



Ind i hjernen med nye stoffer

Clausen, Rasmus Prætorius; Nielsen, Simon Dalsgaard; Kristensen, Jesper Langgaard;
Hansen, Kasper Bø

Published in:
Lægemiddelforskning

Publication date:
2009

Document version
Også kaldet Forlagets PDF

Citation for published version (APA):
Clausen, R. P., Nielsen, S. D., Kristensen, J. L., & Hansen, K. B. (2009). Ind i hjernen med nye stoffer. *Lægemiddelforskning*, 34-36.



Ind i hjernen med nye stoffer

En ny gruppe af stoffer, NHP5G, er designet og fremstillet på Det Farmaceutiske Fakultet. De aktiverer selektivt en gruppe af receptorer kaldet NMDA-receptorer. NHP5G-stofferne kan give os vigtig information om denne receptorgrubes betydning i hjernen.

Af Rasmus Prætorius Clausen, Simon Dalsgaard Nielsen, Jesper Kristensen og Kasper Bø Hansen

Vi ved, at NMDA-receptorerne spiller en stor rolle for indlæring og hukommelse, men de menes også at være involveret i psykotiske lidelser som skizofreni og i de såkaldte neuro-degenerative hjernesygdomme såsom multipel sclerose og Parkinsonisme. NHP5G-stofferne kan derfor bane vejen til nye måder at behandle disse og beslægtede lidelser.

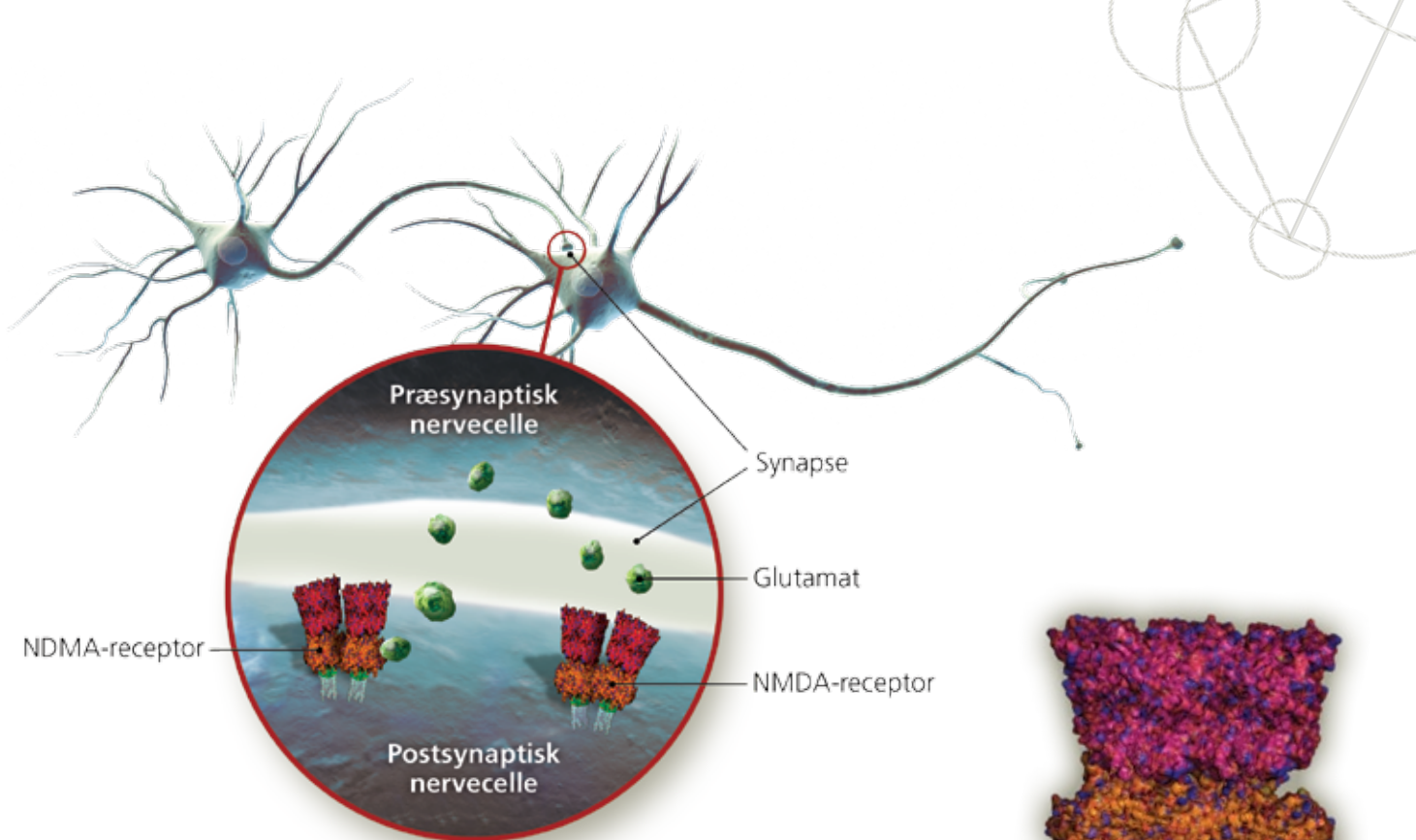
I psykotiske lidelser som skizofreni er der meget, der tyder på, at NMDA-receptorerne er centralt involveret. NMDA-receptorer genkender det signalstof i hjernen, der hedder glutamat. Glutamat kendes også som smagsforstærkeren det tredje krydderi eller *umami* (umami er betegnelsen for det femte smagelement – de øvrige er de gamle kendinge: sødt, salt, surt og bittert), fordi det aktiverer glutamatreceptorer på tungen.

Glutamat aktiverer også glutamatreceptorer i hjernen, og det er i det hele taget det mest udbredte signalstof i hjernen. De receptorer i hjernen, der genkender glutamat, er derfor meget vigtige for mange af centralnervesystemets funktioner og dermed også involveret i en række hjernelidelser.

Selektiv påvirkning af subtyper med nye stoffer

Der har gennem flere årtier foregået intens forskning i at udvikle nye kemiske stoffer, der påvirker glutamatreceptorer i hjernen, og det er nu lykkedes en forskningsgruppe på Det Farmaceutiske Fakultet at udvikle de første stoffer, der selektivt kan påvirke subtyper af NMDA-receptorer. Disse stoffer vil være vigtige redskaber til at klarlægge, hvilken rolle forskellige subtyper af NMDA-receptorer spiller i hjernen.

Der findes fire forskellige under typer af NMDA-receptorer kaldet NR2A, NR2B, NR2C og NR2D. Bortset fra en række antagonist, som selektivt rammer NR2B, aktiverer eller blokerer de stoffer, som findes i dag, generelt alle fire under typer. Det udgør et problem, da receptorerne ikke kun spiller en rolle i forbindelse med hjernelidelser, men også i normale funktioner som hukommelse og indlæring. Derfor ses en række bivirkninger ved benyttelse af disse uselektive stoffer. Man ved ikke, hvilke af de fire under typer der er involveret



Nervoceller kommunikerer ved hjælp af kemiske signalstoffer i forbindelsespunkter, der kaldes synapser. Glutamat er det mest udbredte signalstof i hjernen. Dette kemiske stof frigives fra en nervecelle (præsynaptisk nervecelle) og genkendes af receptorer på overfladen af en anden nervecelle (postsynaptisk nervecelle). Derved aktiveres den anden nervecelle. Der findes flere forskellige grupper af glutamatreceptorer. På illustrationen ses NMDA-receptorer.

NMDA-receptorens rumlige struktur, som man mener den ser ud. Den grønne del sidder i cellemembranen mens resten sidder udenfor. Den orange del genkender glutamat og aktiverer dermed receptoren.

Den øverste røde del kender man endnu ikke helt funktionen af. Gruppen af NMDA-receptorer findes i forskellige klonede udgaver, der kaldes NR2A, NR2B, NR2C og NR2D, som også har samme rumlige opbygning men indbyrdes varierende overflader. De aktiveres alle af NMDA, men NHP5G-stofferne er i stand til at kende forskel på disse under typer og aktivere dem forskelligt.

i sygdommene, da man hidtil ikke har haft kemiske stoffer, der selektivt kan blokere eller aktivere en enkelt under type – bortset fra NR2B. Det har derfor ikke været muligt at undersøge de enkelte undertypers bidrag i forbindelse med sygdomme eller normale funktioner.

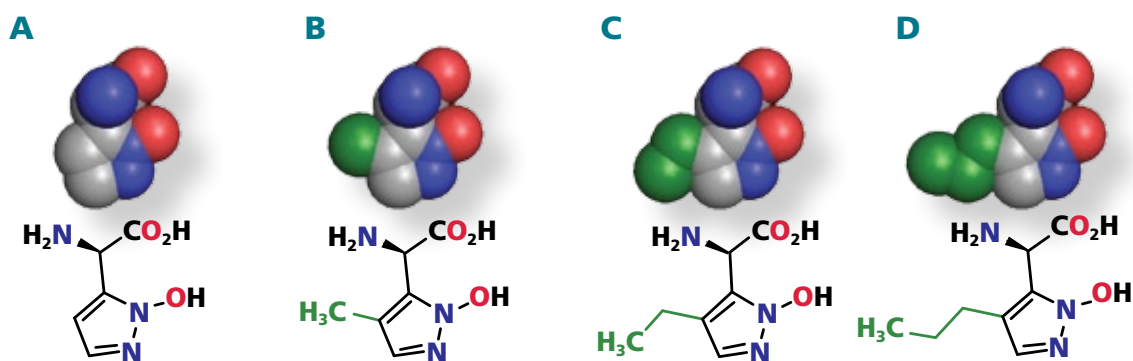
Men med den nyudviklede gruppe NHP5G-stoffer, er det nu muligt at gå målrettet efter de enkelte subtyper.

Docking til design af stoffer

En tredimensionel struktur af receptorproteinet med glutamat i bindingslommen har været til rådighed i flere år. Ved hjælp computerberegninger kan man docke det nye stof ind i stedet for glutamat (dvs. placere det nye stof i en model i stedet for glutamat). På den måde kan man få en idé om, hvordan stoffet vil blive genkendt af receptoren, og hvor det kan være gunstigt at bygge videre på stoffet.

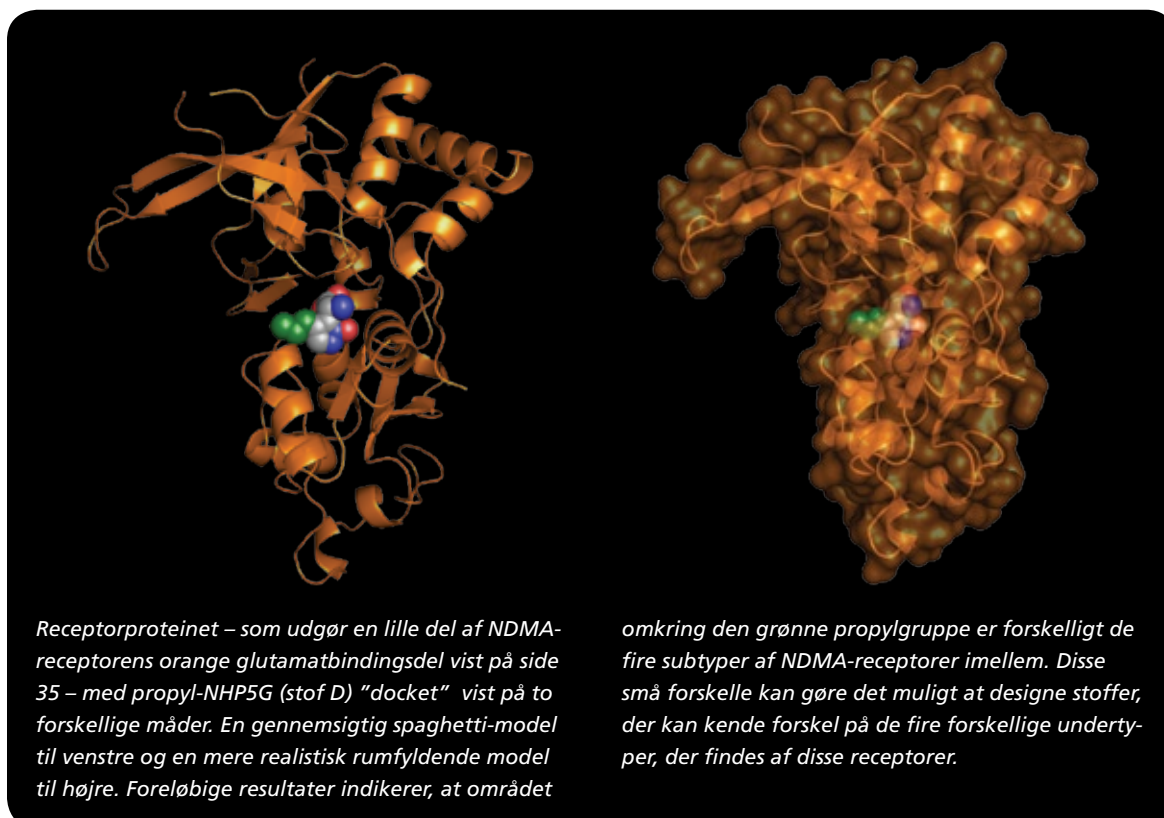
På side 34 er vist stof D docket i en af NMDA-receptorunder typerne. Receptorproteinet er vist på to måder. Dels som en gennemsigtig "spaghetti"-model til venstre og dels som en mere retvisende udfyldt model til højre. Her ses, at den

grønne kæde med tre kulstofatomer, en såkaldt propylkæde, er på vej ud af bindingslommen. Mange af områderne i proteinet er ens i de fire under typer, men der er også områder, der ikke er ens. Og netop området omkring den grønne propylkæde varierer mellem de forskellige under typer. At det kan udnyttes til at designe stoffer, der kan differentiere under typerne af NMDA-receptorer, er demonstreret af forskelle mellem de fire stoffer vist øverst side 36 (se figurteksten). Således er stoffet uden kulstofkæde i stand til at aktivere alle fire under typer lige meget, mens stoffet med propylkæden aktiverer de fire under typer meget forskelligt og er faktisk ikke i stand til at aktivere en af under typerne. Vi planlægger at udvide denne serie af stoffer. Således vil vi i fremtiden prøve at sætte mange andre "grønne" grupper på. Målet er at udvikle stoffer, der er i stand til at aktivere eller blokere en enkelt under type. Vi bruger docking til at hjælpe os med at designe sådanne stoffer, men det er først, når de er syntetiseret og afprøvet på receptorerne i laboratoriet, at vi ved, om det, vi designer virtuelt på computeren, også fungerer efter hensigten i virkeligheden.



Fire NHP5G-analoger både som kemisk formel og i deres rumlige 3D-struktur. De fire stoffer adskiller sig fra hinanden ved at have kulstofkæder af forskellig længde på den femkantede pyrazolring. På figuren er kulstof farvet grå, ilt rød og kvælstof blå. Kulstof, der bygges på den femledelede pyrazolring, er angivet med grøn. NHP5G uden grønne atomer (stof A) viser sig at aktivere alle fire under typer af NMDA-receptorer lige meget (ca. 50%).

Men når der sættes et eller to kulstofatomer på (stof B og C), er der stor forskel på, hvor meget de enkelte under typer aktiveres. Med tilføjelse af tre kulstofatomer har man et stof, der ikke aktiverer NR2A, men stadig kan aktivere NR2D ca. 37%. Det er første gang man ser store forskelle i graden af aktivering af forskellige NMDA-receptor under typer, og det er perspektivrigt i håbet om at kunne udvikle selektive stoffer.



Receptorproteinet – som udgør en lille del af NMDA-receptorens orange glutamatbindingsdel vist på side 35 – med propyl-NHP5G (stof D) "docket" vist på to forskellige måder. En gennemsigtig spaghetti-model til venstre og en mere realistisk rumfyldende model til højre. Foreløbige resultater indikerer, at området

omkring den grønne propylgruppe er forskelligt de fire sub typer af NMDA-receptorer imellem. Disse små forskelle kan gøre det muligt at designe stoffer, der kan kende forskel på de fire forskellige under typer, der findes af disse receptorer.

Ph.d. Rasmus Prætorius Clausen er lektor på Institut for Medicinal kemi
 Ph.d. Simon Dalsgaard Nielsen er postdoc på Institut for Medicinal kemi
 Ph.d. Jesper Kristensen er lektor på Institut for Medicinal kemi
 Ph.d. Kasper Bø Hansen er postdoc på Institut for Medicinal kemi