

Symptomer og årsag

Kendetegnene ved Migræne er:

Synsforstyrrelser: forstås bl.a. blinde vinkler, farvede pletter, lysglimt, tunnelsyn og meget mere.

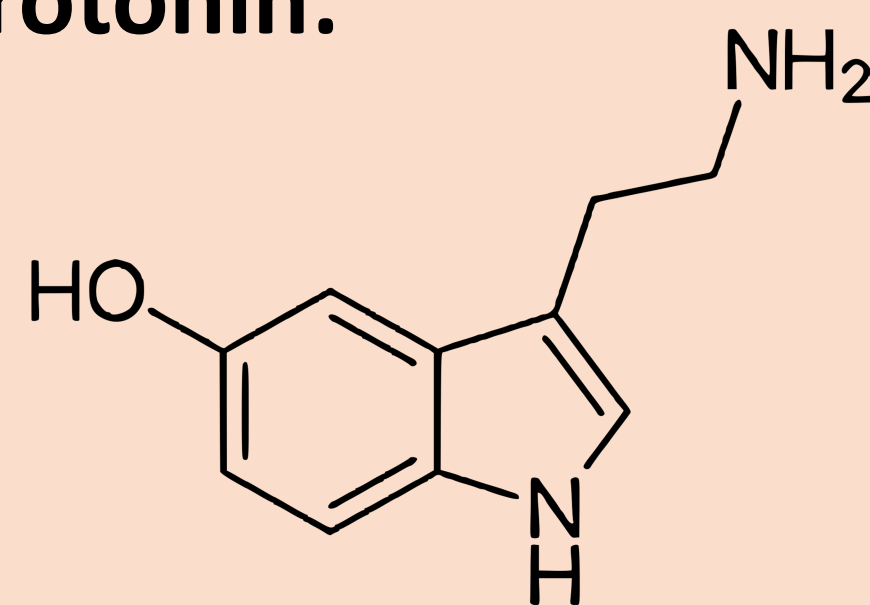
Føleforstyrrelser: betegnes som ikke at kunne kontrollere sine bevægelser, prik fornemmelser i fingrer og arme og følelsen af muskelsvaghed.

Forståelsesproblemer: beskrives som, ikke at være i stand til at forstå, når folk prøver at kommunikere med én.

Til sidst, det der karakteriserer alle migræner er, at man oplever slem **hovedpine**.

En migræne opstår, når blodkarrene i hjernen er for udvidet. **Serotonin** er med til at få blodkarrene trukket sammen igen. Serotonin består de funktionelle grupper: en indol, en hydroxygruppe og en primær amin. Patienter med migræner kan tage medicinen **Sumatriptan Teva**, der virker som serotonin.

Serotonin:



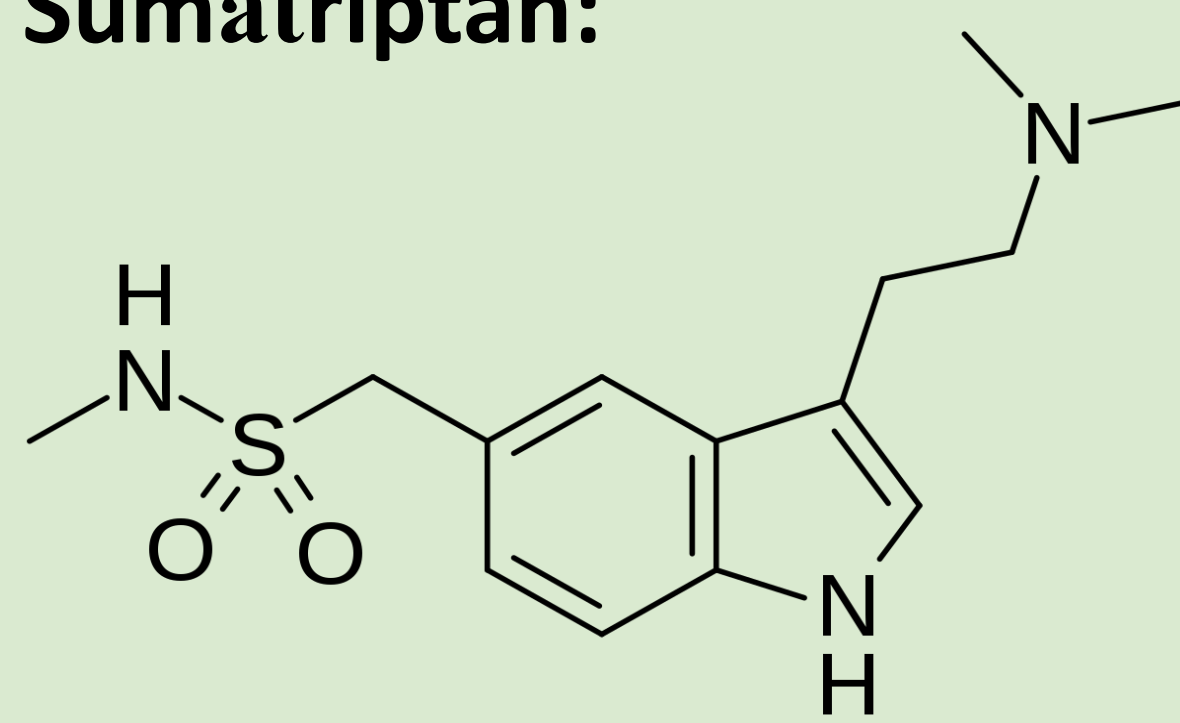
Om lægemidlet Sumatriptan Teva

Molekyleformel: C₁₄H₂₁N₃O₂S

Funktionelle grupper: Sulfonsyre, 2 aminer (Primær, Tertiær), Indol

For at bekæmpe en migræne, bruger man for eksempel Sumatriptan Teva. I dette lægemiddel, er det aktive stof triptanen sumatriptan. Ovenfor ses en stregformel. Som man kan se, har benzenringen en plan struktur, og ude i side grupperne er der tetraeder strukturer og hos N-atomerne pyramidal struktur. Da der ikke er noget asymmetrisk carbon-atom, kan sumatriptan ikke indgå i stereoisomeri.

Sumatriptan:



Fysiske og kemiske egenskaber: Kigger man på de fysiske egenskaber af sumatriptan ser man, at den har et smeltepunkt ved 169°C og et kogepunkt I 497,7°C. Sumatriptan er et polært molekyle. Da H-atomerne sidder på N-atomer, kan den også indgå I hydrogenbindingier. Sumatriptan er meget opløseligt I vand, og har en opløselighed på 2,14·10⁴ mg/L.

Sumatriptan har en pK_s-værdi på 4,9, hvilket betyder at det er en svag syre. Vi kan derfor også konkludere at sumatriptan kan indegå i syre-base reaktioner.

Bivirkninger

- Døsighed, svimmelhed, prikkende eller stikkende fornemmelse
- Midlertidig blodtryksstigning
- Kvalme eller opkastning
- Spændingsfornemmelse
- Smerter, varmfornemmelse eller kuldefornemmelse
- Stakåndethed
- Følelse af svaghed, træthed

Kilder

<https://orbit.dtu.dk/en/publications/cellekulturer-danner-blod-hjerne-barrieren-i-laboratoriet>
https://ars.els-cdn.com/content/image/1-s2.0-S0092867420310667-gr1_lrg.jpg
<https://www.nature.com/articles/s41374-021-00593-7/figures/9>
<https://www.sundhed.dk/sundhedsfaglig/laegehaandbogen/neurologi/tilstande-og-sygdomme/hovedpine/migraene-med-aura/>
<https://www.biotechacademy.dk/undervisning/gymnasiale-projekter/bioinformatik-intro/proteinstruktur/>
<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Sumatriptan#section=Computed-Properties>

Migræner

Lipinski's Rule of Five

Eftersom vores molekyle opfylder Lipinski's 1. regel ved vi, at molekylet kan passere gennem cellemembraner. Grunden til dette er, at molekylet er så lille, at det ikke møder nogen fysisk modstand.

Lipinski's regler siger endvidere, at lægemidler der skal virke i hjernen ikke må have flere end 5 HBD og mere end 10 HBA. Forklaringen bag dette er, at hvis et molekyle har mange HBD eller HBA vil det danne mange bindinger med vand. Derfor skal der brydes en masse hydrogenbindinger før molekylet kan passere igennem blod-hjerne-barrieren. Dette kræver rigtig meget energi og derfor er det hensigtsmæssigt hvis lægemidler har så få HBD og HBA som muligt.

Ud fra LogP kan vi se hydrofobiciteten af sumatriptan, som er et uioniseret molekyle. Hvis et molekyle har en logP>5 vil det være for hydrofobt til at kunne opløses i vand, men hvis molekylet er meget under logP<1 vil det være for hydrofilt, og blive udskilt fra kroppen. Eftersom vores LogP=0.93 ved vi at der er tale om et meget hydrofilt molekyle, da de fleste molekyler med en LogP<1 er så hydrofile, at de med det samme bliver udskilt til nyrene og ud gennem urinen. Dog er sumatriptan så tæt på 1 at det stadig er muligt for molekylet at blive i kroppen, og fordi det stadig er så tæt på 1 kan det stadig krydse cellemembraner.

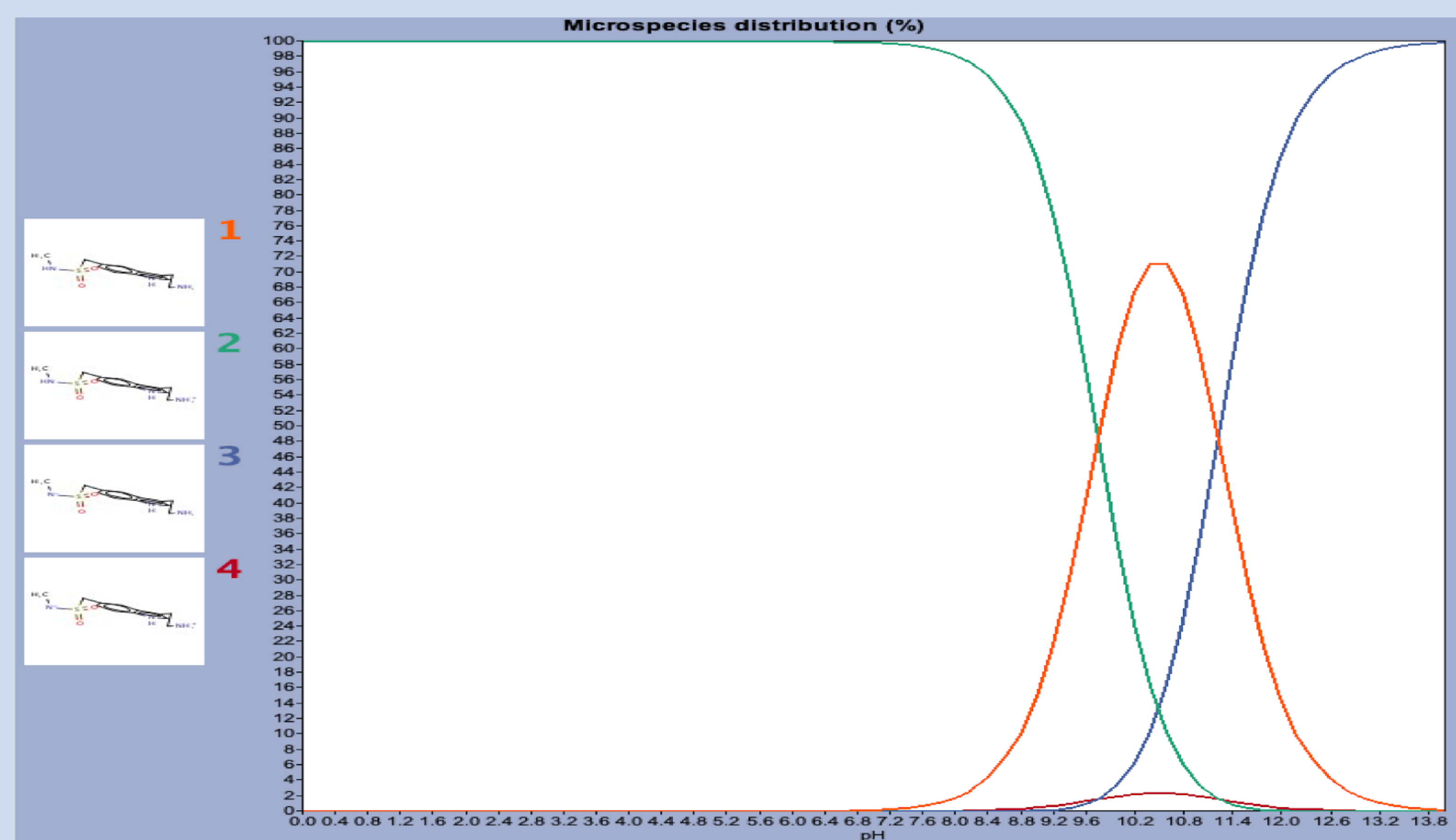
Reglerne	Sumatriptan
Under 500 Da	295.4 Da
Mindre 5 HBD	2
Mindre 10 HBA	4
LogP under +5	0.93

Bjerrumdiagrammet

På Bjerrumdiagrammet kan vi se distributionen af de forskellige sumatriptan molekyler ved en given pH-værdi.

Vi tager udgangspunkt i pH-værdien 7.4, da dette er den fysiologiske pH i menneskets krop. Ud fra diagrammet kan vi se, at det er molekyle 2 der er dominerende. Denne version af sumatriptan har en positiv ladning, da den har optaget et H-atomet ved den tertiære amin.

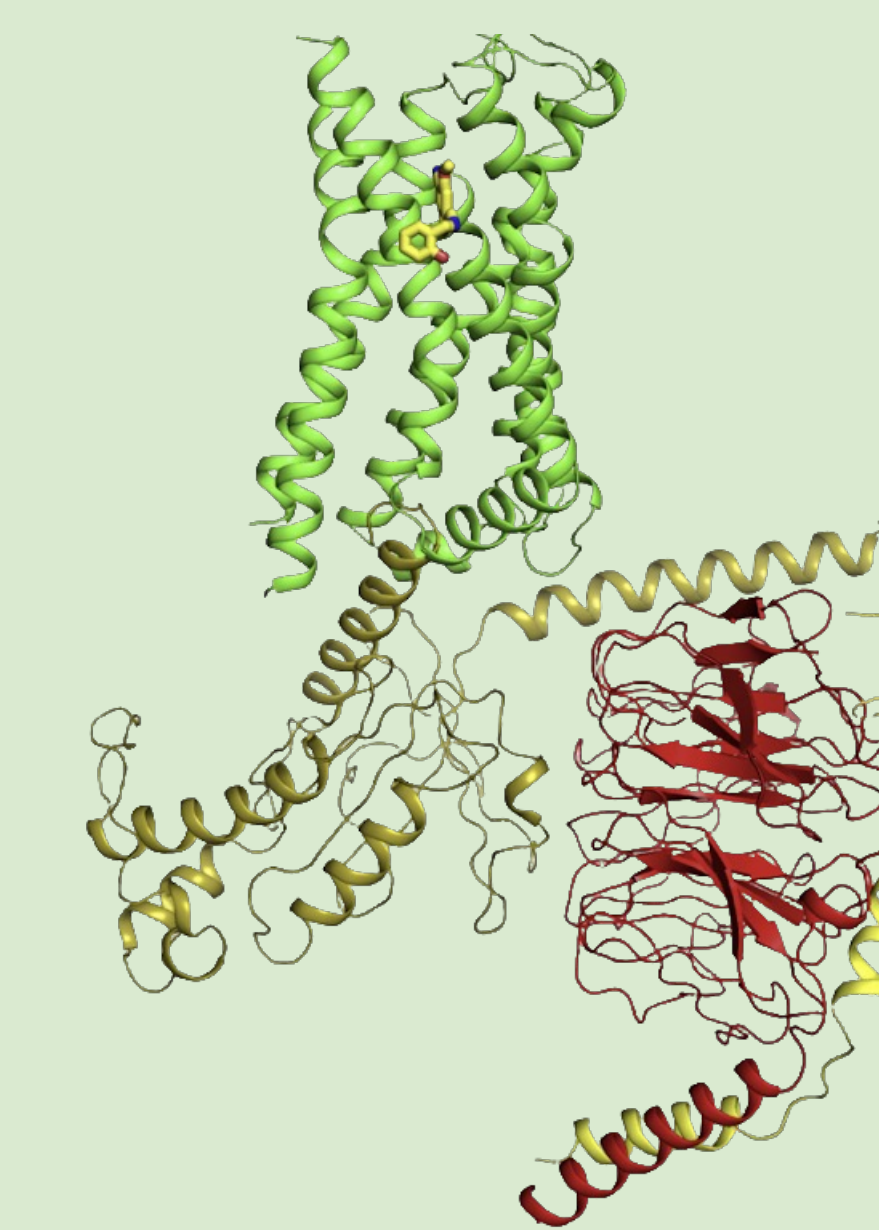
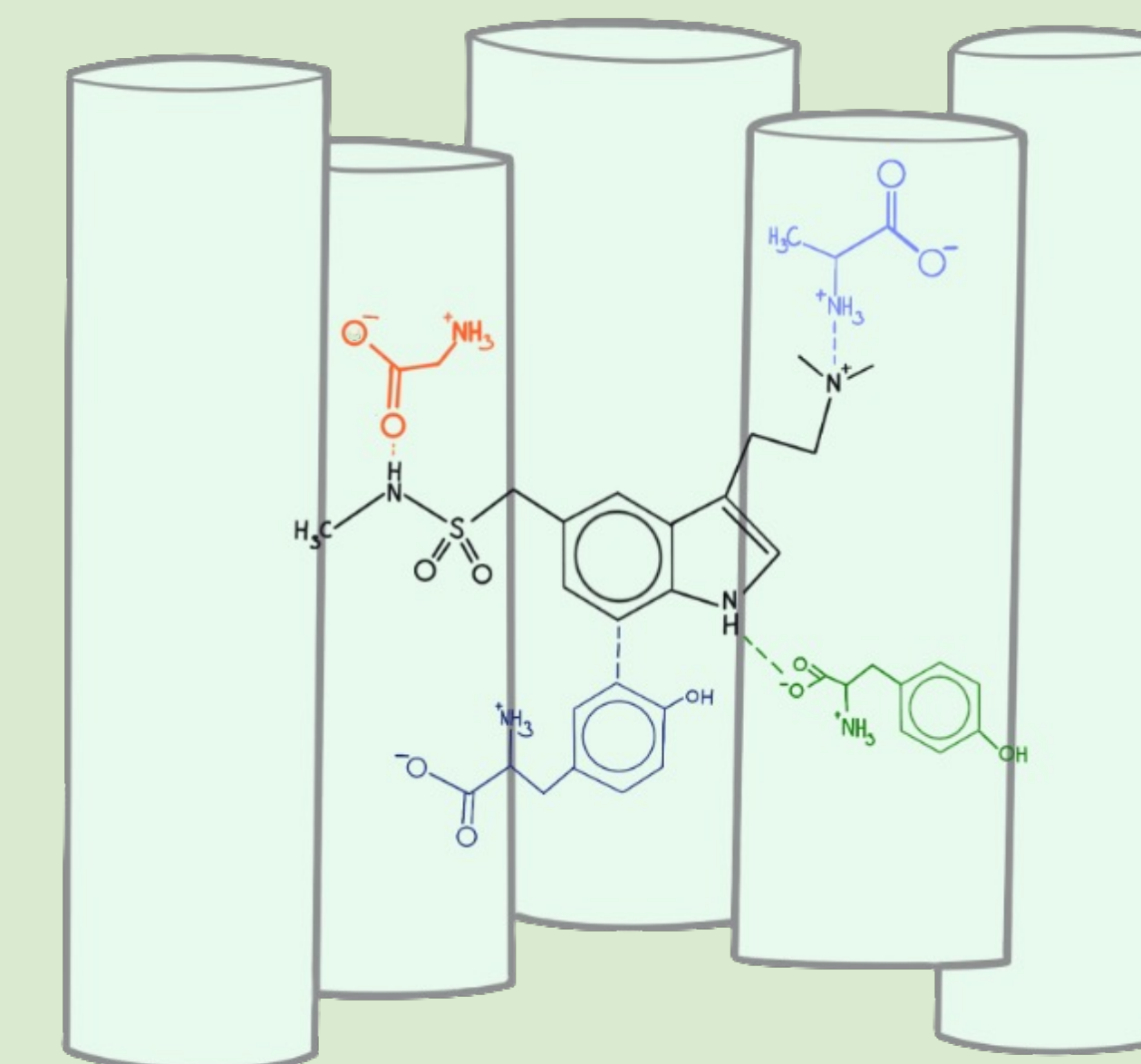
I kroppen vil der altså være mest af version 1 og 2 af Sumatriptan.



Vores forslag til en model

Her er et eksempel af, hvordan 5HT receptoren kunne se ud. Proteiner er opbygget af aminosyrer, blandt andet glycin og tyrosin. Glycin og N atomet af sumatriptanen vil danne en hydrogenbinding. Tyrosin og sumatriptans benzenring vil danne en binding kendt som pi-pi stacking. Tyrosin og sumatriptans NH binding vil danne en hydrogen binding imens alanin og N⁺-atomet vil danne en hydrogenbinding.

På billedet ses en model af sumatriptan der binder til 5HT-receptoren. Det sorte molekyle er sumatriptan. Det mørkeblå og grønne er aminosyren tyrosin, det røde er aminosyren glycin og det lyseblå er aminosyren alanin. Søjlerne er alfahelixerne af receptoren



På proteinet kan vi, udover primære, sekundære, tertiære og kvarternære strukturer, genkende alfa-helixer og beta-sheets. Der er mange alfa-helixer. De skaber stabilitet i proteinet, og sidekæderne af de primære strukturer vil interagere med vores sumatriptan.

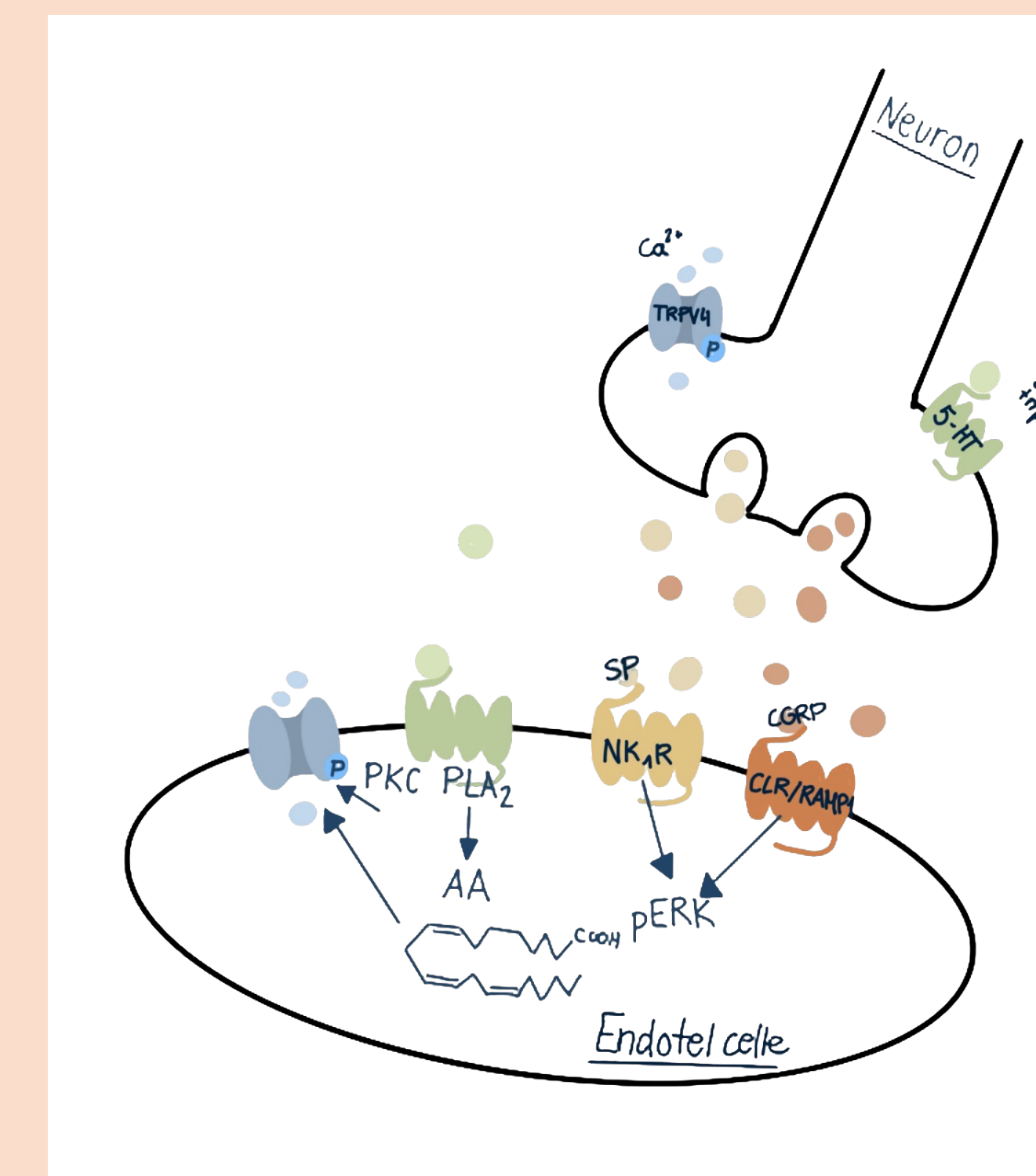
De røde pile på proteinet indikerer beta-sheets. De danner strukturer, der går gennem cellemembranen, og gør det muligt for små molekyler at blive transporteret ind og ud af cellen.

Derudover kan man også genkende beta-loops
På billedet ses en struktur for 5HT-receptoren.

Virkningsmekanisme

Agonist er når lægemidlet opfører sig som det kemiske molekyle som receptoren er vandt til. Derfor er Sumatriptan en Agonist, da den opfører sig som serotonin.

Når patienten indtager sumatriptan, vil den hjælpe med at trække blodkar sammen. Da sumatriptan er så småt, vil den kunne diffundere gennem blod-hjerne-barrieren. Vores sumatriptan vil aktivere 5HT receptorerne på nogle neuroner. Det vil få neuronerne til at udløse neuropeptider, der aktiverer receptorerne NK₁R og CLR/RAMP1 på de endotele celler. Når disse er aktiveret udløser de pERK (Det er et ER protein der regulerer udfoldede proteiner). Dette leder til sammentrækningen af celle-celle junction proteinerne. Sådan bliver blodkarrene trukket sammen.



Fremtid

På nuværende tidspunkt forstår man ikke, hvorfor folk får migræner, og vi ser derfor at man i fremtiden vil forske mere i hvorfor og hvornår migræner opstår. Et andet fremtidsscenario kunne være, at man ligesom med diabetes har en sensor der måler ens serotonin mængder. Måleren vil kunne justere på mængderne når de bliver for lave, og man ville dermed kunne forebygge migræner hos individer der oplever regelmæssige migræner.