

TRP-kanaler

Therese Gustafsson

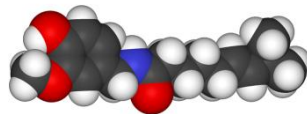
Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2009
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hur kan kroppen skilja mellan olika temperaturer? Varför känns vissa saker heta när vi äter dem medan andra känns kalla? Hur går det till när kroppen tar emot olika känselintryck? Svaret på dessa frågor och andra går att hitta hos en speciell typ av proteiner, som kallas TRP-kanaler. De senaste 20 åren har forskarna gjort många intressanta upptäckter kring dessa kanaler. Bland annat vet vi nu varför exempelvis chili smakar hett och pepparmint smakar kallt. Följ med på en resa bland TRP-proteiner, en resa som nu och i framtiden kommer att ge många aha-upplevelser!

TRP-kanaler, vad är det?

När du äter till exempel chili så vet du vad som händer: en lite brännande och stickande smak uppstår i munnen. Hur kan det komma sig? Chili, liksom flera andra liknande frukter innehåller ett ämne som kallas capsaicin, och det är detta som är orsaken till hettan. Capsaicin är en fettlös molekyl som har förmåga att binda till ett speciellt protein, en så kallad TRP-kanal. Den sitter i cellens membran, det hölje som omger cellen och är uppbyggt av fettmolekyler, lipider. TRP-kanalen har till uppgift att transportera joner in i cellen. När detta sker fungerar det som en signal till andra system inne i cellen, som då kan ändra sin status eller skicka iväg andra signaler till andra celler. Men jontransporten sker inte hela tiden, för det krävs att kanalen blir aktiverad, och det är nu det börjar bli spännande.

Det visar sig nämligen att TRP-kanalen kan aktiveras av flera helt olika saker. Detta upptäcktes i en studie som presenterades 1997, där forskare kunde visa att en TRP-kanal aktiverades av både stark värme och av capsaicin. Detta förklarar varför chili smakar hett. Även om det är olika saker som binder till kanalen, så är signalen som skickas till hjärnan densamma. Våra hjärnor blir alltså lurade att tro att det är något skadligt varmt som kommit in i munnen!



Figur 1. Capsaicin-molekylen. Denna binder på insidan av TRP-kanalen och aktiverar den. Eftersom den är fettlös tar den sig lätt igenom cellens lipidmembran.

Under åren som följt har fler liknande upptäckter gjorts med andra varianter av TRP-kanaler. Till exempel aktiveras en variant av helt motsatta saker, kyla och mentol, som finns ibland annat pepparmint. Men det slutar inte där. Det går att räkna upp otaliga andra kemiska substanser som kan aktivera TRP-kanaler, många av dem från växtriket. Några exempel är ämnen som finns i ingefära, kamfer, kanel, peppar, senap, wasabi, vitlök och eukalyptus. Det gör att man kan misstänka att en av kanalernas uppgifter är att ge oss och andra djur förmåga att känna igen olika typer av substanser i maten som kanske kan vara farliga, men säkert också saker som vi lärt oss är nyttiga. På sätt och vis kan man tycka att det är lite lustigt att vi fortsätter att äta stark mat, trots att det starka är tänkt att fungera avskräckande mot djur som försöker äta sådana växter.

Men det är inte samma för alla djur. Fåglar verkar mer eller mindre ha förlorat förmågan att känna av capsaicin, samtidigt som förmågan att reagera på stark värme bibehållits. Troligen har det varit en fördel att kunna äta många olika frukter, även de som annars hade varit mer eller mindre oätliga. Eftersom fåglar bara äter frukten har det varit en fördel även för växterna, som på så sätt får hjälp att sprida sina frön. Andra djur, å andra sidan, äter ofta hela eller stora delar av växten och skadar den. Därför har det varit fördelaktigt för växterna att utveckla substanser som kan fungera som försvar mot dem.

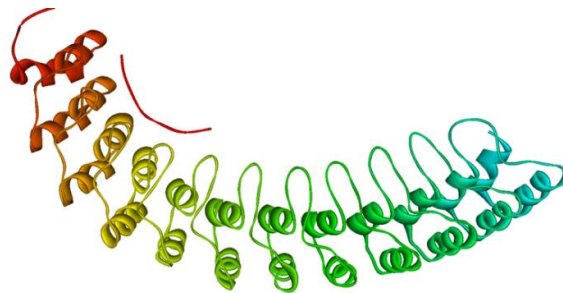
Faktaruta

Integrering av signaler

Det faktum att en och samma TRP-kanal kan aktiveras av flera olika saker gör dem speciella, och ännu mer intressant är att olika saker interagerar med olika delar av TRP-kanalerna. Detta gör att forskare tror att TRP-kanaler har som uppgift att integrera olika signaler till en helhet som cellen kan svara på. Det är troligen också så att olika aktiverande mekanismer påverkar TRP-kanalens förmåga att svara på andra saker. Det fungerar via en mekanism som kallas allosteri. Allosteri innebär att när en specifik molekyl binder till ett protein åstadkommer den en förändring i proteinets struktur, som förbättrar eller försämrar dess förmåga att binda en likadan eller en annan molekyl. Denna mekanism har en stark påverkan på hur effektiva proteiner och därmed hela signalvägar i cellen är.

Fler speciella egenskaper

En annan fascinerande egenskap som TRP-kanaler har är att några av dem kan aktiveras av tryck. Ännu ett sätt att aktivera dem på som skiljer sig helt från de andra som beskrevs ovan. Många TRP-varianter är kopplade till nerver som förmedlar smärtsignaler. Hur går det till då? Vissa av TRP-kanalerna har en speciell struktur i en av de delar av proteinet som finns på insidan. Dessa kallas ankyriner. Flera sådana sitter på rad efter varandra och skapar på så sätt en struktur som kan fungera som en elastisk fjäder. På så sätt skulle den kunna tryckas ihop av mekanisk påfrestning, och detta skulle kunna påverka andra proteiner eller skicka iväg någon sorts signal till andra delar av cellen.



Figur 2. En så kallad ankyrindomän. Det är denna struktur som man tror kan sträckas och tryckas ihop som en fjäder.

Denna möjliga mekanism har fått forskare att fundera på om TRP-kanaler med ankyrinstrukturer också skulle kunna fungera som mottagare av ljudimpulser. Dessa är ju också en form av tryck. Mycket riktigt har man hittat några olika TRP-kanaler i öronsnäckan, där upptaget av ljudintryck sker. Men ännu är det oklart vilken roll kanalerna spelar här. Detta är något som framtiden får utvisa.

Faktaruta

Hur går aktiveringen till?

TRP-kanalernas utseende är intressant, då en stor del av proteinet befinner sig på insidan av cellen. Det borde ju vara mer logiskt att en stor del istället befinner sig på utsidan, där olika signalmolekyler finns. Förklaringen ligger i att många av de molekyler som aktiverar TRP-kanaler är fettlösliga. Det betyder att de kan smita igenom cellens lipidmembran utan att behöva hjälp av något transportmedel, till exempel en kanal. Så de tar sig in i cellen först, sedan binder de till TRP-kanalen på insidan och aktiverar den.

Hur uppkom de?

Man har hittat TRP-kanaler i alla stora djurgrupper, t ex. däggdjur, fåglar, reptiler, insekter, maskar och även i jäst. Det tyder på att de uppkom i ett tidigt skede av livets utveckling. Det finns många av dem också; i däggdjur har man hittat ca 30 olika varianter. De liknar en annan stor grupp av jonkanaler, detta är ett bra exempel på hur naturen återanvänder likartade system och strukturer för att skapa nya.

De kom också tidigt till användning i våra sinnesorgan. Ett bevis på detta är att hos maskar är TRP-kanaler spelar roll för känslan i nosen. När nosen kommer i kontakt med något, ett hinder eller något obehagligt, kan masken på så sätt undvika det genom att svänga undan. Så TRP-kanaler är förmodligen en mycket viktig del av flera av våra sinnesorgan och spelar stor roll för hur vi och andra djur uppfattar vår omvärld.

Varför vet vi inte mer om dem?

För det första så var det inte länge sedan som den första TRP-kanalen upptäcktes i bananflugor 1989. Forskningsfältet är alltså bara 20 år gammalt. För det andra så stöter forskarna på problem när de ska bestämma strukturen på kanalerna. Eftersom TRP-kanaler sitter delvis inbäddade i cellens lipidmembran betyder det att de delarna är fettlösliga. Detta för att de inte ska stötas bort av lipidmembranet, enligt principen lika löser lika. För att kunna ta reda på hur proteiner arbetar i cellen måste man veta hur de ser ut, ju mer detaljerad bild man kan få av dem desto bättre. För att kunna få fram bilder av dem krävs det att de går att lösa i vatten. Så när man vill få fram en bra bild av strukturen på ett membraninbäddat protein går det helt enkelt inte. Detta är ett stort problem för forskarna och det pågår mycket forskning för att försöka lösa det.

Nyttan med TRP-kanaler?

Varför är det viktigt att forska på dessa proteiner? Det kan ju tyckas att det inte är så viktigt att veta att varför chili smakar hett, exempelvis. Men forskning går inte bara ut på att lösa problem och uppfinna nya saker. Den kanske viktigaste orsaken till att forska är att helt enkelt lära sig mer om vår värld och om oss själva. TRP-kanaler kan lära oss mycket om våra sinnen, framförallt känslan, som faktiskt är ganska dåligt utforskad. Det kan i sin tur lära oss mer om olika sjukdomar och skador och hjälpa oss att hitta nya behandlingsmetoder.

Det har också visat sig att TRP-kanaler spelar en viss roll i olika former av cancer, detta är ytterligare en viktig anledning att lära sig mer om dem. Mutationer i några TRP-varianter är orsak till en njursjukdom och till calcium- och magnesiumbrist. Kanske kan TRP-kanaler också förklara dövhet hos vissa personer då råttor som fått vissa *TRP*-gener utslagna är döva. Så det finns all anledning att lära sig mer om dem.

Mer information

Gustafsson T. 2009. TRP-kanaler. Självständigt arbete i biologi, Uppsala universitet.

Venkatachalam K, Montell C. 2007. TRP Channels. Annual Review of Biochemistry **76**: 387-417.