

Experimentální a aplikovaná toxikologie a ekotoxikologie

Ekotoxikologické databáze a predikční modely

Zuzana Toušová

Proč je důležité umět dohledat či predikovat (eko)toxicitu látek?

- Můžeme tak **ušetřit spoustu času a prostředků** vynaložených na zbytečné testování
- Získáme představu o **dostupnosti ekotoxikologických dat** k dané látce pro jednotlivé taxony
- Získáme představu o **toxicitě dané látky pro jednotlivé taxony**
- Můžeme snáze **plánovat budoucí experiment/projekty**
- Můžeme získat data pro **posouzení ekologického rizika** jednotlivých látek nebo pro **tvorbu ekotoxikologických modelů** jako např. SSD (Species Sensitivity Distribution models = Modelů rozložení citlivosti druhů)

Kde lze dohledat existující experimentální (eko)toxikologická data?

- recenzované vědecké články
- dokumenty vydané regulačními orgány vlád a mezinárodních organizací (OECD)
- soukromý sektor - nejsou volně přístupná
- **veřejně dostupné ekotoxikologické databáze**

Ekotoxikologické databáze

- **Pubchem**
- **ECOTOX (US EPA)** <https://cfpub.epa.gov/ecotox/>; <http://www.epa.gov/iris/>
- ECHA <http://echa.europa.eu>
- IUCLID 6 (ECHA) <https://iuclid6.echa.europa.eu/>
- PAN Pesticide Database (PAN North America); <http://www.pesticideinfo.org/>
- **PPDB (University of Hertfordshire)** <http://sitem.herts.ac.uk/aeru/ppdb/en/>
- EFSA <https://www.efsa.europa.eu/>
- <https://www.efsa.europa.eu/en/data/chemical-hazards-data>
- ETOX (UBA) <http://webetox.uba.de/webETOX/public/download/file.do?id=4> - links to other relevant web pages
- <https://iutox.org/tox-resources.asp> - links to other relevant web pages
- <http://www.echemportal.org/>
- <https://www.echemportal.org/echemportal/page.action?pageID=9>
- <https://toxnet.nlm.nih.gov/>
- <https://envirotoxinfo.nlm.nih.gov/>
- <https://www.atsdr.cdc.gov/substances/index.asp>
- http://www.wfduk.org/UK_Environmental_Standards/stakeholder_reviews/stakeholder_review_1-2007/sr1-2007-reports/
- <http://evidence.environment-agency.gov.uk/ChemicalStandards/Home.aspx>
- <http://www.pesticideinfo.org/>
- **US EPA CompTox Dashboard** <https://comptox.epa.gov/dashboard/>
- **NORMAN Network** <https://www.norman-network.com/nds/ecotox/ecotoxIndex.php> - lowest PNECs

ECOTOX Database (US EPA)

<https://cfpub.epa.gov/ecotox/>

<https://cfpub.epa.gov/ecotox/help.cfm?sub=term-appendix>



Demonstrace vyhledávání

Permethrin – CAS - 52645-53-1

Insekticid ze skupiny pyrethroidů

Secobarbital – CAS - 76-73-3

Barbiturát – prášky na spaní

Co dělat když neexistují žádná dostupná experimentální data?

In silico predikce

- existuje mnoho různých přístupů (kvalitativní klasifikace, kvantitativní regrese, read-across)
- využití v toxikologii, farmakologii – vývoj léčivých látek (Drug Discovery)

QSAR modely - Quantitative structure–activity relationship

- biologická aktivita může být vyjádřena kvantitativně jako koncentrace látky potřebné ke vzniku biologické odezvy
- fyzikálně-chemické vlastnosti a struktury jsou vyjádřeny číselně (prediktorové proměnné) – lze mezi nimi hledat matematické vztahy, nebo kvantitativní závislosti struktury na aktivitě
- pokud je matematické vyjádření kvalitně validováno, dá se poté použít předpovědi chování nových chemických struktur

příklad

ECOSAR model (US EPA) - ECOlogical Structure-Activity Relationship Model

- jde o matematický model - klasifikuje chemické látky na základě strukturní podobnosti a podobnosti měřené toxicity pro vodní organismy
- vystaven na experimentálních datech (training data set) pro cca 111 strukturních kategorií s rozsahem od velmi malých pro velmi velké molekuly (aromatic diazoniums – neutral organics)

JEN ORGANICKÉ LÁTKY !!!

ECOSAR v2.0 (US EPA)



Demonstrace predikce modelem
ECOSAR v2.0 (US EPA)

Permethrin – CAS - 52645-53-1

Insekticid ze skupiny pyrethroidů

Secobarbital – CAS - 76-73-3

Barbiturát – prášky na spaní

ECOSAR v2.0 (US EPA)

<https://www.epa.gov/tsca-screening-tools/ecological-structure-activity-relationships-ecosar-predictive-model>

download ECOSAR v2.2(zip)

https://www.java.com/download/ie_manual.jsp

- stáhnout aplikaci a instalovat (Java)

ECOSAR v2.2 (US EPA)

CAS number

- **unique numerical identifier** assigned by the Chemical Abstracts Service (CAS) to every chemical substance described in the open scientific literature
- CASRNs are generally serial numbers, so they do not contain any information about the structures themselves

52645-53-1

SMILES code (simplified molecular-input line-entry system)

- specification in the form of a line notation for describing the structure of chemical species using short ASCII strings
- SMILES strings can be imported by most molecule editors for conversion back into two-dimensional drawings or three-dimensional models of the molecules

CC1(C(C1C(=O)OCC2=CC(=CC=C2)OC3=CC=CC=C3)C=C(Cl)Cl)C

US EPA CompTox Dashboard

<https://comptox.epa.gov/dashboard/>

- Vyhledání specifické bioaktivity – *in vitro* testování
Př. Působení Permethrinu jako agonista estrogenního receptoru?
- Fyzikálně-chemické vlastnosti látek
- Mnoho dalšího ...

DOMÁCÍ ÚKOL

Který z uvedených běžně používaných fungicidů se jeví jako nejméně problematický z hlediska akutní toxicity ve vodním prostředí?

Azoxystrobin CAS 131860-33-8 SMILES: CO/C=C(\C1=CC=CC=C1OC2=NC=NC(=C2)OC3=CC=CC=C3C#N)/C(=O)OC

Fludioxonil CAS 131341-86-1 SMILES: C1=CC(=C2C(=C1)OC(O2)(F)F)C3=CNC=C3C#N

Tebuconazole CAS 107534-96-3 SMILES: CC(C)(C)C(CCC1=CC=C(C=C1)Cl)(CN2C=NC=N2)O

Zkuste se o těchto fungicidech něco obecně dozvědět, podívejte se na Pubchem, ECOTOX Database, PPDB a NORMAN Database, využijte model ECOSAR

→ Výsledky vyhledávání a predikce modlem odevzdejte v Excelu do Odevzdáárny

→ V souboru vytvořte textové pole, kam uvedete vlastní interpretaci získaných výsledků

DOMÁCÍ ÚKOL 2

Parametry vyhledávání ekotoxicity:

Akutní toxicita LC50, EC50, IC50 (mortalita, růst, populace, ...)

Taxony: *Algae*, *Crustaceans*, *Fish*

Freshwater, Laboratory

Akutní toxicita <4d

Pozor na čistotu látky >90%

Pozor na extrémně odlehlé hodnoty – např jedna hodnota je o 2 řády jinde než ostatní - vyloučit

Vypočítejte průměr koncentrací pro jednotlivé taxony

→ Výsledky vyhledávání a predikce + vlastní interpretaci odevzdejte v Excelu do Odevzdávárny

BONUS - Diuron – CAS 330-54-1 - Vyhledejte toxicitu v ECOTOX databázi – 72h test s *Pseudokirchneriella subcapitata* – porovnejte s vlastními výsledky ze cvičení