

# Endorphine

Anja Kliemt, SS 09

## Gliederung

1	Überblick .....	2
1.1	Morphin .....	2
1.2	Opioid-Peptide.....	2
2	Struktur.....	3
2.1	Ursprung.....	3
2.2	Aminosäure-Sequenzen .....	4
2.3	Vergleich Morphin und Tyrosin.....	5
3	Wirkungsweise .....	5
3.1	Reiz-Weiterleitung.....	5
3.2	Erregungweiterleitung mit Endorphinen.....	6
4	Freisetzung.....	7
4.1	Schmerzen .....	7
4.2	Positive Ereignisse .....	7

**Einstieg:** So könnte ein typischer Tagesablauf eines Studierenden aussehen: Man steht am Morgen auf, frühstückt Müsli mit Schoko-Stückchen und startet damit gesund in den Tag. Zum Mittag geht man möglicherweise in der Mensa Chili con Carne essen und nach dieser Mahlzeit wird man durch die Schärfe wieder wach. Am Nachmittag nach den Vorlesungen treibt man etwas Sport und spielt zum Beispiel mit Freunden Beach-Volleyball. Auf dem Heimweg kann es passieren, dass man mit dem Rad einen Fahrrad-Unfall hat und eine große Schürf-Wunde erleidet. Endlich Zuhause angekommen fällt man erschöpft auf die Couch und es gibt dann nichts Schöneres als einen langen Kuss zur Tröstung von dem Partner. Damit sieht die Welt gleich wieder besser aus. Die Frage, die sich nun stellt – gibt es denn einen Zusammenhang zwischen den empfundenen Schmerz und der Euphorie? Ja es gibt eine Verbindung, die sogenannten Endorphine.



Abb. 1: Chili con Carne [11]



Abb. 2: Beach-Volleyball [12]



Abb. 3: Fahrrad-Unfall [1]

# 1 Überblick

## 1.1 Morphin

Die Endorphine wurden als Abfall-Produkte entdeckt, denn die Wissenschaftler suchten eigentlich nach der Wirkungsweise des Morphins. Morphin ist ein Bestandteil des Opiums, welches aus der Milch der Kapseln des Schlafmohns (lat.: *papaver somniferum*) gewonnen wird. Neben dem Haupt-Bestandteil von ca. 15% Morphin enthält Opium viele weitere Substanzen u. a. Narcotin, Codein und Papaverin. 1809 gelang es Joseph Serturner das Morphin mit einer schmerz-lindernden Wirkung aus dem Opium zu isolieren. Morphin ist ein Alkaloid, weil es durch ein freies Elektronen-Paar am Stickstoff basisch reagiert. Morphin gehört zu den exogenen Opiaten, die zum Beispiel Tumor-Patienten verabreicht werden können. Die Endorphine hingegen sind endogene Opiate, sie werden also im Körper selbst produziert. Daher haben sie auch ihren Namen von endogen, also von innen kommende Morphine, die z. B. bei Schmerzen, welche durch einen Fahrrad-Unfall ausgelöst werden können, ausgeschüttet werden. Im Gegensatz zu dem Alkaloid Morphin sind Endorphine aber Peptide und gehören zu der Gruppe der Opioid-Peptide. Beide sind in der Lage sich an Opioid-Rezeptoren zu binden, durch welche die Gehirnzellen auf die Opiate reagieren.



Abb. 4: *Papaver somniferum* [2]

## 1.2 Opioid-Peptide

Bei den Opioid-Peptiden unterscheidet man die Endorphine, die Enkephaline und die Dynorphine. Die Enkephaline wurden bei der Suche nach der Wirkungsweise des Morphins von John Hughes und Hans Kosterlitz 1975 entdeckt. Da die Wissenschaftler sie in dem Schweine-Zwischenhirn fanden, kam es zu der Bezeichnung. Sie wurde abgeleitet von dem griechischen enkephalos, was so viel bedeutet wie im Kopf. Die Enkephaline sind Neurotransmitter die kurzkettiger sind als die Endorphine. Man fand vor allem zwei Enkephaline. Das Methionin-Enkephalin und das Leucin-Enkephalin.

## 2 Struktur

### 2.1 Ursprung

Ganz allgemein sind die Endorphine kurzkettige Neuro-Peptide, die ihren Ursprung in einem Vorläufer-Peptid, dem Proopiocortin, das aus 265 Aminosäuren aufgebaut ist, finden. Dieses Poly-Protein ist die Vorstufe von mehreren Peptid-Hormonen. Es enthält z. B. die Sequenzen des Corticotropin (Adrenocorticotropin ACTH), welches die Synthese von Steroiden stimuliert und die Ausschüttung der Nebennieren-Hormone reguliert und ebenso die Sequenzen des melanocyten-stimulierenden Hormons, kurz MSH, dass die Peptid-Bindung fördert.

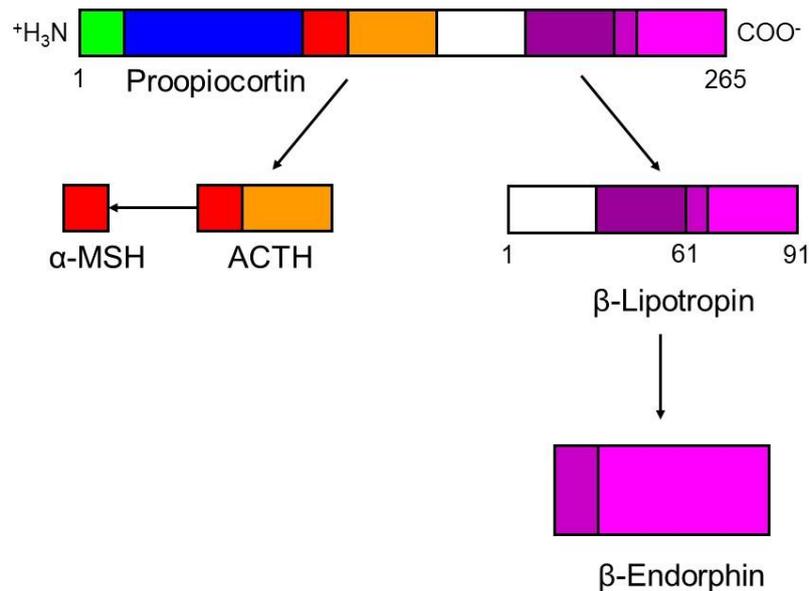


Abb. 5: Proopiocortin [3]

Alle gefundenen Endorphine, bis auf das Leucin-Enkephalin, haben einen gemeinsamen Stamm. Sie sind alle Teil-Peptide des Hypophysen-Hormons Lipotropin  $\beta$ -LPH, welches aus 91 Aminosäuren aufgebaut ist, ebenfalls eine Teil-Sequenz des Proopiocortin darstellt, selbst aber keinen opioid-artige Wirkung aufweist. Endopeptidasen der Hypophyse und des Nerven-Systems sind in der Lage das Lipotropin zu Endorphinen und Enkephalinen abzubauen. Die Aminosäure-Sequenz 61 bis 91 (31 Aminosäuren) entspricht dem  $\beta$ -Endorphin, stellt also die Aminosäure-Sequenz des Carboxyl-Endes des  $\beta$ -Lipotropin dar.

## 2.2 Aminosäure-Sequenzen

Die Aminosäure-Position 61 bis 65 bezeichnet man als Pentapeptid Methionin-Enkephalin, aufgebaut aus Tyrosin, Glycin, Glycin, Phenylalanin und das Ende bildende Methionin.

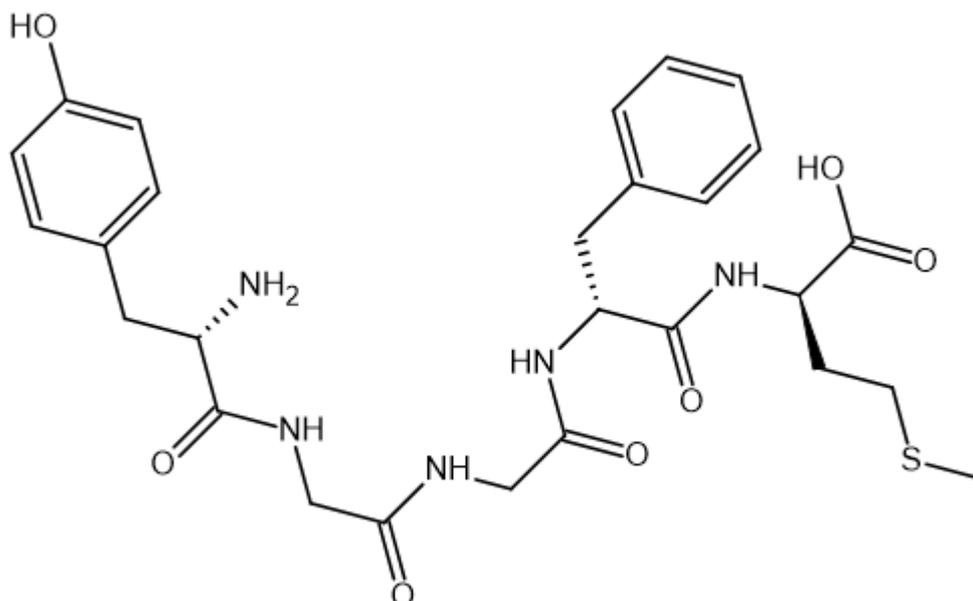


Abb. 6: Methionin-Enkephalin [4]

Die Enkephaline als Pentapeptide unterscheiden sich nur am C-terminalen Ende. Alle Endorphine bzw. Opioid-Peptide haben die Sequenz Tyr-Gly-Gly-Phe- gemeinsam, eine Peptid-Gruppe aus vier Aminosäuren, d. h. ein Tetrapeptid als N-Terminus.

Das  $\alpha$ -Endorphin besteht aus den fünf gleichen Aminosäuren wie das Methionin-Enkephalin und zusätzlich aus 11 weiteren Aminosäuren. Das  $\gamma$ -Endorphin ist aus 17 Aminosäuren aufgebaut und das bedeutendste  $\beta$ -Endorphin aus insgesamt 31 Aminosäuren. Das  $\beta$ -Endorphin hat folgende Aminosäure-Sequenz:

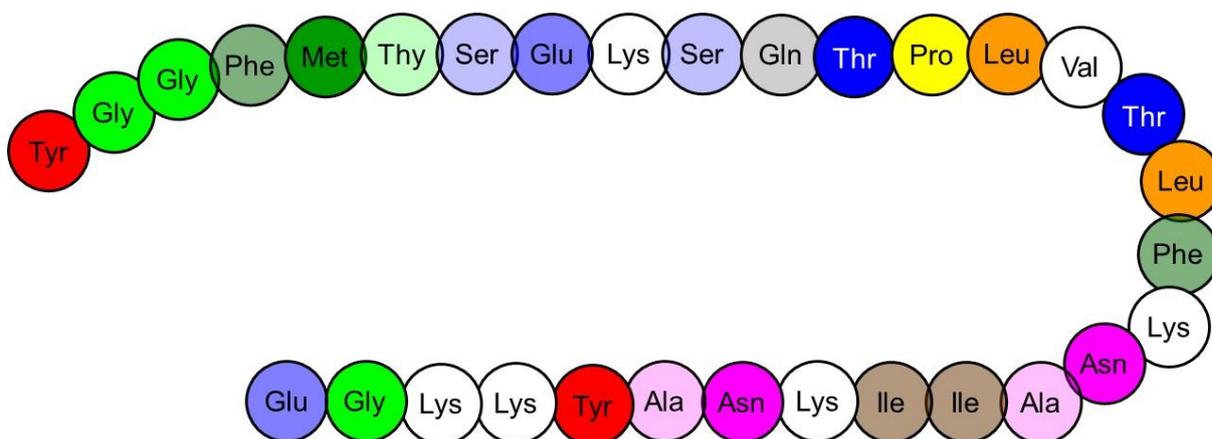


Abb. 7: Aminosäure-Sequenz  $\beta$ -Endorphin [3]

Die  $\alpha$ - und  $\gamma$ -Endorphine sollen Bruch-Stücke von dem  $\beta$ -Endorphin sein.

## 2.3 Vergleich Morphin und Tyrosin

Alle Opiate haben eine analgiphore Gruppe gemeinsam. Bei dem Morphin setzt sich diese zusammen aus einem quartären Kohlenstoff-Atom (S-konfiguriert), welches über den Abstand von zwei weiteren C-Atomen mit einem tertiären Stickstoff-Atom verbunden ist. Diese analgiphore Gruppe ist an ein planares aromatisches Ring-System angelagert. Das Tyrosin des Endorphins ist ähnlich, es hat auch ein positiv geladenes Stickstoff-Atom, welches die Voraussetzung für die Reaktion an einem Opioid-Rezeptor ist.

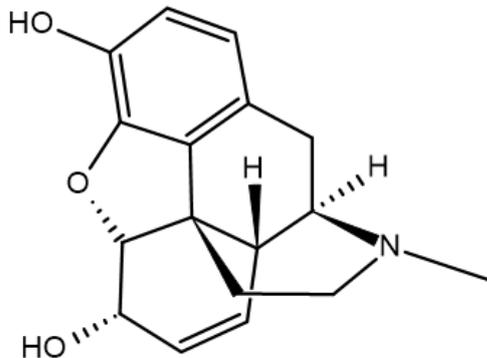


Abb. 8: Morphin [3]

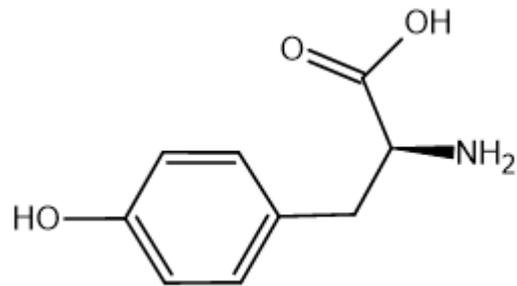


Abb. 9: Tyrosin [3]

## 3 Wirkungsweise

### 3.1 Reiz-Weiterleitung

Seit vielen Jahren ist bekannt, dass sich die endogenen Liganden und auch die opioidhaltigen Narkoanalgetika an die Opioid-Rezeptoren anbinden. Diese sind Transmembran-Rezeptoren, d. h. sie wirken also in der Membran des Neurons. Besonders die so genannten  $\mu$ -Rezeptoren sind von großer Bedeutung. Stimuliert bewirken sie Analgesie, Atem-Depression und auch Euphorie (z. B. nach dem Schokoladen-Verzehr), hervorgerufen durch Morphin und Endorphine. Ein Antagonist zu den Endorphinen ist zum Beispiel Naloxon, welches die Aktionspotentiale weiter gibt.

Bei der normalen Erregungweiterleitung kommt das Aktionspotential in der Nerven-Zelle an und verändert in der präsynaptischen Membran die Ionen-Kanäle. Das Adenosin-triphosphat ATP wird durch die Adenylatcyclase (second messenger) aktiviert, durch ein G-Protein gekoppelten Rezeptor, und in das cyclische Adenosinmonophosphat cAMP umgewandelt. Bei dieser Reaktion wird Diphosphat abgespalten und das entstandene cAMP aktiviert die Proteinkinasen, welche für die Öffnung der Ionen-Kanäle verantwortlich sind.

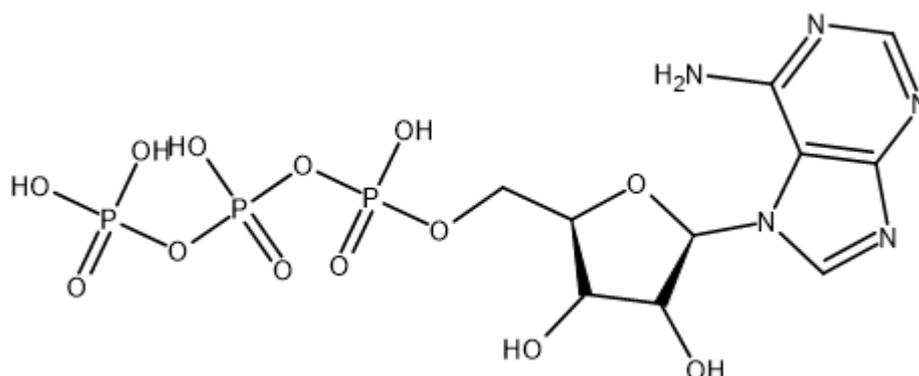


Abb. 10: ATP [5]

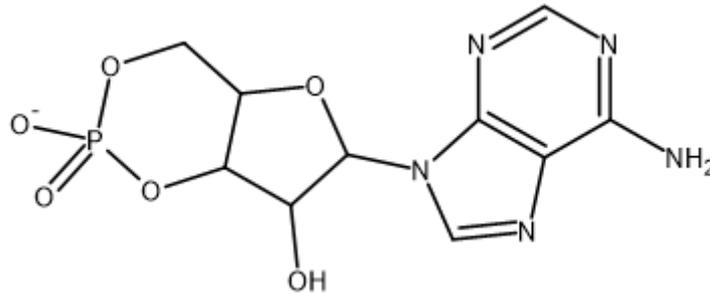


Abb. 11: cAMP [5]

Dieser Prozess initiiert die Verschmelzung von den Vesikeln mit den Transmittern an der Präsynaptischen Membran, wodurch die Transmitter (Acetylcholin) in den synaptischen Spalt abgegeben werden. Das Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet sich an spezifische Tunnel-Proteine der postsynaptischen Membran der angrenzenden Zelle. Durch eine damit verbundene Konformationsänderung der Tunnel-Proteine können die Natrium-Ionen einströmen und ein neues Aktionspotential in der Zelle auslösen. Somit wird die Erregung von Zelle zu Zelle weitergeleitet. Danach werden die Transmitter zerlegt, die Rezeptor-Moleküle nehmen ihre ursprüngliche Gestalt wieder an und die Natrium-Poren schließen sich.

### 3.2 Erregungweiterleitung mit Endorphinen

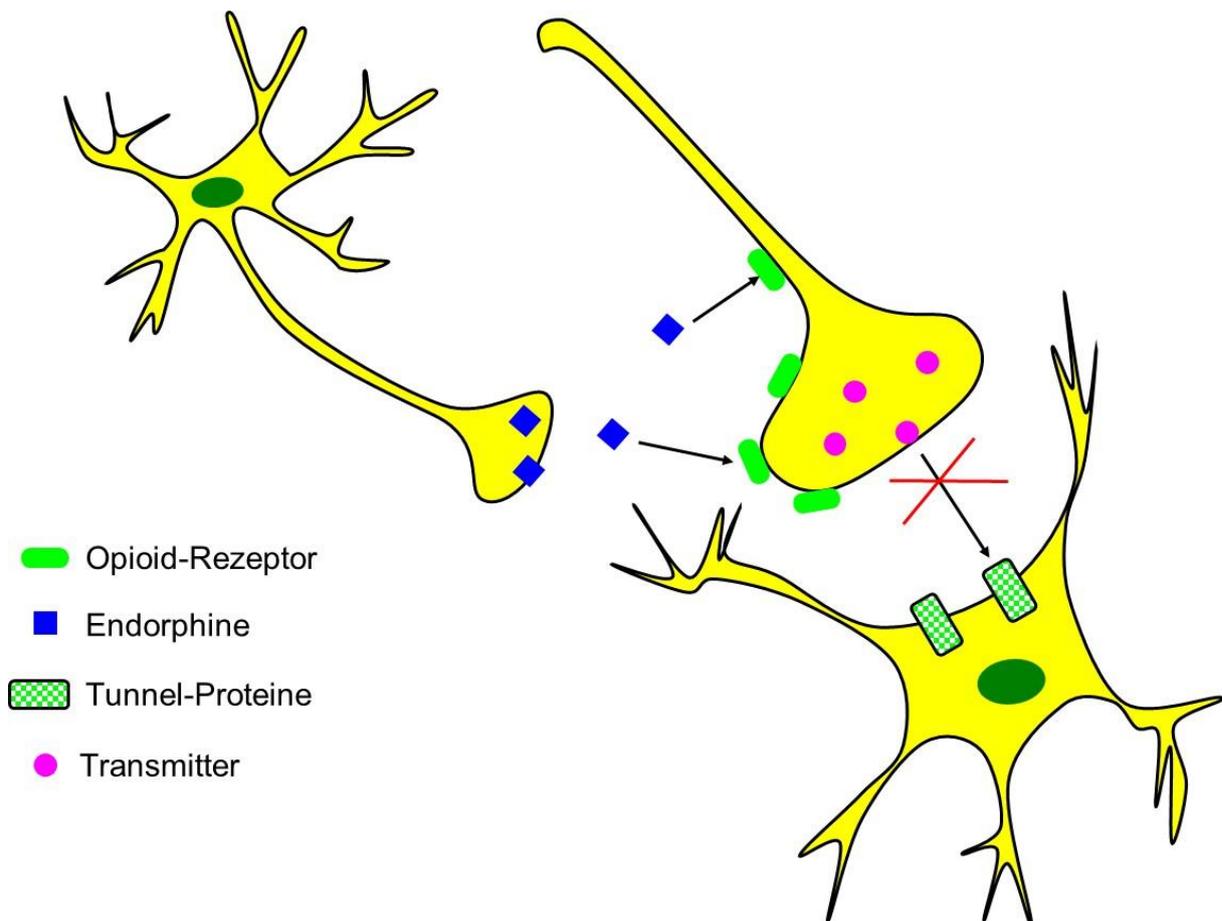


Abb. 12: Wirkung Endorphine [6]

Betrachtet man die Weiterleitung eines Reizes mit Endorphinen ist der Prozess etwas anders. In einem Neuron der Schmerz-Bahn kommt der Schmerz-Reiz an. Aufgrund dieses Reizes werden die sich im Rückenmark befindlichen Endorphin haltigen Interneurone aktiviert, durch Axone, deren Zell-Körper im Gehirn liegt, die das Rückenmark hinab bis zu den Interneuronen laufen. Durch die Aktivierung werden die Endorphine freigelassen

und heften sich an die Opioid-Rezeptoren der postsynaptischen Membran des anderen Synapsen-Endknöpfchens. Die aktivierten Rezeptoren blockieren das Enzym Adenylatcyclase und damit den Zellstoff-Wechsel der Zelle. Dadurch sind die präsynaptischen Ionen-Kanäle bei einem ankommenden Aktionspotential gehemmt und somit können die Transmitter nicht mehr bzw. nur ganz wenige freigesetzt werden. Der Erregungszustand der postsynaptischen Membran wurde herabgesetzt und der Schmerz verringert oder gar nicht mehr durch die Endorphin-Ausschüttung weitergeleitet.

## 4 Freisetzung

### 4.1 Schmerzen

Betrachtet man den am Anfang erwähnten Tages-Ablauf so produziert der Körper beim Verzehr von Chili con Carne auch Endorphine. Jeder weiß, dass es die Chili-Schote in sich hat, die Ursache für die Schärfe ist ein kristallines Alkaloid namens Capsaicin. Es befindet sich vor allem in den hellen Scheiden-Wänden der Schote. Die Schärfe ist keine Geschmackswahrnehmung, sondern löst nur einen Schmerz auf der Zunge aus. Dem Nerven-System wird auf chemischen Weg nur eine Verbrennung vorgetäuscht und der Körper wirkt durch die Ausschüttung von Endorphinen dem Schmerz-Reiz entgegen. Kurz danach wird leichte Euphorie ausgelöst und man bekommt daher regelrechten Heiß-Hunger auf Scharfes, weswegen auch viele Thailänder gern so scharf essen.

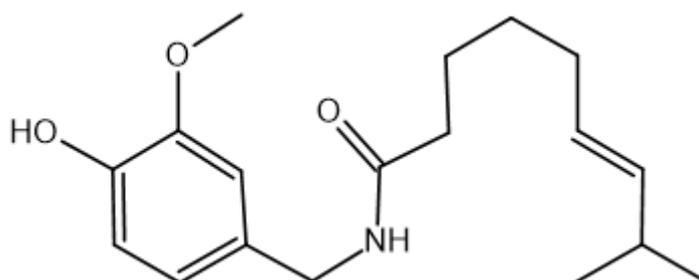


Abb. 13: Capsaicin

**Tipp:** Capsaicin ist nicht wasserlöslich, daher hilft es nicht ein Glas Wasser gegen die Schärfe zu trinken. Besser ist Milch, da sie Casein enthält, welches das Capsaicin löst oder man trinkt Wodka, denn auch Alkohol löst das Alkaloid gut.

Bei Verletzungen werden allgemein Endorphine ausgeschüttet und wirken dann schmerz-lindernd, wie z. B. nach einem Fahrrad-Unfall.

### 4.2 Positive Ereignisse

Endorphine werden aber auch nach dem Genuss von Schokolade durch das darin enthaltende  $\beta$ -Phenylethylamin vermehrt im Gehirn freigesetzt und wirken dann schmerzlindern sowie entspannend. Viele Menschen essen daher bei Stress oder Depressionen Schokolade, was die Stimmung für kurze Zeit aufhellt. Damit hebt also auch ein Frühstück mit Schokoladen-Müsli für kurze Zeit möglicherweise die Stimmung. Demnach ist Schokolade auch die meist beliebteste Droge nach Alkohol und Nikotin. Jedoch müsste man, um den gleichen Effekt zu haben wie nach einem Joint, ungefähr 20 kg Schokolade essen. Auch beim Küssen werden viele Endorphine ausgeschüttet und vermehrt Sexual-Hormone produziert, wodurch Euphorie ausgelöst wird, bedingt durch eine verstärkte Dopamin-Ausschüttung in dem synaptischen Spalt. Ebenso setzt nach Extrem-Situationen, z. B. Bungee-Sprüngen oder Langstrecken-Läufen ein rausch-artiges Gefühl ein. Des Weiteren sind Endorphine auch an der Regulierung der Körper-Temperatur beteiligt.



Abb. 14: Schokolade [7]



Abb. 15: Kuss [8]

**Zusammenfassung:** fehlt.

**Abschluss:** Die Endorphine gehören also zu der Gruppe der Opioid-Peptide und wirken durch das Tyrosin am N-terminalen Ende ähnlich, wie das exogene Opiat Morphin. Alle Endorphine haben ein Tetrapeptid gemeinsam, bestehend aus Tyrosin, Glycin, Glycin und Phenylalanin. Sie sind in der Lage sich an Opioid-Rezeptoren der Zell-Membranen zu heften und hemmen durch deren Aktivierung die Ausschüttung von Neurotransmittern in die nachfolgende schmerz-mittelnde Leitungsbahn. Endorphine verhindern demnach Schmerzen, lösen aber auch zum Beispiel durch eine verursachte verstärkte Dopamin-Ausschüttung Euphorie aus. Frauen können sehr dankbar sein, dass es Endorphine gibt. Besonders während der Geburt produziert der Körper sehr viele Endorphine (besonders  $\beta$ -Endorphin) um die Schmerzen zu verringern.

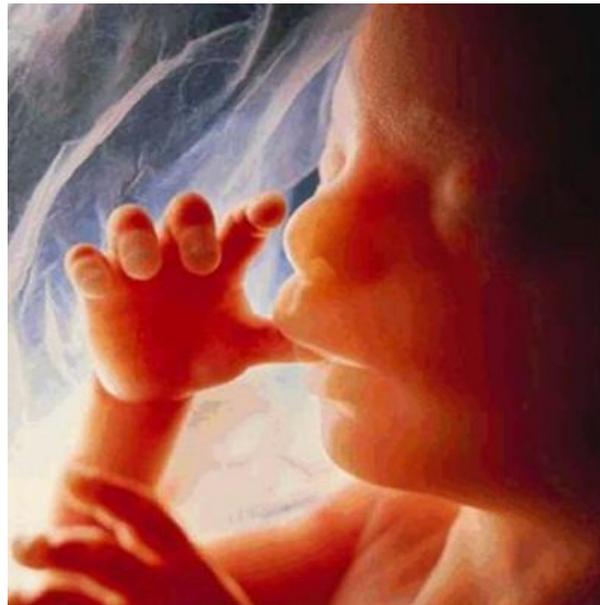


Abb. 16: Embryo [9]

## Quellen:

1. <http://www.fotosearch.de/bthumb/IMP/IMP007/INGSEYFS10878.jpg> [19.06.2009] (Quelle verschollen, 06.06.2020)
2. Schlafmohn: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Papaversomniferum.jpg?uselang=de>; Urheber: Marknesbitt, Lizenz: gemeinfrei, 05.06.2020
3. Stryer, Lubert: Biochemie. Spektrum-der-Wissenschaft-Verlagsgesellschaft, Heidelberg 1990
4. Karlson, Doenecke und Koolmann: Biochemie – für Mediziner und Naturwissenschaftler, 14. Auflage, Stuttgart 1994
5. Beyer, Hans: Lehrbuch der Organischen Chemie. Stuttgart 1948
6. <http://www.uni-duesseldorf.de/MathNat/Biologie/Didaktik/Claudia/seiten/endorph.html>; [19.06.2009]
7. Schokolade: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Schokolade-schwarz-braun-weiss.jpg?uselang=de>; Urheber: Simon A. Eugster; Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert“; 06.06.2020
8. Kuss: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Kuss.jpg?uselang=de>; Urheber: Bleiglass, Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 3.0 nicht portiert“; 06.06.2020
9. [http://www.purweb.de/userdaten/91385751/bilder/baby\\_im\\_bauch.jpg](http://www.purweb.de/userdaten/91385751/bilder/baby_im_bauch.jpg); [19.06.2009] (Quelle verschollen, 06.06.2020)
10. Angrick, M.: Pharmazie in unserer Zeit, Heft 12, 129ff, 1983
11. Chili con Carne: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bowl\\_of\\_chili.jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Bowl_of_chili.jpg?uselang=de); Urheber: Carstor, Lizenz: „Namensnennung – Weitergabe unter gleichen Bedingungen 2.5 generisch“; 05.06.2020
12. Beachvolleyball: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alem%C3%A3s\\_levam\\_ouro\\_no\\_v%C3%B4lei\\_de\\_praia\\_em\\_Copacabana\\_1038672-18.08.2016\\_ffz-4753.jpg?uselang=de](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alem%C3%A3s_levam_ouro_no_v%C3%B4lei_de_praia_em_Copacabana_1038672-18.08.2016_ffz-4753.jpg?uselang=de); Urheber: Fernando Frazão/Agência Brasil; Lizenz: „Namensnennung 3.0 Brasilien“; 05.06.2020