

Pesticidi

Per pesticidi (termine generico) si intendono:

“...tutte quelle sostanze, o loro miscele, usate per prevenire, distruggere o mitigare i parassiti...”

Sono descritti come qualsiasi agente fisico, chimico o biologico in grado di eliminare parassiti animali o vegetali.

Per esercitare il controllo o la lotta nei confronti di agenti biologici responsabili di danni indiretti alla salute dell'uomo e degli animali di interesse economico o diretti alle fonti del loro nutrimento.

Uso Pesticidi

in agricoltura: quali dispositivi di controllo delle malerbe infestanti, di miglioramento delle condizioni produttive e di protezione delle derrate nelle successive fasi di conservazione:

nei confronti della salute umana: quali presidi di lotta contro vettori diretti o indiretti di malattia (molluschi, insetti, aracnidi, rettili, roditori, ecc.);

nel settore della conservazione di materiali diversi: quali sussidi incorporati in vernici, in resine ed involucri conservanti di varia natura per prevenire eventuali deperimenti da inquinanti biologici.

Pesticidi

Alghicidi: controllano la crescita delle alghe nei laghi, nei canali, nei fiumi e nelle piscine

Antimicrobici: uccidono microbi e virus

Biocidi: uccidono i microrganismi

Disinfettanti: uccidono o inattivano i microrganismi

Fungicidi: uccidono funghi e muffe. Sono chiamati anche anticrittogamici.

Fumiganti: producono gas o vapori in fabbricati o nel suolo per contrastare infestazioni

Diserbanti: uccidono semi o piante indesiderate, e sono ad azione totale o selettiva, ossia distruggono tutte le piante o impediscono la crescita solo di alcune

Pesticidi

Insetticidi: uccidono insetti e artropodi

Miticidi: (acaricidi) uccidono acari che vivono su piante e animali

Molluschicidi: uccidono conchiglie o lumache

Nematocidi: uccidono piccoli vermi, che vivono sulle radici delle piante

Ovicidi: uccidono uova di insetti o larve

Feromoni: ormoni usati per modificare il comportamento sessuale degli insetti

Repellenti: respingono qualsiasi agente infestante, compresi insetti, zanzare, uccelli

Topicidi: uccidono topi e altri roditori.

Pesticidi

Defolianti: producono la caduta delle foglie dagli alberi per facilitare il raccolto

Essiccanti: fanno seccare piante indesiderate.

Auxine, ormoni delle piante, che stimolano o inibiscono la crescita e la differenziazione dei tessuti e degli organi, la fioritura, la maturazione della frutta e l'ingrandimento delle foglie

Le **giberelline** stimolano la crescita delle piante. Sono usate per ottenere uva senza semi, per la crescita di piante nane.

Le **citochine** attive nella stimolazione della suddivisione cellulare.

Nell'orticoltura un alto tasso di auxine e un basso tasso di citochine fa crescere le radici, un alto tasso di citochine e basso tasso di auxine fa aumentare i germogli.

L' **etilene** induce maturazione della frutta e la fioritura delle piante. Un suo derivato, l'acido 2-cloroetilfosforico, induce maturazione dei pomodori, e stimola il flusso di lattice nell' albero della gomma.

Storia dei pesticidi

I primi pesticidi erano molto tossici: (Arsenico, Pb)

Nel 1939 è stato sintetizzato il DDT considerato miracoloso perchè persistente, poco costoso e inizialmente molto efficace, e sembrava non tossico .

Successivamente sono stati sintetizzati altri quali aldrin, clordano, hexaclorobenzene ecc. per combattere le specie di anopheles che sono diventati resistenti.

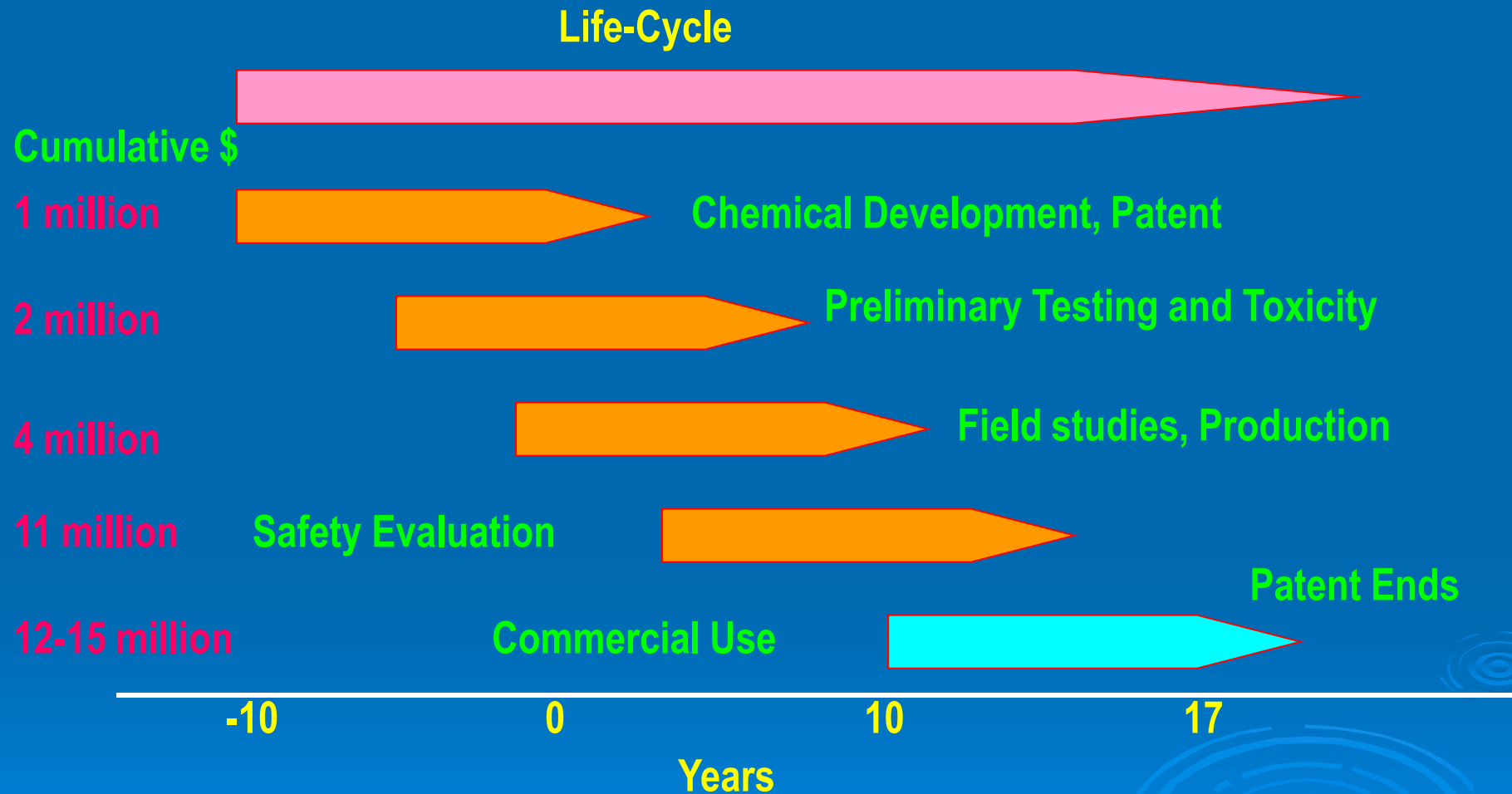
Nel 1943 gli acidi fenosiacetici

Nel 1948 sono stati sintetizzati gli organofosforici e i carbammati

Attualmente il problema della resistenza persiste, come persiste anche la malaria.

Sono sempre più numerosi i prodotti, ma anche sempre più forti i dubbi sui benefici.

Sviluppo e costi dei pesticidi



Persone esposte

Industria: Addetti alla produzione dei principi attivi e dei formulati
Addetti al trasporto e stoccaggio di antiparassitari

Agricoltura:

- a) addetti alla miscelazione e carico degli antiparassitari
- b) addetti all'applicazione e al trattamento delle colture
- c) addetti alle fasi di rientro (raccolta)

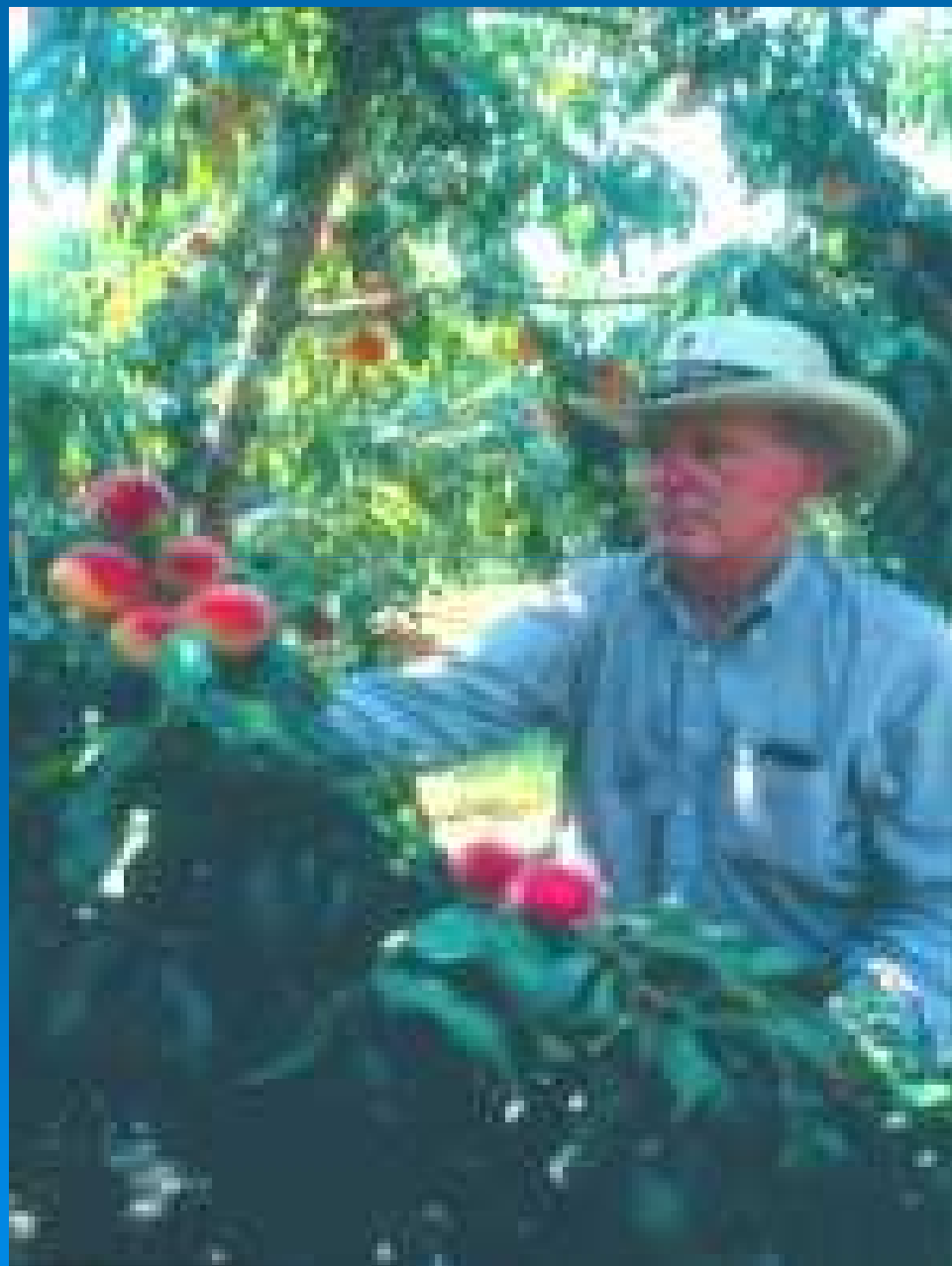
Lavoratori in ambienti confinati

- a) lavoratori nelle serre
- b) disinfestatori di locali

La popolazione generale può essere esposta attraverso l'assunzione di residui con gli alimenti e le bevande.

Un'ulteriore fonte di esposizione è rappresentata dall'inquinamento di ambienti confinati, conseguente alla dispersione nell'ambiente, da materiali trattati (legno, moquettes e suppellettili).

Persone esposte



Persone esposte



Pesticidi

Importanti benefici :

Lotta ai parassiti (malaria)

Incremento della produzione agricola

Migliore conservazione delle derrate alimentari

Importanti svantaggi:

Inquinamento dell'ambiente (animali, piante)

Rischi per la salute umana



Usi

Non solo agricoltura:

nelle foreste

trattamento del legno

produzione di tessuti, tappeti, carta

costruzione di strade, ferrovie

uso domestico



Vantaggio uso pesticidi

Stima degli effetti dei pesticidi sulla quantità di alcuni raccolti (1978)

raccolto	raccolto potenziale (t)	raccolto effettivo (t)	causa della perdita (%)		
			*	**	***
riso	715.800	378.645	10.6	9	27.5
mais	563.016	362.582	13	9.6	5.1
frumento	578.400	437.236	9.8	9.5	5.1
canna da zucchero	1.603.200	737.483	15.1	19.4	19.5
cotone	63.172	41.757	5.8	12.1	16

* erbe infestanti, ** malattie, *** insetti

GIFAP, Bulletin Volume 12, 1-10, 1986

Figura 15

Classificazione: insetticidi

Nel passato : Pb, As.

Attualmente:

Organoclorurati:

ex. DDT (diclorodifeniltricloroetano) metabolizzato in DDE, DDD, DDA.

Lindano, clordecone, esaclorobenzene, Tutti con effetti negativi sul SNC

organofosforici con tossicità variabile es. parathion si trasforma a paraoxon che interferisce con la produzione di acetilcolinesterasi con effetti neurologici. Principale vantaggio: più biodegradabili

Carbammati meno tossici e più degradabili

Insetticidi di origine vegetale: es. nicotina, piretroidi

Normativa in Italia

Suddivisione in classi:

I D.L.(50) meno di 50mg/kg es. Parathion

II D.L.(50) 50-500 mg/kg es. DDT

III D.L.(50) più di 500 mg/kg

IV rischio trascurabile

Per classi I e II rivendite speciali e patentino

I pesticidi usati in Europa sono circa 800, e per 73 di questi esistono dei limiti fissati dalle leggi europee

DDT vietato in Europa ed USA dal 1972 ma commercializzato nel resto del mondo

Nella biosfera 250.000.000 di tonnellate di prodotti organici di sintesi, tra cui 2.000.000 di tonnellate di pesticidi

In Italia 175.000 tonnellate, cioè circa 3 kg a testa

Il giro d'affari relativo ai fitofarmaci ammonta a oltre 15 miliardi di €



Secondo alcuni studi solo una piccola parte di queste sostanze (circa lo 0,1%) raggiunge il bersaglio, il resto produce effetti dannosi sia per l'ambiente che per le persone:

intossicazione dei lavoratori del settore (numerosi sono i morti, soprattutto nei paesi sottosviluppati);

morte di uccelli e insetti predatori dei parassiti;

inquinamento di fiumi, laghi e mari;

comparsa di residui tossici nei prodotti alimentari con conseguenze sulla salute dei consumatori;

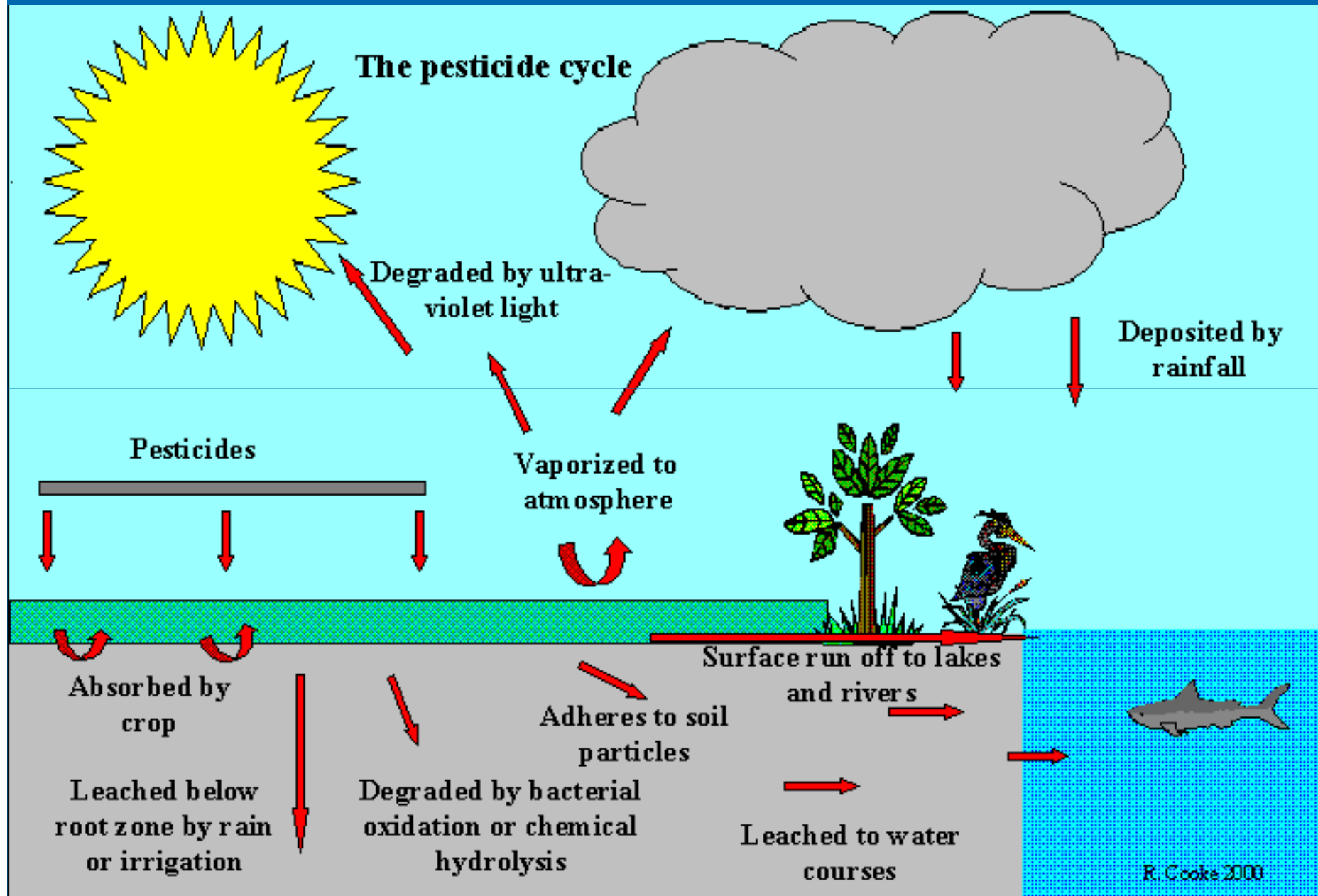
Aumento resistenze



Pesticidi e ambiente

categoria	Durata attività	Tipo di composti
Non persistenti	1 – 12 settimane	organofosforici
Moderatamente persistenti	1 – 18 mesi	Carbammati
Persistenti	2 – 5 anni	Organoclorurati
Permanenti	Degradano a residuo permanente	Contenenti Hg, Pb, As

Ciclo dei pesticidi



Tossicità selettiva

classe	composto	LD ₅₀ ratto/ LD ₅₀ mosca
organoclorurati	DDT	59
	DDD	174
	Aldrin	27
organofosforici	parathion	4
	malathion	37.7
	dimetoato	390
carbammmati	aldicarb	0.175
	zectran	0.60
	mobam	10

Intossicazione da pesticidi

Classe di pesticidi	Cane	Gatto
Rodenticidi e molluschicidi	67	58,7
Insetticidi	15,5	21,2
Erbicidi	12,5	18,7
Fungicidi	3,6	0
Pesticidi non identificati	0,74	1,25

Meccanismo d'azione

➤ **Insetticidi**

- Composti organoclorurati => interferiscono con la trasmissione assonica dell'impulso;
- composti organofosforati => inibitori diretti dell'acetilcolinesterasi;
- piretroidi=> interferiscono con la trasmissione assonica dell'impulso;
- carbamati => inibitori diretti dell'acetilcolinesterasi;
- cartap e nicotina => combinazione con il recettore colinergico.

➤ **Erbicidi**

- Derivati dell'acido fenossiacetico => alterano il metabolismo degli acidi nucleici (erbicidi auxinomimetici) e quindi provocano un'anormale crescita del vegetale; nei mammiferi la tossicità è di tipo indiretto;
- derivati del dipiridilium => alterano il trasporto elettronico nella fotosintesi e, nei mammiferi, a livello di membrana cellulare (-ROS);
- triazine, uree => inibiscono la fotosintesi e nei mammiferi causano, per lo più, danni di tipo cronico;
- dinitrofenoli => disaccoppiano le fosforilazioni ossidative.

Meccanismo d'azione

Fungicidi

Ditiocarbammati => inibiscono le sintesi lipidiche.

Rodenticidi

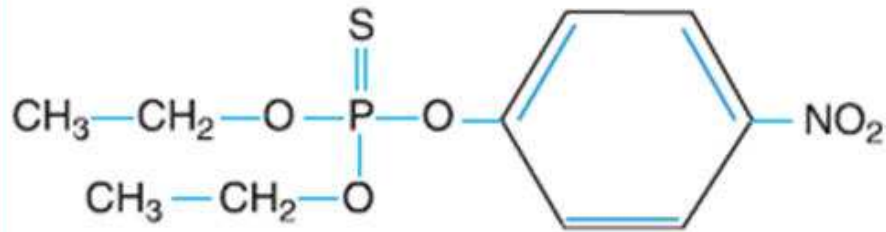
Anticoagulanti => interferiscono con il processo di coagulazione;

fluoroacetati => inibiscono il ciclo di Krebs;

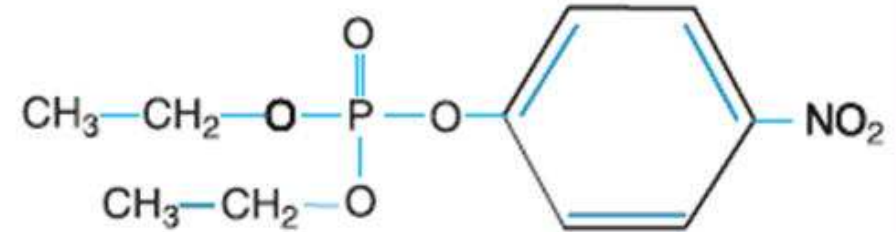
stricnina => inibisce i neuroni inibitori;

ANTU (α -naftiltiourea) => aumenta la permeabilità dei capillari polmonari.

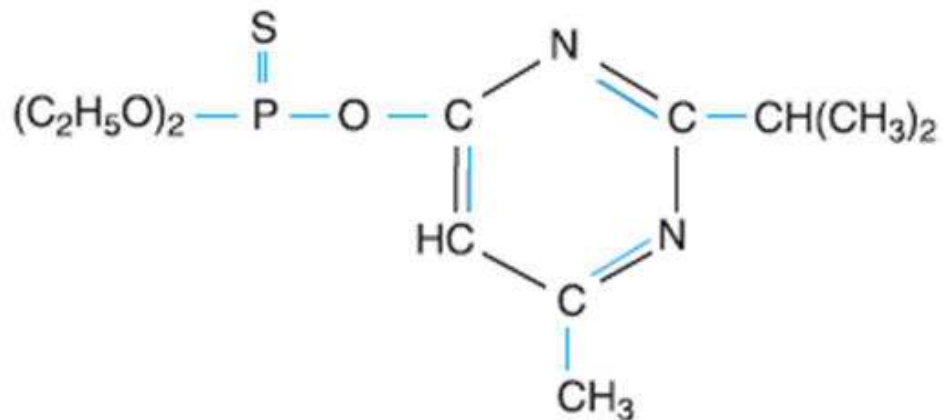
Attivazione metabolica



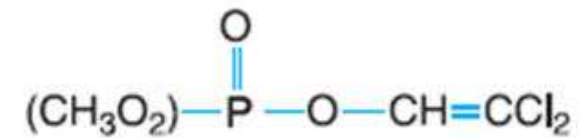
Parathion



Paraoxon

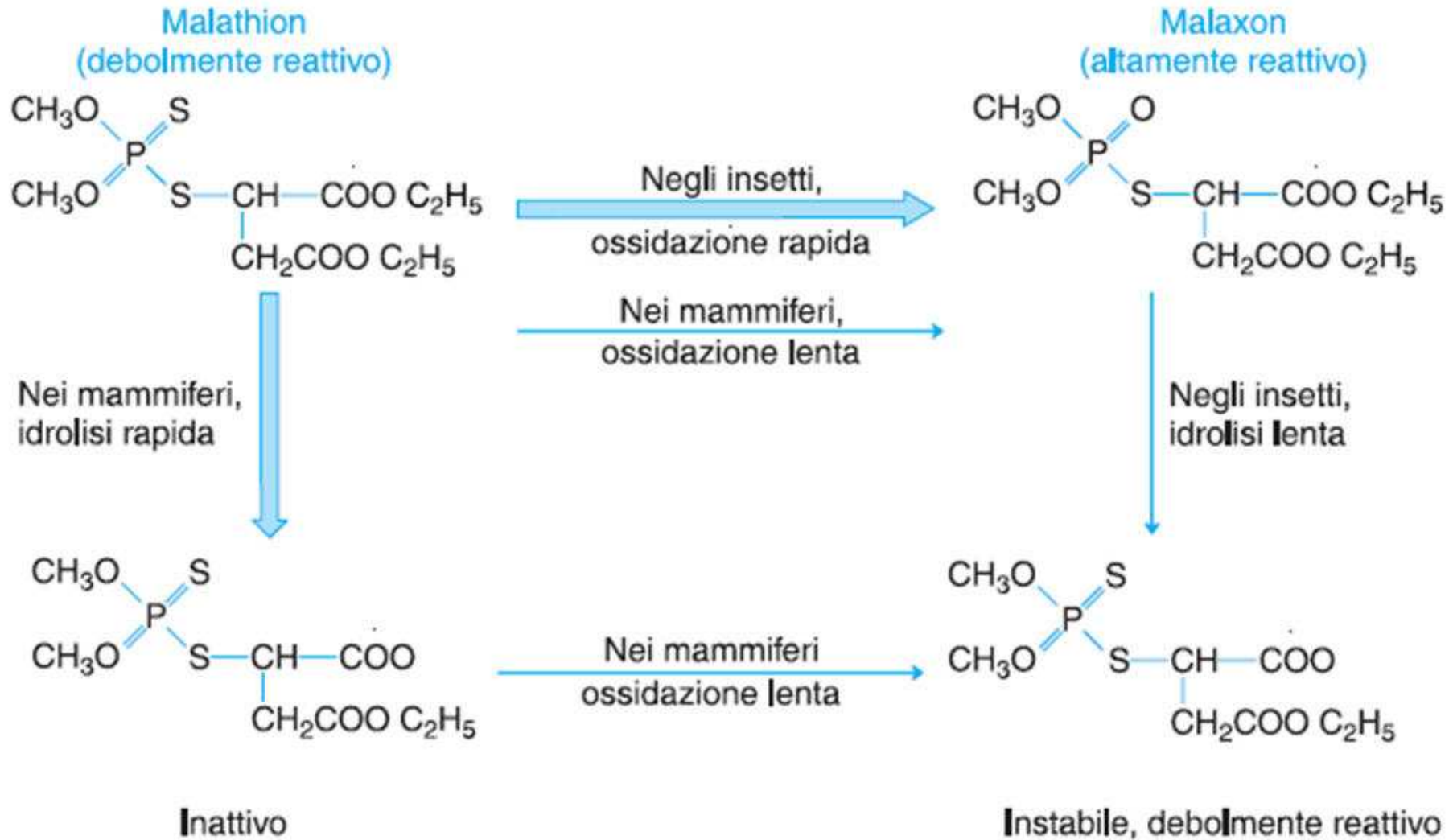


Diazinon



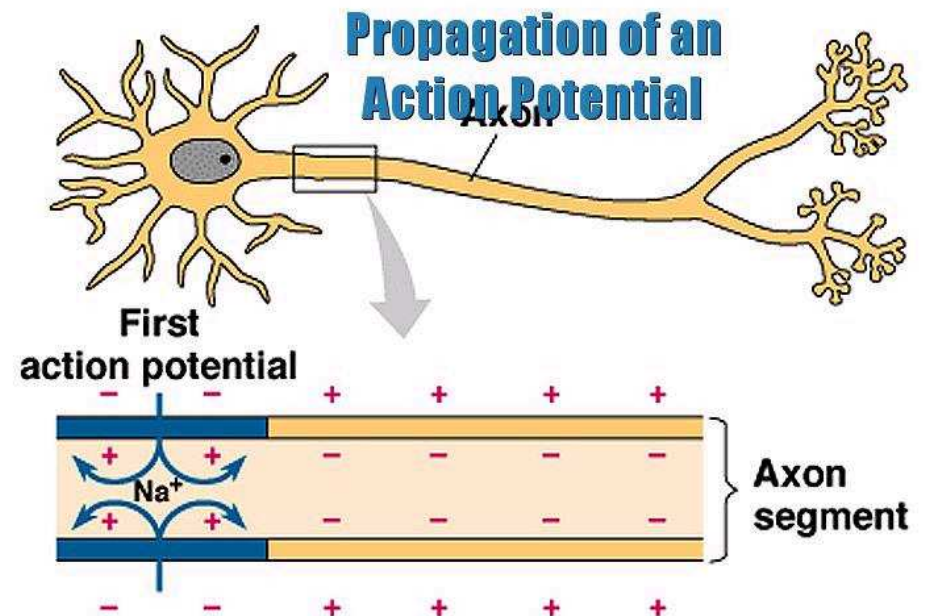
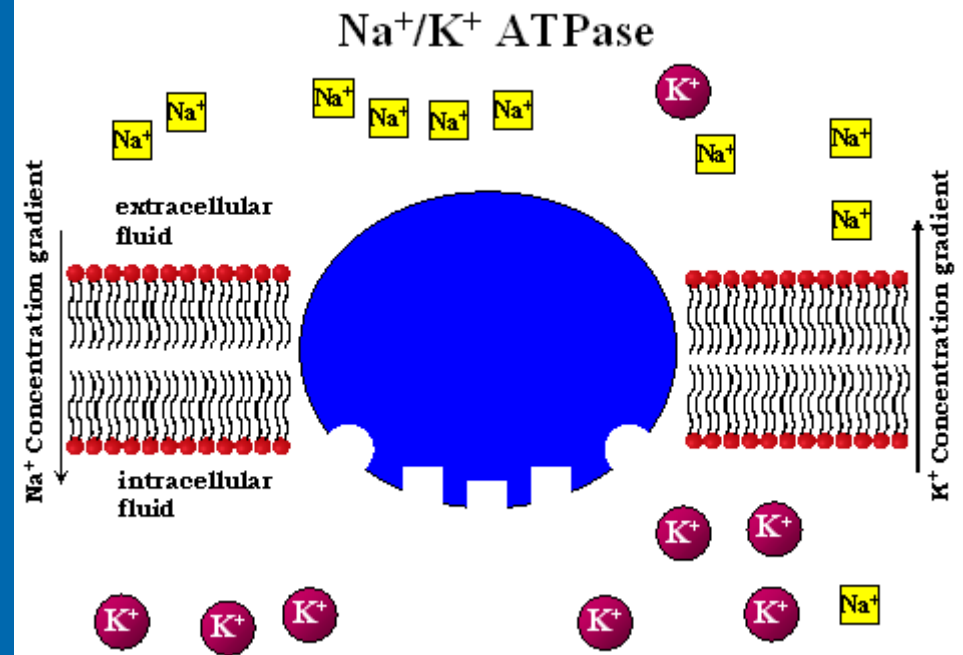
Dichlorvos

Attivazione e detossificazione



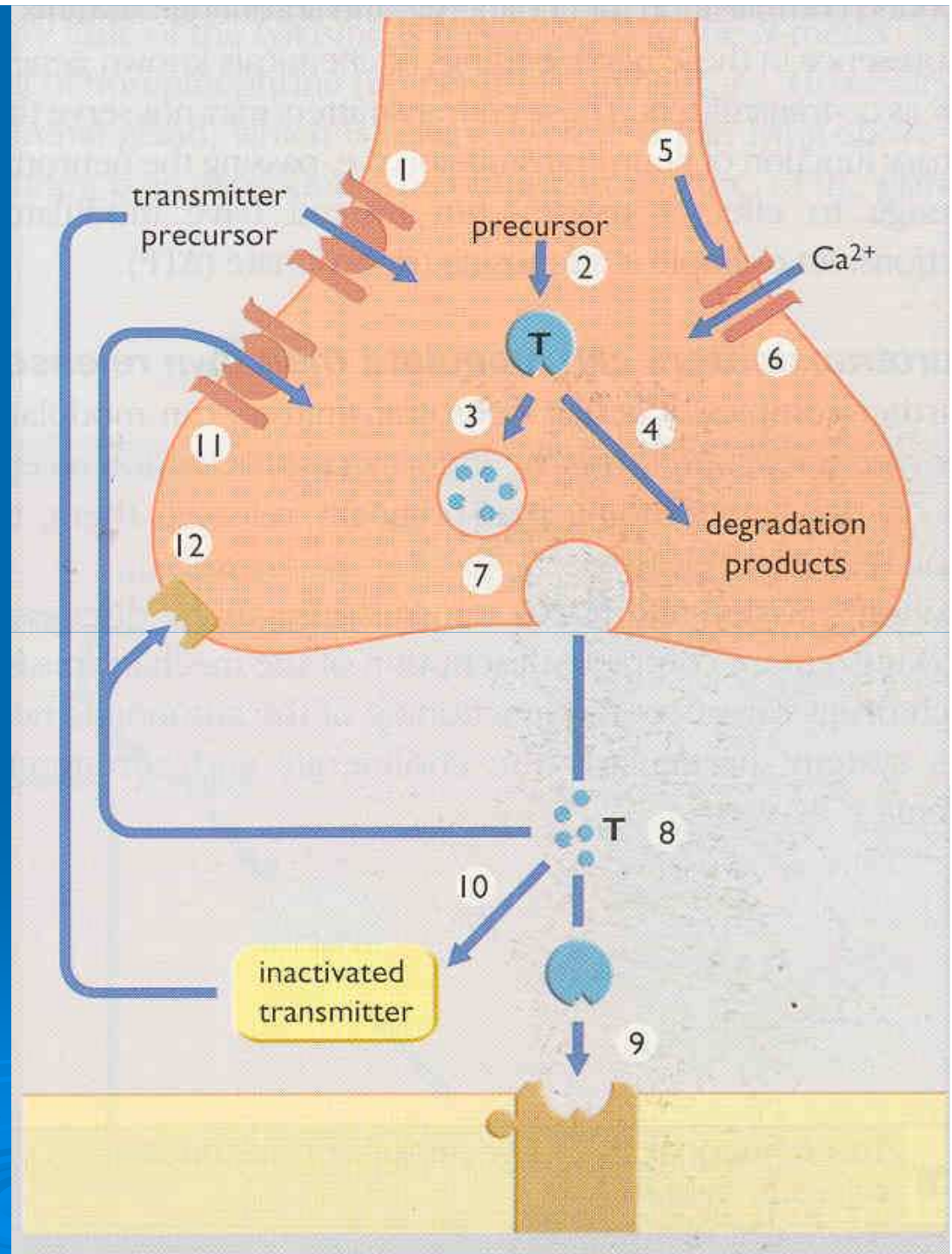
Potenziale di membrana

- ATPasi Na^+ / K^+
 - $\uparrow \text{K}^+$ intracellulare
 - $\uparrow \text{Na}^+$ extracellulare
- A riposo: aperti canali K^+
 - potenziale di membrana - 70 mV
- Depolarizzazione: aperti canali Na^+ , chiusi canali K^+
 - rapida inattivazione canali Na^+
- Ripolarizzazione
 - apertura canali K^+

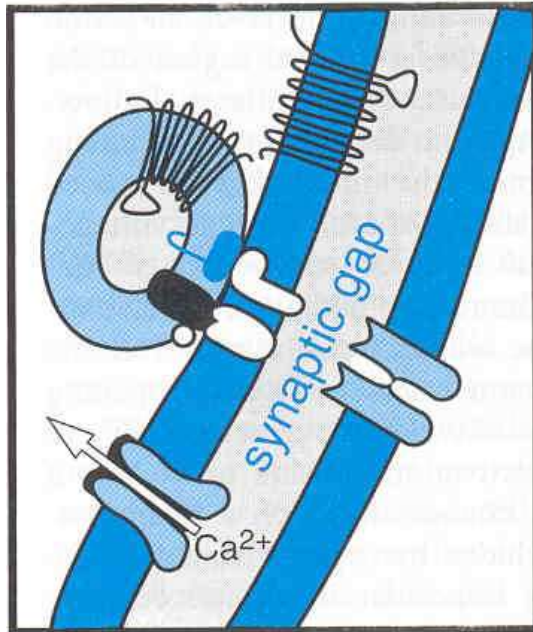


Trasmissione sinaptica

1. Captazione precursori
2. Sintesi neurotrasmettitore
3. Vescicole di deposito
4. Degradazione intraneuronale
5. Depolarizzazione
6. Ingresso ioni calcio
7. Esocitosi
8. Diffusione nello spazio sinaptico
9. Attivazione recettore postsinaptico
10. Degradazione sinaptica
11. Captazione intraneuronale
12. Attivazione autorecettori

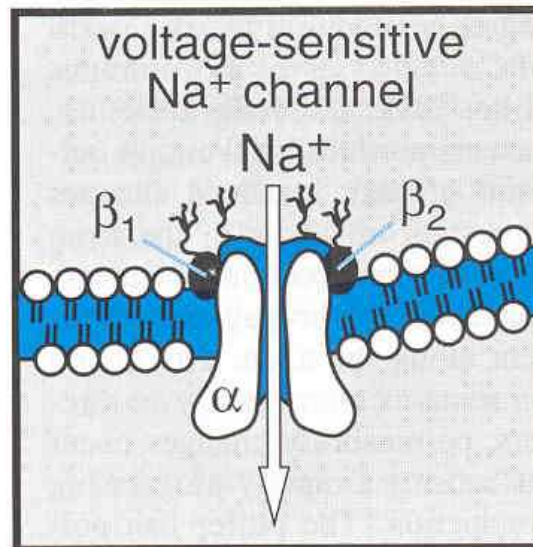


Esocitosi neurotrasmettitore



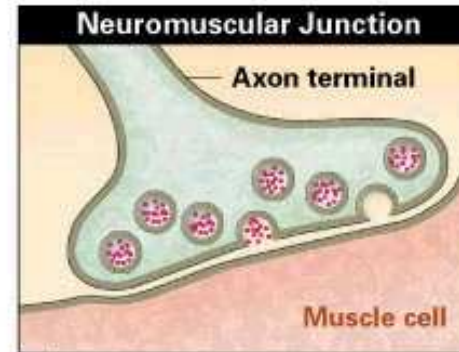
DOCKING COMPLEX

- neurexin
- syntaxin
- Rab 3
- synaptobrevin
- synaptotagmin
- nerve ending and synaptic vesicle transporters
- voltage-sensitive Ca^{2+} channel
- postsynaptic receptor-gated ion channel

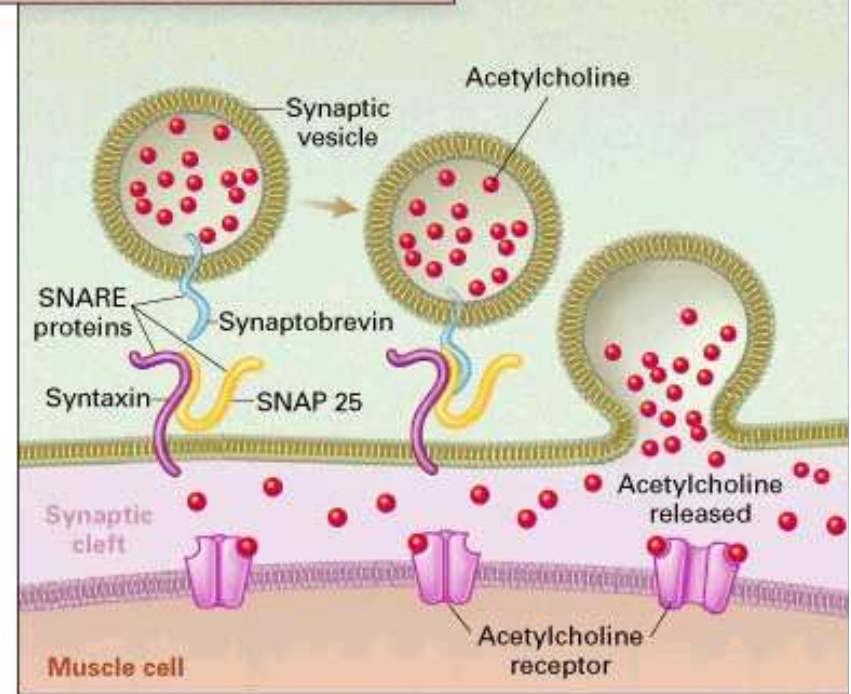


SYNAPTIC VESICLES

- excitatory transmitter
- inhibitory transmitter

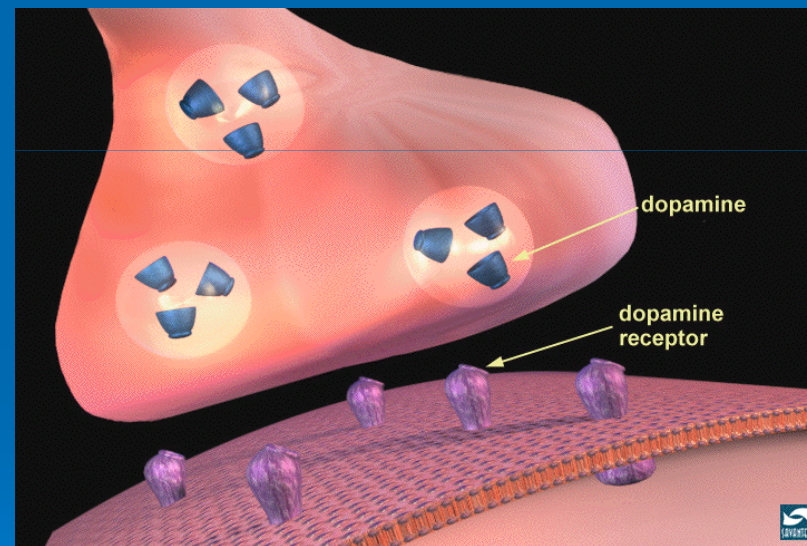


Normal Transmitter Release



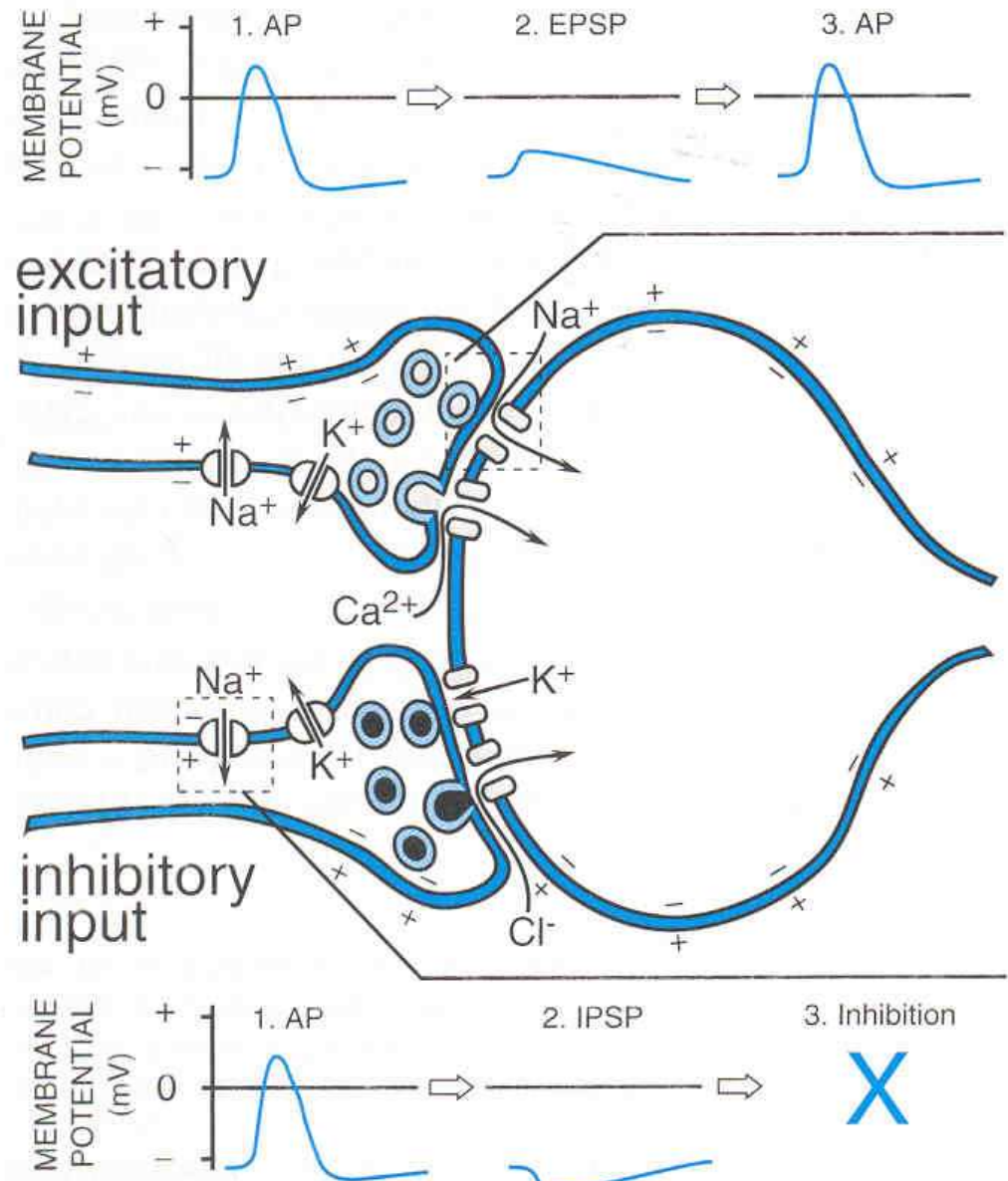
Neurotrasmettitori

- Sostanze liberate da un neurone (presinaptico) che trasmettono un segnale ad un altro neurone (post-sinaptico)
 - Effetti postsinaptici
 - Eccitatori
 - Inibitori
 - Modulazione secondi messaggeri intraneuronali

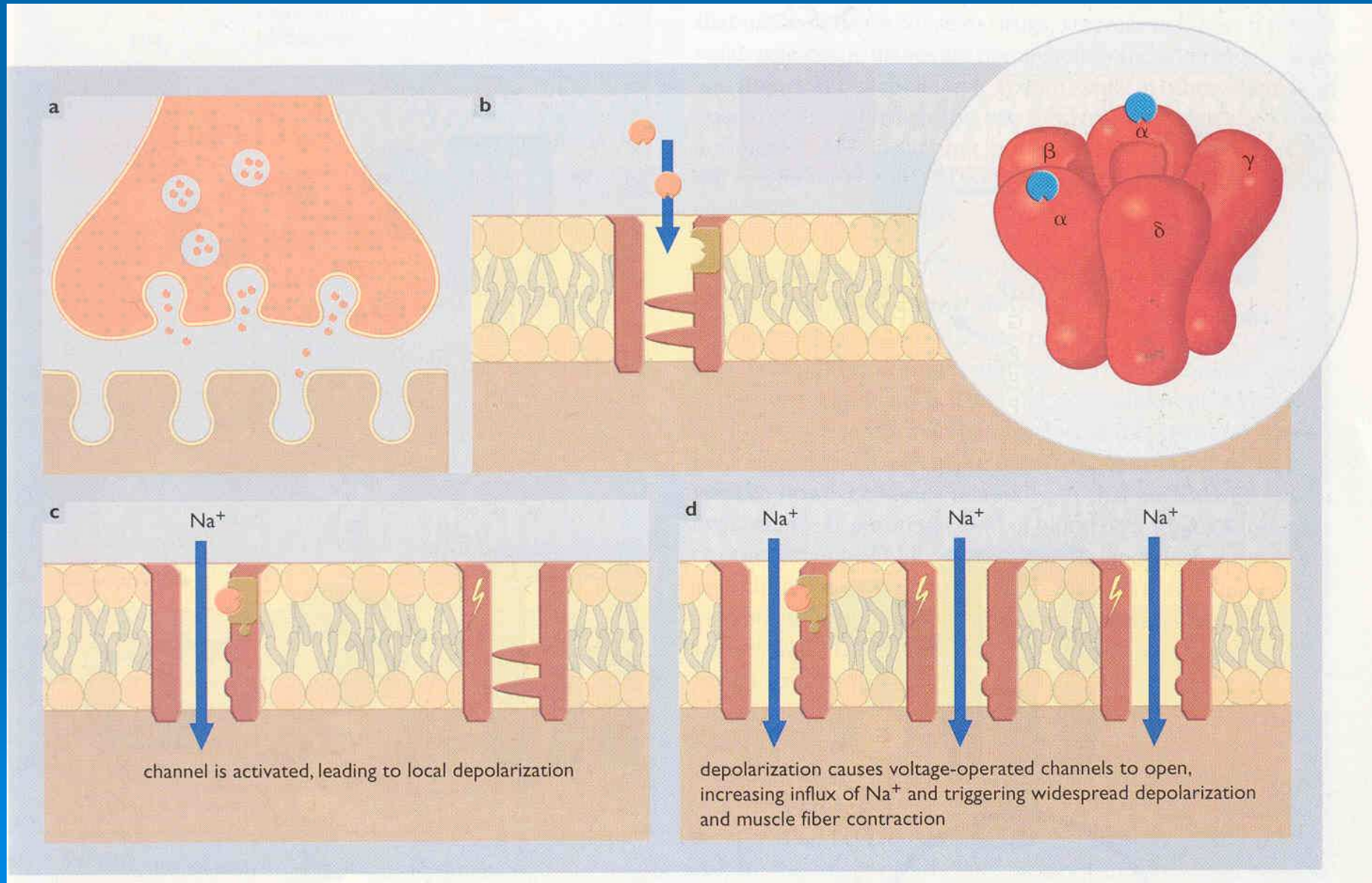


Eccitazione inibizione


- aumento conduttanza ionica
 - ingresso Na^+
 - depolarizzazione, eccitazione
 - ingresso Cl^-
 - iperpolarizzazione, inibizione
 - uscita K^+
 - iperpolarizzazione, inibizione
- riduzione conduttanza ionica
 - chiusura canale K^+
 - depolarizzazione, eccitazione



Recettore canale ionico



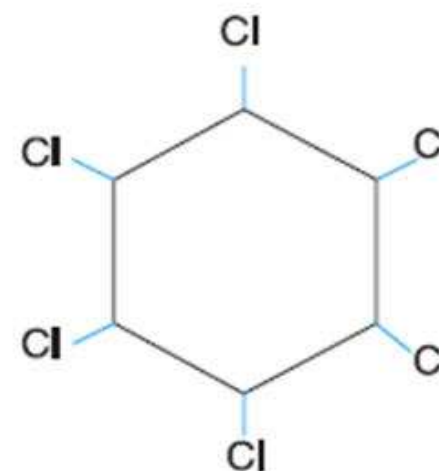
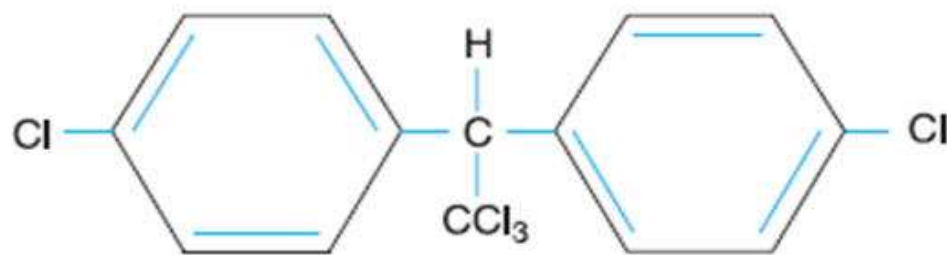
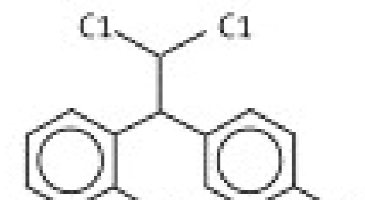
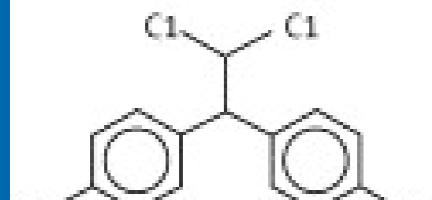
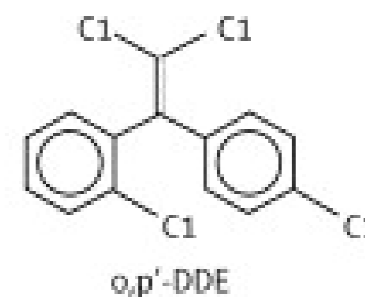
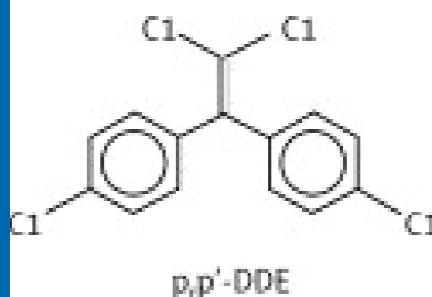
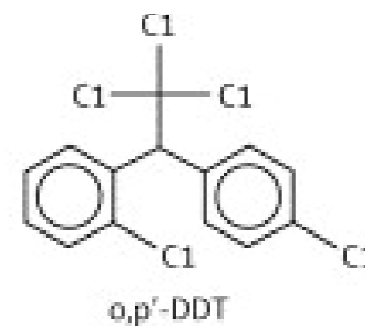
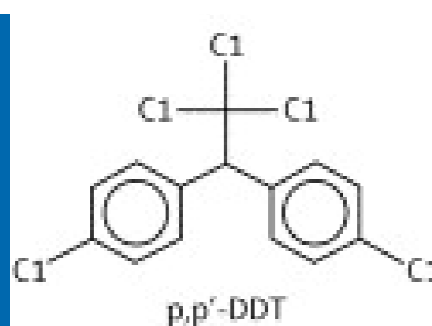
Pesticidi

- Sostanze in grado di eliminare specie viventi indesiderate o nocive
 - Tossicità selettiva
 - avvelenamenti accidentali o volontari
 - esposizione occupazionale
 - inquinamento ambientale
 - residui negli alimenti
- 

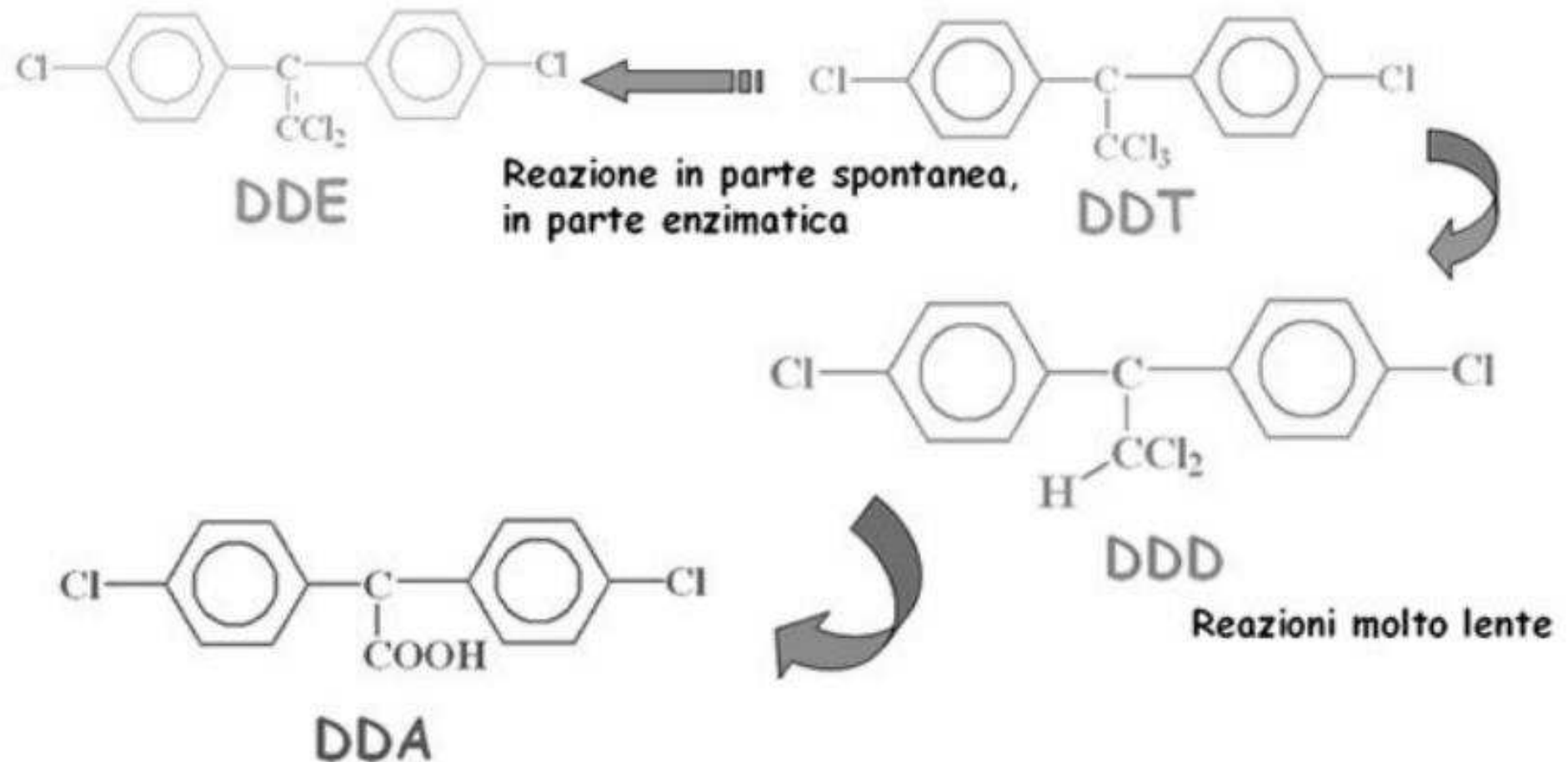
Idrocarburi clorurati

DDT

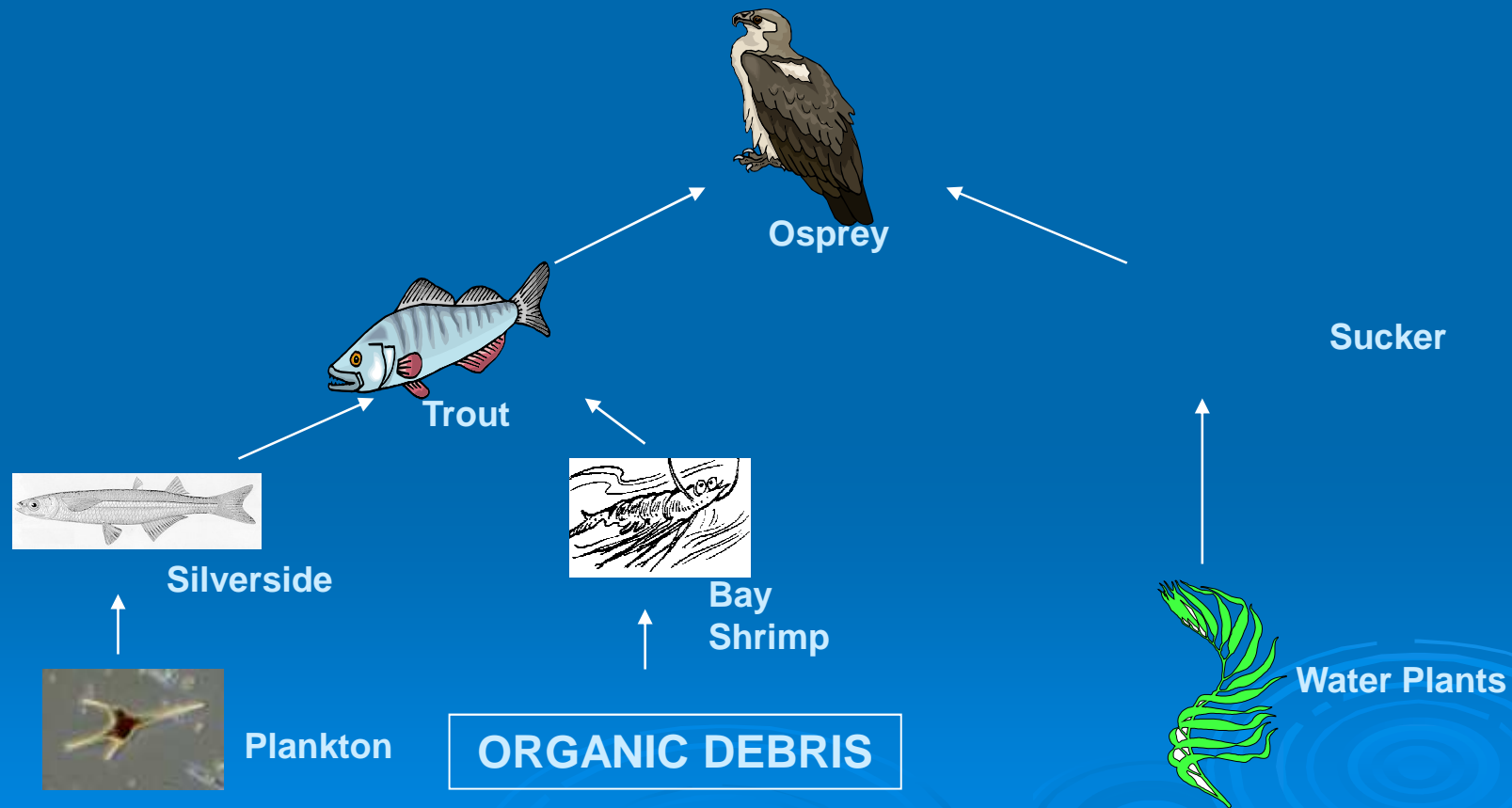
- Bioaccumulo
- Altamente lipofilo
 - accumulo in tessuto adiposo
 - lentamente metabolizzato
 - CYP450
 - emivita 6 mesi nel ratto
 - DDE emivita 7-11 anni



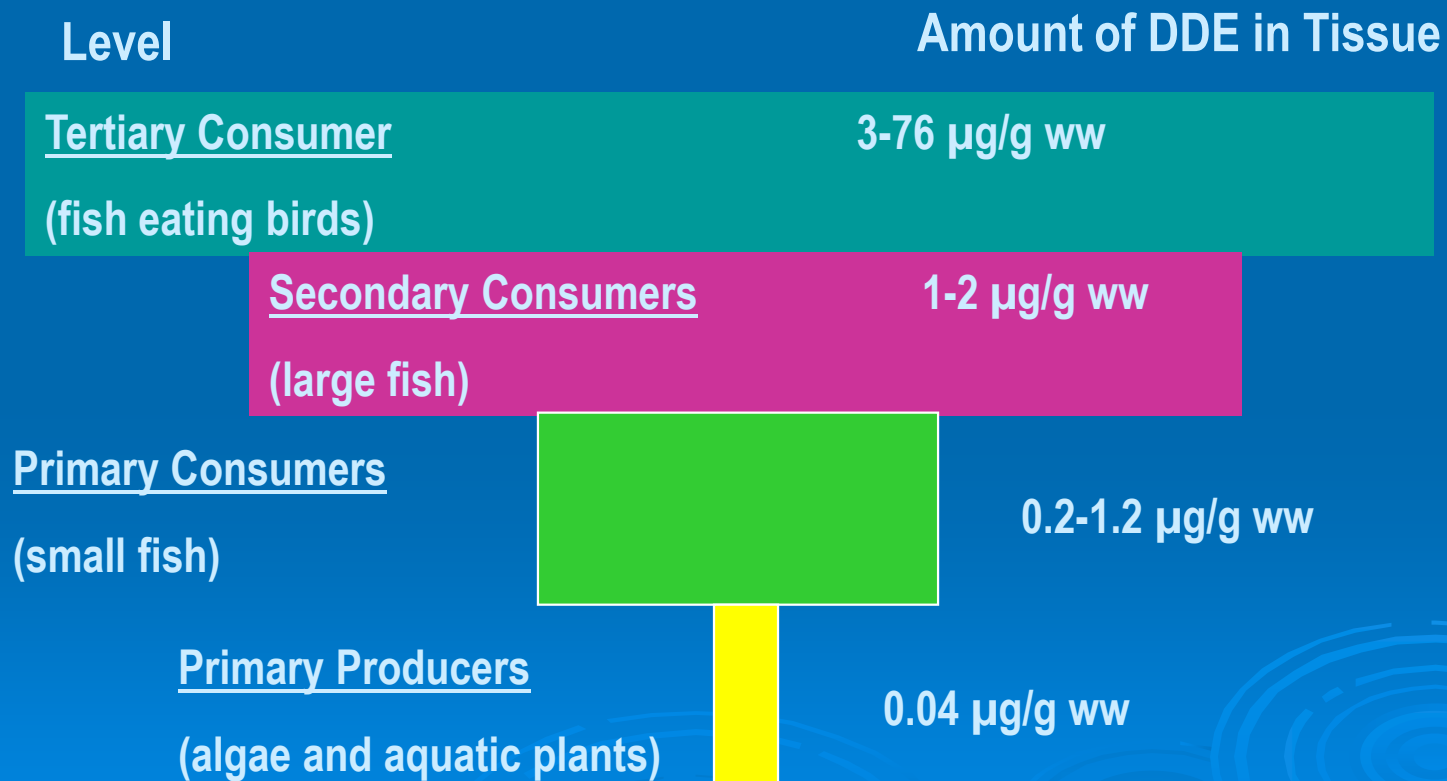
Metabolismo DDT



Food Web = A summary of the feeding relationships within an ecological community



Biomagnification of a DDE in Aquatic Environment



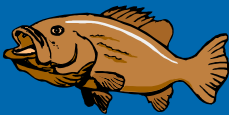
Osprey Food Web

DDE Concentration



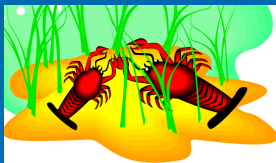
Osprey

3-76 $\mu\text{g/g}$
ww



Large Mouth Bass

1-2 $\mu\text{g/g}$ ww



Crayfish

0.2- 1.2 $\mu\text{g/g}$
ww

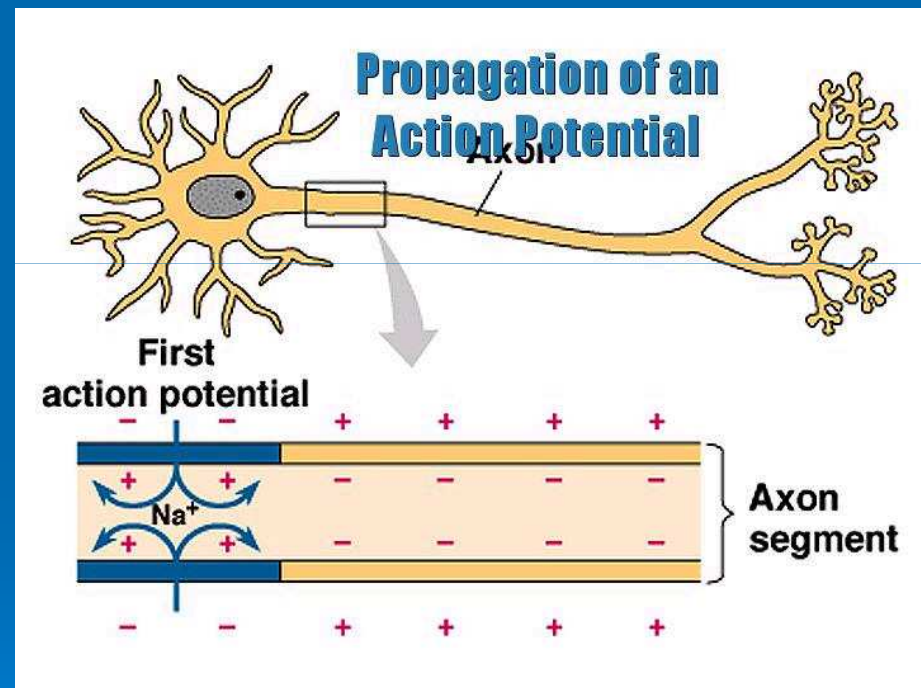


Plant material and algae

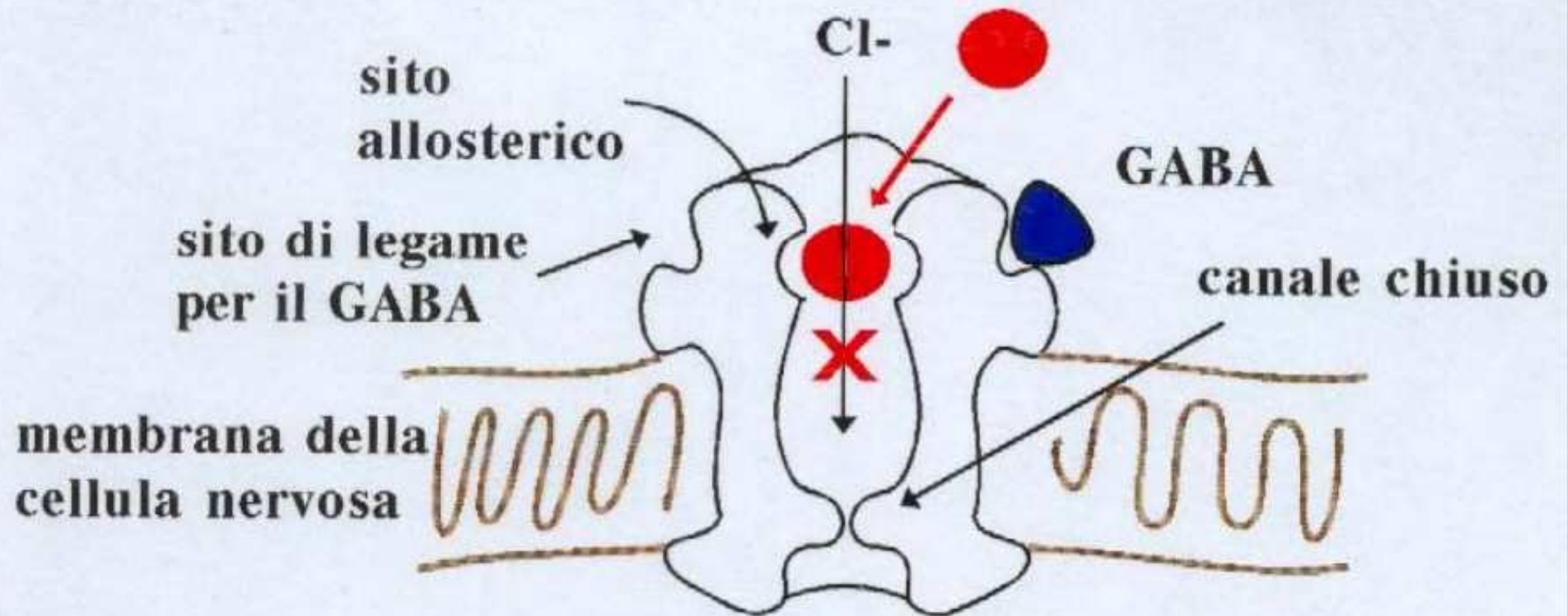
0.04 $\mu\text{g/g}$ ww

Meccanismo d'azione DDT

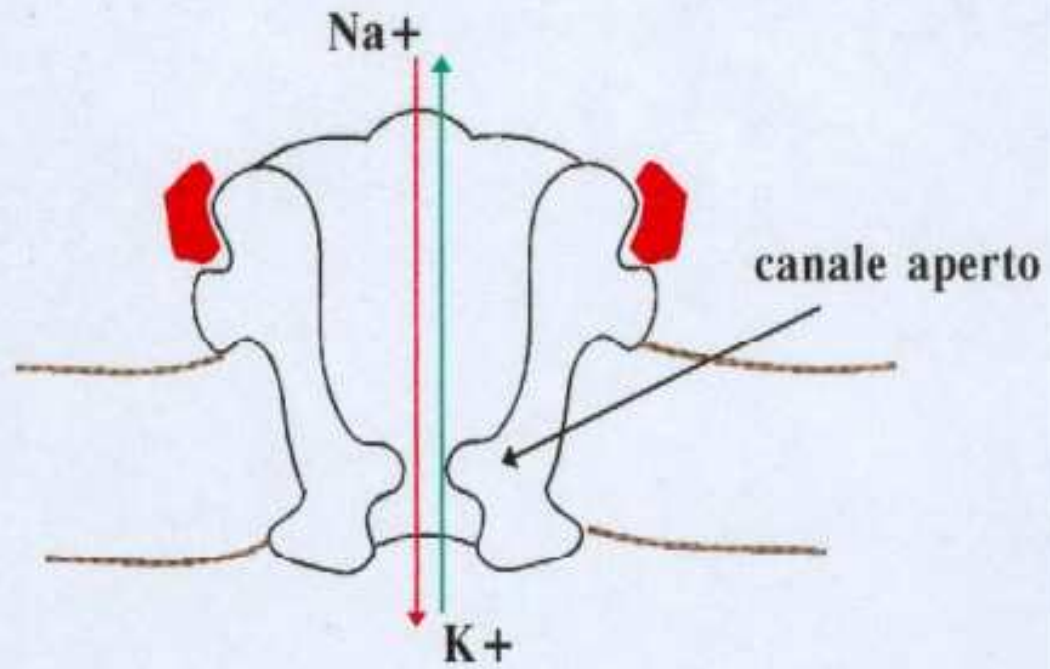
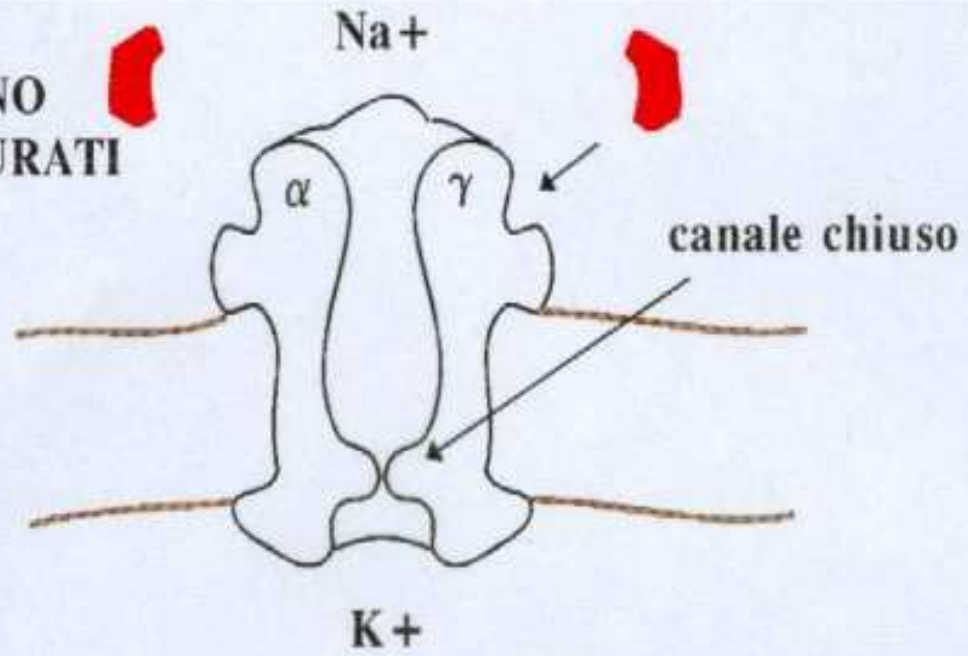
- Riduzione velocità di ripolarizzazione
 - ↓ inattivazione canali del Na^+
 - ↓ permeabilità a K^+
 - ↓ Na^+ / K^+ ATPasi
 - ↓ calmodulina
- Ipereccitabilità neuronale
 - parestesie, tremori, convulsioni
- Sensibilizzazione alle catecolamine



ORGANO CLORURATO

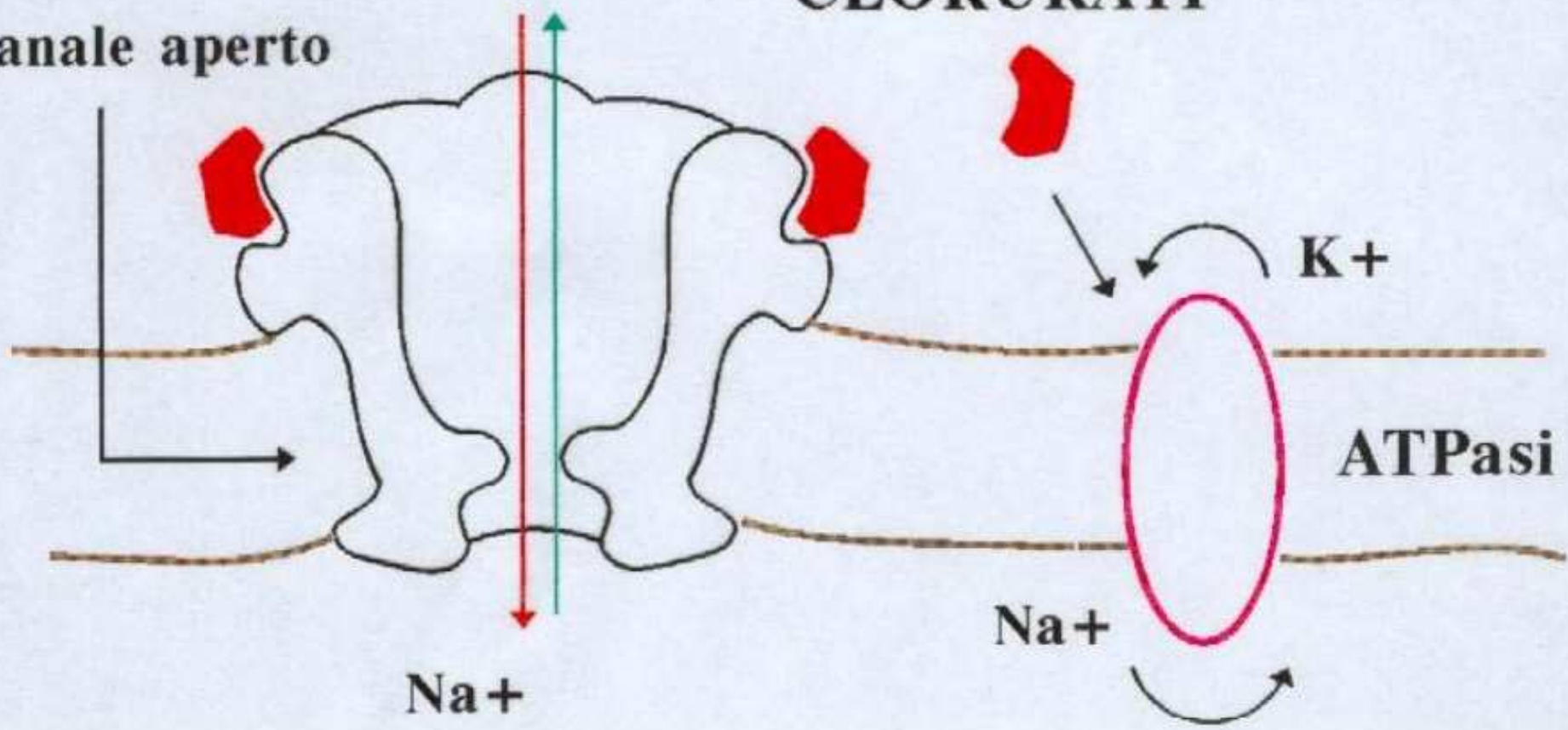


ORGANO
CLORURATI



ORGANO CLORURATI

canale aperto

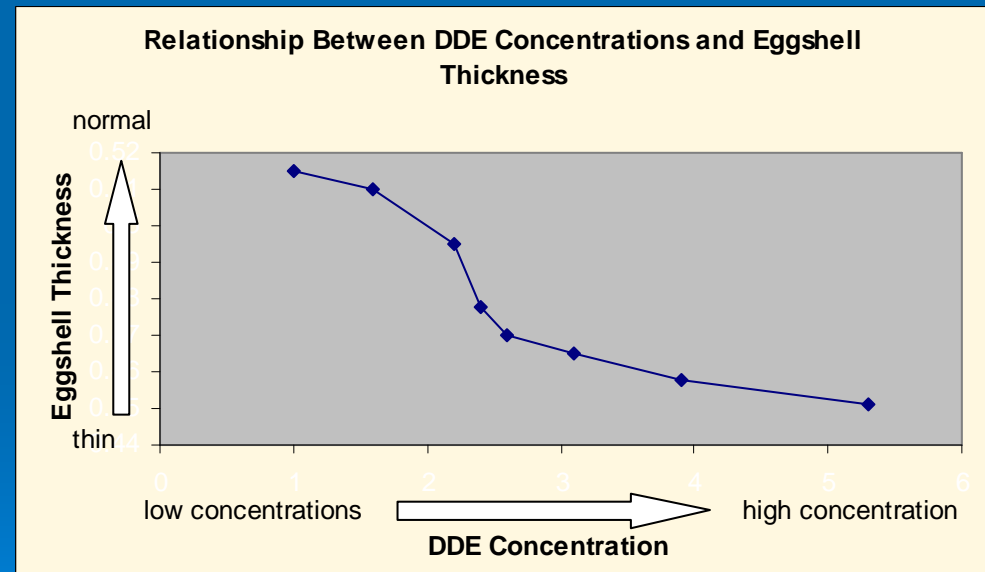


Tossicità

➤ Tossicità cronica

- Minima tossicità nell'uomo
 - scarso assorbimento cutaneo
- Tumori nell'animale
 - aumento incidenza leucemie, ca. polmone, fegato, cervello ?
- Induzione cit. P450
- Attività estrogenica
- Attività antiandrogenica
 - tossicità riproduttiva

➤ Proibito in Europa e USA






Distribuzione globale DDT

A causa della lunga persistenza ambientale, molti pesticidi clorurati sono dosabili negli oli alimentari

I pesticidi organoclorurati volatili, come l'esaclorobenzene, sono presenti in paesi freddi come il Canada ed i paesi scandinavi, dimostrando l'effetto "cavalletta": questi composti vaporizzano nei paesi caldi e ricondensano, precipitando, nei paesi freddi.



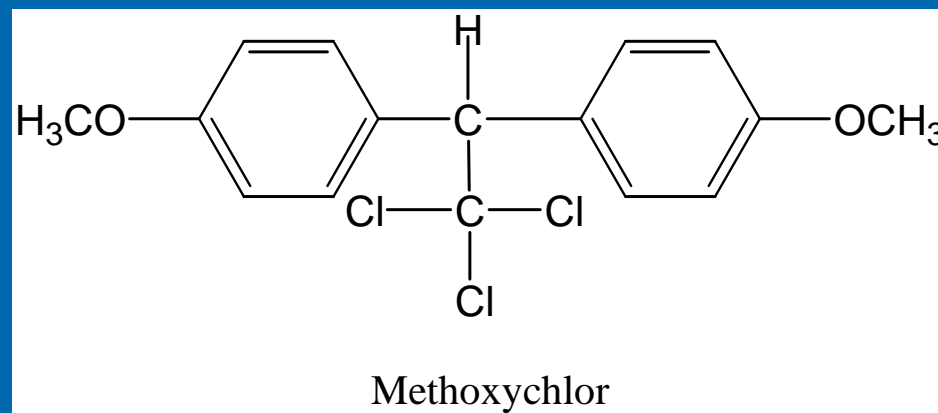
Metossiclor Ciclodieni

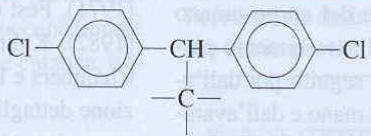
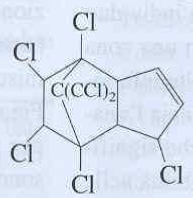
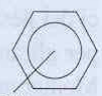
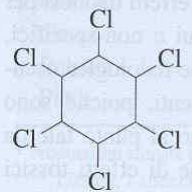
➤ Metossiclor

- Analogo idrosolubile del DDT
- Minore accumulo
 - Emivita 2 settimane
- Attività estrogenica
 - No cancerogeno

➤ Ciclodieni

- Aldrin, Dieldrin, Clordano, Heptaclor
- Assorbimento cutaneo
 - Lenta escrezione → bioaccumulo
 - Induzione CYP450
- Antagonismo GABA_A
- Tossicità
 - Convulsioni
 - Epatomi nell'animale
 - Uso sospeso



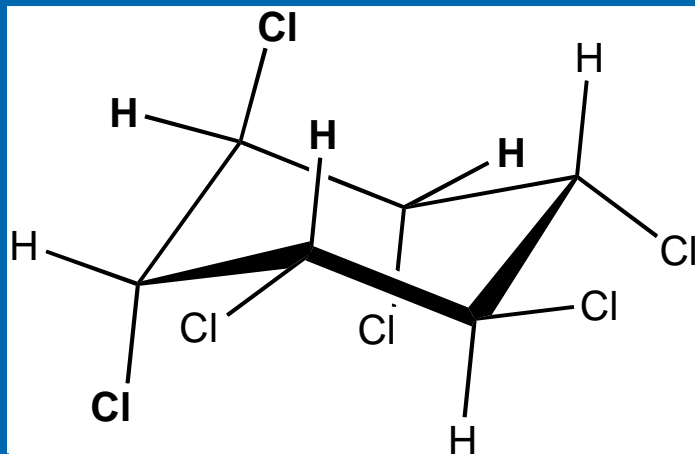
Diclorodifeniletani		DDT, DDD Dicofol Pertano Metossiclor Metloclor
Ciclodieni		Aldrin, Dieldrin Eptaclor Clordano Endosulfano
Benzeni clorurati		HCB, HCH
Cicloesani		Lindano (α-BHC)

Esacloruri di benzene Lindano

➤ Miscela di isomeri

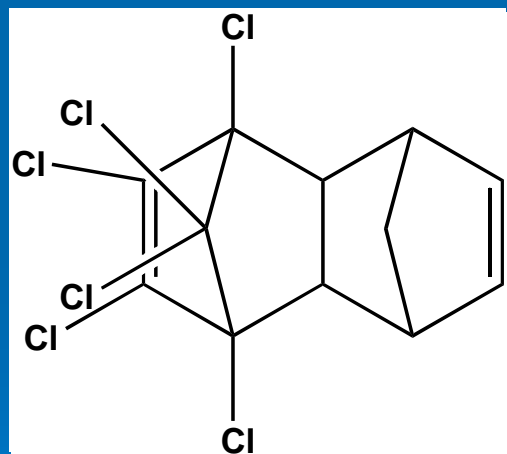
- γ isomero: Lindano
- bassa persistenza ambientale
- antagonismo GABA
 - convulsioni
- induzione enzimi microsomiali
- epatomi nel ratto, anemia aplastica

Derivati del Cicloesano



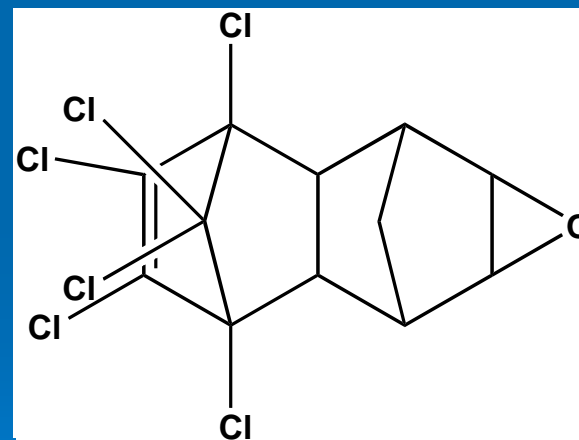
L'esaclorocicloesano dei suoi possibili 8 isomeri, è attivo solo quello che presenta 3 atomi di cloro legati a carboni consecutivi assiali e gli altri 3 equatoriali.

Questo isomero è denominato γ e deve essere contenuto al 99% nel LINDANO che rappresenta il prodotto commerciale



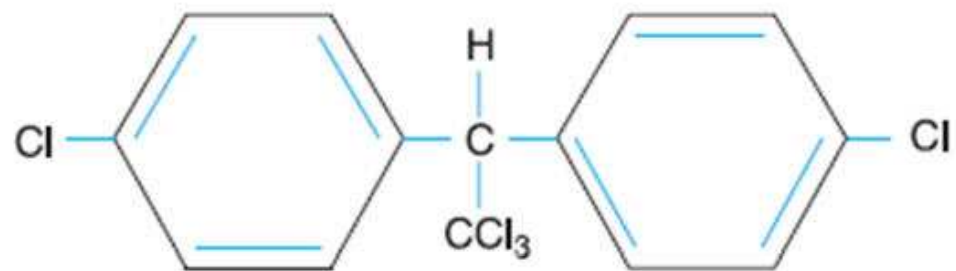
Aldrin

Metabolismo

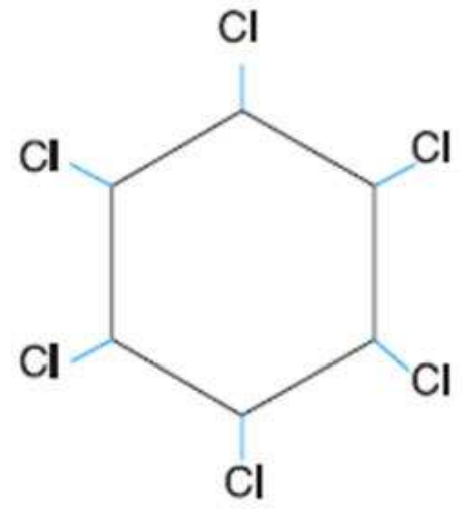


Dieldrin

Questi derivati del Cicloesano presentano un meccanismo d'azione analogo a quello del DDT



DDT



Lindano

Toxafeni Mirex Clordecone

➤ Toxafeni

- miscela di idrocarburi clorurati
- rapida metabolizzazione
- epatomi nel ratto
- stimolazione SNC

➤ Mirex → Clordecone

- elevata persistenza ambientale
 - induzione CYP450
- epatomi
- effetti estrogenici
- neurotossicità
 - stimolazione SNC
 - demielinizzazione

Terapia dell'intossicazione

- Assistenza respiratoria
- Anticonvulsivanti
 - Diazepam
 - Fenobarbital
 - aumento eliminazione DDT
- Aumento escrezione intestinale
 - Colestiramina
 - Clordecone
 - Diminuito ricircolo enteroepatico

Insetticidi Inibitori colinesterasi

- Carbammati (inibitori reversibili)
 - Aldicarb, carbaril
 - Organofosforici (inibitori irreversibili)
 - Diclorvos, soman, malathion, parathion
 - Inattivazione sito esterasico della ChE
 - Effetto colinergico indiretto
 - Stimolazione muscarinica (parasimpatico)
 - Stimolazione/depressione nicotinic (gangli autonomi, giunzione neuromuscolare, SNC)
 - Bradicardia, miosi, salivazione, sudorazione, vomito, diarrea, broncocostrizione, fascicolazioni/paralisi muscolatura striata, irrequietezza, letargia, coma
- Disturbi neuropsicologici persistenti

Organofosforici

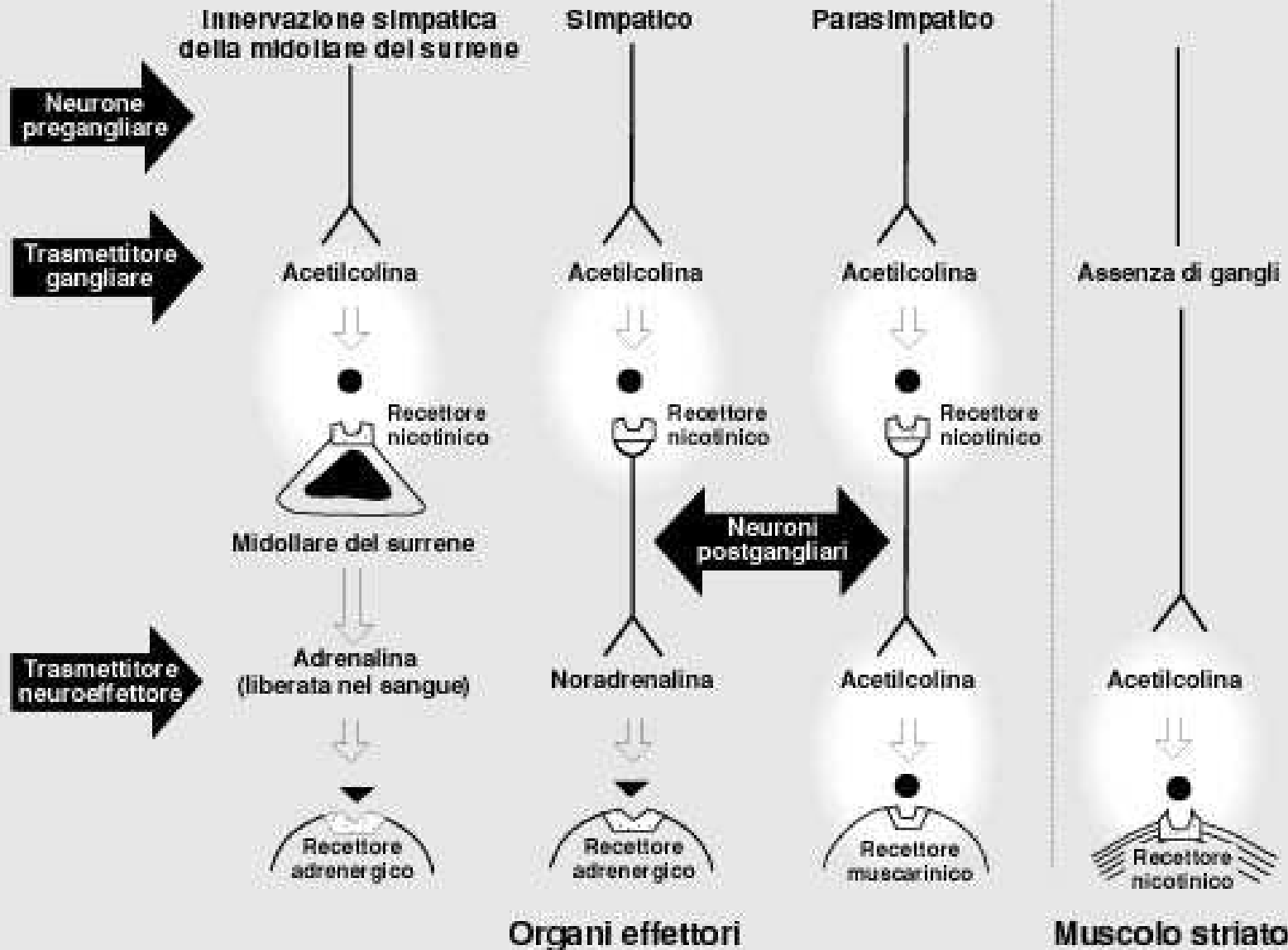
Composto	Scala di tossicità ¹	AQA ²
Azinfos-metil	5	0,005
Clorfenvinfos	–	0,002
Diazinon	4	0,002
Diclorvos	–	0,004
Dimetoate	4	0,01
Fenitrothion	–	0,005
Leptofos	–	–
Malation	4	0,02
Paration	6	0,005
Paration-metil	5	0,02
Triclorfon	4	0,01

¹ Scala di tossicità: Probabile dose letale umana per os per la classe 4 = 50-500 mg/kg, classe 5 = 5-50 mg/kg e classe 6 = ≤ 5 mg/kg. (si veda la voce Gosselin *et al.*, 1984 in bibliografia).

² AQA = Assunzione quotidiana accettabile (mg/kg di peso corporeo/die).

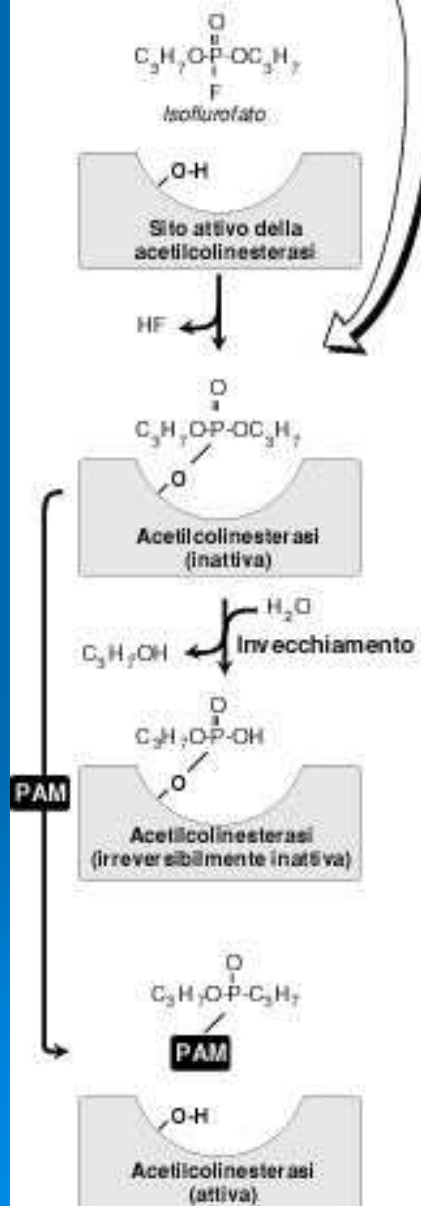
AUTONOMO

SOMATICO



FOSFORILAZIONE DELL'ENZIMA

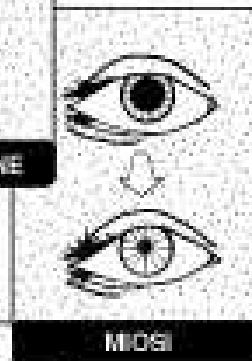
- Enzima inattivato
- La *pralidossima* (PAM) è in grado di rimuovere l'inibitore



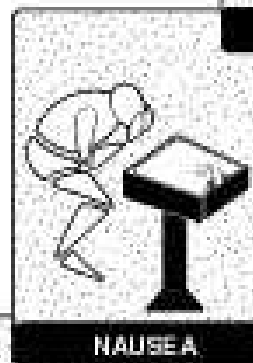
DIARREA



SUDORAZIONE



MIOSI

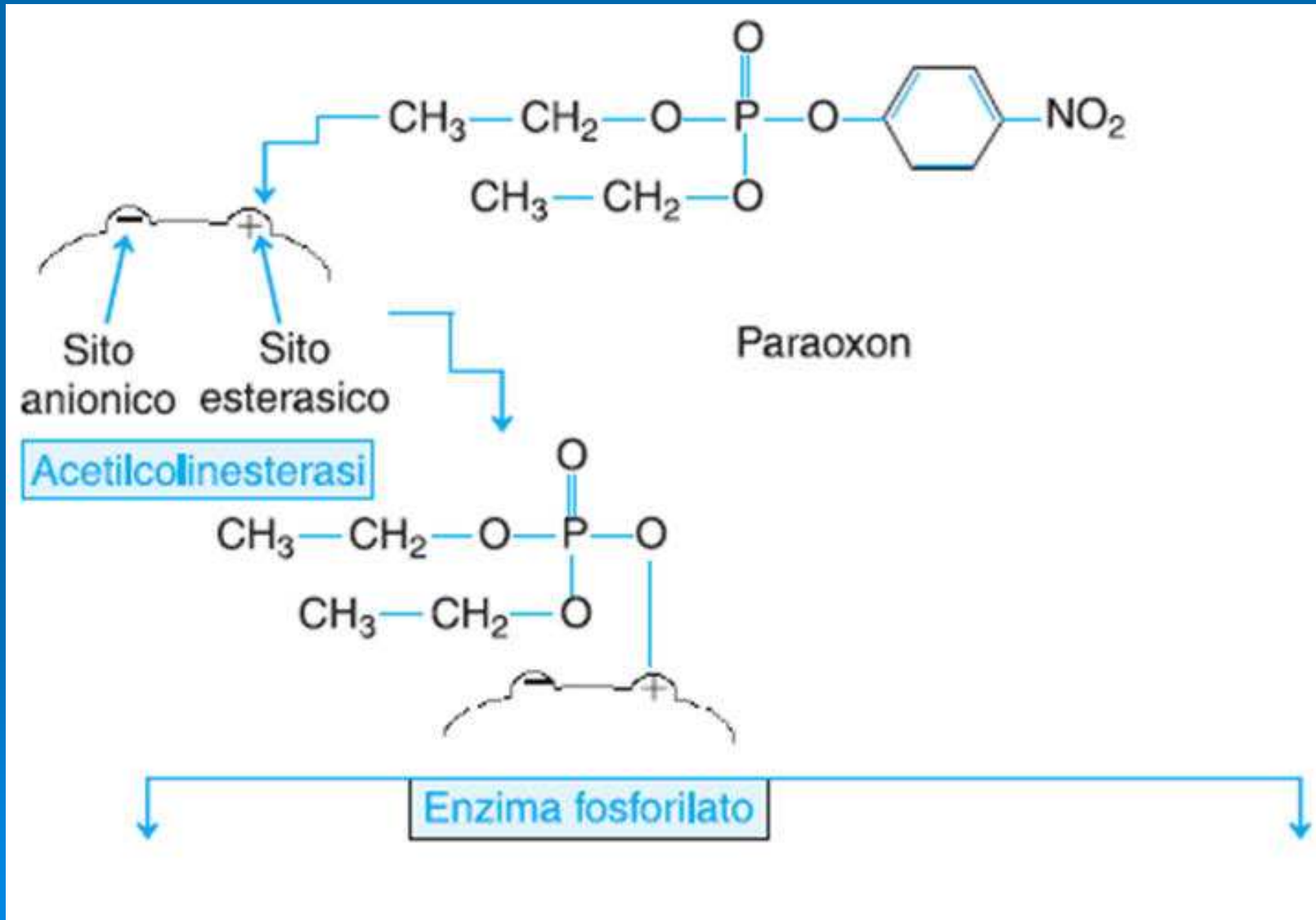


NAUSEA

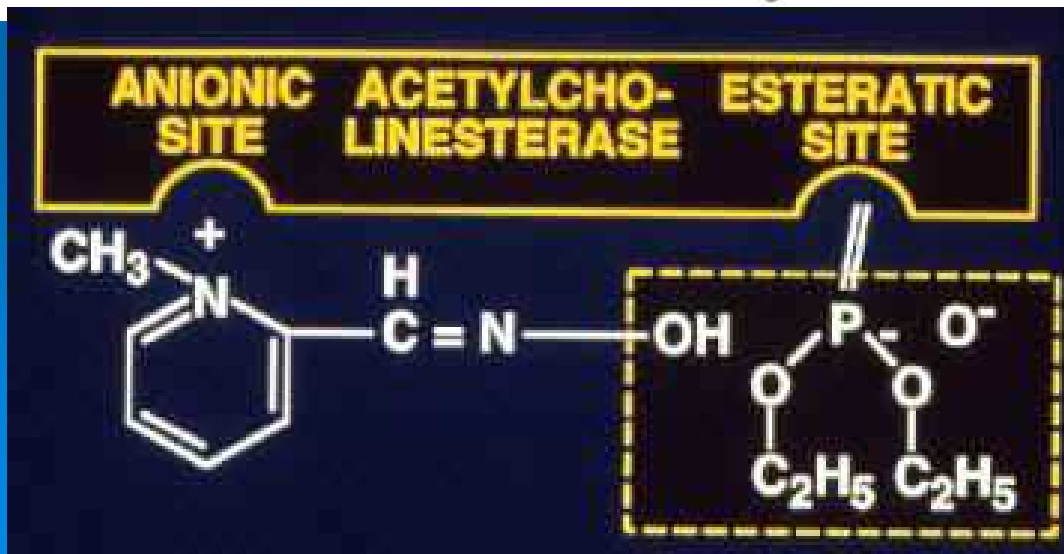
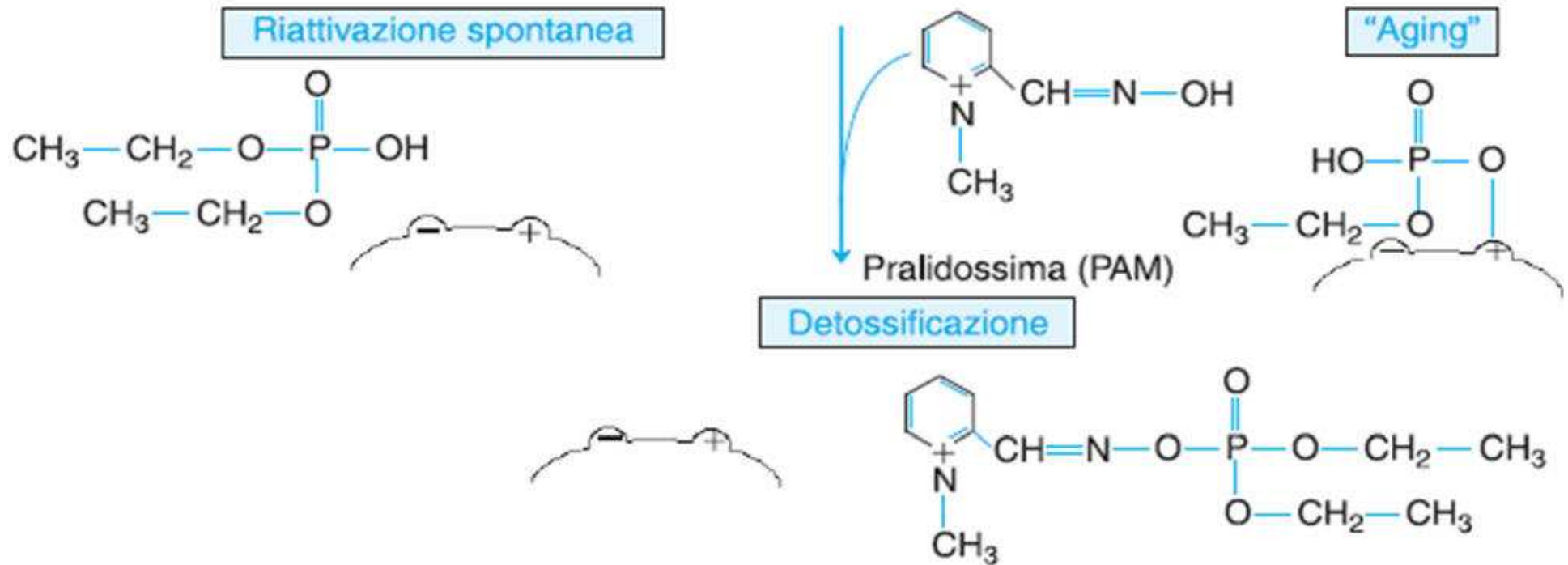


URGENZA URINARIA

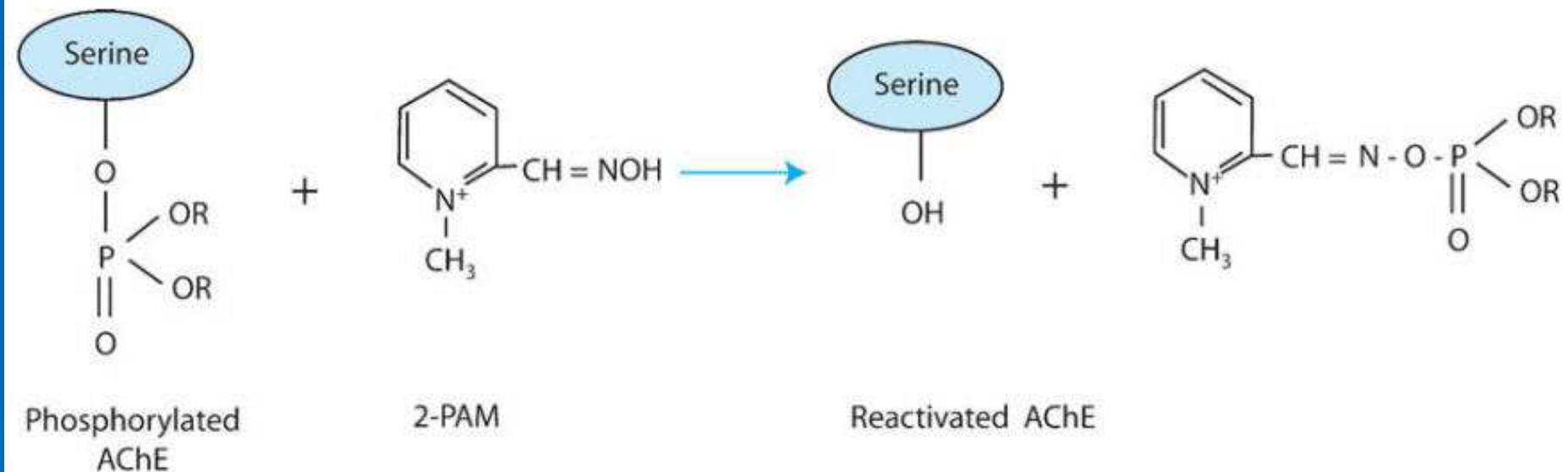
Fosforilazione enzima



Riattivazione Enzima



Riattivazione Enzima



Segni e sintomi dell'avvelenamento da insetticidi anticolinesterasici

Tessuto nervoso e recettori colpiti	Sito colpito	Manifestazioni
Fibre nervose postgangliari parasimpatiche (recettori muscarinici) del SNA	Ghiandole esocrine	Scialorrea, lacrimazione, sudorazione
	Occhi	Miosi (a punta di spillo e non reattiva), difficoltà di accomodazione, irritazione congiuntivale, dacriorrea.
	Tratto gastrointestinale	Nausea, vomito, tensione, gonfiori e dolori addominali, diarrea, tenesmo, incontinenza fecale.
	Tratto respiratorio	Eccessive secrezioni bronchiali, rinorrea, respiro affannoso, edema, tensione al torace, broncospasmo, broncocostrizione, tosse, bradipnea, dispnea.
	Sistema cardiovascolare	Bradicardia, ipotensione
	Vescica	Pollachiuria e incontinenza
Fibre parasimpatiche e simpatiche (recettori nicotinici) del SNA	Sistema cardiovascolare	Tachicardia, pallore, ipertensione

Segni e sintomi dell'avvelenamento da insetticidi anticolinesterasici

Tessuto nervoso e recettori colpiti	Sito colpito	Manifestazioni
Fibre nervose somato-motrici (recettori nicotinici)	Muscoli scheletrici	Fascicolazioni mucolari (palpebre, muscoli facciali), crampi, iporiflessia dei tendini, debolezza muscolare generalizzata nei muscoli periferici e respiratori, paralisi e tono flaccido o rigido. Irrequietezza, attività motoria generalizzata, tremori, reazione agli stimoli acustici, labilità emotiva, atassia.
Cervello (recettori dell'acetilcolina)	Sistema nervoso centrale	Sonnolenza, letargia, debolezza generalizzata. Coma con assenza di riflessi, tremori, respiro di Cheyne-Stokes, dispnea, convulsioni, depressione dei centri respiratori, cianosi.

Carbammati vs. organofosforici

➤ Carbammati

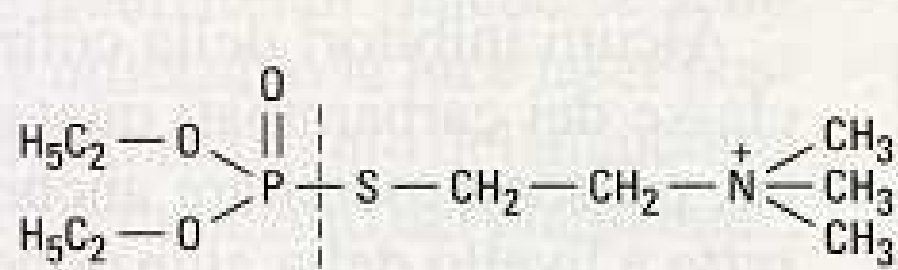
- Minore durata d'azione (ore)
- Minore assorbimento transdermico

➤ Organofosforici

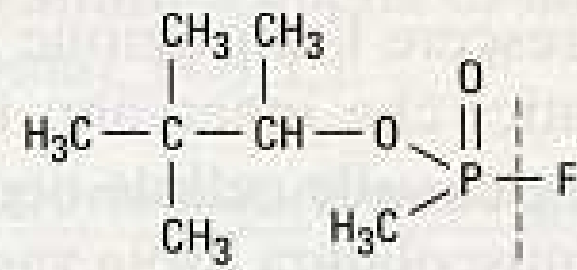
- Maggiore durata d'azione (giorni)
 - necessaria resintesi ChE
- Maggiore assorbimento transdermico
- Neurotossicità ritardata (demielinizzazione assonica)
 - inibizione esterasi neurotossica

➤ Ottima metabolizzazione in mammiferi e uccelli

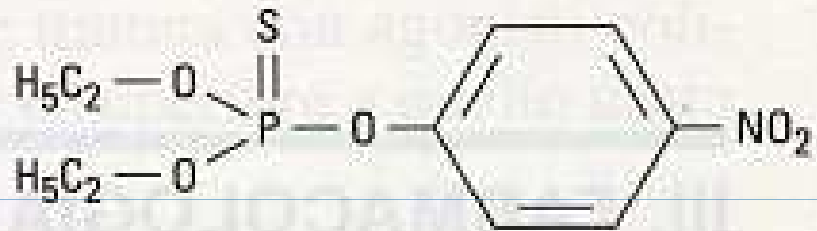
- Scarso bioaccumulo
- Insetticidi sistemici se assunti dalla pianta



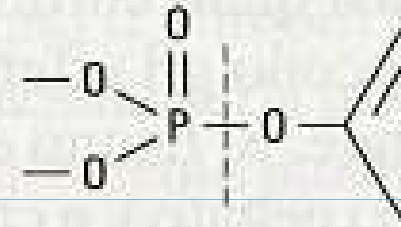
Ecotiopato



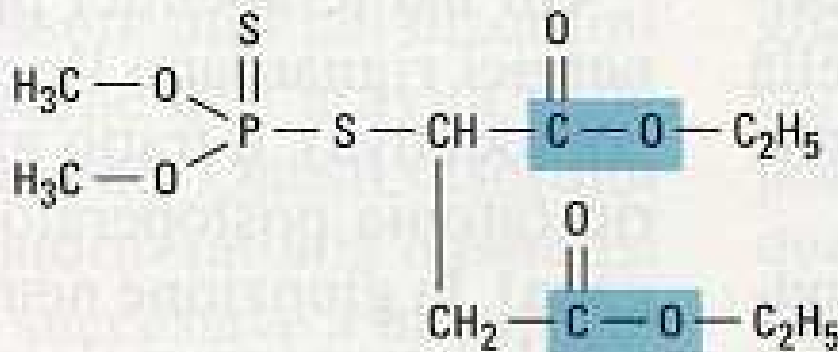
Soman



Paratione



Paraoxon



Malatione



Malaoxon

Trattamento dell'intossicazione

L'avv. da anticolinesterasici richiede una terapia tempestiva.

Solfato di atropina (blocca gli effetti dell'accumulo dell'acetilcolina per competizione sui recettori muscarinici) 0.04 a 0.2-0.4 mg/kg per via parenterale. Nei casi gravi: 1/4 della dose e.v. e la restante parte i.m. o s.c. La dose di mantenimento 0.044 mg/kg può essere ripetuta dopo alcune ore, anche più volte, fino all'attenuazione dei sintomi.

Ossime (pralidossima, trimedossima, obidossima). PAM in soluzione al 20% per infusione endovenosa lenta. In cane e gatto: 20-50 mg/kg; nei ruminanti: 20 mg/kg. La somministrazione di pralidossima può essere ripetuta una sola volta, durante il periodo iniziale dell'avv., dopo 90'. Le ossime sono controindicate nell'avv. da carbamati.

Ossigenoterapia.

Respirazione artificiale.

Trattamento dell'intossicazione

- Pralidossima (PAM)
- Diacetilmonossima (DAM)
 - Intossicazione da organofosforici
 - Defosforilazione ChE
 - Prima dell'*invecchiamento*
 - dealchilazione enzima fosforilato
 - PAM non passa BEE
 - Controindicate nell'intossicazione da carbammati
- Atropina
- Profilassi intossicazione da organofosforici
 - Inibitori reversibili
Neostigmina, fisostigmina

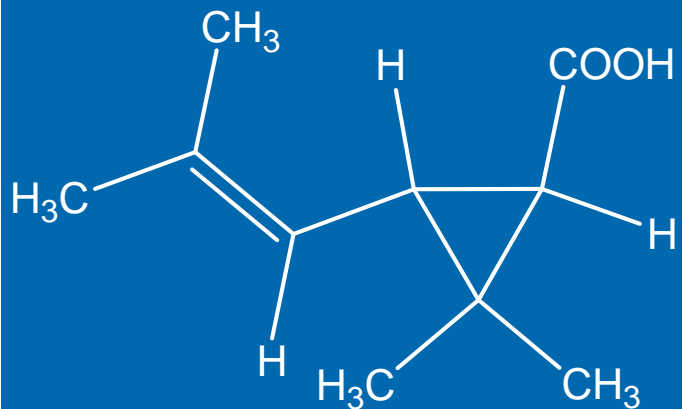
Insetticidi vegetali Piretro

- Estratto vegetale
 - Usati in Cina da 2000 anni
 - origine : piante del genere *Chrysanthemum* (=Pyrethrum)
 - Piretrine, Piretroidi (derivati sintetici)
- Effetto: potente e rapidissimo per contatto su tutti gli insetti sul sistema nervoso gangliare
- Meccanismo d'azione simile a DDT
 - Ridotta inattivazione canali del Na^+
 - Ipereccitabilità neuronale, convulsioni
- Ritardano la chiusura del canale al Na^+ , ↓ il passaggio degli ioni Cl^- ai recettori GABA, ↓ la $\text{Ca}^{2+}\text{Mg}^{2+}\text{ATPasi}$, ↓ la calmodulina, ↑ in tal modo $[\text{Ca}^{2+}]_i$, che a sua volta interferisce con la liberazione di neurotrasmettitore

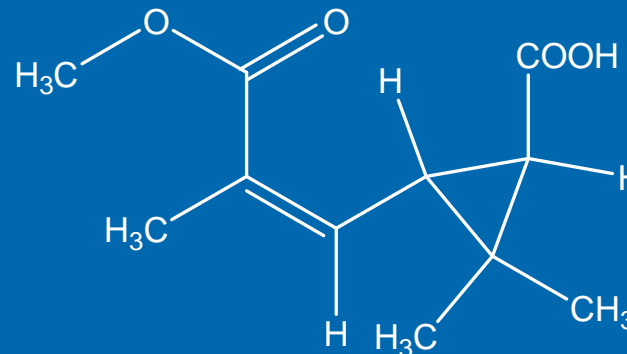
Piretro

- Vengono talora coformulati con sostanze che ne ritardano la degradazione, come alcuni antiossidanti o sinergizzanti quali il piperonilbutossido (contenuto nell'olio di sesamo) che blocca il CYP450 deputato alla metabolizzazione del piretro
- Scarsa tossicità per i mammiferi
 - Rapida metabolizzazione
 - Differenze nei canali del Na⁺
 - Reazioni allergiche, dermatite da contatto, parestesie cutanee
- Degradazione: facile per idrolisi estere, instabilità anello a 3C
ossidazione del metile al doppio legame
- Eccellente per uso domestico per rapidità d'effetto
- Alti costi e rapida fotodegradazione
- Scarso assorbimento cutaneo

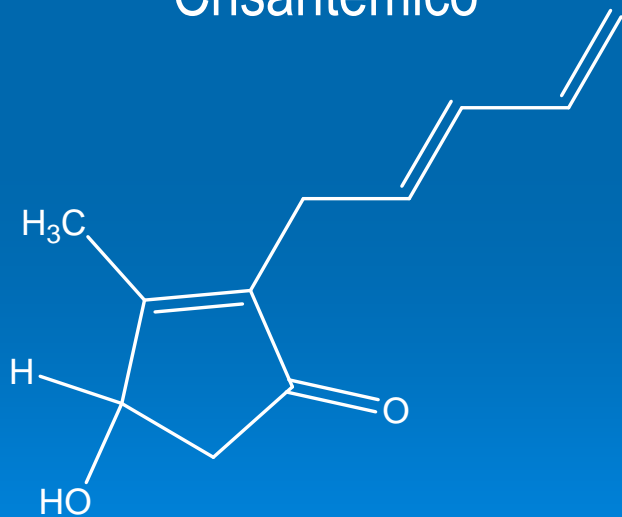
Derivati del Piretro



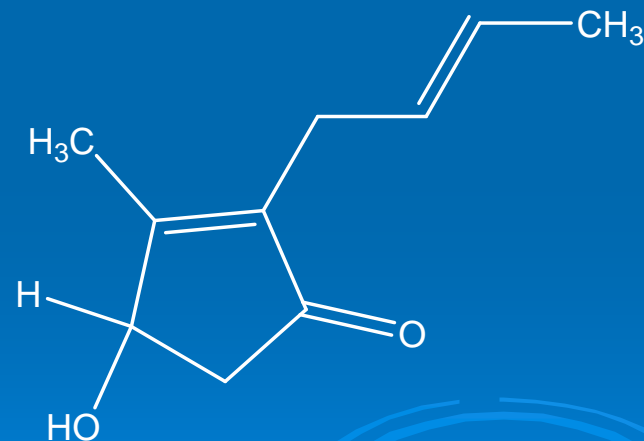
Acido
Crisantemico



Acido Piretrico

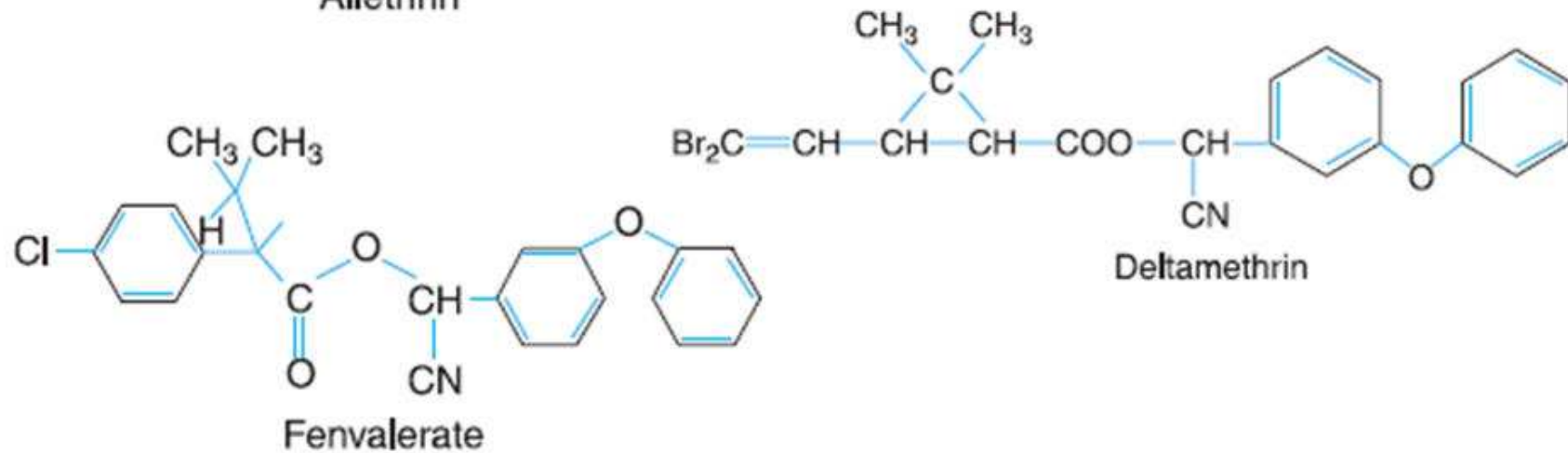
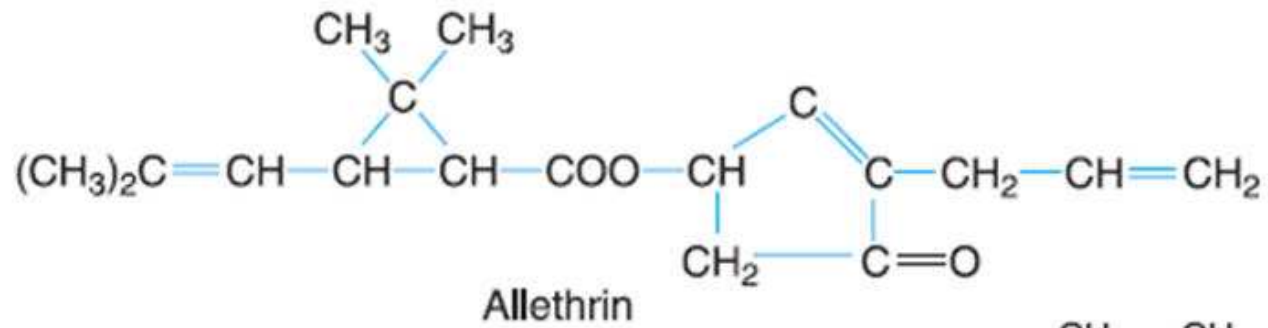


Piretrolone



Cinerolone

Derivati del Piretro



Insetticidi vegetali

- NICOTINA è tossica per gli insetti come per i mammiferi.
 - Per la sua elevata liposolubilità è facilmente assorbita dalla cute
 - L'effetto tossico è particolarmente rilevante nel SNC dove stimola e successivamente paralizza il recettore
 - colinergico nicotinico
- Dose letale nell'uomo 60 mg (DL_{50} 0,5-1 mg/Kg)
- Nel ratto DL_{50} 50 mg/Kg

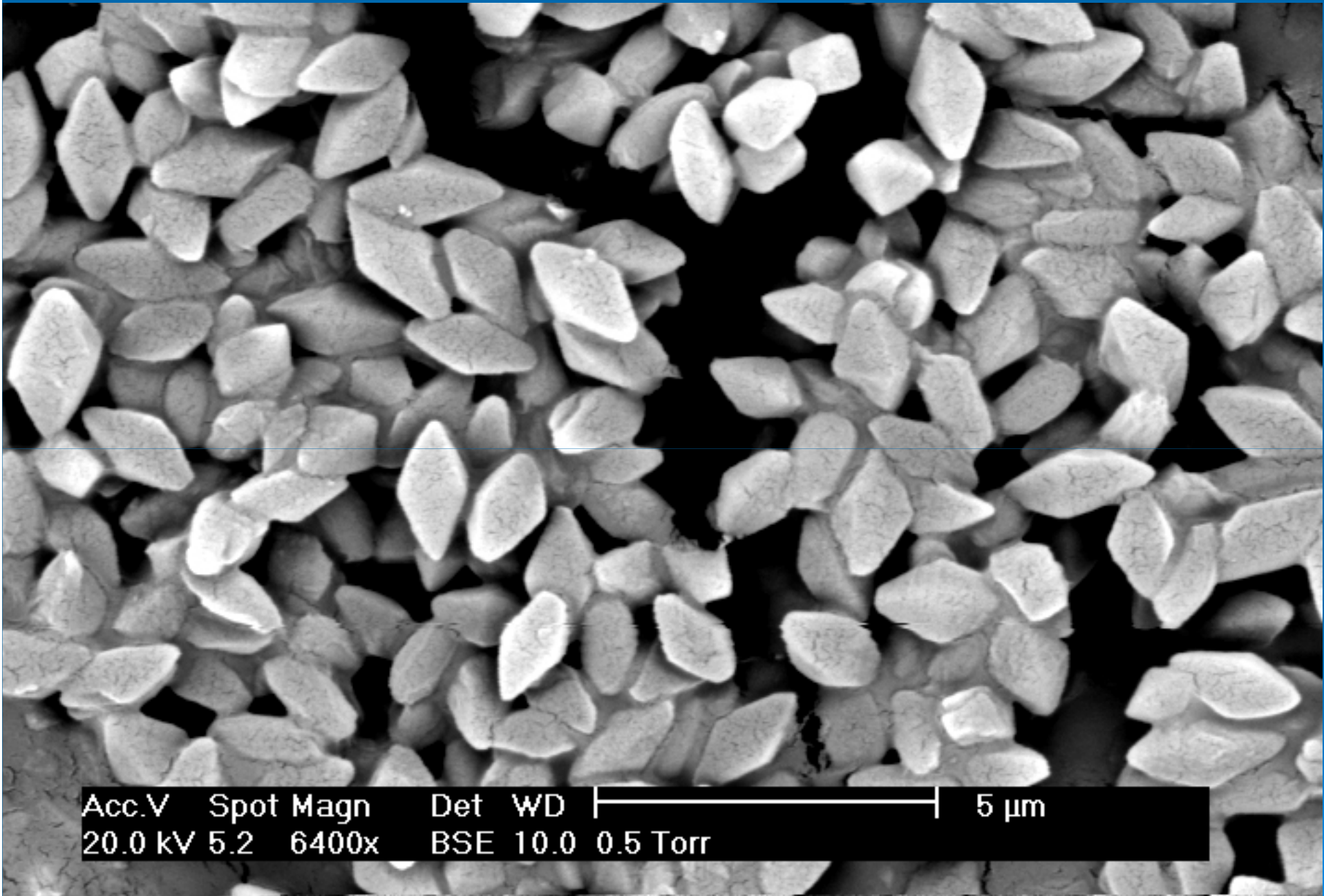
Bacillus thuringiensis

Il *Bacillus thuringiensis* var. *israelensis* è un gram positivo presente nel suolo, produce una endospora e dei cristalli parasporali proteici tossiche per gli insetti agisce nello stomaco dove grazie al pH elevato (9,5-12) precipita in forma cristallina e causa lesioni tossiche

Proteina codificata dal gene CRY1Ab che isolato e inserito nel corredo genetico di piante come mais conferisce resistenza (Mais Monsanto)

Parasporine hanno attività litica su cellule tumorali

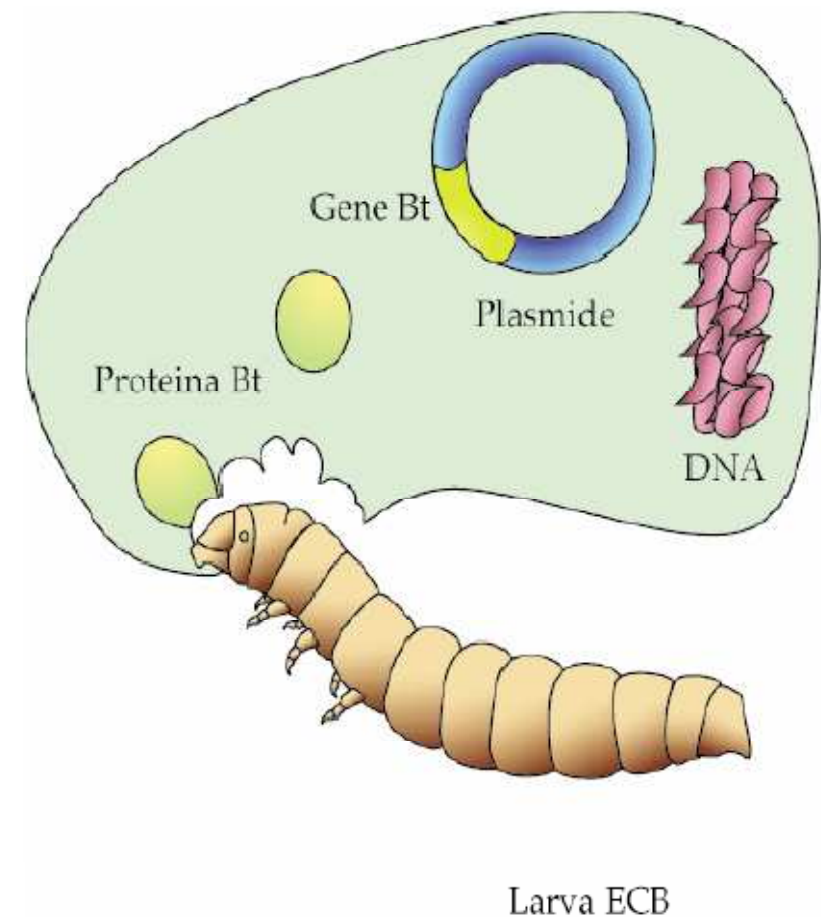
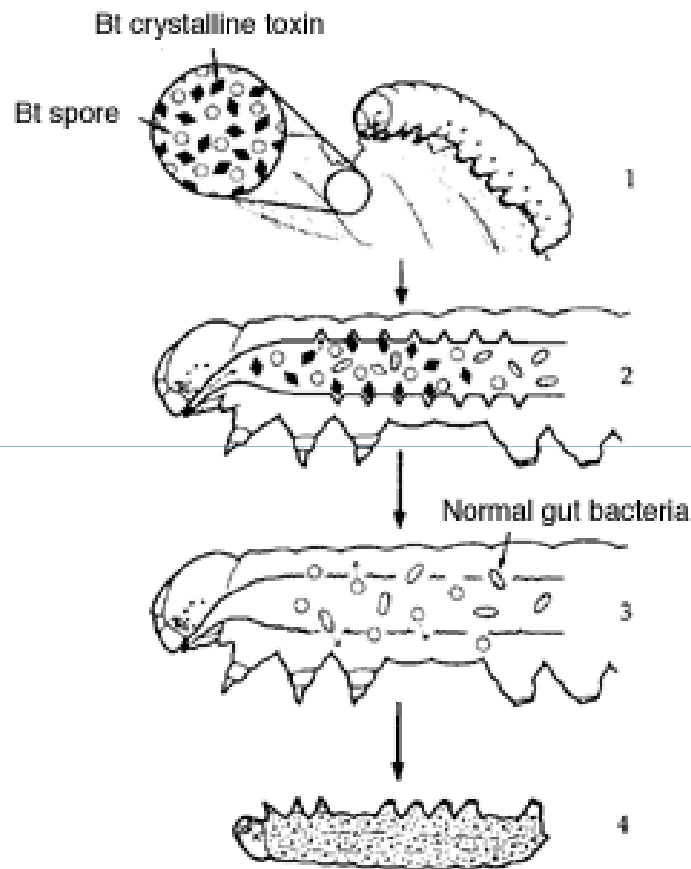
Questi prodotti, pur essendo efficacissimi nei confronti di vari insetti e dotati di scarsa o nulla tossicità ambientale, presentano però problemi operativi legati all'assenza di attività residua, cosa che impone trattamenti con cadenza quasi settimanale.



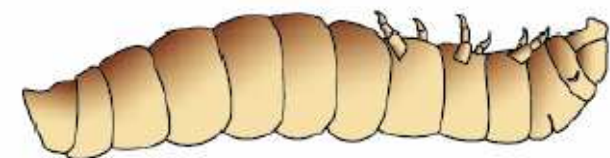
Acc.V Spot Magn Det WD |-----| 5 μ m
20.0 kV 5.2 6400x BSE 10.0 0.5 Torr

Bacillus thuringiensis

Action of *Bacillus thuringiensis* var. *kurstaki* on caterpillars

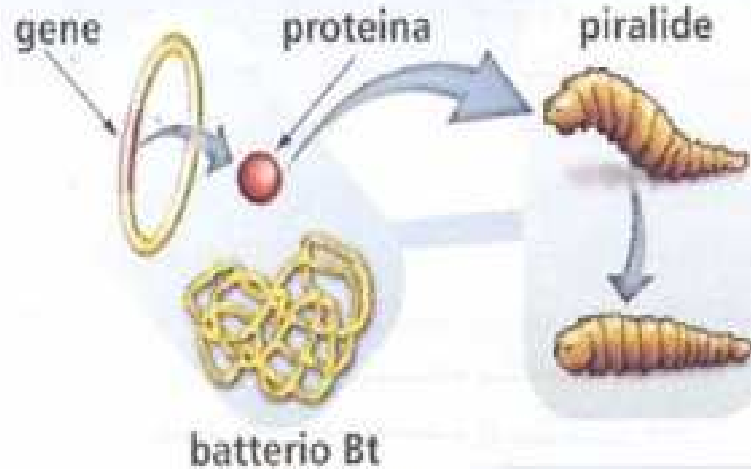


- 1) Caterpillar consumes foliage treated with Bt (spores and crystalline toxin).
- 2) Within minutes, the toxin binds to specific receptors in the gut wall, and the caterpillar stops feeding.
- 3) Within hours, the gut wall breaks down, allowing spores and normal gut bacteria to enter the body cavity; the toxin dissolves.
- 4) In 1-2 days, the caterpillar dies from septicemia as spores and gut bacteria proliferate in its blood.

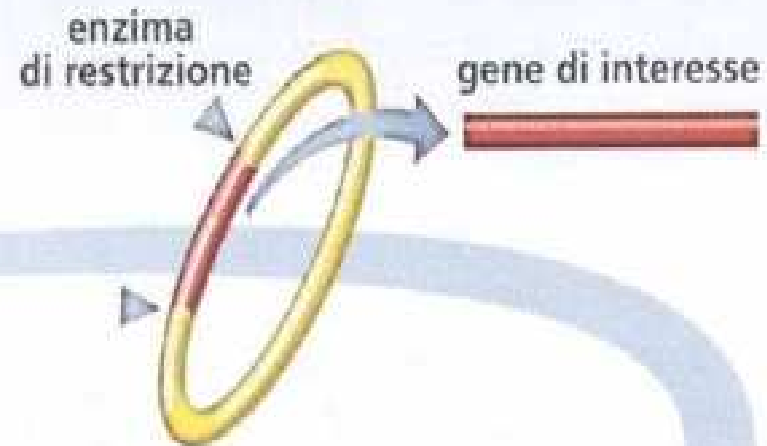


Identificazione del gene di interesse

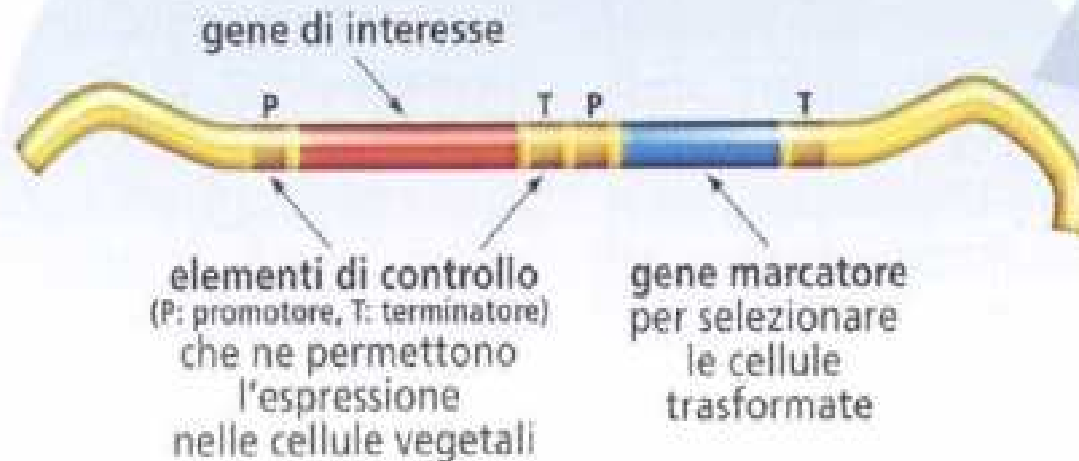
Identificazione di un carattere utile dovuto ad una determinata proteina e del gene responsabile della sua espressione



Isolamento del gene di interesse



Integrazione del gene in un costrutto genico



PS1Aa1	Cry31Aa1	AB031065	Mizuki <i>et al.</i>	2000	A1190	4) Mizuki <i>et al.</i> , 2000
PS1Aa2	Cry31Aa2	AY081052	Jung & Côté	2002	M15	23) Jung <i>et al.</i> , 2007
PS1Aa3	Cry31Aa3	AB250922	Uemori <i>et al.</i>	2006	B195	27) Uemori <i>et al.</i> , 2008
PS1Aa4	Cry31Aa4	AB274826	Yasutake <i>et al.</i>	2006	Bt 79-25	26) Yasutake <i>et al.</i> , 2008
PS1Aa5	Cry31Aa5	AB274827	Yasutake <i>et al.</i>	2006	Bt 92-10	26) Yasutake <i>et al.</i> , 2008
PS1Ab1	Cry31Ab1	AB250923	Uemori <i>et al.</i>	2006	B195	27) Uemori <i>et al.</i> , 2008
PS1Ab2	Cry31Ab2	AB274825	Yasutake <i>et al.</i>	2006	Bt 31-5	26) Yasutake <i>et al.</i> , 2008
PS1Ac1	Cry31Ac1	AB276125	Yasutake <i>et al.</i>	2006	Bt 87-29	26) Yasutake <i>et al.</i> , 2008

PS2Aa1	Cry46Aa1	AB099515	Ito & Kitada	2004	A1547	9) Itoh <i>et al.</i> , 2004
PS2Aa2	submitting	AB454419	Ishikawa <i>et al.</i>	2008	A1470	in preparation
PS2Ab1	Cry46Ab1	AB186914	Yamagiwa <i>et al.</i>	2004	TK-E6	25) Hayakawa <i>et al.</i> , 2007

PS3Aa1	Cry41Aa1	AB116649	Yamashita <i>et al.</i>	2005	A1462	13) Yamashita <i>et al.</i> , 2005
PS3Ab1	Cry41Ab1	AB116651	Yamashita <i>et al.</i>	2005	A1462	13) Yamashita <i>et al.</i> , 2005

PS4Aa1	Cry45Aa1	AB180980	Okumura & Saitoh	2004	A1470	10) Okumura <i>et al.</i> , 2004

PS5Aa1	submitting	submitting	Ekino & Shin	2009	A1100	in preparation

Insetticidi vegetali

Il ROTENONE, estratto da radici di Leguminose tropicali, è molto tossico per insetti e pesci, mediamente tossico per i mammiferi

La DL_{50} nell'uomo è molto elevata (nel ratto DL_{50} 300-1500 mg/Kg).

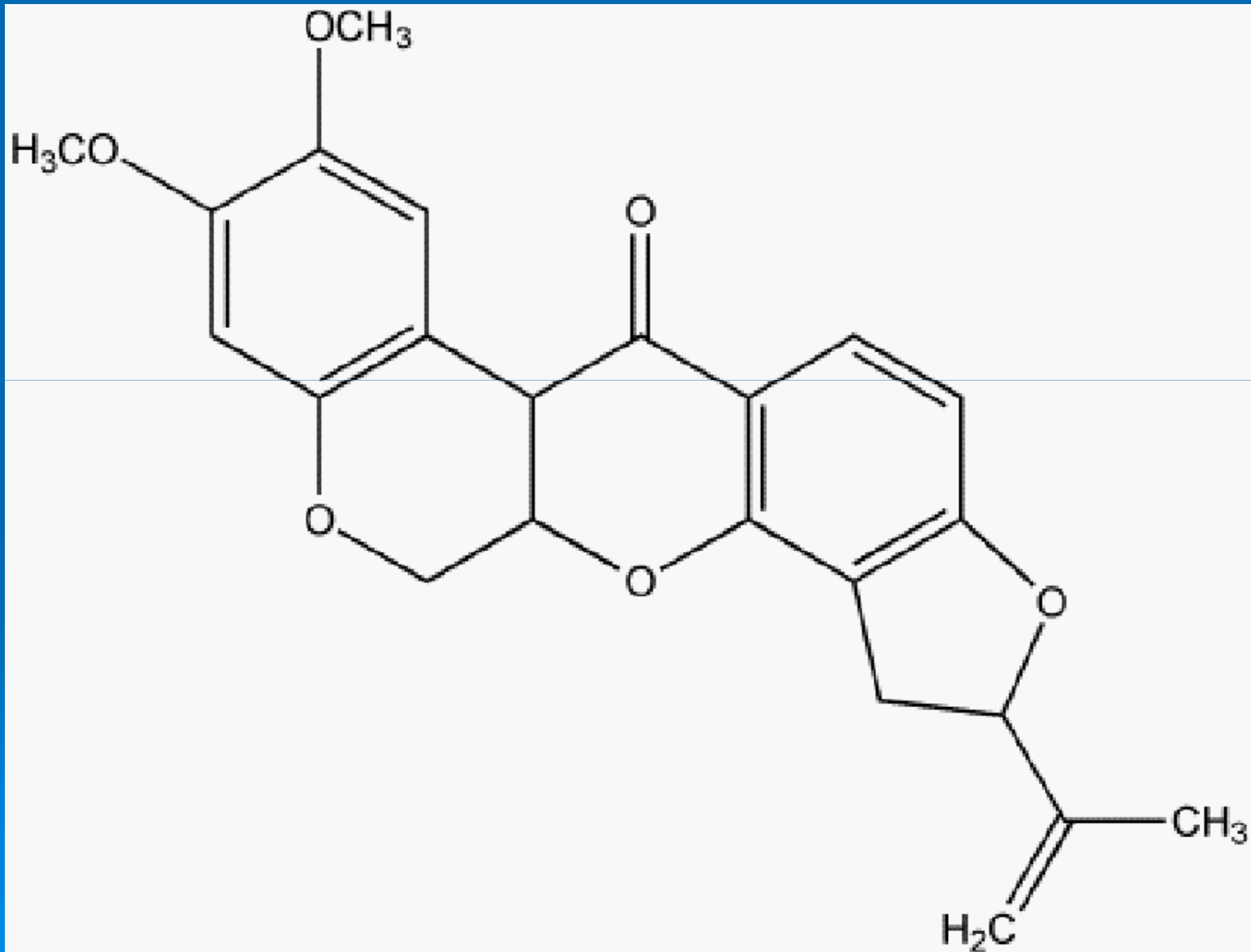
Il rotenone blocca il sito 1 del trasporto degli elettroni nei mitocondri (coenzima Q ossidoreduttasi), disaccoppiando la fosforilazione ossidativa con inibizione ossidazione NADH

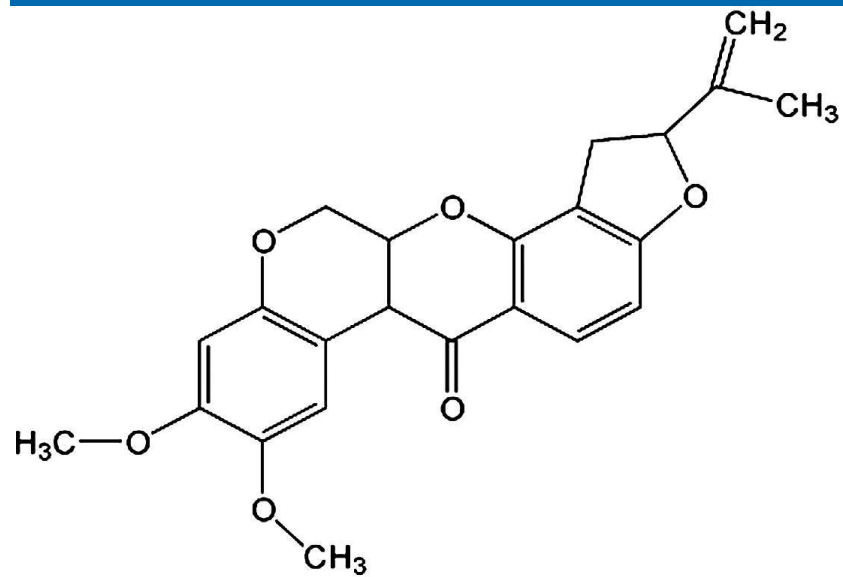
É impiegato per ridurre le popolazioni ittiche di laghi e bacini idrici.

Poco persistente all'aria in acqua diversi mesi

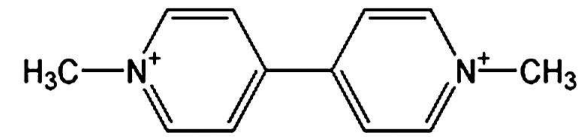
L'esposizione a rotenone (insieme ad altri pesticidi) è stata associata alla malattia di Parkinson, in soggetti geneticamente predisposti

Rotenone

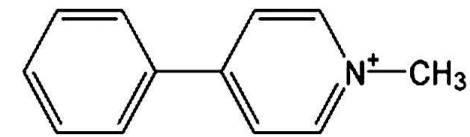




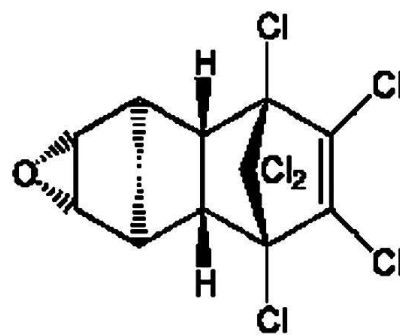
Rotenone



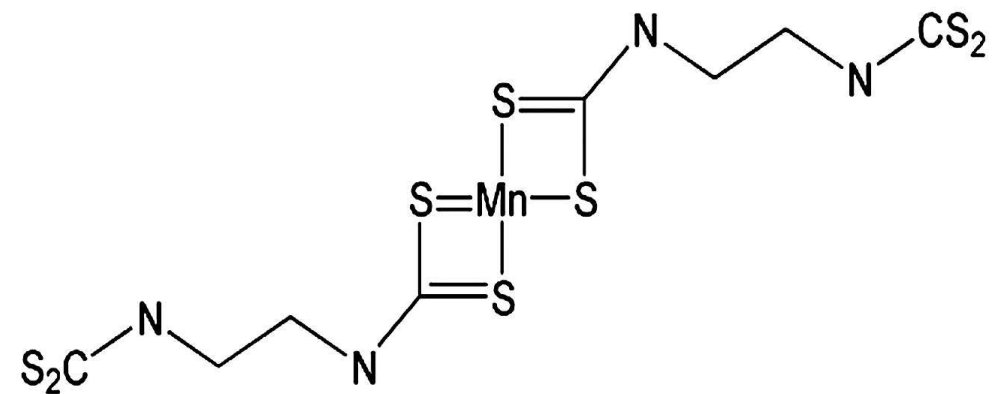
Paraquat



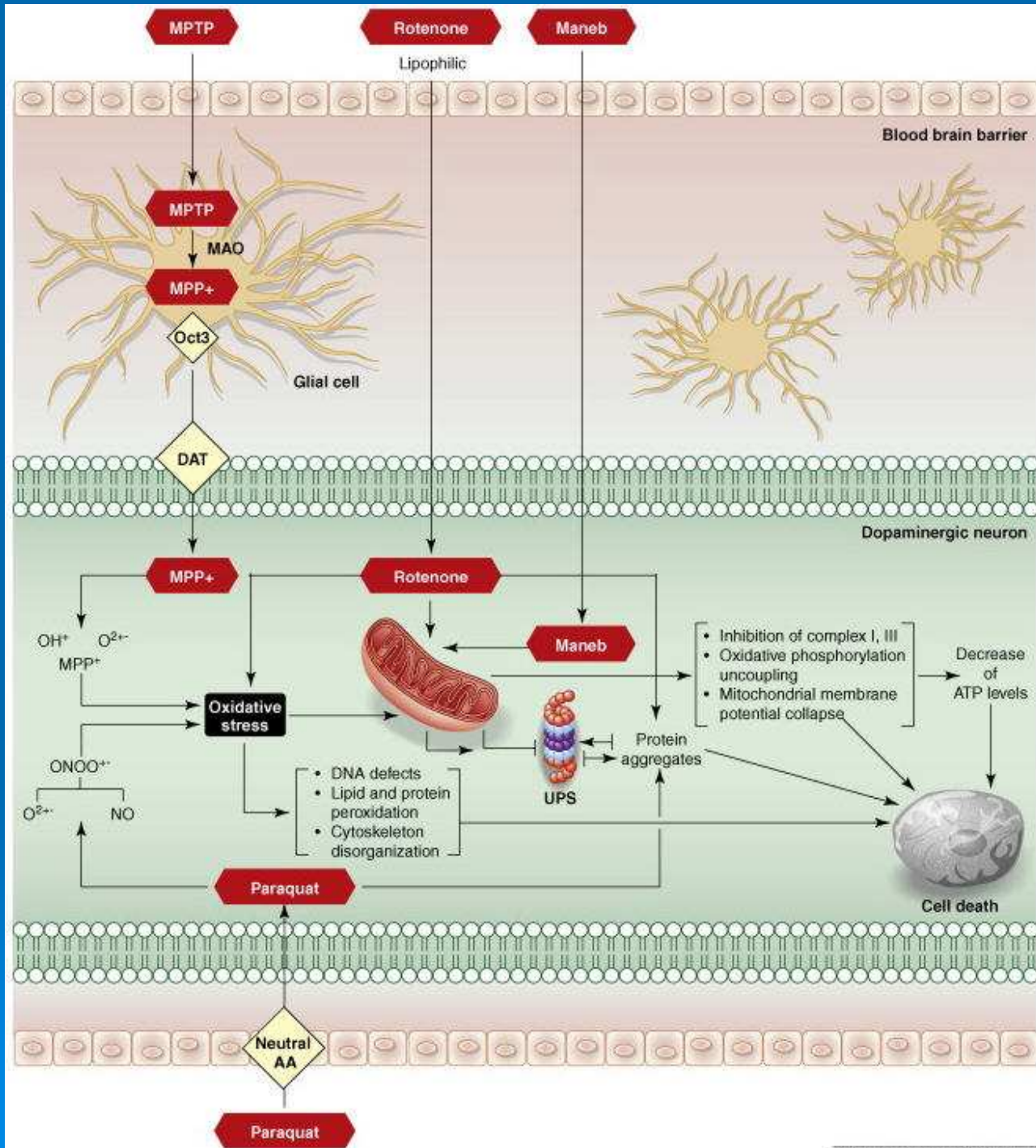
MPP⁺



Dieldrin



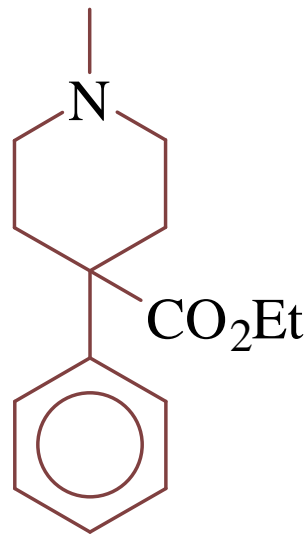
Maneb



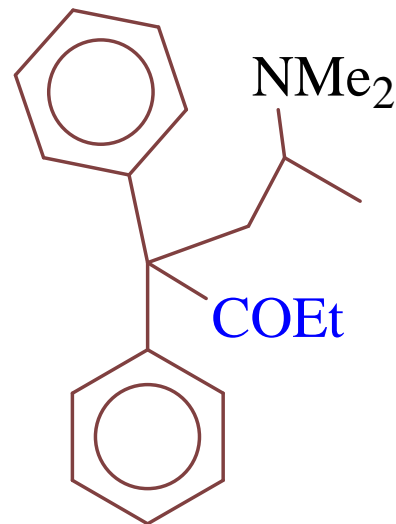
Oppiacei sintetici

Demerol sintetizzato negli anni '30 possiede circa il 20 % dell'effetto della Morfina ma non causa nausea o effetti sulle pupille.

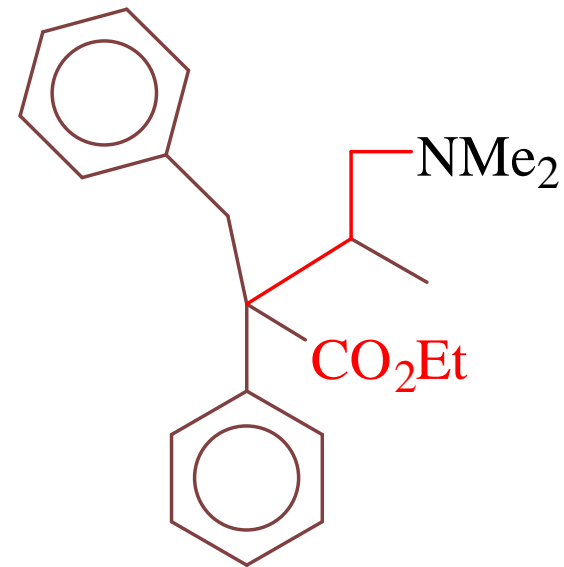
Determina sedazione euforia e dipendenza.



meperidine
DEMEROL

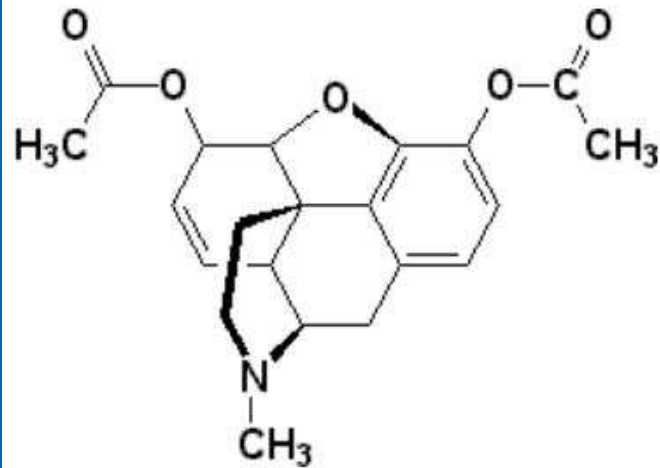


methadone



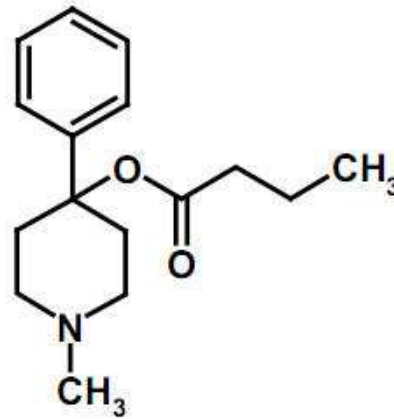
propoxyphene
DARVON

Eroina sintetica



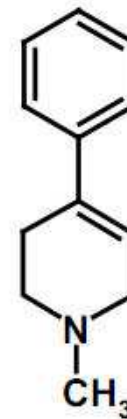
eroina

MPPP



1-metil-4-fenil-
propionossipiperidina

MPTP



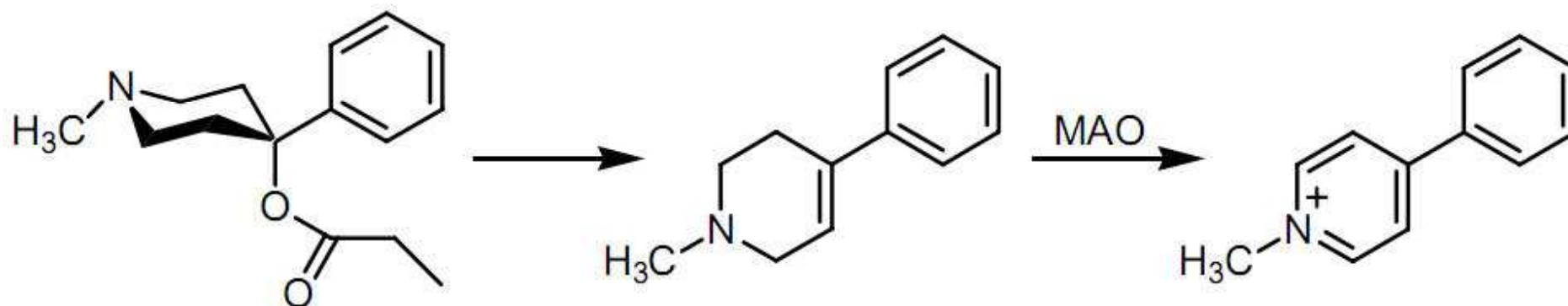
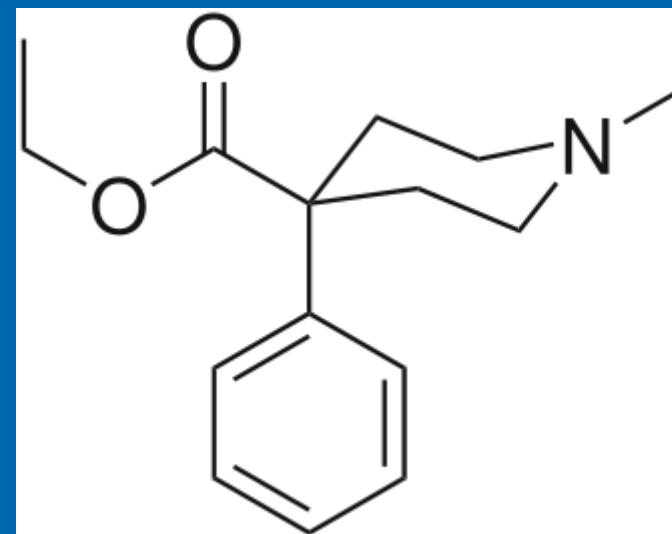
1-metil-4-fenil-
1,2,3,6-tetraidropiridina

Sintetizzata nel 1976 da uno studente di chimica, Barry Kidston di 23 anni della Università del Maryland che morì di Parkinson
Nel 1982 a causa di un lotto non controllato vi furono 10 vittime nella contea di Santa Clara in California

Droghe sintetiche e Parkison

MPPP ha effetti simili all'eroina (meperidina)

MPTP sottoprodotto della sintesi di MPTP



MPPP

(N-metil-4-fenil-4-propionilossi
-piperidina)

5-10 volte più attivo
della Meperidina

MPTP

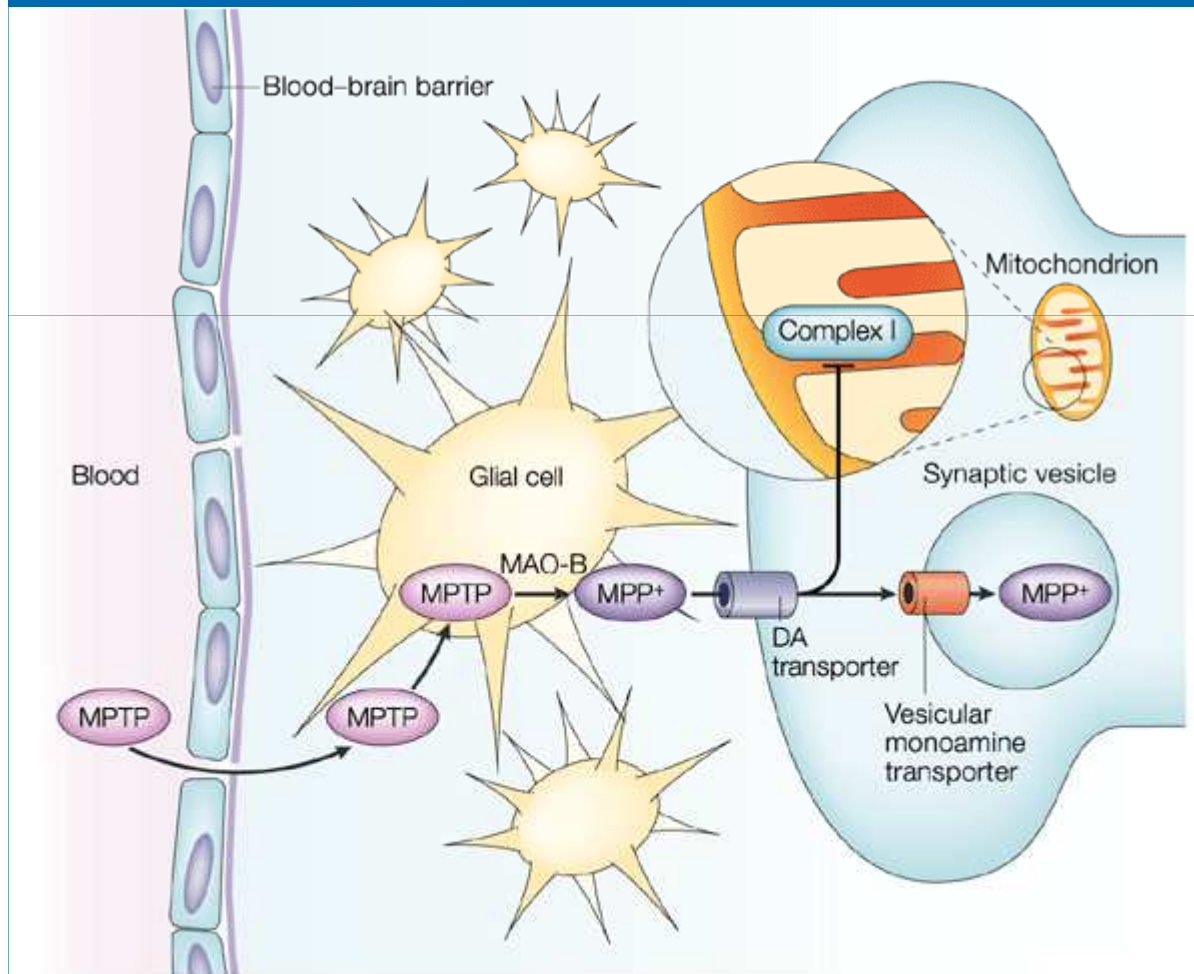
Contaminante
Sintomi da morbo di
Parkinson

MPP⁺

Distrugge i recettori
dopaminergici

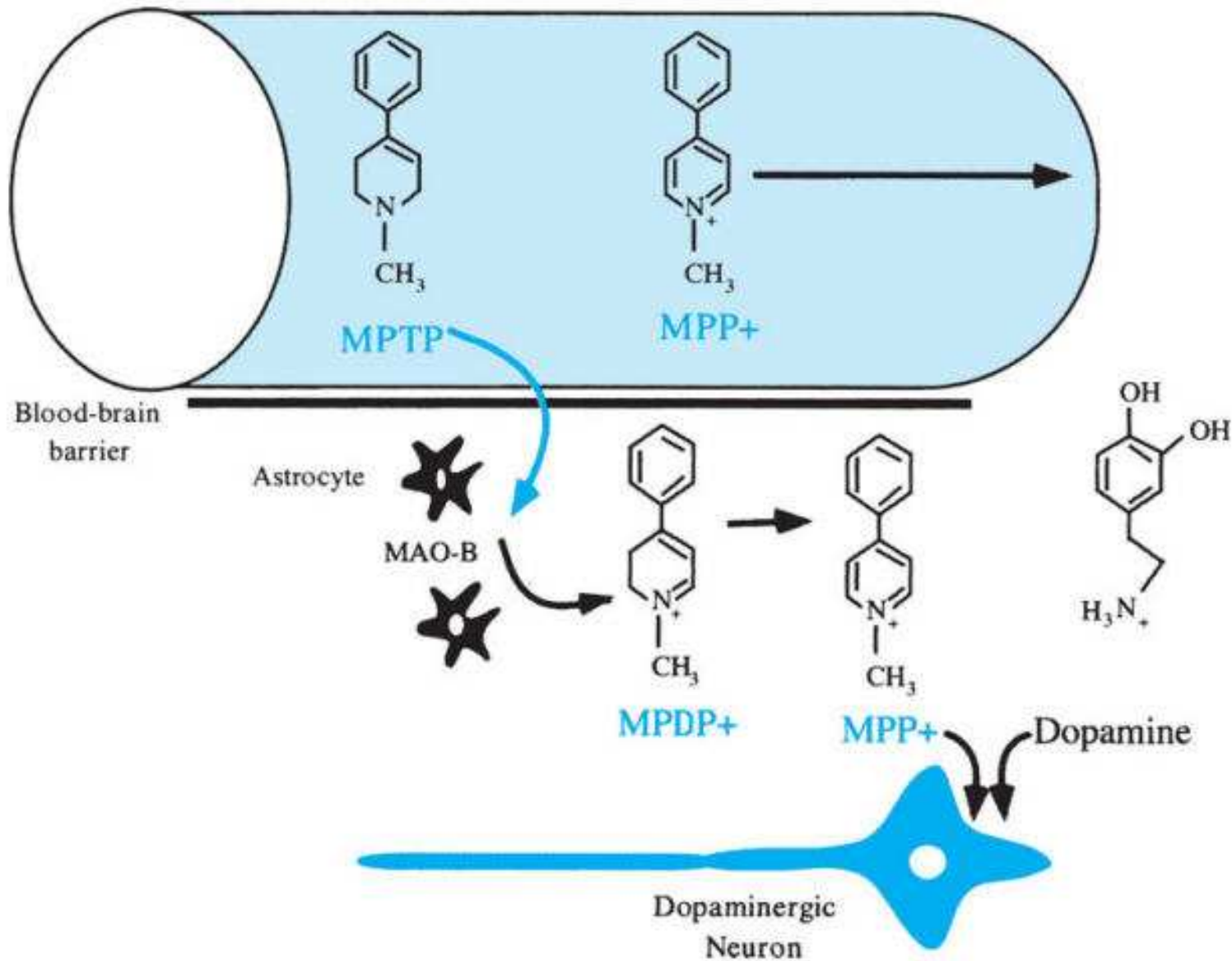
Modello animale Parkinson

MPTP (1-metil 4-fenil 1,2,3,6-tetraidro-piridina)

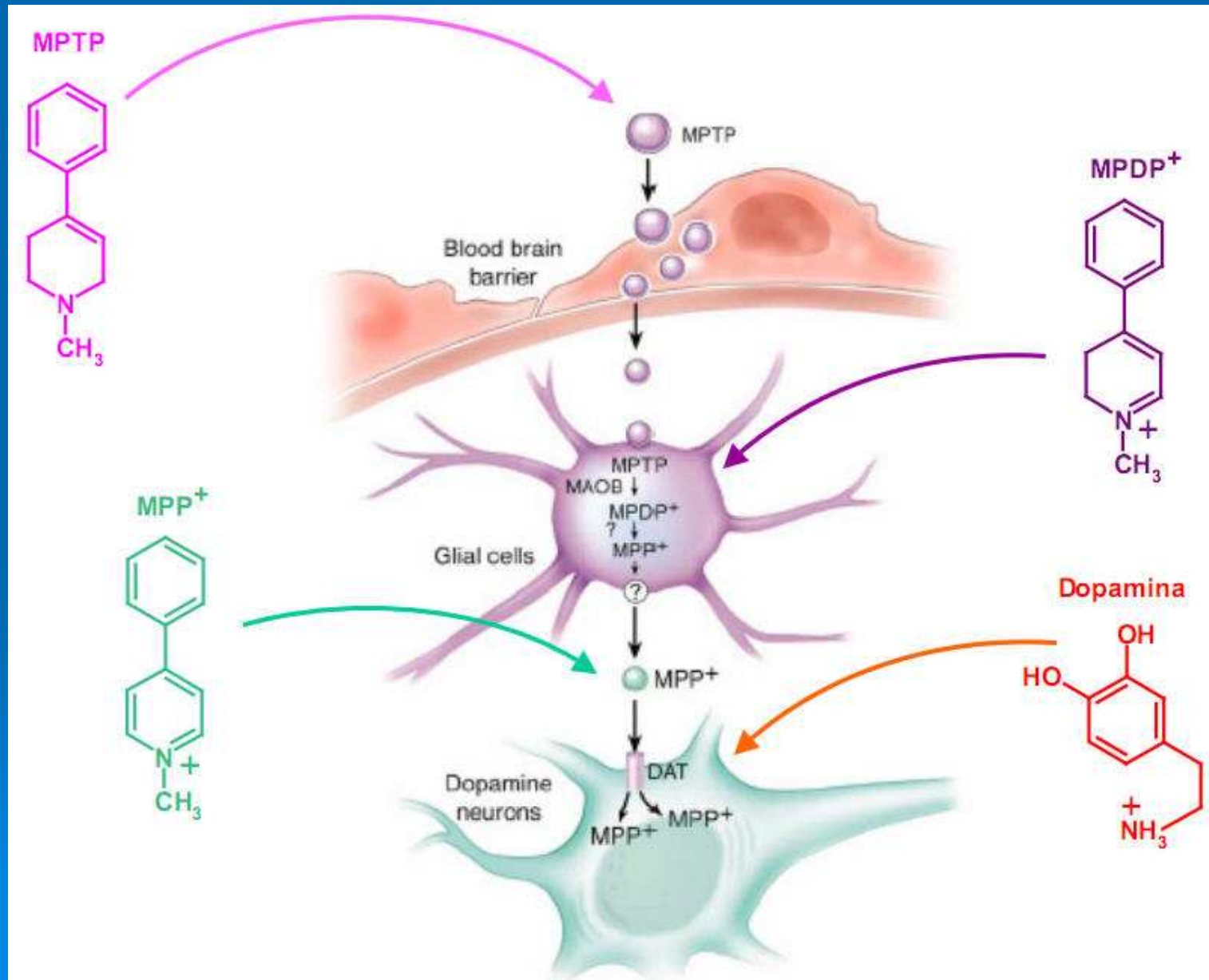


Causa Parkinson
provocando la morte
selettiva dei neuroni
dopaminergici:
substantia nigra
mesencefalo

MPTP BEE

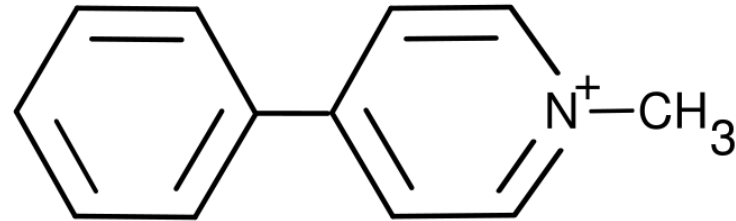


Azione MPTP

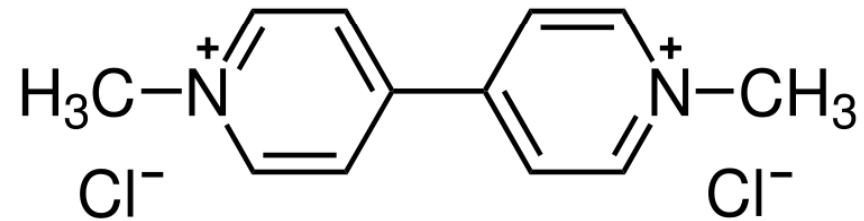


Mitochondrial complex I inhibitors

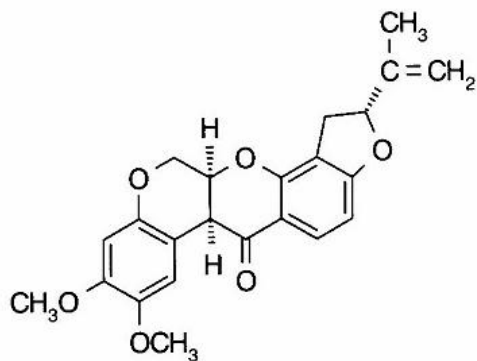
MPTP



Paraquat



Rotenone



6-Hydroxydopamine

