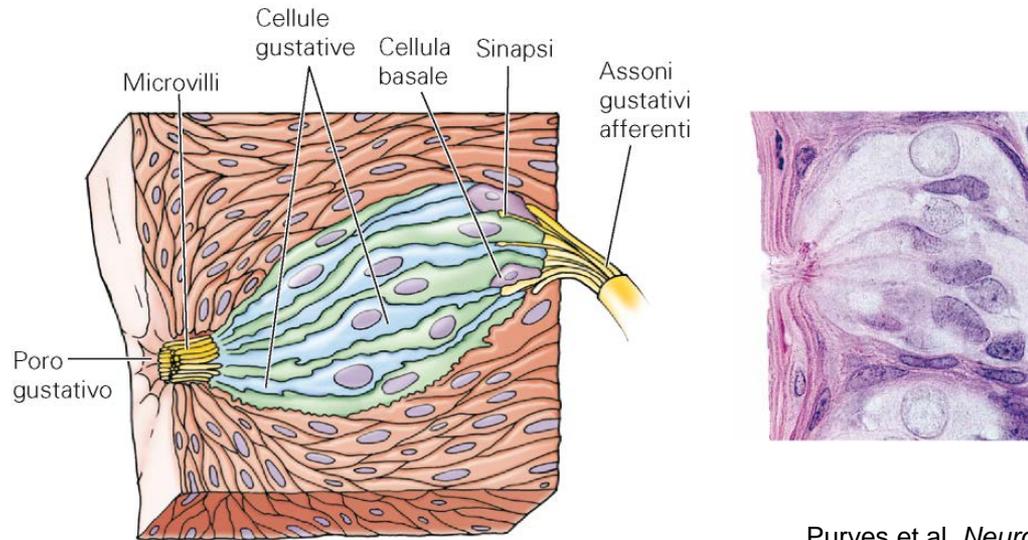


# La chemiorecezione

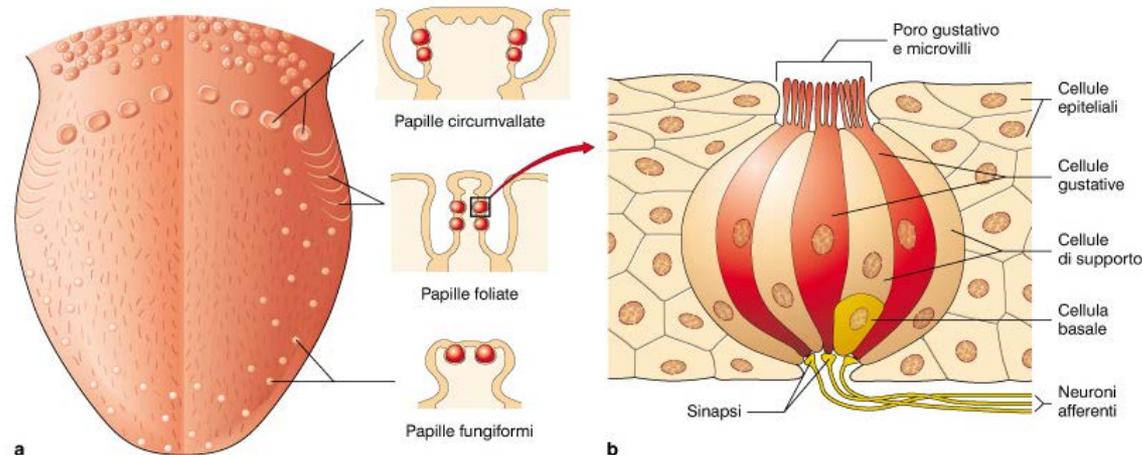
- E. D'Angelo, A. Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule e sistemi*. Tomo 2. Edi-Ermes.
- D. Purves, G.J. Augustine, D. Fitzpatrick, W.C. Hall, A.S. LaMantia, L.E. White. *Neuroscienze*. Zanichelli (quarta edizione italiana condotta sulla quinta edizione americana)
- D. J. Aidley. *The physiology of excitable cells*. Cambridge University Press.
- V. Taglietti, C. Casella. *Fisiologia e Biofisica delle cellule*. EdiSES
- S. D. Roper e N. Chaudhari. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat. Rev. Neurosci.* 18, 485-497, 2017

# Strutture sensoriali gustative



Purves et al. *Neuroscienze*

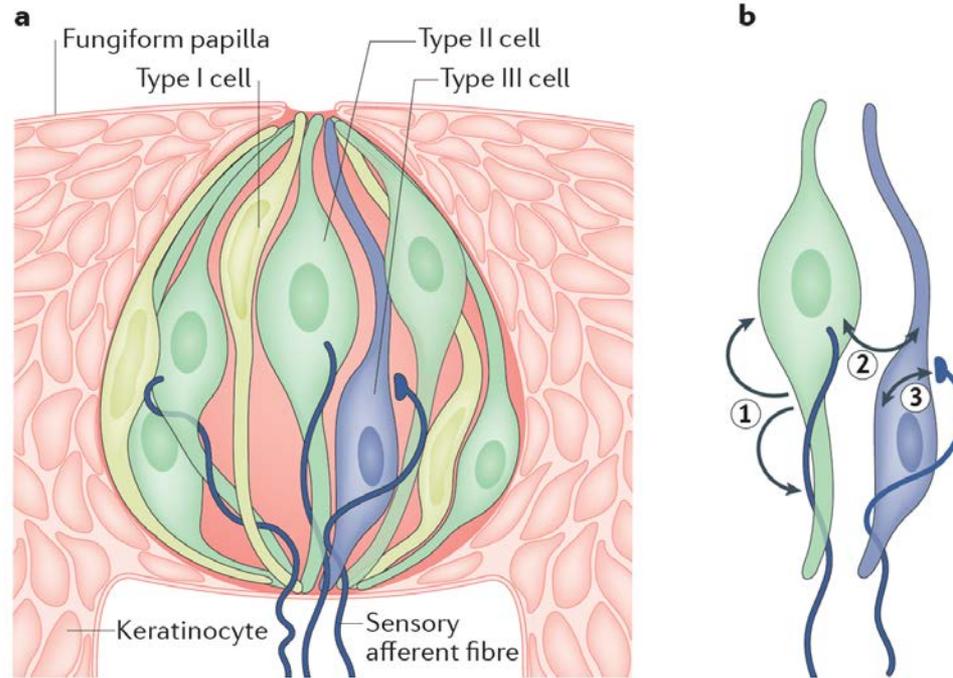
Il **bottono gustativo** è formato da tre tipi (I, II e III) di cellule **gustative** allungate che si estendono dalla base all'apice del bottono (50-100 per bottono) e poche cellule **basali** (cellule staminali indispensabili per il ricambio continuo delle cellule gustative). È immerso nella mucosa della cavità orale, con cui comunica attraverso il **poro gustativo**.



D'Angelo, Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi.*

I bottoni gustativi sono localizzati in strutture anatomiche particolari sulla superficie della lingua, le **papille gustative** (fungiformi, circumvallate e foliate)

# Strutture sensoriali gustative

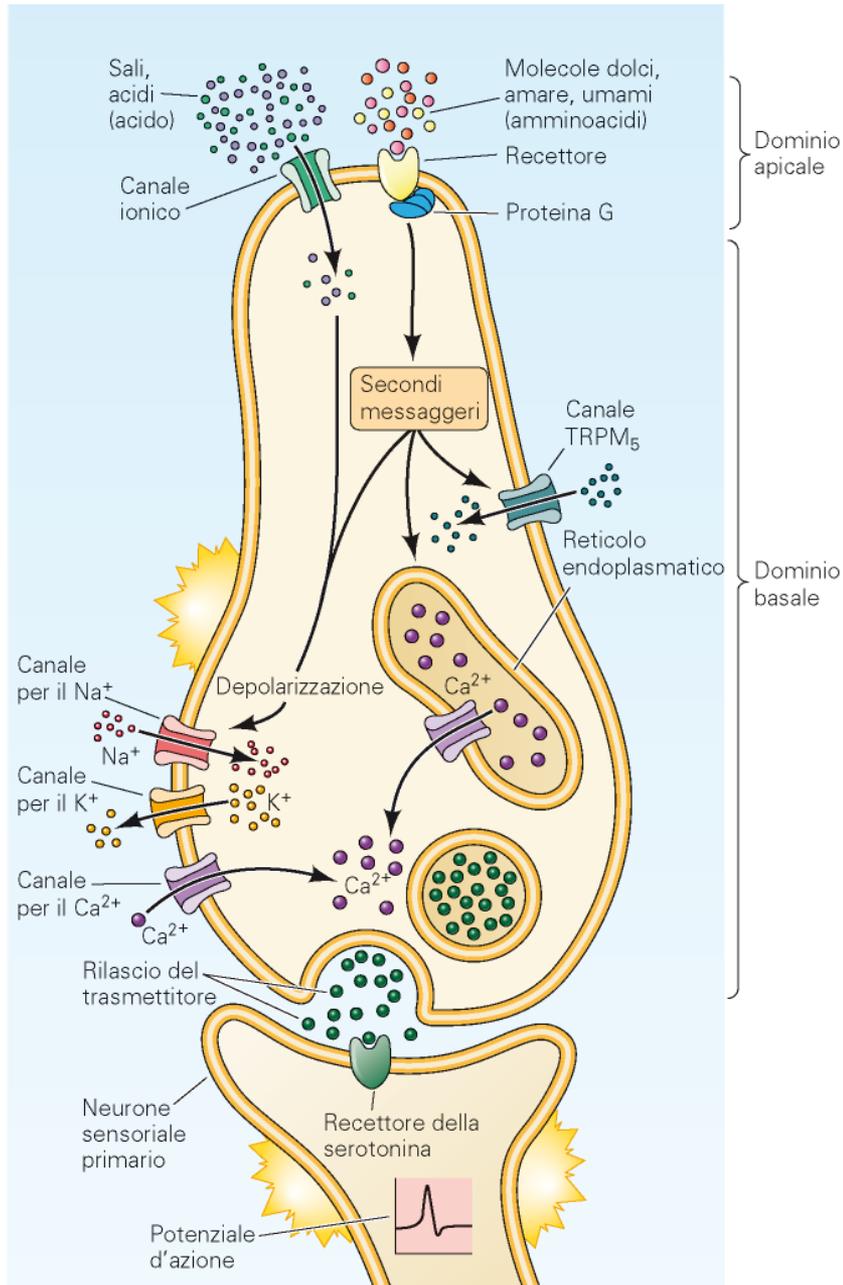


Le cellule gustative di **tipo I** hanno principalmente la funzione di cellule gliali di supporto e controllano la composizione del mezzo extracellulare. Le cellule gustative di **tipo II** possiedono recettori per il dolce, l'amaro e gli aminoacidi costituiti da GPCR, recettori accoppiati alle proteine G.

Le cellule gustative di **tipo III** non possiedono GPCR, ma sono in grado di rispondere alla modalità gustativa «acido». Sono le uniche che possiedono vescicole sinaptiche nelle zone di contatto con le terminazioni del neurone sensoriale afferente.

Sulla membrana delle cellule di tipo II e/o III sono presenti anche recettori purinergici, serotoninergici, gabaergici e glutamatergici che mediano sia la comunicazione intercellulare tra i due tipi cellulari che la comunicazione tra cellule gustative e neuroni sensoriali.

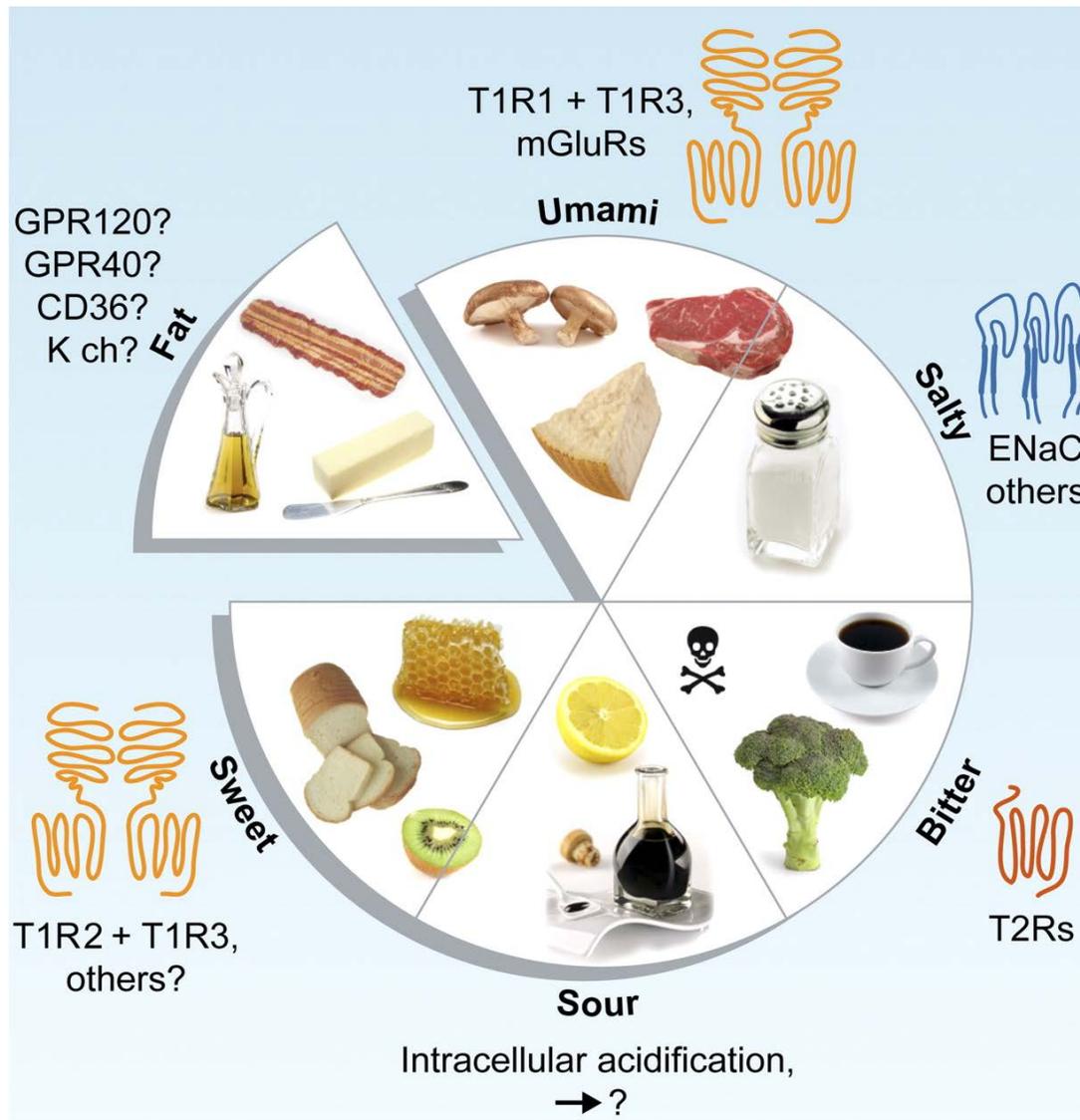
# Strutture sensoriali gustative



Le cellule gustative sono cellule epiteliali polarizzate con un dominio apicale ed uno basale, separati da giunzioni serrate.

Le proteine recettore (canali ionici per la trasduzione del salato e dell'acido e i GPCR per il dolce, amaro e aminoacidi) sono localizzati nella membrana apicale. Eventuali canali voltaggio dipendenti sono localizzati nella membrana basolaterale. Nel citosol del dominio basale si trovano il reticolo endoplasmatico e, ove presenti, le vescicole di NT.

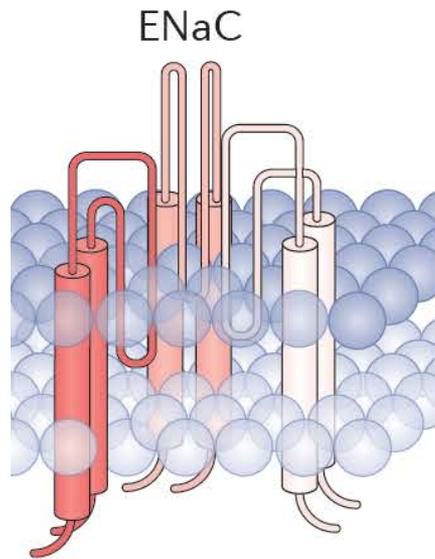
# Meccanismi della trasduzione gustativa (1)



Le qualità gustative o sapori fondamentali nell'uomo sono cinque: **salato**, **acido**, **amaro**, **dolce** e **umami** (aminoacidi) che vengono riconosciuti attraverso proteine di membrana specifiche localizzate nei microvilli della membrana apicale delle cellule gustative.

# Meccanismi della trasduzione gustativa (2)

## Salato

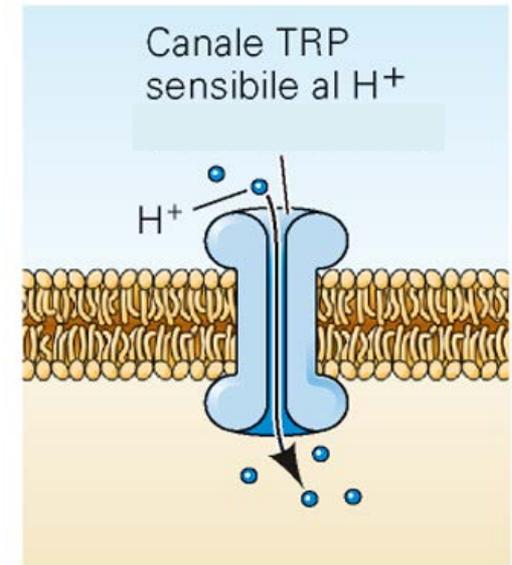
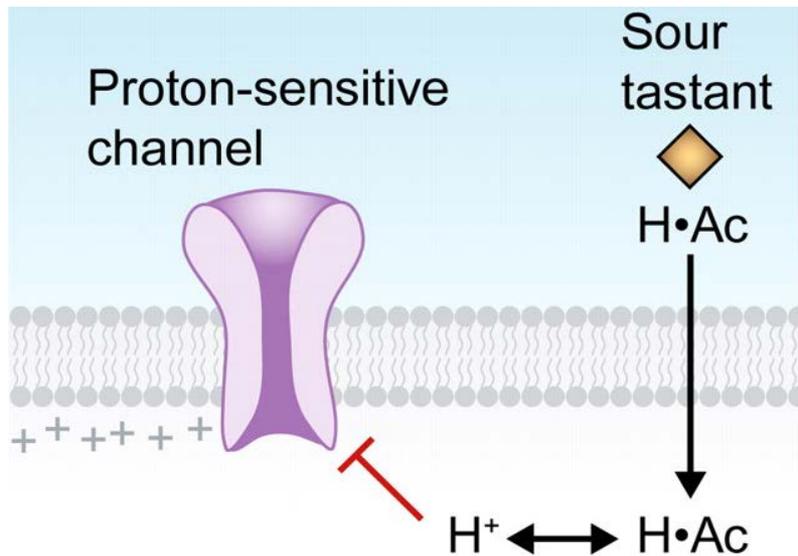


Purves et al. *Neuroscienze*

Il salato è la sensazione evocata da NaCl e più propriamente dagli ioni  $\text{Na}^+$ , la cui presenza è rilevata dai **canali epiteliali del Na (ENaC, epithelial sodium channel)**, tipici degli epitelii assorbenti. Le cellule gustative responsabili della sensibilità al salato non sono state identificate con certezza, ma presumibilmente sono le cellule di tipo II in cui l'ingresso di  $\text{Na}^+$  attraverso il canale ENaC potrebbe generare una corrente depolarizzante (la corrente di recettore) che attiverebbe un canale di membrana detto CALHM1 (CALcium Homeostasis Modulator 1) nella membrana basolaterale. Poiché le cellule di tipo II non possiedono vescicole, si ritiene che il neurotrasmettitore (ATP) fuoriesca attraverso i canali CALHM1 aperti seguendo il proprio gradiente. L'ATP attiva non solo i recettori purinergici presenti sui neuroni sensoriali primari, ma anche recettori purinergici presenti sulle cellule gustative di tipo II e III.

# Meccanismi della trasduzione gustativa (3)

## Acido

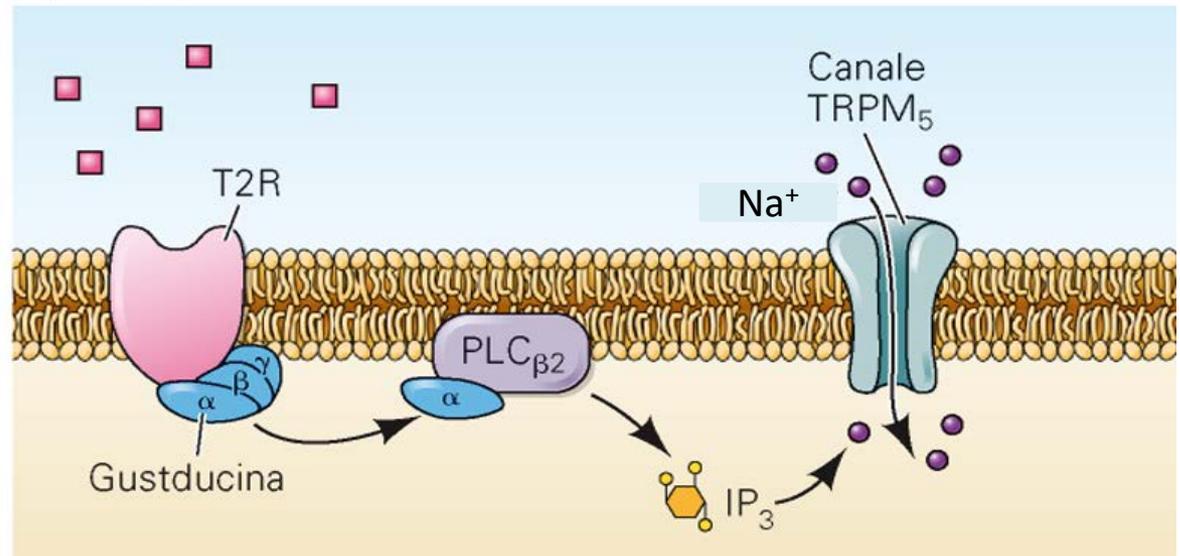
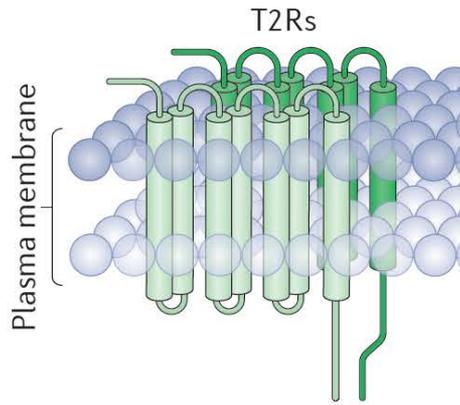


Purves et al. *Neuroscienze*

L'acido (o aspro) è la sensazione evocata dagli ioni  $H^+$  associata di solito a sostanze potenzialmente dannose. Lo stimolo efficace è l'aumento della  $[H^+]_i$ . Le cellule gustative responsabili della risposta agli acidi sono le cellule di tipo III: gli acidi organici indissociati permeano la membrana e, una volta nel citosol, liberano ioni  $H^+$ . La diminuzione del pH intracellulare (e quindi l'aumento della  $[H^+]_i$ ) induce il blocco di un canale del  $K^+$  sensibile ai protoni (KIR2.1) causando la depolarizzazione della membrana ed eventualmente il potenziale d'azione. Nella membrana apicale delle cellule di tipo III sono presenti anche canali protonici attraverso cui i protoni extracellulari che si formano per la dissociazione di acidi organici deboli e forti possono penetrare nel citosol. Questi ioni  $H^+$  generano una piccola corrente depolarizzante e aumentano la  $[H^+]_i$  determinando la depolarizzazione della membrana, la chiusura dei KIR2.1 e il potenziale d'azione. La conseguente apertura di canali VOC del  $Ca^{2+}$  dà inizio all'esocitosi delle vescicole sinaptiche che liberano 5HT e GABA. La 5HT eccita i neuroni sensoriali primari e, insieme al GABA, inibisce la liberazione di ATP dalle cellule di tipo II.

# Meccanismi della trasduzione gustativa (4)

## Amaro

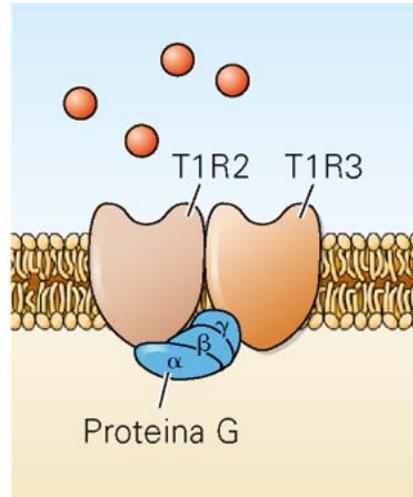
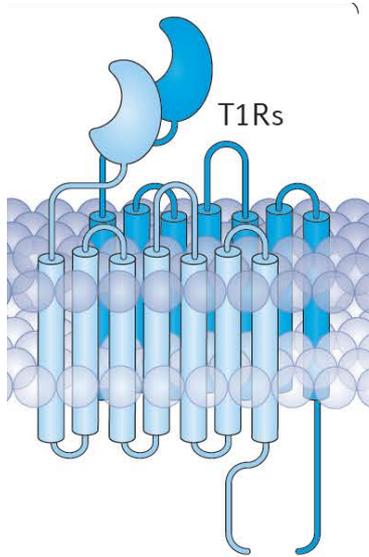


Purves et al. *Neuroscienze*

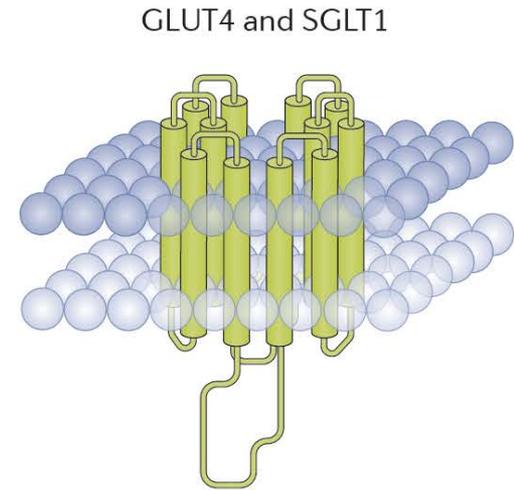
Le molecole amare interagiscono con **recettori T2R**, proteine a 7 domini transmembrana appartenenti alla famiglia dei *GPCR*, localizzati nella membrana apicale delle cellule di tipo II. Sono per lo più attivi come monomeri, ma si possono trovare anche sotto forma di omodimeri ed eterodimeri. I T2R possono essere specifici per una data sostanza amara o rispondere a più sostanze e una stessa sostanza può attivare un solo T2R o molti. Una cellula di tipo II può coesprimere T2R sensibili a sostanze diverse. La cascata intracellulare di trasmissione del segnale, promossa dall'attivazione della proteina G **gustucina** in seguito al legame della molecola amara con il recettore, coinvolge la **PLC** (attivata da  $G_{\beta\gamma}$ ) e la sintesi di **IP<sub>3</sub>**. L'aumento di  $[Ca^{2+}]_i$  attiva un canale cationico aspecifico di membrana, il **TRPM<sub>5</sub>**, attraverso cui si ha ingresso di ioni  $Na^+$  che generano la corrente di recettore. Il NT liberato è l'ATP attraverso i canali **CALHM1**.

# Meccanismi della trasduzione gustativa (5)

## Dolce



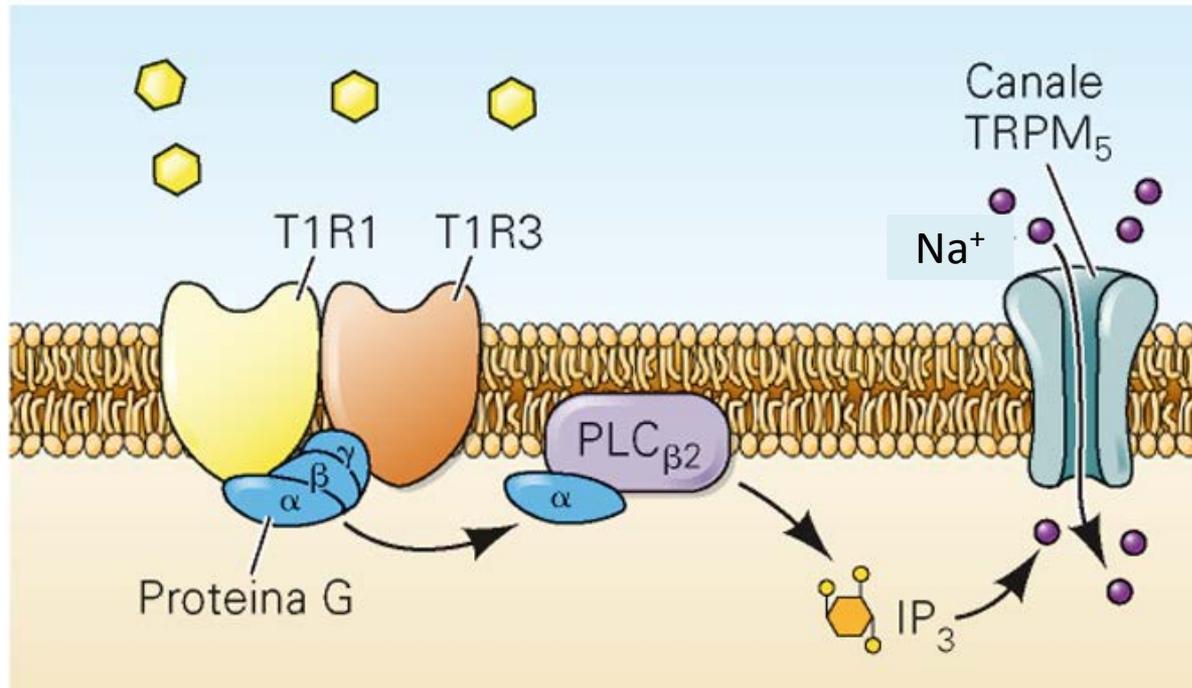
Purves et al. *Neuroscienze*



I recettori del dolce sono recettori accoppiati alle proteine G noti come **T1R**, presenti sulle cellule di tipo II; possiedono lunghe catene aminoterminali, che formano domini extracellulari bilobati per il legame con la molecola dolce, e funzionano sempre come dimeri composti obbligatoriamente da una subunità **T1R3**, in particolare i recettori del dolce sono dimeri **T1R2-T1R3**. La cascata intracellulare di trasduzione del segnale ricalca quella vista per l'amaro, con attivazione della **PLC** e sintesi di **IP3** che promuove, attraverso la liberazione di calcio dal reticolo endoplasmatico, l'apertura dei **TRPM<sub>5</sub>**. Un'altra via di trasduzione coinvolge la permeasi **GLUT4** e il cotrasporto sodio/glucosio (**SGLT1**) che immettono glucosio nelle cellule gustative portando all'aumento transiente della  $[ATP]_i$ . L'ATP generata attraverso questa via blocca canali del  $K^+$  controllati dall'ATP ( $K_{ATP}$ ) determinando depolarizzazione della membrana.

# Meccanismi della trasduzione gustativa (6)

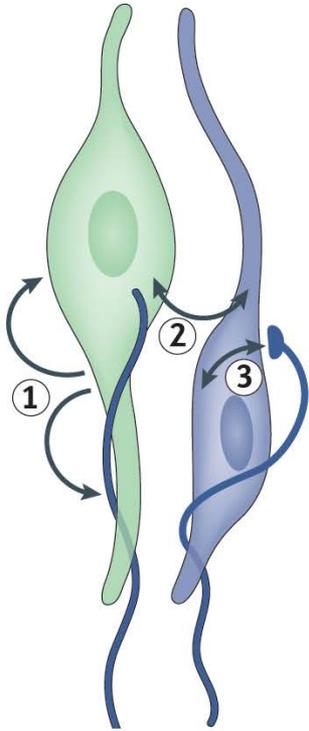
## Umami



Purves et al. *Neuroscienze*

Il gusto umami (evocato dagli aminoacidi) è rilevato dal dimero formato dai sottotipi **T1R1** e **T1R3** dei recettori **T1R**. L'interazione con le molecole stimolanti specifiche evoca una cascata intracellulare analoga a quella evocata dall'amaro.

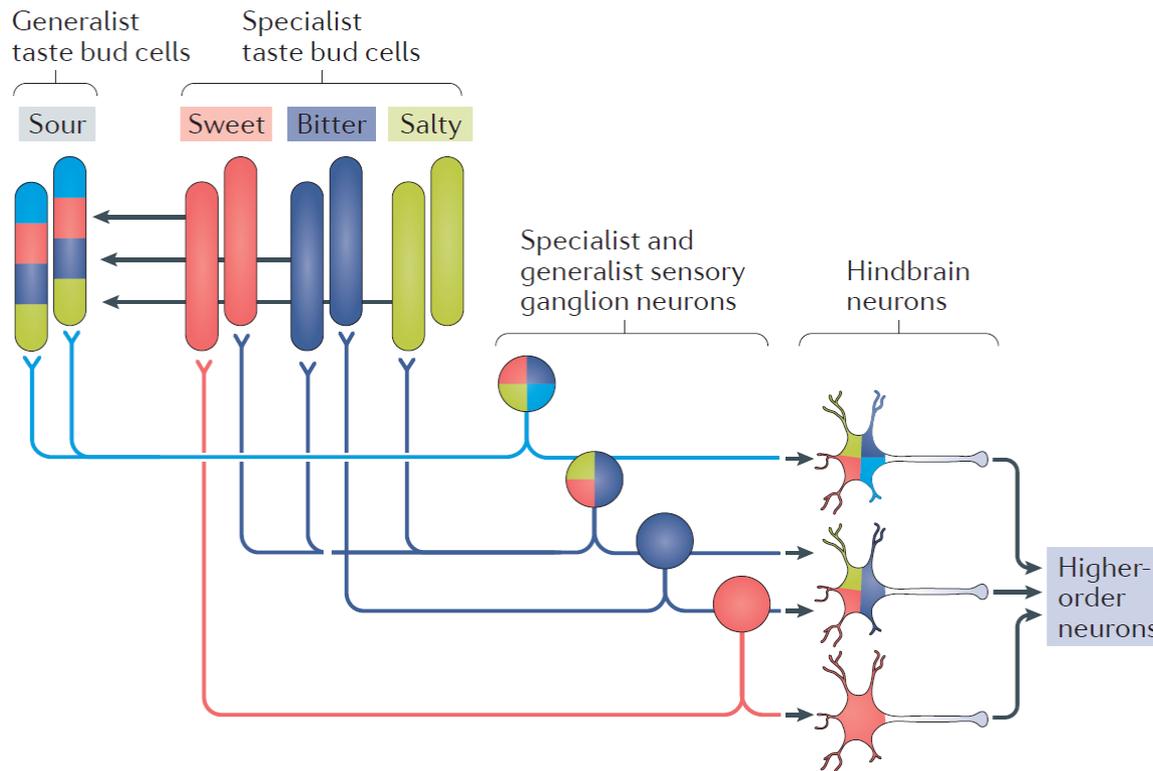
# Comunicazione tra cellule gustative



I diversi tipi di cellule gustative interagiscono tra loro, suggerendo la presenza di una complessa elaborazione dei segnali ancora oggetto di studio.

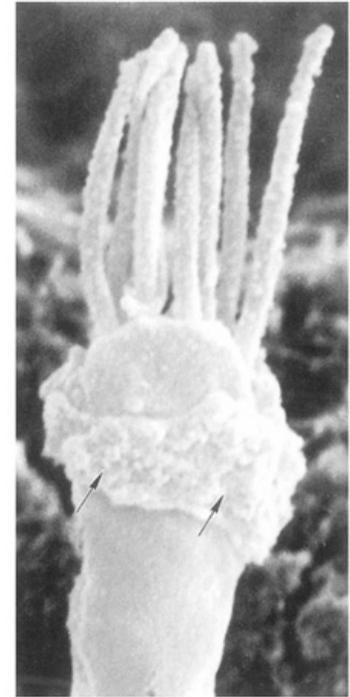
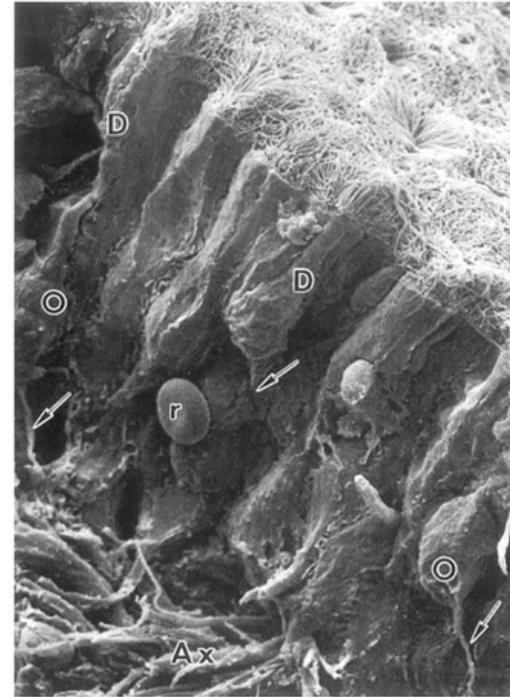
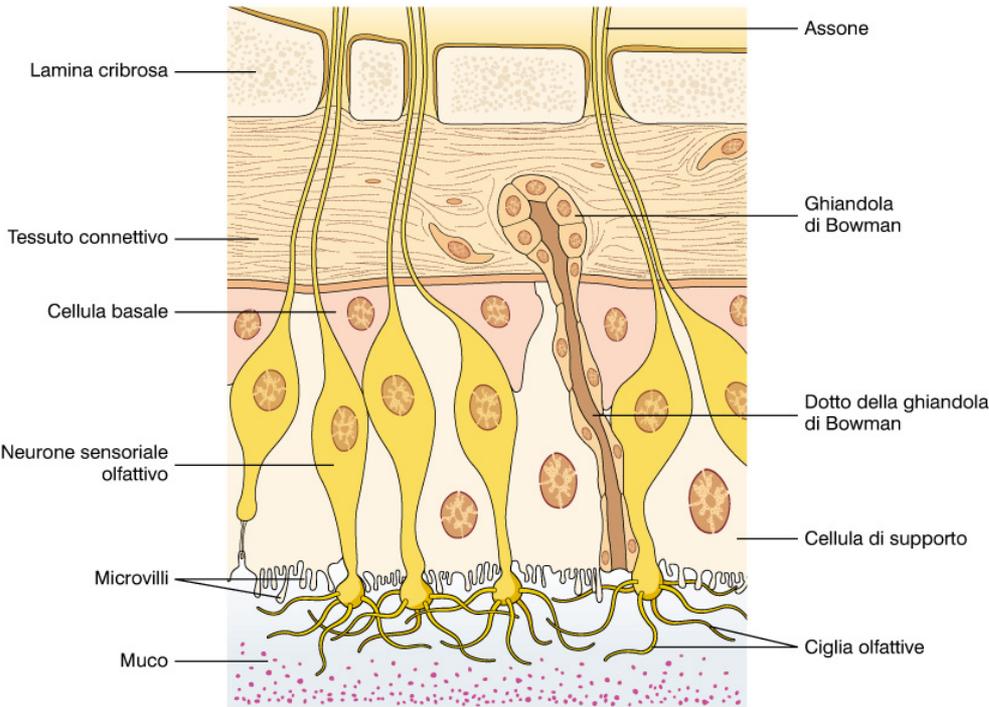
- 1) L'ATP secreto dalle cellule gustative di tipo II attiva non solo recettori purinergici sui neuroni afferenti ma anche autorecettori sulle cellule di tipo II (feedback positivo che contrasta l'azione delle ATPasi)
- 2) L'ATP secreto dalle cellule gustative di tipo II attiva anche le cellule gustative di tipo III che pertanto rispondono non solo a stimoli acidi, ma anche amari, dolci e umami; 5HT e GABA secreti dalle cellule di tipo III inibiscono la secrezione di ATP da parte delle cellule di tipo II (feedback negativo)
- 3) Collaterali dei neuroni sensoriali liberano Glu che stimola le cellule gustative di tipo III causando liberazione di 5HT e GABA e inibizione delle cellule di tipo II.

# La codificazione nervosa nel sistema gustativo



Lo schema mostra che le cellule sensoriali gustative possono essere classificate in due gruppi: **generaliste** (rispondono a più sapori grazie alla comunicazione intercellulare) e **specialiste** (rispondono ad un solo sapore). Di conseguenza anche i neuroni sensoriali possono essere suddivisi in generalisti (ricevono informazioni dalle cellule generaliste o da più cellule specialiste convergenti su di essi) e specialisti (ricevono informazioni da un solo tipo di cellula specialista). Questo significa che la codificazione nervosa nel sistema gustativo può essere sia di **tipo combinatorio** secondo cui la sensazione risulta dalla combinazione di input molteplici che per **linee marcate** secondo cui le diverse sensazioni gustative si mantengono separate lungo tutta la via sensoriale, fino alla corteccia.

# Strutture sensoriali olfattive



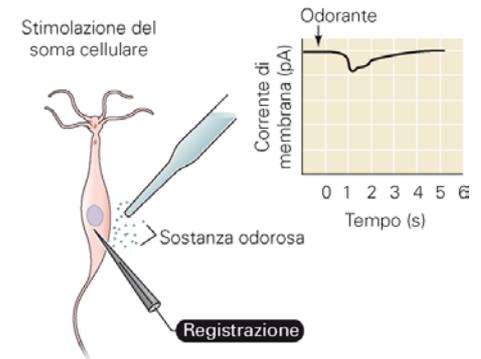
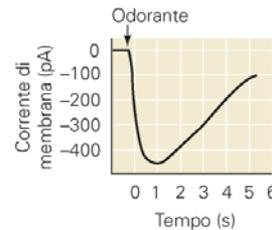
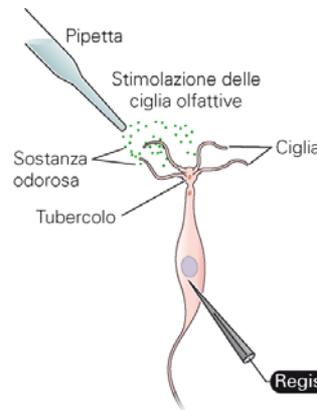
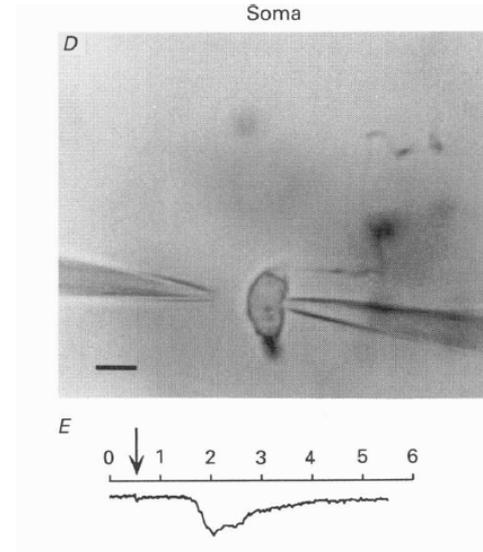
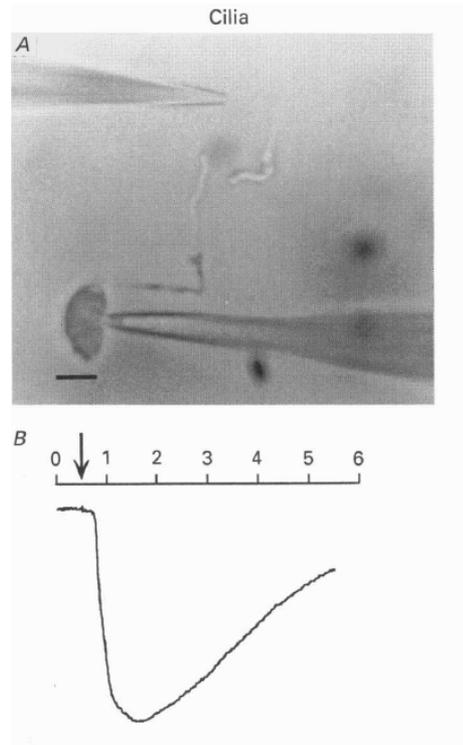
D'Angelo, Peres. *Fisiologia. Molecole, cellule, sistemi.*

L'epitelio olfattivo è costituito da diversi tipi cellulari: i **neuroni sensoriali olfattivi**, cellule bipolari con un dendrite apicale dotato di ciglia sulle quali sono localizzate le proteine recettrici delle sostanze odorose e un assone che proietta direttamente al sistema nervoso centrale; le **cellule di supporto**, che mantengono la composizione del liquido extracellulare, e le **cellule basali**, cellule staminali che provvedono al ricambio dell'epitelio. Nella lamina propria della mucosa olfattiva sono presenti **ghiandole di Bowman** che secernono lo strato di muco in cui sono immerse le ciglia olfattive.

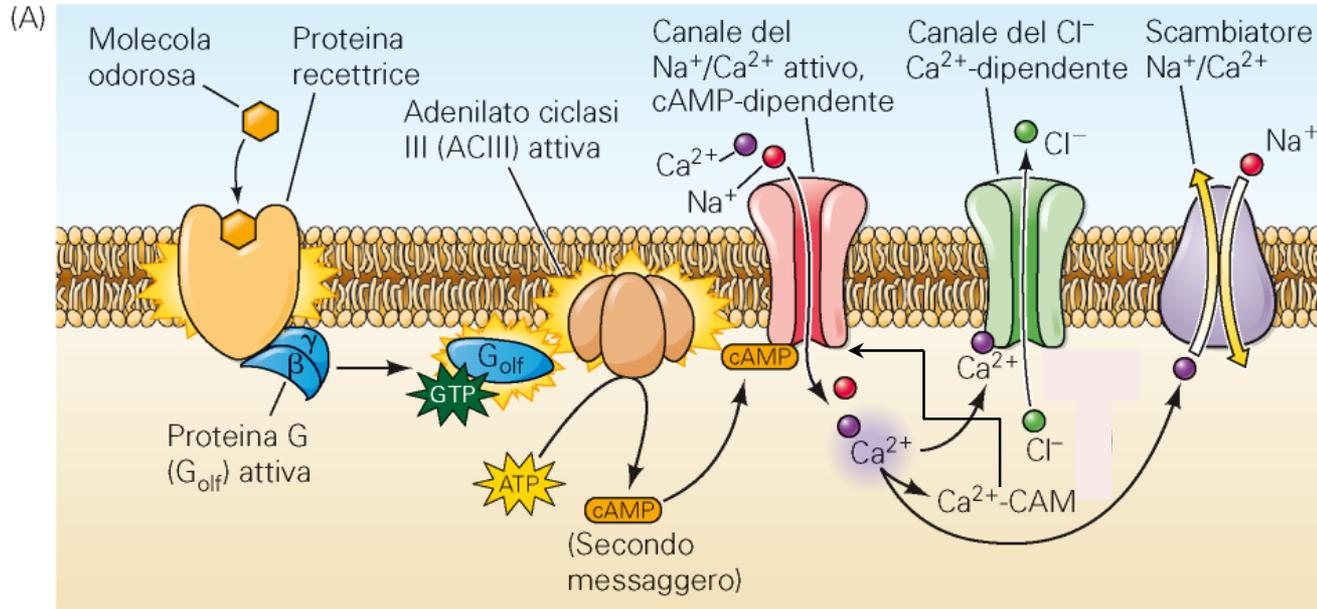
Gli stimoli olfattivi sono molecole volatili che devono sciogliersi nello strato di muco per poter raggiungere le molecole recettrici sulle ciglia.

# Localizzazione delle proteine recettrici

L'applicazione di sostanze odorose alle cellule sensoriali è efficace solamente quando l'applicazione della sostanza viene fatta in corrispondenza delle ciglia (confrontare le correnti registrate nel pannello B e nel pannello E).



# Meccanismi della trasduzione olfattiva (1)



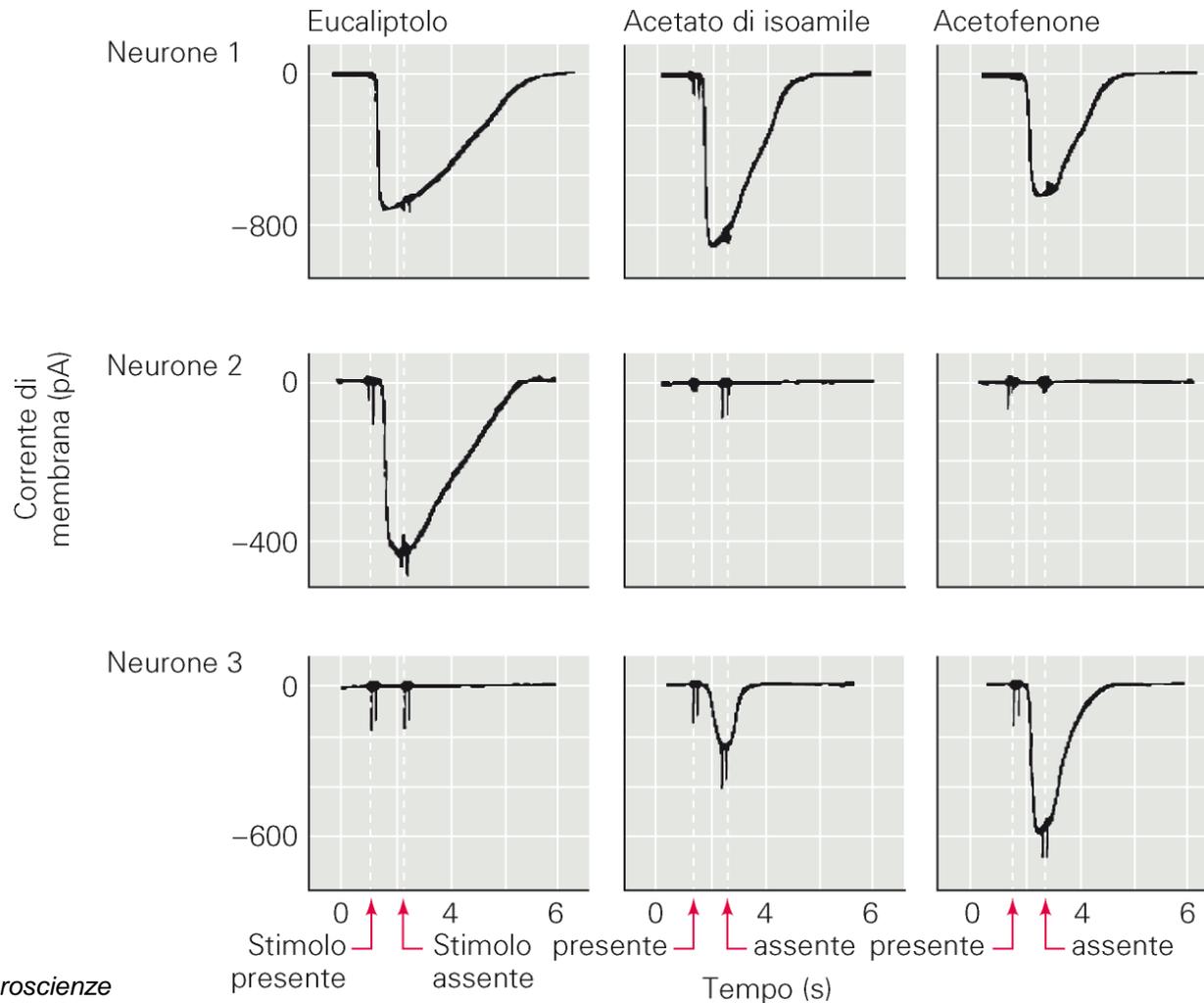
Purves et al. *Neuroscienze*

Le proteine recettrici responsabili della trasduzione olfattiva appartengono alla famiglia dei recettori accoppiati alle proteine  $G$  e sono caratterizzate da una grande variabilità sia nelle porzioni transmembranarie che in quelle extra- e intracellulari. Questa variabilità è probabilmente da associare alla specificità del riconoscimento dei segnali olfattivi.

Il meccanismo molecolare attraverso cui avviene la trasduzione del segnale è il seguente: la molecola odorosa si lega al proprio recettore e promuove l'attivazione della **proteina  $G_{olf}$**  che a sua volta attiva l'**adenilato ciclasi III**, specifica del sistema olfattivo. Questa catalizza la sintesi di cAMP che apre i canali CNG, permettendo un flusso di ioni  $\text{Na}^+$  e  $\text{Ca}^{2+}$  attraverso la membrana, che viene depolarizzata. La depolarizzazione viene amplificata da una corrente di  $\text{Cl}^-$  attivata dal  $\text{Ca}^{2+}$  e si propaga al cono di emergenza dell'assone olfattivo, a livello del quale nascono i PdA. L'ampiezza del potenziale di recettore diminuisce per l'idrolisi del cAMP e per l'azione inibente del complesso Ca-Calmodulina sul canale CNG. Ca-calmodulina e cAMP attivano anche le chinasi che fosforilano la porzione C-terminale del recettore rendendolo recettivo per l'arrestina e di conseguenza disaccoppiandolo dalla  $G_{olf}$ . Lo scambiatore NCX mantiene costante  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .

Il processo di trasduzione si arresta quando uno soltanto degli elementi di questa catena di trasmissione del segnale viene a mancare.

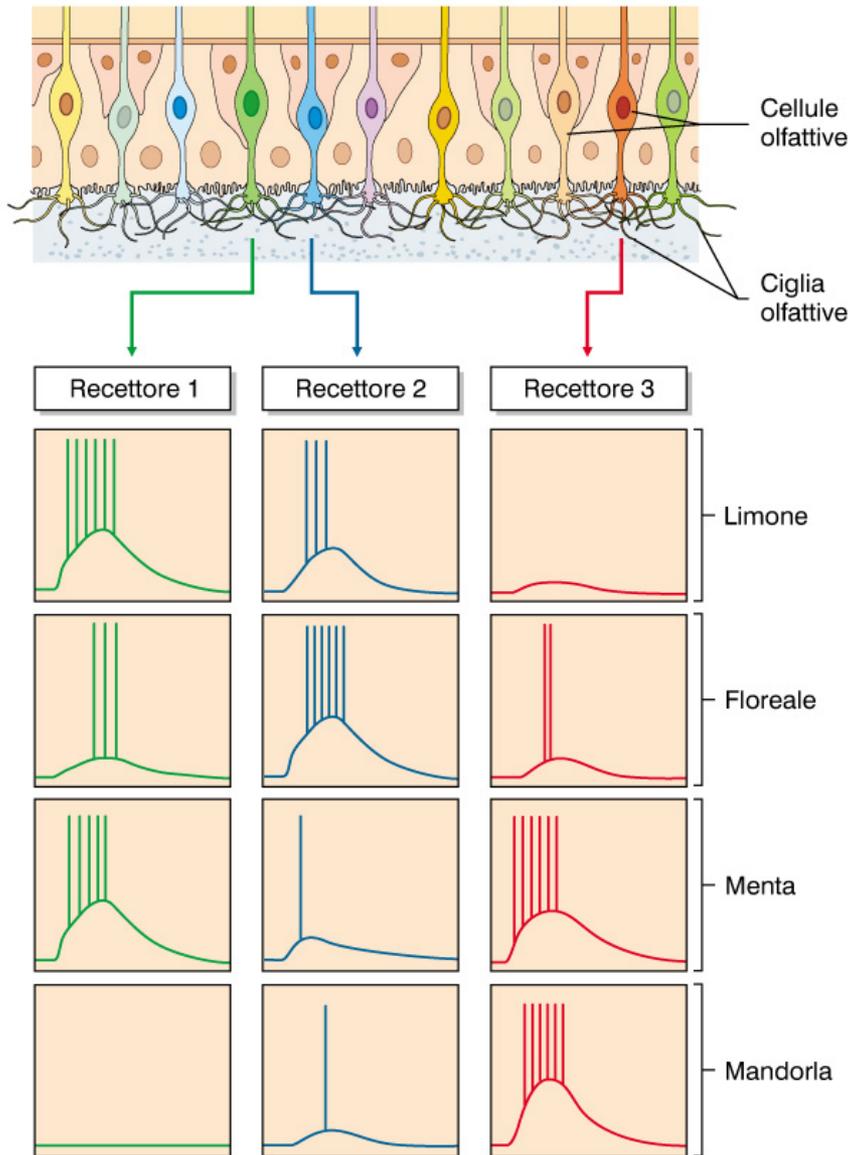
# Meccanismi della trasduzione olfattiva (2)



Purves et al. *Neuroscienze*

La risposta dei recettori olfattivi alle diverse sostanze odorose è specifica, ma uno stesso recettore può essere sensibile a più di una sostanza. Nell'esempio riportato vengono misurate le correnti evocate dall'applicazione di tre sostanze odorose diverse a tre neuroni olfattivi distinti.

# Codice combinatorio nella discriminazione olfattiva



La **selettività** delle proteine recettrici è una delle caratteristiche del sistema olfattivo che permette la discriminazione degli odori. Ciascun recettore risponde con sensibilità diversa a ciascuna sostanza odorosa (colonne) e ciascuna sostanza odorosa evoca una risposta diversa in ogni recettore. Quindi ogni qualità sensoriale è definita da una diversa combinazione delle attività di molti neuroni. In questo modo alle strutture nervose centrali possono giungere **patterns combinati di PdA, specifici e unici per ciascuna sostanza odorosa.**