

23 DE ABRIL DE 2001

Investigadores descubren el gen humano que podría producir el receptor del sabor dulce

Dos grupos de investigación conducidos por investigadores del Instituto Médico Howard Hughes (HHMI) han identificado independientemente un gen humano que codifica para lo que sería un receptor para compuestos dulces. Los investigadores dicen que el descubrimiento del gen, que es expresado por las células gustativas de la lengua, abre una vía de investigación importante que puede ayudar a responder interrogantes fundamentales, como el mecanismo por el cual el cerebro percibe el sabor dulce y por qué moléculas con estructuras químicas dramáticamente distintas tienen sabor dulce. El descubrimiento del candidato para el receptor del sabor dulce se suma a un repertorio de receptores recientemente descubiertos, los que se piensa estarían implicados en la percepción del sabor amargo y del umami.

El descubrimiento del gen candidato para el receptor del sabor dulce, llamado *Tlr3*, fue divulgado en un artículo publicado en el número de mayo de 2001 de la revista *Nature Neuroscience* por la investigadora del HHMI, Linda Buck y sus colegas en la Facultad de Medicina de Harvard; y en un artículo publicado en el número de mayo de 2001 de la revista *Nature Genetics* por el investigador del HHMI, Robert F. Margolskee y sus colegas en la Facultad de Medicina Monte Sinaí de la Universidad de Nueva York.

Los receptores del gusto son proteínas que se encuentran en la superficie de las células de las papilas gustativas y se unen a productos químicos específicos. Cuando el producto químico apropiado activa un receptor gustativo, éste inicia una cascada de eventos moleculares que culminan con la percepción del sabor por parte del cerebro.

El punto de partida de ambos grupos de investigación fue el locus *Sac* del genoma de ratón —una región del cromosoma 4 de ratón que se sabe gobierna la preferencia por sustancias de sabor dulce—.

“Se sabía que el locus *Sac* de ratones era el determinante más importante para distinguir cepas ‘catadoras’ de ratones que preferían soluciones azucaradas de cepas “no catadoras” que no preferían una solución azucarada en lugar de agua”, dijo Margolskee. “Pero no sabíamos si el locus *Sac* era un gen, múltiples genes o un elemento de control génico”.

El grupo de Margolskee se basó en estudios anteriores realizados por Alexander Bachmanov y Gary Beauchamp, del Centro Monell Chemical Senses, que habían restringido la localización del locus *Sac* a una pequeña región del cromosoma ubicada cerca de un marcador conocido. Una vez que el equipo de Margolskee localizó el marcador homólogo en el ADN humano, “juntamos una región de alrededor de un millón de pares de bases de ADN alrededor de ese marcador, usando secuencias humanas terminadas y secuencias humanas de alto rendimiento sin terminar”, dijo Margolskee. De hecho, dado que la secuencia del genoma humano de esa región todavía no había sido terminada, los mismos científicos tuvieron que encajar las piezas, como si se tratara de un rompecabezas, para crear una región de búsqueda organizada.

Dentro de esta secuencia contigua del genoma humano, los investigadores descubrieron numerosos genes. Pero sólo uno de ellos codificó para una proteína que encajaba en su hipótesis de trabajo, que suponía que el producto del gen *Sac* debía ser un componente de transducción de señales tal como un receptor acoplado a proteína-G (GPCR, por sus siglas en inglés).

Buck y sus colegas utilizaron una metodología distinta para buscar un GPCR cerca del locus *Sac*. “Primero determinamos dónde estaba la región que correspondía al locus *Sac* de ratón en los seres humanos y buscamos los genes que codificaban para receptores acoplados a proteína-G en esa región”, dijo Buck. “En la base de datos del genoma humano completo, no encontramos nada, pero en la base de datos del bosquejo de la secuencia, encontramos un segmento de ADN que encajaba en esa región, y que tenía un gen que codificaba para lo que parecía ser un GPCR”. Los estudios de Buck y sus colegas revelaron que el gen estaba relacionado con genes similares previamente identificados, llamados *Tlr1* y *Tlr2*, que habían sido encontrados en las células gustativas pero cuya función en la recepción del sabor era desconocida. *Tlr1* y *Tlr2* habían sido identificados previamente por el investigador del HHMI, Charles Zuker, de la Universidad de California, en San Diego, y Nicholas Ryba de los Institutos Nacionales de la Salud.

Los grupos de Buck y Margolskee llamaron T1r3 al producto potencial del gen para el receptor del sabor dulce, por “miembro 3 de la familia 1 del receptor del sabor”.

“Este receptor sobresalía como fuerte candidato para ser el producto del gen *Sac* y para ser un receptor del sabor dulce, debido a su semejanza con *Tlr1* y *Tlr2*”, dijo Margolskee. Además, la proteína T1r3 tiene un gran lazo extracelular que sobresale de la membrana celular, tal cual sería requerido para un receptor que habría evolucionado para unir las grandes moléculas dulces de carbohidratos, dijo Margolskee. Notablemente, los estudios de la expresión de *Tlr3* que ambos grupos realizaron confirmaron que el gen era expresado selectivamente en las membranas de las células gustativas y no en otras células en la lengua ni en otra parte en el cuerpo.

“Esta proteína está físicamente en las células gustativas que es donde debería estar si fuera la proteína Sac”, dijo Margolskee. “Y dentro de las células gustativas, se encuentra en la membrana apical, que es donde un receptor del sabor dulce debería estar”.

Ambos equipos de científicos habían predicho que el gen *T1r3* presentaría diferentes secuencias entre los ratones catadores que preferían el sabor dulce y los ratones no catadores a los que el sabor dulce les era indiferente. Y, en efecto, encontraron tales diferencias entre las secuencias de los genes de las cepas, lo que comprobaba la función del gen en la percepción del sabor dulce. En un modelo molecular de la estructura de *T1r3*, Margolskee y sus colegas identificaron una secuencia específica de aminoácidos en la proteína T1r3 del no catador, la que se predice agrega un nuevo grupo carbohidrato en una porción del receptor que sería crítica para su función.

En un descubrimiento que sugería cómo moléculas muy diferentes podrían activar la sensación dulce, Buck y sus colegas encontraron que la mayoría de las células de las papilas gustativas de ratón que expresaban *T1r3* también expresaban *T1r2*.

“Encontramos a la coexpresión de estos dos genes extremadamente intrigante”, dijo Buck. “Implica que células gustativas individuales probablemente reconozcan al menos dos sabores. Puede que funcionen independientemente como receptores gustativos; o las proteínas receptoras pueden interactuar formando varias combinaciones que posibilitan el reconocimiento de distintos edulcorantes”.

Buck y Margolskee—cuyos laboratorios se encuentra explorando la función molecular del candidato para el receptor del sabor dulce—enfatan que tal trabajo podría tener beneficios clínicos importantes.

“Un gran porcentaje de personas en los Estados Unidos y en otros países occidentales tiene exceso de peso. Y los edulcorantes artificiales usados en la actualidad para tratar de controlar el peso no son buenos imitadores del sabor dulce natural”, dijo Margolskee. “Hasta ahora, el desarrollo de esos edulcorantes ha sido azaroso; pero si entendiéramos el receptor del sabor dulce y su mecanismo de unión, podríamos diseñar una molécula de edulcorante que encajaría perfectamente y sería un millón de veces más potente que el azúcar, y al mismo tendría el mismo dulzor que el azúcar natural”.

“Además, la pérdida del sentido del gusto es un problema importante en la calidad de vida de los ancianos, y puede contribuir a la desnutrición”, dijo Margolskee. “Si se pudiera realzar la actividad de los receptores gustativos, como los del azúcar y los aminoácidos, se podría ayudar a pacientes con problemas nutricionales”.

Buck enfatizó que la identificación del receptor del sabor dulce ofrece una vía importante para explorar cómo el cerebro procesa la información del gusto. “Si se tienen genes que codifican para receptores que distinguen sabores particulares tales como el dulce del amargo, se pueden utilizar esos genes

como herramientas para visualizar lo que sucede dentro del cerebro. Por ejemplo, ¿hay un lugar dulce en el cerebro, un lugar amargo o un lugar agrio?” Además, los investigadores podrían explorar si los sentidos del olfato y del gusto—que por mucho tiempo se ha sabido funcionan conjuntamente—comparten circuitos neuronales.