



Prof.ssa Iole Tomassini Barbarossa

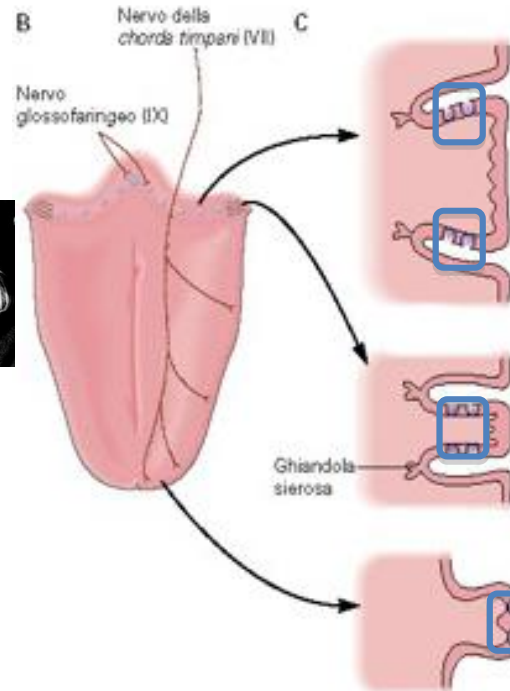
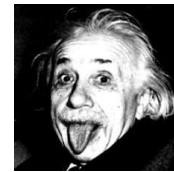
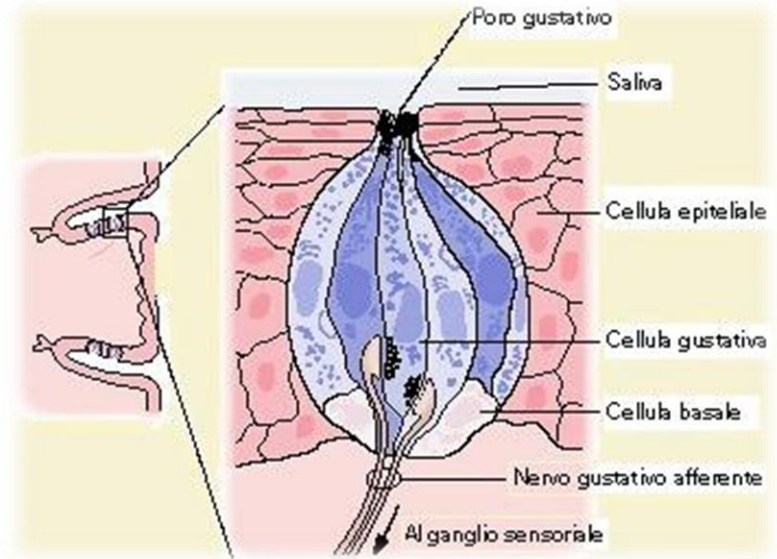
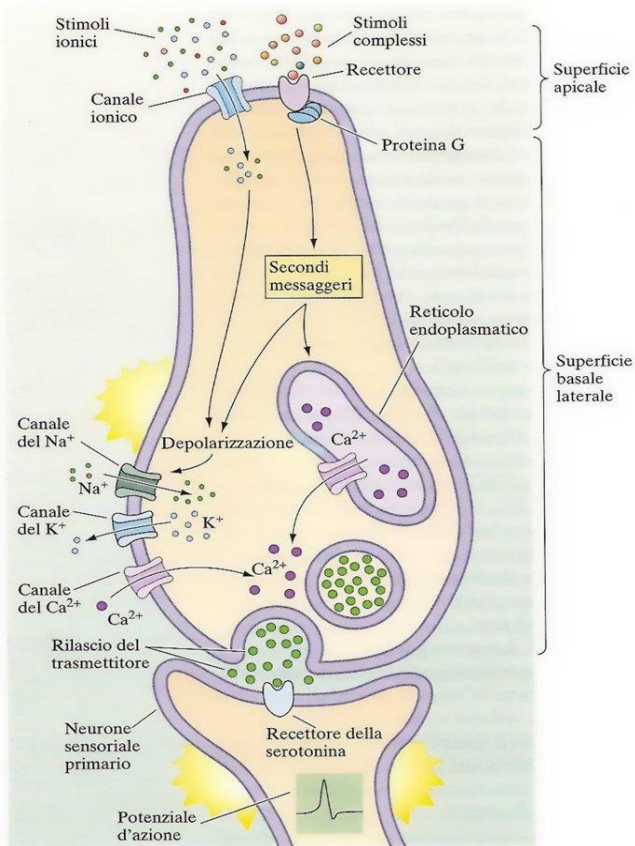
Corso di Laurea Magistrale in
Neuropsicobiologia

Lezioni di Fisiologia sensoriale

E' vietata la copia e la riproduzione dei contenuti e immagini in qualsiasi forma.

E' inoltre vietata la redistribuzione e la pubblicazione dei contenuti e immagini non autorizzate espressamente dall'autore.

Meccanismi di ricezione e trasduzione dei segnali

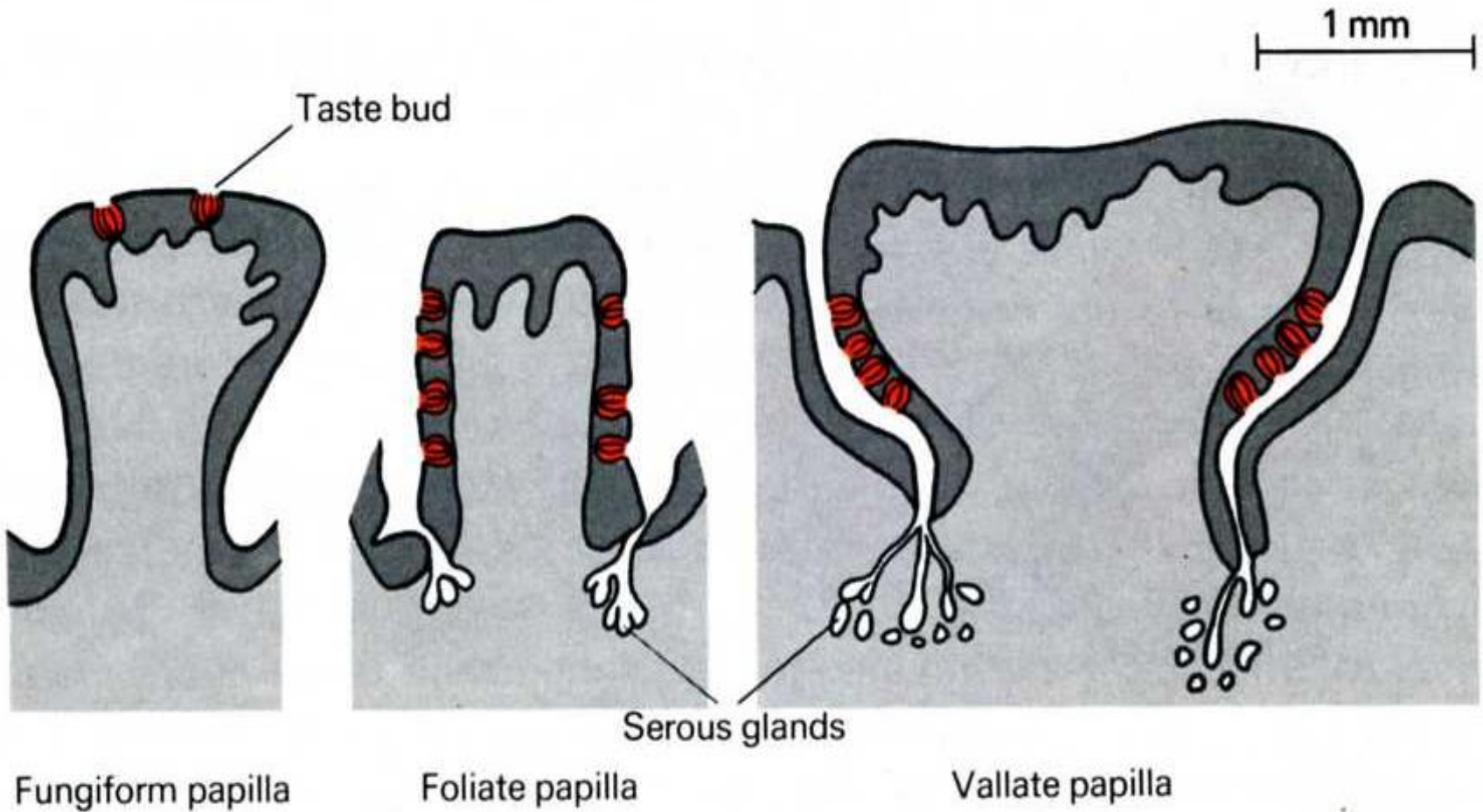


9-10 Papille
circumvallate 9-10
bottoni

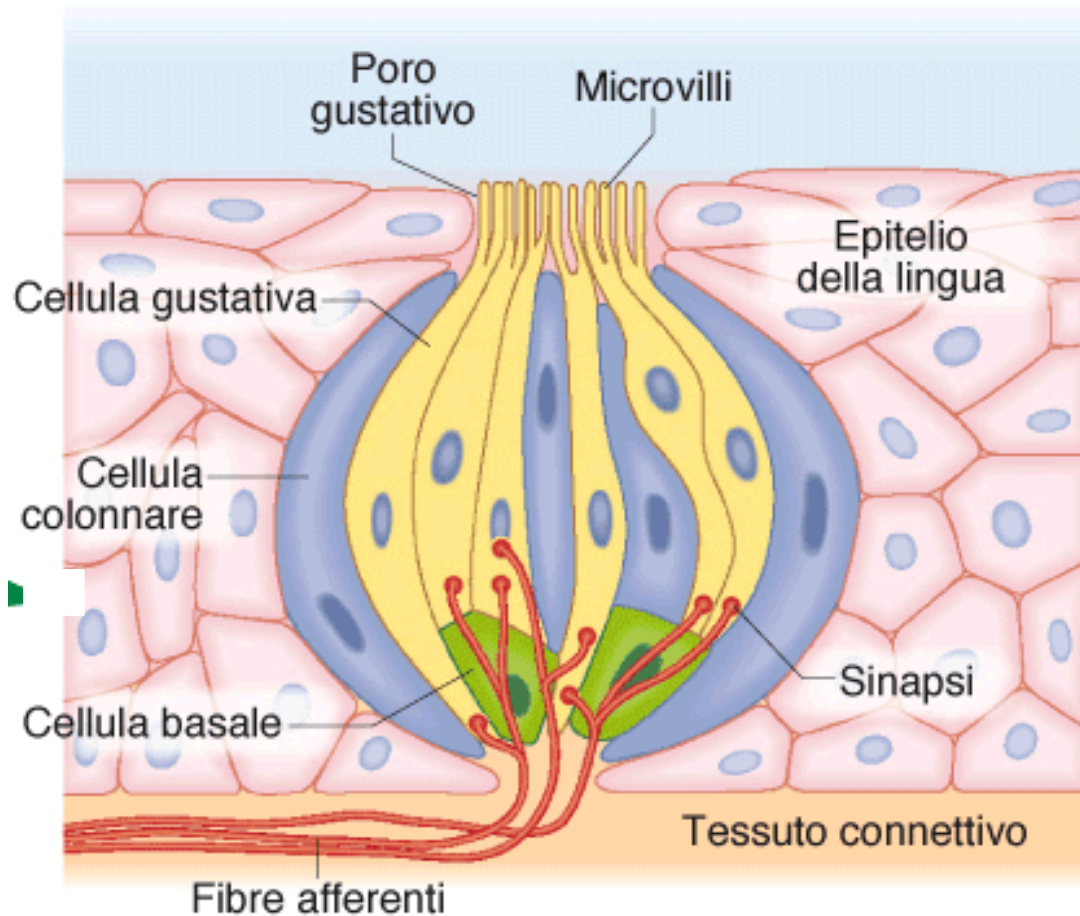
6-10 Papille foliate
(per lato) 60-100
bottoni

200-300 Papilla
fungiforme con 3-4
bottoni

Localizzazione dei bottoni gustativi



STRUTTURA DI UN BOTTONE GUSTATIVO



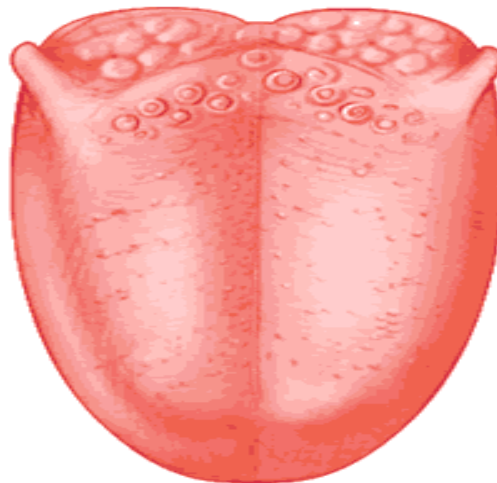
Ogni **bottone gustativo** comunica con la cavità orale tramite un poro gustativo.

Il poro gustativo è una fessura di 1-3 μm , attraverso la quale le sostanze chimiche contenute negli alimenti, interagiscono con le cellule gustative che poi attiveranno le vie nervose afferenti.

Il gusto è il sistema sensoriale deputato al controllo dell'ingestione di cibo.

Si conoscono 5 qualità gustative:

- DOLCE
- AMARO
- ACIDO
- SALATO
- UMAMI o GLUTAMMATO

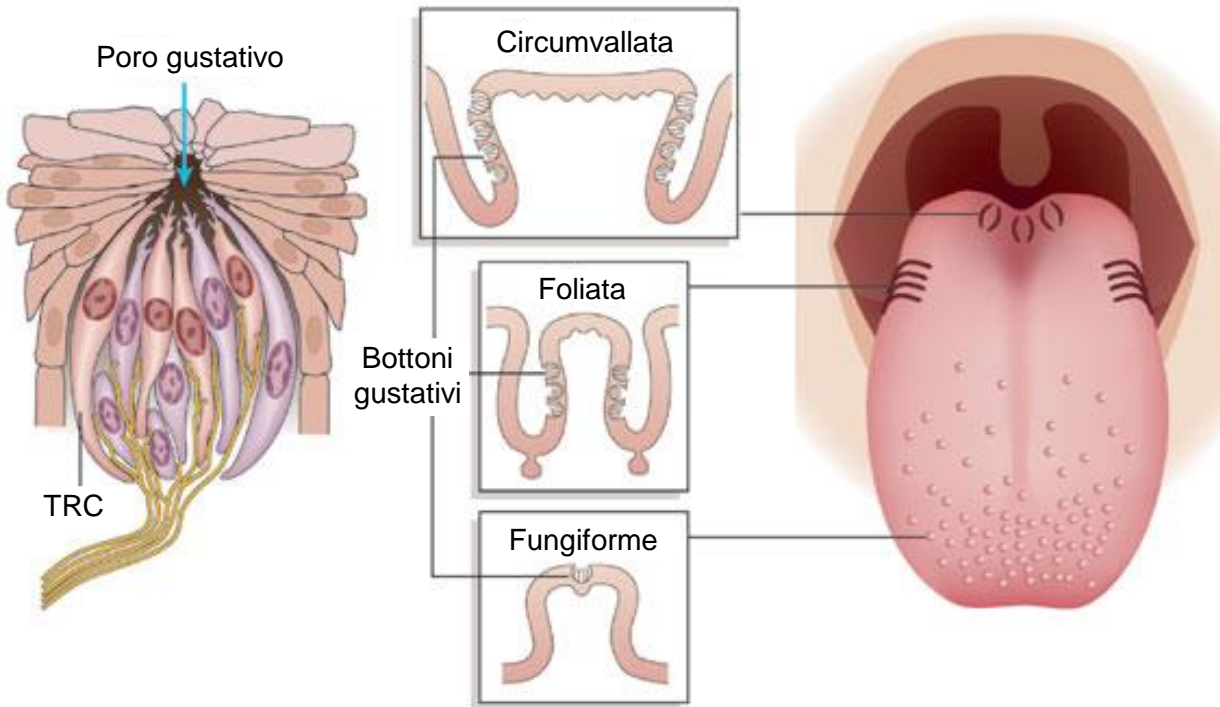


Qualità gustative

Dolce	Acido	Salato	Amaro	Umami
Glucosio	Acido cloridrico	NaCl	Chinino	<i>L</i> -glutamato
Saccarosio	Acido acetico	NH ₄ Cl	Nicotina	5'-ribonucleotidi (GMP e IMP)
Saccarina	Acido citrico	MgCl ₂	Caffeina	
<i>D</i> -leucina	Acido tartarico	NaF	<i>L</i> -leucina	
BeCl ₂			MgSO ₄	

Aree gustative della lingua: la mappa sbagliata



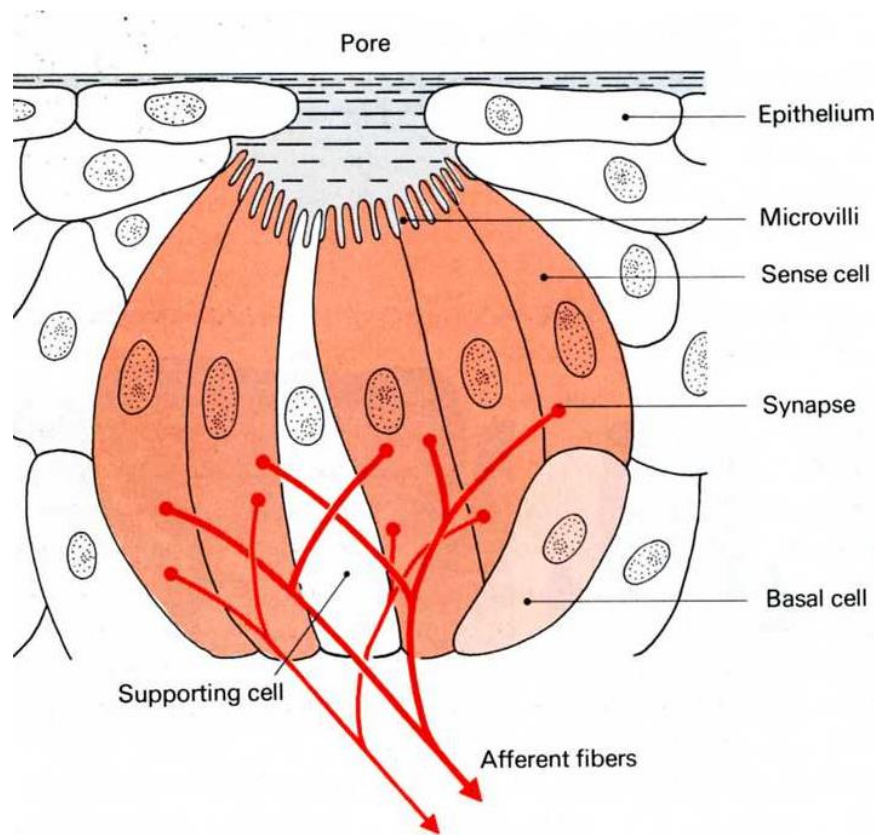


Are
gustative
della lingua:
la
distribuzione
reale



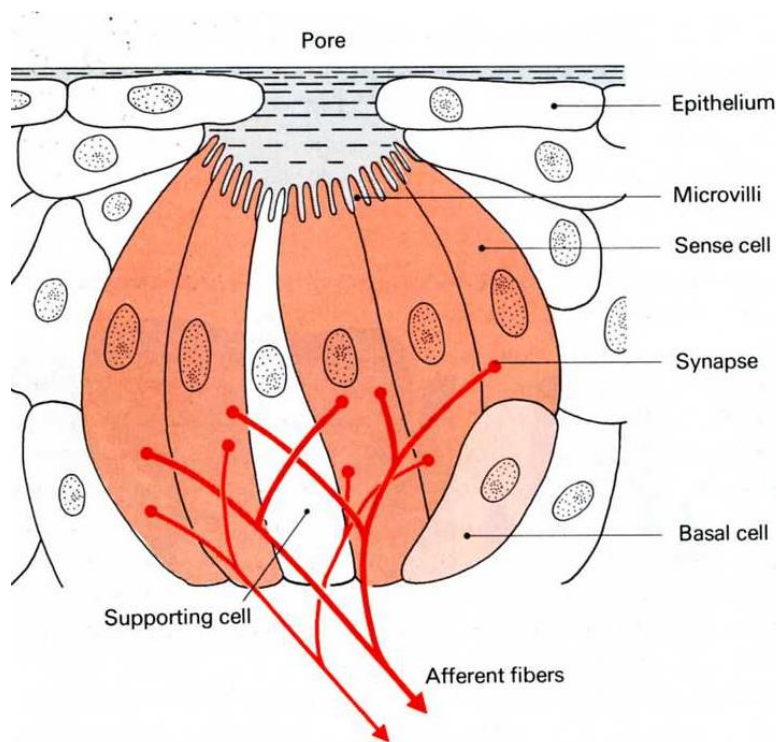
Gruppi di cellule gustative sono organizzate in gemme gustive

Gemme gustative sono cluster di 50-100 differenti tipi di cellule colonnari che si dalla base all'apice del cluster



I **bottoni gustativi** mostrano un'organizzazione funzionale nella quale differenti tipi di cellule con effetti opposti di feedback positivi e negativi si integrano per formare la risposta neurale in uscita verso il romboencefalo

(Chaudhari and Roper, 2010)



La recezione degli stimoli avviene all'apice chemosensoriale dove i **recettori molecolari** per le molecole chimiche sono localizzate.

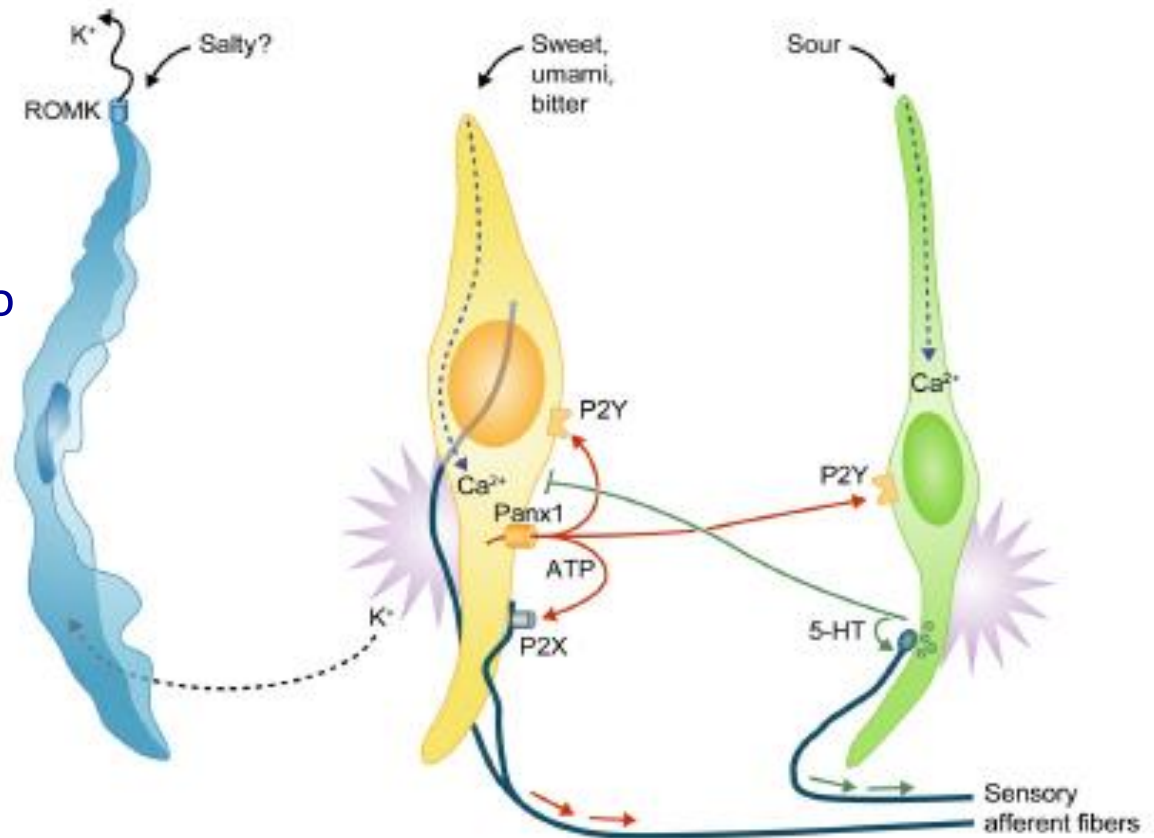
La significativa rindondanza e varietà dei recettori molecolari può riflettere l'importanza di distinguere sostanze nocive da quelle nutrienti dell'ambiente (Roper and Chaudhari 2017).

Su base funzionale le cellule gustative del bottone gustativo sono classificate in:

Cellule tipo I

Cellule tipo II

Cellule tipo III



Type I glial-like cell	
Neurotransmitter clearance	
GLAST	Glutamate reuptake
NTPDase2	Ecto-ATPase
NET	Norepinephrine uptake
Ion redistribution and transport	
ROMK	K ⁺ homeostasis
Other	
OXTR	Oxytocin signaling?

Type II receptor cell	
Taste transduction	
T1Rs, T2Rs	Taste GPCRs
mGluRs	Taste GPCRs
Gα-gus, Gγ13	G protein subunits
PLCβ2	Synthesis of IP3
TRPM5	Depolarizing cation current
Excitation and transmitter release	
Na _v 1.7, Na _v 1.3	Action potential generation
Panx1	ATP release channel

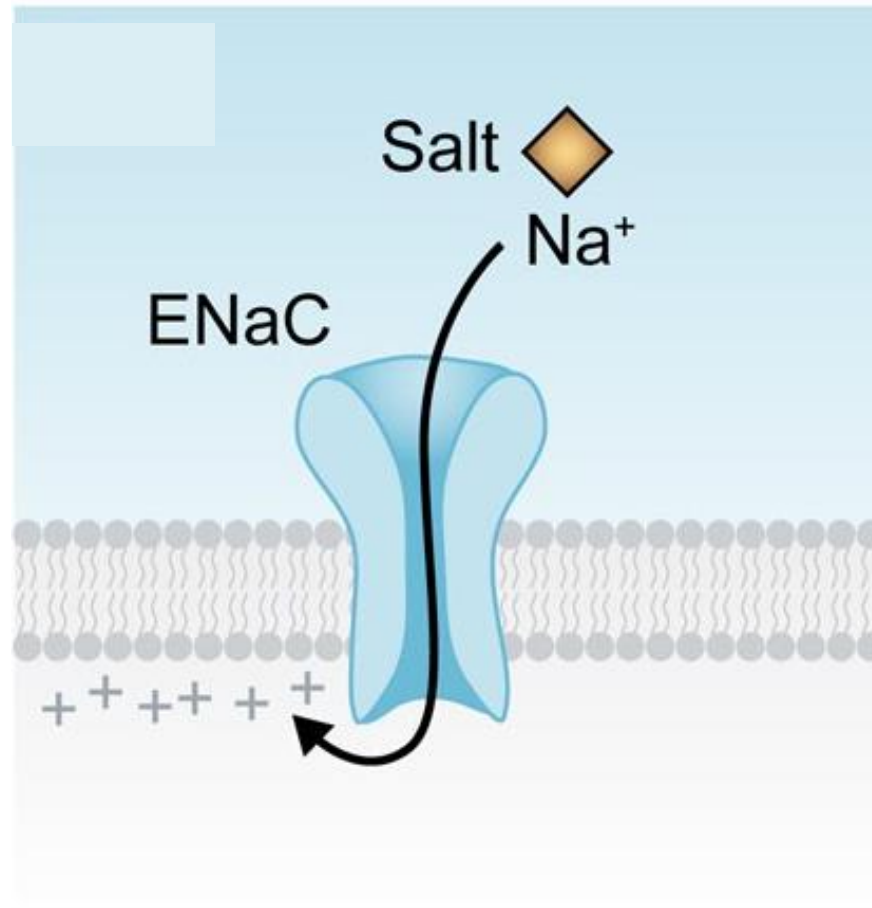
Type III presynaptic cell	
Surface glycoproteins, ion channels	
NCAM	Neuronal adhesion
PKD channels	Sour taste?
Neurotransmitter synthesis	
AADC	Biogenic amine synthesis
GAD67	GABA synthesis
5-HT	Neurotransmitter
Chromogranin	Vesicle packaging
Excitation, transmitter release	
Na _v 1.2	Action potential generation
Ca _v 2.1, Ca _v 1.2	Voltage-gated Ca ²⁺ current
SNAP25	SNARE protein, exocytosis



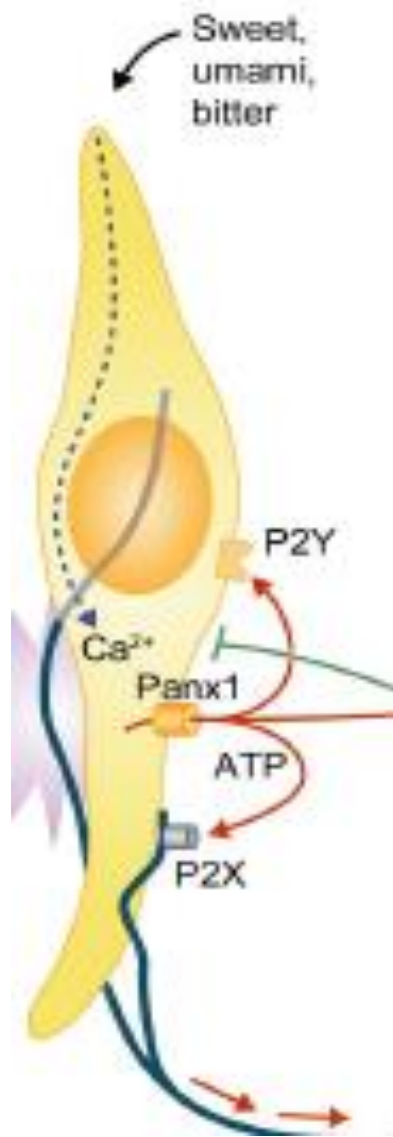
Cellule tipo I

Sembrano avere funzione gliale

Sebbene sono state mostrate correnti ioniche implicate nella **trasduzione del sale** (*Vandenbeuch, et al. 2008*).



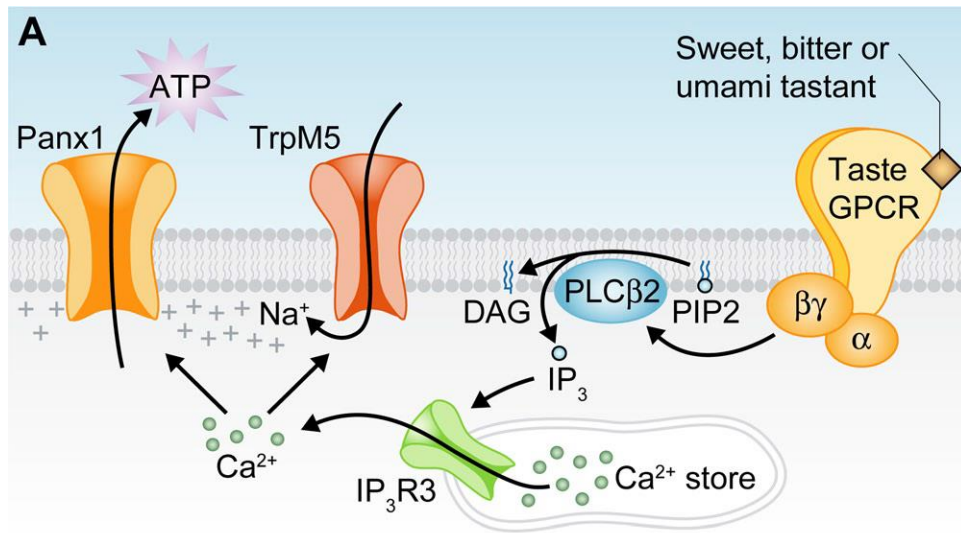
Il gusto sale del Na è rilevato dalla diretta permeazione degli ioni Na attraverso canali ionici specifici



Cellule tipo II chiamate «cellule recettrici»

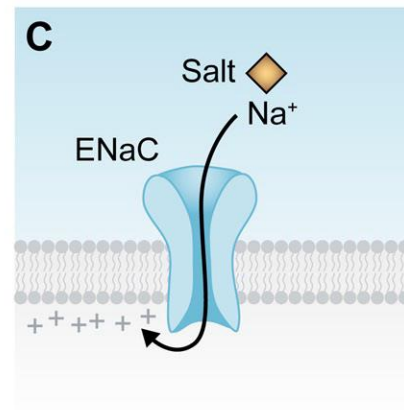
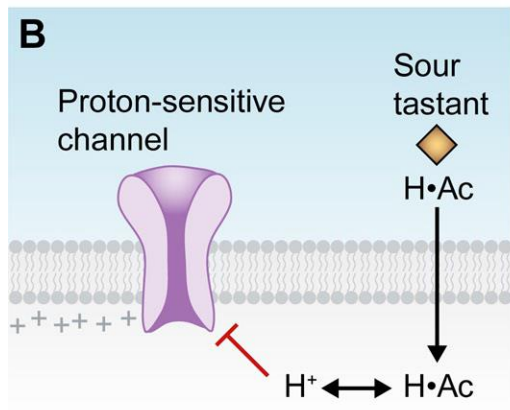
esprimono recettori accoppiati a G proteine (GPCRs) e i sottostanti meccanismi per la trasduzione del dolce, amaro e/o aminoacidi

non formano specializzate sinapsi ma comunicano con le strettamente associate fibre via rilascio di trasmettitore non vescicolare .



La trasduzione del dolce, amaro ed umami sono mediate da 2 famiglie di recettori a 7 domini (GPCRs): *T1R* e *T2R*.

Ciascuna classe di GPCRs è espressa nel suo proprio tipo di cellula gustativa che risponde quindi solo a specifici ligandi.



T1R esistono 3 sottotipi: *T1R1*, *T1R2* e *T1R3* organizzati in eterodimeri a formare i recettori gustativi.

- T1R2/T1R3* → dolce
- T1R1/T1R3* → umami
- T2R2* (30 sottotipi) → amaro

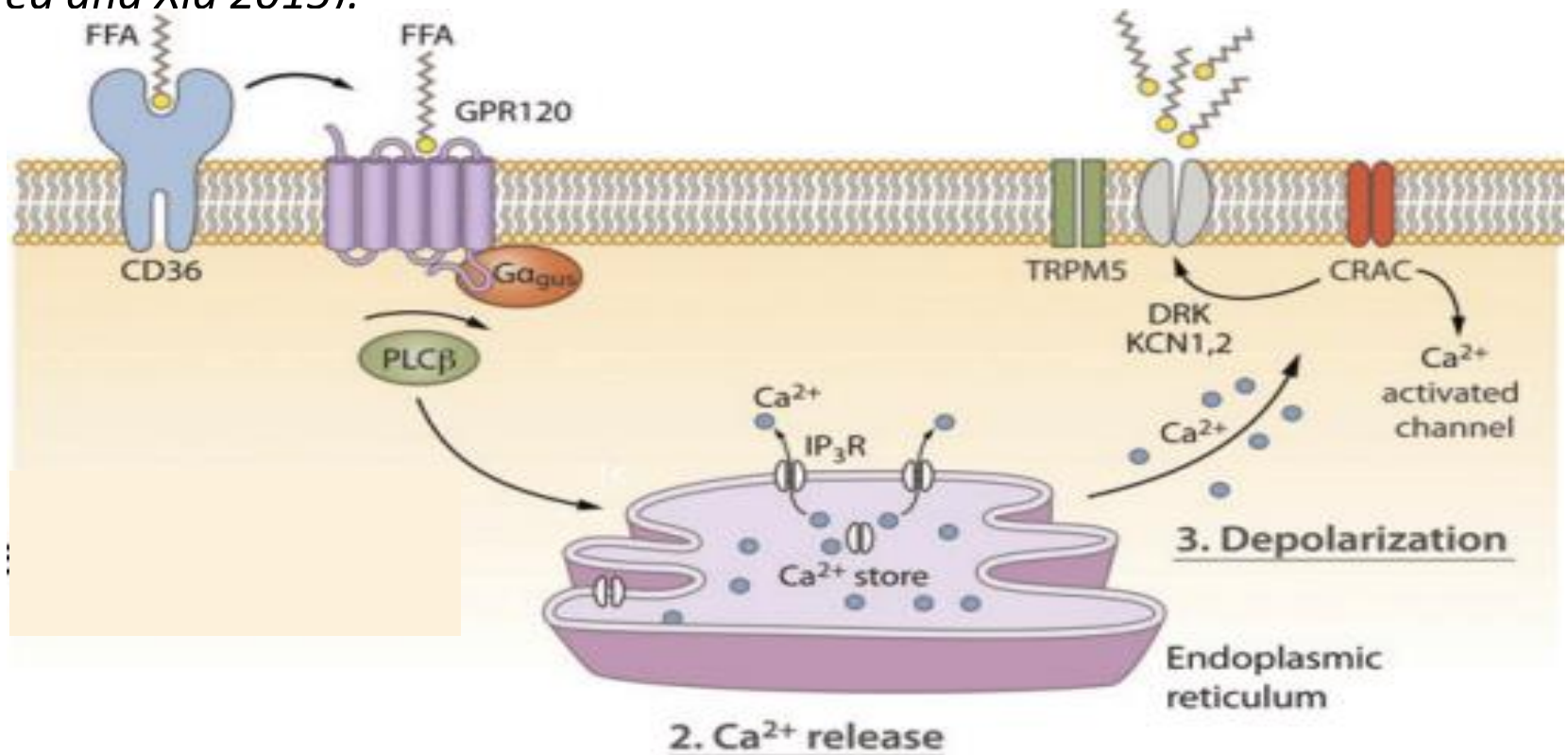
Lo schema un gusto/una classe di cellule codificante è il meccanismo attraverso il quale le qualità gustative vengono codificate nella lingua

Cellule tipo II sono molto probabilmente coinvolte nel meccanismo di trasduzione dei grassi, i quali sono rilevati da almeno 2 tipi di proteine di membrana :

- **GPR120**

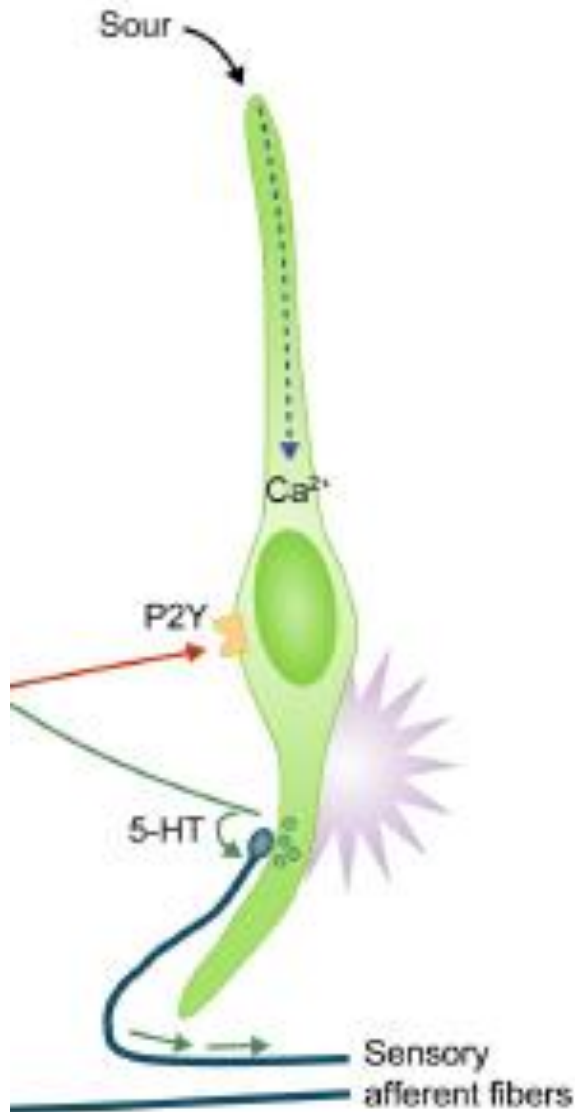
- **Multifunctional CD36 scavenger receptor**

(Reed and Xia 2015).



queste cellule esprimono solo una classe di GPCR, quindi rispondono a un solo stimolo. Tuttavia, diverse cellule tipo II in una gemma esprimono diversi GPCRs, quindi ciascuna gemma può rispondere a più di uno stimolo gustativo.

(Nelson et al., 2001).

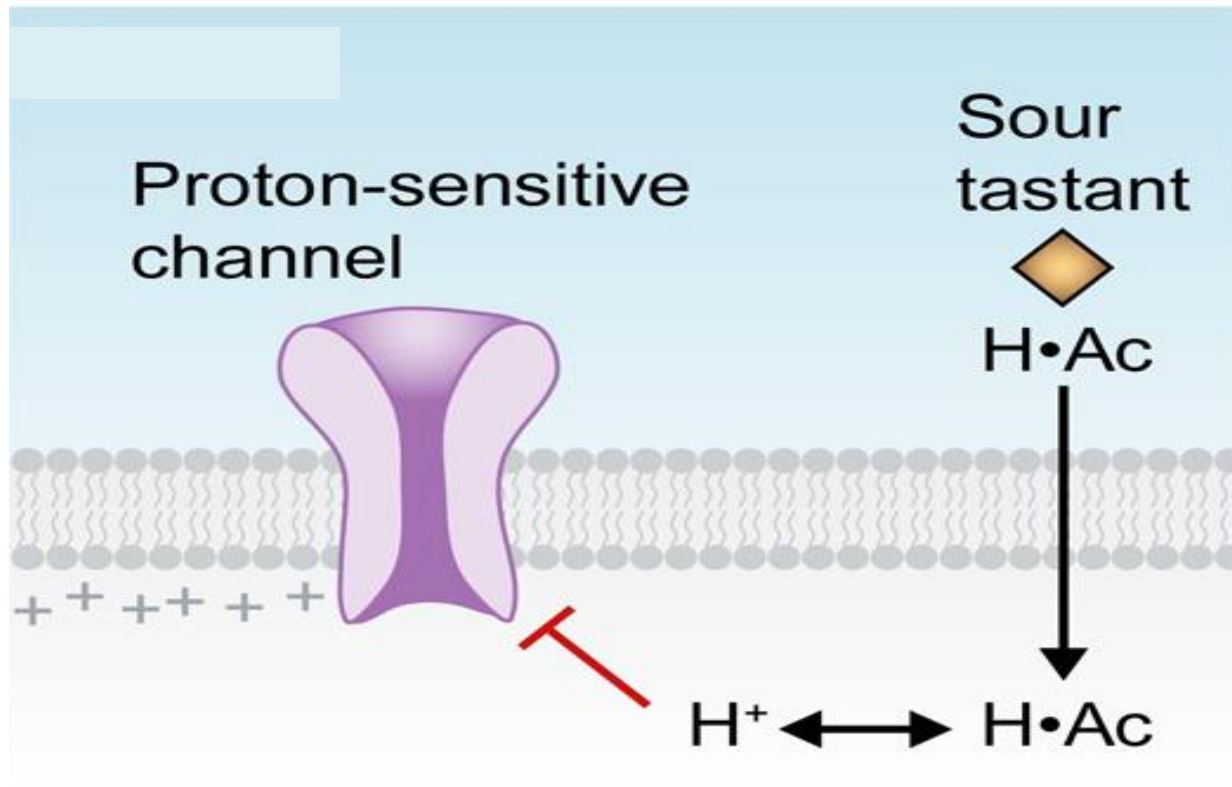


**Cellule tipo III sono chiamate
“cellule presinaptiche”**

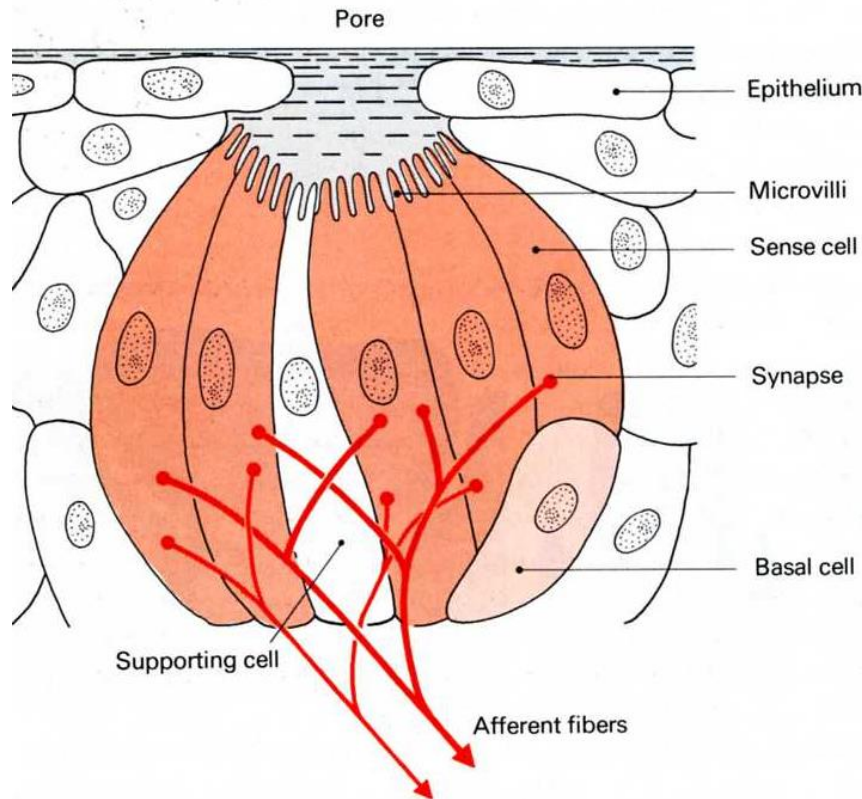
**Membrane sinaptiche
ultrastrutturalmente
riconoscibili.**

Anche rilevano stimoli acidi

*(Chandrashekar, et al. 2009; Huang,
et al. 2006; Huang, et al. 2008;
Tomchik, et al. 2007).*



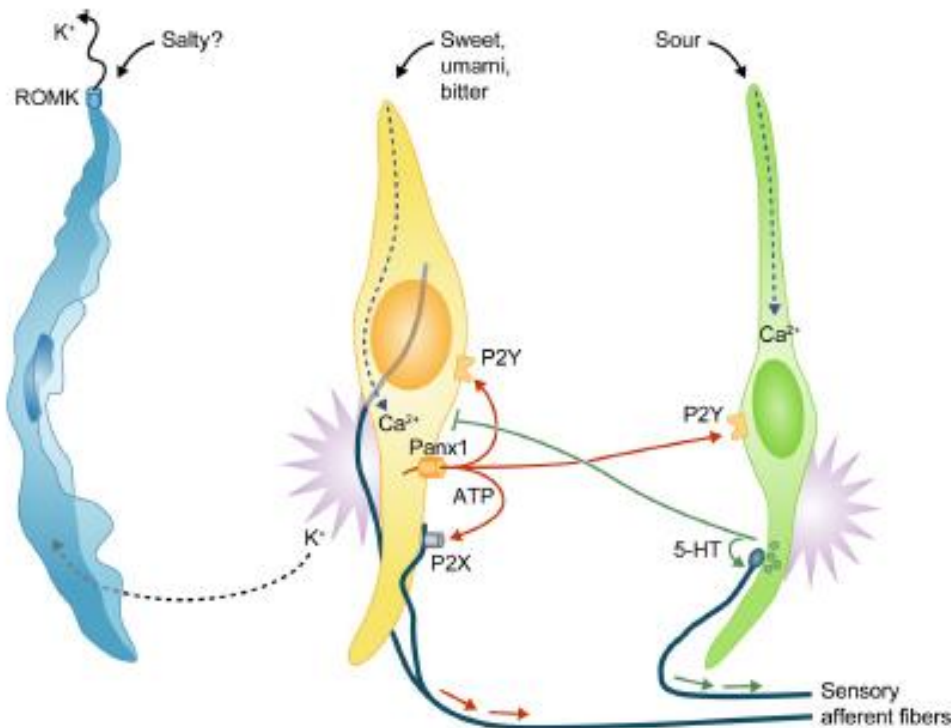
Il gusto acido: acidi organici permeano attraverso la membrana e H⁺ intracellulare blocca un protone-sensitivo K canale.



Le gemme gustative mostrano un elegante organizzazione funzionale nella quale types II and III cellule comunicano l'un l'altra con effetti opposti di feedback positivo e negativo per integrare la forma del segnale prima di inviare l'informazione al SNC
(Chaudhari and Roper, 2010)

Questo processo di integrazione permette alle gemme di codificare informazioni sulla composizione chimica, valore nutrizionale, palatabilità e potenziale pericolosità degli stimuli gustativi prima di trasferire il segnale ai neuroni centrali *(Ohla, et al. 2019).*

Uno **stimolo gustativo evoca una serie di segnali chimici** che **sono integrati** nel bottone gustativo prima che l'informazione sia trasmessa alle fibre gustative.



Attivazione cellule tip. Il da parte di uno spec. Stimolo, determina secrezione di ATP, la quale esercita 3 funzioni:

1. Attiv. fibre gustative afferenti
2. Attiv. cellula di tipo III a rilasciare 5-HT e/o NE
3. Stimola la stessa cellula di tipo II che aumenta la sua secrezione

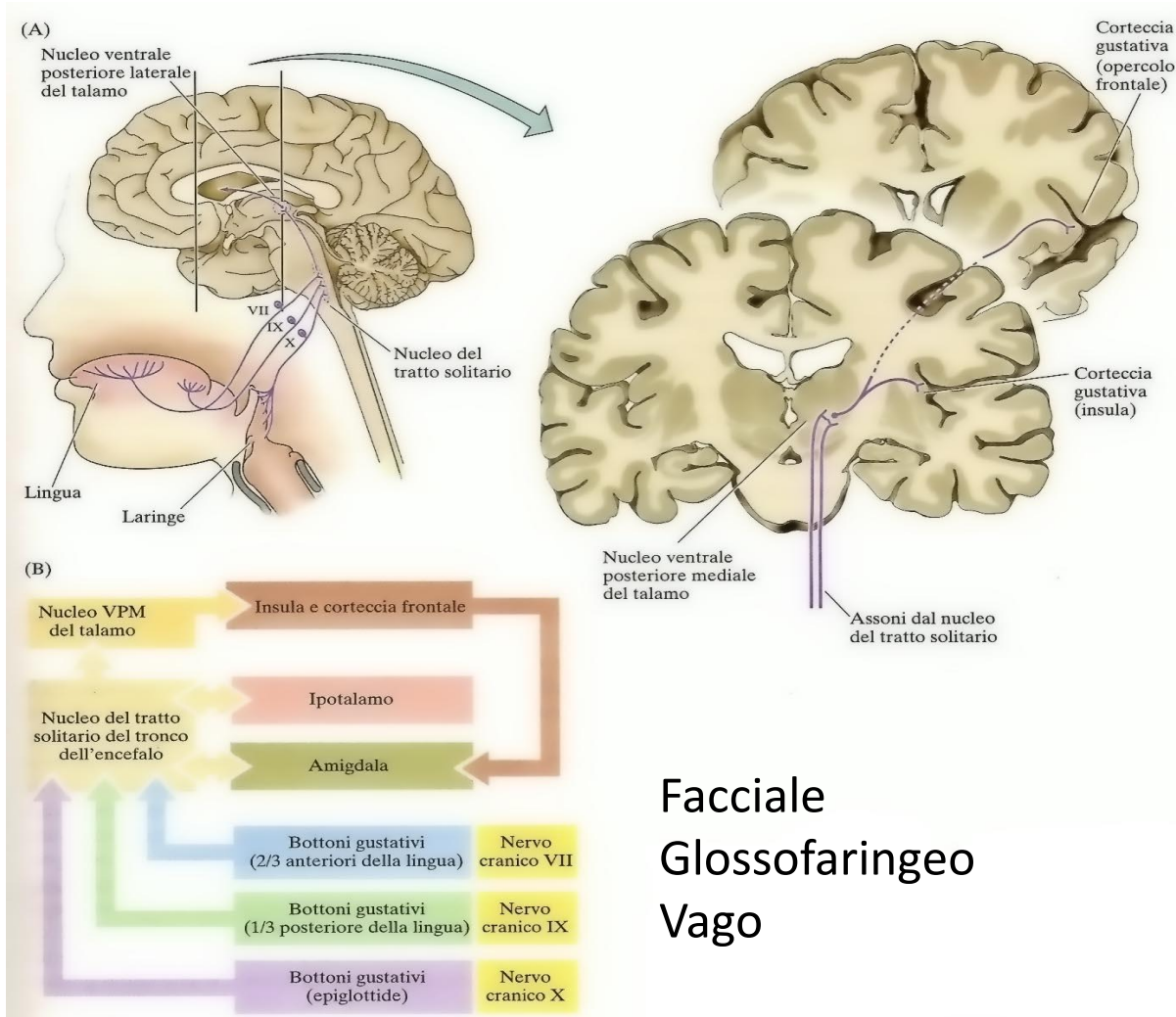
5-HT rilasciata dalla cellula di tipo III esercita 2 effetti:

1. Attiv fibra afferente
2. Inibizione della cellula di tipo II

Gli effetti opposti del **feedback gustativo positivo (purinergico)** e **negativo (serotoninergico)** si integrano nel bottone per determinare il segnale in uscita

Esistono quindi paralleli outputs purinergici e serotoninergici e parallele vie che portano le informazioni verso il rombencefalo

Le fibre afferenti che convogliano le informazioni gustative alle strutture centrali appartengono a tre paia di nervi cranici (VII, IX, X)



Focal points:

- 1 La fisiologia del senso del gusto e le sue influenze sulle scelte alimentari.
- 2 Intervenire sul gusto di un alimento.



La **sensibilità gustativa** è uno dei determinanti fondamentali che condiziona la scelta del cibo e quindi lo stato nutrizionale e di salute dell'individuo.



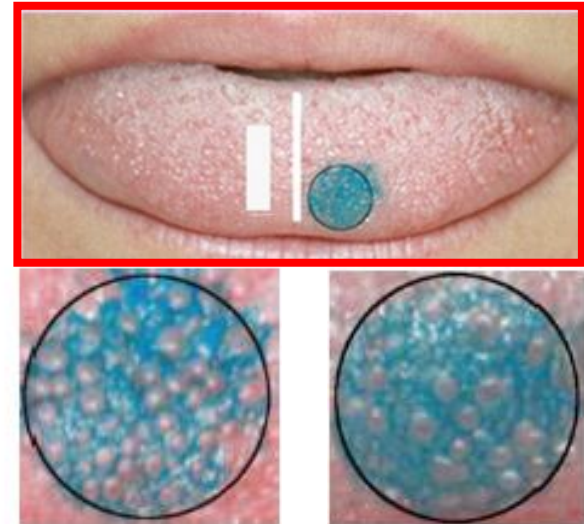
La sensibilità gustativa varia grandemente tra gli individui influenzando la scelta del cibo, lo stato nutrizionale e di salute



Il **ruolo fisiologico** della variabilità gustativa potrebbe essere ricondotto a **meccanismi di adattamento evolutivo** a specifici ambienti che hanno selezionato individui in grado di riconoscere sostanze potenzialmente dannose oppure necessarie per le funzioni corporee (*Soranzo et al, 2005*)

Le **differenze gustative individuali** dipendono da fattori culturali e sociali, importante **componente genetica**.

- 1 Numero di papille gustative
- 2 Affinità del recettore delle cellule gustative per i sapori
- 3 Alcune molecole della saliva che fungono da trasportatori per le sostanze chimiche degli alimenti



Gusto amaro

La maggior parte delle sostanze amare sono tossiche
L'abilità dell'uomo a riconoscere basse concentrazioni ne limita il consumo (Tepper, 2008)



Alcune classi di polifenoli amari forniscono benefici per la salute
La bassa sensibilità ne favorisce il consumo (D'Archivio et al 2007)



Gusto amaro → **Recettori accoppiati a proteine G: TAS2R**
(Behrens et al 2009)

≈ 25 TAS2Rs codificati da cluster di geni localizzati sui cromosomi 5p, 7q, 12p
(Shi et al 2003)

550 molecole in grado di legarsi a questi recettori (Wiener, 2011)

Il numero di composti supera notevolmente il numero di recettori

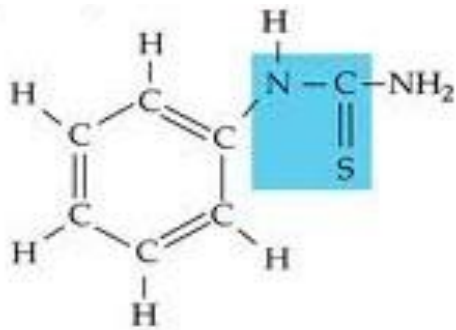
TAS2R8
altamente selettivo

TAS2R10, -14, -46
altamente promiscui

TAS2R38

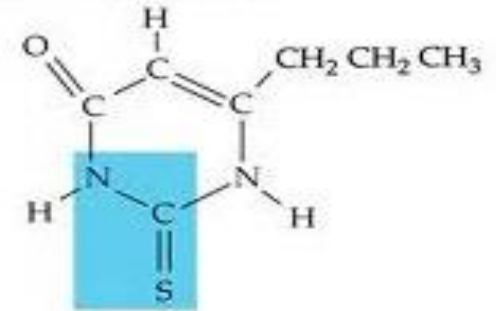
Lega il gruppo chimico N-C=S delle tiouree
recettore modestamente restrittivo
(Meyerhof, et al. 2010)

La **sensibilità gustativa alle tiouree** è il più conosciuto esempio di variabilità della sensibilità gustativa.



Feniltiocarbamide (PTC)

Tiouree (N-C=S)



6-n-propiltiouracile (PROP)



Sono stati dimostrati diversi livelli di **sensibilità al PROP**

Individui sensibili al PROP

Individui non sensibili al PROP

Determinazione della soglia

PROP TASTERS

NON-TASTERS

Frequenza: 7% - 40%

Valutazione dell'intensità soprasoglia

SUPER-TASTERS

MEDIUM TASTERS

(Bartoshuk 1993; Bartoshuk et al. 1994)

Le **differenze gustative individuali** dipendono da fattori culturali e sociali, ma esiste una importante **componente genetica** che, influenzando la funzione gustativa, **condiziona** grandemente le **scelte alimentari individuali**

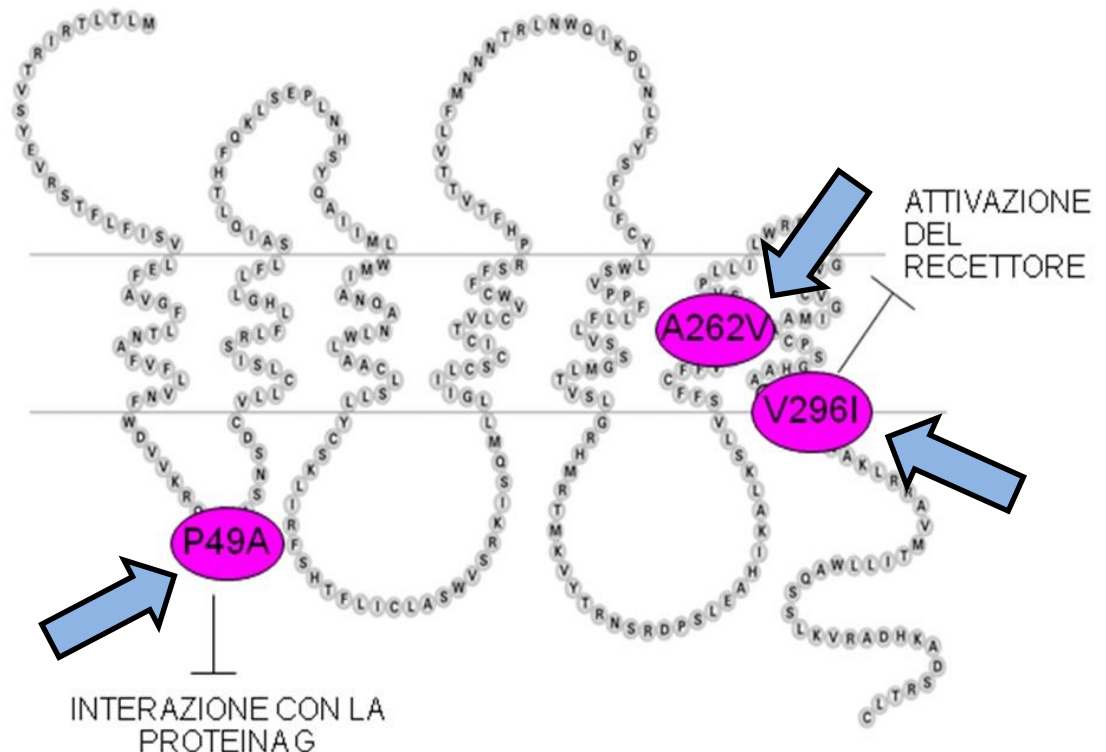
Il principale gene responsabile **variabilità della sensibilità gustativa alle tiouree** : **TAS2R38** spiega 50-80 % della varianza fenotipica (*Kim, 2003; Bufe 2005*)

3 SNPs

Due comuni **aplotipi** :

PAV = variante dominante ad elevata sensibilità alle tiouree

AVI = variante recessiva a bassa o nulla sensibilità



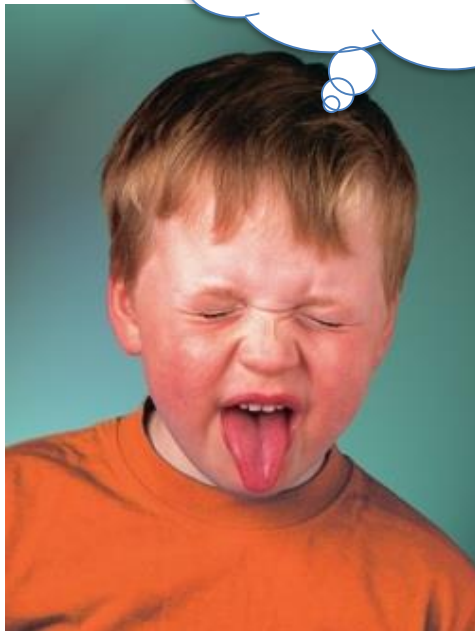
Il PROP è considerato essere **stimolo gustativo modello**

(Bartoshuk 1993; Hayes and Duffy 2007; Tepper et al 2008)

PROP SUPER-TASTERS

- Alta sensibilità per altre sostanze amare, dolci, irritanti e lipidiche.

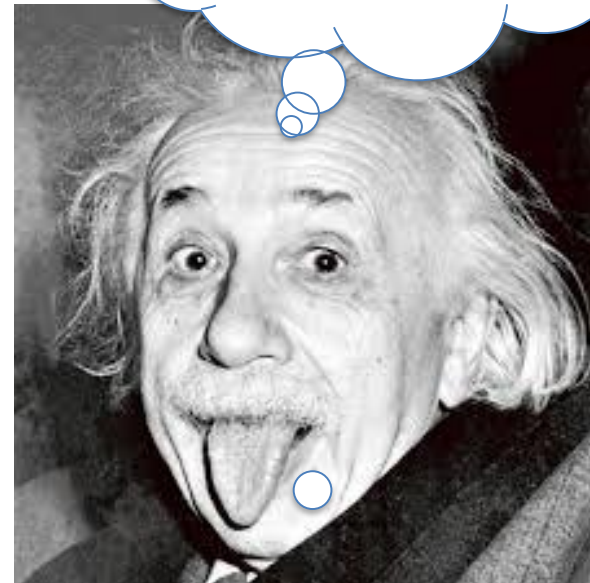
It is terrible!



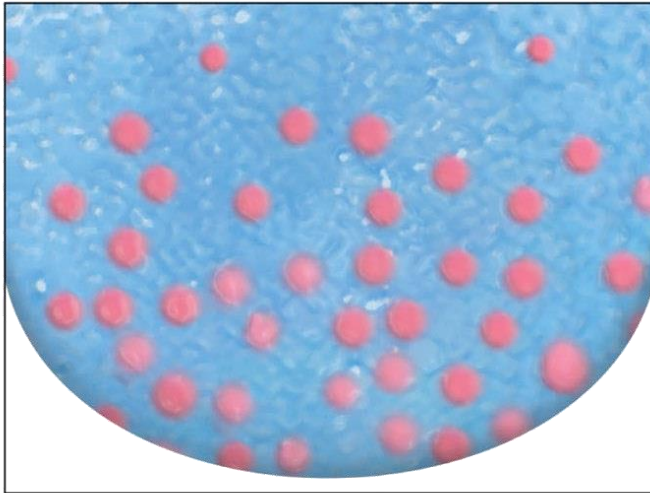
PROP NON-TASTERS

- Bassa sensibilità per altre sostanze amare, dolci, irritanti e lipidiche.

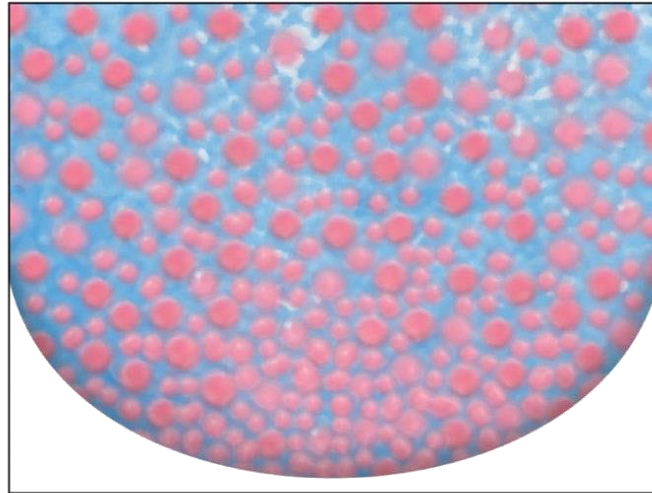
I cannot taste it !



NON-TASTERS



SUPER-TASTERS



Queste **differenze anatomiche** potrebbero parzialmente spiegare la più alta sensibilità gustativa degli individui PROP super-taster nei confronti di una vasta gamma di stimoli gustativi (*Bartoshuk et al. 1994, Essick et al. 2003*)

Il **PROP** è considerato **marker orale delle preferenze alimentari**

(Bartoshuk 1993; Hayes and Duffy 2007; Tepper 1998; Goldstein et al. 2005; Tepper et al 2008)

SUPER-TASTERS

- Alta sensibilità per composti dal sapore amaro, dolci, sostanze irritanti , grassi



- minore accettabilità per cibi ad alto contenuto energetico

<BMI

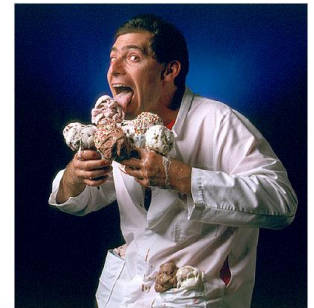


NON-TASTERS

- Bassa sensibilità per composti dal sapore amaro, dolci, sostanze irritanti , grassi

- maggiore accettabilità per cibi ad alto contenuto energetico

> BMI



Other studies reported also that PROP sensitivity is also associated with selection of fruits and vegetables, plasma antioxidant status, and the colon cancer risk

(Bell & Tepper 2006; Dinehart et al 2006; Tepper et al 2009; Carrai et al 2011; Lucock et al 2011)

SUPER-TASTERS



NON-TASTERS



Dati controversi in letteratura *(Drewnowski et al. 2007; Yackinous and Guinard 2002)*

Obiettivo 1: caratterizzare altri fattori che possono contribuire alle differenze individuali della sensibilità gustativa

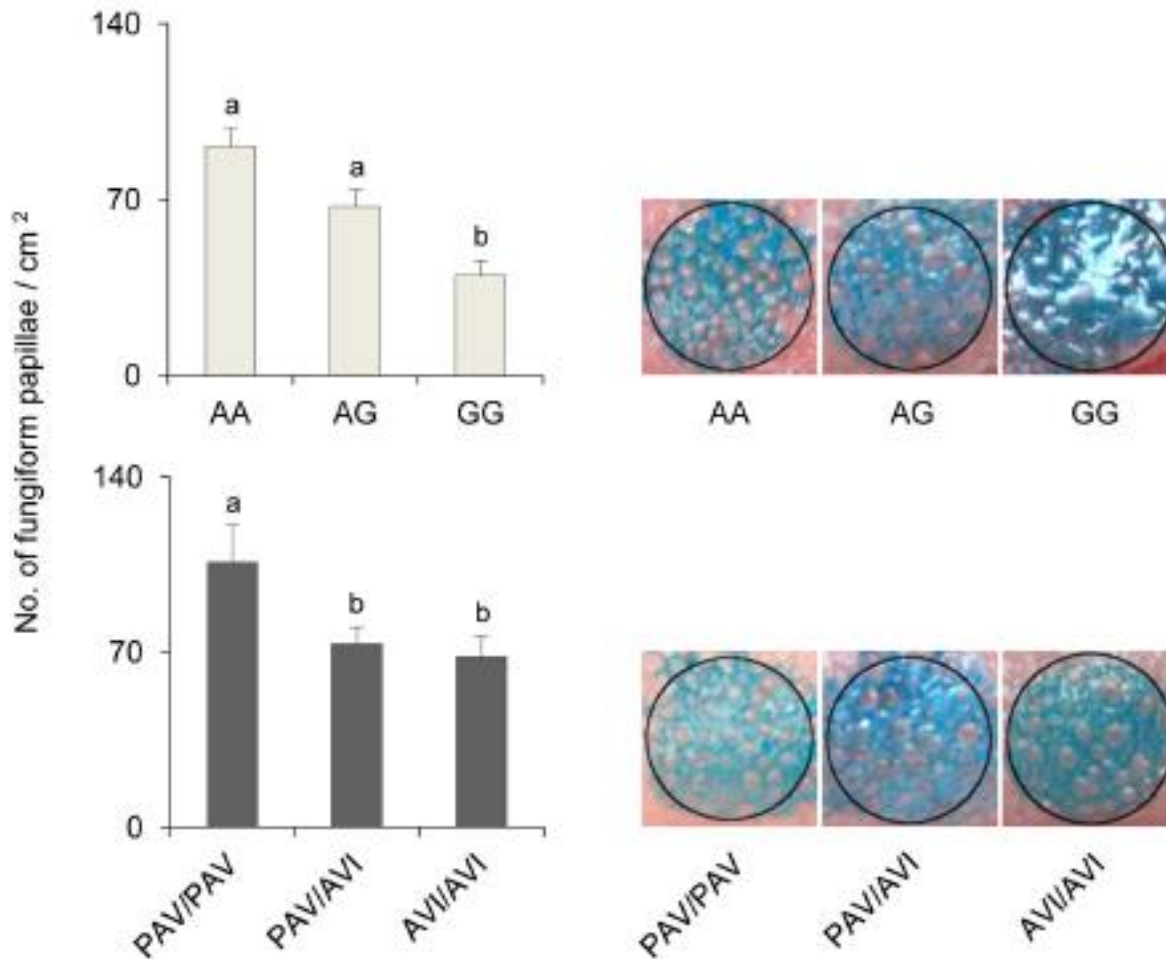
Mediante esperimenti di psicofisica e in vitro abbiamo dimostrato che un polimorfismo del **gene della gustina**, agisce sulla attività **funzionale della proteina come trofica** della proteina come fattore trofico per lo sviluppo e l'accrescimento delle gemme gustative (vedi slide successiva)

La gustina è una proteina salivare

The Gustin (CA6) Gene Polymorphism, rs2274333 (A/G), as a Mechanistic Link between PROP Tasting and Fungiform Taste Papilla Density and Maintenance

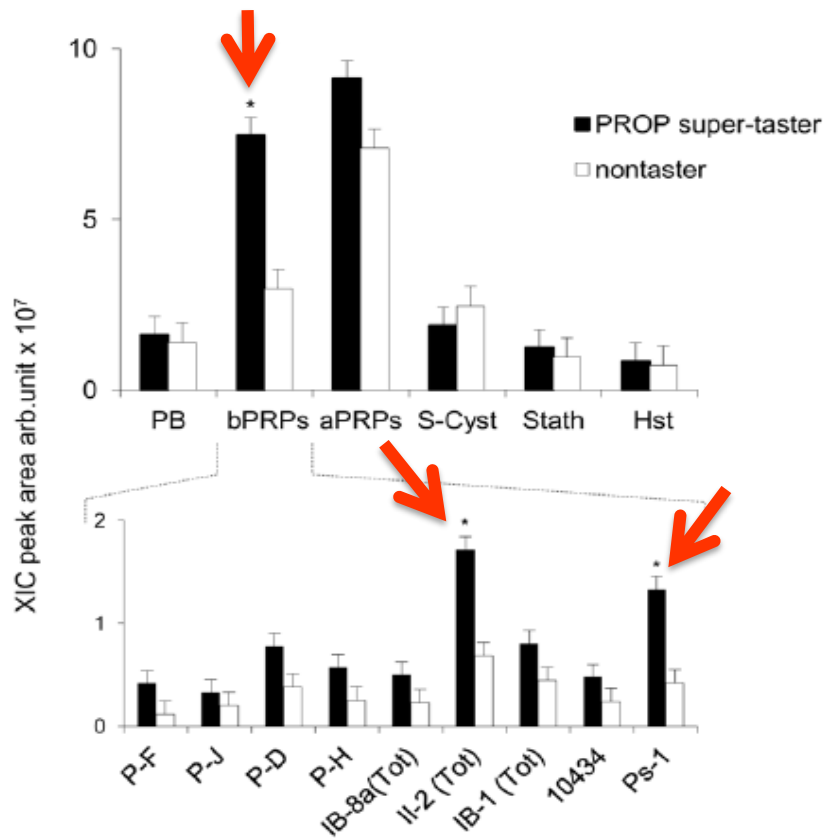
Melania Melis¹, Elena Atzori², Stefano Cabras¹, Andrea Zonza¹, Carla Calò², Patrizia Muroi¹, Mariella Nieddu¹, Alessandra Padiglia², Valeria Sogos¹, Beverly J. Tepper³, Iole Tomassini Barbarossa^{1*}

September 2013 | Volume 8 | Issue 9 | e74151



Relazione tra il polimorfismo della gustina e la densità delle papille fungiformi

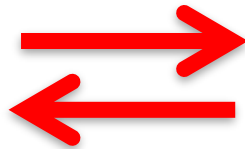
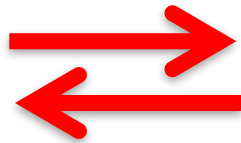
*Esistono altre differenze nel **corredo proteico** salivare correlate con la variabilità individuale della **sensibilità gustativa al PROP** ?*



Queste due proteine possono facilitare la percezione gustativa in relazione alla loro concentrazione nella saliva, perché interagiscono con gli stimoli gustativi e li rendono più disponibili ad attivare il sito recettore delle cellule gustative.

Quindi agiscono come carrier salivari

Queste molecole possono costituire **una strategia per modificare** selettivamente **le risposte gustative individuali** .



Applicazioni:

Queste molecole potrebbero quindi costituire una strategia per l'individuazione di **diete personalizzate**

Realizzazione di cibi che combinano valori edonistici con quelli dietetici destinati a pazienti costretti a menù privi di gusto



Considerazioni metodologiche sui metodi di screening nelle analisi sensoriali sull'uomo

Metodi psicofisici di uso corrente tutti altamente soggettivi essendo basati su quello che il soggetto sotto esame riporta

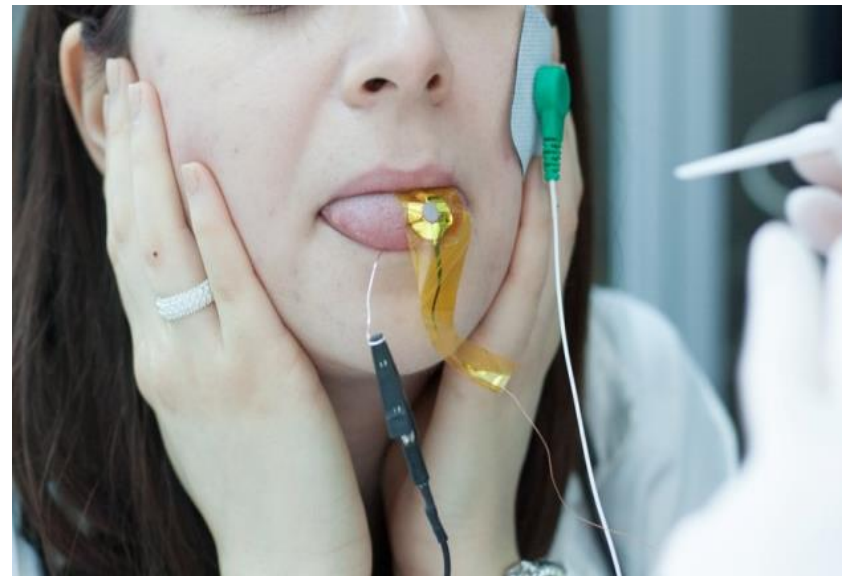
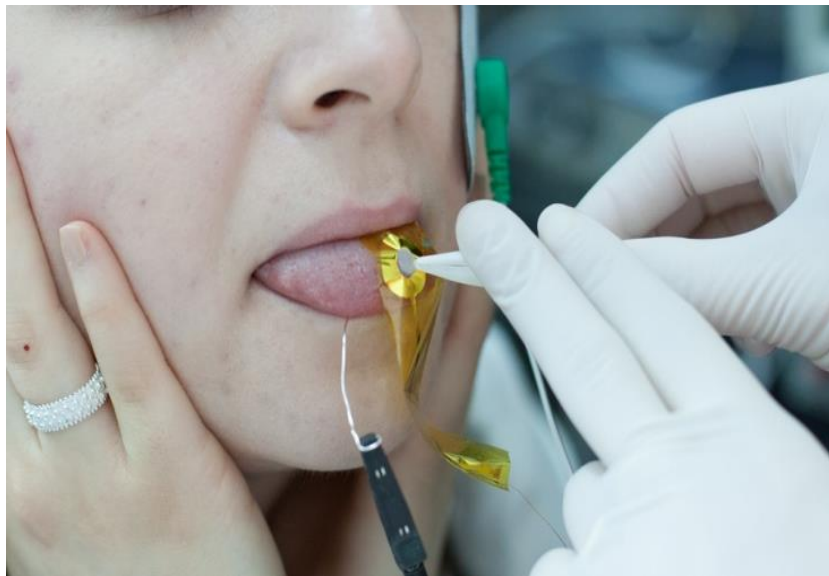
Nel nostro laboratorio abbiamo ideato e brevettato una tecnica basata sulla misura diretta del grado di attivazione del sistema gustativo mediante registrazioni elettrofisiologiche dalla lingua umana, come una valutazione obiettiva della risposta a stimoli gustativi

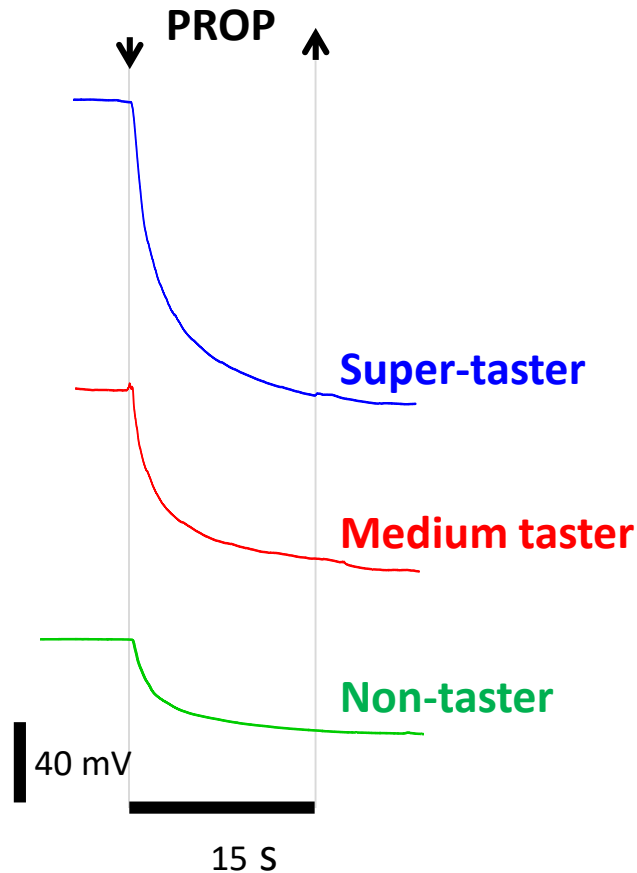
SCIENTIFIC REPORTS 

OPEN First objective evaluation of taste sensitivity to 6-*n*-propylthiouracil (PROP), a paradigm gustatory stimulus in humans

Received: 16 August 2016
Accepted: 05 December 2016
Published: 11 January 2017

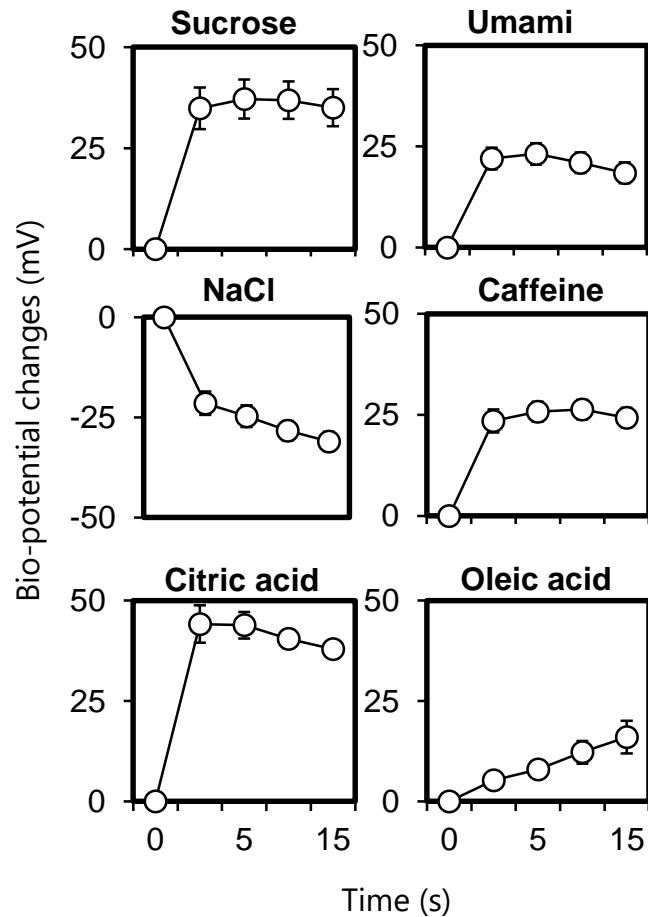
Giorgia Solle^{1*}, Melania Melis^{1,*}, Danilo Pani², Piero Cossaddu², Ilonca Usai², Roberto Cmjer³, Annalisa Bonfiglio² & Iole Tomassini Barberossa⁴





Variazione di potenziale monofasica negativa caratterizzata da una **iniziale veloce depolarizzazione** seguita da un **lento declino** che rappresenta la **misura della variazione di voltaggio sommata risultante dalla risposta delle cellule stimulate con PROP**

Risposte ad altri stimoli



L'analisi della forma dei segnali sembra indicare che **ciascuno stimolo** possa evocare la sua propria **impronta digitale elettrofisiologica** sulla lingua

Di seguito titolo, autore e editore delle fonti da cui sono state prese le immagini e i video mostrati durante le lezioni di fisiologia come supporto didattico :

Fisiologia, Stanfield - German, Edises

Fisiologia, Silverthorn, Ambrosiana

Fisiologia, Berne – Levy, Ambrosiana

Fisiologia generale e umana, Rhoades- Pflanzner, Piccin

Physiology Animations, versione 2.2.07 Argosy
Publishing, Inc., 2007-20017