

# La Genetica del gusto

*Roma 7 Maggio 2018*

Guglielmina Nadia Ranzani

Dipartimento di Biologia e Biotecnologie

Università di Pavia

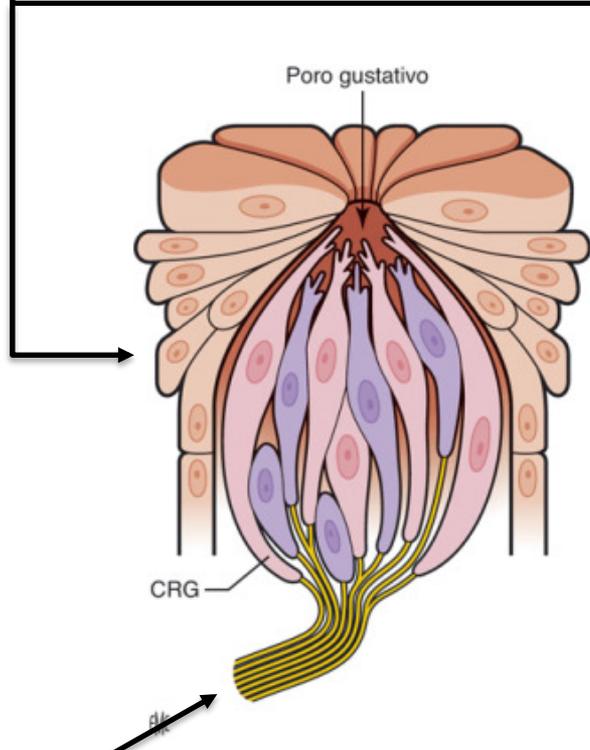
e-mail: *guglielmina.ranzani@unipv.it*

# Il sistema gustativo

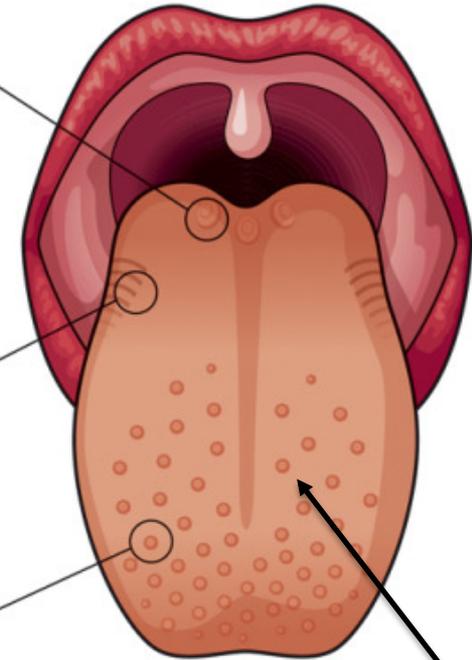
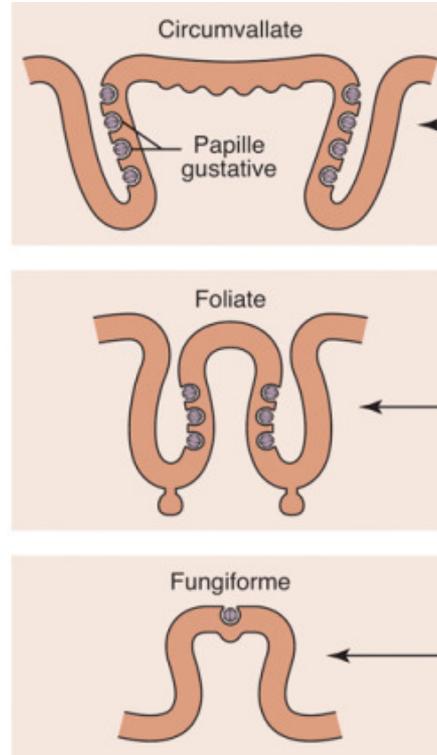
Nei mammiferi, il sistema gustativo è composto dalle cellule gustative, dai nervi gustativi afferenti e da strutture cerebrali coinvolte nell'elaborazione del gusto

# Tutto parte dalle cellule gustative

Ciascun bottone contiene numerose **cellule gustative** (20 -150)



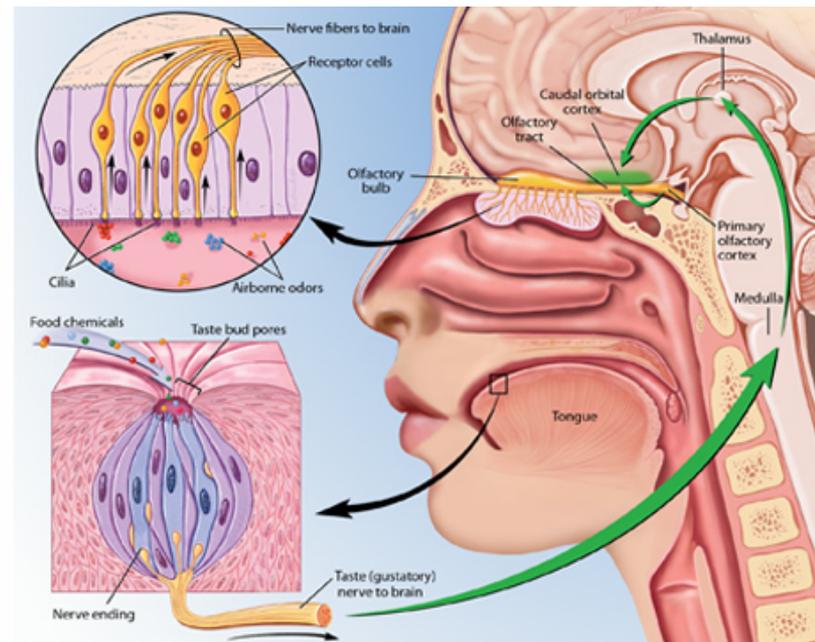
I **nervi** trasferiscono i segnali dalle cellule gustative al cervello



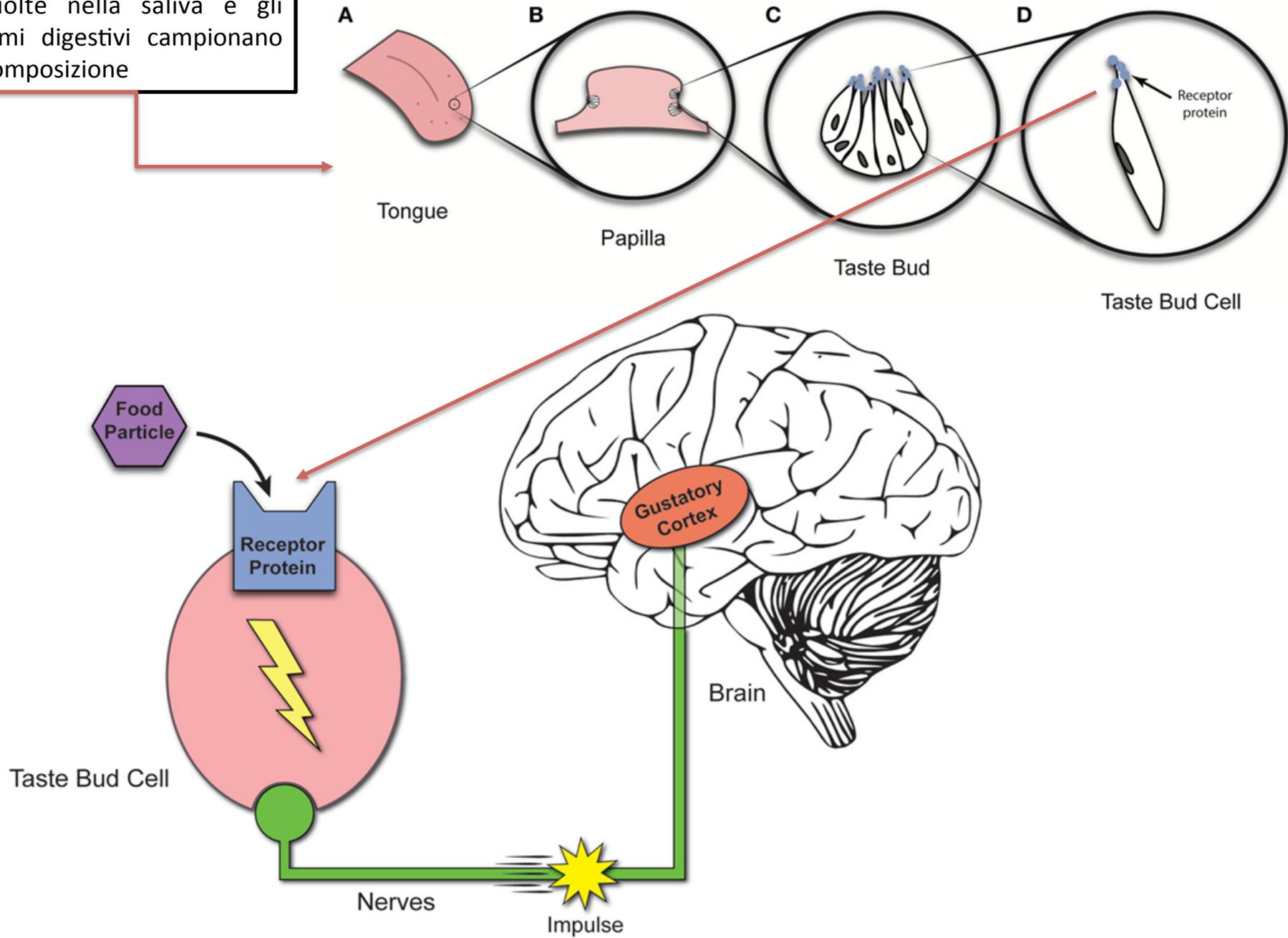
La lingua è ricoperta da numerose **papille gustative**. Ciascuna papilla contiene numerosi **bottoni gustativi**

# Le cellule gustative esprimono i recettori del gusto

- Le cellule gustative nella cavità orale interagiscono con gli stimoli gustativi tramite **specifiche proteine**, i recettori del gusto
- L'interazione si traduce in «eccitazione» trasmessa *via* nervi afferenti gustativi al cervello
- Il cervello elabora la percezione del gusto



Le sostanze sapide sono disciolte nella saliva e gli enzimi digestivi campionano la composizione



# I «gusti»

- La percezione del gusto ha vari aspetti: intensità, gradevolezza/sgradevolezza e «qualità»
- L'uomo è in grado di percepire 5 (6) diverse «qualità» o «gusti»
- **Ciascun gusto è mediato da recettori specifici**

# I cinque (sei) gusti percepiti dall'uomo

**Dolce:** permette di identificare nutrienti energetici

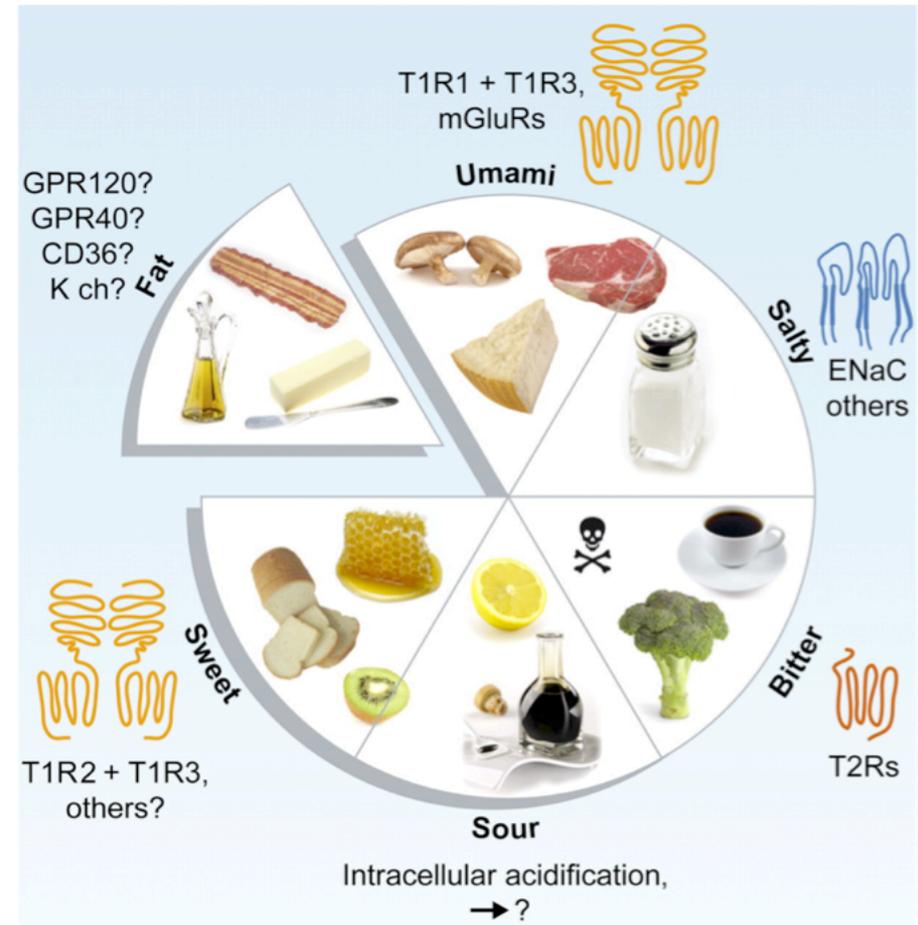
**Acido:** permette di evitare cibi avariati

**Amaro:** protegge dall'ingestione di potenziali sostanze tossiche o velenose

**Salato:** guida l'assunzione di sodio e altri ioni necessari per il mantenimento dell'equilibrio idro-salino

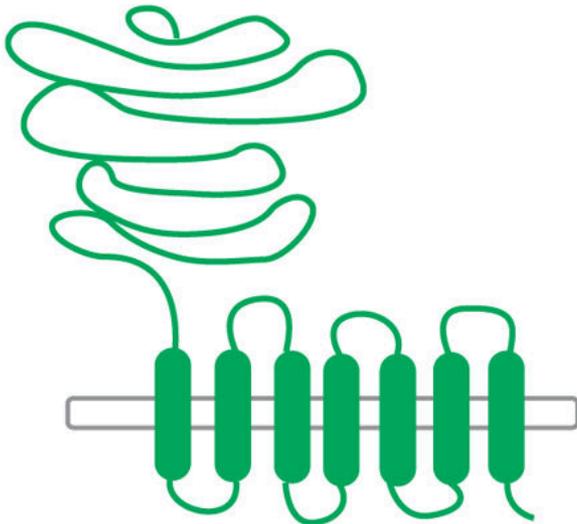
**Umami** (es. glutammato): permette di riconoscere gli aminoacidi, e quindi i cibi ricchi in proteine

**Grasso:** permette di percepire molecole di grasso



# I recettori del gusto: classi

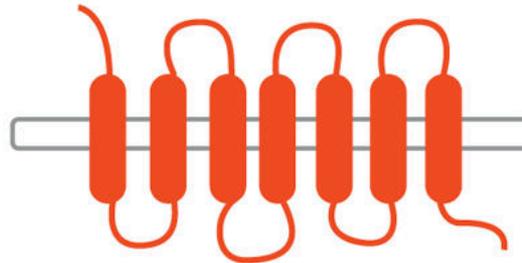
T1R



(a)

**dolce; umami**

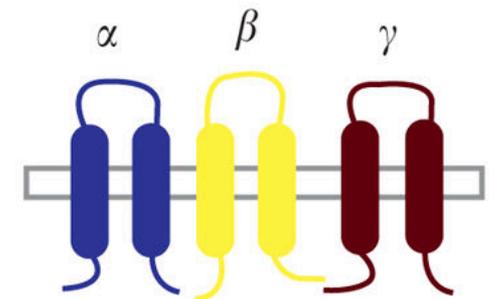
T2R



(b)

**amaro**

ENaC



(c)

**salato; acido**

recettori transmembrana accoppiati a proteine G

canali ionici

## Mammalian taste receptors and cells

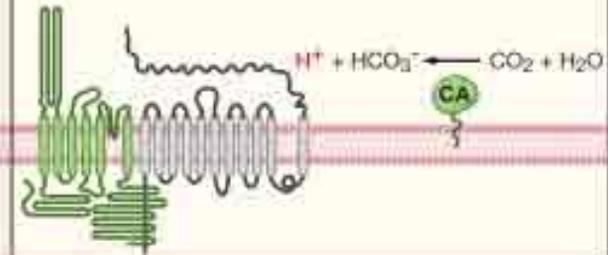
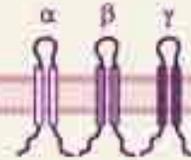
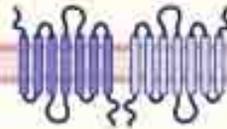
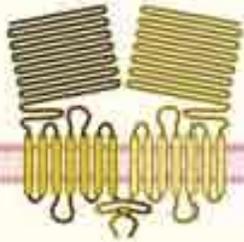
**Umami**

**Sweet**

**Bitter**

**Sodium**

**Sour and carbonation cells**



**T1R1+T1R3**

**L-glutamate**

L-amino acids  
glycine  
L-AP4

**Nucleotide enhancers**

IMP, GMP, AMP

**T1R2+T1R3**

**Sugars**

Sucrose, fructose,  
glucose

**Artificial sweeteners**

saccharin, acesulfame K,  
aspartame, cyclamate

**D-amino acids**

D-alanine, D-serine,  
D-phenylalanine

**Glycine**

**Sweet proteins**

Monellin, thaumatococin

**~30 T2Rs**

**Cycloheximide**

(mT2R5)

**Denatonium**

(mT2R6, hT2R4)

**Salicin**

(hT2R16)

**PTC**

(hT2R38)

**Saccharin**

(hT2R43, hT2R44)

**Quinine**

**strychnine**

**atropine**

**ENaC**

**Low NaCl**

**Sodium salts**

**PKD2L1**

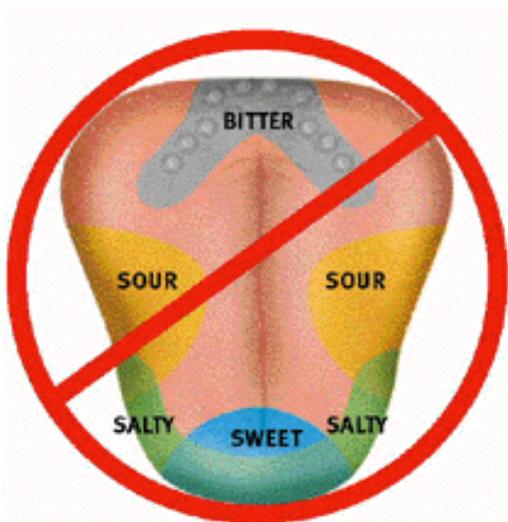
**Acids**

Citric acid  
Tartaric acid  
HCl

**CA IV**

**Carbonated drinks**

Non esiste una mappa della lingua con aree specializzate per le diverse percezioni, come spesso viene illustrata



Umami

Salty  
 $\text{Na}^+$   $\text{Cl}^-$

Sour

Sweet

Bitter

Bitter

Umami

Sour

Salty

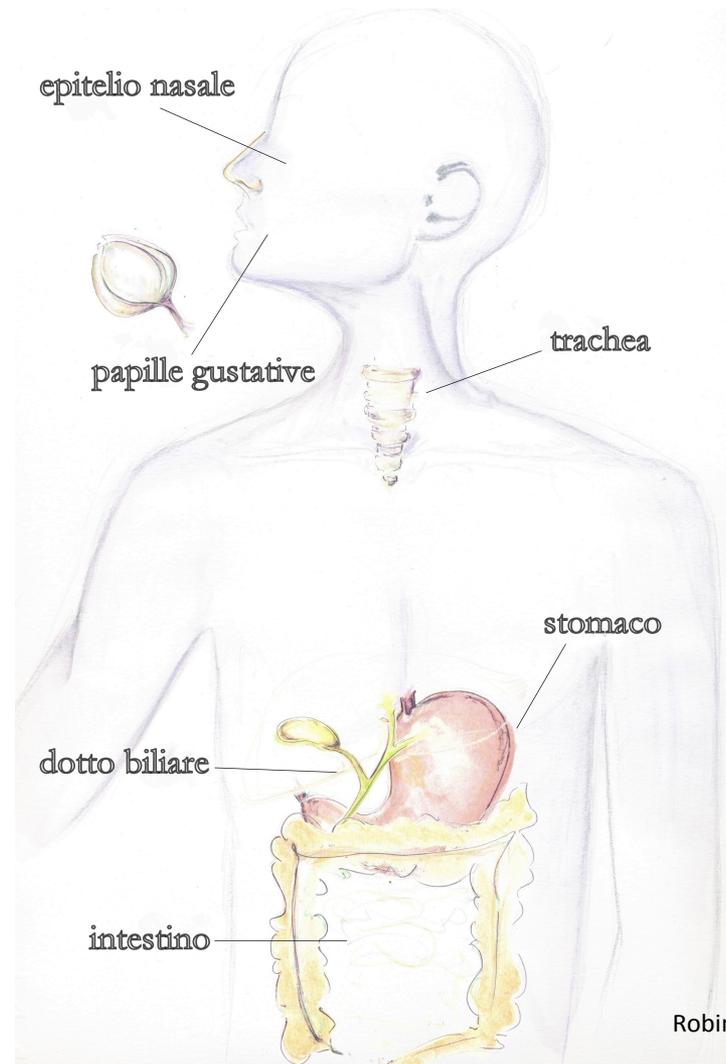
Sweet

I 5 gusti principali sono mediati da cellule specifiche che esprimono i diversi recettori. Tutti i bottoni gustativi della cavità orale contengono cellule che rispondono ai 5 gusti principali.

# I recettori «del gusto»: espressione extra-orale

## Localizzazione:

- lingua e palato molle
- trachea
- epitelio nasale
- polmoni
- stomaco
- dotto biliare
- intestino



# I recettori «del gusto»: espressione extra-orale

- Nel tratto gastrointestinale i recettori del gusto guidano la digestione o il rifiuto di sostanze alimentari che attraversano l'intestino
- Nelle vie aeree i recettori del gusto sembrano coinvolti in risposte di difesa da sostanze estranee inalate e potenzialmente tossiche

# I geni che codificano per i recettori del gusto (famiglie geniche)

- Nel genoma umano vi sono 2 geni codificanti per canali-ionici che mediano il gusto salato
- Vi sono altri 2 geni (famiglia TRP) codificanti per canali-ionici che mediano la percezione dell'acido
- I recettori del dolce e dell'umami sono codificati da geni della famiglia TAS1R (o T1R) che comprende 3 geni
- I recettori dell'amaro sono codificati da 25 geni appartenenti alla famiglia TAS2R (o T2R)

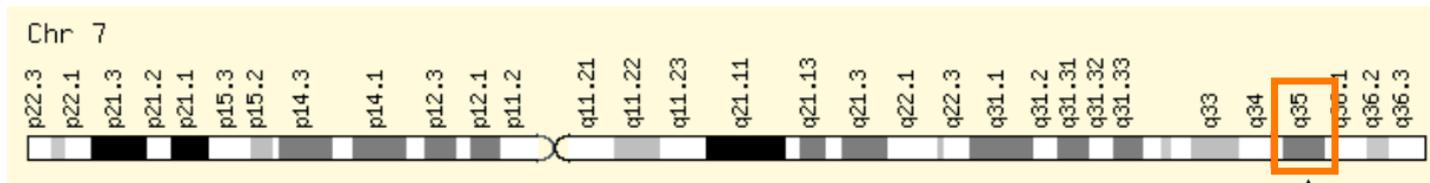
# Le basi genetiche della variabilità interindividuale

- La percezione gustativa può variare tra gli individui in funzione di variazioni genetiche nei vari geni che codificano per i recettori del gusto
- Variazioni genetiche associate a differenze individuali nella percezione gustativa sono note per quanto riguarda i gusti amaro, dolce e umami, mentre è meno conosciuta la variabilità genetica associata alla percezione del gusto salato e acido

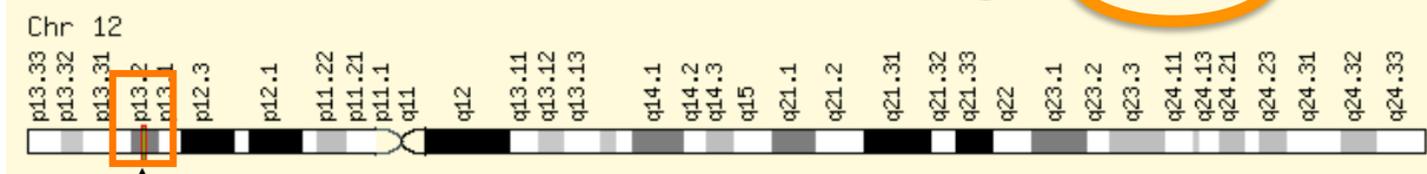
# La Genetica del gusto amaro

# I geni che codificano per i recettori del gusto amaro: *TAS2R*

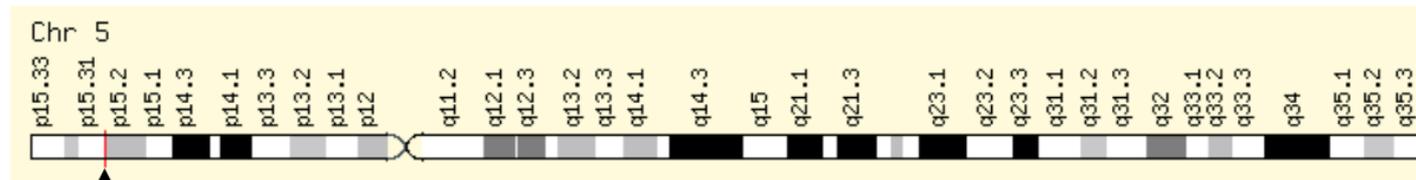
Nell'uomo 25 geni della famiglia *TAS2R* codificano per i recettori dell'amaro



9 geni (*TAS2R*38, 16, 3, 4, 5, 39, 40, 60, 41)



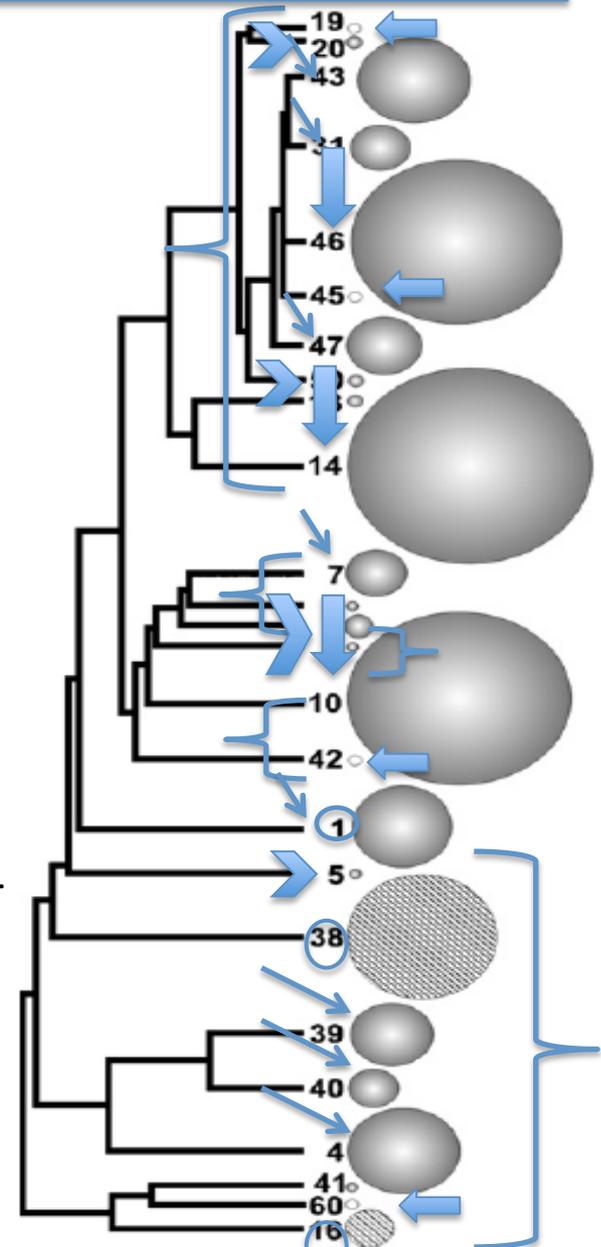
15 geni (*TAS2R*19, 7, 8, 9, 10, 13, 14, 50, 20, 31, 46, 43, 30, 42, 45)



*TAS2R*1

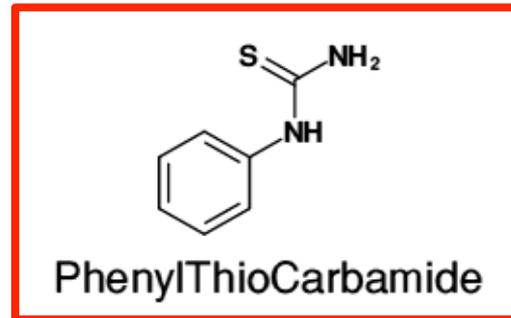
# I geni che codificano per i recettori del gusto amaro

- 25 geni funzionali TAS2R
  - 15 geni sul crom. 12p
  - 9 geni sul crom. 7q
  - 1 singolo gene sul crom. 5p
- In base all'affinità per i diversi composti
  - Recettori non specifici (TAS2R10, -R14, -R46)
  - Recettori per una ristretta gamma di composti (TAS2R3, -R5, -R8, -R13, -R20, -R50, -R9)
  - Recettori per molti composti (TAS2R1, -R4, -R7, -R47, -R31, -R40, -R43, -R39)
  - Recettori che rispondono a una specifica classe di composti (TAS2R16, -R38)
  - 4 recettori sono ancora orfani



# Percezione dell'amaro e variabilità genetica: una scoperta casuale

- Composto sintetico
  - Amaro o insapore



- Artur Fox (1930 - Laboratori DuPoint)
  - Inizia la **genetica del gusto**
- Artur Fox (1932)
  - “The relationship between chemical constitution and taste”, *Genetics*, 18:115
  - Sensibilità alla PTC variabile:
    - ≈ 60% → **taster**
    - 40% → **non taster**

Vol. 18, 1932

*GENETICS: A. L. FOX*

115

*THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEMICAL CONSTITUTION  
AND TASTE*

BY ARTHUR L. FOX

JACKSON LABORATORY, E. I. DU PONT DE NEMOURS & CO., WILMINGTON, DELAWARE

Read before the Academy Tuesday, November 17, 1931

Some time ago the author had occasion to prepare a quantity of phenyl thio carbamide, and while placing it in a bottle the dust flew around in the air. Another occupant of the laboratory, Dr. C. R. Noller, complained of the bitter taste of the dust, but the author, who was much closer, observed no taste and so stated. He even tasted some of the crystals and assured Dr. Noller they were tasteless but Dr. Noller was equally certain it was the dust he tasted. He tried some of the crystals and found them extremely bitter. With these two diverse observations as a starting point, a large number of people were investigated and it was established that this peculiarity was not connected with age, race or sex. Men, women, elderly persons, children, negroes, Chinese, Germans and Italians were all shown to have in their ranks both tasters and non-tasters.

At first it was thought that this phenomenon was connected with the acidity or alkalinity of the mouth, but experiment soon showed there was no connection whatever.

This peculiar phenomenon offered an interesting opportunity for a chemical study of related compounds. Phenyl thio carbamide has the

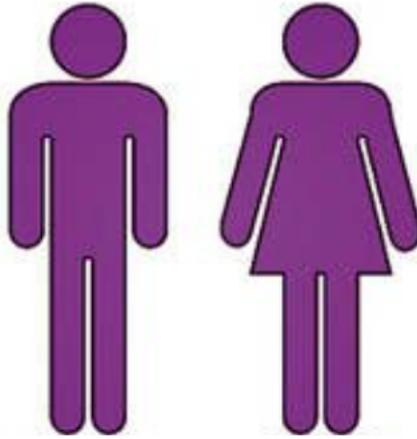
# Dall'osservazione casuale alla ricerca

- **Blakeslee, 1932:**
  - la capacità di percepire il gusto amaro della PTC è un carattere mendeliano dominante
  - gli eterozigoti tendono a percepire meno l'amaro rispetto agli omozigoti dominanti

# Distribuzione dei fenotipi taster e non taster in 103 famiglie

Genitori		Figli		
Tipo di incrocio	N. di Famiglie	<i>Non taster</i> (0)	<i>Taster</i> (T)	Totale
0 x 0	10	22	0	22
		100%	0%	
0 x T	39	32	42	74
		43,2%	56,7%	
T x T	54	22	109	131
		16,8	83,2%	
Totale	103	76	151	227
		33,5%	66,5%	

Carattere: un gene, due alleli

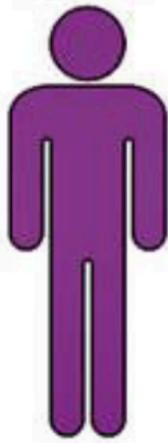


**Tt**

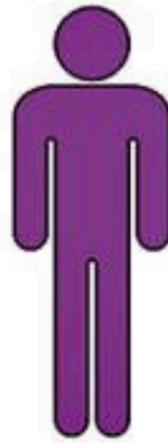
**Tt**



**TT**



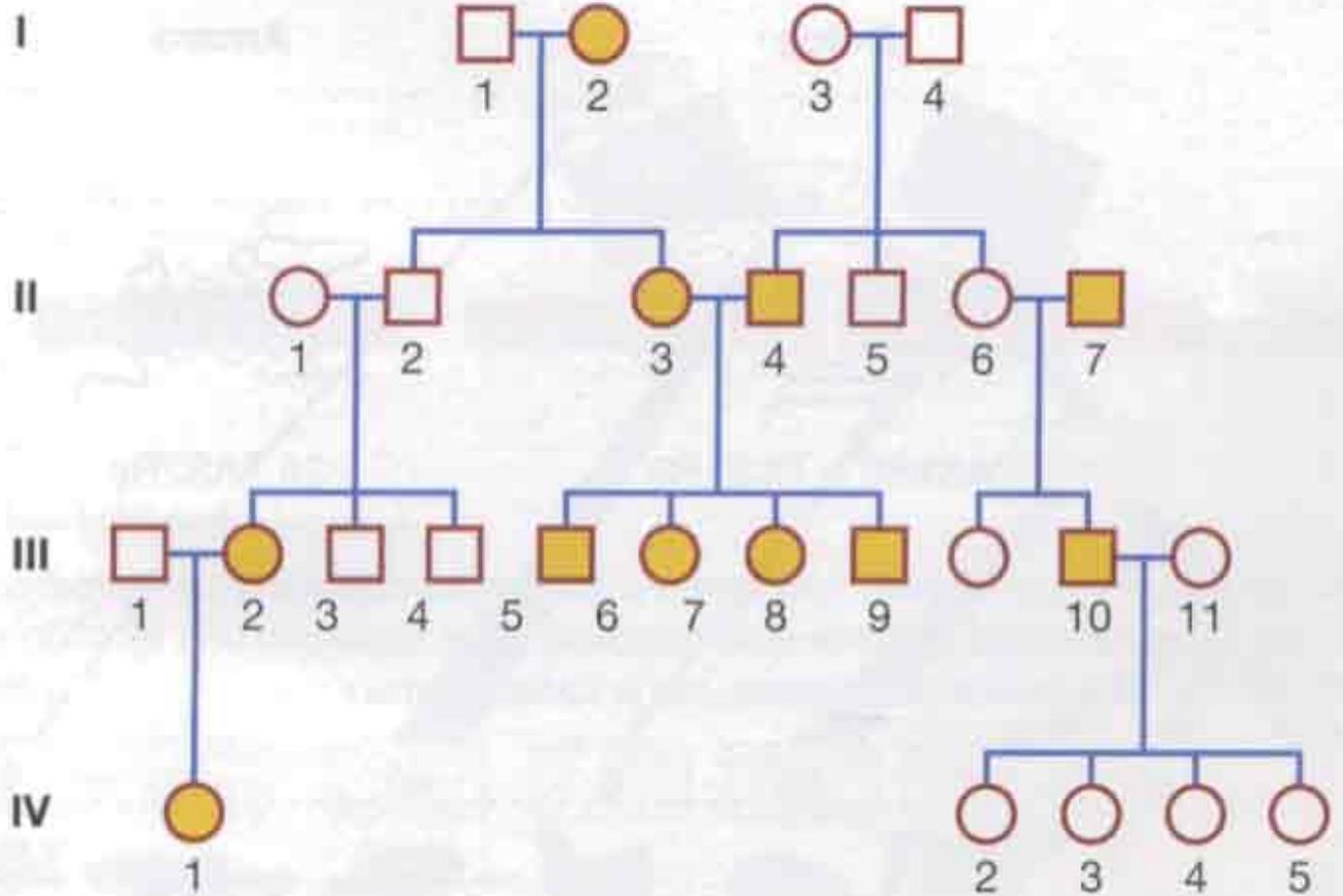
**Tt**



**Tt**



**tt**



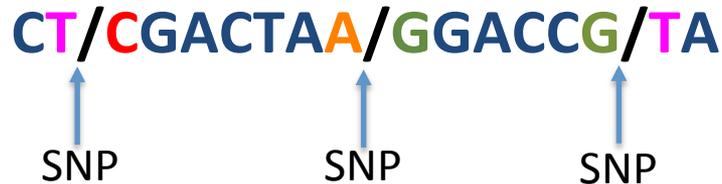
□ ○ = individui che sentono il sapore ( $T/T$  o  $T/t$ )  
 ■ ● = individui che non sentono il sapore ( $t/t$ )

# Il gene “del PTC”

- Drayana et al., 2003:
  - analisi di linkage su famiglie
  - individuazione del gene del *PTC*: ***TAS2R38*** localizzato sul cromosoma 7
- Gene *TAS2R38*:
  - esistono **combinazioni alleliche** (APLOTIPI) fortemente associate al fenotipo taster/non-taster

# Aplotipi

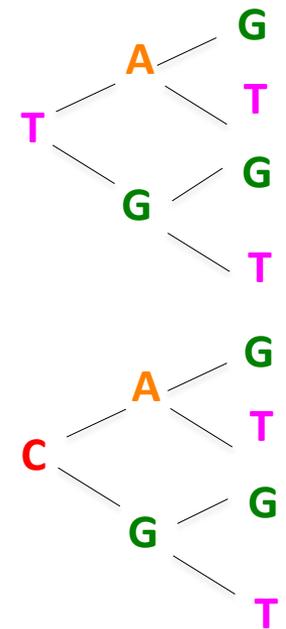
Consideriamo un segmento di DNA con tre SNP



Questi tre SNPs, combinandosi tra loro, possono produrre **otto** differenti combinazioni alleliche (APLOTIPI)

Ht 1	C	T	G	A	C	T	A	A	G	T	A	C	C	G	A
Ht 2	C	T	G	A	C	T	A	A	G	T	A	C	C	T	A
Ht 3	C	T	G	A	C	T	A	G	G	T	A	C	C	G	A
Ht 4	C	T	G	A	C	T	A	G	G	T	A	C	C	T	A
Ht 5	C	C	G	A	C	T	A	A	G	T	A	C	C	G	A
Ht 6	C	C	G	A	C	T	A	A	G	T	A	C	C	T	A
Ht 7	C	C	G	A	C	T	A	G	G	T	A	C	C	G	A
Ht 8	C	C	G	A	C	T	A	G	G	T	A	C	C	T	A

POSSIBILI  
COMBINAZIONI  
DI SNPs



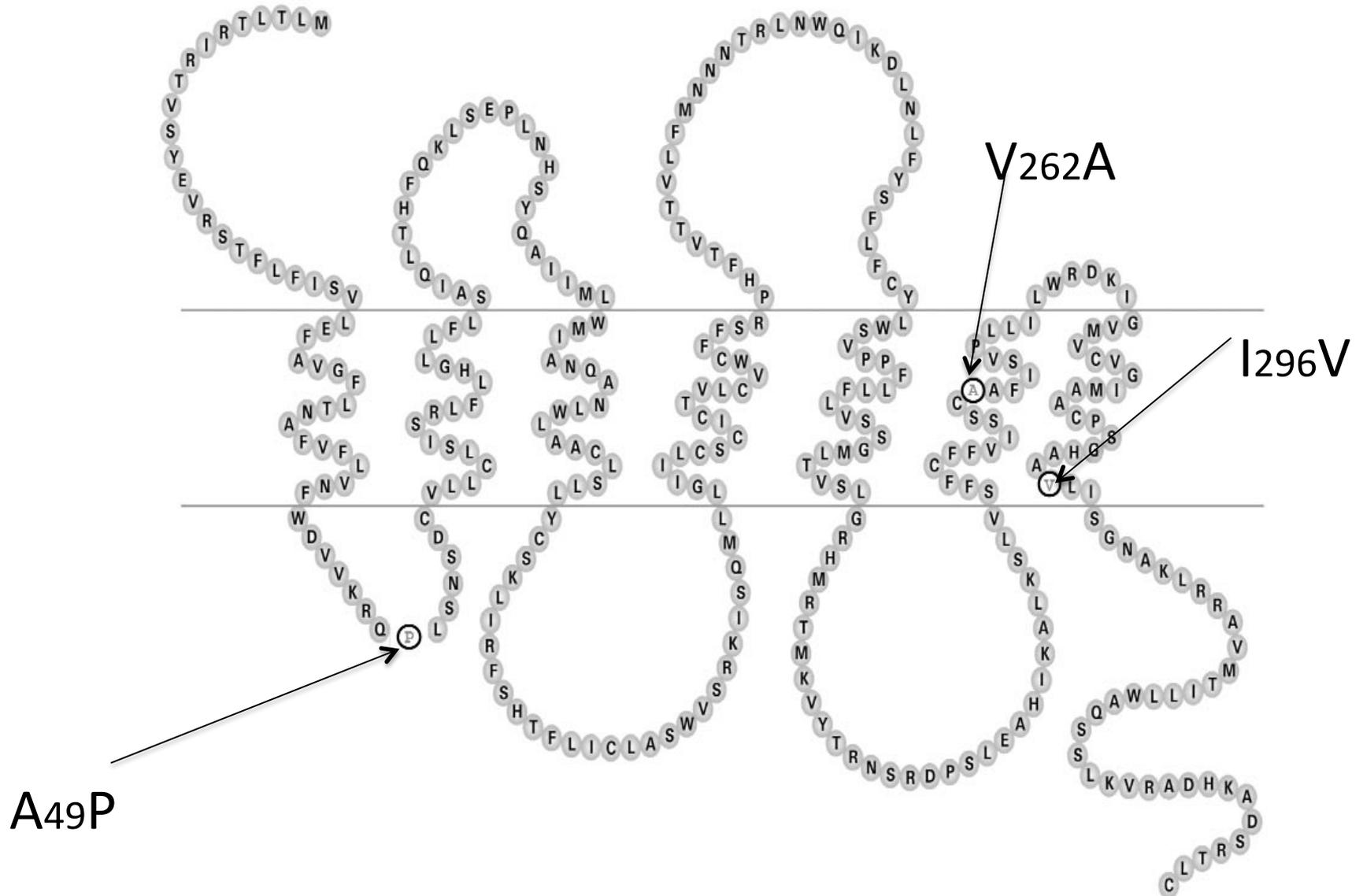
# Gene *TAS2R38*

- ✓ Variazioni del gene *TAS2R38* sono associate ad una diversa capacità di percepire il gusto amaro del PROP/PTC
- ✓ Tre polimorfismi sono responsabili di tre sostituzioni aminoacidiche

<b>G -&gt; C</b>	<b>P<sub>49</sub>A</b> (Prolina/Alanina)
<b>T -&gt; C</b>	<b>A<sub>262</sub>V</b> (Alanina/Valina)
<b>A -&gt; G</b>	<b>V<sub>296</sub>I</b> (Valina/Isoleucina)

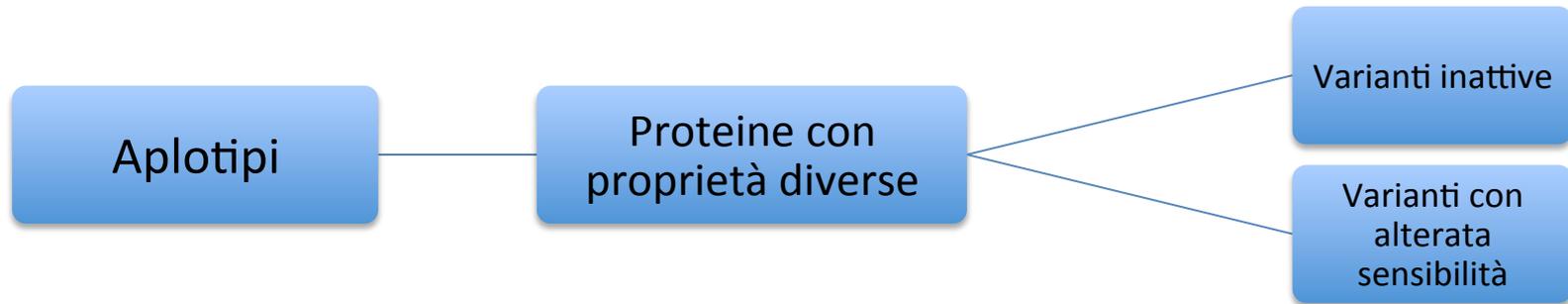
e danno origine a **due** aplotipi principali: **PAV** e **AVI**

# Proteina (recettore) codificata dal gene *TAS2R38*



Proteine diverse hanno affinità diverse per i vari ligandi

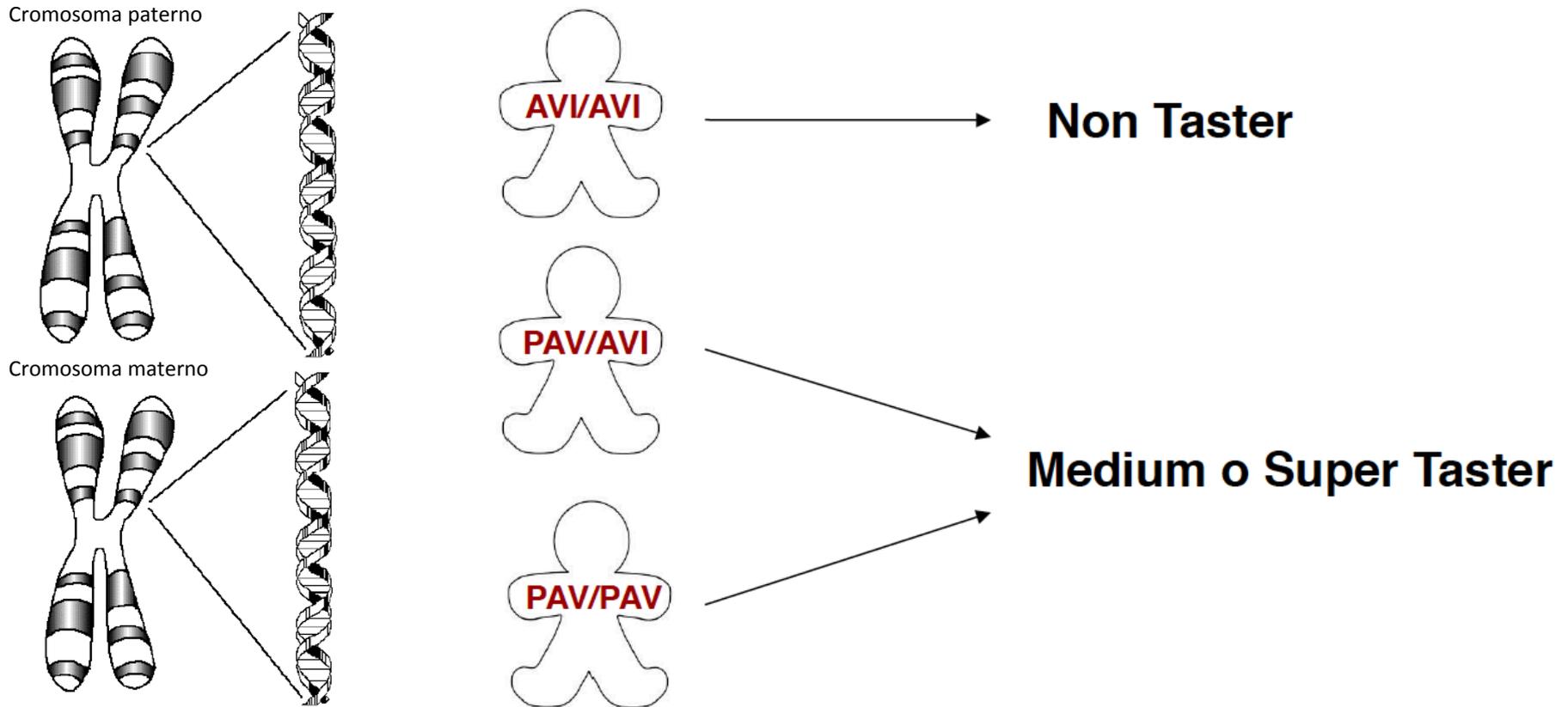
# Effetto degli aplotipi



## ***TAS2R38***

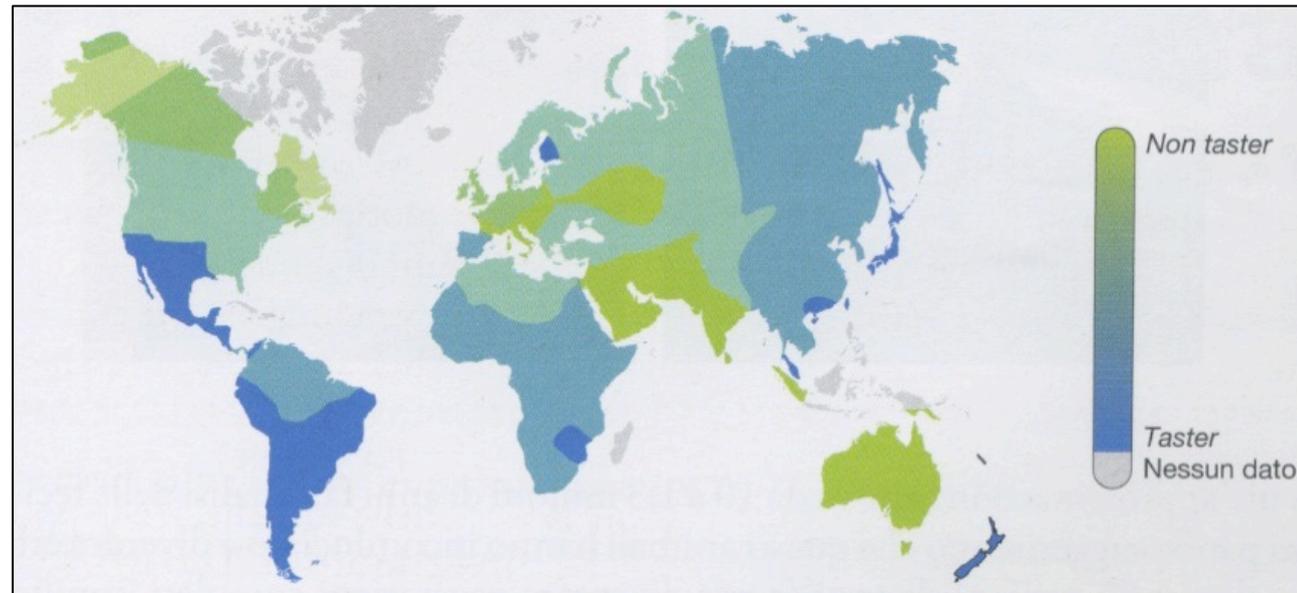
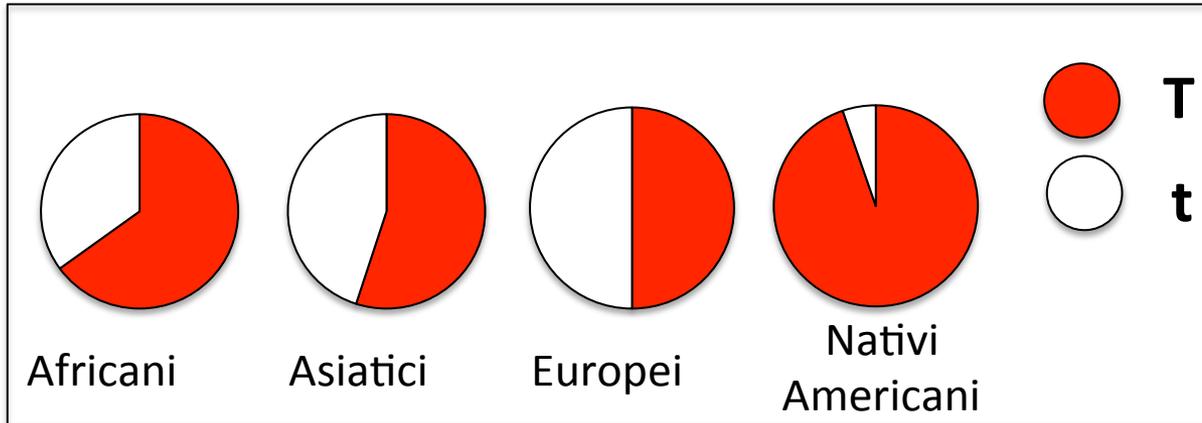
SNP	TASTER	NONTASTER
rs713598	Pro	Ala
rs1726866	Ala	Val
rs10246939	Val	Ile

# Gene *TAS2R38* e percezione dell'amaro



Il gene *TAS2R38* spiega 55-85% della variabilità nella sensibilità al PROP/PTC

# Frequenza fenotipo *taster* e *non taster* nell'uomo



13 April 2006 | www.nature.com/nature | £10

THE INTERNATIONAL WEEKLY JOURNAL OF SCIENCE

# nature

**ULTRACOLD PHYSICS**  
A quantum Newton's cradle

**ANTIMALARIAL DRUGS**  
Tackling the artemisinin shortage

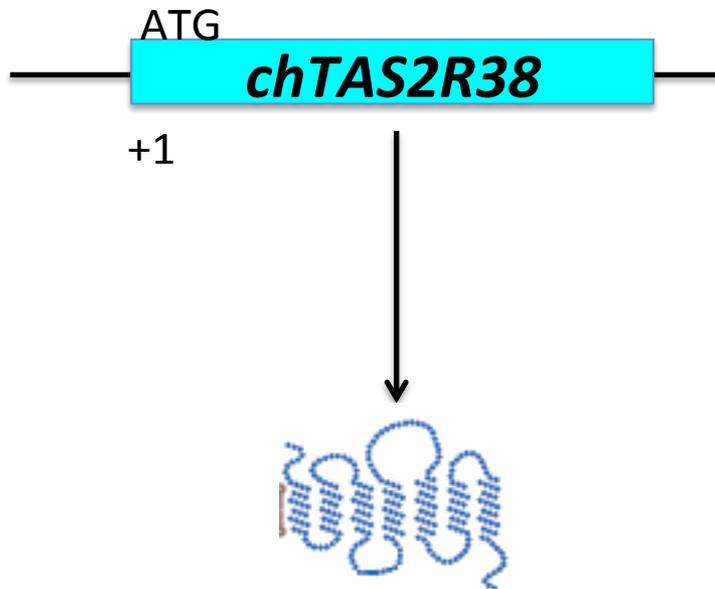
**SAN FRANCISCO 1906**  
The earthquake that shook the world

## CHANGE FOR THE BITTER

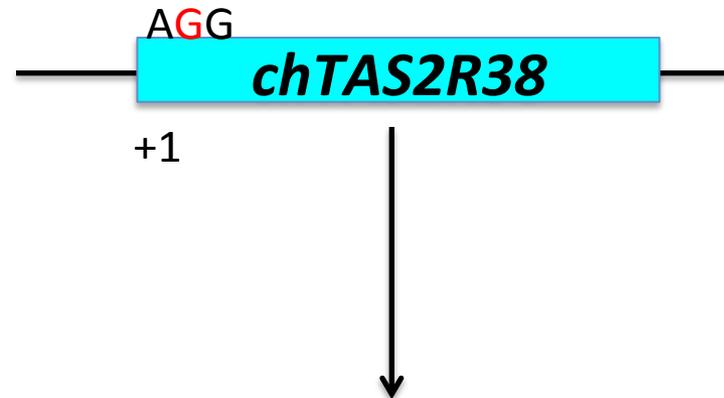
Taste sensitivity in chimpanzees and humans

**NATUREJOBS**  
Match me a mentor

# Il fenotipo non taster nello scimpanzé



Proteina: fenotipo **taster**



Proteina tronca: fenotipo **non taster**

## Numero dei geni *TAS2R* nei vertebrati

Species	Functional and putatively functional genes	Pseudogenes
<b>Mammals</b>		
Human ( <i>Homo sapiens</i> )	28	16
Macaque ( <i>Macaca mulatta</i> )	27	11
Mouse ( <i>Mus musculus</i> )	36	7
Rat ( <i>Rattus norvegicus</i> )	37	7
Cow ( <i>Bos taurus</i> )	19	15
Horse ( <i>Equus caballus</i> )	19	36
Dog ( <i>Canis familiaris</i> )	16	5
Little brown bat ( <i>Myotis lucifugus</i> )	17	9
Bottlenose dolphin ( <i>Tursiops truncatus</i> )	0	10
Opossum ( <i>Monodelphis domestica</i> )	29	7
Platypus ( <i>Ornithorhynchus anatinus</i> )	5	1
<b>Birds</b>		
White-throated sparrow ( <i>Zonotrichia albicollis</i> )	19	1
Zebra finch ( <i>Taeniopygia guttata</i> )	7	
Chicken ( <i>Gallus gallus</i> )	3	0
<b>Reptile</b>		
Lizard ( <i>Anolis carolinensis</i> )	39	10
<b>Amphibian</b>		
Western clawed frog ( <i>Xenopus tropicalis</i> )	52	14
<b>Fish</b>		
Fugu ( <i>Takifugu rubripes</i> )	4	0
Pufferfish ( <i>Tetraodon nigroviridis</i> )	6	0
Zebrafish ( <i>Danio rerio</i> )	5	0
Medaka ( <i>Oryzias latipes</i> )	1	0
Stickleback ( <i>Gasterosteus aculeatus</i> )	3	0

(Bachmanov et al., 2014)

# *Tursiops truncatus*

- Come altri membri dell'ordine dei cetacei, ingoiano le prede invece di masticarle, rendendo la funzione gustativa irrilevante
- La concentrazione di sodio nell'oceano è molto elevata e maschera altri gusti
- I geni TAS1R e TAS2R sono inattivi a causa di una mutazione non-senso condivisa da tutti cetacei



# La capacità di percepire l'amaro

- la capacità di percepire l'amaro rappresenta un importante strumento che hanno gli animali per interagire con il proprio ambiente
- permettendo di percepire i vari composti tossici nel cibo (specialmente i composti nocivi prodotti dalle piante come difesa contro gli erbivori), la sensibilità all'amaro permette agli animali di regolare la quantità di tossine ingerite
- la sensibilità all'amaro permette agli animali di sfruttare fonti di cibo nutriente ma tossico monitorando il consumo di composti che possono nuocere alla salute o addirittura causare la morte
- per l'uomo di oggi la capacità di percepire l'amaro è probabilmente poco importante per evitare l'avvelenamento, ma può ancora influenzare la salute orientando le scelte alimentari o altri comportamenti (es. l'abitudine al fumo)

# La capacità di percepire l'amaro

- il recettore TAS2R38 si lega al gruppo chimico N-C=S delle tiouree, come la feniltiocarbammide (PTC) e il 6-n-propiltiouracile (PROP)
- composti simili sono presenti anche in vegetali consumati dall'uomo; le crucifere (cavoli, broccoli, cavoletti di Bruxelles, rape ecc.) sono particolarmente ricche in tiouree
- il genotipo TAS2R38 può influenzare la percezione dell'amaro di tali vegetali
- i taster, più sensibili all'amaro, non prediligono i cibi come le crucifere ricchi in tiouree (cavoli, broccoli, cavoletti di Bruxelles, rape ecc.), quelli contenenti caffeina, chinino, isoumuloni (amaro della birra), naringina (pompelmi); sono inoltre più sensibili alla percezione del piccante (irritante per effetto di sostanze quali la capsaicina del chili, la piperina del pepe nero, e lo zingerone presente nel ginger) e del grasso (es. distinguono meglio rispetto ai non taster tra insalate con il 40% e il 10% di grassi) per una maggiore presenza di terminazioni del nervo trigemino sulla lingua e nel cavo orale.

# *I TASTERS di solito non amano..*

## **ISOTIOCIANATI**



## **CATECHINE ANTOCIANINE**



## **ISOFLAVONOIDI**



# *I TASTERS di solito non amano..*

**NARINGINA**



**ISOUMOLONI**



**CHININO**



**TANNINI**



**CAFFEINA**



***I TASTERS* sono solitamente più sensibili ed evitano:**

**DOLCE**



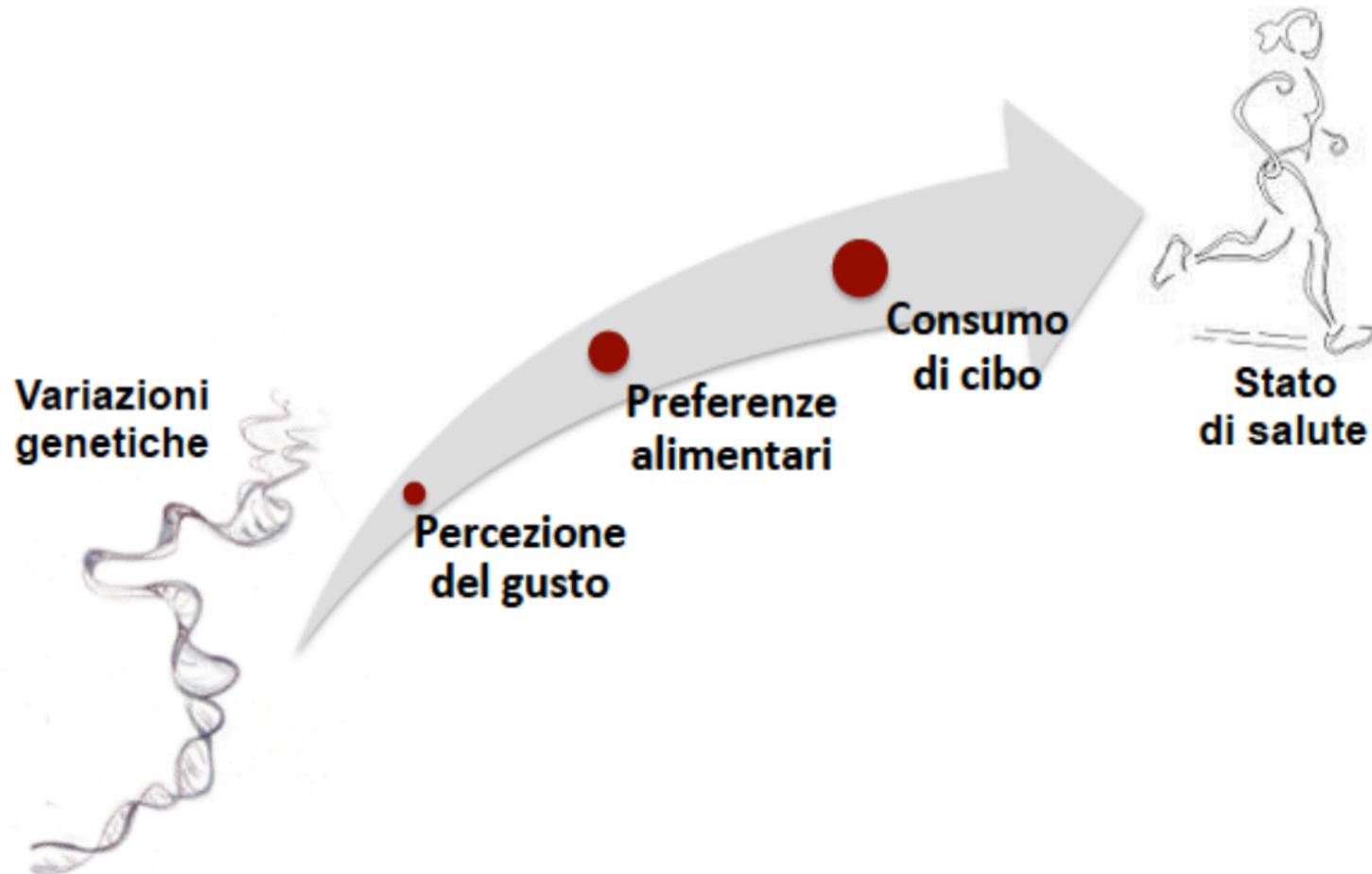
**GRASSO**



**PICCANTE**



# Differenze nella percezione del gusto influenzano le scelte alimentari e quindi lo stato di salute



Il comportamento alimentare dei **Non Taster** è associato a:

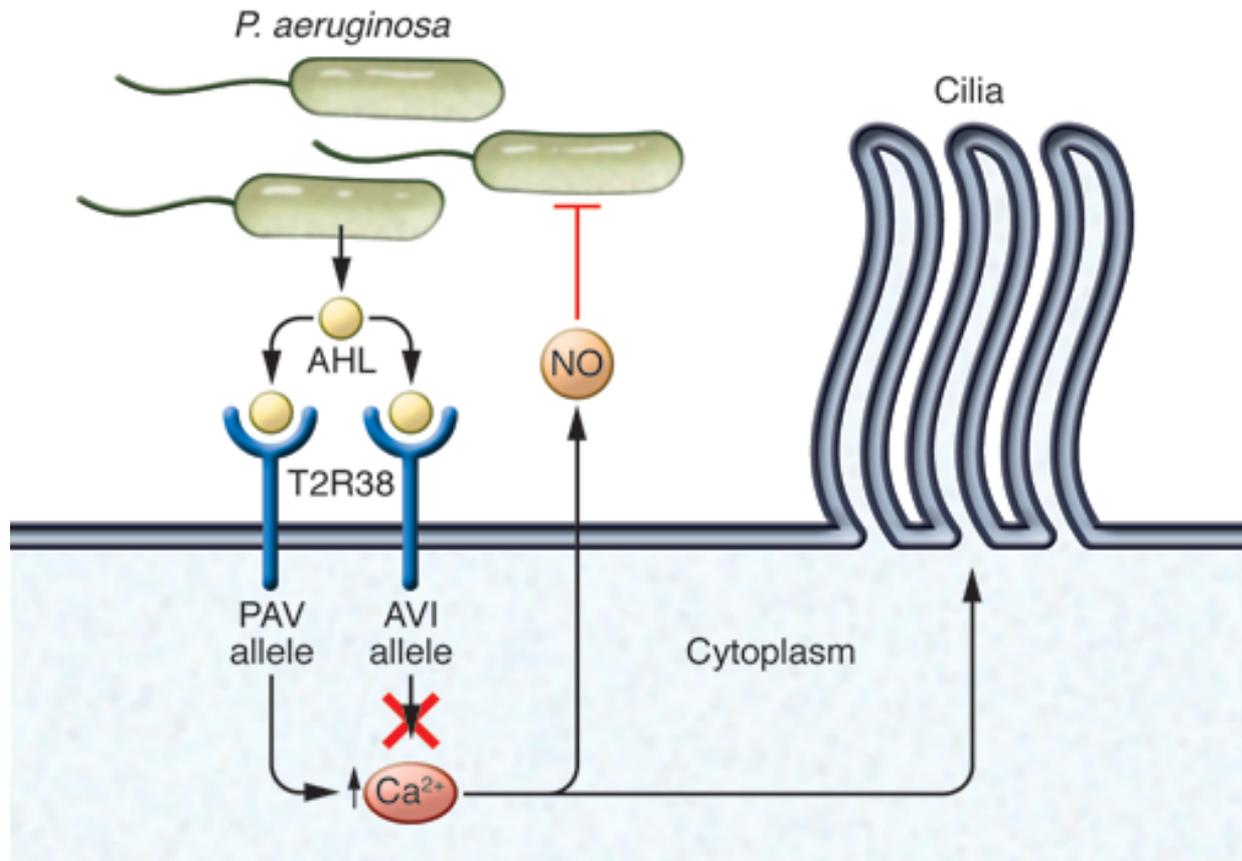
- aumento del rischio di sviluppare **malattie cardiovascolari**
- alti valori di **pressione sanguigna**
- **profilo lipidico sfavorevole**
- alti valori di **Indice di Massa Corporea**
- aumento del rischio di sviluppare **carie dentale**
- **cancro al colon**



(Robino, “ Gusto e preferenze alimentari ”)

# I recettori TAS2R38 nelle vie aeree

AHLs prodotti da *Pseudomonas aeruginosa* si legano al recettore per l'amaro TAS2R38, innescando un segnale  $\text{Ca}^{2+}$  dipendente che altera la motilità ciliare, la produzione di NO e l'eliminazione dei batteri. Questo processo previene la colonizzazione delle vie aeree. Soggetti con l'aplotipo inattivo AVI sono soggetti ad un maggior rischio di infezione



# Variabilità dei recettori TAS2R38 e infezioni delle vie aeree

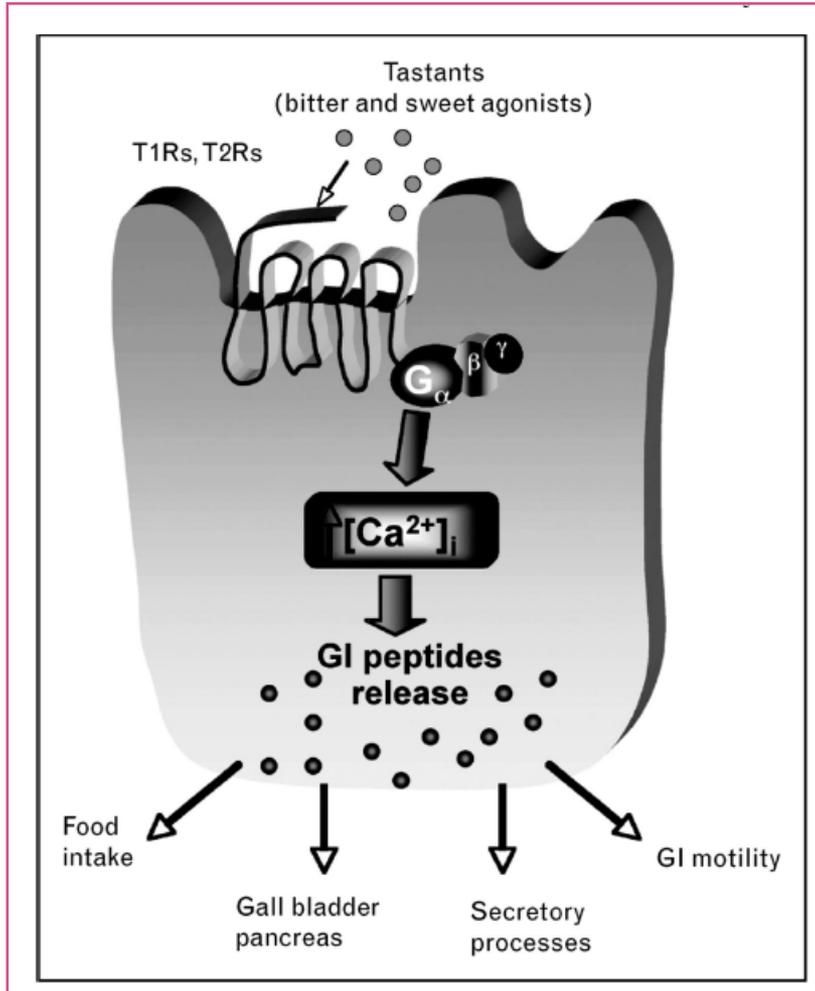
non-taster vs. taster e super-taster



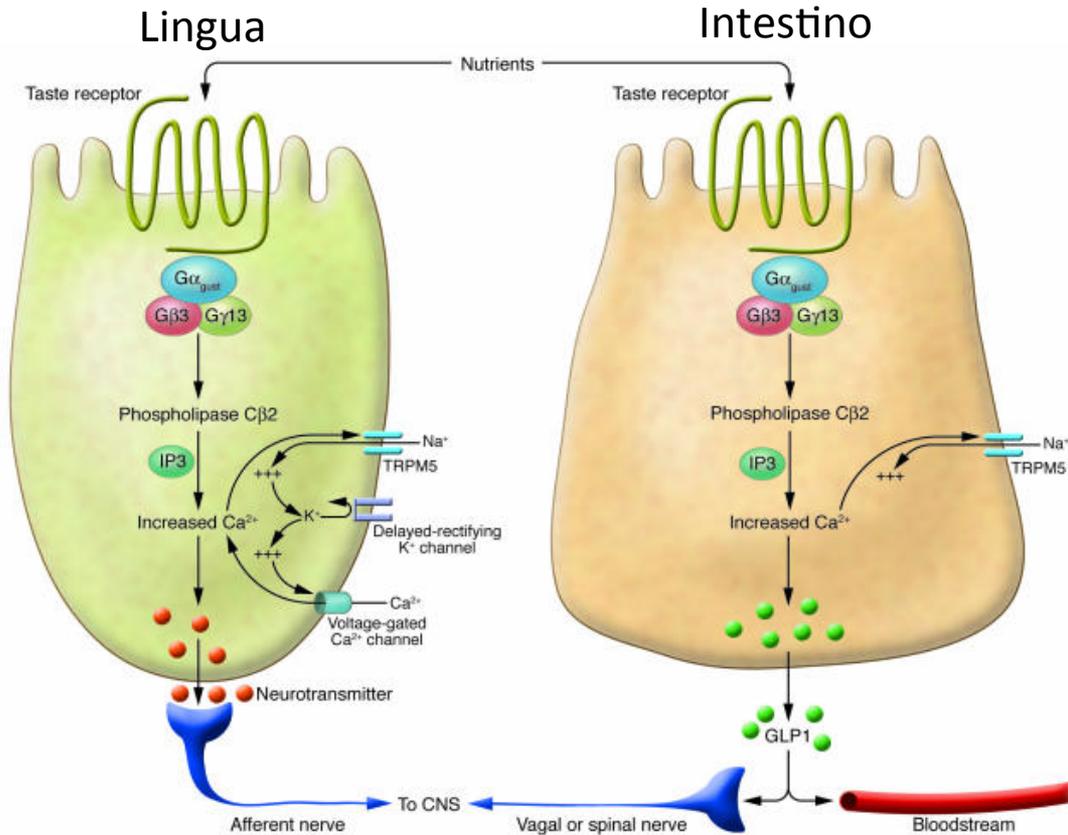
più a rischio ..... meno a rischio di infezioni !

.....i soggetti (11) omozigoti PAV/PAV (Super Taster) per il gene *TAS2R38* mostravano assenza di crescita batterica e normale flora batterica delle vie respiratorie, mentre il 35% circa (9/25) dei soggetti eterozigoti AVI/PAV era positivo al test per colture di batteri gram-negativi, inclusa *P. aeruginosa*..... (JCI 2012)

# I recettori TAS2R38 nell'intestino



I recettori TAS2R e TAS1R sono espressi nelle cellule enteroendocrine del tratto gastrointestinale, le stesse cellule che rilasciano peptidi che regolano una varietà di funzioni gastrointestinali

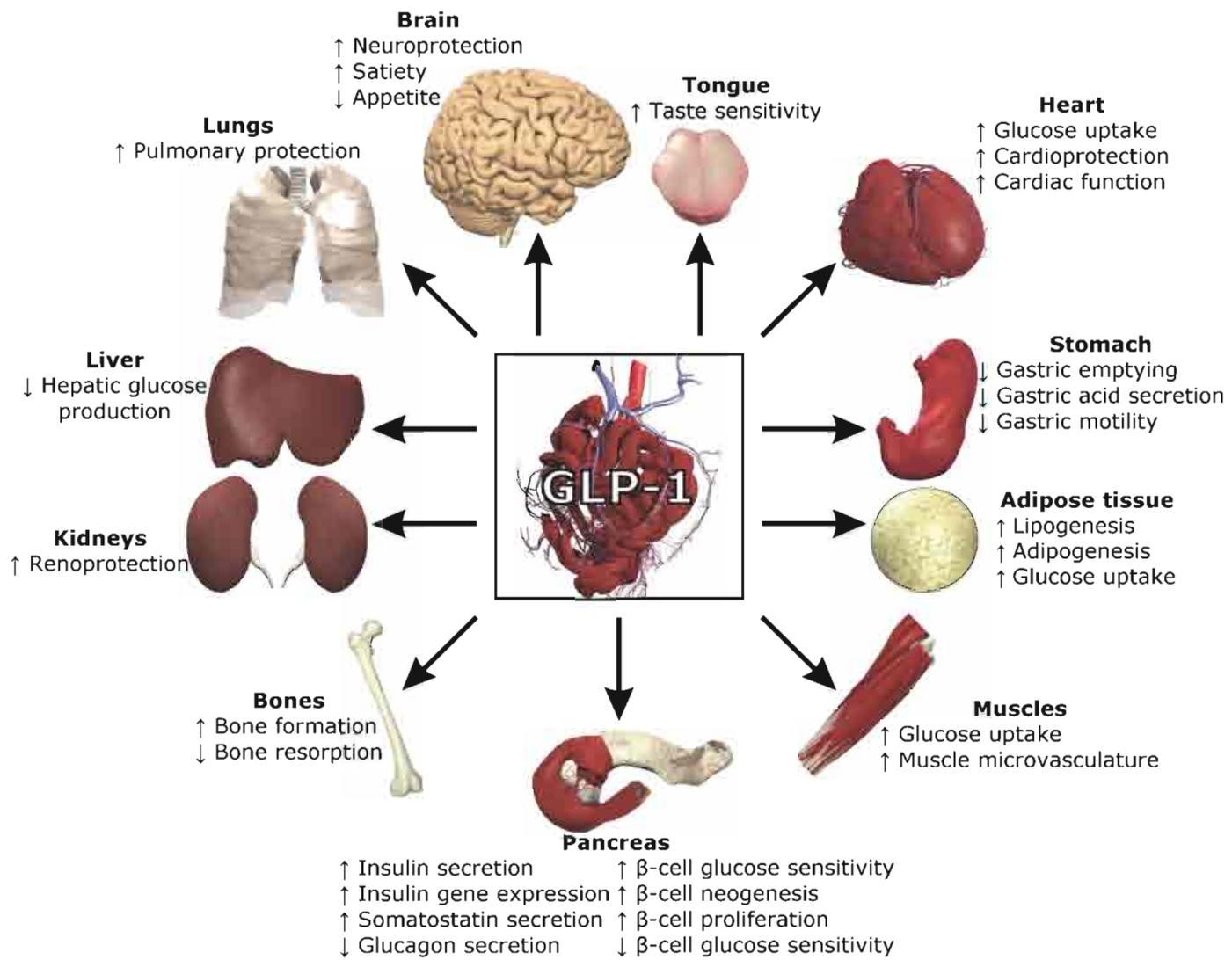


Polimorfismi dei recettori del gusto

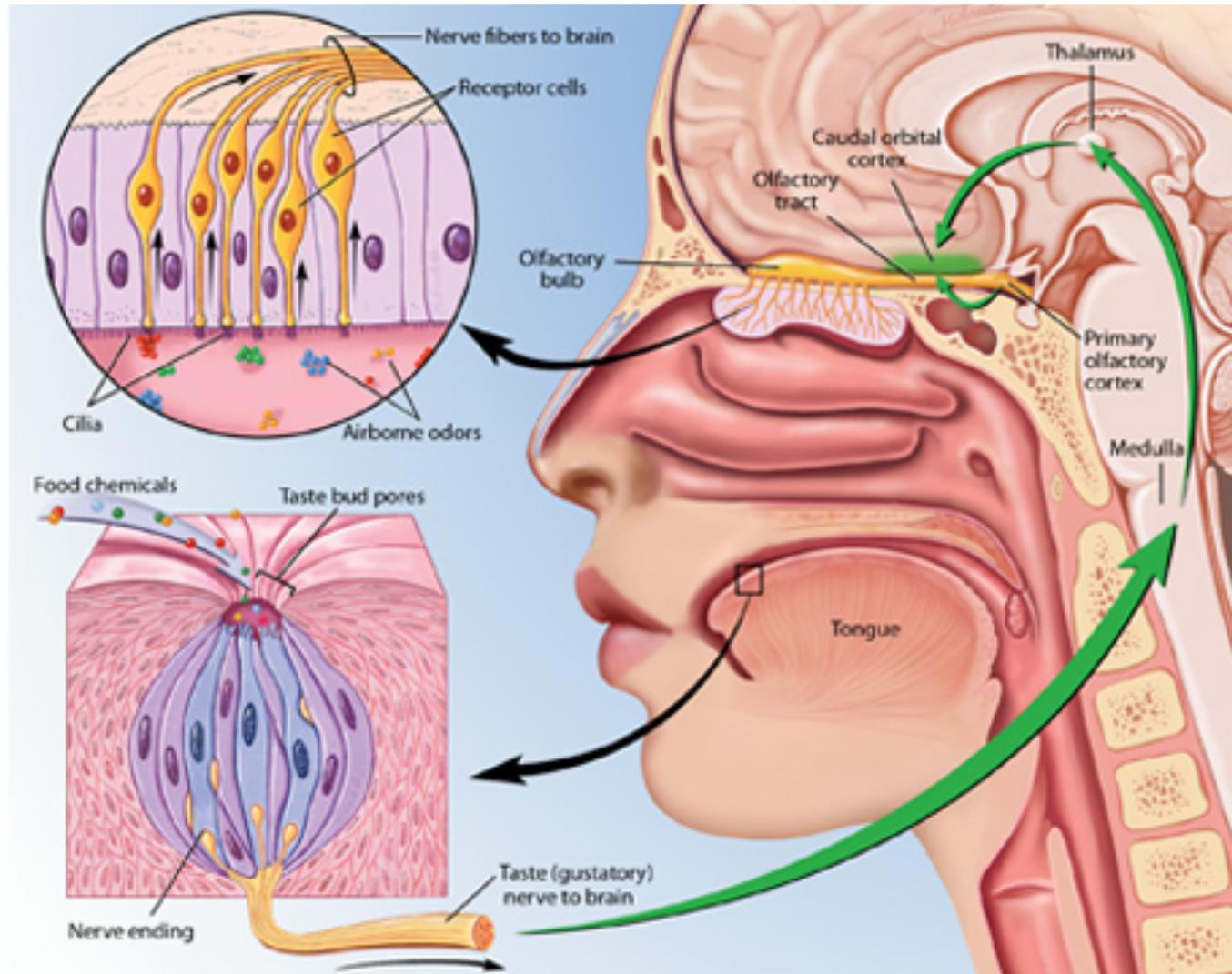
Risposte al contenuto luminale

Scelte alimentari

Disturbi funzionali del tratto GI  
Disordini metabolici



.....per non dire dell'olfatto.....

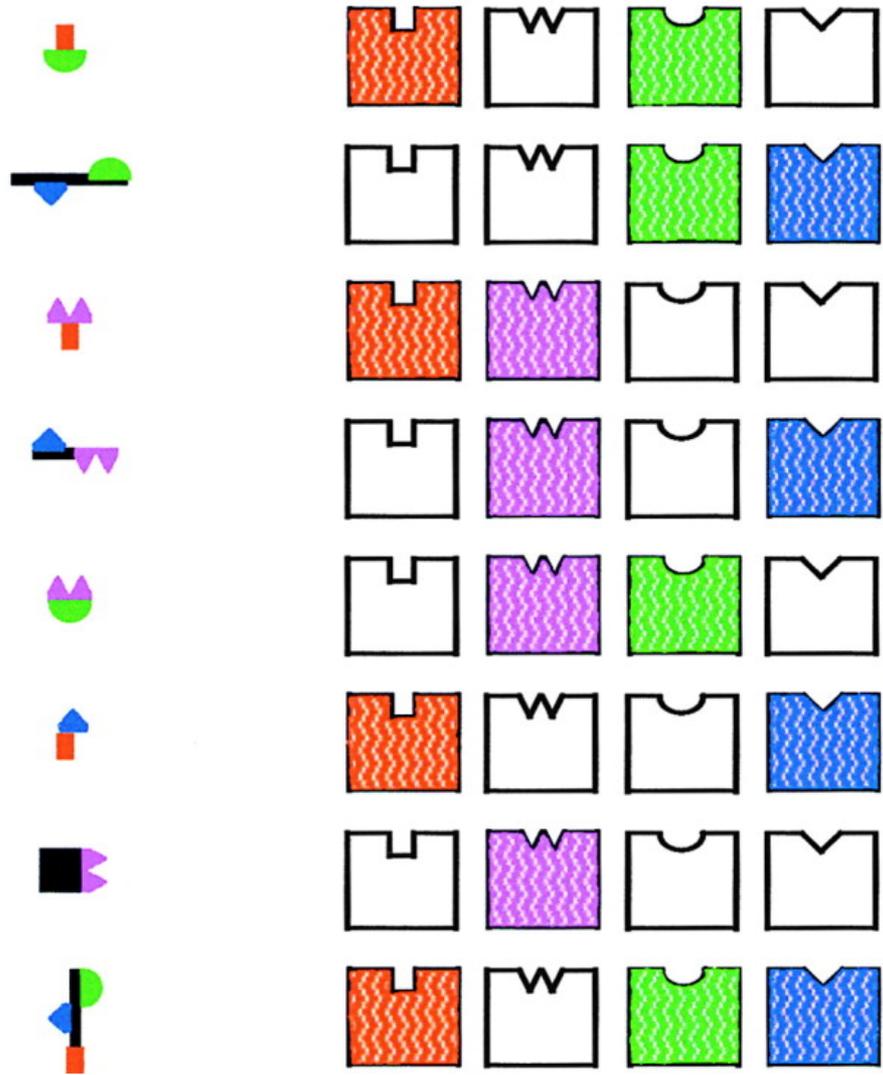


## .....per non dire dell'olfatto.....

- Abbiamo circa 350 geni che codificano per recettori diversi espressi da neuroni specializzati, ma riusciamo a percepire circa 10000 odori diversi
- Ogni neurone esprime un solo recettore, ma ogni sostanza odorosa stimola (in maniera diversa) più di un singolo recettore
- Ogni sostanza attiva una combinazione unica e specifica di recettori
- Questo meccanismo combinatorio consente ad un ristretto numero di recettori di distinguere un elevato numero di odori

# ODORANTS

# RECEPTORS



*Meccanismo combinatorio*



Hieronimus Bosch

Grazie per l'attenzione