

## Sweet genes

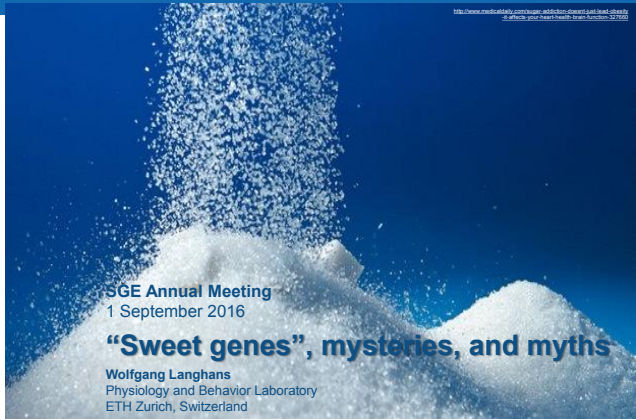
Wie die meisten Säuger besitzt der Mensch eine angeborene Präferenz für süßen Geschmack. Dabei gibt es allerdings erhebliche individuelle Unterschiede, die genetisch bedingt sind oder erworben sein können. Genetische Unterschiede beruhen zum einen auf Polymorphismen in den TAS1R-Genen, welche die beiden Untereinheiten (T1R2 und T1R3) des Süßrezeptors kodieren. Besonders häufig sind Variationen in der N-terminalen extrazellulären Domäne des T1R2. Zum anderen gibt es TAS1R-unabhängige Polymorphismen, welche entweder das GNAT3-Gen betreffen, welches eine Untereinheit des geschmacksrezeptorspezifischen G-Proteins (Gustducin) kodiert, oder die Gene von Neurotransmitterrezeptoren, welche an der zentralnervösen Verarbeitung der Geschmacksstimuli beteiligt sind (z. B. Polymorphismen im Dopamin D2-Rezeptor). Diese erfolgt weitgehend in Schaltkreisen, welche auch die Belohnungseffekte anderer Stimuli (z.B. Alkohol, Drogen, Sex) vermitteln.

Bei Kindern ist die Präferenz für süßen Geschmack besonders stark ausgeprägt; dies verschwindet normalerweise nach der Pubertät. Welche Mechanismen dieser altersabhängigen Modifikation der Süßpräferenz zugrunde liegen, ist unbekannt. Klar ist nur, dass die ausgeprägte Süßpräferenz von Kindern nicht durch eine generelle Unempfindlichkeit gegenüber süßem Geschmack bedingt ist. Man vermutet, dass die angeborene Süßpräferenz unter anderem die Muttermilch attraktiv macht und zudem in einer von Nahrungsknappheit geprägten Umwelt ein evolutionärer Vorteil zum Erkennen von rasch verfügbarer Energie war. Heutzutage trägt die Süßpräferenz allerdings eher zum Überkonsum von Zucker bei und hat demnach potenziell negative Auswirkungen. Natürlich kann die angeborene Süßpräferenz durch Erfahrungen und wiederholte Exposition bereits vom Kindesalter an modifiziert werden.

Geschmacksstimuli generell und süßer Geschmack im Besonderen werden auch mit der reflektorischen Freisetzung von Verdauungsenzymen, Gastrointestinal- und Stoffwechselformonen (Cephalic Phase Responses) in Zusammenhang gebracht, welche den Organismus auf die ankommenden Nährstoffe vorbereiten und damit deren optimale Verwertung sicherstellen. Die so genannte «Cephalic Phase Insulin Response» (CPIR) beispielsweise könnte helfen, den potenziell schädlichen postprandialen Anstieg der Blutglucosekonzentration zu limitieren. Während sich die CPIR bei Labortieren gut nachweisen lässt, ist die diesbezügliche Datenlage beim Menschen sehr verworren. Dies dürfte auch damit zusammenhängen, dass die beta-Zellen des Pankreas beim Menschen, im Gegensatz zu Labortieren, keine nennenswerte parasympathetische (vagale) Innervation besitzen.

## Prof. Wolfgang Langhans, ETH Zürich

Wolfgang Langhans ist Professor an der ETH, wo er das Labor für Physiologie und Verhalten leitet. Seine Forschung konzentriert sich auf die physiologischen Mechanismen, welche die Nahrungsaufnahme und die Energiehomöostase steuern sowie deren Störungen, wie Adipositas und Typ-2-Diabetes. WL benützt Ratten und Mäuse in einem translationalen Forschungsansatz, der alle Ebenen der wissenschaftlichen Analyse umfasst, vom Molekül über die Zelle bis zum Verhalten eines intakten Organismus. Ziel seiner Forschung ist es letztlich, wissenschaftliche Grundlagen für eine Therapie der Adipositas und ihrer Folgeerkrankungen beim Menschen zu schaffen.



SGE Annual Meeting  
1 September 2016

## “Sweet genes”, mysteries, and myths

Wolfgang Langhans  
Physiology and Behavior Laboratory  
ETH Zurich, Switzerland

## Sweet genes, mysteries and myths

- Our “sweet tooth”
- Sweet recognition
- Individual differences
- Physiological responses

## Affective reactions to taste stimuli in newborns

Human newborn



Sweet

Human newborn



Bitter

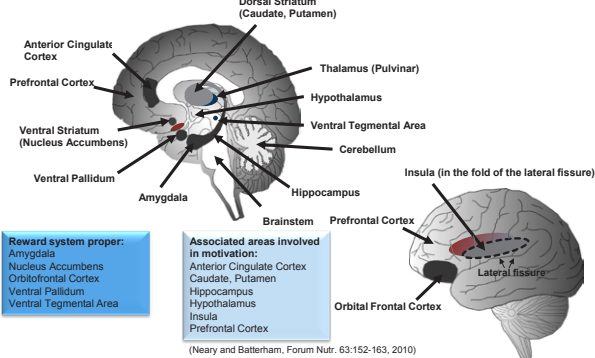
(Steiner et al. Neurosci. Biobehav. Rev. 25:53-74, 2001)

## In part it's sheer physiology...?

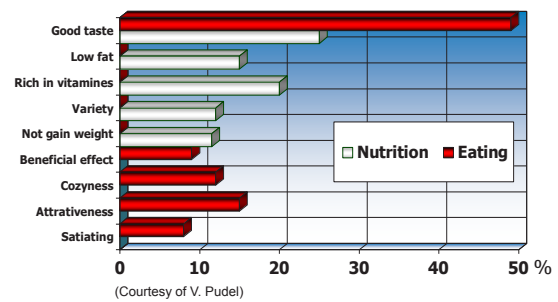
- **D-glucose is the preferred fuel for neurons** ⇒ motivation to maintain high levels of circulating glucose
- **Low storage capacity for glucose** ⇒ need for continuous sugar procurement and, if available, consumption
- **Specialized sugar receptors** in oral cavity ⇒ connected to brain reward circuitries promoting ingestion



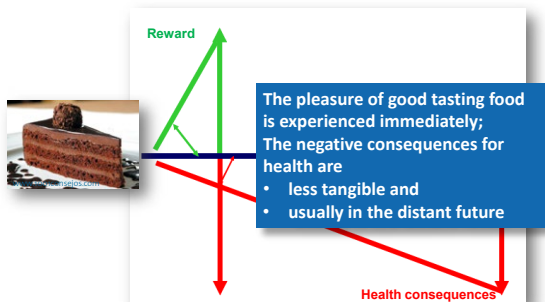
## Brain areas involved in reward processing



## Discrepancy between “NUTRITION” and “EATING”



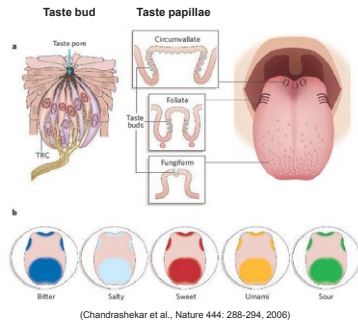
## Unfavorable contingency ratios



## Sweet genes, mysteries and myths

- Our “sweet tooth”
- **Sweet recognition**
- Individual differences
- Physiological responses

### Morphology of the sense of taste



(Chandrashekar et al., Nature 444: 288-294, 2006)

### Taste receptors

#### G-Protein Coupled Receptors

Sweeteners  
T1R2+T1R3

L-amino acids  
T1R1+T1R3  
"Umami"  
Bitters  
T2Rs

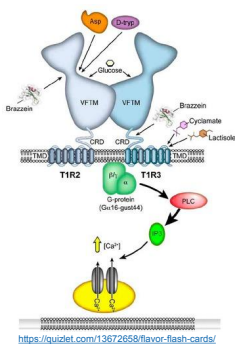
#### Ion Channel Receptors

sour  
PKD2L1

Salt (Na+)  
ENaC

Taste receptors for stimuli generating different basic taste qualities do not appear to be co-expressed in the same taste bud cells.

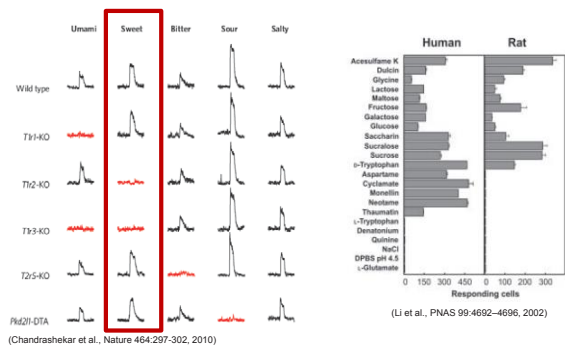
### The sweet receptor



- Many sweet substances bind to the venus fly trap motif (VFTM) in the extracellular domain of the sweet receptor
- The taste receptor-specific G-protein gustducin (in green) mediates the activation of a phospholipase (PLC)
- This opens Ca<sup>2+</sup> channels in the endoplasmic reticulum and, hence, results in an increase in intracellular Ca<sup>2+</sup>,
- which depolarizes the membrane (through different mechanisms – not shown) and ultimately causes the release of ATP (as a transmitter – not shown)

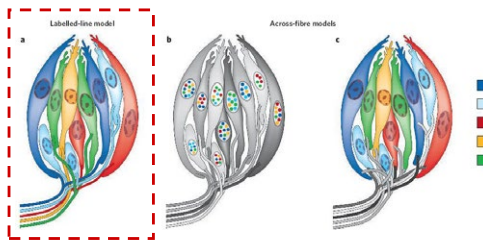
<https://quizlet.com/13672658/flavor-flash-cards/>

### T1R2+T1R3 responses for sweet taste stimuli



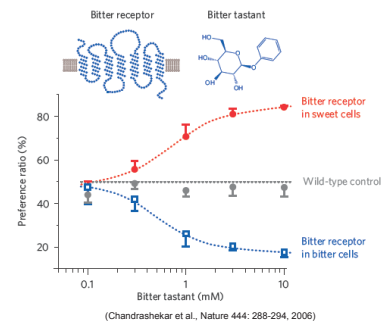
(Chandrashekar et al., Nature 464:297-302, 2010)

### Encoding of taste qualities



(Chandrashekar et al., Nature 444: 288-294, 2006)

### Taste cells can encode behavior

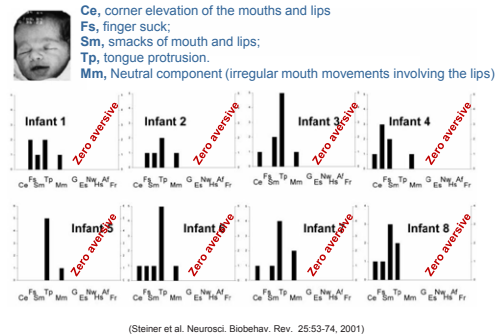


(Chandrashekar et al., Nature 444: 288-294, 2006)

### Sweet genes, mysteries and myths

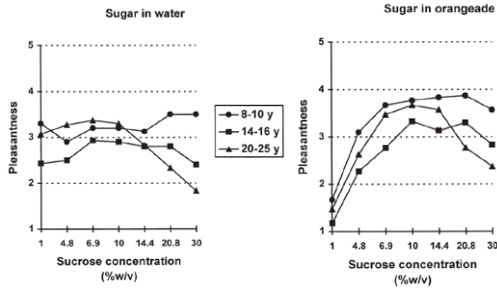
- Our "sweet tooth"
- Sweet recognition
- Individual differences
- Physiological responses

### Individual variation of the reactions to sucrose in newborns



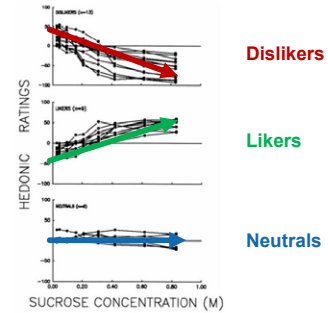
(Steiner et al. Neurosci. Biobehav. Rev. 25:53-74, 2001)

### Age-related decline in sugar pleasantness



De Graaf and Zandstra, *Physiol. Behav.* 67:513-520, 1999

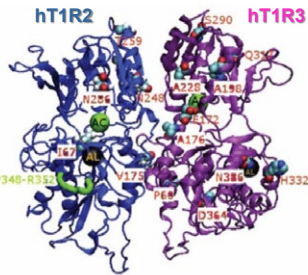
### Variation in sweet-liking in adults



(Bachmanov et al., *Flavour Fragr. J.* 26: 286-294, 2011)

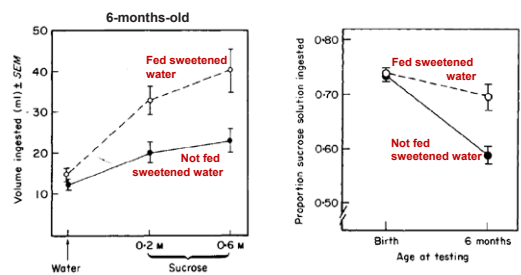
### Genetic variants determining individual differences

- Genetic polymorphisms in the **TAS1R** genes  $\Rightarrow$  the two subunits of the sweet receptor (see right)
- TAS1R-independent polymorphisms in the **GNAT3** gene  $\Rightarrow$  subunit of gustducin
- Polymorphisms in the dopamine **D2** receptor  $\Rightarrow$  CNS processing of the taste information



(Bachmanov et al., *Flavour Fragr. J.* 26: 286-294, 2011)

### Experience shapes sweet preference



(Beauchamp and Moran, *Appetite* 3:139-152, 1982)

### Sweet genes, mysteries and myths

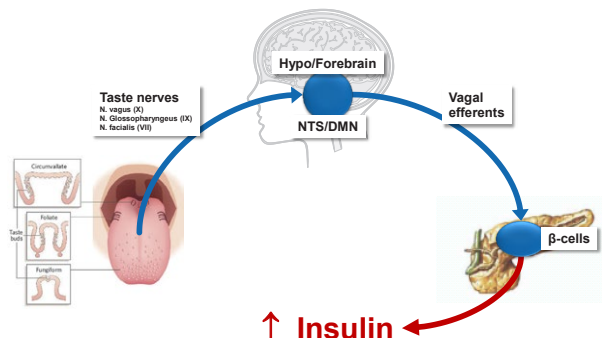
- Our "sweet tooth"
- Sweet recognition
- Individual differences
- Physiological responses**
  - Reactive hypoglycemia  $\Rightarrow$  Overeating
  - Cephalic phase responses

### Overeating in response to reactive hypoglycemia

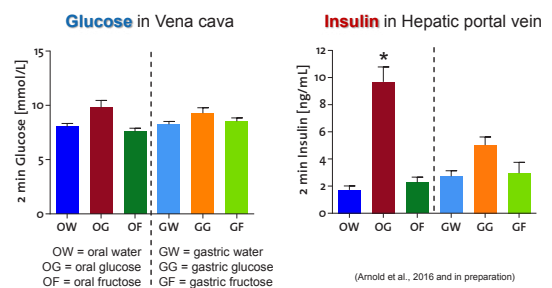


Photo courtesy of Dr. Kelly Johnson, courtesy of @highlyconsuming (@highlyconsuming)

### Cephalic phase insulin release



### Oral glucose is the prime elicitor of a CPIR

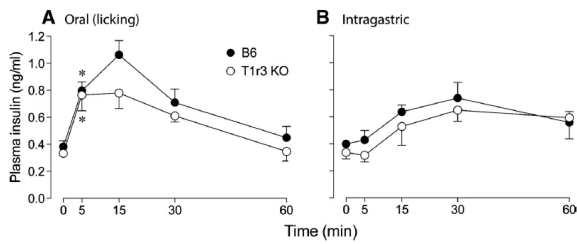


OW = oral water OG = oral glucose OF = oral fructose GW = gastric water GG = gastric glucose GF = gastric fructose

(Arnold et al., 2016 and in preparation)

## Oral glucose elicits a CPIR independent of the “sweet” receptor

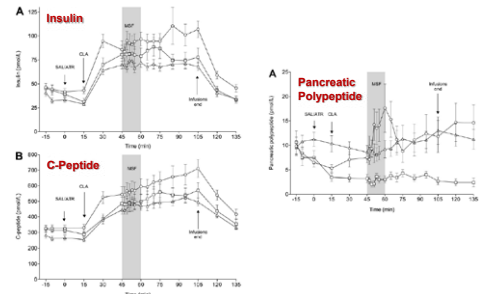
2.8 M glucose given orally or intragastrically



(Glendinning et al., Am J Physiol 309:R552-R560, 2015)

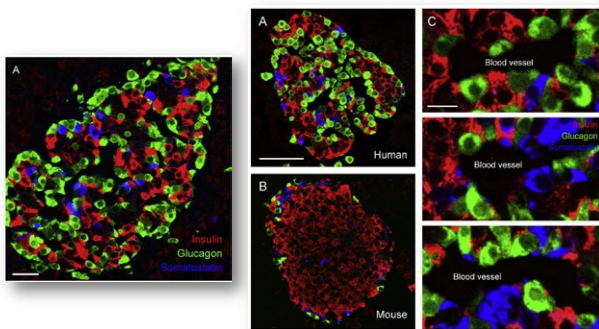
## Lack of a CPIR in humans

Δ: Saline (SAL) + plasma glucose clamp (CLA)  
 ○: SAL + CLA + modified sham feeding (MSF) (SAL + CLA + MSF)  
 □: atropine + CLA + MSF (ATR + CLA + MSF)



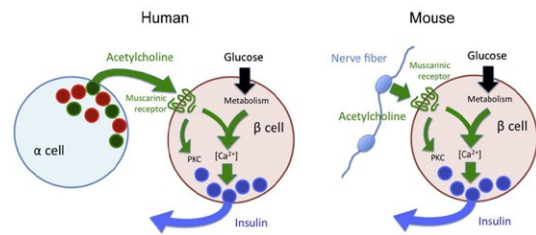
(Veedfald et al., Am. J. Physiol. 310:G43-G51, 2016)

## Human-mouse differences in islet structure



(Caicedo, Sem Cell & Develop Biol 24:11–21, 2013)

## Human-mouse differences in insulin release



(Caicedo, Sem Cell & Develop Biol 24:11–21, 2013)

## Summary

- Our “sweet tooth” is designed by nature because of the relevance of glucose for our body
- The sweet detection system is closely linked to the brain’s reward circuitries
- Individual differences are due to genetic polymorphisms and can be modified by experience/learning
- Sweet taste may favor overeating, but it does not suffice to trigger a cephalic phase insulin response (CPIR)
- The CPIR is well established in laboratory animals, but somewhat questionable in humans, which is perhaps related to species differences in islet structure and vagal efferent innervation