



## Drughunters 2023 – Kemiopgave

### Lægemiddelkemi

Hjernens kemiske signalsystemer er et fascinerende eksempel på kroppens og naturens komplekse virkemåde. Under hjernesygdom opstår der forstyrrelse og ubalance i hjernens kemiske signalsystemer. Medicin til behandling af hjernesygdomme består af kemiske molekyler, som har til hensigt at påvirke og genoprette de kemiske signalsystemer i hjernen. Medicinalkemi eller lægemiddelkemi er det område af kemien, som sigter på systematisk at påvirke hjernens kemi med henblik på medicinsk behandling. Der forskes i dag aktivt i at opfinde ny medicin til bedre behandling af hjernesygdomme, og dette er temaet for denne opgave.

Vi har opbygget opgaven sådan, at svarene fra de første spørgsmål danner grundlag for besvarelsen af de efterfølgende. Det vil være en fordel, hvis I først læser alle spørgsmålene grundigt igennem.

### Hjernelidelsen

Vælg en hjernesygdom, som I finder interessant, vigtig eller fascinerende.

1. Giv en kort beskrivelse af de karakteristiske symptomer ved sygdommen. Beskriv de kemiske signalstoffer i hjernen, som menes at være involveret i den pågældende sygdom og gennemgå den kemiske struktur for signalstoffet.

### Lægemidlet

Lægemidler er kemiske stoffer, som indeholder kemiske funktionelle grupper, der er nødvendige for, at lægemidlet har lige præcis den rigtige virkning. De funktionelle grupper bestemmer stoffets fysiske og kemiske egenskaber, herunder stoffets ioniseringsgrad samt evnen til at indgå i intermolekylære vekselvirkninger med hjernens signalproteiner. Lægemidlets rumlige opbygning afgør, hvordan de funktionelle grupper kan vekselvirke med kroppens proteiner ligesom en nøgles vekselvirkning med en lås.

Vælg et lægemiddel, der bruges til behandling af den hjernesygdom, som I har valgt.

2. Opskriv lægemidlets kemiske struktur og beskriv dets rumlige opbygning, de funktionelle grupper, og lægemidlets fysisk-kemiske egenskaber og gennemgå evnen til at indgå i intermolekylære vekselvirkninger. Vurder også mulighed for stereoisomeri.

### Lipinski Rule-of-Five

Næste spørgsmål handler om at forstå kemiske funktionelle gruppers og fysisk-kemiske egenskabers betydning for lægemidlets mulighed for optagelse i kroppen og i hjernen.



I slutningen af 1990'erne analyserede computer-kemikeren Chris Lipinski de fysiske-kemiske egenskaber af 2500 lægemiddelkandidater, der havde gennemgået klinisk testning i mennesker i såkaldte fase-1 forsøg. Lipinski opdagede her et mønster, idet 90% af alle lægemiddelkandidaterne var små og "fedt-elskende" (lipofile) molekyler. Lægemidler opfyldte stringente krav, som siden er blevet kaldt "Lipinski Rule-of-Five" eller Ro5. Hvordan kan det være, at lægemidler har disse egenskaber?

3. Find og undersøg på nettet Lipinskis regler og vurder om jeres lægemiddel opfylder Lipinskis krav til et lægemiddel. Diskuter herunder Lipinski parametrene betydning for hvordan lægemidlet kan optages i kroppen og i hjernen. Vurder hvilken betydning pH har for ladningen af jeres lægemiddel (f.eks. ved et Bjerrum diagram) og vurder ladningen ved fysiologisk pH. Diskuter hvilken betydning det kan have for at krydse blod-hjerne-barrieren, hvis et lægemiddel har en ladning ved fysiologisk pH.

### Bindingslommen

Lægemidlers virkning skyldes, at de binder sig til særligt specialiserede protein bindingslommer i f.eks. en receptor eller et enzym enten på cellemembranen på en nervecelles overflade eller inde i cellen. Lægemidlets struktur samt den 3-dimensionelle placering af de funktionelle grupper danner tilsammen det, der kaldes for en farmakofor, som er de elementer af molekylets overflade, som er afgørende for den biologiske aktivitet.

For at forstå lægemidlers binding og interaktion med receptorer er det afgørende at vide noget om strukturen af bindingslommen i proteinet. Røntgen-krystallografi er en teknik til at studere proteiners bindingslommer på atomart niveau. Den molekylære struktur af mange af hjernens receptorer kendes i dag fra røntgenteknik eller ved brug af computer-modeller (homologi-modeller). Det næste spørgsmål handler om at prøve at forstå, hvordan jeres lægemiddel virker ved binding til et protein i hjernen.

4. Giv et kvalificeret forslag til en model af hvordan binding af jeres valgte lægemiddel til dens target protein kunne tænkes at foregå. Beskriv herunder princippet for target proteinets strukturelle opbygning, hvilke aminosyre-sidekæder der er med til at definere binding i bindingslommen og diskuter hvilke intermolekylære kræfter, de kan indgå i med lægemidlet.
5. Giv et forslag til virkningsmekanisme af jeres lægemiddel og diskuter, om det er en agonist eller en antagonist, og hvilke fysiologiske konsekvenser dette har. Giv et eller flere eksempler på hvordan sygdommen muligvis kunne behandles i fremtiden baseret på kendskabet til sygdommen.

\*\*\*



## Generel opgavevejledning

Overordnet set er opgaven opbygget efter følgende model:

- Spørgsmål 1-2 handler om at beskrive den valgte sygdom og nogle af de mere grundlæggende principper og teknikker. Her handler det primært om at vise, at man er i stand til at udvælge hovedtrækkene og give en så kort og præcis beskrivelse som muligt.
- I spørgsmål 3 fokuseres der på et underlæggende tema og noget af den bagvedliggende forskning. Denne opgave skal danne forståelsesrammen for besvarelsen af de sidste spørgsmål.
- Spørgsmål 4-5 vil teste jeres evner til at tænke som en forsker. Det er bestemt en meget svær og abstrakt opgave. Her findes der ikke noget endegyldigt og helt korrekt svar. Der er ingen facit. Det handler i stedet om at bruge det, I har lært om biologi, nervesystemet og specielt det, I har lært i de tidligere spørgsmål. Brug jeres viden til at finde på en ny idé og find ud af hvilke ting, der tæller for og imod jeres idé. I vil i opgaven her blive vurderet for jeres evne til at opstille en videnskabelig hypotese og argumentere for den.

## Til eleverne

Som forsker må man leve med, at der ikke findes endegyldige og korrekte svar. Man må opsøge viden, som andre har skabt eller ved at lave sine egne forsøg. Og så må man med åbent sind holde den viden op imod sin egen videnskabelige hypotese, som derved be- eller afkræftes – eller som oftest kræver yderligere viden for at kunne drage en konklusion. Det kan være en lang og frustrerende proces selv for garvede forskere. Derfor forventer vi selvfølgelig ikke endegyldige løsninger fra jer, men gode forslag hvor der er tænkt over usikkerheder og begrænsninger.

Vi har forsøgt at hjælpe ved at give nogle links nedenfor og på vores hjemmeside [Drughunters](http://Drughunters). Men det er ikke en udtømmende liste, så I kan sikkert sagtens finde mere og anden information selv. At kunne opsøge information og have en kritisk tilgang til sine kilder er en meget vigtig kompetence som forsker.

Til finaledagen vil bedømmelseskriterierne være 1/3 formidling og 2/3 faglighed. Det betyder, at det ikke gælder om at have så meget tekst som muligt, men at der skal være et naturligt flow i fortællingen, så læseren/tilhøreren kan forstå jeres vigtigste pointer. Omvendt er det selvfølgelig heller ikke nok at have en superflot poster, hvis man ikke har svaret på spørgsmålene. Husk at til den mundtlige præsentation behøver I ikke at gennemgå posteren slavisk. Her skal I fokusere på at fremhæve de pointer, som er særligt vigtige for jeres besvarelse. Dommerne har læst posteren på forhånd, men gemmer den endelige bedømmelse til de har set jeres præsentation, hvor de både vil inddrage jeres evne til at fortælle en sammenhængende historie og jeres besvarelse af opfølgende faglige spørgsmål.

Den skriftlige vurdering er selvfølgelig kun lavet på baggrund af posteren og skal ses som en kort tilbagemelding, ikke en dybtgående analyse af jeres poster.



Rent praktisk skal posteren indsendes som pdf i størrelsen 142x83 cm landskabsformat. Se kalenderen nedenfor.

### Til lærerne

Brug gerne tid i klassen på at snakke om, hvordan hvert enkelt spørgsmål skal forstås, inden I kaster jer over besvarelsen.

Der kan hentes inspiration til, hvordan man kan arbejde med opgaverne på vores hjemmeside [Drughunters](http://www.drughunters.dk).

### Referencer og links

#### Kemi

- <http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties>
- <https://chemicalize.com/> (gratis registrering inkluderer et antal gratis logP, pKs, LogD og Bjerrum diagram beregninger)
- LogP/logD beskrivelse:  
<https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/physiochem/logD.html>
- Intermolekylære vekselvirkninger:  
[https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/molecular\\_interactions.html](https://www.cambridgemedchemconsulting.com/resources/molecular_interactions.html)
- Lipinski: <https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/laegemiddeludvikling/#1511340771818-e313b271-cf2595d2-e1dd>
- Lipinski: <https://www.slideshare.net/5o0o05a/lipinski-rule>
- Krystalstruktur: <https://www.kemi.dtu.dk/-/media/Institutter/Kemi/Gymnasietilbud/kapitlerKemiske/pdf/livetskemi.ashx?la=da&h.ash=F0081449CEFC694D7F154CE6C86B0558C21EB886>
- Krystalstruktur: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>

#### Generel lægemiddelkemi

- Kemi der virker, Søren Munthe, LMFK forlaget 2015: [https://www.lmfk.dk/Forlag-KemiForlaget-Ekstra-materialer?sek\\_id=68&con\\_id=68](https://www.lmfk.dk/Forlag-KemiForlaget-Ekstra-materialer?sek_id=68&con_id=68)
- Medicin, kapitel i kend kemien 2, Henrik Parbo, Gyldendal: <https://gyldendal-uddannelse.dk/products/kend-kemien-2-bog-11324-9788702164596>,
- Lægemiddelkemi, Bo Paulsen, Hans Birger Jensen, Inger Spangsbjerg Jensen, Jørgen Mogensen, 1992, Forlag Systime.  
<https://shop.systime.dk/dk/laegemiddelkemi.html>

#### Generelt om hjernesygdomme

- Hjerne og nervesystem: <https://netdoktor.dk/tema/hjerne.htm>
- Neuroscience for kids: <http://faculty.washington.edu/chudler/neurok.html>



- Psykiatrifonden: <http://www.psykiatrifonden.dk/viden/diagnoser.aspx>
- Brain Facts: [www.brainfacts.org](http://www.brainfacts.org)

#### Sygdomsspecifikke links

- Det medicinerede menneske: [https://pharmaschool.ku.dk/publikationer/det\\_medicinerede\\_menneske/](https://pharmaschool.ku.dk/publikationer/det_medicinerede_menneske/)
- Hjerne og nerve: <https://www.apoteket.dk/sygdom/hjerne-og-nerve>
- Hjerneforum: <http://www.hjerneforum.dk/sygdomme/>
- DepNet: <http://depnet.dk/universe1/>
- Depression: <http://www.netdoktor.dk/sygdomme/fakta/depression.htm>
- Skizofreni: <http://www.netpsych.dk/articles.aspx?id=109>
- Angst: <http://angstforeningen.dk/?page=angst-og-symptomer>
- Demens: <http://www.videnscenterfordemens.dk/>
- Alzheimers sygdom: <http://www.alz.org/research/overview.asp>
- Parkinsons sygdom: <http://www.parkinson.dk/>
- Huntingtons sygdom: <http://huntingtons.dk/>
- Prionsygdomme: <https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/infektioner/tilstande-og-sygdomme/prionsygdomme/>

#### Apps (på engelsk)

- Nervous System forklarer generelt om nervesystemet

Find flere links under "Vejledninger og materialer" på [Drughunters](http://www.drughunters.dk)

#### Kalender for Drughunters 2023

2022			2023			
Oktober	November	December	Januar	Februar	Marts	April
	24. okt		9. jan	Tilmelding til Drughunters		
	24. okt	19. dec	Tilmelding til forskerbesøg (max. 20)			
	Forskerbesøg efter aftale		16. jan	31. mar		
	24. okt	31. mar				Opgave- besvarelse
					FINALE DAG	28. apr

Drughunters  
Ottiliavej 9  
2500 Valby

Tel +45 3630 1311  
Fax +45 3630 1940

E-mail [drughunters@lundbeck.com](mailto:drughunters@lundbeck.com)  
[www.drughunters.dk](http://www.drughunters.dk)



**Med venlig hilsen**  
***Drughunters 2023***