

УДК 541(183.12+64)

**ПОЛИМЕРНЫЕ КОМПЛЕКСЫ, ВКЛЮЧАЮЩИЕ СИНТЕТИЧЕСКИЕ  
ПОЛИЭЛЕКТРОЛИТЫ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ  
КОМПОНЕНТЫ**

*Самсонов Г. В.*

**О б з о р**

Статья представляет собой обзор работ по изучению полимерных комплексов полиэлектролитов с ферментами и гормонами. Рассматривается хроматографический метод изучения обратимо диссоциирующих полимерных комплексов: вначале для быстро образующихся комплексов в квазиравновесных условиях, когда процесс массообмена протекает достаточно быстро, а далее и для относительно медленно образующихся комплексов. Предложенные методы расчета константы нестойкости комплексов и кинетических констант использованы для анализа состояния комплексов, образующихся в результате взаимодействия синтетических полиэлектролитов и ферментов. Представлены результаты изучения особенностей комплексообразования в связи со стабилизацией, активацией и ингибирированием физиологически активных веществ. Комplexообразование в растворе сопоставлено с образованием комплексов, включающих сетчатые полиэлектролиты (иониты) и физиологически активные вещества (ферменты, инсулин).

Исследование межмолекулярного взаимодействия физиологически активных веществ (ФАВ) с растворимыми или нерастворимыми (в частности, сетчатыми) полимерами преследует цель модификации физиологически активных веществ, их стабилизации, ингибирирования, активации или изменения специфичности их действия, а также моделирования биополимеров или биологических надмолекулярных структур. Кроме того, на основе изучения тех же систем разрабатываются высокоспецифические методы выделения, очистки, разделения, фракционирования или анализа ФАВ. Для решения указанных задач особую роль играют полимерные электролиты наряду с другими гидрофильными полимерами, так как многие ФАВ являются электролитами или биологическими полиэлектролитами.

Электровалентное, в том числе ион-ионное взаимодействие, а также слабое, в частности, вандерваальсово или гидрофобное взаимодействие, или сочетание электровалентного и слабого взаимодействий синтетических полиэлектролитов с ФАВ приводят к образованию обратимо диссоциирующих надмолекулярных полимерных структур — полимерных комплексов. Сочетание электровалентного и слабого взаимодействий является для такого рода структур наиболее типичным. Их разрушение (диссоциация полимерных комплексов) происходит в результате конкуренции со стороны ионов других электролитов, которые выступают в качестве противоионов, а также благодаря тепловому движению.

Модификация ФАВ полиэлектролитами приводит к изменению их специфичности, стабилизации, достижению эффекта пролонгированного фи-

биологического действия, возникает возможность локализации ФАВ в организме. Полимерные комплексы гормона инсулина обладают повышенной стабильностью и способностью к пролонгированному действию [1–4]. Известно, что инсулин инактивируется в кислой среде и под действием протеолитических ферментов. Инсулин в комплексе с полиметакриловой кислотой (ПМАК), как показано на рис. 1, в отличие от свободного инсулина устойчив по отношению к действию пепсина. Более того, при

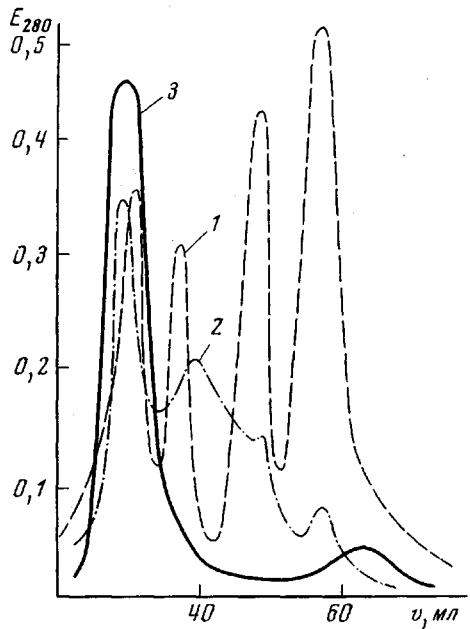


Рис. 1

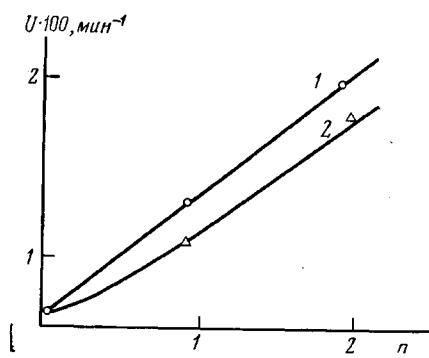


Рис. 2

Рис. 1. Гель-хроматография продуктов гидролиза пепсином инсулина и его комплексов с ПМАК ( $E_{280}$  — экстинция при 280 нм):  
1 — инсулин; 2, 3 — комплексы инсулина при инкубации компонентов в растворе в течение 1 и 48 час. соответственно

Рис. 2. Скорость растворения искусственных тромбов полимерными комплексами трипсина с поли-4-винилимидазолом (1) и поли-N-винилимидазолом (2) ( $U$  — величина, обратная времени растворения тромба;  $n$  — соотношение полимера и фермента в комплексной системе (по весу))

внутримышечном введении комплекса наблюдается пролонгирование действия — снижение уровня сахара в крови подопытных животных (кроликов). Среди новых результатов, полученных при модификации ферментов полимерами, следует указать на ускорение растворения тромбов под действием комплекса трипсина с поливинилимидазолом [5] по сравнению с соответствующей лизирующей способностью трипсина (рис. 2).

Успешное развитие работ в области получения полимерных комплексов ФАВ выявило необходимость изучения физико-химических закономерностей образования и распада комплексов и установления взаимосвязи этих характеристик с физиологической активностью. Равновесные характеристики образования полимерных комплексов в растворе обычно определяются на основе использования динамических методов, таких, как седиментация, хроматография и др. [6—9]. Вместе с тем используются и многие другие физические и физико-химические методы изучения равновесного состояния при комплексообразовании [10]. Удобным подходом к решению таких задач является хроматографический элюентный анализ полимерного комплекса на фоне одного из компонентов (например, полимера-носителя). Для систем, включающих, например, полимер (П) и белок (Б), в случае

мономолекулярного взаимодействия процесс состоит в обратимом комплексообразовании типа



При условии  $C_{\text{п}} \gg C_{\text{б}}$  можно ввести константу нестойкости полимерного комплекса в виде

$$K = C_{\text{б}} / C_{\text{пв}}, \quad (2)$$

где  $C_{\text{п}}$ ,  $C_{\text{б}}$ ,  $C_{\text{пв}}$  — равновесные концентрации полимера, белка и комплекса соответственно. Таким образом, появляется возможность рассматривать линейную зависимость количества связанного белка от его концентрации

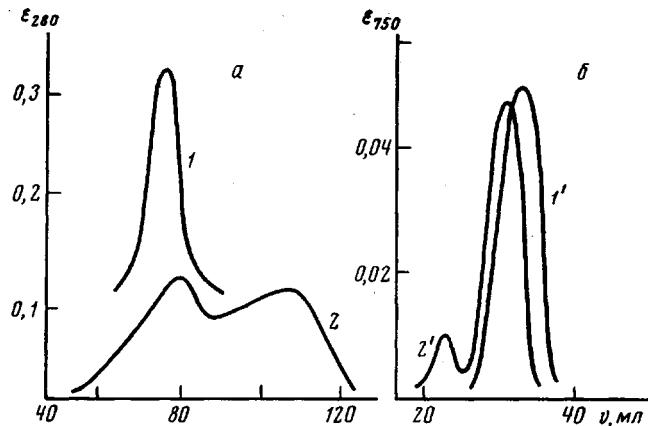


Рис. 3. Выходные кривые гель-хроматографии полимерных комплексов на сепадексе G-75 для систем ПМАК – РНК-аза (а) и декстрансульфат (ДС) (б) (процесс на фоне полимерносителя) при скорости протекания раствора через колонку 4 (1, 1'), 12 (2) и 20 мл/час (2') (1', 2' по Луори)

в растворе в свободном состоянии. Далее для простоты решения задачи и удобства постановки эксперимента необходимо ввести дополнительные условия о линейной зависимости межфазного распределения компонентов

$$m_{\text{б}} = l_{\text{б}} C_{\text{б}} \text{ и } m_{\text{пв}} = l_{\text{пв}} C_{\text{пв}}, \quad (3)$$

где  $m_{\text{б}}$  и  $m_{\text{пв}}$  — концентрация белка и комплекса в неподвижной фазе (сорбенте) при хроматографии,  $l_{\text{б}}$  и  $l_{\text{пв}}$  — константы. Условие (3) надежно выполняется для растворов низкой концентрации. Для введенных ограничений задача о перемещении обратимо диссоциирующего полимерного комплекса может быть решена в рамках равновесной теории динамики сорбции и хроматографии [11], т. е. если полагать, что временные характеристики установления межфазного равновесия, а также образования и распада комплекса (например, время полураспада комплекса или характерное время образования комплекса [12]), представляют собой величины значительно меньшие, чем время эксперимента. Решение задачи приводит к следующему выражению для константы нестойкости комплекса

$$K = \frac{V_{\text{пв}} - V^*}{V^* - V_{\text{б}}}, \quad (4)$$

где  $V^*$  — объем (элюционный объем), при котором на выходе из колонки появляется максимум концентрации комплекса. Соответствующая величина для белка  $V_{\text{б}}$  получается в отдельном хроматографическом эксперименте на той же колонке с данным компонентом. Экспериментальные затруднения могут возникнуть при определении  $V_{\text{пв}}$  — элюционного объема недис-

социирующего комплекса. Для решения этой иногда сложной задачи можно выбрать такой носитель при гель-хроматографии, чтобы комплекс не мог проникать в пористую структуру. В этом случае элюционный объем стабильной формы комплекса  $V_{\text{пв}}$  соответствует свободному объему колонки. Второй вариант определения этой величины основан на постановке серии экспериментов с изменением степени связывания белка, как это продемонстрировано далее. Экстраполируя к условиям малой диссоциации комплексов в серии хроматографических экспериментов, можно получить желаемую величину  $V_{\text{пв}}$ . Важнейшим результатом теоретического анализа [11] рассматриваемой модели является получение одной (единственной)

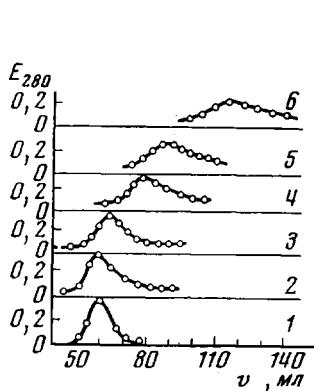


Рис. 4

Рис. 4. Выходные кривые гель-хроматографии для системы ПМАК – РНК-аза на сефадексе G-75 при концентрации  $\text{NaCl}$  0,01 (1); 0,05 (2) и 0,2; 0,3 (4); 0,4 (5) и 0,5 н. (6)

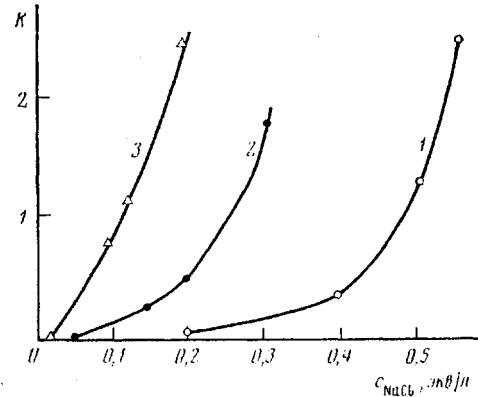


Рис. 5

Рис. 5. Константы нестойкости комплексов РНК-азы и сополимеров винилсульфоната с винилпирролидоном при содержании винилсульфоната 50 (1), 27 (2) и 18 мол. % (3)

величины скорости перемещения белка для взаимодействующей системы белок — линейный (синтетический) полиэлектролит. Это означает, что при выполнении всех указанных условий получается унимодальная хроматограмма по белку, хотя перемещаются два белковых компонента — белок и его полимерный комплекс. Высокая скорость образования и диссоциации комплекса определяет движение зоны, включающей белок в двух состояниях, в виде гауссова унимодального пика. Если же уменьшить время эксперимента, например, увеличить скорость протекания раствора, то образуется бимодальное распределение белка на хроматограмме в связи с его нахождением в двух указанных выше состояниях. Экспериментальное изучение хроматограмм комплексов панкреатической рибонуклеазы (РНК-аза) с ПМАК [11] и сульфатом декстрана показало возможность получения как унимодальной хроматограммы, так и бимодальной при увеличении скорости протекания раствора (рис. 3). Анализ приведенных выше соотношений показывает, что для полимерных комплексов, в которых число связанных молекул полимера-носителя равно или превышает число связанных молекул физиологически активного компонента, константа нестойкости комплекса может быть легко рассчитана при избытке (в виде фона в хроматографическом эксперименте) полимерного компонента, вводимого в колонку. В этом случае хроматографический эксперимент непосредственно дает константу нестойкости комплекса, рассчитываемую по уравнению (4). В случае связывания нескольких молекул ФАВ одной молекулой синтетического полимера возникает необходимость создания фона первого компонента. Для системы ПМАК — РНК-аза мольное соотношение

компонентов в комплексе равняется 1 : 1, если молекулярная масса ПМАК не превышает 40 000. Элюционные объемы комплексов ФАВ с ПМАК приведены на рис. 4. Элюционные объемы увеличиваются по мере возрастания ионной силы раствора, что указывает на конкурентную диссоциацию комплекса в присутствии противоионов  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$ . Влияние структуры полимера-носителя на устойчивость полимерных комплексов ФАВ демонстрирует рис. 5, где представлены константы нестойкости для систем, включающих РНК-азу и сополимеры винилсульфоната и винилпирролидона в присутствии конкурирующего электролита  $\text{NaCl}$ . Константа нестойкости падает с увеличением в сополимере доли мономера, несущего ионогенную группу. Эта зависимость вместе с влиянием ионной силы раствора на устойчивость полиэлектролитных комплексов свидетельствует о большой роли электровалентного взаимодействия в подобных системах.

Рассмотренный выше метод анализа обратимо диссоциирующих полимерных комплексов приложим к динамическим квазиравновесным системам [12], когда время эксперимента пре-восходит время установления межфазного равновесия при хроматографии и когда изучаются только быстро образующиеся (и быстро распадающиеся) комплексы. Для полимерного комплекса, включающего, в частности, синтетический полиэлектролит и фермент, была решена и более сложная задача анализа хроматографического процесса с медленно протекающими стадиями образования и распада комплекса [13]. Решение задачи неравновесной хроматографии приводит в полном соответствии с наблюдаемой в эксперименте картиной к образованию бимодального вида хроматограммы для систем, характеризующихся относительно малой скоростью образования или распада комплекса. Универсальная безразмерная величина  $\lambda$  характеризует кинетико-динамические условия эксперимента — соотношение между скоростью протекания раствора через колонку  $v$ , коэффициентом диффузии веществ в зерно неподвижной твердой фазы  $\bar{D}$  (гелевого материала или сорбента), долей подвижной фазы в колонке  $\alpha$ , высотой колонки  $x$ , радиусом зерна сорбента или геля  $R$  и коэффициентом распределения вещества между твердой фазой и раствором  $K_d$

$$\lambda = 3(1-\alpha) \frac{\bar{D}K_d}{R^2 v} x \quad (5)$$

Величина  $\lambda$  определяет степень приближения или удаления процесса от равновесного динамического с унимодальным распределением. Константа нестойкости комплекса  $K$  связана простым соотношением с константами скоростей распада  $k_{-i}$  и образования  $k_i$  комплекса для процесса, описываемого уравнением (1)

$$K = \frac{k_{-i}}{k_i C_{\text{п}}} \quad (6)$$

Константы скорости могут быть рассчитаны [13] через константу равновесия и безразмерную величину  $\lambda_0$ , которая представляет собой то значение параметра  $\lambda$ , при котором осуществляется переход от бимодального к унимодальному виду хроматограммы полимерного комплекса при избыточном фоне полимера-носителя. Семейство изолиний на рис. 6 позволяет рассчитать нормированные константы скорости  $r$  и  $k$ , которые

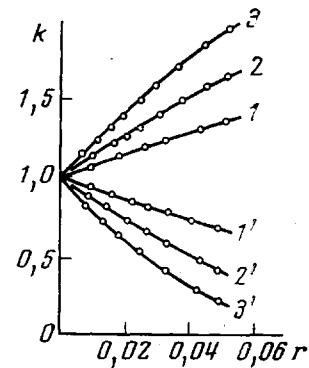


Рис. 6. Семейство изолиний  $\lambda_0$  для анализа кинетики образования и распада комплексов.  $\lambda_0 = 10$  (1, 1'), 20 (2, 2') и 30 (3, 3')

связаны с константами  $k_1$  и  $k_{-1}$  следующими соотношениями:

$$r = \frac{k_{-1}R^2}{3(1-\alpha)DK_a} \quad (7)$$

$$k = \frac{k_1C_\Pi R^2}{3(1-\alpha)DK_a}$$

Оценка кинетических констант  $k_1$  и  $k_{-1}$  для линейного начального участка связывания панкреатической РНК-азы сульфатированным декстраном показала [13], что эти константы малы и составляют величину порядка  $10^{-3}-10^{-4}$  сек $^{-1}$ . В соответствии с этим не представляет труда на хроматограмме получать как бимодальное, так и унимодальное распределение для

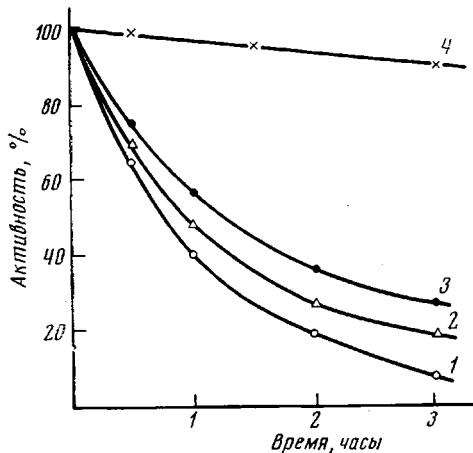


Рис. 7

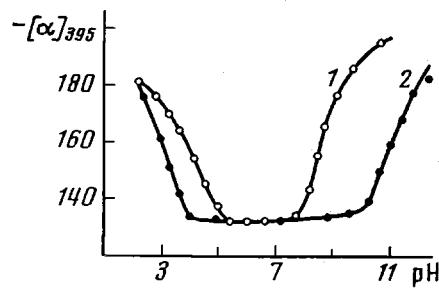


Рис. 8

Рис. 7. Стабилизация трипсина поли-N-венилимидацолом (автолиз; pH 6,1; 37°): 1 — трипсин; 2 — трипсин+имидацол; 3 — трипсин+N-этилимидацол; 4 — трипсин+поли-N-венилимидацол (соотношение по весу полимер (мономер)/трипсин равно 5)

Рис. 8. Оптическая активность трипсина (1) и его комплекса с поли-N-венилимидацолом (2) в зависимости от pH

свободной и связанной в комплексе РНК-азы (рис. 3). При переходе к явлению кооперативного связывания фермента, которое наблюдается при увеличении относительного количества связанной РНК-азы, возникает система, которая хроматографически тестируется только в виде выходной кривой с двумя максимумами. Это указывает на большую скорость комплексообразования и малую скорость распада комплекса, что находится в соответствии с большой специфичностью взаимодействия фермента с полимером-носителем при кооперативном комплексообразовании. Полимерные комплексы могут претерпевать структурные изменения во времени. Трипсин, стабилизируемый поливенилимидацолом, частично или полностью ингибируется или инактивируется ПМАК [14]. С течением времени наблюдается частичный переход комплекса, обладающего пониженной энзиматической активностью, в более устойчивый неактивный комплекс, что может быть показано как хроматографически, так и по изменению ряда физических характеристик раствора. Модификация (стабилизация или ингибирование) ферментов (глобулярных белков) синтетическими полиэлектролитами, как правило, представляет собой эффект воздействия полимера-носителя на структуру фермента, а не на его ограниченный участок, например активный центр. Так, стабилизация трипсина осуществляется поливенилимидацолом, но не его низкомолекулярными аналогами (рис. 7). Наличие полимерного эффекта стабилизации, состоящего в полифункциональном взаимодействии синтетического полиэлектролита с ферментами,

проявляется, в частности, [15] при изменении кислотности среды (рис. 8).

Особенности взаимодействия в полимерных комплексах ферментов и белковых гормонов существенным образом влияют на состояние ФАВ. Высокая энергия взаимодействия вызывает деформацию его вторичной и третичной структур, что приводит к инактивации физиологически активного компонента. Взаимодействие трипсина — белка с высокой изоэлектрической точкой с ПМАК как растворимого, так и сетчатого типа приводит к инактивации фермента в результате сильного электровалентного взаимодействия. В отличие от этого инсулин не только не инактивируется, но даже стабилизируется ПМАК, так как для данной системы электровалентное взаимодействие ослаблено из-за низкой изоэлектрической точки инсулина. В соответствии с этим трипсин не инактивируется, а стабилизируется слабым основанием — поливинилимидазолом. Следует подчеркнуть, что стабильность комплексов определяется не энергией, а свободной энергией взаимодействия. Для создания устойчивого комплекса синтетического полиэлектролита со сложными ионами органических веществ большей частью необходимо не сильное межмолекулярное взаимодействие, а комбинация электровалентного взаимодействия по одной или малому числу функциональных групп с системой слабых (вандерваальсовых или гидрофобных) взаимодействий. При этом возникает значительное число микростояний для комплекса или нарушается структура сольватирующей воды. Все это приводит к возрастанию энтропии при комплексообразовании, что особенно подробно изучено для нерастворимых комплексов [16]. Таким образом могут возникнуть устойчивые комплексы с резким падением свободной энергии при относительно слабом энергетическом межмолекулярном взаимодействии, что позволяет исключить конформационные изменения физиологически активных компонентов в ряду устойчивых полимерных комплексов.

Можно проследить взаимосвязь физико-химических особенностей комплексообразования и активности фермента в полимерном комплексе на примере системы панкреатическая РНК-аза — декстрансульфат. Как показано на рис. 9, переход статистического межмолекулярного взаимодействия с лэнгмюровской изотермой связывания РНК-азы к кооперативному сопровождается переходом от активации к подавлению ферментной активности — ингибиции. Кооперативному связыванию способствует дополнительное введение сульфатных групп в полимер-носитель или увеличение его молекулярной массы. При использовании тех же принципов имеется возможность с помощью полимеров того же типа стабилизировать панкреатическую дезоксирибонуклеазу (ДНК-аза) (рис. 10). Дополнительная активация РНК-азы (рис. 9) по сравнению с нативным состоянием при использовании статистически образованного комплекса с ДС проявляется с уменьшением константы Михаэлиса (рис. 11), что указывает на увеличение средства к связанному ферменту. Для того чтобы истолковать это явление, могут быть предложены различные схемы. Явление кооперативности для системы глобулярный биополимер — линейный полимер проявляется не только в связи с молекулярной массой компонента полимерного комплекса, как это имеет место при взаимодействии линейных полимеров [17, 18]. Определяющую роль для возникновения кооперативного или статистического взаимодействия в рассматриваемых здесь системах играет взаимное расположение фиксированных на синтетических полимерах молекул биополимеров. Кооперативный эффект взаимодействия приводит к нарушению морфологической структуры фермента. Необходимо отметить, что практическую ценность представляет как явление стабилизации и активации ферментов (или гормонов и других ФАВ), так и их инактивация. Явления кооперативного или статистического связывания ферментов проявляются и в морфологии комплексов. Статистическое комплексообразование приводит к возрастанию вязкости раствора (рис. 12) — ожидаемому результату, связанному со случайным распределением по макромолекуле

ДС фиксированных молекул РНК-азы, что может быть сопоставлено с образованием разветвленной полимерной структуры. Уменьшение вязкости раствора при кооперативном комплексообразовании, протекающем с участием тех же компонентов (рис. 12), следует рассматривать как явление образования комплекса с уплотненной структурой. Возможность ассоциации поликомплексов в этом случае исключается, что следует из гель-хро-

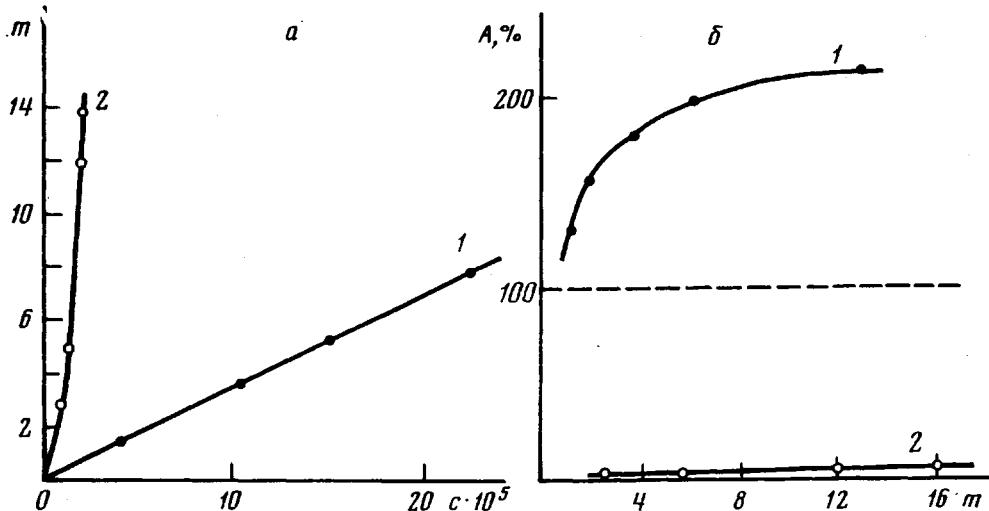


Рис. 9. Изотермы комплексообразования (а) и относительная ферментативная активность  $A$  (б) системы РНК-азы – ДС при  $25^\circ$  и степени замещения сульфатных групп 0,75 (1) и 1,3 (2) (мол. масса ДС 30 000);  $c$  – концентрация РНК-азы, моль/л,  $m$  – количество связанной РНК-азы, моль/моль ДС

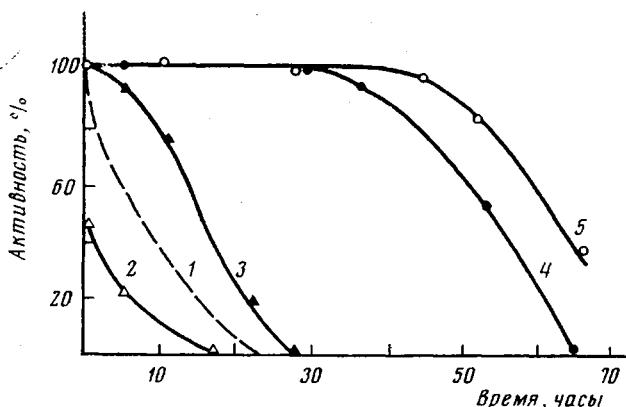


Рис. 10. Стабилизация панкреатической ДНК-азы при взаимодействии с ДС в растворе при  $25^\circ$ :

1 — ДНК-аза; 2—5 — ДНК-аза+ДС с  $M=500\ 000$ ,  $\gamma=1,3$  (2),  $M=120\ 000$ ,  $\gamma=1,2$  (3),  $M=60\ 000$ ,  $\gamma=1,1$  (4),  $M=45\ 000$ ,  $\gamma=0,9$  (5);  $\gamma$  — степень замещения при введении сульфатных групп (соотношение компонентов в системе эквимассовое)

матографического анализа. Уплотненный комплекс глобулярного типа — кооперативный комплекс, как уже отмечалось, обладает пониженной РНК-азной активностью (рис. 9), так как для подобной структуры весьма вероятны пространственные затруднения при взаимодействии субстрата с активным центром фермента. Очевидно, что в этой системе исследований для более детального суждения о состоянии образующихся комплексов должны быть приведены дополнительные данные, включающие, в частности, изучение конформации связанного фермента.

Полимерные комплексы могут быть получены также и в нерастворимом состоянии, в частности при использовании сетчатых полимеров для иммобилизации ферментов и других ФАВ. Здесь ставится задача получения лекарственных препаратов, предназначенных для перорального использования, например для лечения энзиматической недостаточности или регуляции ферментной активности в желудочно-кишечном тракте. Стабилизирующее действие полимера-носителя в специально избранных системах может защитить ФАВ в желудке от действия повышенной кислотности и протеолитических ферментов. Заслуживает внимания метод связывания  $\alpha$ -амилазы сетчатым сополимером, включающим метакриловую кислоту [19, 20]. Полифункциональность взаимодействия делает препарат устойчивым по

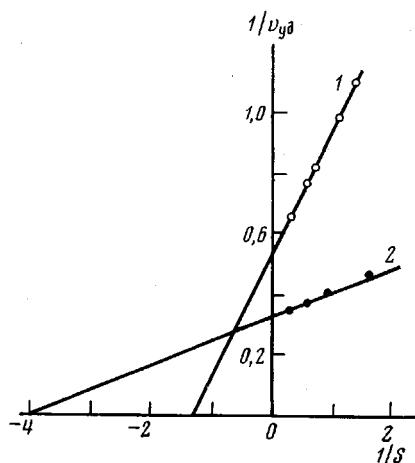


Рис. 11

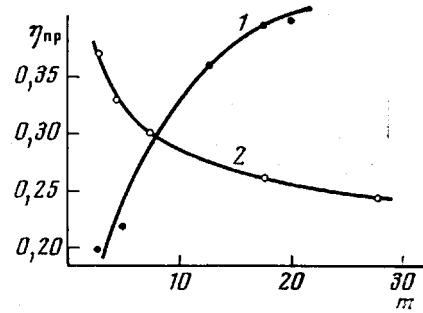


Рис. 12

Рис. 11. Зависимость удельной начальной скорости ферментативного процесса  $v_{\text{уд}}$  ( $\text{сек}^{-1}$ ) от концентрации субстрата  $S$  ( $\text{моль}/\text{л}$ ) для РНК-азы (1) и ее статистического комплекса с ДС (2)

Рис. 12. Зависимость приведенной вязкости статистического (1) и кооперативного (2) комплексов РНК-азы – ДС от количества связанной РНК-азы  $m$  ( $\text{моль}/\text{моль ДС}$ )

отношению к воздействию растворов кислот (рис. 13), а также желудочно-госока. Нерастворимые комплексы сетчатых полимерных электролитов с белками воспроизводят некоторые закономерности, наблюдаемые в растворимых системах. В частности, может иметь место кооперативное взаимодействие (рис. 14, кривая 1). Проявление статистического взаимодействия (рис. 14, кривая 2) в нерастворимых сетчатых системах связано обычно с большой энергией межмолекулярных связей, что вызывает определенную инактивацию биополимеров. Кооперативное взаимодействие, как и в случае растворимых систем, может вызвать также некоторую инактивацию фермента. В связи с этим оптимальным вариантом создания комплекса, обладающего наибольшей активностью, является кооперативно-взаимодействующая система при относительно малом количестве связанного фермента. Использование обычных ионообменных смол для получения полимерных комплексов ФАВ, особенно биополимеров, затруднено в связи с частичной или даже полной необратимостью связывания сложных ионов органических веществ. Для иммобилизации белков, и в частности ферментов, необходимо использовать сетчатые полиэлектролиты, мало деформирующиеся при изменении кислотности и ионной силы раствора [4, 20]. В этом случае полифункциональное взаимодействие не вызывает деструкции белков. Связанные ферменты сохраняют активность как в гетерогенном комплексе, так и после его разрушения [19]. Помимо карбоксильных пространственно устойчивых сетчатых структур для обратимого связывания белков используются также макропористые иониты [21]. Зависимость устойчивости

нерасторимого комплекса от рН раствора была продемонстрирована на связанных с макропористым ионитом инсулине [4, 21]. Повышение рН раствора вызывает разрушение комплекса при полном сохранении гормональной активности.

Нерастворимые комплексы ферментов и гормонов с сетчатыми полизелектролитами изучаются как в связи с проблемой создания физиологически активных систем медицинского назначения, так и с целью создания методов выделения и очистки ФАВ. Эти же направления практической целесообразности исследований относятся и к растворимым полимерным комплексным системам, где помимо модификации ФАВ и их стабилизации

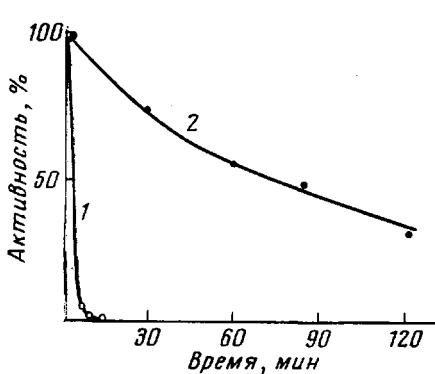


Рис. 13

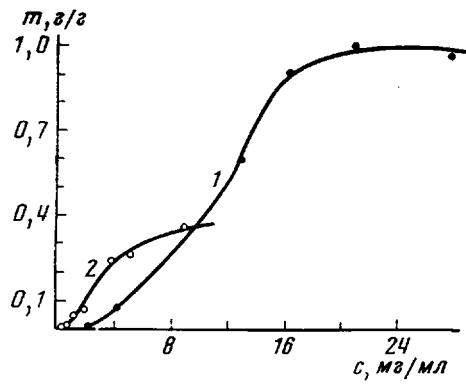


Рис. 14

Рис. 13. Стабилизация  $\alpha$ -амилазы, иммобилизованной в гранулах карбоксильного катионита Биокарба Т (инактивация в 0,01 н. растворах HCl): 1 –  $\alpha$ -амилаза из *Bac. subtilis*; 2 – иммобилизованная  $\alpha$ -амилаза

Рис. 14. Изотермы сорбции белков карбоксильными катионитами типа Биокарб: 1 – химотрипсиноген на Биокарбе K-2; 2 –  $\alpha$ -амилаза на Биокарбе Т

представляется возможным использование специфического комплексообразования с растворимыми полизелектролитами для осаждения, флоккуляции. Рациональный выбор полимеров-носителей ФАВ, в частности полизелектролитов (реагентов и сорбентов), определяется законами термодинамики межмолекулярного взаимодействия, кинетическими и динамическими особенностями систем.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. М. В. Гликкина, Н. П. Кузнецова, И. Н. Болотина, Г. В. Самсонов, Молек. биол., 4, 692, 1970.
2. М. В. Гликкина, Н. П. Кузнецова, Н. Н. Немцова, Л. Л. Щуковская, Э. В. Дроздова, Г. В. Самсонов, Сб. Синтез, структура и свойства полимеров, «Наука», 1970, стр. 221.
3. М. В. Гликкина, Н. П. Кузнецова, С. В. Колычова, Г. В. Самсонов, Биохимия, 36, 258, 1971.
4. Д. И. Островский, Л. В. Дмитренко, Г. В. Самсонов, Л. Г. Лейбсон, О. А. Юнев, Хим.-фарм. ж., 7, 49, 1973.
5. С. В. Колычова, Г. В. Самсонов, Г. Д. Рудковская, Т. А. Соколова, Авт. свид. 422418, 1973; Бюлл. изобретений, 1974, № 13.
6. G. Gilbert, Disc. Faraday Soc., 28, 68, 1955.
7. V. Massey, W. F. Harrington, B. S. Hartley, Disc. Faraday Soc., 28, 24, 1955.
8. R. Townend, R. J. Winterbotham, W. Timashoff, J. Amer. Chem. Soc., 82, 3161, 1960.
9. G. F. Fairlough, I. S. Fruton, Biochemistry, 5, 673, 1966.
10. А. Д. Антипина, И. М. Паписов, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., Б12, 329, 1970.
11. Г. В. Самсонов, Р. Б. Пономарева, Биофизика, 13, 213, 1968; Г. В. Самсонов, Р. Б. Пономарева, Р. Б. Лучко, Биофизика, 14, 634, 1969; Studia Biophys., 1970, 399.
12. Г. В. Самсонов, Е. Е. Тростянская, Г. Э. Елькин, Ионный обмен, «Наука», 1969.
13. Н. В. Глазова, Р. Б. Пономарева, А. Т. Меленевский, Г. Э. Елькин, Г. В. Самсонов, Высокомолек. соед., Б18, 263, 1976.

14. С. В. Кольцова, М. В. Гликина, Г. В. Самсонов, Изв. АН СССР, серия химич., 1970, 1895.
  15. С. В. Кольцова, Н. Г. Илларионова, Е. Ф. Панарин, Г. Д. Рудковская, Г. В. Самсонов, Изв. АН СССР, серия химич., 1975, 643.
  16. G. V. Samsonov, Pure Appl. Chem., 38, 151, 1974.
  17. А. Б. Зезин, В. В. Луценко, В. А. Изумрудов, В. А. Кабанов, Высокомолек. соед., A16, 600, 1974.
  18. А. Б. Зезин, В. В. Луценко, В. Б. Рогачева, О. А. Алексина, Р. И. Калюжная, В. А. Кабанов, В. А. Каргин, Высокомолек. соед., A14, 772, 1972.
  19. Т. П. Иванова, О. А. Миргородская, Б. В. Москвичев, Г. В. Самсонов, Прикл. биохим. и микробиол., 1976, № 12, 33.
  20. Н. Н. Кузнецова, К. М. Рожецкая, Б. В. Москвичев, Л. К. Шагаева, А. А. Селезнева, И. М. Огороднова, Г. В. Самсонов, Высокомолек. соед., A18, 355, 1976.
  21. Л. В. Дмитренко, Д. И. Острогский, Г. В. Самсонов, Высокомолек. соед., B14, 859, 1972.
- 

## POLYMERIC COMPLEXES INCLUDING SYNTHETIC POLYELECTROLYTES AND PHYSIOLOGICALLY ACTIVE COMPONENTS

*Samsonov G. V.*

### Summary

A chromatographic method is considered for studying inversely dissociating polymeric complexes: first for rapidly forming complexes under the quasiequilibrium conditions when the mass transfer process occurs fast enough, and then also for relatively slow-forming complexes. The methods presented for calculating the constant of instability of complexes and kinetic constants are used for the analysis of the state of complexes formed as a result of the interaction of synthetic polyelectrolytes and enzymes. The results are presented for studying the features of complexing due to stabilization, activation and inhibition of physiologically active substances. Complexing in solution is compared to the formation of complexes involving crosslinked polyelectrolytes (ionites) and physiologically active substances (enzymes, insulin).

---