

17 DE MARZO DE 00

## Se identificaron los receptores para el sabor amargo

Los investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) en la Universidad de California, en San Diego, y sus colegas en el Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial (NIDCR, por sus siglas en inglés), han identificado una nueva familia de genes que codifican para las proteínas que funcionan como receptores del sabor amargo.

La investigación, que se publicó en dos artículos del número del 17 de marzo de 2000, de la revista *Cell*, ayuda a comprender la organización del sistema gustativo.

"Durante los últimos cuatro años, hemos estado intentando entender cómo trabaja el sistema gustativo, centrándonos sobre todo en la señalización de los sabores dulce y amargo", dice Charles Zuker, un investigador del HHMI en la Universidad de California, en San Diego. Actualmente, los investigadores han realizado una serie de experimentos y dicen que demuestran concluyentemente que esta familia de genes contiene, en efecto, los receptores del gusto de los seres humanos y de los roedores.

"Ahora tenemos los recursos para comenzar, en realidad, a investigar cómo trabaja el gusto, no sólo lo que sucede en la lengua, sino también lo que pasa en el cerebro", dice Nicholas Ryba del NIDCR.

El grupo de investigación incluye a Zuker y a sus colegas Ken Mueller, Jayaram Chandrashekar y Wei Guo de la Universidad de California, en San Diego; Elliot Adler, Mark Hoon y Ryba del NIDCR; y Luxin Feng de Aurora Biosciences en La Jolla, en California.

En 1999, un equipo conducido por Zuker y Ryba informó sobre el descubrimiento de dos genes,  $TIR_1$  y  $TIR_2$ , que tenían la mayoría de las características esperadas de genes receptores del gusto. Los genes se asemejaban a otros genes receptores sensoriales conocidos y eran expresados en los lugares apropiados dentro de las células receptoras del gusto, en la lengua y en el paladar. Pero Zuker y Ryba hipotetizaron que sólo dos receptores era demasiado poco para manejar el enorme número de productos químicos que producen las sustancias dulces y amargas. Más aún,  $TIR_1$  y  $TIR_2$  generalmente no fueron encontrados en los mismos lugares que la

gusducina, una proteína de acoplamiento que es crítica en el envío de la señal amarga desde los botones gustativos hasta el cerebro.

"Eso significaba que nos faltaba la familia de los receptores del gusto que se acoplaban con la gusducina", dicen los coautores Mueller y Adler, "así que comenzamos a identificar esos receptores". En sus últimos estudios, los investigadores se centraron en un intervalo específico de ADN en un cromosoma humano, que se sabía que estaba asociado con la capacidad de percibir el sabor del compuesto amargo PROP (6-n-propiltiouracilo). En esa secuencia de ADN, identificaron una secuencia que parecía ser la del receptor, y demostraron que pertenecía a una familia de unos 80 genes, a los que llamaron *T2Rs*. Al igual que *T1R<sub>1</sub>* y *T1R<sub>2</sub>*, los genes *T2R* eran expresados selectivamente en las células receptoras del gusto, pero incluso había mejores noticias.

"Si se mira la expresión de esta nueva familia, se encuentra que cada célula que expresa a uno de estos receptores es una célula que expresa gusducina", dice Zuker.

Luego, los investigadores examinaron bibliotecas de genes de ratón en busca de versiones en ratón de la nueva familia de genes. Los ratones son útiles en el estudio del gusto porque se han criado cepas con la capacidad innata de percibir o de no percibir el sabor de ciertas sustancias amargas. Los estudios con estos ratones han identificado a un conjunto de posiciones de genes en el cromosoma seis de ratón, que se asocian a la percepción del sabor de varias sustancias amargas. Cuando el grupo de Zuker y de Ryba mapeó las versiones de ratón de la nueva familia del gen, en los cromosomas de ratón, "¡Sorpresa, un grupo entero de ellos se situó justo por encima de ese conjunto amargo!", dice Zuker.

Hasta ese momento todo indicaba que los *T2Rs* eran los receptores del gusto amargo, pero los investigadores todavía no tenían una prueba definitiva. "Para conseguirla, necesitábamos demostrar que cuando introducimos un compuesto amargo, el compuesto se une al receptor y desencadena la actividad de las células receptoras", explica Zuker. Eso es difícil de lograr en un sistema viviente, así que los investigadores diseñaron células de cultivo de laboratorio para "informar" la actividad, cuando se desencadena correctamente.

"Pudimos demostrar que tres de los receptores - dos de ratón y uno humano emitían señales, específicamente, en respuesta al sabor amargo", dice Chandrashekar, quien es el primer autor de uno de los artículos en *Cell*. Uno de los receptores de ratón respondió a la cicloheximida, un compuesto amargo para el cual hay cepas de ratón "catadoras" y "no catadoras". "Resulta que el gen receptor de los no catadores se diferenció en esto del de los catadores", representando dos formas alternas, o alelos, del gen, dice Zuker. Cuando los investigadores compararon las células construidas que contenían el alelo del no catador con las que contenían el alelo del catador, vimos un cambio correspondiente en su sensibilidad a la cicloheximida".

El nuevo trabajo ayuda a explicar, a nivel molecular, la "lógica" que existe detrás del sistema gustativo y cómo se diferencia del sistema olfatorio. El sistema olfatorio está diseñado para reconocer una amplia gama de olores y para discriminar entre un olor y otro una capacidad que es esencial si uno debe evitar respuestas inadecuadas, tales como confundir a un compañero con un bocado. La organización del sistema olfatorio refleja esta necesidad con el hecho de que cada neurona olfatoria expresa solamente uno de los, aproximadamente, 1.000 genes de receptores olfatorios.

El gusto es una cuestión diferente, especialmente cuando se refiere a compuestos amargos. Virtualmente cada toxina que existe en la naturaleza tiene gusto amargo, "así que la percepción del sabor amargo, claramente, evolucionó con el único propósito de advertir contra la ingestión de sustancias tóxicas", dice Zuker. Lo importante es reconocer y rechazar cualquier cosa que sea amarga y no obsesionarse con distinciones entre los diversos compuestos. De hecho, la evidencia experimental indica que los seres humanos no pueden discriminar una sustancia amarga de otra.

"Esto impone un contraste interesante con el sistema olfatorio, y ahora hemos encontrado la lógica que existe detrás de él", dice Hoon. Cada célula que expresa genes de la familia de *T2R*, expresa casi todos los genes de esa familia. "Así que en lugar de tener un receptor por célula, como en el olfato, se tienen muchos. Esto aumenta dramáticamente el repertorio de cosas amargas que se pueden percibir, pero dado que los receptores están todos en la misma célula y que la célula simplemente descarga cuando es activada, no se pueden discriminar".

Zuker está convencido de que la familia de los genes *T2R* representa al menos un subconjunto de receptores del gusto amargo, pero hay más trabajo por hacer: trazar las vías que van desde las células receptoras hacia el cerebro, generar ratones "knock-out" que carezcan de *T2Rs* y estudiar su déficit en el gusto, y buscar más receptores ligados a la gusducina.