

06 DE ABRIL DE 00

La búsqueda de los receptores gustativos ha producido dulces resultados

Usando pistas bioquímicas como guía para explorar las extensas bases de datos de secuencias genéticas, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI), en la Facultad de Medicina de Harvard, han identificado una familia de posibles genes en humanos y ratones que codifican para los receptores que detectan los productos químicos de sabor amargo.

Según los investigadores, el descubrimiento abre el camino para la identificación de los receptores adicionales que detectan los sabores amargos y dulces. El descubrimiento también provee a los investigadores de nuevas sondas, con las cuales trazar el patrón de conexiones de las vías de percepción del gusto que van hacia el cerebro.

"Se sabe que los receptores odoríferos están distribuidos por todo el genoma humano, y creemos que lo mismo pasará con los receptores gustativos", dijo la investigadora del HHMI, Linda Buck. "Predecimos que probablemente haya entre 50 y 100 de estos receptores". "

Linda Buck, una investigadora del HHMI en la Facultad de Medicina de Harvard, y sus colegas Hiroaki Matsunami y Jean-Pierre Montmayeur publicaron sus resultados en el número del 6 de abril de 2000, de la revista *Nature*.

El descubrimiento del grupo de Buck sobre los genes de los receptores del sabor amargo, complementa los hallazgos sobre la misma familia de genes,

recientemente publicados por otro equipo de investigación conducido por el investigador del HHMI, Charles Zuker, en la Universidad de California, en San Diego. El equipo de Zuker publicó sus resultados en el número del 17 de marzo de 2000, de la revista *Cell*.

Los receptores son proteínas que se encuentran en la superficie de la célula y que unen productos químicos específicos, de una manera semejante a la que una llave cabe en una cerradura. Cuando los receptores son activados por un producto químico, accionan señales moleculares dentro de una célula, alterando el metabolismo de la misma. En el caso de los receptores gustativos, los productos químicos que afectan los botones gustativos activan los impulsos nerviosos que viajan al cerebro, donde se procesa la información del gusto.

Buck y sus colegas comenzaron su búsqueda apoyándose en descubrimientos anteriores de otros científicos que estudiaban el gusto, incluyendo a Robert Margolskee, un investigador del HHMI, en la Facultad de Medicina del Monte Sinaí. Margolskee había obtenido evidencias de que los receptores para los productos químicos amargos y dulces estaban acoplados a una molécula de señalización común dentro de la célula; una proteína G que él llamó gusducina. Al comenzar la búsqueda de los genes que expresaban tales receptores acoplados a proteína G (GPCRs, por sus siglas en inglés), Buck y sus colegas teorizaron que tales receptores estarían relacionados distantemente con otros receptores en el cuerpo, que transmiten señales utilizando otras proteínas G.

"En el sentido del olfato, encontramos previamente mil receptores para los olores que son diferentes pero a la vez están relacionados", dijo Buck. "Es interesante que todos estos receptores estén acoplados a las mismas moléculas, dentro de las células, para transmitir una señal. Sospechamos que lo mismo debiera suceder con el gusto".

Buck y sus colegas acotaron su búsqueda, para GPCRs relacionados con el gusto, a una región de un cromosoma de ratón que otros científicos habían descubierto que estaba implicada en la capacidad de percibir una determinada sustancia amarga. Utilizando el sitio web "Jackson Laboratory Mouse Genome Informatics" el equipo de Buck estableció claramente la región de ADN relacionada con el gusto, llamada SOA, en el genoma de ratón y determinó que la región correspondiente en seres humanos estaba en una localización específica en el cromosoma humano 12. Utilizando la base de datos de la secuencia del genoma humano (HGS, por sus siglas en inglés) en el Centro Nacional para Información Biotecnológica, exploraron, entonces, esa región del cromosoma 12 para los genes que especifican receptores nuevos y relacionados distantemente con GPCRs conocidos.

Para hacer esto, los científicos utilizaron otra base de datos que contenía los datos de la secuencia de los genes para GPCRs conocidos. Compararon una gama de genes de GPCR con las secuencias de ADN disponibles para el cromosoma 12, en el intento de detectar cualquier semejanza. El análisis

computarizado reveló una semejanza leve entre un gen particular de GPCR para un receptor químico y un gen del cromosoma 12 presente en la región en estudio. Utilizando el gen del cromosoma 12 para otras exploraciones, revelaron un conjunto de genes relacionados pero distintos, presentes en la misma región cromosómica.

"Era mágico", dijo Buck. "De repente todos estos genes de receptores parecían estar relacionados y había un grupo entero en el cromosoma 12". La exploración adicional de la base de datos de HGS también reveló GPCRs relacionados, presentes en regiones de los cromosomas 7 y 5. Este último cromosoma contiene una región de ADN que gobierna la capacidad de una persona de percibir un producto químico amargo determinado.

"Estamos seguros de que estos receptores son sólo la punta del iceberg", dijo Buck, indicando que otros genes de receptores gustativos seguramente aparecerán mientras se termina el proyecto genoma humano. "Se sabe que los receptores odoríferos están distribuidos por todo el genoma humano, y creemos que lo mismo pasará con los receptores gustativos. Predecimos que probablemente haya entre 50 y 100 de estos receptores".

El descubrimiento de los posibles receptores gustativos, probablemente sólo represente el comienzo de una larga exploración del sentido del gusto, dijo el Buck.

"Estos hallazgos abren el camino para la comprensión molecular del gusto", dijo. "Por ejemplo, no sabemos cómo los receptores del gusto pueden reconocer a tantos productos químicos diferentes y con estructuras diversas, y aún así percibirlos a todos como si tuvieran el mismo sabor, ya sea amargo o dulce.

"Además, con estos receptores, ahora tenemos las herramientas para rastrear las señales neuronales para un sabor en particular, que van desde los botones gustativos hasta el cerebro, a través de diversas conexiones. Y, entonces, esperamos ver adónde llega la información del receptor y cómo se organiza en el cerebro, y en última instancia aprender algo sobre la percepción de los distintos sabores".

Entre la gran cantidad de posibles beneficios prácticos, dijo Buck, estaría el desarrollo de productos químicos que bloqueen el sabor amargo de las medicinas, lo que aumentaría considerablemente la probabilidad de que los pacientes mantengan sus regímenes de medicamentos.