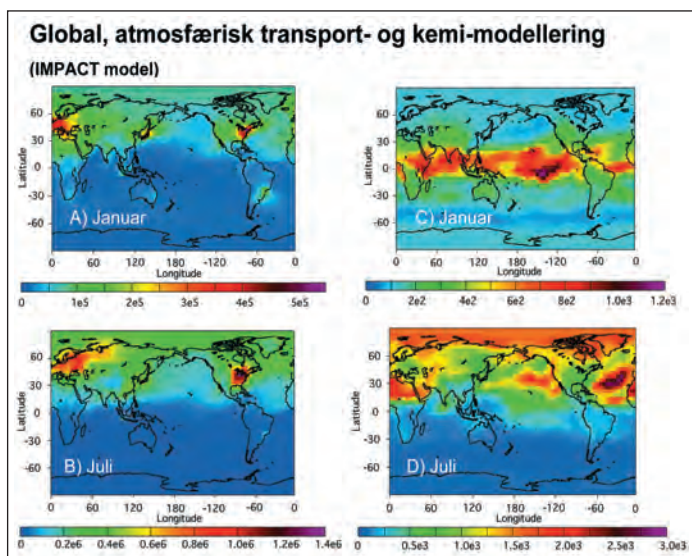
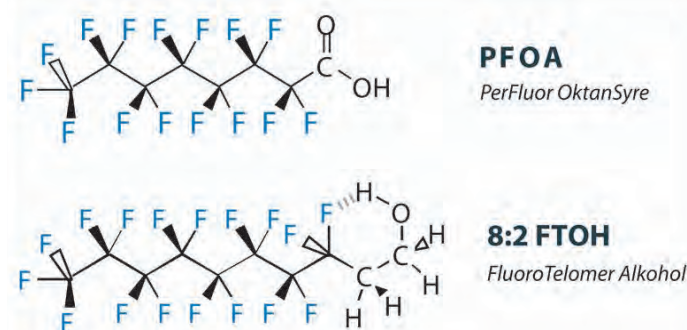




Figur 4. Resultater fra en 3D global transport- og atmosfærekemisk-model, IMPACT (University of Michigan). Vi antog en årlig global udledning af 1000 tons 8:2 FTOH. Panelerne A og B viser den totale koncentration af 8:2 FTOH og relaterede nedbrydningsprodukter (molekyler pr. cm^3) i 50 meters højde. Panelerne C og D viser koncentrationen af PFOA (molekyler pr. cm^3) i 50 meters højde. Bemærk at koncentrationsskalaerne varierer.

parametre, som man eksperimentelt havde fundet. Resultaterne fra en af computermodellerne ses i figur 4. Resultaterne af denne undersøgelse er publiceret i det videnskabelige tidsskrift *Environmental Science and Technology (ES&T)* i 2006. Artiklen kom også på forsiden og blev en af de 10 mest citerede ES&T-artikler i 2006. Beregningerne viste, at man på baggrund af den atmosfæriske nedbrydning af 8:2 FTOH kan forvente at finde PFOA overalt i miljøet i den nordlige hemisfære og i mængder svarende til 3-6% af FTOH-emissionerne. Disse mængder er også af den korrekte størrelsesorden ift. de koncentrationer, man finder i de arktiske områder.



To industrielt betydningsfulde fluorerede forbindelser.

Overalt i det moderne samfund kan man finde store mængder af forbrugsprodukter, der er fremstillet med per- og/eller poly-fluorerede forbindelser. Resultaterne af undersøgelserne ovenfor er derfor af betydning for den almindelige befolknings dagligdag og sundhed og kan også tænkes at have omfattende konsekvenser for bæredygtigheden af industriel praksis, der forårsager udledning af FTOHs.

E-mail-adresser

Ole John Nielsen: ojn@kiku.dk

Mads Peter Sulbæk Andersen: mads@sulbaek.dk

Referencer

1. Stock et al., *Environ. Sci. Technol.*, 2004, 38, 991-996

Indoler fra kål gør det

»Seks om dagen« er et af nutidens mantraer, der fortæller, at det er sundt at spise frugt og grønt. Der er mange aspekter i dette emne, bl.a. hvilke sygdomme kan påvirkes, hvilke grøntsager virker forebyggende, hvilke behandler, og hvad er egentlig de aktive stoffer og deres virkemekanisme

Af cand.scient. Hanne Mørkeberg, Institut for Natur, Systemer og Modeller, Roskilde Universitets Center

Indoler dannes ved forberedelse af bl.a. kål i forbindelse med madlavning, og indtagelse af kålen spiller en central rolle i forebyggelsen af en række kræftformer. Virkningsmekanismen er endnu ikke helt fastlagt, men forskning viser, at indoler regulerer cytochrom P-450-enzymssystemet og reducerer celle-proliferationen i forskellige celletyper. Cytochrom P-450-enzymssystemet hjælper til med at omdanne indtaget af toksiner til harmløse forbindelser. Inden for biologisk forskning har fokus været rettet mod 3-(hydroxymethyl)-indol, men der findes også andre indoler i kålgrøntsager. For at kunne undersøge disse indoler skal de først syntetiseres.

IARC (International Agency of Research on Cancer) konkluderede i 2004, at der er mangler i informationer om korsblomstrede grøntsagers, herunder isothiocyانات og indolers kræftforebyggende egenskaber [1]. Familien af korsblomstrede grøntsager tæller broccoli, rosenkål, hvidkål, rødkål, blomkål og en række andre kål, som alle er almindelige grøntsager her i Danmark. De interessante forbindelser i korsblomstrede grøntsager er indoler og isothiocyانات og dannes ud fra gruppen af forbindelser kaldet glucosinolater. Indolerne fra korsblomstrede grøntsager er 3-(hydroxymethyl)-indol (I3C) og 3-(hydroxymethyl)-1-methoxyindol (NI3C) (figur 1).

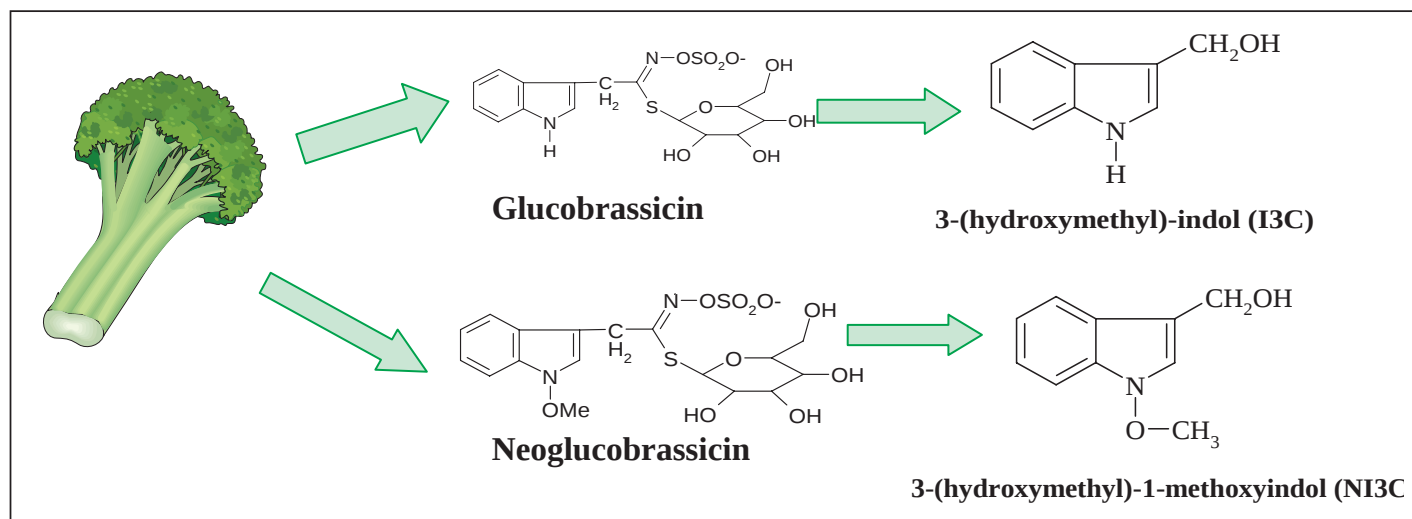
Dannelse af indoler

I3C og NI3C findes ikke i den levende plante, men de dannes, når planteceller beskadiges, som når grøntsager forberedes i forbindelse med madlavning. I3C og NI3C findes normalt som

Faktaboks 1

Alle glucosinolater har et grundskelet, der indeholder en thioglucose-gruppe, en sulfoneret oxim og en sidekæde. Sidekæden kan være alkyl, alkenyl, alkylthioalkylhydroxyalkyl eller indolylmethyl.

Enzymet myrosinase (β -thioglucoside glucohydrolase) klipper glucose-gruppen af glucosinolaterne ved tilstedeværelse af vand. Det resterende molekyle bliver herefter omdannet til en thiocyanat, isothiocyانات eller nitril. Det er ud fra thiocyanater og isothiocyانات, der bliver dannet en carbonium-ion, som herefter omdannes til indoler.



Figur 1. Dannelse af 3-(hydroxymethyl)-indol (I3C) og 3-(hydroxymethyl)-1-methoxyindol (NI3C) ud fra f.eks. broccoli.

glucosinolater. Når plantecellerne beskadiges frigives enzymet myrosinase, og glucosinolaterne nedbrydes (faktaboks 1). Hermed dannes I3C og NI3C (figur 1). I den levende plante er indolerne en del af plantens naturlige forsvarsværk, da de virker som naturlige pesticider mod skadedyr.

Faktaboks 2

Laboratoriet for Molekylære Mekanismer for Kost Komponenter er en del af Institut for Natur, Systemer og Modeller på Roskilde Universitetscenters forskning inden for Eukaryot Cellebiologi (www.ruc.dk/nsm).

Laboratoriet fokuserer på at forstå de molekylære og cellulære mekanismer for en række fødevarerkomponenters potentielle sundhedsfremmende effekt. Effekten af indoler og resveratrol (fra rødvin) er i fokus.

Forskning

De første kræftforebyggende studier med indoler på forsøgsdyr blev udført med I3C i 1978. Disse forsøg [2] viste, at I3C hæmmede udviklingen af mavekræft og brystkræft i mus. En lang række af dyreforsøg har senere givet de samme resultater for en række andre kræftformer [1]. Denne effekt kan skyldes en ændret omdannelse af kræftfremkaldende stoffer via cytochrom P-450-enzymene. Indtagelse af både I3C og NI3C øger mængderne af cytochrom P450-1A1 [3]. Siden 1998 har det været kendt, at I3C hæmmer proliferationen af tyktarms-, bryst- og prostatakrcæftceller [4,5,6], og i 2005 blev det første gang vist, at NI3C reducerer tyktarmskræftcellers vækst [6]. Effekten af NI3C er indtil nu kun blevet undersøgt i tyktarmskræftcel-

ler, men den væksthæmmende effekt viste sig at være 10 gange kraftigere end for I3C.

Som det fremgår, er I3C's biologiske effekter blevet undersøgt i stort omfang, mens NI3C er undersøgt i mindre grad, idet NI3C ikke kan købes kommercielt, men skal syntetiseres. Syntesen af NI3C, der har givet højest udbytte i laboratoriet, blev gennemført i tre trin. Først syntetiseredes 1-methoxyindol ud fra enten 2-nitrotoluen eller indolin. Andet trin var omdannelsen af 1-methoxyindol til 1-methoxyindol-3-carbaldehyd, og endeligt blev forbindelsen reduceret til 3-(hydroxymethyl)-1-methoxyindol (figur 2).

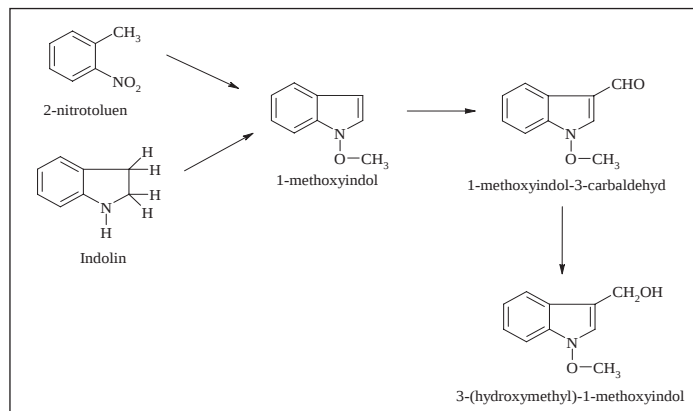
Tidlige undersøgelser har vist, at I3C kun er biologisk aktivt, når det kommer i forbindelse med det sure miljø i mavesækken, hvor pH-værdien ca. er 2. Det har vist sig, at I3C omdannes til en række dimere og trimere forbindelser i mavesækken [[7,8,9], og en tilsvarende omdannelse forventes at finde sted for NI3C.

Faktaboks 3

Grøntsager fra *Brassica*-familien bidrager mest til vores indtag af glucosinolater. Der er fundet seks forskellige indolyl-glucosinolater, hvor indolylmethyl (GB) og 1-methoxy-3-indolylmethyl (neoGB) er dem, der forekommer oftest.

Forskning med NI3C

Vore undersøgelser har vist, at NI3C i et modelsystem for maven omdannes til en række dimere og trimere produkter, som identificeres, vha. LC-MS og LC-MS². Disse undersøgelser er endnu ikke afsluttet. Disse di- og trimere forbindelser bør derfor være i fokus i fremtidig forskning. Således har det vist sig for en dimer af I3C (DIM), at denne forbindelse standser cellecycklus i bryst- og prostatakrcæftceller, og effekten af DIM er kraftigere end I3C [4,5,10].



Figur 2. Syntese af 3-(hydroxymethyl)-1-methoxyindol (NI3C).

SKANLAB

MM 301 Svingmølle

Retsch
Reproducerbar formaling
og kornstørrelsesanalyse



Velegnet til
nedbrydning
af biologiske
celler i f.m.
DNA/RNA
undersøgelser.

Tlf. 47 38 10 14 www.skanlab.com

Da den biologiske effekt af NI3C er relativt ukendt, har vi undersøgt fordelingen af NI3C i rotter. Det er interessant at se fordelingen *in vivo*, for her kan man få indblik i, hvor forbindelsen eventuelt vil have en virkning, når vi indtager den. Efter at rotterne har modtaget en tritiummærket NI3C, er fordelingen af forbindelsen blevet fulgt over tid. Denne undersøgelse viste, at NI3C hovedsageligt genfindes i leveren, maveindhold, nyrer, indhold i tarm og i blæren. Dette viser, at der sker en optagelse af NI3C, selvom det ikke kan afgøres, hvilke omdannelsesprodukter det er, der optages. Dette vil være spændende at få klarlagt. Optagelsesforsøgene med NI3C blev foretaget i samarbejde med Novo Nordisk i Måløv, hvor også den tritiummærkede NI3C blev fremstillet.

Faktaboks 4

Mængden af indolylglucosinolater i broccoli varierer meget afhængig af sort og dyrkningsforhold [11].

Glucobrassicin (I3C)	3,3-10,6 mmol/g tørstof
Neoglucobrassicin (NI3C)	3,3-21,7 mmol/g tørstof
4-hydroxyglucobrassicin	op til 0,09 mmol/g tørstof
4-methoxyglucobrassicin	0,13-0,87 mmol/g tørstof

I Laboratoriet for Molekylære Mekanismer for Kost Komponenter (Roskilde Universitetscenter) er det netop lykkedes at syntetisere 3-(hydroxymethyl)-4-methoxyindol, som er en tredje indol, der dannes i kålgrøntsager. Denne indol forventes også at hæmme væksten af forskellige typer kræftceller, og hvilke det drejer sig om skal undersøges nærmere.

E-mail-adresse
Hanne Mørkeberg:hamo@ruc.dk

Referencer

1. IARC. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Cruciferous Vegetables, Isothiocyanates and Indoles. Lyon: IARC Press, 2004.
2. Wattenberg, L. W. and W. D. Loub. »Inhibition of polycyclic aromatic hydrocarbon-induced neoplasia by naturally occurring indoles«. Cancer Research 38 (1978): 1410-13.
3. Stephensen, P. U., Bonnesen, C., Schaldach, C., Andersen, O., Bjeldanes, L. F., and Vang, O. N-methoxyindole-3-carbinol is a more efficient inducer of cytochrome P-450 1A1 in cultured cells than indole-3-carbinol. Nutrition and Cancer 36[1], 112-21. 2000.
4. Garikapaty, V. P. S., Ashok, B. T., Tadi, K., Mittelman, A., and Tiwari, R. K. Synthetic dimmer of indole-3-carbinol: Second generation diet derived anti-cancer agent in hormone sensitive prostate cancer. The Prostate 66, 453-62. 2005.
5. Garikapaty, V. P. S., Ashok, B. T., Tadi, K., Mittelman, A., and Tiwari, R. K. 3,3'-diindolylmethane down regulates pro-survival pathway in hormone independent prostate cancer. Biochemical and biophysical research communications 340, 718-25. 2006.
6. Neave, A. S., Sarup, S. M., Seidelin, M., Duus, F., and Vang, O. Characterization of the N-methoxyindole-3-carbinol (NI3C)-induced cell cycle arrest in human colon cancer cell lines. Toxicological sciences 83[1], 126-35. 2005.
7. Grose, K. R. and Bjeldanes, L. F. Oligomerization of indole-3-carbinol in aqueous acid. Chemical Research in Toxicology 5, 188-93. 1992.
8. Anderton M. J., Manson, M. M., Verscoyle, R. D., Gescher, A., Lamb, J. H., Farmer, P. B., Steward, W. P., and Williams, M. L. Pharmacokinetics and tissue disposition of indole-3-carbinol and its acid condensation products after oral administration to mice. Clinical cancer research 10, 5233-41. 2004.
9. Stresser, D. M., Williams, D. E., Griffin, D. A., and Bailey, G. S. Mechanisms of tumor modulation by indole-3-carbinol. Disposition and excretion in male Fischer 344 rats. Drug metabolism and disposition 23[9], 965-75. 1995.
10. Hong, C., Kim, H.-A., Firestone, G. L., and Bjeldanes L.F. 3,3'-diindolylmethane (DIM) induces a G₁ cell cycle arrest in human breast cancer cells that is accompanied by Sp1-mediated activation of p21^{WAF1/CIP1} expression. Carcinogenesis 23[8], 1297-305. 2002.
11. Vang, O., Frandsen, H., Hansen, K. T., Sorensen, J. N., Sorensen, H., and Andersen, O. Biochemical effects of dietary intakes of different broccoli samples. I. Differential modulation of cytochrome P-450 activities in rat liver, kidney, and colon. Metabolism 50[10], 1123-29. 2001.

Når mælk bliver giftig...

Komælk kan indeholde giftstoffer fra koens føde. Det var årsagen til en katastrofal epidemi af uforklarlige dødsfald i 1700- og 1800-tallets USA. Men også ammende kvinder kan overføre kemikalier fra f.eks. arbejdsmiljø og forbrugerprodukter til barnet gennem modermælken

Af Karin Sorig Hougaard, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø

Det var et sorgens år for den 8-årige Abraham Lincoln, Amerikas kommende præsident. I 1818 mistede han først sin mor, og kort tid efter døde også en onkel og en tante. Abraham delte sorgen med mange andre amerikanere denne sensommer - årstiden, hvor familier blev udryddet, landsbyer næsten



Figur 1. Nancy Hanks døde i 1818 af mælkesyge, og er sygdommens berømteste offer, men hun var bestemt ikke den eneste. I Dubois County, Indiana, var mælkesyge skyld i mere end halvdelen af alle dødsfald tidligt i det 19. århundrede. Og på Ritchie-familiens website står om Eli Ritchie: »described by those who knew him as a tall and strong man, squarely built with broad houlders....was found dead at a camp in the Nantahala mountains where he had gone to look after his cattle. It was believed that he died of milk-sickness« ([2] <http://freepages.genealogy.rootsweb.com/~hemlockhill/Ritchie.htm>) (Ill. venligst udlånt af Lincoln Boyhood National Memorial, Indiana, US National Park Service)