



Den sorte bjørn har en masse brunt fedtvæv, der kan producere varme uden muskelbevægelse. Det benytter den hvert år, når den går i hi.

Universalmidlet DNP

DNP, 2,4-dinitrophenol, har mange facetter og har været brugt som sprængstof, madfarve, slankemiddel, lægemiddel og er stadig bodybuilders drøm....

Af Thomas Kruse, Novo Nordisk A/S

Stillingskrigen omkring Stalingrad i 1942-43 bød soldaterne på ekstrem kulde, og samtidig var det ikke tilrådeligt at bevæge sig for meget. På den russiske side af fronten uddelte man nogle mirakuløse "DNP"-piller til soldaterne. Pillerne betød, at soldaterne opnåede en bedre evne til at holde sig varme end de tyske soldater, der frøs ihjel i stort omfang.

Men hvad er DNP? Og hvilken historie knytter der sig ellers til dette yderst forkætrede stof?

ATP eller varme

Energien, der skal holde vores krop i gang, stammer fra maden. Men kroppen bruger ikke energien i samme takt, som vi spiser. Ultimativt bruger vores muskler ATP som den direkte energikilde. Men lageret af ATP er lille. Langt den største del af energien er lagret som fedt eller glykogen i kroppen og må løbende omdannes til ATP.

Omdannelsen er kompleks og involverer mange mellemprodukter. En "mellemstation" for energien er helt speciel, idet den ikke involverer kemiske bindinger. Det er en protongradient,

der dannes henover mitokondrie-membranen af elektrontransportkæden. Mitokondriet pumper konstant protoner ud i cytosol, og protonerne løber så tilbage ind i mitokondriet gennem det membranbundne enzym ATP synthase, der opbygger ATP. Mitokondrie-membranen skal være helt tæt over for protoner – ellers vil pH-forskellen udslettes og energien ender som varme. Brunt fedtvæv er som det eneste væv i stand til at styre denne proces vha. et "afkobler-protein" (UCP), der sidder i membranen og laver kontrolleret "utæthed".

DNP giver varme

DNP virker som "kemisk afkobler". Stoffet sætter sig i membranen og fænger protoner hen over den – så pH-gradienten nedslides, og der dannes varme. I praksis betyder det, at hvilestofskiftet øges i takt med, at man indtager DNP. I princippet kan ethvert stof med en passende pKa udføre denne funktion. Men det er dog kun en håndfuld stoffer, der er kendt som gode afkoblere. Måske skyldes det, at en god kemisk afkobler skal fungere katalytisk, så den både i ladet og uladet tilstand kan være opløst i membranens lipid-del – samtidig med at den skal have en vis vandopløselighed. Meget tyder på, at kemiske af-

innovating routine analysis

The new **Thermo Scientific TRACE 1300 Series GC** is the first and only gas chromatograph featuring **user-exchangeable miniaturized, instant connect injectors and detectors** that redefine usability in routine and high-throughput laboratories. This modular design provides instant accessibility to injectors and detectors, eliminating maintenance downtime and enabling the user to quickly tailor instrument capability to specific applications and daily workload. Experience the ground-breaking performance and productivity delivered by the TRACE™ 1300 Series GC system.

redefining GC usability

• see the best choice in gas chromatography at • thermoscientific.com/trace1300



TRACE 1300 Series GC

Powerful breakthroughs for routine applications

- Modular, instant connect detectors and injectors
- Easy method implementation
- Unparalleled injector robustness
- Exceptional detector sensitivity
- Chromeleon™ CDS instrument control



Example of instant connect module installation by user



With its intelligent features and operational simplicity, Chromeleon 7 is simply intelligent



Thermo Scientific columns and consumables provide quality and productivity to your new GC

Thermo
SCIENTIFIC



Hvem vil ikke gerne tabe sig hurtigt inden bikinisæsonen? Ja det vil de fleste, og det faktum betød, at salget af vidundermidlet DNP eksploderede i 1930'erne.

koblere skal være gode til at fordele den ladning, der opstår, når de afleverer en proton, således at de fortsat kan holde sig opløst i membranen. Og så skal de være optimeret til at transportere protoner og ikke f.eks. natriumioner. Det kræver nogle balancer i fysisk-kemiske egenskaber, der ikke er forstået til bunds. Det har vist sig, at dosis-respons-kurvens stejlhed ikke er ens for forskellige kemiske afkoblere. DNP har desværre en meget stejl kurve. Det kan muligvis forklares ved, at støkiometrien i proton-transporten involverer dimert DNP.

DNP har mange facetter

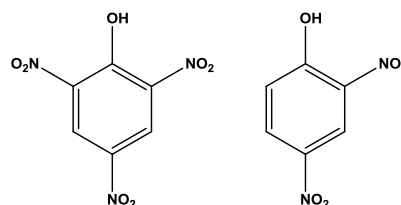
Virkningen af DNP og den beslægtede forbindelse dinitronaphthol blev opdaget mange år før, man forstod mekanismen. Disse stærkt farvede forbindelser findes i stenkultstjære, og man så, at de var gode til at give makaroni en appetitlig gul farve, som tillod, at man kunne spare på æggeblommerne. Efter at man havde spist det i stor stil i flere år, fik man den ide at prøve, om stoffet havde nogle skadevirkninger. To franske forskere doserede det i 1885 til hunde og kunne konstatere, at dyrenes forbrænding steg, så de nærmest kogte med en kropstemperatur på 44 grader inden de (endelig!) døde. De toksikologiske forsøg noterede også meget tidlig dødsstivhed (rigor mortis), som vi i dag ved opstår pga. mangel på ATP i musklerne.

Bomber og vægttab

Næste gang DNP dukker op på lystavlen er under 1. Verdenskrig, hvor en blanding af DNP og pikrinsyre er franskmændenes foretrukne sprængstof i granater. De andre krigsførende lande brugte TNT. Franskmændenes blanding var farlig, da pikrinsyre danner meget eksplosive og stødfølsomme salte med kobber fra granathylstrene. Et andet problem var, at fabriksarbejderne i ammunitionsfabrikkerne tabte sig i vægt.

Formodentlig inspireret af disse historier laver Cutting og

Tainter i 1933 et afgørende klinisk forsøg, der viser, at doser af 3-5 mg/kg DNP hæver menneskers energiforbrug med 40% og inducerer betragtelige vægttab. I løbet af ganske kort tid eksploderer salget i form af håndkøbsmedicin under mange handelsnavne, og man estimerer, at mere end 100.000 overvægtige mennesker i løbet af kort tid selvbehandler sig til vægttab.



Strukturelt er der tale om meget simple strukturer – både 2,4-dinitrophenol og pikrinsyre er ganske enkelt nitreret phenol.

DNP føder FDA

Efter 15 måneder på markedet viser det sig, at metoden ikke er sikker. Forskellen mellem effektiv og toksisk dosis er kun 1.7 fold, og overdosis leder til flere dødsfald. Hvem vil ikke gerne tabe sig hurtigt inden bikinisæsonen?

En anden bivirkning er grå stær hos kvinder. Denne bivirkning er næppe relateret til afkobler-effekten, idet TNT-katarakt er velkendt fra bl.a. arbejdsmiljøstudier blandt danske ammunitionsarbejdere, og det med DNP nærtbeslægtede TNT (trinitrotoluen) er ikke en kemisk afkobler.

Problemerne med DNP fører til oprettelsen af FDA – den amerikanske sundhedsstyrelse, der nedlægger forbud mod salg af DNP.

DNP sender læge i fængsel

Hermed kunne man tro, at historien endte, men i 1980'erne opretter en læge fra Texas, Nicholas Bachynsky, en hel kæde af

■ **Brunt fedt**

Mange dyrearter har brunt fedtvæv. Det har den særlige egenskab, at det kan producere varme uden muskelbevægelse. Dyr, der går i hi, har god brug for det og overlever ved at holde sig helt i ro, samtidig med at kroppen producerer netop den nødvendige varme for at overleve. Underligt nok kan mennesker dø af kulde, selvom de har rigelige mængder "brændsel" i form af fedt. Det skyldes, at voksne mennesker mangler brunt fedtvæv. For ganske nylig har man dog fundet ud af, at vi bl.a. mellem skulderbladene har mindre ansamlinger af brunt fedt. Det er muligt, at almindeligt "hvidt" fedtvæv farmakologisk kan omdannes til brunt. Det giver håb blandt fedmeforskere - eller måske håb for os i de kolde nordlige lande - tænk om man kunne holde varmen med 5 grader koldere indetemperatur og samtidig forbrænde overflødig fedt, mens man sidder foran fjernsynet....

vægttabsklinikker, hvor han behandler mindst 14.000 patienter til vægttab med DNP – under navnet "Mitcal". Med en behandlingspris på 1300 \$ giver det en omsætning på omkring 150 mio. kr., som Bachynsky indkasserer, inden FDA opdager, hvad der foregår. Bachynsky idømmes 121 måneders fængsel. I fængslet deler han celle med en bodybuilder, som lytter begejstret til hans budskab og senere introducerer DNP til det illegale bodybuildermiljø. Her er det stadig populært til at fjerne de sidste fedtresten fra kroppen inden konkurrencer. En

af stoffets ulemper er, at det farver sved og hud gult, men det findes der også råd for i de kredse – sorte T-shirts og mindre selvbruner. Dødsfald med DNP forekommer faktisk stadig, især ved overdosering og blandingsmisbrug.

Historien gentager sig

Efter knap 8 års fængsel løslades Bachynsky i 1997, og man skulle tro, at han havde fået nok af DNP. Men nej. Han opretter nu en imponerende institution i de italienske alper ved navn Villa Preziosa med sigte på rige patienter. Essensen i de behandlinger, der tilbydes her er fortsat.... DNP! Men nu er fokus ikke vægttab, men at fremkalde hypertermi – altså høj feber - under kontrollerede betingelser. Dette antages at dræbe kræftceller og kurere Lyme-disease, der er fremkaldt af borelia-bakterien, som overføres af skovflåter. Prisen er 35.000 \$ pr. behandling. Hvor god denne behandling er vides ikke, men den er ikke godkendt af myndighederne i Italien, der i forbindelse med undersøgelser af fire mistænkelige dødsfald bliver klar over Bachynskys forhistorie. I 2004 udleveres han til USA, hvor han fortsat sidder fængslet med en 167 måneders dom. Seneste appel blev afvist i 2011.

Herefter er den væsentligste fornuftige brug af DNP nok som biokemisk redskab til studiet af mitokondriens funktion. Man kan fortsat ikke helt udelukke, at princippet i at bruge kemisk afkobling til vægttab kan anvendes terapeutisk, men DNP er givetvis ikke det rette stof til formålet.

E-mail – Thomas Kruse: tkha@novonordisk.com

20.-23. november mødes en samlet branche for rent vand, afløb og spildevand

Print dit gratis adgangskort på vandtek.dk

UDSTILLING • KONFERENCER • OPLEVELSER • NYHEDER • INSPIRATION

VandTek

vandtek.dk

Åbningstider:

Tirsdag kl. 10.00 - 16.30

Onsdag kl. 10.00 - 16.30

Torsdag kl. 10.00 - 18.00

Fredag kl. 10.00 - 15.00

Odense Congress Center · 20. - 23. november 2012

Arrangører i samarbejde med MCH Messecenter Herning:

