriums in the reactions of the formation of polycomplexes are briefly set forth, as well as the methodical approaches to study these reactions.