

La Genetica del Gusto

Antonietta Robino¹, Nicola Pirastu¹⁻², Paolo Gasparini¹⁻²

¹ IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, Trieste

² Università degli Studi di Trieste, Trieste

Riassunto

Il gusto è il senso che permette l'identificazione di sostanze nutritive o tossiche e guida le scelte alimentari. È oggi noto che variazioni genetiche nei geni che codificano per i recettori del gusto sono responsabili di differenze individuali nella percezione del gusto dolce, umami e amaro, mentre meno conosciuta è la genetica del gusto acido e salato.

Differenze nella percezione gustativa, incidendo sulla scelta del cibo e sul comportamento alimentare, hanno anche mostrato importanti implicazioni a lungo termine per la salute, specialmente per malattie relate alla dieta come l'obesità e il diabete.

Finora, molti studi si sono focalizzati sulla funzione dei recettori del gusto, ma ulteriori indagini sono necessarie per comprendere meglio i fattori genetici e ambientali che possono influenzare la percezione gustativa e di conseguenza le preferenze alimentari e il possibile legame con lo stato di salute.

Summary

The sense of taste allows the identification of nutrients and toxins and guides food choices. It is well known that genetic variation in taste receptor genes are responsible for individual differences in perception of sweet, umami and bitter tastes, whereas less is known about the genetics of sour and salty taste. Differences in taste perception, influencing food selection and dietary behavior, have also shown important long-term health implications, especially for food-related diseases such as obesity and diabetes.

To date, a lot of studies are focused on taste receptor function, but further investigations are needed to better understand genetic and environmental factors that can influence taste perception and thus food preferences and the possible link with health status.

Metologia della ricerca bibliografica effettuata

La ricerca degli articoli rilevanti sulla genetica del gusto è stata effettuata tramite la banca bibliografica PubMed, utilizzando come parole chiave: "genetic variation in taste", "taste perception", "food choices", "eating behaviour", "taste genes and diseases". Sono stati inclusi solo gli articoli in lingua inglese.

Introduzione

Perché alcune cucine sono particolarmente "dolci" come in Africa occidentale e altre meno, oppure sono marcatamente speziate come in India? È solo tradizione (cultura, metodi di conservazione, etc.) o c'è una componente biologica in grado di spiegare almeno in parte la diversa capacità di percepire i vari sapori? E che dire delle coltivazioni che millenni di storia agricola hanno selezionato? Abbiamo scelto ciò che meglio cresceva nelle nostre terre e ci siamo di conseguenza adeguati a mangiarlo o abbiamo selezionato ciò che eravamo predisposti ad apprezzare?

La capacità di rilevare sostanze chimiche nell'ambiente esterno ha da sempre avuto un'importanza fondamentale per garantire la sopravvivenza e l'adattamento degli individui e delle specie. Tra i vari sensi, il gusto è quello che permette di riconoscere e selezionare il cibo e di evitare l'ingestione di sostanze tossiche. Inoltre, il gusto influenza in modo determinante l'appetibilità dei cibi, condizionando le abitudini nutrizionali di ciascun individuo.

Sebbene si possa percepire un vasto numero di sostanze chimiche, sono al momento distinguibili 5 diverse qualità gustative: amaro, dolce, acido, salato ed umami. L'amaro protegge dall'ingestione di potenziali sostanze tossiche. L'acido permette di evitare l'ingestione di alimenti avariati. Il dolce consente l'identificazione dei nutrienti energetici. Il salato guida l'assunzione di sodio e altri ioni necessari

per il mantenimento dell'equilibrio idrosalino. Infine, l'umami permette di riconoscere gli aminoacidi e indica il sapore del glutammato monosodico, un aminoacido particolarmente presente negli alimenti ricchi di proteine come carni e formaggi stagionati (Chaudhari & Roper, 2010).

Di recente è emerso che all'interno dei bottoni gustativi sono presenti anche recettori specifici capaci di percepire le molecole di grasso (Stewart et al., 2010).

Dal punto di vista evolutivo, la capacità di percepire il gusto dolce si è sviluppata per riconoscere gli zuccheri, principale fonte d'energia del corpo. Invece, la sensibilità al gusto amaro ha permesso di discriminare ciò che era potenzialmente dannoso, come per esempio l'ingestione di molti composti tossici principalmente d'origine vegetale. Oggi il gusto ha in gran parte perso questa funzione e non risulta più legato ad esigenze di sopravvivenza. Ciononostante rimane uno dei più importanti fattori nel determinare la selezione e il grado di accettazione del cibo.

La percezione dei diversi gusti avviene grazie a recettori presenti sulla superficie di cellule epiteliali specializzate (dette TRCs o *taste receptor cells*) che si trovano all'interno dei bottoni gustativi, localizzati principalmente sulla lingua. Ciascuna qualità gustativa viene rilevata attraverso un meccanismo molecolare di trasduzione differente. In particolare, il salato e l'acido agiscono direttamente sui canali ionici di membrana, mentre il dolce, l'umami e l'amaro utilizzano meccanismi di trasduzione mediati da recettori gustativi associati a proteine G (Purves et al., 2001) (Zhang et al., 2003). La Tabella I riassume i recettori a oggi conosciuti per ogni qualità gustativa e il meccanismo di trasduzione del segnale corrispondente.

Numerosi sono i geni che codificano per i recettori del gusto amaro. In particolare nell'uomo sono stati identificati una famiglia di 25 geni, detti T2Rs o TAS2Rs, localizzati sui cromosomi 12, 7 e 5 (Adler et al., 2000).

Tabella I.

Recettori gustativi e meccanismo di trasduzione del segnale.

Gusto	Recettore	Trasduzione del segnale
Amaro	T2Rs	Recettore accoppiato a proteine G
Dolce	T1R2/T1R3	Recettore accoppiato a proteine G
Umami	T1R1/T1R3	Recettore accoppiato a proteine G
Salato	ENaC-TRPV1	Canali ionici
Acido	PKD2L1- PKD1L3	Canali ionici
Grasso	CD36	Trasportatore di acidi grassi

I gusti dolce e umami sono guidati da recettori appartenenti alla famiglia T1R o TAS1R. In particolare il recettore per il gusto dolce è costituito dal dimero formato da T1R2 e T1R3 (Li et al., 2002) (Nelson et al., 2001), mentre il T1R3 combinato con il T1R2 forma il dimero responsabile della percezione del gusto umami (Nelson et al., 2002; Zhao et al., 2003).

Il recettore principale per il gusto salato è un canale epiteliale per il Na⁺ sensibile all'amiloride, denominato EnaC (Schiffman et al., 1983). Inoltre, esiste un altro possibile recettore per il salato, il canale TRPV1 appartenente alla famiglia dei canali ionici TRP (*transient receptor potential*) (Lyll et al., 2004).

Per quanto riguarda l'acido, due membri della famiglia dei canali ionici TRP, ovvero PKD1L3 e PKD2L1, sono stati indicati come possibili recettori per la percezione di questa qualità gustativa (Huang et al., 2006) (Ishimaru et al., 2006).

Infine, il gene CD36 è stato identificato come responsabile della sensibilità ai cibi grassi (Fukuwatari et al., 1997; Laugerette et al., 2005).

Variazioni genetiche nei recettori del gusto

La percezione gustativa può variare tra gli individui in funzione di variazioni genetiche nei geni che codificano per i recettori del gusto. Variazioni genetiche associate a differenze individuali nella percezione gustativa sono ben note per quanto riguarda i gusti amaro, dolce e umami, mentre meno conosciuta è la variabilità genetica associata alla percezione del gusto salato e acido (Kim & Drayna, 2005; Mainland & Matsunami, 2009; Shigemura et al., 2009).

Le variazioni genetiche associate a differenze individuali nella percezione del gusto amaro sono state le più studiate. In particolare, tra questi le più conosciute sono le variazioni a carico del gene TAS2R38, associate a differenze nella capacità di percepire composti che contengono il gruppo tiocianato (N-C = S) responsabile del loro gusto amaro, come feniltiocarbamide (o PTC) e 6-n-propiltiouracile (o PROP). Questo gruppo chimico è anche presente nei glucosinati e nelle goitrine, sostanze comunemente trovate nelle crucifere ed in altre piante appartenenti alla famiglia delle *Brassicaceae*, come broccoli, cavoli e cavolfiori (Bufe et al., 2005).

In base alla capacità di percepire questi composti nella popolazione si possono distinguere: coloro che non percepiscono il PTC e sostanze analoghe o "non-taster", coloro che sono capaci di percepire il PTC o "medium-taster" e coloro che sono estremamente sensibili a questi composti o "super-taster" (Guo & Reed, 2001). Circa il 75% della popolazione Caucasica è sensibile e capace di percepire il PTC e il PROP, mentre circa il 25% sono *non-tasters* (Bartoshuk et al., 1994).

Oggi sappiamo che esistono due diverse forme del TAS2R38, la forma PAV e la forma AVI, che differiscono per tre polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs). Queste due forme conferiscono una diversa sensibilità al PTC e il PROP. In particolare, mentre la forma AVI specifica il fenotipo *non-taster*, la forma PAV sembra essere specifica per il fenotipo *taster*.

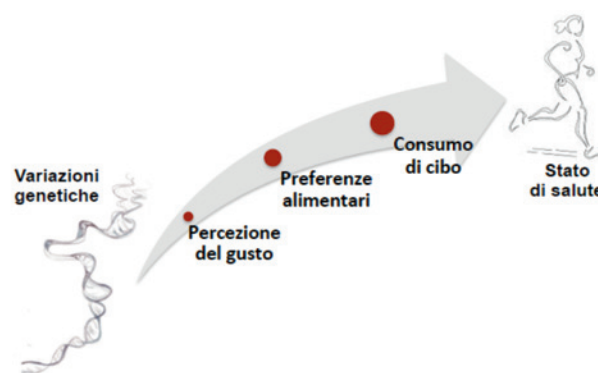
Le variazioni genetiche nel TAS2R38, comunque, spiegano circa il 55-80% della variabilità nella sensibilità al PTC/PROP, suggerendo che altri fattori sia genetici che ambientali possono contribuire a determinare il fenotipo (Kim et al., 2003).

Per quanto riguarda altre qualità gustative, variazioni genetiche nei geni della famiglia TAS1R sono state associate a differenze nella percezione dei gusti dolce e umami. Per esempio varianti nelle regioni del promotore del gene TAS1R3 sono state associate con una riduzione della capacità di percepire il gusto dolce (Fushan et al., 2009).

Analogamente, è stato riportato che differenze genetiche a livello del gene TAS1R3 sono legate a una ridotta sensibilità all'umami, mentre differenze nel gene TAS1R1 a un aumento della sensibilità (Shigemura et al., 2009).

Studi molto recenti hanno suggerito che nell'uomo variazioni nei geni che codificano per il canale TRPV1 e la beta sub-unità del canale ENaC potrebbero modificare la percezione del gusto salato (Dias et al., 2013).

Infine, varianti a livello del gene CD36 sono ritenute responsabili di differenze nella capacità di percepire e riconoscere le molecole di grasso contenuti nei cibi (Keller et al., 2012).

**Figura 1.**

Variazioni genetiche nei recettori del gusto determinano differenze nella percezione gustativa e possono influenzare la scelta e il consumo di cibo, con ricadute sul metabolismo e sullo stato di salute.

Variazioni nella percezione gustativa possono influenzare le scelte alimentari e lo stato di salute

Variazioni genetiche a livello dei recettori gustativi, determinando differenze nella percezione gustativa, possono portare anche a differenze nelle preferenze alimentari e nel consumo di cibo. Ciò può a sua volta influenzare lo stato di salute, in particolare per quanto riguarda il rischio di sviluppare alcune patologie legate alla dieta quali il diabete o l'obesità (Garcia-Bailo et al., 2009) (Fig. 1).

Il maggior numero di studi si è focalizzato sulla relazione tra la capacità di percepire il gusto amaro del PTC o del PROP, mediata dal gene TAS2R38, e le abitudini e preferenze alimentari (Dinehart, et al., 2006; Robino et al., 2014). In particolare, la percezione del gusto amaro del PROP/PTC è stata associata a differenze nella preferenza per diversi tipi di cibi, quali verdure, caffè, birra, pompelmo, peperoncino, grassi, consumo di alcool (Keller et al., 2002; Ullrich et al., 2004; Dinehart et al., 2006; Tepper, 2008; Tsuji et al., 2012; Drewnowski et al., 1997; Duffy, 2004; Hayes & Duffy, 2008). Variazioni nel gene TAS2R38 sono state associate anche al consumo di fibre e all'assunzione di tiamina, vitamina B6 e folati, ovvero a fattori indicativi di una sana alimentazione (Feeney et al., 2011).

Polimorfismi in altri geni responsabili della percezione del gusto amaro sono in grado di influenzare le preferenze e le scelte alimentari. Per esempio uno studio recente ha mostrato associazione tra varianti nel gene TAS2R43 e la percezione della caffeina e la preferenza per il caffè (Pirastu et al., 2014).

La percezione del gusto amaro è stata anche ampiamente relata allo stato di salute. Ad esempio è stato dimostrato che la capacità di percepire il PROP, attraverso differenze nel consumo di cibi ad elevato contenuto calorico e di grassi, può influenzare l'indice di massa corporea e il rischio di sviluppare obesità (Tepper & Ullrich, 2002; Tepper et al., 2008; Shafaie et al., 2013).

Il rischio di tumore del colon, mediato in parte dalla dieta, è stato anche legato a variazioni genetiche nel gene TAS2R38 (Basson et al., 2005).

Inoltre, il rischio di sviluppare carie dentali, presumibilmente come conseguenza della maggiore preferenza per gli alimenti contenenti zucchero, è stato associato a variazioni nella percezione del gusto amaro (Lin, 2003; Wendell et al., 2010).

È stato infine ipotizzato che esiste una relazione tra la percezione del gusto amaro e il rischio di sviluppare malattie cardiovascolari, attraverso un comportamento alimentare che aumenta questo rischio perchè caratterizzato da una maggiore assunzione di alcool, una maggiore preferenza per i cibi dolci ed ad alto contenuto di grassi, più alta pressione arteriosa e profilo lipidico meno favorevole (Duffy, 2004).

Studi sulla relazione tra percezione del gusto, scelte alimentari e implicazioni per la salute sono stati riportati anche per altre qualità gustative.

Variazioni genetiche del gene TAS1R2, responsabile della percezione del gusto dolce, sono state associate a differenze nel consumo di zuccheri in soggetti sovrappeso ed obesi (Eny et al., 2010). Differenze nella percezione del gusto dolce sono state anche associate all'alcolismo (Mennella et al., 2010), all'indice di massa corporea (Donaldson et al., 2009) e allo sviluppo di carie (Kulkarni et al., 2013). Polimorfismi del gene CD36 sono stati associati ad una diversa sensibilità agli alimenti grassi, con conseguente impatto sull'indice di massa corporea e il rischio di sviluppare obesità (Bokor et al., 2010; Heni et al., 2011; Yun et al., 2007; Keller et al., 2012). In altri studi, variazioni genetiche nel gene CD36 sono stati anche legati a livelli di trigliceridi e di acidi grassi liberi (Ma et al., 2004; Mad-den et al., 2008) e alla sindrome metabolica (Farook et al., 2012).

Lo sviluppo del gusto nel bambino

Il neonato come l'adulto è capace di percepire e discriminare le diverse qualità gustative. Le papille gustative, all'interno delle quali si trovano le cellule recettoriali gustative, si formano già nel periodo embrionale (all'inizio del terzo trimestre). Il feto è quindi in grado di percepire il sapore del liquido amniotico che contiene molti nutrienti come il glucosio. Si è visto che il feto regola la deglutizione del liquido amniotico aumentandola o diminuendola in base al sapore dolce o amaro dello stesso (Beauchamp & Mennella, 2011; Ventura & Worobey, 2013).

Tutto il sistema gustativo è funzionalmente maturo alla fine della gestazione.

Analogamente a quanto avviene già a livello fetale, i neonati poco dopo la nascita mostrano caratteristiche preferenze gustative. In particolare, i neonati manifestano una preferenza per il gusto dolce e umami rispetto ai gusti amaro, acido e salato. Infatti reagiscono con una espressione facciale di tranquillità e soddisfazione ad una soluzione di zucchero, mentre con una espressione facciale accigliata e di repulsione al gusto amaro (Tab. II) (Steiner et al., 2001).

Queste differenze possono avere un rilevante significato evolutivo. La preferenza per il gusto dolce può essere infatti legata al fatto che è indice di fonte di energia, di cui il neonato ha estremo bisogno.

Per quanto riguarda invece lo svezzamento, questo è il momento in cui il lattante entra in contatto e impara a conoscere i diversi gusti dei cibi. Inoltre con lo svezzamento il lattante passa da un'alimentazione chiaramente dolce (il latte) ad una più varia e meno dolce, in alcuni casi caratterizzata anche da cibi amari. È noto che le esperienze gustative del neonato durante lo svezzamento sono in grado di influenzare e determinare le sue scelte alimentari da adulto (Nicklaus et al., 2005). Inoltre è anche possibile che le variazioni genetiche responsabili delle differenze nella capacità di percepire i vari gusti siano in grado di condizionare il comportamento alimentare del lattante durante lo svezzamento. Basti pensare per esempio che ci sono lattanti che si svezzano con estrema facilità ed altri per i quali è richiesto un tempo molto più lungo. Studi su questi aspetti sono ora in corso.

I recettori del gusto nel sistema gastrointestinale e respiratorio

Numerose evidenze hanno dimostrato che i recettori del gusto sono espressi oltre che sulla lingua, anche nel tratto gastrointestinale e respiratorio (Höfer et al., 1996; Wu et al., 2002; Kaske et al., 2007) (Fig. 2). Ovviamente i recettori del gusto nell'intestino non inducono sensazioni gustative, ma piuttosto sembrano contribuire a guidare la digestione o il rifiuto di sostanze alimentari che attraversano l'intestino. Allo stesso modo, i recettori del gusto presenti nelle vie aeree sembrano coinvolti in risposte di difesa da sostanze estranee inalate e potenzialmente tossiche (Finger & Kinnamon, 2011).

In particolare, l'esistenza di recettori per il gusto dolce TAS1R nell'intestino sembra responsabile della regolazione delle funzioni digestive. Questi recettori rilevano sostanze dolci e rispondono secernendo GLP-1 (glucagon-like-peptide-1), che a sua volta stimola il rilascio di insulina promuovendo l'assorbimento di glucosio. Inoltre, l'attivazione dei recettori per il gusto dolce nell'intestino guida l'inserimento dei trasportatori del glucosio SGLT-1 e GLUT2 nelle membrane delle cellule intestinali facilitando l'assorbimento di glucosio (Mace et al., 2007; Margolske et al., 2007).

Meno chiara è la funzione dei recettori per il gusto amaro TAS2R nel tratto gastrointestinale. L'attivazione di questi recettori provoca il

Tabella II.

Sviluppo del gusto e risposte innate alle diverse qualità gustative.

Gusto	Sviluppo del gusto	Risposta innata
Amaro	Prenatale	Negativa/Rifiuto
Dolce	Prenatale	Positiva
Umami	Prenatale	Positiva
Salato	4-6 mesi	Incerta
Acido	Prenatale	Negativa/Rifiuto

rilascio di CCK (colecistochinina) che può ridurre la motilità intestinale. Quindi, l'assunzione di un potenziale tossina che attiva i recettori per l'amaro potrebbe diminuire la velocità con cui il cibo passa attraverso lo stomaco e quindi l'assunzione di cibo (Glendinning, Yiin, Ackroff et al., 2008). Nel colon l'attivazione dei recettori TAS2R sembra invece favorire l'eliminazione di possibili tossine (Kaji et al., 2009).

Per quanto riguarda invece il ruolo dei recettori del gusto nelle vie aeree, un recente lavoro ha dimostrato che il recettore TAS2R38, responsabile della percezione del PROP/PTC, è espresso anche nell'epitelio respiratorio superiore e viene attivato da molecole secrete da batteri gram-negativi. La sua attivazione va a regolare la produzione di ossido di azoto con conseguenti effetti antibatterici diretti. Inoltre nello stesso studio è emerso che le stesse variazioni

del gene TAS2R38 associate a differenze nella capacità di percepire il gusto amaro, risultano associate anche a differenze nella capacità di rispondere alle infezioni delle vie respiratorie (Lee et al., 2012).

È interessante anche la possibile funzione dei recettori del gusto nei polmoni. Sembra che in questa sede i composti amari siano in grado di attivare i recettori TAS2Rs provocando il rilassamento delle cellule muscolari e una riduzione dell'ostruzione delle vie aeree. Questo sistema potrebbe essere per esempio sfruttato per realizzare nuovi broncodilatatori efficaci per il trattamento delle malattie polmonari ostruttive (Deshpande et al., 2010).

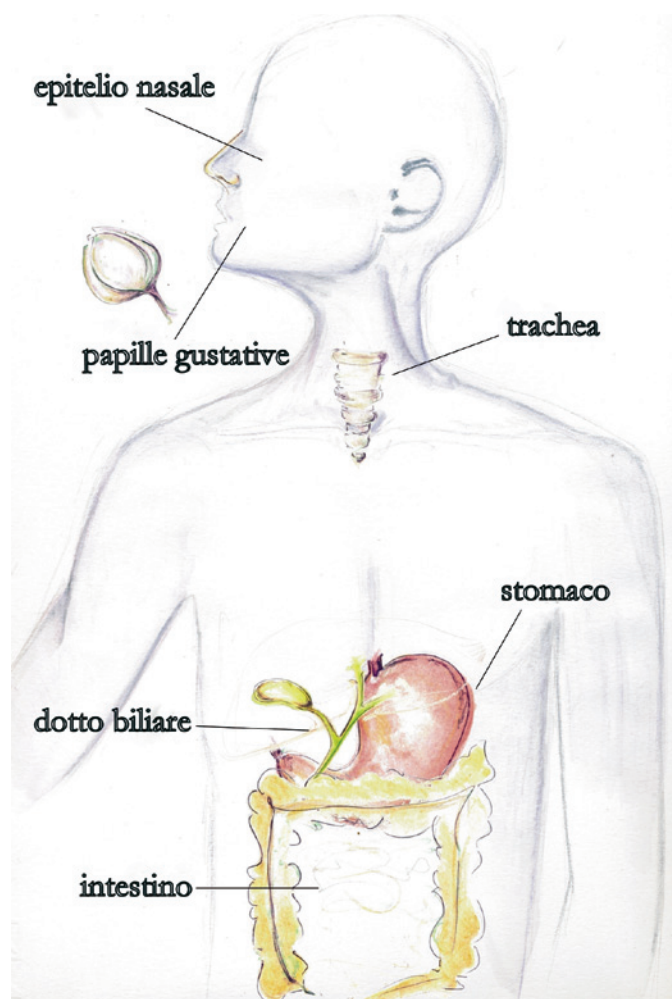
Conclusioni

La definizione della percezione del gusto e delle preferenze alimentari inizia nel grembo materno e continua poi per tutto il resto della vita.

La percezione del gusto e le preferenze alimentari sono sicuramente fortemente influenzate dalle esperienze personali, dalla cultura, dallo stile di vita. Nonostante ciò è sempre più evidente che in parte percezione del gusto e preferenze alimentari sono anche "biologicamente determinate", ovvero che esiste una componente genetica in grado di determinare differenze individuali, sia nella capacità di percepire i 5 gusti principali, sia nel grado di accettazione dei cibi. Molti aspetti che riguardano la genetica del gusto restano ancora da delucidare. In particolare, maggiori studi sono necessari per identificare ulteriori geni associati alla percezione gustativa e comprendere meglio il loro possibile legame con lo stato di salute.

Bibliografia

- Adler E, Hoon MA, Mueller KL, et al. *A novel family of mammalian taste receptors*. Cell 2000;100:693-702.
- Bartoshuk LM, Duffy VB, Miller IJ. *PTC/PROP tasting: anatomy, psychophysics, and sex effects*. Physiology & Behavior 1994;56:1165-71.
- Basson MD, Bartoshuk LM, Dichello SZ, et al. *Association between 6-n-propylthiouracil (PROP) bitterness and colonic neoplasms*. Digestive Diseases and Sciences 2005;50:483-9.
- Beauchamp GK, Mennella JA. *Flavor perception in human infants: development and functional significance*. Digestion 2011;83(Suppl. 1):1-6.
- Bokor S, Legry V, Meirhaeghe A, et al. *Single-nucleotide polymorphism of CD36 locus and obesity in European adolescents*. Obesity (Silver Spring, Md.) 2010;18:1398-403.
- Bufe B, Breslin PAS, Kuhn C, et al. *The molecular basis of individual differences in phenylthiocarbamide and propylthiouracil bitterness perception*. Cur Biol 2005;15:322-7.
- Chaudhari N, Roper SD. *The cell biology of taste*. The Journal of Cell Biology 2010;190:285-96.
- Review sulle diverse qualità gustative, i recettori deputati alla loro percezione e i diversi meccanismi di traduzione del segnale.
- Deshpande DA, Wang WCH, McIlmoyle EL, et al. *Bitter taste receptors on airway smooth muscle bronchodilate by localized calcium signaling and reverse obstruction*. Nature Medicine 2010;16:1299-304.
- Dias AG, Rousseau D, Duizer L, et al. *Genetic variation in putative salt taste re-*

**Figura 2.**

Presenza dei recettori gustativi in vari distretti del corpo.

- ceptors and salt taste perception in humans. *Chemical Senses* 2013;38:137-45.
- Dinehart ME, Hayes JE, Bartoshuk LM, et al. *Bitter taste markers explain variability in vegetable sweetness, bitterness, and intake*. *Physiology & Behavior* 2006;87:304-13.
- Donaldson LF, Bennett L, Baic S, et al. *Taste and weight: is there a link?* *The American Journal of Clinical Nutrition* 2009;90:800S-803S.
- Drewnowski A, Henderson SA, Shore AB, et al. *Nontasters, tasters, and super-tasters of 6-n-propylthiouracil (PROP) and hedonic response to sweet*. *Physiology & Behavior* 1997;62:649-55.
- Duffy VB. *Associations between oral sensation, dietary behaviors and risk of cardiovascular disease (CVD)*. *Appetite* 2004;43:5-9.
- Eny KM, Wolever TM, Corey PN, et al. *Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations*. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2010;92:1501-10.
- Farook VS, Puppala S, Schneider J, et al. *Metabolic syndrome is linked to chromosome 7q21 and associated with genetic variants in CD36 and GNAT3 in Mexican Americans*. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2012;20:2083-92.
- Feeney E, O'Brien S, Scannell A, et al. *Genetic variation in taste perception: does it have a role in healthy eating?* *The Proceedings of the Nutrition Society* 2011;70:135-43.
- “Lavoro che riporta le principali variazioni genetiche associate alla percezione gustativa e la loro influenza sulle scelte alimentari.
- Finger TE, Kinnamon SC. *Taste isn't just for taste buds anymore*. *F1000 Biology Reports* 2011;3:20.
- “Lavoro che fornisce una panoramica sul ruolo dei recettori del gusto nel sistema respiratorio e gastrointestinale.
- Fukuwatari T, Kawada T, Tsuruta M, et al. *Expression of the putative membrane fatty acid transporter (FAT) in taste buds of the circumvallate papillae in rats*. *FEBS Letters* 1997;414:461-4.
- Fushan AA, Simons CT, Slack JP, et al. *Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose*. *Curr Biol* 2009;19:1288-93.
- Garcia-Bailo B, Toguri C, Eny KM, et al. *Genetic variation in taste and its influence on food selection*. *OmicS : A Journal of Integrative Biology* 2009;13:69-80.
- “Review che descrive le attuali conoscenze sulle variazioni genetiche associate ai recettori del gusto e il loro possibile impatto sul comportamento alimentare
- Glendinning JI, Yiin Y-M, Ackroff K, et al. *Intragastric infusion of denatonium conditions flavor aversions and delays gastric emptying in rodents*. *Physiology & Behavior* 2008;93:757-65.
- Guo SW, Reed DR. *The genetics of phenylthiocarbamide perception*. *Annals of Human Biology* 2001;28:111-42
- Hayes JE, Duffy VB. *Oral sensory phenotype identifies level of sugar and fat required for maximal liking*. *Physiology & Behavior* 2008;95:77-87.
- Heni M, Müssig K, Machicao F, et al. *Variants in the CD36 gene locus determine whole-body adiposity, but have no independent effect on insulin sensitivity*. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2011;19:1004-9.
- Höfer D, Püschel B, Drenckhahn D. *Taste receptor-like cells in the rat gut identified by expression of alpha-gustducin*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1996;93:6631-4.
- Huang AL, Chen X, Hoon MA, et al. *The cells and logic for mammalian sour taste detection*. *Nature* 2006;442:934-8.
- Ishimaru Y, Inada H, Kubota M, et al. *Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2006;103:12569-74.
- Kaji I, Karaki S, Fukami Y, et al. *Secretory effects of a luminal bitter tastant and expressions of bitter taste receptors, T2Rs, in the human and rat large intestine*. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology* 2009;296:G971-81.
- Kaske S, Krasteva G, König P, et al. *TRPM5, a taste-signaling transient receptor potential ion-channel, is a ubiquitous signaling component in chemosensory cells*. *BMC Neuroscience* 2007;8:49.
- Keller KL, Liang LCH, Sakimura J, et al. *Common variants in the CD36 gene are associated with oral fat perception, fat preferences, and obesity in African Americans*. *Obesity (Silver Spring, Md.)* 2012;20:1066-73.
- Keller KL, Steinmann L, Nurse RJ, et al. *Genetic taste sensitivity to 6-n-propylthiouracil influences food preference and reported intake in preschool children*. *Appetite* 2002;38:3-12.
- Kim U, Jorgenson E, Coon H, et al. *Positional cloning of the human quantitative trait locus underlying taste sensitivity to phenylthiocarbamide*. *Science (New York, N.Y.)* 2003;299:1221-5.
- Kim UK, Drayna D. *Genetics of individual differences in bitter taste perception: lessons from the PTC gene*. *Clinical Genetics* 2005;67:275-80.
- Kulkarni GV, Chng T, Eny KM, et al. *Association of GLUT2 and TAS1R2 genotypes with risk for dental caries*. *Caries Research* 2013;47:219-25.
- Laugerette F, Passilly-Degrace P, Patris B, et al. *CD36 involvement in orosensory detection of dietary lipids, spontaneous fat preference, and digestive secretions*. *The Journal of Clinical Investigation* 2005;115:3177-84.
- Lee RJ, Xiong G, Kofonow JM, et al. *T2R38 taste receptor polymorphisms underlie susceptibility to upper respiratory infection*. *The Journal of Clinical Investigation* 2012;122: 4145-59.
- Li X, Staszewski L, Xu H, et al. *Human receptors for sweet and umami taste*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2002;99:4692-6.
- Lin BPJ. *Caries experience in children with various genetic sensitivity levels to the bitter taste of 6-n-propylthiouracil (PROP): a pilot study*. *Pediatric Dentistry* 2003;25:37-42.
- Lyall V, Heck GL, Vinnikova AK, et al. *The mammalian amiloride-insensitive non-specific salt taste receptor is a vanilloid receptor-1 variant*. *The Journal of Physiology* 2004;558:147-59.
- Ma X, Bacci S, Mlynarski W, et al. *A common haplotype at the CD36 locus is associated with high free fatty acid levels and increased cardiovascular risk in Caucasians*. *Human Molecular Genetics* 2004;13:2197-205.
- Mace OJ, Affleck J, Patel N, et al. *Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2*. *The Journal of Physiology* 2007;582:379-92.
- Madden J, Carrero JJ, Brunner A, et al. *Polymorphisms in the CD36 gene modulate the ability of fish oil supplements to lower fasting plasma triacyl glycerol and raise HDL cholesterol concentrations in healthy middle-aged men*. *Prostaglandins, Leukotrienes, and Essential Fatty Acids* 2008;78:327-35.
- Mainland JD, Matsunami H. *Taste perception: how sweet it is (to be transcribed by you)*. *Current Biol* 2009;19:R655-6.
- Margolskee RF, Dyer J, Kokrashvili Z, et al. *T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2007;104:15075-80.
- Mennella JA, Pepino MY, Lehmann-Castor SM, et al. *Sweet preferences and analgesia during childhood: effects of family history of alcoholism and depression*. *Addiction (Abingdon, England)* 2010;105:666-75.
- Nelson G, Chandrashekar J, Hoon MA, et al. *An amino-acid taste receptor*. *Nature* 2002;416:199-202.
- Nelson G, Hoon MA, Chandrashekar J, et al. *Mammalian sweet taste receptors*. *Cell* 2011;106:381-90.
- Nicklaus S, Boggio V, Chabanet C, et al. *A prospective study of food variety seeking in childhood, adolescence and early adult life*. *Appetite* 2005;44:289-97.
- Pirastu N, Kooyman M, Traglia M, et al. *Association Analysis of Bitter Receptor Genes in Five Isolated Populations Identifies a Significant Correlation between TAS2R43 Variants and Coffee Liking*. *PloS One* 2014;9:e92065.
- Purves D, Augustine G, Fitzpatrick D. (2001). *The Organization of the Taste System*. Sinauer Associates. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK11018/>
- Robino A, Mezzavilla M, Pirastu N, et al. *A Population-Based Approach to Study the Impact of PROP Perception on Food Liking in Populations along the Silk Road*. *PloS One* 2014;9:e91716.
- Schiffman SS, Lockhead E, Maes FW. *Amiloride reduces the taste intensity of Na⁺ and Li⁺ salts and sweeteners*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1983;80:6136-40.
- Shafaie Y, Koelliker Y, Hoffman DJ, et al. *Energy intake and diet selection during buffet consumption in women classified by the 6-n-propylthiouracil bitter taste phenotype*. *The American Journal of Clinical Nutrition* 2013;98:1583-91.
- Shigemura N, Shirotsaki S, Sanematsu K, et al. *Genetic and molecular basis of individual differences in human umami taste perception*. *PloS One* 2009;4:e6717.
- Steiner JE, Glaser D, Hawilo ME, et al. *Comparative expression of hedonic impact: affective reactions to taste by human infants and other primates*. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2001;25:53-74.
- Stewart JE, Feinle-Bisset C, Golding M, et al. *Oral sensitivity to fatty acids, food consumption and BMI in human subjects*. *The British Journal of Nutrition* 2010;104:145-52.

- Tepper BJ. *Nutritional implications of genetic taste variation: the role of PROP sensitivity and other taste phenotypes*. Annual Review of Nutrition 2008;28:367-88.
- ** *Review sulle differenze individuali nella percezione gustativa (con particolare attenzione per il gusto amaro) e il legame con la scelta del cibo e il peso corporeo.*
- Tepper BJ, Koelliker Y, Zhao L, et al. *Variation in the bitter-taste receptor gene TAS2R38, and adiposity in a genetically isolated population in Southern Italy*. Obesity (Silver Spring, Md.) 2008;16:2289-95.
- 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*. Physiology & Behavior 2002;75:305-12.
- Tsuji M, Nakamura K, Tamai Y, et al. *Relationship of intake of plant-based foods with 6-n-propylthiouracil sensitivity and food neophobia in Japanese preschool children*. European Journal of Clinical Nutrition 2012;66:47-52.
- Ullrich NV, Touger-Decker R, O'sullivan-Maillet J, et al. *PROP taster status and self-perceived food adventurousness influence food preferences*. Journal of the American Dietetic Association 2004;104:543-9.
- Ventura AK, Worobey J. *Early influences on the development of food preferences*. Current Biology 2013;23:R401-8.
- *** *Revisione della letteratura sullo sviluppo del sistema gustativo e delle preferenze alimentari.*
- Wendell S, Wang X, Brown M, et al. *Taste genes associated with dental caries*. Journal of Dental Research 2010;89:1198-202.
- Wu SV, Rozengurt N, Yang M, et al. *Expression of bitter taste receptors of the T2R family in the gastrointestinal tract and enteroendocrine STC-1 cells*. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America 2002;99:2392-7.
- Yun YM, Song EY, Song SH, et al. *CD36 polymorphism and its relationship with body mass index and coronary artery disease in a Korean population*. Clinical Chemistry and Laboratory Medicine : CCLM / FESCC 2007;45:1277-82.
- Zhang Y, Hoon MA, Chandrashekar J, et al. *Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways*. Cell 2003;112:293-301.
- Zhao GQ, Zhang Y, Hoon MA, et al. *The receptors for mammalian sweet and umami taste*. Cell 2003;115:255-66.

Corrispondenza

Robino Antonietta, IRCCS Materno Infantile Burlo Garofolo, via dell'Istria 65, 34137 Trieste. Tel. + 39 040 3785539. Fax: + 39 040 3785540. E-mail: antonietta.robino@burlo.trieste.it