

26. Gennaio

Ma che ci fanno le papille gustative nel cuore e nei testicoli?

*Non ho gusti difficili.
Ho disgusti facili.*



Tutto è iniziato nel 1996 quando tre anatomici dell' *Università di Würzburg, Germania*, **Höfer D, Püschel B, Drenckhahn D** . pubblicavano su PNAS il report :

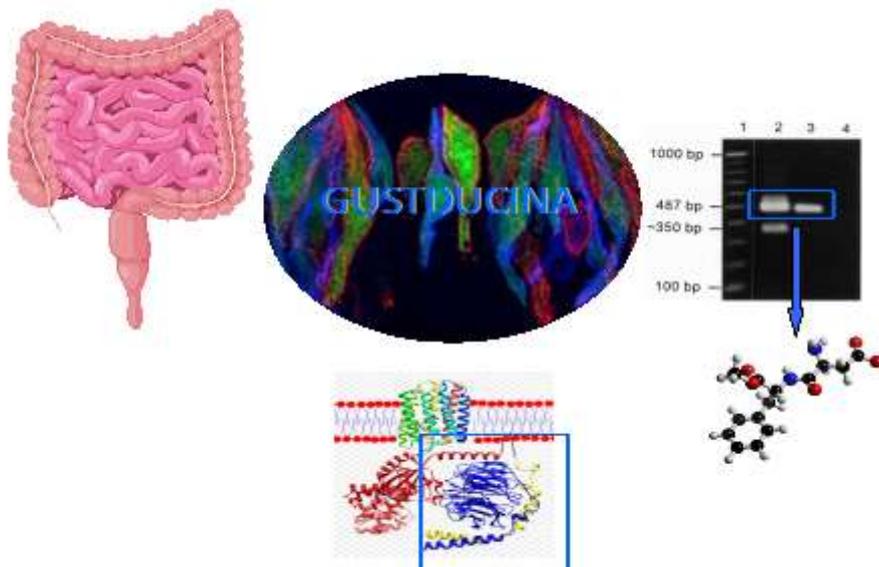
Höfer D et al

Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin.

Proc Natl Acad Sci U S A. 1996 Jun 25;93(13):6631-4.

Che dimostrava la presenza della *subunità alfa del complesso trimerico della proteina G specifico* per le cellule recettoriali del gusto della lingua, ***l'alfa-gustducina***, anche nello stomaco e in molteplici segmenti dell' apparato digerente a livello dell'epitelio intestinale assorbente .

La ***gustducina*** è una proteina eterotrimerica composta dai prodotti di GNAT3 (subunità α), GNB1 (subunità β) e GNG13 (subunità γ) , svolge un ruolo importante nella trasduzione degli stimoli amari, dolci e umami. Una caratteristica interessante della ***gustducina*** è la sua somiglianza con la ***trasducina*** . Queste due proteine G hanno dimostrato di essere strutturalmente e funzionalmente simili, portando i ricercatori a credere che il senso del gusto si sia evoluto in modo simile al senso della vista .



McLaughlin SK et al. *Gustducin and transducin: a tale of two G proteins*. Ciba Found Symp. 1993;179:186-96; discussion 196-200.

Studi successivi hanno rivelato che i recettori del gusto **dolce, umami e amaro** sono tutti presenti nel tratto gastrointestinale non solo dei roditori ma soprattutto nell'uomo.

Negli anni successivi, i recettori del gusto sono stati rilevati in organi e tessuti più lontani: nei **testicoli** ma anche nel **cuore**, nel **cervello**, nella **vescica**, nei **polmoni** e nel **grasso corporeo**.
attraverso la segnalazione GPCR

Da un punto di vista evolutivo, sarebbe utile che gli animali sviluppassero **sensori** nel momento in cui ingeriscono il cibo.



Jonathan Kirk della *Loyola University di Chicago* ha ipotizzato che i sensori servono non solo per evitare di mangiare qualcosa di velenoso, ma anche per aiutare i loro corpi a contenere l'assunzione dei nutrienti a loro disposizione per evitare un potenziale caos alimentare dovuto alla disponibilità e imporre un'autoregolazione nell'ingestione.

Chiamarli recettori del gusto potrebbe però oscurare il quadro più ampio e vanno interpretati come sensori dei nutrienti.

Kyriazis afferma che il loro ruolo principale è valutare quanta energia è disponibile all'esterno della cellula e aiutare a mantenere il giusto ambiente metabolico. Lo fanno, in molti casi, stimolando il rilascio di calcio quando rilevano una sostanza nutritiva. Ciò aiuta a innescare una risposta cellulare che invia un messaggio diverso a seconda di dove si trova il recettore.

Nell'intestino, questo messaggio altera il comportamento delle cellule che assorbono i nutrienti dal cibo, rendendole più efficienti, dice Kirk, mentre il suo team ha dimostrato che i recettori dei nutrienti dolci e umami nel cuore fanno battere più forte il cuore in presenza di un aumento di nutrienti.

La lingua può distinguere cinque gusti diversi attraverso i recettori del gusto, che sono recettori accoppiati alle **proteine G (GPCR)**. Esistono due classi di recettori del gusto, **le famiglie TAS1 (T1) e TAS2 (T2)**, e il **dimero T1R1-T1R3 rileva il gusto umami e T1R2-T1R3 rileva il gusto dolce**.

Il **team di Kyriazis** Utilizzando una varietà di tecnologie e stati patologici, ha dimostrato che **T1R1, T1R2 e T1R3** sono espressi nel cuore.

Più specificamente, la spettrometria ha mostrato la presenza di **T1R1, T1R3 e T1R2**.

Il sequenziamento dell'RNA di pazienti umani che hanno ricevuto un dispositivo di assistenza ventricolare sinistra e di quelli che non hanno rivelato anche la presenza di **T1R1 e T1R3**.

L'espressione di queste proteine è stata confermata anche mediante **Western blot**.

Le proteine **T1R2 e T1R3** sono localizzate nella membrana plasmatica dei cardiomiociti mediante immunofluorescenza (colocalizzata con Na/K ATPasi) e arricchimento con PM.

Quando sono stati confrontati i livelli di proteine dei recettori del gusto nella **cardiomiopatia dilatativa (DCM)** rispetto al tessuto cardiaco del donatore, è stato rilevato che **T1R2 era sovraespresso** nella **DCM**, dimostrando che i recettori del gusto possono essere importanti nel rilevamento dei nutrienti nella malattia.

Inoltre, quando i miociti ventricolari di ratto neonatale venivano trattati con agonisti del dolce e dell'umami (aspartame per il recettore del gusto dolce e glutammato monosodico per il recettore dell'umami), presentavano un aumento dei transitori del calcio, come dimostrato da un aumento del picco del calcio.

Anche i cardiomiociti trattati con **aspartame** hanno mostrato una diminuzione del tempo di rilassamento.

Una plausibile ipotesi è che nel cuore, i recettori del dolce e dell'umami inducano **un'inotropia positiva** in seguito a un cambiamento nell'ambiente nutritivo.



Il team del *Laboratorio di Biologia dello Sviluppo, Ospedale Xinhua, Scuola di Medicina, Università Jiao Tong di Shanghai* ha dimostrato la presenza di questi sensori anche a livello testicolare

Li F, Zhou M.

Depletion of bitter taste transduction leads to massive spermatid loss in transgenic mice.

Mol Hum Reprod. 2012 Jun;18(6):289-97.

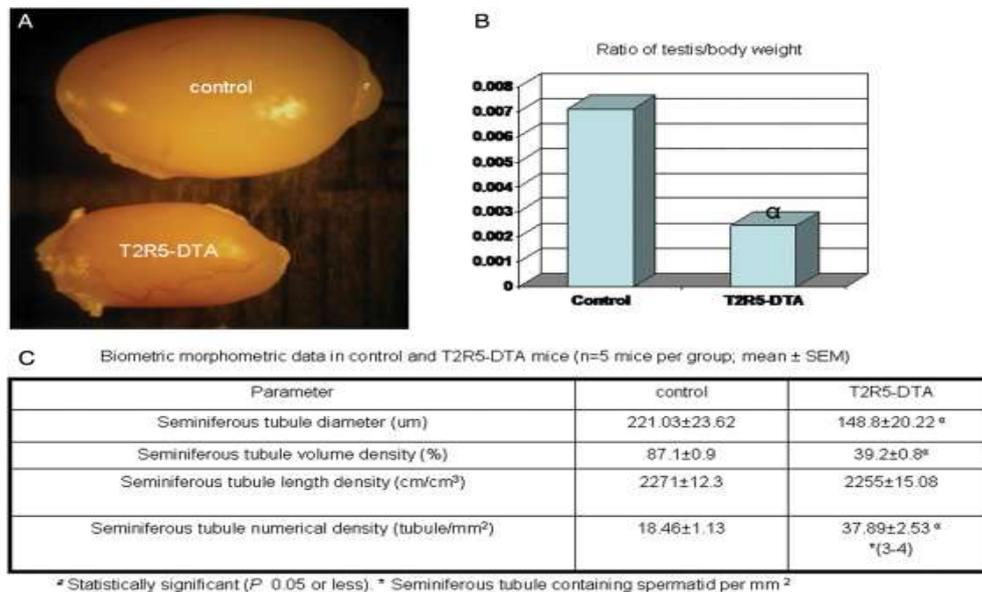
Ha generato un topo transgenico reporter con proteina fluorescente verde e recettore del gusto di tipo 2 membro 5 (T2R5)-Cre per studiare la distribuzione tissutale di T2R5.

I risultati hanno mostrato che l'espressione del gene Cre in questi topi era fedele all'espressione di T2R5 nel tessuto del gusto. Ancora più sorprendente, l'immunocolorazione e la colorazione X-gal hanno rivelato l'espressione di T2R5 nel testicolo.

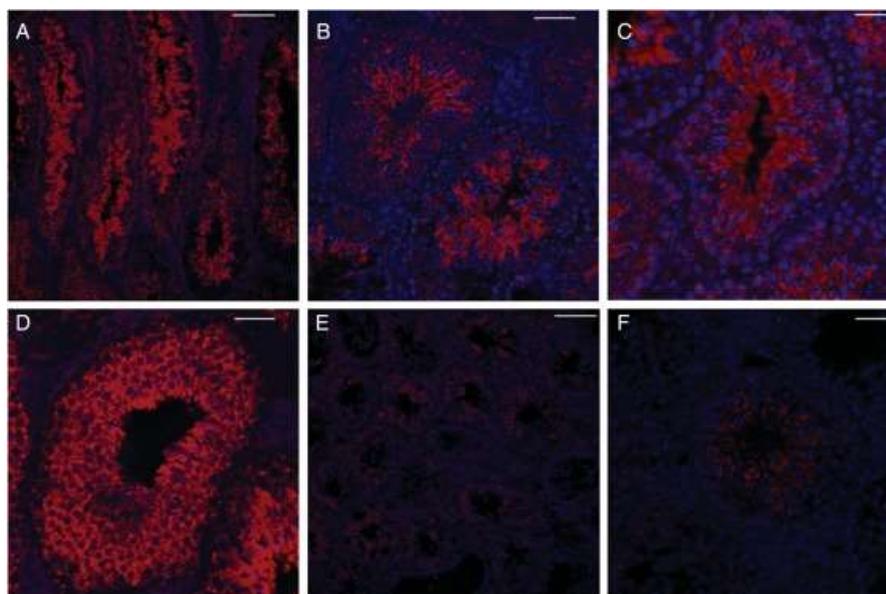
L'ablazione delle cellule T2R5+ ha portato ad un testicolo più piccolo e ha rimosso la fase spermatidica dalla maggior parte dei tubuli seminiferi.

L'intera cascata di trasduzione del gusto (α -gustducina, Ggamma13, fosfolipasi C β 2) è stata rilevata nella spermatogenesi, mentre il potenziale transitorio del recettore, sottofamiglia dei canali cationici M membro 5 (Trpm5), è stato osservato solo nella successiva fase spermatidica.

Complessivamente i risultati indicano che la cascata di trasduzione del gusto potrebbe essere coinvolta nella spermatogenesi.



Per confermare l'espressione di T2R5 nel testicolo, abbiamo incrociato topi transgenici T2R5-GFP/Cre con topi transgenici R26:lacZbpA flox DTA. Questi topi maschi transgenici doppi sono sterili. Dopo la dissezione, si è osservato che i loro testicoli erano più piccoli di quelli dei topi di controllo (A). Il rapporto testicoli:peso corporeo differiva significativamente da quello dei controlli ($n = 5$, $0,0071 \pm 0,0003$, $>0,0024 \pm 0,0007$) (B). Rispetto ai topi di controllo (topi transgenici R26:lacZbpA flox DTA). Il diametro dei tubuli seminiferi era più piccolo e c'erano più tubuli seminiferi. Le densità di lunghezza dei tubuli seminiferi erano simili. Abbiamo osservato un minor numero di tubuli contenenti spermatidi (3–4/37,89) (C).



Espressione di α -Gustducina nei testicoli. L'analisi confocale ha mostrato l'espressione di α -gustducina nella spermatogenesi, nelle fasi spermatogoniale, spermatocitaria e spermatidica (A–D) nei topi di controllo (topi transgenici R26:lacZbpA flox DTA). L'espressione di α -Gustducina non è stata osservata nei tessuti interstiziali. L'espressione di DTA nelle cellule T2R5+ ha asportato la fase spermatidica dalla maggior parte dei tubuli seminiferi (E). In alcuni tubuli abbiamo ancora osservato α -gustducina + spermatidi (F). (A ed E) Basso ingrandimento. (B–D e F) Alto ingrandimento. Barre della scala: (A ed E) 80 µm; (B) 30 µm; (C, D e F) 50 µm.

[Per i dettagli vai al lavoro originale](#)

Anche se non esiste alcuna prova diretta del loro ruolo negli esseri umani, esiste una correlazione significativa tra l'infertilità maschile umana e alcune alterazioni nei geni dei recettori del gusto, suggerendo che ciò potrebbe contribuire a problemi di fertilità.

È possibile che i malfunzionamenti dei sensori nutrizionali abbiano un ruolo anche in altre condizioni mediche.

Nell'intestino, ad esempio, sono coinvolti nella regolazione *dell'assorbimento dei nutrienti* e nel *rilascio di molecole come ormoni e neurotrasmettitori* che aiutano a mantenere gli organi in condizioni fisiche ottimali.



I ricercatori del **Hunter Medical Research Institute**, (Australia)

Ritengono che I recettori del gusto siano coinvolti nei meccanismi che regolano l'obesità attraverso una modulazione dell'assunzione alimentare e dei processi metabolici

Turner A et al.

Genetic Variation in the Bitter Receptors Responsible for Epicatechin Detection Are Associated with BMI in an Elderly Cohort.

Nutrients. 2021 Feb 9;13(2):571

Dimostrando che La famiglia di recettori del gusto 2 (T2R) rileva i composti amari. I recettori T2R4 e T2R5 rilevano la (-)-epicatechina (epicatechina), un polifenolo antiossidante, che può avere effetti protettivi contro l'obesità.

Quando il team di Kyriazis ha eliminato geneticamente i recettori dei nutrienti sensibili al dolce dal muscolo scheletrico dei topi, hanno scoperto qualcosa di strano. Normalmente, questi recettori aiutano gli animali a muoversi o a mantenere la postura. Quando questi venivano eliminati nei topi, si verificava un aumento della massa muscolare e dell'attività mitocondriale.

Serrano J et al

The TAS1R2 sweet taste receptor regulates skeletal muscle mass and fitness.

Res Sq [Preprint]. 2023 Feb 9:rs.3.rs-2475555..

I topi di Kyriazis, possono correre più velocemente, hanno muscoli più sani e possono mantenerli più sani durante l'invecchiamento

Questi effetti di rafforzamento muscolare sono simili a quelli che si vedono accadere dopo un digiuno prolungato e una restrizione calorica, , probabilmente perché in entrambi i casi la cellula rileva molto meno glucosio del normale.

Presumibilmente la carenza di una fonte di energia vitale spinge le cellule muscolari a perfezionarsi, scomponendo e rinnovando le strutture interne in modo che funzionino in modo più efficiente.

Forse un giorno saremo in grado di attenuare i nostri recettori dolci utilizzando farmaci per mantenere i muscoli forti senza bisogno di digiuno.

Viatico: Quando digiunate, non assumete aria malinconica come gli ipocriti, che si sfigurano la faccia per far vedere agli uomini che digiunano. In verità vi dico: hanno già ricevuto la loro ricompensa. Tu invece, quando digiuni, profumati la testa e lavati il volto, perché la gente non veda che tu digiuni, ma solo tuo Padre che è nel segreto; e il Padre tuo, che vede nel segreto, ti ricompenserà. (Gesù di Nazareth, Vangelo secondo Matteo)

Papa Francesco e i “pericoli perversi” dell’intelligenza artificiale



Papa Francesco, riconoscendo di essere stato vittima di una foto deepfake, ha messo in guardia mercoledì dai pericoli "perversi" dell'intelligenza artificiale, rinnovando l'appello per una sua regolamentazione a livello mondiale per sfruttarla per il bene comune. Francesco ha parlato delle sue paure e speranze nei confronti dell'intelligenza artificiale (AI) nel suo messaggio per la Giornata mondiale delle comunicazioni sociali della Chiesa cattolica romana, che sarà celebrata in tutto il mondo il 12 maggio. Mentre esortava le persone a "mettere temporaneamente da parte le previsioni catastrofiche e i loro effetti paralizzanti" su cose nuove, il suo messaggio di tre pagine era per lo più terribile, avvertendo di "inquinamento cognitivo" che può distorcere la realtà, promuovere false narrazioni e imprigionare le persone in camere di risonanza ideologiche. Ha detto Francesco: *"Basta pensare all'annoso problema della disinformazione sotto forma di fake news, di cui oggi si può avvalere 'deepfakes', cioè la creazione e diffusione di immagini che appaiono perfettamente verosimili ma false: di questo sono stato oggetto anche io*". Apparentemente si riferiva a una sua immagine falsa diventata virale sui social media l'anno scorso. Lo raffigurava mentre indossava un piumino bianco lungo fino alle caviglie pubblicato da qualcuno che utilizzava un programma di generazione di immagini. Francesco ha parlato anche di falsi *«messaggi audio che usano la voce di una persona per dire cose che quella persona non ha mai detto*». Proprio Lunedì, il procuratore generale dello stato americano del New Hampshire ha dichiarato che il suo ufficio ha aperto un'indagine sulle origini delle false definite come "robotizzate" che simulavano la voce del presidente Joe Biden e incoraggiavano gli elettori a non votare alle primarie presidenziali di martedì. *«La tecnologia di simulazione che sta dietro a questi programmi può essere utile in alcuni campi specifici, ma diventa perversa quando distorce il nostro rapporto con gli altri e con la realtà»*, ha scritto il papa. Ha rinnovato la richiesta avanzata il mese scorso per un **Trattato internazionale giuridicamente vincolante** per regolamentare l'intelligenza artificiale, affermando che non deve essere consentito agli algoritmi di sostituire i valori umani e mettendo in guardia contro una "dittatura tecnologica" che minaccia l'esistenza umana. Nel messaggio di mercoledì ha parlato delle *"patologie associate"* all'intelligenza artificiale, tra cui una diminuzione del pluralismo e una proliferazione del *"pensiero di gruppo"*, in cui le posizioni di consenso vengono prese senza considerare le critiche o le alternative esterne. Francesco ha parlato anche del pericolo dell'intelligenza artificiale *nei media*, in particolare nei resoconti di guerra, che secondo lui potrebbero essere oggetto di *una guerra parallela* condotta attraverso campagne di disinformazione ribadendo che l'intelligenza artificiale deve sostenere e non eliminare il ruolo del giornalismo sul campo.