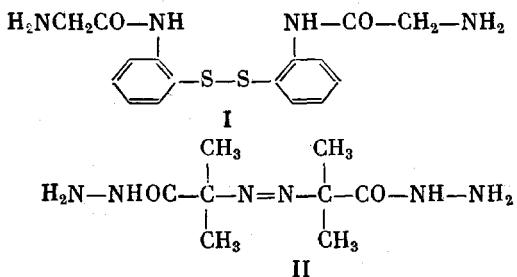


**СИНТЕЗ И ИЗУЧЕНИЕ ВОДОРАСТВОРIMЫХ,
БИОДЕГРАДИРУЕМЫХ БЛОК-СОПОЛИМЕРОВ, СОДЕРЖАЩИХ
ПОЛИПЕТИДНЫЙ И КАРБОЦЕПНОЙ БЛОКИ**

**Власов Г. П., Рудковская Г. Д., Овсянникова Л. А.,
Шабельс Б. М., Мартюшин С. В.**

Блок-сополимеры, содержащие полипептидные и карбоцепные блоки, могут представлять определенный интерес в качестве моделей полимеров, разрушающихся под действием протеолитических ферментов. Интерес к подобным соединениям возрос в связи с поисками биодеградируемых полимеров-носителей биологически активных веществ. Их синтез и изучение важны для понимания того, как влияет модификация пептидов и белков карбоцепными полимерами на способность ферментов специфически разрушать подобные полимерные конъюгаты. Для изучения модельных биодеградируемых водорастворимых блок-сополимеров были синтезированы ПС – полилизин·НВг (ПЛ НВг) и ПММА – ПЛ·НВг, полученные путем снятия карбобензоксизащиты с блок-сополимеров ПС – поликарбобензоксилицина (ПКБЛ) и ПММА – ПКБЛ. Для синтеза и характеристики блок-сополимеров ПС – ПКБЛ и ПММА – ПКБЛ использовали методы, описанные нами ранее для блок-сополимеров ПБГ – ПММА [1, 2].

Для синтеза блок-сополимеров были использованы ранее описанные нами бифункциональные инициаторы диглициламинодифенилдисульфид (I) [3] и 2,2'-азо-бис-гидразид изомасляной кислоты (II) [4]

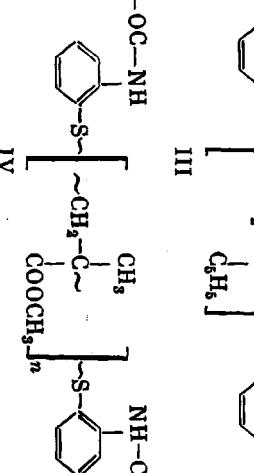
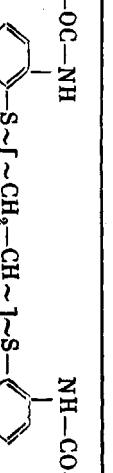
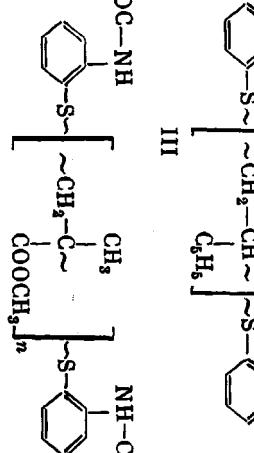
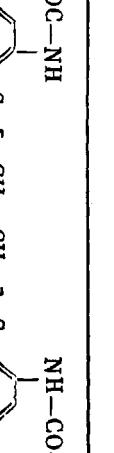


На инициаторах I и II были получены полимерные инициаторы III–VI соответственно (табл. 1). В зависимости от использованного инициатора и механизма обрыва цепи при полимеризации соответствующих мономеров возможно получение полимерных инициаторов с одной или двумя концевыми группами. Так, при полимеризации на I независимо от механизма обрыва цепи образуются полимерные инициаторы с двумя концевыми аминогруппами. Это объясняется тем, что I, являясь регулятором цепи, начинает и обрывает ее [5]. Используя II для полимеризации ММА, получаем ПММА с одной концевой гидразидной группой, так как механизм обрыва ММА – диспропорционирование. Однако при использовании II для полимеризации стирола получаем ПС с двумя концевыми гидразидными группами, так как механизм обрыва при полимеризации стирола – рекомбинация. Концевые амино- и гидразидные группы определяли титрованием хлорной кислотой в ледяной уксусной кислоте или диоксане в присутствии фиолетового синего [6] (табл. 1).

При полимеризации N-карбоксиангидрида – N^ε-карбобензоксилицина (КА – КБЛ) на полимерных инициаторах III–VI были получены соответствующие блок-сополимеры, которые выделяли путем обработки селективными растворителями. Условия их получения и характеристика приведены в табл. 1.

Таблица I

Условия получения и характеристика блок-сополимеров

Инициатор	Полимерный инициатор (I)				Характеристика блок-сополимера	
	Структура полимерного инициатора	[η] (ДМФ), дл/г	Число концевых групп	Растворитель	[KA - КБЛ] [I]	состав водорастворимой фракции по данным элементного анализа на азот, моли
I	$\text{H}_2\text{N}-\text{H}_2\text{C}-\text{OC}-\text{NH}$ 	$\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 	0,2 0,2 0,13	2,5 2,5 2,5	Диоксан Этилацетат	400 400 ABA
III						0,98 : 1 0,96 : 1 2,5 : 1
IV	$\text{H}_2\text{N}-\text{H}_2\text{C}-\text{OC}-\text{NH}$ 	$\text{NH}-\text{CO}-\text{CH}_2\text{NH}_2$ 	0,2	1,9	Этилацетат	400
						ABA
						0,8 : 1
						0,1

Продолжение

Инициатор	Структура полимерного инициатора	Полимерный инициатор (I)				Характеристика блок-сополимера			
		[η] (ДМФ), дL/г	Число концевых групп	Расторвитель	$\frac{[K_A] - [K_B]}{[I]}$	типа блок-сополимера	состав по данным элементного анализа на азот, (моля)	[η] (ДМФ), дL/г	состав водорастворимой фракции по данным элементного анализа на азот, моли
II	$\text{H}_2\text{N}-\text{HN}-\text{OC}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\sim \left[\sim \text{CH}_2-\overset{\text{C}_6\text{H}_5}{\text{CH}} \sim \right]_n \overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}-\text{CO}-\text{NH}-\text{NH}_2$ V	0,126	2,5	Диоксан	300	ABA	1,6 : 1	0,5	ПЛ·HBr : ПС = 3 : 1
		0,250	2,5	»	300	ABA	1,2 : 1	0,44	ПЛ·HBr : ПС = 5 : 1
VI	$\text{NH}_2-\text{NH}-\text{CO}-\overset{\text{CH}_3}{\underset{\text{CH}_3}{\text{C}}}\sim \left[\sim \text{CH}_2-\overset{\text{CO}}{\underset{\text{OCH}_3}{\text{C}}} \sim \right]_n$ VI	0,18	1,3	Диоксан	300	AB	1,55 : 1	0,78	ПЛ·HBr : ПММА = 7 : 1
		0,39	1,3	»	300	AB	1 : 1,55	0,59	ПЛ·HBr : ПММА = 5 : 1

Приложение. Измерение проводили при концентрациях субстрата от $5 \cdot 10^{-5}$ до $20,0 \cdot 10^{-5}$ моль/л и концентрациях трипсина от $4 \cdot 10^{-7}$ до $7,7 \cdot 10^{-7}$ моль/л.

Полученные блок-сополимеры подвергали действию сухого газообразного бромистого водорода в растворе CHCl_3 с добавлением 3–10% трифторуксусной кислоты для снятия карбобензоксизиды с ПКБЛ-блока [7]. После декантации растворителя и многократной отмычки от избытка бромистого водорода из реакционной массы путем водной экстракции извлекали водорастворимую фракцию, представляющую собой блок-сополимер ПС (или ПММА) с бромистоводородной солью полилизина. Составы водорастворимых фракций приведены в табл. 1.

Основываясь на данных по специфичности действия трипсина при гидролизе пептидной связи у карбоксильной группы ПЛ, водорастворимые фракции блок-сополимеров, содержащие ПЛ (табл. 1), подвергали

Таблица 2

Значения $K_{m(\text{каж})}$ и $V_{\text{макс}}^*$ для блок-сополимеров различного состава

Полимер	Состав блок-сополимера по данным элементного анализа на азот, моли	$M \cdot 10^{-3}$		$K_{m(\text{каж})} \cdot 10^4$, моль/л	$V_{\text{макс}}^* \cdot 10^3$, моль/л·мин·мг
		блок-сополимера	блока ПЛ		
ПЛ·НВг	—	—	190	0,260	7,14
ПЛ·НВг – ПС	5,0 : 1	790	726	0,100	4,27
ПЛ·НВг – ПММА	7,0 : 1	360	320	0,190	4,47
ПЛ·НВг – ПС	5,0 : 1	200	184	1,37	7,37
ПЛ·НВг – ПС	4,5 : 1	162	146	0,43	5,28
ПЛ·НВг – ПС	3,4 : 1	128	112	0,250	2,34

действию этого фермента. О скорости ферментативного гидролиза судили по количеству щелочи, необходимой для титрования карбоксильных групп, образующихся в результате расщепления пептидной связи в основной цепи полилизинового блока [8], поддерживая pH раствора 7,6.

Скорости реакций расщепления блок-сополимеров были измерены на приборе фирмы «Radiometr» (Дания), включающем pH-метр РНМ-64-Research pH meter, блок титрования ТТТ 60 Titrator, автобюретку АВУ-13 и самописец Rec-61 Servograph. В ходе расщепления полимеров под действием трипсина образуются ди-, три-, тетраглицины.

Константы Михаэлиса – Ментен $K_{m(\text{каж})}$ и максимальная скорость $V_{\text{макс}}$ были рассчитаны по методу Лайнуивера – Берка с использованием метода наименьших квадратов. Результаты измерений и расчетов представлены в табл. 2.

Приведенные в табл. 2 данные характеризуют некий суммарный процесс многоточечного и многоступенчатого расщепления пептидной связи по основной цепи лизинового блока.

Предварительные данные, полученные при триптическом гидролизе блок-сополимеров, содержащих карбоцепной и полилизиновый блоки, показывают, что для сополимеров, значительно обогащенных полилизином, $K_{m(\text{каж})}$ определяется в основном величиной полилизинового блока, уменьшаясь с увеличением ММ последнего (табл. 2), что согласуется с данными, приведенными в литературе [8], для полилизинов с различной степенью полимеризации.

Максимальная скорость $V_{\text{макс}}^*$ изменяется для изученных полимеров относительно мало.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов Г. П., Рудковская Г. Д., Овсянникова Л. А., Барановская И. А., Соколова Т. А., Ульянова Н. Н., Шесткова Н. В. Высокомолек. соед. Б, 1980, т. 22, № 3, с. 216.
2. Рудковская Г. Д., Овсянникова Л. А., Барановская И. А., Шабельский Б. М., Иванова Р. А., Ульянова Н. Н., Власов Г. П. Высокомолек. соед. Б, 1981, т. 23, № 11, с. 842.

3. Власов Г. П., Овсянникова Л. А., Рудковская Г. Д., Комогорова Т. А., Соколова Т. А., Шепелевский А. А. А. с. 664970 (СССР).—Опубл. в Б. И., 1979, № 20, с. 91.
4. Гриценко Ф. Р., Спирин Ю. Л., Грищенко В. К., Кочеткова Т. И. Докл. АН СССР, 1974, т. 214, № 3, с. 569.
5. Pirson R. M., Costanza A., Weinstein A. J. Polymer Sci., 1955, v. 17, p. 221.
6. Денеш И. Титрование в неводных средах. М.: Мир, 1971, с. 109.
7. Гринштейн Дж., Винциц М. Химия аминокислот и пептидов. М.: Мир, 1965, с. 535.
8. Waley S. I., Watson J. Biochem. J., 1953, v. 55, p. 328.

Институт высокомолекулярных
соединений АН СССР

Поступила в редакцию
10.XI.1981

УДК 541.64:539(3+2)

ВЛИЯНИЕ СТРОЕНИЯ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СЕТКИ НА ТЕРМОУСАДКУ ПОЛИМЕРА

Дакин В. И., Карпов В. Л.

Термоусаживаемые изделия на основе различных полимеров широко используются в технике [1]. Однако обычно оптимальные величины параметров термоусадки находят эмпирическим путем.

Цель настоящей работы — вывод соотношений, связывающих параметры термоусадки с экспериментальными параметрами и с характеристиками молекулярной пространственной сетки полимера и применение этих соотношений к полимерным образцам на основе ПЭ, различающимся строением сетки.

В работе использовали ПЭ низкой плотности ($0,9205 \text{ г}/\text{см}^3$) марки 2003КУ, содержащий ~0,5% стабилизатора (ди- β -нафтил- n -фенилендиамин) (т. пл. (по данным ДТА) $108\text{--}110^\circ$, $M_n=32\,000$, кристалличность (по данным ИК-спектроскопии) ~40%) и полифункциональный мономер — триаллиловый эфир изоциануровой кислоты (ТАИЦ) (т. пл. 23° , $d^{20}_4 1,172 \text{ г}/\text{см}^3$, $n_D^{30} 1,512$). ПЭ переосаждали метанолом из раствора в о-ксилоле с целью уменьшения содержания стабилизатора. Для приготовления образцов, содержащих ТАИЦ, порошок ПЭ пропитывали раствором ТАИЦ в пентане, затем пентан удаляли. Из порошка ПЭ или из смеси ПЭ с ТАИЦ прессовали пленки при 130° , 15 МПа в течение 5 мин. Облучение образцов проводили в вакууме (0,1 Па) γ -излучением ^{60}Co при мощности дозы 0,3 Гр/с. После облучения образцы отжигали 1,5 ч при 130° .

Деформационную кривую при изучении термоусадочных свойств записывали автоматически на деформометре, аналогичном описанному в работе [2].

На рис. 1 приведена типичная деформационная кривая *ABCDEF*, отражающая все стадии теплового и силового воздействия на образце в ходе исследования (таблица). Подобные кривые были получены на большом количестве образцов как на основе ПЭ, так и на основе пластифицированного ПВХ, причем во всех случаях использовали образцы в виде пленок.

Роль «узлов-фиксаторов» (на участке *DE*) заключается в задержке деформации (усадки) образца после удаления нагрузки. Функцию узлов-фиксаторов выполняют физические узлы, в частности кристаллиты. В точке *C* наблюдается резкий переход от одной структуры сетки к другой (рис. 1), причем деформация образцов в условиях, соответствующих участкам *BC* и *CD* кривой, в основном обратима и удовлетворяет соотношению высокоеластичности с учетом поправок (фронт-факторов) на кристалличность [3] и полифункциональность физических узлов [4]. При переходе через точку *C* выполняется условие равенства напряжений на образце, находящемся в состояниях, которые характеризуются различной структу-