



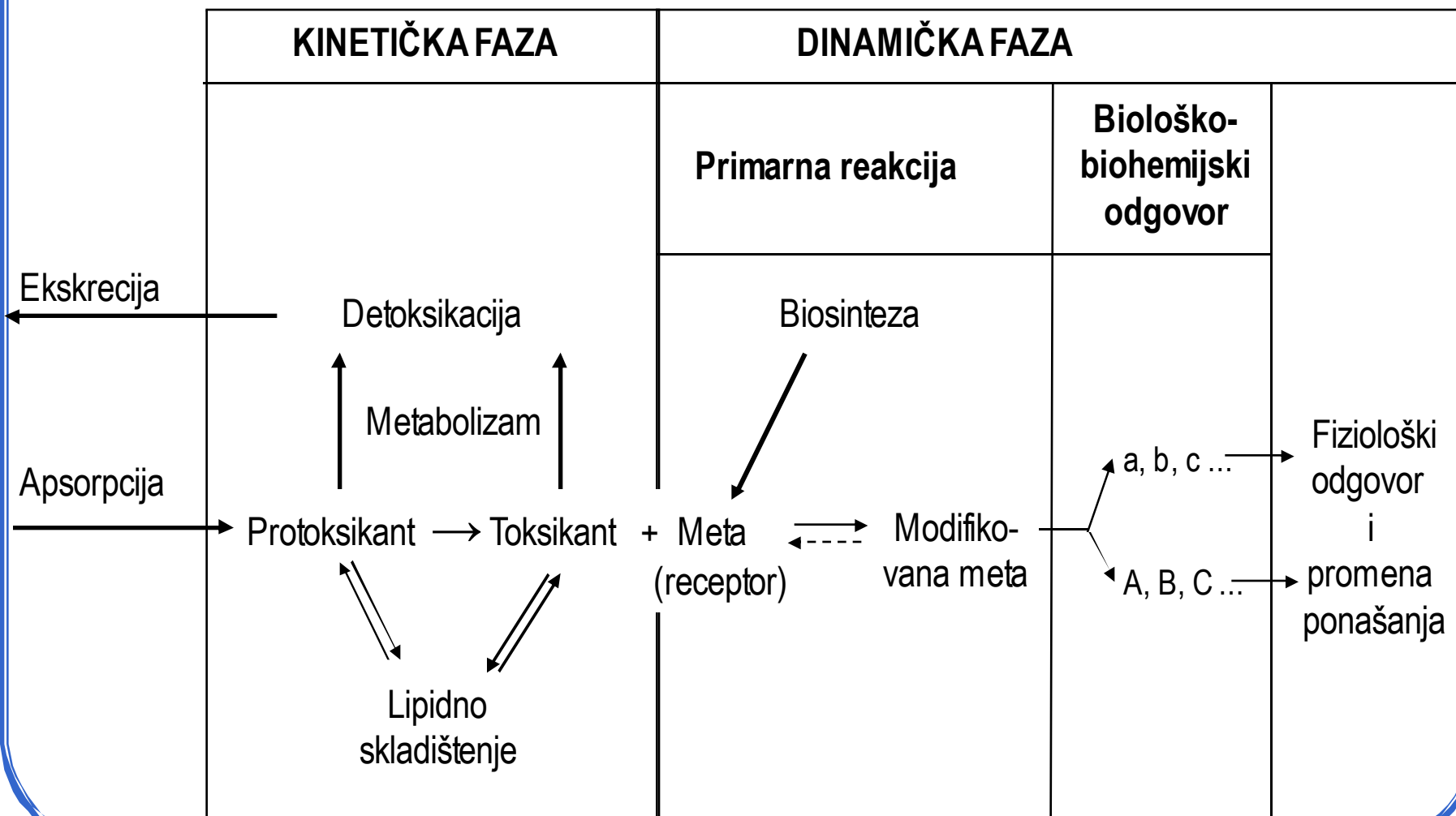
Centar
izvrsnosti za
hemiju okoline i
procenu
rizika

Ekotoksičnost organskih polutanata



Dr Jasmina Agbaba

Šematski prikaz različitih faza toksičnosti



- Kada je brzina prodora polutanta u organizam znatno veća od brzine njegovog metabolisanja i/ili ekskrecije, dolazi do njegovog skladištenja u organizmu.
- Međutim, **mesta skladištenja ili mesta vezivanja polutanata, ne moraju obavezno da budu i mesta ispoljavanja toksičnosti.**
- Pojedine skladištene hemijske komponente mogu se zadržati u organizmu više godina bez ispoljavanja merljivog efekat, kao na primer DDT.
- Obzirom da su vezani ili skladišteni toksikanti u ravnoteži sa njihovim slobodnim oblicima, komponenta će biti oslobođena sa mesta deponovanja, ako je određen deo komponente u slobodnom obliku metabolisan ili izlučen iz organizma.

Biotransformacija (metabolizam)



Formiranje metabolita rastvorljivog u vodi (hidrosolubiln) koji se lakše izlučuje iz organizma (žuč, urin).

Faza I



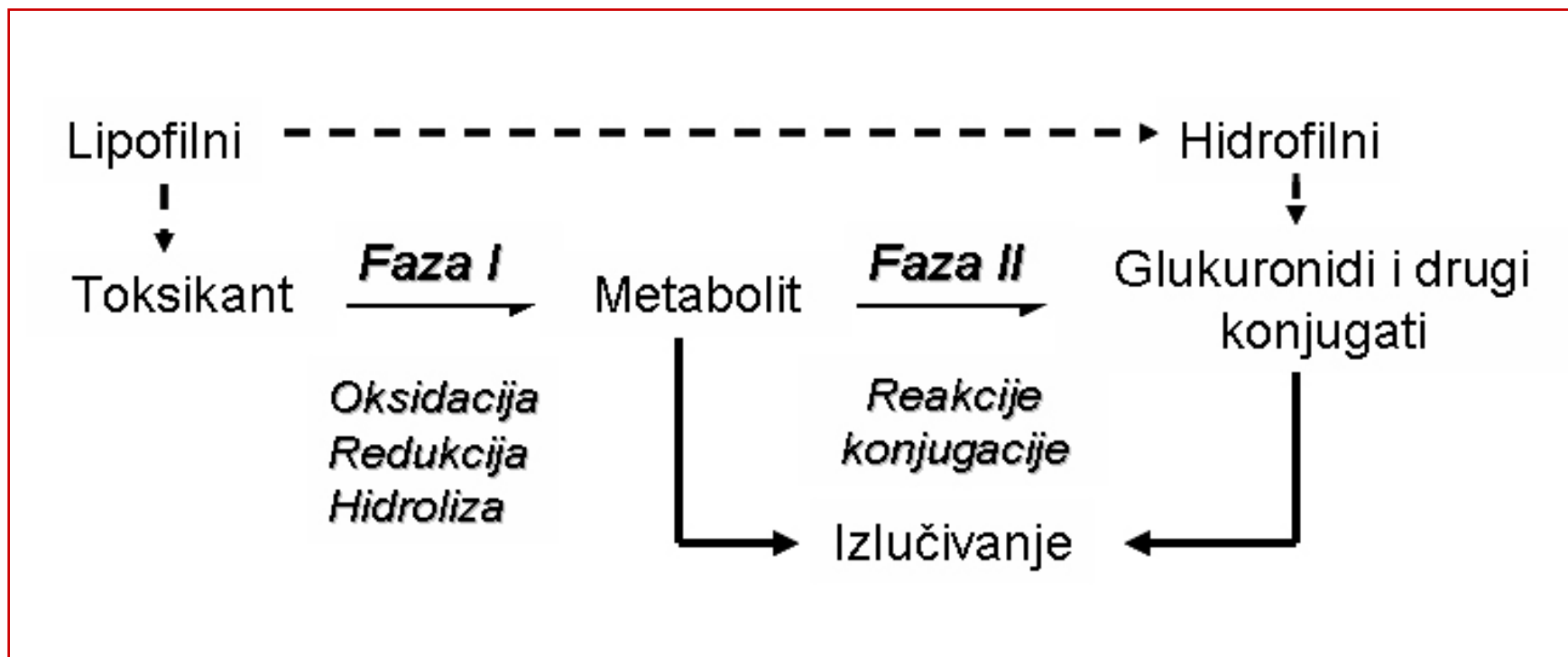
- toksikant menja svoju hemijsku prirodu
- Uvođenje polarnih reaktivnih grupa (-OH, -COOH, -NH₂, SH i dr.),
- oksidacija, redukcija i hidroliza.



Faza II (konjugacija)

- Vezivanje metabolita sa endogenim supstratima (glukuronskom kiselinom, sulfatima, sirćetnom kiselinom, nekim aminokiselinama, i dr.)
- nastaju više polarizovani molekuli rastvorljiviji u vodi i lakše se izlučuju iz organizma.

Metabolizam - biotransformacije

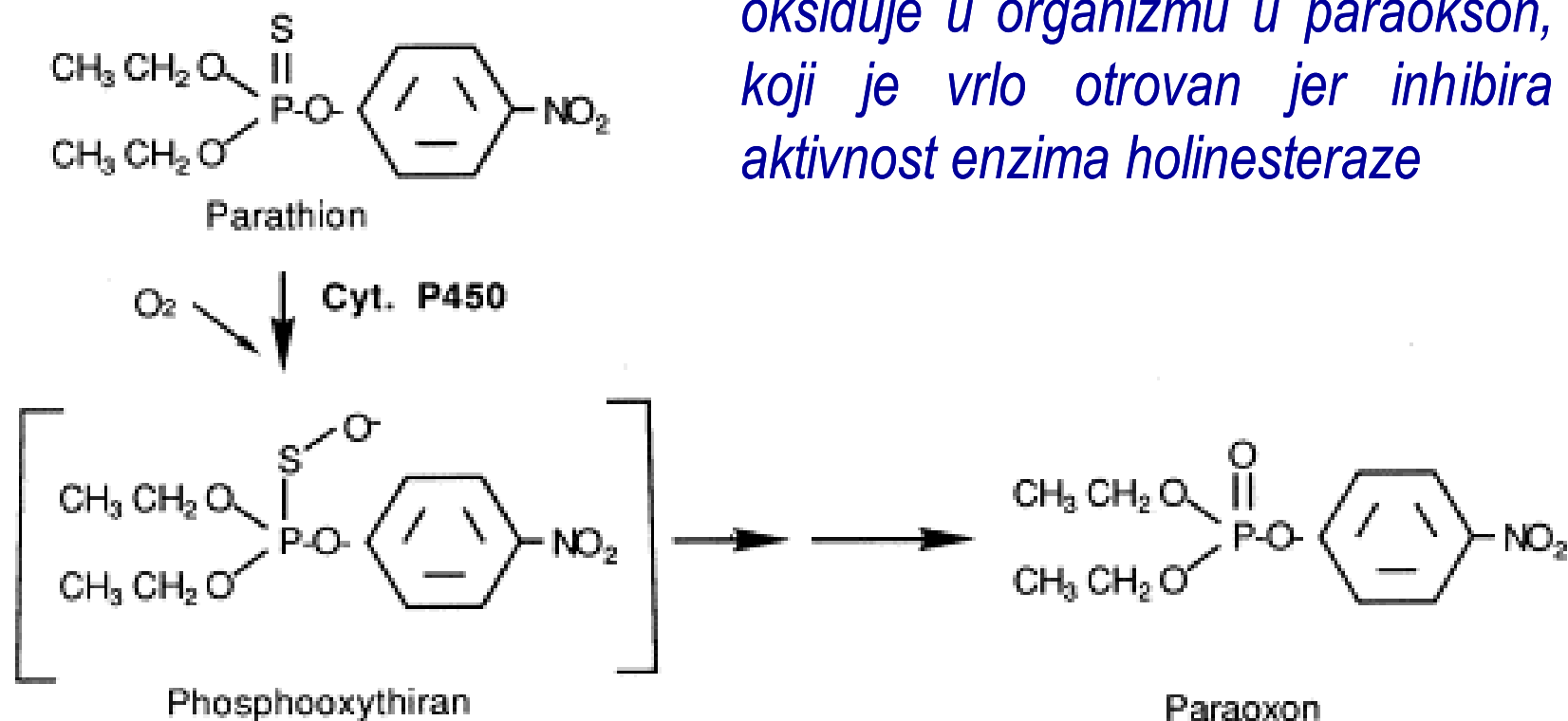


Redosled reakcija pri procesu biotransformacije mikropolutanata



U izvesnim slučajevima u toku biotransformacije (Faza I i Faza II) se iz relativno neaktivne supstance formira vrlo toksično jedinjenje.

Primer - insekticid paratiom se oksiduje u organizmu u paraokson, koji je vrlo otrovan jer inhibira aktivnost enzima holinesteraze



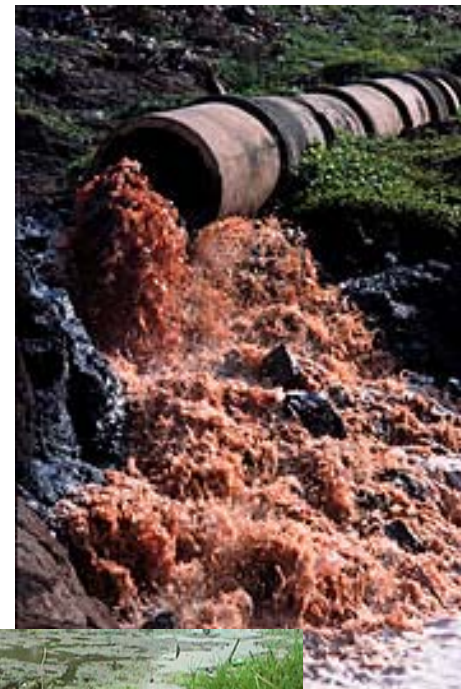
Glavni organski polutanti

💧 Pesticidi

- 💧 *Organohlorni insekticidi*
- 💧 *Organofosforni insekticidi*
- 💧 *Karbamatski insekticidi*
- 💧 *Antikoagulantni rodenticidi*
- 💧 *Piretroidni insekticidi*

💧 Polihlorovani bifenili

💧 Policiklični aromatični ugljovodonici





Centar
izvrsnosti za
hemiju okoline i
procenu
rizika

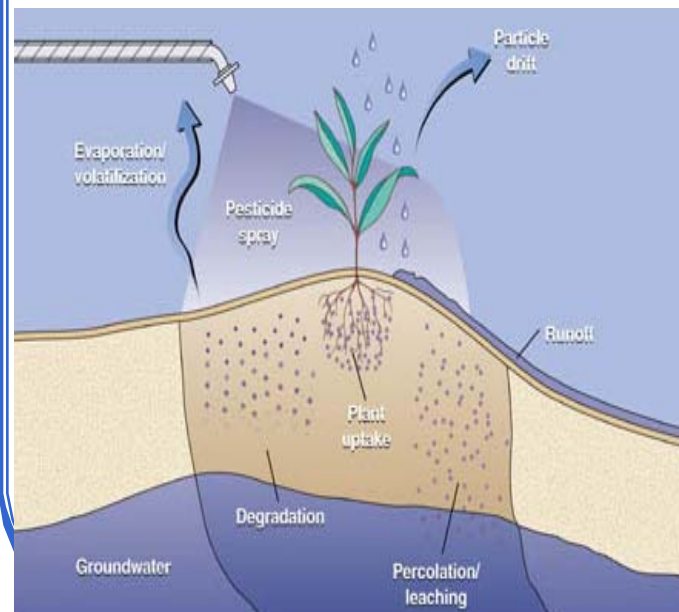
Pesticidi



Usvajanje pesticida od strane biljaka

Pesticidi penetriraju u unutrašnjost biljke preko:

- lišća
- epiderma stabljike,
- kore i
- korena



Lipofilni pesticidi prodiru u biljnu ćeliju kroz lipoidne komponente kutikule relativno brzo.

Kutikula je delimično propustljiva za polarne molekule → difuzija pesticida preko vodenog puta je sporija u poređenju sa lipoidnim, ali se može ubrzati upotrebom odgovarajućih emulzifikatora.



Usvajanje pesticida od strane akvatičnih organizama:

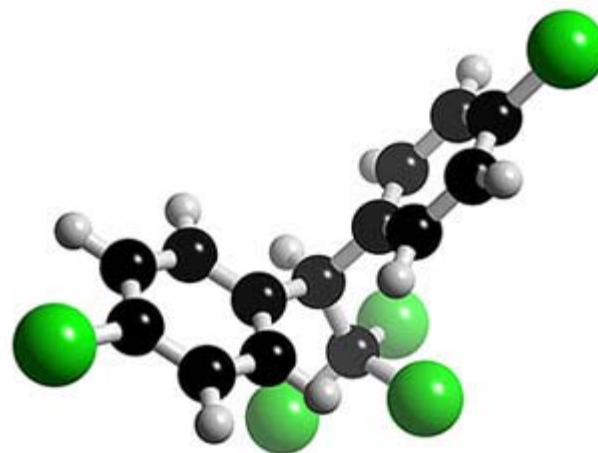
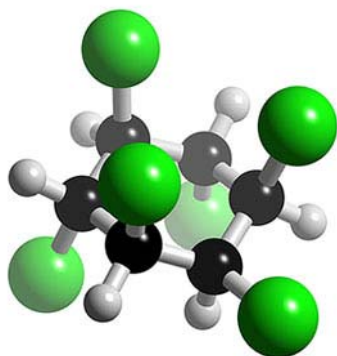
- ingestija kontaminirane hrane,
- usvajanje iz vode koja prolazi kroz membrane,
- kutikularna difuzija i
- direktna absorpcija iz sedimenata

Terestrijalne vrste, kao i ljudi, mogu apsorbovati pesticide:

- preko organa za varenje (digestivnog trakta) u toku konzumiranja kontaminirane hrane i vode
- direktno perkutnom apsorpcijom (dermalno, kroz kožu)
- inhalacijom iz vazduha kontaminiranog pesticidima.

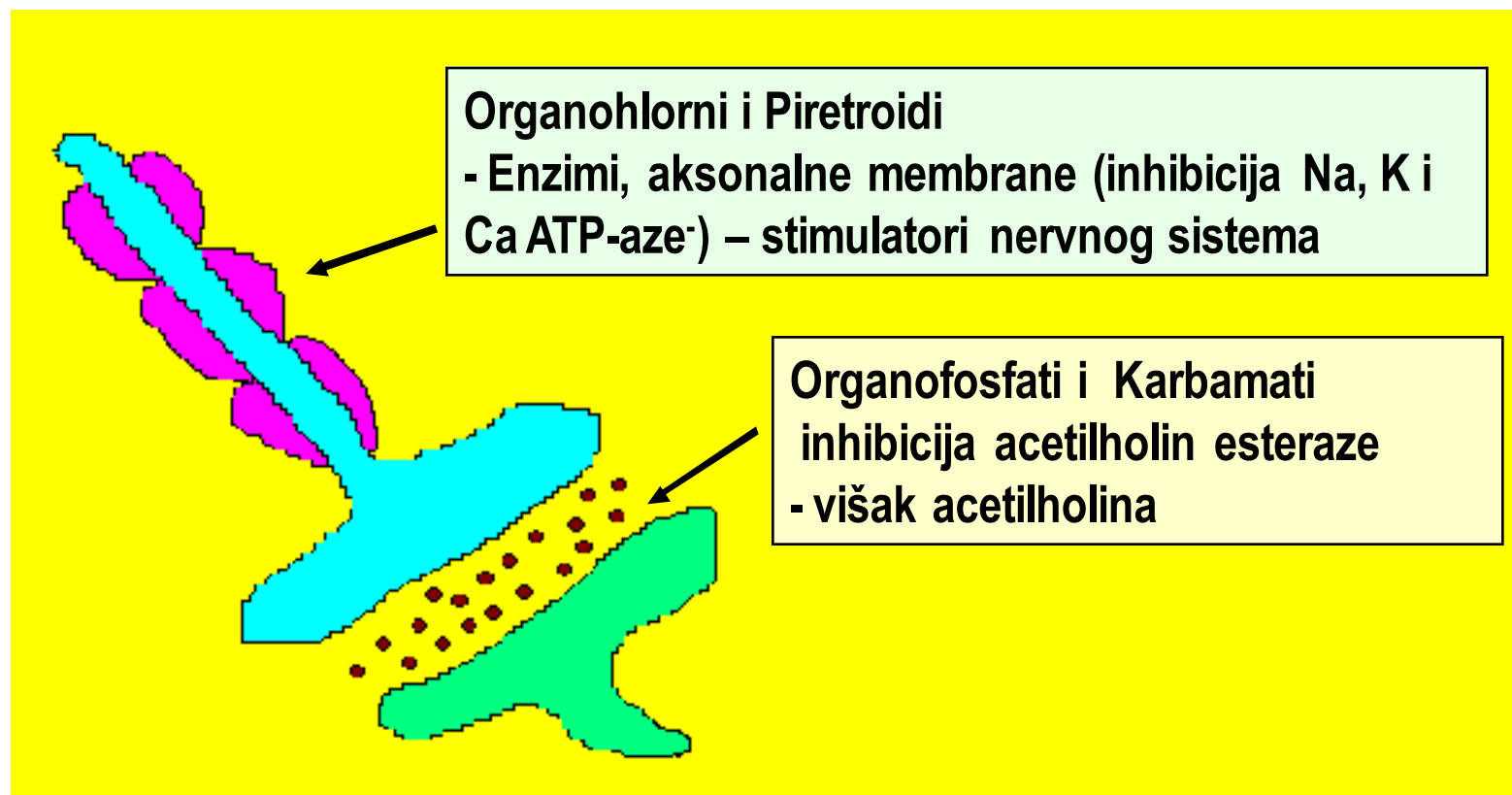
Toksičnost je prvenstveno određena:

- hemijskom strukturom pesticida,
- jačinom i prostornom orijentacijom hemijskih veza u molekulu,
- prirodom supstituenata,
- simetričnošću i asimetričnošću molekula,
- rastvorljivošću i sorpcionim karakteristikama molekula



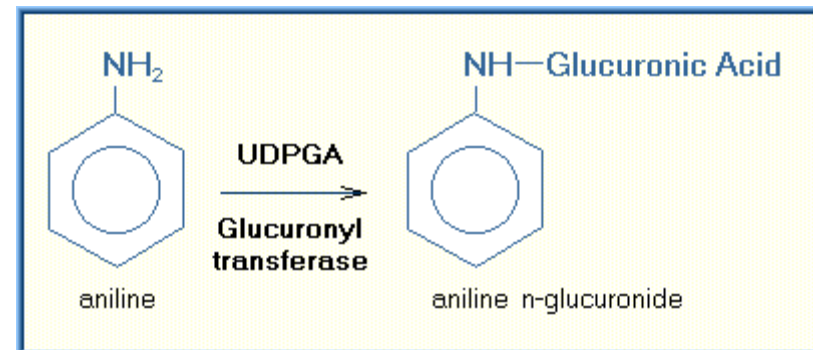


Mehanizam toksičnog dejstva pesticida



Ekskrecija

- **Mikroorganizami** - ne dolazi do građenja konjugata, proces ekskrecije se odvija kroz površinu ćelije.
- **Biljke** - ne izlučuju pesticide i njihove metabolite, već ove supstance grade konjugate sa endogenim komponentama i skladište ih u metabolički neaktivna mesta u ćeliji (vakuole)
- **Životinje** - izlučuju konjugate ili pesticide prvenstveno preko urina i žuči, ali mogu i na drugi način koji podrazumeva ekskreciju preko jaja, mleka i šećera.



Bioakumulacija pesticida zavisi od više faktora:

- 💧 *fizičko-hemijske karakteristike pesticida*
- 💧 *fiziološke osobine različitih vrsta*
- 💧 *brojni faktori spoljašnje sredine*

Kumulativna svojstva najčešće ispoljavaju veoma lipofilne supstance koje se dugo zadržavaju u masnom tkivu i organima bogatim lipidima (DDT, aldrin, dieldrin, hlorovani derivati difenila i dr.).

Inverzan odnos rastvorljivosti pesticida u vodi i stepena akumulacije u ribama

Pesticid	Rastvorljivost u vodi (ppm)	Maksimum akumulacije u organizmu ribe
Lindan	10	100 X
Toksafen	3	10 000 X
Dieldrin	0.25	10 000 X
DDT	0.0012-0.037	100 000-1 000 000 X
2.4-D	725	150 X

Lanac ishrane i biomagnifikacija

- Porasta koncentracije pesticida kroz lanac ishrane sa porastom trofičkog nivoa.
- Perzistentni lipofilni organohlorni pesticidi (DDT, DDD, aldrin, dieldrin) se najčešće navode kao tipični primeri za proces biomagnifikacije.



TOKSIČAN EFEKAT PESTICIDA NA ORGANIZME

1. Organohlorna jedinjenja

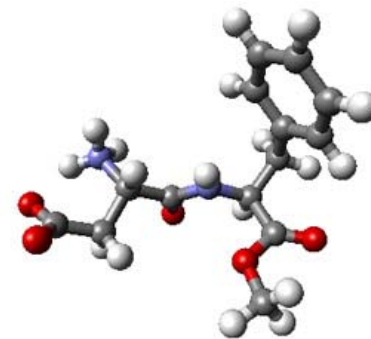
insekticidi, akaricidi, nematocidi, fungicidi i sterilizatori zemljišta, dok se na neobrađenim površinama upotrebljavaju rodenticidi.

Po hemijskom sastavu to su hlorni derivati alifatičnih i aromatičnih ugljovodonika:

- *hlorbenzena* (DDT, metokemhlor, rotan, dikofol),
- *cikloheksana* (HCH- heksahlorcikloheksan, lindan),
- *kamfena i terpentina* (kamfen, hlortipen)
- *indana* (aldrin, dieldrin, hlordan, heptahlor) i
- *polihlorovanih cikličnih jedinjenja* (toksafen, endosulfan)

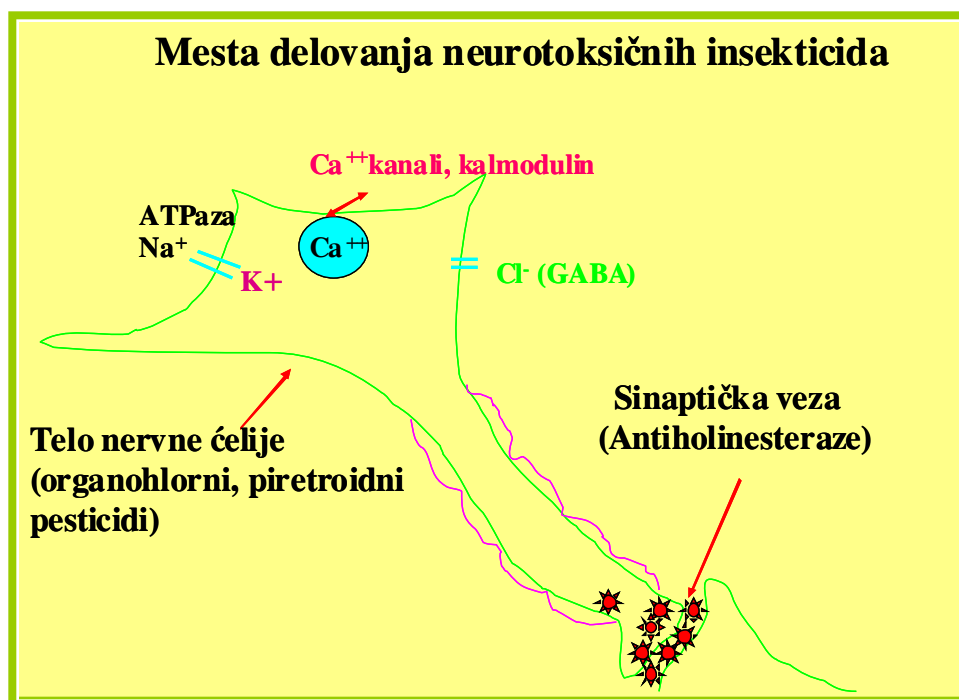
Osnovne karakteristike:

- mali napon pare,
- velike molekulske mase,
- nepolarne strukture → mala rastvorljivost u vodi,
- veliku solubilnost u mastima i uljima
- velika sklonost ka procesima bioakumulacije u masnim tkivima organizama
- stalni porast koncentracije u svakoj narednoj karici lanca ishrane.



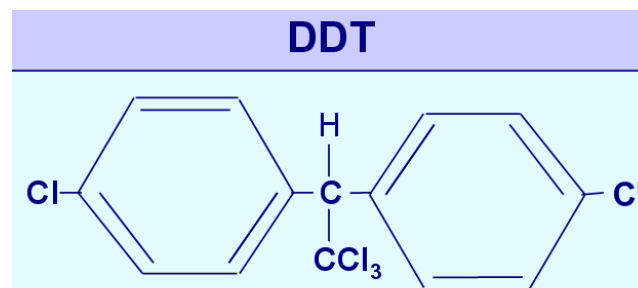
Organohlorni pesticidi biološki deluju kao:

- **Stimulatori nervnog sistema:** menja se protok jona inhibicijom natrijum, kalijum i kalcijum ATP-aze, koja obavlja ulogu pumpe kroz nefronske membrane.

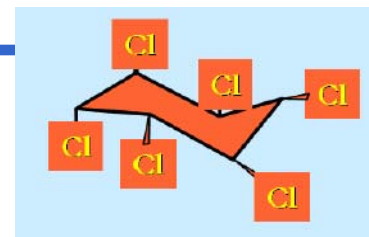


Mehanizam toksičnosti DDT

- DDT deluje na nervni sistem produkujući toksičan efekat na nervna tkiva i enzimske sisteme – vezuje se za nervne membrane i narušava balans jona natrijuma i kalijuma, što rezultuje poremećajima u transmisiji nervnih impulsa .
 - Takođe dolazi do narušavanja i nekih drugih funkcija vezanih za membransku aktivnost (*oksidativna fosforilacija u mitohondrijama i Hill-ova reakcija u hloroplastima*).
- Eliminacija DDT je spora i nekompletna.
- Degradacija DDT
 1. veoma spora anaerobna degradacija
 2. relativno brza aerobna degradacija



Lindan



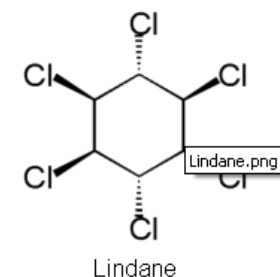
γ -izomer heksahlorcikloheksana (HCH), koji jedini od svih izomera ispoljava insekticidnu aktivnost.

- **Lindan na biljke** deluje preko korenovog sistema, kao i putem lišća.
- malformacije korena i pupoljka,
- nekroze vrhova korena i odsustvo korenovih dlačica.
- Smatra se da je uzrok ovih promena proizvod razgradnje lindana - **trihlorbenzen**.
- **Kod insekata**, interakcije γ -izomera sa porama lipoproteina nervnog sistema rezultuju ekscitacijama transmisije nervnih impulsa, a sam mehanizam dejstva je isti kao i kod DDT-a.



Lindan lakše dovodi do akutnog trovanja, a heksahlorcikloheksan (HCH) do hroničnog trovanja.

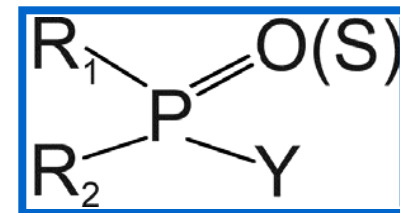
- γ -izomer HCH deluje stimulatивно na centralni nervni sistem, izaziva konvulzije.
- Svi izomeri se odlikuju sposobnošću **bioakumulacije**.
- Deponuju se najviše u mastima, a zatim bubrezima, mozgu, jetri i mišićima.
- Lindan je dva puta toksičniji od DDT, a deluje brže i ispoljava jače nadražajno delovanje na kožu i sluznice.
- Lindan je relativno isparljiv i umereno rastvorljiv u vodi, te je zbog toga ovaj insekticid jedan od manje perzistentnih hlorovanih ugljovodonika.



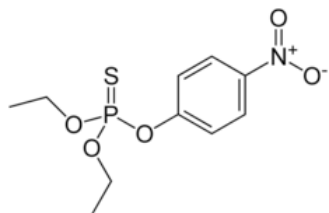
Systematic (IUPAC) name	
1,2,3,4,5,6-hexachlorocyclohexane	
Identifiers	
CAS number	58-89-9
ATC code	P03AB02
PubChem	727
DrugBank	APRD01072
Chemical data	
Formula	C ₆ H ₆ Cl ₆
Mol. mass	290.828 g/mol
Pharmacokinetic data	
Bioavailability	?
Protein binding	91%
Metabolism	Hepatic cytochrome P-450 oxygenase system
Half life	18 hours
Excretion	?



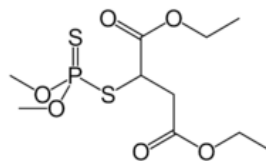
2. Organofosforna jedinjenja



- Jako toksični bojni otrovi (soman, sarin i tabun)
- Organofosforna jedinjenja su:
 - **estri tiofosforne kiseline** – tiofosfati (paration, metilparation, demeton, fenilhorfos, bromfos);
 - **tiolofosforne kiseline** – tiolifosfati (endotin, metaloksidimeton, dihorfos, mevinfos, fosfalidon);
 - **ditiofosforne kiseline** – pirofosfati (tetraetil-fosfat, sufotep, neardan) i fosforaste kiseline – fosfonati (trihlorofon).



Paration



Malation



Dihlorvos

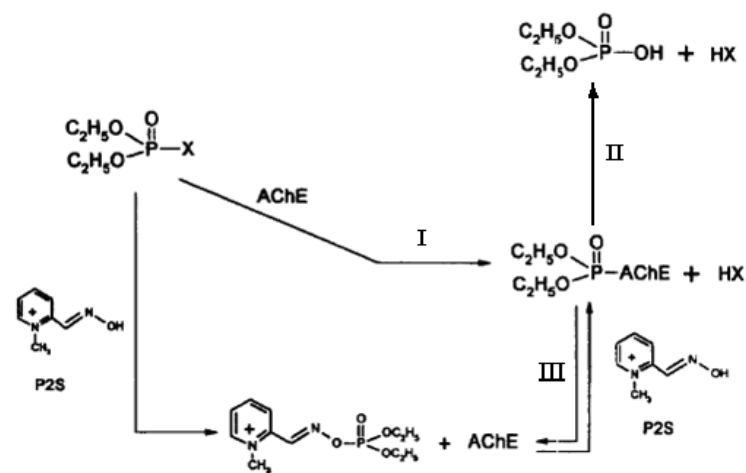
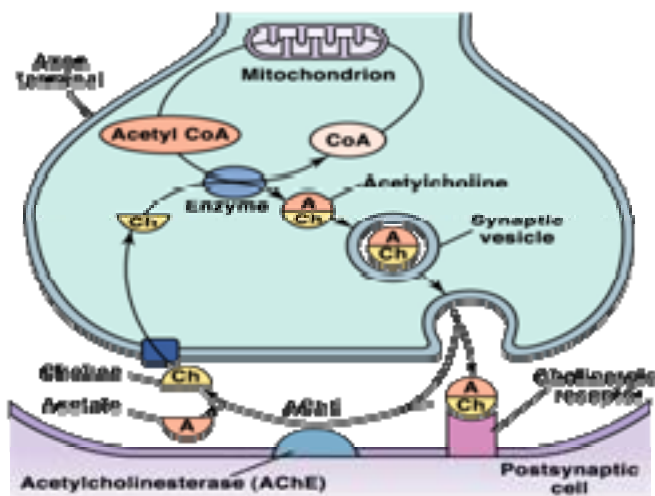
Niska perzistentnost u životnoj sredini i razlaganje uz obrazovanje produkata netoksičnih za čoveka i životinje - očekuje se da ispoljavaju toksični efekat lokalizovano i sa ograničenim trajanjem.

- **Usled relativno brzog metabolizama** ovih jedinjenja u organizmu toplokrvnih organizama **ne deponuju** se u njihovim organima i tkivima i imaju **malu hroničnu toksičnost**.
- Opasnost od trovanja ovim supstancama je vrlo velika, jer su **liposolubilne** pa zato veoma lako prodiru kroz nepovređenu kožu i sve sluznice.
- Lako prodiru u mozak kroz hemato-encefalne barijere.
- Zbog povećanog napona pare (neka od ovih jedinjenja su isparljiva na običnoj temperaturi) u organizam lako prodiru i inhalacijom.



Najznačajniji biološki efekat ispoljava se putem delovanja na nervni sistem, pa se zato nazivaju još i **nervnim otrovima**.

- Primarna toksična aktivnost organofosfata je u **inaktivaciji enzima acetilholinesteraze**, enzima koji je odgovoran za razlaganje acetil-holina (ACh), nervnog transmitera uključenog u mehanizam prenosa nervnih impulsa na sinapsama između nervnih ćelija i receptora, kao što su mišićna vlakna.



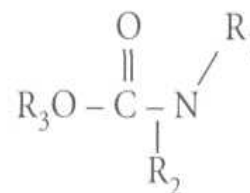
Inhibicija acetilholinesteraze može se koristiti kao biomarker za određivanje letalnih i drugih toksičnih efekata organofosforinih pesticida.

- Međutim, neophodno je pažljivo proceniti dobijene podatke, ako se uzme u obzir da različite vrste organizama pokazuju različitu osetljivost na delovanje ove vrste pesticida, kao i da postoje druge vrste jedinjenja koje mogu da utiču na njihovo delovanje.
- Sa ekotoksikološkog aspekta organofosforini pesticidi smatraju se manje toksičnim u odnosu na organohlorne, koji su visoko toksični i perzistenti. Međutim, postoje i situacije u kojima ova jedinjenja mogu ispoljiti visoku toksičnost.

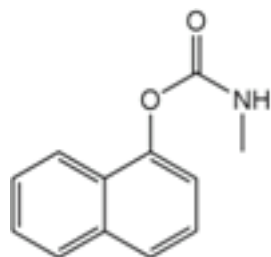




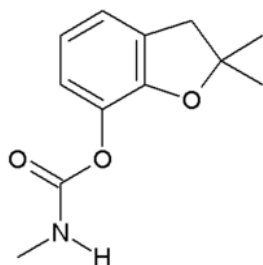
3. Karbamati



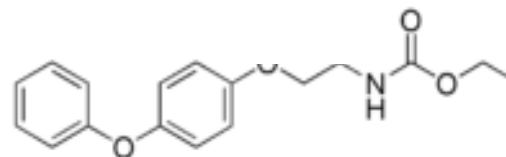
- Sintetički derivati monometil i dimetil karbaminske kiseline:
 - *monometil karbamati* (karbaril, promekarb, dioksikarb, merkapturon, furadan, aldikarb, tranid);
 - *dimetiltiokarbamati* (izolan, dimetan, dimetilan) i
 - *ditiokarbamati*



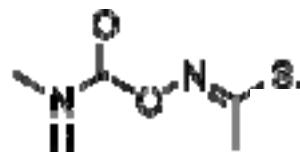
Karbaril (Sevin)



Karbofuran



Fenoksikarb



Metomil

Komponente ove grupe mogu biti slabo toksične - karbaril, ali i jako toksične - metomil.

- Akutno trovanje metil-karbamatima je, kao i kod organofosfata, praćeno **inhibicijom aktivnosti acetilholinesteraze**, što je u ovom slučaju **reverzibilne prirode**.
- U prvom stadijumu reakcije, umesto fosforilizacije (kao kod organofosfata) u slučaju karbamata zastupljeno je karbamilovanje holinesteraze.
 - *Ovaj kompleks nije tako stabilan pa se brzo razgrađuje uz regeneraciju enzima.*
 - *Razgrađuje se putem oksidacije i hidrolize, a produkti razgradnje se eliminišu iz organizma.*

Toksičnost pojedinih karbamata

Jedinjenje	Vrsta	Vrsta merenja	Jedinica mere	Vrednost
Karbaril	glodari	Akutna oralna LD ₅₀	mg/kg	206-963
	drugi sisari	Akutna oralna LD ₅₀	mg/kg	700-2000
	ptice	Akutna oralna LD ₅₀	mg/kg	56- >5000
	ribe	96 h LC ₅₀	mg/kg	0.7-108
Propoksur	pacovi	Akutna oralna LD ₅₀	mg/kg	95-175
	ptice	Akutna oralna LD ₅₀	mg/kg	12-60

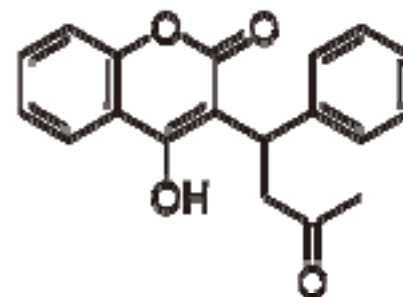
*Dva sistemska karbamata, **aldikarb** i **karbofuran** pokazuju veoma izraženu akutnu toksičnost, dok je karbaril daleko manje toksičan za sisare, ptice i ribe.*

4. Rodenticidi

- **Derivati kumarina** (npr. varfarin) - za suzbijanje pacova i drugih glodara i predstavljaju relativno bezopasna sredstva za čoveka i domaće životinje.
- **Derivati indandiona** (hlorofacinon), koji se takođe koriste kao rodenticidi, deluju potpuno istovetno.
- **Antikoagulantna jedinjenja** - Inhibicija vitamin K -zavisne sinteze biološki aktivnih oblika, značajnih faktora zgrušavanja krvi.



Varfarin



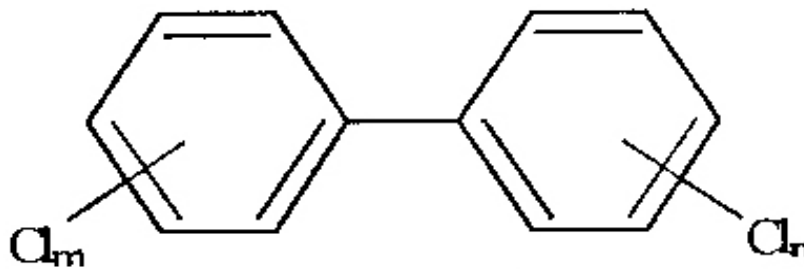
5. *Piretroidni insekticidi*

- Najčešće se sastoje od prirodnih piretrina i u širokoj su upotrebi.
- Prednost se ogleda u **fotohemijskoj nestabilnosti** i sposobnosti **brze metaboličke detoksikacije**.
- Utiču na voltažno-zavisne natrijumove kanale u aksonima nerava.
- **Lipofilni su, lako se biodegradiraju i ne podležu u većoj meri biomagnifikaciji kroz lanac ishrane.**
- Čvrsto se adsorbuju na zemljište i sediment gde mogu perzistirati.
- **Piretroidi su daleko toksičniji za beskičmenjake nego za većinu kičmenjaka - ispoljavaju štetne efekte na akvatične beskičmenjake, skoro uvek u relativno kratkom vremenskom periodu.**



Centar
izvrsnosti za
hemiju okoline i
procenu
rizika

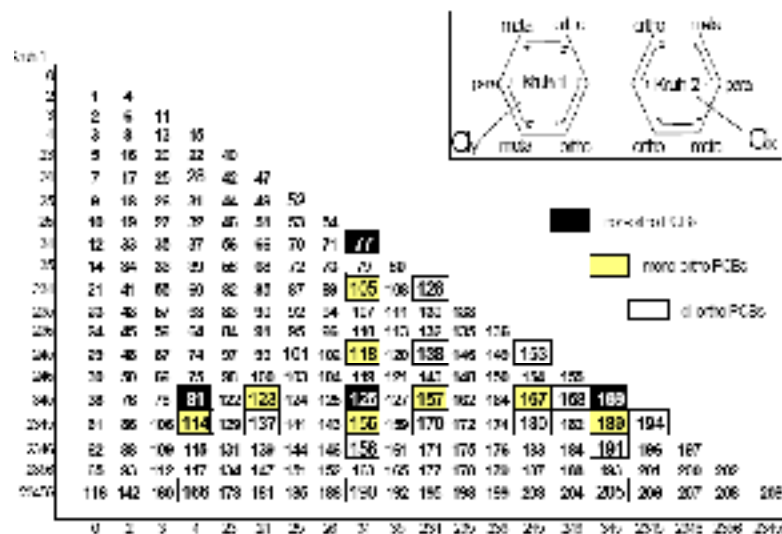
Polihlorovani bifenili



$$m + n = 1 \text{ to } 10$$

PCB mogu sadržati od jednog do deset molekula hlora, supstituisanih na prstenu bifenila, praveći mogućih 209 različitih kongenera.

- Smeše (Arochlor) - 60 do 90 različitih kongenera.
- Visoka termička i hemijska otpornost PCB, lipofilnost i nizak napon pare - zadržavaju se i nagomilavaju u životnoj sredini.
- Takođe, PCB sa velikim brojem atoma hlora su stabilniji i otporniji prema biodegradaciji → **bioakumulacija u životnoj sredini.**



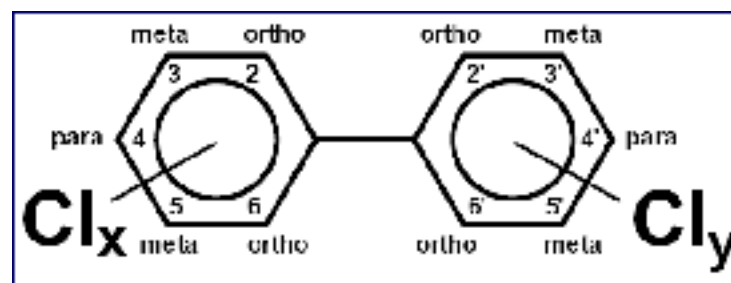
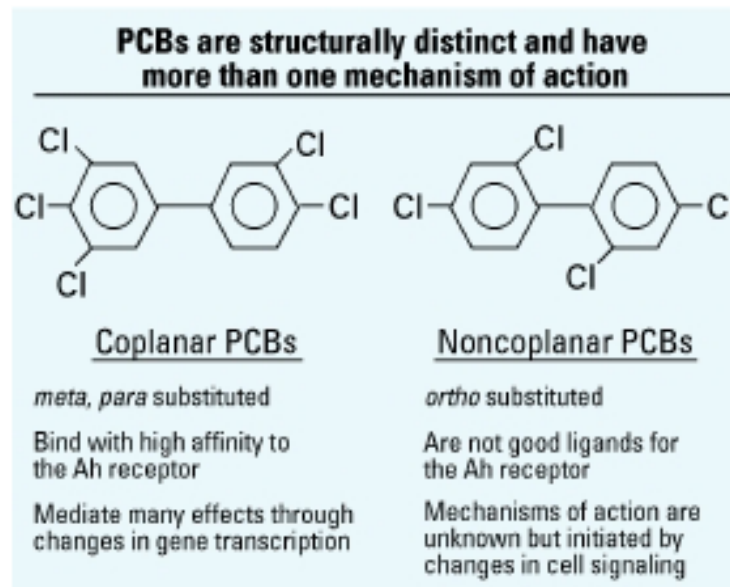
Toksičnost PCB ne zavisi samo od broja prisutnih atoma hlora, već i od položaja na kojima se oni nalaze.

- U zavisnosti od hemijskih osobina (položaja atoma hlora) mogu se definisati dve grupe PCB:

- dioksin – slični*

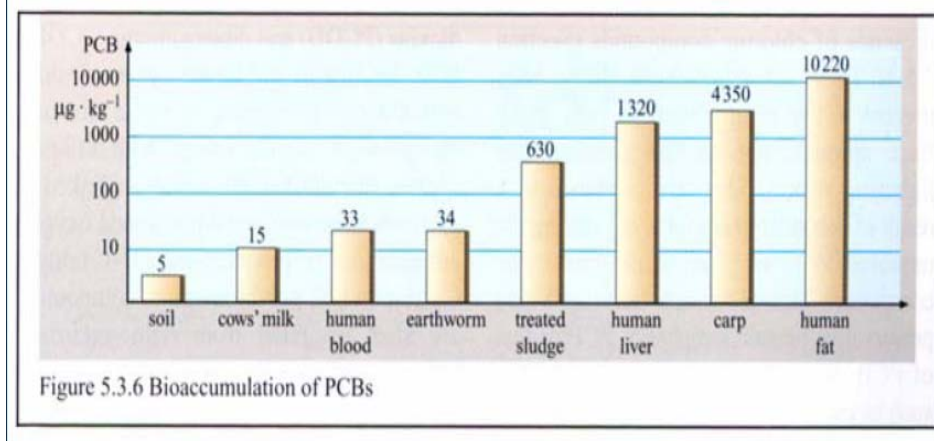
- dioksin – različiti*

- Dioksin – slični kongeneri su meta, para- supstituisani atomima hlora i zbog toga teže da imaju koplanarnu strukturu i generalno su toksičniji u odnosu na dioksin – različite.**



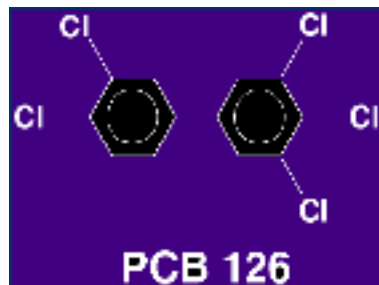
- Akutna toksičnost smeša PCB kod kičmenjaka relativno je niska i iznosi npr. 1-10 g/kg za pacove.

- **Problem:** subletalna i hronična toksičnost.
- Koncentracioni gradijent favorizuje transport iz ćelija u krv i limfu, pa dolazi do **akumulacije u jetri i mišićima.**
- Što se stepen hlorovanja povećava, smanjuje se brzina metabolizma – spora eliminacija usled selektivnog vezivanja nagrađenih hdroksi metabolita.





- Postoji značajna razlika između različitih kongenera u procesima biotransformacija - metaboliti pojedinih kongenera PCB koji nastaju u organizmu mogu biti toksičniji od roditeljskog molekula PCB.



3,3',4,4',5-pentachlorobifenyyl

Najtoksičniji PCB kongener

- Različiti kongeneri PCB ispoljavaju različit model toksičnog dejstva, tako da nije iznenađujuće da smeše kongenera prouzrokuju širok spektar toksičnih efekata.
- I pored ostvarenog značajnog progresu, razumevanje toksičnih efekata PCB je još uvek nekompletno.

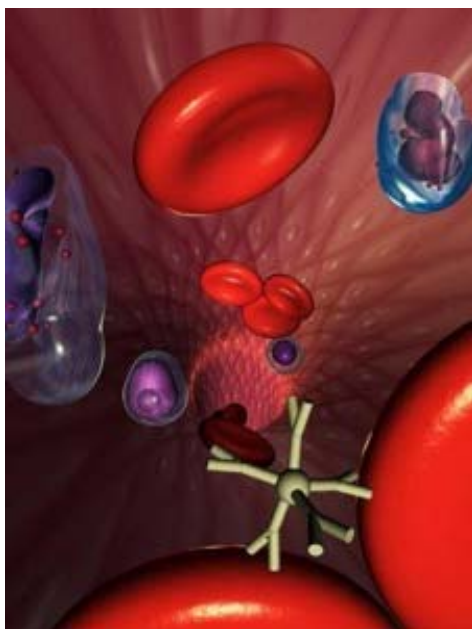
• Koplanarni kongeneri kao grupa ispoljavaju toksičnost najčešće putem interakcije sa citoplazmatskim aril ugljovodoničnim (Ah) receptorom.

• Mnogi toksični efekti (porfirija, hepatotoksičnost, smrtnost embriona ptica i dr) u korelaciji su sa stepenom vezivanja koplanarnih PCB sa Ah receptorom.

Predmeti mnogobrojnih ispitivanja

- Reproduktivna toksičnost,
- inhibicija rasta,
- imunotoksičnost,
- hepatotoksičnost,
- endokrini efekti,
- neurotoksičnost,
- dermalna toksičnost,
- kancerogenost

Efekti PCB na životinjama



- Životinje kratkotrajno izložene PCB preko hrane - ***oštećenje jetre, pa čak i smrt.***
- Životinje koje su konzumirale hranu sa niskim koncentracijama PCB nekoliko nedelja ili meseci - ***anemija, akne na koži (hlorakne), oboljenja jetre, stomaka i tiroidne žlezde.***
- Takođe, ***promene u imunom sistemu, promene u ponašanju i smanjena reprodukcija.***



Efekti na ljudima



- Kod ljudi PCB takođe izazivaju **potencijalno kancerogene i nekancerogene efekte.**
- Različiti zdravstveni efekti PCB mogu biti međusobno povezani, mogu se preklapati i uticati jedni na druge.

Nekancerogeni efekti na:

- imuni sistem
- reproduktivni sistem
- endokrini sistem
- nervni sistem
- kožu (osipi i hlorakne)

Kancerogeni efekti:

- EPA, IARC i SZO - PCB *verovatni humani kancerogeni*
- kancer (organ meta - jetra)
- maligni melanom



Centar
izvrsnosti za
hemiju okoline i
procenu
rizika

Nafta i policiklični aromatični ugljovodonici

Sirova nafta i naftni proizvodi uz policiklične aromatične ugljovodonike (PAH), njihovih konstituenata, kao zagađenje široko su rasprostranjeni u životnoj sredini.

Efekti na organizme

Postoje tri vrste negativnog dejstva nafte na organizme:

- ***Fizičko dejstvo*** – slepljivanje dlake/perja;
- ***Modifikacija staništa*** - redukcija svetlosti i kiseonika, promena pH vrednosti sredine, smanjena dostupnost hrane; i
- ***Toksično dejstvo***

aromatična frakcija odgovorna za većinu slučajeva toksičnog dejstva nafte na organizme.



PAH imaju toksičan efekat na organizme.

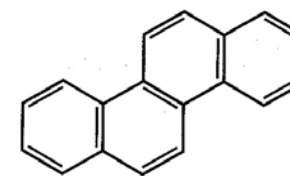
- **Mehanizam toksičnosti** se prvenstveno sastoji od **negativnog delovanja PAH na funkciju ćelijskih membrana**, kao i **enzimskih sistema vezanih za membrane**.
- Pored toksičnog efekta nemetaboliziranih PAH, kod životinja veliku opasnost predstavljaju reaktivni metaboliti, kao što su **epoksidi i dihidrodioli**, koji se vezuju za proteine i DNK.
- Ove biohemijske promene u ćeliji dovode do pojave **mutacija, razvoja malformacija, tumora i kancera**.

PAH sa četiri, pet i šest prstenova imaju veći karcinogeni potencijal u odnosu na PAH sa dva, tri i sedam prstenova.

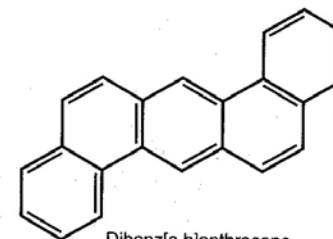


U vodi toksičnost pojedinih PAH na biljke i životinje raste sa povećanjem njihove molekulske mase do 202 (fluoranten, piren).

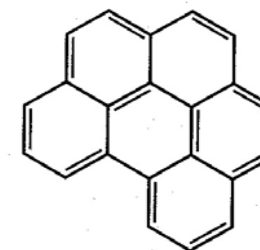
- Iznad ove vrednosti molekulske mase, brzo pada rastvorljivost u vodi, što dovodi do smanjenja koncentracije PAH na niži nivo od letalnog, bez obzira na njihovu suštinsku toksičnost.
 - subletalni efekti se mogu ispoljiti
- **Koncentracija PAH u sedimentu** može biti daleko veća u odnosu na koncentraciju u vodi, ali ograničena biodostupnost ovih PAH redukuje njihov toksični potencijal.
- **Procena toksičnosti PAH: biodostupnost i hemijska modifikacija**



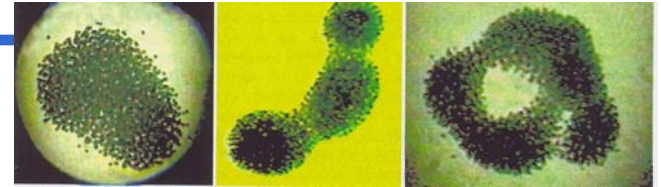
Chrysene



Dibenz[a,h]anthracene



Benzo[g,h,i]perylene



Biljke i mikroorganizmi

Rezultati istraživanja efekata nafte na biljke i mikroorganizme odnose se na:

- *oštećenja ili smrt morskih trava i algi;*
- *izraženu i dugotrajnu (više od 2 godine) destrukciju vegetacije močvara i vlažnih područja;*
- *povećanje ili smanjenje biomase i fotosintetske aktivnosti zajednica fitoplanktona;*
- *genetski efekat na terestrijalne vrste; i*
- *promene mikrobioloških zajednica i porast broja mikroorganizama.*

Ribe

- Odrasle i mlade jedinke riba, larve i jaja izloženi su naftom putem kontakta sa naftom, rastvorenim ugljovodonicima i česticama nafte ili ingestijom kontaminirane hrane i vode - **< 1 ppb - 500 ppb (ukupni PAH)**.
- Primarni organ-meta je **jetra**.
- Utvrđena je uzročna veza između PAH u sedimentu i prisustva kancera kod nekoliko vrsta riba (uočene su **kancerne i nekancerne neoplazme jetre i kože, deformacije peraja i još nekih delova tela**).
- Koncentracija ukupnih PAH u sedimentu ponekad je bila i viša od 100 ppm i 50-100000 puta veća u odnosu na referentno područje.



Efekti nafte na životnu sredinu sisara odnosi se na

Sisari

- ***redukciju hrane,***
- ***promenu ishrane i***
- ***promenu staništa.***

***dugotrajni i
kratkotrajni efekti***

- Organ-mete uglavnom su ***koža, creva, bubrezi i mlečne žlezde.***
- Treba obratiti pažnju na potencijal karcinogeneze i mutageneze, naročito kod humane populacije.
- U savremenim studijama, PAH se definišu kao „***najmanje prepoznatljivi***“ kontaminanti, čije je potencijalne mutagene i genotoksične efekte neophodno još proučavati.



HVALA NA PAŽNJI!