

## „Hitze, Schärfe, Schmerz - Drei reizen den Rezeptor“

### Sebastian Marquardt und Claudia J. Schwartzkopff

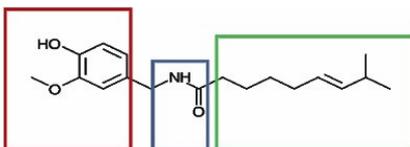
Es ist Dienstagabend, 19 Uhr. Bis zum Kinoabend mit den Freunden bleibt noch eine Stunde. Genug Zeit, sich vorher in der für gutes Fastfood bekannten Imbissbude noch eine leckere Currywurst zu gönnen. Die zweitschärfste Variante soll es diesmal sein.

Wie gewohnt wird die Currywurst in einer gewellten Pappschale serviert. Auf die kleine gelbe Plastikgabel ist sogleich ein großes Stück der mit roter Soße bedeckten Wurst aufgespießt. Wenige Momente nachdem es mit ein paar gierigen Kaubewegungen verzehrt ist, entsteht im Mund- und Rachenraum ein immer deutlicher werdendes Hitzegefühl. War dieser Schärfegrad nun doch zu viel des Guten? Das Hitzegefühl gipfelt in einem heftig brennenden Schmerz. Puh, ist das scharf!

Ohne den Begriff „scharf“ kann das Geschmackserlebnis bei dem Genuss vieler Speisen, inklusive der Currywurst, nicht eindeutig beschrieben werden. Trotzdem zählt Schärfe nicht als Geschmacksqualität. Die Wahrnehmung von Schärfe unterscheidet sich in biochemischer Hinsicht grundlegend von der Wahrnehmung eines Geschmacks.

Der süße Geschmack eines Bonbons beispielsweise ist auf den Hauptbestandteil Haushaltszucker (chemisch *Saccharose*) zurückzuführen. Beim Lösen der Saccharose im Speichel werden Glukose und Fructose freigesetzt. Ein Rezeptor auf den Geschmacksknospen erkennt diese Moleküle und in der Folge wird der chemische in einen elektrischen Reiz umgewandelt und vom Gehirn als „süß“ interpretiert. Der Rezeptor dazu ist sehr spezialisiert: Er wird nur auf den Geschmacksknospen der Zunge exprimiert und lässt sich ausschließlich durch chemische Substanzen erregen.

Die Schärfe der Currywurst ist auf das zur Zubereitung verwendete Chilipulver zurückzuführen. In diesem Gewürz ist Capsaicin (Abb. 1, Capsaicinstruktur), eine in der Chilischote natürlich vorkommende Substanz, enthalten und wechselwirkt mit einem Rezeptor, der sich nicht nur durch chemische, sondern auch durch thermische Stimuli aktivieren lässt.

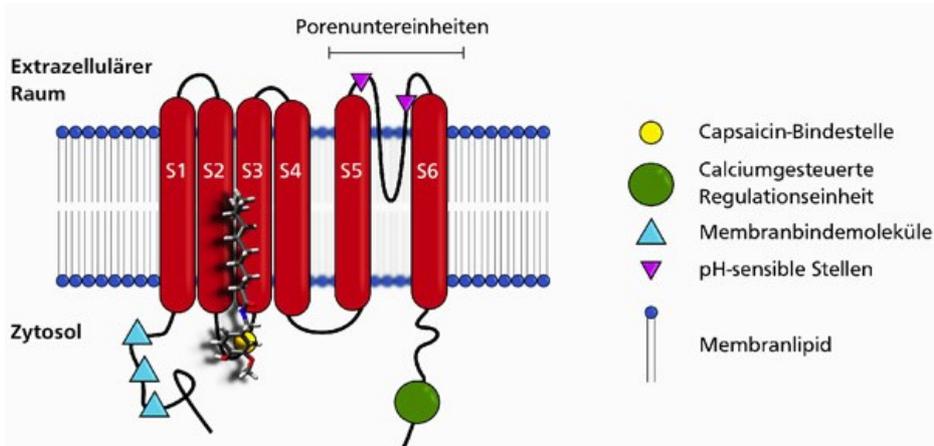


**Abbildung 1:** Gezeigt ist die Strukturformel von Capsaicin mit der charakteristischen Vanillyleinheit (rot), der Amidfunktion (blau) und dem hydrophoben Schwanz (grün).

Der Rezeptor ist in die Membran von sogenannten Nozizeptoren eingebettet. Nozizeptoren sind Nervenzellen, die vom Körper zur Wahrnehmung gefährlicher Reize genutzt werden. Vor allem bei der Wahrnehmung gesundheitsschädlicher Substanzen und Temperaturen spielen sie eine große Rolle. Die Zellkörper dieser Nervenzellen sind an einem Nervenknoten konzentriert, während die Enden „frei“, über die gesamte Hautfläche verteilt vorliegen. Von den freien Nervenenden über den faserartigen Fortsatz des Nozizeptors wird der Reiz bis zum Zellkörper am Nervenknoten transportiert und dann als Schmerzsignal an das Gehirn weitergegeben.

Der Capsaicinrezeptor, der sich in der Membran der Nozizeptoren befindetet, trägt den wissenschaftlichen Namen *Transient Receptor Potential Vanilloid Type 1* (TRPV-1, Abb. 2 TRPV-Rezeptor mit Capsaicinmolekül). Ein TRPV1-Rezeptor besteht aus sechs Untereinheiten, die als  $\alpha$ -Helices die Nozizeptormembran durchspannen. Die Rezeptoreinheiten S5 und S6 bilden die porenformenden Abschnitte. Zwei weitere

Transmembraneinheiten (S3 und S4) befinden sich in räumlicher Nähe zu diesen zentralen Abschnitten.



**Abbildung 2:** Schematisch dargestellt ist der Komplex aus Capsaicin und TRPV-Rezeptor. Die sechs Untereinheiten des TRPV-Rezeptors werden durch rote Zylinder wiedergegeben. Die charakteristischen Proteinabschnitte sind entsprechend der Legende ausgewiesen. Die Vanillyleinheit des Capsaicins ist an der Capsaicin-Bindestelle assoziiert, der hydrophobe Schwanz des Moleküls weist in das Membraninnere.

Jeweils vier TRPV1-Einheiten bilden zusammen einen Kationenkanal, mit der Pore in ihrer Mitte. Ohne die Einwirkung äußerer Einflüsse ist der Ionenkanal die meiste Zeit geschlossen. Erreichen vanilloide Wirkstoffe - wie Capsaicin - den Rezeptor, so verändert dieser seine Struktur und gibt den Kanal durch die Membran frei. Positiv geladene Ionen, meist Calciumkationen, strömen nun in das Innere der Nervenzelle, die so depolarisiert.

Aufgrund seiner Lipophilie kann Capsaicin die aus Phospholipiden bestehende Zellmembran passieren und zur zytosolischen Seite des Rezeptors gelangen. Dort geht die Vanillyleinheit des Capsaicins  $\pi$ -Stapelwechselwirkungen zu Tyrosin 511 am TRPV1-Rezeptor ein, welches sich zwischen den Transmembrandomänen S2 und S3 befindet. Die polare Amidfunktion des Moleküls wechselwirkt mit polaren Aminosäuren des Rezeptorpeptids wie zum Beispiel Serin 512, und es kommt zu strukturellen Änderungen des Rezeptors. Der hydrophobe Schwanz des Capsaicins weist in das Membraninnere, wodurch der offene Ionenkanal stabilisiert wird.

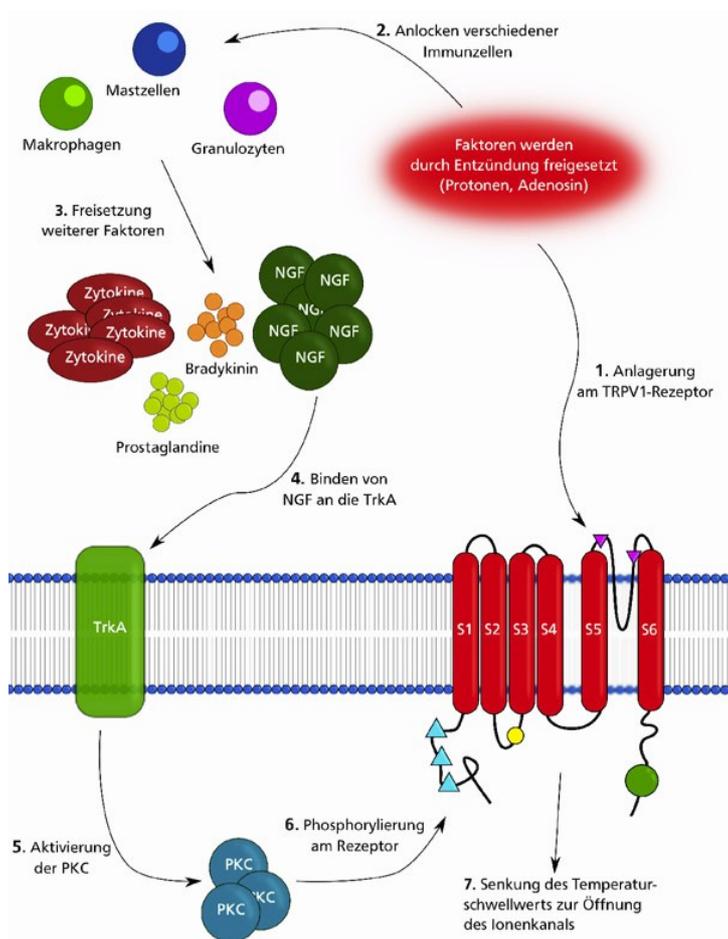
Neben chemischen Agonisten kann - wie schon erwähnt - auch Hitze die Öffnung des Ionenkanals bewirken. Ab einer Temperatur oberhalb der für humane TRPV1-Rezeptoren geltenden Schwellentemperatur von 43 °C ist die offene Form des Rezeptors thermodynamisch begünstigt. Damit verursachen hohe Temperaturen und Vanilloide beide den gleichen Effekt am TRPV1-Rezeptor: Die Öffnung des Ionenkanals. So wird verständlich, dass Schärfe, wie das englische Wort „hot“ für „scharf“ schon andeutet, als brennendes, schmerzhaftes Hitzegefühl wahrgenommen wird und sich von einer reinen Geschmacksqualität unterscheidet.

Außer bei der Wahrnehmung der Schärfe vieler Gerichte ist der TRPV1-Rezeptor für Schmerzwahrnehmung in Folge einer Gewebeentzündung verantwortlich. Durch kleine Signalpeptide werden bei einer Entzündung verschiedene Immunzellen (z.B. Granulozyten, Makrophagen und Mastzellen) an den Entzündungsherd dirigiert (Abb. 3, Signalkette). Diese setzen wiederum Zytokine, aber auch eine Vielzahl anderer Faktoren frei. Unter diesen befinden sich der Nervenwachstumsfaktor (NGF), das Polypeptid Bradykinin, der Tumornekrosefaktor  $\alpha$  und verschiedene Prostaglandine. Diese Faktoren und die für ein entzündetes Gewebe typische, erhöhte Protonenkonzentration können die Schwellentemperatur, oberhalb welcher der TRPV1-Rezeptor erregt wird, durch unterschiedliche Mechanismen stark herabsetzen:

- Niedrige pH-Werte beeinflussen direkt die aktive Form des TRPV1-Rezeptors. Der erhöhte Protonierungsgrad der Aminosäuren stabilisiert die geöffnete Konformation der Pore.

- Die Entzündungsfaktoren wechselwirken nicht direkt mit dem TRPV1-Rezeptor. Sie sensibilisieren den TRPV1-Rezeptor durch Auslösen eines Signalwegs. Nach dem Binden von NGF an einen Tyrosinkinase-Rezeptor (den TrkA-Rezeptor) wird unter anderem die intrazelluläre Proteinkinase C aktiviert. Diese kann Aminosäuren des TRPV1-Rezeptors an einer Hydroxylfunktion phosphorylieren und damit Einfluss auf die Stabilität der Proteinstruktur nehmen.

Bei dauerhaft erniedrigtem Temperaturschwellenwert für die Konformationsänderung des TRPV1-Rezeptors kommt es zu chronischer, krankhafter Schmerzwahrnehmung, der Hyperalgesie (übermäßige Schmerzwahrnehmung). Einer von verschiedenen therapeutischen Ansätzen zur Behandlung dieser chronischen Nervenkrankheiten zielt auf die Desensibilisierung des TRPV1-Rezeptors ab. Die Desensibilisierung kann entweder durch die Verabreichung von agonistischen, erregenden Substanzen wie Capsaicin oder antagonistischen, inhibitorischen Substanzen wie Capsazepin erreicht werden.



**Abbildung 3:** Zwei bei einer Gewebeentzündung ablaufende Prozesse, welche auf eine Öffnung der Pore des TRPV1-Rezeptors hinwirken, sind schematisch gezeigt. Mit dem 1. Pfeil wird die direkte Wechselwirkung der Protonen mit dem TRPV1-Rezeptor angedeutet. Der zweite TRPV1-aktivierende Prozess ist der mit den Pfeilen 2-6 skizzierte Signalübertragungsweg.

Die Schmerzsensorfunktion des TRPV1-Rezeptors wird auch im Tierreich bei der Beutejagd oder zur Verteidigung genutzt. Im Gift vieler Spinnen sind häufig sogenannte *Inhibitor Cystein Knots* (ICK) enthalten. Diese zeigen auf Grund ihrer besonderen Struktureigenschaften eine hohe Affinität für Ionenkanäle und können nach einem Giftbiss Fressfeinde paralisieren.

Die Chinesische Vogelspinne bildet ICK Peptide in einer speziellen Anordnung, welche an den TRPV1-Rezeptor binden und ihn dadurch irreversibel öffnen. Menschen, die einem Biss einer dieser Spinnenart zum Opfer fielen, berichten, dass der Biss enorme Schmerzen und Entzündungen hervorruft – ganz klar eine Folge der Funktion des TRPV1 Proteins als Schmerzrezeptor.

Manche Fledermausarten sind in der Lage, den TRPV1-Rezeptor auf der Beutejagd zu nutzen. Im Gegensatz zu den Spinnen nutzen sie jedoch ihren eigenen Rezeptor. Die venezolanische Fledermausart *Desmodus rotundus*, berühmt berüchtigt unter dem Namen Gemeiner Vampir, ist eine davon. Anders als bei ihren literarischen Verwandten aus Bram Stokers Roman „Dracula“, entstammt die Beute dieser Fledermausart dem Tierreich. Um zu

wissen, wo der Vampir an der über Ultraschall georteten Beute zubeißen sollte, benötigt er Informationen über die Lage oberflächennaher Blutgefäße. Solche Informationen sind thermisch zugänglich, da entsprechende Stellen eine erhöhte lokale Temperatur aufweist. Die Fledermaus misst die Temperatur im Abstand von einigen Zentimetern mit speziellen Grubenorganen im Gesicht. In diesen Sinnesnervenzellen des Gesichts wird neben dem

„normalen“ TRPV1 zur Schmerzwahrnehmung eine spezielle Variante des TRPV1-Rezeptors exprimiert, der 62 Aminosäuren am Carboxyende fehlen. Es konnte gezeigt werden, dass diese kürzere Variante, TRPV1-S genannt, schon bei ca. 31 °C aktiv ist (im Gegensatz zu ca. 40 °C des ungekürzten Fledermaus TRPV1-Rezeptors). Für die Fledermaus bedeutet der TRPV1-S Rezeptor daher Infrarotwahrnehmung und so die Möglichkeit, bei Nacht gute Bissstellen zu lokalisieren.

Rückblickend wird klar, dass der TRPV1-Rezeptor ein besonderes und vielseitiges Membranprotein ist. Er kann als ausgefeilter Blut-Scanner wie bei der Fledermaus oder als „Alarmglocke“ für schädliche Reize bei vielen Säugetieren und dem Menschen dienen. Das an dem TRPV1-Rezeptor ausgelöste Schmerzsignal wird zuweilen allerdings sehr unterschiedlich interpretiert: Während die Vorstellung eines schmerzhaften Spinnenbisses enormen Schrecken einflößen kann, weckt der Gedanke an eine scharfe Currywurst bei dem ein oder anderen nach einem anstrengenden Tag vielleicht den heißen Hunger.

### Kurz gefasst:

- ❑ TRPV1 ist ein vielseitig nutzbarer Rezeptor zur Wahrnehmung körperschädlicher Reize und reagiert daher auf bestimmte Botenstoffe (Vanilloide wie Capsaicin), niedrige pH-Werte oder Temperaturen über 42 °C.
- ❑ Spinnen nutzen bestimmte Gifte, die den TRPV-Rezeptor irreversibel aktivieren, zur Verteidigung. Dadurch wird ein intensiver Schmerzreiz ausgelöst.
- ❑ Der südamerikanische *Gemeine Vampir* nutzt den TRPV1-Rezeptor in einer temperatursensitiveren Variante zur Lokalisierung von Blutgefäßen nahe der Körperoberfläche bei Beutetieren.
- ❑ Viele Menschen verschaffen sich ein ganz besonderes TRPV1-Erlebnis bei der Zubereitung leckerer Gerichte mit capsaicinenthaltenden Zutaten wie Chilischoten.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
 <p>Der Artikel wurde im Rahmen des Studienprojektes HighChem des Fachbereichs Chemie der Technischen Universität Darmstadt verfasst (<a href="#">Woche 2</a>). Die Autoren, Sebastian Marquardt und Claudia J. Schwartzkopff, sind Studierende im Masterstudiengang Chemie an der TU Darmstadt</p> <p>E-Mail: <a href="mailto:smarquardt@fsc Chemie.tu-darmstadt.de">smarquardt@fsc Chemie.tu-darmstadt.de</a> und <a href="mailto:claudia.schwartzkopff@googlemail.com">claudia.schwartzkopff@googlemail.com</a></p> <p>Wissenschaftliche Betreuung: Prof. Dr. Katja. Schmitz (E-Mail: <a href="mailto:schmitz@biochemie-tud.de">schmitz@biochemie-tud.de</a>).</p> 	<p>Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p>Was sind Nozizeptoren?</p>

## Literatur:

- [1] S.-E. Jordt, D. Julius, *Cell* **2002**, 421–430.
- [2] A. I. Basbaum, D. M. Bautista, G. Scherrer, D. Julius, *Cell* **2009**, 139, 267-284.
- [3] A. Szallasi, D. N. Cortright, C. A. Blum, S. R. Eid, *Nat Rev Drug Discov* **2007**, 6, 357-372.
- [4] C. J. Bohlen, A. Priel, S. Zhou, D. King, J. Siemens, D. Julius, *Cell* **2010**, 141, 834-845.
- [5] E. O. Gracheva, others, *Nature* **2011**, 467, 88-92.