

ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ- ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Μελέτη της γεύσης του πικρού στην ουσία PTC σε
ομάδα ατόμων Ελληνικής καταγωγής.



ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΗΣ ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΣ
ΚΑΛΛΙΘΕΑ, 2013

Τριμελής επιτροπή

Επιβλέπων:

Παπανικολάου Γεώργιος, Λέκτορας στη Βιολογία του Ανθρώπου- Μοριακή Γενετική,
Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μέλη:

Δεδούσης Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας- Διατροφής και Προληπτικής
Ιατρικής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Μπόσκου Γεώργιος, Επίκουρος Καθηγητής Οργάνωσης και Διαχείρισης Μονάδων
Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον κο. Παπανικολάου για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του καθώς και για τη μεγαλειώδη υπομονή του.

Ευχαριστώ την κα. Ιφιγένεια Βαρδακώστα, Βιβλιοθηκονόμο της Βιβλιοθήκης του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την καθοδήγηση και βοήθεια στη συλλογή της αρθρογραφίας.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον γραφίστα Αντώνη Κασιάρα για την επιμέλεια των εικονογραφημάτων της παρούσας εργασίας.

Περίληψη.

Στην παρούσα εργασία αναλύεται η αίσθηση της γεύσης σε ανατομικό, φυσιολογικό και βιοχημικό επίπεδο. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά στη μοριακή δομή του μορίου του φαινυλθειοκαρβαμίδιου. Πραγματοποιείται λεπτομερής ανάλυση της δομής και της φαινοτυπικής έκφρασης του γονιδίου *TAS2R38* καθώς και αναφορά σε συσχετίσεις του φαινότυπου με ορισμένα χαρακτηριστικά, παθήσεις και διατροφικές συνήθειες. Τέλος, παρατίθεται η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα του πειράματος που εκπονήθηκε σε δείγμα εθελοντών Ελληνικής καταγωγής.

Λέξεις-κλειδιά: γεύση, πικρό, *TAS2R38*, PTC, PROP, φαινυλθειοκαρβαμίδιο, Ελληνικός πληθυσμός.

Abstract.

In this paper the sense of taste is analyzed on a anatomical, physiological and biochemical level. Then reference is made to the molecular structure of the phenylthiocarbamide molecule. A thorough analysis of the structure and the phenotypic expression of the gene TAS2R38 is performed as well as reference to phenotype correlations with certain characteristics, diseases and nutritional habits. Finally, it presents the methodology and results of the experiment carried out on a sample of volunteers of Greek origin.

Key words: taste, bitter, *TAS2R38*, PTC, PROP, phenylthiocarbamide, Greek population.

Πίνακας περιεχομένων

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	1
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο Η λειτουργία της γεύσης</u>	<u>2</u>
1.1 Ανατομική και λειτουργική μορφολογία	2
1.1.1 Η γλώσσα κι οι γευστικοί κάλυκες.....	2
1.1.2 Τα γευστικά κύτταρα	5
1.1.2.α Κύτταρα τύπου I	5
1.1.2.β Κύτταρα τύπου II (υποδοχείς).....	6
1.1.2.γ Κύτταρα τύπου III (προσυναπτικά)	7
1.1.2.δ Βασικά κύτταρα	7
1.2 Γευστικοί υποδοχείς	7
1.2.1 Υποδοχείς αλμυρού	8
1.2.2 Υποδοχείς όξινου	8
1.2.3 Υποδοχείς γλυκού	9
1.2.4 Υποδοχείς umami	10
1.2.5 Υποδοχείς λιπαρής γεύσης	11
1.2.6 Υποδοχείς στυφού	11
1.2.7 Υποδοχείς πικρού	12
1.3 Ροή της πληροφορίας από τα γευστικά κύτταρα στο ΚΝΣ	14
1.3.1 Η διέγερση των γευστικών καλύκων	14
1.3.2 Μετάδοση σήματος στο ΚΝΣ	16
1.3.3 Ο κώδικας της γεύσης	19
1.3.4 Προσαρμογή της γεύσης	20
1.3.5 Γευστικές προτιμήσεις κι έλεγχος της διατροφής	20
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο Το PTC κι ο υποδοχέας TAS2R38.....</u>	<u>22</u>
2.1 Ιστορική αναδρομή.....	22
2.2 Ιδιότητες και δομή του PTC	23
2.3 Η δομή του TAS2R38	24
2.4 Συσχετίσεις γονότυπου- φαινότυπου.....	25

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο Συσχετίσεις της αντίληψης του PTC	32
3.1 PTC και γοιτρίνη	32
3.2 PTC και κάπνισμα	33
3.3 PTC και βάρος	34
3.4 PTC και ηλικία	35
3.5 PTC και αλκοόλ	36
3.6 PTC και φύλο	37
3.7 PTC και κατάθλιψη	38
3.8 PTC και σχιζοφρένεια	38
3.9 PTC και ναριγκίνη	38
3.10 PTC και πολυφαινόλες	39
3.11 PTC και προτίμηση πικρών λαχανικών	39
3.12 PTC και καφεΐνη	41
3.13 Ελληνικές έρευνες	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο Μεθοδολογία πειράματος	43
4.1 Δείγμα μελέτης	43
4.2 Πειραματική διαδικασία	43
4.3 Συμπλήρωση ερωτηματολογίου	43
4.4 Αποτελέσματα	44
4.4.1 Δοκιμασία ταινίας PTC	44
4.4.2 BMI	44
4.4.3 Προτιμήσεις σε πικρά λαχανικά	44
4.4.4 Κάπνισμα	45
4.4.5 Χυμός γκρέιπφρουτ	45
4.5 Συζήτηση	46
4.5.1 Συχνότητα αντίληψης της αίσθησης του πικρού της ουσίας PTC	46
4.5.2 Αντίληψη του PTC και κάπνισμα	46
4.5.3 Αντίληψη του PTC και BMI	46
4.5.4 Αντίληψη του PTC και διατροφικές προτιμήσεις	47
4.5.5 Αντίληψη του PTC και προτίμηση στο χυμό γκρέιπφρουτ	48
4.6 Συμπεράσματα	49
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	51

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι	58
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ	61

Εισαγωγή

Ο ρόλος της γεύσης είναι η αντίληψη των ποιοτικών χαρακτηριστικών της τροφής, προκαλώντας συγκεκριμένες γευστικές αισθήσεις, ευχάριστες ή δυσάρεστες, οι οποίες συνδυαζόμενες έχουν ως τελικό αποτέλεσμα είτε την επιθυμία προς περαιτέρω κατανάλωση του συγκεκριμένου τροφίμου είτε την αποστροφή από αυτό.

Η γεύση ως λειτουργία δεν αποσκοπεί απλώς στην πρόκληση ευχάριστων αισθήσεων κατά τη λήψη τροφής. Οι βασικοί της ρόλοι είναι η προστασία και η συμμετοχή της στην ομοιόσταση. Αποτελεί την τελευταία γραμμή άμυνας του οργανισμού κατά τροφών που μπορούν να προκαλέσουν από μικροαλλαγές στο pH ή το ισοζύγιο νερού, συστηματικές βλάβες ή ακόμα και το θάνατο. Αλλοιωμένα τρόφιμα, φυτικά προϊόντα που περιέχουν τοξίνες αποτελούν παραδείγματα ενεργοποίησης συγκεκριμένων γευστικών ποιοτήτων που προκαλούν αποστροφή προς τη συγκεκριμένη τροφή, ακόμα και έμεση, ώστε να αποφευχθεί η πέψη αυτής και η πιθανή επακόλουθη βλαπτική της επίδραση στον οργανισμό. Η κυριότερη γεύση που παίρνει μέρος σε αυτή τη διαδικασία είναι η γεύση του πικρού, αλλά και του όξινου και του αλμυρού.

Η αίσθηση της γεύσης δε δέχεται μόνο εξωτερικά ερεθίσματα αλλά και παίρνει μέρος σε ομοιοστατικούς μηχανισμούς, τροποποιώντας την προτίμηση σε τροφές, τα συστατικά των οποίων μπορούν να επηρεάσουν συγκεκριμένες λειτουργίες ή συγκεντρώσεις ουσιών στον οργανισμό, κάνοντας για παράδειγμα την επιθυμία για κατανάλωση γλυκού πιο έντονη όταν τα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα είναι χαμηλά.

Η αίσθηση της γεύσης συνεργάζεται στενά με την όσφρηση η οποία, αν και δε μπορεί να δώσει πληροφορίες για την γευστική ταυτότητα των τροφών, εντούτοις μπορεί σχεδόν να καταργήσει οποιαδήποτε γεύση σε παθολογικές καταστάσεις. Οι δυο αυτές χημικές αισθήσεις είναι οι λιγότερο κατανοητές και σε ορισμένα σημεία της ερμηνευτικής προσπάθειας στην υπάρχουσα βιβλιογραφία συναντώνται ακόμα ερωτηματικά ή αντιγνωμίες.

1. Η λειτουργία της γεύσης

1.1 Ανατομία και λειτουργική μορφολογία

1.1.1 Η γλώσσα και οι γευστικοί κάλυκες

Η γλώσσα αποτελεί το κύριο όργανο της αίσθησης της γεύσης. Στην επιφάνειά της συναντώνται οι θηλές. Οι περιφερικοί υποδοχείς του αισθητηρίου της γεύσης, οι γευστικοί κάλυκες, βρίσκονται στο επιθήλιο των μυκητοειδών, των περιχαρακωμένων και των φυλλοειδών θηλών (εικόνα 1). Υπάρχουν, κατά μέσο όρο, 41 γευστικοί κάλυκες/cm² της γλώσσας. Ο συνολικός αριθμός των γευστικών καλυκών στη γλώσσα υπολογίζεται στους 4600(28).

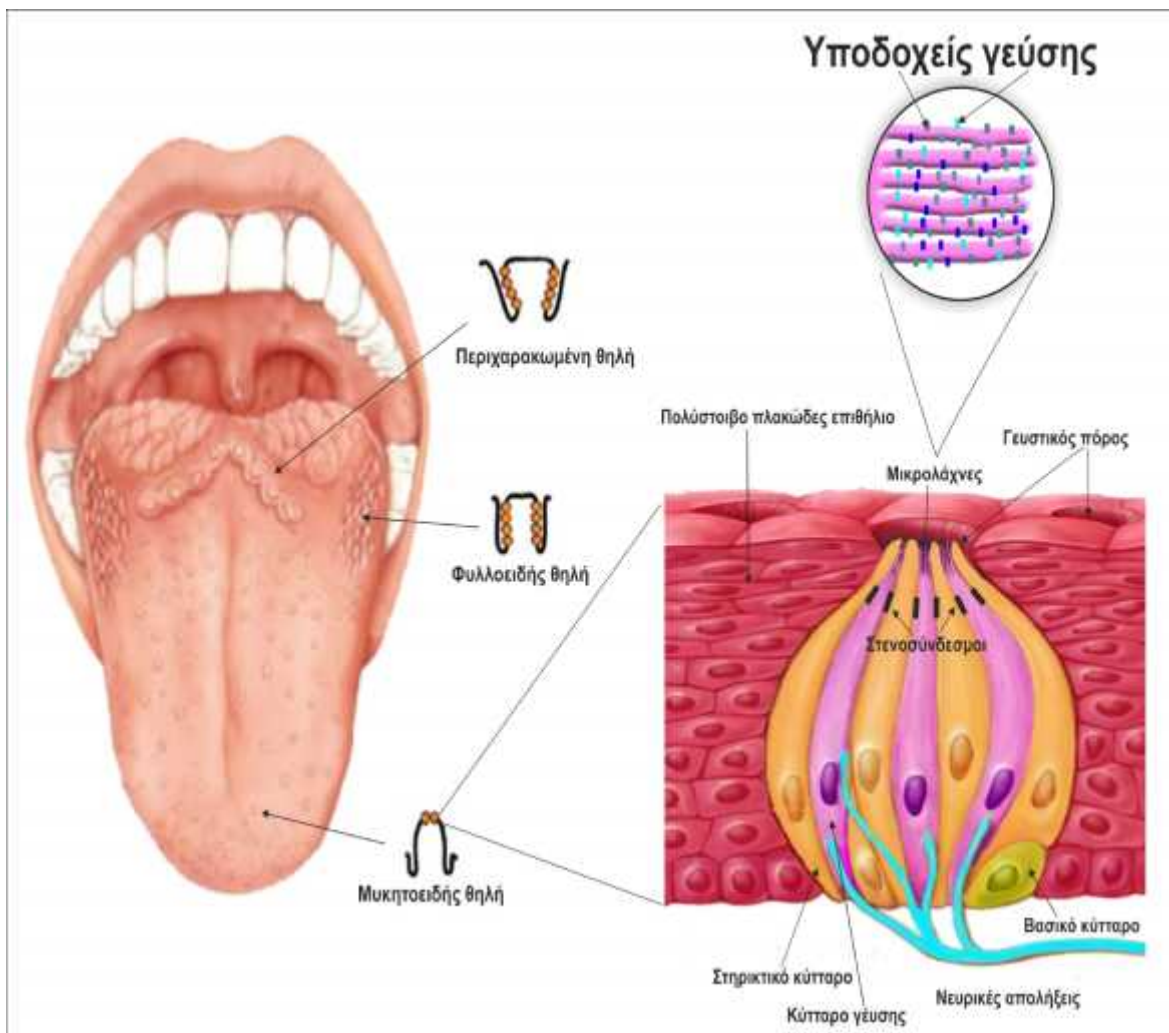
Οι μυκητοειδείς θηλές καλύπτουν τα πρόσθια 2/3 της της γλώσσας, έχουν σχήμα μανιταριού και μικρό αριθμό (1-3) γευστικών καλυκών στις κορυφαίες επιφάνειες. Οι μυκητοειδείς θηλές είναι σημαντικές για τις γευστικές αισθήσεις του γλυκού, του πικρού και του umami. Νευρώνονται από το προσωπικό νεύρο (VII).

Οι περιχαρακωμένες θηλές εντοπίζονται στις πλευρικές και κεντρικές περιοχές του οπίσθιου τρίτου της γλώσσας. Έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από τις μυκητοειδείς, δεν προεξέχουν από τη γλώσσα, ξεχωρίζουν από το περιβάλλον τους με περιβάλλουσα αύλακα και περιέχουν αρκετούς εκατοντάδες γευστικούς κάλυκες. Στον άνθρωπο παρατηρούνται περίπου 10 περιχαρακωμένες θηλές, όπου η καθεμία περιέχει περίπου 250 γευστικούς κάλυκες. Κοντά σε αυτές εκκρίνουν οι αδένες Ebner, απομακρύνοντας ουσίες που έχουν ήδη επιδράσει στους κάλυκες, προετοιμάζοντας τους έτσι για νέα γευστικά ερεθίσματα. Αποτελούνται από κύτταρα γευστικών υποδοχέων υπεύθυνα για την αίσθηση του ξινού και του πικρού που νευρώνονται από το γλωσσοφαρυγγικό (IX) και το προσωπικό νεύρο.

Οι φυλλοειδείς θηλές βρίσκονται στις οπισθοπλευρικές επιφάνειες της γλώσσας. Περιέχουν αρκετές εκατοντάδες γευστικούς κάλυκες. Αντιδρούν κυρίως στην όξινη γεύση και νευρώνονται από την IX και VII εγκεφαλική συζυγία. Στον άνθρωπο υπάρχουν περίπου 5 θηλές σε κάθε πλευρά της γλώσσας και κάθε θηλή περιέχει περίπου 120 γευστικούς κάλυκες. Υπάρχουν 2500 φυλλοειδείς θηλές στη μαλακή υπερώα, τον λάρυγγα, τον φάρυγγα και το άνω μέρος του οισοφάγου. Στη φαρυγγική περιοχή οι θηλές νευρώνονται από το πνευμονογαστρικό νεύρο (X) (28).

Επί των θηλών των τριών αυτών κατηγοριών βρίσκονται οι γευστικοί κάλυκες. Κάθε γευστικός κάλυκας αποτελεί άθροισμα 30-100 μικρών διπολικών νευροεπιθηλιακών κυττάρων (ή αλλιώς Taste Receptor Cells, TCRs) μαζί με βασικά και υποστηρικτικά κύτταρα, με διαστάσεις 50-60x30-70μm. Κάποια πρόδρομα κύτταρα είναι κοινά για τα κύτταρα των γευστικών κάλυκων και για το πολύστοιβο μη αισθητηριακό επιθήλιο που τούς περιβάλλει (25).

Οι γευστικοί κάλυκες συναντώνται και στη μαλακή υπερώα, τον λάρυγγα, τον φάρυγγα και το άνω μέρος του οισοφάγου. Οι εξωτερικές άκρες των γευστικών κυττάρων είναι διευθετημένες γύρω από έναν στενό πόρο, τον γευστικό. Από αυτές τις άκρες πολλές μικρολάχνες προεξέχουν με κατεύθυνση προς τη στοματική κοιλότητα, παρέχοντας μεγαλύτερη επιφάνεια για τη γεύση στον υποδοχέα. Ανάμεσα στα κυτταρικά σώματα των γευστικών κυττάρων βρίσκονται οι τερματικές διακλαδώσεις των γευστικών νευρικών ινών. Κάτω από την κυτταρική μεμβράνη και κοντά στις νευρικές ίνες σχηματίζονται κυστίδια που πιστεύεται ότι περιέχουν νευροδιαβιβαστές, η απελευθέρωση των οποίων οδηγεί σε διέγερση των νευρικών απολήξεων σε απόκριση του γευστικού ερεθίσματος(24).



Σχήμα 1. Κατανομή θηλών στην επιφάνεια της γλώσσας και γευστικός κάλυκας σε μεγέθυνση.

Ο χρόνος ζωής των γευστικών κυττάρων κυμαίνεται στις 10 μέρες. Κάθε 10 μέρες καταστρέφονται και ανανεώνονται από τα βασικά κύτταρα και διαφοροποιούνται σε γευστικά. Ο αριθμός των γευστικών κυττάρων μειώνεται με την ηλικία. Ο λόγος έγκειται στην αδυναμία της κάθε νευρικής απόληξης να βρει νέο κατάλληλο αναπτυσσόμενο TRC για την ίδια γευστική εξειδίκευση για να δημιουργηθεί νέα σύναψη (28). Μετά το πέρας των 45 ετών πολλοί γευστικοί κάλυκες εκφυλίζονται. Το αποτέλεσμα είναι να μειώνεται σταδιακά η αίσθηση της γεύσης (24).

Σε χαμηλές συγκεντρώσεις της ουσίας-διεγέρτη, ο κάθε γευστικός κάλυκας συνήθως αποκρίνεται κυρίως σε ερέθισμα μιας από τις 5 βασικές γεύσεις. Σε υψηλές, όμως, συγκεντρώσεις, οι περισσότεροι κάλυκες μπορούν να διεγερθούν από 2 ή περισσότερα

ερεθίσματα των βασικών γεύσεων καθώς κι από ορισμένα που δεν εμπίπτουν στην κατηγορία των «βασικών» κατηγοριών (24).

Τα κυτταρικά σώματα των αισθητικών νευρώνων που νευρώνουν τους γευστικούς κάλυκες βρίσκονται σε αθροίσματα (λιθοειδές, γονάτιο, οζώδες γάγγλιο). Στους ενήλικες, κάθε γευστικός κάλυκας νευρώνεται από 3-14 αισθητικούς γαγγλιακούς νευρώνες. Ο αριθμός των νευρώνων εξαρτάται από το είδος του οργανισμού καθώς κι από την περιοχή του στόματος. Οι γευστικές νευρικές ίνες διαπλέκονται μ'ένα πλούσιο πλέγμα άλλων νευρικών ινών κάτω από το γευστικό επιθήλιο. Απουσία κατάλληλων ιχνηθετών δεν είναι δυνατό να διευκρινιστεί ποιές από αυτές μεταφέρουν πληροφορίες γεύσης, κάτι που δε συμβαίνει με σήματα που αφορούν θερμικά, μηχανικά και ερεθίσματα πόνου. Οι γευστικές νευρικές ίνες διακλαδίζονται και διαπερνούν τη βασική μεμβράνη για να εισέλθουν στους γευστικούς κάλυκες. Κάποιες ίνες τερματίζουν στις συναπτικές δομές των κυττάρων τύπου III. Άλλες πορεύονται πολύ κοντά στα γευστικά κύτταρα χωρίς όμως να σχηματίζουν εξειδικευμένες συνάψεις.

Από τη συντονισμένη δράση των κυττάρων τύπου I, II και III πραγματοποιείται η αντίληψη της γεύσης(25).

1.1.2 Τα γευστικά κύτταρα

Στους γευστικούς κάλυκες περιέχονται κύτταρα τύπου I, II, III, βασικά κύτταρα (ή αλλιώς τύπου IV - μη πολικά, πιθανώς αδιαφοροποίητα κύτταρα) και τέλος στηρικτικά κύτταρα που κυρίως περιβάλλουν τους γευστικούς κάλυκες. Η πολωμένη δομή των γευστικών κυττάρων επιτρέπει μόνο σε λίγες, σχετικά, πρωτεΐνες να κατανέμονται στην κορυφαία μεμβράνη, όπως υδατοπορίνες και ο δίαυλος καλίου ROMK. Ορισμένες από τις πρωτεΐνες που έχουν εντοπιστεί είναι η α-γευστίνη στα τύπου II κύτταρα και η SNAP25 στα κύτταρα τύπου III. Τα κύτταρα τύπου III είναι τα μόνα που διαθέτουν σαφώς διαφοροποιημένες συνάψεις και διαύλους Ca^{2+} . Τα κύτταρα τύπου II αποκρίνονται στα γλυκά, πικρά και umami ερεθίσματα ενώ στερούνται διαύλων Ca^{2+} (25).

1.1.2.α Κύτταρα τύπου I.

Είναι τα πιο άφθονα στους γευστικούς κάλυκες με εκτενείς κυτοπλασματικές προεκτάσεις που εγκολπώνουν γειτονικά κύτταρα. Οι γνωστές πληροφορίες γι' αυτά είναι λίγες (25). Στα τύπου I κύτταρα εκφράζεται ο GLAST, μεταφορέας του γλουταμινικού, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της πιθανότητας μεταφοράς του γλουταμινικού από αυτά. Επίσης εκφράζεται η NTPDάση 2, μια νουκλεοτιδάση προσδεμένη στην κυτταρική μεμβράνη που υδρολύει το εξωκυτταρικό ATP, το οποίο δρα ως νευροδιαβιβαστής στα γευστικά κύτταρα. Πιθανώς και το γλουταμινικό δρα ως νευροδιαβιβαστής. Γι' αυτό και ο ρόλος των κυττάρων τύπου I φαίνεται να είναι η τερματική συναπτική μετάδοση και ο περιορισμός της εξάπλωσης των νευροδιαβιβαστών. Στα κύτταρα τύπου I συναντάται και ο ROMK, που πιθανώς εμπλέκεται στην ομοιόσταση του καλίου εντός των γευστικών κυττάρων. Κατά τη διάρκεια διαδοχικών δυναμικών ενεργείας που προκαλούνται από έντονη γευστική διέγερση, τα τύπου I κύτταρα πιθανώς εξυπηρετούν στην εξάλειψη των ιόντων K^+ που θα μπορούσαν να συγκεντρωθούν στον περιορισμένο διάμεσο κυτταρικό χώρο και να μειώσουν έτσι τη διέγερση των κυττάρων τύπου II και III. Γενικά τα κύτταρα τύπου I, αλλά όχι όλα, λειτουργούν σα νευρογλοιακά κύτταρα στους γευστικούς κάλυκες. Τέλος, φαίνεται να παρουσιάζουν ιοντική αγωγιμότητα που εμπλέκεται στη δημιουργία της αίσθησης του αλμυρού (25). Κάποιοι ερευνητές προτείνουν τη συνύπαρξη των υποδοχέων του αλμυρού και του όξινου στα κύτταρα τύπου III (40). Μια τέτοια περίπτωση διευκολύνει την ερμηνεία αλληλεπίδρασης των δυο αυτών γευστικών αισθήσεων.

1.1.2.β Κύτταρα τύπου II (υποδοχείς)

Ενσωματωμένα στη μεμβράνη τους εντοπίζονται οι υποδοχείς του πικρού, του γλυκού και του umami. Οι γευστικοί αυτοί υποδοχείς είναι συζευγμένοι με πρωτεΐνες G (G protein-coupled receptors, GPCR) με 7 διαμεμβρανικά τμήματα. Εμφανίζουν τασεοευαίσθητους διαύλους Na^+ και K^+ για την παραγωγή δυναμικών ενεργείας καθώς και υπομονάδες ημιδιαύλων που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην έκκριση ATP που προκαλείται από γευστικό ερέθισμα. Κάθε κύτταρο τύπου II φέρει υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G εξειδικευμένους για μια μόνο γευστική αίσθηση. Τα κύτταρα τύπου II δε φαίνεται να διεγείρονται άμεσα από όξινες ή αλμυρές ουσίες. Επίσης

δε σχηματίζουν συνάψεις. Αντ'αυτών, προσαγωγές νευρικές ίνες παρατίθενται πολύ κοντά σε αυτά τα κύτταρα. Τα σήματα μεταδίδονται με μη συμβατικό μηχανισμό από τα κύτταρα-υποδοχείς στις προσαγωγές νευρικές ίνες ή σε άλλα κύτταρα εντός του γευστικού κάλυκα, π.χ. χωρίς τη μεσολάβηση συναπτικών κυστιδίων (25).

1.1.2.γ Κύτταρα τύπου III (προσυναπτικά)

Σχηματίζουν συνδέσεις με τις τερματικές απολήξεις νευρικών ινών μέσω συνάψεων. Εκφράζουν ποικιλία γονιδίων, όπως για ένζυμα για τη σύνθεση δυο τουλάχιστον νευροδιαβιαστών καθώς και για τασεο-ελεγχόμενων διαύλων Ca^{2+} που σχετίζονται με την απελευθέρωση νευροδιαβιαστών. Τα κύτταρα τύπου III έχουν επισημανθεί ως προσυναπτικά, αφού παρουσιάζουν παροδικές αλλαγές Ca^{2+} που εξαρτώνται από αποπολώσεις. Είναι διεγέρσιμα κι εκφράζουν τασεο-ελεγχόμενους διαύλους Na^+ και K^+ για να πραγματοποιούν δυναμικά ενεργείας. Δεν είναι γνωστή η προέλευση των νευρικών ινών που συνάπτονται με τα κύτταρα τύπου III. Τα κύτταρα αυτά αποκρίνονται άμεσα σε όξινα γευστικά ερεθίσματα καθώς και σε ανθρακούχα διαλύματα και είναι υπεύθυνα για τη σηματοδότηση αυτών των αισθήσεων. Δέχονται και ενσωματώνουν εισερχόμενα σήματα από τα κύτταρα τύπου II, γι'αυτό και στον ακέραιο γευστικό κάλυκα δε ρυθμίζουν συγκεκριμένες γεύσεις αλλά αποκρίνονται γενικά σε γλυκίες, αλμυρές, πικρές και umami ουσίες. Αν και διαθέτουν αρκετές ιδιότητες νευρώνων, δεν ανήκουν σε αυτή την ομάδα (25).

1.1.2.δ Βασικά κύτταρα

Αποτελούν σφαιρικά ή ωοειδή κύτταρα που δεν επεκτείνουν τις δραστηριότητές τους εντός του γευστικού πόρου. Μάλλον αποτελούν αδιαφοροποίητα ή ανώριμα γευστικά κύτταρα. Δεν είναι ξεκάθαρο αν τα βασικά κύτταρα εντός των γευστικών καλυκών αντιπροσωπεύουν κοινή ομάδα αδιαφοροποίητων κυττάρων. Ο ακριβής ρόλος τους παραμένει αδιευκρίνιστος (25).

1.2 Γευστικοί υποδοχείς

Οι βασικές γεύσεις που εντοπίζουν οι γευστικοί υποδοχείς είναι το αλμυρό, το όξινο, το γλυκό, το πικρό και το umami. Η αίσθηση του πικάντικου και του στυφού ανήκουν στις βοηθητικές γεύσεις, με την πρώτη να διεγείρει ίνες θερμοκρασίας, καθώς και αλγοϋποδοχείς στη γλώσσα ενώ πρόσφατα βρέθηκε υποδοχέας που εντοπίζει την αίσθηση του λιπαρού. Τέλος, στα προσυναπτικά κύτταρα η καρβονική ανυδράση 4 (Car4), συζευγμένη σε γλυκοζυλο-φωσφατίδυλο ινοσιτόλη, παίζει ρόλο στην ανίχνευση CO₂ των ανθρακούχων ποτών (41).

1.2.1 Υποδοχείς αλμυρού

Η πιο άφθονη διαιτητική πηγή της αίσθησης του αλμυρού αποτελεί το NaCl. Η αίσθηση του αλμυρού προκαλείται από Na⁺ καθώς κι από ιόντα Li⁺ και NH₄⁺ και από το KCl.

Ο μοριακός μηχανισμός της γευστικής αυτής αίσθησης δεν έχει διευκρινιστεί πλήρως. Οι υποδοχείς που έχουν προταθεί είναι αρκετοί, περιλαμβάνοντας ειδικούς και μη ειδικούς υποδοχείς, όπως επιθηλιακοί διάλυτοι Na⁺ (ENaC) καθώς και μια, ειδική για τη γεύση, μορφή βανιλλοειδούς υποδοχέα (μη ειδικό κατιονικό διάλυτο), τον TRPV1t. Η αίσθηση του αλμυρού αναπτύσσεται μετά τη γέννηση (28).

1.2.2 Υποδοχείς όξινου

Η αίσθηση του ξινού προκαλείται από οξέα κι είναι αποδεκτή σε ήπια επίπεδα. Εξυπηρετεί στην ανίχνευση ανώριμων φρούτων και σάπιων τροφών, προλαμβάνοντας ιστικές ζημιές από όξέα και προβλήματα οξεοβασικής ισορροπίας (28). Η όξινη γεύση στέλνει σήματα οξέος (ιόντα H⁺) προς τον εγκέφαλο που μπορεί να προειδοποιήσει για σοβαρές ιστικές βλάβες (26).

Υπάρχουν διαφορετικοί πρωτεϊνικοί υποδοχείς στα προσυναπτικά κύτταρα (τύπου III) που εμπλέκονται στην ανίχνευση της αίσθησης του όξινου (26). Μεταξύ των υποδοχέων που έχουν προταθεί, είναι και ο ENaC, ο ASIC-2 (Acid-Sensing Ion Channel 2 ή BNaC2), οι HCN1 και HCN4 (Hyperpolarization-activated, Cyclic Nucleotide-gated channels 1 και 4) (28). Οι ASICs ενεργοποιούνται από εξωκυτταρικά πρωτόνια κι αποτελούν μέλος της

υπεροικογένειας των ιοντικών ENaC/Deg (26). Πιθανοί μηχανισμοί είναι και δυο διάυλοι K^+ , που περιλαμβάνουν τον MDEG1 (mammalian degenerin-1 channel ή BNaC1) και έναν H^+ -ελεγχόμενο διάυλο Ca^{2+} . Ενδεχομένως η διαπερατότητα πρωτονίων διαμέσω κορυφαίων διαύλων Na^+ και η διαπερατότητα ιόντων Cl^- (που αναστέλεται από το 5-νιτρο-2(3-φαινυλ προπυλαμινο) βενζοϊκό οξύ, NPPB) καθώς και η ενεργοποίηση του BNC-1 επίσης να παίρνουν μέρος στην αίσθηση του όξινου. Τα τελευταία χρόνια δυο ιοντικοί διάυλοι TRP (transient receptor potential) θεωρούνται κι αυτοί ως πιθανοί υποδοχείς της όξινης γεύσης: οι PKD1L3 (polycystic kidney disease 1-like 3) και PKD2L1 (polycystic kidney disease 2-like 1), που ανήκουν στην PKDL υποοικογένεια των TRP (28).

1.2.3 Υποδοχείς γλυκού

Η αίσθηση του γλυκού δεν προκαλείται από συγκεκριμένη κατηγορία χημικών ουσιών. Μερικές από τις ομάδες που προκαλούν την αίσθηση του γλυκού είναι: σάκχαρα, γλυκόλες, αλκοόλες, αμίδια, ορισμένα αμινοξέα, αλδεϋδες, κετόνες, εστέρες, ορισμένες πρωτεΐνες μικρού MB, σουλφονικά οξέα, ανόργανα άλατα μολύβδου και βιρυλλίου, και αλογονωμένα οξέα. Μικρές αλλαγές στη χημική δομή μπορούν να αλλάξουν την αίσθηση του γλυκού σε πικρό (24). Η ζάχαρη είναι ένα από τα λίγα αισθητηριακά ερεθίσματα, αν όχι το μόνο, που προκαλεί ξεκάθαρα ευχάριστη αίσθηση χωρίς να απαιτείται πρότερη εμπειρία (23). Η γλυκιά γεύση σηματοδοτεί την παρουσία ευκόλως χρησιμοποιήσιμων τροφών. Όπως και στην περίπτωση των πικρών γεύσεων, η μεταγωγή της γλυκιάς γεύσης περιλαμβάνει υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G. Υποδοχείς που εκφράζουν τα ετεροδιμερή T1R2+T1R3 αποκρίνονται σε σάκχαρα, συνθετικά γλυκαντικά και πρωτεΐνες με γλυκιά γεύση (25).

Κάποιες ουσίες που προκαλούν την αίσθηση του γλυκού δεσμεύονται στο αμινοτελικό του άκρο του T1R2 ενώ άλλες εντός της διαμεμβρανικής περιοχής του T1R3 (28).

Οι τεχνητές γλυκαντικές ουσίες ενεργοποιούν διαφορετικούς συζευγμένους με πρωτεΐνες G υποδοχείς που, εν τέλει, οδηγούν στην αναστολή διαύλων K^+ (26). Ο υποδοχέας του γλυκού χρειάζεται πολλές πρωτεΐνες G. Ιδιαίτερης σημασίας αποτελεί η $G_{\gamma\text{ευστίνη}}$, η οποία είναι απαραίτητη και για την αντίληψη του πικρού. Η μεταγωγή σήματος της γλυκιάς γεύσης στα γευστικά κύτταρα είναι πολύπλοκη κι αμφισβητήσιμη (28). Έχουν

προταθεί δυο μοντέλα μεταγωγής σήματος για την αίσθηση του γλυκού: η οδός GPCR-G_s-cAMP καθώς κι η οδός GPCR-G_q/Gβγ-IP₃(27).

Η αίσθηση της γλυκιάς γεύσης τροποποιείται από κυκλοφορούσες ορμόνες. Η λεπτίνη που εκκρίνεται κυρίως από τα λιποκύτταρα έχει ανασταλτική επίδραση στα γευστικά κύτταρα, στα οποία έχουν βρεθεί υποδοχείς της. Η λεπτίνη αμβλύνει τα νευρικά σήματα που σηματοδοτούν την αίσθηση του γλυκού, γεγονός που έχει προταθεί ότι κάνει ένα τρόφιμο λιγότερο επιθυμητό. Κατά την ασιτία, η παραγωγή λεπτίνης ελαττώνεται και η επακόλουθη άρση της ανασταλτικής της δράσης στους ιστούς-στόχους μειώνει την κατανάλωση ενέργειας και οδηγεί σε κατάσταση πείνας ενώ συγχρόνως αυξάνεται η ευαισθησία στη γεύση του γλυκού και το φαγητό γίνεται αντιληπτό ως πιο ευχάριστο (28).

Ένας αριθμός τεχνητών γλυκαντικών δρουν ως ανταγωνιστές του πικρού, αναστέλλοντας την ενεργοποίηση της γευστικής (α υπομονάδα της πρωτεΐνης G) από τους υποδοχείς του πικρού (29).

1.2.4 Υποδοχείς umami

Το umami («νόστιμο» στα Ιαπωνικά) προκαλείται από γλουταμινικό μονονάτριο, από κάποια αμινοξέα (κυρίως ασπαρτικό) και πιθανώς από άλλες ουσίες.

Υπάρχουν δυο υποθέσεις που προσπαθούν να ερμηνεύσουν τη μεταγωγή σήματος της γευστικής αίσθησης του umami μέσω δυο κατηγοριών υποδοχέων: εκείνων που ελέγχονται από διεγέρσεις και είναι ιοντικοί δίαυλοι (NMDA-type glutamate ion channel) καθώς και των υποδοχέων γλουταμινικού με 7 διαμεμβρανικές έλικες (μεταβολοτροπικοί υποδοχείς mGluR4, mGluR1 στους οποίους λείπει το μεγαλύτερο N-τελικό άκρο και εγκεφαλικές μορφές των mGluR4 και mGluR3), καθώς και άλλους υποδοχείς, επίσης με 7 διαμεμβρανικές έλικες: τους T1R1+T1R3 (28). Έχει προταθεί ότι η μεταγωγή σήματος μέσω της T1R1/T1R3 πιθανώς να παίζει διαφορετικό ρόλο από εκείνον των mGluRs. Ο πρώτος συμβαίνει κυρίως στο πρόσθιο μέρος της γλώσσας και επηρεάζει συμπεριφορικές προτιμήσεις, ενώ οι mGluRs, κυρίως στο οπίσθιο μέρος της γλώσσας, συμβάλλουν στη συμπεριφορική διάκριση μεταξύ της γεύσης umami και άλλων γευστικών ουσιών. Ως τώρα έχουν αναγνωριστεί τουλάχιστον δυο υποδοχείς γλουταμινικού. Οι έρευνες δείχνουν ότι ένα υποσύνολο των γευστικών κυττάρων περιέχουν τον mGluR4. Στη γευστική αίσθηση

umami πρέπει να εμπλέκονται κι οι τροποποιημένες μορφές mGluR4 και mGluR1, καθώς κι οι εγκεφαλικοί υποδοχείς mGluR3 και mGluR4.

Οι υποδοχείς T1R1+T1R3 αποκρίνονται ιδιαιτέρως σε L αμινοξέα που προκαλούν το ερέθισμα umami (28).

1.2.5 Υποδοχείς λιπαρής γεύσης

Η γεύση του λίπους έχει υποτεθεί πως εξελίχθηκε για να ανιχνεύει τροφές υψηλού θερμιδικού περιεχομένου και για να επιλέγονται τροφές πλούσιες σε λιποδιαλυτές βιταμίνες και απαραίτητα λιπαρά οξέα. Ως υποψήφιος υποδοχέας προτάθηκε ο CD36. Ο CD36 ή αλλιώς υποδοχέας FAT (fatty acid transporter) προσομοιάζει με υποδοχέα που , μεταξύ των άλλων λειτουργιών του στον ανθρώπινο οργανισμό, προσδένει κορεσμένα κι ακόρεστα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου. Ο CD36 είναι μια μεμβρανική πρωτεΐνη που σχηματίζει μια μεγάλη εξωκυτταρική υδρόφοβη θηλιά και δυο βραχεία κυτταροπλασματικά τμήματα. Έχει υψηλή συγγένεια με τα λιπαρά οξέα μακράς αλύσου και παίζει ρόλο στη διευκόλυνση μεταφοράς των ελεύθερων λιπαρών οξέων δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης. Έχει απομονωθεί, μεταξύ άλλων σημείων του οργανισμού, στην κορυφαία επιφάνεια των γευστικών κυττάρων της γλώσσας. Παρ' όλ' αυτά, ο ρόλος του CD36 στον άνθρωπο δεν είναι γνωστός. Πιστεύεται ότι η γλωσσική λιπάση αποσπά από τις τριακυλογλυκερόλες της τροφής λιπαρά οξέα μακράς αλύσου, τα οποία ενεργοποιούν την αίσθηση του «λιπαρού» (28).

1.2.6 Αίσθηση στυφού

Ως στυφό περιγράφεται το προκύπτον αίσθημα «στεγνού» στόματος. Η αίσθηση της στυφότητας δε συγκαταλέγεται στις βασικές γεύσεις. Προκαλείται, όπως και η αίσθηση του πικρού, από μια ποικιλία τροφών, όπως φρούτα, ξηροί καρποί, σοκολάτα, τσάι, κρασί. Στα φρούτα και τα ροφήματα/ποτά η μηχανική αίσθηση της στυφότητας προκαλείται πρωτίστως από πολυμερή φλαβαν-3-ολών (προανθοκυανιδίνες ή συμπυκνωμένες ταννίνες). Το pH, το ιξώδες, η περιεκτικότητα σε αιθανόλη, τα ατομικά επίπεδα σιαλικής ροής καθώς κι ο συνδυασμός τροφών και ποτών μπορούν να επηρεάσουν το βαθμό

στυφότητας σε ποτά. Η μηχανική αίσθηση της στυφότητας θεωρείται ότι γίνεται αντιληπτή μέσω μηχανοϋποδοχών. Οι ουσίες αυτές μπορούν να συνδεθούν με πρωτεΐνες του βλεννογόνου ή με πολυσακχαρίτες του σάλιου σχηματίζοντας ιζήματα ή συσσωματώματα. Ο βαθμός πολυμερισμού της ουσίας-διεγέρτη είναι ανάλογος του βαθμού στυφότητας που προκαλούν (13).

1.2.7 Υποδοχείς πικρού

Οι περισσότεροι παράγοντες που προκαλούν την αίσθηση του πικρού είναι οργανικές ενώσεις, ιδιαιτέρως οργανικές ενώσεις μακράς αλύσου που περιέχουν άζωτο, τοξικές γλυκοσίδες και αλκαλοειδή. Στα αλκαλοειδή συμπεριλαμβάνονται φάρμακα όπως: κινίνη, στρυχνίνη, καφεΐνη, νικοτίνη. Ορισμένες ουσίες που αρχικά δίνουν γλυκιά γεύση στη συνέχεια αφήνουν μια αίσθηση πικρού, όπως η σακχαρίνη. Σε υψηλή ένταση, η αίσθηση του πικρού προκαλεί αποστροφή προς τη συγκεκριμένη τροφή. Το γεγονός αυτό αποτελεί μια σημαντική προστατευτική λειτουργία του πικρού, αφού πολλές θανατηφόρες τοξίνες φυτικής προέλευσης είναι αλκαλοειδή και σχεδόν όλες προκαλούν έντονη πικρή γεύση(24). Το 10% περίπου των φυτών μπορεί να περιέχουν τοξικές γλυκοσίδες ή αλκαλοειδή (28). Η πικρή γεύση είναι ένα σύστημα προειδοποίησης πριν η κατάποση μιας τέτοιας ουσίας να προκαλέσει ζημιά ή θάνατο. Ο άνθρωπος έχει αναπτύξει πολύ εξελιγμένη αίσθηση για πικρές ουσίες και μπορεί να διακρίνει μεταξύ πολλών διαφορετικών ενώσεων. Ως αποτέλεσμα, έχει ξεπεράσει την έμφυτη αποστροφή για ορισμένες από αυτές, όπως συμβαίνει με την καφεΐνη (26). Υπεύθυνοι για την αίσθηση του πικρού είναι οι υποδοχείς T2R (taste 2 receptors), πρωτεΐνες με 7 διαμεμβρανικές έλικες και βραχεία αμινοτελικά άκρα. Στο άνθρωπο υπάρχουν 24 λειτουργικά T2R γονίδια και αρκετά ψευδογονίδια, που διαφέρουν μεταξύ τους κατά 25-89% και βρίσκονται στα χρωμοσώματα 5, 7 και 12. Εντός των περιχαρακωμένων θηλών συναντώνται και οι 25 υποδοχείς TAS2R. Ωστόσο, ο πληθυσμός των κυττάρων γεύσης για το πικρό δεν είναι ομοιογενής, σε ό,τι αφορά στην έκφραση των TAS2Rs. Κατά μέσο όρο ένα δεδομένο γευστικό κύτταρο για το πικρό εκφράζει μόνο 4 ως 11 από τους 25 διαφορετικούς TAS2Rs (33).

Τα κύτταρα που ανιχνεύουν την πικρή γεύση έχουν περισσότερους από 50 υποδοχείς, καθένας από τους οποίους αποκρίνεται σε μια διαφορετική πικρή γεύση. Αυτός ο μηχανισμός επιτρέπει να ανιχνευθούν πολλές κατηγορίες πικρών ενώσεων, που μπορεί χημικά να διαφέρουν κατά πολύ (26). Οι υποδοχείς T2R (Taste 2 Receptors) μοιάζουν με υποδοχείς συζευγμένους με πρωτεΐνες G (G-Protein Coupled Receptors) πρώτης τάξης, με σημεία πρόσδεσης στις έλικες των δαμεμβρανικών τμημάτων της πρωτεϊνικής αλυσίδας, γεγονός που εξυπηρετεί την πρόσδεση των μη πολικών πικρών προσδετών. Από τους γευστικούς υποδοχείς του πικρού κάποιοι ανιχνεύουν 2-4 πικρές ουσίες ενώ άλλοι περισσότερες. Μέλη της οικογενείας T2R συνεκφράζονται με την $G_{\alpha\text{γευστίνη}}$. Οι πικρές ουσίες προσδένονται στο σύμπλεγμα T2R- $G_{\alpha\text{γευστίνη}}$. Η πρόσδεση ενεργοποιεί την ενδοκυτταρική φωσφοδιεστεράση (PDE), η οποία μειώνει την ενεργότητα της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης (cAMP), γεγονός που με τη σειρά του προκαλεί διακοπή της απελευθέρωσης κατιόντων διαμέσω cAMP-εξαρτώμενων διαύλων, οδηγώντας σε αποπόλωση του κυττάρου. Μια δεύτερη μεταγωγή σήματος δημιουργείται μέσω του συστήματος φωσφολιπάσης C-τριφωσφορικής ινοσιτόλης (PLC - IP_3): η πικρή ουσία προσδένεται στον υποδοχέα, ο οποίος ενεργοποιεί την PLC- β_2 , η οποία με τη σειρά της επενεργεί στην 4,5 διφωσφορική φωσφατίδυλο ινοσιτόλη (PIP_2), προς παραγωγή IP_3 και DAG. Η IP_3 οδηγεί σε απελευθέρωση ενδοκυτταρικού Ca^{+2} , με επακόλουθο εκπόλωση και την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών στην προσαγωγή νευρική ίνα. Η υπομονάδα $\beta\gamma$ της ετεροτριμερούς πρωτεΐνης G μπορεί κι αυτή να ενεργοποιήσει την PLC- β_2 . Και οι δυο οδοί μεταγωγής σήματος είναι παρούσες συγχρόνως είτε πρόκειται για αναγνώριση πικρής γεύσης είτε για ενίσχυση του σήματος που προκαλεί αυτή. Η υπομονάδα γ που είναι γνωστή να συμμετέχει στη διαδικασία είναι η $G\gamma_{13}$ (28). Η DAG με τη σειρά της ενεργοποιεί την πρωτεϊνική κινάση C η οποία προκαλεί φωσφορυλίωση σε διαύλους K^+ της κυτταρικής μεμβράνης που οδηγεί στο κλείσιμο αυτών. Το συνολικό αποτέλεσμα είναι η αποπόλωση της μεμβράνης και η απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή (27).

Ορισμένα πεπτίδια με πικρή γεύση επιδρούν απευθείας στις πρωτεΐνες G. Γενικά, δομικά χαρακτηριστικά υδροφοβικότητας και υδροφιλικότητας επιτρέπουν σε ουσίες να διαπερνούν ταχέως την κυτταρική μεμβράνη και να δρουν άμεσα στις πρωτεΐνες G ή σε άλλα μόρια-σήματα που δεν έχουν σχέση με τους υποδοχείς. Παράδειγμα αποτελεί η καφεΐνη κι άλλες μεθυλ ξανθίνες, που διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη και

μπλοκάρουν την ενδοκυτταρική PDE. Και στις δυο περιπτώσεις αυτές, η περαιτέρω σηματοδότηση πιθανώς να βρίσκεται υπό τον έλεγχο του οξειδίου του αζώτου, αφού η συνθάση αυτού έχει βρεθεί εντός των γευστικών κυττάρων (28).

1.3 Ροή της πληροφορίας από τα γευστικά κύτταρα στο ΚΝΣ

1.3.1 Η διέγερση των γευστικών καλύκων

Η εφαρμογή μιας γευστικής ουσίας στις μικρολάχνες προκαλεί μερική απώλεια του αρνητικού δυναμικού και το κύτταρο αποπολώνεται. Η μείωση του δυναμικού συνήθως είναι προσεγγιστικά ανάλογη του λογαρίθμου συγκέντρωσης του διεγέρτη. Αυτό το φορτίο στο ηλεκτρικό δυναμικό του κυττάρου γεύσης ονομάζεται δυναμικό υποδοχέα γεύσης.

Συνοπτικά, ο μηχανισμός διέγερσης ενός γευστικού κάλυκα είναι η πρόσδεση μιας ουσίας σε έναν πρωτεϊνικό υποδοχέα που βρίσκεται κοντά στην εξωτερική επιφάνεια του γευστικού κυττάρου-υποδοχέα, κοντά σε ή προσεκβαλλόμενος από μεμβράνη λάχνης η οποία, με τη σειρά της, ανοίγει κανάλια ιόντων που επιτρέπουν σε Na^+ ή H^+ να εισέλθουν και να αποπολώσουν το φυσιολογικό αρνητικό δυναμικό του κυττάρου. Στη συνέχεια, η ουσία-σήμα προοδευτικά απομακρύνεται από τη γευστική λάχνη με τη βοήθεια του σάλιου, που αφαιρεί το ερέθισμα (24).

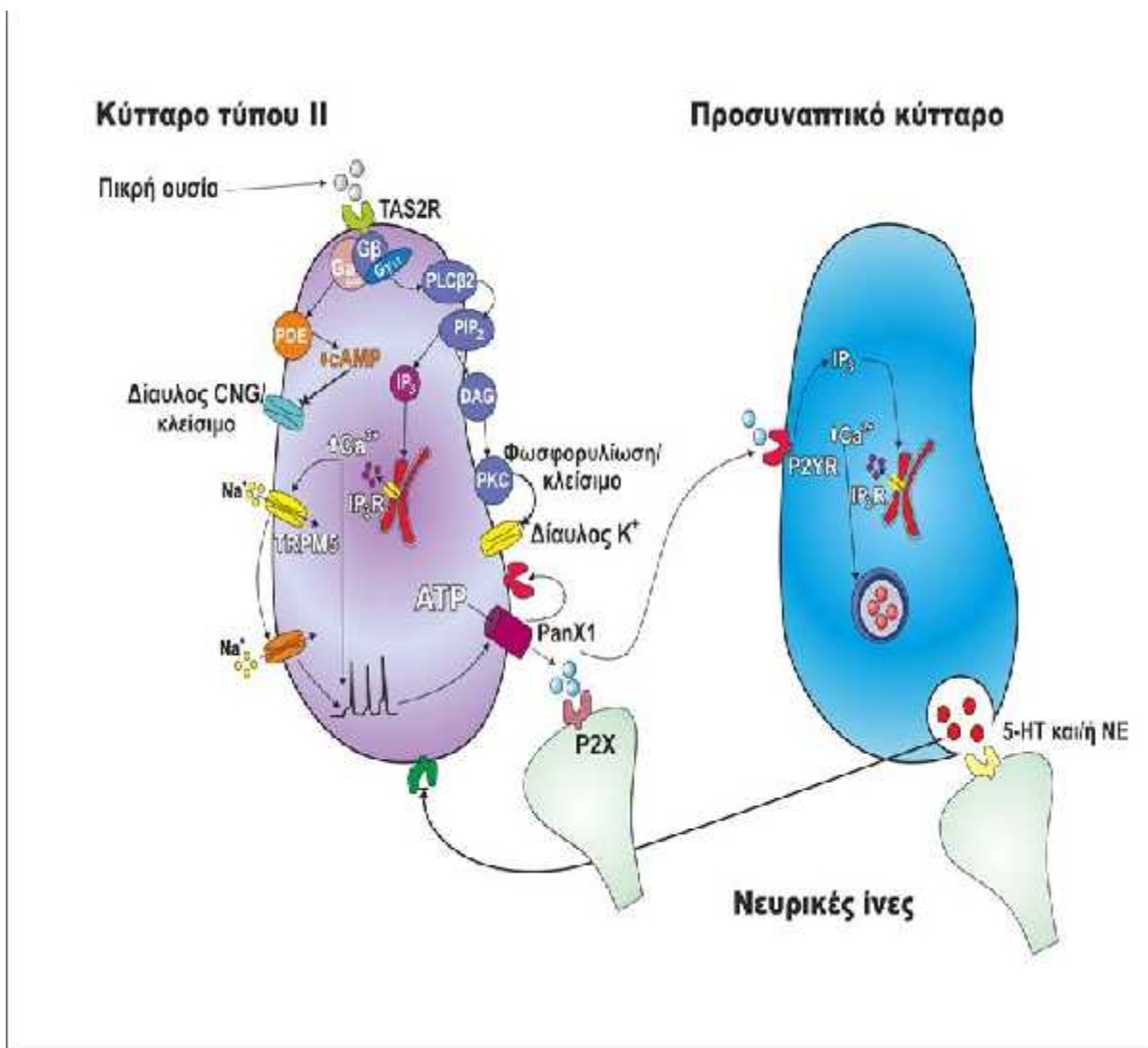
Επί πρώτης εφαρμογής του γευστικού ερεθίσματος, το ποσοστό της εκπόλωσης των νευρικών ιών των γευστικών κάλυκων ανεβαίνει σε ένα μέγιστο ταχύτατα, αλλά στη συνέχεια αναπροσαρμόζεται σε ένα χαμηλότερο, σταθερό επίπεδο. Αυτό διαρκεί όσο το γευστικό ερέθισμα παραμένει. Έτσι, μεταδίδονται δυο σήματα από τη γευστική νευρική οδό, ένα ισχυρό άμεσο σήμα και ένα ασθενέστερο συνεχές σήμα όσο διάστημα ο γευστικός κάλυκας εκτίθεται στο ερέθισμα (24).

Τα κύτταρα των γευστικών υποδοχέων απελευθερώνουν ATP μέσω των διαύλων παννεξίνης. Τα προσυναπτικά εκκρίνουν σεροτονίνη (5-HT) και νορεπινεφρίνη (NE) ενώ σε κάποιες περιπτώσεις απελευθερώνουν και τις δυο αμίνες (25). Η έκκριση των βιογενών αμινών φαίνεται να εξαρτάται από την αύξηση της συγκέντρωσης ασβεστίου, που προέρχεται όμως από ενδοκυτταρικές αποθήκες (40). Όταν τα κύτταρα τύπου II

διεγείρονται, εκκρίνεται ATP από αυτά προς την προσαγωγή νευρική ίνα. Συγχρόνως, το ATP διεγείρει παρακείμενα προσυναπτικά κύτταρα μέσω των υποδοχέων P2YR αυτών, με επακόλουθη παραγωγή IP_3 , η οποία επενεργεί στους IP_3R διαύλους του ενδοπλασματικού δικτύου, που με τη σειρά του απελευθερώνει Ca^{2+} . Το γεγονός αυτό, τελικά, διεγείρει την απελευθέρωση 5-HT και/ή NE. Το παραγόμενο ATP προκαλεί και θετική ανατροφοδότηση στα κύτταρα τύπου II, αυξάνοντας την έκκριση τους και αντισταθμίζοντας, πιθανώς, τη μείωση του ATP από τις εκτο-ATPάσες. Στα προσυναπτικά η όξινη γεύση είναι η μόνη ιδιότητα που χάνεται όταν αποκοπούν τα προσυναπτικά κύτταρα (25). Σε κάθε περίπτωση δε συναντάται η δομή της τυπικής σύναψης.

Ένας από τους πιθανούς στόχους της παραγόμενης 5-HT από τα προσυναπτικά κύτταρα είναι η πρόκληση αρνητικής ανατροφοδότησης επί των κυττάρων-υποδοχέων στη μεταγωγή σημάτων για το πικρό ή το γλυκό (40). Οι δυο αντίθετες επιδράσεις (θετική κι αρνητική ανατροφοδότηση) επί των κυττάρων αυτών κατά την γευστική τους διέγερση συνδυάζονται για να διαμορφώσουν τα σήματα που θα καταλήξουν στον οπίσθιο εγκέφαλο. Πιθανώς η 5-HT καταστέλλει την παραγωγή σημάτων παρακείμενων υποδοχέων (π.χ. για το πικρό) όταν ένας συγκεκριμένος υποδοχέας (π.χ. του γλυκού) διεγείρεται. Η αρνητική ανατροφοδότηση ίσως μειώνει το προσαγωγό σήμα με την πάροδο του χρόνου (25).

Άλλα σημεία επίδρασης της 5-HT και της NE πιθανώς συμπεριλαμβάνουν τις νευρικές ίνες που σχηματίζουν συνάψεις με τα προσυναπτικά κύτταρα (25). Το γ-αμινοβουτυρικό όξύ (GABA) παράγεται από τα προσυναπτικά κύτταρα τύπου III το οποίο, μαζί με την 5-HT έχει βρεθεί σε ποντίκια ασκεί ανασταλτική δράση επί των κυττάρων τύπου II, μειώνοντας την έκκριση ATP (30).



Σχήμα 2. Κύτταρα τύπου II και III, στα οποία φαίνεται η δημιουργία και η μετάδοση σήματος επί ερεθισμού του κυττάρου τύπου II από πικρή ουσία.

1.3.2 Μετάδοση του σήματος στο ΚΝΣ

Οι υποδοχείς γεύσης στην υπερώα και στο μπροστινό τμήμα της γλώσσας νευρώνονται από το μείζον επιπολής λιθοειδές νεύρο και από τη χορδή του τυμπάνου αντίστοιχα, που αποτελούν κλάδους του προσωπικού νεύρου (VII), τα κυτταρικά σώματα των οποίων βρίσκονται στο γονάτιο γάγγλιο. Από το γονάτιο γάγγλιο, η χορδή τυμπάνου συνεχίζει σαν το διάμεσο νεύρο του Wrisberg και προχωρά στον έσω ακουστικό πόρο με τις εγκεφαλικές συζυγίες VII και VIII σαν σύνολο ξεχωριστών δεσμίδων. Οι υποδοχείς γεύσης του οπίσθιου τμήματος της γλώσσας νευρώνονται από τον γλωσσικό κλάδο του

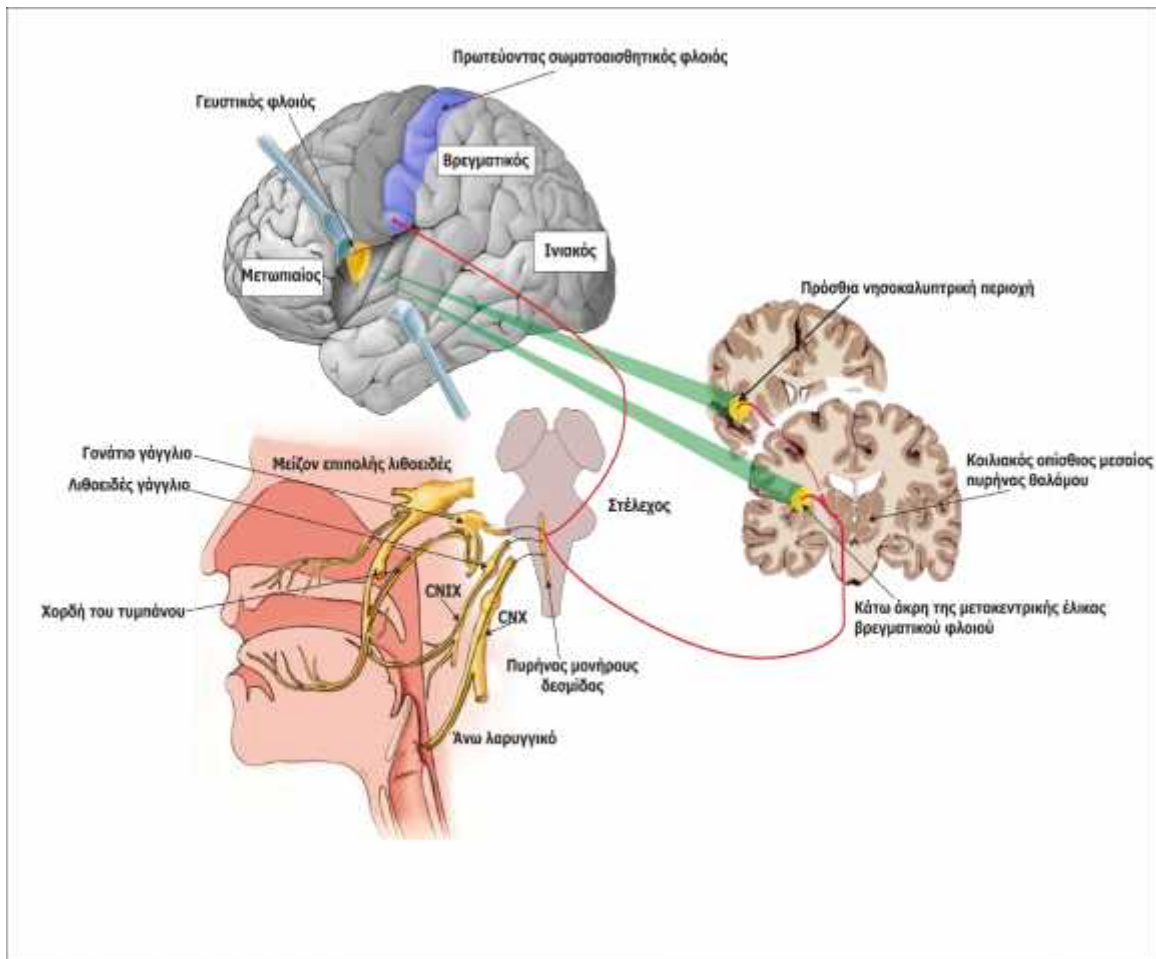
γλωσσοφαρυγγικού (IX) (τα κυτταρικά σώματα του βρίσκονται στο λιθοειδές γάγγλιο). Οι υποδοχείς γεύσης της επιγλωττίδας νευρώνονται από το άνω λαρυγγικό νεύρο, κλάδο του πνευμονογαστρικού νεύρου (X). Τα κυτταρικά σώματα του X βρίσκονται στο οζώδες γάγγλιο (23). Οι γευστικές αισθήσεις από τις περιχαρακωμένες θηλές στο πίσω μέρος της γλώσσας και από άλλες οπίσθιες περιοχές του στόματος και του λαιμού μεταδίδονται μέσω του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, επίσης, στη μονήρη δεσμίδα, αλλά σε ελαφρώς πιο οπίσθιο επίπεδο.

Οι πληροφορίες της γεύσης από τα VII, IX, X συνάπτονται στο οπίσθιο μέρος του στελέχους του εγκεφάλου στους πυρήνες της μονήρους δεσμίδας (24). Οι γευστικές οδοί διακλαδίζονται με τον έναν κλάδο να συνεχίζει προς τον πρωτεύοντα σωματοαισθητικό φλοιό (που ρυθμίζει τη συνειδητή αντίληψη της ποιότητας της γεύσης και της όσφρησης) (23) και τον άλλο κλάδο να στέλνει νευρώνες δεύτερης τάξης σε μια μικρή περιοχή του κοιλιακού οπίσθιου μεσαίου πυρήνα του θαλάμου. Από τον θάλαμο, οι τρίτης τάξης νευρώνες διαβιβάζονται στην κάτω άκρη της μετακεντρικής έλικας στο βρεγματικό φλοιό του εγκεφάλου, βαθιά στην σχισμή Sylvian, και στην παρακείμενη πρόσθια νησοκαλυπτρική περιοχή (24).

Ο πυρήνας της μονήρους δεσμίδας προβάλλει στο μεταχιακό σύστημα, σε διάφορους κινητικούς νευρώνες της γλώσσας, των σιελογόνων αδένων και του παγκρέατος για την έκκριση ινσουλίνης. Η γεύση μπορεί να προκαλέσει αντανάκλαστικά που συνδέονται με αυτούς τους κινητικούς νευρώνες, όπως ο βήχας και η σιελόρροια. Σε κάποιους ανθρώπους η γεύση μπορεί να προκαλέσει ακόμα και εφίδρωση. Αντανάκλαστικά με προστατευτικό ρόλο, όπως αυτά που προκαλούνται από την αίσθηση του πικρού, ενεργοποιούν αρκετές μυϊκές ομάδες ώστε να προληφθεί η κατάποση δηλητηριωδών τροφών (σε αυτά τα αντανάκλαστικά μπορεί να συμπεριληφθεί και η έμεση) (23).

Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι οποιαδήποτε γευστική πληροφορία καταφθάνει στα κέντρα της γεύσης δε μπορεί να δώσει πληροφορίες για την ταυτότητα της τροφής που έχει καταναλωθεί. Οι βασικές καθώς κι οι επικουρικές γεύσεις εντοπίζουν συγκεκριμένες μόνο ιδιότητες. Η τελική αναγνώριση της ουσίας που διεγείρει τα γευστικά κύτταρα πραγματοποιείται μέσω της όσφρησης και μάλιστα οπισθορινικά, με τη βοήθεια του κυκλοφορούντος αέρα στη στοματορινική περιοχή. Οσμηγόνες ουσίες που αποτελούν χαρακτηριστικό γνώρισμα συγκεκριμένων τροφίμων περνούν από τη στοματική κοιλότητα

στη ρινική, όπου στη συνέχεια διεγείρουν τα αισθητήρια της όσφρησης. Έτσι π.χ. αν καταναλώσει κανείς μπανάνα με κλειστή τη μύτη μπορεί να αντιληφθεί την υφή της καθώς και τη γλυκύτητά της, όμως η χαρακτηριστική της «γεύση» προέρχεται από τον οξικό ισο-αμυλεστέρα, ο οποίος, με την απελευθέρωση της μύτης και την επακόλουθη ροή αέρα στο ανώτερο αναπνευστικό είναι σε θέση, αφού φτάσει στα οσφρητικά κύτταρα και τα διεγείρει, να αποστείλει τις τελικές πληροφορίες για την ταυτότητα του φρούτου που καταναλώθηκε. Η τελική «γεύση», δηλαδή, είναι στην ουσία μυρωδιά. Αυτό ερμηνεύει και τη διαταραγμένη αντίληψη της γεύσης σε περιπτώσεις κρυολογήματος, όπου η αίσθηση της όσφρησης είναι περιορισμένη.



Σχήμα 3. Η πορεία μετάδοσης της γευστικής πληροφορίας από τη στοματική κοιλότητα προς το στέλεχος και τα κέντρα της γεύσης.

Οι μηχανικοί αισθητήρες κι οι αισθητήρες θερμότητας στο στόμα επηρεάζουν τη συνολική αίσθηση της γεύσης. Οι αισθητηριακές πληροφορίες από το στόμα και το πρόσθιο τμήμα της γλώσσας περνούν από το τρίδυμο νεύρο (V). Η νεύρωση του οπίσθιου τμήματος της γλώσσας πραγματοποιείται με κλάδο του γλωσσοφαρυγγικού μέσω του νωτιαίου πυρήνα της οδού του τριδύμου. Υποδοχείς ευαίσθητοι στη θερμότητα είναι γυμνοί νευρωνικοί άξονες που αποκρίνονται σε καυτερά μπαχαρικά, που ενεργοποιούν αλγοϋποδοχείς όπως οι υποδοχείς θερμού, προσδίνοντας την αίσθηση του καυτερού στο στόμα (23).

Μεμονωμένες νευρικές ίνες αποκρίνονται σε περισσότερες της μιας γεύσεις στις οποίες αποκρίνεται ο υποδοχέας αλλά κάθε μια από τις διαφορετικές γευστικές ουσίες προκαλεί μεγαλύτερη απόκριση σε συγκεκριμένο αριθμό προσαγωγών νευρικών ινών από άλλες ουσίες. Έτσι, κάποιες νευρικές ίνες απαντούν καλύτερα π.χ. στη ζάχαρη, ενώ άλλα κύτταρα αποκρίνονται καλύτερα σε πικρές ή όξινες ουσίες, αλλά κάθε νευρική ίνα αποκρίνεται σε αρκετές γευστικές ουσίες (23).

Από τη μονήρη δεσμίδα πολλά σήματα γεύσης μεταδίδονται εντός του στελέχους του εγκεφάλου στους άνω και κάτω σιαλικούς πυρήνες. Οι περιοχές αυτές μεταδίδουν σήματα προς τον υπογνάθιο, υπογλώσσιο και παρωτιδικό αδένες για να βοηθήσουν στον έλεγχο της έκκρισης του σάλιου κατά τη διάρκεια της κατάποσης και πέψης της τροφής (24).

1.3.3 Ο κώδικας της γεύσης

Παραμένει ασαφές το πώς μεταφράζεται σε νευρωνικό κώδικα η ενεργοποίηση των κυττάρων γεύσης και των προσυναπτικών κυττάρων. Οι πιθανές ερμηνείες είναι:

- α. «σημασμένες» νευρικές ίνες μεταδίδουν κάθε ιδιότητα, π.χ. «πικρά» κύτταρα, «πικρές» ίνες και «πικροί» νευροδιαβιβαστές σε κάθε διαδοχική μετάδοση στον εγκέφαλο
- β. ένα συνδυαστικό σύστημα κωδικοποιεί τις γευστικές ιδιότητες με μοτίβα δραστηριότητας σε πολλές ίνες. Στη δεύτερη περίπτωση, οποιαδήποτε τυχαία ίνα θα μπορούσε να μεταδώσει πληροφορίες για περισσότερες της μιας γεύσεις
- γ. ένας προσωρινός κώδικας με τον οποίο η ιδιότητα υποδηλώνεται από ένα χρονικό μοτίβο δυναμικών ενεργείας.

Έχει διαπιστωθεί ότι κάποιοι νευρώνες αποκρίνονται ισχυρά σε μια γεύση έχοντας παράλληλα αδρές αποκρίσεις σε άλλες γεύσεις. Σε αντίθεση, άλλοι προσαγωγοί νευρώνες διεγείρονται από πολλά διαφορετικά γευστικά ερεθίσματα. Η νευρωνική λειτουργία, για τους λόγους αυτούς, δεν ακολουθεί μια απλή λογική μονής σήμανσης. Η γεύση ίσως να κωδικοποιείται στο πεδίο του χρόνου, π.χ. από τη συχνότητα και τα μοτίβα των δυναμικών ενεργείας στον οπίσθιο εγκέφαλο και στους φλοιικούς νευρώνες (25).

1.3.4 Προσαρμογή της γεύσης

Οι άνθρωποι εξοικειώνονται γρήγορα στις γευστικές αισθήσεις, συχνά σχεδόν εντελώς μέσα σε ένα λεπτό περίπου μετά από συνεχή διέγερση. Ωστόσο, η προσαρμογή των γευστικών καλύκων συνήθως συμβάλλει για όχι περισσότερο από περίπου το ήμισυ του γεγονότος αυτού. Γι' αυτό, είναι σχεδόν βέβαιο ότι ο τελικός ακραίος βαθμός προσαρμογής που εμφανίζεται στην αίσθηση της γεύσης οφείλεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ο μηχανισμός και η θέση δεν είναι γνωστά (24).

1.3.5 Γευστικές προτιμήσεις κι έλεγχος της διατροφής

Οι γευστικές προτιμήσεις συχνά αλλάζουν σε συμφωνία με την ανάγκη του σώματος σε συγκεκριμένες ενώσεις. Τα ακόλουθα πειράματα επιδεικνύουν την ικανότητα των ζώων να επιλέγουν τα τρόφιμα σε συμφωνία με τις ανάγκες του σώματός τους:

A. Ζώα με εκτομή των επινεφριδίων και μειωμένα επίπεδα νατρίου επιλέγουν αυτόματα πόσιμο νερό με υψηλή συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου έναντι του καθαρού νερού.

B. Ένα ζώο που έχει υποβληθεί σε χορήγηση αυξημένων ποσοτήτων ινσουλίνης επιλέγει αυτόματα την πιο γλυκιά τροφή μεταξύ πολλών δειγμάτων.

Οι άνθρωποι απορρίπτουν οποιοδήποτε τρόφιμο προκαλεί δυσάρεστη αίσθηση, γεγονός που σε πολλές περιπτώσεις προστατεύει τον οργανισμό από ανεπιθύμητες ουσίες. Το φαινόμενο της προτίμησης γεύσης σχεδόν βέβαια προκύπτει από κάποιο μηχανισμό που βρίσκεται στο ΚΝΣ και όχι από ένα μηχανισμό στους υποδοχείς γεύσης, αν και οι υποδοχείς συχνά ευαισθητοποιούνται υπέρ ενός θρεπτικού συστατικού που απαιτείται από τον οργανισμό. Η προηγούμενη εμπειρία με δυσάρεστες ή ευχάριστες γεύσεις παίζει

σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των γευστικών προτιμήσεων, γεγονός που συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι η προτίμηση σε γεύσεις είναι κυρίως φαινόμενο του ΚΝΣ(24).

2. Το PTC και ο υποδοχέας TAS2R38

2.1 Ιστορική αναδρομή

Η παραλλαγή στην γευστική ευαισθησία στο PTC αποτελεί ένα από τα πιο γνωστά μεντελικά χαρακτηριστικά στον άνθρωπο. Είναι σχεδόν αδύνατον να προβλέψει κανείς τη φαινοτυπική του έκφραση μέχρι να δοκιμάσει την ουσία. Αποτελεί έναν ιδιαίτερα κατατοπιστικό γενετικό δείκτη που συνετέλεσε στις πρώτες προσπάθειες ανάλυσης του ανθρώπινου γονιδιώματος.

Αυτή η παραλλαγή πρωτοανακαλύφθηκε στις αρχές της δεκαετίας '30 στο εργαστήριο του υπαλλήλου της Διοίκησης Επαγγελματικής Ασφάλειας και Υγείας Arthur L.Fox. Κατά την απόχυση της ουσίας σε ένα μπουκάλι μια ποσότητα PTC διαχύθηκε στον αέρα, προκαλώντας μια αίσθηση πικρού στον παρευρισκόμενο συνάδελφό του, ενώ ο Fox επέμενε ότι δε μπορούσε να αντιληφθεί κάτι τέτοιο. Δοκιμάζοντας εκ περιτροπής την ουσία διαπίστωσαν ότι είχαν εντελώς διαφορετική αίσθηση για την ουσία. Ο Fox αποφάσισε να πραγματοποιήσει τη γευστική δοκιμασία σε έναν μεγάλο αριθμό ατόμων, τεκμηριώνοντας εκλεκτικότητα στην ευαισθησία στο PTC ασχέτως φύλου, ηλικίας κι εθνικότητας. Παρατήρησε ότι οι άνθρωποι υποπίπτουν σε δυο κατηγορίες: σε αυτούς που μπορούν να ανιχνεύσουν την ουσία ακόμα και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις (τους οποίους κατονόμασε “tasters”) και σ’εκείνους που μπορούσαν να την αντιληφθούν μόνο σε πολύ υψηλές συγκεντρώσεις (τους ως “nontasters”). Το εύρημά του προκάλεσε αμέσως την προσοχή των γενετιστών, οι οποίοι είχαν ξεκινήσει να εξερευνούν την οργάνωση και δομή του ανθρώπινου γονιδιώματος. Η πρότερη εργασία του T.H. Morgan πάνω στη *Drosophila* (Nobel 1933) κατέδειξε ότι μενδελικά γνωρίσματα μπορούν να χρησιμεύσουν σα δείκτες ενημέρωσης της γονιδιοματικής οργάνωσης. Η μελέτη τέτοιων δεικτών στις μύγες οδήγησε στην ανακάλυψη των ομάδων σύνδεσης. Ωστόσο αδυνατούσαν να βρουν ένα αντίστοιχο χρήσιμο «εργαλείο» στον άνθρωπο. Επιπλέον, οι καινοτόμοι μενδελικοί δείκτες στη *Drosophila* μπορούσαν να μελετηθούν ευκολότερα μέσω επιλεκτικών διασταυρώσεων σε υψηλές συχνότητες σε σύντομο χρονικό διάστημα, κάτι που δεν ήταν δυνατόν να εφαρμοστεί στον άνθρωπο.

Το 1932 ο Fox δημοσίευσε την οριστική περιγραφή για την ποικιλία στην ευαισθησία στο PTC, αναφέροντας, μεταξύ άλλων, τη συσχέτιση της με μια ποικιλία χημικών ουσιών με τη χαρακτηριστική ομάδα N=S. Επίσης ανακάλυψε ότι η αίσθηση του πικρού πολλών από αυτές τις ουσίες εξαφανίζεται, με την αντικατάσταση του θείου με οξυγόνου. Αμέσως μετά από αυτή τη δημοσίευση ο Blakeslee περιέγραψε την πρώτη μελέτη κληρονομής της ευαισθησίας στο PTC σε οικογένειες, το κατώτατο όριο ανίχνευσής του, καθώς και το γεγονός ότι η ευαισθησία μπορεί να διαφέρει σχεδόν κατά 5 τάξεις μεγέθους, καταλήγοντας στη διαπίστωση ότι η ιδιότητα αυτή δεν αποτελεί απλό μενδελιανό χαρακτηριστικό (22).

2.2 Ιδιότητες και δομή του PTC

Μοριακός τύπος: C₇H₈N₂S

MB: 152,22Αρ. CAS :103-85-5

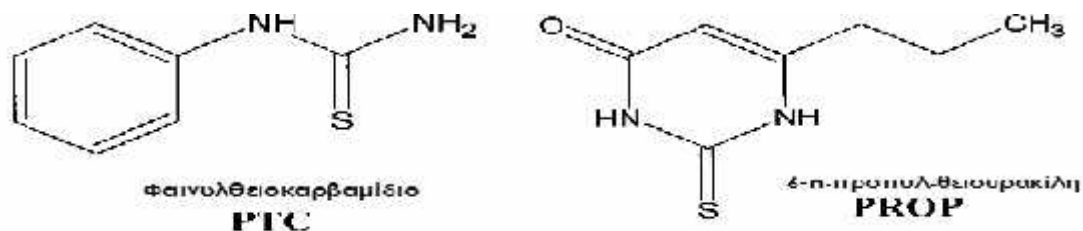
Φύση: λευκές κρυσταλλικές βελόνες. Προκαλεί πικρή γεύση στα $\frac{3}{4}$ περίπου των ανθρώπων.

Σημείο τήξεως: 154 ° C.

Διαλυτή στην αιθανόλη, μπορεί να διαλυθεί σε κρύο νερό (1:400) αλλά περισσότερο σε ζεστό νερό(1:17).

Πρώτη ύλη παρασκευής: θειικό άλας ανιλίνης, κυανιούχο νάτριο και θείο.

Χρήση: παραγωγή 2-αμινοβενζοθειαζόλης, 3-μεθυλ-βενζοθειαζολυλ υδραζόνης και άλλα ενδιάμεσα βαφών. Χρησιμοποιείται επίσης ως αντιδραστήριο.

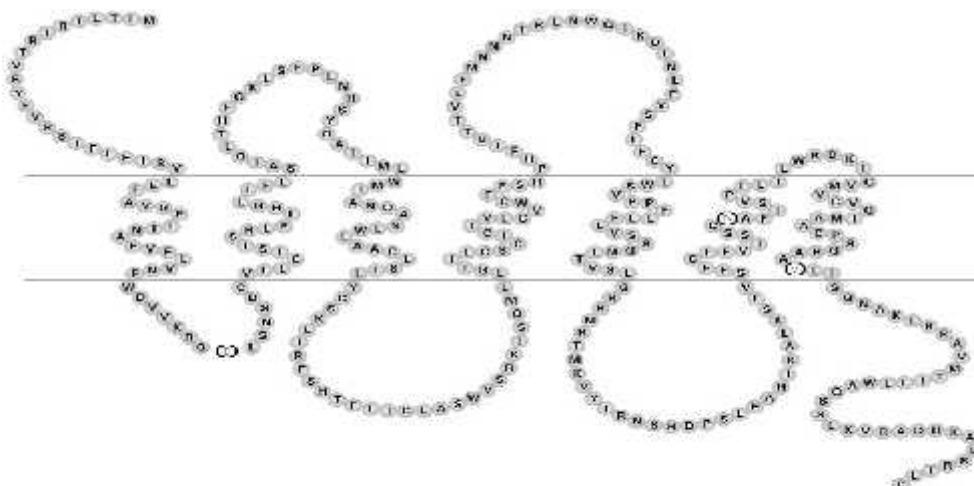


Σχήμα 4. Δομή των μορίων του φαινυλθειοκαρβαμίδιου και της 6-n-προπυλ-θειουρακίλης.

Η 6-n-προπυλ-θειουρακίλη και το PTC έχουν ομοιότητες στη χημική τους δομή. Οι γευστικές αποκρίσεις και στις δυο συσχετίζονται στον άνθρωπο. Ωστόσο, η ικανότητα αντίληψης της PROP σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ίσως να επηρεάζεται κι από άλλα γονίδια εκτός του TAS2R38 (μαζί με περιβαλλοντικούς παράγοντες) που ακόμα δεν έχουν εντοπιστεί (15). Οι περισσότεροι ερευνητές άρχισαν να χρησιμοποιούν την PROP αντί του PTC λόγω της έλλειψης θειώδους οσμής που διαθέτει η δεύτερη και διότι, μέχρι σχετικά πρόσφατα, η PROP χρησιμοποιούταν ως φάρμακο για τη θεραπεία της νόσου του Graves (1). Σε κάθε περίπτωση, το PTC δε μπορεί να υποκατασταθεί με απόλυτη αποτελεσματικότητα από την PROP. Οι κατώτατες τιμές που γίνονται αντιληπτές στους φέροντες τους γονότυπους PAV/PAV και AVI/AVI διαφέρουν κατά το 400πλάσιο για την περίπτωση του PTC και μόνο κατά το 40πλάσιο για την περίπτωση της PROP. Σύμφωνα με τους Bufer et al., οι χαμηλότερες συγκεντρώσεις που οι ομοζυγώτες PAV/PAV και AVI/AVI μπορούν στατιστικά να διακρίνουν από το νερό είναι 2,4μM PTC και 4,2μM PROP(PAV/PAV) και 1000μM PTC και 320μM PROP (AVI/AVI) (32).

2.3 Η δομή του TAS2R38

Τα γονίδια των TAS2R επιδεικνύουν μεγάλη μεταβλητότητα εντός των περιοχών που κωδικοποιούν, με 151 απλοτύπους να αντιστοιχούν σε 144 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs). Η πλειοψηφία αυτών οδηγεί σε αντικαταστάσεις αμινοξέων, συχνά με υψηλή συχνότητα στους ανθρώπινους πληθυσμούς (33). Ο TAS2R38 είναι ένας από τους 25 υποδοχείς της αίσθησης του πικρού κι ανήκει στην οικογένεια των υποδοχέων συζευγμένων σε πρωτεΐνες G. Με μήκος 333 αμινοξέα, διαπερνά την κυτταρική μεμβράνη 7 φορές, με το αμινοτελικό άκρο στον εξωκυττάριο χώρο, το καρβοξυτελικό άκρο ενδοκυτταρικά, ενώ σχηματίζονται δυο και τρεις «θηλιές» στην εξωτερική και εσωτερική πλευρά αντίστοιχα της κυτταρικής μεμβράνης (σχήμα 5). Το γονίδιο του TAS2R38 εντοπίζεται στον μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 7 και αποτελείται από ένα εξώνιο (38).



Σχήμα 5. Σχηματική δομή πρωτεΐνης του υποδοχέα *TAS2R38*. Οι οριζόντιες γραμμές ορίζουν την έσω και έξω επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης. Οι αλληλουχίες άνω της άνω γραμμής αποτελούν εξωκυτταρικές περιοχές της πρωτεΐνης, εκείνες μεταξύ των γραμμών αποτελούν τα 7 διαμεμβρανικά τμήματα, ενώ οι περιοχές κάτω της κάτωτατης γραμμής αποτελούν ενδοκυτταρικά τμήματα. Οι θέσεις πολυμορφισμού βρίσκονται σε κύκλο. Πηγή: Genetics of Human perception.U.-K. Kim, P.A.S. Breslin, D. Reed, D. Drayna. J Dent Res 83(6):448-453, 2004

Ο υποδοχέας *TAS2R38* παρουσιάζει διτροπικότητα στην απόκριση του στις ουσίες φαινυλ-θειοκαρβαμίδιο και Η 6-η-προπυλ-θειουρακίλη, ωστόσο δεν είναι οι μόνες ουσίες που δρουν ως αγωνιστές του. Ο Meyerhof κι οι συνεργάτες του δοκίμασαν φυσικές και συνθετικές πικρές ουσίες ως προς τη δυνατότητα πρόκλησης της αίσθησης του πικρού αυτών επί του συγκεκριμένου υποδοχέα. Από αυτές, το αλλυλ-ισοθειοκυανικό, η αιθυλ-πυραζίνη, η λιμονίνη, το φαινυλ-αιθυλ-ισοθειοκυανικό, η σινιγρίνη, η υοχιμπίνη, η ακετυλθειουρία, η καπρολακτάμη, η χλωροφαινιραμίνη, το διμεθυλ-θειοφορμαμίδιο, η διφαινιδόλη, η διφαινυλθειουρία, η Ν-αιθυλ-θειουρία, η Ν,Ν'-αιθυλενοθειουρία, η μεθυμαζόλη, η 4(6)μεθυλ-2-θειουρακίλη, η μεθυλθειουρία, το κυκλαμικό νάτριο και τέλος το θειοκυανικό νάτριο βρέθηκαν θετικά στην πρόκληση απόκρισης ενώ οι υπόλοιπες, συμπεριλαμβανομένων της καφεΐνης, της νικοτίνης, της σακχαρίνης, της κινίνης και της ταυρίνης δεν να έδωσαν θετικό αποτέλεσμα (39).

2.4 Συσχετίσεις γονότυπου-φαινότυπου.

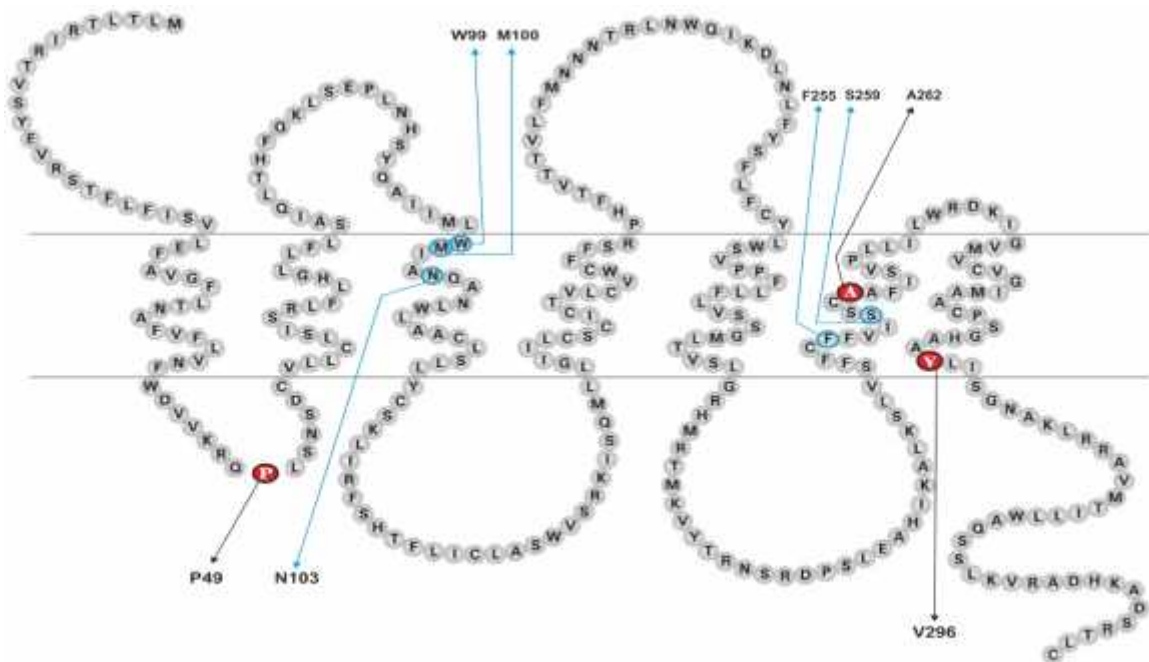
Οι τρεις πολυμορφισμοί του *TAS2R38* που συνδέονται με την ευαισθησία στην αντίληψη του PTC αφορούν στις θέσεις 49 (c145, G->C), όπου κωδικοποιείται είτε

προλίνη είτε αλανίνη, 262 (c785, T->C), όπου κωδικοποιείται είτε αλανίνη είτε βαλίνη, και στη θέση 296 (c886, A->G), όπου κωδικοποιείται είτε βαλίνη είτε ισολευκίνη, δίνοντας πέντε συχνούς απλότυπους : PAV και AVI (οι πιο κοινοί), AAI, PVI, AAV. Ο απλότυπος PAV δίνει θετικό αποτέλεσμα στη δοκιμασία PTC ή PROP. Σε συγκεντρώσεις PTC ή PROP μικρότερες από 1mM ο απλότυπος AVI δεν αποκρίνεται. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις ο πολυμορφισμός AVI πιθανώς να εξαρτάται από επιπρόσθετους TAS2Rs για να οδηγήσει σε απόκριση στο PTC. Πολυμορφισμοί του υποδοχέα για τους απλότυπους AAI, PVI, AAV δίνουν ενδιάμεσες αποκρίσεις σε PTC και PROP σε σχέση με τους δυο πιο κοινούς απλότυπους PAV, AVI (32).

Σύμφωνα με τις προβλέψεις των Biarnés et al., το PTC μπορεί να προσδένεται μεταξύ των διαμεμβρανικών τμημάτων (ΔΤ) ΔΤ3 και ΔΤ6 (βλ. Σχ. 6). Τα σημεία που ορίζουν την κοιλότητα πρόσδεσης πιθανώς αλληλεπιδρούν με το PTC: τα αμινοξέα W⁹⁹ και N¹⁰³ στο ΔΤ3, καθώς κι αυτά που βρίσκονται κοντά στο σημείο πρόσδεσης, τα M¹⁰⁰ του ΔΤ3 και S²⁵⁹ της TM6. Η πιθανή επίδραση των συγκεκριμένων αμινοξέων στις προαναφερθείσες θέσεις φαίνεται κρίσιμη για την αλληλεπίδραση αγωνιστή-υποδοχέα. Μεταλλάξεις στις θέσεις W⁹⁹ και N¹⁰³ στο ΔΤ3 σε βαλίνη ή τρυπτοφάνη διαταράσσουν τις υδροφοβικές αλληλεπιδράσεις μεταξύ PTC και του αρωματικού δακτυλίου τρυπτοφάνη (W⁹⁹), καθώς κι έναν πιθανό δεσμό υδρογόνου μεταξύ PTC και της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξέος N¹⁰³ (ασπαραγίνη). Το N¹⁰³ πιθανώς σχετίζεται με την πρόσδεση του PTC. Το αμινοξύ W⁹⁹ μάλλον σχετίζεται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα, με κατεύθυνση προς την κοιλότητα πρόσδεσης οριοθετώντας την στο άνω μέρος της, έτσι ώστε να είναι ικανό να αλληλεπιδρά με συγκεκριμένες ομάδες στα εξωκυτταρικά τμήματα των ΔΤ2 και ΔΤ7 ελικών.

Τα αμινοξέα M¹⁰⁰ και S²⁵⁹ στα ΔΤ3 και ΔΤ6, τα οποία εντοπίζονται κοντά στην κοιλότητα πρόσδεσης, πιθανώς δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με το PTC. Μεταλλάξεις του M¹⁰⁰ σε βαλίνη ή αλανίνη θα πρέπει να αλλάζουν τις υδρόφοβες αλληλεπιδράσεις μεταξύ του αρωματικού δακτυλίου του PTC και του M¹⁰⁰. Η θέση M¹⁰⁰ μάλλον επηρεάζει την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Αλλαγή της σερίνης σε βαλίνη ή αλανίνη θα πρέπει να εξαφανίζει το πιθανό δεσμό υδρογόνου μεταξύ προσδέτη και της πλευρικής αλυσίδας της σερίνης στη θέση S²⁵⁹. Η πρόσδεση του υποδοχέα και η ενεργοποίηση του υποδοχέα είναι ιδιαίτερα ευαίσθητα προς το μέγεθος της πλευρικής αλυσίδας του αμινοξέος S²⁵⁹. Το

αμινοξύ αυτό οριοθετεί την κοιλότητα πρόσδεσης στο κατώτατο τμήμα της. Αν στη θέση 259 βρεθούν αμινοξέα με παρόμοιο μέγεθος, το σχήμα της κοιλότητας πρόσδεσης θα πρέπει να διατηρείται. Αν, αντιθέτως, στη θέση αυτή βρεθεί η βαλίνη, το σχήμα της κοιλότητας αλλάζει δραστικά. Η μετάλλαξη S259V αναμένεται να βλάψει την ικανότητα του υποδοχέα για αποτελεσματική πρόσδεση με τον προσδέτη. Εν περιλήψει, οι υποθέσεις των ερευνητών προτείνουν την πρόσδεση του PTC μεταξύ των διαμεμβρανικών τμημάτων ΔΤ3 και ΔΤ6, με το αμινοξύ N¹⁰³ του ΔΤ3 να αλληλεπιδρά άμεσα με το PTC. Τα αμινοξέα W⁹⁹, M¹⁰⁰ των ΔΤ3 και το S²⁵⁹ του ΔΤ6 συνεισφέρουν στον καθορισμό του βέλτιστου σχήματος για πρόσδεση γι' αυτό δεν αλληλεπιδρούν άμεσα με τον προσδέτη. Τέλος, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αμινοξέων F²⁵⁵ και V²⁹⁶ στα ΔΤ6 και ΔΤ7 αντίστοιχα πιθανώς είναι κρίσιμες για την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Γι' αυτό και το αλληλόμορφο PVI (με την αλλαγή να βρίσκεται στο V296I) είναι λιγότερο ευαίσθητο στο PTC σε σχέση με το αλληλόμορφο PAV (34).

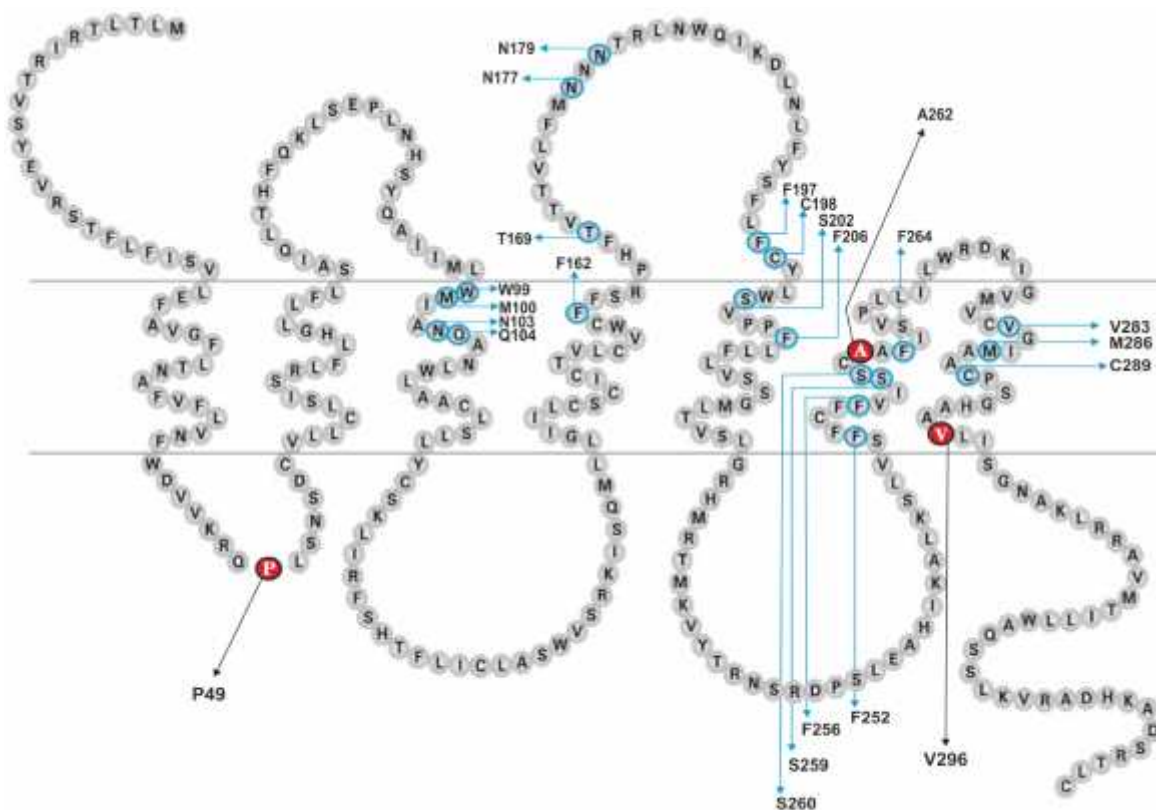


Σχήμα 6. Σημεία-κλειδιά στην αμινοξική αλληλουχία του *TAS2R38*, σύμφωνα με την ερευνητική ομάδα των Biarnés et al. Με κόκκινο χρώμα επισημαίνονται τα σημεία πολυμορφισμού.

Σύμφωνα με τον Tan και τους συνεργάτες του η θέση 262 σχετίζεται με τον δεσμό υδρογόνου εντός της έλικας που σταθεροποιεί τη δομή του υποδοχέα στους tasters (PAV,

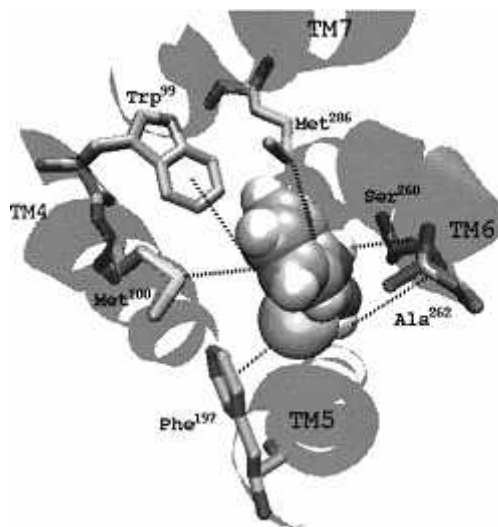
AAI, PVV) αλλά όχι στους pontasters (AVI). Ο δεσμός υδρογόνου αλληλεπιδρά μεταξύ των ΔΤ3 ή ΔΤ5 και ΔΤ6, πιθανώς παίζοντας ρόλο στην ενεργοποίηση του υποδοχέα, αλληλεπιδρώντας με το PTC. Η ερευνητική ομάδα εντόπισε δεσμούς υδρογόνου ανάμεσα στις έλικες μεταξύ των αμινοξέων Y^{199} (ΔΤ5) και W^{108} (ΔΤ3), καθώς και μεταξύ των Y^{199} (ΔΤ5) και A^{262} (ΔΤ6) στο αλληλόμορφο PAV. Στις πρωτεΐνες AAI και PVV υπάρχει δεσμός υδρογόνου ανάμεσα στις έλικες μεταξύ των θέσεων W^{108} (ΔΤ3) και $A(V)262$ (ΔΤ6). Αυτοί οι υδρογονοδεσμοί μεταξύ των ελικών δεν υπάρχουν στη μορφή AVI. Οι μεταλλάξεις στα A262V και V296I αυξάνουν τη γωνία περιστροφής του άξονα ΔΤ5 στην περίπτωση AVI έτσι ώστε το Y^{199} και το W^{108} να μη μπορούν να δημιουργήσουν δεσμούς υδρογόνου με το V^{262} . Αν και η μετάλλαξη A262V είναι παρούσα στην περίπτωση PVV, η γωνία περιστροφής του ΔΤ5 είναι μικρότερη κι έτσι δεν ευνοείται ο σχηματισμός αλληλεπίδρασης μεταξύ των ΔΤ5 και ΔΤ6. Γι' αυτό, η αλληλεπίδραση μεταξύ των ΔΤ3 ή ΔΤ5 και ΔΤ6 ίσως μεταδίδει το σήμα προς το εσωτερικό του κυττάρου προς ενεργοποίηση του υποδοχέα (36).

Σύμφωνα με προτεινόμενα 3D μοντέλα των Miguet, Zhang και Grigorenko το αμινοξύ στη θέση A262V στο διαμεμβρανικό τμήμα ΔΤ6, κοντά στο σημείο υποδοχής του PTC, δείχνει απευθείας στο εσωτερικό της «θήκης» πρόσδεσης του αγωνιστή μετά από άκαμπτη περιστροφή 30° του ΔΤ6 κατά την ενεργοποίηση του υποδοχέα. Βρέθηκε να δείχνει προς το ΔΤ7 κατά τη μη ενεργοποιημένη κατάσταση ή προς το εξωτερικό του υποδοχέα σε όλα τα υπόλοιπα διαθέσιμα μοντέλα (ενεργοποιημένου ή μη) υποδοχέα. Στο προτεινόμενο μοντέλο τους, που επέδειξε τον καλύτερο τρόπο δέσμευσης του PTC και της PROP, η θεωρητική θέση πρόσδεσης του αγωνιστή βρέθηκε εξαιρετικά υδρόφοβη. Σχηματίζεται από τα αμινοξέα W^{99} , M^{100} , N^{103} και Q^{104} στο ΔΤ3, τα F^{162} , T^{169} , N^{177} και N^{179} μεταξύ της εξωκυτταρικής «θηλιάς» μεταξύ των ΔΤ4 και ΔΤ5, τα F^{197} , C^{198} , S^{202} και F^{206} του ΔΤ5, τα F^{252} , F^{256} , S^{559} , S^{260} , A^{262} και F^{264} του ΔΤ6 και τέλος τα V^{283} , M^{286} , C^{289} του ΔΤ7. Παρόντα είναι επίσης πολλά μόρια σερίνης, σχηματίζοντας στενές επαφές με τα πολικά άτομα υδρογόνου των αζώτων του μορίου του PTC.



Σχήμα 7. Σημεία-κλειδιά στην αμινοξική αλληλουχία του TAS2R38, σύμφωνα με την ερευνητική ομάδα των Miguet, Zhang και Grigorov . Με κόκκινο χρώμα επισημαίνονται τα σημεία πολυμορφισμού.

Από το παρακάτω σχήμα φαίνεται η διάταξη του μορίου εντός της θέσης υποδοχής σαν «αλεξίπτωτο», με τον φαινολικό δακτύλιο κοντά στα M^{100} και M^{286} και με κατεύθυνση προς τον το εξωκυτταρικό μέρος του υποδοχέα, ενώ η θειοκαρβαμδική ομάδα βρίσκει τη θέση της κοντά στο F^{197} (σχήμα 8).



Σχήμα 8. Σημεία αλληλεπίδρασης PTC με το ομόλογο μοντέλο του υποδοχέα TAS2R38. Έχουν σημειωθεί τα αμινοξέα W⁹⁹, M¹⁰⁰, F¹⁹⁷, S²⁶⁰, M²⁸⁶. Επίσης διαφαίνονται μέρη των TM4, TM5, TM6, και TM7. Laurence Miguet, Ziding Zhang, and Martin G.Grigorov. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 26:611–630, 2006

Στα δυο επικρατέστερα μοντέλα τους, ο μονονουκλεοτιδικός πολυμορφισμός A262V του ΔΤ6 βρισκόταν σε γειτονία με την περιοχή υποδοχής του μορίου PTC, οδηγώντας την ερευνητική ομάδα στο συμπέρασμα πως ο πολυμορφισμός αυτός σχετίζεται άμεσα με την ανικανότητα των nontasters να εντοπίσουν την πικρότητα του PTC. Η αντικατάσταση της αλανίνης από βαλίνη αναμένεται να αυξήσει την υδροφοβικότητα και τη στερεοχημική παρεμπόδιση προκαλώντας αλλοίωση στην υποδοχή για τον αγωνιστή. Εναλλακτικά, ο πολυμορφισμός A262V πολυμορφισμός πιθανώς εμπλέκεται σε μεταβολή του ολιγομερισμού του υποδοχέα, μοριακό γεγονός απαραίτητο για τη λειτουργικότητα ενός υποδοχέα συζευγμένου με πρωτεΐνες G. Επειδή ο ολιγομερισμός συμβαίνει κυρίως λόγω επιδράσεων μεταξύ αμινοξικών τμημάτων στο εξωτερικό των ΔΤ5 και ΔΤ6, υποστηρίζεται πως η αντικατάσταση ενός μόνο αμινοξέος, ιδίως όταν αυτό είναι υδρόφοβο, δε θα προκαλούσε πλήρη φαινοτυπική αλλαγή, όπως παρατηρείται μεταξύ tasters και nontasters του PTC.

Ακόμα, έχει προταθεί το σημείο επαφής μεταξύ γευστίνης και υποδοχέα να βρίσκεται στην πρώτη ενδοκυτταρική «θηλιά» της πρωτεΐνης του υποδοχέα. Η ομάδα του Miguet εντόπισε τον πολυμορφισμό P49A στο μέσο της πρώτης ενδοκυτταρικής «θηλιάς» του TAS2R38, προτείνοντας ότι πολυμορφισμοί σε αυτή τη θέση οδηγούν σε καταστροφή της διαμόρφωσης της αλυσίδας μεταξύ ΔΤ1 και ΔΤ2, σημείο που είναι πολύ σημαντικό για

αποτελεσματική μεταγωγή σήματος. Τέλος, ο πολυμορφισμός V296I στο μέσο του ΔΤ7 επηρεάζει πιο ήπια τη λειτουργία του υποδοχέα. Επιπρόσθετα, οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ του φαινολικού δακτυλίου του μορίου PTC με τα άτομα θείου στις θέσεις M¹⁰⁰ και M²⁸⁶, καθώς και του ατόμου θείου του PTC με τη θέση F¹⁹⁷ είναι κατά μεγάλο βαθμό υπεύθυνες για την υψηλής συγγένειας πρόσδεση του συγκεκριμένου αγωνιστή στον TAS2R38. Η ικανότητα του ατόμου θείου να αλληλεπιδρά με αμινοξέα που περιέχουν αρωματικό δακτύλιο εξηγείται με βάση την ηλεκτρονική του δομή. Το άτομο θείου έχει σε πληρότητα 3p τροχιακά και άδεια, ευκόλως πολώσιμα 3d τροχιακά. Το άτομο θείου συμπεριφέρεται σαν τυπικό οξύ κατά Lewis, διότι τα διάχυτα 3d τροχιακά είναι ικανά να δεχτούν επιπλέον ηλεκτρονιακή πυκνότητα, όπως το π-αρωματικό σύστημα που βρίσκεται πάνω από τους δακτυλίους της φαινυλαλανίνης, της τυροσίνης και της τρυπτοφάνης. Η επικάλυψη των κενών 3d τροχιακών του θείου και τα π-αρωματικά ηλεκτρονιακά νέφη εξηγούν τη δυνατότητα σταθεροποίησης αυτών των μη δεσμικών αλληλεπιδράσεων (37).

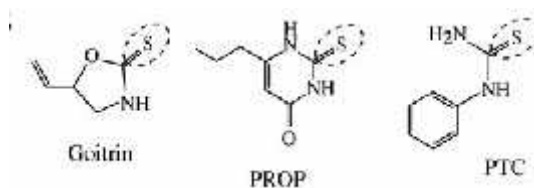
Η παγκοσμίως παρατηρούμενη ποικιλομορφία για τον TAS2R38					
Συχνότητα					
Αλληλόμορφο	Ευρωπαίοι	Ασιάτες	Αφρικανοί	Ιθαγ. Αμερικανοί	Φαινότυπος
PAV	0.49	0.58	0.50	1.0	Taster
AVI	0.47	0.42	0.25		Nontasters
AAV	0.03		0.04		Ενδιάμεσος
AAI			0.17		Άγνωστος
PVI			0.04		Άγνωστος

Πίνακας 1. Τα μη συμπληρωμένα πεδία υποδεικνύουν ότι τα συγκεκριμένα αλληλόμορφα δεν έχουν παρατηρηθεί στους συγκεκριμένους πληθυσμούς. Πηγή: Genetics of Human perception. U.-K. Kim, P.A.S. Breslin, D. Reed, D. Drayna. J Dent Res 83(6):448-453, 2004

3. Συσχετίσεις της αντίληψης του PTC

3.1 *PTC και Γοϊτρίνη*

Η γοϊτρίνη (5-βινυλοξαζολιδινο-2-θειόνη) είναι το παράγωγο γλυκοζινόλης προγοϊτρίνη (2-υδροξυ-3-βουτενυλο-γλυκοζινόλη), στην οποία και μετατρέπεται η δεύτερη μετά από ιστική βλάβη του φυτού υπό την επίδραση του ενζύμου μυροσινάση. Απαντάται στα φυτά της οικογενείας Brassicaceae που περιλαμβάνει λαχανικά όπως το λάχανο, το μπρόκολο, τα λαχανάκια Βρυξελλών κι είναι πιθανός αναστολέας της θυρεοειδικής υπεροξειδάσης. Οι ποσότητες που συναντώνται στα φυτά είναι μικρές για να δημιουργήσουν πρόβλημα σε υγιείς πληθυσμούς αλλά σε περιπτώσεις χαμηλών προσλήψεων σε ιώδιο, όπου η σύνθεση θυρεοειδικών ορμονών είναι μειωμένη, μπορεί να οδηγήσει σε βρογχοκήλη. Το μόριο της γοϊτρίνης είναι δομικά παρόμοιο με αυτά των PTC και PROP, η γευστική αντίληψη των οποίων, καθώς κι οι μεταλλάξεις του *TAS2R38*, έχουν συσχετισθεί με γευστικές αποκρίσεις σε λαχανικά που περιέχουν γοϊτρίνη (42).



Σχήμα 9. Δομή των μορίων της γοϊτρίνης, της PROP και του PTC. Σε κάθε μόριο σημειώνεται το τμήμα S-C=N σε κύκλο.

Η έρευνα των Wooding et al. (43) έδειξε υψηλή συσχέτιση ($P=7,5 \times 10^{-4}$) μεταξύ των κατώτατων ορίων αντίληψης γοϊτρίνης και PTC, η κατανομή της όμως έδειξε να μοιάζει περισσότερο με την αντίστοιχη της PROP. Όπως η PROP, έτσι κι η γοϊτρίνη προκάλεσαν στενότερα εύρη αποκρίσεων απ' ό,τι το PTC, με τα περισσότερα και λιγότερο ευαίσθητα άτομα να διαφέρουν κατά το 64πλάσιο στο κατώτατο αντιληπτό όριο. Διαπίστωσαν ότι η γοϊτρίνη προκαλεί απόκριση του PAV αλληλόμορφου αλλά πιο αδύναμη από την αντίστοιχη των PTC και PROP. Καμιά από τις τρεις ουσίες δεν προκάλεσαν σημαντικές αποκρίσεις του AVI αλληλόμορφου. Η ποικιλότητα του *TAS2R38* ήταν υπεύθυνη για πολύ μικρότερη διακύμανση στα κατώτερα αντιληπτά όρια της γοϊτρίνης (<20%) απ' ό,τι για τα αντίστοιχα των PTC και PROP (>50%) και προκάλεσε μικρότερη απόκριση από το PAV

αλληλόμορφο σε σύγκριση με τις άλλες δυο ουσίες. Πολυμορφισμοί γονιδίων διαφορετικών του *TAS2R38*, όπως γονίδια άλλων *TAS2R* ή γονιδίων που κωδικοποιούν για άλλα συστατικά της οδού της γευστικής μετάδοσης (όπως ιοντικοί διάλυλοι, υπομονάδες G-πρωτεϊνών, κλπ.) πιθανώς να επηρεάζουν τις αποκρίσεις στη γοϊτρίνη. Κάποια στοιχεία προτείνουν την εμπλοκή των *TAS2R1* και *TAS2R4*. Ο *TAS2R38* πιθανώς να μην αποκρίνεται μόνο στην γοϊτρίνη αλλά σε πολλές συγγενείς ενώσεις που προκύπτουν από τις αντιδράσεις γλυκοσινολών- μυροσινάσης. Η πικρή, λοιπόν, γεύση των σταυρανθών λαχανικών ίσως να περιγράφεται επιτυχέστερα ως μια συνολική απόκριση σε αλληλεπιδράσεις του *TAS2R38* με πολλούς αγωνιστές συγχρόνως (3).

3.2 PTC και κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει προταθεί ως ένας επιπλέον τροποποιητής της σχέσης μεταξύ φαινότυπου-γονότυπου PTC. Η αντίληψη της γεύσης για την ουσία αυτή ίσως αλλάζει λόγω των χρόνιων ή οξείων επιδράσεων του καπνίσματος αλλά δε συμφωνούν με την υπόθεση αυτή όλες οι έρευνες (44)(45)(46)(47)(48). Ίσως να επηρεάζει ή να απευαισθητοποιεί τη λειτουργία ορισμένων γευστικών υποδοχέων (1).

Οι περισσότερες μελέτες συνηγορούν στον πιθανό προστατευτικό ρόλο της ικανότητας αντίληψης του PTC για το κάπνισμα ενώ παρατηρήθηκε μικρότερο ποσοστό tasters σε καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές και εκείνους που καπνίζουν λιγότερο από 8 τσιγάρα ημερησίως (49). Έχει προταθεί ότι οι nontasters ίσως να μην αντιλαμβάνονται έντονα την πικρή γεύση της νικοτίνης όταν πρωτοδοκιμάζουν να καπνίσουν. Οι Snedecor et al.(50) παρατήρησαν ότι οι nontasters σημειώνουν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα θετικής ενίσχυσης των M-NRQ, υψηλότερες τιμές σε FTQ καθώς και μεγαλύτερες αναλογίες κατανάλωσης τσιγάρων με >1.0mg νικοτίνης σε σύγκριση με τους tasters, καταλήγοντας στο συμπέρασμα ότι πιθανώς οι tasters είναι μερικώς προστατευμένοι από την ανάπτυξη εξάρτησης στη νικοτίνη.

Προχωρώντας περαιτέρω σε γονοτυπικούς ελέγχους, οι Cannon et al.(51) διαπίστωσαν ότι στο δείγμα τους οι καπνιστές/-ριες με απλότυπο AAV (PAV/AAV ή AVI/AAV) βρίσκονταν σε πολύ μικρότερο ποσοστό από όσους κι όσες κάπνιζαν και δε διέθεταν τον απλότυπο αυτό, ενώ οι PAV/PAV ομόζυγοι καπνιστές/-ριες, όπως ήταν αναμενόμενο,

βρέθηκαν σε μικρότερο ποσοστό από τους/τις AVI/AVI αλλά πολύ υψηλότερο από τα AAV ετερόζυγα άτομα, καταλήγοντας στην υπόθεση του πιθανού προστατευτικού ρόλου του AAV αλληλόμορφου κατά του καπνίσματος(14).

		PAV/PAV	PAV/AVI	AVI/AVI	PAV/AAV	AVI/AAV	Σύνολο
Γυναίκες	Ελέγχου	18	53	36	8	13	128
	Καπνίστριες	32	97	65	7	11	212
	Σύνολο	50	150	101	15	24	340
	Ποσοστό διπλότυπου	14%	43%	29%	4%	7%	97%
	Ποσοστό καπνιστριών	64%	65%	64%	47%	46%	62%
Άντρες	Ελέγχου	9	27	10	3	6	55
	Καπνιστές	23	81	57	6	5	172
	Σύνολο	32	108	67	9	11	227
	Ποσοστό διπλότυπου	14%	47%	29%	4%	5%	99%
	Ποσοστό καπνιστών	72%	75%	85%	67%	45%	76%
Άντρες Γυναίκες	Ποσοστό διπλότυπου	14%	44%	29%	4%	6%	98%
	Ποσοστό καπνιστών	67%	69%	73%	54%	46%	68%

Πίνακας 2. Συχνότητες γονοτύπου PTC κατά φύλο και καπνιστικών συνηθειών. Dale S. Cannon, Timothy B. Baker, Megan E. Piper, Mary Beth Scholand, Daniel L. Lawrence, Dennis T. Drayna, William M. McMahon, G. Martin Villegas, Trace C Caton, Hilary Coon, Mark F. Leppert, July 2005

3.3 PTC και βάρος

Η σχέση μεταξύ των φαινοτύπων γευστικής απόκρισης σε PROP/PTC και βάρους είναι αμφιλεγόμενη. Κάποιοι ερευνητές βρίσκουν τους PTC tasters εκτομορφικούς και τους nontasters να τείνουν να έχουν μεγαλύτερο σωματικό βάρος. Άλλοι θεωρούν ότι δεν υφίσταται κάποια σχέση μεταξύ BMI και του γονότυπου του *TAS2R38*. Μελέτες σε ενήλικες(52) (53) και παιδιά (54) παρατήρησαν μέτριες ως αδύναμες συσχετίσεις ανάμεσα στην αντίληψη της PROP και του BMI, προτείνοντας ότι οι nontasters είναι πιθανώς επιρρεπείς στην παχυσαρκία σε διάφορα στάδια της ανάπτυξής τους. Έχει επίσης προταθεί οι άντρες AVI/AVI nontasters είναι αυτοί που παρουσιάζουν υψηλότερο BMI από τις γυναίκες με τον ίδιο γονότυπο. Ο μηχανισμός που συνδέει τη φαινοτυπική κατάσταση PTC/PROP με το σωματικό βάρος δεν είναι γνωστός αλλά μια πιθανή ερμηνεία προτείνει την επιρροή της γευστικότητας και διακριτικής ικανότητας των διαιτητικού λίπους. Η ικανότητα αντίληψης λίπους στην τροφή αποδίδεται εν μέρει σε «σήματα» υφής (π.χ. το

πόσο λιπαρό ή κρεμώδες είναι ένα τρόφιμο) που γίνονται αντιληπτά μέσω νευρικών ινών του τριδύμου νεύρου που περιβάλλουν γευστικές κάλυκες στο πρόσθιο μέρος της γλώσσας. Οι nontasters διαθέτουν λιγότερους κάλυκες, λαμβάνουν λιγότερα ερεθίσματα στις νευρικές ίνες, με αποτέλεσμα τη μειωμένη ικανότητα διάκρισης υφών της τροφής (55). Είναι πιθανό οι nontasters να χρειάζονται μεγαλύτερες ποσότητες λιπαρών στην τροφή τους τόσο για να μπορούν να το ανιχνεύσουν όσο και για να επιτύχουν τον ίδιο βαθμό ικανοποίησης με εκείνον ενός taster. Έχει επίσης παρατηρηθεί από άλλους ερευνητές ότι, αν και δεν υποστηρίζουν κάποια σχέση μεταξύ BMI και αντίληψη της PROP (και για τα δυο φύλα), εντούτοις διαπίστωσαν στις γυναίκες tasters και supertasters κατανάλωση υψηλότερου ποσοστού των θερμιδικών τους προσλήψεων από διαιτητικό λίπος, οι supertasters μικρότερο ποσοστό θερμίδων από πρωτεΐνες και μικρότερες ποσότητες πράσινης σαλάτας από τις tasters καθώς και λιγότερες μικρομερίδες φρούτων από τις nontasters. Η συσχέτιση αυτή βρίσκεται ακόμα υπό αμφισβήτηση(18).

3.4 PTC και ηλικία

Η πλειοψηφία των ερευνών δείχνει μείωση της οξύτητας προς το PTC με την ηλικία, με μέτριες επιδράσεις (1). Βρέθηκε ότι παιδιά με γονότυπο AVI/PAV είχαν μεγαλύτερη ευαισθησία από ενήλικες ίδου γονότυπου, ενώ κι οι δυο ηλικιακές ομάδες που ήταν ομόζυγες (AVI/AVI ή PAV/PAV) δε διέφεραν μεταξύ τους (56). Η ίδια ερευνητική ομάδα παρατήρησε ότι το κατώτατο όριο ανίχνευσης της ουσίας στους ετερόζυγους εφήβους ήταν ενδιάμεσα στα αντίστοιχα των ετερόζυγων παιδιών και ενηλίκων. Ως πιθανή ερμηνεία θεωρείται η αλληλεπίδραση μεταξύ του ετερόζυγου φαινότυπου και της ηλικίας, με το ένα αλληλόμορφο να εκφράζεται περισσότερο στα παιδιά (PAV απλότυπος) ενώ στους ενήλικες, το AVI. Στους ενήλικες ετερόζυγους το mRNA κάθε απλότυπου για τον *TAS2R38* δεν εκφράζεται σε αναλογία 1:1 κι έτσι πιθανώς τα ετερόζυγα παιδιά να εκφράζουν περισσότερο τον απλότυπο PAV. Αν αληθεύει κάτι τέτοιο, η αιτία που παρουσιάζεται η αλλαγή αυτή κατά την εφηβεία δεν είναι γνωστή, αλλά θα μπορούσε να πυροδοτείται από σήματα ολοκλήρωσης της ανάπτυξης του εγκεφάλου και του σώματος (2).

3.5 PTC και αλκοόλ

Η έλλειψη ευαισθησίας στο PTC έχει συσχετισθεί με τον αλκοολισμό και τη συμπεριφορά σχετικά με την κατανάλωση αλκοόλ με σε μερικές (57)(59)(65) αλλά όχι όλες τις μελέτες (60)(61)(62)(63)(64). Σε σύγκριση με τους supertasters, οι nontasters έχουν μικρότερο αριθμό μυκητοειδών θηλών και γευστικών κάλυκων κι αποδέχονται πιο ευχάριστα το αλκοόλ. Η αιθανόλη, κάποιοι τύποι μπύρας, το σκωτσέζικο ουίσκι και τα κόκκινα κρασιά προκαλούν πιο έντονα πικρή γεύση στους tasters. Οι nontasters αντιλαμβάνονται το scotch ως λιγότερο πικρό και πιο γλυκό από τους supertasters. Πρέπει να σημειωθεί ότι η σουκρόζη κι η αιθανόλη διεγείρουν παρόμοια κέντρα στο ΚΝΣ σε ποντίκια κι ότι η αιθανόλη διεγείρει γευστικές νευρικές ίνες που αποκρίνονται στη σουκρόζη στα πρωτεύοντα. Οι supertasters φαίνεται να έχουν εγγενή αποστροφή στα αλκοολούχα ποτά υψηλής περιεκτικότητας σε αιθανόλη κι έντονη γεύση αυτής (1) (11).

Κατά το σχεδιασμό μιας μελέτης συσχέτισης ή μη του αλκοόλ με το PTC, σε ό,τι αφορά την επιλογή του δείγματος, θα πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τα εξής:

- Οι ως τώρα έρευνες δείχνουν ότι στους άντρες το πρόβλημα αλκοολισμού εμπλέκει πολλούς γενετικούς παράγοντες
- Τα προβλήματα αλκοολισμού στις γυναίκες στατιστικά βρίσκονται σε χαμηλότερα ποσοστά σε σύγκριση με τα των αντρών, σε αναλογία 1:5 αντίστοιχα (American Psychaitric Association, 1994)
- Πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τυχόν πρόβλημα κατάθλιψης στα άτομα του δείγματος. Συναντώνται μεγαλύτερες αναλογίες supertasters σε δείγματα με οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού μαζί με κατάθλιψη (65), με το φαινόμενο αυτό να παρουσιάζεται στις γυναίκες, ενώ οι άντρες supertasters φαίνεται να έχουν μικρότερο οικογενειακό ιστορικό αλκοολισμού.
- Σε μικρότερες ηλικιακές ομάδες που περιλαμβάνουν σπουδαστές υπάρχουν μικρότερες πιθανότητες να παρατηρηθούν εξαρτήσεις από αλκοόλ, κυρίως λόγω περιορισμένων εμπειριών κατανάλωσης, καθώς κι επειδή μπορεί να υπάρχουν άτομα που επιδίδονται σε ευκαιριακή άμετρη κατανάλωση αλκοολούχων ποτών(10).

Ο γονότυπος για τον *TAS2R38* μπορεί να προϊδεάσει για την ποσότητα κατανάλωσης αλκοολούχων ποτών αλλά όχι για την εξάρτηση στο αλκοόλ. Άτομα με γονότυπο AVI/AVI

καταναλώνουν περισσότερα αλκοολούχα ποτά από εκείνα με γονότυπο AVI/PAV, τα οποία με τη σειρά τους καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ από αυτά με γονότυπο PAV/PAV. Παρ'όλ'αυτά, ο γενετικός τόπος του *TAS2R38* δε συνδέεται με τους γεν.τόπους που είναι υπεύθυνοι για την εξάρτηση στο αλκοόλ (7q.12.3) (11).

3.6 PTC και φύλο

Ελάχιστοι ερευνητές έχουν βρει οριακές ενδείξεις που καθιστούν τους άντρες πιο ευαίσθητους από τις γυναίκες και σε πολλές από τις μελέτες τα εξεταζόμενα άτομα ήταν παιδιά ή έφηβοι. Η παρατήρηση αυτή, σε συνδυασμό με ενδείξεις για αλλαγή της ευαισθησίας προς την PTC με τον καταμήνιο κύκλο, προτείνουν επιρροές των ορμονών του φύλου επί της ευαισθησίας για το PTC. Οι γυναίκες μπορούν να αντιληφθούν το PTC σε μικρότερες συγκεντρώσεις κι έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι “tasters” από τους άντρες, ωστόσο, ο τρόπος μετάδοσης της ιδιότητας αυτής δε φαίνεται να σχετίζεται με το χρωμόσωμα X. Παρ'όλ'αυτά, μπορεί να υπάρχουν γενετικοί τόποι στο X χρωμόσωμα ή αυτοσωματικά ορμονοεπηρεαζόμενα γονίδια που να αυξάνουν την ευαισθησία στο PTC (1).

Σε έρευνες όπου το μεγαλύτερο ποσοστό των εξεταζόμενων είναι παιδιά δεν αναμένονται διαφορές στην αναλογία tasters-nontasters σε σχέση με το φύλο, αφού η ευαισθησία προς το PTC και την PROP, όταν υπάρχει η γενετική πληροφορία, πυροδοτείται μετά την εφηβεία (2).

3.7 PTC και κατάθλιψη

Με την ικανότητα αντίληψης της γεύσης για το PTC έχει συσχετιστεί προδιάθεση στην κατάθλιψη. Σε ορισμένες έρευνες οι tasters φάνηκαν περισσότερο επιρρεπείς σε βαρύτερες μορφές κατάθλιψης, κρίσεις θλίψης μεγαλύτερης διάρκειας και αναφέρουν πιο συχνά οικογενειακό ιστορικό κατάθλιψης από τους nontasters. Η προαναφερθείσα έρευνα δεν ανέφερε ποσοστά ατόμων με κατάθλιψη κατά φύλο, ενώ το 54% του δείγματος ήταν γυναίκες οι οποίες αφ' ενός είναι περισσότερο επιρρεπείς σε καταθλιπτικά επεισόδια και

αφ' ετέρου έχουν περισσότερες πιθανότητες να είναι supertasters, ιδιότητα που δεν μελετήθηκε.

Οι Joiner Jr και Perez (66), κάνοντας επιπλέον διάκριση μεταξύ tasters, nontasters και supertasters βρήκαν ότι η αναλογία συγγενών πρώτου βαθμού μεταξύ των supertasters ήταν σημαντικά χαμηλότερη σε σύγκριση με αυτή των nontasters και των tasters, ενθαρρύνοντας έτσι την αρχική τους υπόθεση ότι η ιδιότητα υπερευαισθησίας στο PTC μπορεί να παράσχει κάποια προστασία, μέσω δυο τουλάχιστον προτεινόμενων μηχανισμών: μικρότερη κατάχρηση σε αλκοόλ στους supertasters, και πιθανώς υψηλότερη βαθμολογία στην ηδονική κλίμακα στην ομάδα αυτή (8).

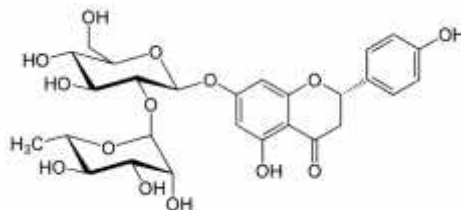
3.8 PTC και σχιζοφρένεια

Ο σχετικά περιορισμένος αριθμός ερευνών όπου εξετάστηκε η αντίληψη του PTC σε σχέση με τη σχιζοφρένεια εν γένει συμφωνούν ως προς την επικράτηση των nontasters ανάμεσα στους ασθενείς και στους υγιείς συγγενείς πρώτου βαθμού σε σύγκριση με το υγιές δείγμα ελέγχου. Πιστεύεται ότι ο συσχετισμός αντικατοπτρίζει ανωμαλίες μεταγωγής σήματος στους υποδοχείς που προσδέονται σε πρωτεΐνες G (9).

3.9 PTC και ναριγκίνη

Η ναριγκίνη αποτελεί το πιο άφθονο φλαβονοειδές στο γκρέιπφρουτ, δε συναντάται στο πορτοκάλι και αποτελεί την κύρια ουσία που δίνει την πικρή γεύση στο συγκεκριμένο φρούτο. Σχετική έρευνα για να συσχετισθεί η ευαισθησία προς την PROP και την αποδοχή της γεύσης του γκρέιπφρουτ έδειξε συσχέτιση της αποστροφής προς τη συγκέντρωση των δοκιμαζόμενων διαλυμάτων PROP και της ιδιότητας αντίληψης της πικρής γεύσης προς αυτή (tasters, nontasters, supertasters) με την αποστροφή στα δοκιμαζόμενα διαλύματα ναριγκίνης. Η μεγαλύτερη συσχέτιση βρέθηκε στους supertasters για τα διαλύματα και των δυο πικρών ουσιών (ελαφρώς υψηλότερη για την PROP). Η αξιολόγηση των προτιμήσεων του γκρέιπφρουτ έδειξε αδύναμη συσχέτιση με το κατώτατο όριο αντίληψης της PROP αλλά σημαντική για την κατηγοριοποίηση των εξεταζομένων στις 3 ομάδες (4) (12). Άλλοι ερευνητές βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα σε αλληλόμορφα για τους υποδοχείς *TAS2R19* και

TAS2R60 και την αίσθηση του πικρού στο γκρέιπφρουτ (71). Για την τελευταία παρατήρηση δεν έχουν βγει οριστικά συμπεράσματα.



Σχήμα 10. Δομή της ναριγκίνης.

3.10 *PTC και πολυφαινόλες*

Οι περισσότερες έρευνες δεν έχουν δείξει συσχέτιση της αντίληψης ή μη του PTC με την αντίληψη της στυφότητας του κρασιού, γάλακτος σόγιας, στυπτηρίας, ή με την αίσθηση του πικρού και της στυφότητας υδατικών διαλυμάτων φαινολικών ουσιών. Σε αντίθεση, οι Pickering et al.(67) ανέφεραν ότι οι supertasters κι οι tasters έδειξαν μεγαλύτερη ευαισθησία στην πικρή γεύση και τη στυφότητα του κόκκινου κρασιού από τους nontasters (13).

3.11 *PTC και προτίμηση πικρών λαχανικών*

Ένας μεγάλος αριθμός ερευνών προσπάθησε να συσχετίσει τους φαινότυπους taster-nontaster με διατροφικές προτιμήσεις στην κατανάλωση πικρών λαχανικών. Πριν την εκμείευση οποιασδήποτε συσχέτισης είναι χρήσιμο να γνωρίζει κανείς τις ακριβείς ουσίες στα υπό δοκιμή λαχανικά που προκαλούν τη συγκεκριμένη γευστική αίσθηση. Ο *TAS2R38* οφείλει τη διακριτική του ικανότητα στο τμήμα S-C=N των χημικών ουσιών-ερεθισμάτων που ανιχνεύει. Δεν περιέχουν όμως όλες οι πικρές ουσίες το τμήμα αυτό. Επιπλέον, το τμήμα αυτό μπορεί να διασπαστεί κάτω από ορισμένες συνθήκες, όπως συμβαίνει με το μαγείρεμα του μπρόκολου, με αποτέλεσμα η γεύση να διαφοροποιηθεί. Τέλος, θα πρέπει να συνυπολογιστούν οι παράγοντες της ηλικίας και της επίκτητης ανοχής και/ή αρέσκειας σε συγκεκριμένες πικρές τροφές ή ποτά, με δεδομένο ότι αφ' ενός τα παιδιά είναι πιο ευαίσθητα στη συγκεκριμένη γεύση και αφ' ετέρου οι ενήλικες, είτε και πολιτισμικούς

λόγους είτε λόγω διατροφικών συνηθειών, επιδεικνύουν διαφορετικό βαθμό ανοχής σε πικρές τροφές που καταναλώνουν συστηματικά.

Τα αποτελέσματα αυτών των ερευνών δεν είναι πάντα σε συμφωνία μεταξύ τους. Οι περισσότερες που δεν έδειξαν συσχέτιση φαινοτύπου με προτίμηση ή μη σε κατανάλωση πικρών λαχανικών i) χρησιμοποίησαν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, ii) πραγματοποιήθηκαν σε παιδιά. Έχειδειχθεί όμως ότι τα παιδιά μπορούν να εκφράζουν ακριβέστερα τις γευστικές τους προτιμήσεις με άμεση δοκιμή κι όχι μέσω ερωτηματολογίων. Η απάντηση ερωτηματολογίων, γραπτών ή προφορικών, μπορεί να δώσει εσφαλμένα αποτελέσματα, κυρίως λόγω έλλειψης εξοικείωσης του παιδιού-δοκιμαζόμενου με το υπό μελέτη τρόφιμο κι όχι λόγω πραγματικής αποστροφής.

Οι Turnbull & Matisoo-Smith (68), σε δείγμα παιδιών 3-6 ετών, βρήκαν κάποιο βαθμό συσχέτισης μεταξύ ευαισθησίας στην PROP και διατροφικής προτίμησης στην κατανάλωση ωμού σπανακιού (21). Ίσως αυτό να οφείλεται στο μόριο της γοϊτρίνης που ανιχνεύεται στο σπανάκι είτε σε μια πιθανή επίδραση του γονιδίου του *TAS2R38* σε κάποιο άλλο γενετικό τόπο που να σχετίζεται με την αντίληψη και, κατ' επέκταση, ανοχή στην πικρή γεύση του σπανακιού. Οι Tepper & Steinmann (1998), σε δείγμα κοριτσιών 4-5 ετών, βρήκαν αυξημένο ποσοστό tasters που αποστρέφονταν το ωμό μπρόκολο έναντι των nontasters αλλά δε βρήκαν καμία συσχέτιση όταν αυτό ήταν μαγειρεμένο. Τα παιδιά nontasters καταναλώνουν περισσότερα πικρά λαχανικά κι έδωσαν υψηλότερη βαθμολογία στην ηδονική κλίμακα για το ωμό μπρόκολο, σε σύγκριση με τα κορίτσια nontasters (19). Θα πρέπει να επισημανθεί ότι στις προαναφερθείσες έρευνες τα παιδιά που έλαβαν μέρος δοκίμαζαν πραγματικά τρόφιμα και δε χρησιμοποιήθηκαν ερωτηματολόγια συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

Στον αντίποδα, οι Baranowski et al (20) δε βρήκαν συσχέτιση μεταξύ ευαισθησίας στην PROP και κατανάλωσης σταυρανθών λαχανικών στα δείγματα τους (9-10 και 17-18 ετών) (20). Η έρευνά τους στηρίχθηκε σε τηλεφωνικές ανακλήσεις και όχι σε πραγματική δοκιμασία. Σε μη συσχέτιση κατέληξαν κι άλλες έρευνες. Το κοινό σημείο και των τριών αυτών ερευνών αποτελεί η χρήση ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων.

3.12 PTC και καφεΐνη

Η συνολική αντίληψη της γεύσης του καφέ είναι αποτέλεσμα περίπου 30 ουσιών που δίνουν άρωμα κι έτσι δεν εξαρτάται μόνο από τη γεύση του πικρού, ενώ η καφεΐνη παίζει ένα μικρό μόνο ρόλο στην πικρότητα του καφέ. Επίσης, η προτίμηση στο ρόφημα αυτό τροποποιείται με την εμπειρία και το διάστημα κατανάλωσης του ενώ η προσθήκη ζάχαρης, γλυκαντικών ουσιών ή/και γάλακτος/κρέμας μειώνει σημαντικά τη δυσάρεστη αίσθηση του πικρού. Η καφεΐνη ενεργοποιεί τουλάχιστον 5 TAS2Rs (7,10,14,43,46). Κάποιες έρευνες βρήκαν συσχέτιση μεταξύ PROP και καφεΐνης, με τους tasters να βρίσκουν πιο πικρή την καφεΐνη από τους nontasters (69)(70)(16). Οι Ly & Drewnoski (16) παρατήρησαν ότι από τα άτομα που κατανάλωναν καφέ φίλτρου (n=22), οι tasters είναι πιο πιθανό να πουν καφέ με γάλα/κρέμα και κάποιο είδος γλυκαντικής ουσίας (77%) από ό,τι οι nontasters (22%). Παρ' όλ' αυτά, κάποιοι PROP nontasters βρίσκουν πολύ πικρή την καφεΐνη (16), ίσως γιατί η αντίληψη της PROP συνάδει με μια γενικότερη ικανότητα αντίληψης πικρών ουσιών (72). Άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι ο TAS2R38 θα μπορούσε να ασκεί μια μικρή επίδραση στην αντίληψη της καφεΐνης (17).

3.13 Ελληνικές έρευνες

Η έρευνα των Παναγιώτου, Κριτσίκη και Μπαρτσώκα το 1983 (6) σε 183 κατοίκους της Σαλαμίνας (63 άντρες, 120 γυναίκες) για την αντίληψη της πικρής γεύσης του PTC έδωσε τα εξής αποτελέσματα:

		<i>Tasters</i>	
	n		%
Άντρες	63	45	71,4
Γυναίκες	120	79	65,9
Σύνολο	183	124	67,8

Πίνακας 3. Πηγή: Taste sensitivity to Phenylthiocarbamide in the Salamis Island Population (Greece), T. Panayotou, S. Kritsikis, C.S.Bartsocas, 1983

Το 1980 στη Θεσσαλονίκη εκτελέστηκε η μεγαλύτερη, ως τώρα για τα ελληνικά δεδομένα, έρευνα πάνω στην αίσθηση του πικρού στην ουσία PTC σε 7.533 άντρες και γυναίκες της βόρειας Ελλάδας (πίνακας 4).

	<u>n</u>	<u>% Tasters</u>
Άντρες	<u>3743</u>	<u>71,15</u>
Γυναίκες	<u>3790</u>	<u>76,09</u>
Σύνολο	<u>7533</u>	<u>73,7</u>

Πίνακας 4. Πηγή: Athena Pentzos-Daponte und Silke Grefen-Peters, Stuttgart, März 1983

Μεταξύ των ατόμων που ελέγχθηκαν 73,7% PTC ήταν tasters. Μια διαφορά μεταξύ της ικανότητας γεύσης του πικρού στην ουσία PTC ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες ήταν στατιστικά σημαντική ($X^2=23,76$. $p < 0.001$) (7).

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Δείγμα μελέτης

Για τους σκοπούς της παρούσης εργασίας μελετήθηκε δείγμα 31 ατόμων και συγκεκριμένα 5 φοιτητές και 26 φοιτήτριες του τμήματος Διαιτολογίας του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου, ηλικίας 20 ως 33 ετών κατά τον παρακάτω πίνακα:

	Συχνότητα	Ποσοστό
Άντρες	5	16.1
Γυναίκες	26	83.9
Σύνολο	31	100.0

4.2 Πειραματική διαδικασία

Οι εθελοντές υποβλήθηκαν αρχικά σε δοκιμασία με ταινίες από χαρτί εμποτισμένες με PTC περιεκτικότητας 0,3mg ανά ταινία, οι οποίες τοποθετήθηκαν στο μέσο της γλώσσας για μερικά δευτερόλεπτα. Μετά την αφαίρεση της ταινίας ερωτήθηκαν αν η ταινία τούς άφησε κάποια γευστική αίσθηση.

Στο δεύτερο μέρος της διαδικασίας οι εθελοντές δοκίμασαν 20mL χυμό γκρέιπφρουτ του εμπορίου, χωρίς προσθήκη γλυκαντικής ουσίας, θερμοκρασίας περίπου 23°C . Οι συσκευασίες είχαν καλυφθεί ώστε οι συμμετέχοντες να μη γνωρίζουν τι επρόκειτο να δοκιμάσουν. Στη συνέχεια κλήθηκαν να περιγράψουν την ένταση και την ποιότητα του γευστικού ερεθίσματος που αντιλήφθηκαν, καθώς και τον βαθμό ικανοποίησής τους από αυτό.

4.3 Συμπλήρωση ερωτηματολογίου

Μετά τις δυο γευστικές δοκιμασίες οι εθελοντές συμπλήρωσαν ανώνυμα ένα ερωτηματολόγιο, προκειμένου να συλλεχθούν πληροφορίες σχετικά με την ηλικία, το ύψος και το βάρος τους και τυχόν συμπαραμαρτούσες καταστάσεις που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν την αντίληψη της γεύσης και της όσφρησης (κάπνισμα, λήψη φαρμάκων, κρυολόγημα κα). Στη συνέχεια οι εθελοντές απάντησαν σε ερωτήσεις που αφορούσαν τις γευστικές τους προτιμήσεις . Το ερωτηματολόγιο παρατίθεται στο Παράρτημα.

4.4 Αποτελέσματα

4.4.1 Δοκιμασία ταινίας PTC

Από τα 31 άτομα, 2 άτομα δήλωσαν διαταραγμένη αίσθηση της γεύσης τους εκείνη την ημέρα, λόγω φαρμακευτικής αγωγής και κρυολογήματος. Από την παρούσα έρευνα δεν αποκλείστηκε κανένα άτομο. Τα 23 βρέθηκαν θετικά στη δοκιμασία PTC ενώ τα υπόλοιπα 8 δεν εντόπισαν κάποια γεύση (πίνακας 5).

	Συχνότητα	Ποσοστό
Τίποτα ιδιαίτερο	8	25.8
Πικρό	23	74.2
Σύνολο	31	100.0

Πίνακας 5. Αποτελέσματα και συχνότητες της δοκιμασίας της ταινίας PTC.

4.4.2 BMI

Η εφαρμογή ελέγχου t-Student για το δείκτη μάζας σώματος και της γευστικής ιδιότητας προς το PTC δεν έδωσε στατιστικά σημαντική συσχέτιση, με $p=0,499$ ($\alpha=0,05$) (πίνακας 6).

4.4.3 Προτιμήσεις σε πικρά λαχανικά

Στην ερώτηση περί κατανάλωσης ωμού σπανακιού, μόνο 27 άτομα δήλωσαν ότι το έχουν δοκιμάσει. Στην ερώτηση που αφορούσε τα λαχανάκια Βρυξελλών, μόνο 23 από τα 31 άτομα ήταν σε θέση να απαντήσουν ενώ τα υπόλοιπα 8 δεν είχαν δοκιμάσει ποτέ.

Ο έλεγχος t-Student για τις ηδονικές κλίμακες για το ωμό σπανάκι και τα λαχανάκια Βρυξελλών έδωσε τιμές: $p_{\text{σπανάκι}}=0,154$, $p_{\text{λαχ.Βρ.}}=0,189$ ($\alpha=0,05$), άρα το πείραμα δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αντίληψης πικρότητας του PTC με την προτίμηση σε αυτά τα λαχανικά. Ωστόσο, στην περίπτωση του μπρόκολου ο έλεγχος t-Student έδωσε τιμή p μικρότερη του 0,001 ($\alpha=0,05$), δείχνοντας στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη φαινοτυπική έκφραση του *TAS2R38* και την προτίμηση στο μπρόκολο (πίνακας 6).

4.4.4 Κάπνισμα

Ο έλεγχος χ^2 μεταξύ της αντίληψης του PTC με τις καπνιστικές συνήθειες κατέληξε σε μη στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα, με τιμή $\chi^2=0,375$ και $p=0,540$ ($\alpha=0,05$).

4.4.5 Χυμός Γκρέιπφρουτ

Ο έλεγχος t-Student για τις μεταβλητές «ευαισθησία στο PTC/ ηδονική κλίμακα χυμού γκρέιπφρουτ» έδωσε $p=0.194$ ($\alpha=0.05$). Συνεπώς το πείραμα δεν έδειξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αντίληψης πικρότητας του PTC με αυτή του χυμού (πίνακας 6).

		Τεστ Levene ίσων διακυμάνσεων		t-test ίσων μέσων		
		F	Επίπεδο σημαντικότητας	t	B. ελευθ.	Επίπεδο σημαντικότητας(2-tailed)
BMI	*	0,184	0,671	0,671	29	0,507
	**			0,695	13,032	0,499
Ωμό Σπανάκι	*	2,017	0,168	1,282	25	0,212
	**			1,503	14,712	0,154
Λαχ. Βρυξ.	*	1,876	0,185	1,908	21	0,070
	**			1,518	5,052	0,189
Μπρόκολο	*	14,240	0,001	2,622	29	0,014
	**			3,923	28,884	<u>0,000</u>
Χυμός Γκρέιπφρουτ	*	0,002	0,968	1,333	29	0,193
	**			1,371	12,897	0,194

Πίνακας 6. Αποτελέσματα ελέγχων t-Student για το BMI, το ωμό σπανάκι, τα λαχανάκια Βρυξελλών, το μπρόκολο και τον χυμό γκρέιπφρουτ.

(* = υπόθεση ίσων διακυμάνσεων, ** = μη υπόθεση ίσων διακυμάνσεων)

4.5 Συζήτηση

4.5.1 Συχνότητα αντίληψης της αίσθησης του πικρού της ουσίας PTC

Τα αποτελέσματα προηγούμενων ερευνών σε δείγματα ελληνικού πληθυσμού κυμαίνονται από 73,3% (Athena Pentzos-Daponte και Silke Grefen-Peters, 1980) (7) και 67,8% (Παναγιώτου, Κριτσίκη και Μπαρτσώκα, 1983) (6). Στην παρούσα μελέτη το ποσοστό των ατόμων που βρέθηκαν θετικά στη δοκιμασία της εμποτισμένης ταινίας ανέρχεται στο 74,2%.

4.5.2 Αντίληψη του PTC και κάπνισμα

Οι περισσότερες έρευνες συνηγορούν υπέρ του προστατευτικού ρόλου της ικανότητας αντίληψης του PTC προς το κάπνισμα, με τους PAV/PAV καπνιστές να βρίσκονται σε χαμηλά ποσοστά (Epoch, Harris & Goldman, 2001, Snedecor et al., 2006, Cannon et al., 2005). Στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η πιθανή συσχέτιση της αντίληψης του PTC με τις καπνιστικές συνήθειες των εθελοντών, οι οποίοι διαχωρίστηκαν σε δυο ομάδες (καπνιστές/μη καπνιστές). Τα αποτελέσματα δεν έδωσαν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Η πιθανή αδυναμία ίσως να έγκειται στη μέση ηλικία του δείγματος, τη δυσαναλογία μεταξύ αντρών-γυναικών ενώ ενδεχομένως το γεγονός ότι το δείγμα αποτελούταν από φοιτητές και φοιτήτριες του τμήματος Διαιτολογίας ίσως να επηρεάζει τις γενικότερες συνήθειές τους προς έναν πιο υγιεινό τρόπο ζωής, δημιουργώντας έτσι κάποια κρυφή πηγή σφάλματος στα αποτελέσματα της έρευνας.

4.5.3 Αντίληψη του PTC και BMI

Οι έρευνες σχετικά με με τον φαινότυπο του *TAS2R38* και τον δείκτη μάζας σώματος δεν παρουσιάζουν ομοφωνία. Αρκετοί θεωρούν ότι δεν υφίσταται κάποια σχέση ενώ άλλοι κατέληξαν σε μέτριες ως αδύναμες συσχετίσεις Goldstein et al., 2005; Tepper & Ullrich, 2002, Keller & Tepper, 2004). Η μελέτη της επίδρασης της γευστικής ικανότητας προς το PTC στον δείκτη μάζας σώματος στην εθελοντική ομάδα του Χαροκόπειου Πανεπιστημίου

δεν κατάφερε να βρει στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του βάρους με τη φαινοτυπική έκφραση του υπό μελέτη υποδοχέα.

4.5.4 Αντίληψη του PTC και διατροφικές προτιμήσεις

Οι έρευνες που έχουν δείξει στο παρελθόν κάποια συσχέτιση ανάμεσα στην αντίληψη του PTC και τις προτιμήσεις σε συγκεκριμένα λαχανικά (που ανήκουν στην οικογένεια των σταυρανθών ή που περιέχουν γοϊτρίνη) βασίστηκαν σε πραγματικές δοκιμασίες των λαχανικών αυτών (Turnbell & Matisoo-Smith, 2002, Tepper & Steinmann 1998) (21). Και στην περίπτωση των προτιμήσεων σε συγκεκριμένα λαχανικά δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις ομάδες tasters/nontasters. Στον αντίποδα, οι ερευνητικές ομάδες που βασίστηκαν σε ερωτηματολόγια ή τηλεφωνικές ανακλήσεις δεν κατόρθωσαν να βρουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση (Baranowski et al., 2011, Keller et al., 2002, Lumeng et al., 2008, Keller & Tepper, 2004).

Κατά τη διεξαγωγή της μελέτης ζητήθηκε από το δείγμα φοιτητών να απαντήσουν σε ερωτηματολόγιο όπου, μεταξύ άλλων, κλήθηκαν να συμπληρώσουν τις προτιμήσεις τους σε συγκεκριμένα λαχανικά. Μόνο στην περίπτωση του μπρόκολου βρέθηκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της γευστικής απόκρισης προς το PTC και της ηδονικής κλίμακας προς το λαχανικό αυτό. Ενδεχομένως η θερμική επεξεργασία κατά το μαγείρεμα να επεμβαίνει στην αρχική δομή των ουσιών που περιέχουν το τμήμα-κλειδί – N-C=S , οι οποίες είναι η γοϊτρίνη στα λαχανάκια Βρυξελλών και στο σπανάκι, η σινιγρίνη και η σουλφοραφάνη (ισοθειοκυανικά) στα λαχανάκια Βρυξελλών και στο μπρόκολο. Πρέπει να τονιστεί ότι οι απαντήσεις σε ό,τι αφορά τις ηδονικές κλίμακες για τα συγκεκριμένα λαχανικά βασίστηκαν στο ερωτηματολόγιο κι όχι σε πραγματική δοκιμή. Η διερεύνηση για τις προτιμήσεις σε συγκεκριμένα λαχανικά που βασίζεται σε τυφλή δοκιμασία ωμών παρασκευασμάτων, αφ' ενός οδηγεί σε αποφυγή οποιασδήποτε καταστροφής των συστατικών τους κι αφ' ετέρου συμπεριλαμβάνει στα τελικά στατιστικά αποτελέσματα και εκείνα τα άτομα που ενδεχομένως δεν έχουν προηγούμενη εμπειρία σε κάποιο από τα υπό έλεγχο λαχανικά.

4.5.5 Αντίληψη του PTC και προτίμηση στο χυμό Γκρέιπφρουτ

Η ερευνητική ομάδα του Meyerhof (2010), ανάμεσα στις ουσίες που δοκίμασε για να ενεργοποιήσει τον *TAS2R38*, πειραματίστηκε και με τη συγκεκριμένη ουσία, καταλήγοντας σε αρνητικό αποτέλεσμα, σε αντίθεση με παλιότερες έρευνες (Drewnowski et al., 1997).

Στην περίπτωση του χυμού γκρέιπφρουτ στο περιρισμένο δείγμα που εξέτασε η παρούσα μελέτη δεν διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Ενδεχόμενες εξηγήσεις που έχουν κατά καιρούς δοθεί είναι ότι το μόριο της ναριγκίνης δεν μπορεί να ενεργοποιήσει τον υποδοχέα αφ' ενός γιατί είναι αρκετά μεγάλο σε μέγεθος για την θέση υποδοχής του *TAS2R38*, αφ' ετέρου γιατί δεν περιέχει το τμήμα $-N-C=S$ που θεωρείται σημαντικό στην ενεργοποίηση του υποδοχέα.

4.6 Συμπεράσματα

Ο στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να βρεθεί το ποσοστό των ποσοστό ατόμων που φέρουν την ιδιότητα αντίληψης της πικρής γεύσης του PTC στο επιλεγμένο δείγμα, καθώς και να διερευνηθεί μια πιθανή συσχέτιση μεταξύ των δυο φαινοτύπων με το BMI, το κάπνισμα και τις διατροφικές προτιμήσεις σε συγκεκριμένα τρόφιμα. Το ποσοστό των tasters βρέθηκε 74,2%, ποσοστό με το οποίο συμφωνεί η έρευνα των Athena Pentzos-Daponte και Silke Grefen-Peters (7), αναδεικνύοντας 3 στα 4 άτομα Ελληνικής καταγωγής ως θετικά στη δοκιμασία αντίληψης του PTC.

Η πειραματική διαδικασία βρήκε κάποια στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των δυο φαινοτύπων και της προτίμησης στο μπρόκολο, με τους tasters να δίνουν χαμηλή βαθμολογία στην ηδονική κλίμακα για το συγκεκριμένο λαχανικό ενώ δεν κατάφερε να δώσει στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις για τα υπόλοιπα λαχανικά καθώς και τον χυμό γκρέιπφρουτ.

Οι πιο σημαντικές αδυναμίες της παρούσας μελέτης αφορούσαν το μικρό μέγεθος και τη σύσταση του δείγματος. Συγκεκριμένα, το δείγμα ήταν μικρό, αποτελούμενο μόνο από 31 άτομα ενώ υπήρχε και μεγάλη υποεκπροσώπηση των αρρένων (1 άρρεν για κάθε 5 θήλεα). Οι εθελοντές έλαβαν μέρος στην πειραματική διαδικασία και συμπεριλήφθησαν στον πληθυσμό που αναλύθηκε, ασχέτως της υγιεινής του στόματός τους την ημέρα της δοκιμασίας. Η χορήγηση στους εθελοντές γραπτών οδηγιών, κάποιες μέρες πριν τη διεξαγωγή της δοκιμασίας βοηθά στην εξασφάλιση καλύτερων συνθηκών αλλά δεν εφαρμόστηκε στη συγκεκριμένη μελέτη.

Συνοψίζοντας, μια μελλοντική μελέτη που θα συμπεριλάμβανε επαρκή αριθμό εθελοντών με ίσο, κατά το δυνατόν, αριθμό αρρένων και θηλέων, προκειμένου να καταλήξει σε ασφαλέστερα συμπεράσματα θα έπρεπε να εστιάσει σε πληθυσμιακό δείγμα με ελαφρώς αυξημένο μέσο όρο ηλικίας και, ως εκ τούτου, με παγιωμένες διατροφικές και καπνιστικές συνήθειες, να μην αποτελεί μέρος μιας συγκεκριμένης κοινότητας (όπως στην περίπτωση της παρούσας μελέτης, όπου οι εθελοντές ανήκαν σε συγκεκριμένο πανεπιστημιακό ίδρυμα) ενώ παράλληλα κάθε αποπείρα εκμείευσης πληροφοριών για γευστικές προτιμήσεις να βασίζεται αποκλειστικά σε πραγματική δοκιμασία.

Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να θεωρηθεί μια πρώτη ανιχνευτική προσέγγιση στη συσχέτιση της αντίληψης του πικρού στην ουσία PTC και τις διατροφικές προτιμήσεις σε μια ομάδα ελλήνων εθελοντών.

Βιβλιογραφία:

- (1) Sun-Wei Guo and Danielle R. Reed, The genetics of phenylthiocarbamide perception, *Ann Hum Biol.* 2001 Mar-Apr; 28 (2):111-42. PMID: 11293722
- (2) Julie A Mennella, M Yanina Pepino, Fujiko F Duke, Danielle R Reed Age modifies the genotype-phenotype relationship for the bitter receptor TAS2R38. PMID: 20594349
- (3) Stephen Wooding, Howard Gunn, Purita Ramos, Sophie Thalmann, Chao Xing and Wolfgang Meyerhof Genetics and Bitter Taste Responses to Goitrin, a Plant Toxin Found in Vegetables 2010 PMID: 20551074
- (4) Adaiiz Drewnowski, Susan Ahlstrom Henderson, Amy B Shore Taste responses to naringin, a flavonoid, and the acceptance of grapefruit juice are related to genetic sensitivity to 6-n-propylthiouracil 1997 PMID: 9250119
- (6) T. Panayotou, S.Kritsikis, C.S.Bartsocas. Taste sensitivity to Phenylthiocarbamide in the Salamis Island Population (Greece), 1983 PMID: 6575957
- (7) Athena Pentzos-Daponte und Silke Grefen-Peters. über die Verteilung einiger morphologischer Merkmale sowie der PTC-Schmeckfähigkeit in der nordgriechischen Bevölkerung. Stuttgart, März 1983 PMID: 6847157
- (8) Thomas E.Jr, Marisol Perez. Phenylthiocarbamide tasting and family history of depression, revisited: low rates of depression in families of supertasters, 2004 PMID: 15081630
- (9) Moberg et al. Phenylthiocarbamide (PTC) Perception in Patients with Schizophrenia and First-Degree Family Members: Relationship to Clinical Symptomatology and Psychophysical Olfactory Performance. 2007 PMID 17208411
- (10) Driscoll et al. Associations of phenylthiocarbamide tasting to alcohol problems and family history of alcoholism differ by gender., 2006 PMID: 16712955
- (11) Valerie B. Duffy, Andrew C. Davidson, Judith R. Kidd, Kenneth K. Kidd, William C. Speed, Andrew J. Pakstis, Danielle R. Reed, Derek J. Snyder, and Linda M. Bartoshuk. Bitter Receptor Gene (TAS2R38), 6-n-Propylthiouracil (PROP) Bitterness and Alcohol Intake., 2004 PMID: 15547448
- (12) Tom Baranowski, Janice C. Baranowski, Kathleen B. Watson, Russell Jago, Noemi Islam, Alicia Beltran, Shelby J. Martin, Nga Nguyen, Beverly J. Tepper. 6-n-

Propylthiouracil taster status not related to reported cruciferous vegetable intake among ethnically diverse children, 2011 PMID: 21925344

(13) Isabelle Lesschaeve and Ann C Noble. Polyphenols: factors influencing their sensory properties and their effects on food and beverage preferences. 2005 PMID: 15640499

(14) Dale S. Cannon, Timothy B. Baker, Megan E. Piper, Mary Beth Scholand, Daniel L. Lawrence, Dennis T. Drayna, William M. McMahon, G. Martin Villegas, Trace C Caton, Hilary Coon, Mark F. Leppert. Associations between phenylthiocarbamide gene polymorphisms and cigarette smoking, 2005 PMID: 16298720

(15) Kathleen L. Keller, Adrienne Reid, Megan C. MacDougall¹, Hope Cassano, Joo Lee Song, Liyong Deng, Patricia Lanzano, Wendy K. Chung, and Harry R. Kissileff. Sex differences in the effects of inherited bitter thiourea sensitivity on body weight in 4-6-year-old children, 2010 PMID: 19779476

(16) Agnes Ly and Adam Drewnowski. PROP (6-n-Propylthiouracil) tasting and sensory responses to caffeine, sucrose, neohesperidin dihydrochalcone and chocolate., *Chem. Senses* 26: 41-47, 2001 PMID:11124214

(17) Jonathan L.Hayes, Danielle R.Reed, Margaret J.Wright, Nicholas G.Martin and Paul A.S.Breslin. Heritability and genetic covariation of sensitivity to PROP, SOA, Quinine HCl and Caffeine, *Chem. Senses* 31:403-413,2006 PMID: 16527870

(18) Carol A. Yackinous and Jean-Xavier Guinard. Relation between PROP (6-n-propylthiouracil) taster status, taste anatomy and dietary intake measures for young men and women. *Appetite* (2002)38, 201-209 PMID:12071686

(19) Bell & Tepper. Short-term vegetable intakes by young children classified by 6-n-propylthiouracil bitter taste phenotype. 2006 PMID: 16825702

(20) Tom Baranowski, Janice C. Baranowski, Kathleen B. Watson, Russell Jago, Noemi Islam, Alicia Beltran, Shelby J. Martin, Nga Nguyen, Beverly J. Tepper. 6-n-Propylthiouracil taster status not related to reported cruciferous vegetable intake among ethnically diverse children. 2011 PMID: 21925344

(21) Bianca Turnbull and Elizabeth Matisoo-Smith. Taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil predicts acceptance of bitter taste spinach in 3-6-year-old children. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:1101–5. PMID: 12399285

- (22) Stephen Wooding. Phenylthiocarbamide: a 75-year adventure in genetics and natural selection. 2006 PMID: 16636110
- (23) Aage Moller .Sensory Systems Anatomy Physiology Pathophysiology, 2001
- (24) Guyton & Hall: textbook of medicine physiology, 12th edition
- (25) Nirupa Chaudhari, Stephen D.Roper. The cell biology of taste. J Cell Biol. 2010 Oct 18;191(2):429. PMID: 20696704
- (26) Medical Physiology 4th edition, Principles for Clinical Medicine
- (27) Robert F. Margolskee. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. The Journal of Biological Chemistry Vol. 277, No. 1, Issue of January 4, pp. 1–4, 2002 PMID:11696554
- (28) Valentina Kubale. Taste perception: from anatomical to molecular level. Slov Vet Res 2010;47 (3): 107-27
- (29) Timothy A Gilbertson, Sami Damak, Robert Margolskee. The molecular physiology of taste perception. Current opinions in Neurology, 2000 PMID: 10981623
- (30) Huang YA, Pereira E, Roper. Acid Stimulation (Sour Taste) Elicits GABA and Serotonin Release from Mouse Taste Cells. SD - PLoS ONE (2011) PMID: 22028776
- (31) Nirupa Chaudhari, Elizabeth Pereira, and Stephen D Roper. Taste receptors for umami: the case for multiple receptors. Am J Clin Nutr 2009; PMID: 19571230
- (32) Bernd Bufe, Paul A. S. Breslin, Christina Kuhn, Danielle R. Reed, Christopher D. Tharp, Jay P. Slack, Un-Kyung Kim, Dennis Drayna, and Wolfgang Meyerhof. The Molecular Basis of Individual Differences in Phenylthiocarbamide and Propylthiouracil Bitterness Perception. Curr Biol. 2005 February 22; 15(4): 322–327 PMID:15723792
- (33) Maik Behrens, Claudia Reichling, Claudia Batram, Anne Brockhoff, Wolfgang Meyerhof. Bitter Taste Receptors and Their Cells. International Symposium on Olfaction and Taste: Ann. N.Y. Acad. Sci. 1170: 111–115 (2009). PMID: 19686120
- (34) Xevi Biarnés, Alessandro Marchiori, Alejandro Giorgetti, Carmela Lanzara, Paolo Gasparini, Paolo Carloni, Stephan Born, Anne Brockhoff, Maik Behrens, Wolfgang Meyerhof. Insights into the Binding of Phenylthiocarbamide (PTC) Agonist to Its Target Human TAS2R38 Bitter Receptor. PLoS ONE 5(8): e12394. doi:10.1371/journal.pone.0012394, 2010 PMID: 20811630

- (35) U.K. Kim, P.A.S. Breslin, D. Reed, D. Drayna. Genetics of Human perception. *J Dent Res* 83(6):448-453, 2004 PMID: 15153450
- (36) Jun Tan, Ravinder Abrol, Bartosz Trzaskowski, William A. Goddard III. 3D Structure Prediction of TAS2R38 Bitter Receptors Bound to Agonists Phenylthiocarbamide (PTC) and 6-n-Propylthiouracil (PROP).. *J. Chem. Inf. Model.*, 2012, 52 (7), pp 1875–1885 PMID: 22656649
- (37) Laurence Miguët, Ziding Zhang, and Martin G. Grigorov. Computational Studies of Ligand-Receptor Interactions in Bitter Taste Receptors.. *Journal of Receptors and Signal Transduction*, 26:611–630, 2006 PMID: 17118801
- (38) <http://genome.ucsc.edu>
- (39) Wolfgang Meyerhof, Claudia Batram, Christina Kuhn, Anne Brockhoff, Elke Chudoba, Bernd Bufe, Giovanni Appendino and Maik Behrens. The molecular Receptive Ranges of Human TAS2R Bitter Taste Receptors. *Chem. Senses* 35: 157–170, 2010 PMID: 20022913
- (40) Tom P. Heath, Jan K. Melichar, David J. Nutt, Lucy F. Donaldson. Human Taste Thresholds are modulated by Serotonin and Noradrenaline. *The Journal of Neuroscience*, December 6, 2006, 26(49): 12664- 12671 PMID: 17151269
- (41) Chandrashekar J, Yarmolinsky D, von Buchholtz L, Oka Y, Sly W, Ryba NJ, Zuker CS. The taste of carbonation. *Science* 2009 Oct 16;326(5951):443-5. doi: 10.1126/science.1174601. PMID: 19833970
- (42) Sandell MA, Breslin PA. Variability in a taste-receptor gene determines whether we taste toxins in food. *Curr Biol.* 2006 Sep 19;16(18):R792-4.PMID:16979544
- (43) Wooding S, Gunn H, Ramos P, Thalmann S, Xing C, Meyerhof W. Genetics and bitter taste responses to goitrin, a plant toxin found in vegetables. *Chem Senses.* **2010** Oct;35(8):685-92. doi: 10.1093/chemse/bjq061. Epub **2010** Jun 14. PMID:20551074
- (44) Salmon TN, Blakeslee AF. Genetics of Sensory Thresholds: Variations within Single Individuals in Taste Sensitivity for PTC. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1935 Feb;21(2):78-83. PMID:16587942
- (45) Ann Eugen. 1947 Jun;13(4):211-22. Sensory thresholds for solutions of phenyl-thio-carbamide. *FALCONER DS.* PMID:20249863

- (46) Pons J. Taste sensitivity to phenylthiourea in Spaniards. Hum Biol. 1955 Sep;27(3):153-60. PMID:13262817
- (47) Freire-Maia A, Quelce-Salgado A. Taste sensitivity to P.T.C. in samples from three Brazilian populations. Ann Hum Genet. 1960 Apr;24:97-102. PMID:13824825
- (48) Leguebe A. Genetique et anthropologie de la sensibilité a la phenylthiocarbamide I Frequence du gene dans la population belge. Institut royal des Sciences naturelles de Belgique. 1960; 36:1–27
- (49) Enoch MA, Harris CR, Goldman D. Does a reduced sensitivity to bitter taste increase the risk of becoming nicotine addicted? Addict Behav. 2001 May-Jun;26(3):399-404. PMID:11436931
- (50) Snedecor SM, Pomerleau CS, Mehringer AM, Ninowski R, Pomerleau OF. Differences in smoking-related variables based on phenylthiocarbamide "taster" status. Addict Behav. 2006 Dec;31(12):2309-12. Epub **2006** Mar 31. PMID: 16580152
- (51) Cannon DS, Baker TB, Piper ME, Scholand MB, Lawrence DL, Drayna DT, McMahon WM, Villegas GM, Caton TC, Coon H, Leppert MF. Associations between phenylthiocarbamide gene polymorphisms and cigarette smoking. Nicotine Tob Res. 2005 Dec;7(6):853-8. PMID: 16298720
- (52) Goldstein GL, Daun H, Tepper BJ Adiposity in middle-aged women is associated with genetic taste blindness to 6-n-propylthiouracil. Obes Res. 2005 Jun;13(6):1017-23. PMID:15976144
- (53) Tepper BJ, Ullrich NV. Influence of genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil (PROP), dietary restraint and disinhibition on body mass index in middle-aged women. Physiol Behav. 2002 Mar;75(3):305-12. PMID: 11897256
- (54) Keller KL, Tepper BJ. Inherited taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil in diet and body weight in children. Obes Res. 2004 Jun;12(6):904-12. PMID: 15229328
- (55) Essick GK, Chopra A, Guest S, McGlone F. Lingual tactile acuity, taste perception, and the density and diameter of fungiform papillae in female subjects. Physiol Behav. 2003 Nov;80(2-3):289-302. PMID: 14637228
- (56) Mannella JA., Pepino MY, Reed DR. Genetic and environmental determinants of bitter perception and sweet preferences. Pediatrics. 2005 Feb;115(2):e216-22. PMID: 15687429

- (57) Pelchat, M. L. & Danowski, S. (1992). A possible genetic association between PROP-tasting and alcoholism. *Physiology & Behavior*, 51 , 1261-1266
- (58) Comparing Sensory Experiences Across Individuals: Recent Psychophysical Advances Illuminate Genetic Variation in Taste Perception. *Chem. Senses* (2000) 25 (4): 447-460. doi: 10.1093/chemse/25.4.447
- (59) Intrantuovo LR, Powers AS. The perceived bitterness of beer and 6-n-propylthiouracil (PROP) taste sensitivity. *Ann N Y Acad Sci*. 1998 Nov 30;855:813-5. PMID:9929691
- (60) Yung Sun Kang, Wan Kyoo Cho & Keun Sung Yurn Taste sensitivity to phenylthiocarbamide of Korean population. *Biodemography and Social Biology* Volume 14, Issue 1, 1967
- (61) N. C. Reid, P. W. Brunt, W. B. Bias, W. C. Maddrey, B. A. Alonso, and F. L. Iber Genetic characteristics and cirrhosis: a controlled study of 200 patients. *Br Med J*. 1968 May 25; 2(5603): 463–465. PMCID: PMC1991891
- (62) Smith SE. Taste thresholds in drug addicts and alcoholics. *British Journal of Addict Alcohol Other Drugs*. 1972; 67:317–321
- (63) Swinson RP. Phenylthiocarbamide taste sensitivity in alcoholism. *British Journal of Addict Alcohol Other Drugs*. 1973; 68:33–36.
- (64) Kranzler HR No association of PROP taster status and paternal history of alcohol dependence.- *Alcoholism, clinical and experimental research*, 1996 Nov 18 PMID: 8947330
- (65) DiCarlo, S.T. and Powers, A.S. (1998) Propylthiouracil tasting as a possible genetic association marker for two types of alcoholism. *Physiol. Behav.*, 64, 147–152
- (66) Joiner, Jr., T.E., & Perez, M. (2004). Phenylthiocarbamide (PTC) tasting and family history of depression, revisited: Low rates of depression in families of supertasters. *Psychiatry Research*, 126, 83-87
- (67) Pickering GJ, Simunkova K, DiBattista D. Intensity of taste and astringency sensations elicited by red wines is associated with sensitivity to PROP (6-n-propylthiouracil). *Food Qual Pref* 2004;15:147–54

- (68) Turnbull B., Matisoo-Smith E. Taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil predicts acceptance of bitter-tasting spinach in 3-6-y-old children. *Am J Clin Nutr.* 2002 Nov;76(5):1101-5. PMID: 12399285
- (69) Hall, M.J., Bartoshuk, L.M., Cain, W.S. and Steven, J.C. PTC taste blindness and the taste of caffeine. 1975 *Nature*, 253, 442–443 PMID: 1110790
- (70) Neely, G. and Borg, G. The perceived intensity of caffeine after- taste: tasters versus nontasters. 1999 *Chem. Senses*, 24, 19–21 PMID: 10192472
- (71) John E. Hayes, Margaret R. Wallace, Valerie S. Knopik, Deborah M. Herbstman, Linda M. Bartoshuk, and Valerie B. Duffy. Allelic Variation in TAS2R Bitter Receptor Genes Associates with Variation in Sensations from and Ingestive Behaviors toward Common Bitter Beverages in Adults. *Chem Senses*. 2011 March; 36(3): 311–319. PMCID: PMC3038275
- (72) Olson, J.M., Boehnke, M., Neiswanger, K., Roche, A.F. and Siervogel, R.M. (1989) Alternative genetic models for the inheritance of the phenylthiocarbamide taste deficiency. *Genet. Epidemiol.*, 6, 423–434. PMID: 2753352

Παράρτημα Ι

Ερωτηματολόγιο

- Συμπληρώστε το φύλο σας
 1. άρρεν
 2. θήλυ
- Συμπληρώστε την ηλικία σας: ____
- Συμπληρώστε το ύψος σας: ____
- Συμπληρώστε το βάρος σας: ____
- Καταγωγή μητέρας (σημειώστε μόνο το νομό της χώρας όπου βρίσκεται η τοποθεσία γέννησής της . Το πεδίο δεν είναι υποχρεωτικό)
- Καταγωγή πατέρα (σημειώστε μόνο το νομό της χώρας όπου βρίσκεται η τοποθεσία γέννησής του . Το πεδίο δεν είναι υποχρεωτικό)
- Πάσχετε από σακχαρώδη διαβήτη; NAI OXI
- Καπνίζετε;
 - α. όχι, ποτέ
 - β. όχι, έχω διακόψει
 - γ. ναι, περιστασιακά
 - δ. ναι, καθημερινά
- Την ημέρα της δοκιμασίας PTC:
 - α. Ήσασταν κρυολογημένος/η ; NAI OXI
 - β. ακολουθούσατε κάποια φαρμακευτική αγωγή; NAI OXI
- Την ημέρα δοκιμασίας PTC αισθανόσασταν τη γεύση και/ή την όσφρησή σας επηρεασμένη; NAI
OXI
- Πριν τη δοκιμασία PTC:
 - α. είχατε καπνίσει; NAI OXI
 - β. είχατε χρησιμοποιήσει στοματικό διάλυμα; NAI OXI
 - γ. είχατε μασήσει τσίκλα; NAI OXI
 - δ. είχατε κάνει έκπλυση του στόματος με νερό; NAI OXI

- Τι από τα παρακάτω εκφράζει αυτό που αισθανθήκατε δοκιμάζοντας την ταινία;

α. Τίποτα ιδιαίτερο
β. Πικρό
γ. Ξινό
δ. Αλμυρό
ε. Γλυκό

- Συμπληρώστε την ένταση του γευστικού αυτού αισθήματος:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Καθόλου / ανεπαίσθητο							εξαιρετικά έντονο	

- Πώς θα χαρακτηρίζατε τη γεύση που αισθανθήκατε;

α. αδιάφορη
β. ευχάριστη
γ. δυσάρεστη

- Να χαρακτηρίσετε το βαθμό αρεσκείας σας στα παρακάτω λαχανικά χαρακτηρίζοντας με 1 “δεν μ’ αρέσει καθόλου το/τα αποστρέφομαι” και 9 “μου αρέσει πάρα πολύ” (αν δεν έχετε δοκιμάσει κάποιο από αυτά, αφήστε το υποερώτημα για το συγκεκριμένο λαχανικό κενό):

α. Ωμό σπανάκι σε σαλάτα

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

β. Λαχανάκια Βρυξελλών

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

γ. Μπρόκολο

1	2	3	4	5	6	7	8	9
---	---	---	---	---	---	---	---	---

- Τί από τα παρακάτω εκφράζει αυτό που αισθανθήκατε δοκιμάζοντας το ποτό που σας δόθηκε να δοκιμάσετε;

α. Τίποτα ιδιαίτερο
β. Πικρό
γ. Ξινό
δ. Αλμυρό
ε. Γλυκό

- Συμπληρώστε την ένταση του γευστικού αυτού αισθήματος:

1	2	3	4	5	6	7	8	9
Καθόλου / ανεπαίσθητο							εξαιρετικά έντονο	

- Αξιολογήστε με βαθμό αρεσκείας πόσο σας ευχαρίστησε το ποτό, χαρακτηρίζοντας με 1 “δεν μ’ αρέσει καθόλου / το αποστρέφομαι” και 9 “μου αρέσει πάρα πολύ”

1 2 3 4 5 6 7 8 9

Παράρτημα II

Αλληλουχία γονιδίου *TAS2R38*

CCTTTCTGCACTGGGTGGCAACCAGGTCTTTAGATTAGCCAACTAGAGAA
GAGAAGTAGAATAGCCAATTAGAGAAGTGACATCATGTTGACTCTAACTC
GCATCCGCACTGTGTCCTATGAAGTCAGGAGTACATTTCTGTTCAATTTCA
GTCCTGGAGTTTGCAGTGGGGTTTCTGACCAATGCCTTCGTTTTCTTGGT
GAATTTTTGGGATGTAGTGAAGAGGCAGGCACTGAGCAACAGTGATTGTG
TGCTGCTGTGTCTCAGCATCAGCCGGCTTTTCCTGCATGGACTGCTGTTCT
CTGAGTGCTATCCAGCTTACCCACTTCCAGAAGTTGAGTGAACCACTGAA
CCACAGCTACCAAGCCATCATCATGCTATGGATGATTGCAAACCAAGCCA
ACCTCTGGCTTGCTGCCTGCCTCAGCCTGCTTTACTGCTCCAAGCTCATC
CGTTTTCTCTCACACCTTCCTGATCTGCTTGGCAAGCTGGGTCTCCAGGAA
GATCTCCCAGATGCTCCTGGGTATTATTCTTTGCTCCTGCATCTGCACTG
TCCTCTGTGTTTGGTGCTTTTTTAGCAGACCTCACTTCACAGTCACAACT
GTGCTATTTCATGAATAACAATACAAGGCTCAACTGGCAGATTAAAGATCT
CAATTTATTTTATTCTTTCTCTTCTGCTATCTGTGGTCTGTGCCTCCTT
TCCTATTGTTTCTGGTTTCTTCTGGGATGCTGACTGTCTCCCTGGGAAGG
CACATGAGGACAATGAAGGTCTATACCAGAACTCTCGTGACCCCAGCCT
GGAGGCCACATTAAAGCCCTCAAGTCTCTTGTCTCCTTTTTCTGCTTCT
TTGTGATATCATCCTGTGCTGCCTTCATCTCTGTGCCCCTACTGATTCTG
TGCGCGACAAAAATAGGGGTGATGGTTTGTGTTGGGATAATGGCAGCTTG
TCCCTCTGGGCATGCAGCCATCCTGATCTCAGGCAATGCCAAGTTGAGGA
GAGCTGTGATGACCATTCTGCTCTGGGCTCAGAGCAGCCTGAAGGTAAGA
GCCGACCACAAGGCAGATTCCCGGACACTGTGCTGAGAATGGACATGAAA
TGAGCTCTTCATTAATACGCCTGTGAGTCTTCATAAATATGCC