

# Kemi for tiden

## Hvad er kemien bag østrogenlignende forbindelser?

Det svirrer i dagspressen med navne og begreber, der kædes sammen: østrogenlignende forbindelser, forringet sædkvalitet, plastblødgørere, nonylphenoler, pesticider, kønsskifte hos krybdyr og snegle. Er vi alle sammen ved at blive hermafroditter? Her er tale om et komplekst spørgsmål, som kræver sammentænkning mellem forskellige discipliner, medicin, kemi, biologi. Nedenfor ridses nogle af grundelementerne op.

### Østrogener

De naturligt forekommende kvindelige kønshormoner er østradiol, østriol og østron, samlet kaldet østrogener. Hormoner virker ved at de bindes til receptorer (se f.eks. Smertekemi<sup>1</sup>). Når denne binding sker på den rigtige måde f.eks. i form af østron eller østradiol (Fig. 1), udløses et respons. Receptoren stiller store krav til rumlige opbygning hos forbindelsen, der bindes. Når vi kan sige det skyldes det bl.a. at kolesterol og testosteron (det mandlige kønshormon) (Fig.1) ikke bindes på trods af at de også tilhører gruppen af forbindelser med samme steroidkulfostofskelet (Fig.2). Omvendt kan der godt være mindre forskelle. Østron bindes svagere en østradiol. Østron har en karbonyl-gruppe (C=O) i stedet for en CHOH gruppe på kulstof C-17.

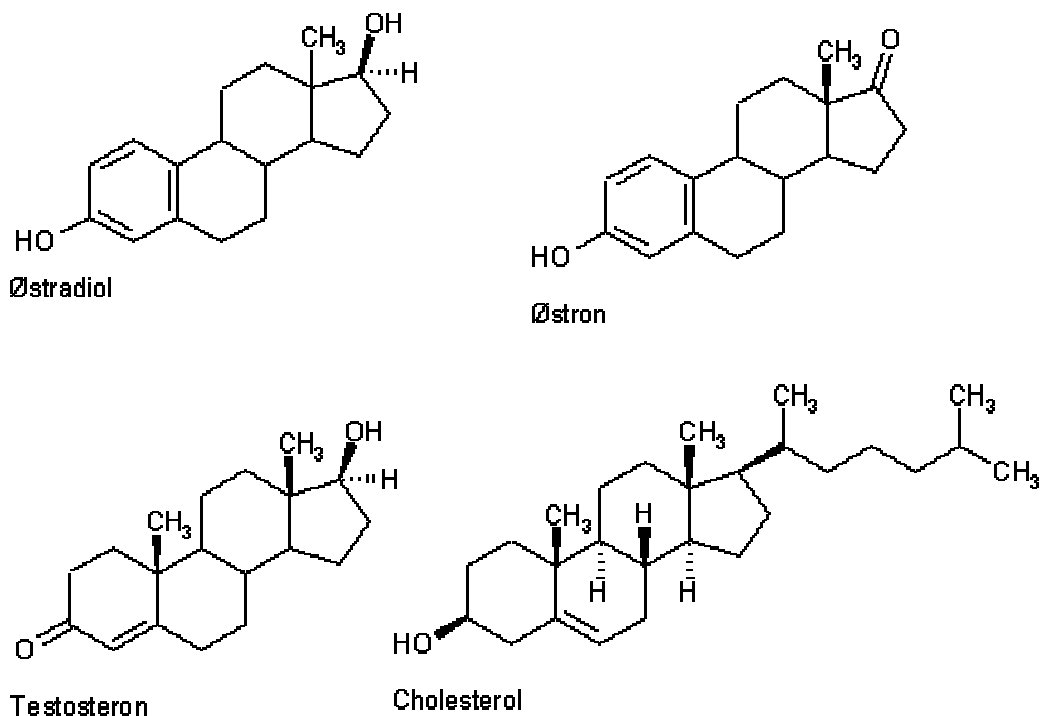


Fig 1.

### Østrogenlignende

Hvornår blev man først opmærksom på at østrogenlignende forbindelser kunne være farlige? Allerede i 1982 viste en undersøgelse, at drenge født af kvinder, der havde været behandlet med stoffet DES (diethylstilbestrol) (Fig.3), havde lave sædtal som voksne.<sup>2</sup> Forbindelsen DES er østrogenlignende og blev givet til 5 mill. kvinder for at forhindre for tidlig fødsel. DES har også været anvendt som væksthormon i kvægbruget.<sup>3</sup>

### Plastblødgørere

Plastblødgørere har været stærkt fremme i debatten. De anvendes i en række plasttyper, mest polyvinylchlorid (PVC) men også i andre (det er lidt svært at sige præcis hvilke, da dette sjældent eller aldrig oplyses). De almindeligste blødgørere er DEHP (di-2-ethylhexylphthalat) og DBP (dibutylphthalat).

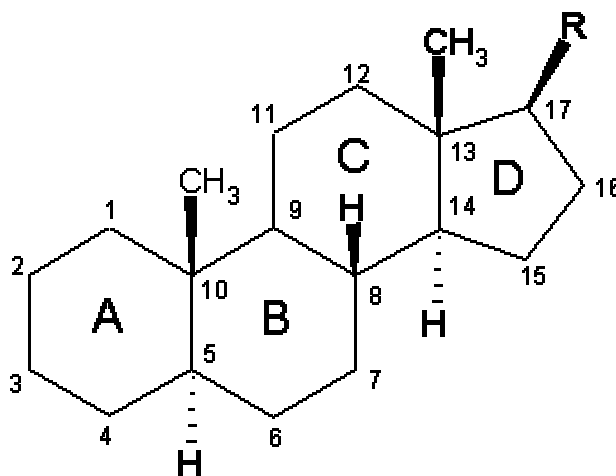


Fig. 2

### Rude 1

### Nonylphenoler

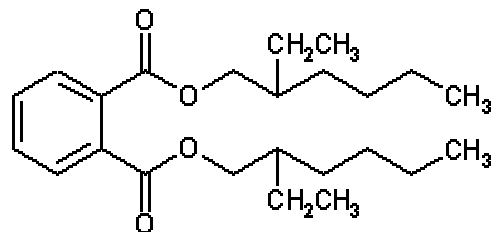
Nonylphenoler kan produktteknisk rubriceres under et, idet de alle er isomerer, der hovedsaglig ser ud som vist i Fig.3. Hvorfor sidder kulstofkæden ikke i 2- eller 3-stilling? Hvor mange isomerer findes der mon teoretisk? En karakteristisk blanding indeholder typisk 10 komponenter i større mængde. Denne kan variere fra fabrik til fabrik. De samme er fundet i omgivelserne f.eks. slam.<sup>8</sup> Hovedparten stammer fra nedbrydning af de tilsvarende ethoxy-nonylphenoler. Nonylphenol er bestandig, fordi phenol normal oxideres til en p-quinon, og dette er jo mindre gunstigt på grund af alkylkæden i p-position.

Phthalaterne er nemme at lave ud fra oxidation af naphthalen og efterfølgende esterificering af den dannede phthalsyre og anvendes i meget store mængder. DEHP har lange alkylkæder og det kædet sammen med benzenringen gør den meget lidt vandopløselig, men til gengæld fedtopløselig. Den tilsvarende butylester er tydeligvis mere vandopløselig. Hvad der i denne sammenhæng er vigtigt er, hvordan de nedbrydes i naturen og i mennesker, da vi jo ofte ikke kun eksponeres for forbindelsen selv, men også dens nedbrydningsprodukter. Phthalaterne er jo estere, og de kan derfor hydrolyseres i to trin (Fig.4). Monoesteren er tydeligvis mere vandopløselig.

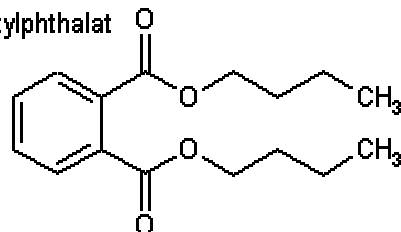
Brugen af blødgjort plast til rør, indpakning osv. gør, at en del af phthalaterne ender i vores mad eller f.eks. i donorblod (fra posen) og ofte ad omveje. Kaffefiltre indpakket i blødgjort plast får ved kontakt med plasten lidt phthalat overført til overfladen af filtret, der så ved kaffebrygningen med varmt vand ekstraheres fra filtret og ender i kaffen.

Når DEHP er næsten uopløseligt i vand, hvordan kan det så spredes i miljøet? F.eks. gennem emulsionsdannelse (emulsion, tænk på mælk). Denne emulsionsdannelse kan evt. understøttes af andre forureninger f. eks. fedtstoffer og proteiner. Phthalaterne er fundet kun at have lidt østrogen virkning. En mulig større effekt kunne opnås ved at forbindelserne ophobes i fedtvæv, da de jo som omtalt er meget lipofile (fedtelskende). Dette synes dog heller ikke at være tilfældet.

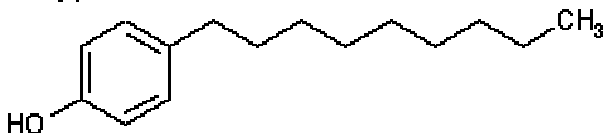
Di-2-ethylhexylphthalat



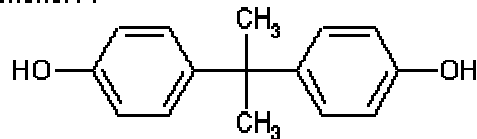
Dibutylphthalat



Nonylphenol



Bisphenol A



DES

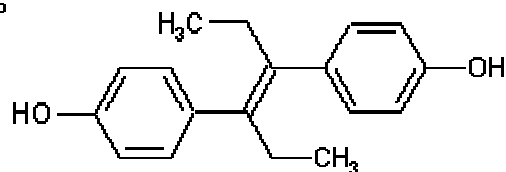


Fig. 3

### Bisphenol-A

Bisphenol-A (Fig.3) anvendes bl.a. til fremstilling af polycarbonat, der igen anvendes til fremstilling af klare engangsflasker og til indvendigt overtræk af dåser. Polycarbonat er således en polyester på linje med terylene og dacron. Når engangsflasker steriliseres med damp, hydrolyseres polymeren til bestanddelene og bisphenol-A kan således findes i flaskens indhold (Krishnan, 1993)<sup>4</sup> i små mængder.

### Nonylphenol

Nonylphenol (Fig.3 og Rude 1) anvendes ikke direkte, men fremkommer ved nedbrydning af alkylphenol-polyethoxylater (Fig. 5). Som alkyl antyder er det ikke kun nonyl, men f.eks også octylphenoler, der indgår.

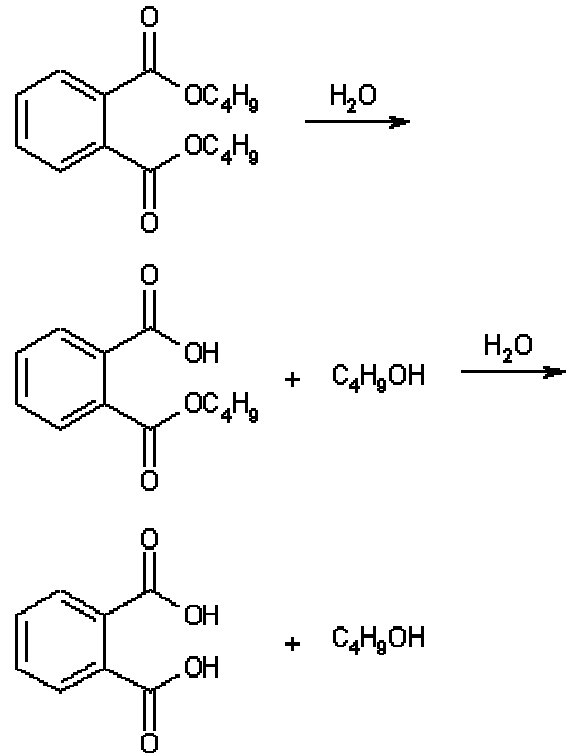


Fig.4

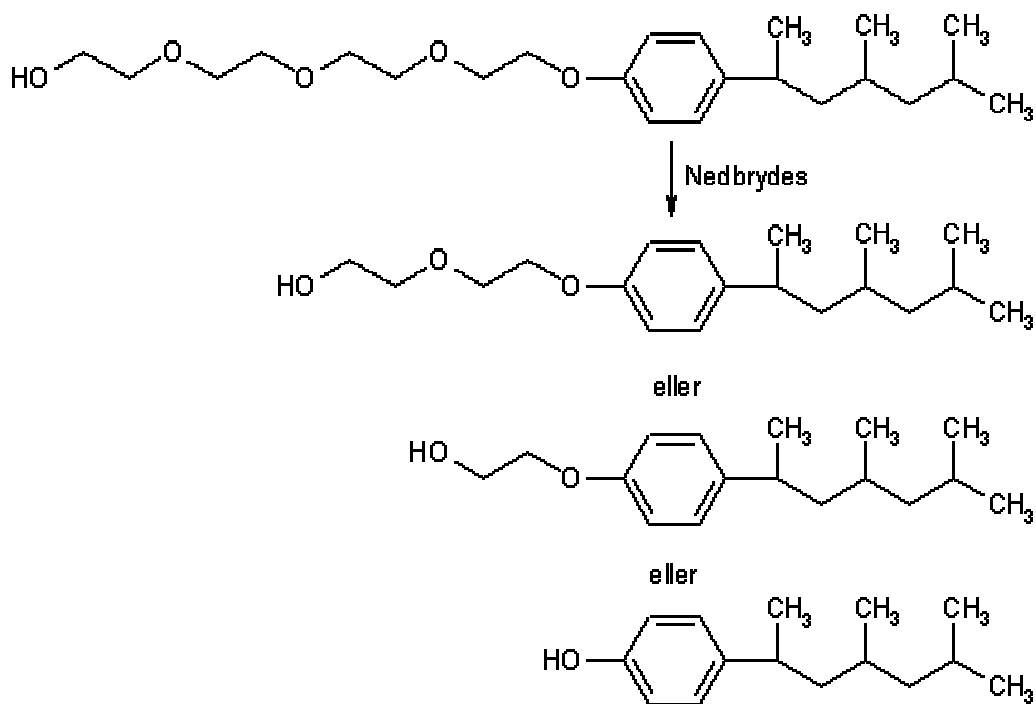


Fig. 5

Alkylphenol-polyethoxylaterne anvendes i stort omfang som tilsætningsstoffer til vaskemidler, lakker, men er under udfasning i Skandinavien, Tyskland og Schweiz, men på ingen måde i den øvrige del af verden, og der fremstilles ca. 300000 tons på årsbasis.<sup>5</sup> At fastslå giftvirkningen er en yderst vanskelig proces. For det første er der jo ikke tale om rene forbindelser, men om en isomerblanding (Rude 1) og denne kan selvfølgelig variere fra fabrikat til fabrikat. Det er langt fra en ligetil sag at analysere denne isomerblanding isoleret fra f.eks. spildevandsslam. For det andet er det ikke givet at alle isomerene nedbrydes på samme måde og med samme hast, og endelig kan de enkelte isomerer have forskellig opløselighed og ikke mindst forskellig østrogen virkning.

### Østrogenteorien halter

Dette var overskriften på en artikel i Ingeniøren nr. 18 1996.<sup>6</sup> Hvorfor nu det? Jo, sagen er at der i mange madvarer findes naturlige østrogenlignende forbindelser. Her kan nævnes chrysin (i æbler), quercetin (i løg og kål) og daidzin (i soya) (Fig.6). Sidstnævnte har en meget stærk østrogenlignende effekt. Disse forbindelser, som der vel at mærke er meget af, skulle give en effekt, der nemt kan være en milliard gange større end fra den forurening, man ellers er eksponeret for. I samme åndedrag skal nævnes at disse forbindelser er gode antioxidant og anses for vigtigt kosttilskud i forebyggelse af cancer.

Fælles for disse forbindelser er at de indeholder et isocoumarinskelet (Fig.6) her i form af flavoner. I kløver findes bl.a. flavonen og genistein. Bønderne har længe vidst, at hvis drægtige får græsser på marker med for meget kløver, risikerer de at få lam, der som væddere har problemer med at forplante sig.

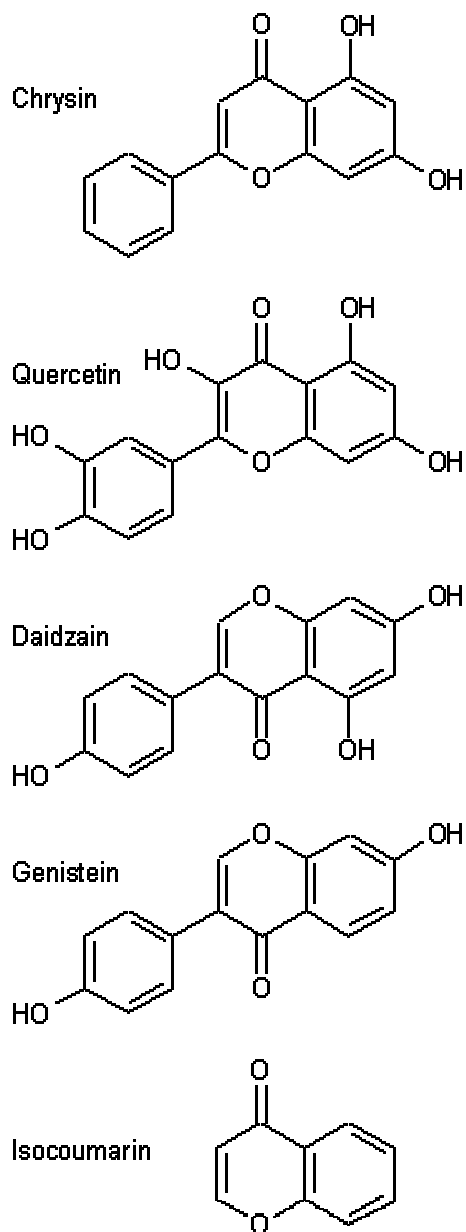


Fig.6

## QSAR

(Quantitative Structure and Activity relationship)

Som allerede antyd det er det jo ikke alle forbindelser, der ligner østrogen, der har en østrogen effekt. Tænk bare på kolesterol eller testosteron. For at afklare dette prøver man ved hjælp af sammenligninger mellem struktur og aktivitet at udpege de vigtige strukturelle elementer. Processen kaldes QSAR. Se f.eks. Fig.7 Det er tydeligt at forskellen mellem kolesterol og østrogenerne eller mellem testosteron og østradiol er at østradiol har en phenolgruppe, hvad de andre ikke har.

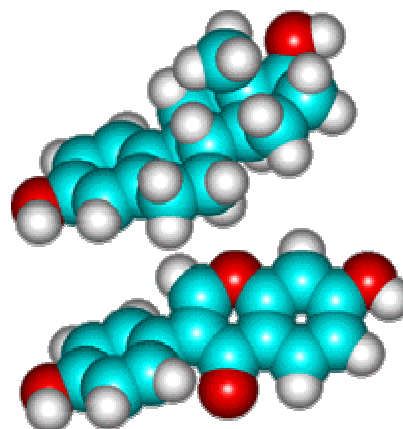


Fig.7

En anden vigtig faktor er det elektronegative atom på C-17. Et kig på stereomodellen i Fig. 8 (måske kan du se den med det blotte øje ved at fokusere ellers må du bruge et par stereobriller) viser at strukturen er flad, fordi ringene B og C (Fig. 2) udgør en transdecalin. Som allerede nævnt må phenolringen anses for at være yderst vigtige, og de to oxygenener på C-3 og C-17 skal være i en afstand af ca. 9 Å fra hinanden. Spiller ringene B og C en rolle udover at holde molekylet fladt? Hvad med methylgruppen på C-13. Her viser en sammenligning med DES (Fig.3), at der er alkylgrupper på de samme pladser, og DES er mere effektiv end østradiol, så svaret er nok ja. En sammenligning af østradiol med genistein viser en god overensstemmelse. Andre sammenligninger kan nemt laves ved at lægge overheads af den ene ovenpå den anden.

## Afrunding

For at svare på spørgsmålet på forsiden. Nej, vi er ikke alle sammen ved at blive hermafroditter. Østrogenlignende forbindelsers indvirkning på kønsorganer og lign. sker primært i fostertilstanden.<sup>7</sup> For at en forbindelse kan virke, skal det altså påvirke fostret og derfor indtages af moderen enten aktivt eller passivt, og det skal så være i stand til at komme frem til og gennemtrænge placenta (livmoderkagen). På nuværende tidspunkt er der mange spørgsmål, der stadig er ubesvarede. Phthalater, bisphenol-A, nonylphenoler og mange andre f.eks sprøjtegifte synes kun hver for sig at give små effekter, men hvad med blandinger (synergi)? Det er ved at blive undersøgt.<sup>9</sup> Selvom forbindelser ved testning viser østrogeneffekter, er denne effekt måske ikke tilstede i den menneskelige organisme, da forbindelserne kan være bundet til andre komponenter og derfor ikke tilgængelige for hormonreceptoren. Det gælder iøvrigt også for en stor del for østrogenerne selv. Her er tale om en kompliceret feedbackmekanisme, som ikke er fuldt afklaret. Men hvor meget udsættes vi for? Hvordan transporteres de omtalte stoffer etc. Den analytisk kemiske side af sagen er et kapitel for sig. En vigtig faktor i opklaringen af et så kompliceret, tværvideenskabeligt problem er gode internationale netværk, og der arbejdes på fuld kraft.

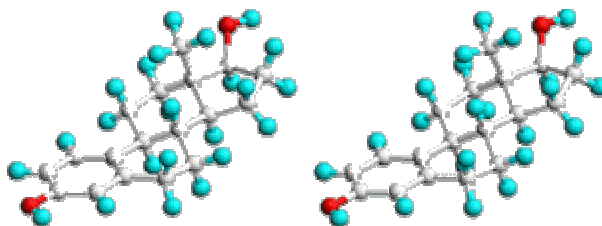


Fig. 8

## REFERENCER

1. N.E.Foldberg, J.Josephsen og P.E.Hansen, Smertekemi. Skrifter fra Institut for Biologi og Kemi, nr. 5 (1987).
2. R.J.Stillman, *In utero exposure to diethylstilbestrol: adverse effects on the reproductive tract and reproductive performance in male and female offspring*. Am.J.Obstet.Gynec. **142** (1982) 905.
3. Male Reproductive Health and Environmental Chemicals with Estrogenic Effects, Miljøprokt 290 (1995).
4. A.V.Krishnan, P.Stathis, S.F.Permuth, L.Tokes og D.Feldman, *Bisphenol A: An estrogenic substance is released from polycarbonate flasks during autoclaving*. Endocrinology, **132** (1993) 2279.
5. T.Breinholt, Ingeniøren, 13.januar 1995.
6. T.Breinholt, Ingeniøren, 3.maj 1996.
7. T. K. Jensen, *Er miljøøstrogen medvirkende årsag til faldende sædkvalitet og stigning i antallet af testikelkræft tilfælde*. Dansk Kemi 76, (5) 14 (1991).
8. Lone Frederiksen og M.Nielsen, *Udvikling af analysemetode til detektion af nonylphenol og nonylphenoxyethylat i slam*. Kemirapport, Institut for Biologi og Kemi, RUC, 1996.
9. T.Breinholt, Ingeniøren, 26.juli 1996.
10. M. F. Vine, *Cigarette smoking and semen quality*, Fertility and Sterility, 65 (1996) 835.

Denne tekst i serien [Kemi for Tiden](#) er skrevet af [Poul Erik Hansen](#), [Jens Peter Nielsen](#) og [Morten Langgård](#), [Institut for Biologi og Kemi, RUC](#).

### Løst og fast:

Er man i øvrigt interesseret i at søge kemisk information på Internettet findes der henvisninger til udvalgte danske Web-sites på Kemisk Forenings Hjemmeside (<http://frederik.ruc.dk/dis/chem/kemfor/kemfor.htm>). Det anbefales at starte med de af [Roskilde Universitetsbibliotek](#) (RUb) eller [Danmarks Tekniske Biblioteks Videnscenter \(DTV\)](#) udvalgte Internetressourcer. Det grafiske interface kombineret med et udvalg af hjælpeprogrammer gør det muligt at præsentere kemisk information på en ny måde, f.eks. 3D-præsentationsform (wireframe, ball-and-stick, spacefill), og man kan rotere molekylet om x, y og z akserne. Se også Dansk Kemi, November 1995, s 10-12 eller <http://frederik.ruc.dk/dis/chem/keminet.htm>