



## **At være eller ikke være en antagonist**

Frydenvang, Karla Andrea; Naur, Peter; Gajhede, Michael; Kastrup, Jette Sandholm Jensen

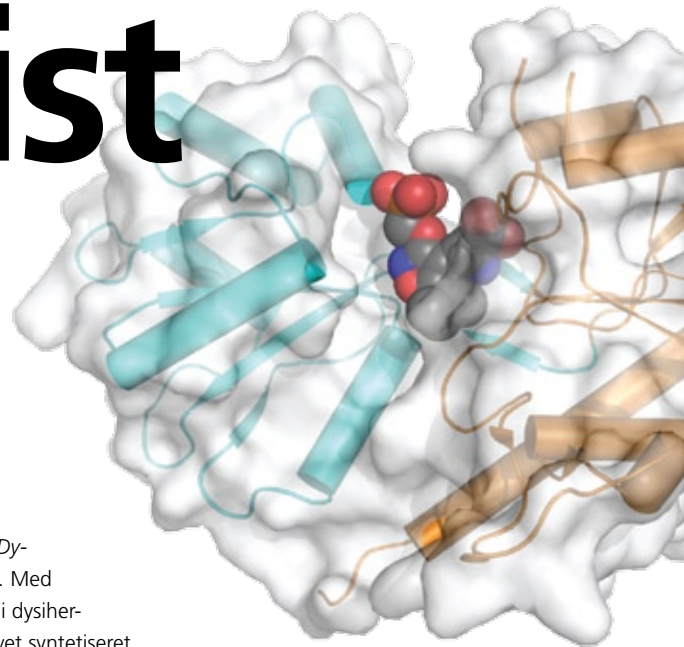
*Published in:*  
Lægemiddelforskning

*Publication date:*  
2009

*Document version*  
Også kaldet Forlagets PDF

*Citation for published version (APA):*  
Frydenvang, K. A., Naur, P., Gajhede, M., & Kastrup, J. S. J. (2009). At være eller ikke være en antagonist. *Lægemiddelforskning*, 43-45.

# At være eller ikke være en antagonist



**Antagonisten der i virkeligheden er en agonist – og som opfører sig, som var den begge dele. Et dansk-amerikansk samarbejde søger at klarlægge, hvorfor en analog syntetiseret med udgangspunkt i et giftstof fra en tropisk marin svamp opfører sig så usædvanligt.**

Af Karla Frydenvang, Peter Naur, Michael Gajhede og Jette Sandholm Kastrup

I 2006 blev vi kontaktet af en amerikansk forsker fra et universitet i Chicago om samarbejde vedrørende stofferne dysiherbain og MSVIII-19. De mente, at disse to stoffer virker som henholdsvis en agonist og en antagonist på ionotrope glutamatreceptorer i centralnervesystemet. Ofte er antagonist større molekyler end agonister, og det vakte straks vores interesse, at det omvendte så ud til at være tilfældet her. Vores forskningsresultater viste da også, at MSVIII-19 slet ikke var en antagonist men derimod en såkaldt svag partiel agonist.

## Ionotrope glutamatreceptorer

Glutamat er et af hjernens vigtigste signalstoffer, som påvirker stort set alle nerveceller i centralnervesystemet. Signalet aktiverer nervecellerne ved at binde sig til glutamatreceptorer, der sidder i cellemembranen. En tilstrækkelig glutamatstimulering af receptorerne er af afgørende betydning for, at hjernen fungerer normalt. En vigtig klasse af glutamatreceptorer er de ionotrope glutamatreceptorer, der medvirker til hurtig overførsel af information mellem nerveceller. Disse receptorer danner ligandaktiverede ionkanaler.

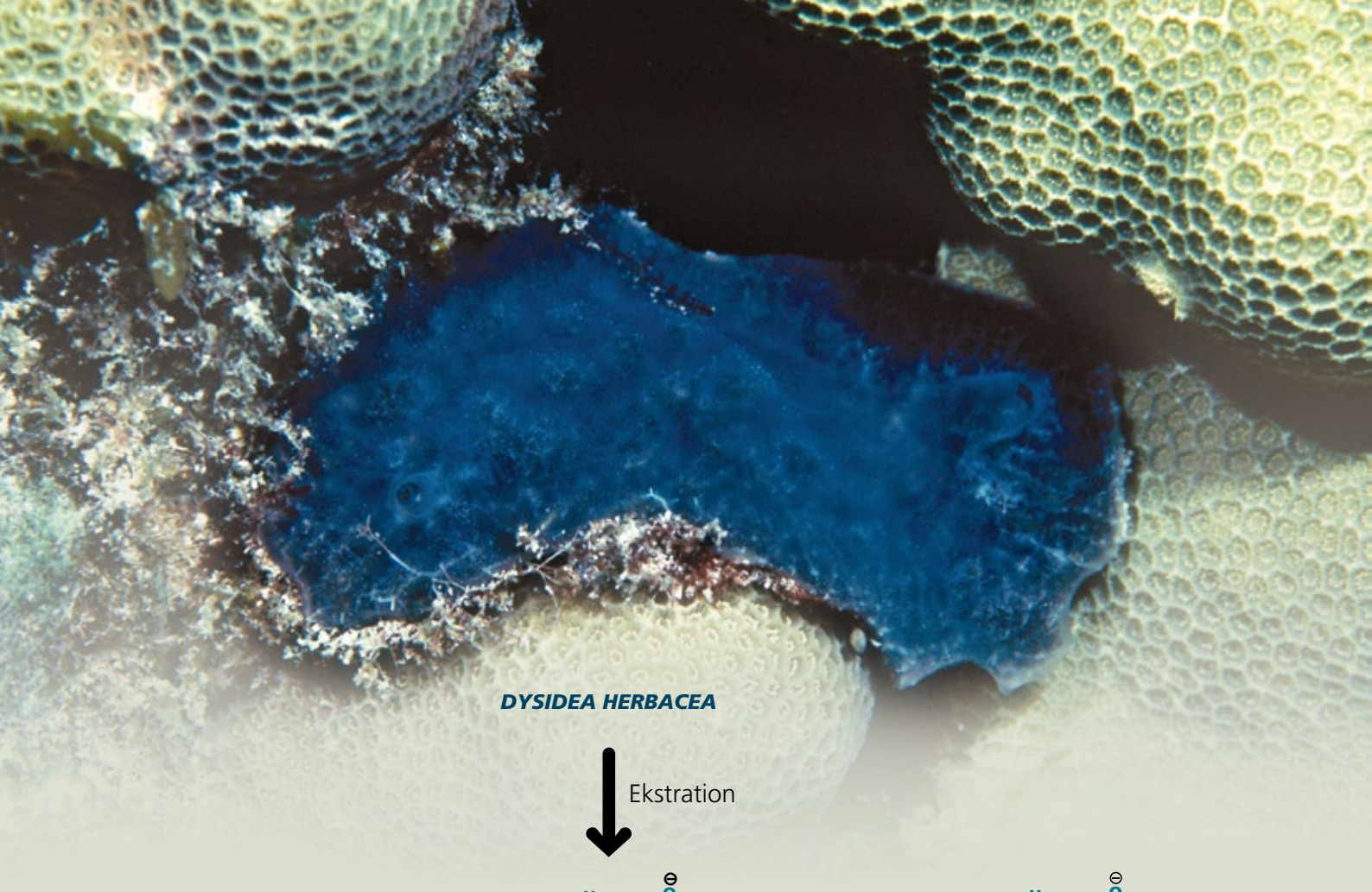
## Naturstoffer er ofte lead stoffer

Kainat-receptorer danner en underklasse af ionotrope glutamatreceptorer. Disse receptorer har vist sig at binde en række naturstoffer. Et eksempel er naturstoffet dysiherbain, som

er et giftstof (toxin) fra den marine svamp *Dysidea herbacea*. Med udgangspunkt i dysiherbain er der blevet syntetiseret en række analoger, deriblandt stoffet MSVIII-19. Denne analog er forskellig fra dysiherbain ved at mangle de to funktionelle grupper på det sekslede ringsystem. Funktionelle studier har vist, at dysiherbain er en potent agonist på kainat-receptoren GluR5, mens MSVIII-19 tidligere er rapporteret som værende en potent antagonist på GluR5. Det er usædvanligt, at en antagonist er et mindre molekyle end en agonist med næsten samme struktur. Ofte blokerer antagonist netop aktiveringen af receptorerne ved at indeholde en stor rumlig gruppe, som vil forhindre den del af receptoren, som binder ligander, i at lukke sammen om liganden. Dermed forhindres det, at receptoren antager den aktive form, hvor ionkanalen er åben.

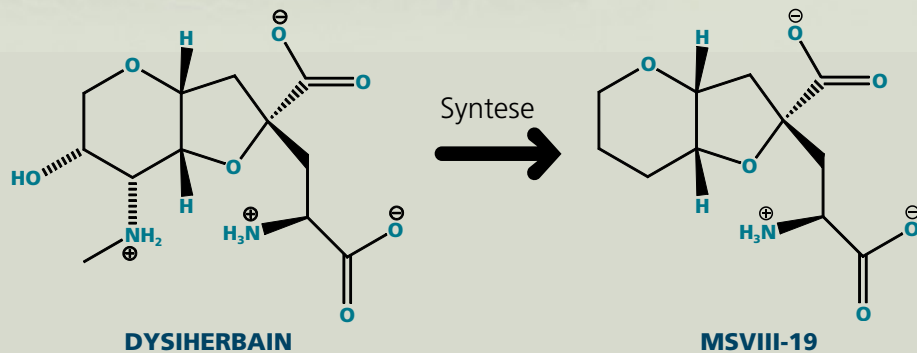
## Tre-dimensionel struktur viser uventet resultat

For at forstå forskellen i aktivitet af dysiherbain og MSVIII-19, henvendte en amerikansk forskningsgruppe ved et universitet i Chicago sig til os. Vi har nemlig siden 2004 været i stand til at producere en opløselig form af den del af GluR5-receptoren, som binder ligander, samt at bestemme tre-dimensionelle strukturer af opløseligt GluR5 med forskellige ligander bundet. De foreslog os at indgå i et samarbejde, hvor vores bidrag bestod i at krystallisere og bestemme den tre-dimensionelle struktur af GluR5 med henholdsvis dysiherbain og MSVIII-19 bundet til receptoren. En krystalstruktur af en receptor med en ligand giver mulighed for at studere vekselvirkningen mellem receptor og ligand i detaljer. En sådan struktur kunne måske forklare, hvorfor MSVIII-19 opfører sig som en antagonist. Vi fik krystaller af GluR5 med begge stoffer, og efter opsamling af røntgendiffractionsdata kunne vi



### DYSIDEA HERBACEA

↓ Ekstraktion



Den marine svamp *Dysidea Herbacea* har vist sig at indeholde et naturligt stof, dysiherbain, som binder til den ionotrope glutamatreceptor *GluR5*. Med udgangspunkt i den kemiske formel af dysiherbain er der blevet syntetiseret analoge stoffer. Et eksempel på en sådan analog er stoffet *MSVIII-19*.

bestemme de to strukturer. Analysen af strukturerne gav et overraskende resultat. Det viste sig nemlig, at de to strukturer var meget ens. Det vil sige, at receptoren lukkede sig lige meget sammen om stoffet *MSVIII-19* som om agonisten *dysiherbain*.

#### **MSVIII-19 er et usædvanligt stof**

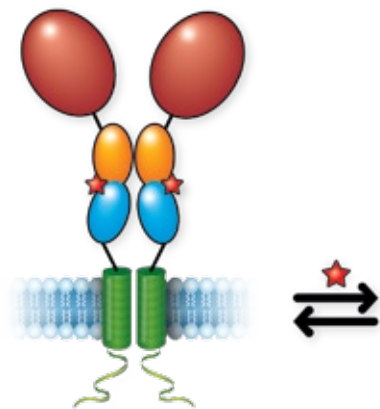
Med denne oplysning fortsatte forskningsgruppen i Chicago med de funktionelle studier af de to stoffer. Under disse studier viste det sig, at meget høje koncentrationer af *MSVIII-19* faktisk kan aktivere receptoren, og dermed er der tale om en meget svag agonist. Den maksimale effekt af *MSVIII-19* i forhold til effekten af glutamat er dog kun ca. 15%, og *MSVIII-19* kan derfor karakteriseres som en partiel agonist. *MSVIII-19* er et meget usædvanligt stof, da den har en høj bindingsaffinitet (i nM-området), men der kræves en høj

koncentration af stoffet for at aktivere receptoren (potens i  $\mu\text{M}$ -området). Denne observation kan måske forklare, hvorfor det i starten blev antaget, at forbindelsen var en antagonist. Når *MSVIII-19* binder så effektivt til receptoren, så optager stoffet pladsen for glutamat samtidig med, at det kun i meget ringe grad kan aktivere receptoren. Stoffet kommer dermed til at fremstå som en antagonist.

Vi forstår dog stadig ikke, hvorfor receptoren lukker helt sammen om stoffet *MSVIII-19*. Da der er tale om en partiel agonist, ville vi ved sammenligning med tidligere studier forvente, at receptoren kun skulle lukke delvis. Disse overraskende resultater har fornyligt resulteret i, at en forskningsgruppe ved et tredje universitet vil kaste sig ud i at undersøge, hvordan vores *GluR5*-protein binder stoffet *MSVIII-19*, når det er i vandig opløsning.

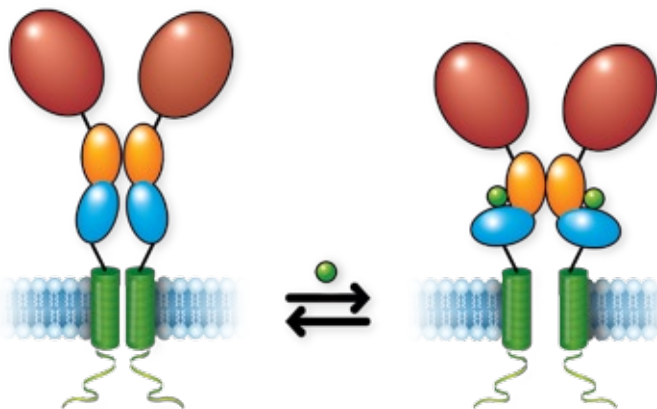


### ANTAGONIST BUNDET



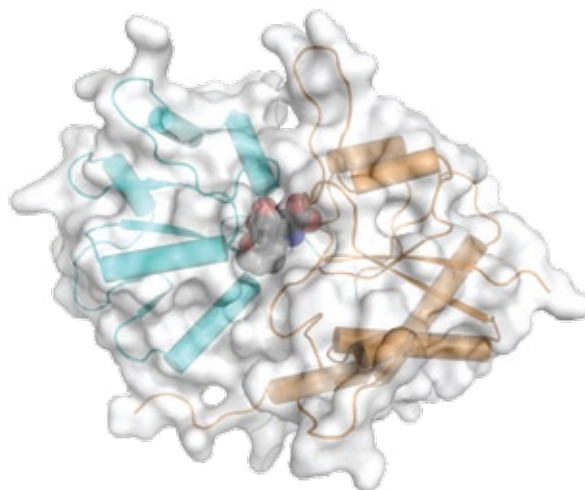
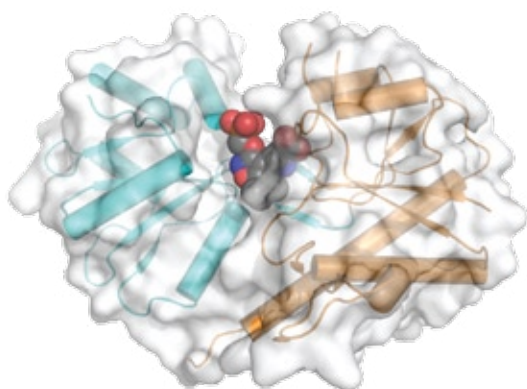
IONKANAL LUKKET

### AGONIST BUNDET



★ Antagonist ● Agonist

IONKANAL ÅBEN



Gennem de seneste 10 år er der opnået en ret detaljeret forståelse af de ionotrope glutamatreceptorers struktur og funktion. Denne forståelse er primært opnået ved at bestemme røntgenstrukturer af en opløselig form af den del af receptoren, som binder ligander. Ved stimulering af receptoren med en agonist, fx neurotransmitteren glutamat, lukker receptoren sig fuldstændig sammen om liganden (figur øverst til højre). Herved sker der en ændring af receptorens

form, der fører til åbning af ionkanalen og dermed aktivering af receptoren. Antagonister virker derimod som en stopklods og blokerer herved for aktivering af receptoren (figur øverst til venstre). Nederst er vist strukturen af kainat-receptoren GluR5 med en antagonist bundet (venstre) og med stoffet MSVIII-19 bundet (højre). Læk mærke til, hvordan receptoren lukker sig sammen om MSVIII-19, hvilket den ikke gør om antagonist.

Ph.d. Karla Frydenvang er lektor på Institut for Medicinalkemi

Ph.d. Peter Naur er postdoc på Institut for Medicinalkemi

Ph.d. Michael Gajhede er professor på Institut for Medicinalkemi

Erhvervsforsker, cand.pharm. Jette Sandholm Kastrup er professor på Institut for Medicinalkemi