

31 DE OCTUBRE DE 2003

Investigadores definen la base molecular de los humanos golosos y del sabor umami

La fiesta de Noche de Brujas hace que millones de niños se conviertan en monstruos amantes de dulces que intentan satisfacer su alma golosa. Actualmente, investigadores del Instituto Médico Howard Hughes están comenzando a comprender por qué algunas personas no pueden resistirse a los impulsos causados por los dulces.

Los investigadores crearon ratones con las mismas preferencias por lo dulce que los seres humanos al insertar el gen que codifica para una proteína receptora humana en los animales. También insertaron un gen receptor completamente diferente en las células gustativas de ratones, produciendo de este modo animales que perciben como dulce a una molécula que antes les era insípida.

"Nuestras propias preferencias dulces probablemente no sean simplemente una cuestión de diferencias culturales, como algunos han sostenido, sino que están codificadas genéticamente."

— Charles S. Zuker

Ambos experimentos demuestran que moléculas receptoras en la lengua para el sabor dulce y el "sabroso" gusto umami son las que activan a las células gustativas de la lengua y del paladar para transmitir señales gustativas al cerebro. El gusto umami responde a aminoácidos tales como el glutamato monosódico.

Los investigadores dijeron que sus resultados abren el camino para rastrear el circuito para los sabores dulce y umami hasta los centros del cerebro que perciben esos gustos. Los resultados también sugieren que las variaciones individuales en la respuesta de los golosos puedan residir en sutiles diferencias genéticas en las moléculas receptoras que perciben el sabor dulce.

Los resultados fueron publicados en el número del 31 de octubre de 2003, de la revista *Cell* por un equipo de investigación conducido por el investigador del Instituto Médico Howard Hughes, Charles Zuker, en la Universidad de California, en San Diego, y Nicholas Ryba, del Instituto Nacional de Investigación Dental y Craneofacial.

“En trabajos anteriores, informamos que habíamos encontrado las mejores moléculas candidatas para ser receptoras del dulce y del umami”, dijo Zuker. “Pero todavía quedaban dos interrogantes importantes. Primero, ¿estos receptores funcionan como detectores del gusto *in vivo*? Y segundo lugar, ¿son miembros de un grupo más grande de tales receptores, o son *los receptores* para los sabores dulce y umami? Estos experimentos han contestado de forma concluyente ambas preguntas; estos receptores median completamente los sabores dulce y umami”.

Los receptores candidatos que identificaron Zuker, Ryba y sus colegas son complejas proteínas que se encuentran en las superficies de las células gustativas. Cuando son estimuladas, estas proteínas activan la maquinaria celular interna, que comienza el proceso de enviar una señal gustativa al cerebro. El receptor umami es una combinación de dos subunidades proteicas llamadas T1R1 y T1R3. El sabor dulce, por otra parte, está mediado por dos receptores diferentes: una combinación de T1R2 y de T1R3, que responde a edulcorantes naturales y artificiales, y por T1R3, que sólo responde a altas concentraciones de azúcar.

En sus experimentos, Grace Zhao y sus colegas primero produjeron ratones knock-out que carecían de los tres tipos de subunidades. Para estudiar la respuesta de los ratones knock-out a los sabores dulce o umami, midieron el comportamiento de preferencia de los ratones por el agua común o por el agua a la que se le había agregado sabor. Además, midieron la respuesta directa de las células gustativas a productos químicos con gusto dulce o umami, realizando estudios fisiológicos en los nervios que llevan la información gustativa.

Sus estudios demostraron que los ratones que carecían ya sea de la subunidad T1R1 o T1R3 perdían toda respuesta al sabor umami. Y los ratones knock-out que carecían de T1R2 o T1R3 perdían la preferencia por casi todos los sabores dulces. Sin embargo, esos ratones conservaron una cierta habilidad para responder a altas concentraciones de azúcares naturales, sugiriendo que cualquiera de las subunidades podía funcionar por sí misma como un receptor dulce de “baja afinidad”. Cuando los científicos produjeron ratones knock-out que carecían de ambos componentes de los receptores dulces, esos animales perdieron toda respuesta a productos químicos de sabor dulce.

Estudios adicionales realizados en células revelaron que la proteína T1R3 sólo responde a altas concentraciones de azúcares naturales, pero no a concentraciones más bajas o a edulcorantes artificiales. “Este descubrimiento podría explicar la razón por la que los edulcorantes artificiales nunca logran el nivel de dulzor de los azúcares naturales”, dijo Zuker. “Los edulcorantes

artificiales sólo activan la combinación de subunidades T1R2+T1R3 del receptor dulce, mientras que los azúcares naturales también activan a T1R3”.

Un enigma sobre el sabor dulce es por qué los seres humanos pueden percibir muchos edulcorantes naturales y artificiales que no pueden percibir los roedores. Estos incluyen las proteínas monelina y taumatina que se encuentran en ciertas frutas y el edulcorante artificial aspartamo, que son intensamente dulces (para los seres humanos).

Para demostrar que las preferencias humanas por lo dulce residen en los receptores, los investigadores generaron ratones con el receptor humano T1R2, cuya secuencia es significativamente diferente de su contraparte en ratón. “Encontramos que a estos ratones con receptores humanos les gustan las mismas moléculas dulces que les gustan a los seres humanos”, dijo Zuker. “Les encantaron las proteínas dulces y el sabor aspartamo”.

“Esto prueba que las diferencias entre las especies son un reflejo de la secuencia de los receptores, y sugiere de forma contundente que nuestras propias preferencias dulces probablemente no sean simplemente una cuestión de diferencias culturales, como algunos han sostenido, sino que están codificadas genéticamente”. Por ejemplo, diferencias genéticas leves en proteínas receptoras “podían explicar el motivo por el que una persona necesita cinco cucharas de azúcar en su café y otras necesidades sólo dos -porque los receptores dulces de la primera persona necesitan más azúcar para conseguir el mismo estímulo-”.

Para demostrar de forma concluyente que las respuestas de las células gustativas mismas es lo que determinan la percepción gustativa, Zhao y sus colegas realizaron un reemplazo genético aún más radical. Introdujeron en las células de percepción del sabor dulce de ratones un receptor para un compuesto opioide sintético y sin ninguna relación.

Cuando se les presentó el compuesto a los ratones, “para nuestro gran placer, estos ratones estaban muy atraídos a este producto químico nuevo”, dijo Zuker. “Pensaban que era dulce, aunque incluso los seres humanos (o hasta los mismos ratones antes de expresar el gen) lo encuentran insípido”.

La habilidad de manipular genéticamente las células gustativas de esta forma les da a los investigadores un acceso importante a los centros gustativos del cerebro. “Ahora podemos seguir la conectividad desde la lengua hasta el cerebro y comenzar a definir qué células cerebrales son responsables de las respuestas comportamentales a cada una de estas modalidades gustativas”, dijo. Al insertar receptores extraños en las células gustativas, dijo Zuker, los investigadores pueden estar seguros de que están rastreando el comportamiento de sólo ese circuito gustativo y no de otros circuitos que podrían activarse por el mismo receptor -esencialmente “una línea marcada-”.