

# AZ EXORFINOK ÉS A HEMOPRESSZIN

**Az ópiumnak, illetve fő hatóanyagának, a morfinnak a központi idegrendszerre kifejtett hatása ugyan régóta ismert, de az élet-tani hatások mögött húzódó molekuláris mechanizmusokat csak a hetvenes évek elején írták le. Három munkacsoport (Simon; Pert és Snyder; illetve Terenius által vezetett műhelyek) egymástól függetlenül fedezte fel azokat a jelfogókat, amelyek a nyugtató és euforizáló hatást közvetíthetik. Két évvel ezután Hughes és Kosterlitz megtalálták az első olyan morfinhoz hasonló hatású peptideket, amelyek ezekhez az agyi struktúrákhoz kapcsolódnak és nem külső forrásból származnak, hanem idegsejtjeink állítják elő őket. Ezáltal igazolódott az „endorfinok” (endogén azaz belső morfinok) létének hipotézise.**

**A** következő években részletesen feltárták és elemezték az opioid receptorokat és a hozzájuk kapcsolódó vegyületeket. Számos új vegyületcsoportot fedeztek fel nemcsak az idegszövetben, hanem különböző tápanyagok tápcsatornai enzimekkel való emésztése során is.

A glutén és a tejből származó kazein enzimatis bontásakor olyan anyagok keletkeztek, amelyek szá-



Az exorfinokat gabonafélék és a tejben megtalálható kazein enzimatis emésztése során fedezték fel

mos hasonlóságot mutattak a klasszikus opioid vegyületekkel. Ezeket a külső forrásból származó opioid peptideket nevezték el exorfinoknak szerkezeten kívüli eredetükre utalva. Manapság ezt a kifejezést már tágabb értelemben használják, ugyanis számos képviselőjükről bebizonyosodott, hogy a szervezetünkben is előállítódnak. Az exorfinok szerkezete a klasszikus opioidokra emlékeztet, bennük a jellegzetes YGGF- (tirozin-glicin-glicin-fenilalanin-) motívum azonban YP- (tirozin-prolin-) aminosavakra módosul. Élettani sajátágaik emlékeztetnek a korábban már megismert opioid-peptidekre, és hozzájuk hasonlóan hatásuk az opioid receptorok univerzális gátlószerével, a naloxonnal részben blokkolható. Ugyanakkor a klasszikus opioidokkal szemben sokukat megtaláljuk a központi és környéki idegrendszeren kívül is.

Az exorfinokról az utóbbi években egyre inkább bővülnek ismereteink, és különböző szervrendszerekben si-

került igazolni jelenlétüket. A 70-es évek végén tudósítottak róluk először, a már említett táplálkozási eredetű anyagok pepszinnel végzett emésztése kapcsán. Az elsőként megismert vegyületek a *glutén-exorfinok* és a kazein emésztése során keletkező *béta-kazomorfin* voltak. Ezeket a peptideket később összefüggésbe hozták fiatalkori mentális zavarok kialakulásával, napjainkban is több cikk lát napvilágot az exorfinok és az autizmus kapcsolatáról. Az autizmusban szenvedő betegek vizeletében az exorfinok szintjét emelkedettnek találták, ami azzal állhat összefüggésben, hogy a betegek szervezetében a bontó enzimek hibájából fakadóan felhalmozódnak.

Egy másik jelentős csoportot képeznek a kételtűek, azok közül is kiemelten a nyílméregbékafajok bőréből izolálható peptidek, elsőként felfedezett képviselőjük forrásáról a

*dermorfin* nevet kapta. Különleges tulajdonsága a peptidnek, hogy a széles körben elterjedt L-aminosavakkal ellentétben D-konfigurációjú aminosavakat tartalmaz, amelyek jobbra csak baktériumokban és más mikroorganizmusokban fordulnak elő. A dermorfin tehát feltehetően mikrobiális eredetű, emlősfajokban és emberben idáig nem is sikerült azonosítani. Egy másik különlegessége, hogy a morfinnál jóval erősebb hatású, mégis jóval kevésbé alakít ki függőséget, mint az ópium jól ismert hatóanyaga.

Később a vér enzimatikus emésztése során újabb opioid hatású vegyületeket ismertek meg: ilyenek a mitokondriális eredetű *citokrofinok*, illetve a hemoglobin enzimatikus bontásából származó anyagok, amelyek a *hemorfin* nevet kapták. A hemorfinok legerőteljesebben az opioid-receptorok mű altípusához kötődnek, de hatásereőségük elmarad a jól ismert klasszikus opioid peptidek, az endomorfinek vagy az enkefalinek affinitásától. A kisebb mértékű hatásereőséget azonban kompenzálja a vérben levő viszonylag magasabb koncentrációjuk. Legismertebb élettani hatásai a fájdalomérzet csökkentése, illetve az angiotenzin-konvertáló enzim (ACE) keresztül a vérnyomás szabályozása.

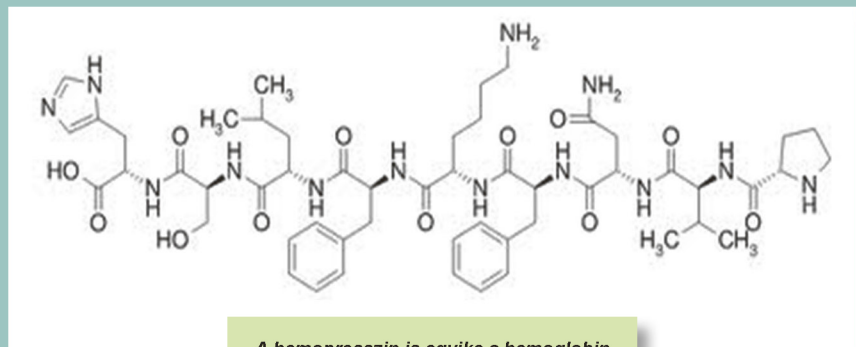
A hemoglobinnal a legtöbbet úgy vélik, hogy a vörösvértesteken kívül nem találhatóak meg más sejtekben. A hemoglobin kifejeződését azonban számos szervben kimutatták: jelen vannak a tüdőben, a gliasejtekben és idegsejtjeinkben is. Az évek során

a hemoglobin származékait is egyre jobban jellemezték, ezek egyike az alfa-láncból származó hemopresszin.

A *hemopresszin* egy kilenc aminosavból álló vegyület, amelyről kezdetben azt gondolták, hogy a hemorfinok családjába tartozik. Ezt az elképzelést támogatta, hogy hasonlóan a hemorfinokhoz, vérnyomáscsökkentő (neve is erre utal) és fájdalomcsillapító sajátságának bizo-



*A hemorfinok viszonylag nagy koncentrációban találhatóak meg a keringésben. A hemoglobin bomlástermékeiként tartották őket számon, de azóta más szervrendszerekben is kimutatták jelenlétüket.*



*A hemopresszin is egyike a hemoglobin származékainak, azonban a hemorfinoktól eltérően nem opioid, hanem kannabinoid jellegű hatása van*

nyult. A hemopresszin hatását azonban – szemben a hemorfinokkal – nem gátolta meg a naloxon, ami ellentmondott az opioid receptorokon keresztüli jelátvitelnek. A táplálékfelvételre kifejtett hatása arra engedett következtetni, hogy az éhségérzet kialakulásban, valamint a fájdalomküszöb szabályozásában is jelentős szerepet játszó kannabinoid-rendszert aktiválhatják. Azokban az egerekben, ahol kiütötték a CB1-es kannabinoid-

receptorokat, a hemopresszinek étvágycsökkentő hatása elmaradt.

A kannabinoid-receptoroknak idáig csak lipidtermészetű aktivátorai voltak ismertek, és elsősorban ellentmondásosnak tűnt, hogy egy lipidreceptorhoz peptid kötődjön. A probléma feloldása, hogy a hemopresszin valószínűleg egy másik kötőhelyhez kapcsolódik, és így a jelátvitel finomhangolója lehet. Ezt az elképzelést molekuláris szintű elemzések során kutatócsoportunk is igazolta: a hemopresszin által beindított jelátviteli folyamatok erőssége ugyanis kisebb, mint az idáig megismert CB1-es receptor-aktivátoroké. Mind a kannabinoid-, mind az opioid-rendszer szabályozásának megismerése nagy segítségünkre lehet a későbbi gyógyszerfejlesztésben, illetve egyes betegségek biológiai hátterének megismerésében.



*A nyílméregbékafajok bőre különösen gazdag opioid jellegű peptidekben. Ezek a vegyületek azonban jobbra D-konfigurációjú aminosavakat tartalmaznak, ami mikrobiális eredetre utalhat.*

SZLÁVICZ ESZTER