

# Flexible Toxizitätsstudien als integraler Bestandteil eines nachhaltigen Chemikaliendesigns

Jürgen Arning  
Zentrum für Umweltforschung und Umwelttechnologie (UFT)  
Universität Bremen

# Das „Testbatterie-Team Ionische Flüssigkeiten“



Dipl. Biologin Marianne  
Matzke  
Pflanzentests  
Aquatische Toxizität



Dipl. Chemiker Stefan  
Stolte  
Zytotoxizität  
Abbauversuche



Dr. Johannes Ranke  
Datenbanken  
Auswertung



Dipl. Biologin Tanja  
Juffernholz  
Bodenorganismen

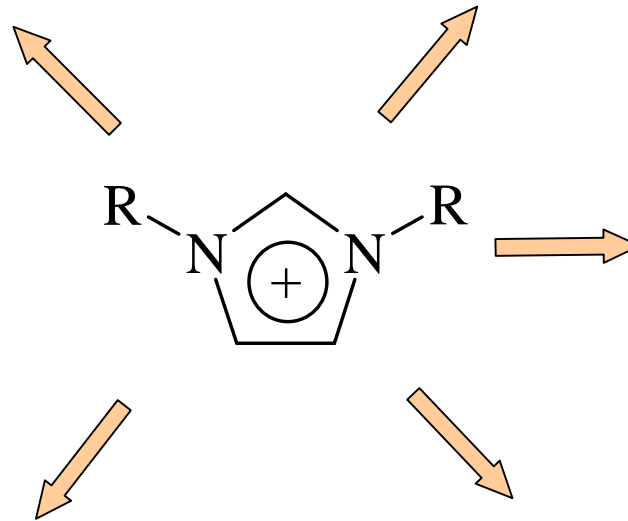


Dipl. Chemiker Jürgen  
Arning  
Enzymhemmtests

# Wie kann eine flexible Testbatterie Produktdesign unterstützen?

Identifikation  
möglicher (Öko)Toxikophore  
durch T-SAR

Ergebnisse unterstützen  
die Optimierung  
Sicherheit  $\leftrightarrow$  Technik



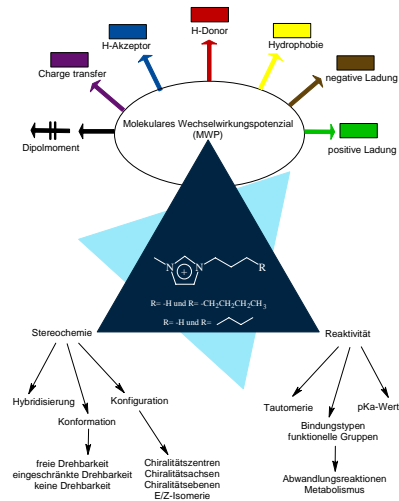
Testen eines solchen  
„Test-Kits“  
mit den ausgewählten  
Testsystemen

Systematische Veränderungen  
einzelner Molekülbausteine  
wie Seitenketten etc.  $\Rightarrow$  „Test-Kit“

Auswahl geeigneter  
Testsysteme

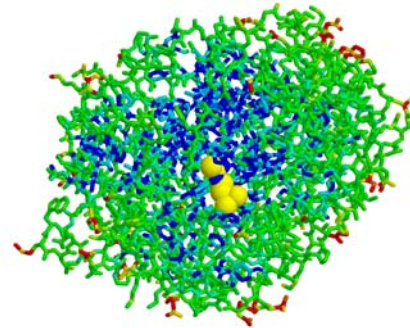
# Die flexible Testbatterie-I

## Struktur-Wirkungs-Analyse



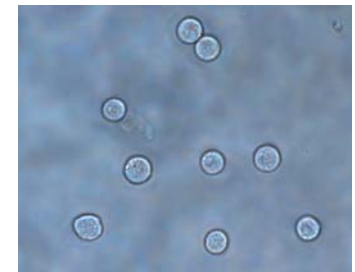
## Enzymhemmtests

(u.a. Acetylcholinesterase,  
Glutathionreduktase)



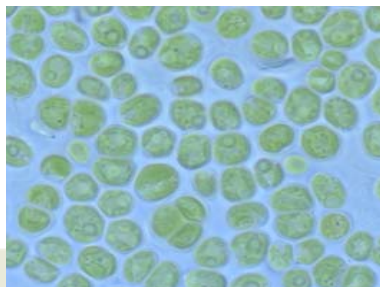
## Zellvitalitätstest

WST-1-Assay mit IPC-81 –  
Zellen  
und humanen Leberzellen



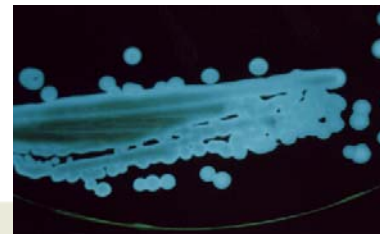
## Reproduktionshemmtest

limnische Grünalge  
(*Scenedesmus vacuolatus*)



## Lumineszenzhemmtest

marines Bakterium  
(*Vibrio fischeri*), DIN 38412 L 341





Wachstumshemmtest  
mit *Lemna minor*  
ISO TC 147/SC 5 N



Reproduktionshemmtest  
*Folsomia candida*  
ISO 11267



Wachstumshemmtest  
*Triticum aestivum* und  
*Lepidium sativum*  
ISO 11269-2



## Interaktionen mit Membranen

## Zelluläre Endpunkte $\Rightarrow$

## Apoptose/Nekrose

Metabolite

## Terrestrische Endpunkte $\Rightarrow$

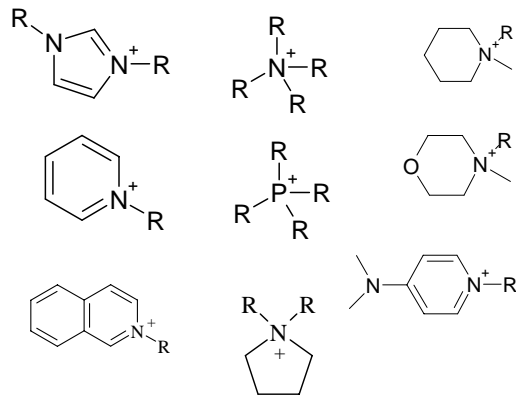
## Bioverfügbarkeit

## Aquatische Endpunkte $\Rightarrow$

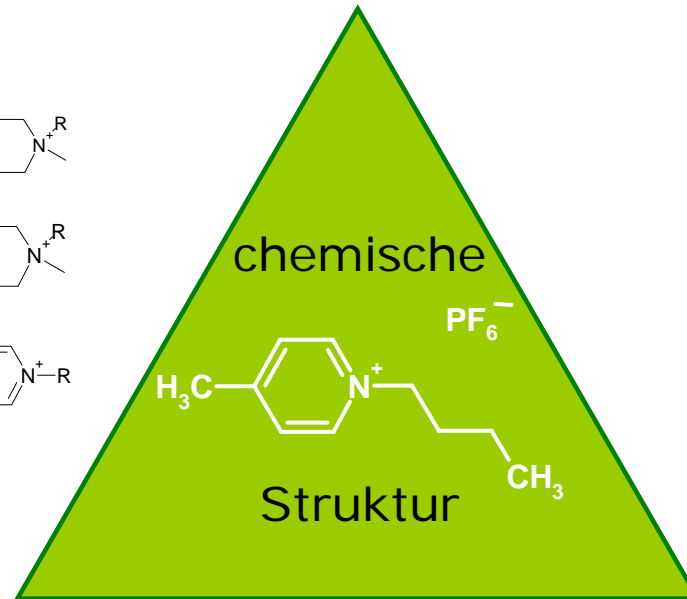
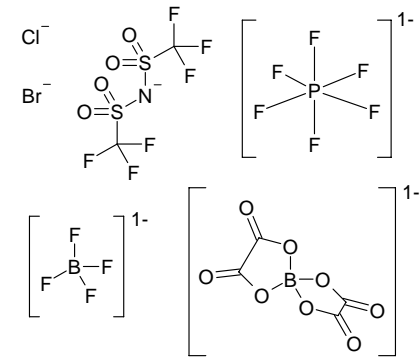
## Wasserlinse

## Leuchtbakterien

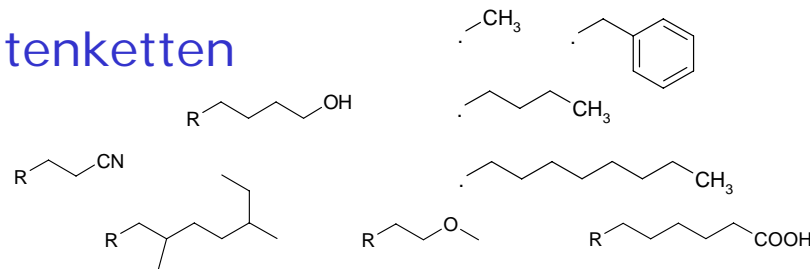
## Kopfgruppe



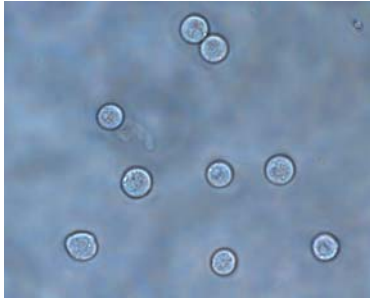
## Anionen



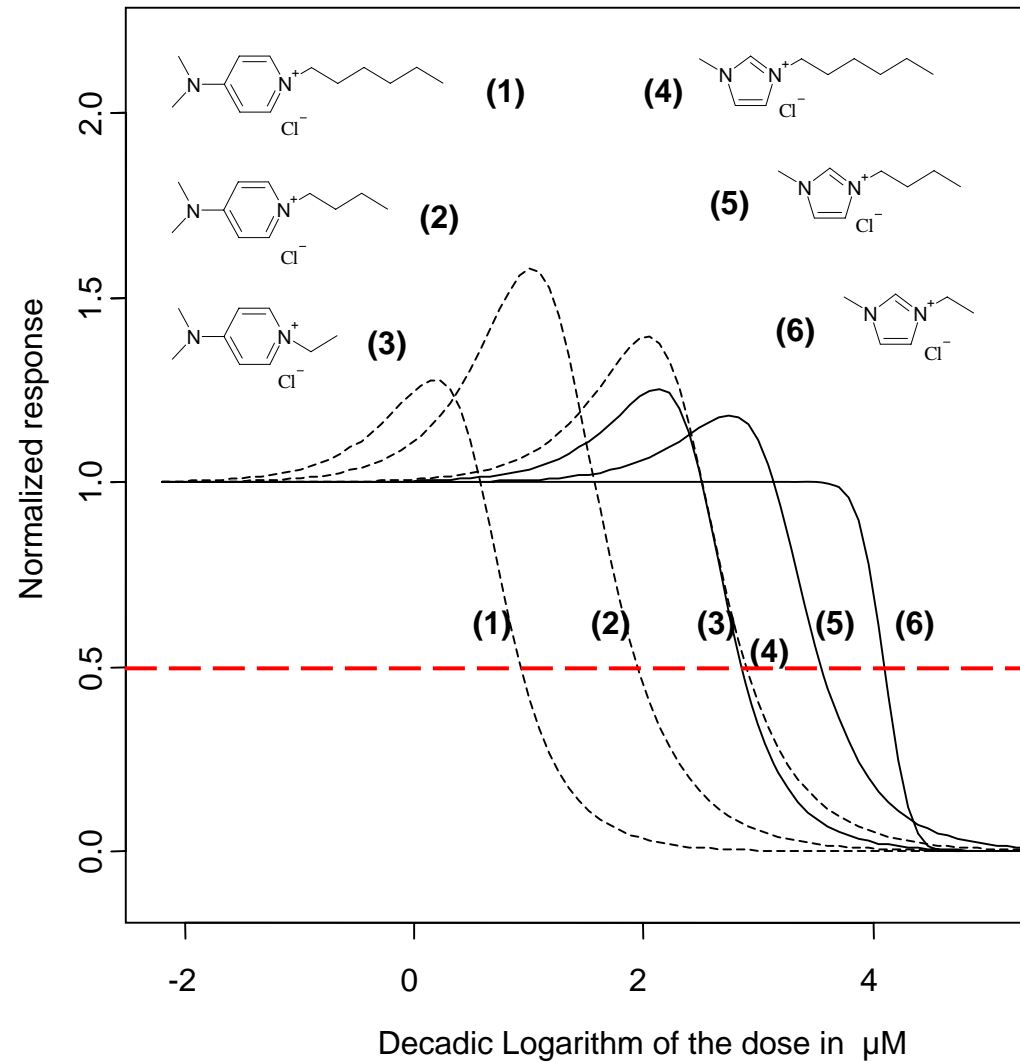
## Seitenketten



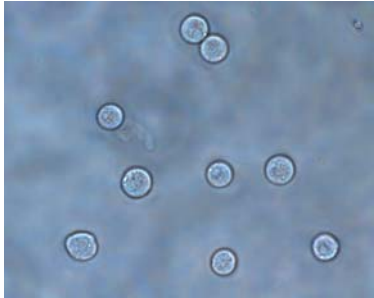




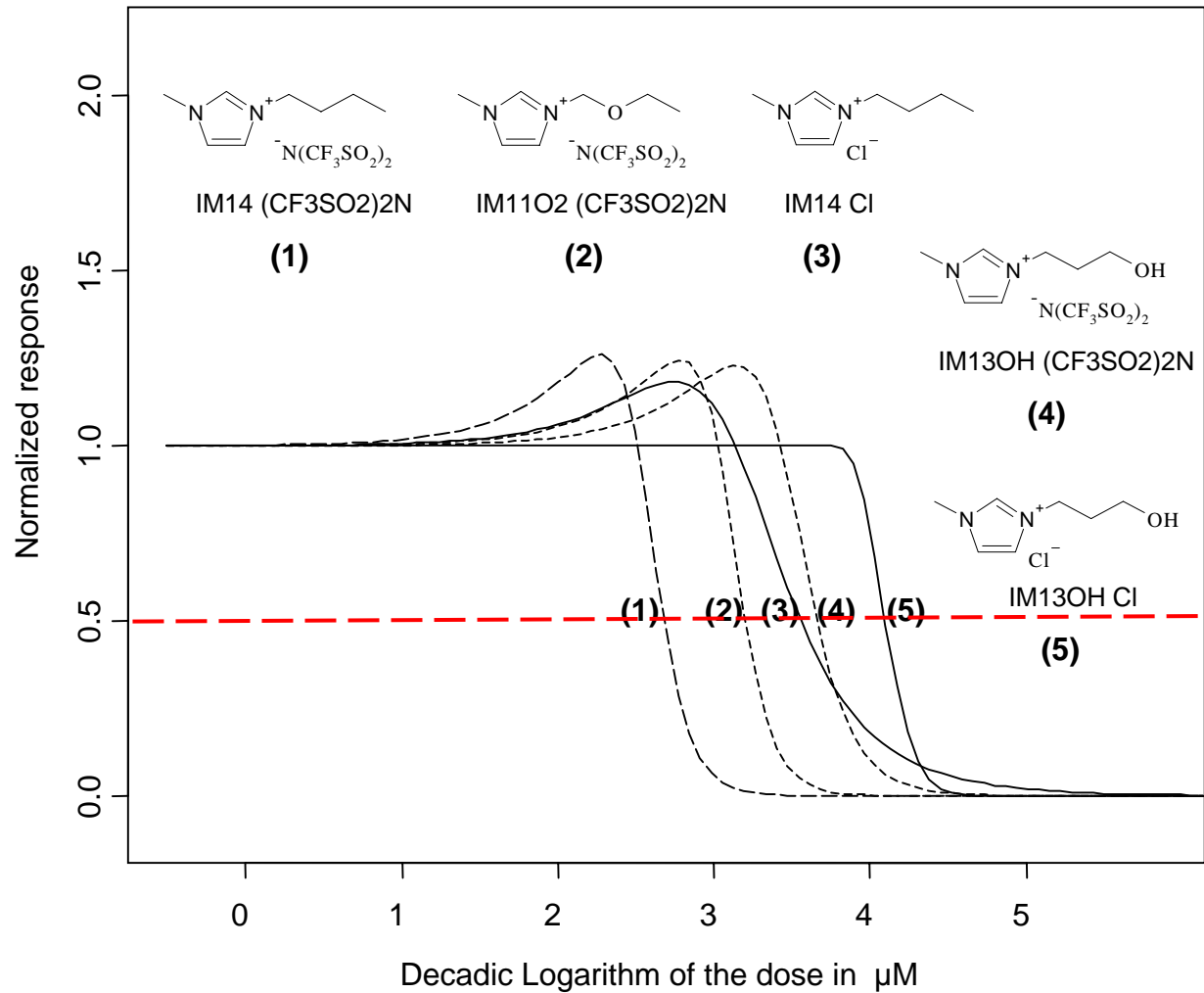
Zellvitalitätstest  
an einer  
Rattenleukemie-  
Zelllinie

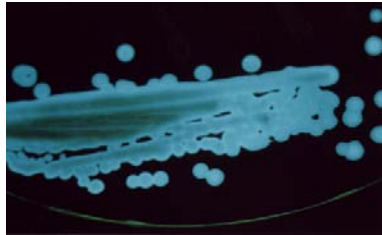






Zellvitalitätstest  
an einer  
Rattenleukemie-  
Zelllinie

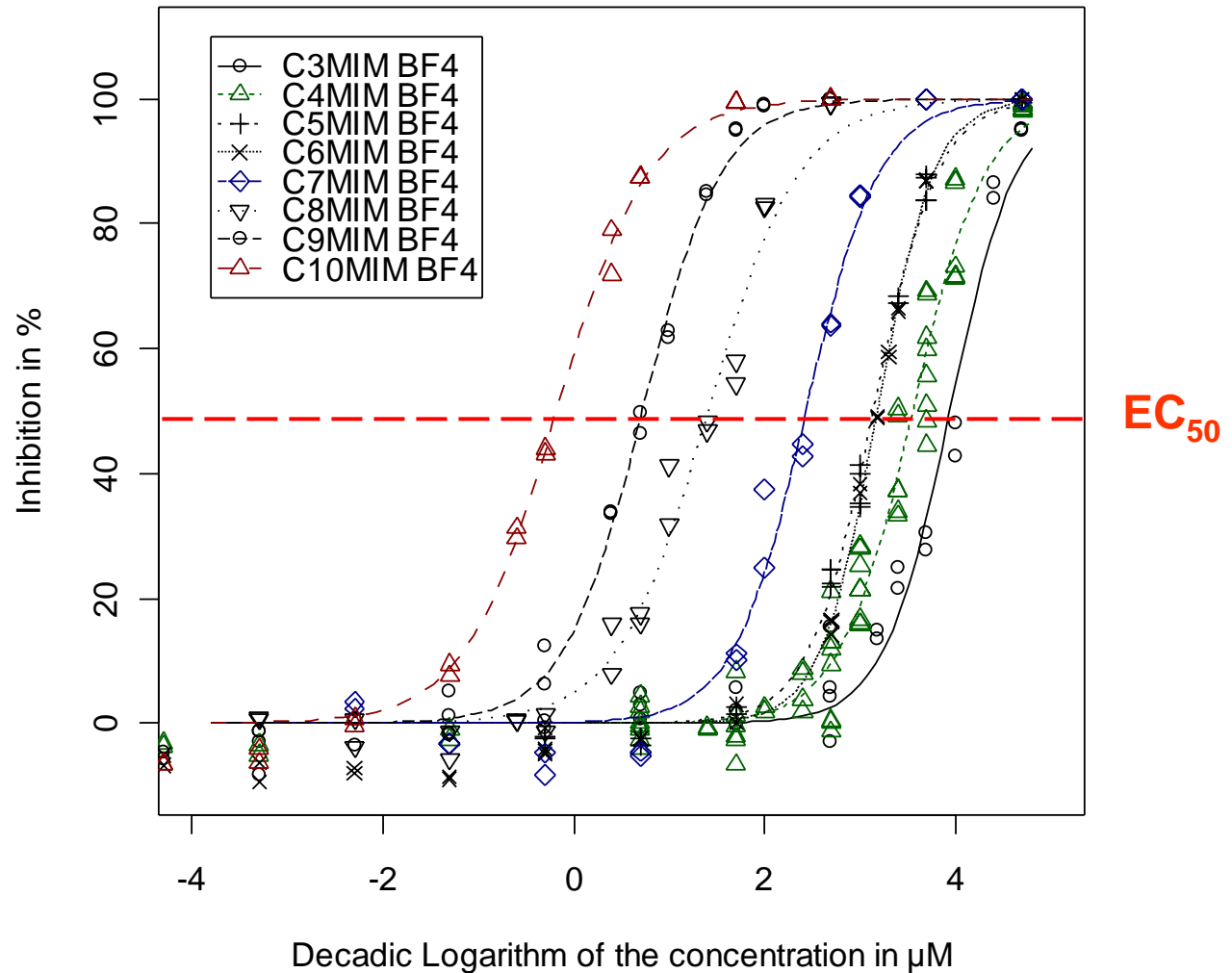




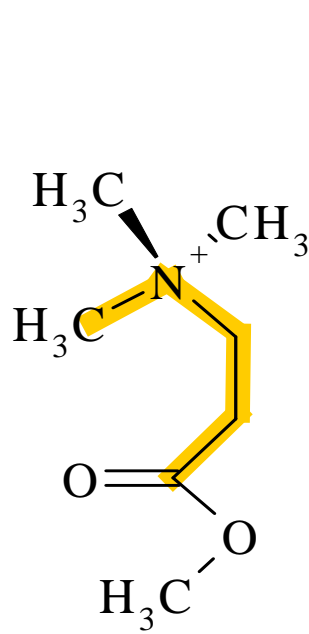
## Vibrio fischeri

Leuchtbakterien  
Hemmtest nach  
DIN 38412 2L 341

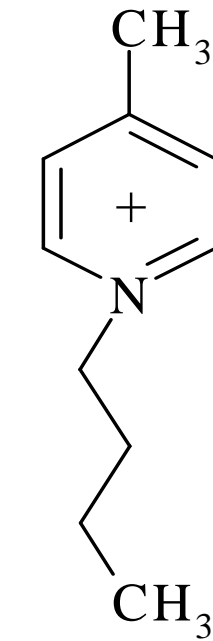
Ranke et al. 2004  
Ecotoxicol Environ Safety  
28(3) p. 396-404



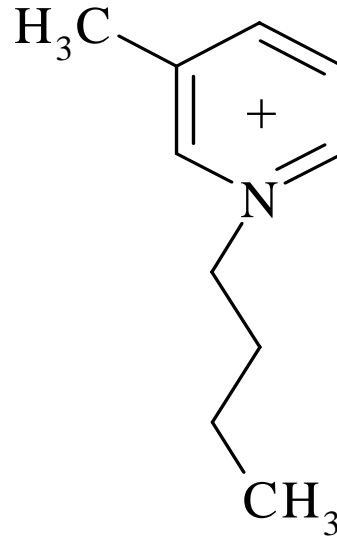
# Acetylcholinesterase Hemmtest



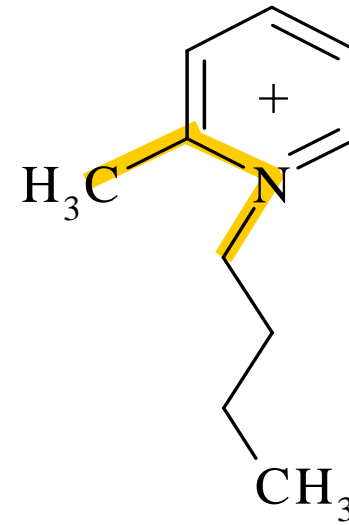
Acetylcholin



EC<sub>50</sub>: 34 μM

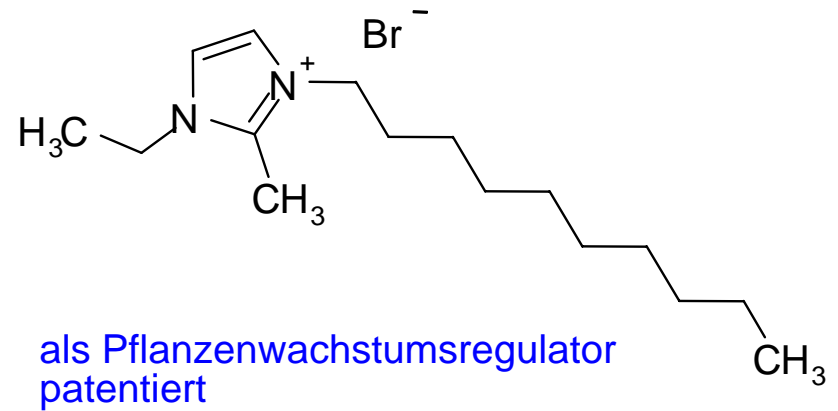
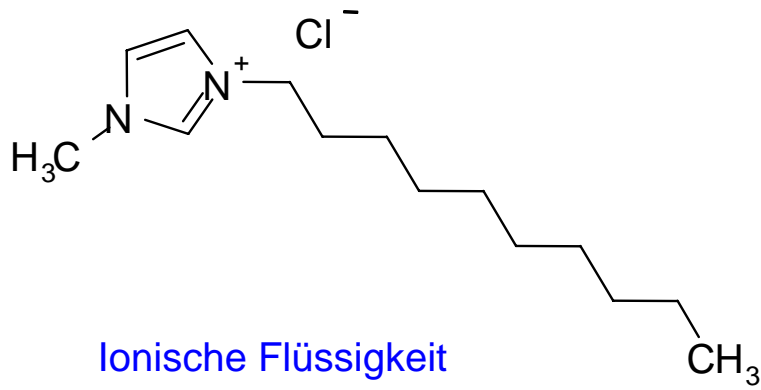


EC<sub>50</sub>: 18.3 μM

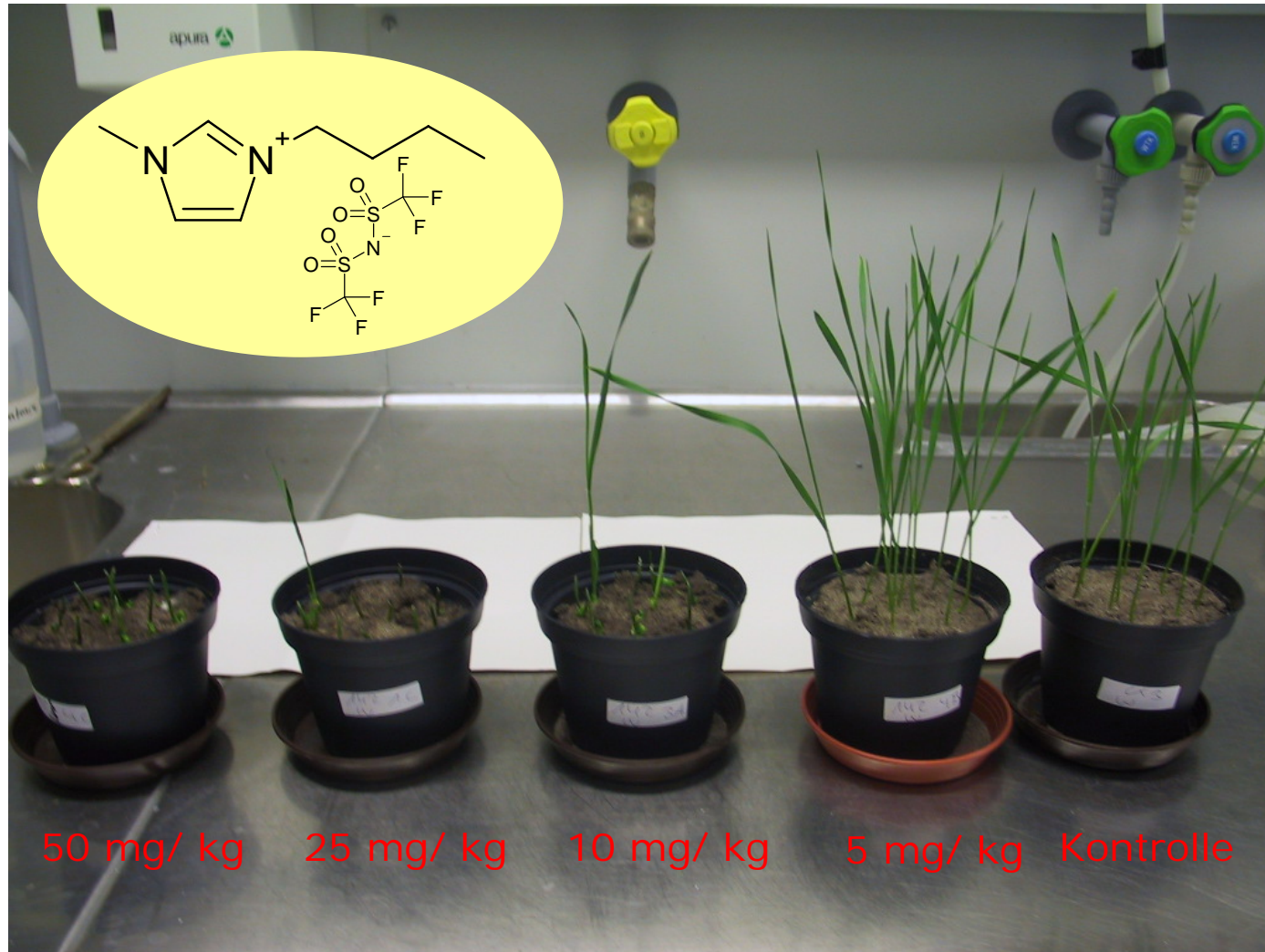


EC<sub>50</sub>: 5 μM

Aldicarb EC<sub>50</sub>: 5 μM



# Pflanzenwachstumstest



50 mg/ kg

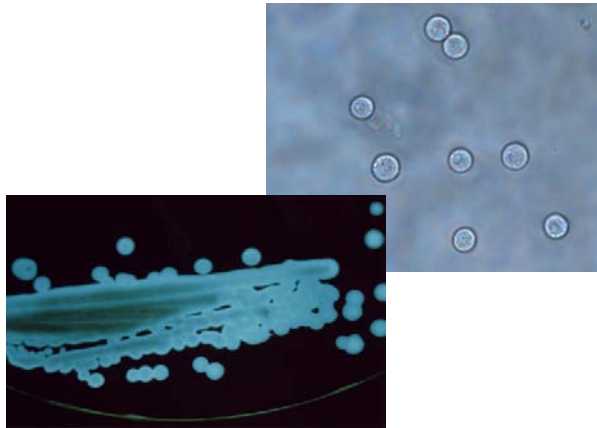
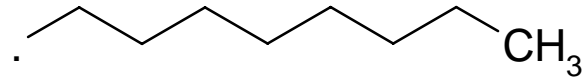
25 mg/ kg

10 mg/ kg

5 mg/ kg

Kontrolle

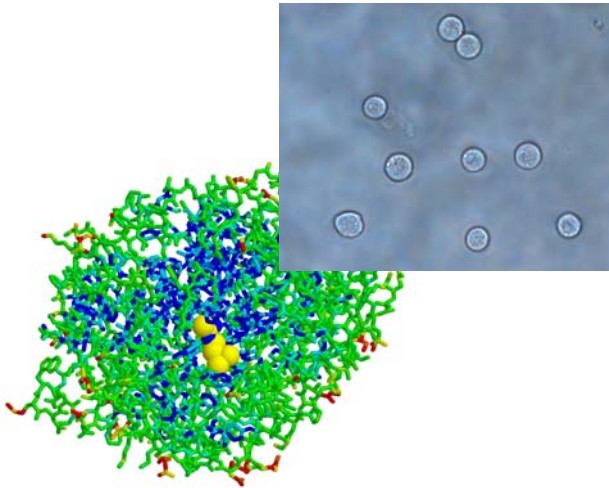
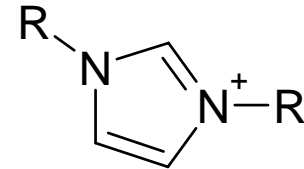
Strukturelement Seitenkette:



Mit steigender Kettenlänge im Bereich von C<sub>2</sub> – C<sub>10</sub>, d.h. mit steigender Lipophilie sinkt der EC<sub>50</sub> Wert, d.h. die Toxizität steigt!

Mit der Einführung polarer funktioneller Gruppen steigt der EC<sub>50</sub> Wert!

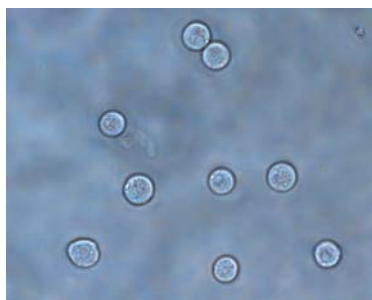
Strukturelement Kopfgruppe:



- Es gibt Unterschiede zwischen den einzelnen Kopfgruppen
- Die Pyridiniumkopfgruppen und deren Derivate zeigen in allen Tests den niedrigsten EC<sub>50</sub>

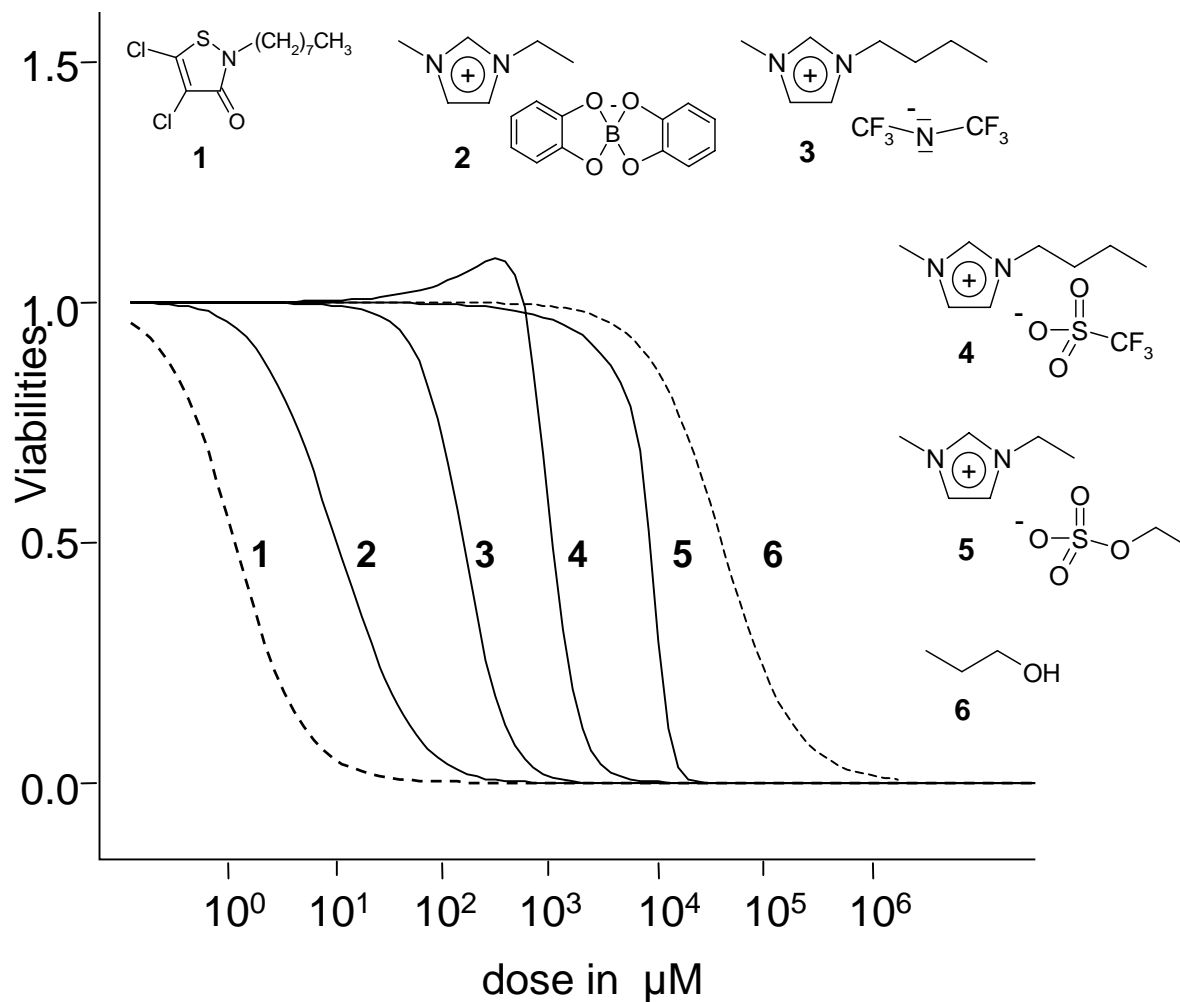


# Ergebnisse aus der Testbatterie III



Zellvitalitätstest  
an einer  
Rattenleukemie-  
Zelllinie

Stolte et al. 2006  
Green Chemistry 8  
p.621-629



Eine aus Sicht der Toxikologie/Ökotoxikologie nachhaltige Ionische Flüssigkeit hat...

- ✓ Möglichst kurze Seitenketten!
- ✓ Keine Pyridinium Kopfgruppe!
- ✓ Sulfate oder Halogenide als Anionen!

Erweiterung der Testbatterie auf...

- Bioverfügbarkeitsstudien
- Biotischer und abiotischer Abbau von ILs
- Weitere Endpunkte (endokrine Wirkung, Ionen Kanäle, Signaltransduktion, Proteinexpression)



Herzlichen Dank!