



ΕΘΝΙΚΟ ΜΕΤΣΟΒΙΟ ΠΟΛΥΤΕΧΝΕΙΟ

ΤΟΜΕΑΣ ΧΗΜΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΧΗΜΙΚΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**« ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΠΟΣΟΤΙΚΩΝ ΣΧΕΣΕΩΝ ΔΟΜΗΣ-ΔΡΑΣΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΤΗΣ
ΡΟΦΗΣΗΣ ΟΡΓΑΝΙΚΩΝ ΡΥΠΑΝΤΩΝ ΣΤΟ ΕΔΑΦΟΣ »**

Σίσκος Δημήτριος

ΑΜ 05104080

Φεβρουάριος 2024

Αθήνα

Επιβλέπων Καθηγητής :

Τσόπελας Φώτιος

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Αρχικά, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή του ΕΜΠ Φώτιο Τσόπελα, για την δυνατότητα που μου παρείχε να υλοποιήσω την παρούσα διπλωματική εργασία υπό την επίβλεψή του, καθώς και για τις χρήσιμες πληροφορίες και γνώσεις που μου προσέφερε, τόσο κατά την διάρκεια της υλοποίησης της εργασίας, όσο και κατά τη συγγραφή της.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τα υπόλοιπα μέλη της τριμελούς επιτροπής, τους Καθηγητές του ΕΜΠ Χαμηλάκη Στυλιανό και Παπαθανασίου Αθανάσιο για την κριτική του Κειμένου μου και τις εύστοχες παρατηρήσεις τους.

Ακόμα, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Δρ. Χρύσανθο Στεργιόπουλο για τη όλη τη βοήθεια που μου παρείχε κατά το χρονικό διάστημα της υλοποίησης της εργασίας.

Τέλος, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου και όλο το κοντινό μου περιβάλλον για την στήριξή τους σε όλη τη διάρκεια της φοιτητικής μου πορείας.

Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	5
ABSTRACT.....	6
Κεφάλαιο 1 ^ο : Εισαγωγή.....	7
Κεφάλαιο 2 ^ο : Αναδυόμενοι Ρύποι.....	9
2.1 Ιστορική εξέλιξη των αναδυόμενων ρύπων.....	9
2.2 Παραδείγματα αναδυόμενων ρύπων.....	11
2.2.1 Φαρμακευτικές ενώσεις.....	11
2.2.2 Προϊόντα προσωπικής φροντίδας.....	12
2.2.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες.....	13
2.2.4 Επιβραδυντικά φλόγας.....	14
2.2.5 Φυτοφάρμακα.....	14
2.2.6 Τεχνητά γλυκαντικά.....	15
2.2.7 Μικροπλαστικά.....	16
2.2.8 Πλαστικά.....	17
2.2.9 Υπερφθοροαλκυλιωμένες χημικές ουσίες.....	18
Κεφάλαιο 3ο: Περιβαλλοντική πορεία και τύχη αναδυόμενων ρύπων.....	19
3.1 Έμμονοι οργανικοί ρύποι.....	19
3.2 Συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K _{oc}).....	19
3.3 Ρόφηση στο έδαφος.....	22
3.4 Ρυθμιστικοί φορείς.....	24
3.4.1 Υπηρεσία Χημικών Περιλήψεων (Chemical Abstract Service, CAS).....	24
3.4.2 Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Χημικών (European Chemicals Agency, ECHA).....	25
3.4.3 Ευρωπαϊκός Κανονισμός για την Καταχώρηση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων (Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals, REACH).....	25
Κεφάλαιο 4 ^ο : Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης (Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR).....	27
4.1 Ορισμός – Κατηγορίες Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης.....	27
4.2 Ιστορική Αναδρομή.....	27
4.3 Πλεονεκτήματα Μοντέλων Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης Έναντι Άλλων Τεχνικών.....	28
4.4 Αρχές επικύρωσης για τα μοντέλα Ποσοτικής Σχέσης Δομής-Δράσης.....	29
4.4.1 Καθορισμένο Τελικό Σημείο (Defined Endpoint).....	31
4.4.2 Σαφής Αλγόριθμος (Unambiguous Algorithm).....	32
4.4.3 Πεδίο Εφαρμοσιμότητας (Applicability Domain, AD).....	35
4.4.4 Κατάλληλες Μετρήσεις Της Ποιότητας Της Προσαρμογής, Της Δυναμικής Και Της Πρόβλεψης (Goodness-Of-Fit, Robustness, Predictivity).....	37

4.4.5 Αρχή της Μηχανιστικής Ερμηνείας:.....	40
4.5 Υπολογισμός μοριακών περιγραφών.....	41
4.6 Παραδείγματα μελετών.....	43
Κεφάλαιο 5ο: Πειραματικό μέρος.....	45
5.1 Πειραματικός Σχεδιασμός.....	45
5.2 Ενώσεις υπό μελέτη.....	46
5.3 Βιβλιογραφική συλλογή συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (Koc).....	55
5.4 Αποτελέσματα Εξαγωγής Περιγραφικών Μοριακών Δεικτών.....	58
5.5 Ανάπτυξη Μοντέλου.....	61
Κεφάλαιο 6ο: Αποτελέσματα Υπολογισμών - Συζήτηση.....	63
6.1 Ανάπτυξη και Επικύρωση Μοντέλου.....	63
6.2 Πεδίο Εφαρμοσιμότητας.....	66
6.3 Μηχανιστική Ερμηνεία.....	71
Κεφάλαιο 7ο: Συμπεράσματα & Μελλοντικές Ερευνητικές Προτάσεις.....	73
7.1 Συμπεράσματα και προοπτικές για μελλοντική έρευνα.....	73
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	74

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε η ανάπτυξη ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης (Quantitative Structure Activity Relationship, QSAR) για την πρόβλεψη της ρόφησης οργανικών ρυπαντών από το έδαφος. Περιγράφεται η έννοια των αναδυόμενων ρύπων, εστιάζοντας σε ουσίες των οποίων η χρήση τους δε ρυθμίζεται εκτενώς από ειδικούς κανονισμούς όσον αφορά το περιβαλλοντικό τους αντίκτυπο, αλλά παρόλα αυτά μπορούν να αποτελέσουν περιβαλλοντικό και υγειονομικό κίνδυνο. Αναλύονται διάφορες κατηγορίες τέτοιων ρύπων όπως οι φαρμακευτικές ενώσεις, τα φυτοφάρμακα, τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας κ.ά., καθώς και οι επιπτώσεις τους στο περιβάλλον και την υγεία, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για εναλλακτικούς τρόπους διαχείρισης της ρύπανσης. Γίνεται ιδιαίτερη αναφορά στην περιβαλλοντική πορεία και τύχη των έμμονων οργανικών ρύπων, εστιάζοντας στη διεργασία της ρόφησης τους στο έδαφος, εκφρασμένη ως συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K_{oc}), τους παράγοντες που τον επηρεάζουν και τα διάφορα όρια τιμών ευκινησίας, όπως αυτά έχουν ταξινομηθεί από συγκεκριμένες ρυθμιστικές αρχές. Σκοπός της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι η ανάπτυξη ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης με βάση μοριακούς περιγραφικούς δείκτες, για την πρόβλεψη της τάσης ρόφησης των έμμονων οργανικών ρύπων από το έδαφος. Για το σκοπό αυτό μελετήθηκαν 103 οργανικές ενώσεις που ανήκουν σε διάφορες κατηγορίες αναδυόμενων ρύπων όπως φάρμακα, φυτοφάρμακα και προϊόντα προσωπικής φροντίδας. Πραγματοποιήθηκε συλλογή πειραματικών τιμών του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού από την βιβλιογραφία και εξήχθησαν 1977 μοριακοί περιγραφικοί δείκτες από το λογισμικό Padel Descriptor του ChemDes. Το σύνολο των δεδομένων ταξινομήθηκε σε δεδομένα εκπαίδευσης και ελέγχου και η ανάπτυξη του μοντέλου πραγματοποιήθηκε με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση στα δεδομένα εκπαίδευσης. Η προβλεπτική ικανότητα του μοντέλου επικυρώθηκε με την χρήση των δεδομένων ελέγχου. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε προβλέπει ικανοποιητικά τον συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού, κατέχοντας έναν συντελεστή προσδιορισμού $R^2=0,846$ και συντελεστή εξωτερικής επικύρωσης $Q^2_{test}=0,864$, ενώ όσον αφορά τις προβλέψεις του μοντέλου, η ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος για τα δεδομένα εκπαίδευσης προέκυψε $RMSE_{tra}=0,526$ (Root Mean Square Error of Estimation of Train Set), και για τα δεδομένα ελέγχου $RMSE_{test}=0,424$. (Root Mean Square Error of Estimation of Test Set). Το μοντέλο που αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη της τάσης ρόφησης οργανικών ρύπων από το έδαφος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως μια εναλλακτική μέθοδος εκτίμησης περιβαλλοντικού κινδύνου αναδυόμενων ρύπων, αφού προσφέρει πολλά πλεονεκτήματα όπως ταχύτητα, αξιοπιστία και ευρύ πεδίο εφαρμογής για ποικίλης δομής ενώσεις. Στο τέλος της παρούσας εργασίας αναφέρονται τα συμπεράσματα της μελέτης, καθώς και προτάσεις για μελλοντική έρευνα.

ABSTRACT

The aim of this diploma thesis is the development of quantitative structure-activity relationships (QSAR) for predicting the sorption of organic pollutants in soil. The concept of emerging pollutants is firstly described, focusing on substances whose use is not extensively regulated regarding their environmental impact by official authorities, but which nevertheless can still pose environmental and health risks. Various categories of such pollutants are defined, such as pharmaceutical compounds, pesticides, personal care products, among others, along with their impact on the environment and health, emphasizing at the same time on the need for alternative management methodologies. Particular emphasis is placed on the environmental fate and behavior of persistent organic pollutants, focusing on the process of soil sorption, expressed as the organic carbon-water partition coefficient (K_{oc}), the factors influencing such processes and the various mobility thresholds that have been established by specific regulatory authorities. The purpose of this thesis is to develop quantitative structure-activity relationships based on molecular descriptors for predicting the sorption tendency of persistent organic pollutants in soil. For this purpose, 103 organic compounds belonging to various categories of emerging pollutants such as pharmaceuticals, pesticides, and personal care products were studied. Experimental values of the organic carbon-water distribution coefficient were collected from the literature, and 1977 molecular descriptors were extracted using the ChemDes software's Padel Descriptor module. The dataset was divided into training and testing data, and the model was developed using multiple linear regression on the training data. The predictive ability of the model was validated using the testing data. The developed model satisfactorily predicts the organic carbon-water distribution coefficient (K_{oc}), with a determination coefficient of $R^2=0.864$ and an external validation coefficient $Q^2_{test}=0.864$. Regarding the model predictions, the root mean square error for the training data was $RMSE_{tra}=0.526$ (Root Mean Square Error of Estimation of Train Set), and $RMSE_{test}= 0,424$ for the testing data (Root Mean Square Error of Estimation of Test Set). The model developed for predicting the sorption tendency of organic pollutants in soil could be used as an alternative method for assessing the environmental risk of emerging contaminants, as it offers several advantages such as speed, reliability, and a wide range of applicability for structurally diverse compounds. At the end of this study, the conclusions of the research, as well as suggestions for future research are provided.

Κεφάλαιο 1^ο: Εισαγωγή

Στον σύγχρονο κόσμο, η προστασία του περιβάλλοντος και η διατήρηση της ποιότητας του εδάφους έχουν αναδειχθεί σε κρίσιμα θέματα. Η αύξηση της βιομηχανικής δραστηριότητας καθώς και η αυξανόμενη χρήση χημικών ενώσεων σε διάφορες εφαρμογές, έχουν οδηγήσει σε αυξημένη εκπομπή τοξικών ουσιών στο έδαφος. Περισσότερες από 140.000 συνθετικές χημικές ενώσεις που έχουν ήδη καταχωρηθεί στον Ευρωπαϊκό Κανονισμό για την Καταχώριση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων (REACH, Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals), χρησιμοποιούνται εμπορικά. Οι αναδυόμενοι ρύποι αποτελούν μια πρόκληση για την οικολογική αξιολόγηση και διαχείριση, καθώς η παρουσία τους στο περιβάλλον μπορεί να έχει σημαντικές επιπτώσεις στην υγεία του ανθρώπου και τη βιοποικιλότητα. Επίσης, πάνω από 100 εκατομμύρια χημικές ουσίες έχουν αποκτήσει αριθμό μητρώου CAS (CAS, Chemical Abstract Service) από την Αμερικανική Χημική Εταιρεία (American Chemical Society) ενώ καθημερινά πραγματοποιούνται 4000 καταχωρήσεις νέων ουσιών. Ο αριθμός των καταχωρημένων ουσιών στις βάσεις δεδομένων της Αμερικανικής Χημικής Εταιρείας αποτελεί ένδειξη ότι έως και 50.000 βιομηχανικές χημικές ουσίες βρίσκονται σε προϊόντα που χρησιμοποιούνται σε καθημερινή βάση. Αυτές οι χημικές ουσίες δύναται τελικά να απελευθερωθούν στο περιβάλλον, να βρεθούν σε κατοικημένες περιοχές, στην τροφή και στο πόσιμο νερό (Dulio et al., 2018; Schwarzenbach et al., 2006).

Ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K_{oc} , soil organic carbon normalized sorption coefficient) είναι μια σημαντική παράμετρος που επιτρέπει την κατανόηση του τρόπου, με τον οποίο ορισμένες οργανικές χημικές ενώσεις αλληλεπιδρούν με το έδαφος. Ωστόσο, η πειραματική μέτρησή του είναι συνήθως χρονοβόρα, ακριβή και απαιτεί πολύπλοκες διαδικασίες και γι' αυτόν τον λόγο δημιουργούνται προβλήματα όσον αφορά την αξιόπιστη και αποτελεσματική μέτρησή του.

Για να αντιμετωπιστούν αυτά τα προβλήματα, έχουν αναπτυχθεί εναλλακτικές μέθοδοι εκτίμησης του οργανικού συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού, όπως η χρήση υπολογιστικών μοντέλων. Αυτές οι μέθοδοι είναι συχνά ταχύτερες, πιο οικονομικές ενώ με την χρήση τους μπορούν να αποφευχθούν τα προβλήματα που συνδέονται με τον πειραματικό προσδιορισμό του συντελεστή K_{oc} .

Η μεθοδολογία των ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης (Quantitative Structure-Activity Relationship - QSAR), βασίζεται σε υπολογιστικά μοντέλα και μπορεί να προβλέπει αποτελεσματικά τις τιμές του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού. Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι η ανάπτυξη και η επικύρωση των μοντέλων ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης πρέπει να συμμορφώνεται με καθορισμένες οδηγίες που έχουν εκδοθεί από οργανισμούς όπως ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (OECD,

Organisation for Economic Co-operation and Development). Αυτό διασφαλίζει την αξιοπιστία και την σωστή εφαρμογή των μοντέλων ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης για την πρόβλεψη των τιμών του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού.

Κεφάλαιο 2^ο: Αναδυόμενοι Ρύποι

2.1 Ιστορική εξέλιξη των αναδυόμενων ρύπων

Τις τελευταίες δεκαετίες γίνεται συχνή αναφορά στους όρους «αναδυόμενοι ρύποι» (emerging pollutants, EP) και «ρυπαντές αναδυόμενης ανησυχίας» (contaminants of emerging concern, CECs). Οι όροι αυτοί αναφέρονται σε χημικές ουσίες που δεν υπόκεινται επί του παρόντος σε κανονισμούς και ρυθμίσεις, όσον αφορά την χρήση τους και το περιβάλλον. Επιπλέον, είναι γνωστό ότι οι ενώσεις που χαρακτηρίζονται με τον τρόπο αυτό δεν είναι πάντα χημικές ουσίες που έχουν αναπτυχθεί πρόσφατα, αλλά η πλειονότητα τους υπάρχει στο περιβάλλον για αρκετά χρόνια, αν όχι δεκαετίες και η παρουσία τους μόλις πρόσφατα αναγνωρίστηκε. Οι βιομηχανικές ενώσεις, οι φαρμακευτικές ενώσεις, τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας, τα βιοκτόνα και τα φυτοπροστατευτικά αποτελούν την πλειοψηφία των γνωστών αναδυόμενων ρύπων. Ωστόσο, ο αριθμός των ενώσεων στον κατάλογο αυξάνεται συνεχώς.

Το έργο "NORMAN" έλαβε χρηματοδότηση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή το 2005 για να δημιουργήσει ένα δίκτυο εργαστηρίων αναφοράς και ερευνητικών κέντρων αποτελούμενο από μη κερδοσκοπικούς οργανισμούς, βιομηχανίες και φορείς τυποποίησης. Έκτοτε, το έργο NORMAN συνέβαλε σε μια πιο γρήγορη και εκτεταμένη ανταλλαγή δεδομένων σχετικά με την εμφάνιση και τις επιπτώσεις των ρυπαντών αναδυόμενης ανησυχίας. Κατέστησε πιο διαφανείς τις πληροφορίες και τα δεδομένα παρακολούθησης και τέλος δημιούργησε ένα ανεξάρτητο και αρμόδιο πλαίσιο για τον επιστημονικό και τεχνικό διάλογο για αναδυόμενα ζητήματα αναδυόμενων ρύπων (Dulio et al., 2018).

Αν και κάθε χημική ουσία που χρησιμοποιείται σε μικρή ποσότητα μπορεί να θεωρηθεί αβλαβής, υπάρχουν αυξανόμενες ανησυχίες για τις συνδυασμένες επιπτώσεις αυτών των πολυάριθμων χημικών ουσιών, καθώς αυτές εισέρχονται στο περιβάλλον και στην τροφική αλυσίδα. Επιπλέον, οι υπεύθυνοι χάραξης πολιτικής αντιμετώπισης του προβλήματος συμφωνούν ότι οι αναδυόμενες ουσίες πρέπει να αντιμετωπίζονται γενικά με μεθοδικό και συνεπή τρόπο. Επιπρόσθετα, είναι ευρέως αποδεκτό ότι απαιτείται ένα σύστημα έγκαιρης προειδοποίησης, για να αποτραπεί ο περιβαλλοντικός αντίκτυπος των χημικών ουσιών προτού αυτές καταστούν "ρυπαντές αναδυόμενης ανησυχίας". Ένα τέτοιο σύστημα θα πρέπει να προβλέπει τους κινδύνους που συνδέονται με τη δυναμική αλλαγή στη χρήση τους. Με άλλα λόγια, ο απώτερος στόχος θα πρέπει να είναι η αύξηση των γνώσεων και των δυνατοτήτων στην περιβαλλοντική παρακολούθηση ως σημείου όπου δεν θα γίνεται πλέον αναφορά στον όρο «αναδυόμενος» (Brack et al., 2012; Dulio et al., 2018).

Ορισμένοι ρυπαντές αναδυόμενης ανησυχίας εδώ και αρκετές δεκαετίες εισέρχονται στο περιβάλλον και έχουν αναγνωριστεί για την επίδρασή τους σε συγκεκριμένα βιολογικά ενεργά υλικά (Houtman, 2010). Φαρμακευτικές ενώσεις και προϊόντα προσωπικής φροντίδας

(pharmaceuticals and personal care products, PPCPs), ενδοκρινικοί διαταράκτες (endocrine-disrupting compounds, EDCs), επιβραδυντικά φλόγας (flame retardants, FRs), φυτοφάρμακα (pesticides), τεχνητά γλυκαντικά (artificial sweeteners, ASWs) και οι μεταβολίτες τους αποτελούν μερικές κατηγορίες αναδυόμενων ρύπων και συμβάλλουν στη ρύπανση των υδάτων και των εδαφών. Είναι επίσης γνωστό ότι οι αναδυόμενοι ρύποι είναι επιβλαβείς, ιδιαίτερα για την ανθρώπινη υγεία και τα υδατικά οικοσυστήματα σε συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από νανογραμμάριο ανά λίτρο (ng/L) έως χιλιοστόγραμμα ανά λίτρο (mg/L) (Richardson, 2012; Richardson & Kimura, 2017; Salimi et al., 2017). Η συνεχής ανίχνευση διαφόρων αναδυόμενων ρύπων στις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων (wastewater treatment plant, WWTP) δείχνει ότι δεν είναι επαρκής η απομάκρυνση τους κατά τη διάρκεια συμβατικών διεργασιών επεξεργασίας και ως αποτέλεσμα, τα λύματα αυτά αντιπροσωπεύουν ίσως την κυριότερη αίτια έκλυσης αναδυόμενων ρύπων στο περιβάλλον (Anumol et al., 2016; Maruya et al., 2014).

Η μη αποτελεσματική επεξεργασία των λυμάτων στις μονάδες επεξεργασίας συμβάλλει στη ρύπανση των ποταμών, των υπόγειων υδάτων, των λεκανών απορροής και τελικά του πόσιμου νερού, όπως αποδεικνύεται από δείγματα νερού που ελήφθησαν στη Γαλλία, την Αιθιοπία, τη Βραζιλία, τη Νότια Κίνα, την Τουρκία και τη Νότια Καλιφόρνια (Escolà Casas & Bester, 2015; Jiang et al., 2016; Lange et al., 2012; Mekonen et al., 2016; Schenone et al., 2015). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που τεχνολογίες επεξεργασίας όπως ο ενεργός άνθρακας και οι μεμβράνες αντίστροφης όσμωσης έχουν χρησιμοποιηθεί για την απαλλαγή από ρυπαντές αναδυόμενης ανησυχίας, το πρόβλημα δεν έχει πλήρως αντιμετωπισθεί. (Loaiza-Ambuludi et al., 2014; Yang et al., 2016).

Επιγραματικά, φυτοφάρμακα, ορμόνες, αντιβιοτικά, επιφανειοδραστικά, τεχνητά γλυκαντικά, επιβραδυντικά φλόγας, παράνομες ουσίες, αντιβακτηριακά, φθοριούχες ενώσεις, διαλύτες καθαρισμού, κόλλες ρούχων, αλοιφές, παράγοντες αντηλιακής προστασίας, καλλυντικά, προϊόντα περιποίησης και ομορφιάς είναι οι κύριες πηγές (Richardson & Kimura, 2017). Οι νεοεμφανιζόμενοι μικρορύποι, όπως φάρμακα, ενδοκρινικοί διαταράκτες, καλλυντικά, νανοσωματίδια και φθοριούχα χημικά, αποτελούν σημαντική απειλή για την υγεία και την ευημερία των ανθρώπων και των θαλάσσιων οργανισμών καθώς εισέρχονται στο οικοσύστημα (Rathi et al., 2021; Tijani et al., 2016).

2.2 Παραδείγματα αναδυόμενων ρύπων

2.2.1 Φαρμακευτικές ενώσεις

Οι φαρμακευτικές ενώσεις θεωρούνται ρυπαντές αναδυόμενης ανησυχίας και κατατάσσονται στις πιο ευρέως χρησιμοποιούμενες κατηγορίες χημικών ενώσεων. (Chinnaiyan et al., 2018). Εισέρχονται στο περιβάλλον κυρίως μέσω των αστικών αποβλήτων, καθώς και της απόρριψης φαρμάκων που δεν έχουν χρησιμοποιηθεί. Παρόλο που περίπου 3.000 χημικές ουσίες χρησιμοποιούνται σε ιατρικά προϊόντα, η χρήση τους δε ρυθμίζεται εκτενώς από ειδικούς κανονισμούς όσον αφορά το περιβαλλοντικό τους αντίκτυπο. Επίσης, κατά την απόρριψη των λυμάτων, τα υπόγεια και τα επιφανειακά ύδατα περιέχουν μεγάλο εύρος φαρμακευτικών ενώσεων. Εκτός από την ανθρώπινη χρήση, φαρμακευτικές ενώσεις χρησιμοποιούνται και στην κτηνοτροφία, την πτηνοτροφία και την αλιεία. Πολλά φάρμακα χρησιμοποιούνται συχνά στα ζώα για την αντιμετώπιση ασθενειών αλλά και για την αύξηση του βάρους τους. Λόγω της περίπλοκης μοριακής τους δομής και της σταθερής τους δομής, οι παραδοσιακές εγκαταστάσεις επεξεργασίας, οι οποίες βασίζονται κυρίως σε μικροοργανισμούς, είναι μη αποτελεσματικές στην εξάλειψη των φαρμακευτικών ενώσεων. Σύμφωνα με επιστημονικές έρευνες, το ποσοστό απομάκρυνσης κυμαίνεται έως και 10%. Μέσω της χρήσης πουρινών και κοπριάς ως οργανικού λιπάσματος, τα φάρμακα μπορούν ακόμη και να έχουν έμμεσο αντίκτυπο στο περιβάλλον. Μπορούν επίσης να συσσωρευτούν σε ζωντανούς οργανισμούς μέσω της τροφικής αλυσίδας. Τα πιο συχνά αναφερόμενα φαρμακευτικά προϊόντα στα λύματα και στο πόσιμο νερό είναι: αντιβιοτικά, δικλοφενάκη, αντιόξινα, κλοφιβρικό οξύ, στεροειδή, αντικαταθλιπτικά, σιπροφλοξασίνη, σαλικυλικό οξύ, αναλγητικά, αντιπυρετικά, β-αναστολείς, φλουοξετίνη κ.ά (Rathi et al., 2021; Tijani et al., 2016).

Κάποιες φαρμακευτικές ενώσεις όπως η ακεταμινοφαίνη, η ιβουπροφαίνη και η εναλαπρίλη, ως επί το πλείστον αφαιρούνται αποτελεσματικά κατά τη διάρκεια των μεθόδων επεξεργασίας. Άλλες ενώσεις όμως, όπως οι ρυθμιστές λιπιδίων, δεν αφαιρούνται πλήρως, παρόλο που οι συγκεντρώσεις τους είναι σημαντικά χαμηλότερες μετά την επεξεργασία. Αντίθετα, ενώσεις συμπεριλαμβανομένων των αγχολυτικών και των αντιβιοτικών, βρίσκονται συχνά στα λύματα, αλλά όχι στα απόβλητα. Τέλος, οι ουσίες παροξετίνη, σουλφαμεθαζίνη και σιμβαστατίνη, δεν βρίσκονται σχεδόν καθόλου σε λύματα (Rathi et al., 2021).

Το 2004 εντοπίστηκαν για πρώτη φορά παράνομες ουσίες σε υδάτινα περιβάλλοντα, ενώ πρόσφατα εμφανίστηκαν και σε λύματα, επιφανειακά και υπόγεια ύδατα. Η βενζοϋλεγκονίνη, η κοκαΐνη, η 2-αιθυλιδενο-1, η μεθαδόνη και οι μεταβολίτες τους, 5-διμεθυλ-3 και 3-διφαινυλοπυρρολιδίνη, εντοπίζονται συχνότερα στα υπόγεια ύδατα σε μικρές συγκεντρώσεις της τάξεως νανογραμμάτων ανά λίτρο (ng/L). Οι συγκεντρώσεις στα επιφανειακά νερά είναι συνήθως μικρές, αλλά ορισμένα λύματα μπορεί να περιέχουν συγκεντρώσεις που φτάνουν τα

γραμμάρια ανά λίτρο (g/L). Το αντιβιοτικό τρικλοζάνη για παράδειγμα, βρίσκεται συνήθως στον αέρα και είναι κύριο συστατικό των οδοντόκρεμων και των σαπουνιών χεριών. Λόγω της ικανότητάς τους να έχουν ανδρογονικές και οιστρογονικές επιδράσεις στη βιοποικιλότητα, οι ορμόνες αποτελούν επίσης έναν ακόμη βασικό ρύπο στο οικοσύστημα. Οι συνήθεις οργανικές ορμόνες που εντοπίζονται στο περιβάλλον περιλαμβάνουν τις 17-οιστραδιόλη, 17-οιστραδιόλη, οιστρόνη, ισοιλενίνη, οιστριόλη, μεστρανόλη, εξιλίνη και νορεθινδρόνη. Αυτές οι ορμόνες μπορούν να εισέλθουν στο περιβάλλον μέσω της γεωργίας και των λυμάτων, αφού δεν απομακρύνονται αποτελεσματικά από τις μονάδες επεξεργασίας νερού (Richardson & Kimura, 2017).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι φαρμακευτικές ενώσεις δεν μεταβολίζονται πλήρως από τους οργανισμούς και μπορούν να απεκκριθούν αμετάβλητες ή ως ενεργοί μεταβολίτες της αρχικής ένωσης. Κατά συνέπεια, κατά την επεξεργασία τους σε μονάδες λυμάτων, μπορεί να υποστούν επιπλέον μετασχηματισμό (Roberts et al., 2016). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), μία από τις μεγαλύτερες απειλές για την παγκόσμια υγεία είναι η εξάπλωση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά βακτηρίων, (Rodriguez-Mozaz et al., 2015). Με την παρουσία πρόσθετων αντιβιοτικών, τα βακτήρια που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά μπορούν να επιβιώνουν και να εξαπλώνονται. Επιπλέον, η αντιβιοτική θεραπεία και η οριζόντια μεταφορά γονιδίων ανθεκτικότητας στα αντιβιοτικά, μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα τον εμπλουτισμό ανθεκτικών στελεχών, όπως για παράδειγμα η παρουσία βακτηρίων ανθεκτικών στην τετρακυκλίνη και στα σουλφοναμίδια στις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων του Μίσιγκαν (ΗΠΑ) (Pruden, 2014). Πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι τα λύματα από αστικές εγκαταστάσεις επεξεργασίας λυμάτων από νοσοκομεία θεωρείται ότι αποτελούν την σημαντικότερη πηγή απελευθέρωσης αντιβιοτικών στο περιβάλλον (Ferro et al., 2016; Hocquet et al., 2016).

2.2.2 Προϊόντα προσωπικής φροντίδας

Τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας χρησιμοποιούνται καθημερινά εκτενώς σε όλον τον κόσμο για λόγους υγιεινής και ομορφιάς. Πιο συγκεκριμένα, περιλαμβάνουν, μεταξύ άλλων, καλλυντικά, προϊόντα περιποίησης δέρματος και μαλλιών, προϊόντα καθαρισμού και αρώματα. Λόγω της καθημερινής τους χρήσης, απελευθερώνονται στο περιβάλλον σε αρκετά μεγάλους όγκους. Στην πλειονότητα τους οι ουσίες που εμπεριέχονται στα προϊόντα αυτά αποτελούν απειλή για τη δημόσια υγεία και το περιβάλλον εξαιτίας της ικανότητάς τους να βιοσυσσωρεύονται. Η ευκολία με την οποία τα προϊόντα προσωπικής φροντίδας εισέρχονται στην τροφική αλυσίδα, λόγω της λιπόφιλης φύσης τους, δύναται να θέσει σε κίνδυνο το περιβάλλον (Han et al., 2016; Salimi et al., 2017).

Φθηνά αρώματα, σαμπουάν, προϊόντα καθαρισμού, προϊόντα περιποίησης μαλλιών, και καλλυντικά, συχνά περιέχουν πολυκυκλικούς μόσχους (polycyclic musk, PCM). Σύμφωνα με τους Gani et al. (2016), το γεγονός ότι χρησιμοποιούνται κυρίως στο εξωτερικό του ανθρώπινου δέρματος αυξάνει την πιθανότητα απελευθέρωσής τους στο περιβάλλον.

Οι πιθανότεροι αναδύομενοι ρύποι που περιέχονται σε προϊόντα προσωπικής φροντίδας είναι οι εξής: πολυδιμεθυλοσιλοξάνιο, νανοδιοξείδιο του τιτανίου, βουτυλιωμένη υδροξυανισόλη, φίλτρα υπεριώδους (UV), εντομοαπωθητικά, μικροπλαστικά, βουτυλιωμένο υδροξυτολουόλιο, απολυμαντικά που περιέχουν τρικλοζάνη και τρικλοκαρβάνη, τοναλίδη, σελεστολίδη και φαντολίδη, ρύποι που περιέχουν γαλαξολίδη, τοναλίδη και σελεστολίδη (Montes-Grajales et al., 2017).

2.2.3 Ενδοκρινικοί διαταράκτες

Σύμφωνα με τον ορισμό της Ευρωπαϊκής Ένωσης, «Ενδοκρινικός διαταράκτης» είναι μία εξωγενής ουσία ή μείγμα ουσιών που αλλάζει την λειτουργία του ενδοκρινικού συστήματος, προκαλώντας δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία ενός οργανισμού, στην υγεία των απογόνων του και στην υγεία του πληθυσμού (European Workshop on the Impact of Endocrine Disrupters on Human Health and Wildlife, Weybridge, UK, 2–4/12/1996). Παρόλο που προσδιορίζονται στο περιβάλλον σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις, είναι ικανές να προκαλέσουν προβλήματα υγείας, όπως διαταραχές ανάπτυξης, προβλήματα στην αναπαραγωγική λειτουργία και καρκίνο σε γυναίκες και άνδρες. Επιπλέον, συμβάλλουν στην εξέλιξη ορισμένων μεταβολικών διαταραχών, συμπεριλαμβανομένης της παχυσαρκίας, του διαβήτη και της ενδομητρίωσης. Οι ενδοκρινικοί διαταράκτες μπορούν να παρεμβαίνουν στις ενδοκρινικές λειτουργίες, ενεργοποιώντας ή απενεργοποιώντας τους ενδοκρινικούς υποδοχείς, διαταράσσοντας τη σύνθεση των ορμονών και ενεργοποιώντας τα μεταβολιζόμενα ένζυμα τους.

Παραδείγματα ενδοκρινικών διαταρακτών είναι: στεροειδή, οιστρογόνα, 17β-οιστραδιόλη, οιστρόνη, αλκυλοφαινόλες, οκτυλοφαινόλη, πολυαρωματικές ενώσεις, πολυχλωριωμένα διφαινύλια και βρωμιούχα επιβραδυντικά φλόγας, οργανικές ενώσεις οξυγόνου, πλαστικοποιητές, φθαλικές ενώσεις, πολυανθρακικές και εποξειδικές ρητίνες που προκύπτουν από την βιομηχανική παραγωγή, φυτοφάρμακα, εντομοκτόνα, ζιζανιοκτόνα, μυκητοκτόνα, ατραζίνη, χλωρδάνη και τριφλουραλίνη, υποπροϊόντα βιομηχανικών διεργασιών και διεργασιών καύσης, διοξίνες και φουράνια (Salimi et al., 2017).

2.2.4 Επιβραδυντικά φλόγας

Τα επιβραδυντικά φλόγας (Flame Retardants, FRs) είναι ουσίες που προστίθενται σε υλικά για να τα καταστήσουν λιγότερο εύφλεκτα ή να μειώσουν την εξάπλωση της φλόγας. Δύο από τις κύριες κατηγορίες τους είναι: (i) τα αλογονούχα επιβραδυντικά, που μπορούν να χωριστούν σε βρωμιωμένα (Brominated Flame Retardants, BFRs) και χλωριωμένα (Chlorinated Flame Retardants, CFRs) αντίστοιχα, και (ii) τα επιβραδυντικά φλόγας που περιέχουν φωσφόρο (Phosphorus-containing Flame Retardants, PFRs). Οι κατηγορίες που μόλις αναφέρθηκαν καλύπτουν το μεγαλύτερο ποσοστό οργανικών επιβραδυντικών φλόγας, ενώ υπάρχουν και κάποια άλλα τα οποία δεν περιέχουν ούτε αλογόνο ούτε φωσφόρο (π.χ. μελαμίνη, 1,3,5-τριαζίνη-2,4,6-τριαμίνη) (Bergman et al., 2012). Η πλειοψηφία των πολυβρωμιωμένων διφαινυλαιθέρων χρησιμοποιούνται ως επιβραδυντικά φλόγας στην παραγωγή χαλιών, υπολογιστών, αφρού πολυουρεθάνης, ηλεκτρονικών καλωδίων και άλλων εξαρτημάτων. Επιπλέον τα επιβραδυντικά φλόγας οργανοφωσφορικών εστέρων είναι σημαντικές πηγές μόλυνσης των επιφανειακών υδάτων μέσω των μονάδων επεξεργασίας λυμάτων. Η υδρόφοβη φύση των πολυβρωμιωμένων διφαινυλαιθέρων διευκολύνει την απορρόφησή τους στη λάσπη των μονάδων επεξεργασίας λυμάτων, με αποτέλεσμα να μολύνουν τα υδάτινα περιβάλλοντα (Venier et al., 2014), (Salimi et al., 2017; Xiang et al., 2014).

Παραδείγματα αυτής της κατηγορίας είναι: επιβραδυντικά φλόγας που περιέχουν αλογόνο (φθόριο, χλώριο, βρώμιο ή ιώδιο), βρωμιούχες διφαινόλες και φαινόλες, επιβραδυντικά φλόγας με βάση το φώσφορο, επιβραδυντικά φλόγας μελαμίνης, κυανουρική μελαμίνη κ.ά. (Salimi et al., 2017).

2.2.5 Φυτοφάρμακα

Τα φυτοφάρμακα περιλαμβάνουν ουσίες με μεγάλη ποικιλομορφία και φυσικοχημικές ιδιότητες. Τα φυτοφάρμακα χρησιμοποιούνται στη γεωργία για τον περιορισμό της ανάπτυξης ζιζανίων, εντόμων και μικροοργανισμών, όπως βακτήρια και μύκητες. Μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κατηγορίες: ζιζανιοκτόνα, βακτηριοκτόνα, εντομοκτόνα και μυκητοκτόνα. Κατά την απορροή τους στο έδαφος, τα φυτοφάρμακα μπορούν να βιοσυσσωρευτούν σε ζωντανούς οργανισμούς, στη βλάστηση και στα ιζήματα και ανάλογα με τη διαλυτότητά τους τελικά να οδηγηθούν στα θαλάσσια οικοσυστήματα (Gani et al., 2016). Οι αναδυόμενοι ρύποι ακολουθούν την ίδια πορεία και τους ίδιους μηχανισμούς μεταφοράς με πολλές άλλες ομάδες ρύπων όταν εισαχθούν αγροοικοσύστημα. Μπορούν επίσης να μολύνουν τις περιβαλλοντικές μήτρες με βιολογικούς, χημικούς ή φυσικούς τρόπους. Επίσης, μπορούν να απορροφηθούν από το έδαφος και τις ρίζες, να διαλυθούν στα υπόγεια ύδατα ή να μεταφερθούν στα

επιφανειακά ύδατα μέσω της άρδευσης και της βροχόπτωσης. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες των αναδύμενων ρύπων, όπως η διαλυτότητα και τα χαρακτηριστικά του εδάφους και του περιβάλλοντος καθορίζουν τον βαθμό στον οποίο μπορεί να λάβει χώρα καθένας από αυτούς τους μηχανισμούς. Το ενδοσουλφάν, το εξαχλωροκυκλοεξάνιο και το διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο (dichlorodiphenyltrichloroethane, DDT) είναι μερικά από τα φυτοφάρμακα που χρησιμοποιούνται ευρέως. Οι δύο τελευταίες χημικές ουσίες αντιπροσώπευαν σχεδόν το 67% της συνολικής χρήσης φυτοφαρμάκων (Gani et al., 2016; Köck-Schulmeyer et al., 2013; Rath et al., 2021). Άλλα προϊόντα περιλαμβάνουν: χλωροπύριφος (chlorpyrifos), μεθυλπαραθειόνη (methyl parathion), μπενταζόνη (bentazone), κυαναζίνη (cyanazine), σιμαζίνη (simazine), ατραζίνη (atrazine), τερβουθυλαζίνη (terbutylazine), διαζινόνη (diazinon), αλαχλόρη (alachlor) και φωσφαμιδόνη (phosphamidon).

Στις μέρες μας, φυτοφάρμακα όπως το παράγωγο ανιλίνης, τα καρβαμιδικά εντομοκτόνα, οι χλωροφαινοξυ ενώσεις, τα οργανοχλωρικά, τα οργανοφωσφορικά, η πυριδίνη, η πυριμιδίνη, η τριαζίνη και η ουρία έχουν αναδειχθεί ως ρυπαντές αναδύομενης ανησυχίας (Salimi et al., 2017). Σύμφωνα με τους Zhang et al., (2016), υπάρχουν ενδείξεις ότι ορισμένα φυτοφάρμακα, όπως η ρεσμεθρίνη, η κυπερμεθρίνη, η μπιφενθρίνη, η τολυλφλουανίδα και η μεθοξυχλωρική, παίζουν κρίσιμο ρόλο στη διαταραχή των ορμονών, επηρεάζοντας τον υποδοχέα της γλυκοκορτικοειδούς ορμόνης, βασικό μέρος του ενδοκρινικού συστήματος. Λόγω της αδυναμίας των αστικών μονάδων επεξεργασίας λυμάτων να εξαλείψουν πλήρως φυτοφάρμακα, η απόρριψή τους συμβάλλει σημαντικά στην απελευθέρωση φυτοφαρμάκων στο υδάτινο περιβάλλον (Köck-Schulmeyer et al., 2013). Άλλα παραδείγματα φυτοφαρμάκων είναι: χλωροακετανιλίδια, προφυτρωτικά ζιζανιοκτόνα, χλωροφαινοξυοξέα, βενταζόνη, οργανοχλωρίδια, διχλωροδιφαινυλοτριχλωροαιθάνιο, διελδρίνη, ενδρίνη και ενδοσουλφάνη, πυρεθροειδή, μαλαθείο, διφαινθρίνη, κυπερμεθρίνη, εσφενβαλερικό, κυαναζίνη και σιμαζίνη. (Salimi et al., 2017).

2.2.6 Τεχνητά γλυκαντικά

Η σουκραλόζη, η ακεσουλφάμη, η σακχαρίνη, το κυκλαμικό οξύ, η ασπαρτάμη, η νεοτάμη, η γλυκυρριζίνη και η νεοεσπεριδίνη είναι παραδείγματα τεχνητών γλυκαντικών (Artificial Sweeteners, ASW) που χρησιμοποιούνται συχνά σε υψηλές συγκεντρώσεις ως υποκατάστατα ζάχαρης σε τρόφιμα, ποτά και φαρμακευτικά προϊόντα (Salimi et al., 2017). Τα τεχνητά γλυκαντικά απεκκρίνονται κυρίως μέσω των ούρων και των κοπράνων και σπάνια μεταβολίζονται. Αυτά τα γλυκαντικά εισέρχονται στο περιβάλλον αμετάβλητα (όπως η ακεσουλφάμη) ή μερικώς μεταβολισμένα (όπως η σακχαρίνη ή η σουκραλόζη) (Z. Xu et al., 2015). Η μη αποτελεσματική επεξεργασία ενώσεων στις μονάδες επεξεργασίας λυμάτων μπορεί να οδηγήσει αυτά τα γλυκαντικά στα υδάτινα οικοσυστήματα (Anumol et al., 2016).

2.2.7 Μικροπλαστικά

Η ταξινόμηση των μικροπλαστικών στο περιβάλλον εξαρτάται από το μέγεθος, το σχήμα και το χρώμα τους. Οπτικά, στερεοσκοπικά και ανατομικά μικροσκόπια με εξειδικευμένο λογισμικό αποτελούν σημαντικά εργαλεία που χρησιμοποιούνται ευρέως για την οπτική ταξινόμηση πιθανών μικροπλαστικών (<1 χιλιοστόμετρα) στο έδαφος. Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά τους (π.χ. σχήμα, χρώμα και επιφανειακή υφή) αποτελούν τα κύρια κριτήρια για τον καθορισμό ύποπτων μικροπλαστικών σωματιδίων. Δεν υπάρχει γενικός κανόνας ως προς το μέγεθος των μικροπλαστικών, επομένως το εύρος του μεγέθους τους που αναφέρεται στη βιβλιογραφία ποικίλλει. Ένα κατάλληλο κριτήριο ορισμού τους είναι ότι τα σωματίδια πλαστικού πρέπει να είναι μικρότερα από 5 χιλιοστά (Andrady, 2011). Τα μικροπλαστικά στο έδαφος προέρχονται από την γεωργία, τα βιοστερεά, την επεξεργασία του νερού, τα αποτεφρωμένα απορρίμματα και άλλες πηγές. Τα εδαφοκαλύμματα είναι οι κύριες πηγές ρύπανσης από τη γεωργία. Ιδιαίτερα τα εξαιρετικά λεπτά φιλμ (8–50 μm) ανακτώνται δύσκολα από το έδαφος, οδηγώντας σε μαζική συσσώρευση πλαστικών υπολειμμάτων. Τα βιοστερεά περιέχουν επίσης μικροπλαστικά. Άλλες πηγές ρύπανσης περιλαμβάνουν την απόρριψη πλαστικών, την αποκόλληση επικάλυψης πλαστικού, τις εκρήξεις πλαστικών κατά τη διάρκεια βιομηχανικών διεργασιών και τη φθορά ελαστικών.

Εκτιμάται ότι περίπου το 80% των μικροπλαστικών που καταλήγουν στους ωκεανούς προέρχονται από το έδαφος. Η χρήση γεωργικών πλαστικών είναι σημαντική, με την Κίνα να ηγείται στην παγκόσμια παραγωγή τους. Για αυτόν τον λόγο, οι μελέτες για τα μικροπλαστικά στο έδαφος έχουν εστιάσει κυρίως σε αυτή τη χώρα, με διάφορες περιοχές να παρουσιάζουν ποικίλλα επίπεδα ρύπανσης. Η μεταφορά των μικροπλαστικών σε εδαφικά βάθη προκύπτει από τις δραστηριότητες της εδαφικής χλωρίδας και πανίδας, τις γεωργικές δραστηριότητες και τη λειψυδρία. Ο άνεμος, και το νερό είναι επίσης παράγοντες που επηρεάζουν τη μετακίνηση των μικροπλαστικών στο έδαφος.

Η επίδραση των μικροπλαστικών στις φυσικοχημικές ιδιότητες του εδάφους, καθώς και στην κυκλοφορία των θρεπτικών ουσιών σε αυτό είναι καθοριστική. Μπορούν να σχηματίσουν με το έδαφος διάφορα αδρανή υλικά, να αλλάξουν την πυκνότητα και την υδροφιλία του εδάφους, να επηρεάσουν την δραστηριότητα των εδαφικών ενζύμων που συμμετέχουν σε βιοχημικές διεργασίες, να διαφοροποιήσουν το pH του εδάφους, την ηλεκτρική αγωγιμότητα, και την αναλογία άνθρακα προς άζωτο. Μπορούν επίσης να αυξήσουν την οργανική χωρητικότητα του εδάφους, οδηγώντας σε πιθανή σύγχυση όσον αφορά την εκτίμηση του άνθρακα στο έδαφος. Επίσης, η παρουσία οργανικού περιεχομένου στα μικροπλαστικά μπορεί να επηρεάσει τις λειτουργίες του εδάφους και την κοινότητα των μικροοργανισμών. Τέλος, μπορούν να συμβάλουν στη μείωση της βιωσιμότητας της γεωργικής γης.

Τα μικροπλαστικά μπορούν να εισέλθουν στον ανθρώπινο οργανισμό με διάφορους τρόπους, όπως την εισπνοή σωματιδίων, την πρόσληψη μέσω της τροφής, μέσω του αλατισμένου νερού ή μέσω της επαφής με το δέρμα.

2.2.8 Πλαστικά

Η παραγωγή συνθετικών πολυμερών αυξήθηκε σημαντικά από τις δεκαετίες του 1930 και 1940, με μια αύξηση της τάξης του 622% από το 1976 έως το 2014. Παρά την αύξηση της ανακύκλωσης, μεγάλο ποσοστό των πλαστικών καταλήγει ακόμη στο περιβάλλον. Εκτιμάται ότι περίπου 10% του παραγόμενου πλαστικού καταλήγει στους ωκεανούς, και από το 2010, περίπου 4.8-12.7 εκατομμύρια τόνοι πλαστικού βρέθηκαν στο θαλάσσιο περιβάλλον.

Παρόλο που η ρύπανση από πλαστικά έχει ευρέως αναγνωριστεί στα θαλάσσια οικοσυστήματα, οι γνώσεις για την παρουσία των πλαστικών στο έδαφος είναι περιορισμένες. Ωστόσο, υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία που αποδεικνύουν την παρουσία των πλαστικών στο έδαφος, αποτελώντας μέρος ενός πολύπλοκου μείγματος οργανικής ύλης και ανόργανων συστατικών. Όταν το πλαστικό συσσωρεύεται στο έδαφος, γίνεται μέρος ενός μείγματος, καθιστώντας δύσκολη την αναγνώριση των πλαστικών υπολειμμάτων λόγω της ποικιλομορφίας των συστατικών της οργανικής ύλης του εδάφους.

Μόλις το πλαστικό εισέλθει στο έδαφος, απειλεί τα οικοσυστήματα, εκπέμποντας τοξικές ουσίες, ενώ ταυτόχρονα λειτουργεί ως αναρροφητικό για άλλους ρυπογόνους παράγοντες. Ιδίως τα μικροπλαστικά και τα νανοπλαστικά, αλλά και τα πλαστικά, αποτελούν πηγή ανησυχίας καθώς εισάγουν ρύπους στην τροφική αλυσίδα. Ωστόσο, οι αρνητικές επιπτώσεις του πλαστικού στο έδαφος δεν είναι ευρέως γνωστές, και είναι αναγκαία η περαιτέρω έρευνα για την ποσότητα, τις πηγές και την τύχη του πλαστικού στο έδαφος.

Τα πλαστικά πιθανόν καταλήγουν στο έδαφος από τρεις βασικές πηγές:

- Βελτιωτικά εδάφους, όπως τα στρώματα λυμάτων, που μπορεί να περιέχουν πλαστικά από την μη αποτελεσματική επεξεργασία των αποβλήτων.
- Πλαστική σκεπή, μια τεχνική για την αύξηση των αποδόσεων στη γεωργία, με την ενσωμάτωση πλαστικού στο έδαφος.
- Πότισμα και πλημμύρες, όπου το πλαστικό μπορεί να μεταφερθεί στα εδάφη μέσω του νερού που χρησιμοποιείται για το πότισμα ή κατά τις πλημμύρες.

2.2.9 Υπερφθοροαλκυλιωμένες χημικές ουσίες

Οι υπερφθοροαλκυλιωμένες χημικές ουσίες (Perfluoroalkyl substances, PFAS) είναι μια ομάδα συνθετικών οργανοφθορικών χημικών ενώσεων που έχουν πολλαπλά άτομα φθορίου συνδεδεμένα σε μια αλυσίδα αλκυλίου και ορίζονται ως φθοριωμένες ουσίες που περιέχουν τουλάχιστον ένα πλήρως φθοριωμένο άτομο άνθρακα μεθυλίου ή μεθυλενίου (χωρίς άτομο H/Cl/Br/I που συνδέεται με αυτό). Δηλαδή, με λίγες εξαιρέσεις, κάθε χημική ουσία με τουλάχιστον μια υπερφθοριωμένη μεθυλική ομάδα ($-CF_3$) ή μια ομάδα υπερφθοριωμένου μεθυλενίου ($-CF_2$). Είναι περιβαλλοντικά επίμονες, με ημιζωή που μπορεί να φτάσει έως και χρόνια και χρησιμοποιούνται σε πολλά είδη καταναλωτικών και βιομηχανικών προϊόντων. Οι πηγές εισόδου τους στο περιβάλλον περιλαμβάνουν υλικά που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των πυρκαγιών, λύματα που χρησιμοποιούνται σαν υλικά στη γεωργία, λύματα σε χωματερές, εκροές από εργοστάσια φθοροπολυμερών κ.ά. Το υπερφθορο-οκτανοϊκό οξύ (PFOA), μία από τις πιο γνωστές υπερφθοροαλκυλιωμένες ουσίες, προκαλεί σοβαρούς κινδύνους για την υγεία τόσο του ανθρώπου όσο και των ζώων, με δυνητικές επιπτώσεις στο θυρεοειδή, την ποιότητα του σπέρματος και το ανοσοποιητικό σύστημα.

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπερφθοροαλκυλιωμένες ουσίες έχουν σημαντικές επιπτώσεις στο περιβάλλον. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις ιδιότητες και τη δομή του εδάφους και να αυξήσουν το pH. Μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις κοινότητες των βακτηρίων στο έδαφος, με μείωση της συνολικής βακτηριακής ποικιλότητας. Επιπλέον, η δραστηριότητα των ενζύμων, η ανοσολογική λειτουργία και η έκφραση των γονιδίων των βακτηρίων μπορούν επίσης να επηρεαστούν από ορισμένες υπερφθοροαλκυλιωμένες ουσίες.

Κεφάλαιο 3ο: Περιβαλλοντική πορεία και τύχη αναδυόμενων ρύπων

3.1 Έμμονοι οργανικοί ρύποι

Οι έμμονοι οργανικοί ρύποι (persistent organic pollutants) είναι οργανικές ενώσεις ανθεκτικές στην αποικοδόμηση μέσω χημικών, βιολογικών και φωτολυτικών διεργασιών. Είναι τοξικές χημικές ουσίες που παραμένουν στο περιβάλλον και επηρεάζουν δυσμενώς την ανθρώπινη υγεία και το οικοσύστημα σε όλο τον κόσμο. Λόγω της μεταφοράς τους από τον άνεμο και το νερό, οι περισσότεροι έμμονοι οργανικοί ρύποι που παράγονται σε μια χώρα μπορούν και επηρεάζουν τους ανθρώπους και την άγρια ζωή μακριά από το σημείο όπου χρησιμοποιούνται και απελευθερώνονται. Οι περισσότεροι έμμονοι οργανικοί ρύποι είναι φυτοφάρμακα ή εντομοκτόνα, διαλύτες, φαρμακευτικά προϊόντα και βιομηχανικές ουσίες. Αν και ορισμένοι έμμονοι οργανικοί ρύποι προκύπτουν φυσικά (π.χ. από ηφαίστεια), οι περισσότεροι είναι ανθρωπογενείς. Οι έμμονοι οργανικοί ρύποι παραμένουν στο περιβάλλον, βιοσυσσωρεύονται στα ζώα, αυξάνοντας τη συγκέντρωση και την τοξικότητά τους στο περιβάλλον. Αυτή η αύξηση της συγκέντρωσης ονομάζεται βιομεγέθυνση, φαινόμενο κατά το οποίο οι οργανισμοί που βρίσκονται υψηλότερα στην τροφική αλυσίδα έχουν μεγαλύτερη συσσώρευση έμμονων οργανικών ρυπών. Η έκθεση σε έμμοτους οργανικούς ρύπους μπορεί να προκαλέσει αναπτυξιακά προβλήματα, χρόνιες παθήσεις μέχρι και θάνατο. Οι άνθρωποι και τα ζώα εκτίθενται σε έμμοτους οργανικούς ρύπους κυρίως μέσω της τροφής τους και κατά την αλληλεπίδραση τους με το περιβάλλον.

3.2 Συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K_{oc})

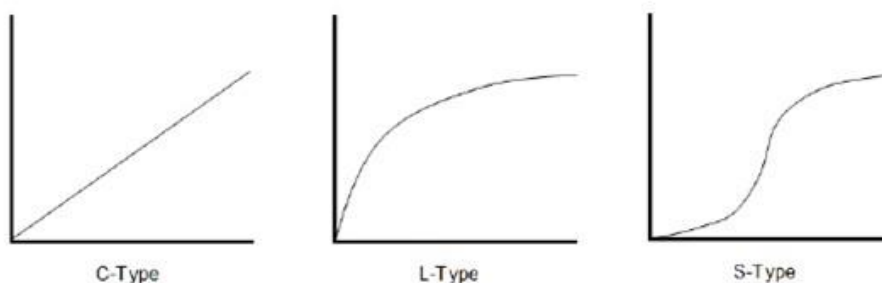
Ο συντελεστής προσρόφησης (K_d) αποτελεί σημαντική παράμετρο για την κατανόηση της κινητικότητας μίας ουσίας στο περιβάλλον και την κατανομή της μεταξύ των υδάτων, του εδάφους και των θαλάσσιων δεξαμενών (Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD). Οι τιμές του συντελεστή προσρόφησης χρησιμοποιούνται σε διάφορα περιβαλλοντικά μοντέλα για την εκτίμηση του βαθμού απομάκρυνσης των οργανικών ουσιών κατά την επεξεργασία των λυμάτων, της διήθησης μέσω μιας στήλης εδάφους και της απορροής από γεωργικές εκτάσεις στα γειτονικά ύδατα (Wauchore et al, 2002). Η κατανομή μιας χημικής ένωσης μεταξύ του νερού και των διαφόρων συστατικών του εδάφους και των ιζημάτων εξαρτάται από τα χαρακτηριστικά της ένωσης και του εδάφους. Μπορεί επιπλέον, να επηρεαστεί από εξωτερικούς παράγοντες όπως η θερμοκρασία και οι βροχοπτώσεις (OECD, 2000b; Wauchore et al, 2002). Ο χαρακτηρισμός του συντελεστή προσρόφησης στο εργαστήριο και η εκτίμησή του μπορεί να είναι δύσκολη,

κυρίως λόγω της πολυπλοκότητας των μηχανισμών προσρόφησης σε ένα συγκεκριμένο χημικό υπόστρωμα. Οι μηχανισμοί αυτοί μπορεί να είναι γνωστοί αλλά και άγνωστοι (Boxall et al, 2004; ter Laak et al, 2006). Ο συντελεστής απορρόφησης ορίζεται ως εξής :

$$Kd = \frac{C_s}{C_e} \text{ (Εξίσωση 3.1) , όπου}$$

- C_s : Η συγκέντρωση της χημικής ουσίας στη στερεή φάση (g/g). Αυτή είναι η μάζα της χημικής ουσίας που έχει προσροφηθεί στο έδαφος ανά μονάδα μάζας της στερεής φάσης.
- C_e : Η συγκέντρωση της χημικής ουσίας στο υγρό (g/L). Αυτή είναι η συγκέντρωση της χημικής ουσίας στο υγρό πριν από την απορρόφηση της από το έδαφος.

Συχνά, οι τιμές του συντελεστή προσρόφησης καθορίζονται σε ένα εύρος συγκεντρώσεων σε σταθερή θερμοκρασία και μπορεί να έχει διάφορα σχήματα, όπως φαίνεται στο Σχήμα 3.1.



Σχήμα 3.1 Ισόθερμες Συντελεστή Κατανομής (Ευρωπαϊκό Κέντρο Τοξικότητας και Οικοτοξικότητας Χημικών , ECOTOX)

Η ισόθερμη τύπου C υποδεικνύει ότι η κλίση της ισόθερμης παραμένει σταθερή και ότι ο αριθμός των θέσεων προσρόφησης είναι απεριόριστος, υποδηλώνοντας σταθερή σχέση της ροφητικής ουσίας προς το ροφητικό μέσο. Οι ισόθερμες τύπου L υποδεικνύουν ότι η αναλογία της ροφητικής ουσίας που προσροφάται αυξάνεται πιο αργά καθώς η ποσότητα του υλικού που έχει προσροφηθεί αυξάνεται και είναι οι πιο συνηθισμένες ισόθερμες που προκύπτουν για φυτοπροστατευτικές ενώσεις.

Μια πιο πολύπλοκη κατάσταση παρουσιάζεται από την ισόθερμη τύπου S. Αυτή προτάθηκε από τους Giles κ.ά. (1960) και προκύπτει ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μορίων που έχουν ήδη προσροφηθεί από την επιφάνεια, προκειμένου να επιτραπεί μεγαλύτερη ρόφηση των επόμενων μορίων μέχρι ενός σημείου όπου η προσρόφηση υποχωρεί. Μια εναλλακτική εξήγηση δόθηκε από τον Sposito (1984), ο οποίος υπέδειξε ότι άλλα είδη στο διάλυμα ανταγωνίζονται το ροφητικό μέσο μέχρις ότου αυτά τα είδη να αντιδράσουν πλήρως, αφήνοντας το επόμενο ροφητικό μέσο να απορροφηθεί χωρίς εμπόδια. Επιπλέον, υπάρχει η πιθανότητα το ροφητικό μέσο να έχει μεγαλύτερη συγγένεια προς τον εαυτό του σε σχέση με

την επιφάνεια, ενώ σε χαμηλές συγκεντρώσεις το ροφητικό μέσο μπορεί να ανταγωνίζεται άλλα είδη στο διάλυμα (συμπεριλαμβανομένου του νερού) για τις θέσεις απορρόφησης.

Οι τιμές για τον συντελεστή προσρόφησης ποικίλουν επειδή η οργανική περιεκτικότητα του εδάφους δεν λαμβάνεται υπόψη στην εξίσωση. Δεδομένου ότι η προσρόφηση λαμβάνει χώρα κυρίως με κατανομή στην οργανική ύλη του εδάφους, είναι πιο χρήσιμο να κανονικοποιηθεί ο συντελεστής προσρόφησης ή ο συντελεστής προσρόφησης του Freundlich με βάση την περιεκτικότητα του στερεού σε οργανικό άνθρακα και να εκφραστεί σε συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K_{oc}) ή σε συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού του Freundlich (K_{foc} (L/kg)). Ο συντελεστής K_{foc} ονομάζεται συντελεστής κατανομής Freundlich κανονικοποιημένου με βάση την περιεκτικότητα σε οργανικό άνθρακα. Οι δύο συντελεστές αφορούν ουσιαστικά το ίδιο πράγμα. Ο ορισμός του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα - νερού δίνεται από το γινόμενο του συντελεστή κατανομής (K_d) και του ποσοστού οργανικού περιεχομένου (f_{oc}) του προσροφητικού μέσου, με βάση την Εξίσωση 3.2:

$$K_{oc} = K_d \times f_{oc} \text{ (Εξίσωση 3.2)}$$

Συνεπώς, ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα - νερού είναι το γινόμενο του συντελεστή προσρόφησης και του ποσοστού οργανικού περιεχομένου και χρησιμοποιείται για να αξιολογήσει τον τρόπο με τον οποίο μια χημική ουσία κατανέμεται μεταξύ της οργανικής φάσης και του νερού.

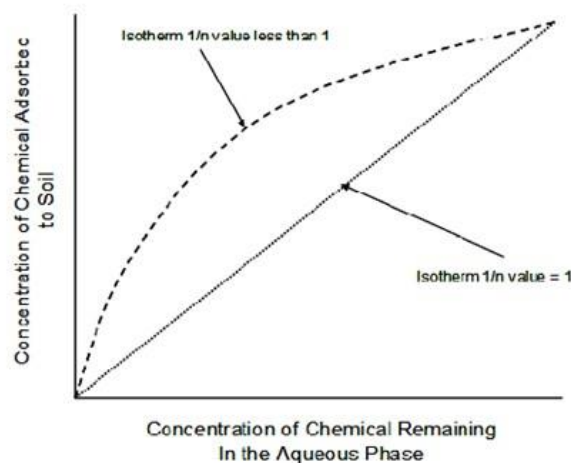
Η ισόθερμη Freundlich είναι μια μη γραμμική ισόθερμη που παρουσιάζει αρνητική καμπυλότητα. Ο τρόπος εύρεσης της ισόθερμης γίνεται μέσω λογαριθμικού μετασχηματισμού των δεδομένων και με τη μέθοδο ελαχίστων τετραγώνων.

$$C_s = K_f \times C_e^{1/n} \text{ (Εξίσωση 3.3)}$$

Η εξίσωση 3.3 αναπαριστά τη σχέση της ισόθερμης Freundlich, όπου:

- C_s : Η συγκέντρωση της ουσίας που έχει προσροφηθεί στη στερεή φάση (g/g).
- K_f : Η σταθερά της ισόθερμης Freundlich (g/g).
- C_e : Η συγκέντρωση ισορροπίας της ουσίας στο διάλυμα
- $1/n$: Ο εκθέτης μη γραμμικότητας, που περιγράφει το βαθμό καμπυλότητας της ισόθερμης.

Όταν ο εκθέτης μη γραμμικότητας έχει τιμές από 0.7 έως 1.0 προκύπτει ισόθερμη τύπου L. Σε σπάνιες περιπτώσεις όταν έχει τιμές μεγαλύτερες της μονάδας, προκύπτει η ισόθερμη τύπου S. Τέλος, πολύ σπάνια, όταν ο εκθέτης μη γραμμικότητας ισούται με την μονάδα, προκύπτει ισόθερμη τύπου C.



Σχήμα 3.2. Τυπικές ισόθερμες για $1/n \leq 1$ (Ευρωπαϊκό Κέντρο Τοξικότητας και Οικοτοξικότητας Χημικών, ECOTOC)

3.3 Ρόφηση στο έδαφος

Η διεπιφάνεια μεταξύ νερού και φυσικών στερεών (π.χ. αιωρούμενων σωματιδίων, ιζημάτων, χωμάτων) παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά μικρορυπαντικών ουσιών σε υδατικά συστήματα. Η ρόφηση εξαρτάται τόσο από τα χαρακτηριστικά της επιφάνειας όσο και από τις ιδιότητες του ρύπου. Οι ουδέτερες ενώσεις τείνουν να προσροφώνται σε στερεά οργανική ύλη, ενώ κατιόντα και ανιόντα τείνουν να προσροφώνται σε αρνητικά (π.χ. άργιλο) και θετικά (π.χ. οξείδιο του σιδήρου) φορτισμένες επιφάνειες, αντίστοιχα. Μια σειρά από άλλες αλληλεπιδράσεις, όπως συμπλοκοποίηση με μεταλλικά ιόντα, ιοντοεναλλαγή και δεσμοί υδρογόνου επηρεάζουν επίσης την κατανομή μιας οργανικής ένωσης μεταξύ της στερεάς και της υγρής φάσης. Μόλις προσροφηθούν οι ρυπαντές μπορούν να εναποτεθούν και τελικά να θαφτούν στα ιζήματα. Ωστόσο, οι θαμμένες προσμείξεις μπορούν να επανακινητοποιηθούν, με επαναιώρηση των ιζημάτων κατά τη διάρκεια πλημμύρων.

Ο συντελεστής εδαφικής ρόφησης και ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού μετρούν την ευκίνησία μιας ουσίας στο έδαφος. Μια πολύ υψηλή τιμή των συντελεστών αυτών σημαίνει ότι η ένωση απορροφάται έντονα στην οργανική ύλη και δεν μετακινείται σε όλο το έδαφος. Μια πολύ χαμηλή τιμή από την άλλη σημαίνει ότι η χημική ένωση είναι πολύ ευκίνητη στο έδαφος. Ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού είναι μια πολύ σημαντική παράμετρος για την εκτίμηση της περιβαλλοντικής κατανομής και του επιπέδου περιβαλλοντικής έκθεσης σε μια χημική ουσία.

Υπάρχουν δύο αναγνωρισμένα συστήματα για την κατάταξη της ευκινησίας των αναδυόμενων ρύπων στο έδαφος: η πρώτη έχει προταθεί από τους McCall et al. και παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.1.

Πίνακας 3.1 Ταξινόμηση ευκινησίας με βάση το σύστημα McCall et al.

Εύρος K_{oc} (g/mL ή L/kg)	Ευκινησία Ένωσης
0 - 50	Πολύ υψηλή
50 - 150	Υψηλή
150 - 500	Μέτρια
500 - 2000	Χαμηλή
2000 - 5000	Πολύ Χαμηλή
> 5000	Πρακτικά Ακίνητη

Για μεγάλο χρονικό διάστημα, το σύστημα ταξινόμησης των McCall et al. ήταν το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο σύστημα ταξινόμησης της ευκινησίας χημικών στο έδαφος. Ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού είναι η μόνη παράμετρος που απαιτείται για τον προσδιορισμό της κατηγορίας ευκινησίας μιας ένωσης.

Το δεύτερο σύστημα ταξινόμησης προτάθηκε από τον Διεθνή Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας (FAO: Food and Agriculture Organization of the United Nations) και παρουσιάζεται στον Πίνακα 3.2.

Πίνακας 3.2 Ταξινόμηση ευκινησίας με βάση το σύστημα του Διεθνούς Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας

K_{oc} (mL/g ή L/kg)	$\log K_{oc}$ (mL/g ή L/kg)	Ευκινησία Ένωσης
< 10	< 1	Υψηλή
10-100	1 - 2	Ευκίνητη
100-1000	2 - 3	Μέτρια
1000 – 10000	3 - 4	Ελαφρώς Ευκίνητη
10000 – 100000	4 - 5	Ελάχιστα Ευκίνητη
> 100000	> 5	Πρακτικά Ακίνητη

Ο Διεθνής Οργανισμός Τροφίμων και Γεωργίας έχει αναπτύξει τα δικά του κριτήρια ταξινόμησης ευκινησίας στο έδαφος, τα οποία συνιστώνται από την Υπηρεσία Προστασίας του Περιβάλλοντος των Ηνωμένων Πολιτειών (US EPA) για εφαρμογή στα φυτοφάρμακα.

Ωστόσο, εάν ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού μιας ουσίας είναι πολύ υψηλός (π.χ. $\log K_{oc} > 4,5$), τότε θα πρέπει να διερευνηθούν πιθανές δυσμενείς επιπτώσεις της ουσίας σε χερσαίους οργανισμούς, όπως είναι οι γαιοσκώληκες. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να διεξάγονται πρόσθετες τοξικολογικές δοκιμές για να επιβεβαιωθεί η τοξικότητα μιας ουσίας στους οργανισμούς του εδάφους.

Οι κατευθυντήριες γραμμές του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (OECD) για την εκτίμηση της τάσης ρόφησης/εκρόφησης μιας χημικής ουσίας σε διαφορετικούς τύπους εδάφους στοχεύουν στο να λαμβάνεται μια τιμή ρόφησης που θα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της κατανομής της ουσίας κάτω από ποικίλες περιβαλλοντικές συνθήκες. Για το σκοπό αυτό, οι σταθερές ισορροπίας ρόφησης μιας χημικής ουσίας προσδιορίζονται σε διάφορα είδη εδάφους ως συνάρτηση των χαρακτηριστικών τους (οργανικός άνθρακας, περιεκτικότητα σε άργιλο, υφή εδάφους και pH). Η συνήθης μέθοδος που χρησιμοποιείται περιλαμβάνει την προσθήκη της υπό ανάλυση ουσίας σε δείγματα εδάφους-νερού, την ανάδευση του μείγματος για κατάλληλο χρόνο, την ανάλυση της υδατικής φάσης μετά τη φυγοκέντρηση και τη διήθηση του εδαφικού εναιωρήματος. Η ποσότητα της ελεγχόμενης ουσίας που προσροφάται στο δείγμα εδάφους μπορεί να υπολογιστεί έμμεσα ως η διαφορά μεταξύ της ποσότητας της ουσίας που υπήρχε αρχικά στο διάλυμα και της ποσότητας που απομένει στην υδατική φάση στο τέλος του πειράματος. Άμεσος προσδιορισμός της προσροφηθείσας ουσίας στο δείγμα εδάφους πραγματοποιείται μόνο όταν ο έμμεσος προσδιορισμός δεν είναι δυνατός.

3.4 Ρυθμιστικοί φορείς

3.4.1 Υπηρεσία Χημικών Περιλήψεων (Chemical Abstract Service, CAS)

Η Υπηρεσία Χημικών Περιλήψεων (Chemical Abstract Service, CAS) είναι μια οργάνωση που παρέχει σημαντικές υπηρεσίες σχετικά με τη συλλογή, την οργάνωση και τη διάθεση πληροφοριών για χημικές ουσίες. Ιδρύθηκε το 1907 και αποτελεί τμήμα της Αμερικανικής Χημικής Εταιρείας (American Chemical Society, ACS).

Η Υπηρεσία Χημικών Περιλήψεων παίζει σημαντικό ρόλο στην επιστημονική έρευνα, τη βιομηχανία και τη ρύθμιση των χημικών ουσιών, καθώς παρέχει πληροφορίες για την

ασφάλεια, την τοξικότητα και την αναλυτική περιγραφή των χημικών ουσιών σε παγκόσμιο επίπεδο.

Οι κύριοι στόχοι και λειτουργίες της Υπηρεσίας Χημικών Περιλήψεων είναι :

- **Χημική Βάση Δεδομένων:** Διατηρεί μία τεράστια βάση δεδομένων για χημικές ουσίες, περιλαμβάνοντας πληροφορίες για τη χημική σύνθεση, την χημική δομή, τις φυσικοχημικές ιδιότητες καθώς και δεδομένα σχετικά με την αλληλεπίδρασή τους με άλλες ουσίες.
- **Αριθμοί CAS:** Οι αριθμοί CAS είναι μοναδικοί αριθμοί ταυτοποίησης για κάθε χημική ουσία. Αυτοί οι αριθμοί απλοποιούν τον τρόπο με τον οποίο γίνεται αναφορά σε συγκεκριμένες ουσίες και λειτουργούν ως κλειδιά για την αναζήτηση στη βάση δεδομένων της Υπηρεσίας CAS.
- **Ευρετήρια:** Δημιουργεί ευρετήρια και καταλόγους που επιτρέπουν την οργάνωση και την αναζήτηση χημικών πληροφοριών, βοηθώντας ερευνητές, επιστήμονες και βιομηχανίες να βρίσκουν γρήγορα και εύκολα τις απαραίτητες πληροφορίες.

3.4.2 Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Χημικών (European Chemicals Agency, ECHA)

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων (European Chemicals Agency, ECHA) είναι μια ανεξάρτητη οργάνωση που δημιουργήθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση με σκοπό τη διαχείριση και την εφαρμογή του Ευρωπαϊκού Κανονισμού για την Καταχώριση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals, REACH), καθώς και άλλων κανονισμών που αφορούν τις χημικές ουσίες και έχει βάση στο Εσπο, της Φινλανδίας. Η Ευρωπαϊκή Υπηρεσία Χημικών και ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός για την Καταχώριση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων έχουν επιφέρει σημαντικές αλλαγές στον τρόπο που ρυθμίζονται και διαχειρίζονται οι χημικές ουσίες στην Ευρωπαϊκή Ένωση.

3.4.3 Ευρωπαϊκός Κανονισμός για την Καταχώριση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων (Registration, Evaluation, Authorization, and Restriction of Chemicals, REACH)

Ο Ευρωπαϊκός Κανονισμός για την Καταχώριση, Αξιολόγηση, Αδειοδότηση και τους Περιορισμούς των χημικών προϊόντων αποτελεί ένα σημαντικό νομοθετικό πλαίσιο της Ευρωπαϊκής Ένωσης που αφορά :

- **Εγγραφή (Registration):** Οι εταιρείες που παράγουν ή εισάγουν χημικές ουσίες στην Ευρωπαϊκή Ένωση πρέπει να καταχωρήσουν αυτές τις ουσίες σε μια κεντρική βάση δεδομένων που διαχειρίζεται ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Χημικών Προϊόντων (ECHA). Κατά τη διαδικασία αυτής της καταχώρησης, πρέπει να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με τη χρήση και τους κινδύνους αυτών των ουσιών.
- **Αξιολόγηση (Evaluation):** Οι αξιολογήσεις των χημικών ουσιών πραγματοποιούνται για να αξιολογηθούν οι κίνδυνοι σχετικά με τη χρήση τους. Αυτή η αξιολόγηση πραγματοποιείται από τις αρμόδιες αρχές και τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Προϊόντων.
- **Έγκριση (Authorization):** Ορισμένες εξαιρετικά επικίνδυνες χημικές ουσίες απαιτούν έγκριση για να χρησιμοποιηθούν. Αυτή η έγκριση δίνεται από τις αρμόδιες αρχές μετά από αξιολόγηση των κινδύνων και καθορισμένους ελέγχους.
- **Περιορισμός (Restriction of Chemicals):** Αφορά την επιβολή περιορισμών στη χρήση και την πώληση ορισμένων επικίνδυνων χημικών ουσιών όταν οι κίνδυνοι για την υγεία και το περιβάλλον είναι υψηλοί.

Κεφάλαιο 4^ο: Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης (Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR)

4.1 Ορισμός – Κατηγορίες Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης

Οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης (Quantitative Structure Activity Relationships, QSAR) έχουν στόχο την εξαγωγή εξισώσεων ή μοντέλων που συσχετίζουν τη βιολογική δράση με τη δομή μιας ένωσης, αντλώντας και αξιοποιώντας όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες με χρήση λιγότερων πειραμάτων. Η βάση τους στηρίζεται στην υπόθεση της χημείας ότι παρόμοιες χημικές δομές αναμένεται να έχουν παρόμοια χημική συμπεριφορά. Αυτή η υπόθεση γίνεται ιδιαίτερα σημαντική όταν δεν υπάρχουν αρκετά πειραματικά δεδομένα για σκοπούς αναγνώρισης και αξιολόγησης κινδύνου.

Οι ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης ταξινομούνται σε δύο ευρείες κατηγορίες (Qiao et al., 2014). Κριτήριο για την πρώτη ταξινόμηση αποτελούν οι διαστάσεις των περιγραφικών παραμέτρων του μοντέλου (1D, 2D, 3D, 4D, 5D, 6D). Ο τύπος της βιολογικής δραστηριότητας που προβλέπεται ως εξαρτημένη μεταβλητή αποτελεί κριτήριο της δεύτερης ταξινόμησης. Πιο συγκεκριμένα, η ταξινόμηση αυτή περιλαμβάνει (Can, 2014):

- Ποσοτικές σχέσεις δομής-τοξικότητας (Quantitative Structure-Toxicity Relationships QSTR)
- Ποσοτικές σχέσεις δομής-μεταβολισμού (Quantitative Structure-Metabolism Relationships, QSMR)
- Ποσοτικές σχέσεις δομής-φυσικοχημικών ιδιοτήτων (Quantitative Structure-Property Relationships QSPR)
- Ποσοτικές σχέσεις δομής-κατακράτησης (Quantitative Structure-Retention Relationships, QSRR)
- Ποσοτικές σχέσεις δομής-αποικοδόμησης (Quantitative Structure-Biodegradation relationships, QSBR)

4.2 Ιστορική Αναδρομή

Η ιδέα της Ποσοτικής Σχέσης Δομής-Δράσης πρωτοεμφανίστηκε πριν από ενάμιση αιώνα. Πιο συγκεκριμένα, το 1868, οι Crum-Brown και Fraser πρότειναν ότι η σύνθεση των μορίων καθορίζει τη δράση τους (A.C. Brown, 1868). Οι Meyer και Overton στα τέλη του 19ου αιώνα (H.H Meyer, 1899. C.E. Overton, 1901) ήταν οι πρώτοι που διαπίστωσαν τη σχέση της λιποφιλίας με τη γενική αναισθητική δράση. Στις εργασίες αυτές για πρώτη φορά αναφερόταν

η συσχέτιση της δράσης με μια φυσικοχημική ιδιότητα. Μερικές δεκαετίες αργότερα ο Ferguson (1939), βασιζόμενος στην τάση ατμών ή στην διαλυτότητα, πρότεινε την θερμοδυναμική ενεργότητα ως μέτρο για τη σύγκριση της δράσης γενικών αναισθητικών και αντιμικροβιακών ενώσεων (J. Ferguson, 1939). Οι Hansch και Fujita ανέπτυξαν το πρώτο μοντέλο Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης το 1962. Στις δεκαετίες που ακολούθησαν την ανάπτυξη των κλασικών αναλύσεων Hansch, οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης γνώρισαν θεαματική ανάπτυξη ως προς τη μεθοδολογία, την αποτίμηση της μοριακής δομής, την επικύρωση των μοντέλων και τον καθορισμό του πεδίου εφαρμογής τους. Από την ανάλυση δομικώς συγγενών ενώσεων και την εξαγωγή μοντέλων με απλή στατιστική επεξεργασία λίγων παραμέτρων, ο τομέας QSAR διευρύνθηκε ώστε να περιλαμβάνει μεγάλες σειρές δεδομένων και εξόρυξη πληροφοριών από πληθώρα περιγραφικών μεταβλητών (descriptors), που μπορούν να αναλυθούν με προηγμένες στατιστικές τεχνικές (T.Puzyn, 2010). Οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης αποτελούν σήμερα σημαντικό εργαλείο στο σχεδιασμό νέων υποψήφιων φαρμάκων, στοχεύοντας αφενός στην κατανόηση του μηχανισμού δράσης και αφετέρου στη μείωση του ποσοστού αποτυχίας και κατά συνέπεια του κόστους της έρευνας.

4.3 Πλεονεκτήματα Μοντέλων Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης Έναντι Άλλων Τεχνικών

Οι Ποσοτικές Σχέσεις Δομής-Δράσης έχουν πολλά πλεονεκτήματα συγκριτικά με άλλες τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την πρόβλεψη της δράσης των χημικών ουσιών. Ανάμεσα στα κύρια πλεονεκτήματα περιλαμβάνονται:

1. Οικονομικότητα: Είναι οικονομικά αποδοτικές, καθώς μπορούν να μειώσουν το κόστος και τον χρόνο που απαιτείται για την αξιολόγηση της τοξικότητας ή της δράσης χημικών ουσιών στο εργαστήριο.
2. Προβλεπτική Ικανότητα: Παρέχουν ένα πλαίσιο για την πρόβλεψη της δράσης μιας ουσίας βάσει της χημικής της δομής. Αυτό επιτρέπει την πρόβλεψη της δράσης νέων χημικών ουσιών μειώνοντας την ανάγκη για πειραματικές δοκιμές.
3. Συνεισφορά στη Φαρμακευτική Έρευνα: Χρησιμοποιούνται ευρέως στη φαρμακευτική έρευνα για τον σχεδιασμό νέων φαρμάκων και την πρόβλεψη της δράσης τους, βοηθώντας να επιταχυνθεί η ανάπτυξη νέων θεραπειών.
4. Μείωση της χρήσης πειραματόζωων: Μπορούν να μειώσουν την ανάγκη για πειράματα που απαιτούν τη χρήση ζώων στα εργαστήρια, με σεβασμό στην αρχή της ανακύκλωσης.
5. Προστασία του Περιβάλλοντος: Μπορούν να προβλεφθούν οι επιπτώσεις χημικών ουσιών στο περιβάλλον, βοηθώντας στη λήψη μέτρων για την προστασία της φύσης.

6. Εξοικονόμηση Χρόνου: Μπορούν να παρέχουν γρήγορα αποτελέσματα, καθιστώντας δυνατή τη γρήγορη αξιολόγηση διάφορων χημικών ουσιών.

Συνολικά, αποτελούν ένα ισχυρό εργαλείο για την πρόβλεψη των ιδιοτήτων και της δραστηριότητας χημικών ουσιών, με πολλά πλεονεκτήματα σε σχέση με άλλες παραδοσιακές προσεγγίσεις.

4.4 Αρχές επικύρωσης για τα μοντέλα Ποσοτικής Σχέσης Δομής-Δράσης

Ο Οργανισμός Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης (ΟΟΣΑ) είναι μια διεθνής οργάνωση στην οποία συμμετέχουν αντιπρόσωποι από 30 ανεπτυγμένες χώρες της Βόρειας Αμερικής, της Ευρώπης, της Ασίας και της ευρύτερης περιοχής του Ειρηνικού, καθώς και από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή. Σκοπός τους είναι η συντονισμένη δράση, η συζήτηση θεμάτων κοινού ενδιαφέροντος και η αντιμετώπιση διεθνών προβλημάτων. Η πλειονότητα των δραστηριοτήτων του διεξάγεται από περισσότερες από 200 εξειδικευμένες επιτροπές και ομάδες εργασίας που αποτελούνται από αντιπροσώπους των χωρών μελών (OECD, 2007).

Το τμήμα Περιβάλλοντος, Υγείας και Ασφάλειας του Οργανισμού δημοσιεύει δωρεάν έγγραφα σε δέκα διαφορετικές κατηγορίες : Δοκιμές και Αξιολόγηση, Καλή Πρακτική Εργαστηρίου, Παρακολούθηση Συμμόρφωσης, Φυτοφάρμακα και Βιοκτόνα, Διαχείριση Κινδύνου, Εναρμόνιση Εποπτείας της Ρύθμισης στη Βιοτεχνολογία, Ασφάλεια Νέων Τροφίμων και Ζωοτροφών, Χημικά Ατυχήματα, Καταγραφή και Μεταφορά Ρύπων και Στοιχείων, Έγγραφα Σεναρίων Εκπομπών και Ασφάλεια των Κατασκευασμένων Νανοϋλικών (OECD, 2007)

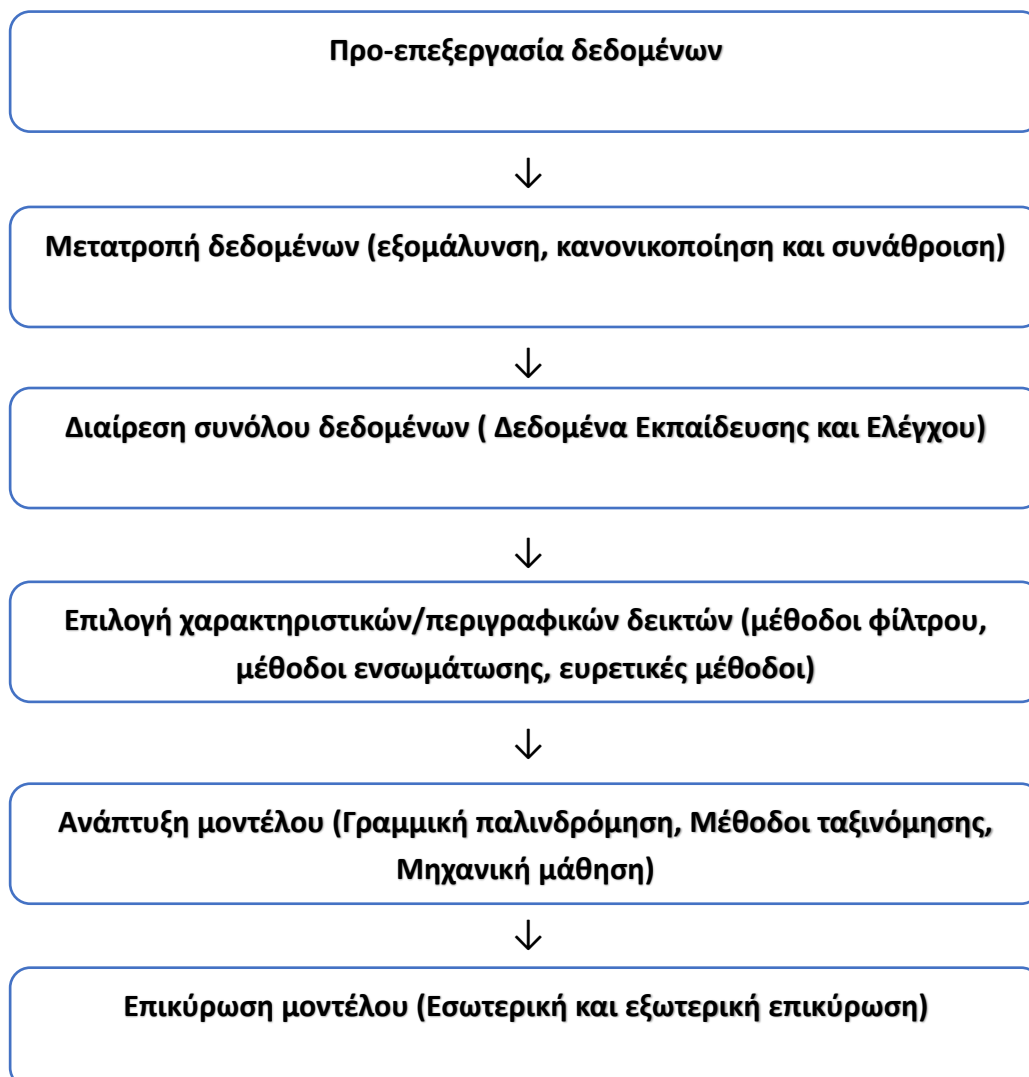
Τα έγγραφα "Αρχές του Οργανισμού Οικονομικής Συνεργασίας και Ανάπτυξης για την Επικύρωση Μοντέλων Ποσοτικής Σχέσης Δράσης – Δομής για Ρυθμιστικούς Σκοπούς" έχουν στόχο την καθοδήγηση των ρυθμιστικών αρχών να αξιολογήσουν συγκεκριμένα μοντέλα. Παρέχουν λεπτομερείς κατευθυντήριες γραμμές που εξηγούν την εφαρμογή των αρχών επικύρωσης για διάφορα είδη μοντέλων, αλλά δεν προσδιορίζουν αυστηρά ποια μοντέλα θα γίνονται δεκτά ή θα απορρίπτονται από τις ρυθμιστικές αρχές. Κάθε αρχή είναι ελεύθερη να αποφασίσει τα κριτήρια αποδοχής ανάλογα με τις ανάγκες και τους περιορισμούς της (OECD, 2007).

Τον Νοέμβριο του 2004, κατά τη διάρκεια της 37ης συνεδρίασης της Χημικής Επιτροπής και των ομάδων διεργασιών στη Χημική Βιομηχανία, τα Φυτοφάρμακα και τη Βιοτεχνολογία, θεσπίστηκαν οι «Αρχές επικύρωσης του ΟΟΣΑ» σχετικά με την επαλήθευση των μεθόδων Ποσοτικής Σχέσης Δομής-Δράσης για ρυθμιστικούς σκοπούς.

Σύμφωνα με αυτές «για να θεωρηθεί ένα μοντέλο αξιόπιστο, θα πρέπει να σχετίζεται με τις παρακάτω πληροφορίες»:

- ένα καθορισμένο τελικό σημείο (defined endpoint)
- έναν σαφή αλγόριθμο (unambiguous algorithm)
- έναν καθορισμένο πεδίο εφαρμοσιμότητας (defined domain of applicability)
- κατάλληλες μετρήσεις προσαρμογής, σταθερότητας και προβλεψιμότητας (goodness-of-fit, robustness, predictivity)
- μια μηχανιστική ερμηνεία, «όπου αυτό κρίνεται δυνατόν.»

Τα δεδομένα που χρησιμοποιούνται για την κατασκευή ενός μοντέλου Ποσοτικής Σχέσης Δομής - Δράσης έχουν σημαντικό αντίκτυπο στην ποιότητά του. Πριν από την ανάπτυξη του μοντέλου είναι απαραίτητη η κατανόηση των δεδομένων και των παραγόντων που επηρεάζουν την υπό εξέταση ιδιότητα. Τα σύνολα δεδομένων για την κατασκευή του μοντέλου πρέπει να επιλέγονται προσεκτικά, επειδή τα ελλιπή και ασυνεχή δεδομένα είναι δυνατό να οδηγήσουν σε ένα λανθασμένο μοντέλο. Η ποιότητα του μοντέλου επηρεάζεται επίσης από διάφορους άλλους παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της διαίρεσης των δεδομένων σε σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών, τους μοριακούς περιγραφείς και τις στατιστικές μεθόδους για την ανάπτυξη του. (Peter et al., 2018). Στην εικόνα 4.1 δίνεται μία σχηματική αναπαράσταση κατασκευής ενός μοντέλου ποσοτικής σχέσης δράσης-δομής.





Ερμηνεία και Ανάλυση Πεδίου Εφαρμοσιμότητας

Εικόνα 4.1 Σχηματική αναπαράσταση ανάπτυξης μοντέλου QSAR (Peter et al., 2018)

4.4.1 Καθορισμένο Τελικό Σημείο (Defined Endpoint)

Σύμφωνα με την πρώτη αρχή, ένα μοντέλο Ποσοτικής Σχέσης Δομής-Δράσης πρέπει να σχετίζεται με ένα "καθορισμένο τελικό σημείο", όπου το τελικό σημείο αναφέρεται σε οποιοδήποτε φυσικοχημική, βιολογική ή περιβαλλοντική ιδιότητα που μπορεί να μετρηθεί και επομένως, να προβλεφθεί από ένα τέτοιο μοντέλο. Ο σκοπός αυτής της αρχής είναι να διασφαλιστεί η διαφάνεια στα αποτελέσματα και στις διαδικασίες του τελικού σημείου που προβλέπεται από ένα δεδομένο μοντέλο, δεδομένου ότι ένα ορισμένο τελικό σημείο μπορεί να προκύψει από διάφορα πειραματικά πρωτόκολλα και υπό διάφορες πειραματικές συνθήκες. Ιδανικά, πρέπει να αναπτύσσονται από ομογενή σύνολα δεδομένων στα οποία τα πειραματικά δεδομένα έχουν παραχθεί από ένα μόνο πρωτόκολλο. Ωστόσο, αυτό είναι σπάνια εφικτό στην πράξη, καθώς τα δεδομένα που προκύπτουν από διάφορα πρωτόκολλα συχνά συνδυάζονται. Στον πίνακα 4.1 παρουσιάζεται η ομαδοποίηση των ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης με βάση το τελικό σημείο τους (OECD, 2007).

Πίνακας 4.1 Οι Πιο Συνηθισμένοι Ρυθμιστικοί Στόχοι που Συσχετίζονται με τις Οδηγίες Δοκιμών του OECD

Φυσικοχημικές Ιδιότητες	Σημείο τήξης (Melting Point) Σημείο βρασμού (Boiling Point) Τάση ατμών (Vapour Pressure) Συντελεστής μερισμού οκτανόλης-νερού (K Octanol/Water) Συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (K organic C/Water) Υδατική Διαλυτότητα (Water Solubility)
Περιβαλλοντική πορεία	Βιοαποικοδόμηση (Biodegradation) Υδρόλυση (Hydrolysis) Ατμοσφαιρική Οξείδωση (Atmospheric Oxidation) Βιοσυσσώρευση (Bioaccumulation)
Οικολογικές Επιπτώσεις	Οξεία τοξικότητα σε ψάρια (Acute Fish Toxicity) Οξεία τοξικότητα σε δάφνιες (Acute Daphnid Toxicity) Τοξικότητα σε άλγη (Alga Toxicity)

	Μακροχρόνια Τοξικότητα σε υδάτινο περιβάλλον (Long-term Aquatic Toxicity) Χερσαίες επιπτώσεις (Terrestrial Effects)
Επιπτώσεις στην ανθρώπινη υγεία	Οξεία τοξικότητα μέσω λήψης από το στόμα (Acute Oral Toxicity) Οξεία τοξικότητα μέσω αναπνευστικής έκθεσης (Acute Inhalation Toxicity) Οξεία τοξικότητα μέσω δερματικής έκθεσης (Acute Dermal Toxicity) Ερεθισμός Δέρματος (Skin Irritation /Corrosion) Ερεθισμός Ματιών (Eye Irritation/Corrosion) Ερεθισμός του Δέρματος (Skin Sensitisation) Επανελημμένη Δόση (Repeated Dose) Γονιδιακή τοξικότητα - in vitro (Genotoxicity in vitro) Μη βακτηριακή γονιδιακή τοξικότητα - in vitro (Genotoxicity in vitro, non-bacterial) Γονιδιακή τοξικότητα - in vivo (Genotoxicity in vivo) Αναπαραγωγική τοξικότητα (Reproductive Toxicity) Αναπτυξιακή τοξικότητα (Developmental Toxicity) Καρκινογένεση (Carcinogenicity) Οργανική τοξικότητα (ηπατοτοξικότητα, καρδιοτοξικότητα, νεφροτοξικότητα) (Organ Toxicity (e.g., hepatotoxicity, cardiotoxicity, nephrotoxicity, etc.))

4.4.2 Σαφής Αλγόριθμος (Unambiguous Algorithm)

Σύμφωνα με την δεύτερη αρχή, ένα μοντέλο Ποσοτικής Σχέσης Δομής–Δράσης πρέπει να εκφράζεται με έναν σαφή αλγόριθμο. Η σχέση μεταξύ των περιγραφικών παραμέτρων της χημικής δομής και του τελικού σημείου ονομάζεται "αλγόριθμος" του μοντέλου, ο οποίος μπορεί να είναι ένα μαθηματικό μοντέλο ή ένας κανόνας βασισμένος στη γνώση που αναπτύχθηκε. Ο σκοπός αυτής της αρχής είναι να διασφαλιστεί η διαφάνεια των διαδικασιών στην περιγραφή του αλγορίθμου του μοντέλου. Οι αλγόριθμοι πρέπει να περιγράφονται εκτενώς ώστε να είναι κατανοητό σε νέους χρήστες πως να αναπαράγουν αυτή τη διαδικασία.

Ένας σαφής αλγόριθμος πρέπει να περιλαμβάνει :

- Το σύνολο δεδομένων των τελικών σημείων.
- Περιγραφή των μοριακών περιγραφικών δεικτών και πως υπολογίστηκαν.
- Περιγραφή του συνόλου εκπαίδευσης και ελέγχου, αν αφαιρέθηκαν ακραίες τιμές, αν έγινε προεπεξεργασία δεδομένων και ποιος είναι ο λόγος.
- Περιγραφή των μαθηματικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν για να εξεταστεί η σχέση μεταξύ των περιγραφέων και του τελικού σημείου.

- Στατιστικές παράμετροι που περιγράφουν την λειτουργία και απόδοση του μοντέλου.
- Οι παράμετροι και οι τιμές αυτών από τα οποία απαρτίζεται το μοντέλο.

Ευρέως χρησιμοποιούμενες στατιστικές μέθοδοι σε μελέτες QSAR είναι η Πολλαπλή Γραμμική Παλινδρόμηση (Multiple Linear Regression, MLR) και η Πολυμεταβλητή Ανάλυση Δεδομένων (Multivariate Data Analysis). Η τελευταία διακρίνεται σε Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) και Ανάλυση Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least Square, PLS). Η εφαρμογή Ανάλυσης Μερικών Ελαχίστων Τετραγώνων εφαρμόζεται επίσης στην εξαγωγή μοντέλων 3-D QSAR όπως τα μοντέλα που προκύπτουν με Συγκριτική Ανάλυση Μοριακών Πεδίων (Comparative Molecular Field Analysis, CoMFA), ή Συγκριτική Ανάλυση Δεικτών Μοριακής Ομοιότητας (Comparative Molecular Similarity Indices Analysis, CoMSIA). Οι παραπάνω στατιστικές τεχνικές οδηγούν σε γραμμικά μοντέλα. Στατιστικές μέθοδοι που οδηγούν σε μη γραμμικά μοντέλα αποτελούν τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα (Artificial Neural Networks, ANN), οι Μηχανές Διανυσμάτων Στήριξης (Support Vector Machines SVM), τα Δένδρα Παλινδρόμησης (Regression Trees) και άλλες.

Η μέθοδος της Πολλαπλής Γραμμικής Παλινδρόμησης (multiple linear regression, MLR) συσχετίζει γραμμικά την ανεξάρτητη και τις εξαρτημένες μεταβλητές. Η μαθηματική εξίσωση $y = a + bx_1 + cx_2$, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την αναπαράσταση του μοντέλου γραμμικής παλινδρόμησης στην οποία «y» είναι η εξαρτημένη μεταβλητή (το τελικό σημείο του μοντέλου), «x» η ανεξάρτητη μεταβλητή (μοριακοί περιγραφικοί δείκτες) και «b,c» είναι οι συντελεστές παλινδρόμησης (Peter et al., 2018). Οι συντελεστές παλινδρόμησης υπολογίζονται με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων, ελαχιστοποιώντας το άθροισμα των τετραγώνων των υπολειμμάτων (διαφορά μεταξύ πειραματικής και υπολογιζόμενης τιμής).

Η Πολυμεταβλητή Ανάλυση Δεδομένων (MVDA) επιτρέπει τη διαχείριση μεγάλου αριθμού αλληλοσχετιζόμενων περιγραφικών μεταβλητών, ενώ έχει τη δυνατότητα να αναλύσει περισσότερες από μια μεταβλητές απόκρισης. Βασίζεται στη μέθοδο των προβολών των σημείων από ένα πολυδιάστατο χώρο σε ένα χώρο μικρότερων διαστάσεων, ενώ δεν ακολουθεί τη φιλοσοφία της αλλαγής μία παραμέτρου τη φορά. Η Πολυμεταβλητή Ανάλυση Δεδομένων περιλαμβάνει την Ανάλυση Κυρίων Συνιστωσών (Principal Component Analysis, PCA) και την Ανάλυση Ελαχίστων Τετραγώνων (Partial Least PLS).

Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα είναι μη γραμμικές μέθοδοι εκμάθησης και εφαρμόζονται τόσο ως μέθοδοι παλινδρόμησης όσο και ως μέθοδοι ταξινόμησης. Η λειτουργία των Τεχνητών Νευρωνικών Δικτύων μιμείται αυτή των βιολογικών νευρώνων. Τα Τεχνητά Νευρωνικά Δίκτυα αποτελούνται από πολλές συνδεδεμένες βασικές μονάδες που καλούνται νευρώνες. Η τυπική αρχιτεκτονική ενός νευρωνικού δικτύου περιλαμβάνει τις μονάδες εισόδου, έναν αριθμό

κρυμμένων στιβάδων (hidden layers) και τη στιβάδα εξόδου (output layer). Κάθε στιβάδα περιλαμβάνει έναν αριθμό k νευρώνων. Ένα δίκτυο, για παράδειγμα, δυο στιβάδων αποτελείται από τις μονάδες εισόδου, μία κρυμμένη στιβάδα και τη στιβάδα εξόδου. Κάθε νευρώνας δέχεται σειρά σημάτων εισόδου (input), τα οποία αποκτούν βάρος β_{ij} και μετατρέπονται σε σήματα εξόδου (output) z_k του νευρώνα k μέσω μιας μη γραμμικής συνάρτησης. Ως συνάρτηση επιλέγεται συνήθως η σιγμοειδής συνάρτηση.

Η προεπεξεργασία δεδομένων (data pre-processing) εξαλείφει τον θόρυβο στα σύνολα. Περιλαμβάνει :

- Μετασχηματισμό (εξομάλυνση, κανονικοποίηση και συνάθροιση).
- Δειγματοληψία (όταν τα σύνολα δεδομένων είναι μεγάλα)
- Επιλογή χαρακτηριστικών
- Καθαρισμό και ενοποίηση δεδομένων (όταν συλλέγονται από διαφορετικές πηγές)
- Διακριτοποίηση (Lovrek & Howlett, 2008).

Τα δεδομένα χωρίζονται σε σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου (training and test data sets). Το σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιείται για τη διαμόρφωση του μοντέλου, ενώ το σύνολο ελέγχου χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της πρόβλεψης και της ακρίβειάς του. Η πρόβλεψη του μοντέλου βελτιώνεται με την χρήση κατάλληλων τεχνικών διαχωρισμού. Οι διάφορες προσεγγίσεις που είναι διαθέσιμες για τη διαίρεση του συνόλου δεδομένων περιλαμβάνουν :

- Ομαδοποίηση k (k-means clustering)
- Επιλογή KennardStone (KennardStone selection)
- «Y response»
- «X response»
- Στατιστικό μοριακό σχεδιασμό (statistical molecular design)
- Τυχαία επιλογή (random selection)
- Αποκλεισμό σφαίρας (sphere exclusion)
- Επιλογή συνόλου δοκιμών που επικεντρώνεται εκτός του πεδίου εφαρμογής (extrapolation-oriented test set selection)
- Επιλογή χάρτη αυτο-οργάνωσης Kohonen (Kohonen's self-organizing map selection) (Peter et al., 2018; Roy et al., 2008).

Η διαδικασία της επιλογής χαρακτηριστικών οδηγεί στη μείωση του συνόλου δεδομένων. Επιλέγονται μόνο οι πιο κατάλληλοι δείκτες για την διαμόρφωση του μοντέλου. Η επιλογή αυτή εξαλείφει τυχόν συγγραμμικότητα μεταξύ των περιγραφέων, η οποία συχνά παρουσιάζεται μετά τον υπολογισμό τους. Στη συνέχεια, η επιλογή των κατάλληλων μεταβλητών ολοκληρώνεται με την χρήση φίλτρων (Goodarzi et al., 2012). Με την κατάργηση

των περιγραφέων, οι μέθοδοι φιλτραρίσματος μειώνουν το μέγεθος των περιγραφικών δεικτών που βασίζονται σε συσχετίσεις μεταξύ μεταβλητών. Επομένως, οι μοριακοί περιγραφείς που έχουν υψηλή συσχέτιση εξαλείφονται, αφήνοντας μόνο έναν περιγραφέα από ένα ζεύγος υψηλής συσχέτισης. Οι περιγραφείς χαμηλότερης διακύμανσης εξαλείφονται επίσης. Μερικές από τις μεθόδους επεξεργασίας δεδομένων που χρησιμοποιούνται συχνά είναι:

- Επιλογή προς τα εμπρός (forward selection)
- Προς τα πίσω εξάλειψη (backward elimination)
- Σταδιακή επιλογή χαρακτηριστικών (stepwise selection)
- Γενετικός αλγόριθμος (genetic algorithm). (Goodarzi et al., 2012; Peter et al., 2018).

4.4.3 Πεδίο Εφαρμοσιμότητας (Applicability Domain, AD)

Η Τρίτη αρχή του ΟΟΣΑ αναφέρει ότι "ένα μοντέλο ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης πρέπει να σχετίζεται με ένα ορισμένο πεδίο εφαρμοσιμότητας" το οποίο θα ορίζει τις κατηγορίες των ενώσεων για τις οποίες το μοντέλο μπορεί να εφαρμοστεί και να οδηγήσει σε αξιόπιστες προβλέψεις. Ο ορισμός του πεδίου εφαρμοσιμότητας βασίζεται στην υπόθεση ότι ένα μοντέλο εξάγει αξιόπιστες προβλέψεις εντός του εύρους των δομών, των φυσικοχημικών ιδιοτήτων και των δράσεων που έχουν εξεταστεί. Η τρίτη αρχή του ΟΟΣΑ πρέπει να ληφθεί υπόψη σε συνδυασμό με την τέταρτη αρχή, δεδομένου ότι η κατανόηση του πεδίου εφαρμοσιμότητας μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την εμπιστοσύνη της εκτίμησης.

Ένας αξιόπιστος τρόπος για να οριστεί το πεδίο εφαρμοσιμότητας είναι το Williams plot. Ο όρος «residuals» αναφέρεται στις υπολειμματικές τιμές, δηλαδή τη διαφορά μεταξύ των πειραματικών και των προβλεπόμενων τιμών που προκύπτουν από ένα μοντέλο παλινδρόμησης.

Υπολειμματική Τιμή = Πειραματική Τιμή – Προβλεπόμενη Τιμή

Ένα αξιόπιστο μοντέλο θα έχει υπολειμματικές τιμές κοντά στο μηδέν, δηλαδή οι προβλέψεις και οι πραγματικές τιμές θα είναι κοντά μεταξύ τους. Τα θετικά υπολείμματα υποδηλώνουν ότι η πραγματική τιμή είναι υψηλότερη από την προβλεπόμενη, ενώ τα αρνητικά υπολείμματα υποδηλώνουν το αντίστροφο.

Οι κανονικοποιημένες υπολειμματικές τιμές αναφέρονται στις υπολογισμένες αποκλίσεις που έχουν κανονικοποιηθεί ως προς το σφάλμα του μοντέλου παλινδρόμησης (residual standard error - RSE) και τις επιδράσεις (Leverages) της κάθε παρατήρησης. Ο σκοπός τους είναι να παρέχουν μια κανονικοποιημένη μέτρηση των αποκλίσεων, λαμβάνοντας υπόψη τη διακύμανση του μοντέλου. Αποτελούν ένα μέτρο του κατά πόσον αποκλίνει κάθε παρατήρηση, καθώς λαμβάνουν υπόψη τόσο το σφάλμα όσο και τις επιδράσεις (leverage). Το γεγονός αυτό

μας επιτρέπει να εντοπιστούν πιθανές ακραίες τιμές (outliers), δηλαδή παρατηρήσεις που αποκλίνουν σημαντικά από το αναμενόμενο. Συνήθως, αν οι κανονικοποιημένες υπολειμματικές τιμές έχουν απόλυτη τιμή μεγαλύτερη από 3, θεωρούνται ως ακραίες τιμές και αξίζει να εξεταστούν περαιτέρω για πιθανά προβλήματα ή λάθη στα δεδομένα.

Ο τύπος για τον υπολογισμό των κανονικοποιημένων υπολειμμάτων είναι:

$$r_i = \frac{e_i}{RSE\sqrt{1-h_{ii}}} \text{ (Εξίσωση 4.1)}$$

όπου

- e_i : Οι υπολειμματικές τιμές (residual)
- RSE : Το σφάλμα εκτίμησης των υπολειμμάτων του μοντέλου.
- h_{ii} : Η επίδραση της i -οστής παρατήρησης.

Ο τύπος του σφάλματος εκτίμησης των υπολειμμάτων (Residual Standard Error) είναι ο εξής:

$$RSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n-p-1}} \text{ (Εξίσωση 4.2), όπου}$$

- y_i : οι πειραματικές τιμές
- \hat{y}_i : οι υπολογισμένες τιμές από το μοντέλο
- n : το σύνολο των χημικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο
- p : το σύνολο των ανεξάρτητων μοριακών δεικτών που κατέληξε το μοντέλο.

Ο όρος «leverage» αναφέρεται στο κατά πόσον θα αλλάξουν οι συντελεστές στο μοντέλο παλινδρόμησης εάν αφαιρεθεί μια συγκεκριμένη παρατήρηση από τα δεδομένα. Οι παρατηρήσεις με υψηλό "leverage" έχουν ισχυρή επίδραση στους συντελεστές του μοντέλου παλινδρόμησης. Αν αφαιρεθούν αυτές οι παρατηρήσεις, οι συντελεστές του μοντέλου θα αλλάξουν σημαντικά. Τα σημεία που έχουν υψηλή επίδραση (leverage) δεν αποτελούν απαραίτητα ακραίες τιμές. Μπορεί να είναι απλώς παρατηρήσεις που βρίσκονται σε ακραίες τιμές των ανεξάρτητων μεταβλητών και, ως εκ τούτου, επηρεάζουν τον προσανατολισμό του μοντέλου. Οι επιδράσεις υπολογίζονται από την εξίσωση 4.3.

$$h_i = (x_i^T X^{-1} x_i) \text{ (Εξίσωση 4.3), όπου}$$

- h_i : η επίδραση της i -οστής παρατήρησης
- x_i^T : Ο ανάστροφος πίνακας των ανεξάρτητων μεταβλητών για την i -οστή παρατήρηση
- X : Ο πίνακας των ανεξάρτητων μεταβλητών για όλες της παρατηρήσεις
- x_i : Το διάνυσμα των ανεξάρτητων μεταβλητών για την i -οστή παρατήρηση.

Για τις επιδράσεις (leverages) υπολογίζεται η κρίσιμη τιμή h^*

$$h^* = \frac{3(k+1)}{n} \text{ (Εξίσωση 4.4), όπου}$$

- k : ο αριθμός των σημαντικών μεταβλητών.

- n : ο αριθμός των παρατηρήσεων

Τόσο για τα δεδομένα εκπαίδευσης, όσο για τα δεδομένα ελέγχου, αν $h_i > h^*$ η ένωση θεωρείται επιδραστική στο μοντέλο.

4.4.4 Κατάλληλες Μετρήσεις Της Ποιότητας Της Προσαρμογής, Της Δυναμικής Και Της Πρόβλεψης (Goodness-Of-Fit, Robustness, Predictivity)

Σύμφωνα με την 4η αρχή, ένα μοντέλο ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης θα πρέπει να σχετίζεται με κατάλληλα μέτρα προσαρμογής, δυναμικής και πρόβλεψης. Αυτή η αρχή εκφράζει την ανάγκη παροχής πληροφοριών σχετικά με την προσαρμογή και την ανθεκτικότητα ενός μοντέλου (που καθορίζεται από την εσωτερική επικύρωση) και την προβλεψιμότητά του (που καθορίζεται από την εξωτερική επικύρωση). Το πεδίο εφαρμοσιμότητας και η απόδοση του μοντέλου συνδέονται μεταξύ τους. Η απόδοση του πρέπει να προκύπτει εντός του πεδίου εφαρμογής που έχει οριστεί. Σε κάποιες περιπτώσεις, η απόδοση του μοντέλου μπορεί να αυξηθεί περιορίζοντας το πεδίο εφαρμοσιμότητας. Αυτοί που αξιολογούν το μοντέλο, θα πρέπει να επαληθεύουν τις πληροφορίες που είναι διαθέσιμες σχετικά με την εσωτερική και εξωτερική απόδοση του μοντέλου και αν αυτές μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ένδειξη της αναμενόμενης ακρίβειάς του κατά την πρόβλεψη νέων ουσιών. Μερικά από τα σημαντικά θέματα που πρέπει να ληφθούν υπόψη κατά την αξιολόγηση της απόδοσής του είναι :

- Τα μεγέθη του συνόλου δεδομένων, του συνόλου εκπαίδευσης και του συνόλου ελέγχου
- Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιήθηκαν.
- Τα μέτρα προσαρμογής, σταθερότητας και πρόβλεψης που παράχθηκαν.
- Η διαφάνεια της διαδικασίας για την μέτρηση της απόδοσης.

Τα σύνολα εκπαίδευσης και ελέγχου πρέπει να είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους. Πρέπει να αξιολογηθούν οι πληροφορίες που περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο επιλέχθηκε το υπό εξέταση μοντέλο και πως εκτιμήθηκε η προβλεπτική του απόδοση, προκειμένου να ελεγχθεί εάν εκπαιδεύτηκε σωστά χωρίς να ληφθούν υπόψη οι πληροφορίες που θα χρησιμοποιηθούν για την εκτίμηση της εξωτερικής προβλεπτικότητας του μοντέλου. Για παράδειγμα, η χρήση πληροφοριών από ένα εξωτερικό σύνολο δοκιμών (που αρχικά σχεδιάστηκε για την αποκλειστική αξιολόγηση της εξωτερικής προβλεπτικότητας) κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του μοντέλου (δηλαδή "διαρροή δεδομένων" από το σύνολο δοκιμών για τη βαθμονόμηση ή την επιλογή του μοντέλου) είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση της εξωτερικής προβλεπτικότητας του μοντέλου.

Για την αξιολόγηση της προσαρμογής, χρησιμοποιείται ο συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού (R^2). Ο συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού εκτιμά το ποσοστό της διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής που εξηγείται από την παλινδρόμηση (Massart, 1997a). Στην περίπτωση που δεν υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ της εξαρτημένης και της ανεξάρτητης μεταβλητής, ο συντελεστής προσδιορισμού είναι ίσος με το μηδέν ($R^2 = 0$). Αν υπάρχει τέλεια συσχέτιση, ο συντελεστής προσδιορισμού είναι ίσος με τη μονάδα ($R^2=1$). Όταν η τιμή του συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού είναι μεγαλύτερη από 0,5 σημαίνει ότι η αιτιολογημένη απόκλιση του μοντέλου είναι μεγαλύτερη από την ανεξήγητη. Ο τελικός χρήστης ενός μοντέλου θα πρέπει να κρίνει ποια τιμή είναι επαρκής για την εφαρμογή του.

Παλαιότερα, έχει συσταθεί ότι $R^2 \geq 0,9$ για πειραματικά δεδομένα και $R^2 \geq 0,8$ για υπολογιστικά δεδομένα θεωρούνται ικανοποιητικά. (Kubinyi, 1993).

Η τιμή του συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού μπορεί να αυξηθεί αν συμπεριληφθούν πρόσθετες μεταβλητές στο μοντέλο, ακόμα κι αν η προστιθέμενη μεταβλητή δεν συμβάλλει στη μείωση της ανεξήγητης διακύμανσης της εξαρτημένης μεταβλητής. Άρα, ο συντελεστής πολλαπλού προσδιορισμού θα πρέπει να χρησιμοποιείται επιφυλακτικά και με προσοχή. Αυτό θα μπορούσε να αποφευχθεί χρησιμοποιώντας μια άλλη στατιστική παράμετρο, το λεγόμενο προσαρμοσμένο συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού (R^2_{adj}). Σε αυτή την περίπτωση ερμηνεύεται παρόμοια με την τιμή του συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού με τη διαφορά ότι λαμβάνεται υπόψη ο αριθμός των βαθμών ελευθερίας. Προσαρμόζεται διαιρώντας το υπολειπόμενο άθροισμα των τετραγώνων με το συνολικό άθροισμα των τετραγώνων πολλαπλασιασμένο με τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας. Η τιμή του προσαρμοσμένου συντελεστή πολλαπλού προσδιορισμού μειώνεται στην περίπτωση όπου μια προστιθέμενη μεταβλητή στην εξίσωση μειώνει την εξηγημένη διακύμανση.

Με βάση τις υπολογισμένες και παρατηρούμενες τιμές εξαρτημένης μεταβλητής είναι πιθανό να προκύψει το τυπικό σφάλμα εκτιμήσεων (standard error of estimation). Το τυπικό σφάλμα εκτίμησης υπολογίζει τη διασπορά των παρατηρούμενων τιμών γύρω από τη γραμμή παλινδρόμησης. Όσο μικρότερη είναι η τιμή του, τόσο μεγαλύτερη είναι αξιοπιστία της πρόβλεψης. Ωστόσο, δεν συνιστάται να υπάρχει τυπικό σφάλμα εκτίμησης μικρότερο από το σφάλμα των πειραματικών δεδομένων, επειδή είναι ένδειξη υπερπροσαρμογής ή υπερφόρτωσης (Wold et al., 1984).

Η στατιστική σημασία του μοντέλου παλινδρόμησης μπορεί να εκτιμηθεί μέσω της τιμής «F». Το στατιστικό F είναι η αναλογία μεταξύ αιτιολογημένης και ανεξήγητης διακύμανσης για έναν δεδομένο αριθμό βαθμών ελευθερίας. Όσο αυξάνεται η τιμή «F» τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα η εξίσωση να είναι στατιστικά σημαντική. Η εξίσωση παλινδρόμησης θεωρείται στατιστικά σημαντική, εάν η παρατηρούμενη τιμή «F» είναι μεγαλύτερη από μία τιμή για το επιλεγμένο επίπεδο σημαντικότητας (συνήθως, το επίπεδο 95%) και τους αντίστοιχους βαθμούς ελευθερίας του «F». Η σημασία της εξίσωσης σε επίπεδο 95% μεταφράζεται ότι

υπάρχει μόνο 5% πιθανότητα η εξάρτηση που βρέθηκε, προκύπτει λόγω τυχαίων συσχετισμών μεταξύ των μεταβλητών.

Η στατιστική σημασία των συντελεστών παλινδρόμησης μπορεί να παραχθεί μέσω ενός «t – τεστ». Ένα τέτοιο τεστ χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της υπόθεσης αν ο συντελεστής παλινδρόμησης είναι μηδέν. Σε περίπτωση που η υπόθεση είναι αληθής, τότε η μεταβλητή πρόβλεψης δεν συμβάλλει στην εξήγηση της εξαρτημένης μεταβλητής. Υψηλότερες τιμές t ενός συντελεστή παλινδρόμησης αντιστοιχούν σε μεγαλύτερη στατιστική σημασία. Η στατιστική σημασία ενός συντελεστή παλινδρόμησης χρησιμοποιώντας την τιμή t προσδιορίζεται ξανά από πίνακες για ένα δεδομένο επίπεδο σημαντικότητας (παρόμοιο με αυτό της χρήση της τιμής «F»). Στατιστική σημασία σε επίπεδο 95% σημαίνει ότι, υπάρχει μόνο 5% πιθανότητα ο συντελεστής παλινδρόμησης μιας δεδομένης μεταβλητής, να μην παρουσιάζει σημαντική απόκλιση από το μηδέν. Οι τιμές «t» χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό των διαστημάτων εμπιστοσύνης για τις πραγματικές παραμέτρους παλινδρόμησης. Τα διαστήματα εμπιστοσύνης μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για τον έλεγχο της σημασίας των αντίστοιχων συντελεστών παλινδρόμησης. Πρακτικά, τα διαστήματα εμπιστοσύνης, θα πρέπει να είναι μικρότερα από τις απόλυτες τιμές των συντελεστών παλινδρόμησης, προκειμένου να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές (Wold et al., 1984).

Οι μετρήσεις επικύρωσης διαφοροποιούνται αν πρόκειται για μοντέλα παλινδρόμησης (Regression-based QSAR models), ή για μοντέλα ταξινόμησης (Classification-based QSAR models). Και οι δύο κατηγορίες μοντέλων έχουν τις δικές τους μετρήσεις επικύρωσης (Peter et al., 2018; Roy. Kunal et al., 2015).

Για την επικύρωση μοντέλων που βασίζονται σε παλινδρόμηση, χρησιμοποιούνται μετρικές εσωτερικής επικύρωσης. Αυτές περιλαμβάνουν :

- Την ελάχιστη τετραγωνική προσαρμογή (least square fitting)
- Την τετραγωνική ριζά του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (Root Mean Square Error of estimation, RMSE)
- Την «Leave-One-Out (LOO)»
- Την «Leave-Some-Out (LSO)»
- Την «Leave-Group-Out (LGO)».

Ο διαχωρισμός σε σύνολα εκπαίδευσης και δοκιμών είναι μια τεχνική επαλήθευσης που χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της απόδοσης ενός μοντέλου. Αρχικά, τα δεδομένα χωρίζονται σε ένα σύνολο εκπαίδευσης, από το οποίο προέρχεται το μοντέλο, και ένα σύνολο ελέγχου, στο οποίο εφαρμόζεται το μοντέλο για να εκτιμηθεί η προγνωστική του ισχύς. Ο διαχωρισμός γίνεται τυχαία με την επιλογή παρατηρήσεων για κάθε σύνολο. Επειδή η αποτελεσματικότητα κρίνεται σε μεγάλο βαθμό από τον διαχωρισμό, είναι χρήσιμο να

επαναληφθεί ο διαχωρισμός πολλές φορές. Αυτό γίνεται με την εφαρμογή της τεχνικής επαναλαμβανόμενου συνόλου δοκιμών, παίρνοντας το μέσο όρο των αποτελεσμάτων για να εκτιμηθεί η δυνατότητα πρόβλεψης του μοντέλου. (Boggia et al., 1997).

4.4.5 Αρχή της Μηχανιστικής Ερμηνείας:

Σύμφωνα με την Αρχή 5 (OECD, 2007), ένα QSAR "θα πρέπει να συνδέεται με μια μηχανιστική ερμηνεία, εάν είναι δυνατόν". Οι στατιστικές μέθοδοι που χρησιμοποιούνται για να περιγράψουν τις σχέσεις μεταξύ της χημικής δομής και της δράσης δεν προορίζονται να αντικαταστήσουν άλλες γνώσεις από τη χημεία και την τοξικολογία όταν τέτοιες γνώσεις υπάρχουν. Αυτοί που αξιολογούν το μοντέλο μπορούν να απαιτήσουν κατά την τεκμηρίωση του να περιλαμβάνει σκέψεις αν τα αποτελέσματα είναι συνεπή με την υπάρχουσα γνώση που σχετίζεται με την υπό μελέτη ιδιότητα, δηλαδή μια μηχανιστική ερμηνεία.

Για μοντέλα βασισμένα σε εξισώσεις, η μηχανιστική ερμηνεία μπορεί να βασίζεται στη φυσικοχημική ερμηνεία κάθε περιγραφέα και τη συσχέτισή του με έναν μηχανισμό δράσης. Επιπλέον, αναμένεται να υπάρχει αναφορά εάν η μηχανιστική βάση του μοντέλου καθορίστηκε από πριν (π.χ., με προεπιλεγμένους περιγραφείς ή φράγματα για να ταιριάζουν με ένα συγκεκριμένο μηχανισμό δράσης) ή μετέπειτα (π.χ., μετά τη μοντελοποίηση, με την ερμηνεία του τελικού συνόλου εκπαίδευσης δομών και/ή περιγραφέων).

Ο όρος «όπου αυτό είναι εφικτό», προστίθεται στην πέμπτη αρχή του ΟΟΣΑ για έναν πολύ απλό λόγο. Η εξέλιξη ενός μοντέλου είναι μια επαναληπτική διαδικασία που περιλαμβάνει τη στατιστική εξερεύνηση δεδομένων, τη δημιουργία υποθέσεων και την επαλήθευσή τους. Η επαναληπτική διαδικασία γενικά οδηγεί σε μια σειρά βελτιώσεων στο σύνολο εκπαίδευσης, τόσο στις χημικές ουσίες, όσο και στους μοριακούς περιγραφείς. Η καταγραφή της ακολουθίας των υποθέσεων που εφαρμόστηκαν και ο μηχανιστικός σκοπός για την τελειοποίηση του συνόλου εκπαίδευσης σπάνια καταγράφονται από τις διαδικασίες επεξεργασίας δεδομένων, ακόμη κι αν αυτά αναφέρονται στη βιβλιογραφία. Συνεπώς, ένα μοντέλο μπορεί να στερείται μηχανιστικής ερμηνείας επειδή το μοντέλο βρίσκεται ακόμα σε πρώιμα στάδια ή επειδή τα μηχανιστικά στοιχεία του τομέα εφαρμογής δεν έχουν συλλεχθεί από τη βιβλιογραφία.

Οι μηχανιστικές ερμηνείες ξεκινούν με τον αριθμό και τη φύση των μοριακών περιγραφέων που χρησιμοποιούνται στο μοντέλο. Ένας μοριακός περιγραφέας μπορεί να είναι μία μαθηματική αναπαράσταση των δομικών ιδιοτήτων των χημικών ουσιών. Η βάση για τη μηχανιστική ερμηνεία είναι η θεμελιώδης αρχή των QSAR, η οποία δηλώνει ότι οι ιδιότητες και οι βιολογικές αλληλεπιδράσεις μιας χημικής ουσίας εξαρτώνται από τη μοριακή τους δομή.

4.5 Υπολογισμός μοριακών περιγραφών

Η δομή ενός μορίου μπορεί να εκφραστεί από τους περιγραφικούς δείκτες (descriptors), οι οποίοι υπολογίζονται από κατάλληλα λογισμικά. Το περιεχόμενο της πληροφορίας που κωδικοποιείται σε έναν μοριακό περιγραφέα εξαρτάται από δυο βασικούς παράγοντες: α) τον τρόπο αναπαράστασης του μορίου και β) τον αλγόριθμο, ο οποίος χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της περιγραφικής μεταβλητής. Για τον υπολογισμό των περιγραφικών δεικτών με διάφορα λογισμικά προγράμματα, η δομή των μορίων εισάγεται στον υπολογιστή σχεδιαστικά ή με την απλοποιημένη γραφή SMILES (Simplified Molecular Input Line Entry Structure). Σύμφωνα με τη γραφή SMILES το μόριο παριστάνεται σε μια γραμμή θεωρώντας μόνο τα «βαριά» άτομα (όλα τα άτομα πλην του υδρογόνου) τα οποία απεικονίζονται με τα σύμβολά τους στο περιοδικό σύστημα. Ειδικότερα, τα άτομα του άνθρακα και του αζώτου συμβολίζονται με πεζά (c, n) αν βρίσκονται σε αρωματικό πυρήνα και με κεφαλαία (C, N) αν είναι αλειφατικά. Ο διπλός αλειφατικός δεσμός συμβολίζεται με = και ο τριπλός με #, ενώ για τις διακλαδώσεις ανοίγονται παρενθέσεις . Ανάλογα με το επίπεδο των διαστάσεων που επηρεάζουν τον υπολογισμό τους, οι μεταβλητές κατατάσσονται σε μεταβλητές 1D, 2D ή 3D. Π.χ. το μοριακό βάρος αποτελεί μεταβλητή 1D, η λιποφιλία, η οποία υπολογίζεται με βάση το συντακτικό τύπο είναι 2D. Οι περιγραφείς 3D υπολογίζονται με βάση τη θερμοδυναμικά ευνοϊκή διαμόρφωση, μετά από ελαχιστοποίηση της ενέργειας και αντλούν πληροφορίες από την τριδιάστατη δομή. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τα κβαντομηχανικά μεγέθη, τα μήκη των δεσμών, οι γωνίες, η διπολική ροπή, τα μερικά φορτία καθώς και ορισμένες παράμετροι όγκου και επιφάνειας.

Ανάλογα με τις πληροφορίες που περιέχουν, οι μοριακοί περιγραφείς κατατάσσονται σε φυσικοχημικούς, μοριακούς, κβαντομηχανικούς, τοπολογικούς, γεωμετρικούς και δομικούς. Οι φυσικοχημικές ιδιότητες περιλαμβάνουν τη λιποφιλία, τις σταθερές ιοντισμού, τη διαλυτότητα, τη μοριακή διαθλασιμότητα, την πολωσιμότητα κλπ. Μοριακές ιδιότητες αποτελούν η ικανότητα σχηματισμού δεσμών υδρογόνου, το μοριακό βάρος, παράμετροι συνολικού όγκου και επιφάνειας, η πολική επιφάνεια / τοπολογική πολική επιφάνεια, ο αριθμός των περιστρεφόμενων δεσμών, η αρωματικότητα κλπ. Οι κβαντομηχανικές ιδιότητες περιλαμβάνουν τη διπολική ροπή, παραμέτρους ενέργειας (EHOMO, ELUMO, Ενεργειακό χάσμα), ηλεκτροστατικά δυναμικά, μερικά φορτία κλπ. .Για τον υπολογισμό τους απαιτείται η γεωμετρική βελτιστοποίηση του μορίου. Γεωμετρικές ιδιότητες θεωρούνται οι αποστάσεις μεταξύ ατόμων, γωνίες και διέδρες γωνίες, συμμετρίες, ο καθορισμός κεντροειδούς κλπ. Οι τοπολογικές παράμετροι αποτελούν μια ευρύτατη κατηγορία περιγραφικών δεικτών που περιλαμβάνει δείκτες μοριακής συνδετικότητας (connectivity indices) και δείκτες μοριακού σχήματος (shape indices), που αφορούν σε ολόκληρο το μόριο, αλλά και τους ηλεκτροτοπολογικούς δείκτες (electrotopological state indices, E-state) που επικεντρώνονται σε συγκεκριμένα άτομα του μορίου. Οι τοπολογικοί δείκτες προκύπτουν με βάση τη θεωρία των γράφων. Οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενοι τοπολογικοί δείκτες είναι οι δείκτες χ και E-state

του Kier. Για τον υπολογισμό των δεικτών λαμβάνεται υπόψη ο σκελετός του μορίου χωρίς τα υδρογόνα. Κάθε άτομο χαρακτηρίζεται με έναν αριθμό που προκύπτει ανάλογα με τα άτομα (υδρογόνα και βαριά άτομα) με τα οποία είναι συνδεδεμένο. Ακολουθώς καθορίζονται τα μονοπάτια από τα οποία αποτελείται το μόριο και λαμβάνοντας υπόψη διαφορετικό αριθμό μονοπατιών καθορίζεται η τάξη του δείκτη (R. Todeschini, 2000)

Ένας αξιόπιστος τρόπος εξαγωγής μοριακών περιγραφών είναι η πλατφόρμα του ChemDes που περιέχει το Padel Descriptror. Είναι ένα ελεύθερο λογισμικό που εξάγει μοριακούς περιγραφικούς δείκτες. Στο Padel Descriptor μπορούν να εξαχθούν 1D και 2D μοριακοί δείκτες, ενώ υπάρχει και δυνατότητα μετατροπής 3D μοριακών δεικτών και χωρίζονται σε 16 κατηγορίες :

1. Τοπολογικοί Περιγραφείς (Topological Descriptors)
2. Μοριακοί Περιγραφείς με Εξισορρόπηση Βάρους (WHIM Descriptors, Weighted Holistic Invariant Molecular)
3. Περιγραφείς Ακτινικής Κατανομής (Radial Distribution Function, RDF descriptors)
4. Περιγραφείς Ιδιοτήτων Μορίου (Molecular property descriptors)
5. Περιγραφείς Κάπα (Kappa descriptors)
6. Γεωμετρικοί περιγραφείς (Geometrical descriptors)
7. Ηλεκτροτοπολογικοί περιγραφείς (E-state descriptors)
8. Περιγραφείς Φορτισμένης Πολικής Επιφάνειας (Charge Polar Surface Area, CPSA descriptors)
9. Περιγραφείς Σύστασης (Constitutional descriptors)
10. Περιγραφείς Σύνδεσης (Connectivity descriptors)
11. Περιγραφείς Burden (Burden descriptors)
12. Περιγραφείς Basak (Basak descriptors)
13. Περιγραφείς σύνδεσης-τοπολογίας (Burden Connectivity-Topological (BCUT) descriptors)
14. Περιγραφείς αυτοσυσχέτισης (Autocorrelation descriptors)
15. Τρισδιάστατοι περιγραφείς αυτοσυσχέτισης (3D Autocorrelation descriptors)
16. Κβαντικοί Περιγραφείς (Quantum chemical descriptors)

4.6 Παραδείγματα μελετών

Ο Ya Wang και οι συνεργάτες του, ασχολήθηκαν με τον προσδιορισμό του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με μεθόδους ποσοτικής σχέσης δομής δράσης. Χρησιμοποίησαν πειραματικές τιμές του συντελεστή κατανομής 824 οργανικών ενώσεων που ανήκουν σε ένα μεγάλο εύρος χημικών κατηγοριών. Επίσης με τη χρήση του λογισμικού Dragon υπολόγισαν 4885 μοριακούς περιγραφικούς δείκτες. Οι στατιστικές τιμές του μοντέλου παρουσιάζουν υψηλό βαθμό προσαρμογής και προβλεπτικής ικανότητας : $R^2_{adj} = 0.854$, $RMSE_{tra} = 0.472$, $F\text{-statistic} = 402.193$, $p < 0.001$, $Q^2_{LOO} = 0.850$, $Q^2_{BOOT} = 0.797$, $Q^2_{ext} = 0.761$, και $RMSE_{ext} 0.558$. Το μοντέλο κατέληξε στις εξής σημαντικές μεταβλητές : $MLOGP_2$, a , $O\text{-}058$, $ATSC_{8v}$, nN , $nROH$, $P\text{-}117$, $SpMaxA$, $Mor16u$, με το τετράγωνο του συντελεστή διαίρεσης Moriguchi οκτανόλης-νερού ($MLOGP^2$) να εξηγεί το 66,5% της συνολικής διακύμανσης.

Οι Lang Jiang et al. (2022) ανέπτυξαν μοντελο ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης για την πρόβλεψη του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού 22 υπερφθοροαλκυλιωμένων ενώσεων. Μετά από σταδιακή γραμμική παλινδρόμηση με χρήση του λογισμικού SPSS, προέκυψε το βέλτιστο μοντέλο QSAR. Η συνολική επαλήθευση και αξιολόγηση του μοντέλου δείχνουν ότι το αναπτυγμένο μοντέλο έχει καλή προσαρμογή, δυναμική και προβλεπτική ικανότητα ($R^2=0.962$, $Q^2=0.920$, $RMSE_{tra}=0.212$, $F=82.269$, $p<0.001$, $RMSE_{test}=0.219$) και μπορεί να προβλέψει με ακρίβεια το $\log K_{oc}$ των PFASs (εντός του πεδίου εφαρμογής που ορίζεται από το μοντέλο). Το μοριακό βάρος (MW), η ενέργεια του χαμηλότερου αδέσμευτου μοριακού τροχιακού (E_{LUMO}), η μέγιστη ενέργεια ιονισμού στη μοριακή επιφάνεια ($ALIE_{max}$), και η διπολική ροπή (μ) είναι οι κύριες δομικές μεταβλητές που επηρεάζουν τον συντελεστή.

Οι Gousheng et al. (2022) ανέπτυξαν μοντελο ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης για την πρόβλεψη του λογαρίθμου του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού 42 πολικών ενώσεων. Μετά από πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση με χρήση του λογισμικού Origin 6.0, προέκυψε το βέλτιστο μοντέλο QSAR. Η συνολική επαλήθευση και αξιολόγηση του μοντέλου δείχνουν ότι έχει καλή προσαρμογή, δυναμική και προβλεπτική ικανότητα ($R^2=0.775$, $R^2_{adj}=0.750$, $SE=0.374$, $F=31.82$). Η ενέργεια του χαμηλότερου αδέσμευτου μοριακού τροχιακού (E_{LUMO}), η ενέργεια υψηλότερου δεσμευμένου τροχιακού (E_{HOMO}), η διπολική ροπή (μ), η πολικότητα (α) και το ατομικό φορτίο (q) είναι οι κύριες δομικές μεταβλητές που επηρεάζουν τον συντελεστή.

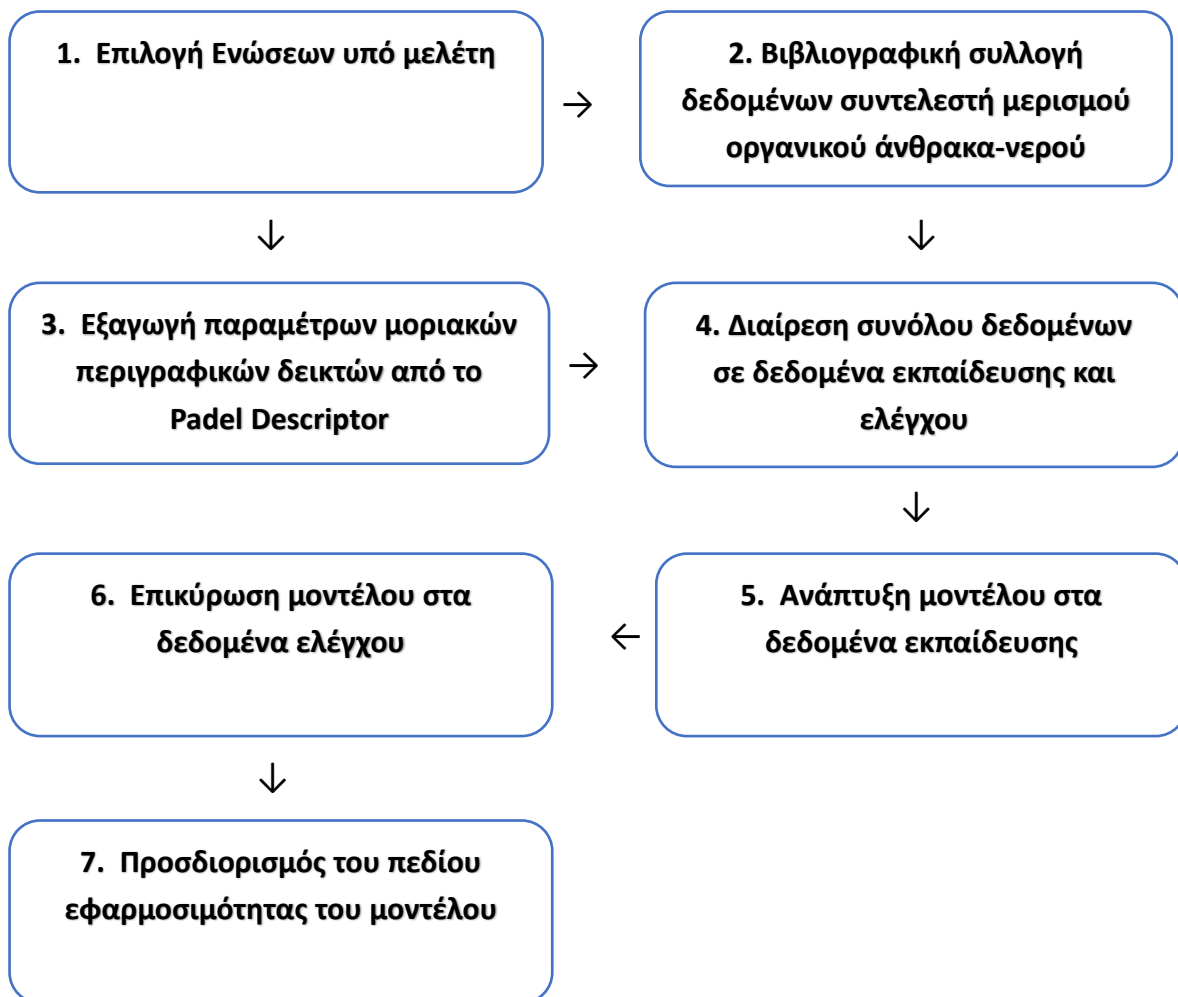
Οι Reddy et al. μελέτησαν 45 υποκατεστημένες φαινυλοουρίες για την πρόβλεψη του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με ποσοτικές σχέσεις δομής-δράσης και χρήση μοριακών περιγραφικών δεικτών. Το μοντέλο κατέχει βαθμό προσαρμογής $R^2= 0.7$, $F=17,4$. και κατέληξε στις εξής σημαντικές μεταβλητές : μοριακός όγκος Van der Waals (VDW_v), ενέργεια του χαμηλότερου μοριακού τροχιακού ($ELUMO$), και διπολική ροπή(μ).

Οι Y. Wang et al., (2021) μελέτησαν την πρόβλεψη της προσρόφησης οργανικών ρύπων σε νανοφύλλα νιτριδίου του βορίου με μοντέλα ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης. Τέσσερα μοντέλα αναπτύχθηκαν για να προβλέψουν τον λογάριθμο των τιμών σταθεράς ισορροπίας προσρόφησης ($\log K_d$) οργανικών ρύπων σε νανοφύλλα νιτριδίου βορίου τόσο σε αέρια όσο και σε υδατικά περιβάλλοντα, διερευνώντας την προσρόφηση 28 αρωματικών ενώσεων σε νανοφύλλα νιτριδίου του βορίου, εντοπίζοντας ότι τα νανοφύλλα νιτριδίου του βορίου έχουν μεγαλύτερη ικανότητα προσρόφησης από το γραφένιο. Οι αλληλεπιδράσεις Van der Waals κυριαρχούν στην αέρια προσρόφηση, ενώ οι υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις και οι αλληλεπιδράσεις van der Waals κυριαρχούν στην υδατική προσρόφηση, όπως φάνηκαν από τα αποτελέσματα.

Οι Yonghua Shao et al (2013) ανέπτυξαν μοντέλα ποσοτικής σχέσης δομής-δράσης για την πρόβλεψη του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού για την αξιολόγηση του περιβαλλοντικού κινδύνου των 964 μη ιοντικών ενώσεων. Για την ανάπτυξη των μοντέλων QSPR χρησιμοποιήθηκαν η πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση (Multiple Linear Regression, MLR), η λογιστική παλινδρόμηση (Logistic Linear Regression, LLR) και η μέθοδος του ελάχιστων τετραγώνων με υποστήριξη διανυσματικής μηχανής (Least Squares Support Vector Machine, LS-SVM), βασισμένες στους τέσσερις πιο σχετικούς θεωρητικούς μοριακούς περιγραφείς που επιλέχθηκαν μέσω της διαδικασίας επιλογής υποσυνόλου μεταβλητών από γενετικούς αλγόριθμους (Genetic Algorithm Variable Subset Selection, GA-VSS). Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το μοντέλο LS-SVM είχε καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με τα μοντέλα γραμμικής παλινδρόμησης και τοπικής παλινδρόμησης. Για το καλύτερο μοντέλο οι συντελεστές συσχέτισης (R^2) για τα δεδομένα εκπαίδευσης ήταν 0.913 και ο συντελεστής συμφωνίας συσχέτισης (Concordance Correlation Coefficient, CCC) για τα δεδομένα πρόβλεψης ήταν 0.917. Η τετραγωνική ρίζα των μέσων τετραγωνικών σφαλμάτων (RMSE,) ήταν 0.330 και 0.426, αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα των εσωτερικών και εξωτερικών επικυρώσεων μαζί με την ανάλυση του πεδίου εφαρμογής δείχνουν ότι τα προτεινόμενα μοντέλα στην εργασία παρέχουν καλή πρόβλεψη και θα μπορούσαν να παρέχουν ένα χρήσιμο εργαλείο για την πρόβλεψη του συντελεστή απορρόφησης στο έδαφος νέων ενώσεων. Ο πιο σημαντικός περιγραφέας είναι ο «MLOGP», που είναι ο συντελεστής διαίρεσης οκτανόλης-νερού του Moriguchi. Ο δεύτερος πιο σημαντικός περιγραφέας είναι ο «X4v», ο οποίος ανήκει στους περιγραφείς δεικτών συνδεσιμότητας. (Kier και Hall, 1976, 1983). Επόμενος περιγραφέας είναι ο DP15 που αντιπροσωπεύει τη γενική τρισδιάστατη δομή του μορίου. Και τελικός περιγραφέας AAC αντιπροσωπεύει το μέσο δείκτη πληροφοριών στην ατομική σύνθεση του μορίου. Από την παραπάνω ανάλυση, μπορεί να διαπιστωθεί ότι οι συντελεστές προσρόφησης από το έδαφος των μη-ιονικών οργανικών χημικών επηρεάζονται κυρίως από την υδροφοβική φύση του μορίου, το περιεχόμενο οργανικού άνθρακα και την τρισδιάστατη γεωμετρική δομή.

Κεφάλαιο 5ο: Πειραματικό μέρος

5.1 Πειραματικός Σχεδιασμός



Εικόνα 5.1 Σχηματική αναπαράσταση πειραματικού σχεδιασμού

Στην Εικόνα 5.1 παρουσιάζεται ο πειραματικός σχεδιασμός που ακολουθήθηκε με σκοπό την ανάπτυξη Ποσοτικών Σχέσεων Δομής-Δράσης για την πρόβλεψη της ρόφησης οργανικών ρυπαντών στο έδαφος. Για κάθε βήμα αναλυτικά:

1. Επιλέχθηκαν 103 οργανικές ενώσεις που ανήκουν στην κατηγορία των αναδυόμενων ρύπων (φάρμακα, φυτοφάρμακα, προϊόντα προσωπική φροντίδας, τεχνητά γλυκαντικά κ.ά).
2. Συγκεντρώθηκαν πειραματικές τιμές του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού από τη βιβλιογραφία για τις 103 χημικές ενώσεις. Επιπλέον, για όσες ενώσεις

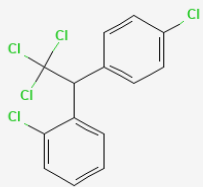
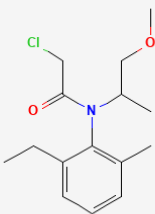
δεν βρέθηκε βιβλιογραφική τιμή του συντελεστή, η επιλογή των συντελεστών πραγματοποιήθηκε από το λογισμικό EPI SUITE.

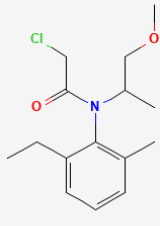
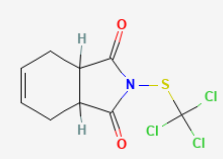
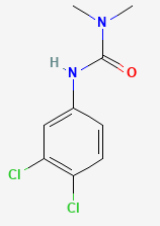
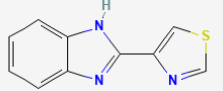
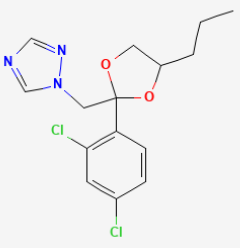
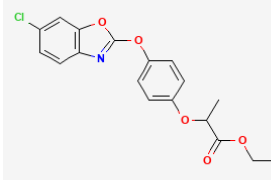
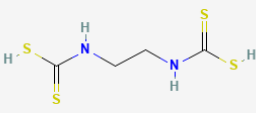
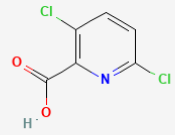
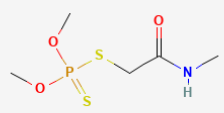
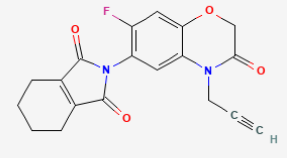
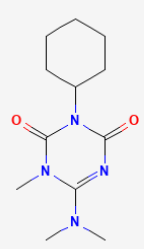
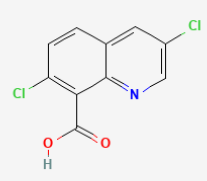
3. Για κάθε μία από αυτές τις ενώσεις εξήχθησαν μοριακοί περιγραφικοί δείκτες μέσω του PadelDescriptor του ChemDes. Τα δεδομένα αυτά αποτέλεσαν τη βάση για τη δημιουργία του συνόλου δεδομένων που χρησιμοποιήθηκε στην ανάλυση.
4. Το σύνολο δεδομένων χωρίστηκε τυχαία σε δεδομένα εκπαίδευσης και ελέγχου με ποσοστό 75% στα δεδομένα εκπαίδευσης.
5. Το μοντέλο αναπτύχθηκε με συσχέτιση των συντελεστών μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με τους μοριακούς περιγραφικούς δείκτες στο σύνολο εκπαίδευσης χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης.
6. Η επικύρωση του μοντέλου πραγματοποιήθηκε με βάση το σύνολο ελέγχου, συγκρίνοντας τις προβλεπόμενες τιμές του μοντέλου με τις πειραματικές βιβλιογραφικές τιμές.
7. Για το βέλτιστο μοντέλο που αναπτύχθηκε, προσδιορίστηκε το πεδίο εφαρμοσιμότητάς του.

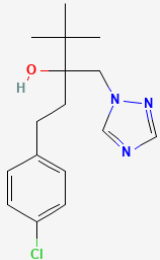
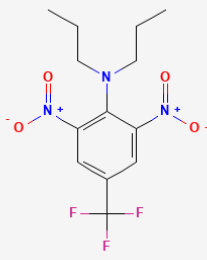
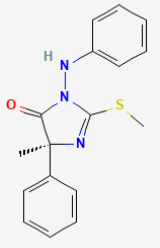
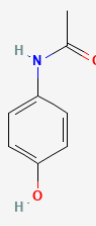
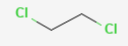
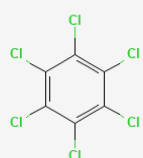


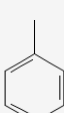
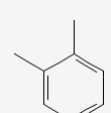
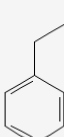
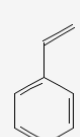
5.2 Ενώσεις υπό μελέτη


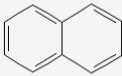
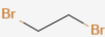
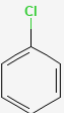
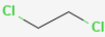
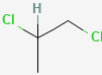



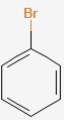

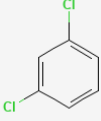
Η παρούσα μελέτη επικεντρώνεται σε οργανικές ενώσεις που ανήκουν στους αναδυόμενους ρύπους. Πιο συγκεκριμένα επιλέχθηκαν 103 χημικές ενώσεις που περιέχονται σε φάρμακα, φυτοφάρμακα, προϊόντα προσωπικής φροντίδας, κ.ά. Παρακάτω παρουσιάζονται οι υπό μελέτη ενώσεις του μοντέλου που αναπτύχθηκε, καθώς και η δομή τους. Η δομή των ενώσεων εξήχθη από την ιστοσελίδα του PubChem. Το PubChem είναι μια βάση δεδομένων που παρέχει πληροφορίες σχετικά με χημικές ενώσεις. Έχει δημιουργηθεί από το Εθνικό Κέντρο Βιοτεχνολογίας Πληροφοριών (National Center for Biotechnology Information, NCBI) των Ηνωμένων Πολιτειών και αποτελεί μέρος του Εθνικού Ινστιτούτου Υγείας (National Institute of Health, NIH).

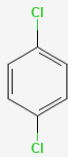
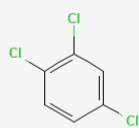
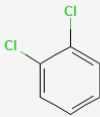
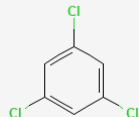

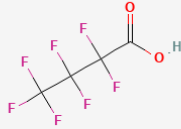
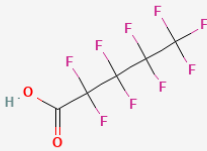
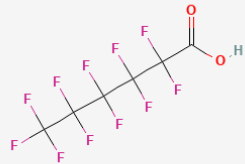
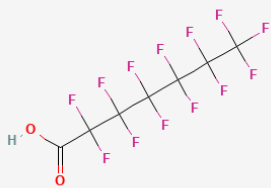
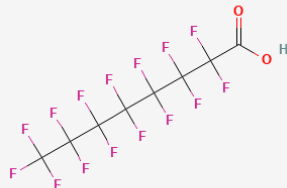
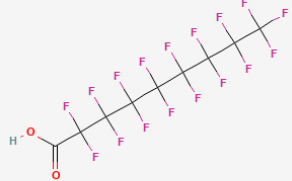
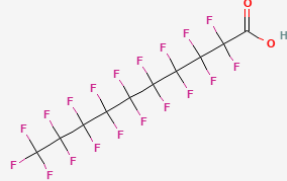
Πίνακας 5.1 Ενώσεις υπό μελέτη

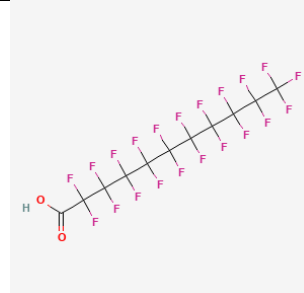
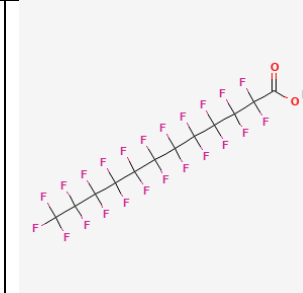
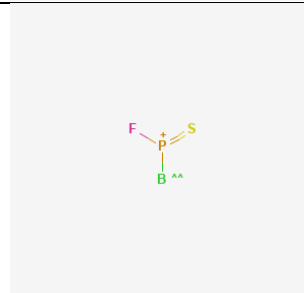
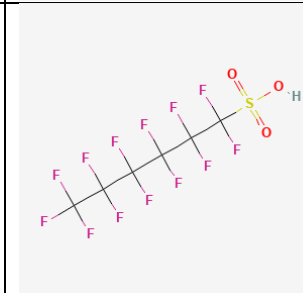
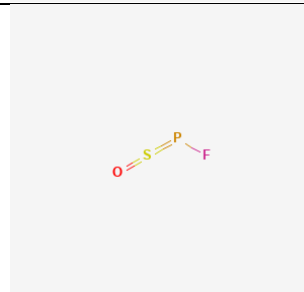
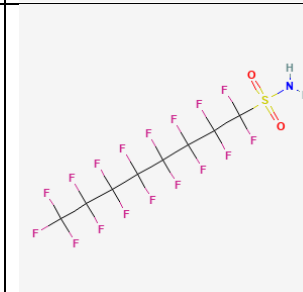
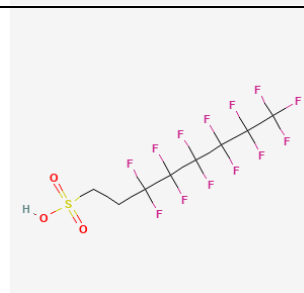
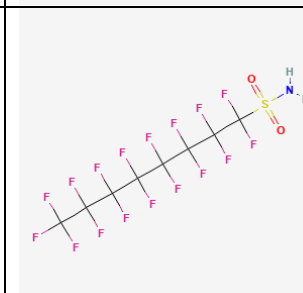
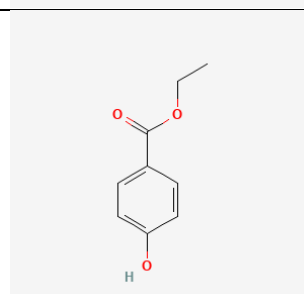
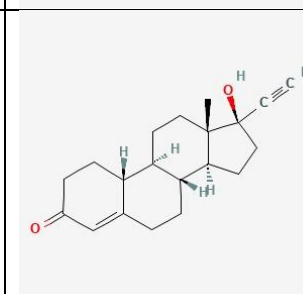
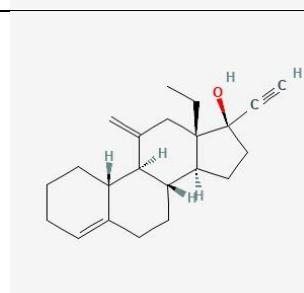
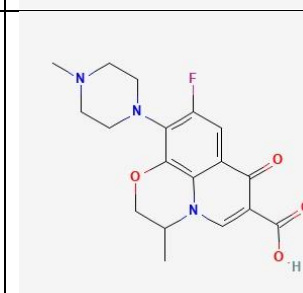
A/A	Ένωση	Δομή	A/A	Ένωση	Δομή
1.	DDT		2.	Metolachlor	

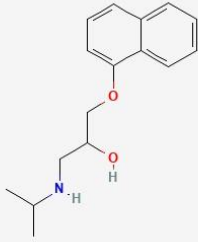
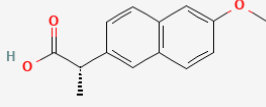
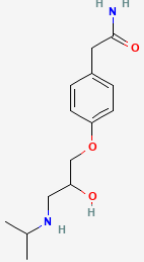
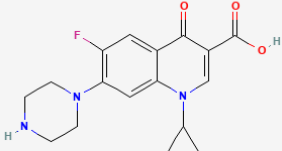
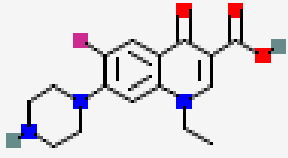
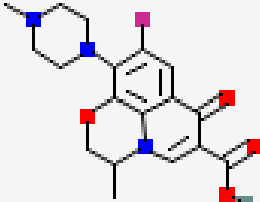
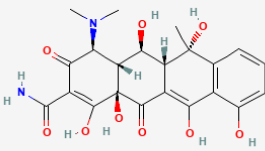
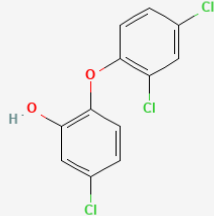
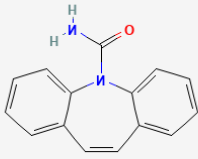
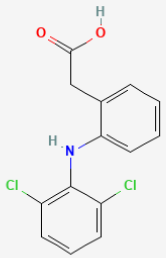
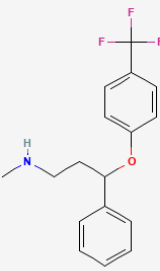
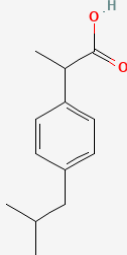
3.	Malathion		4.	Captan	
5.	Diuron		6.	Thia-bendazole	
7.	Propiconazole		8.	Fenoxaprop-ethyl	
9.	Ethylenebisdi thiocarbamic acid		10.	Clopyralid	
11.	Dimethoate		12.	Flumioxazin	
13.	Hexazinone		14.	Quinclorac	

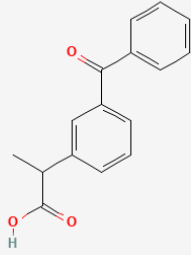
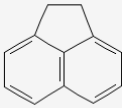
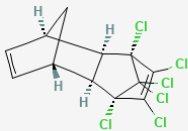
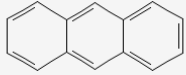
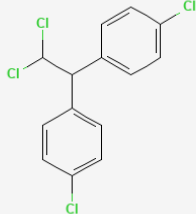
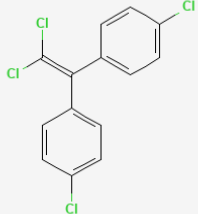
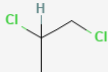

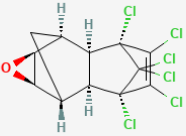
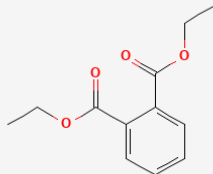
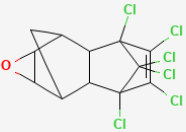
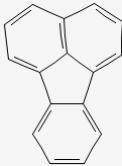
15.	Tebuconazole		16.	Trifluralin	
17.	Fenamidone		18.	Paracetamol	
19.	Dichloroethane		20.	Hexachloro-benzen	
21.	Dioxan		22.	Benzene	
23.	Toluene		24.	o-Xylene	
25.	Ethylbenzene		26.	Styrene	

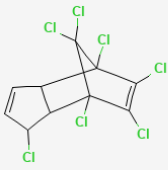
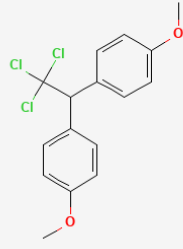

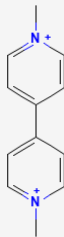
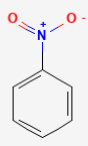
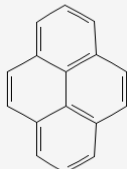
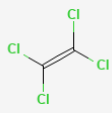
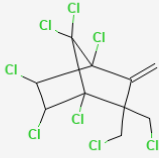
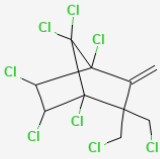
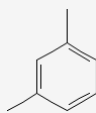
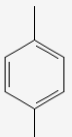
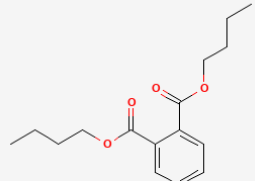
27.	Vinyl chloride		28.	Naphthalene	
29.	Ethylene dibromide		30.	Chloro-benzene	
31.	1,2-Dichloro-ethane		32.	1,2-Dichloro-propane	
33.	Carbon tetrachloride		34.	1,1,1-Trichloro-ethane	
35.	Methylene chloride		36.	Bromo-benzene	
37.	1,1 Dichloro-ethylene		38.	1,3 Dichloro-benzene	

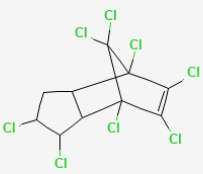
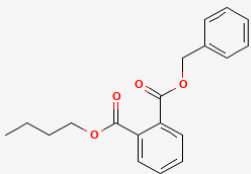
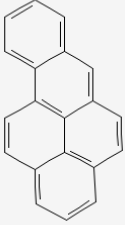
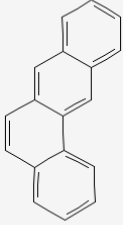

39.	1,4 Dichloro- benzene		40.	1,2,4- Trichloro- benzene	
41.	1,2 Dichloro- benzene		42.	1,2,3- Trichloro- benzene	
43.	Cloroform		44.	44. PFBA	
45.	PFPeA		46.	Perfluoro- hexanoic acid	
47.	PFHpA		48.	PFOA	
49.	PFNA		50.	PFDA	

51.	PFUnDA		52.	PFDoDA	
53.	PFBS		54.	PFHxS	
55.	PFOS		56.	FOSA	
57.	1-Octane-sulfonic acid		58.	PFOSA	
59.	Ethylparaben		60.	Nor-ethindrone	
61.	Desogestrel		62.	Ofloxacin	

63.	Propranolol		64.	Naproxen	
65.	Atenolol		66.	Ciprofloxacin	
67.	Norfloxacin		68.	Ofloxacin	
69.	Oxy-tetracycline		70.	Triclosan	
71.	Carbamazepine		72.	Diclofenac	
73.	Fluocetine		74.	Ibuprofen	

75.	Ketoprofen		76.	Acenaphthene	
77.	Aldrin		78.	Anthracene	
79.	DDD		80.	DDE	
81.	1,2 Dichloropropane		82.	1,3 Dichloropropene	
83.	Dieldrin		84.	Diethylphthalate	
85.	Endrin		86.	Fluoranthene	

87.	Heptachlor		88.	Methoxychlor	
89.	Methyl Bromide		90.	Paraquat	
91.	Nitrobenzene		92.	Pyrene	
93.	1,1,2,2-Tetrachloroethane		94.	Tetrachloroethylene	
95.	Toxaphene		96.	m-Xylene	
97.	p-Xylene		98.	Di-n-Butyl Phthalate	

99.	Chlordane		100.	Butyl Benzyl Phtalate	
101.	Benzo(a)pyrene		102.	Benz(a)anthracene	
103.	1,1 Dichloroethene				

5.3 Βιβλιογραφική συλλογή συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού (Koc)

Οι πειραματικές τιμές του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού για 103 οργανικές ενώσεις συγκεντρώθηκαν από το EPI Suite και από τη βιβλιογραφία. Στη συνέχεια υπολογίστηκε ο δεκαδικός λογάριθμος του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού για κάθε ένωση. Παρουσιάζονται τα αποτελέσματα στον Πίνακα 5.1.

Πίνακας 5.2 Αποτελέσματα Βιβλιογραφικής Αναζήτησης Πειραματικών Τιμών logKoc

Ένωση	logKoc[L/Kg]	Πηγές
Paraquat	1,40	PubChem
DDT	5,90	Gerstl & Mingelgrin (1984)
Metolachlor	2,46	EpiWed 4.1
Malathion	2,36	EpiWed 4.1
Captan	2,30	EpiWed 4.1
Diuron	2,40	EpiWed 4.1

Thiabendazole	3,24	EpiWed 4.1
Propiconazole	3,39	EpiWed 4.1
Fenoxaprop-ethyl	3,98	EpiWed 4.1
Ethylenebisdithiocarbamic acid	2,74	EpiWed 4.1
Clopyralid	1,56	EpiWed 4.1
Dimethoate	1,20	EpiWed 4.1
Flumioxazin	3,15	Sumitomo Chemicak Agro Europe S.A.S.
Hexazinone	1,73	EpiWed 4.1
Quinclorac	1,70	Brendan Michael Marsh(2016)
Tebuconazole	3,18	Pubchem
Trifluralin	4,20	EpiWed 4.1
Fenamidone	2,59	Bayercropscience
Paracetamol	1,40	Umweltbundesamt(2021)
Dichloroethane	1,48	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
Hexachlorobenzene	3,74	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
Dioxan	4,20	EpiWed 4.1
Benzene	1,75	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
Toluene	2,07	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
o-Xylene	2,25	EpiWed 4.1
Ethylbenzene	2,23	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
Styrene	2,96	EpiWed 4.1
Vinyl chloride	2,38	https://semsub.epa.gov/work/HQ/175223.pdf
Naphthalene	2,96	EpiWed 4.1
Ethylene dibromide	1,71	EpiWed 4.1
Chlorobenzene	2,15	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
1,2-Dichloroethane	1,52	EpiWed 4.1
1,2-Dichloropropane	1,67	EpiWed 4.1
Carbon tetrachloride	1,85	Nordanstorm (2021), (Stendahl, 2020)
1,1,1-Trichloroethane	1,95	EpiWed 4.1
Methylene chloride	1,44	EpiWed 4.1
Bromobenzene	2,49	EpiWed 4.1
1,1-Dichloroethylene	1,81	EpiWed 4.1
1,1-Dichloroethene	1,81	EpiWed 4.1
1,3-Dichlorobenzene	2,58	EpiWed 4.1
1,4-Dichlorobenzene	2,65	EpiWed 4.1
1,2,4-Trichlorobenzene	3,10	EpiWed 4.1
1,2-Dichlorobenzene	2,56	EpiWed 4.1

1,2,3-Trichlorobenzene	3,33	EpiWed 4.1
Chloroform	1,60	EpiWed 4.1
PFBA	1,88	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013)
PFPeA	1,36	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013)
PFHxA	1,86	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013)
PFHpA	1,93	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013)
PFOA	3,21	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013), Higgins and Luthy (2006)15)
PFNA	3,71	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013), Labadie and Chevreuil (2011)
PFDA	4,31	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013), Labadie and Chevreuil (2011)
PFUnDA	4,81	Nordanstorm (2021), Guelfo and Higgins (2013), Labadie and Chevreuil (2011)
PFDoDA	5,65	Nordanstorm (2021), Labadie and Chevreuil (2011)
PFBS	1,60	Nordanstorm (2021), Milinovic et al. (2015), Guelfo and Higgins (2013)
PFHxS	3,41	Labadie and Chevreuil (2011), Higgins and Luthy (2006), Ahrens et al. (2011b)
PFOS	3,51	Nordanstorm (2021)
FOSA	4,38	Nordanstorm (2021), Labadie and Chevreuil (2011), Higgins and Luthy (2006)
6:2 PFTS	4,10	Nordanstorm (2021)
PFOSA	5,10	Nordanstorm (2021), Ahrens et al. (2011b), Ahrens et al. (2010)
Ethylparaben	2,21	Nordanstorm (2021), Nguyen et al. (2016)
Norethindrone	2,34	Nordanstorm (2021), Liu and Lee (2007)
Desogestrel	2,84	Nordanstorm (2021), Liu and Lee (2005)
Ofloxacin	5,28	Nordanstorm (2021), Liu and Lee (2007)
Propranolol	3,95	Yamamoto et al. 2009,Drillia et al. 2005
Naproxen	2,41	Barron et al. 2009,(Xu et al.2009)
Atenolol	2,60	AstraZeneca
Ciprofloxacin	3,10	Thiele-Bruhn 2003
Norfloxacin	5,15	Peruchi et al. 2015
Levofloxacin	4,60	Thiele-Bruhn 2003
Oxytetracycline	1,99	Jones et al. 2002
Triclosan	3,54	Barron et al. 2009
Carbamazepine	2,56	AstraZeneca
Diclofenac	2,39	Barron et al. 2009
Fluoxetine	4,30	Oakes et al. 2010
Ibuprofen	2,06	Xu et al. 2009a
Ketoprofen	2,00	PubChem

Acenaphthene	3,69	Szabo (1990a)
Aldrin	4,69	Lord et al. (1980),Briggs (1981)
Anthracene	5,55	McCarthy & Jimenez (1985),Karickhoff (1981)
DDD	4,66	Szabo et al. (1990a)
DDE	4,94	Koch (1983)
1,2 Dichloropropane	1,67	Chiou et al. (1979)
1,3 Dichloropropene	1,43	Leistra (1970),Wauchope et al. (1992)
Dieldrin	4,41	Sharom et al. (1980)
Diethylphthalate	1,91	Russell & McDuffie (1986)
Endrin	4,03	Sharom et al. (1980)
Fluoranthene	4,69	Szabo et al. (1990a),Abdul & Gibson (1986)
Heptachlor	3,98	Jury et al. (1990),Gustafson (1989)
Methoxychlor	4,90	Karickhoff et al. (1979)
Methyl Bromide	0,95	Briggs (1981)
Nitrobenzene	2,08	Seip et al. (1986),Wilson et al. (1981),Briggs (1981)
Pyrene	4,83	Means et al. (1980),Means et al. (1980)
1,1,2,2 Tetrachloroethane	1,90	Chiou et al. (1979)
Tetrachloroethylene	2,42	Seip et al. (1986),Schwarzenbach & Westall (1981)
Toxaphene	4,98	Gustafson (1989)
m-Xylene	2,29	Seip et al. (1986),Abdul et al. (1987)
p-Xylene	2,49	Vowles & Mantoura (1987)
Di-n-Butyl Phthalate	3,20	Russell & McDuffie (1986)
Chlordane	4,71	Johnson-Logan et al. (1992),Chin & Weber (1989)
Butyl Benzyl Phtalate	4,14	Russell & McDuffie (1986),Gledhill (1980)
Benzo(a)pyrene	5,99	Landrum et al. (1984),McCarthy & Jimenez (1985)
Benz(a)anthacene	5,55	McCarthy & Jimenez (1985),Landrum et al. (1984)

5.4 Αποτελέσματα Εξαγωγής Περιγραφικών Μοριακών Δεικτών

Συνολικά εξήχθησαν 1977 μοριακοί δείκτες. Η εξαγωγή έγινε στο Padel Descriptor του ChemDes (CBDD Group, Κίνα). Το ChemDes είναι μια διαδικτυακή πλατφόρμα που παρέχει υπηρεσίες για τον υπολογισμό μοριακών δεικτών για χημικά μόρια. Στον Πίνακα 5.2 παρουσιάζονται οι δείκτες οι οποίοι αποδείχθηκαν στατιστικά σημαντικοί κατά την κατασκευή του μοντέλου.

Πίνακας 5.3 Αποτελέσματα Αναζήτησης Μοριακών Περιγραφικών Δεικτών

Όνομα	LipoaffinityIndex	Mi	MW	BCUTc-1I	C1SP3	R_TpiPCTPC
Paraquat	7,25	7,58	186,12	-0,39	0,00	12,81
DDT	9,02	7,38	351,91	-0,18	1,00	5,82
Metolachlor	7,25	7,64	283,13	-0,38	5,00	3,49
Malathion	2,58	7,63	330,04	-0,36	4,00	1,30
Captan	2,28	7,51	298,93	-0,28	0,00	1,69
Diuron	4,66	7,63	232,02	-0,26	0,00	3,61
Thiabendazole	4,16	7,46	201,04	-0,30	0,00	17,10
Propiconazole	6,73	7,63	341,07	-0,34	3,00	3,72
Fenoxaprop-ethyl	6,47	7,53	361,07	-0,33	3,00	8,61
Ethylenebisdithiocarbamic acid	1,85	7,46	211,96	-0,28	2,00	1,35
Clopyralid	2,04	7,53	190,95	-0,33	0,00	3,99
Dimethoate	2,27	7,64	229,00	-0,35	1,00	1,29
Flumioxazin	4,79	7,58	354,10	-0,33	2,00	4,42
Hexazinone	4,78	7,76	252,16	-0,30	0,00	1,68
Quinclorac	3,84	7,43	240,97	-0,33	0,00	11,02
Tebuconazole	7,79	7,65	307,15	-0,41	4,00	3,26
Trifluralin	5,86	7,90	335,11	-0,27	5,00	4,05
Fenamidone	6,95	7,53	311,11	-0,28	1,00	4,64
Paracetamol	2,70	7,61	151,06	-0,39	1,00	3,78
Dichloroethane	2,28	7,70	97,97	-0,18	2,00	1,00
Hexachlorobenzene	4,35	7,25	281,81	-0,17	0,00	3,57
Dioxan	1,50	7,74	88,05	-0,40	4,00	1,00
Benzene	3,59	7,44	78,05	-0,21	0,00	3,46
Toluene	4,23	7,49	92,06	-0,20	1,00	3,46
o-Xylene	4,88	7,52	106,08	-0,15	2,00	3,50
Ethylbenzene	4,89	7,52	106,08	-0,20	1,00	3,42
Styrene	4,90	7,44	104,06	-0,19	0,00	4,10
Vinyl chloride	1,93	7,61	61,99	-0,19	0,00	1,33
Naphthalene	5,87	7,36	128,06	-0,21	0,00	10,72
Ethylene dibromide	2,97	7,53	185,87	-0,19	2,00	1,00
Chlorobenzene	3,75	7,41	112,01	-0,18	0,00	3,46
1,2-Dichloroethane	2,29	7,70	97,97	-0,21	2,00	1,00
1,2-Dichloropropane	3,00	7,69	111,98	-0,21	2,00	1,00
Carbon tetrachloride	1,96	7,56	151,88	-0,12	0,00	1,00
1,1,1-Trichloroethane	2,48	7,65	131,93	-0,15	2,00	1,00

Methylene chloride	1,56	7,71	83,95	-0,19	0,00	1,00
Bromobenzene	3,90	7,35	155,96	-0,16	0,00	3,46
1,1-Dichloroethylene	1,63	7,55	95,95	-0,15	0,00	1,30
Levofloxacin	3,92	8,04	381,93	-0,17	0,00	2,43
1,3-Dichlorobenzene	3,90	7,38	145,97	-0,18	0,00	3,47
1,4-Dichlorobenzene	3,91	7,38	145,97	-0,18	0,00	3,46
1,2,4-Trichlorobenzene	4,04	7,35	179,93	-0,17	0,00	3,49
1,2-Dichlorobenzene	3,89	7,38	145,97	-0,17	0,00	3,50
1,2,3-Trichlorobenzene	4,02	7,35	179,93	-0,17	0,00	3,52
Chloroform	1,80	7,64	117,91	-0,15	0,00	1,00
PFBA	6,79	8,89	213,99	-0,33	1,00	1,13
PFPeA	8,28	8,94	263,98	-0,34	1,00	1,11
PFHxA	9,70	8,98	313,98	-0,34	1,00	1,09
PFHpA	11,07	9,01	363,98	-0,34	1,00	1,08
PFOA	12,40	9,03	413,97	-0,33	1,00	1,07
PFNA	13,68	9,05	463,97	-0,34	1,00	1,07
PFDA	14,95	9,07	513,97	-0,34	1,00	1,06
PFUnDA	16,18	9,08	563,96	-0,34	1,00	1,05
PFDoDA	17,40	9,09	613,96	-0,33	1,00	1,04
PFBS	7,70	8,87	299,95	-0,28	2,00	1,22
PFHxS	10,42	8,95	399,94	-0,28	2,00	1,16
PFOS	12,99	9,00	499,94	-0,28	2,00	1,13
FOSA	13,25	8,99	498,95	-0,22	2,00	1,13
6:2 FTS	8,82	8,70	427,98	-0,29	2,00	1,15
PFOSA	13,25	8,99	498,95	-0,22	2,00	1,13
Ethylparaben	2,88	7,57	166,06	-0,39	2,00	3,67
Norethindrone	7,06	7,56	298,19	-0,38	1,00	1,52
Desogestrel	9,59	7,56	310,23	-0,38	1,00	1,45
Ofloxacin	6,39	7,68	361,14	-0,35	6,00	4,47
Propranolol	7,23	7,60	259,16	-0,41	4,00	7,68
Naproxen	5,77	7,51	230,09	-0,35	1,00	10,11
Atenolol	4,59	7,69	266,16	-0,41	4,00	3,24
Ciprofloxacin	6,13	7,67	331,13	-0,35	4,00	4,71
Norfloxacin	6,08	7,69	319,13	-0,35	6,00	4,94
Oxytetracycline	6,02	7,42	418,92	-0,29	0,00	6,89
Triclosan	5,43	7,4	287,95	-0,36	0,00	6,81
Carbamazepine	6,51	7,48	236,09	-0,28	0,00	9,08
Diclofenac	5,92	7,48	295,02	-0,33	0,00	6,36
Fluoxetine	9,99	7,73	309,13	-0,34	2,00	4,63
Ibuprofen	6,10	7,59	206,13	-0,35	3,00	3,61

Ketoprofen	5,62	7,47	254,09	-0,35	1,00	6,59
Acenaphthene	6,73	7,38	154,08	-0,19	0,00	9,88
Aldrin	6,53	7,41	361,88	-0,19	0,00	1,81
Anthracene	8,16	7,33	178,08	-0,21	0,00	18,80
DDD	8,82	7,39	317,95	-0,18	1,00	6,17
DDE	7,42	7,33	315,94	-0,18	0,00	6,97
1,2 Dichloropropane	3,00	7,69	111,98	-0,21	2,00	1,00
1,3 Dichloropropene	2,63	7,59	109,97	-0,21	1,00	1,40
Dieldrin	5,66	7,44	377,87	-0,37	0,00	1,34
Diethylphthalate	3,91	7,58	222,09	-0,31	4,00	4,13
Endrin	5,66	7,44	377,87	-0,37	0,00	1,34
Fluoranthene	9,26	7,28	202,08	-0,19	0,00	22,75
Heptachlor	5,69	7,39	369,82	-0,21	0,00	1,93
Methoxychlor	8,94	7,49	344,01	-0,35	1,00	5,76
Methyl Bromide	1,59	7,65	93,94	-0,20	0,00	1,00
1,1-Dichloroethene	1,63	7,55	95,95	-0,15	0,00	1,30
Nitrobenzene	2,40	7,58	123,03	-0,26	0,00	3,93
Pyrene	9,25	7,28	202,08	-0,19	0,00	24,03
1,1,2,2 Tetrachloroethane	2,78	7,60	165,89	-0,17	2,00	1,00
Tetrachloroethylene	0,97	7,42	163,88	-0,14	0,00	1,43
Toxaphene	7,86	7,49	407,81	-0,22	2,00	1,11
m-Xylene	4,88	7,52	106,08	-0,16	2,00	3,47
p-Xylene	4,88	7,52	106,08	-0,16	2,00	3,46
Di-n-Butyl Phthalate	6,02	7,61	278,15	-0,31	4,00	3,63
Chlordane	6,34	7,43	405,8	-0,19	0,00	1,40
Butyl Benzyl Phtalate	7,14	7,53	312,14	-0,31	3,00	4,46
Benzo(a)pyrene	11,54	7,27	252,09	-0,18	0,00	27,15
Benz(a)anthracene	10,44	7,30	228,09	-0,16	0,00	23,67

Πριν την ανάπτυξη του μοντέλου έγινε κανονικοποίηση των δεικτών γιατί υπήρχε διαφορά κλίμακας μεταξύ τους, για να διασφαλιστεί μεγαλύτερη αξιοπιστία, να γίνει πιο εύκολη η σύγκριση μεταξύ των δεικτών και να είναι πιο εύκολη η ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

5.5 Ανάπτυξη Μοντέλου

Το μοντέλο αναπτύχθηκε με πολλαπλή γραμμική παλινδρόμηση που με τη βοήθεια του λογισμικού IBM SPSS, έκδοση 26 (IBM SPSS Inc., Σικάγο, Ηνωμένες Πολιτείες). Εξαρτημένη μεταβλητή ορίστηκε ο συντελεστής μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού και ανεξάρτητες

μεταβλητές οι μοριακοί περιγραφικοί δείκτες. Η παλινδρόμηση έγινε με τη μέθοδο stepwise σε επίπεδο σημαντικότητας 95% με επιλογή χαρακτηριστικών διαδοχικά μέχρι οι σημαντικοί συντελεστές να έχουν δείκτη πολυσυγγραμικότητας VIF <5 .

Για τα στατιστική αξιολόγηση του μοντέλου χρησιμοποιήθηκαν ο συντελεστής προσδιορισμού (R^2), η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος (RMSE, Root Mean Square Error) και η απόδοση του εξωτερικού συνόλου (Q^2_{ext}) για την αξιολόγηση της απόδοσης, της προσαρμογής και της σταθερότητας του μοντέλου. Οι παραπάνω δείκτες ορίζονται ως εξής :

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{\sum_{i=1}^n (y_i - \bar{y})^2} \text{ (Εξίσωση 5.1)}$$

$$Q^2_{ext} = 1 - \frac{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (\hat{y}_i - y_i)^2}{\sum_{i=1}^{n_{ext}} (y_i - \bar{y}_{ext})^2} \text{ (Εξίσωση 5.2)}$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}} \text{ (Εξίσωση 5.3)}$$

Όπου :

- y_i : Οι πειραματικές τιμές
- \hat{y}_i : Οι υπολογισμένες τιμές από το μοντέλο
- \bar{y}_i : Η μέση τιμή των πειραματικών τιμών
- \bar{y}_{ext} : Η μέση τιμή των πειραματικών τιμών των δεδομένων επικύρωσης
- n : Το σύνολο των χημικών ουσιών που χρησιμοποιήθηκαν στο μοντέλο

Κεφάλαιο 6^ο: Αποτελέσματα Υπολογισμών - Συζήτηση

6.1 Ανάπτυξη και Επικύρωση Μοντέλου

Το αρχικό σύνολο δεδομένων κατέχει τιμές συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με μέση τιμή $M=2,93$, τυπική απόκλιση $SD=1,30$, εύρος τιμών $R=5,99$, ελάχιστη τιμή $min=0,42$ και μέγιστη $max=5,99$.

Πίνακας 6.1 Περιγραφικά Στατιστικά Στοιχεία του Συνόλου των Δεδομένων

	Πλήθος	Εύρος	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
logKoc	103	5,57	0,42	5,99	2,93	1,30

Στη συνέχεια, το αρχικό σύνολο δεδομένων χωρίστηκε τυχαία σε σύνολο εκπαίδευσης και σύνολο ελέγχου σε ποσοστό 75% στο σύνολο εκπαίδευσης. Το σύνολο εκπαίδευσης περιλαμβάνει 75 ενώσεις με τιμές συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με μέση τιμή $M_{tra}=2,96$, τυπική απόκλιση $SD_{tra}=1,35$, εύρος τιμών $R_{tra}=5,57$, ελάχιστη τιμή $min_{tra}=0,42$ και μέγιστη $max_{tra}=5,99$.

Πίνακας 6.2 Περιγραφικά Στατιστικά Στοιχείων των Δεδομένων Εκπαίδευσης

	Πλήθος	Εύρος	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
logKoc	75	5,57	0,42	5,99	2,96	1,35

Τέλος, το σύνολο ελέγχου περιλαμβάνει 28 ενώσεις με τιμές συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού με μέση τιμή $M_{test}=2,85$, τυπική απόκλιση $SD_{test}=1,17$, εύρος τιμών $R_{test}=4,69$, ελάχιστη τιμή $min_{test}=0,95$ και μέγιστη $max_{tra}=5,64$.

Πίνακας 6.3 Περιγραφικά Στατιστικά Στοιχεία των Δεδομένων Ελέγχου

	Πλήθος	Εύρος Τιμών	Ελάχιστη Τιμή	Μέγιστη Τιμή	Μέση Τιμή	Τυπική Απόκλιση
logKoc	28	4,69	0,95	5,64	2,85	1,17

Από τα παραπάνω αποδεικνύεται ότι τα δεδομένα στο σύνολο εκπαίδευσης και στο σύνολο ελέγχου έχουν παρόμοια στατιστική κατανομή καθώς παρουσιάζουν παρόμοιες τιμές των στατιστικών τους μεγεθών.

Η βέλτιστη εξίσωση παλινδρόμησης που προέκυψε για την περιγραφή του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού αποτελεί την Εξίσωση 6.1:

$$\log K_{oc} = 2,942(\pm 0,069) + 0,615(\pm 0,162) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,529(\pm 0,115) * \text{Mi} + 0,886(\pm 0,129) * \text{MW} + 0,549(\pm 0,083) * \text{BCUTc-1I} + 0,316(\pm 0,070) * \text{C1SP3} + 0,305(\pm 0,088) * \text{R_TriPCTPC} \text{ (Εξίσωση 6.1)}$$

Οι σημαντικές μεταβλητές εξηγούνται στον Πίνακα 6.4.

Πίνακας 6.4 Συντελεστές Παλινδρόμησης

LipoaffinityIndex	Δείκτης Λιποφιλίας
Mi	Μέσο πρώτο δυναμικό ιονισμού κανονικοποιημένο ως προς τα άτομα άνθρακα
MW	Μοριακό Βάρος
BCUTc-1I	Η χαμηλότερη ιδιοτιμή που σχετίζεται με τη μερική ηλεκτρονιακή φόρτιση (πολωσιμότητα) των ατόμων ενός μορίου
C1SP3	Σύνδεση Ανθράκων με δεσμό SP3
R_TriPCTPC	Αναλογία των συμβατικών δεσμών υδρογόνου προς το σύνολο των δεσμών υδρογόνου

Οι δείκτες προσαρμογής, προβλεπτικής ικανότητας και δυναμικής του μοντέλου παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.5.

Πίνακας 6.5 Στατιστικοί δείκτες παλινδρόμησης συνόλων εκπαίδευσης και ελέγχου

Σύνολο Εκπαίδευσης					Σύνολο Ελέγχου		
N	R ²	RMSE _{tra}	F	P	N	Q ² _{ext}	RMSE _{test}
75	0,846	0,526	62	<0.001	28	0,864	0,424

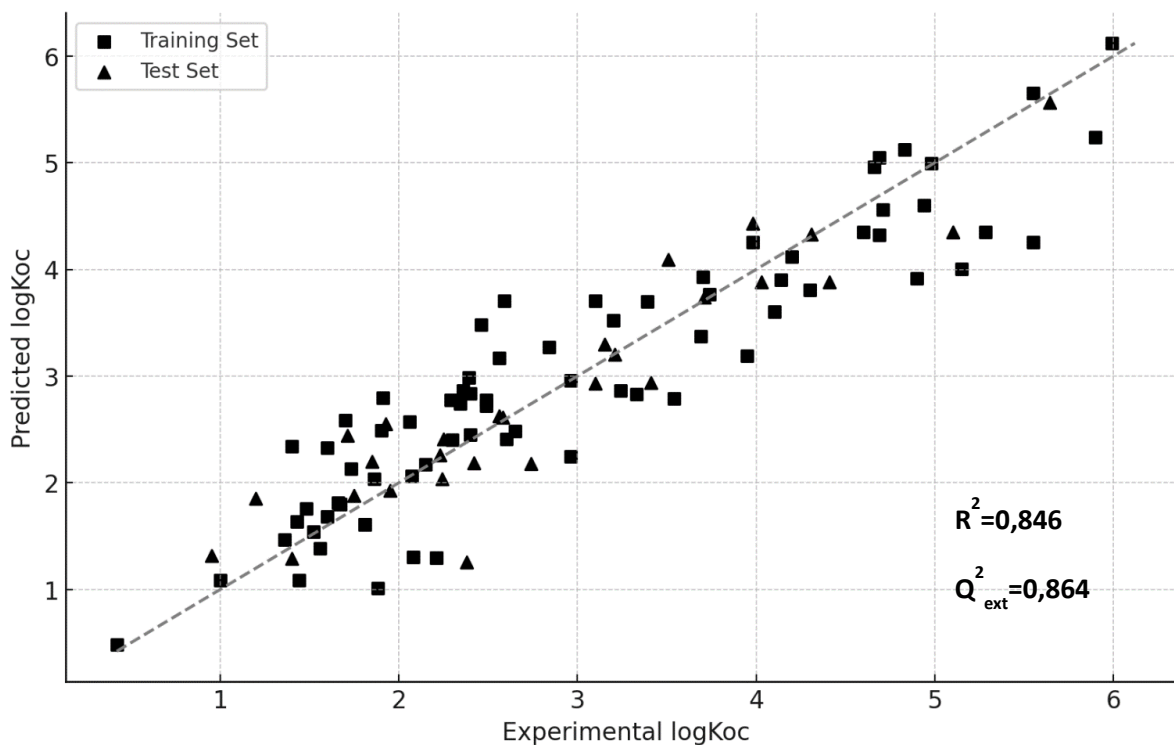
Για τα δεδομένα εκπαίδευσης χρησιμοποιήθηκαν 75 ενώσεις και για τα δεδομένα ελέγχου αντίστοιχα 28. Ο συντελεστής προσδιορισμού του μοντέλου υπολογίστηκε $R^2=0,846$. Η τετραγωνική ρίζα του μέσου τετραγωνικού σφάλματος για το σύνολο εκπαίδευσης υπολογίστηκε $RMSE_{tra}=0,526$ (Root Mean Square Error of Estimation of test set) και για το σύνολο ελέγχου $RMSE_{test}$ 0,424 (Root Mean Square Error of Estimation of test set). Η διακύμανση που εξηγείται από την εξωτερική επικύρωση υπολογίστηκε $Q^2_{test}=0,864$.

Σύμφωνα με τα κριτήρια ($Q^2 > 0,5$, $R^2 > 0,5$) που πρότειναν οι Golbraikh et al.(2003), το μοντέλο έχει υψηλή προσαρμογή στα δεδομένα, δυναμική και προβλεπτική ικανότητα. Οι τιμές της παραμέτρου πληθωρισμού της διακύμανσης (VIF, Variance Inflation Factor) για όλες τις σημαντικές μεταβλητές είναι μικρότερες από 5, υποδεικνύοντας ότι δεν υπάρχει πολυσυγγραμικότητα μεταξύ των ανεξάρτητων μεταβλητών. Στον Πίνακα 6.6 παρουσιάζονται οι εξισώσεις παλινδρόμησης με τη σειρά που αυτές εξήχθησαν έως και τη βέλτιστη Εξίσωση 6.1, προσθέτοντας κάθε φορά την αντίστοιχη στατιστικά σημαντική μεταβλητή.

Πίνακας 6.6 Μοντέλα Παλινδρόμησης

Μοντέλο	R^2	SE	$RMSE_{tra}$	Q^2_{ext}	$RMSE_{test}$
$\log Koc = 3,069 (\pm 0,114) + 1,296 (\pm 0,158) * \text{LipoaffinityIndex}$ (Εξίσωση 6.2)	0,478	0,982	0,969	0,233	1,189
$\log Koc = 2,907 (\pm 0,097) + 1,402 (\pm 0,131) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,802 (\pm 0,133) * \text{Mi}$ (Εξίσωση 6.3)	0,653	0,806	0,790	0,856	0,437
$\log Koc = 2,952 (\pm 0,088) + 1,018 (\pm 0,147) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,856 (\pm 0,120) * \text{Mi} + 0,585 (\pm 0,135) * \text{MW}$ (Εξίσωση 6.4)	0,726	0,721	0,702	0,898	0,360
$\log Koc = 2,999 (\pm 0,080) + 0,915 (\pm 0,134) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,722 (\pm 0,112) * \text{Mi} + 0,817 (\pm 0,133) * \text{MW} + 0,374 (\pm 0,126) * \text{BCUTc-1I}$ (Εξίσωση 6.5)	0,782	0,649	0,627	0,916	0,333
$\log Koc = 2,960 (\pm 0,074) + 1,007 (\pm 0,126) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,747 (\pm 0,103) * \text{Mi} + 0,697 (\pm 0,126) * \text{MW} + 0,501 (\pm 0,088) * \text{BCUTc-1I} + 0,280 (\pm 0,075) * \text{C1SP3}$ (Εξίσωση 6.6)	0,818	0,596	0,572	0,897	0,368
$\log Koc = 2,942 (\pm 0,069) + 0,615 (\pm 0,162) * \text{LipoaffinityIndex} - 0,529 (\pm 0,115) * \text{Mi} + 0,886 (\pm 0,129) * \text{MW} + 0,549 (\pm 0,083) * \text{BCUTc-1I} + 0,316 (\pm 0,070) * \text{C1SP3} + 0,305 (\pm 0,088) * \text{R_TriPCTPC}$ (Εξίσωση 6.1)	0,846	0,553	0,526	0,864	0,424

Στο Διάγραμμα 6.1 παρουσιάζονται οι πειραματικές τιμές του λογάριθμου του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού έναντι των υπολογισμένων τιμών του συντελεστή από το μοντέλο.



Διάγραμμα 6.1 Διάγραμμα Πειραματικών και Υπολογισμένων τιμών logKoc

Όπως φαίνεται από το Διάγραμμα 6.1, το μοντέλο παρουσιάζει καλή προσαρμογή.

6.2 Πεδίο Εφαρμοσιμότητας

Για τον ορισμό του πεδίου εφαρμοσιμότητας χρησιμοποιήθηκε το William's plot. Η κρίσιμη τιμή των επιδράσεων υπολογίστηκε $h^*=0,28$ με χρήση της Εξίσωσης 4.4. Οι κανονικοποιημένες υπολειμματικές τιμές (r) και οι συντελεστές επίδρασης (h) για τα δεδομένα εκπαίδευσης προέκυψαν από το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS, έκδοση 26 (IBM SPSS Inc., Σικάγο, Ηνωμένες Πολιτείες). Για τα δεδομένα ελέγχου οι αντίστοιχοι συντελεστές υπολογίστηκαν με εφαρμογή των Εξισώσεων 4.1, 4.2 και 4.3. Στους Πίνακες 6.9 και 6.10 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα για τα δεδομένα εκπαίδευσης και ελέγχου αντίστοιχα.

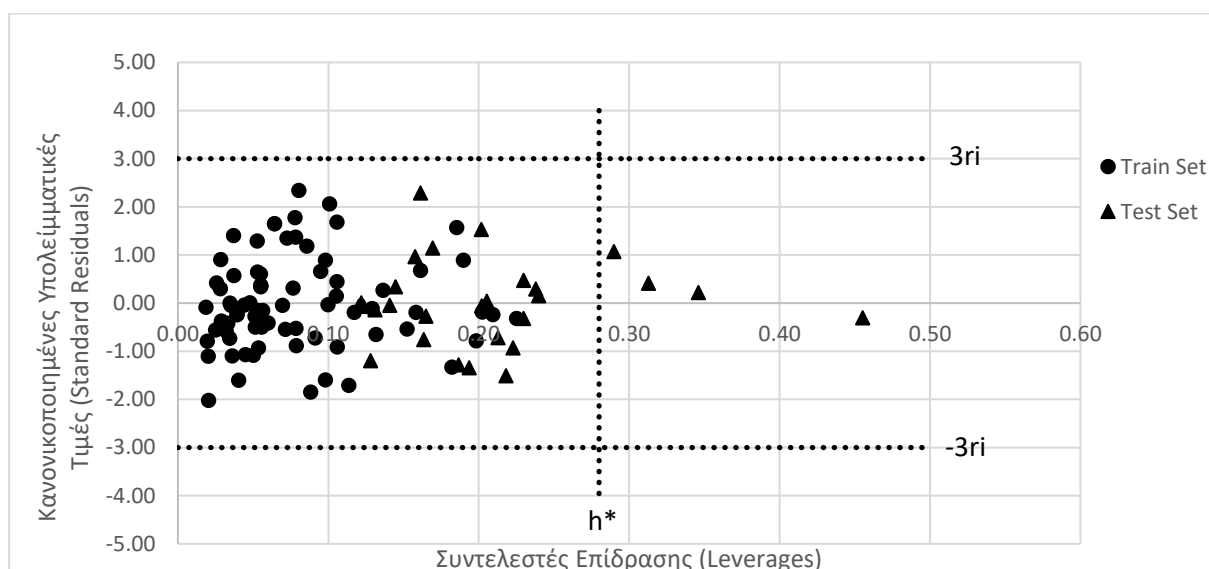
Πίνακας 6.7 Κανονικοποιημένες Υπολειμματικές Τιμές και Συντελεστές Επίδρασης για τα Δεδομένα Εκπαίδευσης

Όνομα	Κανονικοποιημένες Υπολειμματικές Τιμές (r)	Συντελεστής Επίδρασης (h)
Acenaphthene	0,57	0,04
Desogestrel	-0,78	0,20
PFPeA - C4F9CO2H	-0,18	0,20
1,4-Dichlorobenzene	0,30	0,03
m-Xylene	-0,88	0,08
Fluoranthene	-0,65	0,13
Hexazinone	-0,73	0,03
Ofloxacin	0,45	0,11
Benz(a)anthacene	-0,19	0,16
Fenoxaprop-ethyl	-0,49	0,05
Aldrin	0,66	0,10
1,2-Dichloropropane	-0,24	0,04
Captan	-0,19	0,12
Ethylparaben	1,65	0,06
DDT	1,19	0,09
Trifluralin	0,15	0,11
Ciprofloxacin	-1,10	0,04
DDD	-0,54	0,07
PFHxA	-0,32	0,23
Atenolol	0,34	0,06
Propiconazole	-0,55	0,03
Methoxychlor	1,78	0,08
Diclofenac	-1,08	0,05
1,2-Dichloroethane	-0,04	0,04
Metolachlor	-1,85	0,09
Carbaryl	-0,79	0,02
1,1-Dichloroethylene	0,37	0,06
1,2,3-Trichlorobenzene	0,91	0,03
Dichloroethane	-0,50	0,06
Di-n-Butyl Phthalate	-0,58	0,03
PFBS - C4F9SO3H	-1,33	0,18
Bromobenzene	-0,42	0,03
Fenamidone	-2,02	0,02
Chlorobenzene	-0,04	0,04
Toxaphene	-0,03	0,10

Thiabendazole	0,68	0,16
Ethylparaben	1,65	0,06
Benzo(a)pyrene	-0,23	0,21
Methylene chloride	0,65	0,05
DDE	0,61	0,05
PFBA - C3F7CO2H	1,57	0,19
1,2 Dichloropropane	-0,24	0,04
Pyrene	-0,53	0,15
Diethylphthalate	-1,60	0,04
Toluene	0,01	0,05
Quinclorac	-1,60	0,10
6:2 FTS	0,89	0,19
Chlordane	0,27	0,14
1,3 Dichloropropene	-0,37	0,03
p-Xylene	-0,52	0,08
2,4-Dichlorophenoxyacetic acid	-0,27	0,05
Chloroform	-0,15	0,06
Propranolol	1,37	0,08
1,1-Dichloroethene	0,37	0,06
Clopyralid	0,32	0,08
Nitrobenzene	1,41	0,04
Paraquat	-1,70	0,11
Norethindrone	-0,72	0,09
Styrene	1,29	0,05
Butyl Benzyl Phtalate	0,43	0,03
Triclosan	1,35	0,07
Chlorpyrifos	-0,41	0,06
Malathion	-0,90	0,11
Methylene Chloride	-0,15	0,05
Ofloxacin	1,68	0,11
Naphthalene	0,00	0,03
Dioxan	-0,11	0,13
Carbamazepine	-1,10	0,02
Hexachlorobenzene	-0,05	0,07
Ibuprofen	-0,93	0,05
Fluoxetine	0,89	0,10
Anthracene	2,34	0,08
1,1,2,2 Tetrachloroethane	-1,07	0,05
Norfloxacin	2,07	0,10
Diuron	-0,08	0,02

Πίνακας 6.8 Κανονικοποιημένες Υπολειμματικές Τιμές και Συντελεστές Επίδρασης για τα Δεδομένα Ελέγχου

Όνομα	Κανονικοποιημένες Υπολειμματικές Τιμές (r)	Συντελεστής Επίδρασης (h)
Dimethoate	-1,34	0,19
Atrazine	0,41	0,31
Tetrachloroethylene	0,47	0,23
Ethylene dibromide	-1,50	0,22
Heptachlor	-0,93	0,22
Paracetamol	0,22	0,35
PFOS - C8F17SO3H	-1,20	0,13
1,1,1-Trichloroethane	0,04	0,21
PFNA - C8F17CO2H	-0,06	0,12
PFHpA - C6F13CO2H	-1,28	0,19
PFDODA - C11F23CO2H	0,16	0,24
1,2,4-Trichlorobenzene	0,34	0,14
PFOSA	1,53	0,20
Vinyl chloride	2,29	0,16
Endrin	0,30	0,24
1,2-Dichlorobenzene	-0,14	0,13
PFOA - C7F15CO2H	0,01	0,12
1,3-Dichlorobenzene	-0,07	0,12
Dieldrin	1,07	0,28
Benzene	-0,27	0,16
Carbon tetrachloride	-0,71	0,21
Ethylbenzene	-0,05	0,20
PFHxS - C6F13SO3H	0,96	0,16
PFDA - C9F19CO2H	-0,04	0,14
Methyl Bromide	-0,75	0,16
Ethylenebisdithiocarbamic acid	1,15	0,17
Flumioxazin	-0,30	0,46
o-Xylene	-0,32	0,23



Διάγραμμα 6.2 William's Plot

Οι κανονικοποιημένες υπολειμματικές τιμές (standardized residuals) για όλες τις παρατηρήσεις είναι εντός των ορίων ($Standardized\ Residuals < |3|$). Οι συντελεστές επίδρασης (leverages) που είναι εκτός της κρίσιμης τιμής h^* παρατηρούνται με χαμηλές απόλυτες τιμές των κανονικοποιημένων υπολειμματικών τιμών, οπότε δεν θεωρούνται ακραίες τιμές. Επίσης, 4 ενώσεις στα δεδομένα ελέγχου βρέθηκαν με συντελεστή επίδρασης μεγαλύτερο από την κρίσιμη τιμή του ($h > h^* = 0,28$) και απόλυτη τιμή κανονικοποιημένων υπολειμμάτων μικρότερη του 3 ($|r| < 3$). Αυτές οι ενώσεις είναι: Atrazine, Paracetamol, Flumioxazin και Dieldrin και δείχνουν ότι το μοντέλο έχει ικανότητες προέκτασης δεδομένων (extrapolation).

Στον Πίνακα 6.9 παρουσιάζονται οι κατηγορίες ενώσεων που χρησιμοποιήθηκαν στο σύνολο εκπαίδευσης και στο σύνολο ελέγχου και οι οποίες ανήκουν στο πεδίο εφαρμοσιμότητας του μοντέλου.

Πίνακας 6.9 Κατηγορίες Ενώσεων του Πεδίου Εφαρμοσιμότητας

Ενώσεις του Train Set		Ενώσεις του Test Set	
Βενζοειδή	33	Βενζοειδή	13
Λιπίδια	3	Λιπίδια	1
Οργανοοξυγονούχες	2	Οργανοοξυγονούχες	1
Οργανοαλογονούχες	14	Οργανοαλογονούχες	7
Οργανοετεροκυκλικές	8	Οργανοετεροκυκλικές	2
Οργανοφωσφορικές	2	Υπερφθοροαλκυλιωμένες	3
Υπερφθοροαλκυλιωμένες	11	Φαινυλοπροπανοειδή	1

6.3 Μηχανιστική Ερμηνεία

Σε μία μηχανιστική ερμηνεία του μοντέλου που αναπτύχθηκε, παρατηρείται ότι η ρόφηση των ενώσεων στο έδαφος συνδέεται με δομικές και φυσικοχημικές ιδιότητες των ενώσεων. Για παράδειγμα, οι στατιστικά σημαντικές παράμετροι που προέκυψαν, όπως το «Lipoaffinity Index» και το «Mean Ionization Potential (Mi)», δείχνουν τη σχέση μεταξύ λιποφιλίας και ηλεκτρονιακής δομής με την ρόφηση. Η μοριακή μάζα (MW) και οι «BCUTs» αντικατοπτρίζουν τον τρόπο με τον οποίο το μέγεθος και η φόρτιση των ενώσεων επηρεάζουν την αλληλεπίδρασή τους με το έδαφος. Τέλος, οι δείκτες «C1SP3» και R_TripCTPC καταδεικνύουν τον ρόλο της δομικής σύνθεσης μιας ένωσης στη ροφήση.

Πιο αναλυτικά :

- Lipoaffinity Index (Λιποφιλία): Συνεισφέρει θετικά, δηλαδή υψηλότερες τιμές λιποφιλίας αυξάνουν τον συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού, επομένως αυξάνουν την ροφήση της ένωσης στο έδαφος. Το συμπέρασμα αυτό είναι λογικό, καθώς η λιποφιλία εξ ορισμού είναι μία ιδιότητα η οποία εκφράζει τη φυσικοχημική συγγένεια μίας ένωσης με μια οργανική φάση.
- Mi (Πρώτο δυναμικό ιονισμού): Συνεισφέρει αρνητικά, δηλαδή υψηλότερες τιμές δυναμικού ιονισμού μειώνουν τον συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού, επομένως δυσκολεύουν την ροφήση. Με άλλα λόγια η τάση μίας ένωσης να δημιουργεί ιόντα, μειώνει την τάση της ένωσης ως προς τη ροφήση.
- MW (Μοριακό Βάρος): Συνεισφέρει θετικά, δηλαδή μεγαλύτερη μοριακή μάζα αυξάνει τον συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού. Το θετικό πρόσημο στο μοριακό βάρος υποδεικνύει την τάση συσσώρευσης των ενώσεων με την οργανική ύλη του εδάφους.
- BCUTc-1I (Ιδιοτιμή πολωσιμότητας): Συνεισφέρει θετικά. Η παράμετρος αυτή υποδηλώνει ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ενώσεων με το οργανικό περιεχόμενο του εδάφους.
- C1SP3 (Δεσμοί SP3 μεταξύ ανθράκων): Θετικός συντελεστής σημαίνει ότι η παρουσία απλών δεσμών μεταξύ ανθράκων, αυξάνει τον συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού, δεδομένου ότι η αύξηση των δεσμών αυξάνει την ανθρακική αλυσίδα και επομένως την αλληλεπίδραση με τα οργανικά συστατικά του χώματος.
- R_TripCTPC (Αναλογία δεσμών υδρογόνου): Επίσης ένας θετικός συντελεστής, ο οποίος υποδηλώνει τη δημιουργία δεσμών υδρογόνου των ενώσεων με το οργανικό

άνθρακα του εδάφους. Το συμπέρασμα αυτό υποδηλώνει ισχυρή σύνδεση των ενώσεων με το έδαφος.

Κεφάλαιο 7ο: Συμπεράσματα & Μελλοντικές Ερευνητικές Προτάσεις

7.1 Συμπεράσματα και προοπτικές για μελλοντική έρευνα

Στην παρούσα διπλωματική εργασία αναπτύχθηκε μια ποσοτική σχέση δομής-δράσης για την πρόβλεψη της τάσης ρόφησης αναδυόμενων ρυπαντών από το έδαφος. Η τάση ρόφησης των ενώσεων αποδείχτηκε ότι εξαρτάται κυρίως από τη λιποφιλία των ενώσεων, δηλαδή τη φυσικοχημική συγγένειά τους με τον οργανικό άνθρακα που περιέχεται στο έδαφος. Σαφώς, αύξηση της λιποφιλίας μίας ένωσης, αυξάνει συνεπακόλουθα και τη ρόφησή της στο έδαφος. Άλλες παραμέτρους που επηρεάζουν τη ρόφηση αποτελούν το μέγεθος, η ανθρακική αλυσίδα και η πολωσιμότητα του μορίου. Το μοριακό βάρος και το μέγεθος της ανθρακικής αλυσίδας αυξάνουν την αλληλεπίδραση των ενώσεων με την οργανική ύλη του εδάφους ενώ η πολωσιμότητα υποδεικνύει την ανάπτυξη ηλεκτροστατικών αλληλεπιδράσεων. Αρνητικά αποδείχτηκε ότι συνεισφέρει η τάση του μορίου σε ιοντισμό αφού ο ιοντισμός μειώνει τη λιποφιλία μίας ένωσης.

Το μοντέλου που αναπτύχθηκε για την πρόβλεψη του συντελεστή μερισμού οργανικού άνθρακα-νερού των αναδυόμενων ρύπων με βάση μοριακούς περιγραφικούς δείκτες του λογισμικού Padel Descriptor του ChemDes θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση του περιβαλλοντικού κινδύνου των αναδυόμενων ρύπων, δεδομένου ότι παρουσίασε τόσο εξαιρετική προσαρμογή στα πειραματικά δεδομένα, όσο και προβλεπτική ικανότητα σε νέες τιμές. Τα μοντέλα ποσοτικών σχέσεων δομής-δράσης, όπως και το μοντέλου που αναπτύχθηκε, έχουν το πλεονέκτημα της ταχύτητας εξαγωγής δεδομένων μέσω υπολογισμών με ταυτόχρονη μείωση της διεξαγωγής πειραματικών μετρήσεων.

Η μελλοντική έρευνα πάνω στο θέμα αυτό θα μπορούσε να κινηθεί ως εξής:

- Δημιουργία μεγαλύτερων βάσεων δεδομένων με τη συμπερίληψη πειραματικών τιμών περισσότερων ενώσεων με σκοπό τη διεύρυνση του πεδίου εφαρμοσιμότητας του μοντέλου σε περισσότερες κατηγορίες οργανικών ρυπαντών.
- Διερεύνηση της στατιστικής σημαντικότητας πολυπλοκότερων μοριακών περιγραφικών δεικτών στο μοντέλο από άλλα λογισμικά εξαγωγής μοριακών περιγραφικών δεικτών διαφορετικών του Padel Descriptor.
- Ανάπτυξη εξελιγμένων υπολογιστικών μοντέλων που χρησιμοποιούν τεχνητή νοημοσύνη και μηχανική μάθηση για την πρόβλεψη της ρόφησης αναδυόμενων ρυπαντών στο έδαφος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Abbas, Q., Yousaf, B., Amina, Ali, M. U., Munir, M. A. M., El-Naggar, A., Rinklebe, J., & Naushad, M. (2020). Transformation pathways and fate of engineered nanoparticles (ENPs) in distinct interactive environmental compartments: A review. In *Environment International* (Vol. 138). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2020.105646>
2. Adeel, M., Lee, J. Y., Zain, M., Rizwan, M., Nawab, A., Ahmad, M. A., Shafiq, M., Yi, H., Jilani, G., Javed, R., Horton, R., Rui, Y., Tsang, D. C. W., & Xing, B. (2019). Cryptic footprints of rare earth elements on natural resources and living organisms. In *Environment International* (Vol. 127, pp. 785–800). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2019.03.022>
3. Ahmed, A. A., Thiele-Bruhn, S., Aziz, S. G., Hilal, R. H., Elroby, S. A., Al-Youbi, A. O., Leinweber, P., & Kühn, O. (2015). Interaction of polar and nonpolar organic pollutants with soil organic matter: Sorption experiments and molecular dynamics simulation. *Science of the Total Environment*, 508, 276–287. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.11.087>
4. Alimi, O. S., Farner Budarz, J., Hernandez, L. M., & Tufenkji, N. (2018). Microplastics and Nanoplastics in Aquatic Environments: Aggregation, Deposition, and Enhanced Contaminant Transport. In *Environmental Science and Technology* (Vol. 52, Issue 4, pp. 1704–1724). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.est.7b05559>
5. Amelia, T. S. M., Khalik, W. M. A. W. M., Ong, M. C., Shao, Y. T., Pan, H. J., & Bhubalan, K. (2021). Marine microplastics as vectors of major ocean pollutants and its hazards to the marine ecosystem and humans. In *Progress in Earth and Planetary Science* (Vol. 8, Issue 1). Springer Science and Business Media Deutschland GmbH. <https://doi.org/10.1186/s40645-020-00405-4>
6. Anastopoulos, I., Pashalidis, I., Orfanos, A. G., Manariotis, I. D., Tatarchuk, T., Sellaoui, L., Bonilla-Petriciolet, A., Mittal, A., & Núñez-Delgado, A. (2020). Removal of caffeine, nicotine and amoxicillin from (waste)waters by various adsorbents. A review. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 261). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2020.110236>
7. Anjali, R., & Shanthakumar, S. (2019). Insights on the current status of occurrence and removal of antibiotics in wastewater by advanced oxidation processes. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 246, pp. 51–62). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.05.090>
8. Anumol, T., Vijayanandan, A., Park, M., Philip, L., & Snyder, S. A. (2016). Occurrence and fate of emerging trace organic chemicals in wastewater plants in Chennai, India. *Environment International*, 92–93, 33–42. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.03.022>
9. Aravind kumar, J., Krithiga, T., Sathish, S., Renita, A. A., Prabu, D., Lokesh, S., Geetha, R., Namasivayam, S. K. R., & Sillanpaa, M. (2022). Persistent organic pollutants in water resources: Fate, occurrence, characterization and risk analysis. *Science of the Total Environment*, 831. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2022.154808>

10. Arfanis, M. K., Adamou, P., Moustakas, N. G., Triantis, T. M., Kontos, A. G., & Falaras, P. (2017). Photocatalytic degradation of salicylic acid and caffeine emerging contaminants using titania nanotubes. *Chemical Engineering Journal*, 310, 525–536. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.06.098>
11. Arslan, M., Imran, A., Khan, Q. M., & Afzal, M. (2017). Plant–bacteria partnerships for the remediation of persistent organic pollutants. *Environmental Science and Pollution Research*, 24(5), 4322–4336. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-4935-3>
12. Avio, C. G., Gorbi, S., & Regoli, F. (2017). Plastics and microplastics in the oceans: From emerging pollutants to emerged threat. *Marine Environmental Research*, 128, 2–11. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2016.05.012>
13. Azimi, A., Azari, A., Rezakazemi, M., & Ansarpour, M. (2017). Removal of Heavy Metals from Industrial Wastewaters: A Review. In *ChemBioEng Reviews* (Vol. 4, Issue 1, pp. 37–59). Wiley-Blackwell. <https://doi.org/10.1002/cben.201600010>
14. Bank, M. S., & Hansson, S. V. (2019). The Plastic Cycle: A Novel and Holistic Paradigm for the Anthropocene. In *Environmental Science and Technology* (Vol. 53, Issue 13, pp. 7177–7179). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.est.9b02942>
15. Barber, C. E. H., Marshall, D. A., Mosher, D. P., Akhavan, P., Tucker, L., Houghton, K., Batthish, M., Levy, D. M., Schmeling, H., Ellsworth, J., Tibollo, H., Grant, S., Khodyakov, D., Lacaille, D., Ahluwalia, V., Averbs, H., Barnabe, C., Bombardier, C., Bartlett, S. J., ... Zumner, M. (2016). Development of system-level performance measures for evaluation of models of care for inflammatory arthritis in Canada. *Journal of Rheumatology*, 43(3), 530–540. <https://doi.org/10.3899/jrheum.150839>
16. Bergman, Å., Rydén, A., Law, R. J., de Boer, J., Covaci, A., Alaee, M., Birnbaum, L., Petreas, M., Rose, M., Sakai, S., Van den Eede, N., & van der Veen, I. (2012). A novel abbreviation standard for organobromine, organochlorine and organophosphorus flame retardants and some characteristics of the chemicals. In *Environment International* (Vol. 49, pp. 57–82). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2012.08.003>
17. Berradi, M., Hsissou, R., Khudhair, M., Assouag, M., Cherkaoui, O., El Bachiri, A., & El Harfi, A. (2019). Textile finishing dyes and their impact on aquatic environs. In *Heliyon* (Vol. 5, Issue 11). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02711>
18. Bletsou, A., Thomaidis, N. S., & Asimakopoulos, A. G. (2012). Emerging contaminants: A tutorial mini-review. In *Global NEST Journal* (Vol. 14, Issue 1). <https://www.researchgate.net/publication/234168573>
19. Bonmatin, J. M., Giorio, C., Girolami, V., Goulson, D., Kreuzweiser, D. P., Krupke, C., Liess, M., Long, E., Marzaro, M., Mitchell, E. A., Noome, D. A., Simon-Delso, N., & Tapparo, A. (2015). Environmental fate and exposure; neonicotinoids and fipronil. *Environmental Science and Pollution Research*, 22(1), 35–67. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3332-7>
20. Brack, W., Dulio, V., & Slobodnik, J. (2012). The NORMAN Network and its activities on emerging environmental substances with a focus on effect-directed analysis of complex environmental

- contamination. In *Environmental Sciences Europe* (Vol. 24, Issue 1). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1186/2190-4715-24-29>
21. Camacho, M., Herrera, A., Gómez, M., Acosta-Dacal, A., Martínez, I., Henríquez-Hernández, L. A., & Luzardo, O. P. (2019). Organic pollutants in marine plastic debris from Canary Islands beaches. *Science of the Total Environment*, 662, 22–31. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.12.422>
 22. Can, A. (2014). Quantitative structure-toxicity relationship (QSTR) studies on the organophosphate insecticides. *Toxicology Letters*, 230(3), 434–443. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.08.016>
 23. Checa Vizcaíno, M. A., González-Comadran, M., & Jacquemin, B. (2016). Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review. In *Fertility and Sterility* (Vol. 106, Issue 4, pp. 897–904.e1). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.07.1110>
 24. Chen, Y. X., Chen, H. L., Xu, Y. T., & Shen, M. W. (2004). Irreversible sorption of pentachlorophenol to sediments: Experimental observations. *Environment International*, 30(1), 31–37. [https://doi.org/10.1016/S0160-4120\(03\)00145-4](https://doi.org/10.1016/S0160-4120(03)00145-4)
 25. Cheng, H., Hu, E., & Hu, Y. (2012). Impact of mineral micropores on transport and fate of organic contaminants: A review. In *Journal of Contaminant Hydrology* (Vols. 129–130, pp. 80–90). <https://doi.org/10.1016/j.jconhyd.2011.09.008>
 26. Chinnaiyan, P., Thampi, S. G., Kumar, M., & Mini, K. M. (2018). Pharmaceutical products as emerging contaminant in water: relevance for developing nations and identification of critical compounds for Indian environment. *Environmental Monitoring and Assessment*, 190(5). <https://doi.org/10.1007/s10661-018-6672-9>
 27. Cizmas, L., Sharma, V. K., Gray, C. M., & McDonald, T. J. (2015). Pharmaceuticals and personal care products in waters: occurrence, toxicity, and risk. In *Environmental Chemistry Letters* (Vol. 13, Issue 4, pp. 381–394). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0524-4>
 28. Costanza, R. (2012). Ecosystem health and ecological engineering. *Ecological Engineering*, 45, 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.ecoleng.2012.03.023>
 29. Damale, M. G., Harke, S. N., Kalam Khan, F. A., Shinde, D. B., & Sangshetti, J. N. (2014). Recent Advances in Multidimensional QSAR (4D–6D): A Critical Review. In *Reviews in Medicinal Chemistry* (Vol. 14).
 30. Delgado, N., Capparelli, A., Navarro, A., & Marino, D. (2019). Pharmaceutical emerging pollutants removal from water using powdered activated carbon: Study of kinetics and adsorption equilibrium. *Journal of Environmental Management*, 236, 301–308. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.01.116>
 31. Desforges, J. P. W., Sonne, C., Levin, M., Siebert, U., De Guise, S., & Dietz, R. (2016). Immunotoxic effects of environmental pollutants in marine mammals. In *Environment International* (Vol. 86, pp. 126–139). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.10.007>
 32. Dharupaneedi, S. P., Nataraj, S. K., Nadagouda, M., Reddy, K. R., Shukla, S. S., & Aminabhavi, T. M. (2019). Membrane-based separation of potential emerging pollutants. In *Separation and*

- Purification Technology* (Vol. 210, pp. 850–866). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.seppur.2018.09.003>
33. Díaz, S., Pascual, U., Stenseke, M., Martín-López, B., Watson, R. T., Molnár, Z., Hill, R., Chan, K. M. A., Baste, I. A., Brauman, K. A., Polasky, S., Church, A., Lonsdale, M., Larigauderie, A., Leadley, P. W., Van Oudenhoven, A. P. E., Van Der Plaats, F., Schröter, M., Lavorel, S., ... Shirayama, Y. (2018). Assessing nature's contributions to people: Recognizing culture, and diverse sources of knowledge, can improve assessments. In *Science* (Vol. 359, Issue 6373, pp. 270–272). American Association for the Advancement of Science. <https://doi.org/10.1126/science.aap8826>
34. Domingo, J. L., & Rovira, J. (2020). Effects of air pollutants on the transmission and severity of respiratory viral infections. In *Environmental Research* (Vol. 187). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2020.109650>
35. Dulio, V., van Bavel, B., Brorström-Lundén, E., Harmsen, J., Hollender, J., Schlabach, M., Slobodnik, J., Thomas, K., & Koschorreck, J. (2018). Emerging pollutants in the EU: 10 years of NORMAN in support of environmental policies and regulations. In *Environmental Sciences Europe* (Vol. 30, Issue 1). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1186/s12302-018-0135-3>
36. Ellison, C. E., & Bachtrog, D. (2013). Dosage compensation via transposable element mediated rewiring of a regulatory network. *Science*, 342(6160), 846–850. <https://doi.org/10.1126/science.1239552>
37. Escobedo, F. J., Kroeger, T., & Wagner, J. E. (2011). Urban forests and pollution mitigation: Analyzing ecosystem services and disservices. In *Environmental Pollution* (Vol. 159, Issues 8–9, pp. 2078–2087). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.01.010>
38. Escolà Casas, M., & Bester, K. (2015). Can those organic micro-pollutants that are recalcitrant in activated sludge treatment be removed from wastewater by biofilm reactors (slow sand filters)? *Science of the Total Environment*, 506–507, 315–322. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.10.113>
39. Farley, J., & Costanza, R. (2010). Payments for ecosystem services: From local to global. *Ecological Economics*, 69(11), 2060–2068. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2010.06.010>
40. Ferreira, L. L. G., & Andricopulo, A. D. (2019). ADMET modeling approaches in drug discovery. In *Drug Discovery Today* (Vol. 24, Issue 5, pp. 1157–1165). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2019.03.015>
41. Ferro, G., Guarino, F., Castiglione, S., & Rizzo, L. (2016). Antibiotic resistance spread potential in urban wastewater effluents disinfected by UV/H₂O₂ process. *Science of the Total Environment*, 560–561, 29–35. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2016.04.047>
42. Fester, T., Giebler, J., Wick, L. Y., Schlosser, D., & Kästner, M. (2014). Plant-microbe interactions as drivers of ecosystem functions relevant for the biodegradation of organic contaminants. In *Current Opinion in Biotechnology* (Vol. 27, pp. 168–175). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2014.01.017>

43. Fomina, M., & Gadd, G. M. (2014). Biosorption: Current perspectives on concept, definition and application. *Bioresource Technology*, *160*, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.biortech.2013.12.102>
44. Forte, M., Iachetta, G., Tussellino, M., Carotenuto, R., Prisco, M., De Falco, M., Laforgia, V., & Valiante, S. (2016). Polystyrene nanoparticles internalization in human gastric adenocarcinoma cells. *Toxicology in Vitro*, *31*, 126–136. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2015.11.006>
45. Fries, E., Dekiff, J. H., Willmeyer, J., Nuelle, M. T., Ebert, M., & Remy, D. (2013). Identification of polymer types and additives in marine microplastic particles using pyrolysis-GC/MS and scanning electron microscopy. *Environmental Sciences: Processes and Impacts*, *15*(10), 1949–1956. <https://doi.org/10.1039/c3em00214d>
46. Gadipelly, C., Pérez-González, A., Yadav, G. D., Ortiz, I., Ibáñez, R., Rathod, V. K., & Marathe, K. V. (2014). Pharmaceutical industry wastewater: Review of the technologies for water treatment and reuse. In *Industrial and Engineering Chemistry Research* (Vol. 53, Issue 29, pp. 11571–11592). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/ie501210j>
47. Gani, K. M., Asce, S. M., Kazmi, A. A., & Asce, M. (2016). *Contamination of Emerging Contaminants in Indian Aquatic Sources: First Overview of the Situation*. [https://doi.org/10.1061/\(ASCE\)HZ](https://doi.org/10.1061/(ASCE)HZ)
48. Giulivo, M., Lopez de Alda, M., Capri, E., & Barceló, D. (2016). Human exposure to endocrine disrupting compounds: Their role in reproductive systems, metabolic syndrome and breast cancer. A review. In *Environmental Research* (Vol. 151, pp. 251–264). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2016.07.011>
49. Gombar, V. K., & Hall, S. D. (2013). Quantitative structure-activity relationship models of clinical pharmacokinetics: Clearance and volume of distribution. *Journal of Chemical Information and Modeling*, *53*(4), 948–957. <https://doi.org/10.1021/ci400001u>
50. Gonçalves, J. M., & Bebianno, M. J. (2021). Nanoplastics impact on marine biota: A review. *Environmental Pollution*, *273*. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2021.116426>
51. González García, M., Fernández-López, C., Pedrero-Salcedo, F., & Alarcón, J. J. (2018). Absorption of carbamazepine and diclofenac in hydroponically cultivated lettuces and human health risk assessment. *Agricultural Water Management*, *206*, 42–47. <https://doi.org/10.1016/j.agwat.2018.04.018>
52. González, S., López-Roldán, R., & Cortina, J. L. (2012). Presence and biological effects of emerging contaminants in Llobregat River basin: A review. In *Environmental Pollution* (Vol. 161, pp. 83–92). <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2011.10.002>
53. González-Alzaga, B., Hernández, A. F., Rodríguez-Barranco, M., Gómez, I., Aguilar-Garduño, C., López-Flores, I., Parrón, T., & Lacasaña, M. (2015). Pre- and postnatal exposures to pesticides and neurodevelopmental effects in children living in agricultural communities from South-Eastern Spain. *Environment International*, *85*, 229–237. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.019>

54. Goodarzi, M., Dejaegher, B., & Heyden, Y. Vander. (2012). Feature selection methods in QSAR studies. In *Journal of AOAC International* (Vol. 95, Issue 3, pp. 636–651). AOAC International. https://doi.org/10.5740/jaoacint.SGE_Goodarzi
55. Gorito, A. M., Ribeiro, A. R., Almeida, C. M. R., & Silva, A. M. T. (2017). A review on the application of constructed wetlands for the removal of priority substances and contaminants of emerging concern listed in recently launched EU legislation. In *Environmental Pollution* (Vol. 227, pp. 428–443). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2017.04.060>
56. Goryński, K., Bojko, B., Nowaczyk, A., Buciński, A., Pawliszyn, J., & Kaliszan, R. (2013). Quantitative structure-retention relationships models for prediction of high performance liquid chromatography retention time of small molecules: Endogenous metabolites and banned compounds. *Analytica Chimica Acta*, 797, 13–19. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2013.08.025>
57. Gramatica, P., & Sangion, A. (2016). A Historical Excursus on the Statistical Validation Parameters for QSAR Models: A Clarification Concerning Metrics and Terminology. In *Journal of Chemical Information and Modeling* (Vol. 56, Issue 6, pp. 1127–1131). American Chemical Society. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.6b00088>
58. Gramatica, P., Cassani, S., & Sangion, A. (2016). Aquatic ecotoxicity of personal care products: QSAR models and ranking for prioritization and safer alternatives' design. *Green Chemistry*, 18(16), 4393–4406. <https://doi.org/10.1039/c5gc02818c>
59. Grandcoin, A., Piel, S., & Baurès, E. (2017). AminoMethylPhosphonic acid (AMPA) in natural waters: Its sources, behavior and environmental fate. In *Water Research* (Vol. 117, pp. 187–197). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2017.03.055>
60. Grisoni, F., Consonni, V., Vighi, M., Villa, S., & Todeschini, R. (2016). Investigating the mechanisms of bioconcentration through QSAR classification trees. *Environment International*, 88, 198–205. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.12.024>
61. Gui, B., Xu, X., Zhang, S., Wang, Y., Li, C., Zhang, D., Su, L., & Zhao, Y. (2021). Prediction of organic compounds adsorbed by polyethylene and chlorinated polyethylene microplastics in freshwater using QSAR. *Environmental Research*, 197. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2021.111001>
62. Häder, D. P., Banaszak, A. T., Villafañe, V. E., Narvarte, M. A., González, R. A., & Helbling, E. W. (2020). Anthropogenic pollution of aquatic ecosystems: Emerging problems with global implications. In *Science of the Total Environment* (Vol. 713). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136586>
63. Han, C., Xia, B., Chen, X., Shen, J., Miao, Q., & Shen, Y. (2016). Determination of four parabens-type preservatives and three benzophenone-type ultraviolet light filters in seafoods by LC-QqLIT-MS/MS. *Food Chemistry*, 194, 1199–1207. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.08.093>
64. Harris, T. B., & Manning, W. J. (2010). Nitrogen dioxide and ozone levels in urban tree canopies. *Environmental Pollution*, 158(7), 2384–2386. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2010.04.007>
65. He, H., Wang, Z., Guo, L., Zheng, X., Zhang, J., Li, W., & Fan, B. (2018). Distribution characteristics of residual film over a cotton field under long-term film mulching and drip irrigation in an oasis

- agroecosystem. *Soil and Tillage Research*, 180, 194–203. <https://doi.org/10.1016/j.still.2018.03.013>
66. Hirai, H., Takada, H., Ogata, Y., Yamashita, R., Mizukawa, K., Saha, M., Kwan, C., Moore, C., Gray, H., Laursen, D., Zettler, E. R., Farrington, J. W., Reddy, C. M., Peacock, E. E., & Ward, M. W. (2011). Organic micropollutants in marine plastics debris from the open ocean and remote and urban beaches. *Marine Pollution Bulletin*, 62(8), 1683–1692. <https://doi.org/10.1016/j.marpolbul.2011.06.004>
67. Hocquet, D., Muller, A., & Bertrand, X. (2016). What happens in hospitals does not stay in hospitals: antibiotic-resistant bacteria in hospital wastewater systems. In *Journal of Hospital Infection* (Vol. 93, Issue 4, pp. 395–402). W.B. Saunders Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2016.01.010>
68. Horton, A. A., & Dixon, S. J. (2018). Microplastics: An introduction to environmental transport processes. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Water*, 5(2). <https://doi.org/10.1002/WAT2.1268>
69. Houtman, C. J. (2010). Emerging contaminants in surface waters and their relevance for the production of drinking water in Europe. In *Journal of Integrative Environmental Sciences* (Vol. 7, Issue 4, pp. 271–295). <https://doi.org/10.1080/1943815X.2010.511648>
70. Huang, D., Tao, J., Cheng, M., Deng, R., Chen, S., Yin, L., & Li, R. (2021). Microplastics and nanoplastics in the environment: Macroscopic transport and effects on creatures. In *Journal of Hazardous Materials* (Vol. 407). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124399>
71. Huang, Y., Li, T., Zheng, S., Fan, L., Su, L., Zhao, Y., Xie, H. Bin, & Li, C. (2020). QSAR modeling for the ozonation of diverse organic compounds in water. *Science of the Total Environment*, 715. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.136816>
72. IOMC- Inter-Organization Programme for the Sound Management of Chemicals. “GUIDANCE DOCUMENT ON THE VALIDATION OF (QUANTITATIVE)STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONSHIPS [(Q)SAR] MODELS.” Series on Testing and Assessment. Paris: Organisation de Coopération et de Développement Economiques, 2007. [https://one.oecd.org/document/env/jm/mono\(2007\)2/en/pdf?fbclid=IwAR3sLuWnm5zoDu-FRBNbyRVKktGGwJfF1379cfVtnyN45IONw6hEPf550oY](https://one.oecd.org/document/env/jm/mono(2007)2/en/pdf?fbclid=IwAR3sLuWnm5zoDu-FRBNbyRVKktGGwJfF1379cfVtnyN45IONw6hEPf550oY).
73. James-Todd, T. M., Chiu, Y.-H., & Zota, A. R. (2016). Racial/Ethnic Disparities in Environmental Endocrine Disrupting Chemicals and Women’s Reproductive Health Outcomes: Epidemiological Examples Across the Life Course. *Current Epidemiology Reports*, 3(2), 161–180. <https://doi.org/10.1007/s40471-016-0073-9>
74. Jardak, K., Drogui, P., & Daghrir, R. (2016). Surfactants in aquatic and terrestrial environment: occurrence, behavior, and treatment processes. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4), 3195–3216. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5803-x>
75. Jax, K., Barton, D. N., Chan, K. M. A., de Groot, R., Doyle, U., Eser, U., Görg, C., Gómez-Baggethun, E., Griewald, Y., Haber, W., Haines-Young, R., Heink, U., Jahn, T., Joosten, H., Kerschbaumer, L., Korn, H., Luck, G. W., Matzdorf, B., Muraca, B., ... Wichmann, S. (2013). Ecosystem services and ethics. *Ecological Economics*, 93, 260–268. <https://doi.org/10.1016/j.ecolecon.2013.06.008>

76. Jayaraj, R., Megha, P., & Sreedev, P. (2016). Review Article. Organochlorine pesticides, their toxic effects on living organisms and their fate in the environment. In *Interdisciplinary Toxicology* (Vol. 9, Issues 3–4, pp. 90–100). Slovak Toxicology Society. <https://doi.org/10.1515/intox-2016-0012>
77. Jiang, J. J., Lee, C. L., Brimblecombe, P., Vydrova, L., & Fang, M. Der. (2016). Source contributions and mass loadings for chemicals of emerging concern: Chemometric application of pharmacosignature in different aquatic systems. *Environmental Pollution*, 208, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2015.06.039>
78. Jin, Y., Wu, S., Zeng, Z., & Fu, Z. (2017). Effects of environmental pollutants on gut microbiota. In *Environmental Pollution* (Vol. 222, pp. 1–9). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.11.045>
79. Juliano, C., & Magrini, G. A. (2017). Cosmetic ingredients as emerging pollutants of environmental and health concern. A mini-review. In *Cosmetics* (Vol. 4, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/cosmetics4020011>
80. Kanakaraju, D., Glass, B. D., & Oelgemöller, M. (2014). Titanium dioxide photocatalysis for pharmaceutical wastewater treatment. In *Environmental Chemistry Letters* (Vol. 12, Issue 1, pp. 27–47). <https://doi.org/10.1007/s10311-013-0428-0>
81. Kandziora, M., Burkhard, B., & Müller, F. (2013). Interactions of ecosystem properties, ecosystem integrity and ecosystem service indicators: A theoretical matrix exercise. *Ecological Indicators*, 28, 54–78. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2012.09.006>
82. Khan, K., Khan, P. M., Lavado, G., Valsecchi, C., Pasqualini, J., Baderna, D., Marzo, M., Lombardo, A., Roy, K., & Benfenati, E. (2019). QSAR modeling of *Daphnia magna* and fish toxicities of biocides using 2D descriptors. *Chemosphere*, 229, 8–17. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2019.04.204>
83. Kim, E., Jung, C., Han, J., Her, N., Park, C. M., Jang, M., Son, A., & Yoon, Y. (2016). Sorptive removal of selected emerging contaminants using biochar in aqueous solution. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry*, 36, 364–371. <https://doi.org/10.1016/j.jiec.2016.03.004>
84. Kishor, R., Purchase, D., Saratale, G. D., Saratale, R. G., Ferreira, L. F. R., Bilal, M., Chandra, R., & Bharagava, R. N. (2021). Ecotoxicological and health concerns of persistent coloring pollutants of textile industry wastewater and treatment approaches for environmental safety. *Journal of Environmental Chemical Engineering*, 9(2). <https://doi.org/10.1016/j.jece.2020.105012>
85. Köck-Schulmeyer, M., Villagrasa, M., López de Alda, M., Céspedes-Sánchez, R., Ventura, F., & Barceló, D. (2013). Occurrence and behavior of pesticides in wastewater treatment plants and their environmental impact. *Science of the Total Environment*, 458–460, 466–476. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2013.04.010>
86. Koureas, M., Tsakalof, A., Tsatsakis, A., & Hadjichristodoulou, C. (2012). Systematic review of biomonitoring studies to determine the association between exposure to organophosphorus and pyrethroid insecticides and human health outcomes. In *Toxicology Letters* (Vol. 210, Issue 2, pp. 155–168). <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2011.10.007>

87. Kumar, M., Xiong, X., He, M., Tsang, D. C. W., Gupta, J., Khan, E., Harrad, S., Hou, D., Ok, Y. S., & Bolan, N. S. (2020). Microplastics as pollutants in agricultural soils. In *Environmental Pollution* (Vol. 265). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.114980>
88. Kurwadkar, S. T., Adams, C. D., Meyer, M. T., & Kolpin, D. W. (2007). Effects of sorbate speciation on sorption of selected sulfonamides in three loamy soils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(4), 1370–1376. <https://doi.org/10.1021/jf060612o>
89. La Notte, A., D'Amato, D., Mäkinen, H., Paracchini, M. L., Liqueste, C., Egoh, B., Geneletti, D., & Crossman, N. D. (2017). Ecosystem services classification: A systems ecology perspective of the cascade framework. *Ecological Indicators*, 74, 392–402. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2016.11.030>
90. Lange, F. T., Scheurer, M., & Brauch, H. J. (2012). Artificial sweeteners-A recently recognized class of emerging environmental contaminants: A review. In *Analytical and Bioanalytical Chemistry* (Vol. 403, Issue 9, pp. 2503–2518). <https://doi.org/10.1007/s00216-012-5892-z>
91. Lellis, B., Fávaro-Polonio, C. Z., Pamphile, J. A., & Polonio, J. C. (2019). Effects of textile dyes on health and the environment and bioremediation potential of living organisms. *Biotechnology Research and Innovation*, 3(2), 275–290. <https://doi.org/10.1016/j.biori.2019.09.001>
92. Levatić, J., Džeroski, S., Supek, F., & Šmuc, T. (2013). Semi-Supervised Learning for Quantitative Structure-Activity Modeling. In *Informatica* (Vol. 37).
93. Li, J., Wang, C., Yue, L., Chen, F., Cao, X., & Wang, Z. (2022). Nano-QSAR modeling for predicting the cytotoxicity of metallic and metal oxide nanoparticles: A review. In *Ecotoxicology and Environmental Safety* (Vol. 243). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2022.113955>
94. Li, L., Zheng, B., & Liu, L. (2010). Biomonitoring and bioindicators used for river ecosystems: Definitions, approaches and trends. *Procedia Environmental Sciences*, 2, 1510–1524. <https://doi.org/10.1016/j.proenv.2010.10.164>
95. Liu, P., & Long, W. (2009). Current mathematical methods used in QSAR/QSPR studies. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 10, Issue 5, pp. 1978–1998). <https://doi.org/10.3390/ijms10051978>
96. Loaiza-Ambuludi, S., Panizza, M., Oturan, N., & Oturan, M. A. (2014). Removal of the anti-inflammatory drug ibuprofen from water using homogeneous photocatalysis. *Catalysis Today*, 224, 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.cattod.2013.12.018>
97. Logeshwaran, P., Megharaj, M., Chadalavada, S., Bowman, M., & Naidu, R. (2018). Petroleum hydrocarbons (PH) in groundwater aquifers: An overview of environmental fate, toxicity, microbial degradation and risk-based remediation approaches. In *Environmental Technology and Innovation* (Vol. 10, pp. 175–193). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2018.02.001>
98. Lovrek, I., & Howlett, R. J. (2008). *A Hybrid Approach for Data Preprocessing in the QSAR Problem*.
99. Maletz, S., Floehr, T., Beier, S., Klümper, C., Brouwer, A., Behnisch, P., Higley, E., Giesy, J. P., Hecker, M., Gebhardt, W., Linnemann, V., Pinnekamp, J., & Hollert, H. (2013). In vitro

- characterization of the effectiveness of enhanced sewage treatment processes to eliminate endocrine activity of hospital effluents. *Water Research*, 47(4), 1545–1557. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2012.12.008>
100. Maruya, K. A., Schlenk, D., Anderson, P. D., Denslow, N. D., Drewes, J. E., Olivieri, A. W., Scott, G. I., & Snyder, S. A. (2014). An adaptive, comprehensive monitoring strategy for chemicals of emerging concern (CECs) in California's Aquatic Ecosystems. *Integrated Environmental Assessment and Management*, 10(1), 69–77. <https://doi.org/10.1002/ieam.1483>
101. McMahan, E. A., & Estes, D. (2015). The effect of contact with natural environments on positive and negative affect: A meta-analysis. *Journal of Positive Psychology*, 10(6), 507–519. <https://doi.org/10.1080/17439760.2014.994224>
102. Megharaj, M., Ramakrishnan, B., Venkateswarlu, K., Sethunathan, N., & Naidu, R. (2011). Bioremediation approaches for organic pollutants: A critical perspective. In *Environment International* (Vol. 37, Issue 8, pp. 1362–1375). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2011.06.003>
103. Mekonen, S., Argaw, R., Simanesew, A., Houbraken, M., Senaeve, D., Ambelu, A., & Spanoghe, P. (2016). Pesticide residues in drinking water and associated risk to consumers in Ethiopia. *Chemosphere*, 162, 252–260. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2016.07.096>
104. Mezzelani, M., Gorbi, S., & Regoli, F. (2018). Pharmaceuticals in the aquatic environments: Evidence of emerged threat and future challenges for marine organisms. *Marine Environmental Research*, 140, 41–60. <https://doi.org/10.1016/j.marenvres.2018.05.001>
105. Mishra, S., Huang, Y., Li, J., Wu, X., Zhou, Z., Lei, Q., Bhatt, P., & Chen, S. (2022). Biofilm-mediated bioremediation is a powerful tool for the removal of environmental pollutants. In *Chemosphere* (Vol. 294). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2022.133609>
106. Montes-Grajales, D., Fennix-Agudelo, M., & Miranda-Castro, W. (2017). Occurrence of personal care products as emerging chemicals of concern in water resources: A review. In *Science of the Total Environment* (Vol. 595, pp. 601–614). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.03.286>
107. Muhamad, M. S., Salim, M. R., Lau, W. J., & Yusop, Z. (2016). A review on bisphenol A occurrences, health effects and treatment process via membrane technology for drinking water. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(12), 11549–11567. <https://doi.org/10.1007/s11356-016-6357-2>
108. Parmar, M., & Singh Thakur, L. (2013). *HEAVY METAL CU, NI AND ZN: TOXICITY, HEALTH HAZARDS AND THEIR REMOVAL TECHNIQUES BY LOW COST ADSORBENTS: A SHORT OVERVIEW*. www.ijpaes.com
109. Peña-Guzmán, C., Ulloa-Sánchez, S., Mora, K., Helena-Bustos, R., Lopez-Barrera, E., Alvarez, J., & Rodriguez-Pinzón, M. (2019). Emerging pollutants in the urban water cycle in Latin America: A review of the current literature. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 237, pp. 408–423). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.02.100>

110. Peter, S. C., Dhanjal, J. K., Malik, V., Radhakrishnan, N., Jayakanthan, M., Sundar, D., & Sundar, D. (2018). Quantitative structure-activity relationship (QSAR): Modeling approaches to biological applications. In *Encyclopedia of Bioinformatics and Computational Biology: ABC of Bioinformatics* (Vols. 1–3, pp. 661–676). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809633-8.20197-0>
111. Pimm, S. L., Jenkins, C. N., Abell, R., Brooks, T. M., Gittleman, J. L., Joppa, L. N., Raven, P. H., Roberts, C. M., & Sexton, J. O. (2014). *The biodiversity of species and their rates of extinction, distribution, and protection Background Rates of Species Extinction*. <https://www.science.org>
112. Pratush, A., Kumar, A., & Hu, Z. (2018). Adverse effect of heavy metals (As, Pb, Hg, and Cr) on health and their bioremediation strategies: a review. In *International Microbiology* (Vol. 21, Issue 3, pp. 97–106). Springer. <https://doi.org/10.1007/s10123-018-0012-3>
113. Pruden, A. (2014). Balancing water sustainability and public health goals in the face of growing concerns about antibiotic resistance. *Environmental Science and Technology*, *48*(1), 5–14. <https://doi.org/10.1021/es403883p>
114. Przybylińska, P. A., & Wyszowski, M. (2016). Environmental contamination with phthalates and its impact on living organisms. *Ecological Chemistry and Engineering S*, *23*(2), 347–356. <https://doi.org/10.1515/eces-2016-0024>
115. Qiao, L. S., Cai, Y. L., He, Y. S., Jiang, L. Di, Huo, X. Q., & Zhang, Y. L. (2014). Trend of multi-scale QSAR in drug design. In *Asian Journal of Chemistry* (Vol. 26, Issue 18, pp. 5917–5922). Chemical Publishing Co. <https://doi.org/10.14233/ajchem.2014.18490>
116. Ramnani, P., Saucedo, N. M., & Mulchandani, A. (2016). Carbon nanomaterial-based electrochemical biosensors for label-free sensing of environmental pollutants. *Chemosphere*, *143*, 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2015.04.063>
117. Rasheed, T., Bilal, M., Nabeel, F., Iqbal, H. M. N., Li, C., & Zhou, Y. (2018). Fluorescent sensor based models for the detection of environmentally-related toxic heavy metals. In *Science of the Total Environment* (Vol. 615, pp. 476–485). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.09.126>
118. Rath, S., Fostier, A. H., Pereira, L. A., Dioniso, A. C., de Oliveira Ferreira, F., Doretto, K. M., Maniero Peruchi, L., Viera, A., de Oliveira Neto, O. F., Dal Bosco, S. M., & Martínez-Mejía, M. J. (2019). Sorption behaviors of antimicrobial and antiparasitic veterinary drugs on subtropical soils. *Chemosphere*, *214*, 111–122. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.09.083>
119. Rathi, B. S., Kumar, P. S., & Show, P. L. (2021). A review on effective removal of emerging contaminants from aquatic systems: Current trends and scope for further research. *Journal of Hazardous Materials*, *409*. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.124413>
120. Ren, X., Zeng, G., Tang, L., Wang, J., Wan, J., Feng, H., Song, B., Huang, C., & Tang, X. (2018). Effect of exogenous carbonaceous materials on the bioavailability of organic pollutants and their ecological risks. In *Soil Biology and Biochemistry* (Vol. 116, pp. 70–81). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.soilbio.2017.09.027>

121. Ren, X., Zeng, G., Tang, L., Wang, J., Wan, J., Liu, Y., Yu, J., Yi, H., Ye, S., & Deng, R. (2018). Sorption, transport and biodegradation – An insight into bioavailability of persistent organic pollutants in soil. In *Science of the Total Environment* (Vols. 610–611, pp. 1154–1163). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2017.08.089>
122. Richardson, S. D. (2012). Environmental mass spectrometry: Emerging contaminants and current issues. In *Analytical Chemistry* (Vol. 84, Issue 2, pp. 747–778). <https://doi.org/10.1021/ac202903d>
123. Richardson, S. D., & Kimura, S. Y. (2017). Emerging environmental contaminants: Challenges facing our next generation and potential engineering solutions. *Environmental Technology and Innovation*, 8, 40–56. <https://doi.org/10.1016/j.eti.2017.04.002>
124. Roberts, J., Kumar, A., Du, J., Hepplewhite, C., Ellis, D. J., Christy, A. G., & Beavis, S. G. (2016). Pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) in Australia’s largest inland sewage treatment plant, and its contribution to a major Australian river during high and low flow. *Science of the Total Environment*, 541, 1625–1637. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2015.03.145>
125. Rodriguez-Mozaz, S., Chamorro, S., Marti, E., Huerta, B., Gros, M., Sánchez-Melsió, A., Borrego, C. M., Barceló, D., & Balcázar, J. L. (2015). Occurrence of antibiotics and antibiotic resistance genes in hospital and urban wastewaters and their impact on the receiving river. *Water Research*, 69, 234–242. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2014.11.021>
126. Rončević, S., Spasojević, J., Maletić, S., Jazić, J. M., Isakovski, M. K., Agbaba, J., Grgić, M., & Dalmacija, B. (2016). Assessment of the bioavailability and phytotoxicity of sediment spiked with polycyclic aromatic hydrocarbons. *Environmental Science and Pollution Research*, 23(4), 3239–3246. <https://doi.org/10.1007/s11356-015-5566-4>
127. Roy, K., Roy, P., & Leonard, J. (2008). On some aspects of validation of predictive QSAR models. *Chemistry Central Journal*, 2(S1). <https://doi.org/10.1186/1752-153x-2-s1-p9>
128. Roy, Kunal, Supratik, K., & Das, N. R. (2015). *Statistical Methods in QSAR/QSPR*. <http://www.springer.com/series/8898>
129. Safaei Khorram, M., Zhang, Q., Lin, D., Zheng, Y., Fang, H., & Yu, Y. (2016). Biochar: A review of its impact on pesticide behavior in soil environments and its potential applications. In *Journal of Environmental Sciences (China)* (Vol. 44, pp. 269–279). Chinese Academy of Sciences. <https://doi.org/10.1016/j.jes.2015.12.027>
130. Sala, O. E., Stuart, F., Iii, C., Armesto, J. J., Berlow, E., Bloomfield, J., Dirzo, R., Huber-Sanwald, E., Huenneke, L. F., Jackson, R. B., Kinzig, A., Leemans, R., Lodge, D. M., Mooney, H. A., Oesterheld, M., Poff, N. L., Sykes, M. T., Walker, B. H., Walker, M., & Wall, D. H. (2000). *Global Biodiversity Scenarios for the Year 2100*. <https://www.science.org>
131. Salimi, M., Esrafil, A., Gholami, M., Jonidi Jafari, A., Rezaei Kalantary, R., Farzadkia, M., Kermani, M., & Sobhi, H. R. (2017). Contaminants of emerging concern: a review of new approach in AOP technologies. *Environmental Monitoring and Assessment*, 189(8). <https://doi.org/10.1007/s10661-017-6097-x>

132. Saravanan, A., Kumar, P. S., Hemavathy, R. V., Jeevanantham, S., Harikumar, P., Priyanka, G., & Devakirubai, D. R. A. (2022). A comprehensive review on sources, analysis and toxicity of environmental pollutants and its removal methods from water environment. *Science of the Total Environment*, 812. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2021.152456>
133. Sauvé, S., Bernard, S., & Sloan, P. (2016). Environmental sciences, sustainable development and circular economy: Alternative concepts for trans-disciplinary research. *Environmental Development*, 17, 48–56. <https://doi.org/10.1016/j.envdev.2015.09.002>
134. Schaumann, G. E., & Thiele-Bruhn, S. (2011). Molecular modeling of soil organic matter: Squaring the circle? In *Geoderma* (Vol. 166, Issue 1, pp. 1–14). <https://doi.org/10.1016/j.geoderma.2011.04.024>
135. Schenone, A. V., Conte, L. O., Botta, M. A., & Alfano, O. M. (2015). Modeling and optimization of photo-Fenton degradation of 2,4-D using ferrioxalate complex and response surface methodology (RSM). *Journal of Environmental Management*, 155, 177–183. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2015.03.028>
136. Schwarzenbach, R. P., Escher, B. I., Fenner, K., Hofstetter, T. B., Johnson, C. A., Von Gunten, U., & Wehrli, B. (2006). The Challenge of Micropollutants in Aquatic Systems. *Science*, 313(5790), 1072–1077.
137. Sengupta, A., Lyons, J. M., Smith, D. J., Drewes, J. E., Snyder, S. A., Heil, A., & Maruya, K. A. (2014). The occurrence and fate of chemicals of emerging concern in coastal urban rivers receiving discharge of treated municipal wastewater effluent. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 33(2), 350–358. <https://doi.org/10.1002/etc.2457>
138. Sharma, B. M., Bečanová, J., Scheringer, M., Sharma, A., Bharat, G. K., Whitehead, P. G., Klánová, J., & Nizzetto, L. (2019). Health and ecological risk assessment of emerging contaminants (pharmaceuticals, personal care products, and artificial sweeteners) in surface and groundwater (drinking water) in the Ganges River Basin, India. *Science of the Total Environment*, 646, 1459–1467. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.07.235>
139. Shen, M., Zhang, Y., Zhu, Y., Song, B., Zeng, G., Hu, D., Wen, X., & Ren, X. (2019). Recent advances in toxicological research of nanoplastics in the environment: A review. In *Environmental Pollution* (Vol. 252, pp. 511–521). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.envpol.2019.05.102>
140. Singh, N., Gupta, V. K., Kumar, A., & Sharma, B. (2017). Synergistic Effects of Heavy Metals and Pesticides in Living Systems. In *Frontiers in Chemistry* (Vol. 5). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fchem.2017.00070>
141. Sørensen, M., Hjortebjerg, D., Eriksen, K. T., Ketzler, M., Tjønneland, A., Overvad, K., & Raaschou-Nielsen, O. (2015). Exposure to long-term air pollution and road traffic noise in relation to cholesterol: A cross-sectional study. *Environment International*, 85, 238–243. <https://doi.org/10.1016/j.envint.2015.09.021>
142. Speck-Planche, A., Kleandrova, V. V., Luan, F., & Cordeiro, M. N. D. S. (2012). Rational drug design for anti-cancer chemotherapy: Multi-target QSAR models for the in silico discovery

- of anti-colorectal cancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(15), 4848–4855. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.05.071>
143. Stuart, M., Lapworth, D., Crane, E., & Hart, A. (2012). Review of risk from potential emerging contaminants in UK groundwater. In *Science of the Total Environment* (Vol. 416, pp. 1–21). <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2011.11.072>
144. Tang, X., Zeng, G., Fan, C., Zhou, M., Tang, L., Zhu, J., Wan, J., Huang, D., Chen, M., Xu, P., Zhang, C., Lu, Y., & Xiong, W. (2018). Chromosomal expression of CadR on *Pseudomonas aeruginosa* for the removal of Cd(II) from aqueous solutions. *Science of the Total Environment*, 636, 1355–1361. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2018.04.229>
145. Tijani, J. O., Fatoba, O. O., Babajide, O. O., & Petrik, L. F. (2016). Pharmaceuticals, endocrine disruptors, personal care products, nanomaterials and perfluorinated pollutants: a review. In *Environmental Chemistry Letters* (Vol. 14, Issue 1, pp. 27–49). Springer Verlag. <https://doi.org/10.1007/s10311-015-0537-z>
146. Tortella, G. R., Rubilar, O., Durán, N., Diez, M. C., Martínez, M., Parada, J., & Seabra, A. B. (2020). Silver nanoparticles: Toxicity in model organisms as an overview of its hazard for human health and the environment. In *Journal of Hazardous Materials* (Vol. 390). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2019.121974>
147. Tschardtke, T., Karp, D. S., Chaplin-Kramer, R., Batáry, P., DeClerck, F., Gratton, C., Hunt, L., Ives, A., Jonsson, M., Larsen, A., Martin, E. A., Martínez-Salinas, A., Meehan, T. D., O'Rourke, M., Poveda, K., Rosenheim, J. A., Rusch, A., Schellhorn, N., Wanger, T. C., ... Zhang, W. (2016). When natural habitat fails to enhance biological pest control – Five hypotheses. In *Biological Conservation* (Vol. 204, pp. 449–458). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.biocon.2016.10.001>
148. Tsopelas, F., & Tsantili-Kakoulidou, A. (2021). The QSAR Paradigm to Explore and Predict Aquatic Toxicity. In *Chemometrics and Cheminformatics in Aquatic Toxicology* (pp. 201–225). Wiley. <https://doi.org/10.1002/9781119681397.ch11>
149. Vabre, P., Gatimel, N., Moreau, J., Gayraud, V., Picard-Hagen, N., Parinaud, J., & Leandri, R. D. (2017). Environmental pollutants, a possible etiology for premature ovarian insufficiency: A narrative review of animal and human data. In *Environmental Health: A Global Access Science Source* (Vol. 16, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12940-017-0242-4>
150. Vasilachi, I. C., Asiminicesei, D. M., Fertu, D. I., & Gavrilescu, M. (2021). Occurrence and fate of emerging pollutants in water environment and options for their removal. In *Water (Switzerland)* (Vol. 13, Issue 2). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/w13020181>
151. Venier, M., Dove, A., Romanak, K., Backus, S., & Hites, R. (2014). Flame retardants and legacy chemicals in Great Lakes' water. *Environmental Science and Technology*, 48(16), 9563–9572. <https://doi.org/10.1021/es501509r>
152. Vieira, J. B., Braga, F. S., Lobato, C. C., Santos, C. F., Costa, J. S., Bittencourt, J. A. H. M., Brasil, D. S. B., Silva, J. O., Hage-Melim, L. I. S., Macêdo, W. J. C., Carvalho, J. C. T., & Santos, C. B. R. (2014). A QSAR, pharmacokinetic and toxicological study of new artemisinin compounds with

- anticancer activity. *Molecules*, *19*(8), 10670–10697. <https://doi.org/10.3390/molecules190810670>
153. Vryzas, Z. (2018). Pesticide fate in soil-sediment-water environment in relation to contamination preventing actions. In *Current Opinion in Environmental Science and Health* (Vol. 4, pp. 5–9). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.coesh.2018.03.001>
154. Wang, D. D., Feng, L. L., He, G. Y., & Chen, H. Q. (2014). QSAR studies for assessing the acute toxicity of nitrobenzenes to *Tetrahymena pyriformis*. *Journal of the Serbian Chemical Society*, *79*(9), 1111–1125. <https://doi.org/10.2298/JSC130910025W>
155. Wang, H., Yuan, X., Wang, H., Chen, X., Wu, Z., Jiang, L., Xiong, W., Zhang, Y., & Zeng, G. (2015). One-step calcination method for synthesis of mesoporous g-C₃N₄/NiTiO₃ heterostructure photocatalyst with improved visible light photoactivity. *RSC Advances*, *5*(116), 95643–95648. <https://doi.org/10.1039/c5ra18117h>
156. Wang, J., & Wang, S. (2016). Removal of pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) from wastewater: A review. In *Journal of Environmental Management* (Vol. 182, pp. 620–640). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2016.07.049>
157. Wang, W., Ge, J., Yu, X., & Li, H. (2020). Environmental fate and impacts of microplastics in soil ecosystems: Progress and perspective. In *Science of the Total Environment* (Vol. 708). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2019.134841>
158. Wang, W., Sedykh, A., Sun, H., Zhao, L., Russo, D. P., Zhou, H., Yan, B., & Zhu, H. (2017). Predicting Nano-Bio Interactions by Integrating Nanoparticle Libraries and Quantitative Nanostructure Activity Relationship Modeling. *ACS Nano*, *11*(12), 12641–12649. <https://doi.org/10.1021/acsnano.7b07093>
159. Wang, Y., Tang, W., Peng, Y., Chen, Z., Chen, J., Xiao, Z., Zhao, X., Qu, Y., & Li, J. (2021). Predicting the adsorption of organic pollutants on boron nitride nanosheets: via in silico techniques: DFT computations and QSAR modeling. *Environmental Science: Nano*, *8*(3), 795–805. <https://doi.org/10.1039/d0en01145b>
160. Wang, Ya, Jingwen Chen, Xianhai Yang, Felichesmi Lyakurwa, Xuehua Li, and Xianliang Qiao. “In Silico Model for Predicting Soil Organic Carbon Normalized Sorption Coefficient (K(OC)) of Organic Chemicals.” *Chemosphere* *119* (January 2015): 438–44. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2014.07.007>.
161. Wu, Y., Luo, H., Wang, H., Zhang, L., Liu, P., & Feng, L. (2014). Fast adsorption of nickel ions by porous graphene oxide/sawdust composite and reuse for phenol degradation from aqueous solutions. *Journal of Colloid and Interface Science*, *436*, 90–98. <https://doi.org/10.1016/j.jcis.2014.08.068>
162. Xiang, N., Chen, L., Meng, X. Z., Li, Y. L., Liu, Z., Wu, B., Dai, L., & Dai, X. (2014). Polybrominated diphenyl ethers (PBDEs) and dechlorane plus (DP) in a conventional wastewater treatment plant (WWTP) in Shanghai: Seasonal variations and potential sources. *Science of the Total Environment*, *487*(1), 342–349. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2014.04.014>

163. Xu, B., Liu, F., Cryder, Z., Huang, D., Lu, Z., He, Y., Wang, H., Lu, Z., Brookes, P. C., Tang, C., Gan, J., & Xu, J. (2020). Microplastics in the soil environment: Occurrence, risks, interactions and fate—A review. *Critical Reviews in Environmental Science and Technology*, 50(21), 2175–2222. <https://doi.org/10.1080/10643389.2019.1694822>
164. Xu, Z., Wang, L., Yin, H., Li, H., & Schwegler, B. R. (2015). Source apportionment of non-storm water entries into storm drains using marker species: Modeling approach and verification. *Ecological Indicators*, 61, 546–557. <https://doi.org/10.1016/j.ecolind.2015.10.006>
165. Yang, B., Zuo, J., Li, P., Wang, K., Yu, X., & Zhang, M. (2016). Effective ultrasound electrochemical degradation of biological toxicity and refractory cephalosporin pharmaceutical wastewater. *Chemical Engineering Journal*, 287, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2015.11.033>
166. Yu, M., Van Der Ploeg, M., Lwanga, E. H., Yang, X., Zhang, S., Ma, X., Ritsema, C. J., & Geissen, V. (2019). Leaching of microplastics by preferential flow in earthworm (*Lumbricus terrestris*) burrows. *Environmental Chemistry*, 16(1), 31–40. <https://doi.org/10.1071/EN18161>
167. Zhang, J., Zhang, J., Liu, R., Gan, J., Liu, J., & Liu, W. (2016). Endocrine-Disrupting Effects of Pesticides through Interference with Human Glucocorticoid Receptor. *Environmental Science and Technology*, 50(1), 435–443. <https://doi.org/10.1021/acs.est.5b03731>
168. Zhang, L., Zhu, H., Oprea, T. I., Golbraikh, A., & Tropsha, A. (2008). QSAR modeling of the blood-brain barrier permeability for diverse organic compounds. *Pharmaceutical Research*, 25(8), 1902–1914. <https://doi.org/10.1007/s11095-008-9609-0>
169. Zhou, Y., Wang, J., Zou, M., Jia, Z., Zhou, S., & Li, Y. (2020). Microplastics in soils: A review of methods, occurrence, fate, transport, ecological and environmental risks. In *Science of the Total Environment* (Vol. 748). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.141368>
170. A. Thompson and K. W. Goyne, "Introduction to the Sorption of Chemical Constituents in Soils," Nat. Educ. Knowl., vol. 4, no. 4, p. 7, 2012.
171. D. G. Strawn, "Sorption mechanisms of chemicals in soils," Soil Syst., vol. 5, no. 1, pp. 1–22, 2021, doi: 10.3390/soilsystems5010013.
172. M. D. Piwoni and J. W. Keeley, "Basic concepts of contaminant sorption at hazardous waste sites," Gr. Water Issue -EPA/540/4-90/053, pp. 1–25, 1990.
173. P. J. McCall, D. A. Laskowski, R. L. Swann, and H. J. Dishburger, "Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use, in environmental fate analysis," Test Protoc. Environ. Fate Mov. Toxicants, 1981.
174. FAO, "Parameters of pesticides that influence processes in the soil." <https://www.fao.org/3/X2570E/X2570E06.htm>.
175. OECD, "Test No. 106: Adsorption -- Desorption Using a Batch Equilibrium Method," Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 1. Paris, France, 2000, doi: 10.1787/9789264069602-en.
176. H. H. Meyer "Zur Theorie der Alkoholnarkose". Arch. Exp. Pathol. Pharmacol., (1899).

177. C. E. Overton, "Studien über die Narkose zugleich ein Beitrag zur allgemeinen Pharmakologie", Gustav Fischer, Jena, Switzerland (1901).
178. A. C. Brown, T. R. Fraser, "On the Connection between Chemical Constitution and Physiological Action; with Special Reference to the Physiological Action of the Salts of the Ammonium Bases Derived from Strychnia, Brucia, Thebaia, Codeia, Morphia, and Nicotia" *J. Anat. Physiol.*, 2, 224–242 (1868).
179. J. Ferguson, Royal Society of London Proceedings Series B Biological Sciences, (1939).
180. "Recent Advances in QSAR Studies Methods and Applications", T. Puzyn, J. Leszczynski, Cronin, Eds., Springer (2010).
181. R. Todeschini, V. Consonni, "Handbook of Molecular Descriptors", Wiley, Weinheim (2000).