

Università degli Studi di Trieste

Corsi di Studio

SAMAC (fondamentale)

ECG (a scelta dello studente)

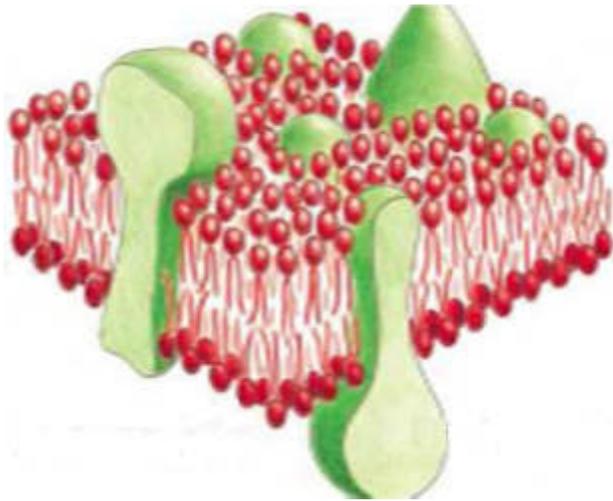
Interazione con il biota:

- ❖ Effetti ecotossicologici
- ❖ Fattori che determinano gli effetti ecotossicologici
- ❖ Processi di assorbimento cellulare, meccanismi attivi e passivi
- ❖ Meccanismi di distribuzione all'interno degli organismi
- ❖ Metabolismo ed escrezione
- ❖ I sistemi di detossificazione
- ❖ Metaboliti e cataboliti: rilevanza ambientale
- ❖ Bioconcentrazione
- ❖ Bioaccumulo
- ❖ Biomagnificazione
- ❖ Interferenti endocrini: modulatori e distruttori endocrini, meccanismi d'azione, finestre di sensibilità, effetti transgenerazionali
- ❖ Rischi per la salute umana

ECOTOSSICOLOGIA
Prof. Monia Renzi (BIO/07)
mrenzi@units.it

III anno – I Semestre

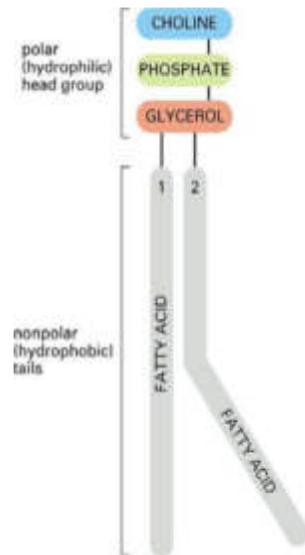
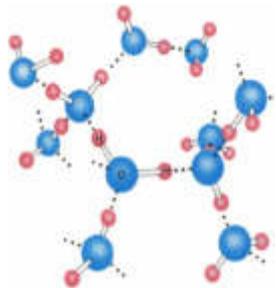
Processi di assorbimento cellulare, meccanismi attivi e passivi



Gli organismi viventi sono assimilabili al comportamento dell'acqua e dell'ottanolo.

Infatti le cellule sono composte dalla membrana cellulare lipidica in grado di sciogliere le molecole idrofobe/lipofile e dal Citosol acquoso in grado di solubilizzare molecole idrofile.

Gli organismi viventi sono esposti mediante respirazione, contatto dermico, ingestione (cibi solidi o liquidi).



Le cellule degli esseri viventi sono in grado di accumulare composti idrofili ed idrofobi

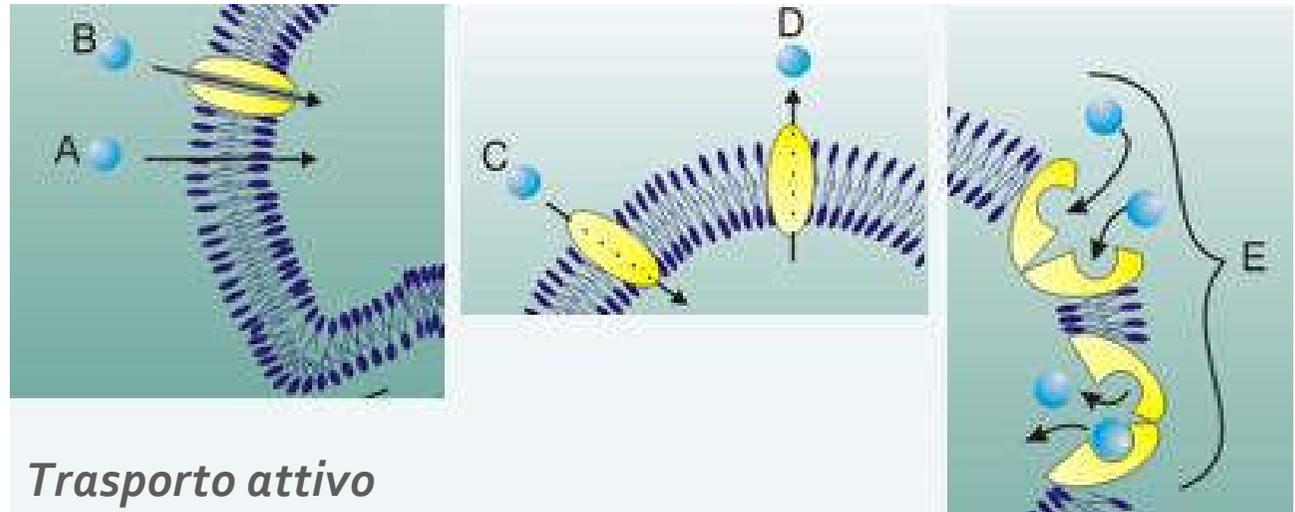
Le membrane si comportano da barriere selettive

Trasporto passivo

Trasporto per diffusione attiva semplice (A) o mediata da pori (B).

La diffusione è un processo selettivo.

I tessuti del fegato e del rene presentano membrane con pori di 70 nm di diametro e per questi tessuti la diffusione facilitata è una via di ingresso significativa.

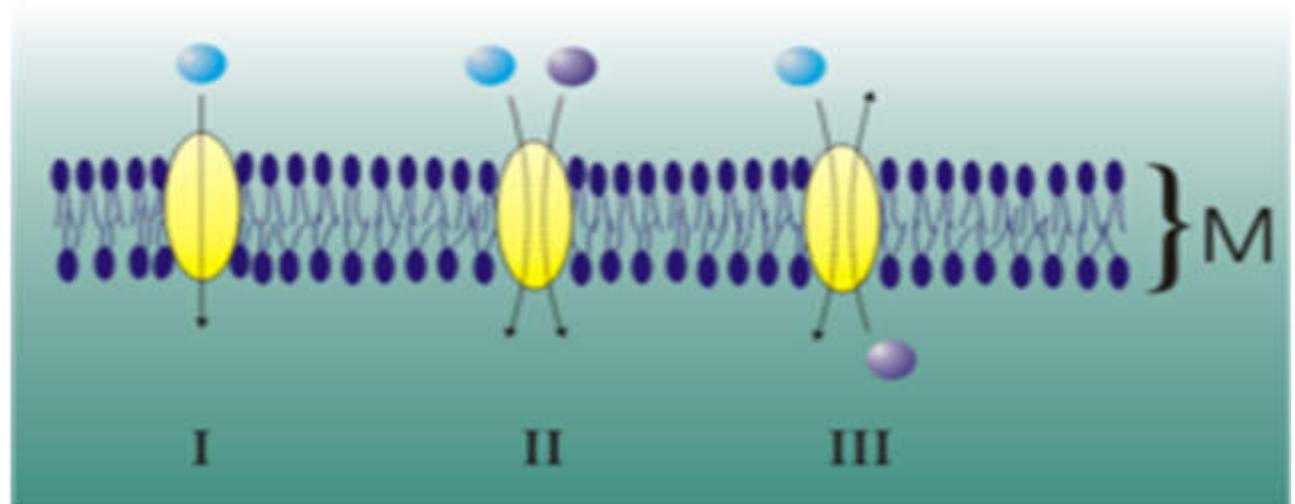


Trasporto attivo

Il trasporto attivo primario (D) o secondario (C-E) sfrutta per i composti tossici gli stessi sistemi di trasporto cellulari degli zuccheri, degli aminoacidi e degli acidi nucleici ed è particolarmente importante nei processi di escrezione ed eliminazione.

Endocitosi

Fenomeno poco studiato dal punto di vista tossicologico, sembra importante nei processi di eliminazione di tossici dal sangue da parte del reticolo endoteliale del fegato e della milza.



Esempio di trasporto attivo per uniporto (I), simporto (II), antiporto (III).

Esterno

Membrana

Interno

*Molecole associate
a carrier*



*Assorbimento e flussi
mediati da carrier*

Molecole idrofobiche



Permeazione lipidica

Complessi



Permeazione di complessi

Forme ioniche



Canali ionici e pompa ionica

*Molecole veicolate da
Solventi*



Trascinamento da solventi

Strutture complesse



Endocitosi

Dopo l'assorbimento la sostanza tossica è disponibile per essere trasportata all'interno dell'organismo.

È distribuita ai tessuti adibiti all'accumulo, metabolismo, detossificazione ed escrezione.

La distribuzione varia in relazione all'organismo considerato ma ha come elemento comune l'acqua.

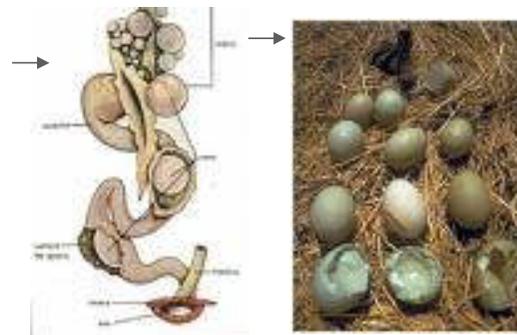
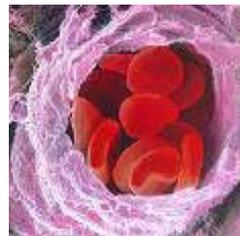
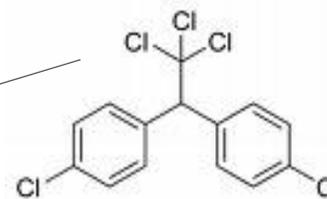
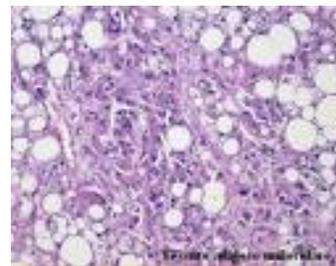
Le molecole idrofile sono trasportate direttamente dal plasma, dalla linfa, dall'emolinfa.

Le sostanze lipofile sono associate alle lipoproteine ed alle membrane degli eritrociti.

Alcuni contaminanti sono immagazzinati come forme tossicologicamente inerti.

L'accumulo in comparti specifici dell'organismo dei composti tossici impedisce alle molecole di raggiungere il sito bersaglio e di espletare la funzione tossica.

*Questa può essere considerata un **meccanismo passivo di difesa** seppure parziale. Spesso, infatti il processo di sequestro è reversibile. Organi adibiti all'accumulo sono il tessuto lipidico, il tessuto scheletrico, le membrane cellulari, le proteine seriche.*



Normalmente il DDT è sequestrato nel tessuto adiposo, tuttavia durante il periodo riproduttivo su stimolo ormonale, i lipidi sono rapidamente metabolizzati per garantire l'energia necessaria per la produzione di uova o per lo sviluppo embrionale dei mammiferi, questo comporta il rilascio nel sangue della molecola che può raggiungere ad es. l'ovario dove esercita l'effetto tossico.

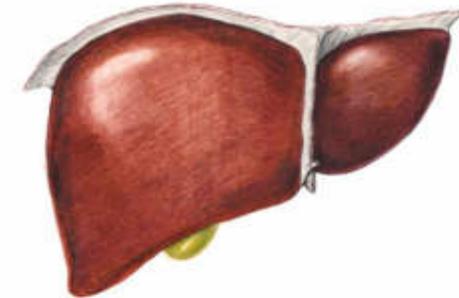
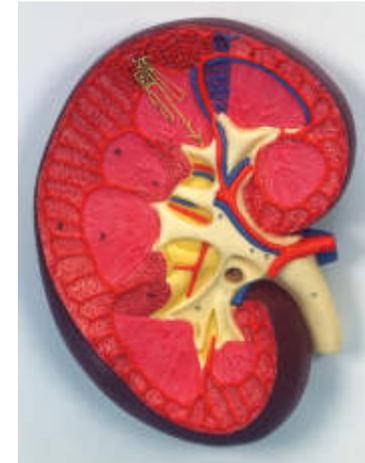
Escrezione

Attraverso l'escrezione un metabolita può essere eliminato come tale o come composto coniugato

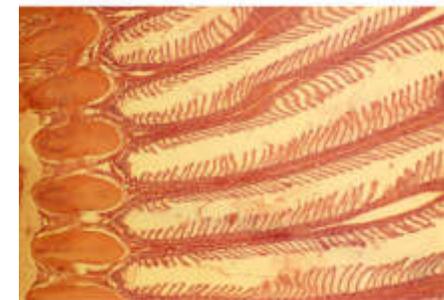
Le ghiandole in generale rappresentano sistemi di detossificazione per escrezione.

In particolare l'allattamento riduce i livelli di contaminanti organici apolari presenti nella femmina dei mammiferi mediante secrezione congiunta con i lipidi del latte.

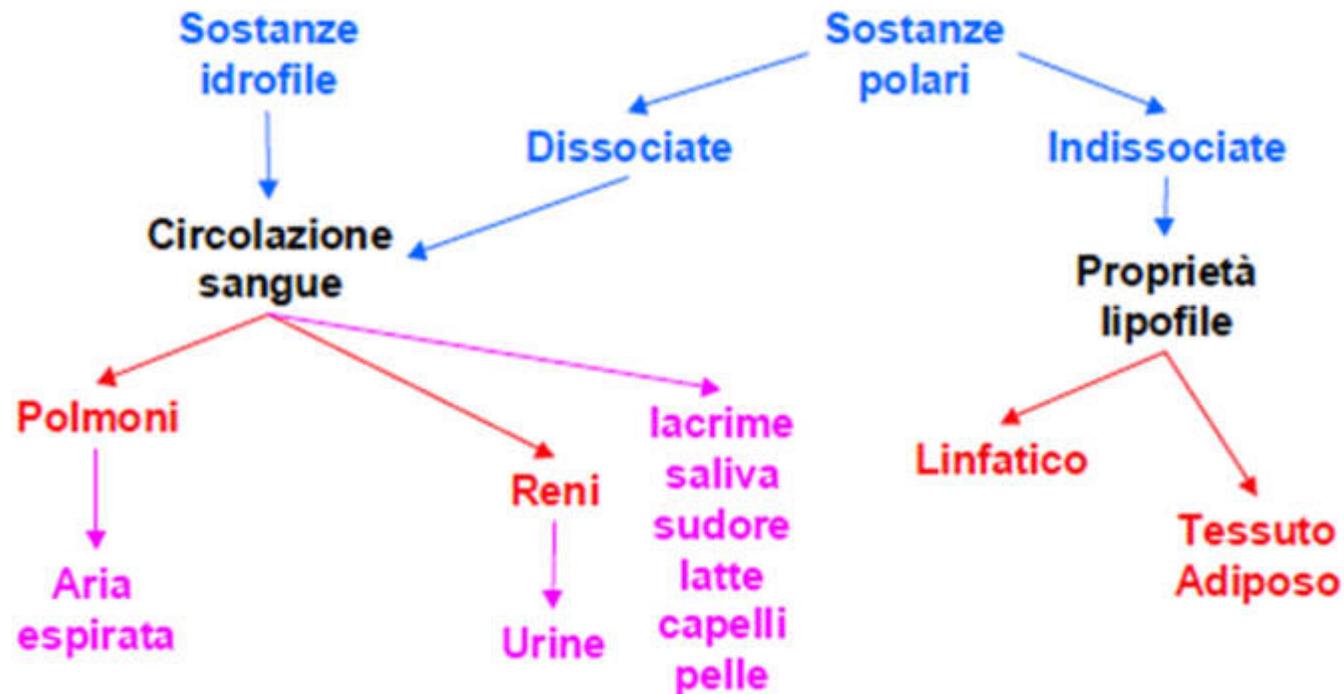
Il fegato ed il rene rappresentano le vie di escrezione principali dei mammiferi e dei vertebrati terrestri attraverso la bile e l'urina



Le branchie e l'epatopancreas rappresentano le vie di escrezione rispettivamente dei vertebrati acquatici e degli invertebrati.



Metabolismo delle sostanze tossiche idrofile e polari



Sostanze solubili in acqua, o dissociate in composti polari, entrano direttamente nella circolazione sanguigna e, se facilmente vaporizzabili, possono essere espirate attraverso i polmoni, oppure escrete nell'urina o in altri fluidi (lacrime, saliva, latte, sudore ecc.).

Metabolismo delle sostanze tossiche lipofile

Metabolicamente stabili, in genere tendono ad essere accumulate nel grasso corporeo



In condizioni di stress, possono essere rimesse in circolo e provocare intossicazioni acute.

Reazioni Fase 1: sono catalizzate dalla famiglia del citocromo P450 e da altri enzimi del reticolo endoplasmatico liscio (ossidazioni, riduzioni, idrolisi, dealchilazioni, deaminazioni, deagenazioni, formazioni e rottura di anelli).

Reazioni Fase 2: reazioni di coniugazione - formazione di legami covalenti delle sostanze assorbite o dei loro prodotti nelle reazioni di Fase 1 con composti quali glutazione, acido glucuronico o aminoacidi.

I coniugati, solitamente più solubili in acqua delle sostanze di partenza, sono più facilmente escreti nella bile.

Alcuni possono essere separati nei loro componenti dai batteri nell'intestino ed essere riassorbiti.

Meccanismo di azione

- *Proprietà atomiche*
- *Reattività chimica*
- *Trasformazione*
- *Effetti biologici*

Inibizione del trasporto ionico attraverso la membrana plasmatica (i.e. pompa Na^+/K^+)

Competizione diretta con i canali Ca^{2+}

Alterazione dell'attività enzimatica

Legami stabili con gruppi proteici funzionali (i.e. SH)

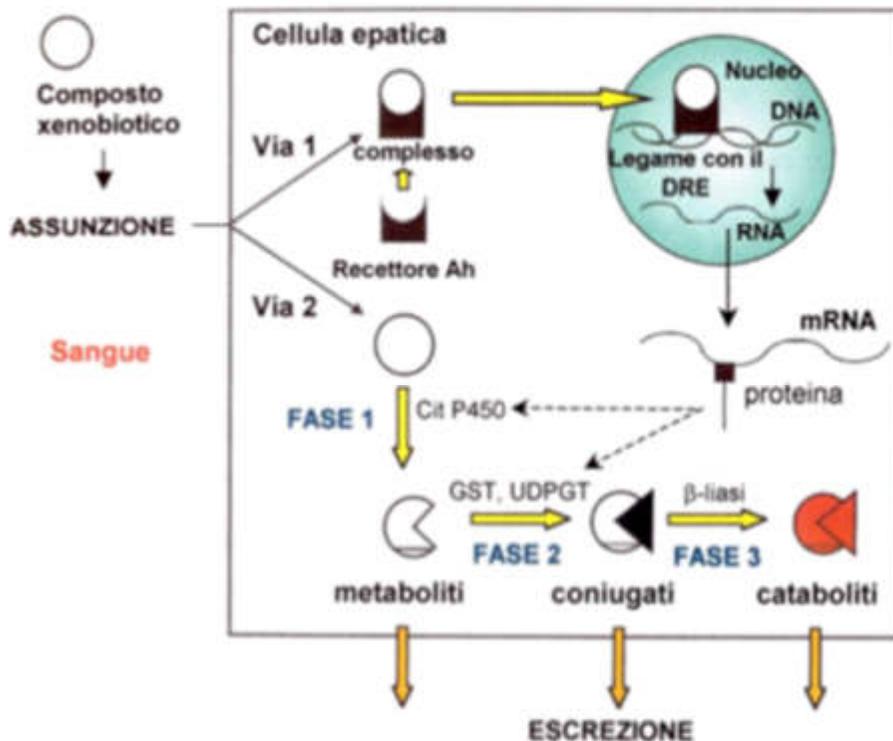
Produzione di sottoprodotti metabolici con azione tossica maggiore

Inibizione del metabolismo (carenza di elementi essenziali)

Produzione di Reactive Oxygen Species (ROS) o inibizione di proteine ROS Removal con ossidazione di membrane o danni al DNA

Produzione di complessi stabili con DNA o proteine (addotti) che determinano errori di duplicazione e/o trascrizione

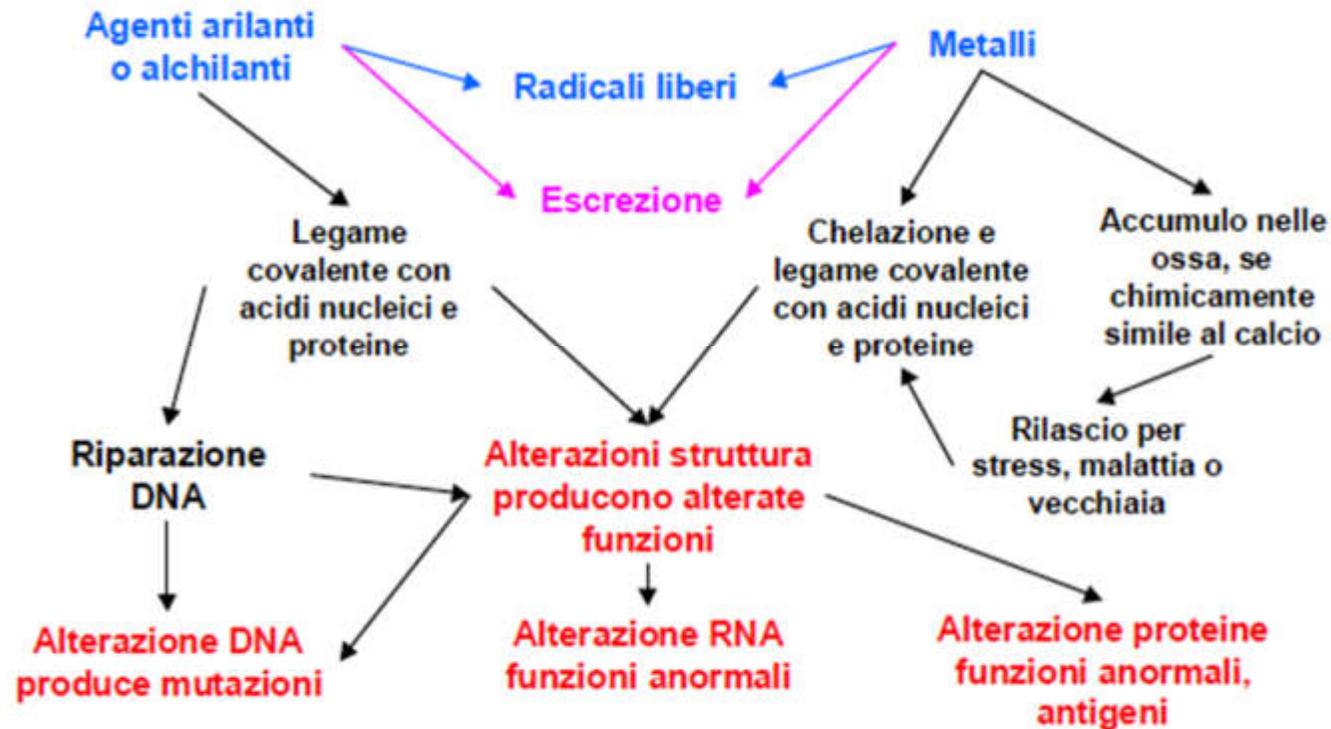
Possibili effetti: metaboliti, cataboliti, coniugati



Un **metabolita** è il prodotto (intermedio o finale) del processo metabolico

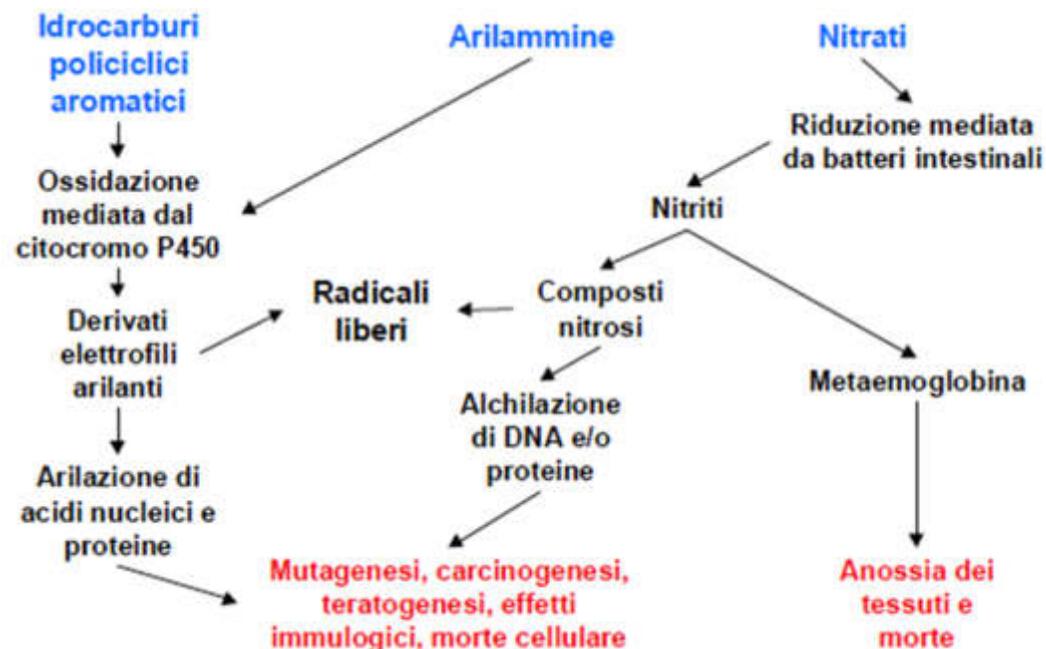
Un catabolita è il prodotto finale del processo metabolico

Il coniugato è un complesso molecolare tenuto insieme da legame di tipo «coniugato».



In altri casi (ad esempio agenti arilanti, alchilanti, o metalli) la biotrasformazione può invece portare ad alterazioni strutturali o delle proteine che aumentano la tossicità.

Biotossificazione

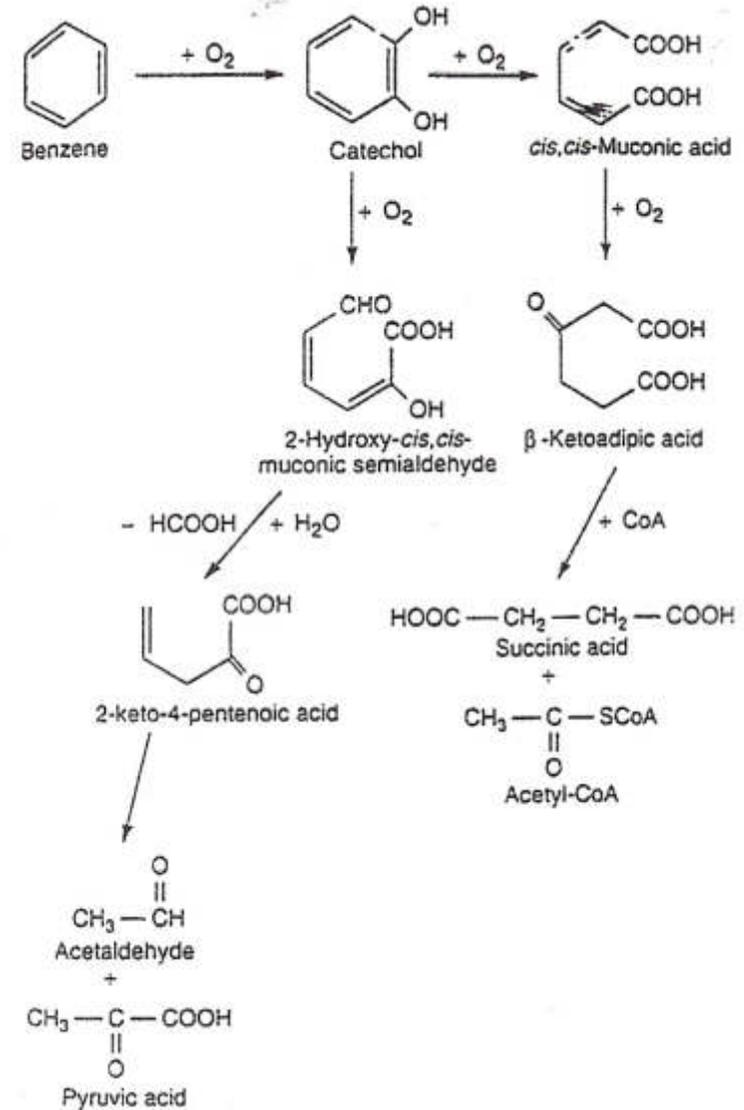
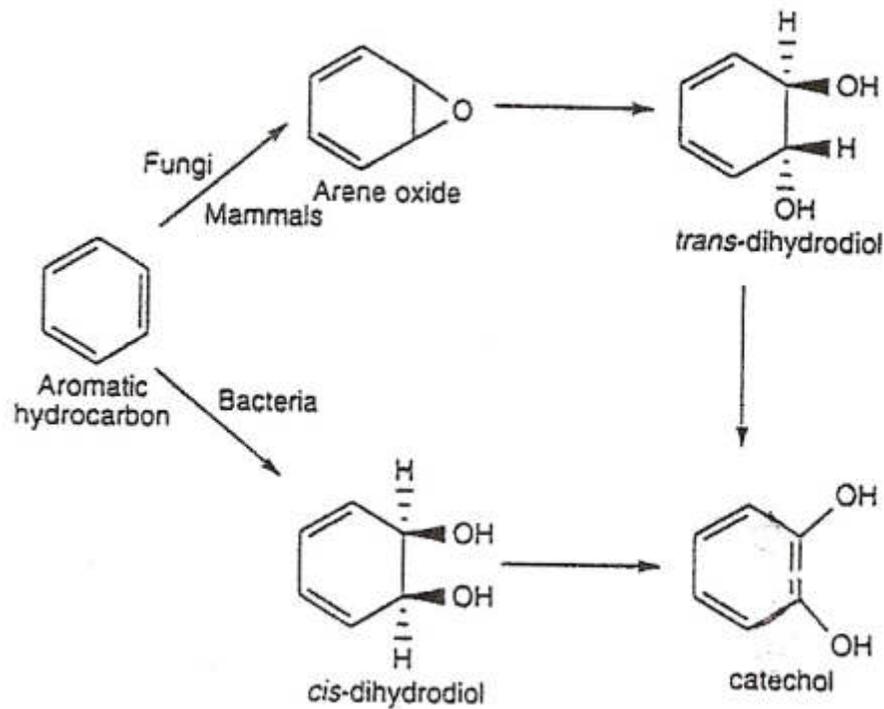


I nitrati, assunti tramite la dieta, nell'intestino vengono ridotti (da batteri) in nitriti e in presenza di sostanze contenenti amminogruppi, in nitrosammine; gli stessi nitriti possono anche convertire l'emoglobina in metaemoglobina.

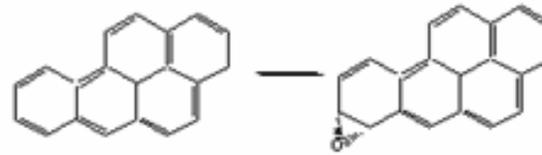
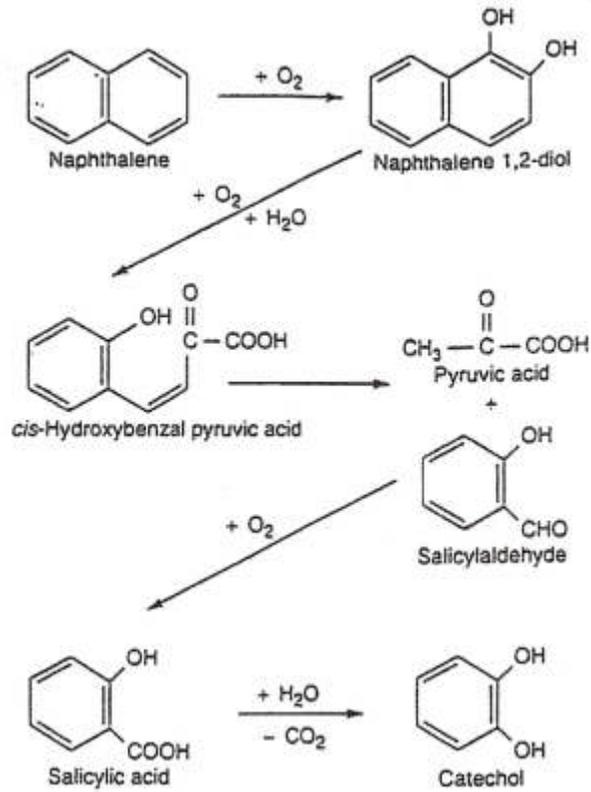
Questo processo spiega la cosiddetta "sindrome del bambino blu".

Mescolando latte in polvere con acqua troppo ricca in nitrati, si formano nitriti e metaemoglobina ed i tessuti vengono privati dell'ossigeno, il bambino assume colorazione cianotica.

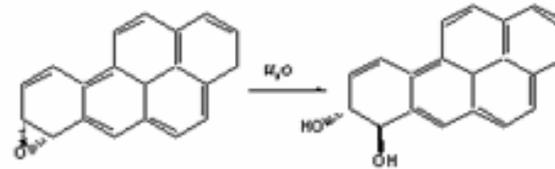
Gli idrocarburi policiclici aromatici vengono convertiti in derivati arilanti, che interagiscono con DNA e proteine, causando mutazioni, cancro, teratogenesi, sensibilizzazione del sistema immunitario, morte cellulare; le arilammine, trasformate in arilidrossilammine, convertono l'emoglobina in metaemoglobina, incapace di trasportare l'ossigeno.



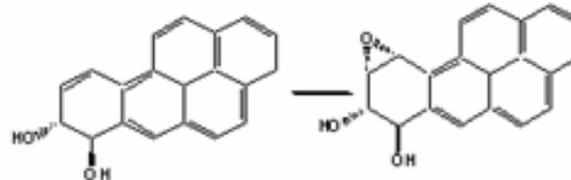
Biotossificazione degli idrocarburi policiclici aromatici (IPA)



Epossidazione nelle posizioni 7,8

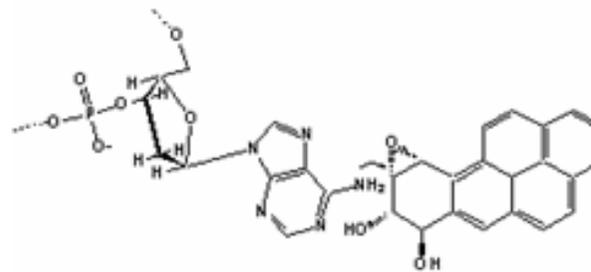


Attacco nucleofilo dell'acqua e formazione di un diolo, più idrosolubile e più facilmente eliminabile.



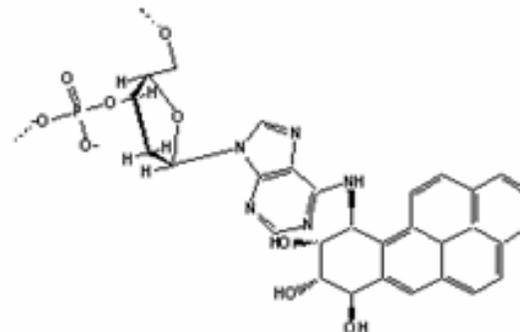
Parte delle molecole del diolo vengono ulteriormente epossidate regio- e stereoselettivamente.

Si ritiene che sia questo diolo epossido la specie effettivamente cancerogena



Il diolo epossidico si lega al DNA tramite attacco nucleofilo, ad esempio da parte della adenina.

L'attacco covalente del grosso residuo idrocarburico rappresenta un evidente danno per il DNA, in quanto causa di mutazioni



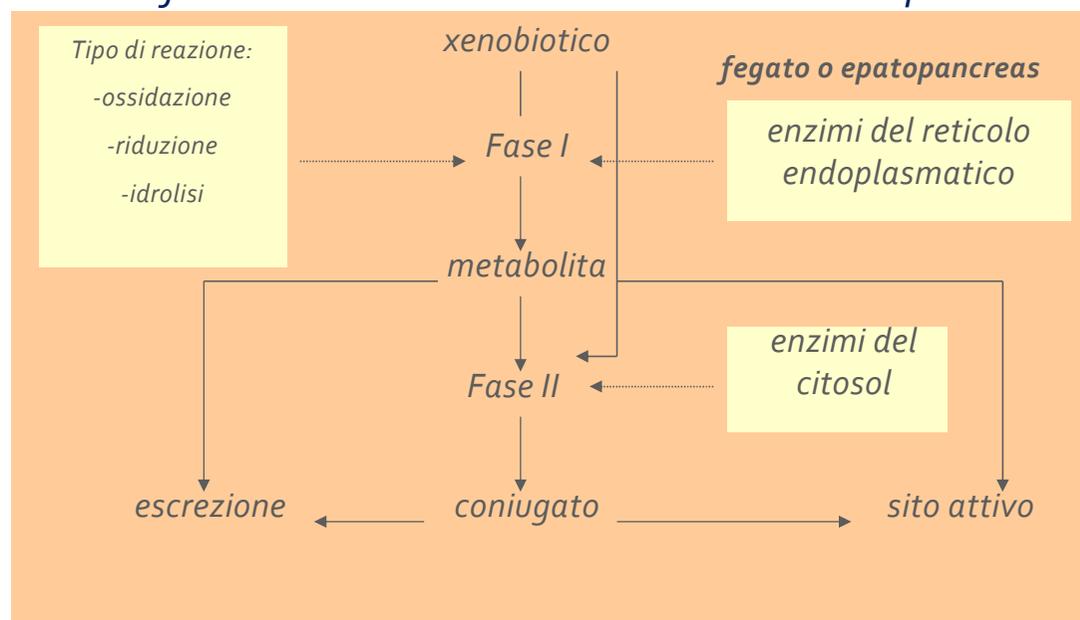
Formazione di composti chelanti il DNA

Biotossificazione (xenobiotici)

»Chemical transformation of a substance that drastically changes its toxicological features»

La trasformazione enzimatica dei contaminanti è un meccanismo di detossificazione ma in alcuni casi può rappresentare un sistema di attivazione.

Biotrasformazione delle molecole xenobiotiche apolari

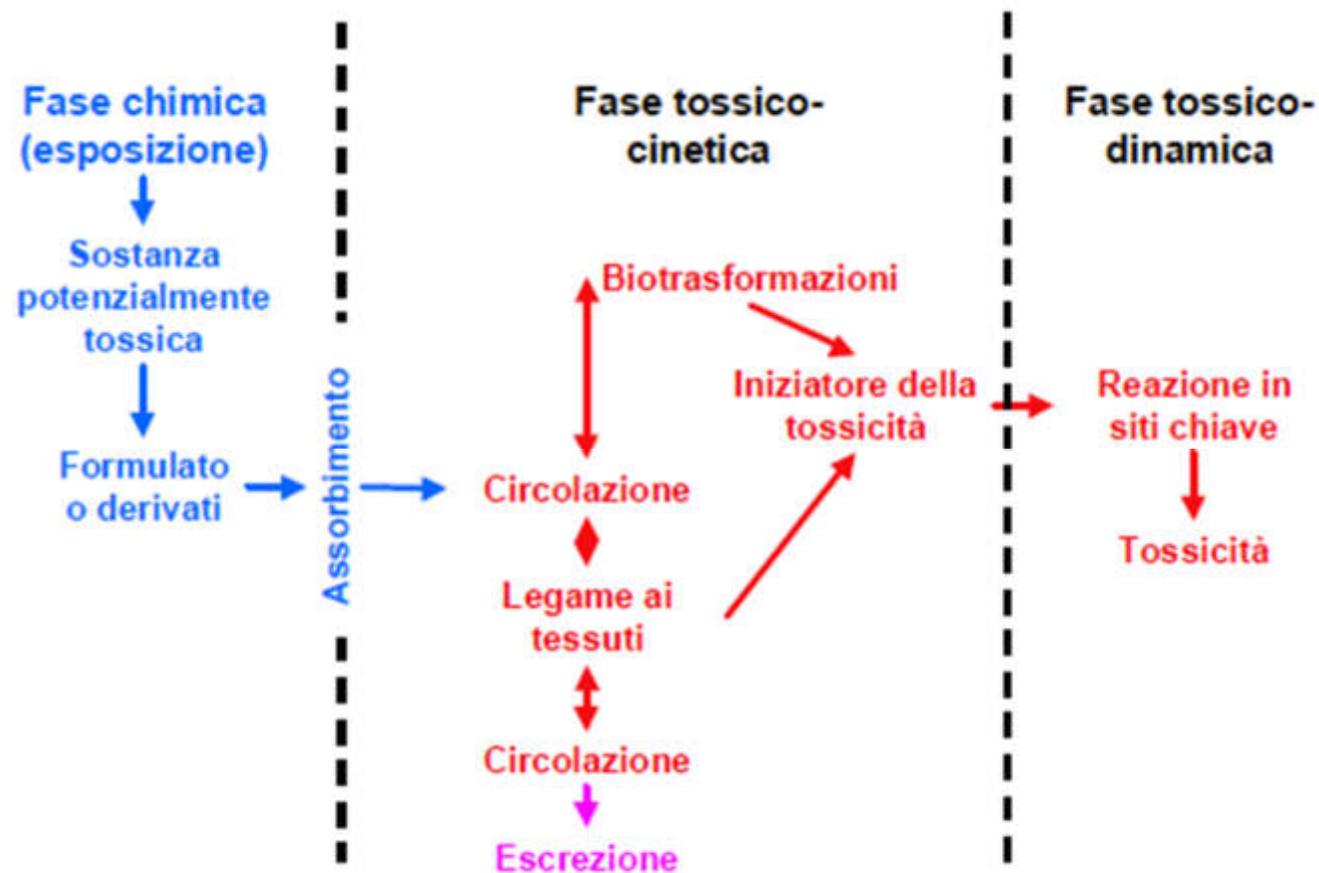


Fase I: addizione di gruppi –OH, –SH, –COOH, –SH₂

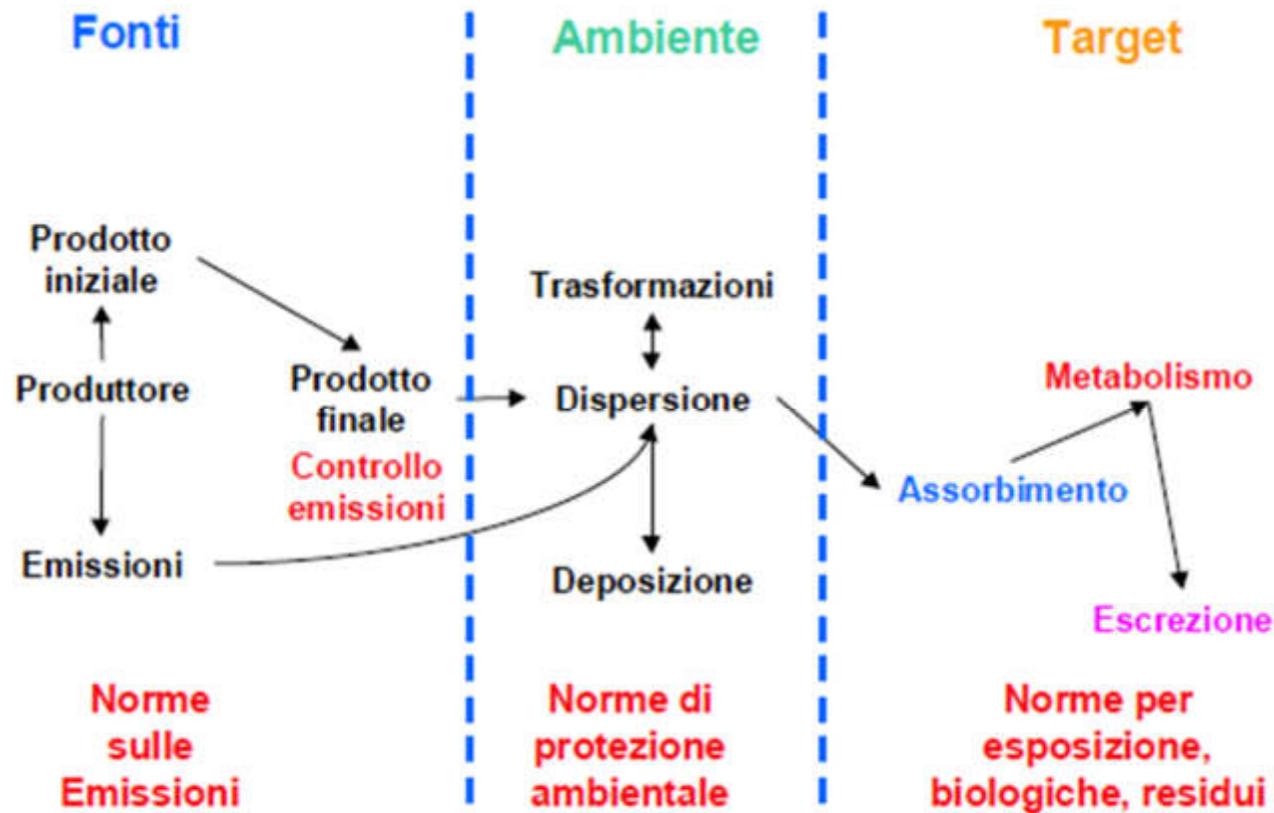
Il metabolita è idrosolubile e può ripartirsi nel Citosol

Fase II: ulteriori modificazioni finalizzate all'incremento della polarità per favorire l'escrezione attraverso le vie urinarie e biliari. L'elemento coniugato che si forma può avere effetto tossico sul sito attivo (bioattivazione) o meno.

Fasi nella produzione di tossicità

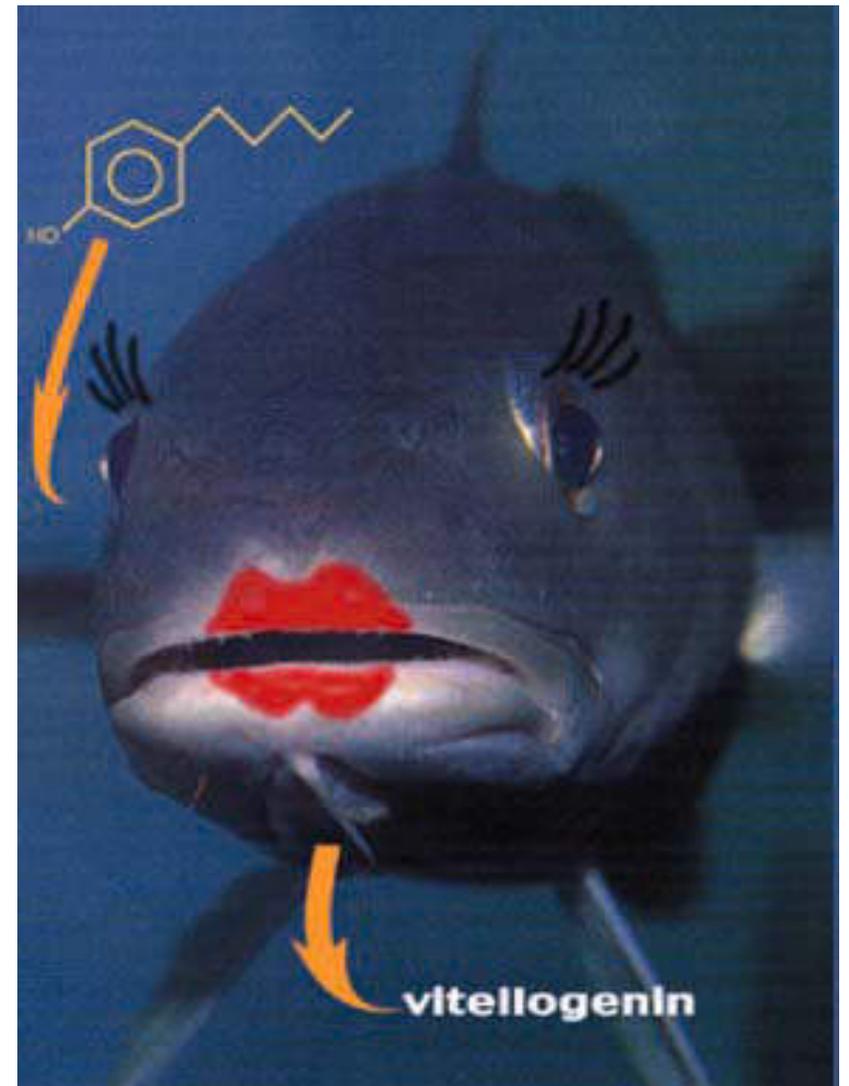


Campi di interesse dell'ecotossicologia



Dal DDT alla scoperta degli endocrine disruptors

I contaminanti organici persistenti sono stati definiti come «endocrine disruptor()», ovvero modulatori del sistema endocrino in grado di alterarne la funzionalità in molti organismi, uomo compreso.*

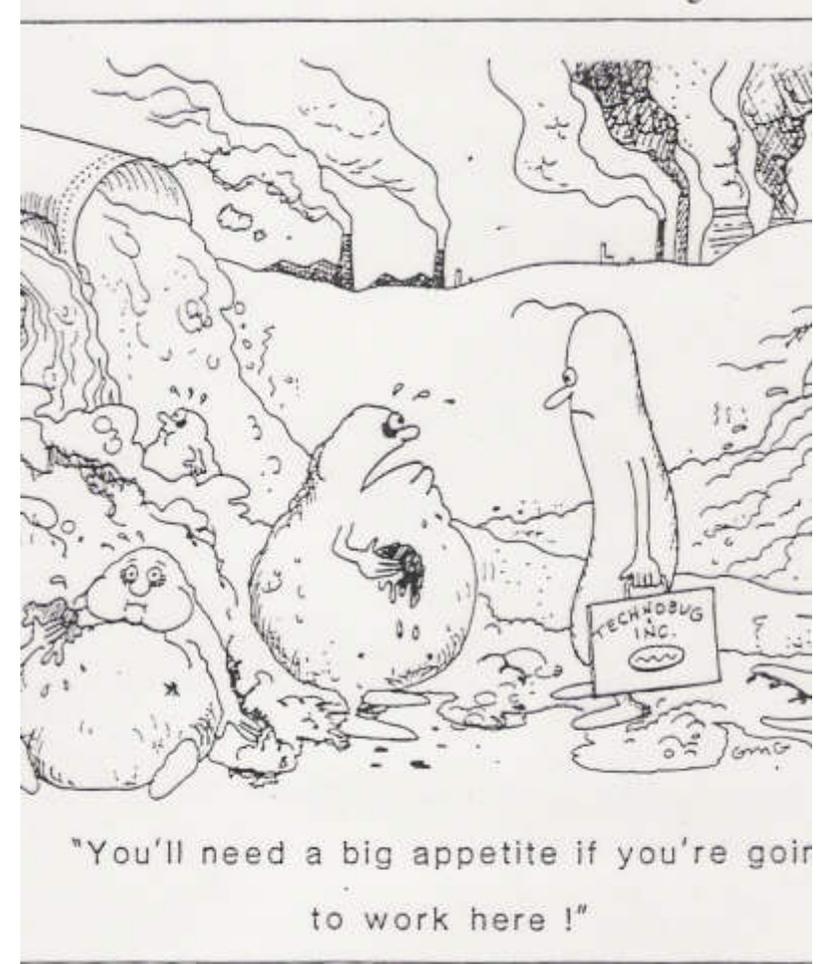
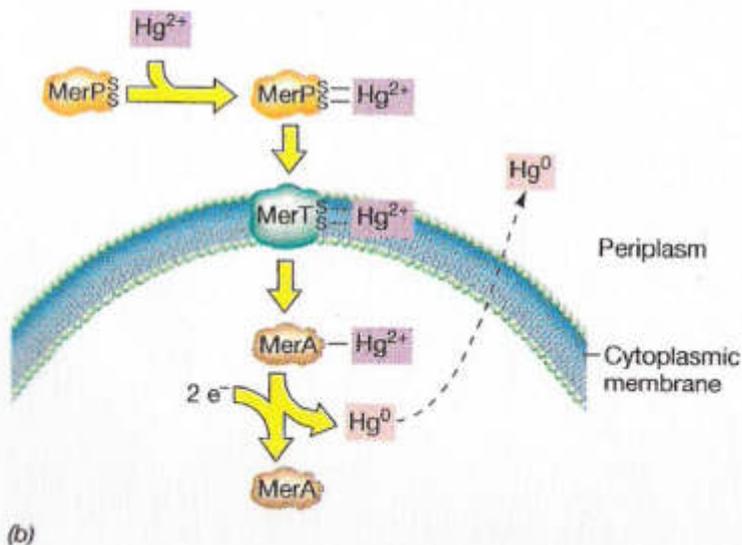
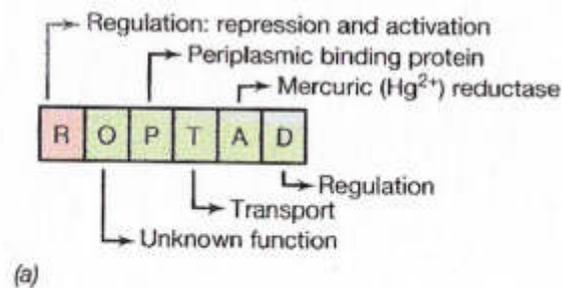


(*) Gli *endocrine disruptors* (distruttori endocrini) sono: «agenti esogeni che interferiscono con produzione, rilascio, trasporto, metabolizzazione, legame, azione o eliminazione di ormoni naturali nell'organismo, responsabili del mantenimento dell'omeostasi e della regolazione dei processi riproduttivi e di sviluppo» (European Commission, 1996).

Meccanismi di resistenza alla contaminazione

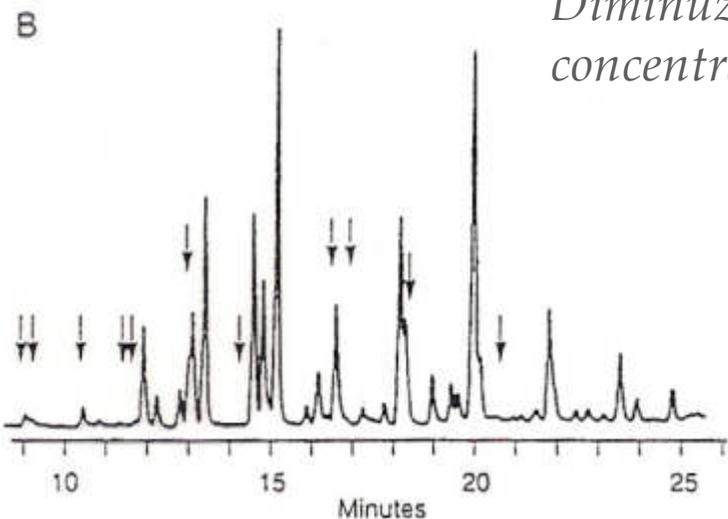
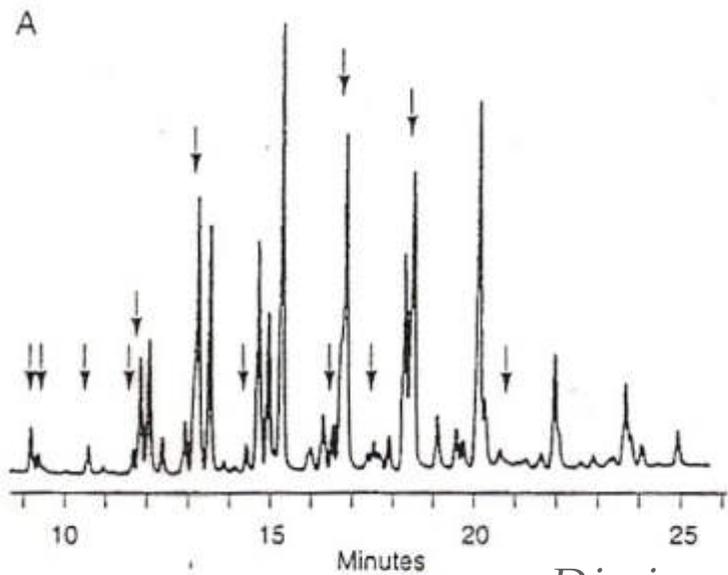
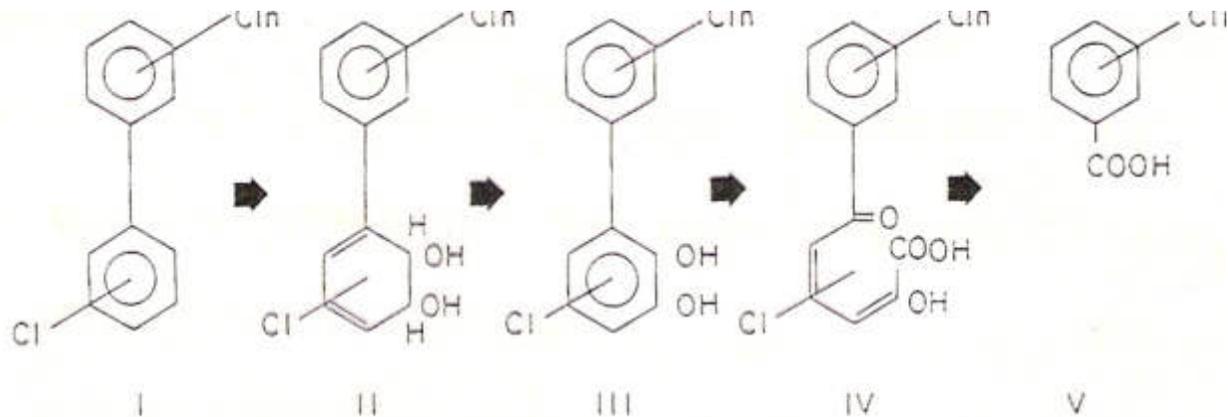
Ossidazione di forme tossiche in forme meno tossiche e meno solubili Es. batteri As(III) ossidanti con formazione di As(V)

I batteri possiedono geni per la resistenza all'As su plasmidi e su cromosomi batterici in *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* ed in *Mycobacterium tuberculosis*.



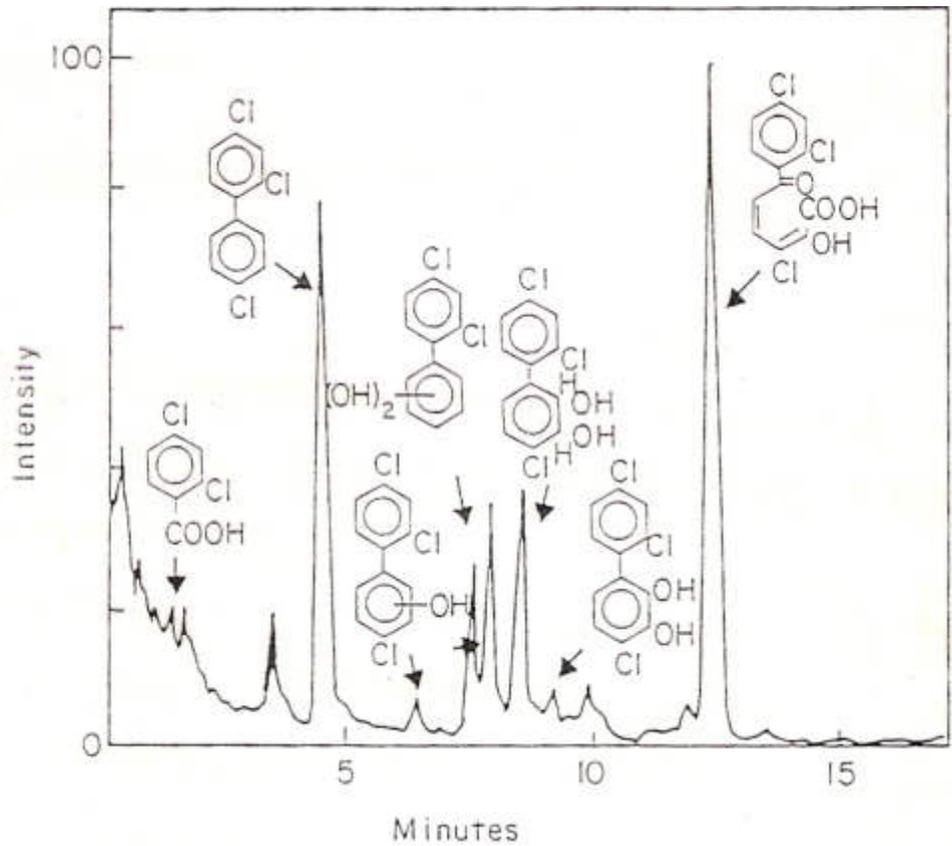
Alcuni generi batterici come *Sphingomonas*, *Mycobacterium*, e *Pseudomonas* mostrano un'alta capacità di degradare gli IPA, utilizzandoli come unica fonte di carbonio e di energia, per mezzo degli enzimi diossigenasi.

Profili degradativi dei PCB



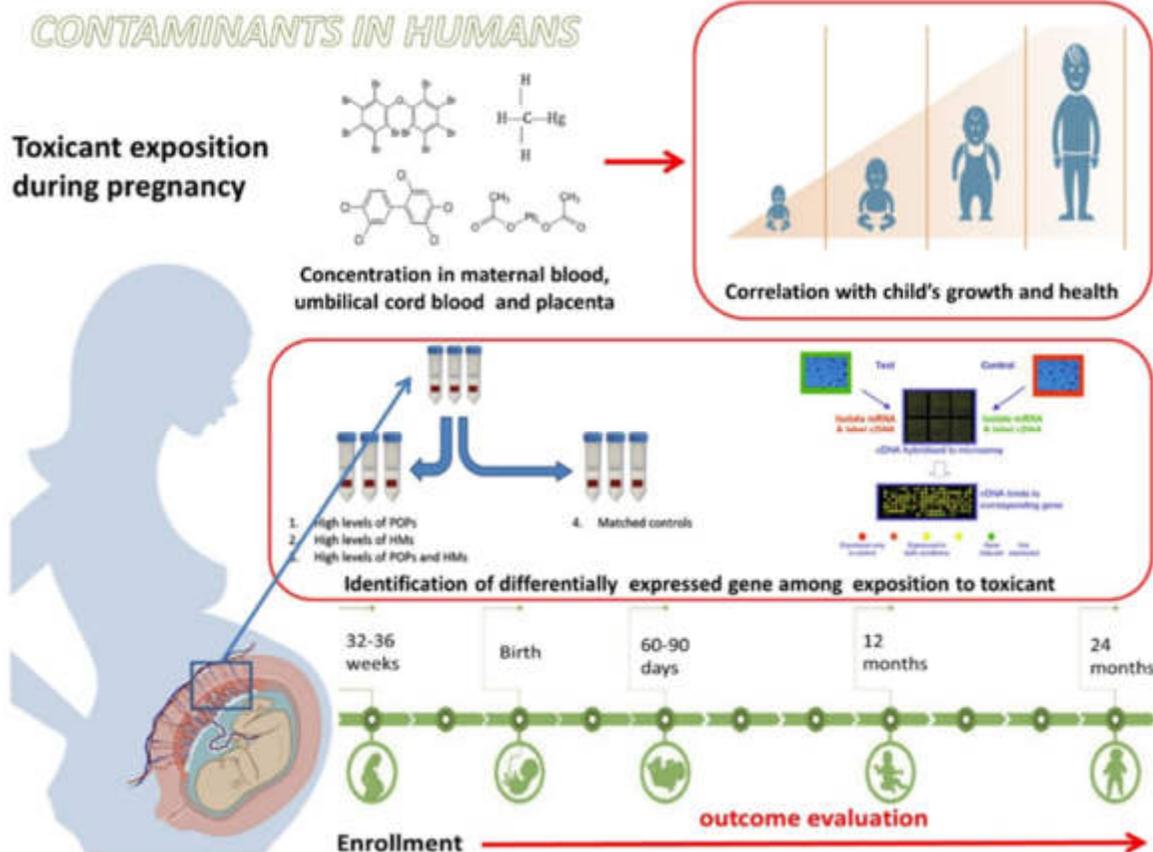
Diminuzione delle concentrazioni nel sito

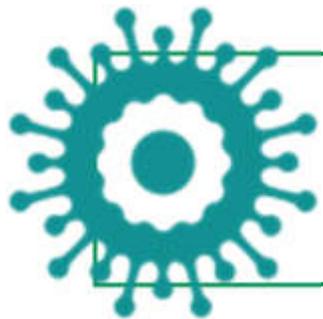
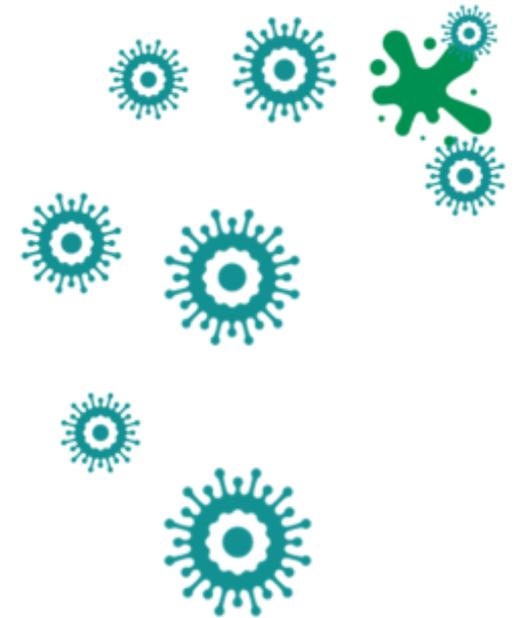
Step degradativi e profili degradativi



Effetti transgenerazionali

Gli studi epidemiologici, volti ad indagare gli effetti dei contaminanti ambientali sulla salute umana hanno verificato la teoria definita *"Intrauterine origins of health and disease susceptibility"*; molte patologie multifattoriali possono avere un'origine in utero, quando a seguito di condizioni intrauterine non ottimali – compresa l'esposizione a contaminanti ambientali – si generano cambiamenti irreversibili sul feto che possono predisporre allo sviluppo di patologie nella vita adulta.





DOMANDE?