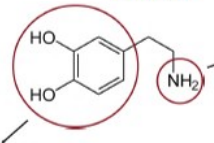
Af: Anne-Sofie Damgaard Jensen, Sofie Kirkelykke Svane,
Emma Høeg Hansen, 2.qy Midtfyns Gymnasium

PARKINSON

Hvad sker der i hjernen?

DOPAMIN

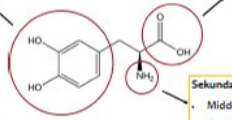


Primær alifatisk amin
- Middelstærk base
- Kan indgå i hydrogenbindinger

Phenol
- Kan indgå i syre-base reaktion grundet evnen til at afgive en hydron.
- Kan indgå i hydrogenbinding
- OH-gruppen er polær
- Benzenringen er upolær og dens falde struktur gør molekylet låst.

Carboxylsyre
- Har syreegenskaber
- Kan indgå i hydrogenbindinger

LEVODOPA



Sekundær alifatisk amin
- Middelstærk base
- Kan indgå i hydrogenbindinger

Levodopa omdannes til dopamin i hjernen

Hvordan behandles Parkinson?

Parkinsons sygdom skyldes mangel på dopamin. Den oplagte behandling ville derfor være at tilføre hjernen mere dopamin. Det kan dog ikke lade sig gøre da dopamin ikke kan trænge igennem Blod-Hjerne-Barrieren. Det kan stoffet Levodopa derimod.

Levodopa indtages som tablet, hvorefter det transporteres gennem kroppen op til hjernen, hvor det let omdannes til dopamin. Mængden af dopamin øges dermed.

Levodopa fungerer hverken som en agonist eller antagonist. Derimod omdannes stoffet i det øjeblik det kommer op i hjernen til dopamin, hvilket fungerer ligesom en ligand.

Parkinson er en uhelbredelig sygdom. Behandlingen dækker kun symptomer, men er som sagt ikke helbredelig. Levodopa kan også gå ind og blive omdannet andre steder i kroppen og derved give flere bivirkninger, men for at undgå dette, er Levodopa tilsat en såkaldt decarboxylasehæmmer, som sørger for, at der kun bliver omdannet Levodopa i hjernen. Bivirkninger som øget seksualdrift og trangen til at spille (ludomani) er også konsekvenser som følge af indtagning af Levodopa.

Er der mulighed for stereoisomeri med Levodopa?

Der er mulighed for stereoisomeri i form af optisk isomeri, eftersom ét af carbon-atomerne binder til fire forskellige grupper. Disse grupper kunne placere sig anderledes og ændre virkningen af molekylet. Med Levodopa er der ikke dokumenterede problemer med stereoisomeri.

Dopaminniveauet i en rask hjerne og en hjerne ramt af Parkinson. Det ses at i den syge hjerne er niveauet meget lavere.

Hvad er Parkinson?

Parkinsons sygdom er en kronisk neurotisk lidelse, der typisk rammer personer i alderen 55-60 år. Sygdommen er karakteriseret ved, at dele af centralnervesystemet nedbrydes. Mere specifikt sker der i hjerneområdet, substantia nigra, en nedbrydning af de nerveceller, som producerer signalstoffet dopamin. Dette er det sted i hjernen, hvorfra muskleme og dermed bevægelserne styres. Derfor er de kendetegnende symptomer også ukontrolleret rysten, langsomme træge bevægelser og muskelstivhed. Derudover er der en række kognitive symptomer, såsom træthed, uoplagthed, dårlig koncentrationsevne og manglende naturlig livsglæde.

Hvor godt et lægemiddel er Levodopa?

Lipofilicitet, molekylvægt og polære overfladeareal er alle tre egenskaber, som har betydning for et stofs evne til at kunne absorberes, distribueres, omsættes og udskilles fra kroppen.

Lipofilicitet

-2,199

Levodopas lipofilicitet er meget lav. Dette er en fordel når stoffet skal optages i blodbanen, men samtidig gør det, det sværere at penetrere Blod-Hjerne-Barrieren. Det formodes at andre egenskaber muliggør dette.

Molekylvægt

197,19 g/mol

Ifølge Lipinskis regler skal et godt lægemiddel have en molvægt på under 400 g/mol, for at kunne absorberes. Derfor er Levodopas molvægt på 197,19 g/mol passende.

Polære overfladeareal

103,78 Å²

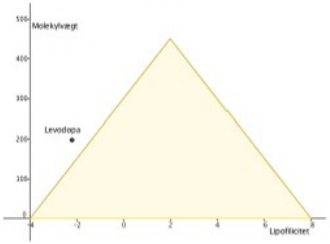
PSA skal ifølge kravet være mindre end 70 Å² for at kunne penetrere Blod-Hjerne-Barrieren. Levodopa opfylder dermed ikke dette krav, men pga. andre egenskab anses Levodopa som et godt lægemiddel.

Hvad er behandlingsmulighederne for Parkinson i fremtiden?

Som sagt er der endnu ikke fundet en metode til at helbrede Parkinson. Men engelske og franske forskere, forsker i øjeblikket på at indsætte gener i hjernen hos Parkinson patienter, der er vigtige for produktionen af dopamin.

Golden Triangle Plot

Ud fra molekylvægten og lipofilicitet placeres et lægemiddel i et koordinatsystem. Heri er indsat en trekant, *The Golden Triangle*, og hvis lægemidlet ligger inden for trekanten er stoffet egnet som lægemiddel. Levodopas placering i dette plot fortæller at Levodopa umiddelbart ikke er et godt lægemiddel ud fra disse faktorer. Der må dog være andre faktorer der gør at Levodopa er et virksomt lægemiddel der hyppigt anvendes mod symptomerne for Parkinson.



Dopamins receptorer

En receptor er en modtager der sidder i cellemembranen og består af et stort proteinmolekyle, der forbinder cellens indre med omgivelserne. Ligesom en nøgle passer i en lås passer et bestemt molekyle i en bestemt receptor.

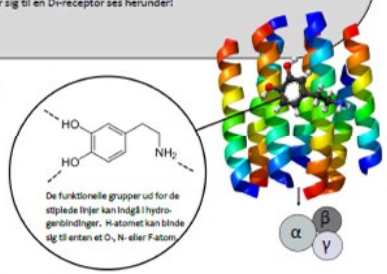
Når et molekyle bindes til dens receptor sættes en reaktion i gang i cellen. Receptorer kan være forskelligt konstrueret.

Dopamins receptorer hører til kategorien Syv Helix receptorer også kaldet G-proteinkoblede receptorer. Denne receptor består af et langt proteinmolekyle der er sammensat af ca. 450 aminosyrer. Proteinmolekylet former en såkaldt syv-alfa-helix konstruktion som vil slynge sig igennem membranen. Der vil på cellens yderste overflade mellem tre slynger opstå en fordybning og det er heri liganden (dopamin) vil binde sig fast. Når syv-helix-receptoren bliver aktiveret af en agonist eller ligand, vil der blive frigivet et G-protein, der er bundet til receptoren.

Der findes forskellige dopaminreceptorer, der har forskellige funktioner. En af disse receptorer kaldes D_1. Når dopamin binder sig til receptoren, aktiveres et G-protein som fremmer nervesignalet.

Parkinson er kendetegnet ved manglen på dopamin og dermed sendes der ikke så mange nervesignaler videre, hvilket nedsætter Parkinson patientens bevægelighed.

Ved indtagelse af Levodopa øges mængden af dopamin i hjernen. Ved parkinson er man interesseret i at fremme nervesignalet og derfor kunne det være smart at få den øgede mængde af dopamin til at binde sig til D_1-receptorer og på den måde forstærke nervesignalet. Et bud på, hvordan dopamin binder sig til en D_1-receptor ses herunder:



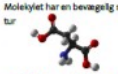
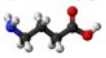
De funktionelle grupper ud for de stiplede linjer kan indgå i hydrogenbindinger. H-atomet kan binde sig til enten et O-, N- eller F-atom.

Dysfunktion af en ionkanal

Ionkanaler er med til at transportere ioner over cellemembranen. Ionkanaler er bla. med til at opretholde elektriske spændingsforskelle over membranen, som er meget vigtigt for nervecellernes mulighed for at sende elektriske impulser. Hvis der er dysfunktion, vil nervecellerne ikke kunne kommunikere med hinanden, så det i forvejen forringede nervesignal hos Parkinson patienter vil forværres yderligere og dermed ligeledes nedsætte de motoriske evner.

Hvad er neurotransmitterstoffer?

Neurotransmitterne løsrives fra en synapse og skal videreføre et signal fra en neuron til en anden neuron, der sker ved hjælp af en receptor. Proteinerne fra vores kost er opbygget af aminosyrer, disse aminosyrer bliver transporteret op til hjernen og igennem kemiske processer omdannet til neurotransmitter. Heraf er de mest kendte neurotransmitter serotonin, noradrenalin, dopamin, GABA og glutamat.

	Struktur	Rumlig opbygning	Kemiske egenskaber	Fysiske egenskaber og intermolekylære interaktioner
Noradrenalin	• To phenoler • Sekundær alkohol • Primær alifatisk amin • Benzenring	Benzenringen giver en låst struktur	Phenolerne kan indgå i en syre-basereaktion da de er svage syrer	OH-gruppeme er polære og derfor kan phenoler og alkoholen danne hydrogenbindinger. NH-gruppen i aminen kan indgå i hydrogenbindinger
Serotonin	• Phenol • Primær alifatisk amin • Sekundær aromatisk amin • Benzenring	Benzenringen giver en låst struktur	Phenolen kan indgå i en syre-basereaktion da den er en svag syre Alifatisk amin er en middelstærk base, mens aromatisk amin er en svag base	OH-gruppen er polær og derfor kan phenolen danne hydrogenbindinger NH-gruppen i aminen kan indgå i hydrogenbindinger
Glutaminsyre	• To carboxylsyrer • Sekundær alifatisk amin	Molekylet har en bevægelig struktur 	Carboxylsyrerne kan indgå i en syre-basereaktion da de er syrer Alifatisk amin er en middelstærk base	Carboxylsyre kan danne hydrogenbindinger NH-gruppen i aminen kan indgå i hydrogenbindinger
Gamma aminosmørsyre	• Carboxylsyre • Primær alifatisk amin	Molekylet har en bevægelig struktur 	Carboxylsyrerne kan indgå i en syre-basereaktion da de er syrer Alifatisk amin er en middelstærk base	Carboxylsyre kan danne hydrogenbindinger NH-gruppen i aminen kan indgå i hydrogenbindinger

Kildeliste:
- Biotech Academy: http://www.biotechacademy.dk/Biaindeks/Drugtunnelsparkinsons_symptom
- Videnskab.dk: http://videnskab.dk/krop-sundhed/parkinson-kan-behandles-med-genterapi
- 21-kemi: http://21kemi.wordpress.com/denne/
- Sundhed.dk: https://www.sundhed.dk/borger/sygdomme-a-aa/hjerne-og-nervesystemet/parkinson/parkinson-behandling/
- Molinspiration: http://www.molinspiration.com/cgi-bin/properties
- Parkinsonforeningen: http://www.parkinson.dk/fakta-om-parkinson/hvad-er-parkinsons-sygdom
- Rusmidlernes Biologi: http://ruc.dk/dstt/psyken.dk/psykvidenskab/rus_biokemi/dt.pdf
- Materialer fra til Drugtunter Dysten fra Lundbeck
- Mygind, Helge m.fl.: Basiskemi B, Haase & Søns Forlag (2010)