

Fundação Faculdade Federal de Ciências Médicas de Porto Alegre

BASES GENÉTICAS DO GOSTO AZEDO

*Cristiane Vidal dos Santos, Cristine Medeiros, Luciana Albrecht Gazzo, Máina
Hemann Strack, Mariana da Silva Bauer*

Monitora Orientadora Andressa Michels

Porto Alegre

28 de novembro de 2005

SENTIDO DO GOSTO

O Sistema Nervoso Central recebe a informação sensitiva, que é captada do meio exterior e lhe é transmitida por vias nervosas. Esta informação sensitiva é captada e trabalhada pelo Sistema Periférico dos órgãos dos sentidos especiais que possuem receptores sensitivos (células receptoras). Os receptores gustativos podem responder a diferentes moléculas sápidas. O gosto ou paladar é o sistema sensitivo dirigido primariamente para a avaliação da qualidade dos alimentos a serem ingeridos. É ajudado nessa tarefa pelos sentidos do olfato e visão, no entanto, a seleção e reconhecimento final encontram-se em processos quimiorreceptores na cavidade oral.

O sistema gustativo periférico durante a ingestão, deve distinguir entre os componentes que são nutritivos e benéficos daqueles que podem ser potencialmente tóxicos. Íons, açúcares e polissacarídeos, aminoácidos e peptídeos, toxinas e xenobióticos estão sujeitos a uma quimiorrecepção nutricional seguida de um comportamento adaptativo. As **células receptoras gustativas** (TRCs) têm de ser capazes de detectar uma grande variedade de substâncias químicas, reconhecendo estes sinais químicos e traduzindo essa informação para a linguagem celular.

ANATOMOFISIOLOGIA DO SISTEMA GUSTATIVO PERIFÉRICO

- **Localização das células gustativas**

Os botões gustativos são compostos por células gustativas e formam os órgãos periféricos; estão normalmente associados ao epitélio da língua, mas encontram-se também no palato e orofaringe. A molécula marcadora gusteducina, uma proteína G específica para o gosto, mostrou adicionais células gustativas na mucosa nasal e estômago. Nos seres humanos, cerca de 2/3 dos botões gustativos estão localizados na língua em 3 estruturas especializadas, as papilas fungiformes, foliadas e circunvaladas.

- **Células gustativas**

As **células receptoras gustativas** são altamente polarizadas. Na sua parte apical possuem microvilosidades onde se encontram proteínas receptoras gustativas, que funcionam como antenas na detecção do estímulo gustativo e sua posterior transdução. O tipo de proteína receptora em cada microvilosidade determina o tipo de sensação que será percebido. Esta abundância de proteínas receptoras induz: canais iônicos, enzimas, canais dependentes de ligandos – GPCRs (receptores acoplados a Proteína G). A região basolateral destas células é especializada na transmissão sináptica. As proteínas receptoras gustativas, presentes nas microvilosidades, provocam cascatas de transdução que ativam as sinapses na região basolateral da célula e causam assim a excitação das fibras nervosas. Estas carregam o sinal ao cérebro, onde a central do gosto começa a processar a informação recebida. Existem quatro tipos de células que fazem parte do botão gustativo. Os tipos I, II, III são consideradas **células receptoras gustativas** (TRCs). Os tipo IV são consideradas células de sustentação e não contactam diretamente com estímulos gustativos, elas envolvem as células receptoras, exceto nos seus ápices.

- **Substituição das células nos botões gustativos**

As células receptoras gustativas e as células basais são estágios diferentes de maturação dos receptores, visto que estes são continuamente perdidos e substituídos: cada célula tem uma semi-vida de aproximadamente 10 dias. Em seguida, é substituída por diferenciação de células basais, que migram do epitélio circundante para a parte basal do botão gustativo, o que implica em uma terminação nervosa ter de se destacar de uma célula envelhecida e encontrar uma célula em diferenciação para ligar-se a ela.

• Botões gustativos

Os Botões gustativos são pequenos corpos neurosensíveis no epitélio das papilas. Os adultos têm 3.000 a 10.000 e as crianças um pouco mais, sendo que por volta dos 45 anos, muitos botões gustativos degeneram tornando progressivamente menos crítica a sensação do gosto. O botão gustativo compreende 50-100 células individuais agrupadas numa estrutura esférica (20- 40µm diâmetro). A base de cada botão é penetrada por um fascículo de fibras nervosas que se ramificam em torno de algumas das células. As células dos botões gustativos são, na maioria das vezes, generalistas, pois as respostas às qualidades do gosto são distribuídas aleatoriamente e independentemente, variando na intensidade através de células. Desta forma, os botões gustativos que apresentam maior sensibilidade à determinado sabor é porque possuem maior número de células com receptores em suas microvilosidades para este sabor. Deste modo, as fibras nervosas podem ser especialistas para determinado sabor, entretanto, na maior parte das vezes elas são generalistas, carregando respostas a mais de um gosto qualitativamente.

ESTÍMULO GUSTATIVO E ATIVAÇÃO DAS CÉLULAS RECEPTORAS GUSTATIVAS

O potencial de ação pode ser um estímulo eficaz para a liberação do neurotransmissor pela ativação do limiar da corrente de Ca^{2+} . Correntes de Na^{+} e Ca^{2+} contribuem para a fase de despolarização (a membrana das células receptoras gustativas, tal como a maior parte das células receptoras sensoriais, é carregada negativamente no seu interior em relação ao exterior; a aplicação de um estímulo gustativo causa a perda parcial desse potencial negativo. Essa variação do potencial elétrico da célula receptora gustativa é o potencial do receptor para a gustação), enquanto que as correntes de K^{+} contribuem para a fase de repolarização e fase pós-hiperpolarização. A consequência final do potencial de ação é a liberação de um neurotransmissor numa fibra nervosa aferente. Os neurotransmissores para além da função de estimulação da fibra nervosa aferente, também têm funções neuromoduladoras no interior do botão gustativo.

A noradrenalina e a acetilcolina parecem ser secretadas por fibras nervosas e modulam as respostas do gosto celular. Acredita-se que a serotonina possua atividade como um agente parácrino entre células receptoras gustativas, pois secretada em uma célula modularia a resposta de uma célula vizinha, sendo que este agente mediará o processo de sinal local dentro de um botão gustativo. Deste modo, por liberar hormônios envolvidos com a sensação de prazer, a alimentação pode gerar uma emoção diferente em cada pessoa e, desta forma, influenciar o comportamento psicológico e mesmo a própria ingestão, com suas preferências e restrições.

MECANISMOS DE TRANSDUÇÃO GUSTATIVA

Para análise prática da gustação, as capacidades dos receptores foram sintetizadas nas chamadas sensações primárias da gustação: azedo, salgado, doce e amargo. Consideram-se os sabores: doce e salgado, como sabores nutritivos, pois refletem a identificação de potenciais nutrientes, enquanto que os sabores amargo e ácido são considerados sabores aversivos e refletem a rejeição para componentes tóxicos. Os sabores doce e amargo utilizam o sistema de segundos mensageiros na sua transdução enquanto que a transdução dos sabores salgado e ácido provém da interação direta do estímulo com canais iônicos. Os botões gustativos transmitem as sensações primárias da gustação em áreas especiais. Assim as sensações de doce e salgado estão localizadas, principalmente, na ponta da língua, a sensação de azedo, nas porções laterais da língua, e a sensação de amargo, sobre a região posterior da língua e do palato mole. Esta visão é muito simplificada visto que a sensibilidade gustativa está distribuída por toda a cavidade oral, no entanto verifica-se que algumas áreas são especializadas para um determinado sabor.

• Gosto azedo (ácido)

O gosto azedo é aceitável ou interessante quando suave, desse modo ajudando ao reconhecimento do alimento complexo, mas torna-se cada vez mais desagradável quando aumentado. Serve para detectar frutas verdes e alimentos estragados, com pH muito baixo (o que pode ser benéfico para muitos animais, inclusive o homem, mas que, não necessariamente se aplica a todos) e evita os danos do tecido por ácidos e por problemas do regulamento sistêmico de ácido-base. Na maioria das frutas, o ácido cítrico e o ácido málico são os responsáveis por quase toda a acidez, sendo o estímulo primário responsável pelo gosto ácido o próton H^+ .

Pelo fato dos prótons afetarem virtualmente todas as classes de canais iônicos e possuírem uma permeabilidade significativa através das "junções oclusivas" no epitélio lingual, eles têm a capacidade de afetar uma variedade de alvos celulares.

Há vários mecanismos de transdução gustativa, envolvendo receptores de membrana, ligação do nucleotídeo guanina, proteínas (proteína G), segundos mensageiros e canais de íons, mas genes codificadores de receptores do gosto ainda não foram identificados. Entretanto, segundo o estudo 'Receptor that leaves a sour taste in the mouth' foi identificado um DNA complementar que codifica um receptor para o sabor azedo.

TRANSMISSÃO DOS SINAIS GUSTATIVOS ATÉ AO SNC

Os nervos vago, glossofaríngeo e facial, que inervam os botões gustativos, enviam seus impulsos ao trato solitário, no tronco cerebral. O núcleo do trato solitário é o principal núcleo sensitivo visceral do tronco cerebral. A partir do trato solitário os sinais gustativos podem ser transmitidos diretamente para os núcleos salivatórios inferior e superior, que por sua vez, transmitem os sinais para as glândulas salivares, a fim de ajudar o controle da salivação durante a ingestão do alimento.

PERCEÇÃO DO SABOR

Os homens percebem 5 sabores bem caracterizados: doce, azedo, amargo, salgado, e umami, um sabor exemplificado pelo aminoácido glutamato. Enquanto fisiologistas sensoriais e biólogos moleculares têm elucidado muito sobre as 5 modalidades de sabor, pouco é conhecido sobre a variação na percepção desses sabores, e ainda menos é conhecido sobre a hereditariedade dessa variação. Entretanto, muitas observações sugestivas têm sido feitas para todas as classes de sabor.

O sabor é a primeira dimensão pela qual a criança determina a aceitação dos alimentos. Entretanto, as crianças não são meramente miniaturas de adultos porque o sistema sensorial amadurece após o nascimento e ele responde a certos gostos marcadamente diferente dos adultos. Entre essas diferenças está a alta preferência pelos alimentos com gostos doces e a grande rejeição por alimentos com gostos amargos. Diferentemente dos adultos, as preferências dos bebês são menos restringidas pelas experiências e fatores cognitivos, e seus sabores preferidos determinam a ingestão. Enquanto as crianças respondem às qualidades sensoriais dos alimentos, as mães têm crenças e experiências alimentares que influenciam seus comportamentos. Essas crenças e experiências também afetam a interação mãe e filho. Desta forma, os pais e suas crianças vivem em diferentes mundos sensoriais não somente por causa da idade, mas em alguns casos, por causa da genética.

A predisposição genética interage com aspectos do meio ambiente da alimentação para a produção de preferências alimentares fenotípicas. Predisposição induz o "não aprendido", reações reflexas aos sabores básicos: a preferência por sabores doces e salgados, e a rejeição aos sabores azedo (ácido) e amargo. A predisposição genética é manifestada nas preferências alimentares que dependem da adoção de dietas saudáveis no meio ambiente da alimentação, incluindo a disponibilidade de alimentos e a sensação da criança nas práticas dos adultos.

HEIGHTENED SOUR PREFERENCES DURING CHILDHOOD

Djin Gie Liem And Julie A. Mennella

O estudo investigou se os níveis de acidez preferidos em uma matriz de comida e a habilidade para distinguir diferenças na intensidade de azedo diferiu entre crianças entre 5 e 9 anos e suas mães, utilizando um procedimento de eliminação por grau embutido no contexto de um jogo. As mães também preencheram uma variedade de questionários e às crianças foram perguntadas várias questões para avaliar o seu temperamento, preferências alimentares e hábitos relacionados à preferência ao sabor azedo. Os resultados indicaram que, embora todas as mães e quase todas as crianças, exceto duas (92%), foram capazes de classificar gelatinas com maior e menor sabor azedo, mais de um terço (35%) das crianças, mas praticamente nenhum dos adultos, preferiu altos níveis de sabor azedo (0.25 M ácido cítrico) na gelatina. Aquelas crianças que preferiram o extremo sabor azedo foram significativamente menos neofóbicas em relação à comida e tenderam a experimentar uma grande variedade de frutas quando comparadas com as crianças remanescentes. Além disso, as crianças preferiram sabores azedos generalizados para outras comidas, como referido por ambos, crianças e mães. Estas descobertas são as primeiras evidências experimentais que demonstram que a preferência pelo sabor azedo é aumentada durante a infância.

Três hipóteses, não mutuamente exclusivas, podem apontar para as diferenças na preferência ao sabor azedo entre crianças e entre crianças e adultos. Primeiro, talvez as crianças que preferiram o sabor extremamente azedo não pudessem distinguir entre as diferenças das gelatinas azedas quando comparadas com outras crianças e adultos (Oram *et al.*, 2001). Entretanto, isto parece altamente improvável por inúmeras razões, apesar de pesquisas suplementares serem necessárias para determinar se os dois grupos de crianças percebem o sabor azedo diferentemente (Enns *et al.*, 1979; James *et al.*, 1997).

Uma segunda hipótese, e uma que é popular no campo do marketing, é que a preferência das crianças pelo sabor azedo é secundária às suas preferências generalizadas por aventura e emoção (Frauenfelder, 1999; Urbick, 2000). Entretanto, é desconhecido se existem bases científicas para tal afirmação e se as crianças que têm aumentada preferência pelo sabor azedo generalizam essa preferência para outros sentidos, como a visão e audição, ou outros sabores. Entretanto, pesquisas anteriores revelaram que a preferência pelo sabor extremamente azedo nas crianças não foi relacionada à aumentada preferência por doce (Liem and Mennella, 2002). As crianças que preferiram sabores extremamente azedos não diferiram significativamente de outras crianças na variedade das dimensões de temperamento, tais como timidez, emocionalidade ou sociabilidade. O que parece ser significativo é que, como os adultos (Frank and van der Klauw, 1994), as crianças que preferiram sabores extremamente azedos foram menos neofóbicas em relação à alimentação. Talvez indivíduos que são menos neofóbicos em relação à alimentação são mais propensos a experimentar alimentos extremamente azedos e, depois de repetir a exposição, desenvolverem preferências por tais sabores (Birch and Marlin, 1982; Birch *et al.*, 1998; Pliner and Stallberg-White, 2000). Esta hipótese está de acordo com pesquisas anteriores em adultos (Moskowitz *et al.*, 1975) e crianças (Liem and Mennella, 2002; Mennella and Beauchamp, 2002) que revelaram que a exposição repetida à sabores azedos pode levar à posterior preferência. Deve ser observado, entretanto, que os métodos utilizados para avaliar a preferência pelas gelatinas (i.e. rank-by-elimination procedures) são limitados porque os determinados níveis de preferência são relativos a outros estímulos presentes. Por outro lado, nós enfatizamos que as crianças do grupo High-Sour (preferência por maiores concentrações de ácido cítrico) também relataram que elas preferiam uma variedade de outros itens alimentares com sabor azedo, sugerindo assim, que estas crianças preferiam muitíssimo o sabor azedo. Se a aumentada preferência pelo sabor azedo diminuiu com a idade é desconhecido.

Uma terceira, e não mutuamente exclusiva hipótese é que existem mudanças ontogenéticas na percepção do sabor, independente da experiência, que forma a base da acentuada preferência ao sabor azedo em algumas crianças. A sensibilidade aos sabores salgado e doce fornecem, talvez, o exemplo claro de uma mudança no desenvolvimento

para o estímulo do sabor que ocorre após o nascimento (Desor *et al.*, 1975; Beauchamp and Cowart, 1987; Mennella, 1999). Embora recém-nascidos humanos sejam indiferentes ao sabor salgado, a preferência pelo salgado emerge mais ou menos entre os 4 e 6 meses de idade, permanecendo acentuada do começo ao fim da infância e da adolescência, e então decresce à níveis parecidos que os adultos durante o fim da adolescência (Desor *et al.*, 1975). Como o sabor salgado, a preferência pelo sabor doce permanece acentuada durante a infância e diminui os níveis parecendo com os dos adultos no final da adolescência (Beauchamp and Cowart, 1987). Embora os mecanismos essenciais destas mudanças relacionadas à idade na preferência ao sabor doce e salgado durante o final da adolescência permaneçam desconhecido, nós acreditamos que mudanças similares podem estar ocorrendo para o sabor azedo em algumas crianças. Em adultos, a percepção do azedo é relatada, mas não exclusivamente, por pH e fluxo salivar (Norris *et al.*, 1984; Christensen *et al.*, 1987; Spielman, 1990). Isto é, adultos com altas taxas de circulação de saliva e pH consideraram o estímulo azedo consistentemente mais intenso quando comparados com aqueles com baixas taxas de circulação salivar e pH (Norris *et al.*, 1984). Esta elevação na intensidade percebida é presumivelmente devido ao grande contraste entre o estímulo do pH e o pH salivar dos indivíduos. Entretanto, ainda precisa ser determinado se a acentuada preferência pelo sabor azedo observada em algumas crianças está relacionada às diferenças nestas medidas fisiológicas. Além disso, estudos longitudinais na preferência ao sabor azedo, como aqueles procedidos na ontogênese das preferências pelo sabor doce e salgado, são necessários.

As descobertas do estudo sustentam a alteração que crianças vivem em mundos químicos sensoriais diferentes quando comparadas entre si e com os adultos. Tais diferenças nas preferências sensoriais podem desempenhar um papel importante na aceitação e preferência por certos alimentos e sabores. Pesquisas anteriores sugerem que as preferências sensoriais e experiências com alimentos são o melhor prognóstico do consumo de frutas e vegetais em crianças do que o conteúdo nutricional dos alimentos ou valor social (Resnicow *et al.*, 1997). Considerando a relação entre os níveis de sabor azedo preferidos e o elevado consumo atual de alimentos com este sabor surge uma importante área para a pesquisa futura, no intuito de determinar os genes responsáveis pela determinação da preferência por um ou outro sabores.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Lindemann, B. Receptors and transduction in taste; NATURE; VOL 413; 219:225; 2001
- Miyamoto, T.; Fujiyama, R.; Okada, Y.; Sato, T. Sour transduction involves activation of NPPB-sensitive conductance in mouse taste cells; The Journal of Neurophysiology; Vol. 80; No. 4 October 1998, pp. 1852-1859
- Kim, U. K.; Breslin, P. A.; Reed, D.; Drayna, D. Genetics of human taste perception; J Dent Res.; 2004 Jun; 83(6):448-53. Review.
- Liem, D. G.; Mennella, J. A. Heightened sour preferences during childhood; Chem Senses; 2003 Feb; 28(2):173-80.
- Kirkmeyer, S.V.; Tepper, B. J. Understanding Creaminess Perception of Dairy Products Using Free-Choice Profiling and Genetic Responsivity to 6-n-Propylthiouracil. Chem. Senses., 2003; 28; 527-536
- Ugawa, S.; Minami, Y.; Guo, W.; Saishin, Y.; Takatsuji, K.; Yamamoto, T.; Tohyama, M.; Shimada, S. Receptor that leaves a sour taste in the mouth; Scientific correspondence.