

Fra fedt til signalstof

Fedt bliver harsk når det reagerer med dioxygen fra luften. Harsk fedt er noget man gerne vil undgå fordi det smager dårligt, men inde i cellerne kan der dannes helt centrale bio-kemiske forbindelser når fedtsyrer reagerer med dioxygen.

Inde i menneskets celler findes en gruppe af forbindelser der betegnes *icosanoider*. Det lyder måske som noget fra et fjernt solsystem, men er blot affedt af den kemiske betegnelse for en carbonhydrid med 20 C-atomer: icosan.

Icosanoiderne er cellernes indbyrdes sendebud. Den enkelte celle kan klare meget, men i en række situationer må cellerne reagere på samme måde hvis der skal komme en samlet effekt ud af det. De skal kunne kommunikere.

Celler skal samarbejde

Det gælder fx blodkarrenes sammentrækning og udvidelse (og dermed fx hudrødmen og blodtryk). På et mere organspecifikt niveau skal mange celler fungere sammen og på samme måde, hvis fx livmoderen skal trække sig sammen efter en fødsel eller tykkelsen af maveslimhinden forøges for at modvirke syreangreb.

På endnu mere lokalt niveau skal en ødelagt celle kunne meddele nervecellerne i nabolaget at der er noget galt – ellers kan hjernen jo ikke kommandere med musklerne, så man kan komme væk fra skadevolderen. Alle disse kommunikationsopgaver klares af icosanoiderne.

Fordi vi nu interesserer os for lægemidler mod smerter, skal du specielt bemærke at icosanoiderne styrer fremkaldelsen af smerter på celleniveau.

Et vigtigt mellemprodukt

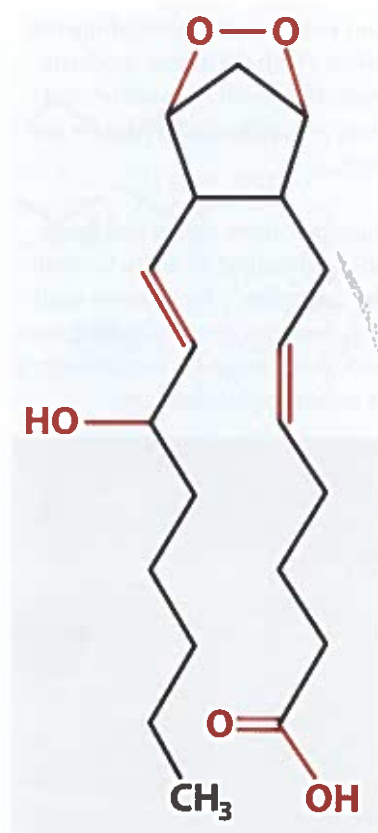
Icosanoidernes dannelse og funktion er desværre uhyre kompliceret og kun forstået i et begrænset omfang. Vi nøjes her med at se på et ganske lille hjørne. Det drejer sig om dannelsen af stoffet *prostaglandin H2*. Prostaglandin H2 er et mellemprodukt der i cellerne bliver omdannet videre til en stribe forskellige nærtbeslægtede stoffer med hver sin funktion. Du kan se strukturen af prostaglandin H2 på figur 95.

Du kan prøve at tælle antallet af C-atomer i molekylet. Det overbeviser dig om at stoffet med rimelighed kan betegnes som et icosanoid, dvs. det indeholder tyve C-atomer. Læg også mærke til de funktionelle grupper med oxygenatomerne.

Det starter med en fedtsyre

Prostaglandin H2 dannes i cellerne ud fra carboxylsyren *arachidonsyre* (araki'donsyre), så vi ser lige lidt på den.

Arachidonsyre har 19 C-atomer (med tilhørende H-atomer) og en

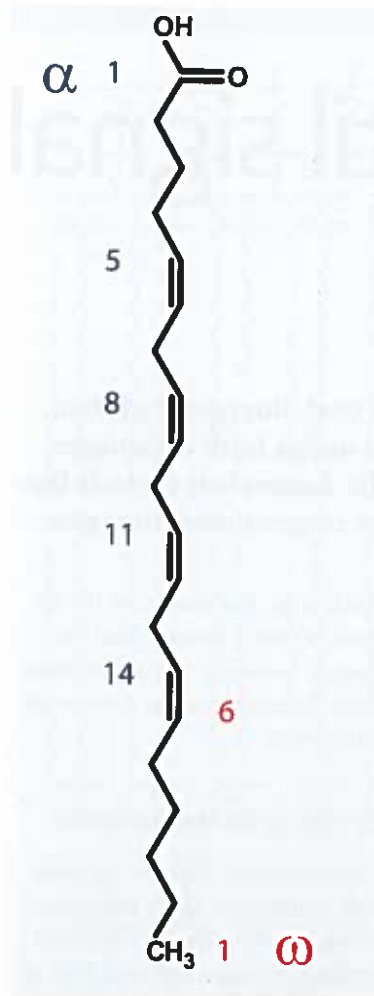


Figur 95
Strukturen af prostaglandin H2. Det ligner måske en frø, men er en kemisk kameleon: syregruppen, peroxid-broen, hydroxygruppen og de to dobbeltbindinger er alt sammen reaktive grupper der let omdannes eller laver ny bindinger. Prostaglandin H2 er som skabt til at blive omdannet, og det er netop hvad der sker: det omdannes til en stribe andre prostaglandiner med specialiserede funktioner.

carboxylsyregruppe. Arachidonsyre er altså en fedtsyre, og som figur 96 viser, er der 4 dobbeltbindinger. Det systematiske navn for arachidonsyre er icoso-5,8,11,14-tetraensyre, fordi man tæller C-atomerne med start ved syregruppen. Den rumlige form omkring dobbeltbindingerne er alle af Z-typen, dvs. C-atomerne på begge sider af hver dobbeltbinding vender til samme side - se figur 96. Skal det være helt rigtigt bliver navnet så (5Z,8Z,11Z,14Z)-icoso-5,8,11,14-tetraensyre. Vi lever videre med navnet arachidonsyre.

I biokemien er det tit mere interessant hvordan dobbeltbindingerne sidder i forhold til den modsatte ende, bl.a. fordi fedtsyrerne i cellerne i kroppen nedbrydes fra den ende.

I arachidonsyre sidder den første dobbeltbinding på det 6. C-atom fra "bagenden". En gammel tradition betegner denne placering som ω -6 (dvs. omega-6). Arachidonsyre er derfor en ω -6 fedtsyre.



Figur 96
Arachidonsyre med nummerering af C-atomerne efter kemistandard (blå) og biokemisk tradition (rød).

Hvis du læser reklamer for helsekost vil du vide, at olier med et højt indhold af ω -3-fedtsyrer anses for sundt, mens ω -6-fedtsyrer har et dårligt ry. Hvis du nu tror, det kan have noget med icosanoidernes mange biokemiske funktioner at gøre, så er du på rette spor, men det ligger uden for denne tekst at udrede det.

Figur 97
Arachidonsyre kan man få direkte ved at spise kød, men i fisk findes nogle ω -3-fedtsyrer - bl.a. linolensyre - som mennesker ikke selv kan lave, og som vi skal have. Linolensyre o.a. kan vi godt omdanne til ω -6-fedtsyrer i kroppen. Man kan altså godt undvære kød, men ikke fisk (eller de planteolier hvor de livsnødvendige fedtsyrer også findes).



COX

Et samspil mellem et protein og en udvalgt fedtsyre er begyndelsen til en række af de signalstoffer cellerne bruger. Men det skal være et velfungerende samspil for syntesen må kun tage millisekunder.

I cellerne findes et protein der hedder *cyclooxygenase* – i reglen forkortet til COX. Det er et rimelig kompliceret molekyle der er opbygget af 604 aminosyrer. Proteinet har den egenskab at der to forskellige steder på molekylets overflade kan ske helt specielle reaktioner med lige netop arachidonsyre.

Et protein der som cyclooxygenase kan fremme kemiske reaktioner for andre forbindelser, kaldes et *enzym*. Næsten alle de reaktioner der sker i cellerne, sker kun fordi der medvirker enzymer, så det er ikke i sig selv mærkeligt at cyclooxygenase kan fremme en kemisk reaktion med et helt andet stof.

Først bindes oxygen

Når et arachidonmolekyle binder sig til det rigtige sted på COX-pro-

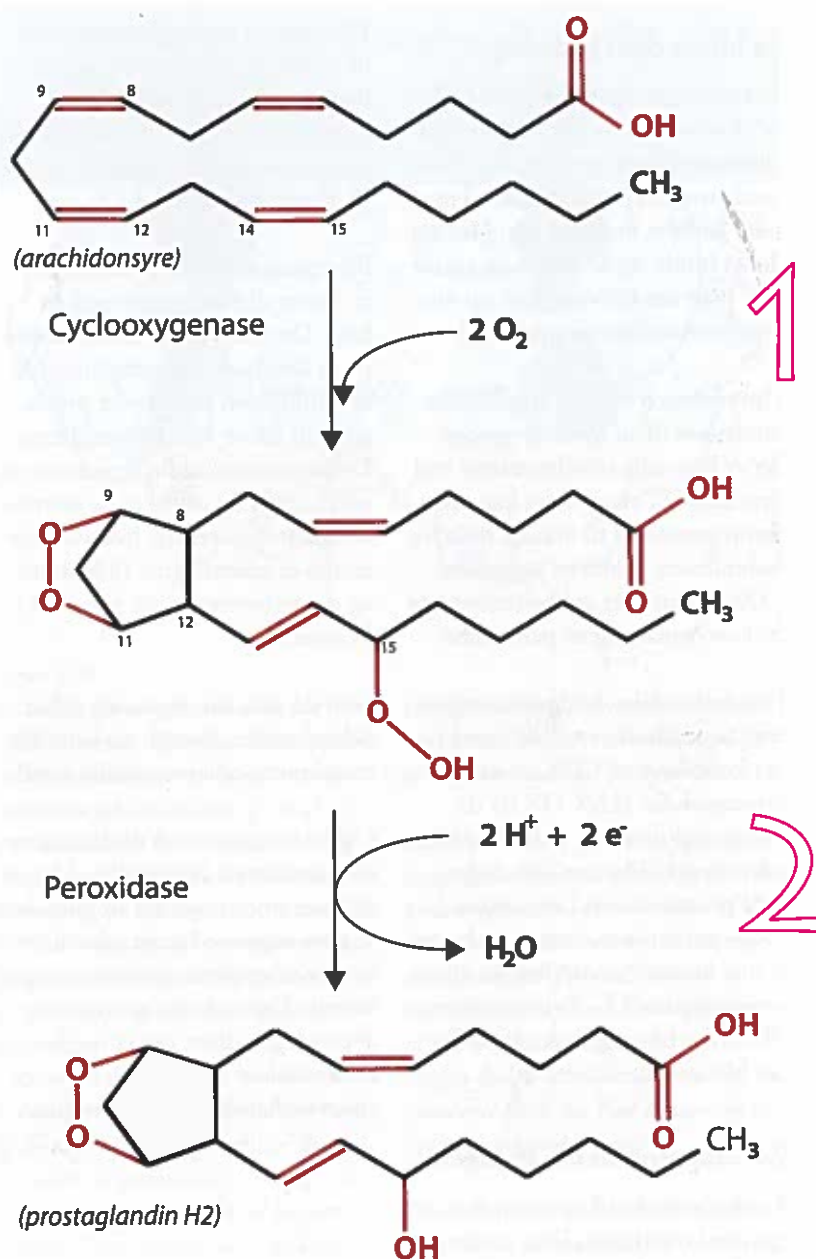
Figur 98

Enzymet cyclooxygenase omdanner arachidonsyre ved to reaktioner efter hinanden.

I den første reaktion adderes to dioxygenmolekyler, så der dannes to peroxider.

I den anden reaktion omdannes den ene peroxid til en hydroxygruppe.

Det dannede stof er prostaglandin H₂, som du først mødte på side 83.



teinet, adderes der dioxygen ved carbonatom nummer 11 og 15. Det resulterer i at der dannes en dioxygenbro – et peroxid – mellem carbonatom nummer 11 og 9 – se figur 98.

Der kommer også til at sidde et peroxid og stikke ud ved carbonatom nummer 15.

Det er den første af disse to reaktioner der har givet proteinet navnet cyclooxygenase: *Cyclo* fordi der dannes en ring, *oxygen* fordi denne ring rummer en oxygenbro, og *ase* fordi det er et enzym.

Så bliver der ryddet op

Det er noget særligt ved COX at det har to aktive steder. Når et arachidonmolekyle har været igennem omdannelsen ved det første aktive sted, kan det flytte sig lidt. Her kan det så binde sig til det andet aktive sted hvor der bliver ryddet op omkring carbonatom nummer 15.

Oprydningen består i at peroxidet omdannes til en hydroxy-gruppe der er betydelig mindre reaktiv end peroxidet. Et enzym, der kan omdanne peroxider til mindre reaktive forbindelser, kaldes en *peroxidase*. COX er derfor et dobbeltenzym: en cyclooxygenase og en peroxidase.

Den forbindelse der fremkommer efter at arachidonsyre har været i tæt kontakt med COX, er netop prostaglandin H₂. COX får de rigtige reaktioner til at finde sted uden at der sådan set sker noget med proteinet selv. Det samme COX-protein kan derfor omdanne et utal af arachidonmolekyler til prostaglandinH₂ – hvis proteinet ellers ikke bliver generet af stoffer der blokerer de aktive steder.

Cellemembranerne er lager

Arachidonsyren til syntesen findes lige i nærheden. Den kommer nemlig fra cellemembraner. Som

du husker, udgøres cellemembranerne af phosphoglycerider hvortil der er bundet to fedtsyrer. En af disse fedtsyrer er tit arachidonsyre. Når der er behov for det, kan arachidonsyren frigøres fra cellemembranen og phosphoglyceridet. Sammen med COX dannes der straks efter prostaglandinH₂ som dernæst kan udskilles fra cellerne.

Prostaglandinen nedbrydes igen på meget kort tid, så det er nærmest et lydløst, men effektivt biokemisk råb fra den ene celle til den anden.

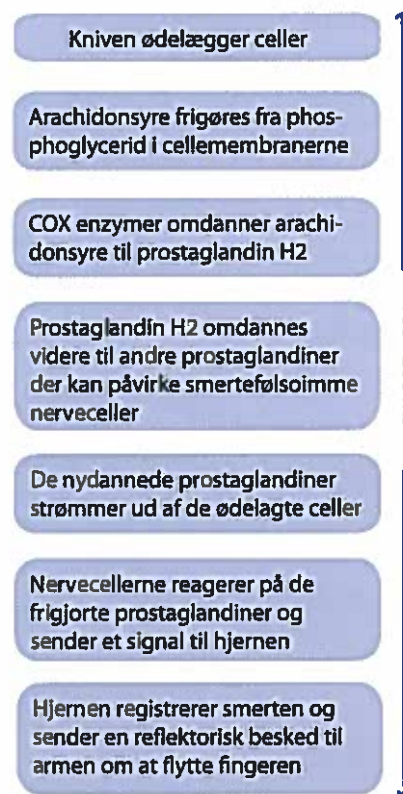
Det kan gå rigtig hurtigt

Dannelse af prostaglandiner sker bl.a. når der er behov for at give hjernen et smertesignal. Nogle prostaglandiner kan nemlig påvirke de nerveender der signalerer smerte til hjernen.

Processen skulle altså være at du fx skærer dig i fingeren med en kniv. Derved frigøres arachidonsyre, så der dannes prostaglandin H₂ der omdannes til et andet prostaglandin der er smerteformidleren. Denne prostaglandin strømmer nu ud af cellen og påvirker de nærmeste smertenerveender hvorved der sendes et smertesignal til hjernen, og du registrerer at det gør ondt i fingeren.

Som du nok kan regne ud af hændelsesforløbet, foregår de kemiske reaktioner i cellerne rimelig tjept!

Og nu kommer vi så til de svagere smertestillende lægemidler. Hvis vi vil have smertesignalet stoppet, kan vi gøre noget ved prostaglandinerne, for uden prostaglandiner, ingen smerte. Det er kort sagt syntesen af prostaglandiner der er nøglen til forståelsen af, hvordan de svage smertestillende lægemidler virker.



Figur 99

Forenklet eksempel på hvad der sker, når man skærer sig i fingeren med en køkkenkniv.

Ikke alle smertereaktioner kan beskrives som her, fx er det jo langt fra i alle tilfælde at der sker ødelæggelse af celler.

I ekstreme tilfælde kan smerten endda opstå ud af en mental proces i hjernen – en fiktiv smerte. Her sker ingen dannelse af prostaglandin uden for cellerne i centralnervesystemet.

COX kan blokeres

Når COX blokeres virker det ikke. De svage smertestillende lægemidler blokerer COX. Det er den enkle logik i at en hovedpinepille virker.

Men selvfølgelig er der lige nogle detaljer.

De tre stoffer – paracetamol, acetylsalicylsyre og ibuprofen – kan alle sammen blokere COX, men de gør det ikke helt på samme måde.

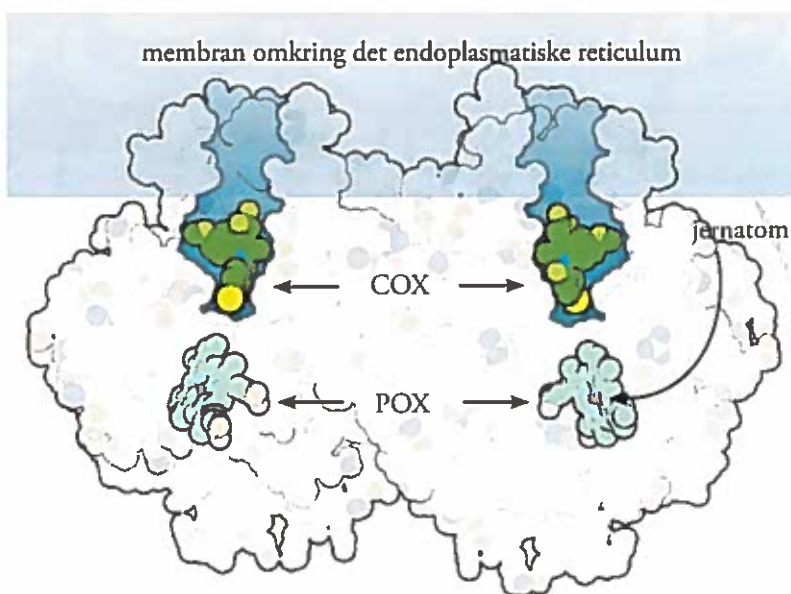
Det letteste at forstå er ibuprofens virkning. Molekylet sætter sig på de aktive steder på enzymet, så al produktion af prostaglandiner standser. Og som nævnt: uden prostaglandin, intet signal til smertenerverne. Efter nogen tid hopper ibuprofen-molekylet af igen, og alt er som før.

Paracetamol driller

Det man forstår dårligst, er den måde som paracetamol virker på. Hvis paracetamol bare blokerer COX, burde paracetamol have antiinflammatorisk virkning, for det er også prostaglandiner fra COX-fabrikken der fremkalder de inflammatoriske reaktioner. Men som nævnt på side 78 har paracetamol ingen antiinflammatorisk virkning.

Man ved at der findes to slags COX, hvoraf det måske kun er den ene der er indblandet i inflammationer. En hypotese er så at paracetamol ikke kan blokere dette enzym og dermed heller ikke virke antiinflammatorisk. Hypotesen er ikke med sikkerhed eftervist i forsøg.

Salicylsyre virker ligesom ibuprofen: det sætter sig på et af de aktive



Figur 100

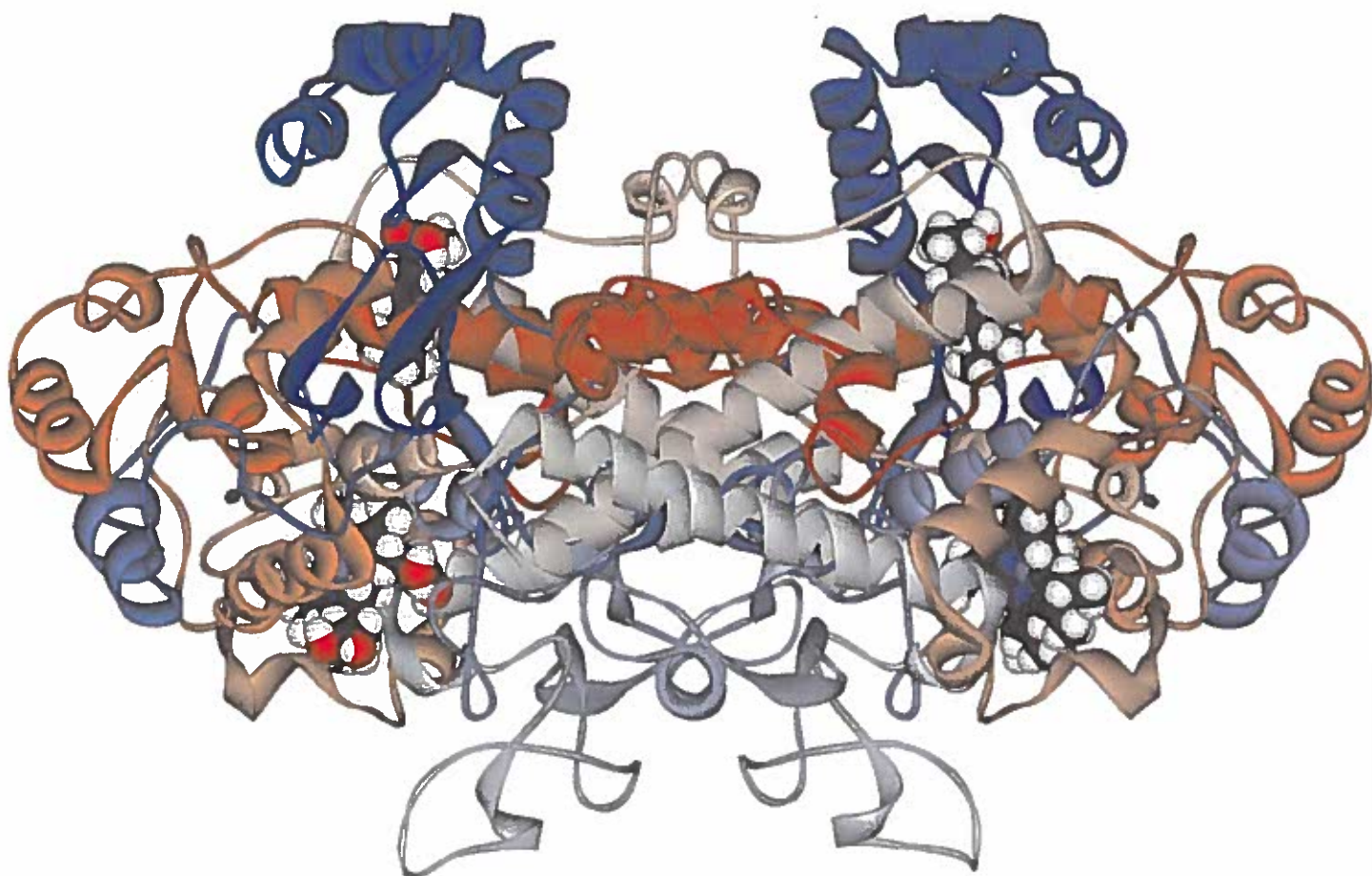
En delvis gennemsåret model af COX enzymet. Enzymet består af to ens proteindele der er bundet til en membran på indersiden af en af cellens strukturer: det endoplasmatiske reticulum. Membranen er vist på figuren som en blå kasse. Proteinet sidder fast i den upolære membran fordi de aminosyrer, der sidder på denne del af proteinet, alle har upolære sidegrupper.

De lysegrønne strukturer midt i hver af de to proteindele forestiller de aktive steder for peroxidasen (POX), dvs. omdannelsen af peroxid til hydroxygruppe. Den violette plet i midten symboliserer et jernatom der spiller

en afgørende rolle for den elektronoverførsel der sker ved omdannelsen af arachidonmolekyler på figur 98.

Kanalerne ned i proteinet foroven i begge halvdele er de aktive steder for cyclooxygenasen, dvs. der hvor to dioxygenmolekyler adderes til arachidonmolekyler. På modellen her er der i bunden af hver kanal placeret et stof der blokerer det aktive sted. Stoffet bruges til identifikation af proteinet fordi det kun binder sig til cyclooxygenase-molekyler.

Modellen viser et fære-COX enzym, men det er identisk med et menneske COX på alle væsentlige punkter.



steder på enzymet, men efter nogen tid går det af igen.

Enzymet kan ødelægges

Den smule acetylsalicylsyre der overlever hydrolysen i blodet, kan noget med sin estergruppe. Den del af esteren, der stammer fra ethansyre: $\text{CH}_3\text{C}(=\text{O})-$, bliver bundet til COX-enzymet med en elektronparbinding, og den elektronparbinding brydes ikke uden videre. Det sker faktisk først når enzymet bliver helt nedbrudt. Den acetylsalicylsyre der når frem til enzymet, ødelægges derfor enzymet for tid og evighed.

Det betyder ikke så meget i de almindelige celler for de laver hele tiden nyt COX. Efter kort tid vil der igen kunne dannes prostaglandiner, og alt er som før. For den der spiser acetylsalicylsyre for at få smerter til at gå væk, vil der ikke være nogen mærkbar forskel på ibuprofen og acetylsalicylsyre, selv om de virker lidt forskelligt.

Men acetylsalicylsyre giver en særlig virkning i blodpladerne. Blodpladerne er specielle celler der afstødes fra nogle meget store celler i knoglemarven. Blodpladerne har ingen cellekerne, ingen DNA og derfor heller ikke nogen proteinsyntese. Hvis en blodplade bliver udsat for acetylsalicylsyre, vil al dens COX blive ødelagt, og da COX er et protein, kan der ikke dannes nyt COX i blodpladens levetid, dvs. 8-10 døgn.

Samarbejdet ødelægges

Blodpladerne har et kompliceret samarbejde med dels hinanden, dels stoffer på blodårenes inderside og dels stoffer på blodårenes yderside. Stofferne på blodårenes yderside kommer kun i kontakt med blodpladerne hvis der er hul i en blodåre. Derfor virker disse stoffer på den måde at blodpladerne klumper sig sammen. Stofferne på indersiden af blodårene skulle gerne forhindre blodpladerne i at klumpe

Figur 101

En delvis gennemsåret udgave af COX-enzymet. Det er samme protein som også er vist på figur 100, men her i anden fremstilling. Man ser de mange α -helixer og symmetrien omkring en lodret akse midt i molekylet.

Find Holger: Inde i strukturen kan man finde 4 kuglemodeller af molekyler. De to øverste er ibuprofen, mens de to nederste er de jernholdige, aktive steder for peroxidase (POX!).

sammen inde i blodårerne, så der ikke opstår blodpropper. Endelig kan blodpladerne afgive et stof der påvirker andre blodplader, så de aktiveres til at klumpe sammen.

De stoffer der påvirker blodpladerne indbyrdes, er prostaglandiner som dannes ved hjælp af COX. Når COX-enzymet er ødelagt af acetylsalicylsyre, kan blodpladen ikke længere producere det stof der er nødvendigt for at sprede meddelelsen om sammenklumpning, og blodet koagulerer derfor dårligere. Det er forklaringen på at acetylsalicylsyre kan forebygge blodpropper, mens salicylsyre ikke har den virkning.

Vi ved ikke det hele

Der er nogle løse ender i de forklaringer som er gennemgået ovenfor. Den manglende antiinflammatoriske effekt af paracetamol har været nævnt. Der er mere:

den smertedæmpende virkning kan ske alle steder i kroppen, men den feberdæmpende sker inde i centralnervesystemet. Kropstemperaturen styres fra et bestemt sted i hjernen, og et stof der kan nedsætte kropstemperaturen, må nødvendigvis derhen for at blokere dannelsen af prostaglandiner. Så det ser ud til at de svage smertestillende lægemidler - på samme måde som de morfinagtige stoffer - på trods af de meget polære grupper i molekylerne kan passere ind til nogle områder af centralnervesystemet. Men det er helt sikkert at det ikke er i centralnervesystemet de primært udøver den smertedæmpende effekt.

På grund af prostaglandinernes brede virkningsområde vil de svage smertestillende stoffer naturligt have mange virkninger og bivirkninger. Man kan faktisk undre sig over at det i reglen går godt med

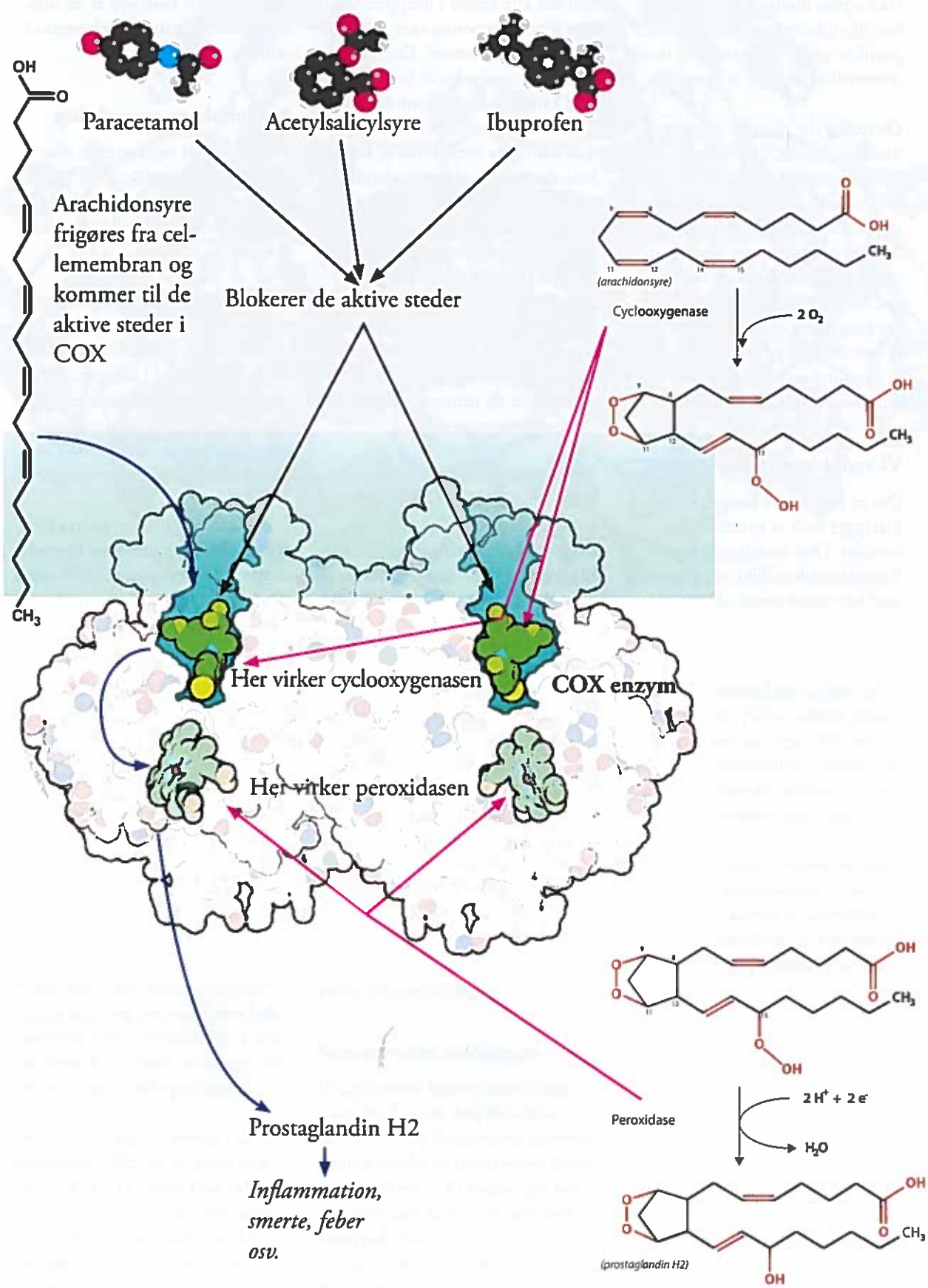
at indtage stofferne i beherskede mængder, når man ved at de slukker for et centralt dobbeltzsym i cellerne.

Mådehold er en god ting

Det er en god regel at man ikke spiser hovedpinepiller med mindre der er god grund til det. Selv om præparaterne er håndkøbsmedicin, er de ikke ufarlige.

Når det trods alt i reglen går godt med at spise hovedpinepiller, så skyldes det nok at stofferne kun opholder sig ret kort tid i kroppen. Alle har prøvet hvordan virkningen af en hovedpinepille aftager efter nogle timer - og at smerte, feber eller ømhed desværre ofte vender tilbage.

I det næste afsnit ser vi på hvad det er der gør at lægemidlerne tilsyneladende holder op med at virke nogle timer efter man har indtaget dem.



Figur 102
 Figuren viser en række af de forhold der er beskrevet på de foregående sider.