

Γεύση, τρόπος ζωής και γενετική προδιάθεση

Γ. Παπανικολάου MD, PhD
Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας - Διατροφής

Αίσθηση της τροφής

- Χρώμα, λάμψη, μέγεθος, σχήμα → Οφθαλμός
- Ήχος → αυτί
- Πτητικές ενώσεις → Όσφρηση
→ μύτη
- Ξινό, γλυκό, αλμυρό, πικρό, Umami → γλώσσα
- Στυφό, καυτερό, κρύο, ζεστό
→ σωματοαισθήσεις
- Υφή – συνοχή →
σωματοαισθήσεις



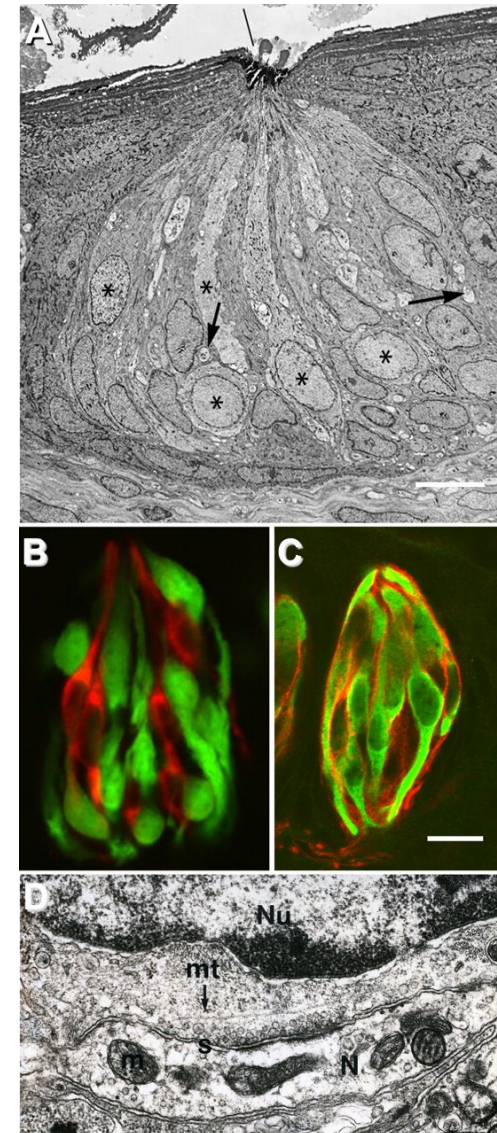
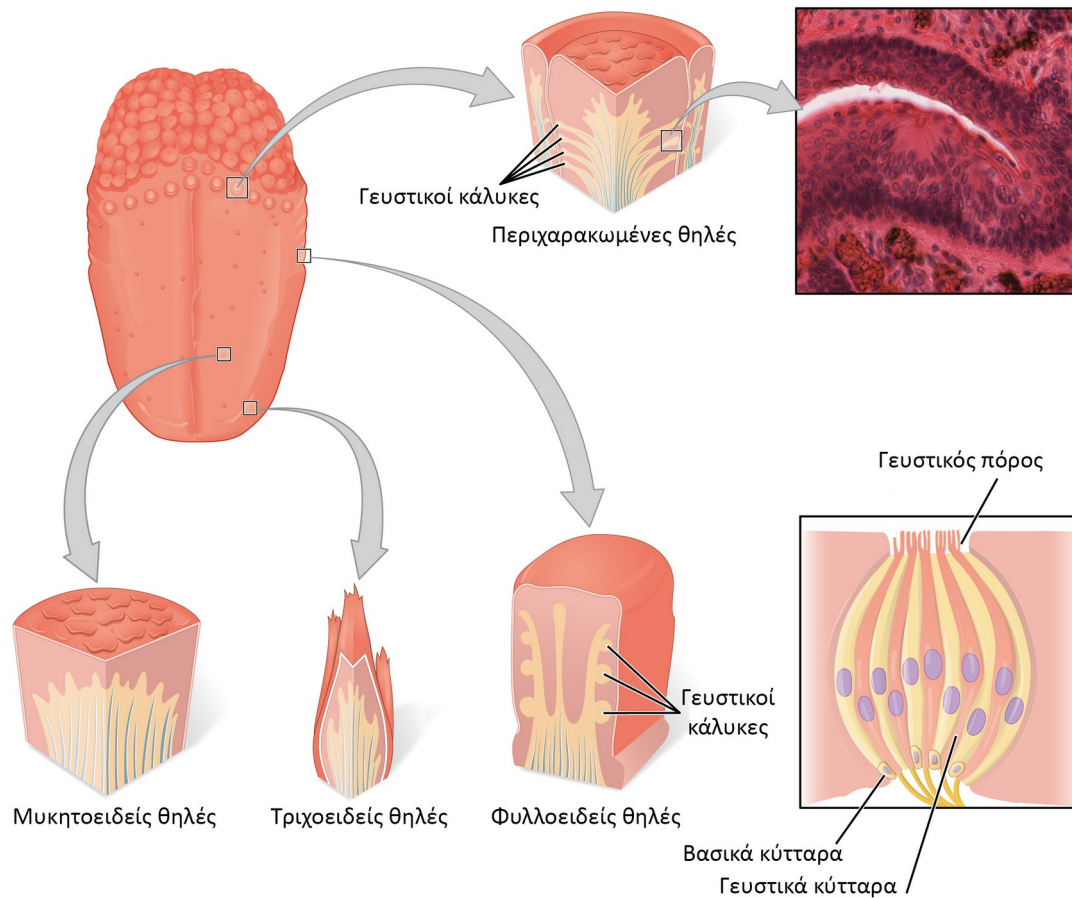
Λειτουργίες της γεύσης

- Αντίληψη τροφών υψηλής θερμιδικής και θρεπτικής σημασίας (π.χ. γλυκό, ουμάμι)
- Άμυνα, προστασία από τοξίνες και αλλοιωμένες τροφές (π.χ. πικρό, ξινό)
- Συμμετοχή στην ομοιοστασία
- Συμμετοχή στην έκλυση σύνθετων αντανακλαστικών (π.χ. εμετός, κεφαλική φάση της πέψης)
- Καθοδήγηση γευστικών προτιμήσεων

Ομοιοστασία

- Τα επινεφριδεκτομηθέντα ζώα επιλέγουν αυτόματα πόσιμο νερό με μεγάλη συγκέντρωση χλωριούχου νατρίου, αντί για καθαρό νερό, ώστε να αντιμετωπίσουν τις ανάγκες τους σε χλωριούχο νάτριο και να προστατεύονται από τις ομοιοστατικές συνέπειες της απώλειας άλατος.
- Ζώα στα οποία γίνονται ενέσεις ινσουλίνης και η γλυκόζη αίματος διατηρείται σε πολύ χαμηλό επίπεδο, επιλέγουν μεταξύ των τροφίμων που βρίσκονται στην διάθεσή του, εκείνο που περιέχει την περισσότερη ποσότητα ζάχαρης.
- Τα παραθυρεοειδεκτομηθέντα ζώα επιλέγουν αυτόματα πόσιμο νερό με μεγάλη συγκέντρωση σε χλωριούχο ασβέστιο.

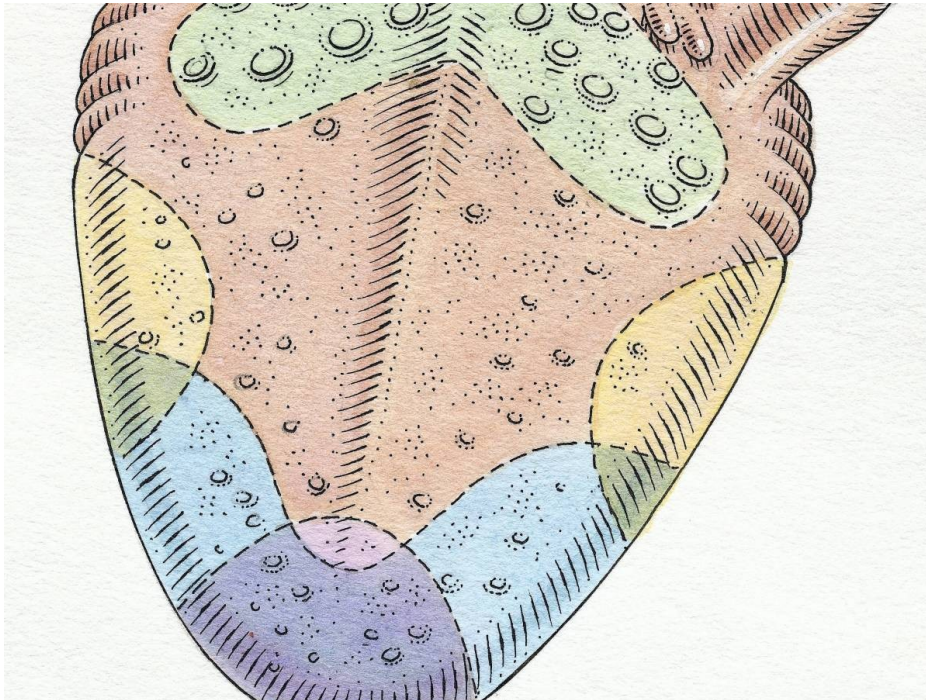
Γλώσσα και γευστικοί κάλυκες



«The Tongue» του OpenStax College - Anatomy & Physiology, Connexions Web site. <http://cnx.org/content/col11496/1.6/>, Jun 19, 2013 με άδεια CC BY 3.0.

Chaudhari N, Roper S. JCB 2010;190:285-296

Ο μύθος του “χάρτη” της γλώσσας

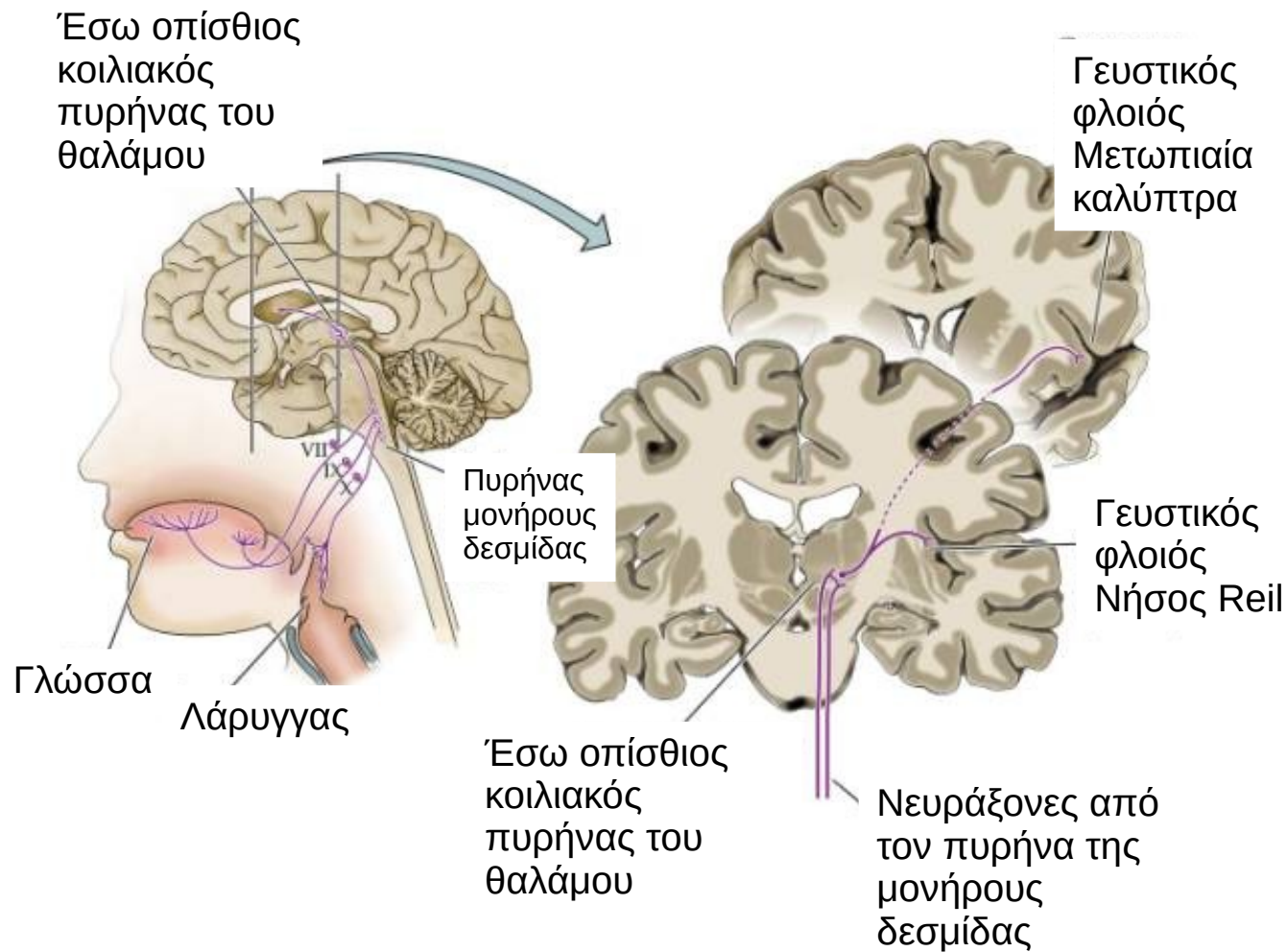


Dorling Kindersley/Dorling Kindersley/Getty Images

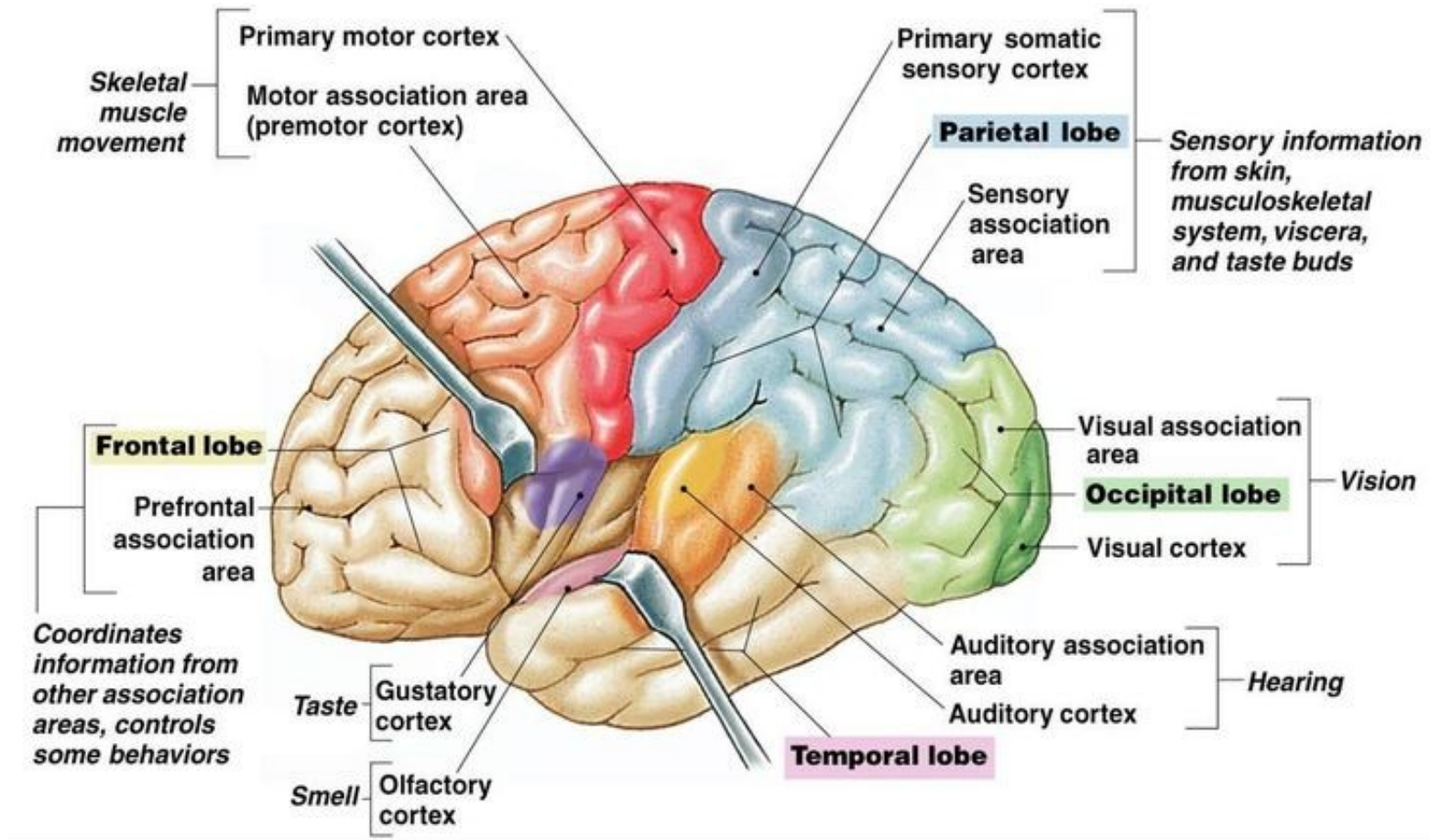
Όλες οι περιοχές της γλώσσας
αντιλαμβάνονται όλες τις γεύσεις

- Hänig, David (1901). "Zur Psychophysik des Geschmackssinnes". Philosophische Studien 17: 576–623.
- 1942, Edwin Boring (Harvard University)
- 1974, Virginia Collings επανεξέτασε την εργασία του Hänig
 - Διαφορές στην ευαισθησία ανάμεσα στις 4 βασικές γεύσεις στην γλώσσα

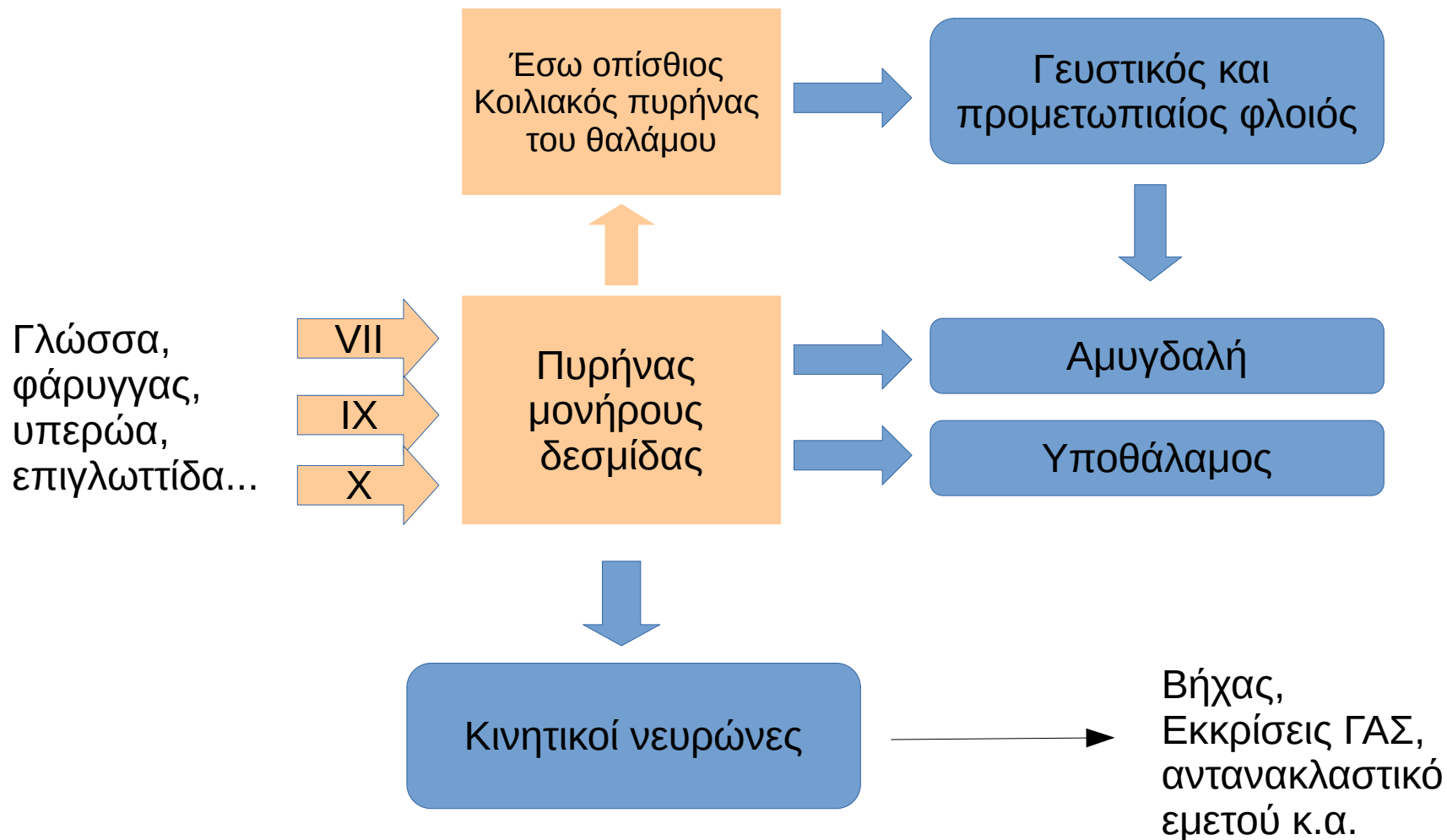
Πορεία των ερεθισμάτων στο ΚΝΣ



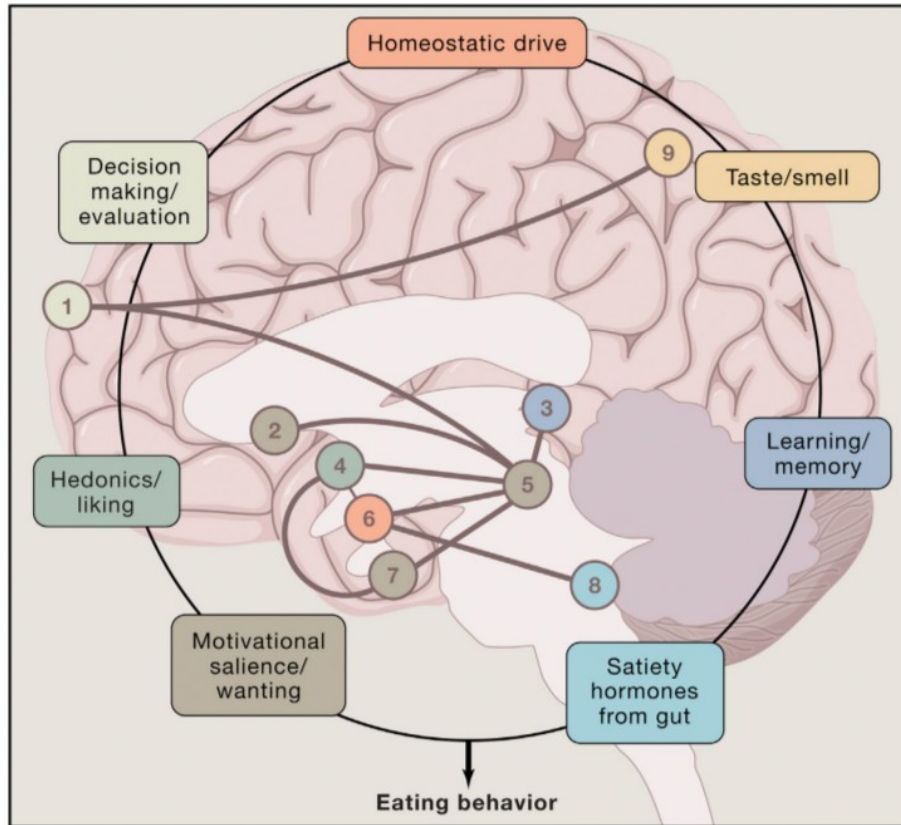
Γευστικός φλοιός



Βασικές συνδέσεις στο ΚΝΣ

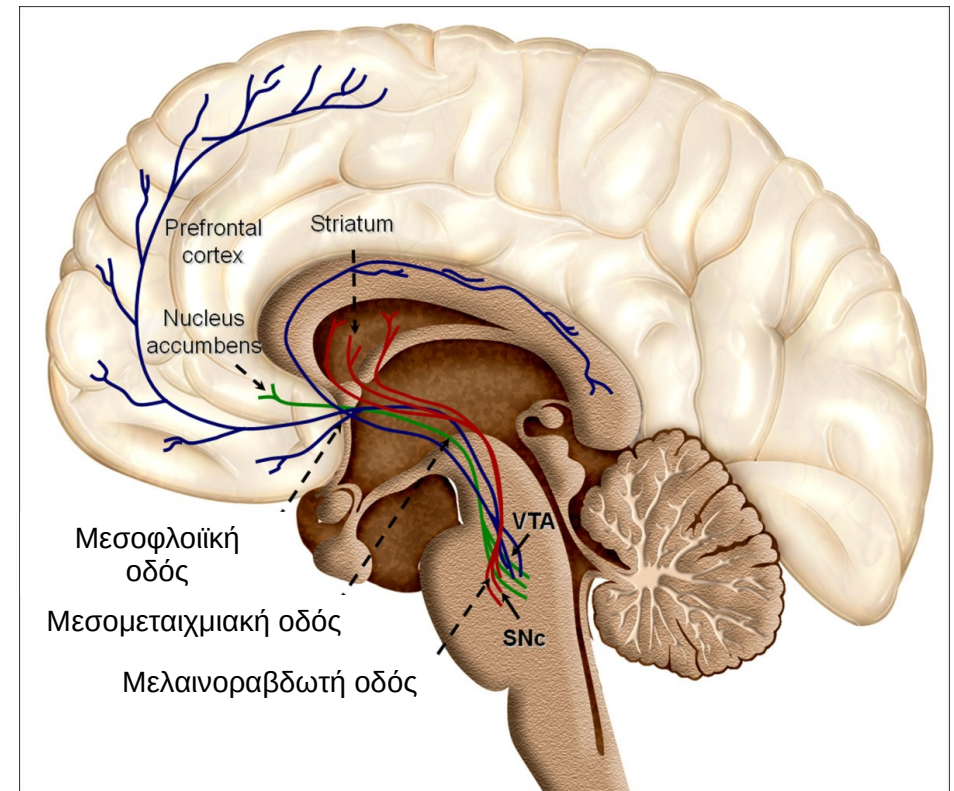
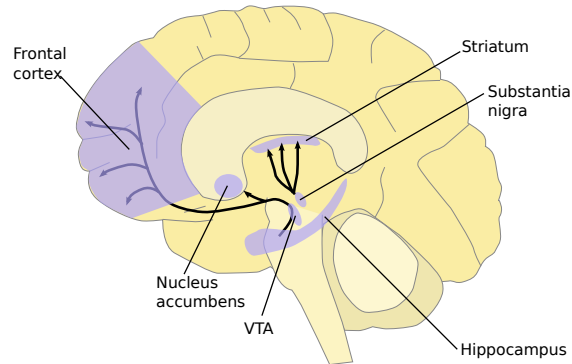
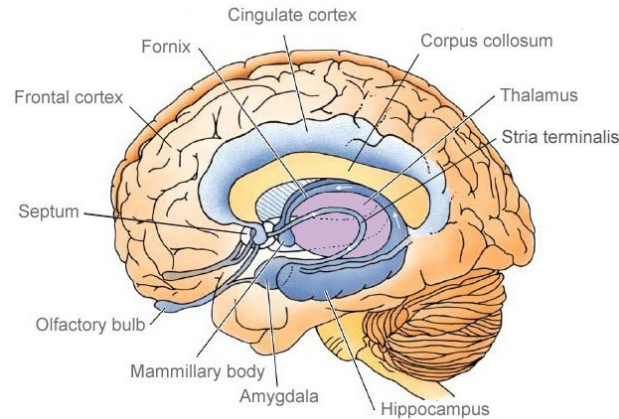


Νευρικά κυκλώματα της διατροφικής συμπεριφοράς



- 1. Προμετωπιαίος φλοιός
- 2. Ραχιαίο ραβδωτό σώμα
- 3. Ιππόκαμπος
- 4. Επικλινής πυρήνας / ωχρά σφαίρα
- 5. Κοιλιακή καλυπτρική περιοχή
- 6. Υποθάλαμος
- 7. Αμυγδαλή
- 8. Πυρήνας της μονήρους δεσμίδας
- 9. Γευστικός σωματοαισθητικός φλοιός

Μεταχίμιακό σύστημα και ντοπαμινεργικοί νευρώνες



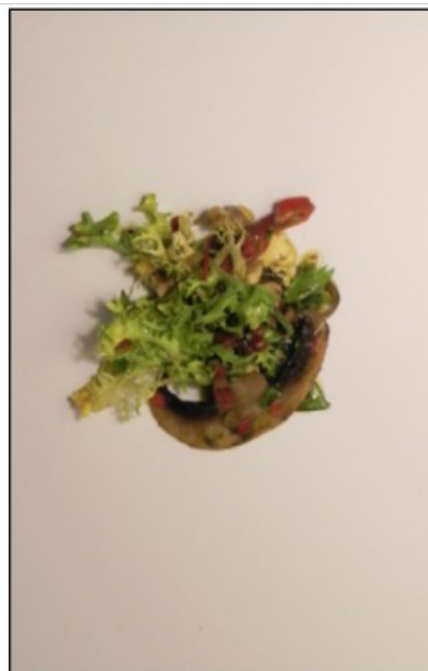
Η γεύση της τέχνης...



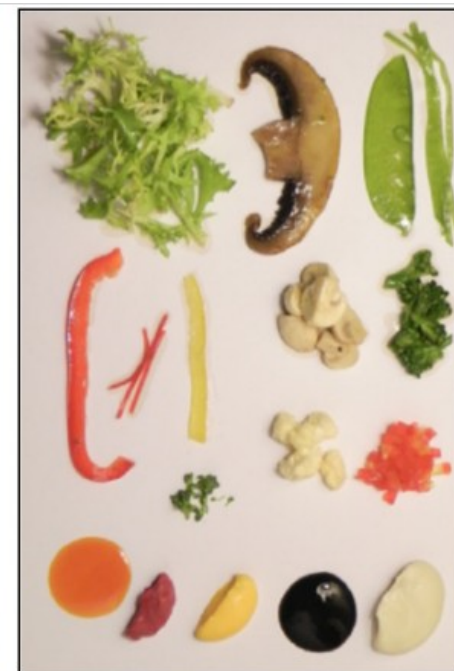
A. "Painting #201" by Kandinsky.



B. Kandinsky-inspired artistic presentation of food.



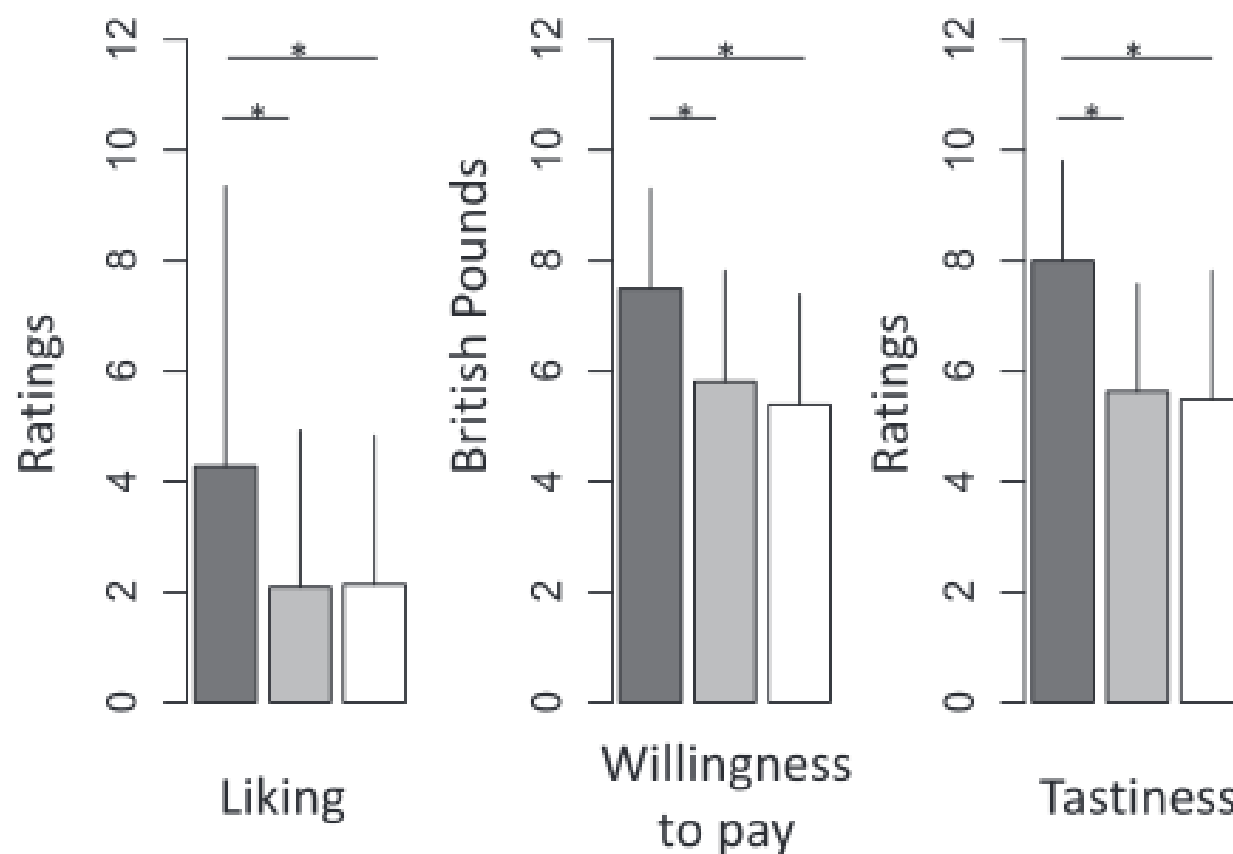
C. Regular presentation



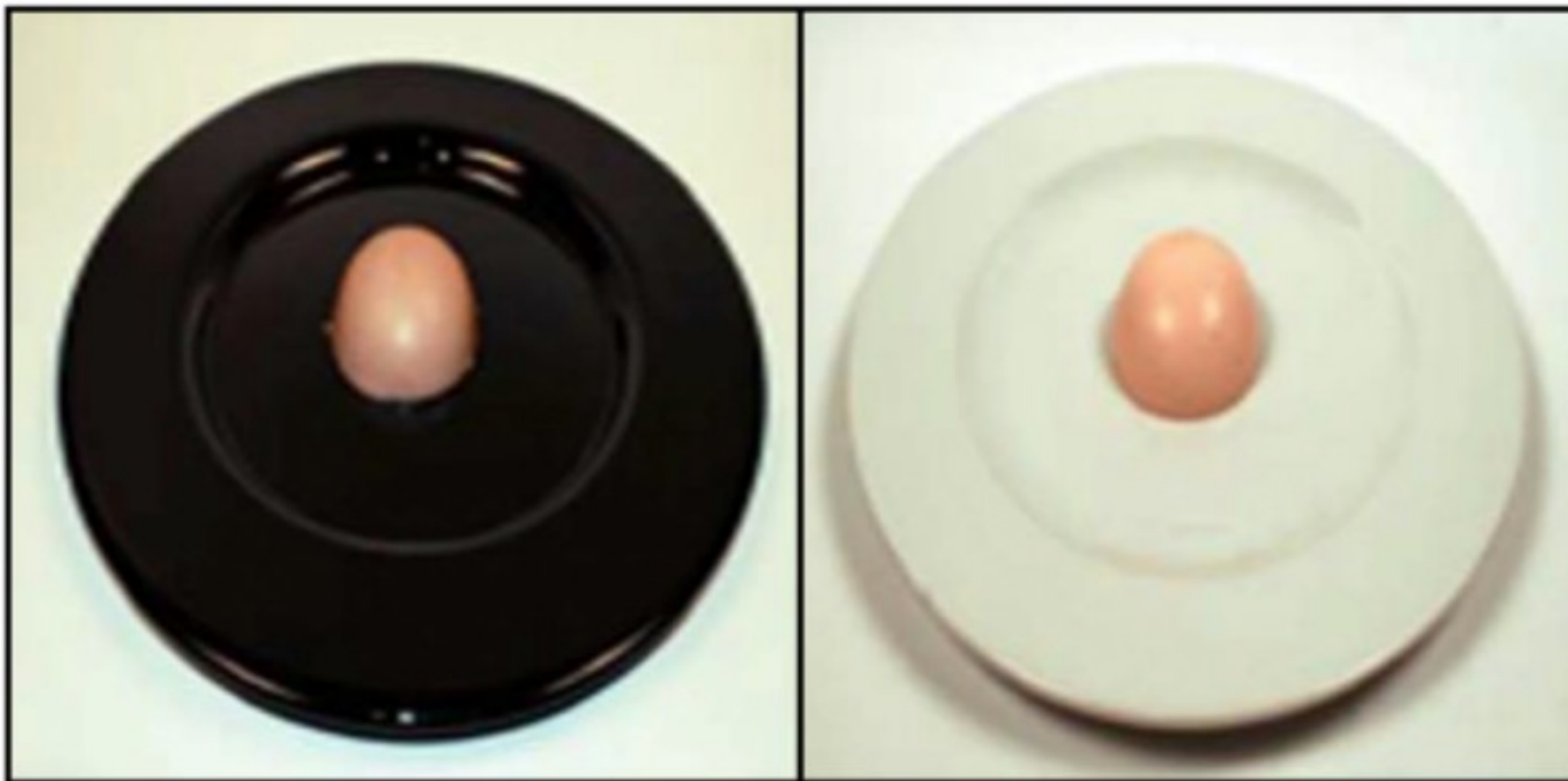
D. Neat presentation

Michel et al. Flavour, 2014

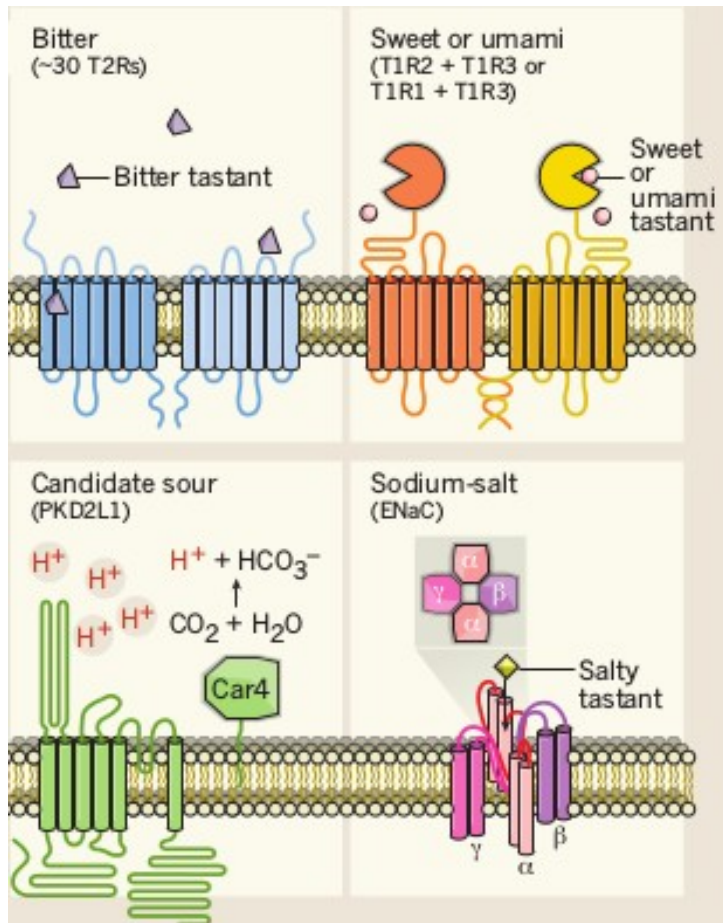
Η τέχνη της γεύσης...



Η γεύση του πιάτου...



Γευστικοί υποδοχείς



- Πικρό → TAS2R
- Γλυκό → T1R2+T1R3
- Umami → T1R1+T1R3
- Αλμυρό → ENaC
- Ξινό → PKD2L1

Χαρακτηριστικά των γεύσεων Γλυκό, Πικρό και Umami

	Γλυκό	Umami	Πικρό
Εξελικτική σημασία	Πηγή ενέργειας	Αίσθηση των αμινοξέων των πρωτεϊνών	Προστασία από πιθανή λήψη τοξικών προϊόντων
Λειτουργία	Επιλογή	Επιλογή	Αποφυγή
Έμφυτη αντίδραση	Ελκυστική	Ελκυστική	Αποτρεπτική
Οικογένεια υποδοχέων	TAS1Rs	TAS1Rs	TAS2R
Αριθμός λειτουργικών υποδοχέων	2 (T1R2+T1R3)	2 (T1R1+T1R3)	25
Προσδέτες	Περιορισμένοι	Περιορισμένοι	Πολύ μεγάλος αριθμός

Η αποστροφή στο πικρό είναι έμφυτη

New World Monkey: Up - Down
Protrusion to Sweet Vs. Bitter

Tongue Protrusion

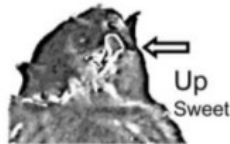
G.-H. Tamarin infant

C.-T. Tamarin infant

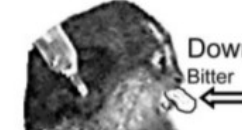
W.T.-E. Marmoset

Infant Hominoid
Tongue Protrusions to Sweet
Orangutan infant

Sweet
(Up)



Bitter
(Down)



Gape (to Bitter)

Orangutan infant

Human newborn



G.-H. Tamarin

Rhesus monkey



Middle Face (Aversion to Bitter)

Human newborn

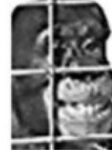
Eye squinch &
Nose wrinkle



Orangutan

Chimpanzee

Grimace



'Smile' (to Sweet)

Human newborn

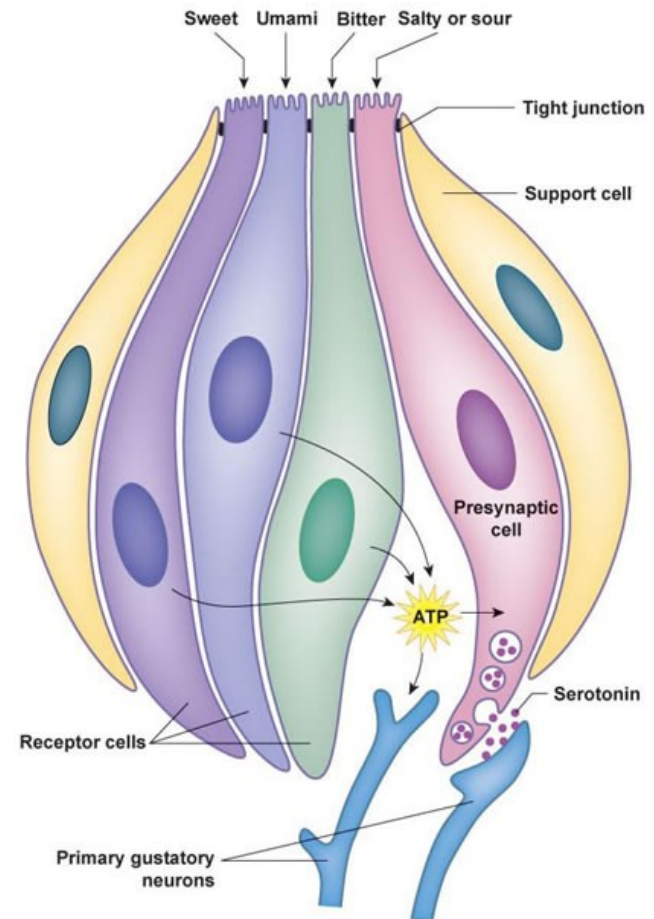
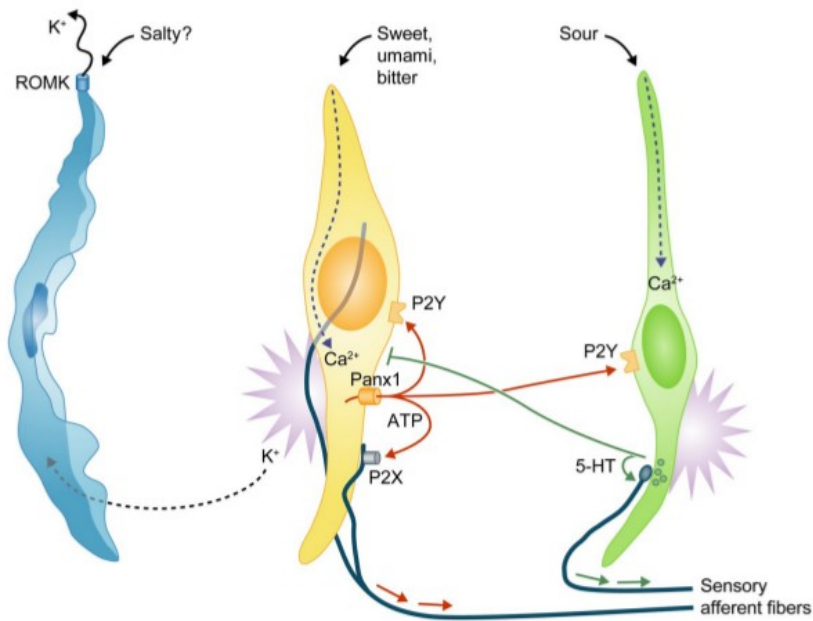


Orangutan infant

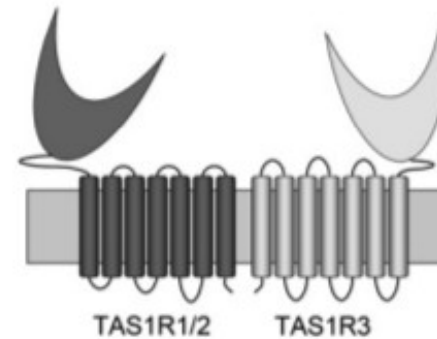
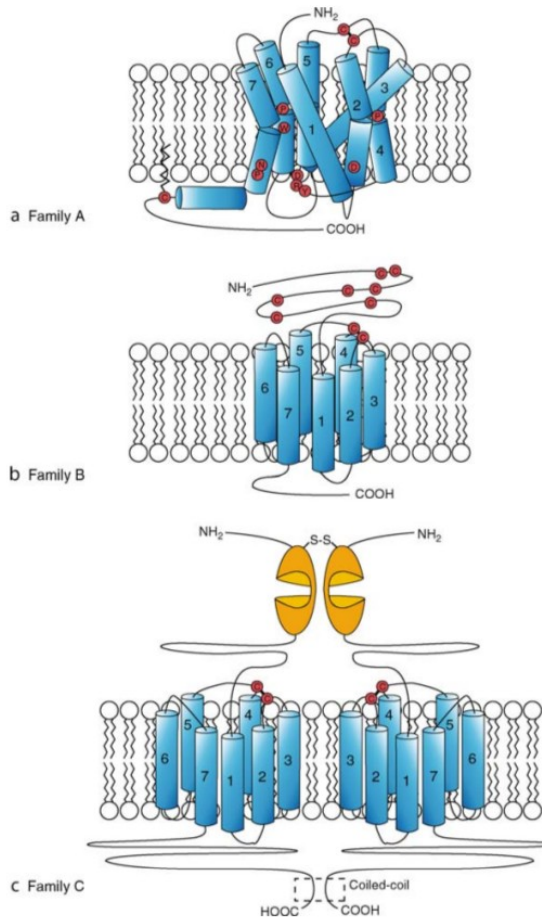
Chimpanzee



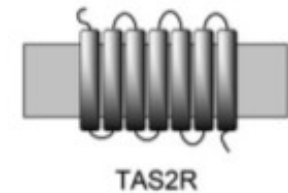
Γευστικά κύτταρα και γευστικοί κάλυκες



Υποδοχείς συζευγμένοι με την πρωτεΐνη G

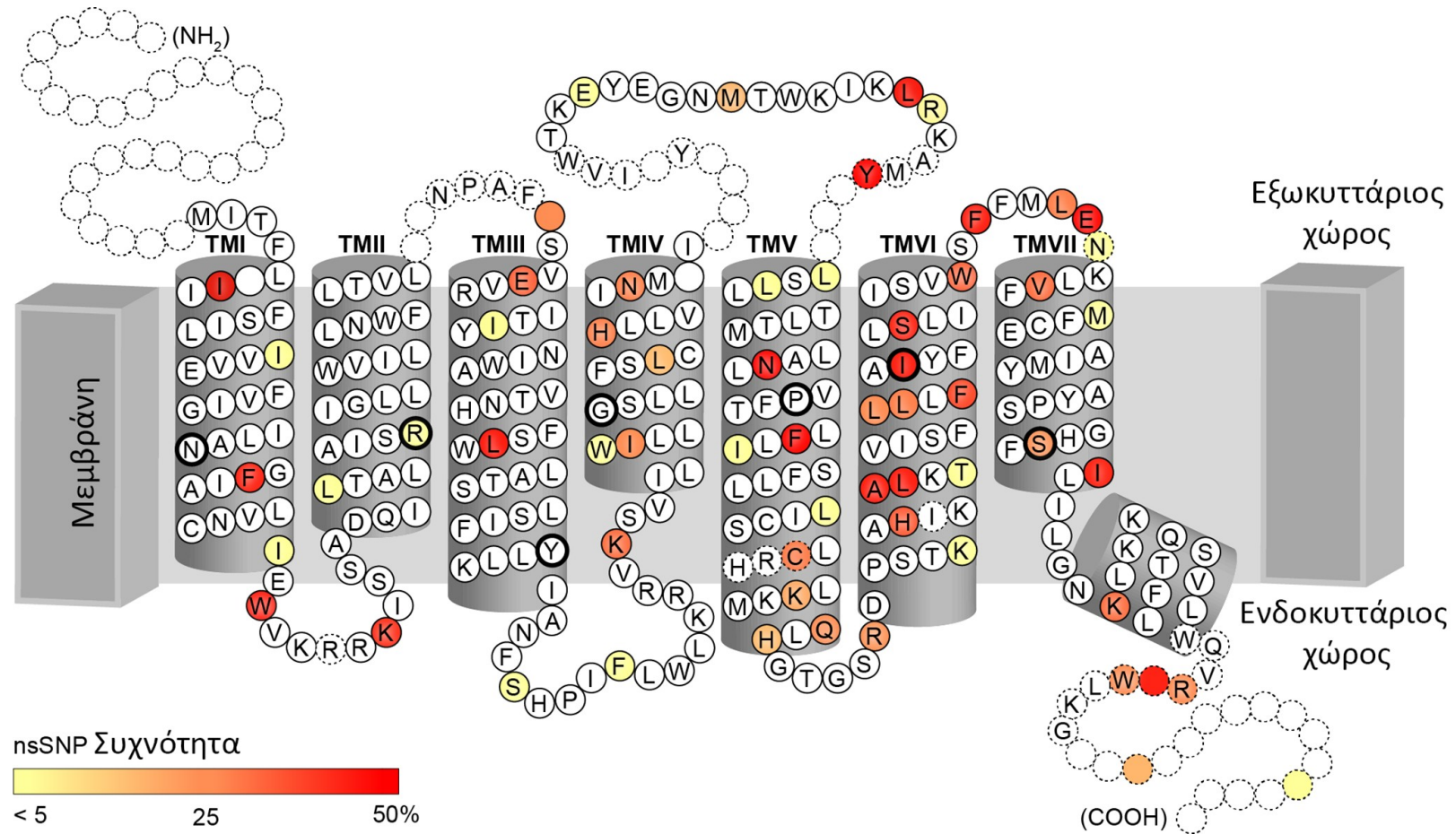


Γλυκό, umami

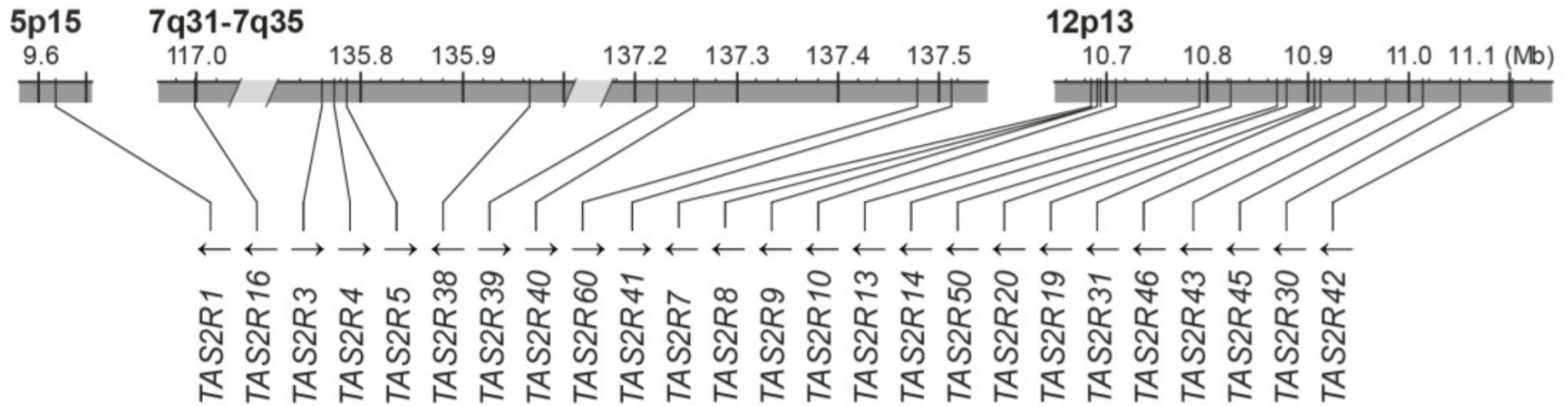


Πικρό

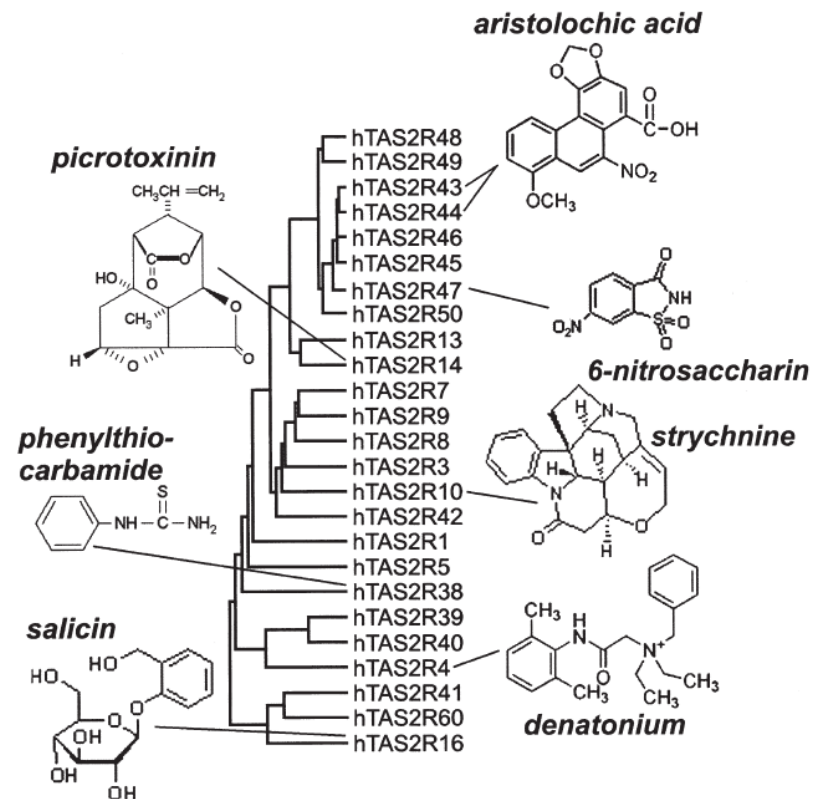
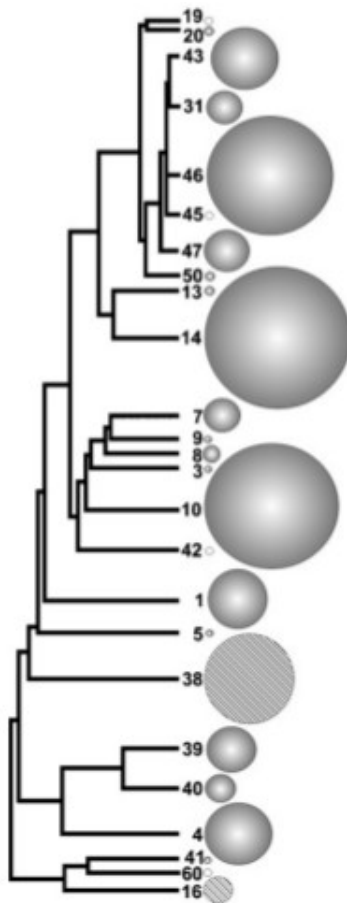
Υποδοχείς TAS2R



Γονιδιωματική οργάνωση των υποδοχέων του πικρού



Υποδοχείς και προσδέτες



Η πικρή γεύση του φαινυλοκαρβαμιδίου (PTC)

VOL. 18, 1932

GENETICS: A. L. FOX

115

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHEMICAL CONSTITUTION AND TASTE

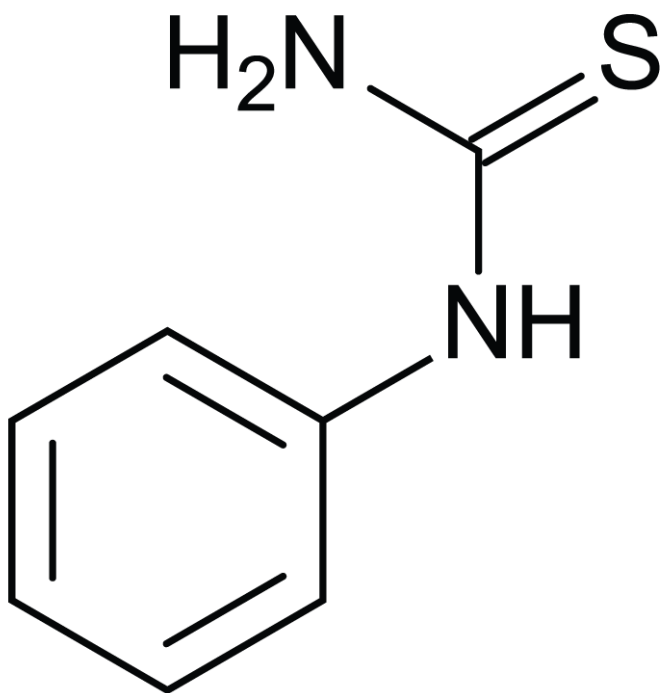
BY ARTHUR L. FOX

JACKSON LABORATORY, E. I. DU PONT DE NEMOURS & Co., WILMINGTON, DELAWARE

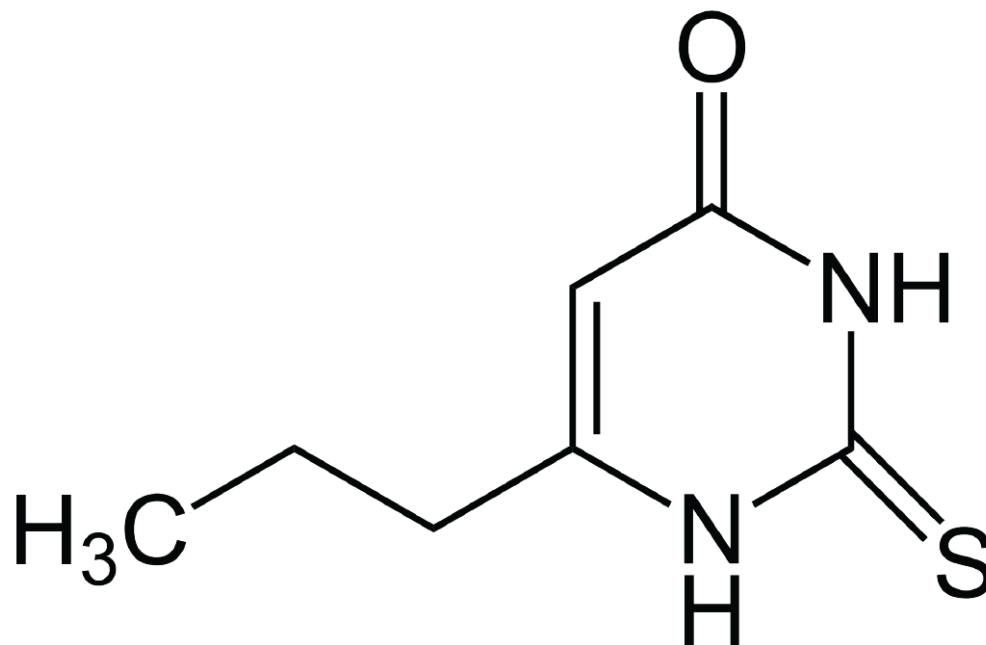
Read before the Academy Tuesday, November 17, 1931

Some time ago the author had occasion to prepare a quantity of phenyl thio carbamide, and while placing it in a bottle the dust flew around in the air. Another occupant of the laboratory, Dr. C. R. Noller, complained of the bitter taste of the dust, but the author, who was much closer, observed no taste and so stated. He even tasted some of the crystals and assured Dr. Noller they were tasteless but Dr. Noller was equally certain it was the dust he tasted. He tried some of the crystals and found them extremely bitter. With these two diverse observations as a starting point, a large number of people were investigated and it was established that this peculiarity was not connected with age, race or sex. Men, women, elderly persons, children, negroes, Chinese, Germans and Italians were all shown to have in their ranks both tasters and non-tasters.



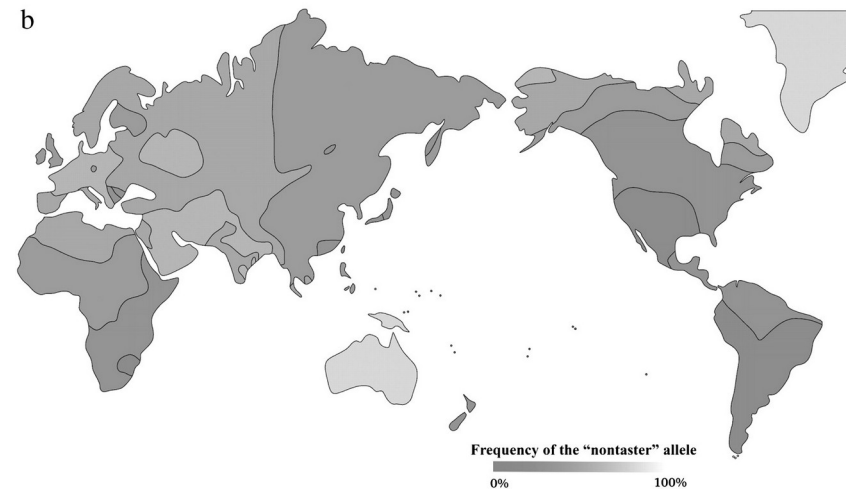
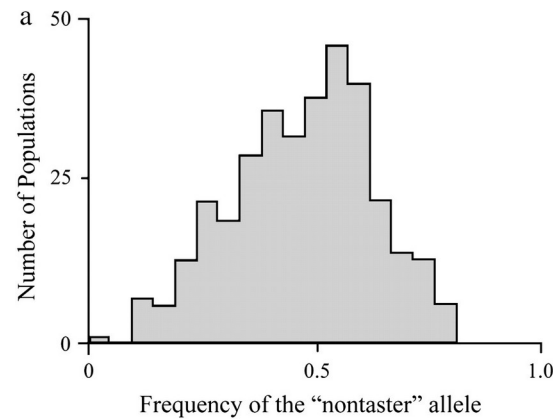


PTC (φαινυλθειοκαρβαμίδιο)



PROP (προπυλθειουρακίλη)

Συχνότητα του αλληλόμορφου των μη γευστών



Cavalli-Sforza et al. 1994

Taste-testing the Anthropoid Apes

(*Nature*, 1939)



Chimpanzees tested

	Females			Total	Males			Total	Both sexes
	E	R	W		E	R	W		
Tasters ..	2	7	2	11	4	2	3	9	20
Non-tasters ..	1	1	1	3	1	3	-	4	7
Total ..	3	8	3	14	5	5	3	13	27

Thus the chimpanzees show 7 non-tasters out of 27, or 26 per cent. Experience with man also gives regularly about 25-30 per cent.

The young female Jaqueline, both of whose parents are in the Regent's Park collection, and both non-tasters, was omitted from the table of frequencies, since her reaction as non-taster, while it confirms the genetical similarity of the situation in the apes and in man, adds nothing to our knowledge of the gene frequency in the apes.

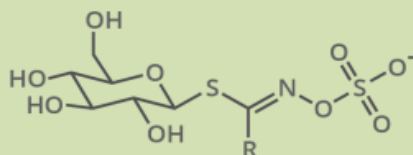
FISHER, R. A., E. B. FORD and J. HUXLEY, 1939 Taste-testing the anthropoid apes. Nature 144: 750.



R. A. Fisher, E. B. Ford, and Julian Huxley

THE CHEMISTRY OF BRUSSELS SPROUTS

THE BITTER TASTE OF SPROUTS

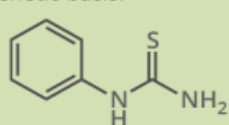


GLUCOSINOLATES

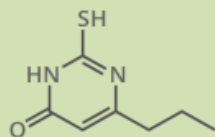
Family of compounds in cruciferous vegetables

Glucosinolates are a class of compounds found naturally in a range of green vegetables, including brussels sprouts. They are broken down into compounds called isothiocyanates when the plant is damaged or cooked.

These isothiocyanates have similarities with the synthetic compounds PTC & PROP. PTC only tastes bitter to around 70% of people. To the other 30%, it is completely tasteless. Although it is not the only factor in dislike of brussels sprouts, ability to taste PTC & PROP and sensitivity to bitter vegetables appear to be strongly correlated, and has a heritable genetic basis.



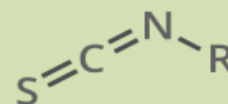
PHENYLTHIOCARBAMIDE
(PTC)



PROPYLTHIOURACIL
(PROP)

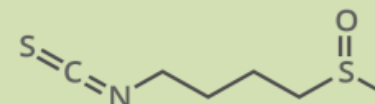


POTENTIAL BENEFITS OF SULFORAPHANE



ISOTHIOCYANATES

Breakdown products of glucosinolates



SULFORAPHANE

Formed from glucosinolates

One of the isothiocyanates that glucosinolates can be broken down into is sulforaphane. This compound is partly responsible for the bitterness of overcooked brussels sprouts, but it is also being studied for its antioxidant properties. Additionally, it has been suggested that it could have a protective effect against neurodegenerative disorders, but more research is required to investigate this.



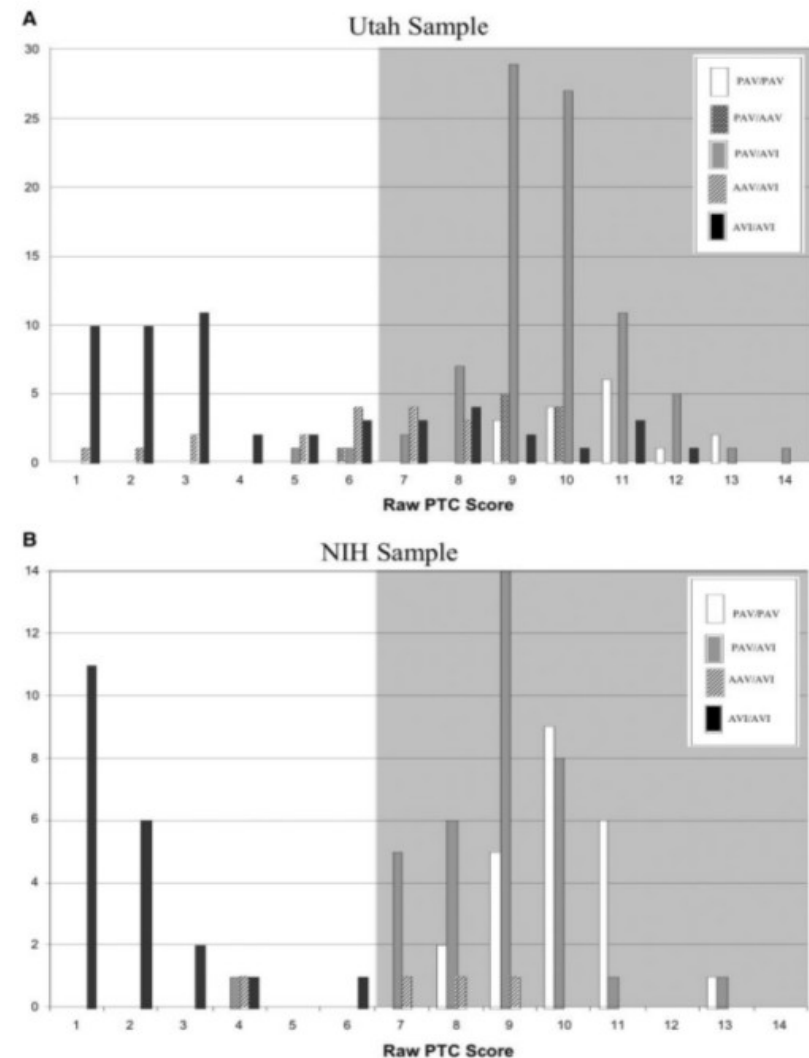
Κλωνοποίηση θέσεως του TAS2R38

Positional Cloning of the Human Quantitative Trait Locus Underlying Taste Sensitivity to Phenylthiocarbamide

Un-kyung Kim,¹ Eric Jorgenson,² Hilary Coon,^{3,4} Mark Leppert,³
Neil Risch,^{2,5} Dennis Drayna^{1*}

The ability to taste the substance phenylthiocarbamide (PTC) has been widely used for genetic and anthropological studies, but genetic studies have produced conflicting results and demonstrated complex inheritance for this trait. We have identified a small region on chromosome 7q that shows strong linkage disequilibrium between single-nucleotide polymorphism (SNP) markers and PTC taste sensitivity in unrelated subjects. This region contains a single gene that encodes a member of the TAS2R bitter taste receptor family. We identified three coding SNPs giving rise to five haplotypes in this gene worldwide. These haplotypes completely explain the bimodal distribution of PTC taste sensitivity, thus accounting for the inheritance of the classically defined taste insensitivity and for 55 to 85% of the variance in PTC sensitivity. Distinct phenotypes were associated with specific haplotypes, which demonstrates that this gene has a direct influence on PTC taste sensitivity and that sequence variants at different sites interact with each other within the encoded gene product.

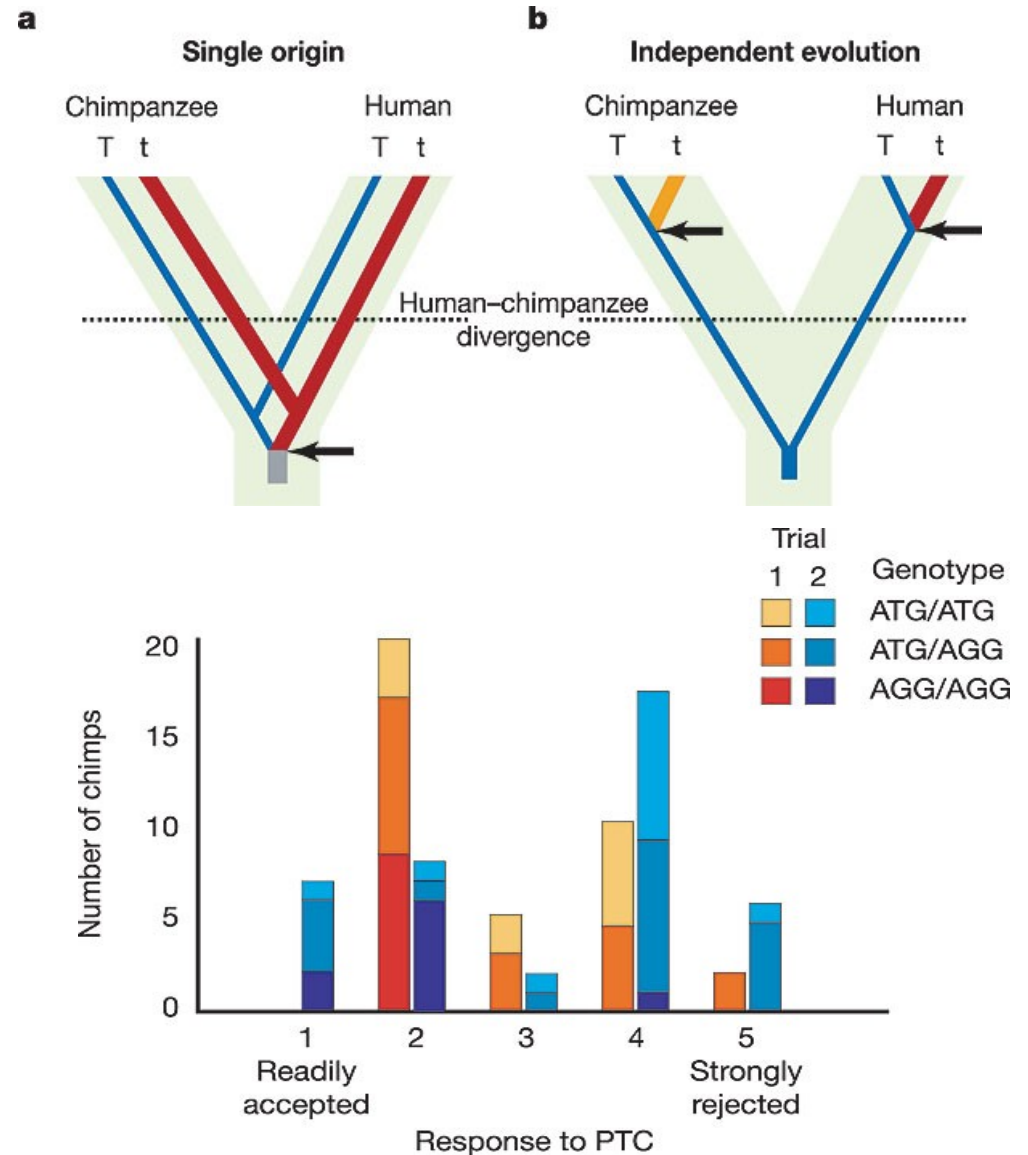
Kim U. Science, 2003



Διαφορετικό αλληλόμορφο του μη γεύστη στον χιμπατζή



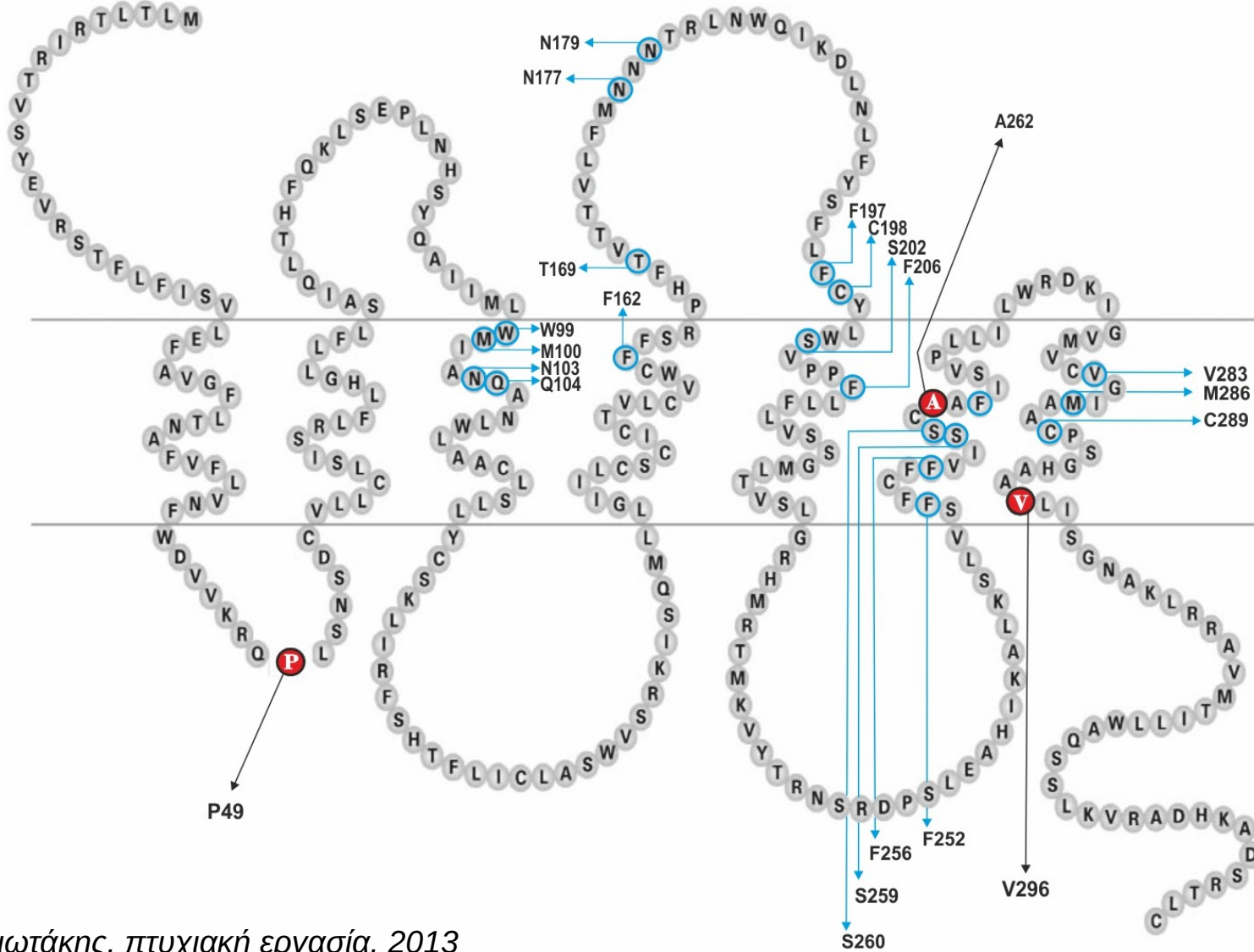
Wooding S. Nature, 2006



Πολυμορφισμοί του TAS2R38

Πολυμορφισμός	<i>rs713598</i>	<i>rs1726866</i>	<i>rs10246939</i>
Θέση στην κωδικεύουσα αλληλουχία	c.229	c.785	c.886
Αλληλόμορφα	G/C	C/T	A/G
Θέση στην πρωτεΐνη	49	262	296
Αντικατάσταση αμινοξέος	Ala/Pro	Val/Ala	Ile/Val

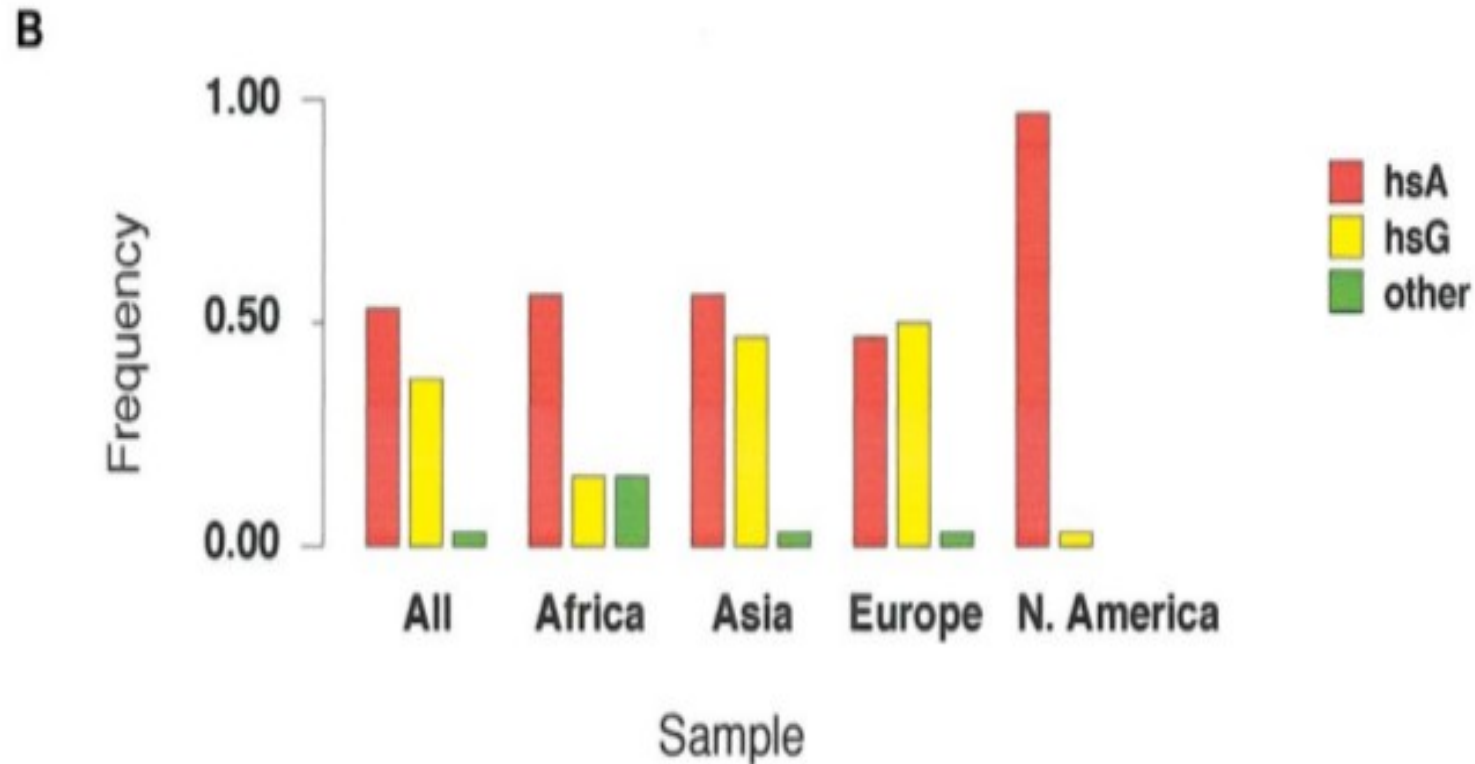
TAS2R38



Σχέσεις απλότυπων με φαινότυπο

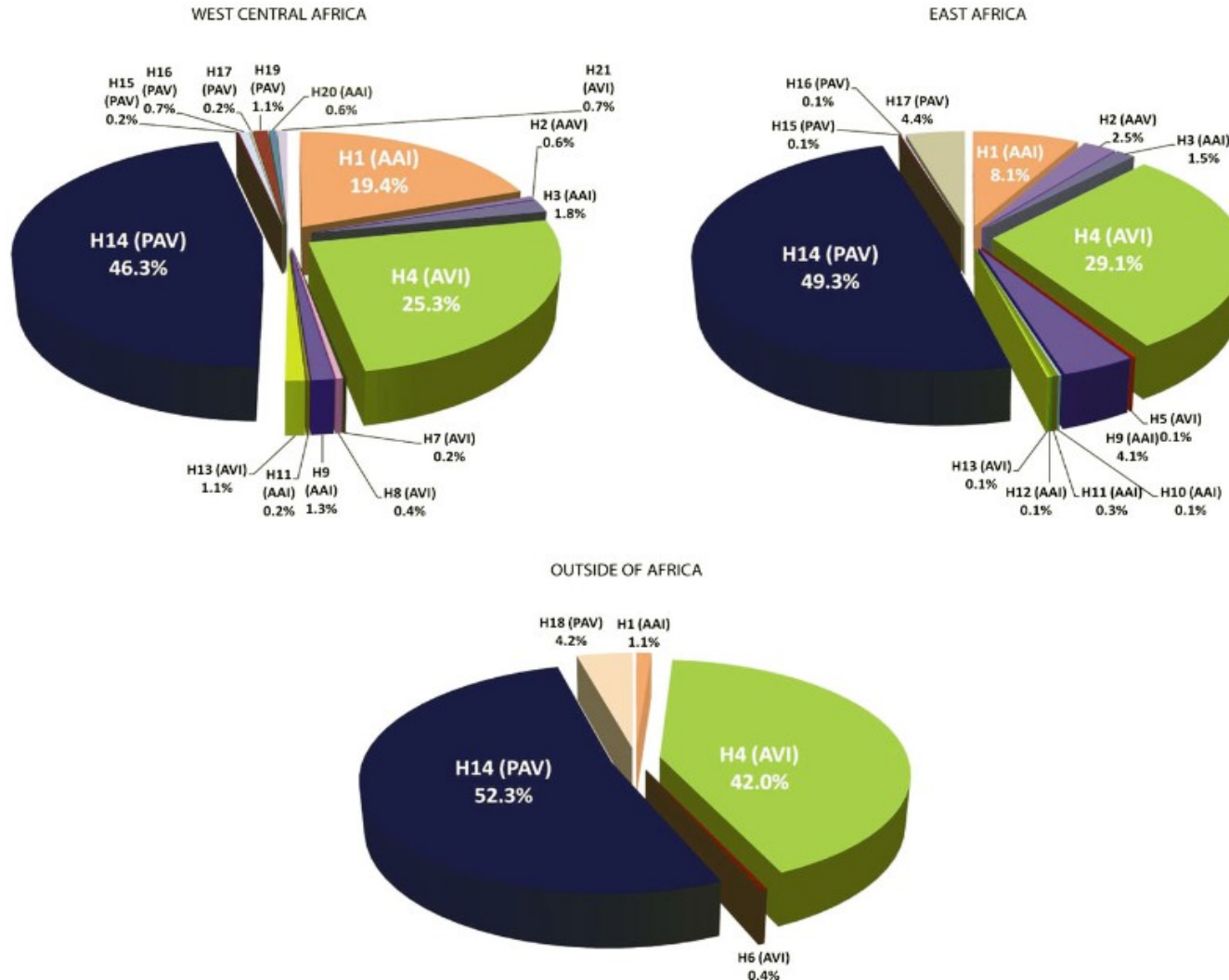
Γονότυπος	Παρατηρήσεις
PAV/PAV	Γεύστες PTC/PROP
PAV/AVI	Ενδιάμεσος φαινότυπος, γεύστες PTC/PROP με μικρότερη ένταση
PAV/AAV	Ενδιάμεσος φαινότυπος, γεύστες PTC/PROP με μικρότερη ένταση
AAV/AAV	Ενδιάμεσος φαινότυπος, γεύστες PTC/PROP με μικρότερη ένταση
AVI/AVI	Μη γεύστες PTC/PROP

Συχνότητα απλότυπων σε διάφορους πληθυσμούς

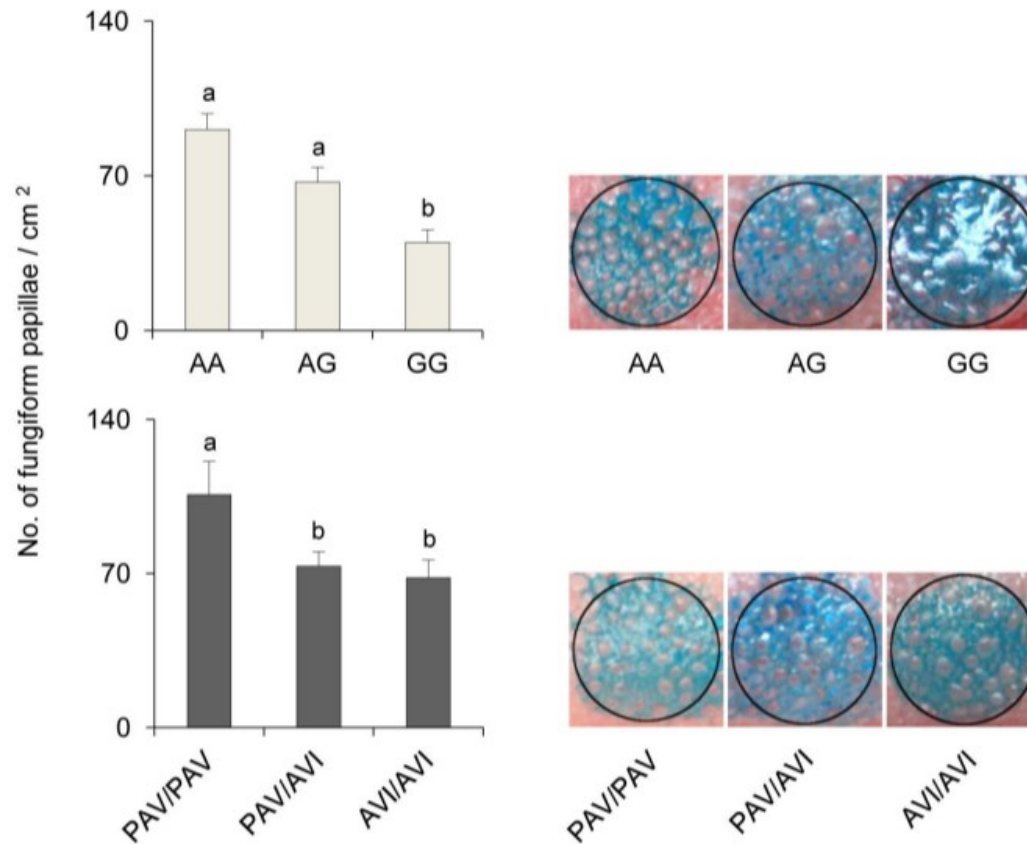


Wooding S. *Am. J. Hum. Genet.*, 2004

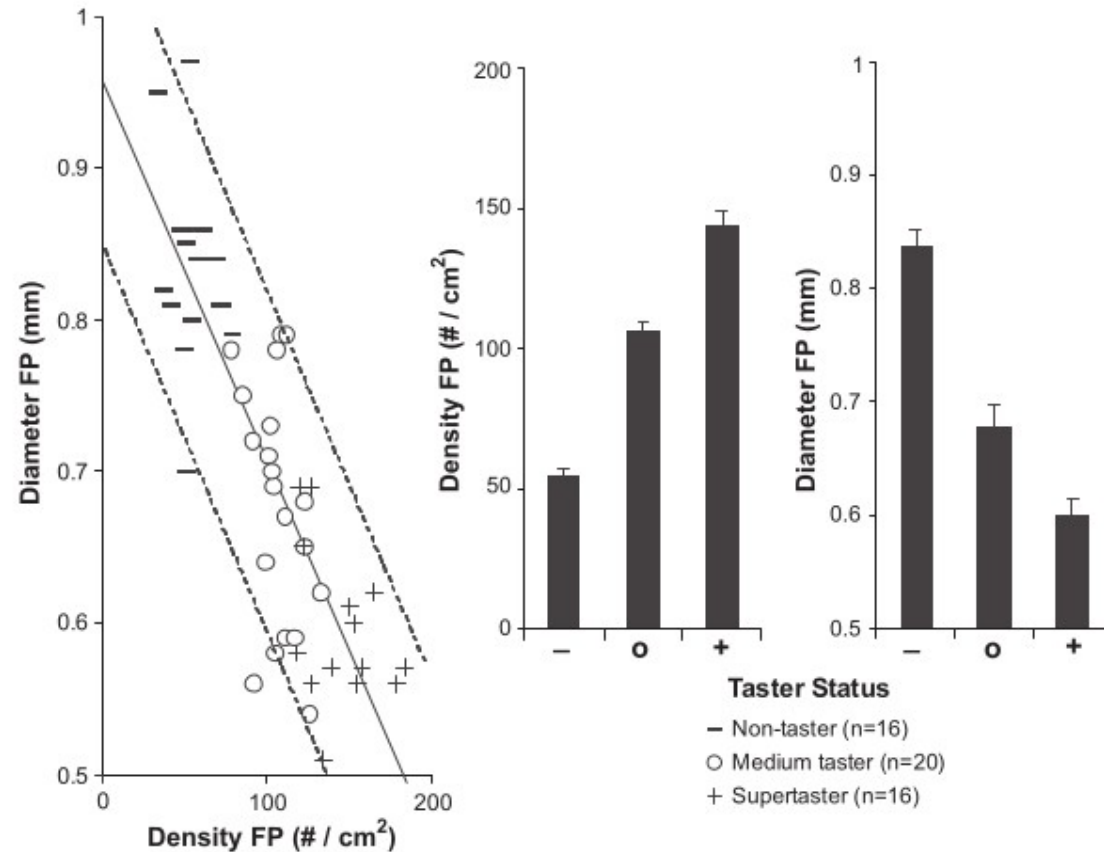
Συχνότητα απλότυπων σε διαφορετικούς πληθυσμούς



Πυκνότητα των μυκητοειδών θηλών rs2274333 (A/G)



Πολυμορφισμοί του CA6 και πυκνότητα των μυκητοειδών θηλών [rs2274333 (A/G)]



Συσχετίσεις ικανότητας γεύσης του πικρού στις PTC/PROP με παθολογικές καταστάσεις

- Αλκοολισμός
- Συνήθειες κατανάλωσης αλκοόλ
- Κάπνισμα
- Παθολογικές καταστάσεις
 - ΣΔ
 - BMI
 - Παθήσεις θυρεοειδούς
 - Σχιζοφρένεια
 - Λοιμώδη νοσήματα.
 - κ.α.

**Αντικρουόμενα
αποτελέσματα
στις διάφορες
μελέτες**

Συσχετίσεις με διατροφικές προτιμήσεις

- Γεύστες -> περισσότερο ευαίσθητοι σε καφεΐνη, κινίνη, ναργινίνη
- Μπρόκολα
- Λαχανάκια Βρυξελλών
- Λάχανο
- Σπαράγγια
- Γκρέϊπφρουτ
- Προϊόντα σόγιας
- Μικρότερη κατανάλωση λαχανικών και λιπών

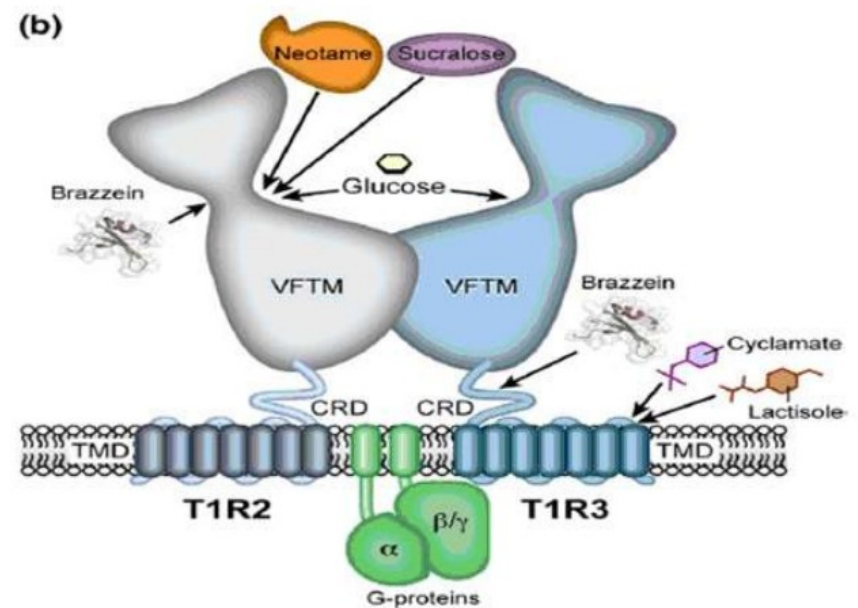
**Δεν
επιβεβαιώνονται σε
διαφορετικές
πληθυσμιακές,
εθνικές ή ηλικιακές
ομάδες**

Γλυκιά γεύση

- Η εξελικτική βάση για την ισχυρή έλξη της γλυκιάς γεύσης φαίνεται να είναι η ανάγκη εντοπισμού άμεσα διαθέσιμων πηγών ενέργειας
- Σε είδη που παύουν να είναι φυτοφάγα (π.χ. σαρκοβόρα) επιλεκτικές πιέσεις χαλαρώνουν την διατήρηση των μηχανισμών της γλυκιάς γεύσης, και οι υποδοχείς συχνά καθίστανται μη λειτουργικοί από τυχαίες μεταλλάξεις.
- [Αντίθεση]
 - Τα φρούτα, είναι σχετικά χαμηλά σε ενέργεια. Τα πιο πλούσια σε ενέργεια φρούτα είναι και τα λιγότερο γλυκά καθώς η ενέργειά τους προέρχεται από το λίπος
 - Η σχέση πικρές/τοξικές ενώσεις, θα μπορούσε να είναι ένα σχετικά ακριβές μέτρο της αντιλαμβανόμενης ευεργετικής αξίας ενός φυτού ως τρόφιμο (ισορροπία μεταξύ ποσών ενέργειας και άλλων θρεπτικών ουσιών, όπως βιταμίνες και μέταλλα και τοξικότητας).

Υποδοχείς του γλυκού και προσδέτες

- Ποικιλομορφία χημικών δομών με διαφορά μεγέθους
- Σάκχαρα : φρουκτόζη, γαλακτόζη, γλυκόζη, λακτόζη, σουκρόζη και μαλτόζη
- Αμινοξέα, γλυκίνη και D τρυπτοφάνη
- Πρωτεΐνες: μονελλίνη και τραυματίνη
- Συνθετικά γλυκαντικά: ακεσουλφαμικό K, ασπαρτάμη, κυκλαμικό, ντουλσίνη, νεοτάμη και σακχαρίνη



- Οι άνθρωποι μπορούν να γεύονται ολιγομερή γλυκόζης και μείγματα πολυμερών από άμυλο ανεξάρτητα από τον υποδοχέα T1R2/T1R3
- Η βιοχημική βάση παραμένει άγνωστη!

Μελέτες σε διδύμους

- Καμία μελέτη για το πώς ένας γενετικός τόπος επηρεάζει τις προτιμήσεις στην γλυκιά γεύση δεν έχει δημοσιευτεί μέχρι σήμερα.
- Μελέτες σε ομοζυγωτικούς διδύμους έδειξαν ότι η γενετική συνεισφορά στα όρια διάκρισης ενός γλυκού διαλύματος ήταν περίπου 33% και η συμβολή στη συχνότητα κατανάλωσης των γλυκών τροφίμων ήταν 53%
- Άλλες μελέτες έδειξαν χαμηλή έως μέτρια κληρονομισημότητα στην προτίμηση γλυκών διαλυμάτων

Γενετικοί παράγοντες που μεταβάλλουν την αντίληψη του γλυκού

- Μονονουκλεοτιδικοί πολυμορφισμοί ανοδικά του TAS1R3
- -1572 (rs307355) και -1266 (rs35744813)
- 16 % της μεταβλητότητας του πληθυσμού στην αντίληψη του γλυκού
- Τα T αλληλόμορφα, που συσχετίζονται με μειωμένη ευαισθησία στην σουκρόζη, είναι πιο συχνά στην υποσαχάρια Αφρική ενώ το αλληλόμορφο C είναι η κύρια παραλλαγή σε όλες τις γεωγραφικές περιοχές εκτός Αφρικής

TAS1R2

Gene	SNP:allele	Study population	Association with sweet phenotypes
TAS1R2	rs12033832:A	P1-1: 696 young adults ² from the Toronto Nutrigenomics and Health study completed dietary assessment and a subset ($n = 95$) completed sensory tests (6)	Higher sucrose sensitivity (lower detection threshold) and lower sugar intake (grams per day) among those with BMI ≥ 25 ; opposite associations among those with BMI < 25 .
		P2: 30 young adults ² from an Australian cohort (12)	Higher percentage energy intake from carbohydrate in an ad libitum meal session ≤ 40 min.
		P3: 144 unrelated individuals (92 Europeans, 37 Asians, 15 Africans) (7)	No association with sucrose sensitivity.
	rs3935570:T	P1-1 (6)	Higher sucrose sensitivity (lower detection threshold) among those with BMI ≥ 25 ; no association with sugar intake (grams per day) regardless of BMI.
	rs35874116:A	P1-2: 1037 young adults (482 whites, 362 East Asians, 114 South Asians, 79 others) from the Toronto Nutrigenomics and Health study (13)	Higher intake of carbohydrate (grams per day) and sugar (grams per day) among those with BMI ≥ 25 .
		P4: 100 individuals from the Canadian Trial of Carbohydrate in Diabetes multicenter intervention study ² (13)	Higher intake of sugar (grams per day).
		P5: 312 children (43.2% white) from a Brazilian cohort (9)	Higher sugar intake (kilocalories per day) at age 3.9 y; no association at ages 1.1 and 7.7 y.
		P2 (12)	Higher intake of sweets (grams) in an ad libitum meal session ≤ 40 min.
		P6: 441 adults ² from a Mexican cohort (14)	Lower intake of carbohydrate (grams per day) and percentage energy intake from carbohydrate.
		P7: 47 children (87.5% Caucasian) from the Guelph Family Health Study (10)	Higher percentage energy intake from snacks.
		P1-1 (6)	No association with sucrose sensitivity and sugar intake (grams per day).
		P3 (7)	No association with sucrose sensitivity.
	rs12137730 ³	P8: 65 adults (85% Caucasian) and 60 children (81% Caucasian) from the Guelph Family Health Study (11)	Association with sucrose suprathreshold among adults.
	rs7534618 ³	P8 (11)	Association with preference for sucrose solution among children.
	rs9701796 ³	P8 (11)	Association with preference for sucrose solution and percentage energy intake from added sugar among children.

rs12033832 (G>A) TAS2R2

- Σε άτομα με $\Delta M\Sigma \geq 25$, οι φορείς του αλληλόμορφου G είχαν υψηλότερα όρια ανίχνευσης σακχαρόζης, χαμηλότερες αξιολογήσεις ευαισθησίας της γεύσης και υψηλότερη πρόσληψη των συνολικών σακχάρων.
- Σε άτομα με $\Delta M\Sigma < 25$, οι φορείς του αλληλόμορφου G είχαν χαμηλότερα όρια ανίχνευσης και χαμηλότερη πρόσληψη σακχάρων.

TAS1R3

<i>TAS1R3</i>	rs307355:C	P3 (7) P2 (12)	children. Higher sucrose sensitivity. No association with percentage energy intake from carbohydrate or intake of sweets (grams) in an ad libitum meal session $\leq$ 40 min.
	rs35744813:C	P3 (7) P9: 76 mothers (32.9% white, 52.6% black, 5.3% Hispanic/Latino/Latina, 1.3% Asian, 7.9% others) and 101 children (31.7% white, 42.6% black, 8.9% Hispanic/Latino/Latina, 2% Asian, 14.9% others) (16) P10: 235 children (46 whites, 136 blacks, 2 Asians, 51 others) (15) P5 (9) P2 (12)	Higher sucrose sensitivity. Preference for a sucrose solution of a lower concentration among mothers; no association in children. No association with sucrose detection threshold and percentage energy intake from added sugar. No association with sugar intake (kilocalories per day). No association with percentage energy intake from carbohydrate or intake of sweets (grams) in an ad libitum meal session $\leq$ 40 min.

Παραλλαγές του GNAT3

<i>GNAT3</i>	rs7792845:T	P11: 160 unrelated individuals (103 Caucasians, 41 Asians, 16 Africans) (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs940541:T	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs1107660:T	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs1107657:T	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs1524600:C	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs6467217:T	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs6970109:C	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs6975345:T	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs10242727:A	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs6467192:G	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.
	rs6961082:C	P11 (8)	Higher sucrose sensitivity.

13% της μεταβλητότητας

GLUT2 και FGF21

Gene	SNP:allele	Study population	Association with sweet phenotypes
<i>GLUT2</i>	rs5400:C	P1-2 (17)	Higher intake of carbohydrate (grams per day) and sucrose (grams per day).
<i>FGF21</i>	rs838133:A	P4 (13)	Higher sugar intake (grams per day).
		P12: 33,533 Europeans from the DietGen Consortium (18)	Lower percentage energy intake from carbohydrate.
		P13: 6515 adults from a Danish cohort ² (20)	Higher weekly intake of sweet snacks and candies.
		P14: 176,989 Europeans from the UK Biobank (21)	Higher percentage energy intake from carbohydrate.
	rs838145:G	P15: 38,360 Europeans from the CHARGE Consortium (19)	Higher percentage energy intake from carbohydrate.

Συμπεράσματα

- Η αντίληψη της γλυκιάς γεύσης, η πρόσληψη γλυκών ουσιών και η προτίμηση είναι διαφορετικά γνωρίσματα
- Γενετικοί πολυμορφισμοί με αποδεδειγμένο μηχανισμό έχουν συσχετισθεί με ορισμένα από τα παραπάνω γνωρίσματα
- Η βαρύτητα της γενετικής συμβολής δεν φαίνεται να είναι καθοριστική αλλά επηρεάζει τον φαινότυπο