

УДК 539.2

СИНТЕЗ И ГИДРОДИНАМИЧЕСКОЕ ПОВЕДЕНИЕ МАКРОМОЛЕКУЛ ПОЛИМЕТАКРИЛОИЛАМИНОГАЛАКТОЗЫ

© 2022 г. О. Н. Журавская¹, О. А. Доммес¹, О. В. Окатова¹,
член-корреспондент РАН Е. Ф. Панарин¹, Г. М. Павлов^{1,*}

Поступило 11.11.2021 г.
После доработки 10.02.2022 г.
Принято к публикации 09.03.2022 г.

Полиметакрилоиламиногалактоза была синтезирована модифицированным методом, позволяющим увеличить выход полимерного вещества. Образцы и фракции были изучены методами молекулярной гидродинамики. Гидродинамические характеристики позволили оценить молекулярные массы, получить скейлинговые соотношения и сведения о равновесной жесткости макромолекул.

Ключевые слова: полиметакрилоиламиногалактоза, синтез, гидродинамические свойства макромолекул, равновесная жесткость

DOI: 10.31857/S2686953522020091

Изучение углеводов и углеводсодержащих систем сформировалось как ветвь науки, называемая *Glycoscience* [1]. Частью этого направления является исследование высокомолекулярных соединений, содержащих сахара. В последние десятилетия резко возрос интерес к полисахаридам и полисахаридным системам, благодаря их важной роли в тонких биологических процессах, протекающих в живых организмах. Кроме того, полисахариды являются экологически чистыми, возобновляемыми веществами, которые находят применение в биоинженерии, медицине и многих традиционных технологиях. В настоящее время установлена ключевая роль гликополимеров в тонких специфических биологических процессах, таких, например, как иммунный ответ и распознавание клеток в живом организме [2]. Большие перспективы для медико-биологического применения имеют синтетические водорастворимые полимеры, содержащие те или иные углеводы в боковых цепях, которые также называют гликополимерами или поливинилсахаридами [3–5]. Синтетические поливинилсахариды, содержащие остатки сахаров в боковой цепи, так же, как природные сахаросодержащие системы, обнаруживают сильный гликокластерный эффект за счет остатков сахаров, расположенных на опреде-

ленном расстоянии от основной цепи полимера и обладающих достаточной подвижностью. В результате гликополимеры проявляют биологические функции в процессах распознавания клеток за счет нековалентных связей с лектинами, белками, находящимися на поверхности клеток [6, 7]. Гомо- и сополимеры винилсахаридов с *N*-виниламидами обладают иммуномодулирующей активностью [8, 9]. Поливинилсахариды подобны гребнеобразным полимерам, в которых массовая доля сахаридов составляет большую часть макромолекулы.

Значительная часть публикаций касается исследования поливинилсахаридов, содержащих гликозный остаток в боковой цепи. Поливинилсахариды на основе галактозы практически не изучены.

В настоящей работе исследовали поливинилсахарид — полиметакрилоиламиногалактозу. Следует отметить, что содержащие галактозу системы находят биомедицинское применение при лечении некоторых патологий [10, 11].

Метакрилоиламиногалактозу (МаГал) синтезировали путем ацилирования галактозамина хлорангидридом метакриловой кислоты по модифицированному методу, описанному в [12], с выходом 91 мас. %. Полученный мономер очищали перекристаллизацией из этилового спирта, $T_{пл} = 199–200^\circ\text{C}$. Полимеризацию МаГал проводили с использованием инициатора 2,2-азобис(2-метилпропионамидиндигидрохлорида) в воде в запаянных ампулах под аргоном при $T = 65^\circ\text{C}$ в течение суток. Полученный полимер, полимета-

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт высокомолекулярных соединений Российской академии наук, 199004 Санкт-Петербург, Россия

* E-mail: georges.pavlov@mail.ru

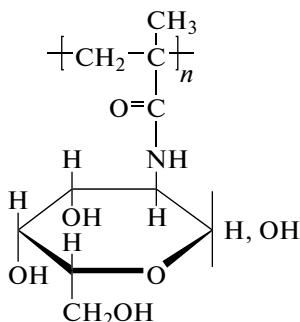


Рис. 1. Структурная формула ПМаГал.

крилоиламиногалактозу (ПМаГал), выделяли осаждением в метанол, очищали переосаждением из воды в метанол. Затем образец фракционировали в системе вода–ацетон на 6 фракций. Структурная формула ПМаГал приведена на рис. 1.

Фракции ПМаГал были изучены методами молекулярной гидродинамики в водных разбавленных растворах. Методы и приемы обработки первичных экспериментальных данных приведены в работе [13].

В результате гидродинамических исследований были получены значения коэффициентов седиментации s_0 и поступательной диффузии D_0 , а также характеристической вязкости $[\eta]$, экстраполированные на нулевую концентрацию и зависящие от размеров и молекулярной массы M трущихся макромолекул. Молекулярные массы рассчитаны, согласно уравнению Сведберга, по коэффициентам s_0 и D_0 . Массив гидродинамических данных позволил рассчитать величину гидродинамического инварианта A_0 : $A_0 =$

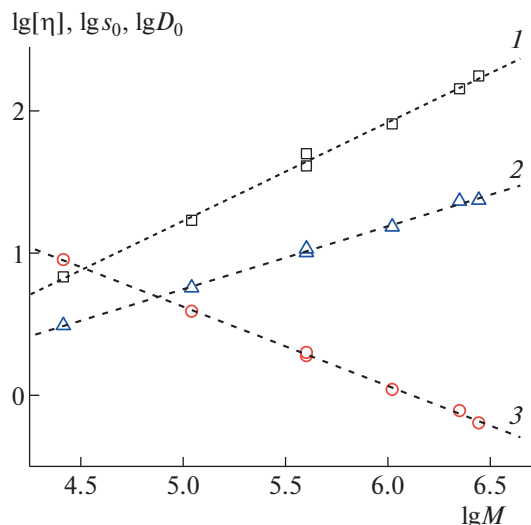


Рис. 2. Логарифмические зависимости характеристических вязкостей $[\eta]$ (1), коэффициентов седиментации s_0 (2) и диффузии D_0 (3) от молекулярной массы для фракций ПМаГал.

$= R[s_0][\eta]^{1/3}M^{-2/3} = (R[D_0]^2[s_0][\eta])^{1/3}$, где R – газовая постоянная. Оказалось, что среднее значение $A_0 = (3.25 \pm 0.1) \times 10^{-10} \text{ г см}^2 \text{ с}^{-2} \text{ К}^{-1} \text{ моль}^{-1/3}$. Гидродинамические характеристики молекул ПМаГал приведены в табл. 1. Значения A_0 свидетельствуют о хорошей согласованности результатов, полученных независимыми методами. Убедившись в адекватности величины гидродинамического инварианта, можно переходить к дальнейшей молекулярной интерпретации гидродинамических данных. Были получены корреляционные соотношения между M и гидродинамическими характеристиками в более чем 100-кратном интервале молекулярных масс, известные как соотношения Куна–Марка–Хаувинка–Сакурады (скейлинговые уравнения) (рис. 2):

$$[\eta] = K_\eta M^{b_\eta} = 5.77 \times 10^{-3} M^{0.69 \pm 0.02}, \quad r_1 = 0.9981$$

$$D_0 = K_D M^{b_D} = 2.57 \times 10^{-4} M^{-(0.557 \pm 0.008)}, \quad r_3 = -0.9994$$

$$s_0 = K_s M^{b_s} = 3.41 \times 10^{-15} M^{0.440 \pm 0.009}, \quad r_2 = 0.9990,$$

где r – коэффициенты линейной корреляции соответствующих построений.

Скейлинговые индексы b_η , b_D или b_s , с учетом погрешности их определения, коррелируют между собой согласно соотношению $|b_D| = (b_\eta + 1)/3$ [13]. Соотношение $|b_D| + b_s = 1$ при таком способе определения молекулярной массы является тривиальным, свидетельствующим об отсутствии ошибок в расчетах молекулярной массы. Величи-

Таблица 1. Гидродинамические характеристики фракций ПМаГал в воде при 25°C

| № | $[\eta]$, см ³ г ⁻¹ | $D \times 10^7$, см ² с ⁻¹ | $s_0 \times 10^{13}$, с | $M_{sD} \times 10^{-3}$, г моль ⁻¹ | $A_0 \times 10^{10}$, г см ² с ⁻² К ⁻¹ моль ^{-1/3} |
|----------------|--|---|--------------------------|--|---|
| 1 | 176 | 0.64 | 23.6 | 2780 | 3.26 |
| 2 | 143 | 0.78 | 23.2 | 2240 | 3.45 |
| 3 | 81 | 1.1 | 15.3 | 1050 | 3.12 |
| 4 ^a | 50 | 1.9 | 10.1 | 400 | 3.33 |
| 5 | 41 | 2.0 | 10.7 | 400 | 3.29 |
| 6 | 17 | 3.9 | 5.7 | 110 | 3.11 |
| 7 | 6.8 | 9.0 | 3.1 | 26 | 3.19 |

^a Исходный нефракционированный образец.

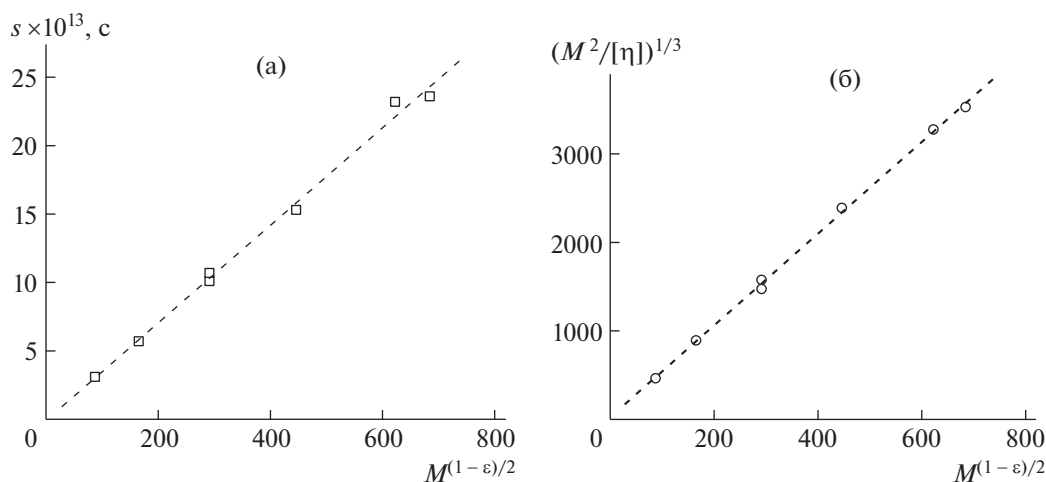


Рис. 3. Зависимости коэффициента седиментации s (а) и $(M^2/[\eta])^{1/3}$ (б) от $M^{(1-\varepsilon)/2}$, используемые для оценок длины статистического сегмента (персистентной длины) и гидродинамического диаметра в соответствии с теорией Грея–Блумфельда–Хирста.

ны b_η , b_D и b_s отличаются от значения $1/2$ и характерны для макромолекулярных цепей, проявляющих внутрицепные объемные эффекты.

В связи с этим дальнейшую интерпретацию гидродинамических характеристик, полученных для цепей ПМаГал, проводили на основе теории [14], учитывающей влияние на поступательное трение макромолекулярных цепей как внутрицепных объемных эффектов, так и эффектов внутримолекулярного протекания. Для коэффициента скоростной седиментации на основе результатов работы [14] было получено следующее соотношение:

$$[s] P_0 N_A = [3/(1-\varepsilon)(3-\varepsilon)](M_L^{(1+\varepsilon)/2}/A^{-(1-\varepsilon)/2})M^{(1-\varepsilon)/2} + (M_L P_0/3\pi)[\ln(A/d) - \phi(\varepsilon)],$$

где $[s] \equiv s_0 \eta_0 / (1 - \nu \rho_0)$ – характеристический коэффициент седиментации, η_0 – вязкость растворителя, $(1 - \nu \rho_0)$ – фактор плавучести, ν – парциальный удельный объем, ρ – плотность растворителя, ε – термодинамический параметр $\varepsilon = (2b_\eta - 1)/3 = 2b_D - 1$, равный в нашем случае 0.12 , $P_0 = 5.11$ – гидродинамический параметр Флори, N_A – число Авогадро, $\phi(\varepsilon) = 1.431 + 2.64\varepsilon + 4.71\varepsilon^2$, M – молекулярная масса, M_L – масса единицы длины цепи, A – сегмент Куна, $\phi(\varepsilon)$ – свободный член, описывающий молекулярное протекание.

Вискозиметрические данные интерпретировали, производя замену переменных $[s] N_A P_0 = (M^2 \Phi_0 / [\eta])^{1/3}$, где гидродинамический параметр Флори $\Phi_0 = 2.86 \times 10^{23}$ моль $^{-1}$. Такая замена переменных предполагает неизменность размеров макромолекул в явлениях поступательного и

вращательного трения [15]. На рис. 3а,б приведены построения, интерпретирующие характеристики поступательного и вращательного трения цепей ПМаГал в разбавленных растворах.

По результатам изучения поступательного трения макромолекул ПМаГал получены следующие оценки их конформационно-молекулярных характеристик: длина статистического сегмента Куна $A_f = (43 \pm 3) \times 10^{-8}$ см и гидродинамический поперечник цепей $d_f = (10 \pm 6) \times 10^{-8}$ см, соответственно, по анализу результатов вращательного трения: $A_\eta = (31 \pm 1) \times 10^{-8}$ см и $d_\eta = (4 \pm 1.5) \times 10^{-8}$ см. Некоторое различие в величинах A_f и A_η является отражением расхождения теоретического значения гидродинамического инварианта $A_0^{\text{th}} = k P_0 / \Phi_0^{1/3} = 3.84 \times 10^{-10}$ и его среднего экспериментального значения $A_0 = 3.25 \times 10^{-10}$ г см 2 с $^{-2}$ К $^{-1}$ моль $^{-1/3}$. Полученные оценки равновесной жесткости позволяют отнести макромолекулы ПМаГал к гибкоцепным полимерам.

Впервые в широком интервале молекулярных масс изучены гидродинамические, молекулярные и конформационные характеристики макромолекул поливинилсахарида – полиметакрилоил-аминогалактозы, полимера, который может быть отнесен к продуктам зеленой химии.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России (Соглашение № 075-15-2020-794).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Solís D., Bovin N.V., Davis A.P., Jiménez-Barbero J., Romero A., Roy R., Smetana K. Jr., Gabius H.-J. // *Biochim. Biophys. Acta*. 2015. V. 1850. P. 186–235. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.03.016>
2. Kochetkov N.K. // *Rus. Chem. Rev.* 1996. V. 65. № 9. P. 735–768. <https://doi.org/10.1070/RC1996v065n09ABEH000229>
3. Pramudya I., Chung H. // *Biomater. Sci.* 2019. № 7. P. 4848–4872. <https://doi.org/10.1039/C9BM01385G>
4. Martinez-Bailen M., Galbis E., Carmona A.T., de-Paz M.-V., Robina I. // *Eur. Polym. J.* 2019. V. 119. P. 213–221. <https://doi.org/10.1016/j.eurpolymj.2019.07.027>
5. Pelras T., Loos K. // *Prog. Polym. Sci.* 2021. V. 117. P. 101393. <https://doi.org/10.1016/j.progpolymsci.2021.101393>
6. Lundquist J.J., Toone E.J. // *Chem. Rev.* 2002. V. 102. P. 555–578. <https://doi.org/10.1021/cr000418f>
7. Ting S.R.S., Chen G., Stenzel M.H. // *Polym. Chem.* 2010. № 1. P. 1392–1412. <https://doi.org/10.1039/C0PY00141D>
8. Panarin E.F., Belokhvostova A.T., Ivanova N.P., Potapenkova L.S. // *Immunology*. 1999. № 2. P. 26–28.
9. Panarin E.F., Ivanova N.P., Belokhvostova A.T., Potapenkova L.S. // *Pharm. Chem. J.* 2002. V. 36. № 4. P. 184–187. <https://doi.org/10.1023/A:1019880504533>
10. Huang K.-W., Lai Y.-T., Chern G.-J., Huang S.-F., Tsai C.-L., Sung Y.-C., Chiang C.-C., Hwang P., Ho T.-L., Huang R.-L., Shiue T.-Y., Chen Y., Wang S.-K. // *Biomacromolecules*. 2018. V. 19. № 6. P. 2330–2339. <https://doi.org/10.1021/acs.biomac.8b00358>
11. Wang Y., Hong C.-Y., Pan C.-Y. // *Biomacromolecules*. 2013. V. 14. № 5. P. 1444–1451. <https://doi.org/10.1021/bm4003078>
12. Pavlov G.M., Korneeva E.V., Mikhailova N.A., Ivanova N.P., Panarin E.F. // *Polym. Sci. Ser. A*. 1993. V. 35. № 10. P. 1376–1379.
13. Pavlov G.M. Different levels of self-sufficiency of the velocity sedimentation method in the study of linear macromolecules. In: Uchiyama S., Arisaka F., Stafford W.F., Laue T. (Eds.) *Analytical ultracentrifugation*. Springer, Tokyo, 2016. P. 269–307. https://doi.org/10.1007/978-4-431-55985-6_14
14. Gray G., Bloomfield V., Hearst J. // *J. Chem. Phys.* 1967. V. 46. № 4. P. 1493–1498. <https://doi.org/10.1063/1.1840879>
15. Pavlov G.M., Panarin E.F., Korneeva E.V., Kurochkin E.V., Baikov V.E., Uschakova V.N. // *Polym. Sci. U.S.S.R.* 1990. V. 32. № 6. P. 1119–1126. [https://doi.org/10.1016/0032-3950\(90\)90166-4](https://doi.org/10.1016/0032-3950(90)90166-4)

SYNTHESIS AND HYDRODYNAMIC BEHAVIOR OF POLYMETHACRYLOYLAMINO GALACTOSE MACROMOLECULES

O. N. Zhuravskaya^a, O. A. Dommès^a, O. V. Okatova^a,
Corresponding Member of the RAS E. F. Panarin^a, and G. M. Pavlov^{a, #}

^a *Institute of Macromolecular Compounds of the Russian Academy of Sciences, 199004 St. Petersburg, Russian Federation*

[#] *E-mail: georges.pavlov@mail.ru*

Polymethacryloylaminogalactose was synthesized by a modified method, which increased the yield of the polymer substance. Samples and fractions were studied by molecular hydrodynamics methods. Molecular masses, scaling relations as well as information on equilibrium rigidity of macromolecules were obtained from hydrodynamic characteristics.

Keywords: polymethacryloylaminogalactose, synthesis, hydrodynamic properties of macromolecules, equilibrium rigidity