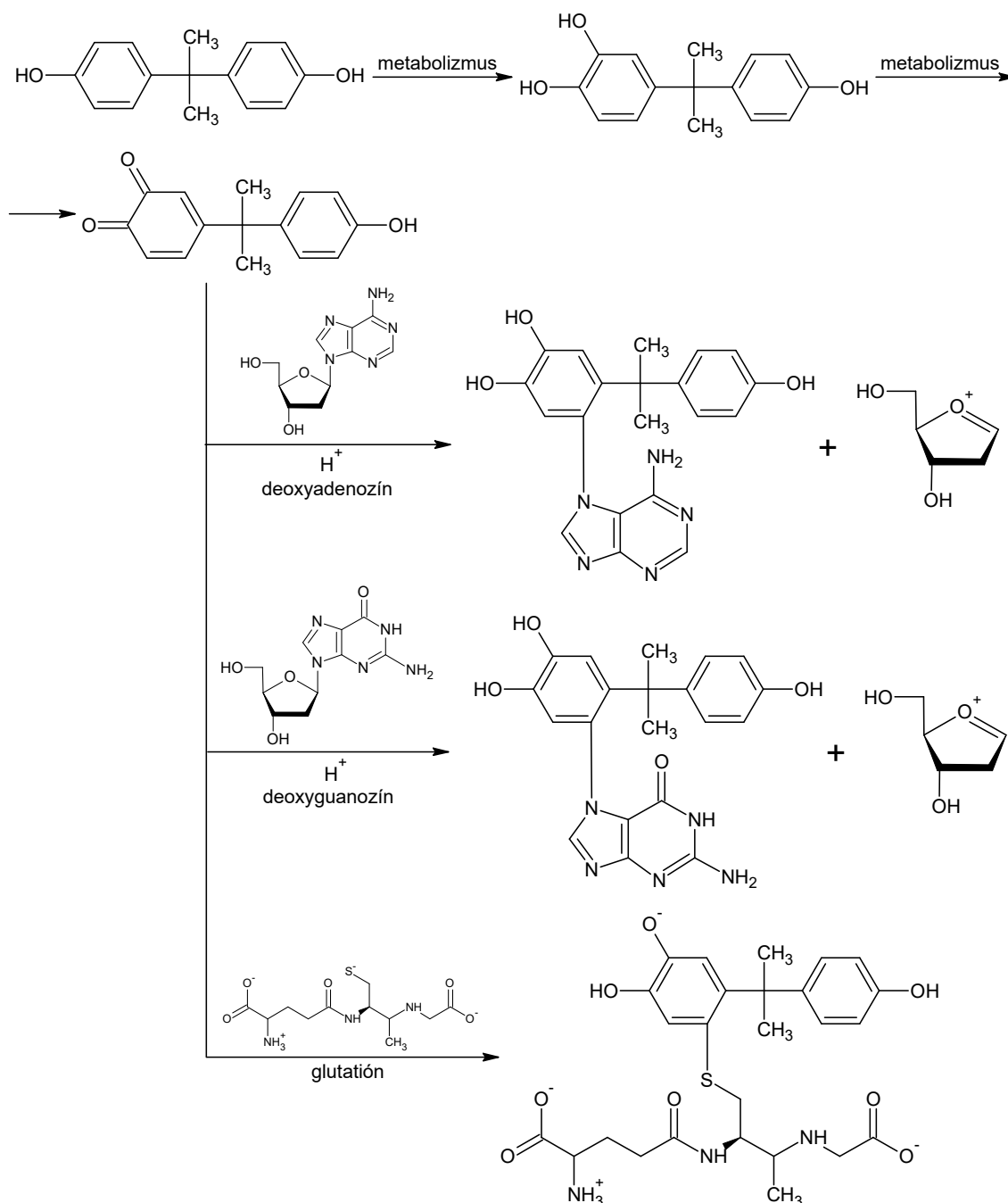


Karcinogénna aktivácia bisfenolu A (Carcinogenic activation of bisphenol A)



Monomér bisfenolu A (BPA) je dnes hojne využívaný k výrobe polymérov, epoxidových živíc a retardérov horenia. Nakoľko je dnes prítomný vo veľkom množstve výrobkov ako sú plastové obaly, vodovodné potrubia, mobilné telefóny, ale aj povrchové vrstvy na konzervách, či plechovkách, takmer každý ľudský jedinec má v moči aspoň nízku koncentráciu tohto xenobiotika alebo jeho metabolitov. BPA má rôzne nežiaduce účinky na organizmus. Potvrdená je jeho estrogénna aktivita, kedy v organizme vystupuje ako endokrinný disruptor (narúšač hormonálneho systému), narušuje reprodukčný

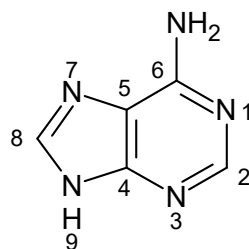
system, je neurotoxický, spôsobuje metabolické poruchy a v neposlednej rade sa u neho potvrdila aj genotoxicita. BPA je čisto antropogénneho pôvodu a jeho prítomnosť v organizme prispieva aj k zvýšeniu oxidačného stresu.

Po vstupe do organizmu je BPA najčastejšie oxidačne hydroxylovaný pomocou cytochrómu P450. Vzniká tu catecholový derivát 3-hydroxyBPA, ktorý sa ďalej oxiduje konkrétne cytochrómom P450 1B1 za vzniku svojej chinónovej formy. BPA-3,4-chinón (BPAQ) sa v organizme môže buďto priamo viazať na DNA alebo spôsobiť oxidačný stres. Študovaných bolo niekoľko desiatok aduktov s DNA. Najhlavnejšími sú však adukty s deoxyadenozínom a deoxyguanozínom. BPAQ sa viaže na tieto prednostne na dusík v polohe 7. Sú známe a možné aj adukty s dusíkom v polohe 3, nakoľko je tento dusík ďalším nukleofilným centrom. Takto vzniknuté adukty s DNA spôsobujú genotoxicitu metabolitov BPA a často spôsobujú začiatok rakovinového bujnenia. Navyše sa môžu takto vzniknuté produkty opäť oxidovať na svoju chinónovú formu.

BPAQ môže však reagovať aj s glutatiónom. Vo väčšine prípadov sa do tohto deja zapája enzým glutatio-S-transferáza, no vznik aduktov BPAQ s glutatiónom bol sledovaný aj v jeho neprítomnosti. Nakoľko BPA a jeho metabolity vyvolávajú v organizme oxidačný stres, adukt s glutatiónom takéto narušenie rovnováhy v organizme ešte viac podporí. Glutatión vo svojej pôvodnej forme pôsobí ako zhášač radikálových reakcií, no vo viazanej forme s BPAQ sa tento jeho efekt potláča.

Poznámka:

Pozície na adenosíne, podobne aj na guanosíne a na ich produktoch sa číslujú od dusíka, ktorý je na schéme vpravo hore. Pokračuje v smere k dusíku a dokončuje sa číslovanie celého šesťčlánkového kruhu. Následne dochádza k číslovaniu päťčlánkového kruhu od dusíka vo vrchnej časti k dusíku v časti spodnej.



Nakamura S., Tezuka Y., Ushiyama A., Kawashima Ch., Kitagawara Y., Takahashi K., Ohta S., Mashino T.: Ipso substitution of bisphenol A catalyzed by microsomal cytochrome P450 and enhancement of estrogenic activity. Toxicol Lett, 203, 2011, s. 92-95.

Kolšek K., Dolenc M.S., Mavri J.: Computational Study of the Reactivity of Bisphenol A-3,4-quinone with Deoxyadenosine and Glutathione. Chem Res Toxicol, 26, 2013, s. 106-111.

Kolšek K., Mavri J., Dolenc M.S.: Reactivity of bisphenol A-3,4-quinone with DNA. A quantum chemical study. Toxicol in Vitro, 26, 2012, s. 102-106.