

# Opiaatreseptore en opioïedpeptiede: „Die papawers van die brein”

B.J. Meyer

Hoof, Departement Fisiologie, Universiteit van Pretoria

## UITTREKSEL

In 1964 is 'n 91-aminosuurverbinding,  $\beta$ -lipotropien, uit die adenohipofise geïsoleer. In 1973 is gevind dat verskeie gebiede van die brein baie opiaatreseptore bevat en op grond hiervan is gepostuleer dat die brein waarskynlik self opiumagtige stowwe produseer, omdat dit andersins moeilik is om die aanwesigheid van die reseptore te verklaar. Die soektog na opiaatagtige stowwe wat hierop gevolg het, het in 1975 gelei tot die isolering van twee groepe verbindinge, enkefaliene en endorfiene, wat met die opiaatreseptore reageer. Alle lede van die twee groepe stowwe is peptiede of polipeptiede en byna almal het dieselfde aminosuursekvensie as bepaalde segmente van  $\beta$ -lipotropien. Volgens huidige kennis produseer die brein onder meer 'n groot proteïenmolekuul wat ontstaan verleen aan:

1. Aktiewe kortikotropien en  $\alpha$ -melanotropien.
2.  $\beta$ -lipotropien en  $\beta$ -melanotropien, en die endorfiene, dog nie die enkefaliene nie, is splitprodukte van  $\beta$ -lipotropien.

Wat hulle biologiese aktiwiteite betref:

1. werk die enkefaliene en endorfiene analgeties en is hulle trouens meer potent in dié opsig as morfiën;
2. bepaal die enkefaliene moontlik die pyndrempel van persone;
3. funksioneer die enkefaliene moontlik as neuroöordragstowwe;
4. beheer die endorfiene waarskynlik minstens gedeeltelik die vrystelling van sekere hormone;
5. beïnvloed die endorfiene waarskynlik die herstel van letsels ná rugmurgbeserings en is dit deels verantwoordelik vir die resultate wat uit akupunktuur verkry word;
6. is endorfiene betrokke by ventilasiesteurnisse soos die skielike babasterfsindroom, Ondine se vloek en die apnee van prematuriteit.

## ABSTRACT

### Opiate receptors and opioid peptides: "The poppies of the mind"

In 1964  $\beta$ -lipotropin, a compound consisting of 91 amino acids, was isolated from the adenohypophysis. In 1973, opiate receptors were found to be present in different areas of the brain and it was postulated that the brain probably produces opiate-like substances which react with these receptors. This finding was followed with an intensive search for opiate-like substances, resulting in the isolation of two groups of substances which react with the opiate receptors. These were named the enkephalins and the endorphins. All members of these two groups were either peptides or polypeptides and the amino-acid sequence of each corresponded to the amino-acid sequence of specific segments of  $\beta$ -lipotropin. In addition to these discoveries, a big protein molecule was isolated from the brain which gives origin to:-

1. active corticotropin and  $\alpha$ -melanotropin;
2.  $\beta$ -lipotropin and  $\beta$ -melanotropin, with  $\beta$ -lipotropin being broken down further to produce endorphin.

Concerning the bioactivity of enkephalins and endorphins:

1. they are both potent analgetics, even more potent than morphia;
2. in man, the enkephalins probably determine pain threshold;
3. the enkephalins are probably also neurotransmitters;
4. the endorphins probably control the release of certain hormones;
5. the endorphins apparently affect the healing of traumatic spinal cord lesions and may to some extent be responsible for the results obtained with acupuncture;
6. the endorphins may be associated with certain ventilation disturbances such as the sudden-death-syndrome in babies, Ondine's curse, the apnoea of prematurity, etc.

## Agtergrond

In 1964 het Li<sup>1</sup> 'n proteïen uit die hipofise geïsoleer wat uit 91 aminosure bestaan het. Omdat die stof beperkte lipolise veroorsaak het toe dit by adiposietkultuur gevoeg is, is dit  $\beta$ -lipoproteïenhormoon ( $\beta$ -LPH), of eenvoudig  $\beta$ -lipotropien, genoem.

In 1973 het Pert en Snyder<sup>2</sup> gevind dat sekere gebiede van die soogdierbrein besonder baie reseptore

(chemiese bindingliggings) bevat wat met opiate (bv. morfiën) reageer om die bekende farmakologiese effekte van hierdie stowwe, byvoorbeeld analgesie, euforie en demping van asemhaling, te veroorsaak. Aangesien die dierlike liggaam nie van eksogene opiate afhanklik is nie, is begin soek na natuurlike endogene stowwe wat spesifiek met die genoemde opiaatreseptore reageer. Die soektog het in 1975

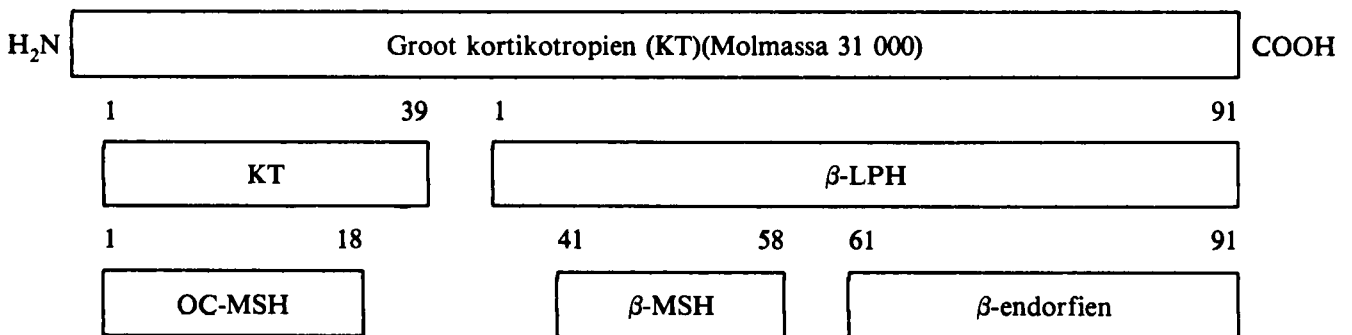
uitloop op die isolering van twee pentapeptiede uit die serebrum<sup>3</sup> wat opiate farmakologies naboets. Die twee stowwe is enkefaliene genoem omdat hulle uit die serebrum (enkefalon) geïsoleer is. Dit het verder gou geblyk dat hulle chemies identies is, behalwe vir die karboksielgroep of 5de aminosuur wat by die een metionien en by die ander leusien is. Om dié rede word na hulle verwys as Met<sup>5</sup>-enkefalien en Leu<sup>5</sup>-enkefalien.

Kort hierna het Guillemín et al<sup>4</sup> verskeie opiaatagtige oligopeptiede uit die hipotalamus-hipofiseweefsel van varke geïsoleer, wat eweneens die opiate nageboets het. Hierdie stowwe is gevolglik endorfiene genoem, 'n naam wat van die terme *endogeen* en *morfien* afgelei is, en wat op teoretiese gronde vir die hipotetiese opiaatagtige stowwe van die brein voorgestel is nog voordat hulle bestaan ooit bewys is. Aanvanklik is drie endorfiene (aangedui met die letters  $\alpha$ ,  $\beta$  en  $\gamma$ ) onderskei. Intussen is verskeie ander endorfiene en enkefaliene geïsoleer,<sup>5,6</sup> byvoorbeeld die besonder potente 13-aminosuurpolipeptied dynorfien<sup>5</sup> uit die hipofise (*dyn* afgelei van die Griekse woord *dynamiskrag*) en H-endorfiene, 'n endogene opiaat wat in die brein, bloed en

serebrospinaalvog van diere en mense aanwesig is.

Die volgende episode in die opioïed drama was toe Dimantov et al<sup>7</sup> ontdek het dat die aminosuursekwensie van Met<sup>5</sup>-enkefalien en die endorfiene identies met bepaalde segmente van  $\beta$ -lipotropien is.

In 1977 het nog 'n verrassing gevolg toe Mains et al<sup>8</sup> 'n intieme verwantskap tussen die opioïedpeptiede en kortikotropien aangetoon het. Hulle het naamlik gevind dat as 'groot kortikotropien' wat in die brein aanwesig is, met tripsien geïnkubeer word, peptiede gevorm word waarvan die struktuur onderskeidelik met dié van  $\beta$ -lipotropien,  $\beta$ -endorfiene en kortikotropien ooreenstem. Dit beteken dat groot kortikotropien, molmassa  $\approx$  31 000 dalton, die voorloper is van  $\beta$ -lipotropien en kortikotropien. Verder is aangetoon dat die kortikotropienmolekuul op sy beurt die aminosuursekwensie van  $\alpha$ -melanotropien besit, terwyl  $\beta$ -lipotropien die aminosuursekwensie van sowel  $\beta$ -endorfiene as  $\beta$ -melanotropien bevat. Die opvatting dat melanotropien en kortikotropien tot die hipofise beperk is, word tans nie meer algemeen aanvaar nie omdat die aanduidings is dat albei hormone verspreid in die brein voorkom (Fig 1).

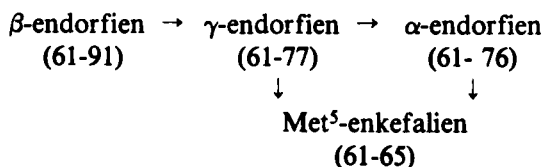


FIGUUR 1. Die verband tussen groot kortikotropien,  $\beta$ -lipotropien,  $\beta$ -endorfiene, kortikotropien en melanotropien

Nogtans wil dit voorkom asof: (i) die hipofise deurgaans kortikotropien en  $\beta$ -endorfiene gelyktydig vrystel, (ii)  $\beta$ -endorfiene ondermeer 'n tropiese hormoon vir die niere is, en (iii) melanotropien moontlik die aandag verskerp en so die prosessering van inligting bevorder. Meganismes waardeur melanotropien die aandag kan verskerp, is die biogene amiene, lokale bloedvloei, breinmelanien, proteïensintese, cAMP, ens.

Twee hipoteses is geformuleer, naamlik dat:

1.  $\beta$ -endorfiene vanaf  $\beta$ -lipotropien, en
2. Met<sup>5</sup>-enkefalien vanaf  $\beta$ -endorfiene geproduseer word.



FIGUUR 2. Die moontlike chemiese verband tussen  $\beta$ -lipotropien,  $\beta$ -endorfiene en enkefaliene – laasgenoemde verwantskap is nie bevestig nie

Die huidige kennis bevestig die 1ste dog nie die 2de hipotese nie. Ofskoon die aminosuursekwensie van Met<sup>5</sup>-enkefalien in die  $\beta$ -endorfiene molekuul aanwesig is, is daar nie bewyse dat  $\beta$ -endorfiene die voorloper van enkefalien in die brein is nie. Trouens, ofskoon albei tipe stowwe morfienomimeties werk, is hulle wat endogene herkoms en regionale distribusie betref, blykbaar onafhanklik van mekaar. Die regionale distribusie van enkefalienaktiwiteit in die brein korreleer met die distribusie van opiaatreseptore<sup>9</sup>. Dié reseptore is veral volop in die gedeeltes van die limbiese stelsel wat 'n groot rol speel in die regulering van emosie, in die hipotalamus, en in lae I en II in die dorsale gebied van die rugmurg wat relatief spesifiek vir pynpersepsie is.

Opiate bewerkstellig analgesie deur minstens drie verskillende meganismes:<sup>10</sup>

1. inhibisie van primêre somatosensoriese afferente vesels in die dorsale horing van die rugmurg;
2. inhibisie van somatosensoriese afferente vesels op die supraspinale vlak; en
3. aktivering van inhiberende dalende bane.

Die analgetiese werking van opiate in die brein is anatomies skerp omskrye en beperk tot gebiede wat

hulle toevoer via die anterolaterale bane ontvang – hierdie bane vervoer pyninligting. Op grond hiervan het Bunney en Pert<sup>11</sup> voorgestel dat opiate analgesie veroorsaak deur sowel die prosessering van pyn in hierdie terminale gebiede van die pynbane as die toevoer van pyninligting na die limbiese stelsel (dit bewerkstellig die affektiewe en die motiveringskomponente van pynervaring), te wysig.

Die vraag is of die hoofsaak van enkefaliene die modulering van pynimpulse en analgesie is. Word sintetiese enkefaliene perifeer ingespuut, werk dit net swak analgeties, terwyl die gedeeltelik gesuiwerde stof 100 keer meer potent is – natuurlike enkefaliene word gou afgebreek wanneer hulle perifeer toegedien word en miskien werk die onsuiverhede proteolitiese afbraak van die peptied teen.

Enkefaliene stimuleer leervermoë en moduleer die gedrag van diere en mense in 'n positiewe sin (verhoogde aktiwiteit). Daar is definitiewe aanduidings dat die gedragsmodulerende eerder as die analgetiese invloed die hoof funksie van enkefaliene is, en dat hierdie twee bioaktiwiteite afsonderlike funksies verteenwoordig.

Enkefaliene word stapsgewys deur breinpeptidases afgebreek – drie van die peptidases, AI, A2 en B, is reeds beskryf – en dit is net moontlik dat sommige van die splitsprodukte belangrike bioaktiwiteite besit.

Endorfiene word oorwegend in die hipofise en hipotalamus angetref; elders in die brein is die konsentrasie veel laer as dié van enkefaliene. Verder korreleer die distribusie van endorfiene en opiaatreseptore nie noemenswaardig met mekaar nie; d.w.s. opiaatreseptore is oorwegend enkefalienseptore.

Die endorfiene werk ook analgeties en beïnvloed eweneens gedrag, en dit is moontlik dat die enkefaliene en endorfiene verantwoordelik is vir die individuele verskille in pyngewoeligheid by mense. In vergelykbare dosisse werk enkefaliene sterker analgeties as endorfiene – miskien omdat die groter endorfienmolekule moeiliker deur die bloedsreinskans gaan.

Verder is beweer dat veral endorfiene slaap en hormonekskresie deur die hipofise beïnvloed<sup>12</sup> – dit stimuleer bv. groeihormoon-, prolaktien- en vassopressiensiekresie, terwyl dit sekresie van dopamien, lutropien en follitropien demp. Kalium self bevorder die vrystelling van endorfien in medewerking met kalsium.

Die vraag is of die opioïedpeptiede, soos opiate, verslawend is – dit wil sê of die mens aan sy eie 'opium' of 'papawers van die brein' verslaaf kan raak? Word  $\beta$ -endorfiene chronies intraventrikulêr by rotte toegedien, raak hulle fisiek van die peptied afhanklik. Enkefaliene het soortgelyke reaksies uitgelok. Volgens Snyder en Simantov<sup>13</sup> is dit moontlik dat met chroniese opiaatbehandeling selle wat opiaatreseptore bevat, 'n boodskap na die enkefalienseptore terugvoer wat lui: "Ons ontvang te veel, skakel die enkefalienseptore af". Die enkefalienseptore reageer hierop deur die im-

pulsontlading, en daarmee enkefalienvrystelling, te staak. Word die toediening van eksogene opiaat dan later gestaak, ontvang die opiaatreseptore nóg endogene opioïede nóg eksogene opiaat, en die onttrekkingsindroom ontwikkel. In dié verband moet genoem word dat met fisieke aktiwiteit meer groeihormoon, katesjolamiene, glukagon, kortisol en  $\beta$ -endorfiene vrystel word, en daar is beweer dat persone miskien aan liggaamsoefeninge, verslaaf kan raak en euforie en analgesie ervaar weens verhoogde endorfienvrystelling.

Ons kennis omtrent die opioïedpeptiede sedert hulle in 1975 ontdek is, het skouspelagtig verbreed, maar finale antwoorde moet nog gegee word op vrae soos:

1. Wat is die juiste verband tussen enkefaliene en  $\beta$ -endorfiene?
2. Is enkefaliene en  $\beta$ -endorfiene eiesoortige neurooördragstowwe of bloot moduleerders van ander oordragstowwe (bv substansie P) wat met die geleiding van pynimpulse en hormonekskresie (hipotalamus) te doen het, (veral enkefaliene besit baie van die eienskappe wat met die tradisionele oordragstowwe geassosieer word)?
3. Is die invloed van die opioïede op pyngewaarwording en die gedragspatroon onderling afhanklik of onafhanklik van mekaar?
4. Wat is die fisiologiese en kliniese betekenis van die opioïedpeptiede? Wat hierdie vraag betref, verdien die volgende waarnemingsvermelding:
  - (a) Enkefaliene is waarskynlik meer by die oordrag van impulse betrokke, veral pynimpulse, en endorfiene meer by die vrystelling van hipotalamus- en hipofisehormone.
  - (b) Pyngewaarwording is 'n belangrike beskermingsmeganisme daar dit die organisme van die dreigende gevaar waarsku, maar dit kan self lewe bedreig indien dit 'n sekere intensiteit oorskry – en die analgetiese werking van die breinopioïede kan hier van groot belang wees. Endorfiene het blykbaar min invloed op eksperimentele of akute pyn, dog waarskynlik 'n aansienlike invloed op langdurige pyn, en op psigogene pynsindrome en depressie – dit beklemtoon die belangrikheid van psigiese komponente in chroniese pynsindrome. Meting van endorfiene in die serebrospinale vog kan diagnosties aangewend word om tussen neurogene en nie-neurogene pynsindrome te onderskei – lae waardes is meer aanduidend van onvoldoende aktivering van die endorfienstelsel. Wat alles die stelsel aktiveer of inhibeer is nog nie bekend nie.
  - (c) Verskille in die breinopioïede is moontlik vir die verskil tussen die pyndrempels by verskillende persone verantwoordelik.
  - (d) Met elektroakupunktuur vir pyn het die  $\beta$ -endorfienskonsentrasie in die SSV van pasiënte wat by die behandeling gebaat het, gestyg.<sup>13</sup>
  - (e) Die pyndrempel by swanger wyfies neem progressief toe gedurende die laat fase van swangerskap tot  $\cong$  2 dae voor geboorte, wan-

neer die pyndrempel skielik skerp toeneem, en hierdie veranderinge gaan gepaard met die progressiewe toename van 'n endorfienagtige stof wat deur die plasenta geproduseer word – naloxone, 'n endorfien-antagonis, blokkeer die verhoging van die pyndrempel.<sup>14</sup>

- (f) In medewerking met die kortikoïede ondersteun endorfiene waarskynlik die vitale lewensprosesse tydens bloedverlies, infeksies, hartversaking en rugmurgbeserings.
- (g) Naloxone bevorder die neurologiese herstel ná rugmurgbesering opvallend. Dit wil sê opioïede benadeel herstel.<sup>15</sup> Trouma van die rugmurg kan op twee maniere ontwingting veroorsaak: (i) deur die senuweebane (neurone) te onderbreek; en (ii) deur sowel die sistemiese bloeddruk te verlaag as lokale vaatspasma te veroorsaak. Naloxone bevorder ook herstel deur die gepaardgaande hipotensie teë te werk, met die gevolg dat lokale perfusie verbeter.
- (h) Veral  $\beta$ -endorfiën onderdruk asemhaling en veroorsaak bradikardie en hipotensie wanneer dit intratekaal toegedien word, maar verminder die spanning wat deur chroniese lugwegobstruksie veroorsaak word.<sup>16-18</sup> Op grond van hierdie en ander waarnemings is daar 'n hipotese opgestel waarvolgens endogene opioïede betrokke is by ventilasie-steurnisse soos die skielike babasterfsindroom, Ondine se vloek, die apnee van prematuriteit en chroniese obstruktiwye lugwegsiekte – 'n hipotese wat uiteindelik korrek mag wees.<sup>19</sup>
- (i) Die breinopioïede is moontlik verantwoordelik vir: (i) die gevoel wat sommige helder en stabiele persone het dat hulle gaan sterf en dan werklik sterf, en (ii) die 'lewendige ervarings' wat pasiënte soms kort voor hulle dood het – die sg. 'lewe ná lewe' beeld wat onder meer deur euforie, die onwillekeurige terugroep van ervarings uit die verlede en 'n gevoel van dissosiasie tussen liggaam en gees (akoestiese, visuele en olfaktoriese hallusinasies) gekenmerk word.
- (j) Die breinopioïede is moontlik etiologies verwant aan sekere psigotiese toestande. Morfien is vir eeue gebruik om psigotiese pasiënte te behandel en volgens Comfort<sup>20</sup> was dit die eerste antipsigotiese middel wat eksperimenteel nagevors is. Op grond van hulle morfonomimetiese aktiwiteite is die opioïede gebruik om psigotiese pasiënte te behandel en bemoedigende resultate is reeds gerapporteer.<sup>9</sup>

As 'n mens in gedagte hou dat die opioïedpeptiede eers in 1975 beskryf is, dan is die vordering wat sedertdien gemaak is, beslis skouspelagtig. Per slot van rekening is die werk gesinjaleer deur neurofarmakologiese spekulasie – 'n soektog na 'n molekule in die brein wat hom soos opium (morfien) gedra. Verder moet ons aanvaar dat ons huidige kennis van die stowwe waarskynlik maar net die sigbare punt van die ysberg verteenwoordig.

#### VERWYSINGS

- Li, C.H. (1964). Lipotropin in a neoactive peptide from pituitary glands, *Nature*, 201, 924.
- Pert, C.B. & Snyder, S.H. (1973). Opiate receptor: Demonstration in nervous tissue, *Science*, 179, 1011-1014.
- Hughes, J., Smith, T.W., Kosterlitz, H.W. et al (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity, *Nature* (London), 258, 577-579.
- Guillemin, R. (1978). Peptides in the brain: The new endocrinology of the neuron, *Science*, 202, 390-402.
- Zwiers, H., Aloyo, V.J. & Gispen, W.H. (1981). Behavioral and neurochemical effects of the new opioid peptide dynorphin- (1-13): Comparison with other neuropeptides, *Life Sciences*, 28, 2545-2551.
- Rossier, J. (1981). Enkephalin biosynthesis. The search for a common precursor, *T.I.N.S.*, 4, 94-97.
- Simantov, R., Kuhar, M.J., Uhl, G.R. & Snyder, S.H. (1977). Opioid peptide enkephalin: Immunohistochemical mapping in rat central nervous system, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 74, 2167-2171.
- Mains, R.E., Eipper, B.A. & Ling, N. (1977). Common precursor to corticotropins and endorphins, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 74, 3014-3018.
- Haddox, J.K. & Russell, D.H. (1979).  $\beta$ -endorphin is a kidney trophic hormone, *Life Sciences*, 25, 615-620.
- Kastin, A.J., Olsen, R.D. & Schally, A.V. (1979). CNS effects of peripherally administered brain peptides, *Life Sciences*, 25, 401-414.
- Bunney, W.E., Pert, C.B., Klu, W., Costa, E., Pert, A. & Davis, C. (1979). Basic clinical studies of endorphins, *Ann. Int. Med.*, 91, 239-250.
- Verhoeven, W.M.A., Van Praag, H., Botter, P.A., Sunier, A., Ree, J.M. & de Wied, D. (1978). [Des-Try]- $\gamma$ -endorphin in schizophrenia, *Lancet*, 1, 1046-1047.
- Clement-Jones, V., Tomlin, S., Rees, L.H., McLoughlin, L., Besser, G.M. & Wen, H.L. (1980). Increased  $\beta$ -endorphin but not met-enkephalin levels in human cerebrospinal fluid after acupuncture for recurrent pain, *Lancet*, 1, 946-948.
- Gintzler, A.R. (1980). Endorphin-mediated increase in pain threshold during pregnancy, *Science*, 210, 193-195.
- Faden, A.I., Jacobs, T.P. & Haddad, J.W. (1981). Opiate antagonist improves neurologic recovery after spinal injury, *Science*, 211, 493-494.
- Snyder, S.H. & Simantov, R. (1977). The opiate receptor and opioid peptides, *J. Neurochem*, 28, 13-20.
- Moss, I.R. & Scarpelli, E.M. (1981).  $\beta$ -endorphin central depression of respiratory circulation, *Am. J. Physiol.*, 161, 1011-1016.
- Santiago, T.V., Remolina, C., Scoles, V. & Edelman, N.H. (1981). Endorphins and the control of breathing, *New Engl. J. Med.*, 304, 1190-1195.
- Chernick, V. (1981). Endorphins and ventilatory control. *New Engl. J. Med.*, 304, 1227-1228.
- Comfort, A. (1977). Morphine as an antipsychotic, *Lancet*, 2, 448-449.