

Uppsala  
Medicinhistoriska  
Förenings  
Årsskrift | 2022



Brännande smaker: senap, chili och wasabi.

*Lars-Erik Appelgren*

10 november 2019 var *smak* det gemensamma temat för museidagen i Uppsala. På Medicinhistoriska museet föreläste jag om *Brännande smaker* och här följer en något förkortad, delvis omarbetad version av denna föreläsning. Ett kort referat av föreläsningen publicerades i medicinhistoriska föreningens årsskrift 2020 (1).

### ***Smakens fysiologi***

Smak är en komplex blandning som förmedlas av en rad olika sinnesfunktioner: de basala smakerna förmedlas i tungan, doftämnen från maten når via svalget näsans luktslemhinna. Även beröring via känselsinnet och till och med värme/smärta kan bidra till den gastronomiska upplevelsen. Att smärtsinnet även är involverat gör att jag beskriver litet om den smärtforskning som använder sig av såväl senap som chilipeppar.

### ***Smaksinnet***

De fem basala smakerna salt, surt, sött, beskt och umami (glutamat) medieras via smaklöckarna i tungan. Uppfattningen om att smaklöckarna för de olika basala smakerna skulle vara lokaliserade till specifika delar av tungan (Fig. 1) anses numera felaktig. (2). Alla basala smaker känns över *hela* tungan inklusive umami.

Känselsinnet i munhålan spelar en stor roll för smakupplevelsen: matens konsistens är viktig. Potatismos smakar inte på samma sätt som en hel potatis.

När vi kryddar maten med till exempel senap eller chilipeppar bidrar också smärt-/temperatur-sinnet till smakupplevelsen.



*Fig. 1. "Gammal" läroboksbild: olika smaker begränsas till olika delar av tungan. Den anses numera vara fel. Bilden av tungan från Wikipedia. Texten och överkryssningen adderad av författaren.*

### ***Luktens betydelse för smak***

Doftämnen från mat och dryck når via svalget näsans luktslemhinna och understödjer den gastronomiska upplevelsen. Vårt luktsinne är dock inte lika avancerat som till exempel hundens. Detta anses bero på den mycket större slemhinneyta som kan exponeras för luktmolekyler hos hunden genom ett mera utvecklat "labyrintiskt" system i näsan. Även luktlobens ringa procentuella andel av hjärnan anses bidra till människans relativt dåliga luktsinne jämfört med vissa djur: mus 2 %; hund 0,31 %; och människa 0,01 %.

Linda Buck och Richard Axel belönades med Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2004 för att de upptäckt luktreceptorer och för att de visat hur luktsinnet är organiserat. Denna kunskap kunde förklara hur vi människor med bara knappt 350 olika luktreceptorer ändå kan uppfatta tiotusentals olika dofter.

Men människans dåliga luktsinne anses vara en 1800-talsmyt enligt McGann (3). Han anser att människan har kapacitet att känna igen lika många lukter som hundar, men har inte samma behov som hunden att utnyttja den. Vi har dock tillräckligt för att kunna njuta av såväl god mat som dryck och för att bli varnade när vi närmar oss skänd mat.

### *Smärtsinnet*

Smärtsinnet (via receptorer som registrerar temperatur) kan, som redan nämnts, bidra till smakupplevelsen, när vi kryddar maten med t.ex. senap, chilipeppar eller wasabi.

### *Hur förmedlas sådan värme/smärta?*

I min fysiologilärobok från 1955 (4) beskrevs enkla modeller av sensoriska nervändslut som kallades nociceptorer (smärtreceptorer) och som förmedlar signaler till centrala nervsystemet.

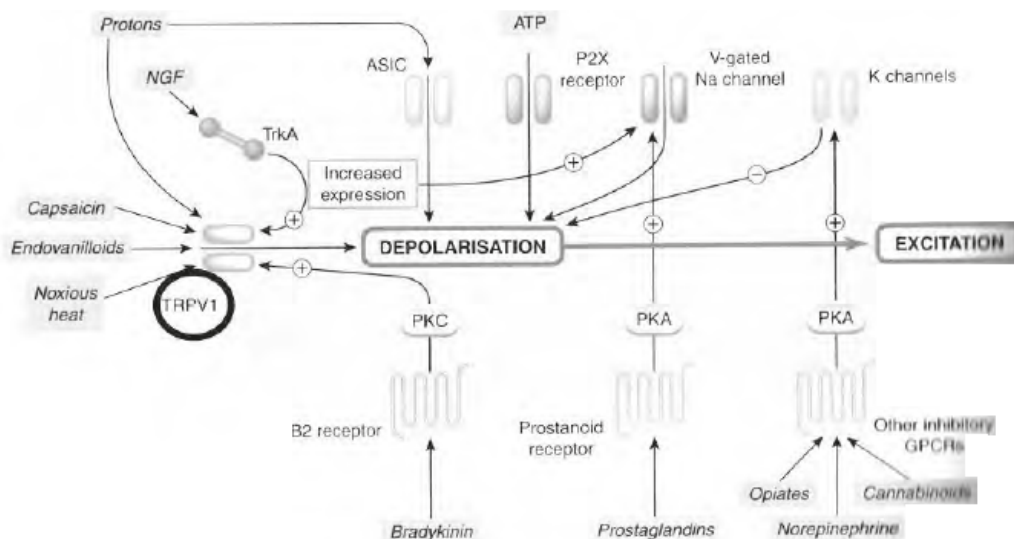
### *Smärtreceptorfarmakologi från min studietid blev snart "medicinshistoria"*

Vi hoppar fram till 1991. I Rang & Dales lärobok i farmakologi från det året (5) beskrevs att kapsaicin från chilipeppar stimulerar receptorer som förmedlar **både** smärta och temperatur.

Fyra år senare (1995) introduceras begreppet **polymodala receptorer**, det vill säga receptorer som aktiveras av många olika stimuli, både fysikaliska och kemiska (6):

- elektrisk spänning
- temperatur
- hårt tryck
- endogena (kroppens egna kemiska substanser)
- exogena (utifrån tillförda) kemiska substanser.

2003 presenterar en ny upplaga av läroboken (7) en schematisk bild av en smärt- och värme-receptor, där begreppet TRP (Transient Receptor Potential)-kanal introduceras. (Fig. 2).



*Figur 2. Receptorer och överföringsmekanismer i ett nociceptivt (smärtkänsligt) nervändslut. Den kapsaicinkänsliga TRPV1-kanalen har markerats med en ring. Det påpekas i den ursprungliga bildtexten till figuren att "endast de huvudsakliga kanalerna och receptorerna visas" och trots detta figureerar en uppsjö av intrikata regleringsmekanismer i figuren (7).*



2007 visas en tabell med hela sex olika TRP-kanaler (inom parentes presenteras substanser respektive temperatur [i grader C], som aktiverar respektive kanal):

TRPA1 (senapsolja, <17);

TRPM8 (mentol, 8-28);

TRPV4 (4 $\alpha$ PDD, >27);

TRPV3 (kamfer, nejlikolja, >33);

TRPV1 (kapsaicin, >42 );

TRPV2 (cannabis,  $\Delta^9$ THC, >52).

Växtextrakt från t.ex. pepparfrukter (kapsaicin) används för att specifikt studera de värmekänsliga, smärtmedierande receptorererna, nämligen TRPV1. När det gäller senap, det vill säga dess innehåll av substansen AITC (Allyl-Iso-Tio-Cyanat), är det den specifika receptorn TRPA1 som är involverad. I 2012 års upplaga av RANG & DALE'S Pharmacology finns 27 eller till och med flera TRP-kanaler i "familjen" redovisade (9).

### *Nobelpris*

Vad jag inte visste när jag 2019 föreläste om dessa TRP-kanaler var att David Julius skulle få Nobelpriset 2021 för upptäckten och karakterisering av just dessa. Han delade priset med Ardem Patapoutian, som belönades för sin upptäckt och beskrivning av berörings-receptorer. I en översiktsartikel från 2013 (10) sammanfattar den numera Nobelprisbelönade Julius sina upptäckter och i en "Harvey Lecture" från 2008 beskriver han hur naturprodukter, som var aktuella i min föreläsning, nämligen senap, chili och wasabi användes för att hitta och karakterisera olika TRP-kanaler (11).

## ***Senap***

Som tidigare anförts är det substansen AITC från senap (*Brassica nigra*), som påverkar den specifika receptorn TRPA1. Intakta senapsfrön innehåller inte AITC. De innehåller sinigrin, som är ett förstadium och som snabbt på enzymatisk väg (med hjälp av myrosinas) omvandlas till AITC när senapskornet krossas.

Substansen finns i varierande mängder i samtliga korsblommiga växter (*Brassicaceae*, synonymt namn *Cruciferae*), olika pepparväxter (till exempel *Piper nigrum*, svartpeppar), pepparrot (*Armoracia rusticana*) och wasabi (*Eutrema japonicum*). Även rucola (Senapskål, *Eruca vesicaria* (L.) innehåller sinigrin.

## ***Allylisotiocyanat/AITC***

Allylisotiocyanat används som smakämne, insektsmedel och antiseptikum.

Det är måttligt giftigt och kan användas som tårgas. Den så kallade LD<sub>50</sub>-dosen är 112 mg/kg för råttan och 88 mg/kg för kanin. (LD<sub>50</sub> = den dos som dödar 50 % av försöksdjuren i en grupp.)

## ***Senapsgas***

När jag berättar om att AITC från senap kan användas som tårgas tänker du kanske på stridsgasen senapsgas. Men senapsgas är något helt annat. Det är en svavelhaltig förening, bis(2-kloretyl)sulfid. Namnet senapsgas har den fått på grund av att gasen doftar svagt av senap eller vitlök. Den är cirka 100 gånger giftigare än AITC. LD<sub>50</sub> är 0,7 mg/kg och den gav vidriga frätskador när den användes under bland annat första världskriget.

### ***Varför producerar de aktuella växterna AITC?***

Ämnet är växtens försvar mot olika slags växtätare. Det innebär att många skadeinsekter, fjärilslarver och betande djur undviker växter som smakar illa av från sinigrin bildat AITC. Den svenska rovfjärilens (*Pieris rapae*) och kålfjärilens (*Pieris brassicae*) larver har utrustats med en försvarsmekanism och skyr inte kål eller andra växter som producerar AITC. De har ett speciellt enzym som gör att sinigrin inte bryts ner till AITC utan till mindre farliga ämnen. Kålbladlusen, *Brevicoryne brassicae*, har utvecklat en annan strategi. Den suger upp och lagrar sinigrin från korsblommiga växter i sina kroppsvätskor. Om lusen angrips av till exempel en nyckelpiga alstrar den genast med kroppseget enzym AITC från lagrat sinigrin. Detta skrämmer bort eller till och med dödar angriparen. Lusen är alltså beroende av kålplantan eftersom den inte kan bilda sinigrin på egen hand.

### ***Senap som smärtlindrande medel?***

AITC anses, förutom att vara smärtsamt lokalretande på hud och slemhinnor, även kunna blockera smärta efter en initial smärtreaktion. I en nyligen publicerad artikel om desensivering av TRPA1-kanaler med bland annat senapsolja konstaterar författarna:

”Dessutom påvisar vi en ny mekanism för att framkalla smärtlindring i hela kroppen genom en minskad känslighet hos TRPA1-kanalerna.” (12).

Det är intressant att konstatera att Senapspapper (Moutarde en feuilles) historiskt har använts som ”deriverande medel vid smärtsamma affektioner ...”. (13).



En ny modell för studier av smärta och neurogen inflammation på människa har på senare tid föreslagits för att ersätta smärttestning på försöksdjur i sökandet av nya läkemedel. I sådana modeller har just senapsolja (med sitt innehåll av AITC) använts för att stimulera de specifika receptorerna direkt på det ultimata djurslaget, det vill säga människa (14).

### *Chilipeppar*

Kapsaicin är ämnet som ger chilin dess brännande smak. Det räcker med oerhört små mängder. När det hamnar på tungan triggas en smärtsignal som snabbt sänds vidare, på precis samma sätt som om man hade bränt dig. Även om temperaturen i munnen inte stiger när vi äter chili blir signalen till hjärnan densamma: ”Det brinner!” Minnesgoda läsare minns kanske att tröskeln för temperaturpåverkan på TRPV1-kanalen angavs till >42 grader C.

### *Mängden kapsaicin varierar i olika chilifrukter*

Kemisten Wilbur Scoville (1865–1942) skapade ett test för att gradera styrkan hos olika chilifrukter och introducerade Scovilleskalan (SHU =Scoville Heat Units). (15)

En mild chilipeppar	100 SHU
Jalapeño	5 000 SHU
Tabasco	50 000 SHU
Carolina Reaper*	1 569 300 SHU
Rent kapsaicin	16 000 000 SHU

*\*Världens starkaste paprikasort. The Reaper = Liemannen*

### *Finns lindring för den brännande känslan efter intag av alltför stark chili?*

Vatten, vin och öl har ingen lindrande effekt när chilin bränner i munnen. De sköljer bara runt kapsaicinet och kan i stället öka andelen receptorer som påverkas. Eftersom kapsaicin är fettlösligt har det föreslagits att feta födoämnen skulle kunna lindra hettan, till exempel fet mjölk. Men fet mjölk har inte visats ha bättre effekt än skummjölk för att lindra obehaget av alltför het chilipeppar. Det har därför antagits att proteinet kasein i mjölk tränger undan och ersätter det kapsaicin som kopplats till smärtreceptorerna på tungan (16).

### *Fåglar okänsliga för kapsaicin*

I motsats till däggdjur reagerar inte fåglar på kapsaicin därför att deras smärt/värme-sensoriska nervändslut skiljer sig från däggjurens. Fåglar kan därför äta chili och hjälpa till med spridningen av frön. Generellt sett ratar alla däggdjur chili. Människan, som frivilligt utsätter sig för chilimedierade mer eller mindre smärtsamma smakupplevelser, utgör ett undantag.

### *Smärtlindring av kapsaicin?*

Det finns ett läkemedel som innehåller kapsaicin på den svenska marknaden och som är godkänt för ”Symptomatisk behandling vid postherpetisk neuralgi [nervsmärtor efter bältros]”: Capsina® Kräm. (17).

Kapsaicin har använts som smärtstillande medel på hästar i tävlingssammanhang, något som inte är tillåtet utan betraktas som dopning (18).

Framtiden får utvisa om kaspain kan användas för smärtlindring i andra sammanhang än vid bältros.

### *Wasabi*

Wasabi (*Eutrema wasabi*; *Wasabia pungens*) är en art i familjen korsblommiga växter. Den växer vild i Japan i strömmande vattendrag. Det är framför allt den tjocka stammen med bladärr som används i både färskt eller torkat tillstånd (Fig. 3). Wasabi innehåller AITC precis som andra arter i samma växtfamilj - till exempel pepparrot och svartsenap och ger alltså upphov till den brännande smaken genom att påverka TRPA1.



*Figur 3. Färsk wasabi. Japan. Bilden från Wikipedia.*

Wasabi anses ju oumbärlig till japanska maträtter som sushi och sashimi och kallas ofta ”japansk pepparrot”. En del av den wasabi som säljs är inte äkta wasabi utan färgad pepparrot. (19).

### ***”TRP channelopathies” (TRP-kanalsjukdomar)***

Det har visat sig att många ärftliga sjukdomar kan kopplas till defekter i de olika TRP-kanalerna. Exempel på sådana sjukdomar är ALS/Parkinson som är kopplad till TRPM2 och TRPM7, Fokal segmenterad glomeruloskleros (TRPC6) och

muskelatrofi (TRPV4). Genom att hitta samband mellan dessa sjukdomar och aktuell TRP-kanal ökar möjligheten att påverka sjukdomens förlopp (20).

Våra smakupplevelser är alltså kopplade till mycket intrikata receptorer i såväl tunga som näsa. TRP-receptorerna har visat sig vara involverade inte bara i smakupplevelsen utan också som förmedlare av smärta/hetta och i vissa fall kan förändring av dem ge allvarliga sjukdomstillstånd.

### *Referenser*

1. Josefsson, U. 2019 års föreläsningsserie på museet. Uppsala medicinhistoriska förenings årsskrift 2020, s. 252.
2. Ellervik, U. <https://www.svd.se/allt-du-hort-om-tungans-smakzoner-ar-fel> Läst 2021-10-21.
3. McGann, J. P. Poor human olfaction is a 19th-century myth. *J. Science* 356, (2017). doi: [10.1126/science.aam7263](https://doi.org/10.1126/science.aam7263)
4. Dukes, H.H. *The physiology of domestic animals*. 7<sup>th</sup> ed. 1955, Comstock Publ. Assoc., New York, s. 738.
5. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 2d ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1991, 1-955.
6. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 3d ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1995, 1-855.
7. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 5th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2003, 1-797.
8. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 6th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2007, 1-829.
9. Rang, H.P., Dale, M.M. *Pharmacology*, 7th ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 2012, 1-777.

10. Julius, D. TRP Channels and Pain. *Annu. Rev. Cell Dev. Biol.* 2013, 29, 355-384.
11. Julius, D. From peppers to peppermints: natural products as probes of the pain pathway. *The Harvey Lectures, Series 101*, 2008, 89-115.
12. Kistner, K. och medarb. Systemic desensitization through TRPA1 channels by capsazepine and mustard oil - a novel strategy against inflammation and pain. *Scientific Reports*, 2016, 6, 28621.
13. Ljungdahl, M. *Recepthandbok*, Gleerups, 1953, s. 472.
14. Andersen HH, Lo Vecchio S, Gazerani P, Arendt-Nielsen L. Dose-response study of topical allyl isothiocyanate (mustard oil) as a human surrogate model of pain, hyperalgesia, and neurogenic inflammation. *Pain*. 2017, 158 (9), 1723-1732.
15. [https://en.wikipedia.org/wiki/Scoville\\_scale](https://en.wikipedia.org/wiki/Scoville_scale) Läst 2021-10-20.
16. Nolden, A.A., Lenart, G., Hayes. J. E. Putting out the fire – Efficacy of common beverages in reducing oral burn from capsaicin. *Physiology & Behavior*, 2019, 208. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2019.05.018>
17. <https://www.fass.se/LIF/product?userType=0&nplId=19961115000010> Läst 2021-10-20.
18. Zak, A, Siwinska, N, Slowikowska, M, Borowicz, H, Szpot, P, Zawadzki, M och Niedzwiedz, A. The detection of capsaicin and dihydrocapsaicin in horse serum following long-term local administration. *Vet Res*. 2018; 14: 193. doi: 10.1186/s12917-018-1518-9
19. Nationalencyklopedin, wasabi. <http://www.ne.se/uppslagsverk/encyklopedi/lang/wasabi> (hämtad 2021-10-20).



20.Nilius, B & Szallasi, A Transient Receptor Potential Channels as Drug Targets: From the Science of Basic Research to the Art of Medicine, Pharmacological Reviews July 2014, 66 (3) 676-814.

---ooo0ooo---