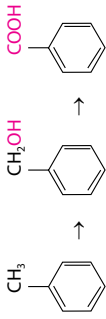

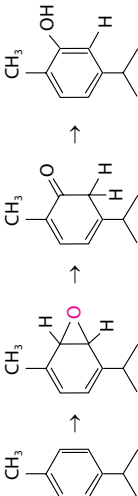

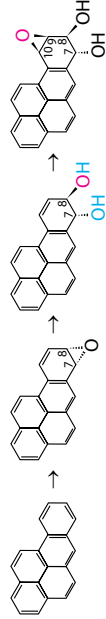
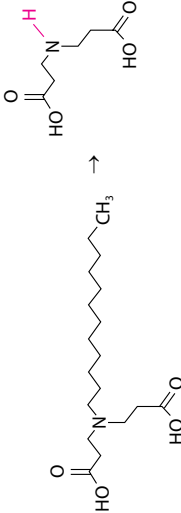
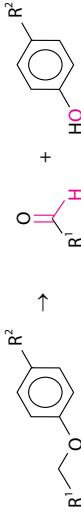
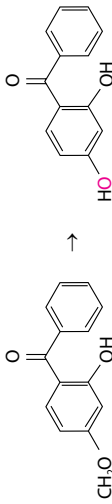
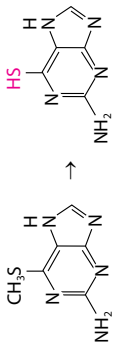
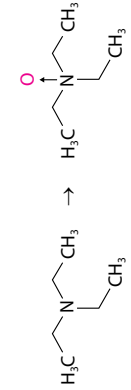
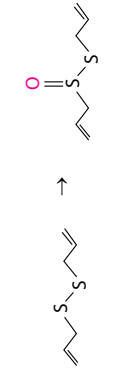
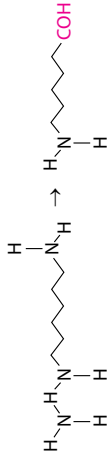
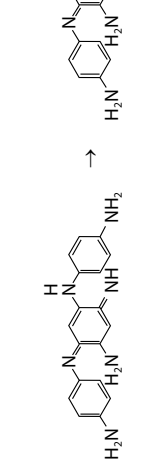
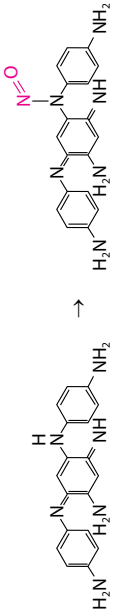
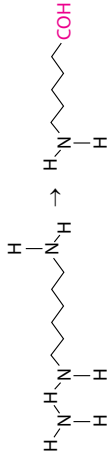
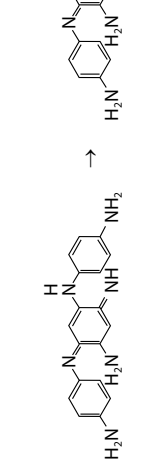


Tabela 4.5.

Typy, schematy i przykłady reakcji utlenienia ksenobiotyków zaliczanych do reakcji I fazy biotransformacji

Typ reakcji utlenienia	Ogólny schemat reakcji utlenienia	Przykład reakcji utlenienia
utlenianie bocznych alifatycznych łańcuchów węglowodorów	$R-CH_3 \rightarrow R-OH \rightarrow R-COOH$	
epoksydacja		
hydroksylacja węglowodorów aromatycznych		
utlenianie alkoholi i aldehydów	$R-CH_2OH \rightarrow R-C(=O)H \rightarrow R-COOH$	$CH_3-CH_2OH \rightarrow CH_3-C(=O)H \rightarrow CH_3-COOH$
N-dealkilacja	$R^1-NH-CH_2R^2 \rightarrow R^1-NH_2 + R^2-C(=O)H$	
O-dealkilacja		

S-dealkilacja	$R-S-CH_3 \rightarrow RSH + HCHO$	
N-oksydacja	$R^1-N(R^2)-R^3 \rightarrow R^1-N^+(R^2)(R^3)-O^-$	
S-oksydacja	$R^1-S(R^2) \rightarrow R^1-S(=O)(R^2)$	
oksydacyjna deaminacja	$R-NH_2 \rightarrow R-C(=O)H + NH_3$	
desulfatacja	$R^1-C(=S)-R^2 \rightarrow R^1-C(=O)-R^2$	
utlenianie amin aromatycznych	$R-NH_2 \rightarrow R-NH-OH \rightarrow R-N=O$	
utlenianie zwiazane z aminami		
desulfatacja pochodnych tiomocznika		

Czwarty przykład w tabeli 4.5 obejmuje utlenianie alkoholi i aldehydów (należy zauważyć, że uczestniczą tu enzymy niemikrosomalne). Alkohole to szczególnie ważna grupa ksenobiotyków w przemyśle kosmetycznym, przede wszystkim jako składniki perfum. Jednymi z najbardziej znanych w toksykologii reakcji utlenienia tego typu są następujące po sobie utlenienia – alkoholu etylowego do aldehydu octowego, a następnie aldehydu octowego do kwasu octowego. Alkohole pierwszorzędowe⁴¹ ulegają utlenieniu do aldehydów pod wpływem dehydrogenazy alkoholowej (ADH), która jest obecna w wątrobie, nerkach, płucach oraz innych tkankach. Koenzymem uczestniczącym w tej reakcji jest NAD lub jego fosforan(V). Powstały aldehyd octowy (odpowiedzialny za tzw. kaca) ulega dalszemu utlenieniu do bardzo dobrze rozpuszczalnego w wodzie (łatwo usuwalnego z moczem) kwasu octowego pod wpływem grupy enzymów pod nazwą „dehydrogenaza aldehydowa”.

Kolejnym typem przemian są reakcje oksydatywnej dealkilacji przy heteroatomie, co jest możliwe dzięki temu, że enzymy mikrosomalne są w stanie katalizować odłączenie grup alkilowych od atomów azotu, tlenu oraz siarki. W celu sprecyzowania, przy jakim heteroatomie zachodzi dealkilacja, stosuje się odpowiednie symbole heteroatomów, wyróżniając je kursywą, tj. *N*-, *O*-, *S*-dealkilacja. Przykładem może być *N*-dealkilacja oksydacyjna *N*-(2-karboksyetylo)-*N*-dodecylo-beta-alaniny pod wpływem jednej z izoform CYP-450. Substancja ta jest stosowana w preparatach kosmetycznych jako środek kondycjonujący włosy oraz czyszczący środek powierzchniowo czynny. Produktem reakcji jest kwas 3,3'-azanodiadyldipropionowy, który nie wykazuje właściwości toksycznych.

Z kolei przykładem *O*-dealkilacji może być biotransformacja oksybenzonu (2-hydroksy-4-metoksybenzofenon, HMB). Substancja ta znajduje się na liście substancji promieniochronnych (filtr UV-B) dozwolonych do stosowania z ograniczeniami w produktach kosmetycznych – dopuszczalne maksymalne stężenie w gotowym produkcie kosmetycznym to 6%. W badaniach eksperymentalnych na szczurach wykazano, że oksybenzon ulega *O*-demetylacji do 2,4-dihydroksybenzopenonu (DHB) pod wpływem izoenzymów cytochromu P-450.

Jeśli chodzi o *S*-dealkilację, to jest to usunięcie grupy alkilowej połączonej z atomem siarki. Cytochrom P-450 jest w stanie przeprowadzać takie reakcje w przypadku wielu sulfidów (tioeter), np. metylomerkaptanu czy 6-metylomerkaptopuryny. W produktach kosmetycznych trudno jednak o tiosulfidy z uwagi na ich zazwyczaj nieprzyjemny zapach. Według bazy CosIng (*Cosmetic Ingredient Database*) w produktach kosmetycznych nie można znaleźć sulfidów, które miałyby łańcuch węglowodorowy połączony z atomem siarki. Jedynie w USA 2-amino-6-metylomerkaptopuryna była kiedyś obecna jako jeden z wielu składników innowacyjnej kompozycji produk-

• • • • •
⁴¹ To znaczy alkohole zawierające grupę hydroksylową związaną z atomem węgla, który jest połączony z dwoma atomami wodoru oraz łańcuchem węglowodorowym (R), tj. R-CH₂-OH.

tów personalizowanych – patent w USA dotyczący preparatu na polepszenie jakości skóry głowy i włosów. Produktem S-demetylacji 2-amino-6-metylmerkaptopuryny jest 2-amino-merkaptopuryna.

Ciekawym przykładem reakcji utleniania ksenobiotyków jest także utlenianie przy heteroatomie, czyli przyłączanie atomu tlenu do heteroatomów takich jak azot czy siarka, tj. odpowiednio N-oksydacja i S-oksydacja.

N-oksydacja dotyczy zazwyczaj amin trzeciorzędowych⁴², które pod wpływem enzymów mikrosomalnych utleniają się do tlenków amin. Powstałe metabolity mają charakter silnych zasad i zazwyczaj odznaczają się wyższą toksycznością. Przykładem może być przemiana trietyloaminy (TEA) w N-tlenek trietyloaminy (TEAO). Trietyloamina jako składnik produktów kosmetycznych jest dozwolona do stosowania w ograniczonym stężeniu – jej dopuszczalne maksymalne stężenie w gotowym produkcie wynosi do 2,5% tylko dla preparatów niespłukiwanych. Stężenie TEA w produktach pozostających na skórze nie powinno przekraczać 5%. Ponadto TEA nie powinna być stosowana w preparatach, w których znajdują się substancje nitryzujące.

S-oksydacja dotyczy sulfidów (tioeterów) alifatycznych i heterocyklicznych do odpowiednich sulfotlenków i sulfonów pod wpływem enzymów mikrosomalnych oraz FMO. Powstające metabolity charakteryzują się zazwyczaj większą toksycznością od wyjściowych ksenobiotyków. Przykładem może być disulfid diallilowy (DADS), który może ulegać biotransformacji do tiosulfonianu diallilu (allicyna, DADSO). DADS ma zastosowanie w kompozycjach zapachowych perfum. S-oksydacja DADS do DADSO w ludzkiej wątrobie zachodzi pod wpływem izoenzymów FMO oraz enzymów mikrosomalnych, spośród których najważniejszą rolę odgrywa CYP2E1.

Kolejnym typem reakcji utleniania ksenobiotyków są reakcje związane z aminami – deaminacja oksydacyjna oraz utlenianie amin aromatycznych, tj. przyłączanie atomu tlenu do atomu azotu grupy aminowej. Tego typu reakcje w toksykologii kosmetyków są związane głównie ze składnikami farb do włosów z uwagi na powszechność występowania amin aromatycznych w tym typie produktów kosmetycznych.

Jeśli chodzi o deaminację oksydacyjną, to polega ona na utlenianiu niektórych amin do ketonów pod wpływem oksydazy aminowej lub niektórych amin alifatycznych do odpowiednich alkoholi, aldehydów lub ketonów pod wpływem monoaminooksydazy i diaminooksydazy. Przykładem może być 1,6-diaminoheksan stosowany jako substancja buforująca w niektórych produktach kosmetycznych, który może ulegać biotransformacji do 1-aminoheksanalu.

Drugi typ przemian dotyczy amin aromatycznych, w których do atomu azotu grupy aminowej dołączany jest tlen, mogą wówczas powstawać związki o charakterze hydroksyloamin oraz związków N-nitrozowych (NOC's, *N-nitroso compounds*).

• • • • •

⁴² To znaczy aminy, w których grupa aminowa jest związana z atomem węgla, który jest połączony z trzema łańcuchami węglowodorowymi (R_1 , R_2 i R_3), tj. $NH_2-CR_1R_2R_3$.

Związki te odznaczają się wysoką toksycznością względem wyjściowych amin i mogą działać zarówno methemoglobino-twórczo, jak i rakotwórczo. Jak już wcześniej wspomniano, przykładem ksenobiotyków ulegających tym przemianom i obecnych w kosmetykach mogą być aminy aromatyczne zawarte w farbach do włosów. Pierwszorzędowe, drugorzędowe i trzeciorzędowe aminy są składnikami wszystkich utleniających preparatów do farbowania włosów i są zwykle stosowane w stężeniach 0,1–3%. Wiele amin drugorzędowych zostało zidentyfikowanych w opinii europejskiego Komitetu Naukowego ds. Bezpieczeństwa Konsumentów (SCCS, *Scientific Committee On Consumer Safety*) z marca 2012 r. (SCCS/1458/11) jako podatne do tworzenia NOC's w postaci *N*-nitrozoamin. Związki te mogą powstawać podczas procesu farbowania włosów, a ich zawartość jest ograniczona do < 50 ppb. Jednakże w opinii SCCS nie uznano, że nitrozowanie amin może nastąpić po procesie farbowania włosów, który nie kończy się po 30 minutach od nałożenia farby na włosy, ale może trwać nawet do 24 godzin. Powstające w tym procesie związki pośrednie mają niską masę cząsteczkową i charakteryzują się lipofilowością, dając w ten sposób możliwość znacznej penetracji przez włosy i skórę głowy. Nie wiadomo, jak długo te związki pośrednie pozostają na włosach lub skórze, ale ponieważ są to aminy drugorzędowe, to mogą one tworzyć NOC's. W tabeli 4.5 przedstawiono przykład ukazujący nitrozowanie związku pośredniego (trimeru) powstającego podczas farbowania włosów w wyniku kaskady przemian z *p*-fenylenodiaminy (PPD) podczas farbowania włosów.

Ostatnim przykładem utleniania ksenobiotyków przedstawionym w tabeli 4.5 są reakcje desulfatacji (dawnej desulfuracja), czyli usunięcia atomu siarki poprzez zastąpienie go atomem tlenu. Tego typu przemiany są charakterystyczne w toksykologii w szczególności w przypadku leków będących pochodnymi tiomocznika (np. tiopental) oraz insektycydów będących pochodnymi kwasu tiofosforowego(V) (np. metyloparation). W produktach kosmetycznych można znaleźć np. tiomocznik, który może być (hipotetycznie) biotransformowany do mocznika.

Reakcje I fazy – redukcja ksenobiotyków

Z chemicznego punktu widzenia termin **redukcja**⁴³ oznacza utratę elektronów, a więc atom danego pierwiastka ulegający temu procesowi zmniejszy swój stopień utlenienia. Redukcja ksenobiotyków w ustroju zachodzi rzadziej niż proces utlenienia. Można wręcz stwierdzić, że w porównaniu z utlenianiem redukcja odgrywa w biotransformacji ksenobiotyków tylko podrzędną rolę. Zazwyczaj dochodzi do redukcji aldehydów, związków azowych, nitrowych lub może zachodzić dehalogenacja. W tabeli 4.6 przedstawiono typy, schematy i przykłady reakcji redukcji ksenobiotyków zaliczanych do reakcji I fazy biotransformacji.

• • • • •

⁴³ Często w biochemii reakcje redukcji opisuje się jako reakcje, w których dochodzi do przyłączenia atomów wodoru.