

2021. aasta Nobeli füsioloogia või meditsiini preemia anti kehameelte molekulaarse sisendi selgitamise eest

Eero Vasar – Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituut

2021. aasta Nobeli füsioloogia või meditsiini preemia said kaks Ameerika Ühendriikide teadlast: David Julius ja Ardem Patapoutian. Nad said selle tunnustuse uurimistöö eest, mis on aidanud kaasa kehatajude molekulaarsete mehhanismide selgitamisele. Nobeli preemia komisjon märkis oma avalduses, et nimetatud autasu anti välja puute- ja temperatuuritundlikkuse retseptorite avastamise eest. Need kaks meelt on meie ellujäämise mõttes hädavajalikud. Enne neid avastusi oli paljuski ebaselge, kuidas meie aju võtab vastu teavet tulikuuma pliidi puutumisest ja mis viib selleni, et me tõmbame käe kibekiiresti sellelt pliidilt ära. Lapsed, kelle valusensorid ei ole välja arenenud, on pidevas ohus, sest nad ei suuda aru saada ega mõista kõiki ümbritsevaid ohtusid. Peale selle varitseb neid soojal suvepäeval ülekuumenemise mure, sest nende organism ei saa aru, millal tuleb üleliigset soojust ära andma hakata.

SOOJA JA KÜLMA TUNDMISE VALU

Kuigi käes hoitavate esemete suurust, kuju ja tekstuuri on võimalik tajuda nii visuaalselt kui ka puudutades, on esemete termilised omadused ainulaadselt antud kehameelte valda. Inimesed tunnevad ära nelja erinevat tüüpi soojusaistingut: külm, jahe, soe ja kuum. Need aistingud tulenevad erinevusest normaalse nahatemperatuuri (umbes 32 °C) ja õhu või kehaga kokkupuutuvate esemete temperatuuride vahel. Temperatuuritundlikkust, nagu ka valu ja sügelemist, vahendab mitmete

retseptoritüüpide kombinatoorne kood, mida edastavad väikese läbimõõduga aferentsed kiud. Soojuse aistingut vahendavad epidermises olevad vabad närvilõpmed. Nende närvikiudude määratavad temperatuurivahemikud on seotud väikeste seljaaju tagajuure ganglioni (STG) neuronite distaalsetes närvilõpmetes ja rakukehas ekspresseeritud retseptorite molekulaarse ehitusega.

D. Juliuse ja tema kolleegide uuringud näitasid, et termilised stiimulid aktiveerivad nende neuronite närvilõpmetel paiknevaid spetsiifilisi mõõduva retseptori potentsiaaliga (TRP) ioonikanaleid. Ta tegi oma uuringuid Kalifornia ülikoolis San Francisco ja avastas esimesena naha närvilõpmetes sensori, mis tuvastab kuumust. Teadlastel oli teada, et keemiline ühend kapsaitsiin, mis annab tšillipipra isevärki tulekahjulaadsed kulinaarsed omadused, võib aktiveerida närve ja põhjustada valu. 1990. aastatel võtsid D. Julius ja tema kolleegid ette DNA järjestuste raamatukogu, mis sisaldas kuumuse, valu ja puudutuse suhtes tundlikes närvides ekspresseeritud gene. Seejärel ekspresseeriti neid DNA fragmente üksikhaaval rakkudes, mis tavaliselt kapsaitsiinile ei reageeri. Nad mõjutasid neid rakke kapsaitsiiniga ja registreerisid, kas need rakud muutusid ühendi suhtes tundlikuks. See lähenemisviis aitas tuvastada geeni, mis kodeerib valku, mida nüüd nimetatakse TRPV1-ks. See sensor reageerib kapsaitsiinile ja kuumusele, lastes ioonidel läbi kanalite suure hooga närvirakku voolata.

Hiljem näitasid teadlased, et hiired, kellel puudus selle ioonika-

nali geen, olid nii tšillipiparde kui ka kuumuse suhtes täiesti tundetud. Mõni aasta pärast TRPV1 avastamist tuvastasid nii D. Julius kui ka Scrippsi uurimisinstituudis töötav A. Patapoutian teineteisest sõltumatult kanali nimega TRPM8, mis reageeris külmale ja ka mentoolile, mis annab piparmündile iseloomuliku maitse. Nüüd on teada, et TRPV1 ja TRPM8 töötavad koostöös paljude teiste retseptoritega, et tajuda temperatuuri ja vallandada ülemäärasest kuumast või külmast põhjustatud valu.

Üksikud TRP-ioonikanalid eristuvad tundlikkuse poolest kuumast või külma suhtes, demonstree-rides järsult katioonide juhtivuse suurenemist läbi ioonikanalite, kui nende termiline künnis on ületatud. Nende nimetused iseloomustavad TRP-ioonikanalite geneetilist alam-perekonda ja liikmenumbrit. Näited hõlmavad TRPV1 (TRP vanilloid-1 jaoks), TRPM8 (TRP melastatiin-8 jaoks) ja TRPA1 (TRP anküriin-1 jaoks). Kaks klassi TRP-ioonikanaleid aktiveeritakse madalate temperatuuride poolt ja inaktiveeritakse soojenemisel. TRPM8 ioonikanalid reageerivad temperatuurile alla 25 °C; selliseid temperatuure tajutakse jahedana või külmana. TRPA1 ioonikanalite termiline lävi on alla 17 °C; seda kirjeldatakse külma või jääkülmana. TRPA1 ioonikanalite juures on tähelepanuväärne, et seda aktiveeritakse küüslaugus, sibulas, sinepis ja mädarõikas leiduvate kulinaarselt teravaid elamusi esilekutsuvate keemiliste ühendite poolt. Madude jaoks on aga TRPA1 ioonikanal sensoriks, millega ta määrab

ära läheduses asuvad soojaverelised saakloomad.

Nii TRPM8 kui ka TRPA1 ioonikanaleid ekspresseeritakse kõrge künnisega külma sensorite lõpmetes (vahendatakse külma valu), kuid ainult TRPM8 ioonikanaleid ekspresseeritakse madala künnisega külma sensori lõpmetes (vahendatakse külma tunnet). Madala künnisega külma sensorite signaalid edastatakse väikese läbimõõduga müeliniseerunud A δ -kiudude kaudu, millel on müeliniseerimata lõpmed epidermises. Külmasensordid on ligikaudu 100 korda tundlikumad naha temperatuuri järsu languse suhtes kui järkjärgulise temperatuuri muutuse suhtes. See äärmuslik muutuste tundlikkus võimaldab inimestel tuvastada tuuletõmbust, olles ise kaugel avatud aknast.

Nelja tüüpi TRP-ioonikanaleid aktiveeritakse sooja või kuumaga poolt ja inaktiveeritakse jahutamisel. TRPV3 ioonikanaleid ekspresseeritakse sooja kiududes; nad reageerivad naha soojenemisele üle 35 °C ja tekitavad aistinguid soojast kuumani. TRPV1 ja TRPV2 ioonikanalid reageerivad temperatuurile üle 45 °C ja vahendavad põletavat valu; need retseptorid asuvad kuumas notsitseptorites. TRPV4 ioonikanalid on aktiivsed temperatuuril üle 27 °C ja annavad märku normaalsest nahatemperatuurist. Soojaretseptorid on müeliniseerimata C-kiudude otstes, mis asuvad pärisnahas.

Erinevalt külma retseptoritest toimivad sooja retseptorid rohkem nagu lihtsad termomeetrid; nende laenglemine kasvab monotoonselt nahatemperatuuri tõustes kuni valuläveni ja seejärel küllastub kõrgematel temperatuuridel. Sooja retseptorid on naha temperatuuri kiirete muutuste suhtes vähem tundlikud kui külma retseptorid. Sellepärast reageerivad inimesed soojendamisele vähem kui jahutamisele. Kuumas notsitseptorid aktiveeritakse temperatuuril alates 45 °C ja inaktiveeritakse naha jahutamisel. Kõrgetest temperatuuridest põhjustatud põletav valu kandub edasi nii



David Julius

müeliniseerunud A δ -kiudude kui ka müeliniseerimata C-kiudude kaudu.

ÜKS VALK JA PALJU TUNDEID

A. Patapoutian oli esimene, kes avastas geeni, mis võimaldab närvrakkudel tajuda survet, olgu siis õrna puudutuse või talla all sattunud kivi teravusena. Tema ja ta kolleegid avastasid Petri tassist rakuliini, mis reageeris mikropipetiga torkamisele elektrilise signaaliga.

Seejärel hakkasid nad rakkudes vaigistama üksikuid kandidaatgeene, otsides mehhanismi, mille väljalülitamine muudaks rakud mikropipetiga torkimise suhtes tundetuks. 72. katsel leidsid nad lõpuks õige geeni; see kodeeris ioonikanalit, millele nad andsid nimeks Pieso1 (kreekakeelsest sõnast, mis tähendab rõhku). Uurimismeeskond leidis peagi teise eelmisega sarnase ioonikanali Pieso2, millel on rõhutamises sarnane roll. Need valgud reageerivad rakumembraanile avaldatavale survele, vabastades aju suunas liikuvat närviimpulsside voo, mida meie meeleüsteem suudab tõlgendada rõhuna. Seega toimivad mehhanosensorina kaks erinevat piesovalkude isovormi.

Pieso1 valku leidub peamiselt väljaspool närvikude, nagu veresoonte, neerude ja põie epiteel, ning punastes verelibledes. Samuti on neil oma roll, et kontrollida vere-



Ardem Patapoutian

rõhku, hingamist ja põie täitumist. Pieso2 valk ekspresseerub mehhanosensorsetes seljaaju tagajuure ganglioni (STG) ja kolmiknärv neuronites, mis vahendavad puute- ja propriotseptiooni tundlikkust ning uitnärv aferentides, mis innerveerivad kopsu silelihaseid, kus nad vahendavad Heringi-Breueri refleksi, reageerides kopsude ülemäärasele venitusele.

Naha põhilised mehhanoretseptorid on kõik seotud Pieso2 valguga. Seega saavad nende funktsionaalsed iseärasused põhineda ainult nende sensorite ehitusel, Pieso2 valgu paiknemisel sensori struktuuris ja sensori asetsemisel nahas. Meissneri kehakesed on tundlikud surve ja vibratsiooni suhtes, mis on kasulik pinnatekstuuri tuvastamisel. Merkel rakud on iseäranis olulised objektide kuju ja pealispinna kindlakstegemisel. Pacini kehakesed on suurimad naharetseptorid, asuvad sügaval naha all ja suudavad reageerida kiirele vibratsioonile, tugevale survele ja kõdistamisele. Ruffini lõpmed on tundlikud naha venitusele ja karvanääpsu sensorid reageerivad silitamisele ja karvade liikumisele.

Pieso2 valk on rakenduses ka propriotseptiivse tundlikkuse sensorites lihaskäavis ja Golgi kõõlusorganis. Koostöös naha venitusretseptoritega aitavad propriotseptiivsed tundeorganid meil tajuda, millises

Fotod: EPA / REUTERS

asendis on meie jäsemed, ning aru saada, kas me ikkagi liigume või mitte.

KOKKUVÕTTE ASEMEL

Nahapinna sensorid on väga olulised, kuid tähtsad on ka nende seosed ajukoore neuronitega, kus info jõuab meie teadvuseni. Informatsiooni edastamisel puute- ja temperatuurisensoritest aju suunas on oluline vahe. Puute- ja propriotseptiivse tundlikkuse vahendamine toimub tagaväädi ja mediaalse lingu juhtetee vahendusel, mis koosneb väga kiiresti infot edastatavatest müeliniseeritud A α - ja A β -kiududest. Selle juhtetee ristumine toimub ajutüves mediaalse linguna. Talamuse läbimise järel jõuavad need närvikiud somatosensoorse koore neuroniteni kiirusagara eesmise osas, kus inimkeha nahasensorite paiknemine on esindatud sensoorse homunkulusena, pea alaspidi. Suurema sensorite tihedusega kehapiirkondadel on suurem esindatus ka somatosensoorses koores.

Temperatuuri ja valu tundlikkuse vahendamine toimub peente müeliniseeritud A δ - ja müeliniseerimata C-kiudude vahendusel. Need närvi-

kiud kasutavad eelmisest erinevat juhtetee, milleks on antero-lateraalne süsteem. See juhtetee ristub juba seljaajusse sisenemise tasemel. Selle juhtetee iseärasuseks on, et teekonnal ajukoore suunas annab see sisendeid hüpotalamusse, ajuveejuha ümbritsevasse hallainesse, retikulaarformatsiooni jne. Neid juhteteid mööda toimub info levik palju aeglasemalt, aga lõpuks pannakse tajutud temperatuuri või valu aistingu lokaliseerimine ikkagi paika somatosensoorses koores. Vaatamata sensoorse info juhteteede selgele eristumisele on tervikpildi tekkimises oluline meie somatosensoorne ajukoore, mis arvestab kõiki nahast tulenevaid sisendeid. See taju ei ole kindlasti väljaspool meid asuvate asjade täpne koopia, aga piisav, et edukalt kohaneda ja toime tulla meid ümbritsevas maailmas.

Kaks neuroteadlast D. Julius ja A. Patapoutian on andnud meile suurepärase ülevaate sellest, kuidas meie keha tuvastab ja tunnetab meid ümbritsevat maailma. Näiteks selgitades, kuidas me tunneme ära lähedase inimese kallistuse soojuse või särgi krae vahele ootamatult torgatud jääkuubikust tingitud

ebameeldiva külmaaistingu. Lisaks närvisüsteemi põhiteadmiste edendamisele pakub see uuring kindlasti meile uusi võimalusi, et paremini mõista neid seisundeid, kui meie meeled on kahjustatud või on nad hoopiski ülestimuleeritud, näiteks kroonilise valu puhul.

VIIDE

Gardner EP. Receptors of the Somatosensory System. In: Kandel ER, Koester JD, Mack SH, Siegelbaum SA, eds. Principles of Neural Science. 6th ed. McGraw Hill, 2021:408–34.

TEADUSPREEMIAGA SEOTUD KESKSED KIRJUTISED

- Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997;389:816–24.
- Tominaga M, Caterina MJ, Malmberg AB, et al. The cloned capsaicin receptor integrates multiple pain-producing stimuli. *Neuron* 1998;21:531–43.
- Caterina MJ, Leffler A, Malmberg AB, et al. Impaired nociception and pain sensation in mice lacking the capsaicin receptor. *Science* 2000;288:306–13.
- McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D. Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 2002;416:52–8.
- Peier AM, Moqrich A, Hergarden AC, et al. A TRP channel that senses cold stimuli and menthol. *Cell* 2002;108:705–15.
- Coste B, Mathur J, Schmidt M, et al. Piezo1 and Piezo2 are essential components of distinct mechanically activated cation channels. *Science* 2010;330:55–60.
- Ranade SS, Woo SH, Dubin AE, et al. Piezo2 is the major transducer of mechanical forces for touch sensation in mice. *Nature* 2014;516:121–5.
- Woo S-H, Lukacs V, de Nooij JC, et al. Piezo2 is the principal mechanotransduction channel for proprioception. *Nature Neuroscience* 2015;18:1756–62.