

Hul i hukommelsen

En simpel organisk forbindelse hæmmer en form af proteinkinase C specifikt og er kandidat til en medicinsk behandling af tilbagefald hos stofmisbrugere

Af Carsten Christophersen, carsten@techmedia.dk



Den samfundsmæssigt overvældende form for afhængighed i Danmark gælder sukker. Modelfoto af middel til middelsvær afhængighed af søde sager. Dette niveau kan formentlig holdes i ave uden medicinsk intervention ved en kraftig og vedvarende indsats af viljestyrke, reduktion af tilgængelige økonomiske muligheder parret med udstrakt støtte fra familien. (De manglende fortænder har ingen relation til afhængigheden).

Foto: Carsten Christophersen, 2009

Når personer, der er afhængige af stimulanser og narkotika, forsøger at blive afvænnet, er risikoen for tilbagefald meget stor. Det hænger sammen med erindringen, der ved bestemte påvirkninger genkalder den lystfølelse, som følger efter indtagelse af en stimulans. Det vækker en næsten uimodståelig trang

til at gentage oplevelsen. Hvis erindringen blokeres, er der langt højere chance for, at misbrugeren magter at forblive stoffri.

Proteinkinase C- ζ

Hos rotter findes dette specielle enzym i store mængder i hjernen, efter at de er gjort afhængige af kokain. Enzymet er en nøglefaktor i processen, der oplagrer information i hukommelsen og også virker ved indlæring. Hæmning af enzymet resulterer derfor i, at erindringen om lystfølelsen fortrænges, og at personen glemmer den. Det nedsætter risikoen for tilbagefald betydeligt. Der kendes en hel del hæmmere af proteinkinase C (PKC), men de hæmmer alle eller de fleste PKC'er og er derfor uanvendelige til specifik påvirkning af PKC- ζ .

Specifik hæmning af PKC- ζ

Ved afprøvning af 1200 heterocycliske medlemmer i et stoffbibliotek skiller tre forbindelser sig ud ved at hæmme PKC- ζ specifikt. Én forbindelse, 3-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-on, viser mest potent hæmning og er derfor et realistisk bud på et medikament mod tilbagefald. Den aktive forbindelse er kemisk set en flavonol (3'-hydroxyflavonol), der tilhører en gruppe vidt udbredte naturstoffer i planter. Men selve den 3'-hydroxylerede flavonol er aldrig fundet i naturen, den er syntetisk fremstillet.

Ved analyse af strukturerne af de forskellige hæmmere viser det sig, at hydroxygrupperne i 3- og i 3'-stillingerne er

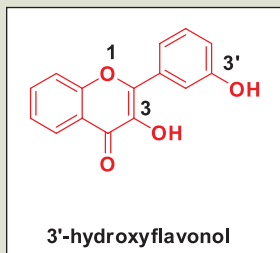
Proteinkinase C - PKC

Proteinkinaser er en stor familie af enzymer, der hovedsageligt katalyserer phosphoryleringen af hydroxygrupper fra tyrosin/serin/threonin-rester i proteiner. Herved styrer og transmitterer de information i cellerne. De regulerer bl.a. så vigtige funktioner som immunrespons, cellevækst, celledødsdannelse, differentiering og programmeret celledød. Enzymerne findes i en række variationer (isoformer), der er involveret i en mængde neurologiske og psykiatriske lidelser som Parkinsons sygdom og afhængighed. Der er mindst 10 forskellige isoformer inden for serin/threonin-kinaserne, hvoraf én, PKC- ζ , er hovedansvarlig for misbrugerens tilbagefald.

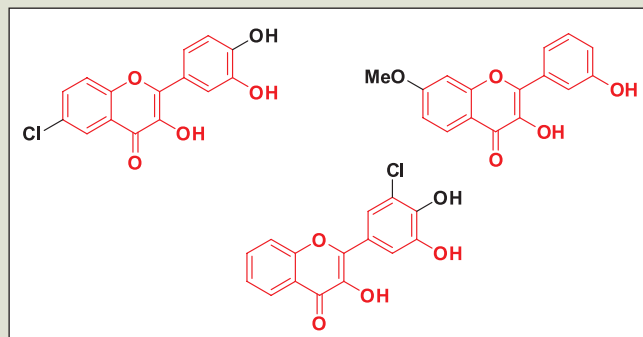
3'-hydroxyflavonol

Flavonoler har utallige biologiske virkninger. Blandt mange undersøgte flavonoler udmærker 3'-hydroxyflavonol sig ved at være den mest aktive til at afslappe blodkar, og den bedømmes til at have potentiale som medicin mod kredsløbssygdomme.

Den er samtidig en ualmindelig aktiv antioxidant. Ved forsøg på cellekulturer viser forbindelsen sig at være praktisk talt ugiftig.



Flavonolen hindrer erindringen om lystfølelsen ved et stofmisbrug i at blive aktivret. Hydroxygrupperne i positionerne 3 og 3' er absolut nødvendige for virkningen.



Alle tre syntetiske flavonoler, der indeholder grundstrukturen 3'-hydroxyflavonol (rød) med ekstra substituent (sorte) hæmmer PKC- ζ . De har bidraget til at forfine den beregningsmæssige model af hæmmerens tilpasning i den katalytisk aktive lomme i enzymet.

absolut nødvendige for virkningen. Strukturen af det aktive område i PKC- ζ er ikke detaljeret kendt, men for isoformen PKC- ι , der ligner PKC- ζ mest, har en røntgenstrukturanalyse afsløret den rumlige struktur. Ud fra denne struktur viser computermodelleringer, at de aktive hæmmere passer som fod i hose ind i denne arkitektur. Kraftige hydrogenbindinger fastholder molekylet som en prop i strukturen.

Beregningsmodellens pålidelighed giver forskerne blod på tanden til at beregne strukturen af endnu bedre kandidater til hæmning af enzymet. Tilbage står, at syntetikerer fremstiller de mest lovende stoffer og på denne måde designer en ny medicin.

Kilder

Identification of 3-hydroxy-2-(3-hydroxyphenyl)-4H-1-benzopyran-4-ones as isoform-selective PKC- ζ inhibitors and potential therapeutics for psychostimulant abuse. L. Yuan, J.-S. Seo, N. S. Kang, S. Keinan, S. E. Steele, G. A. Michelotti, W. C. Wetsel, D. N. Beratan, Y.-D. Gong, T. H. Lee og J. Hong *Molecular BioSystems* 2009 DOI: 10.1039/b903036k

Vasorelaxant and Antioxidative Activity of Flavonols and Flavones: Structure-Activity Relationships. O. L. Woodman, W. F. Meeker og M. Boujaoude *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 2005, Bind 46, side 302-309.

The sixth Knud Lind Larsen Symposium



Visions in Chemistry Copenhagen, 29 - 30 January 2010

DANISH ACADEMY
OF TECHNICAL SCIENCES

Symposium Theme

Chemistry plays a central role in the field of natural sciences, with interfaces to biology, medicine, physics and materials science. Advances in the theory of structure and bonding and the understanding of reaction mechanism, coupled with methodological developments in chemical synthesis now allow the design and preparation of new chemical entities which impact beneficially on the health and welfare of society. It is today possible, via an interdisciplinary approach, to probe and understand complex natural phenomena and describe them in the stringent molecular language of chemistry.

All the invited speakers are representatives of the state of the art in diverse areas of the field such as theoretical chemistry, materials and nanoscience, medicinal chemistry, catalysis and target-oriented organic synthesis. The conference will therefore appeal to a broad audience and will highlight both the challenges which modern chemistry faces and the opportunities which it provides.

Lecturers

- Professor Phil Baran, The Scripps Research Institute, USA
- Professor Alois Fürstner, Max-Planck-Institut für Kohlenforschung, Germany
- Dr. William Greenlee, Schering-Plough Research Institute, USA
- Dr. Nils Jakob Vest Hansen, Vipergen ApS, Denmark
- Professor Roald Hoffmann, Cornell University, USA
- Professor Barbara Imperiali, Massachusetts Institute of Technology, USA
- Professor Jan Oscar Jeppesen, University of Southern Denmark
- Professor Karl Anker Jørgensen, Aarhus University, Denmark
- Professor Morten Meldal, Carlsberg Laboratory, Denmark
- Professor K.C. Nicolaou, The Scripps Research Institute, USA
- Professor David Rees, Astex Therapeutics Ltd, United Kingdom
- Professor George M. Whitesides, Harvard University, USA

ATV's Secretariat
Lundtoftevej 266
2800 Kgs.Lyngby

Tel. +45 4588 1311

KLI@atv.dk

Further information: www.atv.dk - English