

Symptomer på depression

En person, der lider af depression oplever alle gråd i gråd. Det, der før gav en følelse af glæde, er nu ligegyldigt. Man kan altså ikke mobilisere følelser over for sine nærmeste, om det kan få en til at føle sig som en deligt menneske, som igen kan forvandle vrede i glæde. Symptomerne ved depression er mangelfuld, selvbeholdelse, koncentrationsbesvær, selvmedlidenhed, apatistilstand, selvbeholdelse, angst og indre usro, tvangstanker og nedsatte seksuelle lyst. Det er ikke alle med depression, som har alle symptomer, og der kan også opstå nye symptomer, hvis tilstanden forværrer.

Citalopram som CNS lægemiddel

Lipinski's Rule-of-Five (CNS-version)	Citaloprams værdier
1. Molevægt ≤ 500 g/mol	1. 324, 399 g/mol
2. Log P ≤ 5	2. Log Pw 3,76
3. HBD ≤ 5	3. 0 HBD
4. HBA ≤ 10	4. 3 HBA

Ifølge Lipinski's regler fra lægemidler til CNS, så de højst have en molevægt på 500 g/mol, her kan vi se, at Citalopram opfylder dette, da den har en molevægt på 324,392 g/mol. Derudover følger regelen, at lægemidlet har en log P værdi på 4 eller under, hvilket Citalopram opfylder, da den har en log P værdi på 3,76. Den næste regel, siger at lægemidlet højst må have 3 eller mindre HBD, hvilket Citalopram opfylder med dens 3 HBD. Den sidste regel siger, at lægemidlet højst må have 6 HBA. Her har Citalopram 0 HBA.

Siden Citalopram opfylder alle Lipinski's regler, kan det forventes at være et godt lægemiddel.

Golden Triangle

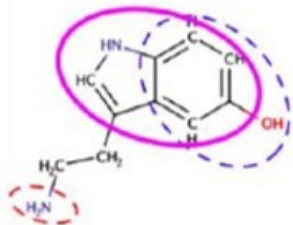


For at undersøge Citaloprams evne som CNS-lægemiddel, opstillede vi et Golden Triangle Plus, hvor lægemidlets gener skal ligge inden for trekanten sammen, selvom det ikke altid er tilfældet. Modellen har samme koncept som Rule of five, da den tester lægemidlets gennemtrængelighedsevne.

Ud af 5 skærs som log P og ud af 4 skærs som molekylvægt i g/mol. Vi ser, at Citalopram ikke ligger inde for trekanten sammen. Det skal dog nævnes, at kun 77% af CNS-lægemidler er inde for sammen.

Signalstoffer

Ifølge signalstoffteorien er det manglen på signalstofferne dopamin, serotonin og noradrenalin, der forårsager depression.



Serotonin

Kemisk navn: 5-hydroxy-tryptamin.
Funktionelle grupper: Primær aminos (rød), en phenol (grøn), og en indol (lilla). Stoffklassen er aminos.
Egenskaber: Uopløsel.
Serotonin til depression. Det styrer funktioner som appetit, kvindes og søvnsystemet, som alle påvirkes ved depression.
Funktion: Siden serotonin er en neurotransmitter, virker den ved at videregive nervesignaler og regulere intensiteten af dens effekt.

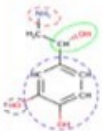
Dopamin

Kemisk navn: 4-G-aminohydroxyphenol-1,2-diol.
Funktionelle grupper: Primær aminos (rød), en hydroxy gruppe (grøn) og en phenol (lilla). Den tilhører stoffklassen aminos.
Egenskaber: Oplosligt.

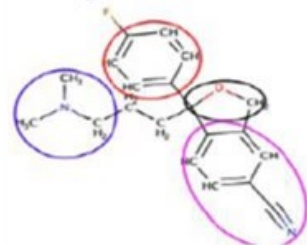


Noradrenalin

Kemisk navn: 4-G-aminohydroxyphenol-1,2-diol.
Funktionelle grupper: En phenol (lilla), en primær aminos (rød), en hydroxygruppe (grøn) og en sekundær alkohol (blå). Stoffklassen er aminos.
Egenskaber: Oplosligt.

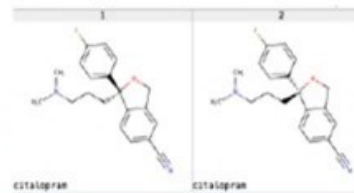


Citalopram

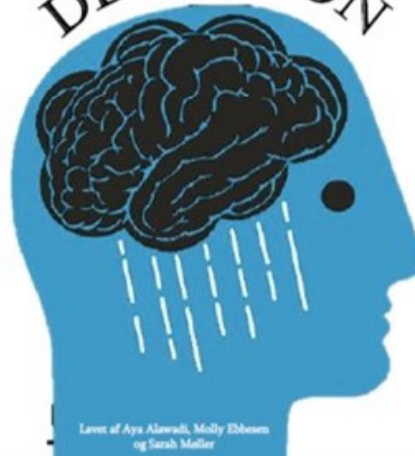


Funktionelle grupper: Hydrofile serielle aminos (blå), hydrofile grupper - ether (sort) og alkohol (lilla) og en benzenring (rød).
Baser egenskaber: Den serielle aminos giver molekylet en base egenskab, da nitrogenatomen i den elektroner kan danne en elektronerbinding til en proton. Citalopram antagelse i strukturforskeren er uden ladning, hvilket vil sige på basisen. Aminos optræder i denne form indtil den virker som base og derefter protoneres.
Hydrogenbindingdonorer: og acceptorer: HBA = 3, HBD = 0.

Stærke egenskaber: To optiske isomere, fordi stoffet asymmetriske carbon (det kirale center) har et spejlbillede. Molekylet har en R(-) isomer og S(+) isomer. Forskellen mellem disse to er, at bindingen med benzenringen vender ind i planet for nr. 2 modet nr. 1, som vender ud af planet.
Egenskaber: Nye medikament, der kun indeholder S(-) formen, fordi det kun er S(-) formen som beskriver den ønskede medicinske virkning.



DEPRESSION



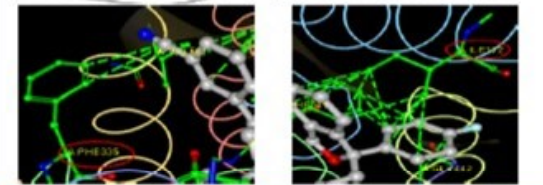
Lavet af Ayra Alawadi, Molly Ebbesen og Sarah Møller

Virkningsmekanisme

Citalopram indgår i den, hvilket gør at den absorberes via transmembran transportmekanismen gennem mere nær kanelen via transporterens dannelsis phosphorylering grundet dens polaritet. Herefter skal Citalopram igennem leverens for det optagne i blodbanen. Blodet strømmer ind i citalopram (syrefelt) til hjernen. Lægemidelmolekylet passerer blod-hjerne-barrieren ved at ligevægt mellem citalopram på syrefeltet og på basisen migrerer som forskalt 1' Le Châtelier's princip'. Citalopram indgår sig i synapsen, og binder sig til transportproteinet SERT som en antagonist, hvilket vil sige at den hæmmer proteinets virkning ved at blokere genoptagelsen af serotonin i den presynaptiske neuron. Bindingen mellem SERT og citalopram kan finde sted, da opbygningen af citalopram og kroppens naturlige signalstof (serotonin) ligger hinanden meget. Denne rumlige opbygning tillader citalopram at udskifte eller erstatte bindingen som serotonin danner med transportproteinet SERT. Dette medvirker til, at manglen af serotonin i synapskæftens egen, hvilket er den ønskede effekt.

Lægemidlets binding med target

På baggrund af de mange specielle grupper danner lægemidelmolekylet enklare intermolekylære bindinger til aminosyrene i proteinet SERT. Bindingskomplekset til venstre viser at disse intermolekylære knuder sker i form af hydrofile vekselvirkninger (blåstærkede linjer).
 Figuren viser hvordan enklare intermolekylære vekselvirkninger med aminosyrene De nr. 172 og Phe nr. 335 fra SERT's peptidkæde. De hydrofile vekselvirkninger ses som stiplede grønne forbindelser i henholdsvis bindingskomplekset i 2D og 3D, der udpeger fra de spaltede carbonforbindelser i de aromatiske ringe.



Litteraturliste

1. Breakefield, Bethany, "Explainer: What is depression?", Science for students. Fundet på: <https://www.scienceforstudents.org/extra/explainer-what-is-depression>
2. Gerlach, J. B. Bach, P. (2006). Depression: symptomer, årsager og behandling
3. Kahler, Jan: MPO-MultiParameter Optimierung: Drogdesignen, Lundbeck A/S. https://www.lundbeck.com/globalassets/2014/pdf/MPO_vml.pdf (Besøgt 10.12.18)
4. Milevski of the month: "Citalopram - A new treatment for depression". <http://www.sdm.ltu.se/akt/nyheter/citalopram.html>
5. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
6. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
7. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
8. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
9. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
10. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
11. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>
12. Mollipatnam: "Mollipatnam property engine". Fundet på <https://www.mollipatnam.com/cgi-bin/property>

Fremtidig behandlinger

Nyere forskning har undersøgt, hvordan man kan fremme virkningen af SERT-generatoren. Undersøgelser viser at en kombination af SERT'er og lægemidler, der selektivt blokerer 5-HT_{1A} (en undergruppe af 5-HT receptorer) vil fremskynde begyndelsen af SERT-generatorens transportvirkning. Dette skyldes at rollen som 5-HT_{1A} autoreceptorer har, er at de forhindrer serotoninindtagelsen fra endoterminale. Desuden ved at blokere 5-HT_{1A} receptorerne forhindrende effekt, altså hvis det kombinerede lægemiddel virker som antagonist for 5-HT_{1A} receptorer, vil det medføre større serotonin mængder i synapskæftens. Som følge af dette vil man forvente en hurtigere terapeutisk effekt for fremtidig behandling. Derudover er forskere, begyndt at flytte fokus til de neurokemiske teorier om depression. Herunder hvordan antidepressiva virker på hjernens neurotransmittere. Disse system teorier om udviklingen af depression tyder på, at neural plasticitet ændringer kan forårsage symptomer på nogle psykiske lidelser. Når neural plasticitet er aktiveret, kan det medføre en omorganisering af dele fra nervensystemet ved at ændre synapsens effektivitet, hvilket kan involvere dannelsen og eliminering af synapsen og neuroner. Aktivering af neuralplasticiteten kan dog både forårsage sygdomme som også gøre skadet neuroner. Eksempelvis er den positive forøgelse efter en slagtilfælde, et resultat af aktiveringen af neural plasticitet. Derfor vil en yderligere forskning på dette område muligvis medføre fremtidige behandlinger, der virker ved at fremkalde hjernens naturlige genopretningsmekanismer (neural plasticitet). Det som spørgsmålet er dog, hvordan man kan aktivere neuralplasticiteten og være sikker på, at den giver i stedet for at skade?