



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Γενετικοί παράγοντες που επηρεάζουν την αντίληψη του γλυκού

Μονεμβασίτου Λετίσια-Λυδία

Αθήνα, 2019

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Επιβλέπων Καθηγητής

**Παπανικολάου Γεώργιος, Λέκτορας Παθοφυσιολογίας και Γενετικής του
Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο
Πανεπιστήμιο**

Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή

Παπανικολάου Γεώργιος

**Λέκτορας Παθοφυσιολογίας και Γενετικής του Ανθρώπου, Τμήμα Επιστήμης
Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Δεδούσης Γεώργιος

**Καθηγητής Κυτταρικής και Μοριακής Βιολογίας του Ανθρώπου, Τμήμα
Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Μπόσκου Γεώργιος

**Επίκουρος Καθηγητής Οργάνωσης και Διαχείρισης Μονάδων Διατροφής,
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας- Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο**

Η Μονεμβασίτου Λετίσια-Λυδία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1) Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.**
- 2) Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.**

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Παπανικολάου Γεώργιο, όπου χωρίς την καθοδήγησή του, την υπομονή και υποστήριξή του, δεν θα ήταν δυνατή η υλοποίηση της παρούσας μεταπτυχιακής διατριβής.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω την υποψήφια διδάκτορα του τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, Νάνα Καλαφάτη για την άμεση ανταπόκριση και βοήθειά της με τις γενετικές αναλύσεις και στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων της εργασίας αυτής.

Τέλος, δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τους κοντινούς μου ανθρώπους για την στήριξή τους και την υπομονή τους, σε όλο το διάστημα της διεκπεραίωσης αυτής της διατριβής.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Περίληψη.....	6
Abstract.....	8
Μέρος Α' Θεωρία	
Εισαγωγή.....	11
<u>Κεφ.1 Η Ανατομία και φυσιολογία της Γεύσης.....</u>	<u>13</u>
1.1 Γλώσσα και γευστικοί κάλυκες.....	13
1.2 Τα γευστικά κύτταρα.....	15
1.3 Μετάδοση της γευστικής πληροφορίας	17
<u>Κεφ.2 Γευστικοί υποδοχείς του Γλυκού.....</u>	<u>19</u>
2.1 Υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης.....	19
2.2 Η ανακάλυψη των υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης.....	20
2.3 Η δομή των T1Rs υποδοχέων.....	21
2.4 Αλληλεπιδράσεις των γλυκαντικών ουσιών με τους T1R υποδοχείς.....	22
2.5 Οι θέσεις δέσμευσης του υποδοχέα T1R2-T1R3.....	24
2.6 Μεταγωγή σήματος των T1Rs.....	25
2.7 Ο ρόλος της εξωστοματικής έκφρασης των T1R υποδοχέων	27
2.8 Ουσίες που ρυθμίζουν τη λειτουργία των υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης.....	30
2.8.1. Λεπτίνη.....	30
2.8.2. Ενδοκανναβινοειδή.....	31
2.8.3. Αγγειοτενσίνη II.....	32
2.9 Ουσίες που ενισχύουν την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης.....	32
2.10 Ενώσεις που αναστέλλουν την απόκριση των υποδοχέων στις γλυκαντικές ουσίες.....	33
<u>Κεφ. 3 Γενετικοί Παράγοντες που επηρεάζουν την αντίληψη του γλυκού.....</u>	<u>34</u>
3.1 Η Γενετική ποικιλομορφία επηρεάζει την ευαισθησία έναντι της γλυκιάς γεύσης.....	34
3.1.1. Πολυμορφισμοί των TAS1R γονιδίων.....	34
3.1.2. Πολυμορφισμός του GNAT3.....	37
3.1.3. Πολυμορφισμοί των γονιδίων της λεπτίνης και του υποδοχέα της.....	37
3.1.4. Πολυμορφισμός του GLUT 2 γονιδίου.....	38
3.2 Άλλοι παράγοντες που τροποποιούν την αντίληψη του γλυκού.....	38
3.2.1. Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η έκφραση της γλυκιάς γεύσης.....	38

3.2.2. Η επίδραση της όσφρησης στην γλυκιά γεύση.....	39
3.2.3. Ηλικία.....	40
3.2.4. Συναισθηματική κατάσταση.....	41
3.2.5. Κάπνισμα.....	41
3.2.6. Φύλο.....	41
3.2.7. Ήχος.....	42
3.2.8. Θερμοκρασία.....	42
Κεφ.4 Επίδραση των Γενετικών Παραγόντων στην Διατροφική Συμπεριφορά..	42
4.1 Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην ημερήσια πρόσληψη.....	43
4.2 Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην διατροφική συμπεριφορά.....	43
4.3 Αισθητήριες Αλληλεπιδράσεις μεταξύ γλυκών και πικρών ουσιών.....	45
4.4 Αντίληψη της γλυκιάς γεύσης και διατροφική πρόσληψη.....	46
4.5 Γενετικές και κληρονομικές επιδράσεις της γλυκιάς γεύσης.....	47
4.6 Η ορμόνη FGF21 και διατροφική πρόσληψη και προτίμηση του γλυκού.....	48
Μέρος Β' Πειραματικό	
Κεφ.5 Σκοπός.....	50
Κεφ.6 Μεθοδολογία.....	50
6.1 Πληθυσμός της μελέτης.....	50
Βιοηθική.....	50
6.2 Δεδομένα της μελέτης.....	51
Ανθρωπομετρικά.....	51
Χαρακτηριστικά.....	51
Εργαστηριακά Δεδομένα.....	51
Γενετικά Δεδομένα.....	51
Γενετικοί Πολυμορφισμοί.....	51
Διατροφική Αξιολόγηση.....	52
Αξιολόγηση Κατάστασης Καπνίσματος.....	53
6.3 Στατιστική ανάλυση.....	53
Κεφ.7 Αποτελέσματα.....	54
Κεφ.8 Συζήτηση.....	61
Κεφ.9 Συμπεράσματα.....	64
Βιβλιογραφία.....	66

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η επιλογή των τροφίμων και η διατροφική πρόσληψη επηρεάζεται από την αντίληψη της γεύσης. Η προτίμηση για την γλυκιά γεύση είναι έμφυτη στον άνθρωπο από την στιγμή της γέννησης. Η πρόσληψη γλυκών τροφίμων και η αρέσκεια στην γλυκιά γεύση μεταβάλλεται με την ηλικία και διαφέρει από άτομο σε άτομο. Δεδομένα από πλήθος ερευνών υποδεικνύουν πως η αντίληψη της γλυκιάς γεύσης επηρεάζεται από περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση τυχόν συσχέτισης πολυμορφισμών που σχετίζονται βιβλιογραφικά με μεταβολές στην αντίληψη της γλυκιάς γεύσης με την διατροφική συμπεριφορά των εθελοντών που συμμετείχαν στην μελέτη Θησέας.

Μεθοδολογία: Μελετήθηκαν τα δεδομένα 603 εθελοντών που συμμετείχαν στην μελέτη Θησέας και διέθεταν στοιχεία διατροφικής αξιολόγησης. Επιπλέον εξετάστηκαν δημογραφικά, ανθρωπομετρικά και γενετικά δεδομένα. Η διατροφική αξιολόγηση έγινε με τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων. Μελετήθηκαν οι διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων που σχετίζονταν με την κατανάλωση γλυκών τροφίμων όπως οι υδατάνθρακες, τα ολικά σάκχαρα, η σουκρόζη, τα φρούτα, τα αφεψήματα με ζάχαρη και τα γλυκά. Για την ανάλυση και επεξεργασία των γενετικών δεδομένων, χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα PLINK 1.07. Για την συσχέτιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των πολυμορφισμών και των διατροφικών μεταβλητών, εφαρμόσαμε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με την χρήση του προσθετικού γενετικού μοντέλου ανάλυσης (Additive Genetic Model), ελέγχοντας παράλληλα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.

Αποτελέσματα: Συνολικά εξετάστηκαν 14 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί. Από το σύνολο των πολυμορφισμών που μελετήθηκαν, ο πολυμορφισμός rs10230573 του γονιδίου GNAT3 βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την κατανάλωση γλυκών ($p=0.00942$). Αυτή η σχέση χάνεται μετά από διόρθωση για πολλαπλές συσχετίσεις με την μέθοδο Bonferroni σε $p=0.05/14=0.0036$.

Συμπεράσματα: Τα αποτελέσματα από τους ελέγχους των συσχετίσεων δεν έδειξαν κάποια στατιστική σημαντικότητα. Περαιτέρω έρευνες χρειάζονται για να υποστηριχθεί η συσχέτιση της αντίληψης του γλυκού με γενετικούς παράγοντες. Μια καλύτερη κατανόηση της αντίληψης της γλυκιάς γεύσης σε σχέση με την διατροφική κατανάλωση των γλυκών, θα μπορούσε να συμβάλει στον σχεδιασμό στρατηγικών που θα βελτιώσουν την ποιότητα της διαίτας και κατά συνέπεια την υγεία της σύγχρονης κοινωνίας.

Λέξεις-κλειδιά: γενετικοί, πολυμορφισμοί, αντίληψη, γλυκιά, γεύση

ABSTRACT

Introduction: Food selection and nutritional intake are influenced by taste perception. Sweet taste preference is an innate characteristic. Sweet food intake and liking, changes with age and varies among individuals. Data from previous studies suggests that sweet taste perception can be influenced by environmental and genetic factors.

Objective: The aim of this study is to investigate any correlations with polymorphisms that were found in the literature related to sweet taste perception and dietary behavior of the volunteers who participated in the THISEAS study.

Methods: We examined a data of 603 volunteers, who participated in the THISEAS study and had nutritional evaluations. They were further examined demographically, anthropometrically and genetically. Dietary measurements included food frequency questionnaires. Dietary habits that were studied were related to sweet intake, like carbohydrates, total sugars, sucrose, fruit, sugar beverages and sweets. For the analysis and processing of genetic data, we used PLINK 1.07. In order to correlate the interaction between polymorphisms and nutritional variables, we applied multiple linear regression models using the Additive Genetic Model, while adjusting for potential confounding factors.

Results: In total 14 mononucleotide polymorphisms were tested. From the set of polymorphisms studied, the polymorphism rs10230573 of the GNAT3 gene was found to have statistically significant correlation with the consumption of sweets ($p = 0.00942$). This relationship does not exist after Bonferroni correction for multiple associations at $p = 0.05 / 14 = 0.0036$.

Conclusion: Our results from our associations did not show any statistical significance. Further research is needed to support the association of sweet perception with genetic factors. A better understanding of the relationship between sweet taste perception and dietary intake of sweets could help us design strategies that will improve the quality of diet and hence our health.

Keywords: genetics, polymorphisms, perception, sweet, taste

Μέρος Α' Θεωρία

Εισαγωγή

Ο άνθρωπος όπως και οι περισσότεροι ζωντανοί οργανισμοί αντιλαμβάνεται το εξωτερικό περιβάλλον μέσω των αισθήσεων. Τα αισθητήρια συστήματα λαμβάνουν ερεθίσματα από το περιβάλλον και μέσω νευρικών διαδικασιών που γίνονται στον εγκέφαλο τα μετατρέπουν σε συνειδητά αποτελέσματα. Οι αισθήσεις χωρίζονται σε ειδικές και γενικές, ανάλογα με το αν μπορούν να γίνουν αντιληπτές από ένα μόνο όργανο του σώματος ή περισσότερα. Αν και έχουν διατυπωθεί διάφορες απόψεις από τους επιστήμονες, ως προς τον αριθμό των αισθήσεων που αναπτύσσει ο άνθρωπος, οι βασικές αισθήσεις που αναγνωρίζονται είναι πέντε. Ο όραση, η αφή, η γεύση, η ακοή και η όσφρηση. Πρώτος ο Αριστοτέλης το 350πΧ περιέγραψε τις βασικές αισθήσεις ως "παραδοσιακές αισθήσεις" [1, 2].

Η γεύση, είναι μια σημαντική αίσθηση για όλα τα σπονδυλωτά. Για για αρκετά χρόνια υπήρχε η αντίληψη ότι ο άνθρωπος αναγνωρίζει τέσσερις βασικές γεύσεις, το γλυκό, το πικρό, το ξινό και το αλμυρό. Νεότερες έρευνες αναγνωρίζουν μια ακόμη βασική γεύση το ουμάμι (umami), συνθέτοντας έτσι τη θεωρία περί πέντε βασικών γεύσεων.

Στα Ιαπωνικά ουμάμι σημαίνει ευχάριστη, νόστιμη γεύση. Η γεύση ουμάμι προτάθηκε για πρώτη φορά το 1908 από τον Kikunae Ikeda και είχε σχέση με τροφές που ήταν πλούσιες σε γλουταμινικό οξύ. Ο Ikeda παρατήρησε ότι ορισμένες τροφές όπως οι ντομάτες, το κρέας και τα σπαράγγια είχαν μια περίεργη και λεπτή γεύση. Πέρασε σχεδόν ένας αιώνας για να αναγνωριστεί και επίσημα το 2000 το ουμάμι ως η πέμπτη γεύση, η οποία εκφράζει τη νοστιμιά και τη γευστική πληρότητα [3, 4, 5].

Τα τελευταία χρόνια οι επιστήμονες αναφέρουν το λιπαρό ως μια έκτη πιθανή γεύση. Όλο και περισσότερες έρευνες που σχετίζονται με τη διατροφή, υποστηρίζουν ότι το λιπαρό θα μπορούσε να αποτελέσει μια νέα βασική γεύση. Έχει παρατηρηθεί, ότι παχύσαρκα άτομα δείχνουν προτίμηση προς την κατανάλωση λιπαρών τροφών ακόμα και κατά τη διάρκεια δίαιτας. Η ιδέα της λιπαρής γεύσης δεν είναι καινούργια, καθώς είχε αναφερθεί για πρώτη φορά από τον Αριστοτέλη και στη συνέχεια από μεταγενέστερους επιστήμονες [1, 2, 6].

Πολλοί επιστήμονες θεωρούν ακόμα και τη θεωρία των πέντε γεύσεων ξεπερασμένη καθώς υποστηρίζουν ότι υπάρχουν τουλάχιστον είκοσι γεύσεις που μπορεί να αναγνωρίσει ο

άνθρωπος, όπως το λιπαρό που αναφέρθηκε προηγουμένως, η γεύση του μετάλλου, του ασβεστίου και της θερμότητας.

Η γεύση μεταφέρει σημαντικές πληροφορίες από τη στοματική κοιλότητα στον εγκέφαλο και ρυθμίζει τη διαδικασία της κατάποσης. Παράλληλα η γεύση μπορεί να διεγείρει αντανακλαστικά την απόρριψη της τροφής. Επιπλέον βοηθάει τους οργανισμούς στη σωστή επιλογή τροφής και τους προστατεύει από τροφές που θα έθεταν σε κίνδυνο τη ζωή τους [1].

Τροφές πλούσιες σε οξέα ή άλατα έχουν αντίστοιχα ξινή ή αλμυρή γεύση. Το πικρό και το ξινό χαρακτηρίζονται ως δυσάρεστες γεύσεις καθώς αποτρέπουν τον άνθρωπο από τη κατανάλωση τροφών που περιέχουν βλαβερές ουσίες. Πολλές χαλασμένες και μουχλιασμένες τροφές έχουν ξινή γεύση. Ο πρωτεύον ρόλος της πικρής γεύσης είναι η προστασία από βλαβερές ουσίες. Πολλές δηλητηριώδεις ουσίες έχουν πικρή γεύση, γι' αυτό και οι υποδοχείς που αναγνωρίζουν την πικρή γεύση στο στόμα είναι περισσότερες σε σχέση με τις υπόλοιπες γεύσεις [7a].

Η γλυκιά γεύση δημιουργείται από τρόφιμα που είναι πλούσια σε σάκχαρα, παράγωγα σακχάρων, τεχνητές γλυκαντικές ουσίες και D-, L- αμινοξέα. Τα σάκχαρα δίνουν στον οργανισμό την ενέργεια που χρειάζεται για τις καθημερινές του δραστηριότητες. Για το λόγο αυτό, οι άνθρωποι εμφανίζουν γενετική προδιάθεση για την κατανάλωση τέτοιων τροφών. Η γεύση ουμάμι προκαλείται από τρόφιμα που περιέχουν γλουταμινικό οξύ. Το ουμάμι και το γλυκό χαρακτηρίζονται ως ευχάριστες γεύσεις καθώς προωθούν την κατανάλωση τροφών πλούσιων σε θρεπτικά συστατικά [7a].

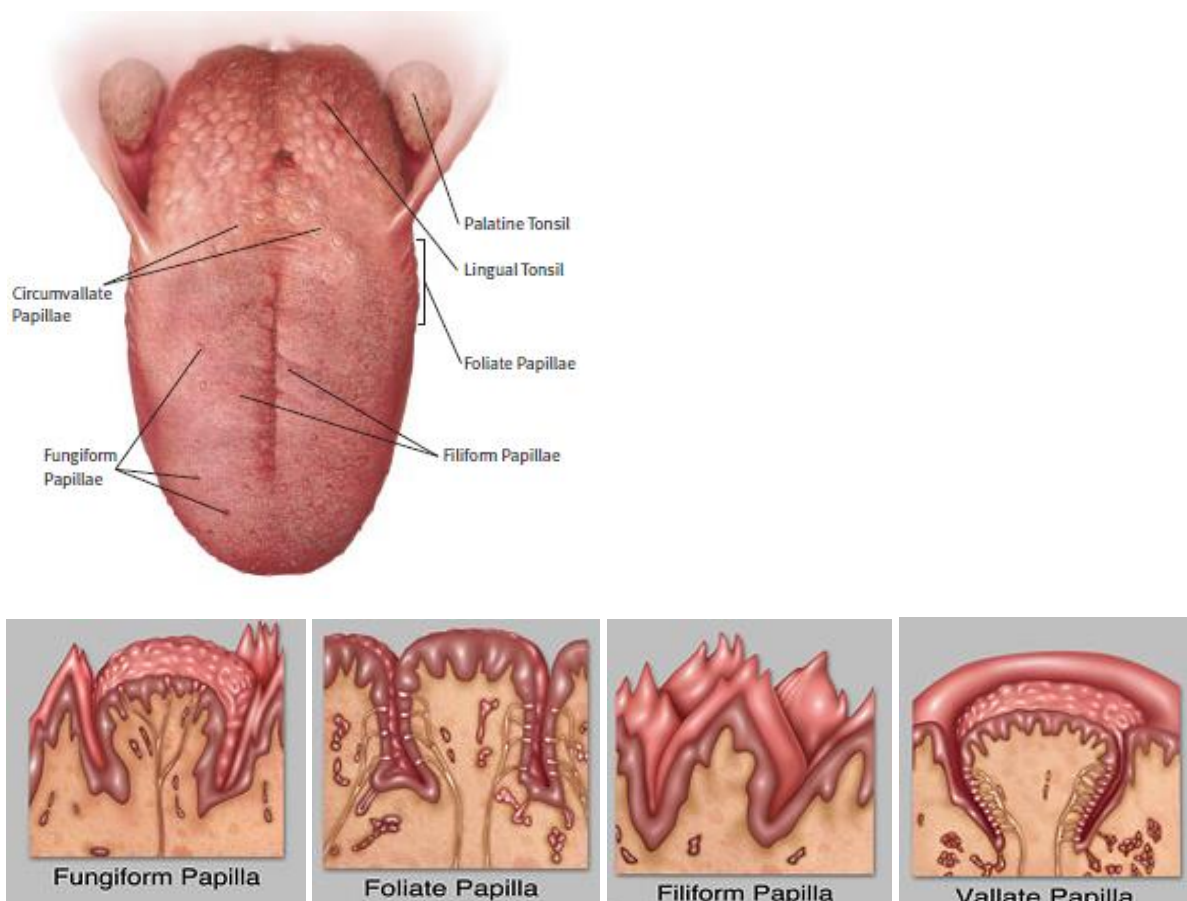
Όλα ξεκινούν πριν από την γέννησή μας. Το αμνιακό υγρό και η πρώτη τροφή του μωρού, περιέχει γλυκόζη, φρουκτόζη, λιπαρά οξέα και αμινοξέα. Τα νεογέννητα γεννιούνται προτιμώντας την γλυκιά γεύση του μητρικού γάλακτος, από οποιοδήποτε άλλο γάλα. Έχουν παρατηρηθεί αντιδράσεις στα μωρά όπου γλείφουν τα χείλη τους και χαμογελάνε όταν γεύονται κάτι γλυκό και σουφρώνουν τα φρύδια και χτυπάνε τα χέρια σε απάντηση μιας πικρής ή ξινής γεύσης. Η προτίμηση για γλυκιές ουσίες είναι έμφυτη. Η μητέρα μπορεί να επηρεάσει την γεύση του μωρού της σε κάποιο βαθμό, από την διατροφή της κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης της [7b].

1. Τα Αισθητήρια Όργανα της Γεύσης

1.1 Γλώσσα και γευστικοί κάλυκες

Το κύριο όργανο της γεύσης είναι η γλώσσα, η οποία περιέχει τα αισθητήρια όργανα της γεύσης. Η γλώσσα είναι ένα μυώδες όργανο στην επιφάνεια του οποίου απαντώνται προεκβολές του βλεννογόνου, οι θηλές. Οι θηλές είναι μικροσκοπικές προεξοχές, ορατές με γυμνό μάτι που δίνουν στη γλώσσα τη βελούδινη υφή της. Ανάλογα με το σχήμα τους χωρίζονται σε τέσσερις κατηγορίες, τις τριχοειδείς, τις μυκητοειδείς, τις περιχαρακωμένες και τις φυλλοειδείς θηλές [8, 9, 10].

Οι τριχοειδείς θηλές (filiform papillae) διατάσσονται σε παράλληλες σειρές και καλύπτουν τα 2/3 της επιφάνειας της γλώσσας. Στη δομή τους διακρίνεται το σώμα των θηλών, το οποίο έχει διάμετρο 420μm και η εμφάνισή του παραπέμπει σε κρατήρα [8, 10, 11].



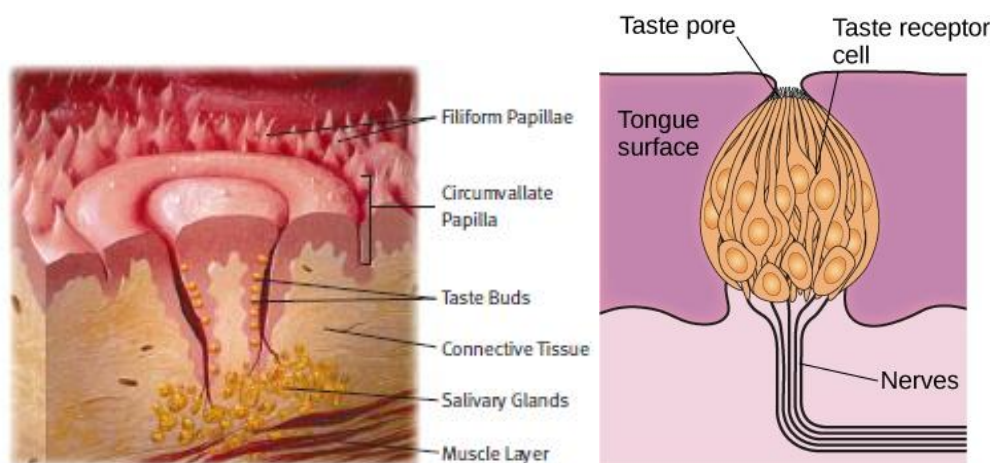
Εικόνα 1: τα διάφορα είδη θηλών και η θέση τους στην επιφάνεια της γλώσσας

Οι μυκητοειδείς θηλές (fungiform papillae), έχουν σχήμα μανιταριού και είναι μικρότερες σε μέγεθος καθώς η διάμετρός τους είναι μόλις 0,5mm. Είναι οι λιγότερες σε αριθμό, στην επιφάνεια της γλώσσας καθώς βρίσκονται σε ποσοστό 24%. Βρίσκονται στην άκρη της γλώσσας και διακρίνονται ως ροζ μικρές κουκίδες οι οποίες γίνονται ιδιαίτερα ορατές μετά την κατανάλωση γάλακτος ή τροφών που περιέχουν χρωστικές ουσίες [11, 12].

Η τρίτη κατηγορία θηλέων είναι οι περιχαρακωμένες (circumvallate papillae), οι οποίες αποτελούν το 48% του συνολικού αριθμού θηλών. Περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1766 από τον Haller. Είναι οι μεγαλύτερες σε μέγεθος, μοιάζουν με βραχείς κυλίνδρους με διάμετρο 2-8mm και βρίσκονται στο πίσω μέρος της γλώσσας [12].

Το 28% των θηλών είναι οι ονομαζόμενες φυλλοειδείς θηλές (foliate papillae), οι οποίες βρίσκονται στο πλαϊνό μέρος της γλώσσας και μοιάζουν με επιμήκεις αύλακες. Η πρώτη αναφορά στις φυλλοειδείς θηλές έγινε το 1754 από τον Albinus [12].

Οι θηλές περιέχουν τους γευστικούς κάλυκες (taste buds). Η πρώτη αναφορά που έγινε για τους γευστικούς κάλυκες ως όργανα της γεύσης ήταν στις αρχές του 19^{ου} αιώνα από τον Sommering. Οι περισσότεροι γευστικοί κάλυκες απαντώνται στις φυλλοειδείς θηλές, ενώ οι τριχοειδείς δε περιέχουν γευστικούς κάλυκες. Εκτός από τη γλώσσα γευστικοί κάλυκες βρίσκονται επίσης στον επιθήλιο του ουρανίσκου, στο λάρυγγα και στον οισοφάγο. Η γλώσσα ενός ενήλικα έχει από 3000 έως 10000 γευστικούς κάλυκες. Μετά την ηλικία των 45 ετών ο αριθμός τους μειώνεται, ενώ τα παιδιά έχουν περισσότερους γευστικούς κάλυκες από έναν ενήλικα [8, 12, 13, 14, 15].

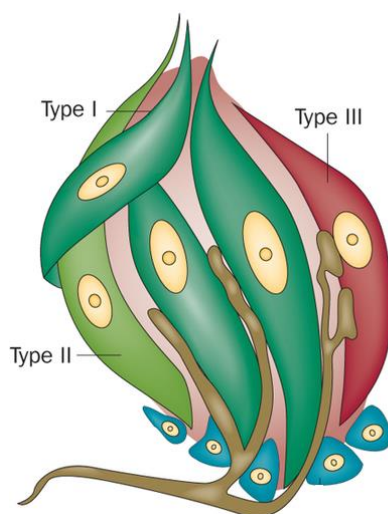


Εικόνα 2: αριστερά φαίνονται οι γευστικοί κάλυκες σε μια φυλλοειδή θηλή και δεξιά η ανατομία ενός γευστικού κάλυκα

Ο γευστικός κάλυκας έχει σχήμα κρεμμυδιού με διάμετρο 0,03mm και μήκος 0,06mm περίπου. Αποτελείται από 50 τροποποιημένα επιθηλιακά κύτταρα τα οποία χωρίζονται στα κύτταρα υποστήριξης και στα γευστικά κύτταρα. Σε κάθε γευστικό κάλυκα, έχουν αναγνωριστεί τέσσερα διαφορετικά είδη κυττάρων. Τα κύτταρα τύπου I, II, III και IV ή βασικά κύτταρα. Ο διαχωρισμός έγινε το 1973 από τον Muray παρατηρώντας τα κύτταρα των γευστικών καλύκων των φυλλοειδών θηλών σε κουνέλια. Τα κύτταρα διαχωρίστηκαν βάσει των διαφορετικών λειτουργιών που εκτελούν καθώς και της διαφορετικής δομής που εμφανίζουν [8, 16, 17].

1.2 Τα γευστικά κύτταρα

Τα κύτταρα τύπου I, είναι τα πιο πολυάριθμα στο γευστικό κάλυκα. Είναι μακρόστενα με σκούρο χρώμα και εκτείνονται από την επιφάνεια έως το κατώτερο μέρος του γευστικού κάλυκα. Εμφανίζουν εκτεταμένο κυτταρόπλασμα με αποτέλεσμα να απλώνονται και να περικυκλώνουν τα υπόλοιπα κύτταρα. Τα κύτταρα τύπου I πιθανώς να εμπλέκονται στην πρόσληψη του γλουταμινικού οξέος καθώς εκφράζουν τον GLAST φορέα του γλουταμινικού. Επιπλέον προάγουν την υδρόλυση του εξωκυττάριου ATP καθώς εκφράζουν την πρωτεΐνη πλάσματος NTPD-2. Το ATP και το γλουταμινικό οξύ μπορούν να λειτουργήσουν ως νευροδιαβιβαστές στους γευστικούς κάλυκες. Έτσι, τα κύτταρα τύπου I φαίνεται να συμβάλλουν στην ολοκλήρωση της μεταβίβασης των συνάψεων. Τα κύτταρα τύπου I εκφράζουν επίσης τον ROMK, έναν δίαυλο ιόντων K^+ , διατηρώντας έτσι την ομοιόσταση καλίου στους γευστικούς κάλυκες [14, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23].



Εικόνα 3: τα είδη κυττάρων από τα οποία αποτελείται ο γευστικός κάλυκας

Τα κύτταρα τύπου II συνιστούν το 30% του συνολικού αριθμού των κυττάρων του γευστικού κάλυκα. Είναι ανοιχτόχρωμα και αποτελούνται από μεγάλο και στρογγυλό πυρήνα. Όπως τα κύτταρα τύπου I απαντώνται και αυτά σε όλη την επιφάνεια του γευστικού κάλυκα. Εξαιτίας των υποδοχέων του βρίσκονται ενσωματωμένοι στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων, τα κύτταρα τύπου II ονομάστηκαν και κύτταρα υποδοχείς. Τα κύτταρα τύπου II διεγείρονται άμεσα αναγνωρίζοντας τα μόρια τριών γεύσεων της γλυκιάς, της ουμάμι και της πικρής γεύσης. Αντίθετα, δε παρατηρείται άμεση διέγερσή τους για τις γεύσεις ξινό και αλμυρό. Κάθε κύτταρο τύπου II εκφράζει υποδοχείς που είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες (GPCRs) και ο κάθε υποδοχέας αντιστοιχεί σε μια συγκεκριμένη γευστική ποιότητα. Η κατανομή των υποδοχέων κάθε γεύσης δε γίνεται αποκλειστικά σε μια περιοχή της γλώσσας. Ωστόσο, η πλειοψηφία κάθε οικογένειας υποδοχέων απαντάται σε συγκεκριμένη περιοχή της γλώσσας, ενώ μικρότερος αριθμός υποδοχέων βρίσκεται διάσπαρτος σε ολόκληρη την επιφάνειά της. Έτσι στο πίσω μέρος της γλώσσας είναι πιο έντονο το αίσθημα του πικρού ενώ στο μπροστινό μέρος είναι πιο έντονη η γλυκιά γεύση. Το αλμυρό και το ξινό γίνονται αντιληπτά, κυρίως στο πλαϊνό μέρος της γλώσσας [14, 16, 24, 25, 26, 27].

Οι υποδοχείς της γεύσης δε βρίσκονται μόνο στη στοματική κοιλότητα, αλλά υπάρχουν και σε άλλα μέρη του σώματος, όπως στο έντερο, στο πάγκρεας και στη μύτη. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν διαφορετικό ρόλο από αυτούς που βρίσκονται στη γλώσσα, καθώς δεν αναγνωρίζουν τη γεύση. Οι υποδοχείς του πικρού στο έντερο, για παράδειγμα, αναγνωρίζουν τις τοξικές ουσίες και προστατεύουν τον οργανισμό από δηλητηρίαση ωθώντας τον να τις αποβάλει (διάρροια, εμετός).

Τα κύτταρα τύπου III είναι τα λιγότερα σε αριθμό σε ένα γευστικό κάλυκα. Έχουν την ίδια μορφολογία με τα κύτταρα τύπου II και περιέχουν σκουρόχρωμα κυστίδια στο κατώτερο μέρος του κάλυκα. Όπως έχει φανεί από τις διάφορες μελέτες τα κύτταρα τύπου III εκφράζουν πρωτεΐνες οι οποίες σχετίζονται με τη σύναψη των νευρώνων, ένζυμα που συνδέονται με την παραγωγή νευροδιαβιβαστών και τασεοελεγχόμενους διαύλους ιόντων Ca^{+2} που σχετίζονται με την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Για το λόγο αυτό ονομάστηκαν και προ-συναπτικά (presynaptic) κύτταρα. Τα προ-συναπτικά κύτταρα σε αντίθεση με τους υποδοχείς ενεργοποιούνται από εσωτερικά μηνύματα και έτσι διεγείρονται και για τις πέντε γεύσεις, χωρίς να εμφανίζουν εξειδίκευση [14, 26, 27, 28, 29, 30, 31].

Τέλος τα κύτταρα τύπου IV είναι σφαιρικά ή ωοειδή, βρίσκονται μόνο στη βάση του γευστικού κάλυκα γι' αυτό και ονομάζονται βασικά κύτταρα. Όλα τα κύτταρα εμφανίζουν

την ίδια μακρόστενη διαμόρφωση (fingerlike) και στο ανώτερο μέρος του γευστικού κάλυκα σχηματίζουν τον γευστικό πόρο [16, 26].

Ο γευστικός πόρος αποτελεί το πρώτο σημείο επαφής του γευστικού ερεθίσματος και του υποδοχέα. Στο κατώτερο μέρος του γευστικού κάλυκα βρίσκονται οι νευρικές ίνες, οι οποίες διακλαδίζονται στο εσωτερικό του. Έχουν μήκος περίπου 1-6μm. Οι 50 περίπου νευρικές ίνες που εισέρχονται στο γευστικό κάλυκα γίνονται 200 μέσω των διακλαδώσεων. Οι νευρικές ίνες δεν έρχονται σε επαφή με τα κύτταρα, αλλά επικοινωνούν μέσω διαβιβαστών [16].

1.3 Μετάδοση της γευστικής πληροφορίας

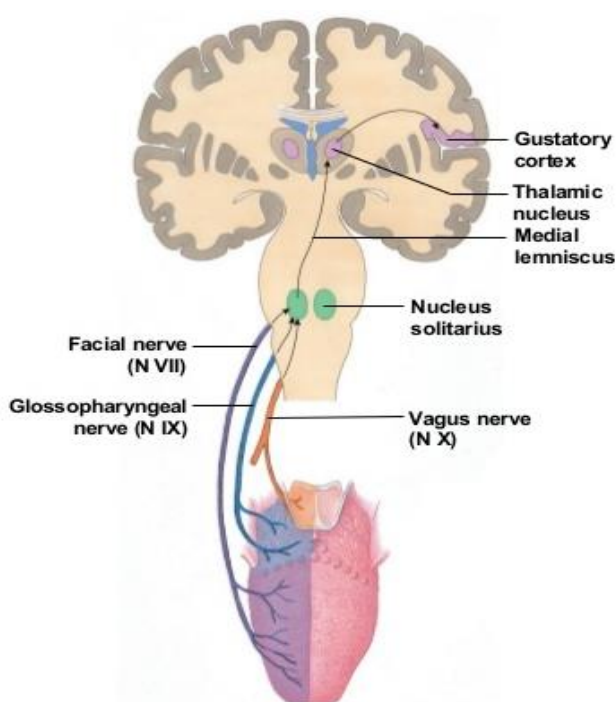
Η γεύση χαρακτηρίζεται ως χημική αίσθηση, καθώς για να γίνει αντιληπτή η γευστική ουσία απαιτείται η ενεργοποίηση διαδοχικών χημικών διεργασιών. Σημαντικό ρόλο στην αντίληψη της γεύσης έχει το σάλιο. Το σάλιο παρέχει το κατάλληλο υδατικό περιβάλλον για τα μόρια που προκαλούν το αρχικό ερέθισμα των γεύσεων. Οι χημικές ουσίες από τα τρόφιμα διαλύονται στο σάλιο και στη συνέχεια μεταφέρονται με τη βοήθειά του στα γευστικά κύτταρα όπου έρχονται σε επαφή με το γευστικό πόρο. Κάθε συστατικό του σάλιου βοηθάει στη διάλυση διαφορετικών μορίων. Για παράδειγμα οι πρωτεΐνες του σάλιου που είναι πλούσιες σε κατάλοιπα προλίνης μεταφέρουν ουσίες όπως την κινίνη, ενεργοποιώντας τη γεύση του ξινού [26, 32, 33].

Οι υποδοχείς κάθε γεύσης διεγείρονται από διαφορετικές χημικές ουσίες. Ιόντα μετάλλων, όπως το Na^+ που υπάρχουν σε ανόργανα άλατα διεγείρουν τους υποδοχείς της αλμυρής γεύσης, ενώ ιόντα H^+ που βρίσκονται σε οξέα ενεργοποιούν την ξινή γεύση. Οι υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης ενεργοποιούνται από οργανικές ενώσεις όπως σάκχαρα και γλυκερόλη. Τέλος ενώσεις όπως η νικοτίνη και η καφεΐνη διεγείρουν τους υποδοχείς της πικρής γεύσης.

Οι ουσίες όταν φτάνουν στο γευστικό πόρο, αλληλεπιδρούν είτε με τους γευστικούς υποδοχείς ή με πρωτεΐνες που έχουν το ρόλο διαύλου ιόντων. Οι αλληλεπιδράσεις αυτές επιφέρουν αλλαγή στη συγκέντρωση των ιόντων στα γευστικά κύτταρα. Στο εσωτερικό των γευστικών κυττάρων υπάρχουν αρκετά αρνητικά ιόντα, ενώ στο εξωτερικό μέρος απαντώνται κυρίως θετικά ιόντα. Η αύξηση της συγκέντρωσης των θετικών ιόντων στο εσωτερικό του κυττάρου οδηγεί στην ενεργοποίηση διαφόρων σηματοδοτικών μονοπατιών με αποτέλεσμα, τελικά το κύτταρο να απελευθερώνει νευροδιαβιβαστές, ουσίες οι οποίες επάγουν την

σύνδεση του κυττάρου με τα νεύρα. Οι γευστικές πληροφορίες μέσω των νευρώνων μεταφέρονται στις κατάλληλες περιοχές του εγκεφάλου, ώστε να μας δώσουν το τελικό ερέθισμα [34, 35, 36].

Τα νεύρα τα οποία συμμετέχουν στην μεταφορά της γευστικής πληροφορίας είναι το γλωσσοφαρυγγικό νεύρο (IX), το πνευμονογαστρικό νεύρο (X) και το προσωπικό νεύρο (VII). Το προσωπικό νεύρο περιέχει γευστικές ίνες που νευρώνουν το μπροστινό μέρος του βλεννογόνου της γλώσσας, ενώ οι περιφερικές αποφυάδες μεταφέρουν το σήμα στο γονάτιο γάγγλιο. Κατόπιν οι κεντρικές αποφυάδες καταλήγουν στο πυρήνα της μονήρους δεσμίδας στον προμήκη. Ομοίως το γλωσσοφαρυγγικό και πνευμονογαστρικό νεύρο που συνδέονται με κύτταρα που βρίσκονται στο πίσω μέρος της γλώσσας, στο φάρυγγα και στην επιγλωττίδα μεταφέρουν το χημικό ερέθισμα στο γάγγλιο του νεύρου και στη συνέχεια στο πυρήνα της μονήρους δεσμίδας. Στη συνέχεια οι κεντρικές νευρικές ίνες του πυρήνα της μονήρους δεσμίδας χιάζονται και μέσω των έσω λημνίσκων καταλήγουν στο θάλαμο, στον τρίτο νευρώνα. Εκεί θαλαμοφλοιωδείς ίνες μεταφέρουν το ερέθισμα στο κέντρο της γεύσης (γευστικό φλοιό) και ο εγκέφαλος μεταφράζει το ερέθισμα σε αίσθηση γεύσης [34, 35, 36].



Εικόνα 4: Η πορεία που ακολουθεί το ερέθισμα από τους γευστικούς πόρους της γλώσσας προς τον εγκέφαλο

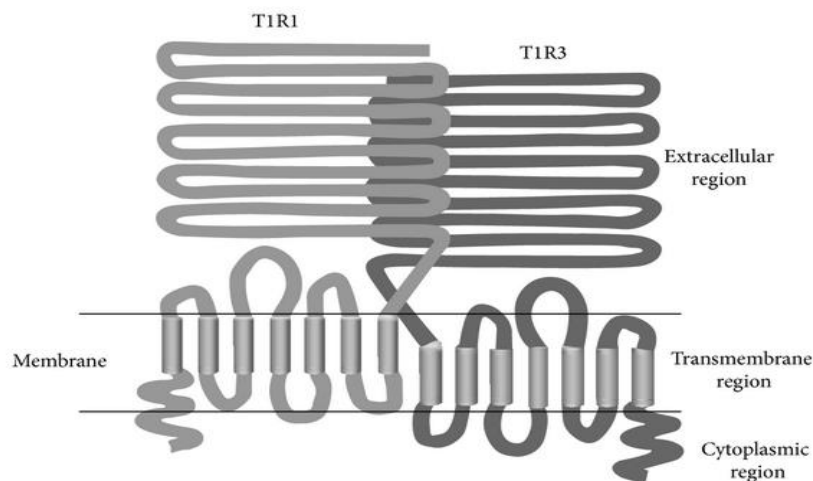
2. Γευστικοί Υποδοχείς του Γλυκού

2.1 Υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης

Δύο είδη υποδοχέων έχουν βρεθεί για τις πέντε βασικές γεύσεις. Το ξινό και το αλμυρό ενεργοποιούν υποδοχείς που λειτουργούν σαν διάυλοι ιόντων. Αντίθετα οι γεύσεις του πικρού, γλυκού και umami ενεργοποιούν υποδοχείς G-πρωτεϊνών (GPCRs, G-protein-coupled receptors). Οι G-πρωτεΐνες, είναι η μεγαλύτερη ομάδα μεμβρανικών υποδοχέων που ρυθμίζει τις περισσότερες ανταποκρίσεις των κυττάρων σε ορμόνες και νευροδιαβιβαστές. Οι GPCRs υποδοχείς εκτός από τις τρεις γεύσεις, είναι υπεύθυνοι και για δύο ακόμα βασικές αισθήσεις του ανθρώπου, την όσφρηση και την όραση [37, 38, 39, 40, 41].

Ανάλογα με τις ομοιότητες που εμφανίζουν στην αλληλουχία των αμινοξέων και στη δομή τους τα μέλη της κατηγορίας των GPCRs υποδοχέων χωρίζονται σε πέντε ομάδες (A-F). Η ομάδα A είναι αυτή που περιλαμβάνει τα περισσότερα μέλη της κατηγορίας. Οι GPCRs είναι διαμεμβρανικοί υποδοχείς που βρίσκονται στην λιπιδική διπλοστοιβάδα των κυττάρων. Αποτελούνται από επτά διαμεμβρανικές α-έλικες. Το αμινο-τελικό άκρο βρίσκεται στον εξωκυττάριο χώρο ενώ το καρβοξυ-τελικό άκρο βρίσκεται στο εσωτερικό του κυττάρου. Τα δύο άκρα ενώνονται μεταξύ τους μέσω εξωκυττάρων και ενδοκυττάρων βρόγχων. Στις τρεις ομάδες υποδοχέων τις A, B και C, ο εξωκυττάριος βρόγχος 2 και η α-έλικα 3 ενώνονται μεταξύ τους με δισουλφιδική γέφυρα [36, 37, 42, 43].

Από τις μελέτες που έχουν γίνει, έχουν ταυτοποιηθεί δύο είδη γευστικών υποδοχέων GPCRs. Ο τύπος 1 (T1R, taste type 1 receptor) που διεγείρεται από τις γεύσεις γλυκό και umami και ο τύπος 2 (T2R) που ενεργοποιείται από ουσίες με πικρή γεύση. Οι υποδοχείς τύπου 1 ανήκουν στην ομάδα C των G-πρωτεϊνών, όπως επίσης οι υποδοχείς mGluRs (metabotropic glutamate receptors), GaRS (calcium-sensing receptors) και V2r (pheromone receptors). Οι T1R υποδοχείς χωρίζονται σε τρεις υποομάδες τους T1R1, T1R2 και T1R3, οι οποίες εμφανίζουν μεταξύ τους 26-34% ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων τους.



Εικόνα 5: Η δομή του υποδοχέα της γλυκιάς γεύσης [36]

Οι υποδοχείς τύπου 2 ανήκουν στην ομάδα Α των G-πρωτεϊνών και είναι πιο πολυπληθής καθώς έχουν βρεθεί τουλάχιστον 25 υποομάδες στον ανθρώπινο οργανισμό [36, 37, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50].

Τα γονίδια που κωδικοποιούν τις πρωτεΐνες που έχουν ρόλο υποδοχέα είναι αντίστοιχα τα TAS1R1, TAS1R2 και TAS1R3 και έχουν εντοπιστεί στο χρωμόσωμα 1 του ανθρώπινου γονιδιώματος [36].

2.2 Η ανακάλυψη των υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης

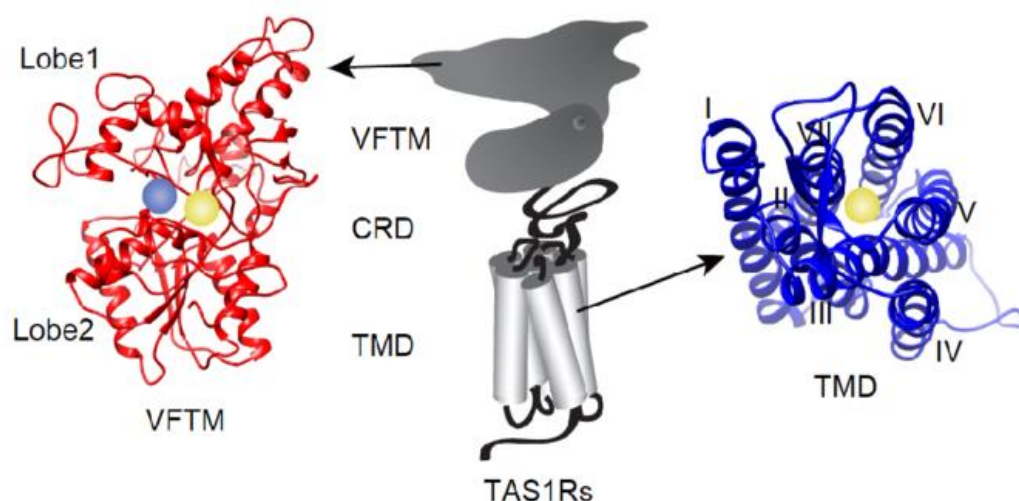
Οι T1R υποδοχείς ανακαλύφθηκαν μόλις τον 20^ο αιώνα από δύο παράλληλες έρευνες. Ο Fuller ύστερα από μακροχρόνιες μελέτες αναγνώρισε στο γονιδίωμα ποντικών μία περιοχή, η οποία επηρεάζει την προτίμησή τους σε σακχαρίνη. Απέδειξε ότι η διαφορετική προτίμηση δύο στελεχών στην σακχαρίνη οφείλονταν σε μεγάλο βαθμό στην περιοχή Sac. Τα αλληλόμορφα γονίδια sacb και sacd συσχετίστηκαν με την μεγάλη και μικρή προτίμηση σε σακχαρίνη αντίστοιχα. Επιπλέον έρευνες, έδειξαν ότι εκτός από την προτίμηση στις γλυκαντικές ουσίες, το γονίδιο sac επηρεάζει επίσης και την απόκριση των νευρών του γευστικού συστήματος στα γλυκαντικά. Η παρατήρηση αυτή οδήγησε στο συμπέρασμα ότι το γονίδιο sac εμπλέκεται και στην μεταγωγή της γεύσης και πιθανώς να κωδικοποιεί και τον υποδοχέα της γλυκιάς γεύσης [36, 68, 69, 70, 71, 73, 73, 74].

Στα τέλη της δεκαετίας του 1990, από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε ποντικούς, ανακαλύφθηκαν οι δύο υποδοχείς G-πρωτεϊνών T1R1 και T1R2. Το γονίδιο TAS1R1 που

κωδικοποιούσε τον T1R1 υποδοχέα βρέθηκε κοντά στην περιοχή του γονιδίου sac, γι αυτό οι επιστήμονες θεώρησαν ότι τα δύο αυτά γονίδια ουσιαστικά ταυτίζονται. Μια μελέτη γενετικής χαρτογράφησης που πραγματοποιήθηκε λίγα χρόνια αργότερα, διέκρινε ξεχωριστές θέσεις για τα γονίδια sac και TAS1R1 με αποτέλεσμα η νεότερη αντίληψη περί ταύτισης των γονιδίων να απορριφθεί. Μεταγενέστερες έρευνες έδειξαν ότι ένα νέο γονίδιο το TAS1R3 αντιστοιχεί στην περιοχή Sac, το οποίο επηρεάζει την απόκριση στις γλυκαντικές ουσίες και εμπλέκεται στην μετάδοση της γλυκιάς γεύσης καθώς συμμετέχει στον μηχανισμό των G-πρωτεϊνών. Οι παραλλαγές στην αλληλουχία αμινοξέων που εμφανίζονται στα διάφορα στελέχη ποντικών συνδέονται με το βαθμό προτίμησης για την γλυκιά γεύση [25, 36, 68, 70, 75, 76, 77, 78]

2.3 Η δομή των T1Rs υποδοχέων

Οι T1Rs και mGluRs υποδοχείς εμφανίζουν μεγάλη ομοιότητα στην αλληλουχία των αμινοξέων τους. Για το λόγο αυτό στη δομή τους διακρίνονται ίδιες, οι τρεις κύριες περιοχές. Το αμινο-τελικό άκρο (ATD, amino-terminal domain), το οποίο βρίσκεται στην εξωκυττάρια περιοχή και ονομάζεται εντομοπαγίδα της αφροδίτης (VFTM, venus flytrap module), μια περιοχή πλούσια σε κατάλοιπα κυστεΐνης (CRD, cysteine rich domain) και τη διαμεμβρανική περιοχή που αποτελείται από επτά έλικες (TMD transmembrane domain). Η CRD περιοχή δημιουργείται από εννιά κατάλοιπα κυστεΐνης και λειτουργεί ως συνδετική αλυσίδα των VFTM και TMD περιοχών. Η VFTM περιοχή αποτελείται από δύο βρόγχους που εμφανίζουν δύο διαφορετικές διαμορφώσεις την ανοιχτή (open) και την κλειστή (closed), ρυθμίζοντας έτσι την πρόσδεση των μορίων. Επιπλέον η VFTM περιοχή, ρυθμίζει το διμερισμό των GPCRs υποδοχέων ο οποίος είναι απαραίτητος για την ενεργοποίησή τους. Στα τέλη της δεκαετίας του 2000 παρατηρήθηκε ότι η έκφραση του υποδοχέα REEP 2 (receptor expression enhancing protein) προάγει και ευνοεί το σχηματισμό του διμερούς TAS1R2-TAS1R3 [37, 51, 52, 53, 54, 55].



Εικόνα 6: Τα βασικά μέρη της δομής των TAS1Rs υποδοχέων [37]

2.4 Αλληλεπιδράσεις των γλυκαντικών ουσιών με τους T1R υποδοχείς

Η διέγερση του υποδοχέα ξεκινάει με την πρόσδεση γλυκαντικών ουσιών. Οι γλυκαντικές ουσίες αναπτύσσουν αλληλεπιδράσεις με αμινοξέα είτε της T1R2 υπομονάδας του υποδοχέα, είτε με την T1R3 υπομονάδα. 22 αμινοξέα έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα από διάφορες μελέτες τα οποία δημιουργούν τις περισσότερες αλληλεπιδράσεις. Τα αμινοξέα αυτά είναι τα Y103, D142, N143, S144, S165, A166, I167, S168, Y215, R270, V272, V274, F275, S301, E302, S303, A305, T236, R378, L379, S380, R383. Τα περισσότερα από τα αμινοξέα αναπτύσσουν άμεσα αλληλεπιδράσεις με τις ουσίες, ενώ ορισμένα αμινοξέα, όπως τα Y103, R383, αλληλεπιδρούν με άλλα κατάλοιπα κατά την αλλαγή της διαμόρφωσης του υποδοχέα από ανοιχτή σε κλειστή. Τα κατάλοιπα A43, K65, P277, D278 και L279 αναπτύσσοντας αλληλεπιδράσεις με άλλα αμινοξέα σταθεροποιούν την κλειστή διαμόρφωση της VFTM περιοχής του υποδοχέα. Για το λόγο αυτό αποτελούν μια ξεχωριστή κατηγορία αμινοξέων που έχουν ονομαστεί ως “pincer residues” [56, 57].

Πίνακας 1: Τα αμινοξέα με τα οποία αναπτύσσουν αλληλεπιδράσεις διάφορες γλυκαντικές ουσίες

Γλυκαντική ουσία	Υπομονάδα στην οποία προσδένονται	Αμινοξέα με τα οποία αναπτύσσουν αλληλεπιδράσεις
Cyclamate (Κυκλαμάτη)	<i>T1R3</i>	Q636, S640, H641,P643, L644, T645, H721, R723, F730,H734, A735, T736, L730, H734, A735, T736, L740, Y771, F772, W775, V776, F778, V779, L782
Sucralose (Σουκραλόζη)	<i>T1R2, T1R3</i>	Y103, D142, S144, I167, P227, D278, E302, D307
Sucrose (Σακχαρόζη)	<i>T1R2, T1R3</i>	D142, S144, I167, E302
Saccharin (Σακχαρίνη)	<i>T1R2, T1R3</i>	D142, S144, D278, E302, E382, R383
Neotame (Νεοτάμη)	<i>T1R2</i>	F53, V56, P57, S144, Y218, E302, P308, V309, H311, N312, S356, Y357, I376, L377, R378, N460
Acesulfame K (Ακεσουλφάμη Κ)	<i>T1R2, T1R3</i>	D142, S144, D278, E302, E382, R383
Rebaudiosides (Ρεμπαουδιοσίδη)	<i>T1R2, T1R3</i>	N42, N44, G47, L51, N52, R56, S104, E105, E148, D215, D216, E217, R247, K255, D258, IE25, T326, S336, P343, A345, G346
Aspartame (Ασπαρτάμη)	<i>T1R2</i>	S40, Y103, D142, S144, S165, S168, Y215, D278, E302, D307, F27,L41, H42, K60, E61, Y62, E63, Y69, E340, W341, R352, S354, Q355, S356
Stevioside (Στεβιοσίδη)	<i>T1R2, T1R3</i>	N44, R52, R56, E105, D216, E217, K255, I352, A354

2.5 Οι θέσεις δέσμευσης του υποδοχέα T1R2-T1R3

Οι υποδοχείς του γλυκού μπορούν να διεγερθούν από πλήθος ενώσεων. Οι ενώσεις αυτές είναι είτε φυσικά συστατικά όπως είναι η γλυκόζη, η λακτόζη, τα αμινοξέα αλανίνη, γλυκίνη, φυσικές πρωτεΐνες όπως η μονελλίνη (monellin), είτε συνθετικά παράγωγα όπως η ασπαρτάμη και η σουκραλόζη. Τα μόρια που προάγουν τη γλυκιά γεύση, μπορούν να συνδεθούν στην κατάλληλη περιοχή και των δύο υπομονάδων του υποδοχέα. Οι γλυκαντικές ενώσεις δε διαφέρουν μόνο ως προς την προέλευσή τους αλλά και ως προς τη δομή τους. Οι πιο απλές ενώσεις είναι μονοσακχαρίτες ή δισακχαρίτες όπως η φρουκτόζη και η γλυκόζη. Υπάρχουν και γλυκαντικές ενώσεις με πιο μεγάλη δομή που περιλαμβάνουν πολλές λειτουργικές ομάδες. Ανάλογα με το είδος των ενώσεων (φυσικό ή τεχνητό παράγωγο) διεγείρεται κάθε φορά και διαφορετική περιοχή του υποδοχέα [48, 58, 59, 60].

Η θέση πρόσδεσης των περισσότερων γλυκαντικών ενώσεων όπως είναι η γλυκόζη, η φρουκτόζη, η σακχαρόζη, καθώς και τεχνητών γλυκαντικών ενώσεων όπως η σακχαρίνη, η σουκραλόζη είναι η VFTM περιοχή των υποδοχέων T1R2 και T1R3. Ορισμένες ενώσεις όπως η ασπαρτάμη και η νεοτάμη προσδένονται επιλεκτικά μόνο στη VFTM περιοχή του T1R2 υποδοχέα [37, 57].

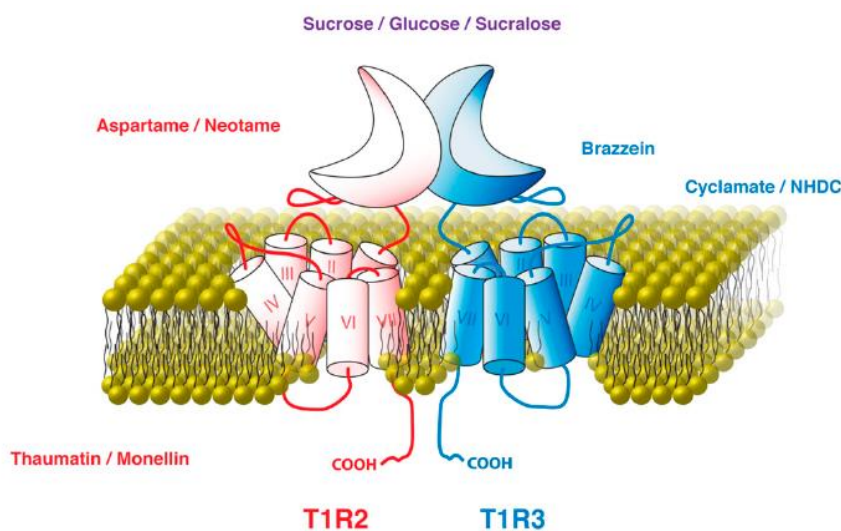
Τα αμινοξέα τα οποία βρίσκονται στην περιοχή CRD όπως έχει φανεί από μελέτες διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην απόκριση του υποδοχέα σε μόρια που εκφράζουν τη γλυκιά γεύση. Επιπλέον μελέτες έχουν δείξει ότι για κάθε ουσία υπάρχουν συγκεκριμένα αμινοξέα στη θέση δέσμευσης του υποδοχέα που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο για την πρόσδεσή της στο ενεργό κέντρο, όπως έχει προαναφερθεί στο 2.4 [61, 62].

Η σουκραλόζη αναπτύσσει αλληλεπιδράσεις με δύο ακόμα κατάλοιπα, τα Y103 και P277, αυξάνοντας έτσι την ευαισθησία της απόκρισης. Από μελέτες έχει φανεί ότι τα αμινοξέα S144 και E302 διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ευαισθησία του υποδοχέα έναντι της ασπαρτάμης και της νεοτάμης, ενώ το κατάλοιπο I67 φαίνεται να επηρεάζει περισσότερο την πρόσδεση της νεοτάμης. Το αμινοξύ D307 ρυθμίζει την πρόσδεση της ασπαρτάμης και της D-τρυπτοφάνης. Η σουκρόζη και η σουκραλόζη αλληλεπιδρούν με τα αμινοξέα D142, S144, I167, E302 [37, 57, 61, 62, 63, 64].

Η ασπαρτάμη σε αντίθεση με άλλες ενώσεις αλληλεπιδρά με δύο διαφορετικές περιοχές του υποδοχέα. Η πρώτη εντοπίζεται στην κοιλότητα της VFTM περιοχής, ενώ η δεύτερη μακριά

από την κοιλότητα. Επιπλέον η ασπαρτάμη εμφανίζεται να αλληλεπιδρά με τέσσερα επιπλέον αμινοξέα σε σχέση με άλλες ενώσεις όπως η σακχαρόζη. Η ενεργοποίηση του υποδοχέα κατά την πρόσδεση της ασπαρτάμης φαίνεται να εξαρτάται και από την παρουσία δύο μορίων νερού [56, 64].

Στη δομή των T1R υποδοχέων έχουν αναγνωριστεί και άλλες περιοχές που αποτελούν θέση πρόσδεσης γλυκαντικών ουσιών. Η ευαισθησία που εμφανίζουν οι υποδοχείς του γλυκού έναντι της φυσικής γλυκαντικής πρωτεΐνης μπραζεΐνη οφείλεται στις αλληλεπιδράσεις της πρωτεΐνης με την CRD περιοχή της υπομονάδας T1R3 και την ATD περιοχή της υπομονάδας T1R3. Η τεχνητή γλυκαντική ουσία κυκλαμάτη αλληλεπιδρά με την TMD περιοχή του υποδοχέα T1R3 [37, 57, 65, 66].



Εικόνα 7: Οι περιοχές πρόσδεσης των διαφόρων γλυκαντικών ουσιών [67]

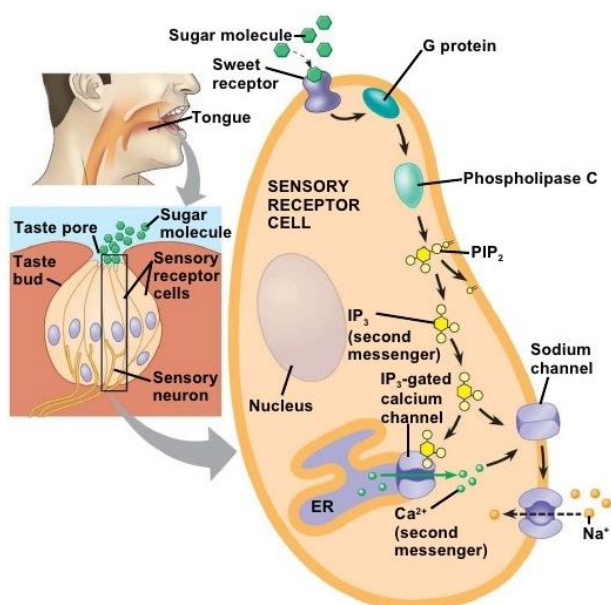
2.6 Μεταγωγή σήματος των T1Rs

Ο μηχανισμός δράσης της γλυκιάς γεύσης είναι αρκετά περίπλοκος. Στις μέρες μας έχουν προταθεί δύο μηχανισμοί ενεργοποίησης των υποδοχέων γλυκιάς γεύσης, με βάση τις βιοχημικές και ηλεκτροφυσιολογικές μελέτες που πραγματοποιήθηκαν στα γευστικά κύτταρα. Οι φυσικές γλυκαντικές ουσίες ενεργοποιούν το GPCR-Gs-cAMP σηματοδοτικό μονοπάτι, ενώ οι τεχνητές γλυκαντικές ουσίες το GPCR-Gq-Gβγ-IP3 σηματοδοτικό μονοπάτι [48, 79].

Όπως έχει φανεί από τις κρυσταλλογραφικές μελέτες, οι γλυκαντικές ουσίες προσδένονται στον πρώτο βρόγχο της VFTM περιοχής και μέσω των αλληλεπιδράσεων που αναπτύσσονται

με το δεύτερο βρόγχο συμβάλλουν στην αλλαγή διαμόρφωσης της περιοχής. Αυτή η αναδιάταξη μεταφέρεται και στην TMD περιοχή μέσω της CRD. Η αλλαγή που προκαλείται στην TMD περιοχή έχει ως αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της G-πρωτεΐνης [48, 80a, 81, 82].

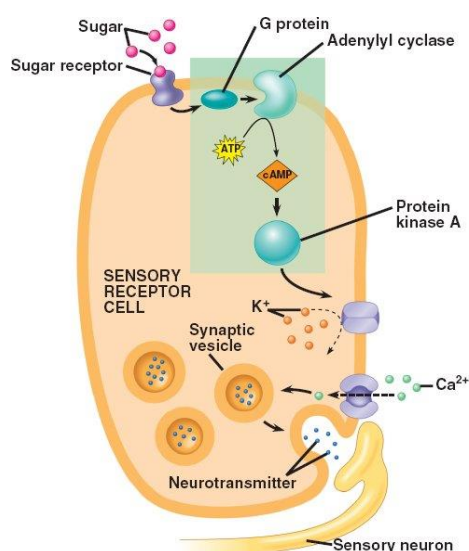
Ο πρώτος μηχανισμός υποστηρίζει πως κατά την ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών από την πρόσδεση φυσικών γλυκαντικών ουσιών ενεργοποιείται η αδενυλική κυκλάση (AC) για την παραγωγή cAMP. Το cAMP μπορεί να δράσει με άμεσο ή έμμεσο τρόπο για την απελευθέρωση ιόντων. Το cAMP ενεργοποιεί το δίαυλο ιόντων cNMP και προκαλεί έτσι την εισροή ιόντων. Η έμμεση απελευθέρωση ιόντων γίνεται μέσω της ενεργοποίησης της πρωτεϊνικής κινάσης, η οποία φωσφορυλιώνει το κανάλι ιόντων καλίου (K^+) οδηγώντας έτσι στο κλείσιμο του καναλιού, στην εκπόλωση του υποδοχέα και την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών [79, 94].



Εικόνα 8: το GPCR-Gs-cAMP σηματοδοτικό μονοπάτι

Ο δεύτερος μηχανισμός έχει να κάνει με την πρόσδεση των τεχνητών γλυκαντικών ουσιών στην G-πρωτεΐνη, το οποίο έχει ως αποτέλεσμα το διαχωρισμό της α -γευστίνης, μιας υπομονάδας της G-πρωτεΐνης. Η α -γευστίνη είναι μια ετεροτριμερής πρωτεΐνη η οποία κωδικοποιείται από το γονίδιο GNAT3 και εκφράζεται στους υποδοχείς των γευστικών κυττάρων [80b].

Ο διαχωρισμός της α -γευστίνης από τις β και γ υπομονάδες, οδηγεί στην ενεργοποίηση των G-πρωτεϊνών. Ο διαχωρισμός των β και γ υπομονάδων ενεργοποιεί στη συνέχεια τη φωσφολιπάση C β 2 (PLC β 2). Η ενεργοποίηση της C β 2 προκαλεί αλλαγή στη διαμόρφωσή της, οδηγώντας στη δημιουργία της 1,4,5-τριφωσφορικής ινositόλης (IP3). Η IP3 προσδένεται σε ειδικούς υποδοχείς στο εσωτερικό του κυττάρου και οδηγεί στην απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου (Ca^{+2}) [48, 83, 84, 85, 86]. Η αύξηση των ιόντων ασβεστίου ενεργοποιεί τις κινάσες ασβεστίου, τον υποδοχέα TRPM 5 (Transient Receptor Potential cation channel, subfamily M, Member 5) επιτρέποντας σε ιόντα νατρίου (Na^{+}) να εισέλθουν στο εσωτερικό του κυττάρου, προκαλώντας έτσι την εκπόλωση του υποδοχέα, που οδηγεί στην απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Η εκπόλωση της μεμβράνης ευνοεί το άνοιγμα των διαύλων Panx1 από τους οποίους απελευθερώνονται μόρια ATP. Το ATP θεωρείται ένας νευροδιαβιβαστής που ενεργοποιεί τις μετασυναπτικές αισθητήριες ίνες [21, 48, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93].



Εικόνα 9: το GPCR-Gq-Gβγ-IP3 σηματοδοτικό μονοπάτι

2.7 Ο ρόλος της εξωστοματικής έκφρασης των T1R υποδοχέων

Οι υποδοχείς T1R και T2R εκτός από τη στοματική κοιλότητα απαντώνται και σε άλλα μέρη του σώματος. Έρευνες που δημοσιεύτηκαν τα τελευταία χρόνια δείχνουν ότι οι υποδοχείς του γλυκού εκφράζονται επίσης στο πάγκρεας, στο γαστρεντερικό σωλήνα, στον εγκέφαλο, στο κεντρικό νευρικό σύστημα, στα όργανα αναπαραγωγής και στο επιθήλιο του αναπνευστικού συστήματος [37, 48, 95, 96, 97, 98, 99].

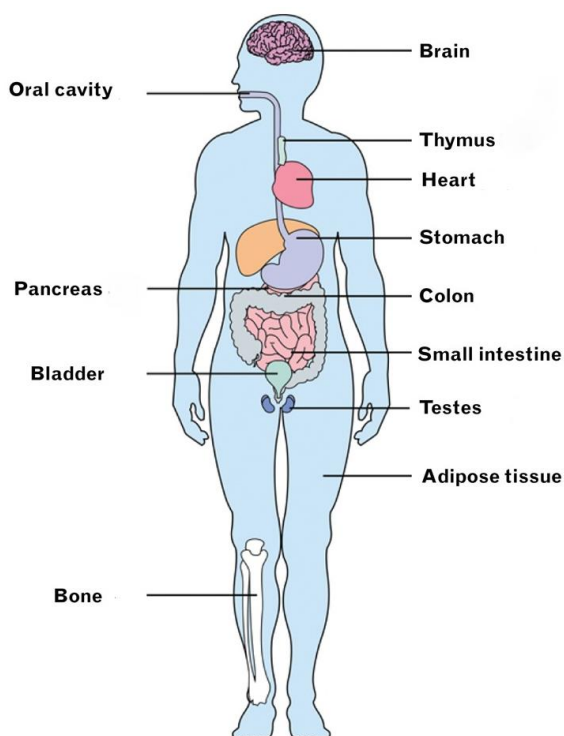
Η έκφραση των T1Rs υποδοχέων και σε άλλα μέρη του σώματος, αναφέρθηκε για πρώτη φορά από τον Hofer και τους συνεργάτες του το 1996. [60, 100] Ύστερα από έρευνες βρήκαν ότι η α-γευστίνη εκφράζεται επίσης στο στομάχι και στο πάγκρεας των ποντικών. Από μεταγενέστερες έρευνες σε ποντικούς, φάνηκε ότι η PLC-β2 και το TRPM5 βρέθηκαν στο γαστρεντερικό σωλήνα [86, 101].

Η ερευνητική ομάδα του Bezencon απέδειξε ότι και στον ανθρώπινο οργανισμό οι υποδοχείς του γλυκού καθώς και μόρια που συμμετέχουν στο σηματοδοτικό μονοπάτι διάδοσης της γλυκιάς γεύσης εκφράζονται στο γαστρεντερικό σύστημα. Συγκεκριμένα έδειξαν ότι οι T1R2, T1R3, PLC-β2 και TRPM5 εκφράζονται στο δωδεκαδάχτυλο, στον ειλέο και στο μέσο του λεπτού εντέρου [60, 102]. Οι υποδοχείς T1R εκφράζονται επίσης και στο επιθήλιο του γαστρεντερικού σωλήνα. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται και στα ενδοκρινικά κύτταρα του στομάχου, καθώς ενεργοποιούνται από τα σάκχαρα, εκκρίνουν το γλυκαγονόμορφο πεπτίδιο-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1). Το γεγονός αυτό δημιουργεί την ιδέα ότι οι υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης εμπλέκονται στη ρύθμιση της έκκρισης της GLP-1. Το συγκεκριμένο πεπτίδιο συμβάλλει στην αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης SGLT1, η οποία βοηθάει στη μεταφορά των ιόντων νατρίου (Na^+) και της γλυκόζης με αποτέλεσμα να αυξάνεται η απορρόφηση της γλυκόζης από τα εντεροκύτταρα [37, 99, 103].

Τα L-ενδοκρινικά κύτταρα του εντέρου εκκρίνουν την ορμόνη GLP-1, η οποία ρυθμίζει την έκκριση ινσουλίνης από το πάγκρεας, την όρεξη και την κινητικότητα του εντέρου. Στα L-κύτταρα εκφράζονται οι υποδοχείς T1R2 και T1R3 καθώς επίσης και τα μόρια που συμμετέχουν στην μετάδοση του σήματος PLC-β2, TRPM5 και α-γευστίνη. Από πειράματα που πραγματοποιήθηκαν στα L-ενδοκρινικά κύτταρα του ανθρώπου, από τον Jang και τους συνεργάτες του φάνηκε ότι η σακχαρόζη, η γλυκόζη και η σουκραλόζη, διεγείρουν την έκκριση της GLP-1. Η διέγερση αυτή μπορεί να εμποδιστεί από τη λακτιζόλη (lactisole) που δρα ως αναστολέας του T1R3. Οι υποδοχείς του γλυκού που εκφράζονται στο στομάχι, είναι ένα ομοδιμερές από T1R3 υποδοχείς, καθώς στο στομάχι δεν έχουν βρεθεί T1R2 υποδοχείς [60, 103, 104].

Όπως έχει αναφερθεί παραπάνω, οι υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης εκφράζονται επίσης και στα β-κύτταρα του παγκρέατος. Όταν οι υποδοχείς αυτοί, ενεργοποιούνται από την σουκραλόζη παρατηρείται αύξηση της παραγωγής ινσουλίνης από το πάγκρεας. Η ιδιαιτερότητα που εμφανίζουν οι υποδοχείς στο πάγκρεας, είναι ότι η πρόσδεση γλυκαντικών

ουσιών οδηγεί στην ταυτόχρονη ενεργοποίηση των αγγελιοφόρων μορίων cAMP και ιόντων ασβεστίου (Ca^{+2}). Η σημασία του υποδοχέα της γλυκιάς γεύσης στο πάγκρεας δεν έχει αποσαφηνιστεί μέχρι στιγμής. Σε αντίθεση με τους υπόλοιπους υποδοχείς, οι υποδοχείς στο πάγκρεας έρχονται σε άμεση επαφή με το αίμα, με αποτέλεσμα οι γλυκαντικές ουσίες του αίματος να δρουν ως ενεργοποιητές τους [60].



Εικόνα 10: Τα διάφορα μέρη του σώματος στα οποία έχει καταγραφεί η έκφραση των T1R2/T1R3 υποδοχέων από διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές [105]

Η έκφραση των υπομονάδων T1R2 και T1R3 έχει παρατηρηθεί και στην ουροδόχο κύστη. Πιστεύεται ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων από τεχνητές γλυκαντικές ουσίες όπως η σακχαρίνη διεγείρει τη σύσπαση της ουροδόχου κύστης [105, 106].

Το 2012 διαπιστώθηκε η έκφραση της T1R2 υπομονάδας και της α-γευστίνης στο ανθρώπινο σπερματοζώαριο και στα ανδρικά αναπαραγωγικά κύτταρα. Η αναστολή του T1R3 υποδοχέα από την λακτιζόλη (lactisole) στα αρσενικά ποντίκια οδήγησε στην εμφάνιση παθολογικών μεταβολών στα αναπαραγωγικά κύτταρα και στην στειρότητα. Πολλές ενώσεις που χρησιμοποιούνται συνήθως ως παρασιτοκτόνα ή φάρμακα είναι πιθανό να έχουν την

ικανότητα να μπλοκάρουν τη λειτουργία του T1R3 υποδοχέα στα κύτταρα που εκφράζονται στη συγκεκριμένη περιοχή του ανθρώπινου σώματος [105, 107, 108].

Ο Simons και η ομάδα του, πρότειναν ότι ο T1R2 υποδοχέας πιθανώς να καταστέλλει την οστεογένεση και τη διέγερση της αδιπογένεσης του μυελού των οστών. Σε T1R2 KO ποντίκια εμφανίστηκε μειωμένος αριθμός λιποκυττάρων στο μυελό των οστών. Οι επιστήμονες εξέτασαν ακόμα την οστική μάζα κατά την αδρανοποίηση των υπομονάδων T1R2 και T1R3 και φάνηκε ότι παρουσίασαν αυξημένη οστική πυκνότητα [105, 109].

Ακόμη, η παρουσία του υποδοχέα της γλυκιάς γεύσης στον υποθάλαμο του εγκεφάλου πιθανώς να συνδέεται άμεσα με την ομοιόσταση της γλυκόζης [99].

2.8 Ουσίες που ρυθμίζουν τη λειτουργία των υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης

Οι πληροφορίες της γεύσης, που λαμβάνει ένας οργανισμός επηρεάζονται και διαμορφώνονται από εσωτερικούς και εξωτερικούς παράγοντες στα περιφερικά όργανα της γεύσης βοηθώντας έτσι στη διατήρηση της ομοιόστασης. Η γλυκιά γεύση συνδέεται άρρηκτα με την ενέργεια που καταναλώνει κάθε οργανισμός καθώς οι γλυκαντικές ουσίες αποτελούν την κύρια πηγή ενέργειας για κάθε οργανισμό. Η γλυκιά γεύση λοιπόν, αποσκοπεί στην ανίχνευση διαφόρων πηγών ενέργειας, γι' αυτό είναι και τόσο ελκυστική για τους οργανισμούς. Η ευαισθησία στη γλυκιά γεύση ρυθμίζεται από διάφορες ουσίες, μερικές από τις οποίες είναι η λεπτίνη, η αγγειοτενσίνη II και τα ενδοκανναβινοειδή. Η λεπτίνη μειώνει την απόκριση των κυττάρων στις γλυκαντικές ουσίες, ενώ αντίθετα η αγγειοτενσίνη II και τα ενδοκανναβινοειδή αυξάνουν την απόκριση σε ουσίες που ρυθμίζουν τη γλυκιά γεύση [37, 104, 110, 111, 112, 113].

2.8.1. Λεπτίνη

Η λεπτίνη είναι μία ορμόνη που αποτελείται από 167 αμινοξέα και παράγεται κυρίως από τα λιποκύτταρα. Οι τρεις βασικές λειτουργίες της είναι η ρύθμιση της πρόσληψης τροφής, της κατανάλωσης ενέργειας και του σωματικού βάρους, μέσω της ενεργοποίησης του υποθαλάμιου υποδοχέα λεπτίνης (Ob-Rb). Συγκεκριμένα δρα, μειώνοντας το αίσθημα της πείνας που οδηγεί στην πρόσληψη τροφής και αυξάνοντας την κατανάλωση ενέργειας. Ο υποδοχέας Ob-Rb δεν εκφράζεται μόνο στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αλλά και σε άλλα περιφερικά κύτταρα, όπως τα T-κύτταρα, τα β-κύτταρα του παγκρέατος και τα μυϊκά κύτταρα. Από τις έρευνες που πραγματοποιήθηκαν την τελευταία δεκαετία περίπου, φάνηκε ότι η λεπτίνη επηρεάζει τη δράση των γλυκαντικών ουσιών. Συγκεκριμένα εμποδίζει και μειώνει την απόκριση των κυττάρων στις γλυκαντικές ουσίες. Η έκφραση του Ob-Rb

υποδοχέα στα κύτταρα γεύσης, μειώνει την ευαισθησία των κυττάρων στις γλυκαντικές ουσίες κατά το ήμισυ. Ενώ αναστέλλει την έκφραση της γλυκιάς γεύσης, φαίνεται ότι δεν επηρεάζει την έκφραση των υπολοίπων γεύσεων, πικρό, ξινό και αλμυρό [37, 110, 111, 112, 113, 114, 115, 116].

Το σηματοδοτικό μονοπάτι μέσω του οποίου δρα η λεπτίνη δεν είναι ακόμα γνωστό. Ωστόσο, όπως έχει φανεί από τις μέχρι τώρα μελέτες η λεπτίνη αυξάνει την αγωγιμότητα των κυττάρων στα ιόντα K^+ προκαλώντας έτσι την εκπόλωση των κυττάρων. Οι φυσικές γλυκαντικές ουσίες δρουν με διαφορετικό τρόπο από τα συνθετικά παράγωγα. Τα σάκχαρα, αυξάνουν τη συγκέντρωση του cAMP και ενεργοποιούν την πρωτεϊνική κινάση A (PKA), η οποία κλείνει τον δίαυλο ιόντων καλίου, προκαλώντας έτσι την εισροή ιόντων ασβεστίου. Αντίθετα οι τεχνητές γλυκαντικές ουσίες αυξάνουν τη συγκέντρωση της IP3 με αποτέλεσμα να ευνοείται η απελευθέρωση ιόντων ασβεστίου. Νεότερες μελέτες αναφέρουν ότι η λεπτίνη πιθανώς να ενεργοποιεί μεταβολικές ουσίες που εμπλέκονται στο δίαυλο ATP- K^+ (ATP-gated K^+) οι οποίες απαντώνται στα κύτταρα T1R3, μέσω του Ob-Rb υποδοχέα προκαλώντας έτσι την εκπόλωση των κυττάρων [37, 110, 117].

2.8.2. Ενδοκανναβινοειδή

Τα ενδοκανναβινοειδή είναι ουσίες που παράγει ο οργανισμός, ανάλογα με τα συστατικά της ινδικής καννάβης. Συμμετέχουν σε διάφορες λειτουργίες του οργανισμού, όπως στην έκκριση ορμονών, στη ρύθμιση της καρδιακής συχνότητας και της αρτηριακής πίεσης και συμβάλλουν στην προστασία των νευρικών κυττάρων. Επιπλέον ρυθμίζουν την πρόσληψη, το μεταβολισμό και την αποθήκευση των θρεπτικών ουσιών. Μέχρι σήμερα έχουν αναγνωριστεί δύο είδη υποδοχέων κανναβινοειδών. Οι υποδοχείς τύπου 1 (CB1) και οι υποδοχείς τύπου 2 (CB2). Οι υποδοχείς CB1 και CB2 ανήκουν και αυτοί στην οικογένεια των G-πρωτεϊνών [37, 112, 113, 118, 119].

Ενδοκανναβινοειδή όπως η ανανδαμίδη (AEA, N-αραχιδονοϋλαιθανολαμίνη) και η 2-αραχινονοϋλογλυκερόλη (2-AG) έχουν χαρακτηριστεί ως ορεξιογόνοι μεταβολητές. Καθώς προσδένονται στους κανναβινοειδείς υποδοχείς CB1 στον υποθάλαμο και το μεταιχμιακό του εγκεφάλου, εντείνουν το αίσθημα της πείνας οδηγώντας έτσι τον οργανισμό στην κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας τροφής. Από τις έρευνες φάνηκε ότι η συστηματική χορήγηση εξωγενών κανναβινοειδών ή ενδοκανναβινοειδών προκαλούσε υπερφαγία και αυξανόταν η προτίμηση για εύγευστες τροφές όπως η σακχαρόζη. Οι AEA και 2-AG

αυξάνουν την απόκριση των νευρών των γευστικών κυττάρων στις γλυκαντικές ουσίες, χωρίς όμως να επηρεάζεται η απόκριση στις υπόλοιπες γεύσεις. Στα γευστικά κύτταρα η πλειοψηφία των T1R3 υποδοχέων (60%) εκφράζεται μαζί με τους CB-1 υποδοχείς. Η CB1 αναστέλλει την αδενυλική κυκλάση ενώ παράλληλα ενεργοποιεί άλλα σηματοδοτικά μονοπάτια τα οποία οδηγούν στην εκπόλωση του κυττάρου που έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της απόκρισης στις γλυκαντικές ουσίες [37, 112, 120, 121, 122].

2.8.3. Αγγειοτενσίνη II

Το 2013 ανακαλύφθηκε ότι η αγγειοτενσίνη II επηρεάζει επίσης την ευαισθησία των κυττάρων ως προς τη γλυκιά και την αλμυρή γεύση. Η αγγειοτενσίνη II είναι ένα μικρό πεπτίδιο οκτώ αμινοξέων που μεταβολίζει τα υγρά του σώματος, ενώ διατηρεί και την ομοιόσταση του νατρίου. Η αγγειοτενσίνη II καταστέλλει την απόκριση των γευστικών κυττάρων στο NaCl, ενώ αυξάνει την απόκριση τους, στις γλυκαντικές ουσίες. Οι υποδοχείς της αγγειοτενσίνης AT1, όπως και οι υποδοχείς των κανναβινοειδών (CB1), ανήκουν στην οικογένεια των GPCRs υποδοχέων. Ο υποδοχέας AT1 εκφράζεται μαζί με τους T1R3 υποδοχείς στα γευστικά κύτταρα. Από τα πειράματα που πραγματοποιήθηκαν, φάνηκε ότι η αγγειοτενσίνη II μειώνει την απόκριση των γευστικών κυττάρων σε CB1-KO (CB1, knock out) ποντίκια, ενώ δεν επηρεάζει την απόκριση τους στις γλυκαντικές ουσίες. Το συμπέρασμα αυτό αποδεικνύει ότι η δράση της αγγειοτενσίνης II ως ενισχυτής της γεύσης του γλυκού προκαλείται από τους υποδοχείς AT1 και CB1 [37, 113].

2.9 Ουσίες που ενισχύουν την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης

Με τα χρόνια, ερευνητές ανέπτυξαν μη θερμιδογόνα γλυκαντικά, για να μειώσουν την διαιτητική πρόσληψη ζάχαρης. Τα γλυκαντικά όμως αυτά, χαρακτηρίζονται από την αδυναμία τους να μιμηθούν την πραγματική γεύση της ζάχαρης. Από τότε που ταυτοποιήθηκε ο υποδοχέας της γλυκιάς γεύσης, μια νέα προσέγγιση αναπτύχθηκε και σχετίζεται με τους αλλοστερικούς ρυθμιστές των υποδοχέων. Αυτά τα μόρια λειτουργούν ως ενισχυτές της γλυκιάς γεύσης. Ο συνδυασμός των γλυκαντικών ουσιών με αυτές τις ουσίες και η πρόσδεσή τους στο υποδοχέα ενισχύει την αίσθηση και την αντίληψη του γλυκού. (sweetness enhancers)

Για παράδειγμα, ο συνδυασμός της σουκρόζης με την ουσία SE-3, έχει ως αποτέλεσμα η αντίληψη του γλυκού να γίνεται εντονότερη. Εκτός από τη σουκρόζη και η ουσία SE-3

αλληλεπιδρά και προσδένεται στην VTFFM περιοχή του υποδοχέα. Μάλιστα δημιουργεί αλληλεπιδράσεις και με τέσσερα νέα κατάλοιπα στα οποία η σουκρόζη δε προσδένεται. Οι επιπλέον αλληλεπιδράσεις σταθεροποιούν την κλειστή διαμόρφωση της VTFFM περιοχής και οδηγούν έτσι στην αύξηση της ευαισθησίας έναντι της γλυκιάς γεύσης. Επιπλέον μεταξύ της σουκρόζης και της ουσίας SE-3 δημιουργείται δεσμός υδρογόνου που πιθανώς να επηρεάζει επίσης, τη σταθερότητα της διαμόρφωσης και επομένως και την απόκριση στη γεύση του γλυκού [57].

Με ανάλογο τρόπο ενισχύεται η αντίληψη της γλυκιάς γεύσης από το συνδυασμό της σουκραλόζης με την ουσία SE-3. Και οι δύο ενώσεις προσδένονται στον υποδοχέα, με την ουσία SE-3 να δημιουργεί επιπλέον αλληλεπιδράσεις σταθεροποιώντας τη διαμόρφωση του υποδοχέα. Εκτός από την ένωση SE-3 και η ένωση SE-2 δρα ενισχύοντας την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης. Η ένωση SE-2 δρα εκλεκτικά με τη σουκραλόζη, με τρόπο ανάλογο όπως η ένωση SE-3. Οι επιπλέον αλληλεπιδράσεις που εμφανίζονται εξαιτίας της πρόσδεσης της SE-2 στον υποδοχέα σταθεροποιούν τη διαμόρφωσή του. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ενώσεις SE-2 και SE-3 μεμονωμένα, χωρίς δηλαδή τη συνεργειακή πρόσδεση με κάποια γλυκαντική ουσία, δεν μπορούν να διεγείρουν τον υποδοχέα και να προκαλέσουν το αίσθημα της γλυκιάς γεύσης [57, 123].

Η δράση της σουκρόζης ενισχύεται επιπλέον και από την νεοεσπεριδίνη (neohesperidin), την κυκλαμάτη (cyclamate) και την διυδροχαλκόνη (dihydrochalcone, NHDC). Η κυκλαμάτη και η διυδροχαλκόνη, σε αντίθεση με τις ουσίες SE-2 και SE-3, προσδένονται στη διαμεμβρανική περιοχή του T1R3 υποδοχέα. Επιπλέον, εκτός από τη σουκρόζη και τη σουκραλόζη μπορούν να ενισχύσουν και τη δράση άλλων ουσιών, όπως της ασπαρτάμης, της νεοτάμης, της σακχαρίνης και της ακεσουλφάμης A (AceK). Μία ακόμα διαφορά που διακρίνεται μεταξύ των ουσιών SE-2/ SE-3 και κυκλαμάτης/ διυδροχαλκόνης είναι ότι τελευταίες ενώσεις μπορούν και από μόνες τους να δράσουν ως γλυκαντικές ουσίες, διεγείροντας τους υποδοχείς της γλυκιάς γεύσης [61,124,125].

2.10 Ενώσεις που αναστέλλουν την απόκριση των υποδοχέων στις γλυκαντικές ουσίες

Έχει διαπιστωθεί, ότι ορισμένες ουσίες κατά την πρόσδεσή τους στον υποδοχέα της γλυκιάς γεύσης, αντί να τους ενεργοποιούν, προκαλούν την καταστολή τους, εμποδίζοντας έτσι την έκφραση της γλυκιάς γεύσης [37].

Παράδειγμα τέτοιων ενώσεων αποτελούν η γκουρμαρίνη (gurmarin), ένα πολυπεπτίδιο και τα γυμνενικά οξέα (gymnemic acid), που ανήκουν στην κατηγορία των γλυκοσιδικών τριτερπενίων. Εκκρίνονται από το φυτό *Gymnema sylvestre* και αναστέλλουν την απόκριση του υποδοχέα στις γλυκαντικές ουσίες, χωρίς όμως να επηρεάζουν τις υπόλοιπες γεύσεις [37, 126].

Από κρυσταλλογραφικές μελέτες φάνηκε ότι οι δύο κατηγορίες ουσιών αναγνωρίζουν και προσδένονται σε διαφορετικές περιοχές του T1R3 υποδοχέα. Η gurmarin προσδένεται στην VFTM περιοχή του T1R3 υποδοχέα, ενώ αντίθετα τα gymnemic acids στην TMD περιοχή [37, 127].

Άλλη κατηγορία ενώσεων που αναστέλλουν τη δράση των T1R υποδοχέων είναι οι ανταγωνιστές των ενδογενών οπιοειδών πεπτιδίων, όπως είναι οι ενδορφίνες, οι ενδομορφίνες και οι εγκεφαλικές δυνορφίνες. Αρκετές έρευνες έχουν δείξει ότι ουσίες που δρουν ως ανταγωνιστές οπιοειδών, όπως η ναλοξόνη (naloxone) και η ναλτρεξόνη (naltrexone) μειώνουν την κατανάλωση ζάχαρης και λιπαρών ουσιών [128, 129].

3. Γενετικοί Παράγοντες που Επηρεάζουν την Αντίληψη του Γλυκού

3.1 Η Γενετική ποικιλομορφία επηρεάζει την ευαισθησία έναντι της γλυκιάς γεύσης

3.1.1 Πολυμορφισμοί των TAS1R γονιδίων

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως οι τρεις κατηγορίες T1R υποδοχέων κωδικοποιούνται από τα αντίστοιχα γονίδια TAS1R, τα οποία βρίσκονται στο χρωμόσωμα 1 στον ανθρώπινο οργανισμό. Κάθε υποδοχέας μάλιστα κωδικοποιείται από τουλάχιστον έξι εξόνια.

Ένα ζήτημα το οποίο ενδιέφερε τους επιστήμονες με αποτέλεσμα πολλές μελέτες να έχουν πραγματοποιηθεί, ήταν το κατά πόσο, η λειτουργία και η ενεργοποίηση των T1R υποδοχέων είναι πιθανό να επηρεάζεται από τις αλλαγές στην αλληλουχία των αμινοξέων της πρωτεΐνης, εξαιτίας της γενετικής ποικιλομορφίας των γονιδίων TAS1R.

Μέχρι σήμερα από τις διάφορες έρευνες που έχουν γίνει, έχουν καταγραφεί εκατοντάδες πιθανοί μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί (single nucleotide polymorphisms). Ορισμένες

από αυτές τις αλλαγές παρατηρούνται σε αμινοξέα τα οποία βρίσκονται κοντά στη θέση δέσμευσης της VFTM περιοχής. Αντίθετα η αλληλουχία των αμινοξέων στη θέση δέσμευσης φαίνεται να διατηρείται αμετάβλητη, καθώς τα κατάλοιπά της δεν επηρεάζονται από πολυμορφισμούς και διατηρούνται [130, 131, 132, 133]. Η ποικιλομορφία που εμφανίζει το TAS1R2 γονίδιο είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα υπόλοιπα δύο TAS1R γονίδια. Οι περισσότερες μάλιστα αλλαγές, εμφανίζονται στην VFTM περιοχή, που αποτελεί και τη θέση δέσμευσης των γλυκαντικών ουσιών. Το γονίδιο TAS1R3, όπως φάνηκε από τη μελέτη που πραγματοποίησε ο Kim και οι συνεργάτες τους, ήταν αυτό με τη μεγαλύτερη σταθερότητα [130]. Οι πρώτοι πολυμορφισμοί των γονιδίων διαπιστώθηκαν σε ποντίκια. Η προτίμηση που εμφάνιζαν ορισμένα ποντίκια στην σακχαρίνη οφείλονταν στην ύπαρξη μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNPs) στο TAS1R3 γονίδιο. Παρατηρήθηκε αλλαγή σε έξι αμινοξέα, μεταξύ των οποίων και το I60T [37, 77].

Η γενετική ποικιλομορφία στους ανθρώπους διαπιστώθηκε για πρώτη φορά από τον Kim και την ομάδα του το 2006. Για την πραγματοποίηση της έρευνας έλαβαν γενετικό υλικό από 88 ανθρώπους διαφόρων εθνικοτήτων. Συγκεκριμένα στην έρευνα συμμετείχαν, Βόρειο Ευρωπαίοι, Ρώσοι, Πακιστανοί, Ιάπωνες, Κινέζοι, Ούγγροι και Αμερικάνοι. Από τη μελέτη των δειγμάτων των γενετικών υλικών διαπιστώθηκαν διάφοροι πολυμορφισμοί. Ο rs12033832 SNP (G>A) , που εντοπίζεται στο γονίδιο TAS1R2, ήταν ο πιο συνηθισμένος και με τη μεγαλύτερη συχνότητα ανάμεσα στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες [130].

Ο Dias και οι συνεργάτες του το 2015 παρουσίασαν τα αποτελέσματα μια έρευνας που συνέδεαν την παρουσία του πολυμορφισμού rs12033832 με την προτίμηση για κατανάλωση ζάχαρης καθώς και την ευαισθησία έναντι της γλυκιάς γεύσης. Οι άνθρωποι με δείκτη μάζας BMI>25 και ένα αλληλόμορφο G εξαιτίας του πολυμορφισμού στο γονίδιο rs12033832 παρουσίαζαν μειωμένη ευαισθησία στην αντίληψη της σουκρόζης. Κατά συνέπεια υπήρχε αυξημένη κατανάλωση σακχάρων. Παράλληλα οι άνθρωποι με δείκτη μάζας BMI<25 και ένα αλληλόμορφο G λόγω του πολυμορφισμού rs12033832 παρουσίαζαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην αντίληψη της σουκρόζης και κατανάλωναν λιγότερα σάκχαρα. Η διαφορά που παρατηρήθηκε στην ευαισθησία έναντι της σουκρόζης πιθανώς να οφείλεται στα διαφορετικά επίπεδα λεπτίνης μεταξύ των ανθρώπων που ήταν παχύσαρκοι και των μη παχύσαρκων [131].

Λίγα χρόνια αργότερα ο Fushan με τους συνεργάτες του σε ανάλογη έρευνα που πραγματοποίησαν, παρατήρησαν ότι δύο ακόμη μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που εντοπίζονταν στο TAS1R3 γονίδιο, ο rs307355 και ο rs35744813, συσχετίζονταν ισχυρά με την ευαισθησία στη γλυκιά γεύση. Οι άνθρωποι που έφεραν το γονότυπο C/T εμφάνιζαν

μειωμένη αντίληψη στο γλυκό κατά 25%, ενώ οι ομόζυγοι με γονότυπο T/T, επηρεάζονταν περισσότερο και μείωνε την ευαισθησία τους για τη γλυκιά γεύση κατά 50%. Φαίνεται λοιπόν, πως άτομα τα οποία φέρουν το αλληλόμορφο T παρουσιάζουν μειωμένη ευαισθησία στην σουκρόζη σε σχέση με εκείνους που φέρουν το αλληλόμορφο C. Συμπεράναν πως οι πολυμορφισμοί αυτοί, επηρέαζαν την μεταγραφή του γονιδίου αλλάζοντας την ενεργότητα του υποκινητή. Ανέφεραν πως είναι απ'τις πρώτες μελέτες που παρατηρούν πως οι μη κωδικοποιημένοι πολυμορφισμοί μπορούν να επηρεάσουν την ανθρώπινη αντίληψη της γεύσης [132].

Ο γονότυπος C/C αντιπροσωπεύει τον κύριο απλότυπο στις περισσότερες γεωγραφικές περιοχές, εκτός της Αφρικής. Τα ποσοστά των ανθρώπων που φέρουν τους γενετικά τροποποιημένους γονότυπους διαφέρουν ανάμεσα στις διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Για παράδειγμα το 60% των ανθρώπων που εμφάνιζε έναν από τους δύο τροποποιημένους γονότυπους προέρχονταν από χώρα της Αφρικής, ενώ μόνο το 9% από Ευρωπαϊκή χώρα [132].

Η γενετική παραλλαγή Ile191Val επηρεάζει το αίσθημα για κατανάλωση γλυκαντικών ουσιών. Για την έρευνα συλλέχθηκε γενετικό υλικό από παχύσαρκους ή υπέρβαρους ανθρώπους. Άνθρωποι οι οποίοι έφεραν στο γονίδιο TAS1R2 (rs35874116) στη θέση 191 το κατάλοιπο V (Βαλίνη) αντί του I (Ισολευκίνη), εμφάνιζαν μικρότερη προτίμηση για κατανάλωση ζάχαρης καθημερινά [133a]. Ωστόσο, σε μελέτη που έγινε σε πληθυσμό του δυτικού Μεξικού, εξέτασαν τους φορείς του γονότυπου Val191Val, οι οποίοι συσχετίστηκαν με υψηλότερη πρόσληψη συνολικών υδατανθράκων συγκριτικά με τους άλλους 2 γονότυπους Ile/Val και Ile/Ile [133b].

Οι έρευνες μέχρι σήμερα έχουν δείξει ότι η γενετική ποικιλομορφία των γονιδίων TAS1R μπορεί να επηρεάσει εκτός από την ευαισθησία των υποδοχέων στη γλυκιά γεύση και την ευαισθησία έναντι της γεύσης umami. Η γεύση umami κωδικοποιείται επίσης από τους υποδοχείς των G-πρωτεϊνών. Πολυμορφισμός στο TAS1R3 γονίδιο έχει συνδεθεί με την ευαισθησία του υποδοχέα έναντι του L-γλουταμινικού, ουσία που ενεργοποιεί τη γεύση umami [134, 135].

3.1.2 Πολυμορφισμός του GNAT3

Από την επιστημονική ομάδα του Fushan, δημοσιεύτηκε μια έρευνα, που παρουσίαζε τη διαφορά που εμφανίζεται στην ευαισθησία έναντι της σουκρόζης από διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Τα δείγματα του γενετικού υλικού λήφθηκαν από άτομα που κατοικούσαν στην περιοχή του Καυκάσου, σε χώρες της Ασίας και από Αφροαμερικανούς. Η γενετική αλλαγή στο γονίδιο GNAT3, που κωδικοποιεί την α-γευστίνη, ήταν υπεύθυνη για τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στην ευαισθησία απέναντι στην σουκρόζη. Η α-γευστίνη, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, είναι μια βασική πρωτεΐνη που συμμετέχει στο μηχανισμό ενδοκυττάριας σηματοδότησης της γλυκιάς γεύσης.

Συνολικά βρέθηκαν 11 πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στο χρωμόσωμα 7 του γονιδίου GNAT3 και επηρεάζουν την ευαισθησία έναντι της σουκρόζης, με τα 2 πρώτα να έχουν την ισχυρότερη συσχέτιση, rs7792845 (T>C), rs1524600(G>A), rs940541(A>G), rs1107660(T>G), rs1107657(T>C), rs6467217(T>C), rs6970109(C>A), rs6975345(T>C), rs10242727(A>G), rs6467192(G>A) και rs6961082(C>A) [136].

3.1.3 Πολυμορφισμοί των γονιδίων της λεπτίνης και του υποδοχέα της

Μια άκρως ενδιαφέρουσα έρευνα δημοσιεύτηκε το 2008 από τον Mizuta και την επιστημονική του ομάδα, η οποία ήθελε να εξετάσει την προτίμηση στο γλυκό και την παχυσαρκία με πολυμορφισμούς στα γονίδια που κωδικοποιούν τη λεπτίνη και τον υποδοχέα της. Στην έρευνα έλαβαν μέρος 3.500 περίπου άνθρωποι, από διάφορες πληθυσμιακές ομάδες. Μεταξύ αυτών υπήρχαν παχύσαρκοι καθώς και άνθρωποι που στο γενετικό τους υλικό τα γονίδια της λεπτίνης και του υποδοχέα της έφεραν πολυμορφισμό [137].

Από την επεξεργασία των αποτελεσμάτων προέκυψε ότι δύο πολυμορφισμοί επηρέαζαν την προτίμηση για γλυκό. Ο πολυμορφισμός A19G (rs2167270) στο γονίδιο της λεπτίνης *LEP* και ο πολυμορφισμός R109K (rs1137100) στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης *LEPR*. Έχει αναφερθεί πως η λεπτίνη οδηγεί σε μειωμένη απόκριση του υποδοχέα T1R στις γλυκαντικές ουσίες, ενεργοποιώντας το δίαυλο ιόντων καλίου (K^+), με αποτέλεσμα την υπερπόλωση του κυττάρου και την μείωση της διεγερσιμότητάς του. Έτσι λοιπόν, ο Mizuta και οι συνεργάτες του, θεώρησαν ότι οι πολυμορφισμοί *LEPR* R109K και *LEP* A19G μπορούν να συσχετιστούν με την ευαισθησία στην γλυκιά γεύση μέσω του μηχανισμού δράσης της λεπτίνης στην

ενεργοποίηση του δίαυλου ιόντων καλίου, υποδηλώνοντας πως αυτοί οι πολυμορφισμοί, θα μπορούσαν να προβλέψουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της παχυσαρκίας [137, 138].

3.1.4 Πολυμορφισμός του GLUT 2 γονιδίου

Πριν από περίπου δέκα χρόνια παρατηρήθηκε ότι ένας πολυμορφισμός στο γονίδιο της πρωτεΐνης GLUT-2 (glucose transporter 2) συνδέεται με υψηλότερη κατανάλωση σακχάρων καθημερινά. Οι μεταφορείς γλυκόζης είναι μια μεγάλη κατηγορία διαμεμβρανικών πρωτεϊνών που έχουν την ικανότητα και μεταφέρουν τη γλυκόζη διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης [139].

Η GLUT-2 πρωτεΐνη κωδικοποιείται από το γονίδιο SLC2a2. Ο πολυμορφισμός rs5400 (Thr110Ile) στο SLC2a2 γονίδιο οδηγεί στην ύπαρξη ενός κατάλοιπου ισολευκίνης (Ile) στο κωδικόνιο 110 αντί του κατάλοιπου θρεονίνης (Thr). Ο πολυμορφισμός Thr110Ile φάνηκε να επηρεάζει την κατανάλωση σακχάρων μεταξύ δυο διαφορετικών πληθυσμών, οδηγώντας τους σε κατανάλωση μεγαλύτερης ποσότητας ημερησίως. Η παρατήρηση αυτή, υποδηλώνει ότι οι μηχανισμοί που ανιχνεύουν τη γλυκόζη και εμπλέκονται στην ομοιοστάση της γλυκόζης πιθανώς να επηρεάζουν την πρόσληψη τροφής. Κάτι τέτοιο μπορεί να εξηγήσει την ατομική διακύμανση στην προτίμηση των τροφίμων με υψηλά σάκχαρα. Το γονίδιο της GLUT-2 μπορεί να θεωρηθεί υποψήφιο για τις διαταραχές που αφορούν την πρόσληψη τροφής [139, 140].

3.2 Άλλοι παράγοντες που τροποποιούν την αντίληψη του γλυκού

3.2.1 Ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και η έκφραση της γλυκιάς γεύσης

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει και εξακολουθούν να πραγματοποιούνται διάφορες έρευνες που στόχο έχουν να διεξάγουν συμπεράσματα αναφορικά με τη σχέση που εμφανίζουν ο δείκτης μάζας σώματος (BMI, body mass index) και η αντίληψη της γεύσης του γλυκού.

Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος έχει συνδεθεί με την πιθανή εμφάνιση διαφόρων ασθενειών. Άτομα με υψηλό δείκτη μάζας, παρουσιάζουν μεγαλύτερες πιθανότητες να εμφανίσουν αναπνευστικά προβλήματα, καρδιαγγειακές παθήσεις, διάφορες μορφές

καρκίνου, κ.λ.π. Ο υψηλός δείκτης μάζας σώματος συνδέεται άμεσα με την παχυσαρκία, μια από τις πιο σημαντικές ασθένειες στις ανεπτυγμένες χώρες τα τελευταία χρόνια. Οι παράγοντες που μπορούν να οδηγήσουν σε παχυσαρκία είναι ποικίλοι. Σχετίζονται τόσο με τις καθημερινές συνήθειες των ανθρώπων όσο και με γενετικούς παράγοντες. Τα προβλήματα στον μεταβολισμό, η γενετική προδιάθεση, η έλλειψη άσκησης και ο καθιστικός τρόπος ζωής, οι διατροφικές συνήθειες είναι οι πιο σημαντικοί και συνήθεις παράγοντες που οδηγούν στην εμφάνιση της παχυσαρκίας. Η απόλαυση που προσφέρουν ορισμένα είδη τροφών συνδέεται άμεσα με τις διατροφικές συνήθειες των ανθρώπων [141, 142, 143, 144, 145, 146].

Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από έρευνες που μελετούσαν τη σχέση του δείκτη μάζας σώματος BMI με την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης δεν συγκλίνουν. Οι έρευνες που πραγματοποιήθηκαν από τους Bartoshuk, Overberg και τις ομάδες τους αναφέρουν ότι τα παχύσαρκα άτομα αντιλαμβάνονταν το ίδιο δείγμα σακχαρώζης ως λιγότερο γλυκό σε σχέση με τα μη παχύσαρκα άτομα. Αποτέλεσμα το οποίο θεωρεί ανεξάρτητο τον υψηλό δείκτη μάζας από την αυξημένη αντίληψη της γλυκιάς γεύσης. Οι Anderson και Grinker σε παλαιότερες έρευνες, δεν είχαν βρει άμεση σύνδεση μεταξύ δείκτη μάζας σώματος και ευαισθησίας έναντι του γλυκού [147, 148, 149, 150].

Το 2016 ο Hwang και οι συνεργάτες του παρουσίασαν τα αποτελέσματα μιας έρευνας που έδειχνε σύνδεση μεταξύ της αντίληψης της γλυκιάς γεύσης και του δείκτη μάζας σώματος. Η έντονη διάθεση για κατανάλωση γλυκών σε εφήβους βρέθηκε άρρηκτα συνδεδεμένη με το BMI. Η σχέση μεταξύ του BMI και της αντίληψης του γλυκού, ήταν ακόμα εντονότερη, όταν κατέγραψαν τις μετρήσεις και σε μεγαλύτερη ηλικία. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να είναι αποτέλεσμα της προτίμησης που εμφανίζει κάθε άτομο για τα γλυκά, η οποία επηρεάζει άμεσα την κατανάλωση γλυκών τροφίμων, οδηγώντας έτσι σε μεγαλύτερη διαφοροποίηση του BMI στην ενήλικη ζωή [146].

3.2.2 Η επίδραση της όσφρησης στην γλυκιά γεύση

Μία από τις βασικές αισθήσεις των οργανισμών εκτός από τη γεύση, είναι η όσφρηση. Η όσφρηση βοηθάει τους οργανισμούς να αναγνωρίζουν ουσίες μέσω των πτητικών συστατικών που περιέχουν και απελευθερώνουν. Ο οσφρητικός βλεννογόνο είναι το κύριο όργανο της όσφρησης. Οι πτητικές ουσίες μπορούν να φτάσουν στον οσφρητικό βλεννογόνο μέσω της ορθορινικής ή οπισθορινικής διαδρομής περνώντας δηλαδή μέσα από τη ρινική ή στοματική κοιλότητα αντίστοιχα [151].

Η γεύση και η όσφρηση έχουν χαρακτηριστεί ως χημικές αισθήσεις οι οποίες συνδέονται άρρηκτα μεταξύ τους. Η αλληλεπίδραση των δύο αυτών αισθήσεων, φαίνεται και από το γεγονός ότι πολλοί άνθρωποι έχουν δηλώσει, πως όταν χάσουν την αίσθηση της όσφρησης χάνουν και την αίσθηση της γεύσης. Η κατανάλωση τροφών λοιπόν, επηρεάζεται εκτός από την αίσθηση της γεύσης και από την αίσθηση της όσφρησης. Η όσφρηση επιδρά στη γεύση μέσω της οπισθορινικής όσφρησης. Κατά τη μάσηση των τροφών απελευθερώνονται στην στοματική κοιλότητα ουσίες οι οποίες ονομάζονται οσμηνογόνες. Οι ουσίες αυτές μέσω του ρινοφάρυγγα φτάνουν στην ρινική κοιλότητα διεγείροντας έτσι την αίσθηση της όσφρησης [152, 153].

Μάλιστα, όπως έχει φανεί από διάφορες μελέτες, η αίσθηση της όσφρησης μπορεί να ενισχύσει την αντίληψη του γλυκού. Τέσσερις ανεξάρτητες έρευνες που πραγματοποιήθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1988-1996 έδειξαν ότι, η προσθήκη αρωματικών ουσιών (γλυκιές οσμές), οι οποίες δε μπορούν να ανιχνευθούν από τους υποδοχείς της γεύσης, ενίσχυαν την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης [152, 154, 155, 156, 157].

3.2.3 Ηλικία

Εκτός από τους γενετικούς παράγοντες, η ευαισθησία και η προτίμηση στη γλυκιά γεύση επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι τα παιδιά και οι έφηβοι εμφανίζουν ιδιαίτερη προτίμηση για τις γλυκιές ουσίες. Μάλιστα η προτίμηση στη γλυκιά γεύση έχει παρατηρηθεί από τη βρεφική ηλικία του ανθρώπου [158]. Σύμφωνα με έρευνα που δημοσιεύτηκε το 2009 η προτίμηση ενός βρέφους για τη γλυκιά γεύση σχετίζεται με την αποδοχή του μητρικού γάλακτος, τροφή η οποία είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη και επιβίωση των βρεφών [159]. Η μεγάλη ευαισθησία που εμφανίζουν τα παιδιά για τη γλυκιά γεύση πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι στα παιδιά έχει καταγραφεί μεγαλύτερος αριθμός γευστικών θηλών στην πρόσθια περιοχή της γλώσσας. Το συμπέρασμα αυτό προέκυψε από την έρευνα που πραγματοποίησε η Segovia με τους συνεργάτες του, κατά την οποία μελέτησαν την ευαισθησία που εμφάνιζαν παιδιά 8-10 χρονών και ενήλικες για τη γλυκιά γεύση [160]. Αντίθετα στους ηλικιωμένους εμφανίζονται κάποιες απώλειες στον αριθμό των γευστικών καλύκων, με αποτέλεσμα την απώλεια της γευστικής ικανότητας και την μείωση της αντίληψης του γλυκού [161]. Μια άλλη εξήγηση για την προτίμηση των παιδιών στη γλυκιά γεύση προήλθε από δύο διαφορετικές επιστημονικές ομάδες, οι οποίες υποστήριζαν ότι η κατανάλωση γλυκών τροφών σχετίζεται με την ανάγκη των παιδιών για θερμίδες [162, 163].

3.2.4 Συναισθηματική κατάσταση

Η συναισθηματική κατάσταση του ανθρώπου μπορεί επίσης να επηρεάσει τη γλυκιά γεύση. Γενικά άτομα τα οποία βιώνουν μια αρνητική συναισθηματική κατάσταση, όπως στρες και κατάθλιψη εμφανίζουν μεγαλύτερη προδιάθεση για κατανάλωση γλυκών. Η αντίληψη της γλυκιάς γεύσης μειώνεται υπό την επίδραση της συναισθηματικής δυσφορίας. Η ορμόνη νοραδρεναλίνη, που εκκρίνεται όταν ο οργανισμός βρίσκεται σε στρεσογόνο κατάσταση, επίσης σχετίζεται με την μειωμένη αντίληψη του γλυκού, όταν τα επίπεδά της είναι αυξημένα. Αντίθετα, από την έρευνα του Health και των συνεργατών του, οι άνθρωποι αντιλαμβάνονται τη γλυκιά γεύση καλύτερα όταν βιώνουν ένα ευχάριστο γεγονός. Η καλύτερη αντίληψη της γλυκιάς γεύσης σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα σεροτονίνης. Η σεροτονίνη είναι ένας νευροδιαβιβαστής που συνδέεται με το αίσθημα της χαράς [164, 165]. Μιλώντας για ορμόνες δεν μπορούμε να παραλείψουμε τον εμμηνορυσιακό κύκλο των γυναικών, όπου τα επίπεδα των οιστρογόνων κατά την διάρκεια της περιόδου πριν την ωορρηξία αυξάνονται, επηρεάζοντάς τες συναισθηματικά, αλλά πιθανώς αυξάνοντας και την ευαισθησία στην σουκρόζη [166]. Σε μελέτη για την αρέσκεια της σοκολάτας, αναφέρεται πως είναι η πιο συχνή διατροφική λαχτάρα, ιδιαίτερα στις γυναίκες οι οποίες βρίσκονται λίγο πριν την έμμηνο ρύση [167]. Με τα στοιχεία αυτά, πιθανολογείται πως η ευαισθησία στην γλυκιά γεύση επηρεάζεται από τις αλλαγές των επιπέδων στα οιστρογόνα, κάνοντας τις γυναίκες πιο επιρρεπή στην κατανάλωση των γλυκών [166].

3.2.5 Κάπνισμα

Ο τρόπος ζωής και οι καθημερινές συνήθειες μπορούν να επηρεάσουν την κατανάλωση γλυκών. Έρευνες έχουν δείξει ότι οι άνθρωποι που καπνίζουν εμφανίζουν μεγαλύτερη προτίμηση για γλυκές ουσίες [168, 169]. Αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι η χρήση καπνού επηρεάζει την επιφάνεια της επιθηλίου της γλώσσας και έτσι να τροποποιεί την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης [170a].

3.2.6 Φύλο

Το φύλο φαίνεται να μην έχει καμία επίδραση στην ευαισθησία της γλυκιάς γεύσης. Από αρκετές έρευνες που έχουν γίνει τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Αποτελέσματα μελετών ανέφεραν διαφορές μεταξύ των 2 φύλων, όπου οι άντρες εμφάνιζαν μεγαλύτερη προτίμηση στην γλυκύτητα ενός τροφίμου σε σχέση με τις γυναίκες και έδειχναν να έχουν

μια πιο θετική στάση προς την ζάχαρη [170b]. Άλλες διαφορές όσον αφορά την γευστική ποιότητα, δηλαδή την προτίμηση και την ηδονική απόκριση στο γλυκό, με τους άντρες να πετυχαίνουν μεγαλύτερη βαθμολογία στην ηδονική απόκριση [171, 172]. Σε αντίθεση με αυτά τα ευρήματα υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν, πως η προτίμηση γλυκών τροφίμων συσχετίζονταν θετικά με το ΔΜΣ γυναικών, αλλά όχι των αντρών. Η μελέτη αυτή δείχνει πως η σχέση μεταξύ της προτίμησης της γλυκιάς γεύσης και του ΔΜΣ διαφέρει ανάλογα με το φύλο του ατόμου. Φαίνεται λοιπόν, πως η προτίμηση για το γλυκό ίσως να συνδέεται με την υπερκατανάλωσή τους, ειδικότερα στις γυναίκες [173].

3.2.7 Ήχος

Εξωτερικοί παράγοντες όπως ο ήχος φαίνεται ότι συνδέονται με την αντίληψη του γλυκού. Πρόσφατες μελέτες που έγιναν έδειξαν ότι ο δυνατός θόρυβος μειώνει την αντίληψη του γλυκού καθώς προκαλεί αρνητικά συναισθήματα και άγχος στον άνθρωπο. Αντίθετα η ευχάριστη μουσική προκαλούσε αύξηση της αντίληψης της γλυκιάς γεύσης [174, 175]. Από τα δεδομένα αυτά, καταλαβαίνουμε πως σημαντικό ρόλο παίζει η ψυχική κατάσταση του ατόμου.

3.2.8 Θερμοκρασία

Η θερμοκρασία είναι επίσης ένας παράγοντας που επιδρά στην αντίληψη του γλυκού, ανάλογα με την συγκέντρωση του διαλύματος. Έχει φανεί από μελέτες πως η γλυκύτητα ενός διαλύματος αυξάνεται όσο αυξάνεται και η θερμοκρασία αυτού, ιδιαίτερα όταν βρίσκεται σε χαμηλή συγκέντρωση [176,177,178].

4. Επίδραση των γενετικών παραγόντων στην διατροφική συμπεριφορά

Η κατανόηση των παρακινητικών παραγόντων που οδηγούν στην επιλογή τροφίμων είναι σημαντική τόσο για την κατανόηση των μηχανισμών ανάπτυξης διατροφικών συμπεριφορών όσο και για την αντιμετώπιση των επιδημιών της παχυσαρκίας, του διαβήτη και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Η συμπεριφορά κατανάλωσης είναι μια σύνθετη αλληλεπίδραση φυσιολογικών, ψυχολογικών, κοινωνικών και γενετικών παραγόντων που επηρεάζουν τον χρονικό προγραμματισμό των γευμάτων, την ποσότητα της τροφής που καταναλώνει το άτομο και την προτίμηση των τροφίμων. Μια πληθώρα ερευνών έχει εξετάσει τις

υφιστάμενες και νέες γνώσεις σχετικά με τις γενετικές επιδράσεις της διατροφικής συμπεριφοράς και τον τρόπο με τον οποίο σχετίζονται με την παχυσαρκία με ιδιαίτερη έμφαση στους γενετικούς παράγοντες που σχετίζονται με την αντίληψη της γεύσης [179].

4.1 Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην ημερήσια πρόσληψη

Η σχέση μεταξύ της γενετικής και του περιβάλλοντος αποτελεί μια σημαντική ερευνητική οδό για την καλύτερη κατανόηση των μεμονωμένων διακυμάνσεων της πρόσληψης τροφής και των προτιμήσεων των τροφίμων. Οι Liu, Tuvblad, Raine & Baker (2013) σε πρόσφατη μελέτη τους εξέτασαν τις γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην πρόσληψη ενέργειας και θρεπτικών συστατικών. Η μελέτη τους διεξήχθη σε ζεύγη διδύμων στα οποία παρείχαν ημερήσια ημερολόγια πρόσληψης τροφής. Τα ημερολόγια πρόσληψης ενέργειας, αξιολογήθηκαν από τους ερευνητές για την πρόσληψη συνολικής ενέργειας, μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών. Τα αποτελέσματα της μελέτης τους έδειξαν ότι οι γενετικές επιδράσεις αποτελούν σημαντικό ποσοστό της συνολικής διακύμανσης της συνολικής ενέργειας (48%), των μακροθρεπτικών ουσιών (35-45%), των μετάλλων (45%) και των βιταμινών (21%). Οι Liu, Tuvblad, Raine & Baker (2013) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η καλύτερη κατανόηση του δεσμού μεταξύ των γονιδίων και της διατροφικής πρόσληψης ή/και των διατροφικών ανεπαρειών μπορεί να βοηθήσει στην αποσαφήνιση των συμπεριφορικών και βιολογικών (φυσικών) αποτελεσμάτων, ενδεχομένως για την μείωση του κινδύνου, την πρωτογενή πρόληψη και τις στρατηγικές παρέμβασης που σχετίζονται με την κακή διατροφή και τις σχετιζόμενες με αυτήν παθολογίες [180].

4.2 Γενετικές και περιβαλλοντικές επιδράσεις στην διατροφική συμπεριφορά

Στην ίδια λογική ο Dubois και οι συνεργάτες του (2013) αξιολόγησαν τη συμβολή των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων που συμβάλλουν σε μεταβολές επιλεγμένων διατροφικών συμπεριφορών κατά την παιδική ηλικία. Οι πληροφορίες σχετικά με τις συμπεριφορές διατροφής προέρχονταν από ερωτηματολόγια που χορηγήθηκαν σε γονείς παιδιών που συμμετείχαν στο Quebec Newborn Twin Study όταν τα δίδυμα ήταν ηλικίας 2,5 και 9 ετών. Τα αποτελέσματα της έρευνας τους έδειξαν να υπάρχει μέτρια έως ισχυρή κληρονομικότητα για γνωρίσματα που σχετίζονται με την όρεξη (π.χ. ποσότητα γεύματος που

καταναλώνεται από το παιδί, ταχύτητα κατανάλωσης, συχνότητα γευμάτων, ποικιλία στην διατροφή κτλ). Οι αναλύσεις του Dubois και των συνεργατών του (2013) έδειξαν μέτριες γενετικές συσχετίσεις εντός του ηλικιακού φάσματος των παιδιών. Οι συνήθειες γενετικές επιρροές που εντοπίστηκαν μπορούσαν να εξηγήσουν τις διατροφικές συμπεριφορές που παρατηρούνταν στα παιδιά σε ποσοστό 17 - 43% ανά περίπτωση (ποσότητα γεύματος που καταναλώνεται από το παιδί, ταχύτητα κατανάλωσης, συχνότητα γευμάτων, ποικιλία στην διατροφή). Σε παιδιά ηλικίας 9 ετών, τα χαρακτηριστικά της αποδοχής των τροφίμων, όπως η άρνηση κατανάλωσης τροφής, είχαν υψηλές εκτιμήσεις κληρονομικότητας, ενώ στα μικρά παιδιά το κοινό περιβάλλον (δηλαδή κοινό για τα δύο δίδυμα) συνέβαλε περισσότερο στη φαινοτυπική διακύμανση [181]. Αυτό οδήγησε τους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι, εκτός από την γενετική προδιάθεση, το οικογενειακό περιβάλλον μπορεί να επηρεάσει την διατροφική συμπεριφορά στην πρώιμη παιδική ηλικία ενώ αυτή η επιρροή εξασθενεί καθώς το παιδί μεγαλώνει.

Ο Elder και οι συνεργάτες του (2012) εξέτασαν τη σχετική επίδραση των γενετικών παραγόντων έναντι των περιβαλλοντικών παραγόντων σε συγκεκριμένες πτυχές της διατροφικής συμπεριφοράς. Σε αντίθεση με τις προαναφερόμενες μελέτες, στην μελέτη του Elder και των συνεργατών του (2012) συμμετείχαν ενήλικα ζεύγη μονοζυγωτικών διδύμων. Η πληροφορία σχετικά με την διατροφική συμπεριφορά των συμμετεχόντων έγινε με την συμπλήρωση αυτοαναφερόμενου ερωτηματολογίου που επικεντρώνονταν σε τρεις βασικούς παράγοντες, την άρση διατροφικών αναστολών, την αυτοσυγκράτηση και την συχνότητα αίσθησης της πείνας. Τα αποτελέσματα της έρευνας του Elder και των συνεργατών του (2012) έδειξαν ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες δεν επηρέαζαν σημαντικά όλες τις παραμέτρους του ερωτηματολογίου, με τα υψηλότερα ποσοστά επιρροής να εμφανίζονται στην παράμετρο αυτοσυγκράτησης. Οι γενετικοί παράγοντες είχαν στατιστικά σημαντική επίδραση μόνο σε μερικές μεταβλητές (κυρίως στην αυτοσυγκράτηση και στην άρση διατροφικών αναστολών). Οι ερευνητές και σε αυτήν την μελέτη καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι παρόλο που οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ασκούν μεγάλη επιρροή στην ανάπτυξη της διατροφικής συμπεριφοράς και των ενηλίκων, η γενετική επιρροή μπορεί να διαδραματίσει εξίσου σημαντικό ρόλο [182].

4.3 Αισθητήριες Αλληλεπιδράσεις μεταξύ γλυκών και πικρών ουσιών

Η έννοια της καλής γεύσης για τους περισσότερους ανθρώπους περιλαμβάνει τόσο τη γεύση όσο και την υφή του φαγητού. Παρόλο που η γλυκιά ή πικρή γεύση είναι αντικειμενικά αποδεκτή από όλους, διαπιστώνεται επίσης ότι οι άνθρωποι διαφέρουν, στην ικανότητά τους να αντιλαμβάνονται και να απολαμβάνουν αυτές τις γεύσεις και κατ'επέκταση διάφορους τύπους τροφίμων και ποτών. Οι γλυκές και πικρές ενώσεις βρίσκονται μαζί σε μερικά τρόφιμα και ποτά, αναπτύσσοντας αισθητήριες αλληλεπιδράσεις. Υπάρχουν γλυκαντικές ουσίες υψηλής δραστηριότητας, οι οποίες προκαλούν παράλληλα και την αίσθηση του πικρού. Σε πρόσφατη έρευνα τους οι Hwang, Breslin, Reed, Zhu, Martin & Wright (2016), υποστηρίζουν ότι οι αντιληπτές εντάσεις γλυκύτητας και πικρίας συσχετίζονται μεταξύ τους και η κάθε μία επηρεάζεται από τη γενετική. Ο βαθμός στον οποίο οι συσχετισμοί αυτοί μοιράζονται την κοινή γενετική ποικιλία, ωστόσο, παραμένει ασαφής. Στην έρευνα τους, σε ένα κυρίως εφηβικό δείγμα ($n = 1901$, μέση ηλικία 16,2 ετών), συμπεριλαμβανομένων 243 ζευγών μονοζυγωτικών διδύμων και 452 ζευγών διζυγωτικών διδύμων, εκτίμησαν την συνδιακύμανση μεταξύ των εντάσεων 4 πικρών ενώσεων (6-*n*-προπυλοθειουρακίλη ή PROP, οκτα-οξεική σακχαρόζη, κινίνη και καφεΐνη) και 4 γλυκαντικών ενώσεων (οι σταθμισμένες μέσες τιμές γλυκόζης, φρουκτόζης, νεοεσπεριδίνη διϋδροχαιρόνη, ασπαρτάμη) με πολυπαραγοντική γενετική μοντελοποίηση. Από τα αποτελέσματα της έρευνας τους προέκυψε ότι ο παράγοντας γλυκύτητας παρουσιάζει μέτρια συσχέτιση με την οκτα-οξεική σακχαρόζη, κινίνη και καφεΐνη. Σύμφωνα με τους ερευνητές, αυτό οφειλόταν κυρίως σε έναν κοινό γενετικό παράγοντα που αντιστοιχούσε στο 17-37% της διακύμανσης στις βαθμολογίες των 3 πικρών ενώσεων και στο 8% της διακύμανσης των γενικών χαρακτηριστικών γλυκύτητας. Οι Hwang, Breslin, Reed, Zhu, Martin & Wright (2016) επίσης διαπίστωσαν ότι μια σχέση μεταξύ γλυκύτητας και PROP έγινε εμφανής μόνο μετά την προσαρμογή για τον διπλότυπο TAS2R38 με τον γενετικό παράγοντα PROP να αντιπροσωπεύει το 6% της διακύμανσης της γλυκύτητας. Αυτό υποδηλώνει μια επικάλυψη της γενετικής διακύμανσης μεταξύ των αντιλήψεων της γλυκύτητας και της πικρίας από μια ποικιλία ερεθισμάτων. Οι ερευνητές κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι πιο πιθανές πηγές κοινής διακύμανσης βρίσκονται εντός των γονιδίων που κωδικοποιούν μηχανισμούς μεταγωγής μετα-υποδοχέων, που είναι κοινοί στους διάφορους υποδοχείς που συνδέονται με την πρωτεΐνη G [183]. Προτείνεται λοιπόν, πως η ανθρώπινη αντίληψη του γλυκού και του πικρού συνδέεται μέσω κοινών γονιδίων και η έκταση της επικάλυψης εξαρτάται από συγκεκριμένα γευστικά ερεθίσματα.

4.4 Αντίληψη της γλυκιάς γεύσης και διατροφική πρόσληψη

Η επίδραση της ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση αναφορικά με την πρόσληψη τροφής δεν είναι πλήρως κατανοητή. Οι Han, Keast, & Roura (2017) ερεύνησαν την εμπλοκή της σιελογονικής λεπτίνης και των μονονουκλεοτιδικών πολυμορφισμών (SNP) των γονιδίων των υποδοχέων της γλυκιάς γεύσης (TAS1R2 / TAS1R3) στην διαμόρφωση της ευαισθησίας της γλυκιάς γεύσης, τον έλεγχο της αίσθησης κορεσμού της γλυκιάς γεύσης (sensory - specific satiety ή SSS) και την πρόσληψη μακροθρεπτικών ουσιών σε υγιείς ενήλικες. Στην έρευνα τους συμμετείχαν συνολικά δεκατρία άτομα με υψηλή ευαισθησία στην γλυκιά γεύση και έντεκα άτομα με χαμηλή ευαισθησία στην γλυκιά γεύση, οι οποίοι ταξινομήθηκαν βάσει της αντίληψης γλυκύτητας ενός διαλύματος (9 mM σακχαρόζης) σε δοκιμή γευσιομετρίας (forced-choice triangle test). Όλοι οι συμμετέχοντες ολοκλήρωσαν ένα τυχαίο πείραμα διασταυρούμενου σχεδιασμού (περίοδος προφόρτισης), όπου κατανάλωσαν ένα από τα τρία ισο-ενεργειακά προπαρασκευασμένα διαλύματα (σε μορφή σούπας) που διέφεραν στην πρωταρχική ποιότητα γεύσης, δηλαδή γλυκιά γεύση, μη γλυκιά γεύση (διάλυμα ελέγχου γεύσης) ή χωρίς γεύση (διάλυμα ελέγχου ενέργειας/έντασης). Μια ώρα μετά την περίοδο προφόρτισης, προσφέρθηκε στους συμμετέχοντες ένα γεύμα σε μπουφέ αποτελούμενο από τρόφιμα με γεύση (γλυκιά ή μη γλυκιά) και μέτρια έως πλούσια περιεκτικότητα σε λιπαρά. Τα υποκειμενικά μέτρα που οι Han, Keast, & Roura (2017) μέτρησαν περιλάμβαναν πείνα ή πληρότητα και ικανότητα ελέγχου της αίσθησης κορεσμού για την γλυκιά γεύση. Δείγμα πτυέλου και στοματικών κυττάρων συλλέχθηκαν για να μετρηθούν τα επίπεδα της λεπτίνης και να μελετηθούν οι μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί των TAS1R2/TAS1R3, αντίστοιχα.

Τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι οι συγκεντρώσεις της λεπτίνης σε σάλιο ήταν σημαντικά υψηλότερες στα άτομα στην ομάδα χαμηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση από ότι στους συμμετέχοντες στην ομάδα υψηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση. Επιπλέον, οι συμμετέχοντες στην ομάδα υψηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση έδειξαν ισχυρότερο έλεγχο κορεσμού στην γλυκιά γεύση σε σύγκριση με τους συμμετέχοντες στην ομάδα χαμηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση. Επίσης οι συμμετέχοντες στην ομάδα υψηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση κατανάλωσαν λιγότερους υδατάνθρακες (% ενέργειας) και περισσότερα μη γλυκά τρόφιμα από την άλλη ομάδα. Τα αλληλόμορφα των γονιδιακών τόπων TAS1R2 συσχετίστηκαν με την υψηλότερη κατανάλωση υδατανθράκων (% ενέργειας) και την υψηλότερη ποσότητα γλυκών τροφών αντίστοιχα και εντοπίστηκαν στον γονότυπο περισσότερων ατόμων από την ομάδα υψηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση. Αντιθέτως,

στην έρευνα αυτή, δεν βρέθηκε συσχέτιση για τα αλληλόμορφα των γονιδιακών τόπων TAS1R3, αφού και στις δύο ομάδες συμμετεχόντων η παρουσία τους στον γονότυπο των ατόμων είναι η ίδια ή δείχνει ελάχιστη διαφορά. Οι ερευνητές βάση των αποτελεσμάτων τους κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση με την χαμηλότερη κατανάλωση ζάχαρης, συμπεριλαμβανομένης της σύνδεσης γονότυπου-φαινοτύπου. Αυτά τα αποτελέσματα συμβάλλουν στην κατανόηση των δεσμών μεταξύ της ευαισθησίας της γεύσης, της πρόσληψης των μακροθρεπτικών συστατικών και της γενικότερης συμπεριφοράς σχετικά με την κατανάλωση τροφίμων [184].

4.5 Γενετικές και κληρονομικές επιδράσεις της γλυκιάς γεύσης

Οι διαφορές που εμφανίζουν οι άνθρωποι στην προτίμηση των γλυκών ουσιών οδήγησε στην διερεύνηση του κατά πόσον η ευαισθησία στη γλυκιά γεύση καθορίζεται γενετικά και κληρονομικά.

Ο Keskitalo και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν δύο έρευνες για το σκοπό αυτό. Εξετάζοντας μονοζυγωτικά και διζυγωτικά δίδυμα, φάνηκε ότι το 33% της αναγνώρισης της γλυκιάς γεύσης καθορίζεται γενετικά, ενώ η προδιάθεση για την προτίμηση στο γλυκό καθορίζεται γενετικά κατά 49%. Επιπλέον εξέτασαν το κατά πόσον η κληρονομικότητα επηρεάζει την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης και το αίσθημα της ευχαρίστησης που προκύπτει από την κατανάλωση γλυκών. Όπως διαπιστώθηκε εξετάζοντας τα μέλη διαφόρων οικογενειών, η κληρονομικότητα δεν είχε κανένα ρόλο στην αντίληψη της σακχαρόζης. Αντίθετα η ευχαρίστηση που νιώθει ο άνθρωπος μετά την κατανάλωση ζάχαρης επηρεάζονταν από την κληρονομικότητα σε ποσοστό 30-40% ανάλογα με την γλυκαντική ουσία. Φαίνεται λοιπόν, ότι ο φαινότυπος που έχει να κάνει με την προτίμηση στην γλυκιά γεύση σχετίζεται σε μεγάλο βαθμό, κυρίως από γενετικούς παράγοντες. Τέλος, παρατηρήθηκε ότι το χρωμόσωμα 16 p11.2 επηρεάζει τη συχνότητα κατανάλωσης γλυκού. Καθώς στην περιοχή δεν έχουν αναγνωριστεί γονίδια που επηρεάζουν τη γεύση, δεν κατέστη εφικτό να διαπιστωθεί το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για το φαινόμενο αυτό [185, 186].

4.6 Η ορμόνη FGF21 και διατροφική πρόσληψη και προτίμηση του γλυκού

Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε πως η ορμόνη FGF21, η οποία εκκρίνεται από το συκώτι, μειώνει την κατανάλωση γλυκών, ενώ η απουσία αυτού του παράγοντα αυξάνει την κατανάλωση ζάχαρης στα ποντίκια. Θέλοντας να διερευνήσουν τα ευρήματα αυτά και στους ανθρώπους, παρατήρησαν σε όσους ήταν φορείς του αλληλόμορφου A και του αλληλόμορφου G στους γενετικούς τόπους rs838133 και rs838145 αντίστοιχα, μια τάση για αυξημένη πρόσληψη σακχάρων αντί για σύνθετων υδατανθράκων και βρέθηκε ισχυρή συσχέτιση για κατανάλωση γλυκών σνακ, συγκεκριμένα ζαχαρωτών, αντί λιπαρών ή αλμυρών σνακ. Τα σνακ συνήθως τα αποζητούν όταν επέρχεται έλλειψη ενέργειας, υποκινούμενο από την επιθυμία για ευχαρίστηση, δηλαδή της ανταμοιβής. Στην ίδια μελέτη αξιολόγησαν την επίδραση της FGF21 στους φαινότυπους που σχετίζονται με την επιθυμία της γλυκιάς γεύσης. Τα επίπεδα της FGF21 στο πλάσμα αυξήθηκαν ραγδαία με την χορήγηση από του στόματος σουκρόζη και τα επίπεδα αυτά μετρήθηκαν μετά από 12h νηστεία και βρέθηκαν οι συγκεντρώσεις κατά 51% υψηλότερα στα άτομα που δεν τους άρεσαν τα γλυκά συγκριτικά με εκείνους που τους άρεσαν. Με βάση τα δεδομένα αυτά, προτείνεται πως το ανθρώπινο ήπαρ μπορεί να παράγει ορμόνες που ρυθμίζουν την πρόσληψη φαγητού δρώντας στο σύστημα ανταμοιβής, ανοίγοντας νέους δρόμους στην έρευνα για την μείωση της όρεξης και την τροποποίηση της διατροφικής συμπεριφοράς [187].

Η γενετική προδιάθεση εξηγεί σε ένα μεγάλο βαθμό τις παρατηρούμενες διαφορές των χαρακτηριστικών που σχετίζονται με τις διατροφικές συνήθειες κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας. Παρόλα αυτά, αποτελέσματα μελετών που έχουν διεξαχθεί σε δείγμα παιδιών μεγάλου ηλικιακού φάσματος, υποδεικνύουν ότι, καθώς τα παιδιά μεγαλώνουν, οι συμπεριφορές που σχετίζονται με την όρεξη γίνονται πιο ευαίσθητες στις περιβαλλοντικές επιρροές εκτός του σπιτιού. Ωστόσο, η παρούσα διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι σχετικά ελλιπής και περιορισμένης αξιοπιστίας καθώς παρουσιάζει μεθοδολογικές ατέλειες (π.χ. μεγάλο ποσοστό χρήσης αυτοαναφερόμενων ερωτηματολογίων), σημαντικές διαφορές στις στατιστικές προσεγγίσεις και ασυνεπή ευρήματα. Επίσης παρατηρείται ότι μόνο ένας περιορισμένος αριθμός ερευνών μέχρι σήμερα έχει συμπεριλάβει την εξέταση της πρόσληψης μικροθρεπτικών συστατικών. Έτσι λοιπόν, περισσότερες μελέτες είναι απαραίτητες, προκειμένου να διεξαχθούν πιο σαφή και εμπεριστατωμένα συμπεράσματα.

Μέρος Β' Πειραματικό

5. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εξεταστούν πιθανές συσχετίσεις, μεταξύ γνωστών πολυμορφισμών που έχουν βιβλιογραφικά συσχετισθεί με την αντίληψη της γεύσης του γλυκού, με τις διατροφικές επιλογές ομάδας εθελοντών, του πληθυσμού της μελέτης Θησέας. (THISEAS) Με βάση αυτές τις συσχετίσεις, θέλουμε να επιβεβαιώσουμε, κατά πόσον η ευαισθησία στην γλυκιά γεύση, επηρεάζεται από γενετικούς παράγοντες.

6. Μεθοδολογία

6.1 Πληθυσμός της μελέτης

Η μελέτη Θησέας είναι μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων, που είχε ως σκοπό την αξιολόγηση της γενετικής επίδρασης σε σχέση με την διατροφή και τον τρόπο ζωής ατόμων με πιθανότητα εμφάνισης Στεφανιαίας Νόσου. Η συλλογή δεδομένων της μελέτης ξεκίνησε το 2006 και ολοκληρώθηκε το 2010. Συνολικά εντάχθηκαν στην μελέτη 2565 εθελοντές, από τους οποίους επιλέξαμε ένα δείγμα, βάση συγκεκριμένων κριτηρίων αξιολόγησης της διατροφικής τους πρόσληψης και των γενετικών τους δεδομένων. Το τελικό μας δείγμα αποτελείται από 603 άτομα, ηλικίας 58 (± 29) χρονών.

Η συλλογή του δείγματος της μελέτης Θησέας έγινε από εθελοντές των ΚΑΠΗ (Κέντρα Ανοιχτής Προστασίας Ηλικιωμένων), από μεγάλα νοσηλευτικά ιδρύματα αλλά και από δημοτικά ιατρεία διαφόρων περιοχών της Αθήνας.

Τα δείγματα DNA των εθελοντών γονοτυπήθηκαν με την πλατφόρμα MetaboChip και OmniExpress. Συνολικά στο δείγμα μας βρέθηκαν 14 tag SNP's για κάθε άτομο της μελέτης μας.

Βιοηθική

Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιτροπή βιοηθικής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και διεξήχθη σύμφωνα με την κείμενη εθνική νομοθεσία και τις διεθνείς συνθήκες που αφορούν την βιοϊατρική έρευνα και την προστασία των δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα όπως προβλέπεται από:

3. Την Σύμβαση του Συμβουλίου της Ευρώπης για τα ανθρώπινα δικαιώματα και τη βιοϊατρική, (Σύμβαση του Οβιέδο), ενσωματωμένη στο εθνικό δίκαιο με τον νόμο 2619/1998.
4. Το Πρόσθετο Πρωτόκολλο της Σύμβασης για την βιοϊατρική έρευνα.

5. Την Οικουμενική διακήρυξη της UNESCO για το ανθρώπινο γονιδίωμα και τα δικαιώματα του ανθρώπου.
6. Την Οικουμενική διακήρυξη για τα γενετικά δεδομένα του ανθρώπου.
7. Τον νόμο 2472/1997 για την Προστασία του ατόμου από την επεξεργασία δεδομένων προσωπικού χαρακτήρα. Τα δεδομένα των εθελοντών ανωνυμοποιήθηκαν πριν την επεξεργασία τους καθιστώντας αδύνατη την ταυτοποίηση των εθελοντών από τα άτομα που συμμετείχαν στην επεξεργασία των δεδομένων.

6.2 Δεδομένα της μελέτης

Η συλλογή των δεδομένων έγινε από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, το οποίο πραγματοποίησε συνεντεύξεις που αφορούσαν το ιατρικό και οικογενειακό ιστορικό των συμμετεχόντων, πληροφορίες για τον τρόπο ζωής (επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, κάπνισμα) και τις διατροφικές τους συνήθειες και στοιχεία για τα ανθρωπομετρικά και δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

Ανθρωπομετρικά Χαρακτηριστικά

Οι ανθρωπομετρικοί δείκτες που μετρήθηκαν ήταν το ύψος, σωματικό βάρος, περιφέρεια μέσης και γλουτών. Ο ΔΜΣ υπολογίστηκε με βάση τον τύπο: Βάρος(kg) / Ύψος² (m).

Εργαστηριακά Δεδομένα

Οι εθελοντές υποβλήθηκαν σε αιμοληψία από ειδικό ιατρό, έπειτα από δωδεκάωρη νηστεία μεταξύ 06:00-10:00 π.μ. Το υλικό που απομονώθηκε (DNA, πλάσμα, ορός), χρησιμοποιήθηκε για βιοχημική, αιματολογική και γενετική ανάλυση.

Γενετικά Δεδομένα

Η γονοτύπηση των δειγμάτων DNA έγινε με την χρήση του Illumina MetaboChip. Ο σχεδιασμός ανάλυσης της μικροσυστοιχίας, επιτρέπει τον έλεγχο περίπου 200.000 πολυμορφισμών/δείγμα. Οι πολυμορφισμοί αυτοί έχουν αναγνωριστεί ως σημαντικοί γενετικοί δείκτες μεταβολικών νοσημάτων, μέσω σάρωσης ολικού γονιδιώματος από μετα-αναλύσεις.

Γενετικοί Πολυμορφισμοί

Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση σταχυολογήθηκαν 20 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την ευαισθησία στην αντίληψη του γλυκού. Οι

πολυμορφισμοί, τα γονίδια και τα χρωμοσώματα στα οποία αντιστοιχούν, καθώς επίσης το ελάσσων και μείζων αλληλόμορφο (A1, A2), η συχνότητα εμφάνισης του ελάσσονος αλληλόμορφου (MAF, minor allele frequency), και η συχνότητα εμφάνισής του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (HapMap CEU), παρουσιάζονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Γενετικοί πολυμορφισμοί						
Χρωμόσωμα	SNP	Γονίδιο	A1	A2	MAF	HapMap CEU/EAF
1	rs35744813	TAS1R3	T	C	0.28	0.071
1	rs307355	TAS1R3	T	C	0.24	0.071
1	rs12033832	TAS1R2	A	G	0.30	0.363
1	rs35874116	TAS1R2	C	T	0.27	0.303
1	rs1137100	LEPR	G	A	0.32	0.292
7	rs7792845	GNAT3	T	C	0.32	0.383
7	rs1107657	GNAT3	T	C	0.29	0.389
7	rs6961082	GNAT3	A	C	0.10	0.066
7	rs6467192	GNAT3	A	G	0.29	0.142
7	rs6975345	GNAT3	C	T	0.30	0.137
7	rs6970109	GNAT3	A	C	0.21	0.102
7	rs1107660	GNAT3	T	G	0.29	0.356
7	rs940541	GNAT3	A	G	0.28	0.350
7	rs2167270	LEP	A	G	0.34	0.354
3	rs5400	SLC2A2 (GLUT2)	A	G	0.22	0.135
7	rs6467217	GNAT3	C	T	0.21	0.080
7	rs10242727	GNAT3	G	A	0.30	0.134
7	rs1524600	GNAT3	A	G	0.23	0.087
19	rs838133	FGF21	A	G	0.23	0.478
19	rs838145	IZUMO1	G	A	0.16	0.500

Διατροφική Αξιολόγηση

Η διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκε με τα ερωτηματολόγια Συχνότητας Κατανάλωσης Τροφίμων (FFQ). Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων μας δίνει πληροφορίες για τη συνήθη διαιτητική πρόσληψη, αξιολογώντας την συχνότητα με την οποία συγκεκριμένα τρόφιμα ή ομάδες τροφίμων καταναλώνονται κατά την διάρκεια μιας ορισμένης χρονικής περιόδου. Συμπεριλήφθηκαν 172 τρόφιμα και ποτά μαζί με εικόνες για να προσδιοριστεί το μέγεθος της μερίδας. Η ημερήσια κατανάλωση υπολογίστηκε πολλαπλασιάζοντας το πρότυπο μέγεθος μερίδας με την συχνότητα κατανάλωσης, η οποία χαρακτηριζόταν από τους όρους: ποτέ, σπάνια, 1-3 φορές/βδομάδα, 1-2 φορές/βδομάδα, 3-4

φορές/βδομάδα, 5-6 φορές/βδομάδα, κάθε μέρα. Υπήρχαν εκπαιδευμένοι επαγγελματίες που βοηθούσαν τους συμμετέχοντες να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια. Τα ερωτηματολόγια αυτά που χρησιμοποιήθηκαν συντάχθηκαν ειδικά για τους σκοπούς της μελέτης Θησεάς, σύμφωνα με αντίστοιχα ερωτηματολόγια που υπάρχουν στην διεθνή βιβλιογραφία, καθώς δεν υπήρχε διαθέσιμο FFQ για τον ελληνικό πληθυσμό.

Στην παρούσα μελέτη μας ενδιέφεραν τα τρόφιμα τα οποία σχετίζονταν με την γλυκιά γεύση και έτσι εξετάσαμε την συχνότητα κατανάλωσης από την ομάδα των φρούτων, των αφεψημάτων με ζάχαρη και των γλυκών. Η ομάδα των γλυκών περιείχε σοκολάτα αμυγδαλού, σοκολάτα γάλακτος, σοκολάτα πικρή, κρουασάν σοκολάτας, μπισκότα, πάστες, κέικ, σιροπιαστά, λουκουμάδες, παγωτό, παστέλι, χαλβά, κουραμπιέδες και μελομακάρονα.

Για την ανάλυση της διατροφικής πρόσληψης των μακροθρεπτικών, μικροθρεπτικών συστατικών και συνολικής ενέργειας, χρησιμοποιήθηκε το Nutritionist Pro (version 2.2 software).

Αξιολόγηση Κατάστασης Καπνίσματος

Συμπεριλήφθηκε το ιστορικό καπνίσματος, όπου ως μη καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι δεν είχαν καπνίσει ποτέ ή όσοι είχαν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον 6 μήνες πριν από την συλλογή των δεδομένων.

6.3 Στατιστική Ανάλυση

Η ανάλυση των περιγραφικών χαρακτηριστικών και των διατροφικών δεδομένων έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS V24. Ο έλεγχος της κανονικότητας των συνεχών μεταβλητών έγινε με το κριτήριο Kolmogorov-Smirnov. Οι συνεχείς μεταβλητές δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή και παρουσιάζονται ως διάμεση τιμή $\pm$ ενδοτεταρτημοριακό εύρος (median $\pm$ IQR), ενώ οι κατηγορικές ως απόλυτες τιμές και ποσοστά. Για τη σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών εφαρμόστηκε ο έλεγχος του Fisher's Exact Test, ενώ η σύγκριση των μη κανονικά κατανεμημένων μεταβλητών, έγινε με τον μη παραμετρικό έλεγχο Mann-Whitney Test.

Η στατιστική ανάλυση των γενετικών δεδομένων έγινε με την βοήθεια του προγράμματος PLINK 1.07. Για την συσχέτιση της αλληλεπίδρασης μεταξύ των πολυμορφισμών και των συνεχών μεταβλητών, εφαρμόσαμε μοντέλα πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης με την χρήση του προσθετικού γενετικού μοντέλου ανάλυσης (Additive Genetic Model), ελέγχοντας παράλληλα για πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες. Θέλοντας να εμφανίσουμε στατιστικά

σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ πολλών μεταβλητών, πρέπει η στατιστική σημαντικότητα να διαιρεθεί με τον αριθμό των στατιστικών ελέγχων που πραγματοποιήθηκαν. Έγινε λοιπόν, διόρθωση του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας κατά Bonferroni, αφού πραγματοποιήθηκαν έλεγχοι συσχέτισης σε περισσότερους από έναν πολυμορφισμούς και εκτιμήθηκε σε $p=0.05/14=0.0036$. Η διόρθωση ορίστηκε από το πηλίκο επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας $p=0.05$ δια τον αριθμό των ανεξάρτητων πολυμορφισμών (snp's) που ελέγξαμε.

7. Αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης μας αποτελείται από 603 άτομα, από τα οποία οι 355 είναι άντρες και οι 248 γυναίκες. Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα χαρακτηριστικά του υπο μελέτη πληθυσμού. Οι διάμεσοι της ηλικίας των ατόμων είναι 56 (IQR=20) έτη για τους άντρες και 60 (IQR=23) για τις γυναίκες. Ο ΔΜΣ κυμαινόταν στα πλαίσια του υπέρβαρου (άντρες: 28,1 IQR=5,2 kg/m² γυναίκες: 27,7 IQR=6,3 kg/m²). Όσον αφορά την ενεργειακή κατανάλωση, όπως αναμενόταν οι άντρες είχαν μεγαλύτερη πρόσληψη συγκριτικά με τις γυναίκες (1884,7 IQR=1567,2kcal/d, έναντι 1350,6 IQR=1136.9kcal/d). Παρουσιάζεται επίσης και η κατάσταση καπνιστών και μη, σε άντρες και γυναίκες. Φαίνεται πως οι άντρες που καπνίζουν είναι περισσότεροι από τις γυναίκες, στο δείγμα μας όμως οι γυναίκες εμφανίζουν μεγαλύτερο ποσοστό (73,7%) σε σχέση με τους άντρες (60,3%).

Πίνακας 3. Περιγραφικά Χαρακτηριστικά Δείγματος		
	Άντρες (N=355)	Γυναίκες (N=248)
Ηλικία (έτη)	56 (IQR=20)	60 (IQR=23)
Υγιείς (N=383)	185 (52.1%)	198 (79.8%)
Ασθενείς (N=220)	170 (47.9%)	50 (20.2%)
ΔΜΣ (Kg/m ²)	28,1 (IQR=5.2)	27,7 (IQR=6.3)
Ενεργειακή Κατανάλωση (kcal/ημέρα)	1884,7 (IQR=1567.2)	1350,6 (IQR=1136.9)
Κατάσταση καπνίσματος	Άντρες (350)	Γυναίκες (243)
Καπνιστές (N=390)	211 (60.3%)	179 (73.7%)
Μη Καπνιστές (N=203)	139 (39.7%)	64 (26.3%)

Εκτιμώντας την διατροφική πρόσληψη των ατόμων του δείγματος, επιλέξαμε από τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ως μεταβλητές, εκείνες που σχετίζονται με την γλυκιά γεύση και τις παρουσιάζουμε παρακάτω. Στον Πίνακα 4 καταγράφονται, οι προσλήψεις συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών και ομάδων τροφίμων ανά ημέρα και βδομάδα. Οι μεταβλητές επιλέχθηκαν με βάση την βιβλιογραφική ανασκόπηση. Οι μερίδες υπολογίστηκαν ως ποσότητα κατανάλωσης ανά ημέρα ή βδομάδα επί την συχνότητα κατανάλωσης ανά ημέρα ή βδομάδα.

Πίνακας 4. Διατροφική Πρόσληψη Δείγματος		
	Άντρες (N=355)	Γυναίκες (N=248)
CHO (γρ/ημέρα)	205,1 (IQR=186.6)	158,5 (IQR=147)
Ολικά σάκχαρα (γρ/ημέρα)	76,5 (IQR=64.4)	78,1 (IQR=61)
Σουκρόζη (γρ/ημέρα)	11,6 (IQR=11.9)	13,7 (IQR=14.1)
Φρούτα (μερίδες/ημέρα)	1,0 (IQR=1.5)	1,0 (IQR=1.6)
Αφεψήματα με ζάχαρη (μερίδες/ημέρα)	0,0 (IQR=0.2)	0,0 (IQR=0.2)
Γλυκά (μερίδες/βδομάδα)	3,2 (IQR=6.4)	3,8 (IQR=7.1)

Από τους γενετικούς πολυμορφισμούς του Πίνακα 2, συνολικά χρησιμοποιήθηκαν 14 tag SNP's στην μελέτη μας. Από αυτά τα 14 SNP's του πίνακα, τα 8 είχαν γονοτυπηθεί στο δείγμα της μελέτης, ενώ για τα υπόλοιπα 6 επιλέχθηκαν Proxy SNP's για εξέταση. Συγκεκριμένα για τα SNPs rs35744813, rs307355, rs12033832, rs35874116, rs1137100, rs7792845 και rs1107657 βρέθηκαν τα αντίστοιχα Proxies rs3845293, rs3845293, rs7534618, rs9662598, rs10889557, rs2366735 και rs10230573, όπου για τα πρώτα 2 χρησιμοποιήθηκαν τα ίδια. Το ποσοστό επιτυχούς γονοτύπησης στους πολυμορφισμούς rs3845293, rs6467192 και rs6970109 ήταν 99,9%, στους rs9662598 και rs2167270 99,7% και στους υπόλοιπους 9 πολυμορφισμούς ήταν 100%.

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται σε τρεις στήλες, τα 20 SNP's που βρέθηκαν από την βιβλιογραφική ανασκόπηση πως συνδέονται με την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης, τα 7 από αυτά, για τα οποία επιλέχθηκαν Proxy SNPs και βρέθηκαν με το πρόγραμμα ldproxy, με $r^2 \geq 0,8$ και τα 14 SNPs που τελικά χρησιμοποιήθηκαν για ανάλυση.

Πίνακας 5. Γενετικοί Πολυμορφισμοί, Proxy SNP's, Τελικοί Γενετικοί Πολυμορφισμοί

Snpr's που βρέθηκαν με βάση την βιβλιογραφία	Proxies	Snpr's που χρησιμοποιήθηκαν στην μελέτη μας
rs35744813	rs3845293	rs3845293
rs307355	rs3845293	rs3845293
rs12033832	rs7534618	rs7534618
rs35874116	rs9662598	rs9662598
rs1137100	rs10889557	rs10889557
rs7792845	rs2366735	rs2366735
rs1107657	rs10230573	rs10230573
rs6961082		rs6961082
rs6467192		rs6467192
rs6975345		rs6975345
rs6970109		rs6970109
rs1107660		rs1107660
rs940541		rs940541
rs2167270		rs2167270
rs5400		rs5400
rs6467217		
rs10242727		
rs1524600		
rs838133		
rs838145		

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται οι 14 τελικοί γενετικοί πολυμορφισμοί που σχετίζονται με την γευστική αντίληψη του γλυκού και που είχαν γονοτυπηθεί με επιτυχία στα άτομα του δείγματος της μελέτης THISEAS. Αναγράφονται ακόμη, τα γονίδια και χρωμοσώματα στα οποία αντιστοιχούν τα SNP's, όπως επίσης το ελάσσων και μείζων αλληλόμορφο (A1, A2) και η συχνότητα εμφάνισης του ελάσσονος αλληλόμορφου (MAF, minor allele frequency) στο δείγμα της μελέτης μας, αλλά και στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (HapMap CEU). Παρατηρούμε πως η συχνότητα εμφάνισης του ελάσσονος αλληλόμορφου στο δείγμα μας συμφωνεί με την συχνότητα εμφάνισής του στον Ευρωπαϊκό πληθυσμό (<50%). Εξετάστηκε η συχνότητα των μελετώμενων πολυμορφισμών στο δείγμα, σύμφωνα με την ισορροπία Hardy-Weinberg (HWE).

Πίνακας 6. Τελικοί Γενετικοί Πολυμορφισμοί						
Χρωμόσωμα	SNP	Γονίδιο	A1	A2	MAF	HapMap CEU/EAF
1	rs3845293	TAS1R3	A	C	0.28	0.066
1	rs7534618	TAS1R2	G	T	0.31	0.394
1	rs9662598	TAS1R2	A	G	0.23	0.292
1	rs10889557	LEPR	A	G	0.42	0.417
7	rs2366735	GNAT3	G	A	0.40	0.425
7	rs10230573	GNAT3	A	G	0.41	0.403
7	rs6961082	GNAT3	A	C	0.10	0.066
7	rs6467192	GNAT3	A	G	0.29	0.142
7	rs6975345	GNAT3	C	T	0.30	0.137
7	rs6970109	GNAT3	A	C	0.21	0.102
7	rs1107660	GNAT3	T	G	0.29	0.356
7	rs940541	GNAT3	A	G	0.28	0.350
7	rs2167270	LEP	A	G	0.34	0.354
3	rs5400	SLC2A2 (GLUT2)	A	G	0.22	0.135

Στη συνέχεια εξετάσαμε την αλληλεπίδραση του κάθε πολυμορφισμού σε σχέση με τις μεταβλητές που επιλέξαμε από την διατροφική κατανάλωση των ατόμων του δείγματος μας. Συγκεκριμένα εξετάστηκαν η πρόσληψη υδατανθράκων, ολικών σακχάρων, σουκρόζης (ως γρ. ανά ημέρα), φρούτων, αφεψημάτων με ζάχαρη (ως μερίδες ανά ημέρα) και γλυκών (ως μερίδες ανά βδομάδα).

Σε κάθε συσχέτιση που έγινε, εφαρμόστηκαν 3 μοντέλα παλινδρόμησης, στα οποία λήφθηκαν υπόψη και συγχυτικοί παράγοντες (confounders). Στο 1^ο μοντέλο δεν ελήφθη υπόψη κανένας συγχυτικός παράγοντας, στο 2^ο έγινε διόρθωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και τα καρδιαγγειακά και στο 3^ο ως συγχυτικοί παράγοντες τέθηκαν η ηλικία, το φύλο, ο ΔΜΣ, τα καρδιαγγειακά και το κάπνισμα.

Από τους 14 πολυμορφισμούς, κανένας δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση με τους υδατάνθρακες, τα ολικά σάκχαρα, τη σουκρόζη, τα φρούτα, τα αφεψήματα με ζάχαρη ή τα γλυκά.

Στους πίνακες 7-12 παρουσιάζονται τα αποτελέσματα των πολυμορφισμών που εξετάστηκαν σε σχέση με την κάθε μεταβλητή συσχέτισης, του αλληλόμορφου που ευθύνεται για την εμφάνιση του γνωρίσματος, τον συντελεστή-β και το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας (P-value) για κάθε ένα από τα 3 μοντέλα παλινδρόμησης.

Πίνακας 7. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με τους υδατάνθρακες (CHO)

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	3.445	0.8331	3.505	0.8268	2.289	0.888
rs7534618	G	1.364	0.8693	-3.768	0.6481	-3.378	0.6864
rs9662598	A	-4.553	0.5995	-8.097	0.3495	-9.049	0.3012
rs10889557	A	-15.86	0.1312	-23.49	0.02739	-25.94	0.01574
rs5400	A	12.03	0.2261	8.227	0.4022	7.289	0.4655
rs6961082	A	-49.86	0.01437	-40.36	0.04785	-40.26	0.04929
rs6467192	A	-15.79	0.1857	-10.74	0.3749	-10.46	0.3897
rs6975345	C	-16.52	0.1684	-12.05	0.3231	-11.77	0.3367
rs6970109	A	-15.23	0.244	-12.62	0.3387	-12.52	0.3446
rs10230573	A	2.532	0.7425	3.694	0.6284	1.632	0.8326
rs1107660	T	6.959	0.3625	8.514	0.2612	6.084	0.4286
rs940541	A	10.86	0.1628	12.51	0.1058	10.03	0.2015
rs2366735	G	7.746	0.3164	9	0.2416	6.527	0.4035
rs2167270	A	3.198	0.6954	5.91	0.4664	4.675	0.5716

Πίνακας 8. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με τα ολικά σάκχαρα

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	4.334	0.5934	3.545	0.6631	2.069	0.8033
rs7534618	G	2.791	0.4842	1.449	0.7229	2.458	0.5544
rs9662598	A	-0.9139	0.8316	-0.4052	0.9265	-0.3912	0.93
rs10889557	A	-8.241	0.1012	-5.977	0.2559	-7.311	0.1687
rs5400	A	0.03212	0.9947	-0.4424	0.9273	0.08431	0.9864
rs6961082	A	-11.01	0.3013	-9.876	0.3737	-10.09	0.3635
rs6467192	A	-1.543	0.788	-1.763	0.768	-2.115	0.724
rs6975345	C	-2.112	0.7129	-2.002	0.7386	-2.307	0.7012
rs6970109	A	-1.43	0.8219	-1.507	0.819	-1.691	0.7976
rs10230573	A	-1.947	0.6053	-1.708	0.6541	-1.783	0.6454
rs1107660	T	-0.9293	0.8035	-0.778	0.8369	-0.8261	0.8304
rs940541	A	-0.428	0.9099	-0.0566	0.9882	0.02055	0.9958
rs2366735	G	3.764	0.3089	4.161	0.2663	3.256	0.3932
rs2167270	A	-0.9489	0.8112	-1.571	0.6968	-1.477	0.72

Πίνακας 9. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με την σουκρόζη

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	0.8971	0.6336	0.4902	0.7956	0.1317	0.9456
rs7534618	G	-0.08049	0.9307	-0.2587	0.7854	-0.002582	0.9979
rs9662598	A	0.124	0.901	0.3249	0.75	0.3645	0.7244
rs10889557	A	-0.4112	0.7247	-0.1477	0.904	-0.3601	0.7705
rs5400	A	-0.01047	0.9925	-0.05194	0.9633	0.06656	0.9539
rs6961082	A	-5.867	0.01715	-6.414	0.01262	-6.495	0.01144
rs6467192	A	-1.435	0.2805	-1.54	0.2673	-1.64	0.2378
rs6975345	C	-1.215	0.361	-1.507	0.2794	-1.591	0.2539
rs6970109	A	-1.781	0.2262	-2.109	0.1673	-2.144	0.1604
rs10230573	A	-0.04347	0.9603	-0.0002521	0.9998	0.1399	0.8764
rs1107660	T	-0.005756	0.9947	-0.04656	0.9577	0.1004	0.9106
rs940541	A	0.1065	0.9033	0.06744	0.9397	0.2499	0.7835
rs2366735	G	0.731	0.3941	0.7335	0.3994	0.5953	0.5012
rs2167270	A	-0.2048	0.824	-0.3653	0.6966	-0.217	0.8203

Πίνακας 10. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με τα φρούτα

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	0.05759	0.7666	-0.004134	0.983	-0.04111	0.8339
rs7534618	G	0.01434	0.8847	0.04489	0.6554	0.05946	0.5575
rs9662598	A	-0.07016	0.4961	-0.05382	0.6083	-0.05333	0.6136
rs10889557	A	-0.2264	0.07035	-0.2824	0.02932	-0.2971	0.02229
rs5400	A	0.1187	0.3185	0.1105	0.3578	0.1228	0.3119
rs6961082	A	-0.2608	0.281	-0.3915	0.1133	-0.371	0.1328
rs6467192	A	-0.06196	0.6618	-0.05187	0.7237	-0.05026	0.7315
rs6975345	C	-0.1006	0.4799	-0.08937	0.5456	-0.08706	0.5556
rs6970109	A	-0.1178	0.4479	-0.1174	0.4632	-0.1085	0.4972
rs10230573	A	0.03165	0.7302	0.02921	0.7532	0.0291	0.7555
rs1107660	T	0.05987	0.5113	0.05295	0.5663	0.05403	0.5615
rs940541	A	0.0595	0.5214	0.05048	0.5921	0.053	0.5773
rs2366735	G	0.09441	0.305	0.06762	0.4693	0.04726	0.6167
rs2167270	A	-0.04415	0.6499	-0.03923	0.6909	-0.02751	0.7828

Πίνακας 11. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με τα αφεψήματα με ζάχαρη

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	-0.08944	0.3388	-0.06815	0.4571	-0.06968	0.4566
rs7534618	G	0.03097	0.5132	0.01201	0.7993	0.0149	0.7571
rs9662598	A	0.02758	0.5779	0.02874	0.562	0.02903	0.5649
rs10889557	A	0.05507	0.3593	0.1039	0.08831	0.1033	0.09518
rs5400	A	-0.01093	0.8475	-0.01404	0.8028	-0.01092	0.8493
rs6961082	A	0.1155	0.3223	0.1261	0.2805	0.1213	0.3038
rs6467192	A	-0.008426	0.9017	-0.02492	0.719	-0.02789	0.6903
rs6975345	C	0.01768	0.7965	0.006628	0.9244	0.003626	0.959
rs6970109	A	0.03384	0.6509	0.01654	0.8267	0.01274	0.8674
rs10230573	A	-0.04813	0.2741	-0.03076	0.4811	-0.03123	0.4821
rs1107660	T	-0.07792	0.07404	-0.05066	0.2426	-0.052	0.2395
rs940541	A	-0.0596	0.1802	-0.0289	0.514	-0.02978	0.5102
rs2366735	G	-0.03506	0.4275	-0.01086	0.8051	-0.01068	0.8122
rs2167270	A	-0.01927	0.6799	-0.01593	0.7321	-0.01814	0.7033

Πίνακας 12. Συσχέτιση γενετικών πολυμορφισμών με τα γλυκά

Διόρθωση ως προς:							
		Μη Διορθωμένο		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά		Ηλικία, Φύλο, ΔΜΣ, Καρδιαγγειακά, Κάπνισμα	
SNP	A1	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value	Συντελεστής BETA	P-value
rs3845293	A	-1.75	0.1655	-1.904	0.1267	-2.076	0.1057
rs7534618	G	-0.4832	0.4418	-0.6781	0.2862	-0.5631	0.3877
rs9662598	A	-0.7	0.2992	-0.3589	0.5979	-0.37	0.5951
rs10889557	A	-0.4782	0.5468	-0.02908	0.9718	-0.1015	0.9035
rs5400	A	-0.6832	0.3579	-0.5861	0.4286	-0.5446	0.4746
rs6961082	A	-2.019	0.2305	-1.746	0.3139	-1.762	0.3136
rs6467192	A	0.2034	0.8213	0.358	0.6987	0.3449	0.7122
rs6975345	C	0.4073	0.6512	0.4465	0.6305	0.4343	0.6435
rs6970109	A	-0.07319	0.9414	-0.1578	0.8768	-0.1685	0.8697
rs10230573	A	-1.466	0.01265	-1.423	0.01563	-1.5650	0.00942
rs1107660	T	-1.129	0.05316	-1.096	0.06066	-1.254	0.03682
rs940541	A	-1.137	0.05415	-1.118	0.05914	-1.282	0.03573
rs2366735	G	-0.06098	0.9165	0.04837	0.9338	-0.07062	0.9059
rs2167270	A	-0.7072	0.2594	-0.771	0.2196	-0.7635	0.2383

8. Συζήτηση

Ο άνθρωπος έχει μια έμφυτη τάση για την προτίμηση γλυκών τροφίμων, όμως ο βαθμός αντίληψης και αρέσκειάς του ποικίλλει μεταξύ των ατόμων. Η διαφορετικότητα αυτή, πιθανώς οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όμως μπορεί να έχει και γενετικό υπόβαθρο.

Τα τελευταία χρόνια η επιστήμη της γεύσης βρίσκεται συνεχώς σε εξέλιξη, με τους επαγγελματίες υγείας να ενημερώνονται διαρκώς, αφού η γεύση είναι καθοριστικός παράγοντας της διατροφικής μας πρόσληψης.

Σκοπός της συγκεκριμένης εργασίας ήταν η διερεύνηση των γενετικών πολυμορφισμών που σχετίζονται με την ευαισθησία στην γλυκιά γεύση με βάση την υπάρχουσα βιβλιογραφία και την συσχέτισή τους με διατροφικές μεταβλητές που αφορούν την γλυκιά γεύση. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε μέρος του πληθυσμού της μελέτης Θησέας. Από τα ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων επιλέξαμε 6 διατροφικές μεταβλητές που υπήρχαν καταγεγραμμένες και σχετίζονταν με την γλυκιά γεύση, τους υδατάνθρακες, τα ολικά σάκχαρα, την σουκρόζη, τα φρούτα, τα αφεψήματα με ζάχαρη και τα γλυκά. Από τους 20 πολυμορφισμούς που μελετήσαμε βιβλιογραφικά, βρέθηκαν μόνο οι 8 γονοτυπημένοι στο δείγμα μας και για ακόμη 6 πολυμορφισμούς χρησιμοποιήθηκαν Proxy SNP's.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματά μας, κανένας από τους 14 πολυμορφισμούς που εξετάσαμε δεν βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση με τους υδατάνθρακες, τα ολικά σάκχαρα, τη σουκρόζη, τα φρούτα, τα αφεψήματα με ζάχαρη ή τα γλυκά.

Έχει φανεί πως η μειωμένη απόκριση των T1R υποδοχέων στις γλυκιές ουσίες, είναι πιθανό να επηρεάζεται από την τροποποίηση της περιοχής δέσμευσης, λόγω αλλαγής στην ακολουθία των αμινοξέων της πρωτεΐνης, εξαιτίας της γενετικής ποικιλομορφίας των γονιδίων TAS1R. Οι υποδοχείς του γλυκού που είναι συζευγμένοι με G-πρωτεΐνες είναι οι T1R2-T1R3 και σχηματίζουν ένα ετεροδιμερές το οποίο ανταποκρίνεται στα γλυκά ερεθίσματα. Πολυμορφισμοί στα γονίδια TAS1R2 και TAS1R3, τα οποία κωδικοποιούν αυτούς τους υποδοχείς, φαίνεται να επιδρούν στην θέση πρόσδεσης των γλυκών ουσιών, δηλαδή στην VFTM περιοχή των T1R2-T1R3.

Ο πιο συνηθισμένος πολυμορφισμός με την μεγαλύτερη συχνότητα ανάμεσα στις πληθυσμιακές ομάδες ο rs12033832, ο οποίος εντοπίζεται στο γονίδιο TAS1R2, με την ύπαρξη ενός αλληλόμορφου G εμφάνιζε μειωμένη ευαισθησία στην αντίληψη της σουκρόζης, στα άτομα με ΔΜΣ>25. Στο δείγμα μας, δεν βρέθηκε ο συγκεκριμένος μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός (Snpr) και χρησιμοποιήθηκε ως Proxy Snpr ο rs7534618.

Ακόμη 2 μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί ο rs307355 και rs35744813 που εντοπίζονται στο γονίδιο TAS1R3, όταν έφεραν στο γονότυπό τους το αλληλόμορφο T, παρουσίαζαν επίσης μειωμένη αντίληψη στην γλυκιά γεύση. Χρησιμοποιήθηκε και για τους δυο πολυμορφισμούς, ένα Proxy Snpr ο rs3845293.

Αντίθετα ο πολυμορφισμός rs35874116 φάνηκε να επηρεάζει την κατανάλωση ζάχαρης σε όσους έφεραν το αμινοξύ βαλίνη (V) στην θέση 191 αντί του αμινοξέος ισολευκίνη (I), εμφανίζοντας μικρότερη προτίμηση για αυτήν σε άτομα τα οποία ήταν υπέρβαρα ή παχύσαρκα. Proxy Snpr αυτού του πολυμορφισμού, ήταν ο rs9662598.

Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ των πολυμορφισμών του TAS1R2 και TAS1R3 και των διατροφικών μεταβλητών που μελετήσαμε.

Οι πολυμορφισμοί που εντοπίστηκαν στο γονίδιο GNAT3, έχουν δείξει να συσχετίζονται βιβλιογραφικά με την ευαισθησία στην σουκρόζη. Το γονίδιο GNAT3 κωδικοποιεί την α-γευστίνη, η οποία είναι βασικός παράγοντας στην μεταγωγή των ενδοκυτταρικών σημάτων για την μετάδοση της γλυκιάς γεύσης. Θεωρήσαμε λοιπόν, πως ο πολυμορφισμός στο γονίδιο GNAT3 μπορεί να επηρεάσει την έκφραση της α-γευστίνης και να τροποποιήσει την λειτουργικότητά της.

Από τους 8 πολυμορφισμούς που γονοτυπήθηκαν (rs7792845, rs1107657, rs6961082, rs6467192, rs6975345, rs6970109, rs1107660, rs940541), για τους πρώτους δυο βρέθηκαν Proxy SNPs οι rs2366735 και rs10230573 αντίστοιχα.

Κανένας δεν φάνηκε να έχει στατιστικά σημαντική επίδραση, εκτός από τον rs10230573, ο οποίος φάνηκε να έχει μια τάση προς συσχέτιση με την κατανάλωση των γλυκών. Για κάθε αλληλόμορφο A του rs10230573, εμφανίζεται μια τάση μείωσης της κατανάλωσης γλυκών κατά 1.565 μερίδες την εβδομάδα, έπειτα από προσαρμογή των αποτελεσμάτων για ηλικία, φύλο, ΔΜΣ, καρδιαγγειακά και κάπνισμα. ($p=0.00942$)

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας, αν θεωρήσουμε πως με την αύξηση της ευαισθησίας της σουκρόζης, μειώνεται και η κατανάλωση του γλυκού.

Αποτελέσματα έρευνας έδειξαν τις συγκεντρώσεις της λεπτίνης στο σάλιο σημαντικά υψηλότερες στα άτομα με χαμηλή ευαισθησία στη γλυκιά γεύση και χαμηλότερο έλεγχο κορεσμού, με αποτέλεσμα την αυξημένη κατανάλωση γλυκών τροφίμων [184]. Διαπιστώνουμε πως υπάρχει σημαντική συσχέτιση μεταξύ της χαμηλής ευαισθησίας στην γλυκιά γεύση με την αυξημένη κατανάλωση γλυκών τροφίμων. Είναι πιθανό πως τα άτομα που έχουν χαμηλή ευαισθησία στην αντίληψη της γλυκιάς γεύσης, μπορεί να απαιτούν μεγαλύτερη συγκέντρωση μιας ποσότητας για να ικανοποιηθεί η γεύση του γλυκού που βιώνουν [188].

Αξιοσημείωτη είναι η σύνδεση που βρέθηκε μεταξύ των 2 πολυμορφισμών των γονιδίων λεπτίνης και του υποδοχέα της και της προτίμησης του γλυκού, συμπεραίνοντας πως θα μπορούσαν να είναι πιθανοί παράγοντες για την εμφάνιση της παχυσαρκίας. Υπεύθυνοι για τις φαινοτυπικές διαφορές είναι ο rs2167270 στο γονίδιο της λεπτίνης LEP και ο rs1137100 στο γονίδιο του υποδοχέα της λεπτίνης LEPR. Οι πολυμορφισμοί αυτοί έχουν βρεθεί να επηρεάζουν τον μηχανισμό δράσης της λεπτίνης οδηγώντας σε μειωμένη απόκριση του υποδοχέα σε γλυκές ουσίες. Για τον rs1137100 χρησιμοποιήθηκε ως Proxy SNP ο rs10889557, αφού δεν βρέθηκε στο δείγμα μας.

Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών των γονιδίων της λεπτίνης και του υποδοχέα της με τις διατροφικές μεταβλητές που επιλέξαμε στην μελέτη μας.

Ωστόσο η συσχέτιση της παχυσαρκίας και των συνοδών νοσημάτων με την αντίληψη της γλυκιάς γεύσης είναι αναμενόμενη, αφού επηρεάζονται οι ορμόνες που σχετίζονται με την όρεξη και με την σειρά τους επιδρούν στην αντίληψη της γλυκιάς γεύσης. Υπάρχει έρευνα στην οποία συσχετίστηκε το αυξημένο βάρος και σωματικό λίπος με την μειωμένη αντίληψη στην γλυκιά γεύση [189].

Εξετάστηκε ένας ακόμη πολυμορφισμός στο γονίδιο SLC2a2, το οποίο κωδικοποιεί τον μεταφορέα γλυκόζης GLUT-2 και έχει φανεί πως συνδέεται με την αύξηση της κατανάλωσης της ζάχαρης καθημερινά. Η γλυκόζη θεωρείται ένα βασικό θρεπτικό συστατικό, απαραίτητο για την λειτουργία του εγκεφάλου και γι' αυτό τα επίπεδα της είναι σημαντικό να ρυθμίζονται. Μελέτες σε ζώα έχουν εντοπίσει νευρώνες που ανιχνεύουν την γλυκόζη σε κάποιες περιοχές του εγκεφάλου, οι οποίες ελέγχουν τόσο την ομοιόσταση της γλυκόζης όσο και την πρόσληψη της τροφής [139]. Θεωρούμε, πως ο πολυμορφισμός αυτός τροποποιεί το μηχανισμό ανίχνευσης της γλυκόζης με αποτέλεσμα να επηρεάζει την πρόσληψη των

σακχάρων ή των υδατανθράκων, τα οποία συστατικά με την σειρά τους επηρεάζουν τις συγκεντρώσεις γλυκόζης στο αίμα.

Ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός rs5400, οδηγεί σε αντικατάσταση του αμινοξέος θρεονίνη στη θέση 110 με το αμινοξύ ισολευκίνη. Με βάση τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης, δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική επίδραση του πολυμορφισμού rs5400 με κανέναν απ' τους υπό μελέτη διατροφικούς παράγοντες που αφορούσαν την γλυκιά γεύση.

9. Συμπεράσματα

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι η κατανάλωση των γλυκών και η αντίληψη της γλυκιάς γεύσης επηρεάζεται από ένα πλήθος παραγόντων γενετικών και μη. Τα ευρήματα δείχνουν πως οι άνθρωποι που έχουν υψηλή ευαισθησία στην αντίληψη του γλυκού, δεν σημαίνει απαραίτητα πως δεν τους αρέσει η ζάχαρη. Η αντίληψη του γλυκού μπορεί να επηρεάσει την προτίμηση μας σε αυτό, όμως υπάρχουν πολλοί παράγοντες οι οποίοι συμβάλλουν στην ατομική διακύμανση, όπως οι καθημερινές συνήθειες, η συναισθηματική κατάσταση, οι ορμόνες, η γήρανση καθώς και ερεθίσματα από το περιβάλλον.

Η διαφορετικότητα ανάμεσα στους ανθρώπους μπορεί να σχετίζεται με το γεγονός ότι οι άνθρωποι εξελίχθηκαν σε διαφορετικές γεωγραφικές περιοχές με διαφορετική διαθεσιμότητα των τροφίμων. Φυτά πλούσια σε υδατάνθρακες, αναπτύχθηκαν κυρίως σε τροπικά εδάφη, θεωρώντας πως οι παρατηρούμενες διαφορές στην κατανομή των αλληλόμορφων στους ανθρώπινους πληθυσμούς, θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει την προσαρμογή των πληθυσμών αυτών στο βιότοπό τους, στο μακρινό παρελθόν. Υποθέτουμε πως η ικανότητά μας να γευόμαστε τα σάκχαρα σε χαμηλότερες συγκεντρώσεις, ήταν ένας από τους κρίσιμους παράγοντες για την ανθρώπινη επιβίωση στις ψυχρές γεωγραφικές περιοχές. Έτσι μια εξελικτική πίεση που ευνοούσε τα αλληλόμορφα με υψηλή ευαισθησία στην γλυκιά γεύση στις μη τροπικές περιοχές, ίσως να οδήγησε την υψηλή συχνότητα αυτών των αλληλόμορφων σε αυτούς τους πληθυσμούς [132].

Από τα ευρήματά μας, δεν μπορέσαμε να βγάλουμε κάποιο στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αυτό ίσως οφείλεται στο μικρό μέγεθος του δείγματος, καθώς δεν είχαμε τους πολυμορφισμούς που θέλαμε να εξετάσουμε, γονοτυπημένους για ολόκληρο το δείγμα της μελέτης Θησέας. Αν η διεξαγωγή της μελέτης γινόταν σε μεγαλύτερο δείγμα και

περιελάμβανε πληθυσμό και από άλλες χώρες, θα είχε μεγαλύτερη ισχύ και τα αποτελέσματα θα αφορούσαν μεγαλύτερο εύρος πληθυσμού. Η γενετική ποικιλομορφία των γευστικών υποδοχέων ανάμεσα στους πληθυσμούς διαφορετικών εθνικοτήτων, θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαφορές που εμφανίζονται στα διατροφικά πρότυπα των ανθρώπων.

Άλλος περιορισμός της μελέτης, θα μπορούσε να οφείλεται στην συλλογή των δεδομένων μέσω FFQ. Το ερωτηματολόγιο που συμπληρώθηκε από τους εθελοντές θα μπορούσε να περιέχει λάθος απαντήσεις, λόγω αδύναμης μνήμης ή υπερ- υπο- εκτίμησης κατανάλωσης κάποιων τροφίμων [190]. Ιδανικά θα έπρεπε να δημιουργηθεί ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης γλυκών τροφίμων, ώστε να έχουμε πιο συγκεκριμένες απαντήσεις για τις αναλύσεις που θέλαμε να διεξάγουμε.

Οι μηχανισμοί που επηρεάζουν το τι τρόφιμα θέλουν να καταναλώσουν οι άνθρωποι μπορεί να συμβάλλουν στην παγκόσμια νοσηρότητα λόγω κακής διατροφής, ένας κύριος παράγοντας κινδύνου για πολλές ασθένειες.

Μια καλύτερη κατανόηση των βιολογικών και λειτουργικών δεσμών μεταξύ της αντίληψης της γλυκιάς γεύσης, της διαιτητικής πρόσληψης και της γενικότερης συμπεριφοράς σχετικά με την κατανάλωση των γλυκών θα προσφέρει νέες γνώσεις σχετικά με τις συνήθειες διατροφής που σχετίζονται με τη γλυκιά γεύση και μπορεί να βοηθήσει στην ανάπτυξη στρατηγικών που θα βελτιώσουν την ποιότητα της δίαιτας και την δημόσια υγεία στο σύγχρονο περιβάλλον που ζούμε.

Βιβλιογραφία

- [1] Keast RSJ & Costanzo A. Is fat the sixth taste primary? Evidence and implications. *Flavour*. 2015;4(5).
- [2] Αριστοτέλης: Περί ψυχής 350πΧ.
- [3] Ikeda K. New seasonings. *Chem Senses*. 2002; 27(9): 847–9. Translation of *J Chem Soc Jpn*. 1909;30:820–836.
- [4] Kurihara K. Glutamate: from discovery as a food flavor to role as a basic Taste (umami). *Am J Clin Nutr*. 2009;90: 719–722.
- [5] Ninomiya K. Science of umami taste: adaptation to Gastronomic culture. *Flavour*. 2015;4(13).
- [6] Fennema O. *Food Chemistry*. 4th ed. Edited by Srinivasan D, Parkin KL, Fennema OR. Boca Raton, FL: CRC Press, 2007.
- [7a] Yarmolinsky DA et al. Common Sense about Taste: From Mammals to Insects. *Cell*. 2009;139: 234-244.
- [7b] Forestell CA & Mennella JA. Early determinants of fruit and vegetable acceptance. *Pediatrics*, 2007;120(6):1247–1254.
- [8] Smith DV & Margolskee RF. Making sense of taste. *Scientific American Inc*. 2001.
- [9] Jung HS, Akita K, Kim JY. Spacing patterns on tongue surface-gustatory papilla. *Int J Dev Biol*. 2004;48(2-3): 157-61.
- [10] Yamashita K & OdDalkhsuren S. The papillae of the human tongue. In Kato H & Shimizu T (Eds.), *Tongue:Anatomy, Kinematics and Diseases*. Uk ed: Nova Biomedical. 2012.
- [11] Kullaa-Mikkonem A & Sorvari TE. A scanning electron microscopic study of the dorsal surface of the human tongue. *Acta Anat (Basel)*. 1985;123(2): 114-134.
- [12] Witt M & Reutter K. Anatomy of the tongue and taste buds. 3rd Ed. Edited by Richard L. Doty. *Handbook of Olfaction and Gustation*, 2010.
- [13] Sommering ST. Abbildungen der menschlichen Organe des Geschmackes und der stimme. Varrentrapp und Wenner, 1809.
- [14] Chaudhari N & Rope SD. The cell biology of taste. *J Cell Biol*. 2010;190(3): 285–296.
- [15] Miller IJ. Anatomy of the peripheral taste system. In *Handbook of Olfaction and Gustation*. RL Doty (ed). NY: Marcel Dekker. 1995:521-547.

- [16] Finger TE. Cell Types and Lineages in Taste Buds. *Chem Senses* 2005;30 (suppl 1): i54–i55.
- [17] Delay RJ et al. Ultrastructure of mouse vallate taste buds: ii. Cell types and cell lineage. *J Comp Neurol*. 1986;253: 242–252.
- [18] Nelson GM & Finger TE. Immunolocalization of different forms of neural cell adhesion molecule (NCAM) in rat taste buds. *J Comp Neurol*. 1993;336: 507–516.
- [19] Pumpilin DW, Yu C & Smith DV. Light and dark cells of rat vallate taste buds are morphologically distinct cell types. *J Comp Neurol*. 1997;378: 389–410.
- [20] Bartel DL et al. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 in the ecto-ATPase of type I cells in taste buds. *J Comp Neurol*. 2006;497: 1-12.
- [21] Finger TE et al. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science*. 2005;310: 1495-1499.
- [22] Dvoryanchikov G et al. Inward rectifier channel. ROMK is localized to the apical tips of glial-like cells in mouse taste buds. *J Comp Neurol*. 2009;517: 1014.
- [23] Lawton DM et al. Localization of the glutamate-aspartate transporter, GLAST, in rat taste buds. *Eur J Neurosci*. 2000;12: 3163-3171.
- [24] Miyoshi MA, Abe K and Emori Y. Ip(3) receptor type 3 and Plcbeta2 Are co-expressed with taste receptors T1r and T2r in rat taste bud cells. *Chem Senses*. 2001;26: 259–265.
- [25] Hoon MA et al. Putative mammalian taste receptors: a class of taste-specific gpcrs with distinct topographic selectivity. *Cell*. 1999;96: 541–551.
- [26] Bradley RM. Taste. In Bradley RM (ed). *Essentials of oral physiology*. Mosby. 1995;86-123.
- [27] DeFazio RA et al. Separate populations of receptors cells and presynaptic cells in mouse taste buds. *J Neurosci*. 2006;26: 3971-3980.
- [28] Murray RG. The ultrastructure of taste buds. In Friedmann I (ed.) *The ultrastructure of sensory organs*. North Holland Amsterdam. 1973;1-81.
- [29] Murray RG et al. Fine structure of gustatory cells in rabbit taste buds. I *Ultrastruct Res*. 1969;27: 444-461.
- [30] Yang R et al. Taste cells with synapses in rat circumvallate papillae display SNAP-25-like immunoreactivity. *J Comp Neurol*. 2000;424: 205-215.
- [31] Yee CL et al. Type III cells of rat taste buds: immunohistochemical and ultrastructural studies of neuron-specific enolase, protein gene product 9.5 and serotonin. *J Comp Neurol*. 2001;440: 97-108.
- [32] Spielman AI et al. *Clinical oral physiology*. Quintessence. 2004;53-70.

- [33] Mese H & Matsuo R. Salivary secretion, taste and hyposalivation. J Oral Rehabil. 2007;34(10): 711-23.
- [34] Rolls ET & Scott TR. Central taste anatomy and neurophysiology. In Doty RL (ed.) Handbook of Olfaction and Gustation. New York: Marcel Dekker. 2003;679–705.
- [35] Witt M, Reutter K, Miller IJ. Morphology of peripheral taste system. In Doty RL (ed.) Handbook of Olfaction and Gustation. New York: Marcel Dekker. 2003;651–677.
- [36] Bachmanov AA & Beauchamp GK. Taste Receptor Genes. Annu Rev Nutr. 2007;27: 389–414.
- [37] Sanematsu K et al. Structure, function and signaling of taste G-protein-coupled receptors. Current Pharm Biotechnology. 2014;15.
- [38] Zhao GQ et al. The receptors for mammalian sweet and umami taste. Cell. 2003;115(3): 255-266.
- [39] Chaudhari N et al. A metabotropic glutamate receptor variant functions as a taste receptor. Nat, Neurosci. 2000;3(2): 113-119.
- [40] Huang AL et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. Nat. 2006;442(7105): 934-938.
- [41] Ishimaru Y et al. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. Proc Natl Acad Sci USA. 2006;103(33): 12569-12574.
- [42] Rosenbaum DM et al. The structure and function of G-protein-coupled receptors. Nature. 2009;459(7245): 356–363.
- [43] Fredriksson R et al. The G-protein-coupled receptors in the human genome form five main families. Phylogenetic analysis, paralogon groups, and fingerprints. Mol Pharmacol. 2003;63: 1256–1272.
- [44] Nelson G et al. Mammalian sweet taste receptors. Cell. 2001;106(3): 381–390.
- [45] Adler MA et al. A novel family of mammalian taste receptors. Cell. 2000;100(6): 693–702.
- [46] Sainz E et al. The G-protein coupling properties of the human sweet and amino acid taste receptors. Developmental Neurobiology. 2007;67(7): 948–959.
- [47] Zhang Y et al. Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways. Cell. 2003;112(3): 293–301.
- [48] Welcome MO, Mastorakis NE & Vladimir AP. Sweet Taste Receptor Signaling Network: Possible Implication for Cognitive Functioning. Neurology Research International. 2015;Article ID 606479.
- [49] Nelson G et al. An amino-acid taste receptor. Nature. 2002;416(6877): 199-202.

- [50] Li X et al. Human receptors for sweet and umami taste. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(7): 4692-4696.
- [51] Kunishima N et al. Structural basis of glutamate recognition by a dimeric metabotropic glutamate receptor. *Nature*. 2000;407(6807): 971-977.
- [52] Muto T et al. Structures of the extracellular regions of the group II/III metabotropic glutamate receptors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(10): 3759-3764.
- [53] Palczewski K et al. Crystal structure of rhodopsin: A G protein-coupled receptor. *Science*. 2000;289(5480): 739-745.
- [54] Ilegems E et al. REEP2 Enhances Sweet Receptor Function by Recruitment to Lipid Rafts. *J. Neurosci*. 2010;30(41): 13774-13783.
- [55] Rondard P et al. Coupling of agonist binding to effector domain activation in metabotropic glutamate-like receptors. *J Biol Chem*. 2006;281(34): 24653-24661.
- [56] Li X et al. Sweet taste receptor gene variation and aspartame taste in primates and other species. *Chemical Senses*. 2011;36(5): 453-475.
- [57] Zhang F et al. Molecular mechanism of the sweet taste enhancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2010;107(10): 4752-4757.
- [58] Blad CC et al. G protein-coupled receptors for energy metabolites as new therapeutic targets. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2012;11(8): 603–619.
- [59] Pepino MY & Bourne C. Non-nutritive sweeteners, energy balance, and glucose homeostasis. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*. 2011;14(4): 391–395.
- [60] Kojima I & Nakagawa Y. The role of the sweet taste receptor in enteroendocrine cells and pancreatic β -cells. *Diabetes and Metabolism Journal*. 2011;35(5): 451–457.
- [61] Xu H et al. Different functional roles of T1R subunits in the heteromeric taste receptors. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2004;101(39): 14258-14263.
- [62] Jiang P et al. Molecular mechanisms of sweet receptor function. *Chem. Senses*. 2005;30(Suppl 1): i17-18.
- [63] Liu B et al. Molecular mechanism of species-dependent sweet taste toward artificial sweeteners. *J. Neurosci*. 2011;31(30): 11070-11076 .
- [64] Masuda K et al. Characterization of the modes of binding between human sweet taste receptor and low-molecular -weight sweet compounds. *Plos One*. 2012;7(4): e35380.
- [65] Jiang P et al. The cysteine-rich region of T1R3 determines responses to intensely sweet proteins. *J. Biol. Chem*. 2004;279(43): 45068-45075.

- [66] Assadi-Porter FM et al. Key amino acid residues involved in multipoint binding interactions between brazzein, a sweet protein, and the T1R2-T1R3 human sweet receptor. *J. Mol. Biol.* 2010;398(4): 584-599.
- [67] Fernstrom JD et al. Mechanisms for sweetness. *The Journal of Nutrition.* 2012;1134S-1141S.
- [68] Bachmanov AA et al. Sucrose consumption in mice: major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses. *Mamm. Genome.* 1997;8: 545–548.
- [69] Belknap JK et al. Single-locus control of saccharin intake in BXD/Ty recombinant inbred (RI) mice: some methodological implications for RI strain analysis. *Behav. Genet.* 1992;22: 81–100.
- [70] Blizard DA, Kotlus B, Frank ME. Quantitative trait loci associated with short-term intake of sucrose, saccharin and quinine solutions in laboratory mice. *Chem. Senses.* 1999;24: 373–385.
- [71] Li X et al. High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (T1R1) gene (Gpr70) to mouse distal chromosome 4. *Mamm. Genome.* 2001;12: 13–16.
- [72] Lush IE. The genetics of tasting in mice. VI. Saccharin, acesulfame, dulcin and sucrose. *Genet. Res.* 1989;53: 95–99.
- [73] Lush IE et al. The genetics of tasting in mice. VII. Glycine revisited, and the chromosomal location of Sac and Soa. *Genet. Res.* 1995;66: 167–174.
- [74] Phillips TJ et al. Localization of genes affecting alcohol drinking in mice. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1994;18: 931–941.
- [75] Bachmanov AA et al. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus. *Chem. Senses.* 2001;26: 925–933.
- [76] Hoon MA & Ryba NJP. Analysis and comparison of partial sequences of clones from a taste-bud-enriched cDNA library. *J. Dental Res.* 1997;76: 831–838.
- [77] Reed DR et al. Polymorphisms in the taste receptor gene (Tas1r3) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *J. Neurosci.* 2004;24: 938–946.
- [78] Wong GT et al. Transduction of bitter and sweet taste by gustducin. *Nature.* 1996;381: 796–800.
- [79] Margolskee RF. Molecular mechanisms of taste transduction. *Pure Appl. Chem.* 2002;74(7): 1125–1133.
- [80a] Temussi P. The sweet taste receptor: a single receptor with multiple sites and modes of interaction. *Advances in Food and Nutrition Research.* 2007;53: 199–239, 2007.

- [80b] Mennella J A et al. The development of sweet taste: From biology to hedonics. *Reiieip in Endocrine and Metabolic Diporderp*. 2016;147(2): 171–178.
- [81] Cui M et al. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites. *Current Pharmaceutical Design*. 2006;12(35): 4591–4600.
- [82] Morini G et al. From small sweeteners to sweet proteins: anatomy of the binding sites of the human T1R2_T1R3 receptor. *Journal of Medicinal Chemistry*. 2005;48(17):5520–5529.
- [83] Kyriazis GA et al. Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109(8): E524–E532.
- [84] Ohkuri T et al. Multiple sweet receptors and transduction pathways revealed in knockout mice by temperature dependence and gurmarin sensitivity. *The American Journal of Physiology—Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 2009;296(4): R960–R971.
- [85] Kinnamon SC. Taste receptor signalling—from tongues to lungs. *Acta Physiologica*. 2012;204(2): 158–168.
- [86] Pérez CA et al. A transient receptor potential channel expressed in taste receptor cells. *Nature Neuroscience*. 2002;5(11): 1169–1176.
- [87] Roper SD. Taste buds as peripheral chemosensory processors. *Semin Cell Dev Biol*. 2013;24(1): 71–79.
- [88] Huang YJ et al. The role of pannexin 1 hemichannels in ATP release and cell–cell communication in mouse taste buds. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104: 6436–41.
- [89] Liu D & Liman ER. Intracellular Ca^{2+} and the phospholipid PIP2 regulate the taste transduction ion channel TRPM5. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100: 15160–5.
- [90] Locovei S, Wang J, Dahl G. Activation of pannexin 1 channels by ATP through P2Y receptors and by cytoplasmic calcium. *FEBS Letters*. 2006;580: 239–44.
- [91] Huang YA & Roper SD. Intracellular Ca^{2+} and TRPM5-mediated membrane depolarization produce ATP secretion from taste receptor cells. *Journal of Physiology*. 2010;588: 2343–50.
- [92] Bao L, Locovei S, Dahl G. Pannexin membrane channels are mechanosensitive conduits for ATP. *FEBS Letters*. 2004;572: 65–8.
- [93] Ataullakhanov FI & Vitvitsky VM. What determines the intracellular ATP concentration. *Bioscience Reports*. 2002;22: 501–11.

- [94] Bernhardt SJ et al. Changes in IP3 and cytosolic Ca²⁺ in response to sugars and non-sugar sweeteners in transduction of sweet taste in the rat. *J Physiol*. 1996;490(Pt 2): 325–336.
- [95] Dyer J et al. Expression of sweet taste receptors of the T1R family in the intestinal tract and enteroendocrine cells. *Biochem Soc Trans*. 2005;33(Pt 1): 302–305.
- [96] Rozengurt N et al. Colocalization of the alpha-subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2006;291: G792–G802.
- [97] Margolskee RF et al. T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:1 5075–15080
- [98] Nakagawa Y et al. Sweet taste receptor expressed in pancreatic beta-cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS One*. 2009;4: e5106.
- [99] Ren X et al. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Front Integr Neurosci*. 2009;3: 12.
- [100] Hofer D, Puschel B, Drenckhahn D. Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1996;93: 6631–6634.
- [101] Rossler P et al. Identification of a phospholipase C beta subtype in rat taste cells. *Eur J Cell Biol*. 1998;77: 253–261.
- [102] Bezencon C, Coutre J, Damak S. Taste-signaling proteins are coexpressed in solitary intestinal epithelial cells. *Chem Senses*. 2007;32: 41–49.
- [103] Jang HJ et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007;104(38): 15069-15074.
- [104] Gerspach AC et al. The role of the gut sweet taste receptor in regulating GLP-1, PYY, and CCK release in humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011;301: E317–E325.
- [105] Laffitte A et al. Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(4): 379–385.
- [106] Elliott RA, Kapoor S, Tincello DG. Expression and distribution of the sweet taste receptor isoforms T1R2 and T1R3 in human and rat bladders. *J Urol*. 2011;186:2455–2462.
- [107] Meyer Det al. Expression of Tas1 taste receptors in mammalian spermatozoa: functional role of Tas1r1 in regulating basal Ca⁽²⁺⁾ and cAMP concentrations in spermatozoa. *PloS One*. 2012;7: e32354.
- [108] Mosinger B et al. Genetic loss or pharmacological blockade of testes-expressed taste genes causes male sterility. *Proc Natl Acad Sci, USA*. 2013;110: 12319–12324.
- [109] Simon BR et al. Sweet taste receptor deficient mice have decreased adiposity and increased bone mass. *PloS One*. 2014;9: e86454.

- [110] Kawai K et al. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2000;97(20): 11044-11049.
- [111] Nakamura Y et al. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels. Diabetes. 2008;57(10): 2661-2665.
- [112] Yoshida R et al. Endo cannabinoids selectively enhance sweet taste. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2010;107(2): 935-939.
- [113] Shigemura N et al. Angiotensin II modulates salty and sweet taste sensitivities. J. Neurosci. 2013;33(15): 6267-6277.
- [114] Zhang Y et al. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. Nature. 1999;372(6505): 425-432.
- [115] Lee GH et al. Abnormal splicing of the leptin receptor in diabetic mice. Nature. 1996;379(6566): 632-635.
- [116] Chen H et al. Evidence that the diabetes gene encodes the leptin receptor: Identification of a mutation in the leptin receptor gene in db/db mice. Cell. 1996;84(3): 491-495.
- [117] Yee KK et al. Glucose transporters and ATP-gated K⁺ (KATP) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2011.
- [118] Matsuda LA et al. Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA. Nature. 1990;346: 561–564.
- [119] Munro S et al. Molecular characterization of a peripheral receptor for cannabinoids. Nature. 1993;365: 61–65.
- [120] Jamshidi N & Taylor DA. Anandamide administration into the ventromedial hypothalamus stimulates appetite in rats. Br J Pharmacol. 2001;134(6): 1151-1154.
- [121] Cota D et al. The endogenous cannabinoid system affects energy balance via central orexigenic drive and peripheral lipogenesis. J Clin Invest. 2003;112(3): 423-431.
- [122] Kirkham TC et al. Endocannabinoid levels in rat limbic forebrain and hypothalamus in relation to fasting, feeding and satiation: Stimulation of eating by 2-arachidonoyl glycerol. Br. J. Pharmacol. 2002;136(4): 550-557.
- [123] Servant G et al. Positive allosteric modulators of the human sweet taste receptor enhance sweet taste. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2010;107(10): 4746-4751.
- [124] Fujiwara S et al. Sweeteners interacting with the transmembrane domain of the human sweet taste receptor induce sweet-taste synergisms in binary mixtures. Food Chemistry. 2012;130(3): 561-568.

- [125] Winnig M et al. The binding site for neohesperidin dihydrochalcone at the human sweet taste receptor. *BMC Structural Biology*. 2007;7: 66.
- [126] Kurihara Y. Characteristics of antisweet substances, sweet proteins, and sweetness-inducing proteins. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 1992;32(3): 231-252.
- [127] Sanematsu K et al. Molecular mechanisms for sweet-suppressing effect of gymnemic acids. *J. Biol. Chem.* 2014;289(37): 25711-25720.
- [128] Drewnowski D et al. Taste Responses and Preferences for Sweet High-Fat Foods: Evidence for Opioid Involvement *Physiology & Behavior*. 1991;51: 371-379.
- [129] Taha SA et al. Endogenous opioids encode relative taste preference. *European Journal of Neuroscience*. 2006;24: 1220–1226.
- [130] Kim UK et al. Variation in the Human TAS1R Taste Receptor Genes *Chem Senses*. 2006;31(7): 599-611.
- [131] Dias A et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*. 2015;8(2): 81-90.
- [132] Fushan AA et al. Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Current Biology*. 2009;19(15): 1288-1293.
- [133a] Eny KE et al. Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *Am J Clin Nutr*. 2010;92(6): 1501-1510.
- [133b] Ramos-Lopez O, Panduro A, Martinez-Lopez E, Roman S. Sweet Taste Receptor TAS1R2 Polymorphism (Val191Val) Is Associated with a Higher Carbohydrate Intake and Hypertriglyceridemia among the Population of West Mexico. *Nutrients*. 2016;8(2):101.
- [134] Chen Q et al. Perceptual variation in umami taste and polymorphisms in TAS1R taste receptor genes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3): 770S-779S.
- [135] Shigemura N et al. Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception. *PLoS ONE*. 2009;4(8): e6717.
- [136] Fushan AA et al. Association between Common Variation in Genes Encoding Sweet Taste Signaling Components and Human Sucrose Perception. *Chem Senses*. 2010;35(7): 579–592.
- [137] Mizuta E et al. Leptin gene and leptin receptor gene polymorphisms are associated with sweet preference and obesity. *Hypertens Res*. 2008;31: 1069–1077.
- [138] Hisatome I. Sweet Preference, Obesity and Genetic Polymorphism of Leptin and the Leptin Receptor, *Hypertens Res*. 2008;31: 1055–1056.

- [139] Eny KM et al. Genetic variant in the glucose transporter type 2 (GLUT2) is associated with higher intakes of sugars in two distinct populations. *Physiol Genomics*. 2008;33: 355–360.
- [140] Garcia-Bailo B et al. Review: Genetic Variation in Taste and Its Influence on Food Selection. *OMICS A Journal of Integrative Biology*. 2009;13(1): 68-81.
- [141] Solomon CG & Manson JE. Obesity and mortality: A review of the epidemiologic data. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1997;66: S1044S–S1050.
- [142] Speliotes EK et al. Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*. 2010;42: 937–948.
- [143] Wardle J. Eating behaviour and obesity. *Obesity Reviews*. 2007;8: 73–75.
- [144] Wisse BE. The inflammatory syndrome: The role of adipose tissue cytokines in metabolic disorders linked to obesity. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2004;15: 2792–2800.
- [145] Fox KR & Hillsdon M. Physical activity and obesity. *Obesity Reviews*. 2007;8: 115.
- [146] Hwang LD et al. Sweet Taste Perception is Associated with Body Mass Index at the Phenotypic and Genotypic Level. *Twin Research and Human Genetics*. 2016;19(5):465-71.
- [147] Anderson GH. Sugars, sweetness and food intake. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1995;62: 195S–201S; discussion 201S–202S.
- [148] Bartoshuk LM et al. Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: Problems, solutions and new perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*. 2006;361: 1137–1148.
- [149] Overberg J et al. Differences in taste sensitivity between obese and non-obese children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2012;97: 1048–1052.
- [150] Grinker J. Obesity and sweet taste. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1978;31: 1078–1087.
- [151] Rozin P. Taste-smell confusions and the duality of the olfactory sense. *Perception* 6 Psychophysics. 1982;31: 397-401.
- [152] Auvray M & Spence Ch. The multisensory perception of flavor. *Consciousness and Cognition*. 2008;17: 1016–1031.
- [153] Hoffman HJ et al. Age-related changes in the prevalence of smell/taste problems among United States adult population. Results of the 1994 disability supplement to the national health interview survey (NHIS). *Ann NY Acad Sci*. 1998;30(855): 716-722.
- [154] Cliff M & Noble AC. Time–intensity evaluation of sweetness and fruitiness and their interaction in a model solution. *Journal of Food Science*. 1990;55: 450–454.

- [155] Frank RA & Byram J. Taste–smell interactions are tastant and odorant dependent. *Chemical Senses*. 1988;13: 445–455.
- [156] Frank RA, Shaffer G , Smith DV. Taste–odor similarities predict taste enhancement and suppression in taste–odor mixtures. *Chemical Senses*. 1991;16: 523.
- [157] Schifferstein HNJ & Verlegh PWJ. The role of congruency and pleasantness in odor-induced taste enhancement. *Acta Psychologica*. 1996;94: 87–105.
- [158] Beauchamp GK & Moran M. Dietary experience and sweet taste preference in human infants. *Appetite*. 1982;3(2): 139-152.
- [159] Mennella JA et al. Early milk feeding influences taste acceptance and liking during infancy. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2009;90(3): 780-788.
- [160] Segovia C et al. A Quantitative Study of Fungiform Papillae and Taste Pore Density in Adults and Children. *Brain Res Dev Brain Res*. 2012;138(2): 135-146.
- [161] Schiffman SS. Perception of taste and smell in elderly persons. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 1993;33(1):17-26.
- [162] Cowart BJ. Relationships between taste and smell across the adult life span. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1989;561: 39-55.
- [163] Coldwell SE, Oswald TK and Reed DR. A marker of growth differs between adolescents with high vs. low sugar preference. *Physiol Behav*. 2009;96(4-5):574-80.
- [164] Bowen DJ & Grunberg NE. Variations in food preference and consumption across the menstrual cycle. *Physiol. Behav*. 1990;47: 287–291.
- [165] Heath TP et al. Human taste thresholds are modulated by serotonin and noradrenaline. *J Neurosci*. 2006;26: 664–671.
- [166] Than TT, Delay ER, Maier ME. Sucrose threshold variation during the menstrual cycle. *Physiol Behav*. 1994;56(2): 237-9.
- [167] Rozin P, Levine E, Stoess C. Chocolate craving and liking. *Appetite*. 1991;17(3): 199-212.
- [168] Pepino MY & Mennella JA. Effects of cigarette smoking and family history of alcoholism on sweet taste perception in women *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2007;31: 1891–1899.
- [169] Sato K et al. Sensitivity of three loci on the tongue and soft palate to four basic tastes in smokers and non-smokers. *Acta Otolaryngol*. 2002;122: 74–82.
- [170a] Taybos G. Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sciences*. 2003;326(4):179-82.

- [170b] Conner MT & Booth DA. Preferred sweetness of a lime drink and preference for sweet over non-sweet foods, related to sex and reported age and body weight. *Appetite*. 1988;10: 25-35.
- [171] Elfhag K & Erlanson -Albertsson C. Sweet and fat taste preference in obesity have different associations with personality and eating behavior. *Physiol Behav*. 2006;88: 61-66.
- [172] Michon C et al. The investigation of gender-related sensitivity differences in food perception. *Journal of Sensory Studies*. 2009;24: 922.
- [173] Deglaire A et al. Associations between weight status and liking scores for sweet, salt and fat according to the gender in adults (The Nutrinet-Santé study). *Eur J Clin Nutr*. 2015;69(1):40-6.
- [174] Spence C. Noise and its impact on the perception of food and drink. *Flavour*. 2014;3: 9.
- [175] Kantono K et al. Listening to music can influence hedonic and sensory perceptions of gelati. *Appetite*. 2016;100: 244-55.
- [176] Bartoshuk LM. Taste. Robust across the age span? *Ann N Y Acad Sci*. 1989;561:65–75.
- [177] Green BG & Frankmann SP. The effect of cooling on the perception of carbohydrate and intensive sweeteners. *Physiol Behav*. 1988;43:515–9.
- [178] Talavera K et al. Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste. *Nature*. 2005;438:1022.
- [179] Grimm ER & Steinle NI. (2011). Genetics of Eating Behavior: Established and Emerging Concepts. *Nutrition Reviews*. 69(1): 52–60.
- [180] Liu J et al. (2013). Genetic and environmental influences on nutrient intake. *Genes & Nutrition*. 8(2): 241–252.
- [181] Dubois L, et al. (2013). Genetic and environmental influences on eating behaviors in 2.5- and 9-year-old children: a longitudinal twin study. *The International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity*, 10: 134.
- [182] Elder SJ, et al. (2012). Genetic and Environmental Influences on Eating Behavior - A Study of Twin Pairs Reared Apart or Reared Together. *The Open Nutrition Journal*, 6: 59–70.
- [183] Hwang LD, et al. (2016). Is the Association Between Sweet and Bitter Perception due to Genetic Variation? *Chemical Senses*, 41(9): 737–744.
- [184] Han P, Keast RS & Roura E. (2017). Salivary leptin and TAS1R2/TAS1R3 polymorphisms are related to sweet taste sensitivity and carbohydrate intake from a buffet meal in healthy young adults. *British Journal of Nutrition*. 118(10): 763-770.

- [185] Keskitalo K, Tuorila H et al. Same genetic components underlie different measures of sweet taste preference. *Am J Clin Nutr.* 2007a;86: 1663–1669.
- [186] Keskitalo K, Knaapila A et al. Sweet taste preferences are partly genetically determined: identification of a trait locus on chromosome 16. *Am J Clin Nutr.* 2007b;86: 55.
- [187] Søberg S et al. FGF21 Is a Sugar-Induced Hormone Associated with Sweet Intake and Preference in Humans. *Cell Metabolism.* 2017;25(5): 1045-1053.
- [188] Jayasinghe SN et al. Is Sweet Taste Perception Associated with Sweet Food Liking and Intake?. *Nutrients.* 2017;9(7).
- [189] Joseph PV, Reed DR, Mennella JA. Individual Differences Among Children in Sucrose Detection Thresholds: Relationship With Age, Gender, and Bitter Taste Genotype. *Nurs Res.* 2016;65(1): 3-12.
- [190] Παναγιωτάκος ΔΒ. Μεθοδολογία της Έρευνας & της Ανάλυσης Δεδομένων για τις Επιστήμες Υγείας (2η έκδοση). 2011. Αθήνα: Εκδόσεις Διόνικος.