



6. S. Skokov/ S. Skokov, B. Weiner, and M. Frenklach.// J. Phys. Chem. 98, 7073 (1994).
7. M. Frenklach/ M. Frenklach and S. Skokov// J. Phys. Chem. B 101, 3025 (1997).

УДК 66.011

П.А. Калашников, Э.М. Кольцова, И.С. Кряжевских, И.В. Сергеев, М.Г. Игонина

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

### **МОДЕЛИРОВАНИЕ СОРБЦИИ АНТИТРОМБИНА III НА АФФИННОМ ХРОМАТОГРАФИЧЕСКОМ СОРБЕНТЕ МОДИФИЦИРОВАННОМ ГЕПАРИНОМ**

Research of antithrombin III on heparin-modified chromatography media is considered. Adsorbed antithrombin III fluctuations are discovered during batch method. Two mathematical models were developed which fit experimental data with fine accuracy. Also process kinetic parameters were calculated: constant of adsorption and liquid film mass transfer coefficient on media particle surface.

Рассматривается исследование сорбции антитромбина III на хроматографическом сорбенте, модифицированном гепарином. При batch-методе обнаружены колебания концентрации антитромбина III на сорбенте. Разработаны две математические модели, с достаточной точностью совпадающих с экспериментальными данными. Также рассчитаны такие кинетические параметры процесса, как константа сорбции и коэффициент массопереноса белка через пленку жидкости на поверхности частиц сорбента.

Человеческая плазма представляет собой уникальный природный источник белков, обладающих терапевтическими свойствами. Из более чем трехсот белков, входящих в состав плазмы, к настоящему времени выделено и исследовано около двадцати. Столь небольшое число объясняется низкой концентрацией в плазме и необходимостью разработки воспроизводимых методик выделения. Промышленно производятся препараты следующих белков: альбумин, иммуноглобулин, факторы свертывания VIII и IX. Концентрации альбумина и иммуноглобулина в плазме относительно высоки (десятки грамм в литре), что позволяет выделять эти белки методом спиртового осаждения. Для выделения других белков, в том числе факторов свертывания, применяется хроматографический метод, основанный на специфической сорбции целевого продукта на носителе при определенных условиях с последующей десорбцией продукта. Хроматографический сорбент представляет собой сферические гранулы, поверхность которых химически модифицирована тем или иным образом для определенного типа взаимодействия. Одним из компонентов донорской плазмы является белок антитром-



бин III, отвечающий за регулирование свертываемости крови, и недостаток которого может приводить к тромбозам.

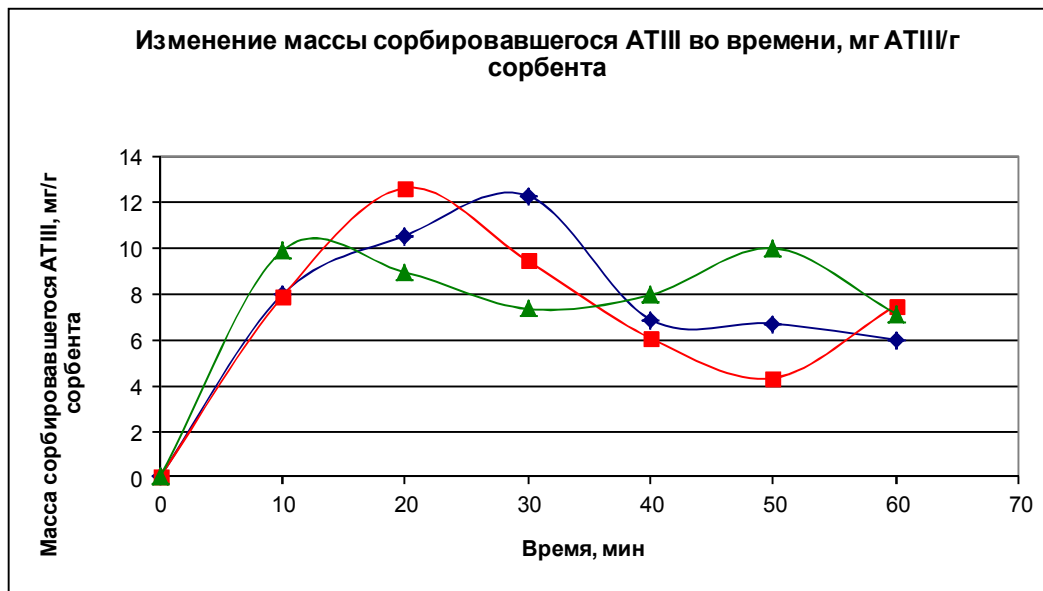


Рис. 1. Результаты трех параллельных опытов с использованием магнитной мешалки

Содержание антитромбина III в плазме очень мало и у здорового человека составляет 0,2 мг/л, поэтому для его выделения используется аффинный хроматографический сорбент, модифицированный гепарином, соединением, вступающим с антитромбином III в специфическое взаимодействие, и обеспечивающий таким образом высокую избирательность сорбции.

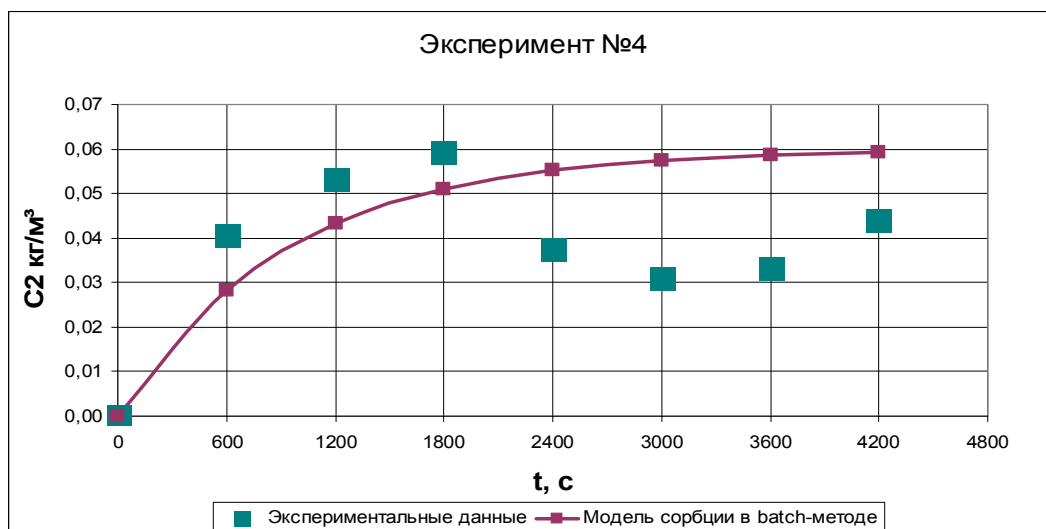


Рис. 2. Сравнение расчетной кривой модели сорбции антитромбина III до максимальной концентрации и экспериментальных данных



Одним из этапов при переходе от лабораторных экспериментов к промышленному производству является масштабирование процесса. Разработка математических моделей, описывающих процесс хроматографии, позволяет успешно решать ряд задач по построению производственного процесса.

– сорбция белка на поверхности сорбента.

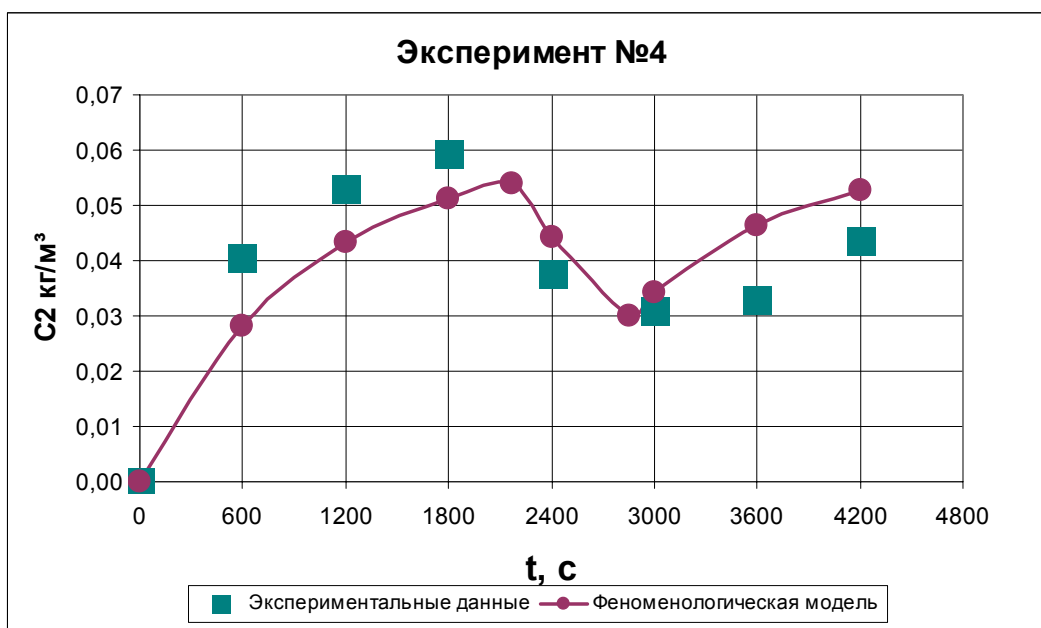


Рис. 3. Сравнение расчетной кривой модели автоколебаний и экспериментальных данных

За основу была взята модель batch-адсорбции для пористых частиц сорбента, которая в общем виде записывается:

$$\alpha_1 C_1 + (1 - \alpha_1) C_2 = \alpha_1 C_T,$$

где  $C_1$  и  $C_2$  – концентрации белка в жидкой и твердой фазах соответственно,  $\alpha_1$  – относительный объем жидкой фазы,  $C_T$  – концентрация белка, когда его общее количество находится только в жидкой фазе.

Скорость процесса переноса белка из жидкой фазы в твердую может лимитироваться двумя этапами:

– проникновение белка через пленку жидкости на поверхности частицы сорбента;

Дифференциальная форма уравнения математической модели имеет следующий вид:

$$\frac{d\bar{C}_2}{dt} = K_{\text{сорб}} (1 - \alpha_1) \left( \frac{A_\infty \cdot K_p C_{1\sigma}}{1 + K_p C_{1\sigma}} - C_2 \right),$$

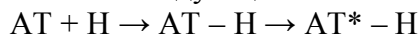
где  $\bar{C}_2 = (1 - \alpha_1) C_2$ ,  $K_{\text{сорб}}$  – константа сорбции,  $K_p$  – константа равновесия,  $C_{1\sigma}$  – промежуточная концентрация белка в жидкой фазе на поверхности частиц.



Для обоих случаев можно вычислить такие параметры равновесия, как константа равновесия и коэффициент массопереноса белка через пленку жидкости на поверхности частицы.

Ряд проведенных экспериментов по сорбции batch-методом с перемешиванием на магнитной мешалки показал, что в процессе сорбции происходят колебания концентрации антитромбина III в твердой фазе (см. рис. 1.)

В литературе описан механизм взаимодействия антитромбина III и гепарина, который протекает по следующей схеме:



При связывании антитромбина III и гепарина происходит образование промежуточного комплекса, в составе которого антитромбин III претерпевает конформационное изменение. Оба процесса являются обратимыми. Таким образом, становится возможным переход антитромбина из одной формы в другую во времени.

Для описания процесса сорбции созданы две математические модели:

1. Сорбция антитромбина III до максимальной концентрации. Сравнение моделирования с экспериментальными данными показано на рис. 2.
2. Сорбция антитромбина III по модели автоколебаний. Сравнение моделирования с экспериментальными данными показано на рис. 3.

Очевидно, что модель автоколебаний лучше описывает происходящий процесс.

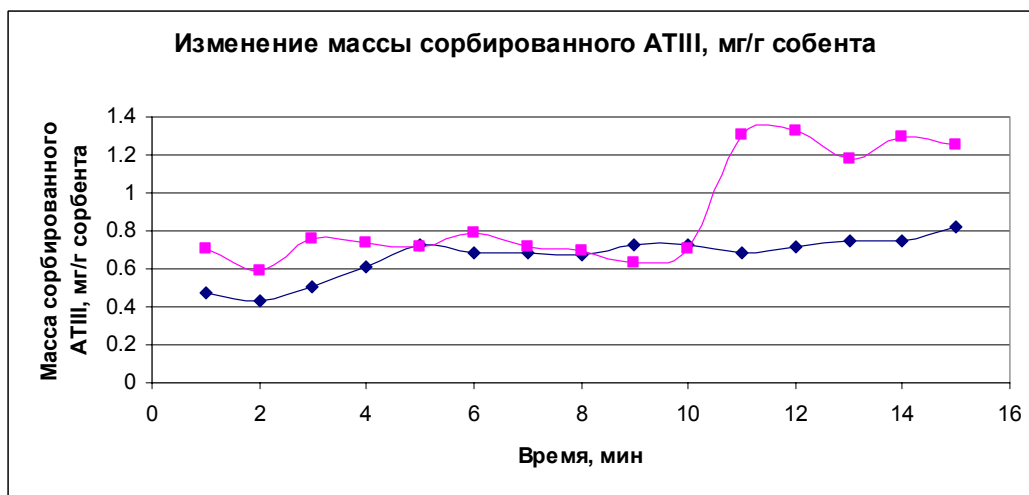


Рис. 4. Результаты двух параллельных опытов без использования магнитной мешалки

Другая серия экспериментов была проведена без использования магнитной мешалки, чтобы исключить механическое воздействие на сорбент. Изменение массы сорбированного антитромбина III во времени показано на рис. 4. По графику видно, что колебания носят менее интенсивный характер, некоторая их часть находится в области погрешности измерения. Таким образом, можно сделать вывод, что перемешивающий элемент магнитной мешалки оказывает механическое воздействие на сорбент, которое



выражается в усилении автоколебаний концентрации сорбированного антитромбина III.

*Работа выполнена в рамках государственного контракта с Министерством образования и науки РФ № 02.740.11.0475.*

#### Библиографические ссылки

1. Q.M. Mao. Optimization of Affinity and Ion-Exchange Chromatographic Processes for the Purification of Proteins/ Q.M.Mao, M.T.W.Hearn.// Biotechnology and Bioengineering, 1996. Vol. 52. P. 204–222.
2. A.R. Özdural Modeling chromatographic columns non-equilibrium packed-bed adsorption with non-linear adsorption isotherms/ A.R. Özdural, A. Alkan, P. Kerkhof.// J. of Chromatography A, 1041 (2004). P. 77–85.
3. S.T. Olson. Binding of High Affinity Heparin to Antithrombin III/ S.T. Olson, K.R. Srinivasan, I. Bjork, J. D. Shore.//J. of Biological Chemistry, 1981. Vol. 256. No. 21. P. 11073–11079.
4. R.M. Montesinos Analysis and simulation of frontal affinity chromatography of proteins/ R.M. Montesinos, A. Tejada-Mansir, R. Guzman, J. Ortega, W.E. Schiesser.//Separation and Purification Technology, 42 (2005). P. 75–84.
5. H. Verli Insights into the induced fit mechanism in antithrombin-heparin interaction using molecular dynamics simulations/ H. Verli, J. A. Guimaraes.//J. of Molecular Graphics and Modelling. 24 (2005). P. 203–212.

УДК 54.057;544.478.32.

Е.А. Скичко, Д.А. Ломакин, Ю.В. Гаврилов, Э.М. Кольцова

Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Россия

#### **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ СИНТЕЗА УГЛЕРОДНЫХ НАНОТРУБОК НА ЖЕЛЕЗО-КОБАЛЬТ- АЛЮМИНИЕВЫХ КАТАЛИЗАТОРАХ**

This work is devoted to experimental investigation of carbon nanotube synthesis via methane decomposition on iron-cobalt-aluminum catalysts. The influence of temperature, catalyst active phase composition and amount on the yield and quality of carbon nanotubes was estimated.

Данная работа посвящена экспериментальному исследованию синтеза углеродных нанотрубок методом пиролиза метана на железо-кобальт-алюминиевых катализаторах. Оценено влияние температуры, а также состава и количества активной фазы катализатора на выход и качество углеродных нанотрубок.

Последние 20 лет углеродные нанотрубки и нановолокна привлекают к себе внимание многих ученых по всему миру благодаря своим уникальным физическим, механическим, электрическим свойствам. К настоящему моменту хорошо изучены и разработаны способы получения неболь-