

POSSIBILITÀ DI PREVISIONE DELLA DEGRADABILITÀ DELLE MOLECOLE ORGANICHE

A. Finizio, M. Vighi *

Sommario – La degradabilità, in modo particolare la biodegradabilità, è senz'altro uno dei processi più importanti nel caratterizzare la persistenza di una sostanza nell'ambiente e quindi il suo comportamento e destino negli ecosistemi acquatici e terrestri. Il bisogno di ottenere dei dati di persistenza facilmente interpretabili anche se approssimati è evidente soprattutto negli studi di previsione del pericolo potenziale di una sostanza in campo ecotossicologico. Saggi di degradabilità sono previsti, dalla normativa CEE, per tutte le sostanze di nuova introduzione sul mercato. Tuttavia i metodi di saggio non sempre sono di semplice esecuzione e, per le sostanze già esistenti i dati sono estremamente carenti. Quindi la possibilità di ottenere delle informazioni seppur sommarie sulla degradabilità di una sostanza a partire da uno studio della struttura chimica della molecola sembra essere molto promettente. La rata di degradazione è funzione delle rate di una serie di processi. Le correlazioni fra le rate di degradazione e parametri strutturali saranno facilitate se uno dei processi che intervengono nella degradazione rappresenta il fattore determinante. Scopo di questa rassegna è stato quello di evidenziare attraverso l'analisi della letteratura i valori ed i limiti degli approcci previsionali per la valutazione della persistenza dei composti organici.

PREDICTING DEGRADABILITY OF ORGANIC CHEMICALS

Summary – Degradability, particularly biodegradability, is one of the most important factors governing the persistence of pollutants in the environment and consequently influencing their behavior and their toxicity in aquatic and terrestrial ecosystems. The need of obtain reliable data of persistence in order to assess the environmental fate and hazard of chemicals by means of predictive approaches, is evident. Biodegradability tests are requested by the EEC directive on new chemicals. Nevertheless degradation tests are not easy to carry out and data on existing chemicals are very scarce. So, assessing the fate of chemical in the environment from the simple study of their structure would be an useful tool. Rates of degradation are a function of the rates of a series of processes. Correlation between degradation rates and structural parameters will be facilitated if one of the processes is rate determining. This review is a survey of studies dealing with relationships between structure and biodegradation of organic chemicals, to identify value and limitations of this approach.

1. INTRODUZIONE

A partire dagli ultimi trenta anni, l'inquinamento dovuto a prodotti chimici persistenti ha messo in evidenza il bisogno di ottenere dei dati sul loro comportamento ambientale, allo scopo di produrre le informazioni necessarie alle autorità legislative per decretare in materia di salvaguardia ambientale.

La maggior parte degli sforzi sono stati effettuati soprattutto nel campo della previsione degli effetti e del destino ambientale di un prodotto chimico, utilizzando semplici modelli matematici [1]. La distribuzione e la concentrazione finale (all'equilibrio) in un determinato comparto ambientale può essere prevista a

partire dalla conoscenza delle proprietà chimico-fisiche della molecola (ad es. solubilità in acqua, tensione di vapore, coefficiente di ripartizione n-ottanolo-acqua). Tuttavia una serie di fenomeni di origine ambientale possono modificare più o meno sensibilmente la concentrazione e la ripartizione finale di una sostanza in un determinato comparto ambientale rispetto alla concentrazione prevista.

Sebbene la rimozione da un comparto ambientale possa avvenire per processi abiotici come l'idrolisi, la fotolisi, l'adsorbimento su particolato organico e la volatilizzazione, la completa conversione di una sostanza organica nei suoi costituenti inorganici di base è essenzialmente dovuta alla biodegradazione di origine microbica. Questo processo, definito "degradazione ultima" porta alla formazione di CO₂, H₂O, sali inorganici, biomassa batterica e prodotti organici associati con i normali processi metabolici dei batteri.

E' da circa dieci anni che l'OECD [2] ha pubblicato le linee guida per la valutazione della suscettibilità di un prodotto alla biodegradazione. Questa linea di condotta è stata anche adottata a livello CEE come parte di pre-marketing per valutare il potenziale pericolo di un nuovo prodotto per l'uomo e per l'ambiente.

Inoltre la direttiva CEE [3] sulle sostanze pericolose, nota come VI emendamento richiede test di biodegradabilità per le sostanze utilizzate per più di una tonnellata annua, e questo dovrebbe garantire, almeno per le sostanze di nuova introduzione sul mercato, la disponibilità di dati di persistenza. Tuttavia, nonostante gli sforzi recenti di standardizzazione metodologica, i saggi di biodegradazione sono relativamente complessi. Inoltre a causa di vari tipi di problemi quali i diversi possibili endpoints (scomparsa del prodotto iniziale, BOD, degradazione ultima, ecc.), le diverse condizioni di saggio ecc., la interpretazione e comparabilità dei dati è spesso problematica.

Ne consegue che dati di persistenza praticamente utilizzabili sono molto scarsi e quindi risulta evidente l'esigenza di un approccio previsionale in grado di produrre informazioni approssimate ma facilmente interpretabili ed utilizzabili sulla persistenza, di una sostanza nell'ambiente sia per migliorare le capacità previsionali dei modelli matematici, sia per vagliare l'opportunità di inserire una determinata sostanza in una lista di priorità.

Negli ultimi anni, si è verificato un interesse crescente verso le relazioni struttura-degradabilità con particolare riferimento al fenomeno biodegradativo. La biodegradabilità di una sostanza è caratterizzata senz'altro dall'ambiente in cui si trova e dalle sue caratteristiche chimico-fisiche, che possono ad es. favorire la penetrazione all'interno della cellula oppure il migliore adattamento alla conformazione tridimensionale dell'enzima che esplica l'azione degradativa. Le relazioni tra i processi biodegradativi ed alcuni descrittori molecolari che riflettono le proprietà fisico-chimiche e caratteristiche strutturali delle so-

* Dott. Antonio Finizio, Prof. Marco Vighi – Istituto di Entomologia Agraria, Facoltà di Agraria, Università di Milano; Via Celoria 2 – 20133 Milano – tel. 02.2363439, fax 02.26680320



stanze chimiche possono senz'altro contribuire a chiarire, da un lato quali sostituenti generalmente favoriscono la biodegradazione, dall'altro a fornire delle utili informazioni sulla previsione della persistenza ambientale delle sostanze. L'importanza e l'attualità di questo approccio è anche dimostrata dall'esame della letteratura internazionale che mostra un trend in continuo aumento, dalle sporadiche pubblicazioni degli anni '60 ai numerosi lavori recenti, negli ultimi anni '80 e primi '90.

2. LE RELAZIONI QUALITATIVE TRA LA STRUTTURA E LA DEGRADABILITÀ

Le prime informazioni generali relative alle relazioni qualitative tra la struttura chimica di una molecola e la sua degradabilità sono vecchie di vari decenni e dimostrarono che anche piccoli cambiamenti di struttura possono modificare sensibilmente la suscettibilità ad un attacco microbico. Sono ben noti gli studi sui detergenti tra gli anni '50 e '60 che indicarono il comportamento estremamente differente tra le catene alchiliche lineari e ramificate nei tensioattivi. Una esauriente trattazione di questo argomento è riportata da Swisher [4].

Un fondamentale contributo è stato dato, fino agli inizi degli anni '60, da Alexander e collaboratori. Alcuni esempi sono i lavori di Alexander et Aleem [5] in cui venivano esaminati gli effetti della struttura sulla persistenza e sulla decomposizione microbica di acidi fenossicarbossilici utilizzati come erbicidi, di clorofenoli e di alcuni composti congeneri; quando si aggiunge un atomo di Cl al nucleo aromatico degli acidi fenossicarbossilici e dei fenoli alogenati rimane intatto per un più lungo periodo di tempo, soprattutto per quei composti che presentano l'alogeno in posizione meta; in questo studio si dimostra, inoltre, che la biodegradazione è funzione della lunghezza della catena sostituente. In un altro articolo [6] è analizzato il comportamento degradativo dei benzeni al variare del gruppo sostituente; mentre il Cl, il gruppo SO₃H, il gruppo NO₃ determinano una diminuzione della biodegradabilità dei composti, il gruppo COOH, ad es., favorisce tale processo. Viene inoltre confermata la recalcitranza all'attacco microbico in presenza di sostituenti in posizione meta. Hammond et Alexander [7] hanno evidenziato, che i microrganismi possono rapidamente degradare gli acidi alifatici mono e dicarbossilici mentre tutti i composti congeneri dimethyl-sostituiti analizzati sono relativamente resistenti all'attacco microbico probabilmente per un ostacolo alla β-ossidazione.

Secondo Keunemann et al. [8] i diversi approcci per la previsione della biodegradabilità possono essere riconducibili ad alcuni tipi fondamentali come schematizzato nella Tab. 1.

Negli studi di tipo qualitativo si possono distinguere dei lavori che semplicemente si limitano a classificare i composti in

biodegradabili o resistenti senza considerare una gerarchia in funzione del loro potenziale di degradazione [9].

Un secondo approccio più evoluto, sempre nel quadro degli studi qualitativi, è senz'altro quello delle relazioni d'ordine; queste relazioni si esprimono generalmente per sostanze congeneri, studiate secondo lo stesso metodo e si esprimono in ordine di biodegradabilità decrescente tra le differenti sostanze. Alcuni esempi di tali relazioni vengono riportati nello studio di Keunemann et al. in precedenza citato.

Un ulteriore contributo allo sviluppo delle relazioni struttura/biodegradabilità di tipo qualitativo è stato senz'altro dato dalle cosiddette relazioni induttive; esse rappresentano la forma di espressione qualitativa più evoluta in quanto tengono conto dell'influenza sulla biodegradabilità di una sostanza di un gran numero di parametri strutturali come il tipo di sostituente, il numero di sostituenti, il numero di anelli, lunghezza della catena lineare, eventuali ramificazioni, doppi legami e comunque in generale della complessità e della taglia della molecola. Un quadro schematico delle principali relazioni di questo tipo è riportato da Lyman et al. [10].

In conclusione, dal complesso delle conoscenze sulle relazioni qualitative tra la struttura delle molecole e la loro risposta ai processi di degradazione, è possibile dedurre alcune indicazioni generali empiriche alcune delle quali sono schematizzate nella Tab. 2. E' necessario ribadire che si tratta di osservazioni indicative e non devono essere quindi assunte come regole di validità generale.

3. RELAZIONI QUANTITATIVE

A partire dagli ultimi 10 anni si è tentato di quantificare e modellizzare il fenomeno biodegradazione soprattutto per la necessità di avere delle informazioni utili nel campo della previsione della distribuzione e del destino ambientale delle sostanze immesse nell'ambiente. L'ultimo gradino, quindi, degli studi struttura/biodegradabilità è senz'altro quello dei cosiddetti QSBR (Quantitative Structure Biodegradability Relationships); sotto questo nome vengono raggruppati tutti quei modelli matematici, analoghi agli studi QSAR (Quantitative Structure Activity Relationships) [11] ampiamente utilizzati nel campo delle previsioni della reattività di una molecola, del tipo:

$$Y = f(X_1, X_2, X_3, \dots, X_n) \quad (1)$$

dove Y rappresenta la rata di biodegradazione stimata, mentre X₁, X₂, X₃, ..., X_n rappresentano uno o più parametri chimico-fisici che possono descrivere la lipofilicità piuttosto che le caratteristiche elettroniche o steriche dei composti analizzati. Tali modelli vengono generalmente proposti sulla base dell'osservazione dei risultati di biodegradazione tra differenti molecole congeneri.

Purtroppo, i dati disponibili in letteratura sulle rate di biodegradazione sono pochi e spesso non adatti in quanto altamente dipendenti dalle condizioni sperimentali e caratterizzati da una scarsa riproducibilità. Infatti ad es. non è possibile modellizzare il comportamento di diverse sostanze con dati ottenuti in differenti condizioni, in quanto queste possono avere un ruolo nella spiegazione della varianza biodegradativa.

Tab. 1 - Differenti approcci allo studio delle relazioni struttura/biodegradabilità (da Keunemann e Vasseur [8] modificato)

Relazioni QUALITATIVE	Relazioni QUANTITATIVE
Classificazioni in biodegradabili e resistenti	Modellizzazione
Relazioni d'ordine	
Relazioni induttive	

Tab. 2 – Alcune caratteristiche molecolari che possono incrementare (+) o inibire (-) la biodegradazione. A>B significa che A è più facilmente degradabile di B

CARATTERISTICHE	EFFETTO SULLA BIODEGRADAZIONE	ESEMPI
1) Ramificazione	-	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 > \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{C} - \text{CH}_3 \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_2\text{CH}_3 \end{array}$
2) Lunghezza della catena	+	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 > \text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3$
3) Presenza di gruppi polari	+	$\text{CH}_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{NO}_2 > \text{CH}_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_3$
4) Presenza di gruppi idrolizzabili (esteri, ammidi, ecc.)	+	$\text{CH}_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{CH}_3 > \text{CH}_3 - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}_3$
5) Presenza di legami insaturi (C=C) nelle catene alifatiche	+	$\text{CH}_2 = \text{CH}_2 > \text{CH}_3 - \text{CH}_3$
6) Presenza di doppi legami N=N	-	$\text{CH}_3 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_3 > \text{CH}_3 - \text{N} = \text{N} - \text{CH}_3$
7) Numero di sostituenti nelle catene alifatiche	-	$\text{NH}_2 - \text{CH}_2 - \text{COOH} > \text{NH}_2 - \text{CH}_3$
8) Numero di anelli nelle molecole aromatiche policicliche	-	
9) Numero di alogeni su composti aromatici	-	
10) Presenza di gruppi alchilici polialogenati	-	$\text{Cl} - \text{CH}(\text{Cl}) - \text{R} > \text{Cl} - \text{C}(\text{Cl})_2 - \text{R}$
11) Sostituenti aromatici in posizione para, rispetto ad orto e meta	+	
12) Presenza di nuclei N-eteroaromatici (in particolare con legame N-N)	-	
13) Presenza di più di un Metile sullo stesso atomo di C	-	$\text{H} - \text{C}(\text{CH}_3) - \text{H} > \text{CH}_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{R}$
14) Presenza di C quaternari	-	$\text{CH}_3 - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{H})_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_3 > \text{CH}_3 - \text{C}(\text{CH}_3)_2 - \text{CH}_3$
15) Aumento della lipofilia $\log K_{ow} > 6$	-	

In molti QSBR c'è la tendenza a curare particolarmente la scelta dei descrittori molecolari piuttosto che migliorare la qualità dei dati di biodegradazione utilizzati.

3.1 Descrittori Molecolari

L'approccio usuale negli studi di tipo quantitativo è quello di

correlare i dati sulle cinetiche di biodegradazione con alcuni descrittori molecolari così come parametri elettronici o strutturali o in alternativa con delle proprietà fisiche dei differenti prodotti chimici.

Quale descrittore esprima la migliore correlazione possibile dipende da quali sono i processi o il processo che rappresenta il passaggio fondamentale affinché la biodegradazione avvenga.

La biodegradazione di un composto può essere determinata ad es. dalla capacità della molecola di penetrare o di essere trasportata nella cellula, oppure dalla possibilità che ha di legarsi al sito attivo di un enzima. In assenza di un meccanismo di trasporto attivo, i prodotti organici di sintesi sono probabilmente trasportati all'interno della cellula per mezzo di una diffusione passiva attraverso le membrane. Quindi, ad es., se il passaggio limitante nel processo di biodegradazione per una data sostanza dipende essenzialmente dalla sua capacità di diffondere nella cellula ci si dovrebbe aspettare di trovare una buona correlazione con il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua o con altri parametri che stimano l'idrofobicità della molecola.

Il fattore limitante nelle trasformazioni di una sostanza operate dagli enzimi può essere inoltre determinato dalla formazione di legami con il sito attivo enzimatico per mezzo di legami H o covalenti. La possibilità che tali legami avvengano dipenderà esclusivamente dalle caratteristiche elettroniche e steriche della molecola; ci aspetteremo quindi delle ottime correlazioni con l'uso di descrittori di questo tipo. I parametri comunemente utilizzati saranno brevemente descritti.

3.1.1 Parametri Lipofili

Il parametro lipofilo più comunemente usato è il coefficiente di ripartizione n-ottanolo/acqua, indicato comunemente con il simbolo P o K_{ow} .

Viene definito come il rapporto che si ottiene, in un sistema a due fasi ottanolo/acqua, tra la concentrazione nella fase ottanolo e la concentrazione in acqua:

$$K_{ow} = [A] \text{ in ottanolo} / [A] \text{ in acqua} \quad (2)$$

dove [A] rappresenta la concentrazione della sostanza A nelle due fasi dopo la ripartizione

Pertanto i valori di K_{ow} sono adimensionali. Questo parametro viene di norma espresso in forma logaritmica ($\log K_{ow}$), dato il suo ampio ambito di variabilità superiore ad otto ordini di grandezza.

Il K_{ow} negli ultimi anni ha acquistato un ruolo fondamentale nelle indagini ambientali come input per i modelli valutativi per la previsione della distribuzione delle sostanze organiche, nella previsione del bioaccumulo, nei sistemi QSAR per la previsione della tossicità, specialmente in ambiente acquatico. La valutazione di tale parametro può essere ottenuta sia attraverso metodiche sperimentali sia attraverso dei metodi di stima teorica [10].

3.1.2 Parametri Elettronici

I descrittori delle proprietà elettroniche di una molecola applicati nella ricerca di sistemi QSBR sono diversi, anche se non particolarmente numerosi. Tra questi, uno dei più frequentemente utilizzati è la costante di dissociazione acida K_a .

Per una sostanza organica dissociata, che può essere indicata come HA, K_a è definita dalla seguente equazione:

$$K_a = [H^+][A^-] / [HA] \quad (3)$$

dove [HA] è la concentrazione della molecola indissociata e $[H^+]$ e $[A^-]$ sono le concentrazioni degli ioni derivanti dalla dissociazione. Dal momento che per acidi o basi deboli il valore

di K_a è molto piccolo, generalmente compreso tra 10^{-2} e 10^{-10} , viene utilizzata la notazione logaritmica

$$pK_a = -\log K_a \quad (4)$$

Altri descrittori delle proprietà elettroniche delle molecole sono la costante di Hammett [12] o parametri da essa derivati [13, 14, 15].

Recentemente sono stati utilizzati con successo alcuni parametri piuttosto complessi derivati dalla teoria quantitativa [16].

Infine informazioni di tipo elettronico possono essere contenute anche in indici topologici, descritti nel paragrafo seguente.

3.1.3 Parametri Sterici e Topologici

Uno tra i primi parametri sterici introdotti nei sistemi QSAR è la costante E_s elaborata da Taft [17] e riferita a frammenti molecolari. Altri parametri sterici si riferiscono più specificamente alle dimensioni spaziali della molecola, quali i volumi e le superfici di Van der Waals (V_w e A_w). Altri parametri di notevole interesse e di recente formulazione sono i cosiddetti parametri topologici. Tra questi, sono stati usati frequentemente gli indici di connettività molecolare (χ) che rappresentano una possibilità di esprimere in termini numerici la struttura della molecola [18]. Indici di connettività molecolare possono essere calcolati a diversi ordini di complessità e tenendo in conto o meno la valenza dei diversi atomi che compongono la molecola (connettività molecolare di valenza: χ^v).

In particolare, la connettività molecolare di valenza racchiude in sé informazioni sulle proprietà sia steriche che elettroniche della molecola ed è stata spesso utilizzata come descrittore molecolare di doppio significato. Un altro importante gruppo di indici topologici sono quelli derivati dalla teoria dell'informazione ed elaborati soprattutto da Basak e collaboratori [19,20]. Il significato di questi indici deve ancora essere accuratamente investigato e, in alcuni casi, non è del tutto chiaro che cosa essi descrivano realmente. Ciò nonostante essi sono empiricamente risultati uno strumento molto potente ed efficace in numerosi QSAR.

3.2 Lo Stato dell'Arte nell'Approccio QSBR

Un quadro delle conoscenze attuali relativamente allo sviluppo di Relazioni Quantitative Struttura Biodegradazione è stato presentato in due recenti rassegne bibliografiche [21, 22].

Uno schema riassuntivo dei più promettenti risultati ottenuti correlando diversi "endpoints" indici di biodegradazione (BOD, COD, rata di scomparsa, tempo di dimezzamento etc.), con diversi descrittori molecolari per alcune categorie omogenee di molecole è riportata nella Tab.3 tratta da Vasseur et al. [22].

Le principali conclusioni di questi autori sono le seguenti:

- solo poche classi di composti di struttura relativamente semplice sono state studiate con l'approccio QSBR; è necessario ampliare gli studi, specialmente a classi di sostanze più complesse, estendendo le indagini ai processi di biodegradazione ultima e non limitandosi alla degradazione primaria;
- per problemi applicativi di classificazione di nuove sostanze è auspicabile lo sviluppo di relazioni semi-quantitative basate sull'applicazione di analisi statistiche multivariate;
- un limite attuale allo sviluppo di QSBR è rappresentato dalla scarsità di conoscenze sui processi di biodegradazione.

Tab. 3 - Relazioni tra le principali classi di composti studiati e descrittori molecolari (da Vasseur et al. [22] modificata)

Descrittori	Correlazioni POSITIVE	Correlazioni NEGATIVE
Lipofilità:	Esteri Etilici degli Ac. Cloro-Fenossiacetici	Acidi, Alcoli, Chetoni Alifatici Cloro-Fenoli Ammidi, Esteri Ftalici
Elettronici: Costante di Hammett:		Fenoli, Aniline, Ammidi
Sterici: raggi di vdW		Fenoli, Aniline
Strutturali: Connettività Molecolare		Acidi, Alcoli, Alifatici Esteri Ftalici Esteri del N-3CloroFenil-Carbammati

Conclusioni non molto diverse sono quelle di Parsons e Govers [21] che indicano l'approccio QSBR come estremamente promettente ma, nello stesso tempo, ne sottolineano la capacità predittiva relativamente limitata allo stato attuale delle conoscenze.

Un approccio molto interessante per ovviare alla carenza di dati sperimentali quantitativi sulla biodegradazione è quello seguito da Boethling e Sabljic [23] che hanno operato richiedendo il parere di 22 esperti di biodegradazione relativamente al tempo approssimativo necessario per la degradazione ultima di 46 diverse molecole, appartenenti a categorie chimiche molto eterogenee, scelte tra le sostanze di interesse prioritario dall'U.S. Environmental Protection Agency. Mediante questa indagine, paragonabile alla tecnica Delphi, è stato possibile ottenere valori "ragionevolmente" attendibili da inserire in un sistema QSBR. La correlazione in un'equazione triparametrica, nella quale sono state introdotte come variabili indipendenti l'indice di connettività molecolare di secondo e quarto ordine (χ^2_v , χ^4_{pv}) e un parametro legato al numero di atomi di cloro, è risultata molto promettente.

Infine, per completare il quadro delle ricerche recenti nel settore QSBR, è opportuna una rassegna dei lavori presentati al IV Workshop su "QSAR in Environmental Toxicology" [24]. Egner et al. [25] propongono, per la previsione della biodegradazione di composti aromatici, due differenti modelli basati uno sulla presenza di particolari gruppi funzionali o substrutture, l'altro su proprietà elettroniche. Entrambi i modelli si sono mostrati efficaci per una suddivisione delle molecole in ampie classi (non degradabile, facilmente degradabile) ma non pienamente soddisfacenti sul piano più rigorosamente quantitativo.

Parsons et al. [26] hanno dimostrato che, nella degradazione dei PCBs, parametri in grado di descrivere la reattività e la possibilità di reazioni enzimatiche hanno un ruolo prevalente rispetto al K_{ow} , indice della capacità di superare le membrane batteriche.

Roberts [27], infine, ha individuato una eccellente correlazione tra la biodegradazione di LAS e due semplici parametri strutturali derivanti dal numero di atomi di carbonio nelle catene alchiliche.

Tutti questi lavori confermano sia l'interesse di questo approccio sia la sua utilità pratica, sia la necessità di ulteriori ricerche.

3.3 L'Applicazione ad Altri Processi di Degradazione.

L'interesse nei riguardi dell'approccio predittivo non è limitato alla biodegradazione.

Esempi significativi sono gli studi di Wolfe et al. [28] sull'idrolisi dei carbammati e quelli di Haag e Mill [29] sulla fotolisi dei coloranti azotati.

Le basi teoriche per la previsione delle rate di trasformazione chimica di contaminanti organici in ambiente acquatico sono state recentemente descritte da Macalady e Schwarzenbach [30]. Anche questo settore è stato esplorato nel IV Workshop su "QSAR in Environmental Toxicology" [24]. I processi di degradazione di varie categorie di sostanze organiche in diversi sistemi ambientali (atmosfera, ambiente acquatico, sedimenti), sono stati confrontati con indici della reattività chimica e con descrittori molecolari di vario tipo, sia mediante sistemi di correlazione multipla [31, 32] sia per mezzo di analisi multivariata [33].

Recentemente, un approccio alternativo agli studi QSBR tradizionali è stato proposto da Tremolada et al. [34], questi autori hanno indagato sulla reattività chimica in condizioni specifiche (spettrometria di massa) quale metodo per ricercare un possibile "indice di stabilità intrinseca" delle molecole, per una rapida stima della potenziale persistenza ambientale delle molecole.

4. CONCLUSIONI

L'ecotossicologia predittiva rappresenta attualmente uno dei mezzi più efficaci per impostare strategie di prevenzione per la tutela dell'ambiente nei riguardi del rischio chimico. Lo sviluppo di strumenti concettuali idonei per la previsione sia degli effetti sugli organismi viventi che della esposizione ambientale ha fornito negli ultimi anni risultati complessivamente soddisfacenti. Tuttavia uno degli aspetti più carenti è quello relativo alle conoscenze sulla persistenza dei potenziali contaminanti. Questo è dovuto sia alla inadeguatezza dei dati sperimentali sia alla relativa inefficienza attuale degli approcci previsionali. Di questi è stata sicuramente provata la potenzialità ma la capacità predittiva non è ancora paragonabile a quella raggiunta, ad es., dall'approccio QSAR in tossicità acquatica. D'altra parte l'elevato numero di molecole organiche di sintesi, introdotte ogni anno sul mercato, determina la necessità di avere, almeno come "screening" preliminare, delle indicazioni di massima sulla stabilità delle molecole, in base alla quale si possa essere in grado di valutare l'inserimento delle sostanze oggetto di studio in una lista di priorità. Allo stato attuale delle cose, sembra che, mentre gli studi di tipo qualitativo sono già in grado di produrre delle informazioni sufficienti sulla potenziale biodegradabilità delle sostanze, gli studi di tipo quantitativo, sebbene lascino intravedere delle buone potenzialità, necessitano ancora di ulteriori miglioramenti. Specie per quel che riguarda la scelta dei parametri descrittori delle cinetiche biodegradative, molti studi ad es. sono caratterizzati da una scarsa riproducibilità. Inoltre tali relazioni generalmente sono limitate a classi di composti strettamente congeneri e non esiste una relazione generale tra la biodegradazione e la struttura chimica e questo limita la loro utilità predittiva. Non esistono, infatti, esempi in cui sia stata valutata la rata di biodegradazione di

composti sconosciuti utilizzando precedenti correlazioni. Spesso, anche l'interpretazione dei dati è difficoltosa, infatti, per la stessa classe di composti sono state effettuate successive correlazioni tra le cinetiche di degradazione e parametri sterici, lipofili ed elettronici, che rendono difficile la spiegazione di un fenomeno. Malgrado questi limiti, gli studi QSBR, sembrano oggi essere abbastanza promettenti per comprendere e prevedere l'influenza della struttura chimica sulla degradazione. Sono necessari, però, dati di degradazione più attendibili e standardizzati per aumentare le capacità previsionali di questi modelli.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Mackay D. (1991) *Multimedia Environmental Models*, Lewis Publishers, Chelsea, MI
- [2] Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD) (1981) *Guidelines for Testing of Chemicals*, Paris
- [3] Council Directive 79/831/EEC (1979) *Amending for the Sixth Time Directive 67/548/EEC on the Classification, Packaging and Labelling of Dangerous Substances*. Official Journal of the European Communities L259/10
- [4] Swisher R.D. (1970) *Surfactant Biodegradation*, Marcel Dekker Inc., New York
- [5] Alexander M., Aleem M.I.H. (1961) *Effect of Chemical Structure on Microbial Decomposition of Aromatic Herbicides*. *Agricultural and Food Chemistry*, 9, 44-47
- [6] Alexander M., Lustigman B.K. (1966) *Effect of Chemical Structure on Microbial Degradation of Substituted Benzenes*, *J. Agr. Food Chem.*, 14, 410-414
- [7] Hammond M.W., Alexander M., (1972) *Effect of Chemical Structure on Microbial Degradation of Methyl-Substituted Aliphatic Acids*, *Env. Sci. Technol.*, 6, 732-735
- [8] Keunemann P., Vasseur P., Devillers J. (1990) *In W. Karcher and J. Devillers (eds). Practical Applications of Quantitative Structure Activity Relationships (QSAR) in Environmental Chemistry and Toxicology*, 343-370
- [9] Kawasaki M., (1980) *Experiences with the Test Scheme Under the Chemical Control Law of Japan: an Approach to Structure-Activity Correlations*, *Ecotoxicol. Environ. Safety*, 4, 444-454
- [10] Lyman W.J., Reel W., Rosenblatt, D.H. (1982) *Handbook of Chemical Property Estimation Methods*. Mc Graw-Hill Book Company, cap.9, 59-61
- [11] Calamari D., Vighi M. (1990) *Quantitative Structure Activity Relationships in Ecotoxicology: Value and Limitations*, In *Reviews in Environmental Toxicology* E.Hogdson editor, 4, 1-112
- [12] Hammet L.P. (1940) *Physical Organic Chemistry*, Mc Graw-Hill Book Company, New York
- [13] Jaffé H.H. (1953) *A Reexamination on the Hammet Equation*, *Chem Rev.*, 53, 191-261
- [14] Hansch C., Fujita T. (1964) *r s p Analysis: a Method for the Correlation of Biological Activity and Chemical Structure*, *J. Amer Chem. Soc.*, 86, 1616-1626
- [15] Charton M. (1981) *Electrical effect Substituent Constants for Correlations Analysis*, *Prog. Phys. Org. Chem*, 13, 119-251
- [16] Schüürmann G. (1990) *QSAR Analysis of the Acute Fish Toxicity of Organic Phosphorothionates Using Theoretically Derived Molecular Descriptors*, *Environ. Toxicol. Chem.*, 9, 417-428
- [17] Taft R. W.Jr (1953) *Polar and Steric Constant for Aliphatic and o-Benzoyl Groups from Rates of Esterification and Hydrolysis*, *J. Amer. Chem. Soc.*, 75, 4231
- [18] Kier L.B., Hall L.M. (1986) *Molecular Connectivity in Structure-Activity Analysis Research Studies*, Press Ltd., Utworth
- [19] Basak S.C., Magnuson V.R.R., Niemi G.J., Regal R.R. (1988) *Determining Structural Similarity of Chemicals Using Graph-Theoretic Indices*, *Discrete Applied Mathematics*, 19, 17-44
- [20] Basak S.C., Magnuson V.R., Niemi G.J., Regal R.R., Veith. G.D. (1986) *Topological Indices: Their Nature, Mutual Relatedness, and Applications in Mathematical Modelling in Science and Technology*, *Proceedings of the Fifth ICMM (Avula X.J.R., Leitmann G., Mole C.D. and Rodins E.Y. eds)*, Pergamon Press
- [21] Parsons J.R., Govers H.A.J. (1990) *Quantitative Structure-Activity Relationships for Biodegradation* *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 19, 212-227
- [22] Vasseur P., Keunemann P., Devillers J. (1992) *Quantitative Structure Biodegradability Relationships for Predicting Purpose*, In stampa su *Chemicals Exposure Prediction*, D. Calamari (ed.), Lewis Publisher, Chelsea, MI
- [23] Boethling R.S., Sabljic A. (1989) *Screening-Level Model for aerobic Biodegradability Based on a Survey of Expert Knowledge*, *Environ. Sci. Technol.*, 23, 672-679
- [24] Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds) (1991) *QSAR in Environmental Toxicology IV* Elsevier
- [25] Degner P., Nendza M. Klein W. (1991) *Predictive QSAR Models for Estimating Biodegradation of Aromatic Compounds*, In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds). *QSAR in Environmental Toxicology IV*. Elsevier
- [26] Parsons J.R., Commandeur L.C.M., van Eyseren H.E., Govers H.A.J. (1991) *QSAR and PARs for Biodegradation of PCB*. In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds); *QSAR in Environmental Toxicology IV*, Elsevier
- [27] Roberts D.W. (1991) *Application of QSAR to Biodegradation of Linear Alkylbenzene Sulphonate (LAS) isomers and Homologues*. In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds); *QSAR in Environmental Toxicology IV*, Elsevier
- [28] Wolfe N.L., Zepp R.G., Paris D.F. (1978) *Use of Structure-Reactivity Relationship to Estimate Hydrolytic Persistence of Carbamate pesticides*, *Water Res.*, 12, 561-563
- [29] Haag W.R., Mill T. (1987) *Direct and Indirect Photolysis of Water-Soluble Azoydes: Kinetic Measurement and Structure-Activity Relationships*, *Environ. Toxicol. Chem.*, 6, 359-369
- [30] Maclady D., Swarzenbach R. (1992) *Prediction of Chemical Transformation Rates of Organic Pollutants in Aquatic Systems*. In stampa su *Chemicals Exposure Prediction*, D. Calamari (ed.); Lewis Publisher, Chelsea, MI
- [31] Muller M., Klein W. (1991) *Estimating Atmospheric Degradation by SARs*, In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds); *QSAR in Environmental Toxicology IV*, Elsevier
- [32] Tratnyek P.G., Hoigné J., Zeyer J., Swarzenbach R.P. (1991) *QSAR Analysis of oxidation and Reduction Rates of Environmental organic Pollutants in Model Systems*, In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds); *QSAR in Environmental Toxicology IV*, Elsevier
- [33] Tosato M.L., Chiorboli C., Eriksson L., Jonsson J. (1991) *Multivariate Modelling of the Rate Constant of the Gas-phase Reaction of haloalkanes with the Hydroxyl Radical*. In Hermens J.L., Opperhuizen A. (eds). *QSAR in Environmental Toxicology IV*, Elsevier
- [34] Tremolada P., Di Guardo A., Calamari D., Davoli E., Fanelli R. (1992) *Ipotesi della Persistenza delle Molecole Organiche per Mezzo della Spettrometria di Massa*. *Ingegneria Ambientale*, 1, S

CURRICULA

Antonio Finizio – Laureato a Portici in Scienze Agrarie nel 1989, nello stesso anno è entrato come Dottorando di Ricerca presso l'Istituto di Entomologia Agraria di Milano dove collabora al Gruppo di Ecotossicologia. Si occupa in particolare della previsione degli effetti e della distribuzione ambientale degli antiparassitari nonché della stima di parametri e descrittori molecolari da utilizzare come input nei modelli previsionali. In questo campo è autore di diverse pubblicazioni su riviste nazionali ed internazionali

Marco Vighi – Laureato in Scienze Biologiche nel 1969, è entrato nel 1970, come ricercatore, all'Istituto di Ricerca sulle Acque del Consiglio Nazionale di Ricerca. Dal 1983 è professore associato presso la Facoltà di Agraria dell'Università degli Studi di Milano. La sua attività di ricerca è stata sempre volta allo studio di problemi di contaminazione ambientale ed ecotossicologia. Recentemente si è occupato soprattutto di sistemi previsionali per la valutazione sia degli effetti che della distribuzione e del destino ambientale dei microinquinanti organici con particolare riferimento ai pesticidi. È autore di oltre 80 pubblicazioni scientifiche e di un libro di ecotossicologia. È stato ed è attualmente membro di numerose commissioni e gruppi di lavoro internazionali su problemi di contaminazione ambientale nell'ambito della CEE, della FAO, dell'OCSE dell'OMS nonché di varie associazioni ed organizzazioni scientifiche.

