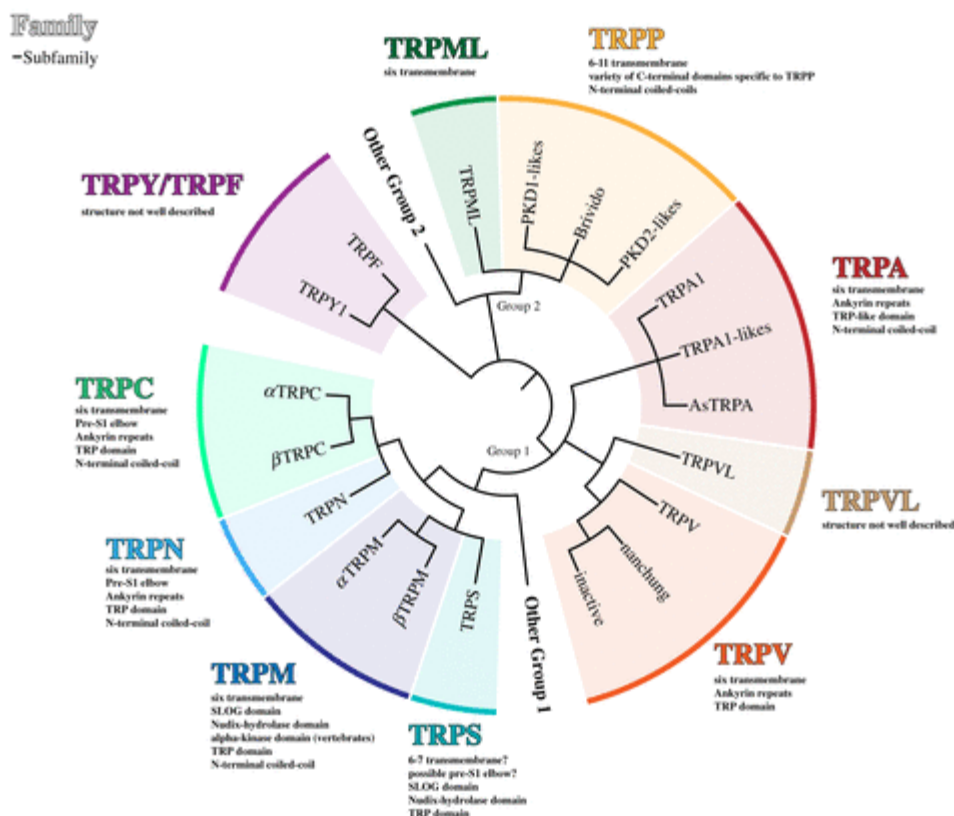


## Nobelpriset i medicin eller fysiologi 2021 till David Julius och relaterad forskning på Kungliga Tekniska högskolan av Erik Fransén

David Julius är en av de två pristagarna i årets Nobelpris i medicin eller fysiologi. Han har studerat hur våra sinnen för att uppfatta värme och kyla fungerar. Hur kan vår hjärna få information om omgivningens eller hudens temperatur? Svaret är att det finns nervbanor som går från hjärnan ända ut till huden. I de finaste nervtrådarna längst ute i huden finns det specialiserade receptorer, mottagare, som påverkas av temperaturen. I nervträdens hölje finns det speciella proteiner (molekyler) som ändrar sig beroende på temperaturen. Dessa proteiner öppnar en kanal i nervcellens hölje för joner att passera in eller ut ur nervcellen. För de värmekänsliga proteinerna ökar jonflödet när det blir varmare och för de köldkänsliga proteinerna när det blir kallare. Jonflödet leder till att nervcellen skickar sin nervimpuls. Den skickas vidare genom hela kedjan av nerver från huden, till ryggmärgen, sedan vidare upp till storhjärnan. Där skapas din upplevelse av värme eller kyla.

Jonkanalerna som David Julius upptäckte är medlemmar av en hel familj av jonkanaler som kallas TRP-kanaler (transient receptor potential channels). Namnet har de fått från den kanal som hittades i flugan *Drosophila*. Man har hittills funnit 6 huvudtyper hos däggdjur och många fler hos andra organismer. De kanaler som reagerar på värme heter TRPV1 och är alltså medlem av V-familjen och den som reagerar på kyla heter TRPM8 och är medlem av M-familjen.



Orsaken till att stark mat som innehåller tex peppar upplevs som het är att TRPV1-kanalen får sin känslighet för värme uppreglerad av ett ämne i peppar som heter capsaicin. På samma sätt får TRPM8-kanalen sin känslighet för kyla uppreglerad av mentol. TRP-kanaler är inte bara känsliga för värme eller kyla, utan även för andra signaler. Det kan vara surhet (pH), kemiska ämnen som är farliga eller mekanisk töjning av huden. Många av kanalerna reagerar på flera av dessa signaler men i lite olika hög grad.

TRP-kanaler finns inte bara i känselceller utan de finns i flera delar av nervsystemet i många olika typer av nervceller. Givet TRP-kanalernas känslighet för olika stimuli kan man fråga sig vad de överhuvudtaget har att göra mitt i hjärnan? Svaret är att de reagerar på kemiska signaler som hjärnan själv skapar. Med deras unika förmåga att känna signaler verkar det som att de ibland fungerar som ett slags växelkontor, de känner av en typ av signal och översätter denna till en annan typ av signal och blir som språkliga översättare som översätter en typ av kemisk signal till en annan så att olika delar av nervcellens kemi kan "prata" med varandra.

Vi har på KTH studerat hur de kan vara inblandade i arbetsminne. De jonkanaler vi har studerat hör till familjen TRPC. De tillhör alltså C-familjen och anses vara de mest typiska av TRP-kanalerna. De reagerar inte bara på nervcellens elektriska spänning utan samtidigt på signaler av kalciumjoner. Det är faktumet att de behöver två samtidiga signaler som vi tror gör att de bidrar till nervcellens roll i arbetsminne. Dessutom har kanalen den egenskap att den kan ge en i sammanhanget långvarig respons. Vi menar att den kan ge nervcellen ett eget slags "minne". De nervimpulser som nervcellen får inskickade tills sig kommer inte att klinga av så snabbt utan deras effekt kan ligga kvar längre och därmed påverka nervcellens aktivitet under en längre tid.

Nu kan man tycka att det är långt mellan en enskild nervcell och den förmåga vi har att minnas saker kortvarigt, och visst är det det. Hjärnan är ett system av många hjärncentra och varje centra har många olika typer av nervceller och arbetsminne är en förmåga som kommer från ett samarbete mellan flera centra. Samtidigt kan man påminna sig om vad en kopp kaffe gör med oss på morgonen (för att inte tala om vad som händer om vi dricker kaffe på kvällen). Vi blir pigga och vår hjärna fungerar bättre. Varför då? Kaffe innehåller koffein och koffeinet blockerar aktiviteten av en receptor som heter adenosinreceptorn. För att göra en lång historia kort kan man se att en molekyl (koffein) kan påverka en receptor som påverkar nervceller och i slutändan känner vi oss pigga och kan tänka bättre. På liknande sätt föreslår vi att TRPC-kanaler påverkar nervceller så att de kan påverka aktiviteten i ett hjärncentra som kallans entorinalbarken så att det i slutändan ger bättre arbetsminne. Våra experimentella studier har publicerats i den kända tidskriften Nature och de modeller som vi gjort på KTH har publicerats i bl.a. tidskrifterna Neuron och Journal of Neuroscience.

Vill du veta mer om TRP-kanaler eller om vår forskning, så kontakta mig på [erikf@kth.se](mailto:erikf@kth.se)

#### Referenser

##### [Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons](#)

AV Egorov, BN Hamam, E Fransén, ME Hasselmo, AA Alonso  
Nature 420 (6912), 173-178, 2002

##### [Mechanism of graded persistent cellular activity of entorhinal cortex layer V neurons](#)

E Fransén, B Tahvildari, AV Egorov, ME Hasselmo, AA Alonso  
Neuron 49 (5), 735-746, 2006

##### [Simulations of the Role of the Muscarinic-Activated Calcium-Sensitive Nonspecific Cation Current INCM in Entorhinal Neuronal Activity during Delayed Matching Tasks](#)

E Fransén, AA Alonso, ME Hasselmo  
Journal of neuroscience 22 (3), 1081-1097, 2002

##### [mGluR-dependent persistent firing in entorhinal cortex layer III neurons](#)

M Yoshida, E Fransén, ME Hasselmo  
European Journal of Neuroscience 28 (6), 1116-1126, 2008

##### [Low-frequency summation of synaptically activated transient receptor potential channel-mediated depolarizations](#)

ME Petersson, M Yoshida, EA Fransén  
European Journal of Neuroscience 34 (4), 578-593, 2011

[Long-lasting small-amplitude TRP-mediated dendritic depolarizations in CA1 pyramidal neurons are intrinsically stable and originate from distal tuft regions](#)

ME Petersson, E Fransén  
European Journal of Neuroscience 36 (7), 2917-2925, 2012

[Mechanisms of Graded Persistent Activity: Implications for Epilepsy](#)

E Fransén  
Computational Neuroscience in Epilepsy, 215-231, 2008

[Entorhinal neuronal activity during delayed matching tasks may depend upon muscarinic-induced non-specific cation current I \(CANM\)](#)

E Fransén, AA Alonso, ME Hasselmo  
Neurocomputing 38, 601-606, 2001