

PHYTOACTIVE POLYMERS

M. I. SHTILMAN

A new group of biologically active macromolecular compounds – phytoactive polymers (polymeric derivatives of plant growth regulators) is reviewed. Some examples describing the preparation of these polymers are presented. It is showed that the lability to hydrolysis of phytoactive polymers correlates with their biological activity.

Рассмотрена новая группа биологически активных высокомолекулярных соединений – фитоактивные полимеры (полимерные производные регуляторов роста и развития растений). Приведены примеры синтеза этих полимеров. Показано влияние скорости гидролиза на биологическую активность фитоактивных полимеров и проанализированы возможности их применения.

ФИТОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

М. И. ШТИЛЬМАН

Российский химико-технологический университет
им. Д.И. Менделеева

ЧТО МОЖЕТ ДАТЬ ШИРОКОЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕГУЛЯТОРОВ РОСТА И РАЗВИТИЯ РАСТЕНИЙ

Регуляторы роста и развития растений (РРР) привлекли серьезное внимание с 20–30-х годов этого столетия, когда было выяснено строение некоторых выделенных из растений стимулирующих веществ и была показана принципиальная возможность их использования, так же как синтетических аналогов РРР и других синтетических веществ для изменения процесса роста растений при экзогенной (внешней) обработке [1–3].

В настоящее время известно большое количество РРР как природного происхождения, в том числе вырабатываемых в растениях, так и синтетических.

Регуляторы роста растений

Фитогормоны

ауксины

гиббереллины

цитокинины

прочие фитогормоны (этилен, абсцизовая кислота, брассиностероиды)

Другие природные соединения (предшественники фитогормонов, витамины, коферменты)

Синтетические аналоги фитогормонов и других природных соединений

Другие синтетические соединения

Среди природных регуляторов выделяют фитогормоны, образующиеся, как правило, в определенных органах или зонах растения и транспортирующиеся по его организму. Многие синтетические регуляторы были синтезированы как аналоги или предшественники фитогормонов (схема 1).

Последние десятилетия эти биологически активные вещества (БАВ) интенсивно исследовались, однако лишь некоторые технологические процессы с их использованием нашли широкое практическое применение. В качестве примеров можно отметить улучшение укоренения черенков при обработке ауксинами и использование продуцентов этилена для повышения устойчивости злаков к полеганию, дефолиации хлопчатника и дозревания плодов томатов и некоторых других культур.

В то же время во многих исследованиях были установлены значительно более широкие возможности использования РРР для улучшения хозяйственно полезных признаков у сельскохозяйственных и декоративных растений, в первую очередь для повышения с их помощью устойчивости растений к

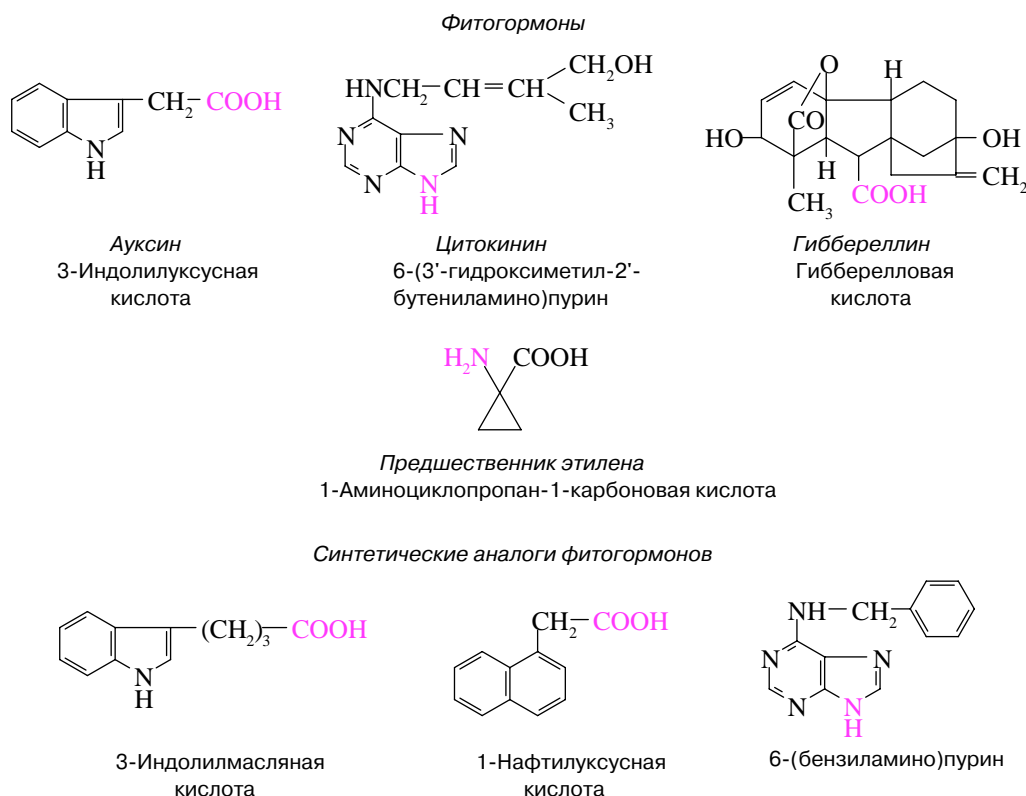


Схема. 1. Функциональные группы регуляторов роста и развития растений, используемые для связывания с полимерными носителями

стрессовым воздействиям — действию повышенных и пониженных температур, дефициту влаги, засолению почвы и т.п. Понятно, что реализация таких технологий чрезвычайно важна для регионов с неблагоприятными условиями для возделывания сельскохозяйственных культур и развития важных биотехнологических производств. Почему же сельскохозяйственное производство не использует в достаточной мере всех возможностей, открывающихся при широком применении РРР? Это объясняется многими причинами.

Конечно, РРР — достаточно сложные и дорогие органические соединения, и организация их производства требует серьезной технологической проработки и высокой культуры производства. Однако химическая промышленность накопила большой опыт производства весьма сложных органических веществ, а кроме того, требуемые количества РРР относительно невелики. Но в значительно большей мере сложности и ограничения широкого применения РРР связаны с особенностями их свойств и проявления биологической активности. Так, большинство РРР проявляют стимулирующую активность в достаточно узком диапазоне концентраций, превышение которых приводит к ингибированию и даже гибели растений (фитотоксичность, гербицид-

ный эффект). Поэтому при обработке растительного организма нельзя использовать запасные количества препарата, рассчитанные на длительное его действие, если даже оно и желательное. Многие РРР в природных условиях подвергаются вымыванию, улетучиванию, биологическому разрушению, что часто требует для достижения эффекта использования весьма завышенных доз. В некоторых случаях РРР в используемых дозах токсичны для человека и животных. Наконец, многие эффективные РРР плохо растворимы, что затрудняет их применение, например, в малых дозах, когда требуется распределение небольшого количества регулятора по большому числу биологических объектов.

ЗАЧЕМ НУЖНЫ ФИТОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

Как известно, для устранения подобных недостатков, присущих различным БАВ, в том числе лекарственным веществам, используют так называемые системы с контролируемым выделением активного вещества. Использование таких систем позволяет реализовать оптимально дозированное поступление БАВ в биологический объект, причем скорость дозирования может регулироваться изменением устройства или химического строения системы. В этом случае можно достичь скорости

поступления БАВ именно в оптимальной для стимулирования концентрации, которая невелика и не достигает уровня фитотоксичности и токсичности для человека и теплокровных. Кроме того, включенный в систему, не выделившийся из нее регулятор не обладает активностью и защищен от побочного расходования. Открывающиеся при этом возможности нанесения на биологический объект запасных количеств регулятора, обеспечивающих его эффективное пролонгированное действие, не приводят к значительному возрастанию дозы. К системам с контролируемым выделением активного вещества относятся и полимерные производные PPP – фитоактивные полимеры.

КАК ПОСТРОЕНЫ ФИТОАКТИВНЫЕ ПОЛИМЕРЫ

В принципе PPP могут быть использованы в различных формах, в которых постепенный выход БАВ из системы может реализоваться как за счет разрушения химической связи между полимерным носителем и остатком регулятора (собственно фитоактивные полимеры), так и за счет других факторов – диффузии (монолитные полимерные формы, мембранные системы), осмотических явлений (осмотические насосы).

Но только системы первого типа с химической иммобилизацией PPP на полимере (фитоактивные полимеры) позволяют получить водорастворимые препараты, пригодные для применения всеми известными методами, в том числе когда требуется равномерное распределение разбавленного раствора регулятора по растительным объектам.

Типичная макромолекула фитоактивного полимера состоит из цепи полимерного носителя и боковых остатков регулятора, связанных с основной цепью гидролитически лабильными группами. Полимер может содержать также группы, придающие всей системе растворимость в воде (лиофилизующие группы) (рис. 1).

В принципе регулятор может быть присоединен и с участием концевой группы полимерного носителя. Но в этом случае с полимером можно связать меньшее количество регулятора. Кроме того, при

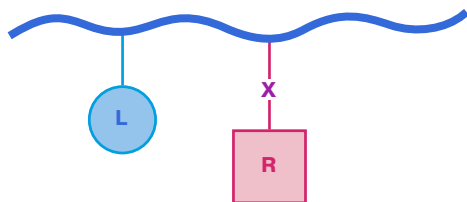


Рис. 1. Принципиальное строение фитоактивного полимера. R – остаток регулятора; X – гидролизуемая группа (сложная эфирная, амидная, карбаматная, мочевиная и т.п.); L – лиофилизующая группа (гидроксильная, амидная, пирролидонная, карбоксильная, карбоксилатная и т.п.)

введении остатка PPP в виде боковой группы свойства фитоактивного полимера, в первую очередь скорость гидролитического выделения низкомолекулярного БАВ, могут легче регулироваться.

СИНТЕЗ ФИТОАКТИВНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Наиболее удобными методами синтеза фитоактивных полимеров являются взаимодействие PPP с соответствующими полимерными носителями и полимеризация или сополимеризация их ненасыщенных производных [4, 5]. Для проведения этих реакций использовали содержащиеся в PPP функциональные группы. Например, в случае ауксинов, гиббереллинов это была карбоксильная группа, цитокининов – NH-группа имидазольного кольца, у 1-амино-1-циклопропанкарбоновой кислоты – наиболее реакционноспособная первичная аминогруппа (схема 1). Соответственно при получении фитоактивных полимеров могут быть использованы полимерные носители, содержащие функциональные группы, способные взаимодействовать с реакционноспособными группами PPP в достаточно мягких условиях, не влияющих на строение регулятора.

Ниже приведены примеры получения фитоактивных полимеров. В этих случаях при выборе метода синтеза предпочтение отдавали процессам, не требующим дополнительного активирования вводимого в реакцию регулятора.

Так, для карбоксилсодержащих PPP полимерные производные (в данном случае сложные эфиры) были получены взаимодействием солей этих карбоновых кислот с полимерными носителями, в которые входят звенья, содержащие активированные галоидалькильные группы, и реакцией этих БАВ в непосредственно карбоксилсодержащей форме с эпоксидсодержащими полимерами. С использованием этих методов были синтезированы полимерные эфиры большого ряда регуляторов с ауксиновой и гиббереллиновой активностью (схема 2).

Для регуляторов, содержащих ацилируемые группы (аминную, гидроксильную), в качестве носителей могут быть использованы полимеры с ацилирующими группами: ангидридной, изоцианатной, изотиоцианатной, активированной сложной эфирной и т.п.

Так были синтезированы полимеры 1-аминоциклопропан-1-карбоновой кислоты (схема 3) и PPP с цитокининовой активностью (схема 4).

Для придания фитоактивным полимерам растворимости в воде в качестве боковых лиофилизующих групп в них вводили гидроксильную, амидную, пирролидонную, карбоксильную и карбоксилатную. К настоящему времени разработаны методы синтеза полимерных производных практически всех известных групп PPP, что отражено в большом числе публикаций и патентов [4, 5].

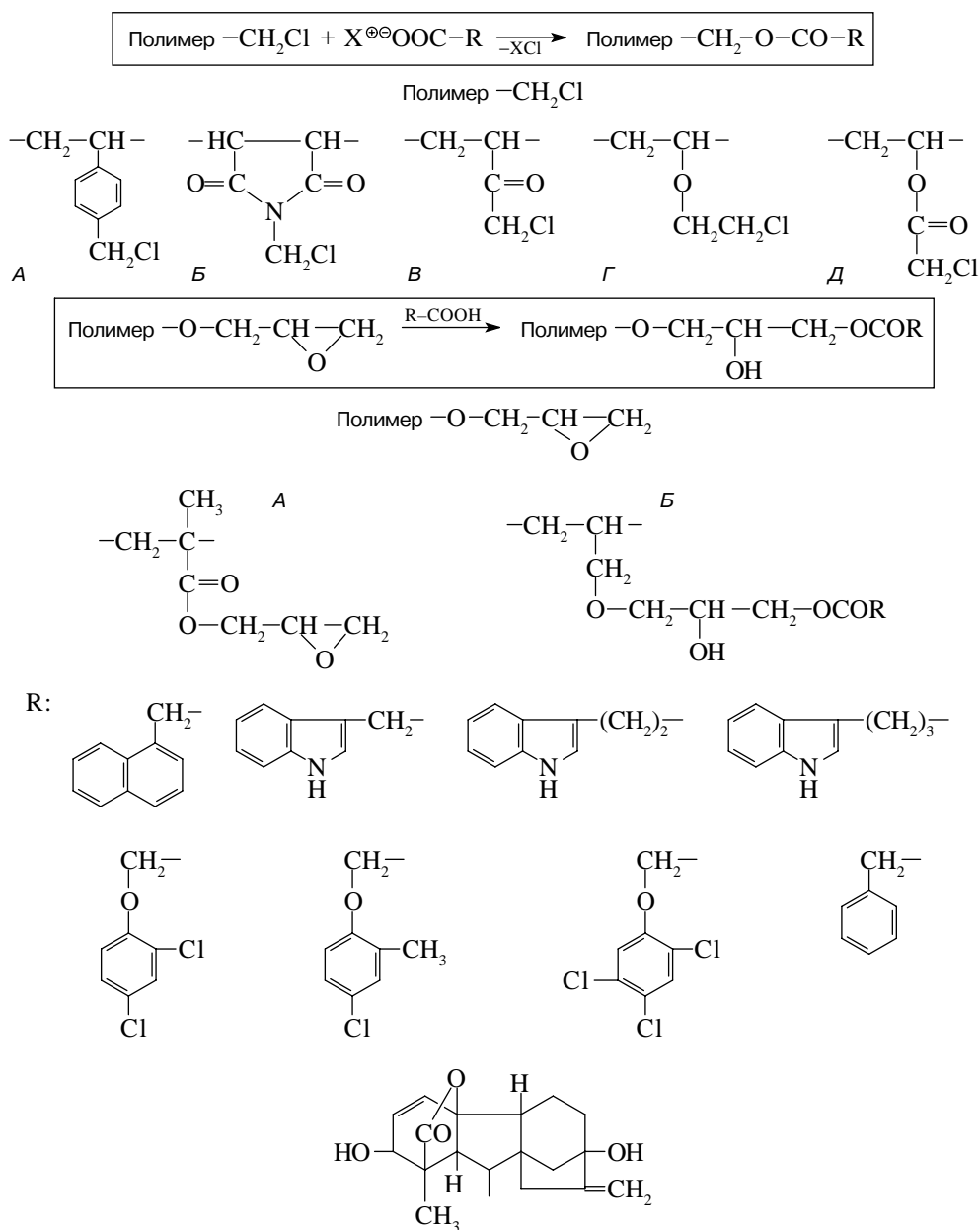


Схема 2. А–Д – типы звеньев полимерных носителей

ВЗАИМОСВЯЗЬ СТРОЕНИЯ, СПОСОБНОСТИ К ГИДРОЛИЗУ И БИОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ

Биологическая активность фитоактивных полимеров зависит от скорости гидролиза функциональной группы, связывающей регулятор и полимерный носитель. Если эта связь распадается медленно, выделившегося количества регулятора недостаточно для реализации стимулирующего действия. В этом случае полимер не обладает активностью даже при значительном увеличении дозы.

Когда гидролиз фитоактивного полимера протекает слишком быстро, его активность практически не отличается от активности включенного в него низкомолекулярного регулятора и стимулирование проявляется в узкой области концентраций, превышение которой приводит к снижению стимулирующего эффекта с возможным появлением ингибирования. Наконец, при неких промежуточных, оптимальных для данного биологического объекта значениях скоростей гидролиза, фитоактивный полимер оказывает стимулирующее действие в очень

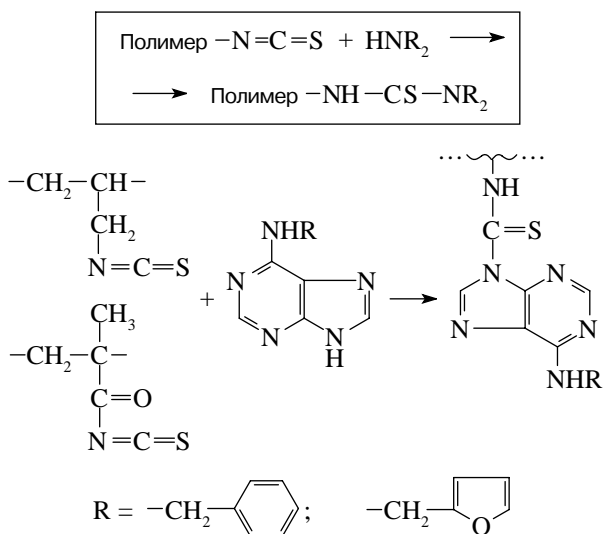


Схема 3

широкой области концентраций при полном отсутствии тенденции к ингибированию.

В качестве примера эти ситуации показаны в стандартном биотесте на ауксины для полимерных производных хорошо изученного регулятора и гербицида 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты, относящейся к группе ауксинов. Биотест основан на стимуляции удлинения отрезков coleoptилей (спе-

циальных трубкообразных органов проростков, в которых заключены листовые зачатки) пшеницы (рис. 2).

Такие особенности действия фитоактивных полимеров определяют возможность создания препаратов, выделяющих оптимальные в данный момент количества БАВ в течение требуемого времени, что значительно повышает его эффективность. Более того, установив характер взаимосвязи между химическим строением фитоактивных полимеров, склонностью их к гидролизу и биологической активностью, можно не только прогнозировать уровень активности, но и целенаправленно конструировать препараты с оптимальной для данного биологического объекта способностью к гидролизу [6–8]. При этом можно использовать уже известные к настоящему времени данные по влиянию различных особенностей химического строения фитоактивных полимеров на их способность к гидролитическому выделению низкомолекулярного регулятора. В частности, показано, что скорость гидролиза увеличивается с уменьшением количества введенных в полимер боковых гидрофобизирующих групп и уменьшается с увеличением молекулярной массы полимерного носителя. Существенное влияние на скорость гидролиза оказывают конформация полимера в растворе, тип боковой лиофилизующей группы, строение радикала регулятора.

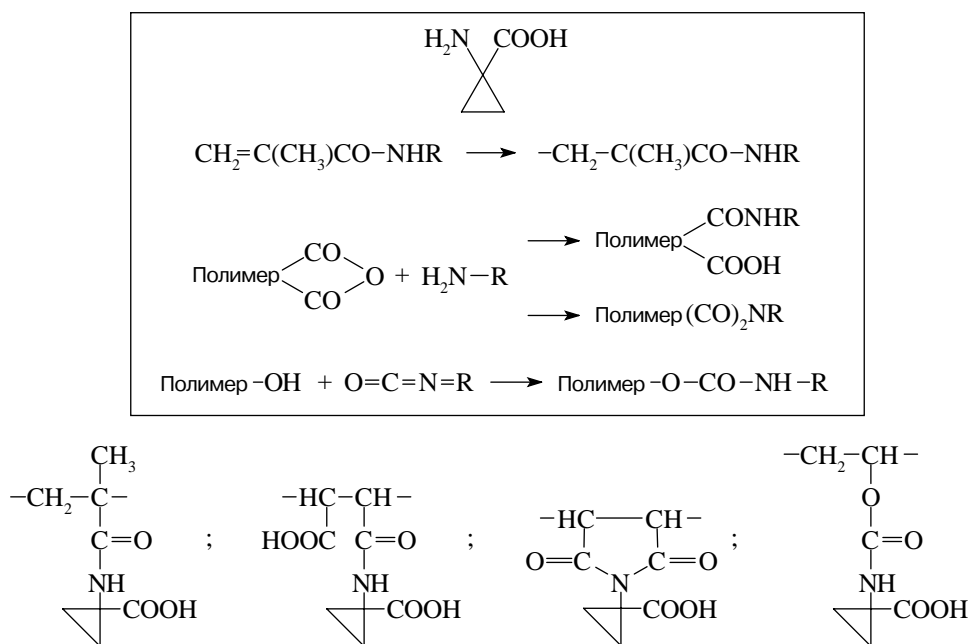


Схема 4

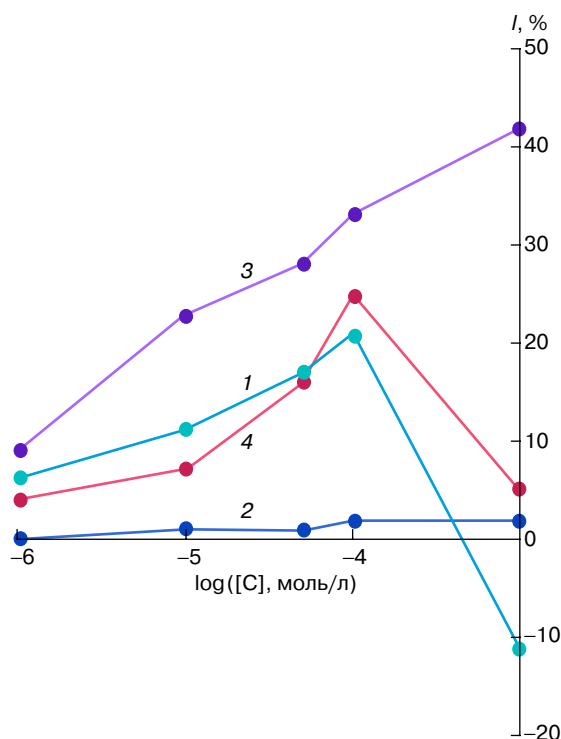


Рис. 2. Влияние концентрации на биологическую активность 2,4-дихлорфеноксиуксусной кислоты (1) и ее полимерных эфиров, обладающих различной скоростью гидролиза ($k_{гидр} = 0,027$ л/моль · с (2), 0,38 л/моль · с (3), 8,2 л/моль · с (4)) (308 К, рН = 10,0); l – длина coleoptилей пшеницы, % от контроля)

ВОЗМОЖНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ФИТОАКТИВНЫХ ПОЛИМЕРОВ

Фитоактивные полимеры могут являться основой новых препаратов для растениеводства, обладающих уникальным комплексом свойств. Перевод в полимерную форму позволяет придать РРР растворимость в воде, расширить область стимулирующих доз и концентраций, что позволяет снизить возможность ингибирования или даже гербицидного действия при передозировке. Важным преимуществом этих соединений является их макромолекулярная природа, обеспечивающая хорошую адсорбцию при нанесении на биологический объект и высокую адгезию. Поэтому в препараты на основе полимеров не требуется вводить специальные прилипатели.

Фактически фитоактивные полимеры сами являются готовыми препаратами, пригодными для использования практически всеми известными методами: опрыскиванием проростков и растений, замачиванием черенков перед укоренением и прививкой, замачиванием семян, введением в дражировальные оболочки, введением в культивационные среды в биотехнологических процессах,

использующих культуры растительных клеток. При этом расходы препаратов очень малы.

С использованием полимерных производных хорошо известных регуляторов высокая эффективность достигается при обработке семян и черенков при дозах несколько граммов на 1 гектар, а при нанесении препаратов опрыскиванием растений – нескольких десятков граммов на гектар. В частности, интересным представляется нанесение фитоактивных полимеров на семена. Можно сказать, что в этом случае создается семенной фонд с новыми качествами – задача, близкая решаемой многолетней работой селекционеров.

Проведенные во многих научных коллективах испытания показали, что фитоактивные полимеры могут явиться основой высокоэффективных антистрессовых препаратов, препаратов, улучшающих плодоношение, повышающих устойчивость растений к заболеваниям и улучшающих укоренение и прививку черенков. Сейчас изучение этих новых препаратов для растениеводства интенсивно продолжается во многих странах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулаева О.Н. Как регулируется жизнь растений // Соросовский Образовательный Журнал. 1995. № 1. С. 20–27.
2. Кефели В.И., Прусакова Л.Д. Химические регуляторы растений. М., 1985.
3. Муромцев Г.С., Чкаников Д.И., Кулаева О.Н., Гамбург К.З. Основы химической регуляции роста и продуктивности растений. М.: ВО «Агропромиздат», 1987.
4. Shtilman M.I. Immobilization on Polymers. Utrecht; Tokyo: VSP, 1993.
5. Штильман М.И. // Высокомолекуляр. соединения. Сер. Б. 1995. Т. 37, № 5. С. 902–910.
6. Штильман М.И., Тсатсакис А.М., Хачанян А.А. и др. // Там же. Сер. А. 1996. Т. 38, № 6. С. 1076–1079.
7. Штильман М.И., Тсатсакис А.М., Влахов И. и др. // Там же. Сер. А. 1997. Т. 39, № 11. С. 1761–1766.
8. Штильман М.И., Тсатсакис А.М., Влахов И. и др. // Физиология растений. 1997. Т. 44, № 6. С. 861–864.

* * *

Михаил Исаакович Штильман, доктор химических наук, профессор кафедры химической технологии пластмасс Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева. Область научных интересов – синтез биологически активных полимеров, водорастворимых и нерастворимых полимерных носителей для биологически активных веществ, биодegradуемых полимеров. Автор около 350 научных работ, в том числе трех монографий на русском и английском языках.