



# $\beta$ -endorfina a układ odpornościowy

WYDZIAŁ MEDYCZNY

UNIwersytet Rzeszowski

KATARZYNA WAJDA, KAROLINA WARZOCHA, MATEUSZ WARZOCHA

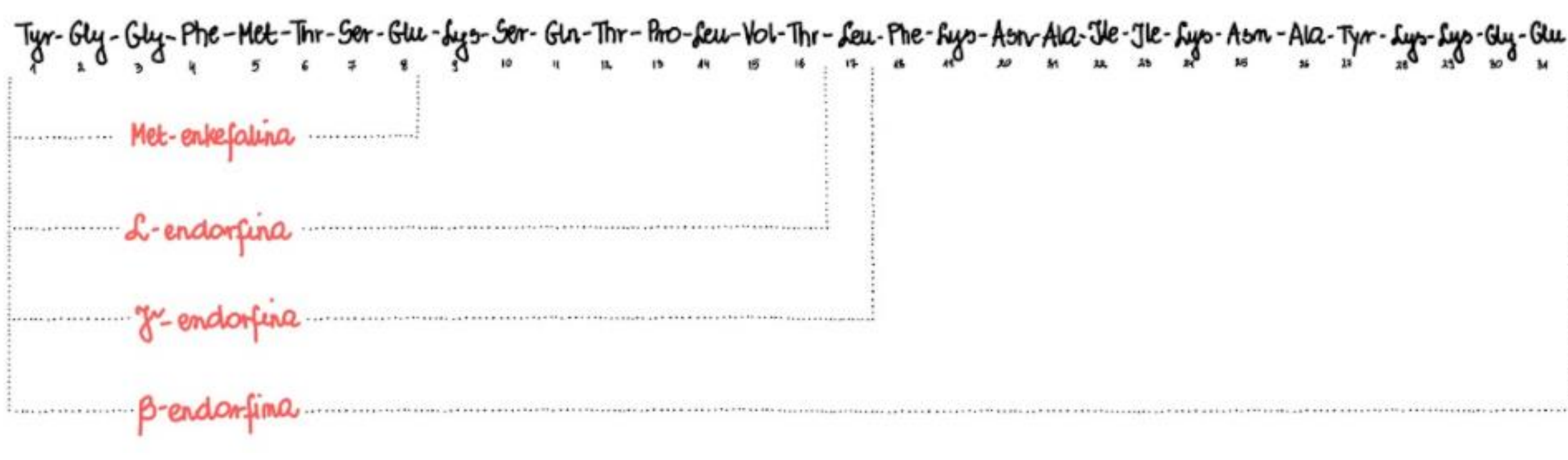
Opiekun naukowy dr hab. n. med. inż. Dorota Bartusik-Aebisher, Prof UR

## Ogólne informacje o pochodzeniu i budowie $\beta$ -endorfiny

Beta-endorfina ( $\beta$ -end) to białko opioidowe, które od alfa i gamma endorfiny odróżnia przekraczanie bariery mózgu. Powstaje głównie w przysadce mózgowej z prohormonu P-lipotropiny. Produkowany jest również w tkankach poza przysadkowych: w płucach, łożysku, przewodzie pokarmowym i jak się okazuje układzie odpornościowym. Ponadto wykazano że interleukina-1 (IL-1) stymuluje komórki odpowiedzialne za produkcję do syntezy.

Zbudowana jest z 31 aminokwasów, w tym koniec N zawiera sekwencje Tyr-Gly-Gly-Phe-Met/Leu (5 aminokwasów), które determinują wszystkie aktywne opioidy, natomiast koniec C odpowiedzialny jest za nieopioidową aktywność, składa się z aminokwasów od 6 – 31.

Zawartość beta-end wynosi 1-100 pM, jednak w wyniku stresu, ciąży czy aktywności fizycznej wzrasta 3-10 krotnie. T<sub>1/2</sub> wynosi 45 minut jednak pod wpływem chronicznego stresu może rozpadać się szybciej tworząc gamma-endorfinę.



Rys.1 Proopiomelanokortyna i jej fragmenty

## Działanie $\beta$ -endorfiny w organizmie ludzkim

W badaniach udowodniono, że beta-endorfina zwiększa produkcję interleukiny-2 z fitohemaglutyniny (PHA) oraz konkanawaliny A (Con A). PHA i Con A należą do związków chemicznych indukujących mitozę komórek – mitogeny.  $\beta$ -endorfina może zarówno zwiększać jak i zmniejszać ekspresję receptorów dla interleukiny drugiej (IL-2) na powierzchni limfocytów T. Zjawisko to jest niezbędne w oddziaływaniu IL-2 na komórkę, ponieważ prowadzi do proliferacji limfocytów T wprowadzając je w fazę S cyklu komórkowego, co w konsekwencji prowadzi do mitozy komórek. Działanie  $\beta$ -endorfiny zależy w dużej mierze od zastosowanej dawki oraz od powinowactwa różnych receptorów do tego związku.

Beta-endorfina, met-enkefalina (Met-enk) oraz leu-enkefalina zwiększają chemotaksję limfocytów T, przyczyniając się pośrednio do odpowiedzi immunologicznej. Ponadto związki te zwiększają mobilność tymocytów, tym samym powoduje to wzrost interakcji pomiędzy tymi komórkami, a komórkami nabłonkowymi grasicy, przez co następuje szybsze dojrzewanie grasicy zależnych limfocytów.

Badania na poziomie molekularnym pokazują, że  $\beta$ -end blokuje inhibicję, którą prostaglandyna E oddziałuje na PHA wywołując proliferację. Tym samym oznacza to, że beta-endorfina zapobiega hamowaniu przez prostaglandynę E wczesnych etapów odpowiedzi immunologicznej w postaci proliferacji. Dzieje się tak poprzez zablokowanie hamującego wpływu prostaglandyny E na kinazę białkową C, lub przez zwiększenie napływu jonów wapnia do komórki. Wzrost stężenia jonów wapnia indukuje zatem proliferację komórek odpornościowych.

$\alpha$ -helikalna część  $\beta$ -endorfiny wiąże specyficznie kalmodulinę, która jest regulatorem cykazy adenylowej oraz fosfodiesterazy cyklicznego AMP (cAMP), wpływa to na zawartość cAMP wewnątrz komórki. Zatem możliwy jest wzrost oraz obniżenie stężenia cAMP, zjawisko to zależne jest od poziomu podstawowego tego związku, tak więc beta-endorfina pośrednio zwiększy stężenie cAMP, gdy jego stężenie podstawowe będzie niskie. Sam wzrost stężenia cAMP działa hamująco na aktywację limfocytów T.

## $\beta$ -endorfina w stanach chorobowych

W badaniach wykazano że wysoki poziom  $\beta$ -end i met-enk jest powiązany z bielactwem, które charakteryzuje zaburzenie immunologiczne powodujące degradację melanocytów. W przypadku reumatoidalnego zapalenia stawów dowiedziano, że maziówka stawów objętych procesem zapalnym cechuje się zwiększonym poziomem tych związków.

W wyniku przewlekłego stresu następuje nasiloną produkcją  $\beta$ -endorfin przez neurony podwzgórza. Wraz z kortykoliberyną wpływają na zmniejszenie produkcji gonadoliberyny, co w konsekwencji powoduje odkładanie się tkanki tłuszczowej w jamie brzusznej, a tym samym sprzyjając powstawaniu otyłości oraz jako jej bezpośredni efekt nadciśnienia tętniczego. W adipocytach tych dochodzi do zwiększonej produkcji czynnika TNF $\alpha$ , który wpływa na stężenie leptyny, wytwarzanie związków naczyniokurczących, czy obniża produkcję białka będącego transporterem glukozy - GLUT4.

Badania pokazują, że niedobór związków z grupy endorfin, w tym między innymi  $\beta$ -end, odgrywają rolę w powstawaniu uzależnienia alkoholowego. W trakcie jednorazowego spożycia alkoholu wzrasta stężenie i wydzielanie  $\beta$ -endorfiny w strukturach podwzgórza. Jednak przewlekłe przyjmowanie etanolu powoduje obniżenie ekspresji genów odpowiedzialnych za produkcję tego związku.

U ludzi zarażonych HIV zaobserwowano dwa razy mniejsze stężenie  $\beta$ -endorfiny we krwi, niż u ludzi zdrowych u których poziom ten wynosił 100 pg/ml. Ponadto chorzy, którzy odczuwali u siebie silny ból, posiadali jeszcze mniejsze stężenie tego związku – 25 pg/ml, niski poziom wynikał u nich z obniżonej produkcji w komórkach układu odpornościowego. Zauważono korelację z dysfunkcją wspomnianego układu, a przewlekłym bólem.



Rys.2 Wpływ  $\beta$ -endorfin na działanie układu odpornościowego

## Bibliografia:

- Mørch, Helle, and Bente Klarlund Pedersen. "β-Endorphin and the immune system-possible role in autoimmune diseases." *Autoimmunity* 21.3 (1995): 161-171
- Aggarwal, Saurabh, et al. "Heme attenuates beta-endorphin levels in leukocytes of HIV positive individuals with chronic widespread pain." *Redox biology* 36 (2020): 101684.
- Jodłowska, Emilia, and Marlena Juszcak. "Wpływ stresu przewlekłego na rozwój nadciśnienia tętniczego." *Folia Medica Lodziensia* 1.40 (2013): 53-77.
- Rudzińska, Urszula, and Jadwiga Zalewska-Kaszubska. "Rola endogennych neuropeptydów w patomechanizmie uzależnienia alkoholowego\* Role of endogenous neuropeptides in the pathomechanism of alcohol addiction." *Postępy Hig Med Dosw.(online)* 63 (2009): 643-652.
- Chadzinska, M. "Układ opioidowy a odporność wrodzona-badania porównawcze. 2. Opioidy a odczyn zapalny." *Postępy Biologii Komórki* 34.2 (2007): 263-281.
- Chadzinska, M. "Układ opioidowy a odporność wrodzona-badania porównawcze. 2. Opioidy a odczyn zapalny." *Postępy Biologii Komórki* 34.2 (2007): 263-281.