



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI TRIESTE**



Dipartimento di
Scienze della vita



Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia

Corso di FISILOGIA UMANA

a.a. 2025-26

NEUROFISIOLOGIA 1

Sistema Sensoriale IV

Gusto e Olfatto

Lorenzo Cingolani
lcingolani@units.it

PROGRAMMA DETTAGLIATO

GUSTO

- I 5 gusti principali
- Struttura dei recettori periferici gustativi e meccanismi di trasduzione
- Vie centrali di trasmissione degli stimoli gustativi

OLFATTO

- Sistema vomeronasale
- Struttura dei recettori periferici olfattivi e meccanismi di trasduzione
- Struttura e attivazione funzionale del bulbo olfattivo
- Vie centrali di trasmissione degli stimoli gustativi
- Alterazioni del sistema olfattivo

I sensi chimici

- Tre modalità sensoriali, presenti nel naso e nella bocca, rilevano sostanze chimiche presenti nell'ambiente:
 - **Gusto:** rileva sostanze nei cibi ingeriti
forniscono informazioni su qualità e sicurezza degli alimenti
avvia processi di digestione e assimilazione
 - **Sistema vomero-nasale:** rileva odori di predatori, prede e partner riproduttivi
 - **Olfatto:** rileva odoranti presenti nell'aria
influenza interazioni sociali, riproduzione, risposte difensive e comportamenti alimentari
- Sono i sensi evolutivamente più antichi (soprattutto olfatto e vomeronasale) e anche i meno compresi

Sistema gustativo

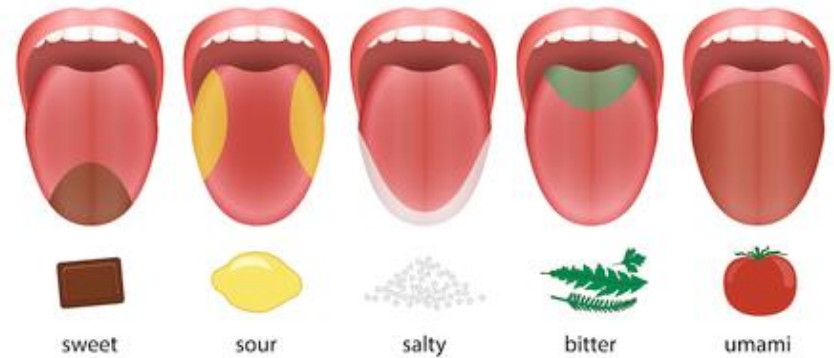


- Percepisce le **qualità fisiche e chimiche** delle sostanze ingerite
- Insieme all'olfatto, fornisce informazioni su:
 - **qualità nutritive e piacevolezza** del cibo
 - **sicurezza o potenziale tossicità**
- Le sostanze chimiche del cibo interagiscono con le **cellule gustative**, situate nelle **papille gustative** della lingua e dell'**epiglottide**
- Queste informazioni **preparano il sistema gastrointestinale**, stimolando
 - **salivazione**
 - **produzione di succhi gastrici**
- Il gusto ha anche una forte componente soggettiva che riflette **esperienza, cultura e fattori sociali**
- Alla percezione del gusto contribuiscono
 - **olfatto**
 - **recettori tattili** dell'interno della bocca
 - **recettori dolorifici** (es. capsaicina)

I cinque gusti principali

Il sistema gustativo percepisce cinque gusti principali:

- **Acido:** associato agli ioni H^+ , indica acidità del cibo
 - intensità proporzionale a $\log[H^+]$
- **Salato:** dovuto soprattutto a Na^+
 - Altri ioni possono dare sensazioni 'salate' leggermente diverse
 - importante per il mantenimento dell'equilibrio elettrolitico
- **Dolce:** associato a zuccheri, alcoli, aldeidi, chetoni, amidi, esteri
 - segnala presenza di energia disponibile
- **Amaro:** generato da molte sostanze organiche azotate e alcaloidi.
 - spesso associato a **composti tossici o potenzialmente pericolosi**
 - Esempi: **chinino, caffeina, stricnina, nicotina**
 - Gusto amaro intenso → **riflesso di rigetto**
- **Umami:** dal giapponese 'delizioso'
 - dovuto a **L-glutammato** e da altri **amminoacidi**
 - presenti in cibi **ricchi di proteine**, molto nutrienti
- I **gusti complessi** derivano dalla **combinazione** di questi cinque gusti base



Soglia di attivazione delle cellule gustative



➤ Per le sostanze gustative comuni, la **soglia di attivazione è relativamente alta:**

- $\sim 10 \text{ mM}$ per **NaCl** (salato)
- $\sim 10 \text{ mM}$ per **saccarosio** (dolce)

→ Le cellule gustative si attivano **solo quantità rilevanti** dal punto di vista metabolico



➤ Per sostanze **potenzialmente nocive**, la soglia è **molto più bassa:**

- $\sim 0.008 \text{ mM}$ per **chinino** (amaro)

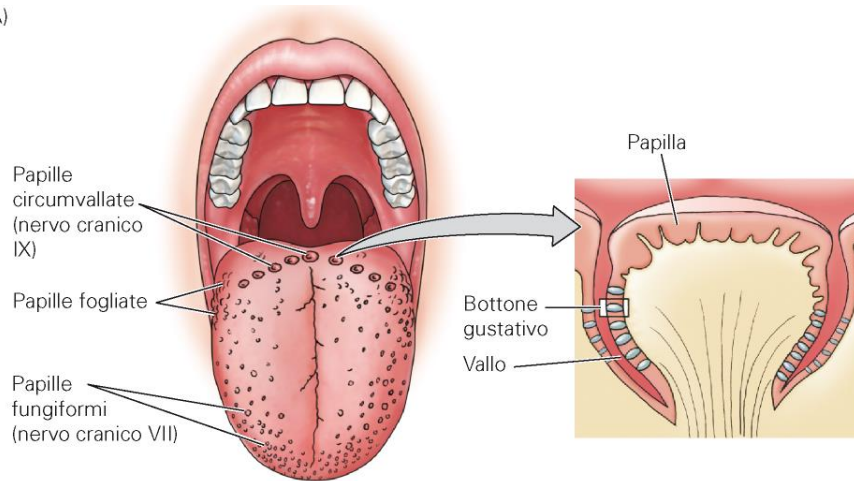
→ Rende possibile **individuare composti tossici anche a basse concentrazioni**

➤ Circa **15–30%** della popolazione è **insensibile a certi gusti amari** (*ageusia parziale*)

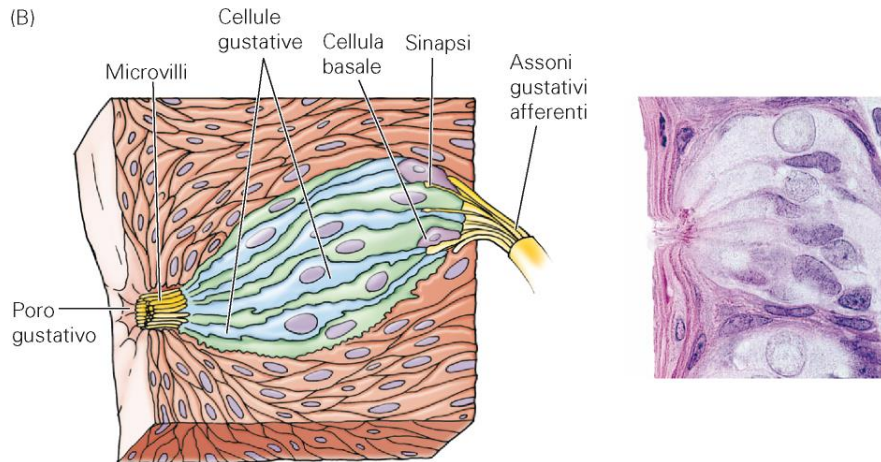
- test classico: **feniltiocarbammide (PTC)**
- dovuta a **polimorfismi genetici** in recettori del gusto o a **abitudine al fumo**

Papille gustative

(A)

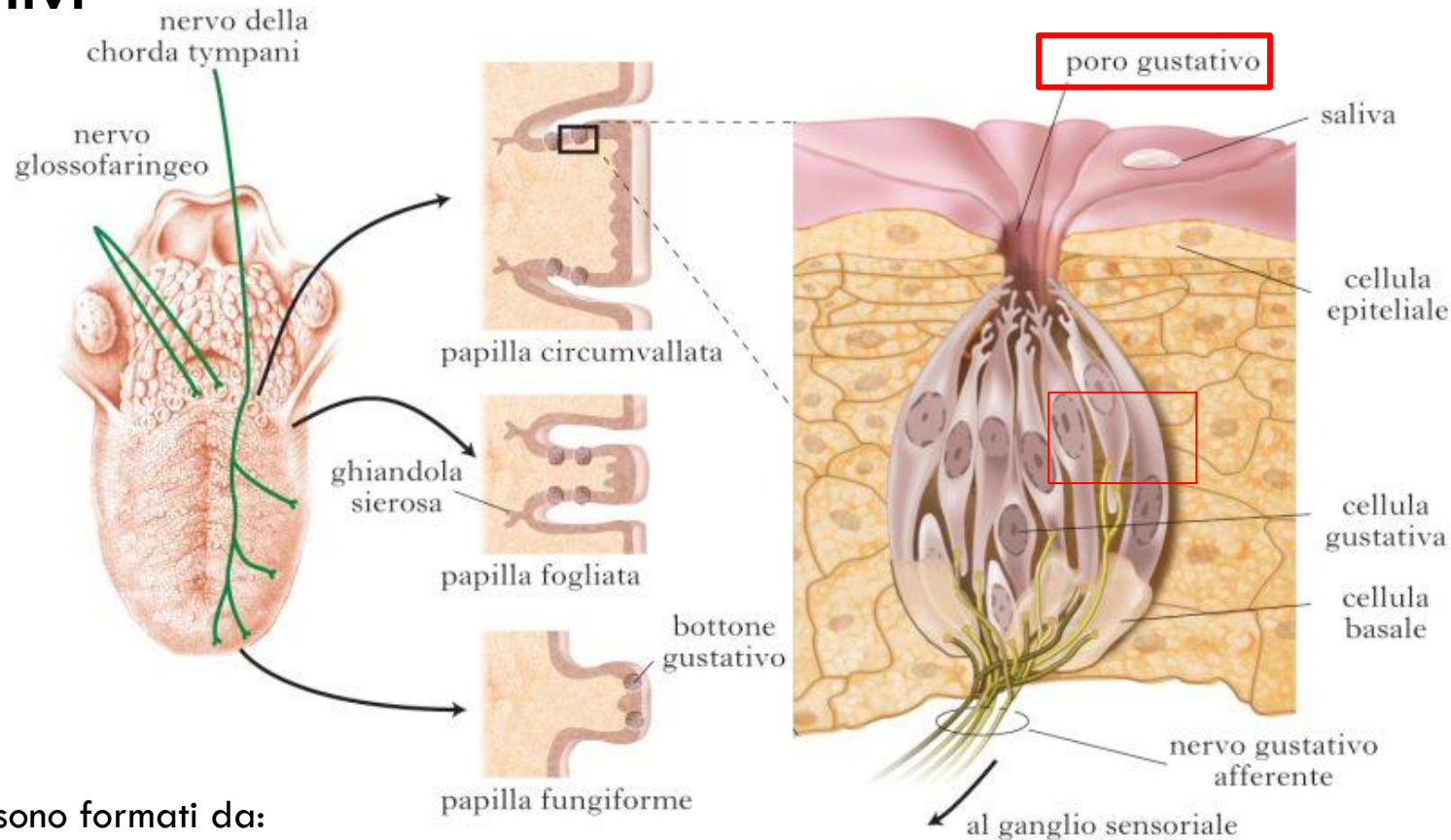


(B)



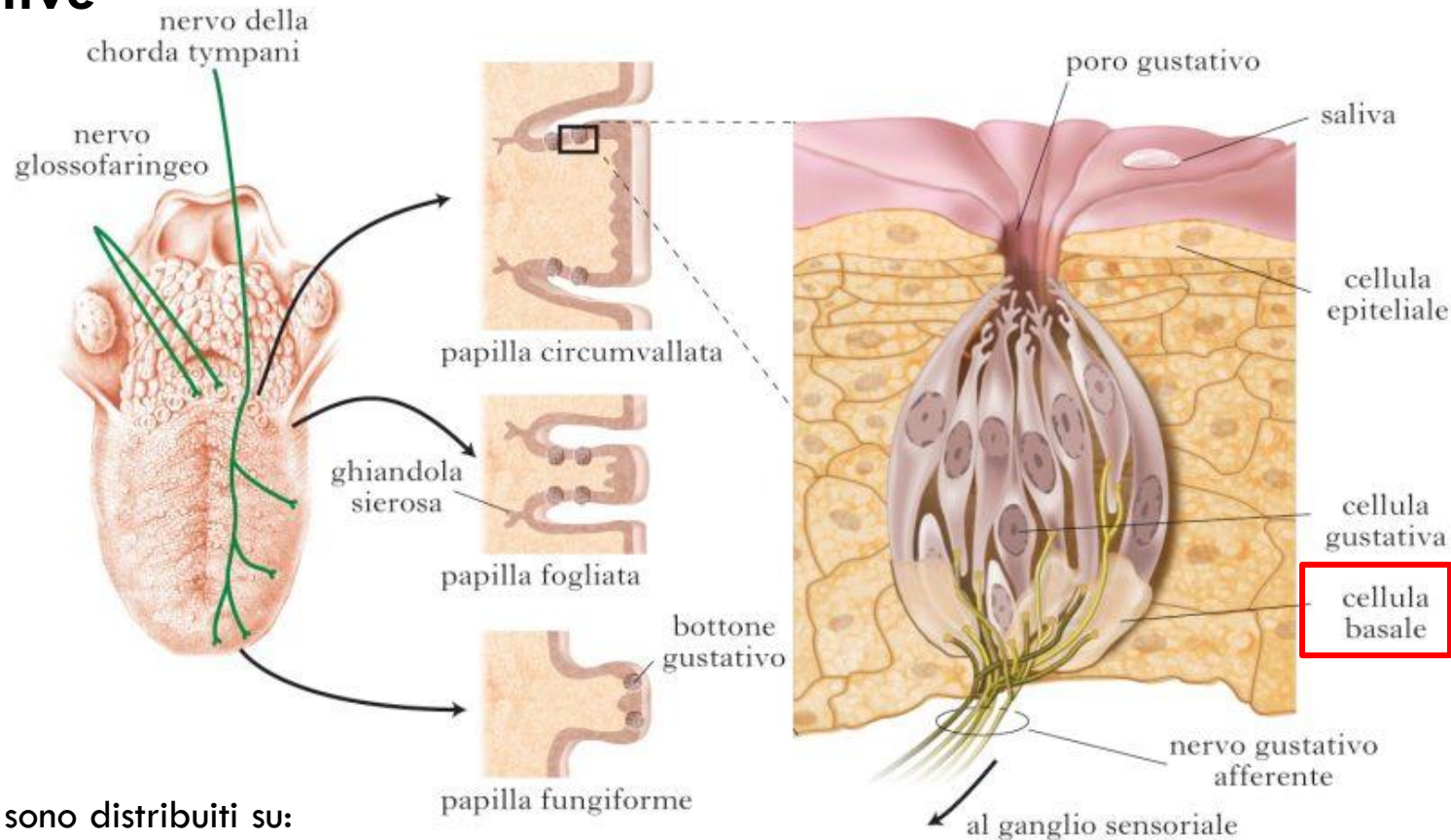
- Le molecole gustative (**gustanti**) sono idrosolubili e si dissolvono solubili nella saliva
- La percezione del gusto aumenta con la concentrazione dello stimolo nel cibo
- Le **papille gustative** sono protuberanze dell'epitelio della lingua che contengono **bottoni gustativi**, dove si trovano le **cellule gustative**
- **Tipi principali:**
 - Papille **circumvallate**: numerose (50%), disposte a 'V' sulla parte posteriore della lingua
 - Papille **foliate**: meno numerose (25%), localizzate sui lati della lingua
 - Papille **fungiformi**: meno numerose (25%), localizzate sulla parte anteriore della lingua.
- Nell'adulto: 3.000 - 10.000 papille
 - il numero diminuisce con l'età, riducendo la sensibilità ai sapori
 - Ogni papilla è **specifico per un gusto a basse concentrazioni del gustante**
 - a **concentrazioni elevate**, la risposta diventa **meno selettiva**

Bottoni gustativi



- I **bottoni gustativi** sono formati da:
 - **Cellule gustative sensoriali**
 - **Cellule di supporto (sustentacolari)**
- La porzione **apicale** delle cellule gustative presenta **microvilli** con i **recettori gustativi**, che si affacciano nel **poro gustativo**
- Le **invaginazioni** che circondano le **papille gustative** servono a **concentrare i gustanti**, facilitando la **percezione chimica** da parte dei recettori

Cellule gustative



- I **bottoni gustativi** sono distribuiti su:
 - **lingua, palato, epiglottide, laringe, faringe ed esofago**
- Come i **neuroni olfattivi**, le **cellule gustative** sono **esposte all'ambiente esterno**, quindi **vulnerabili**.
 - ➔ Sono **rigenerate continuamente** da un **pool di cellule staminali basali**
 - **Vita media: ~2 settimane**
 - **~100 cellule gustative per bottone gustativo**
- Le **cellule gustative** formano **sinapsi** con i **terminali dei neuroni sensoriali afferenti**

Trasduzione del segnale gustativo

➤ Le **cellule sensoriali gustative** sono **cellule epiteliali specializzate**

➤ La **trasduzione chemo-sensoriale** inizia al **polo apicale**, con l'attivazione di **recettori specifici**.

Tipi di recettori

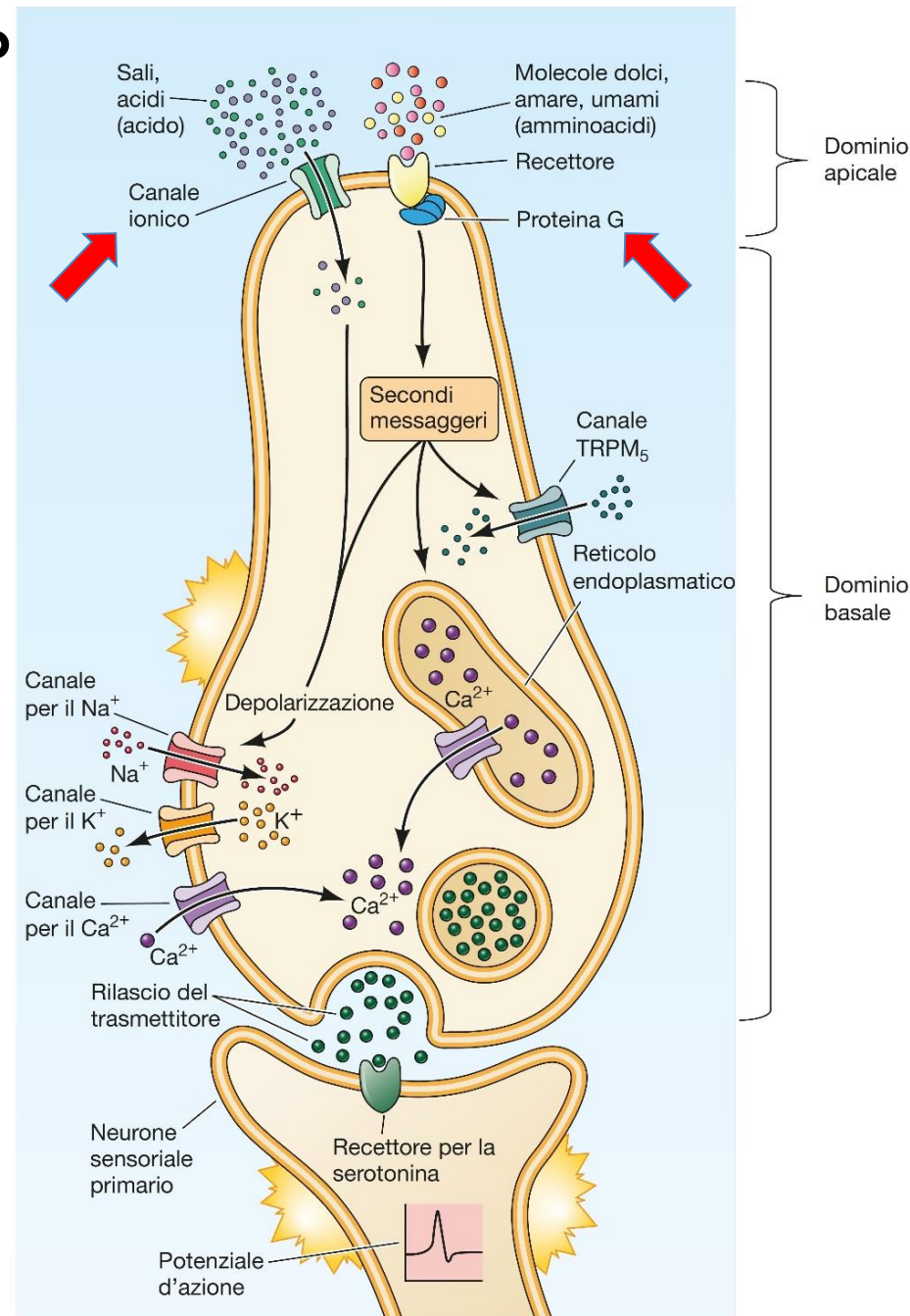
- **Salato e acido** → **recettori ionici** → depolarizzazione
- **Dolce, amaro e umami** → **recettori metabotropici** → **PLC** → **IP₃** ↑ e apertura **TRPM5** → **Ca²⁺** ↑ e depolarizzazione

➤ Ogni cellula gustativa è specializzata per un tipo di gusto

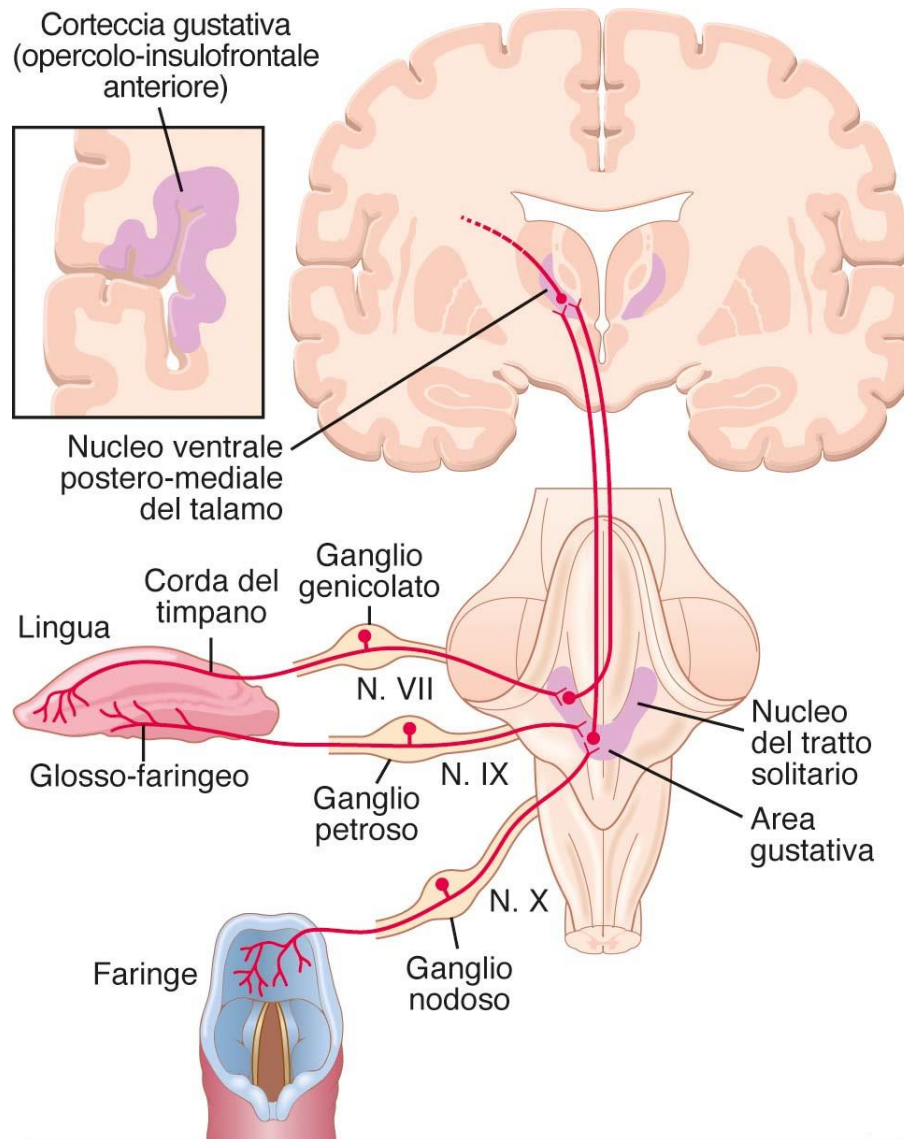
Meccanismo di trasduzione

- Attivazione del recettore → **depolarizzazione**
- Apertura di **canali Na⁺ voltaggio-dipendenti**
- Apertura di **canali Ca²⁺ voltaggio-dipendenti**
- **Rilascio di neurotrasmettitore** (probabilmente: ATP, 5-HT, GABA)
- **Attivazione del neurone sensoriale afferente**

➤ I neuroni sensoriali **adattano rapidamente** se lo stimolo persiste



Vie centrali del gusto



➤ Neuroni di primo ordine:

- **Corde del timpano (VII)** → parte anteriore della lingua
 - **Nervo glossofaringeo (IX)** → parte posteriore
 - **Nervo vago (X)** → palato e faringe
- Tutti le fibre afferenti contattano il **nucleo del tratto solitario** (tronco encefalico)

➤ Neuroni di secondo ordine:

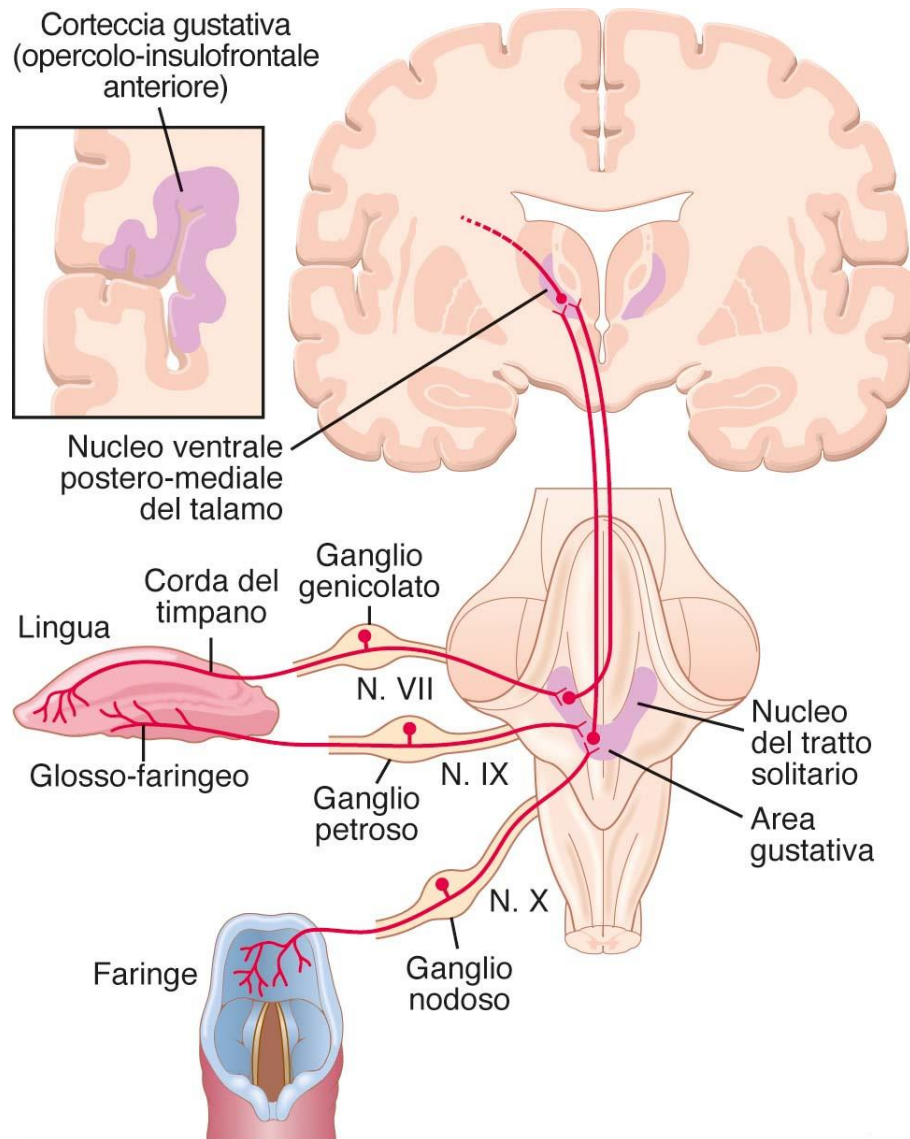
- Dal **nucleo del tratto solitario** proiettano ai **nuclei ventrali postero-mediali (VPN)** del **talamo**

➤ Neuroni di secondo ordine:

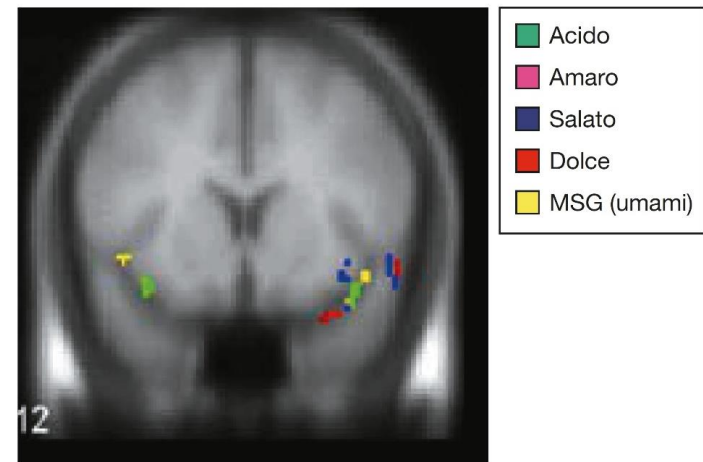
- Dal talamo (VPN) proiettano alla **corteccia gustativa primaria**, situata in
 - parte anteriore dell'insula del lobo temporale (corteccia gustativa insulare)
 - opercolo del lobo frontale

- La corteccia gustativa primaria è adiacente all'area somatosensoriale I che elabora stimoli tattili della lingua → integrazione di gusto e tatto nella percezione complessa del cibo

Vie centrali del gusto



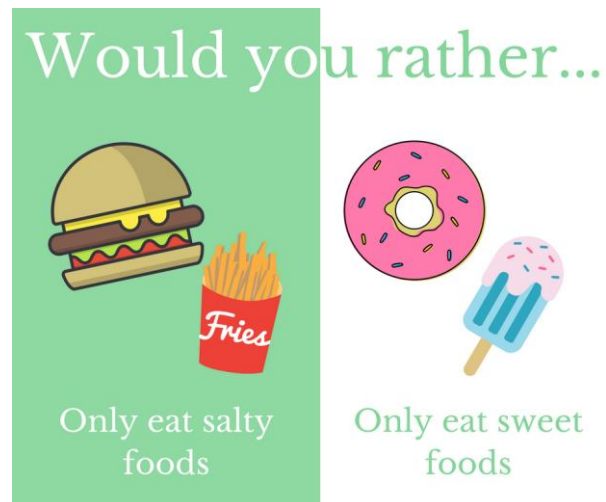
- Il **nucleo del tratto solitario** invia **proiezioni riflesse** ai **nuclei salivari superiori e inferiori** → controllo della **secrezione salivare** dalle ghiandole submandibolari, sublinguali, parotidi durante **ingestione** e **digestione** del cibo.
- A differenza degli altri sistemi sensoriali, il **rapido adattamento** agli **stimoli gustativi** avviene **principalmente a livello centrale**, con solo un contributo parziale dei recettori periferici



I cinque gusti principali attivano aree distinte della corteccia gustativa

Preferenze alimentari

- La **preferenza gustativa** per certi cibi è un fenomeno complesso che coinvolge diversi circuiti centrali
- La preferenza per certi cibi può rispondere a bisogni alimentari
 - es. animali a cui sono iniettati livelli eccessivi di insulina scelgono automaticamente i cibi più dolci
- La preferenza per i cibi ha anche una forte componente affettiva:
 - cibi che ci hanno provocato un'indigestione risulteranno sgradevoli
 - cibi associati a situazioni positive resteranno a lungo tra i nostri preferiti



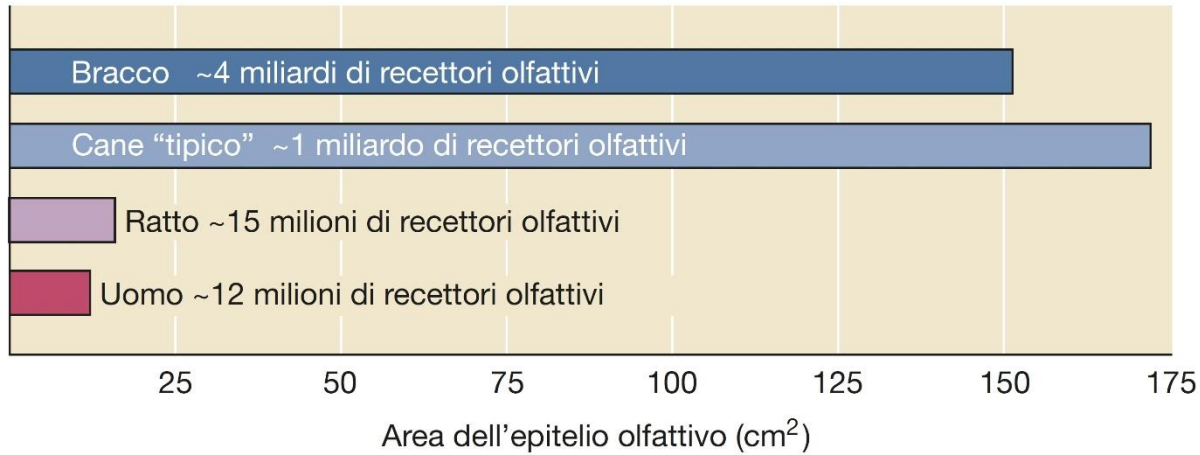
Riassumendo



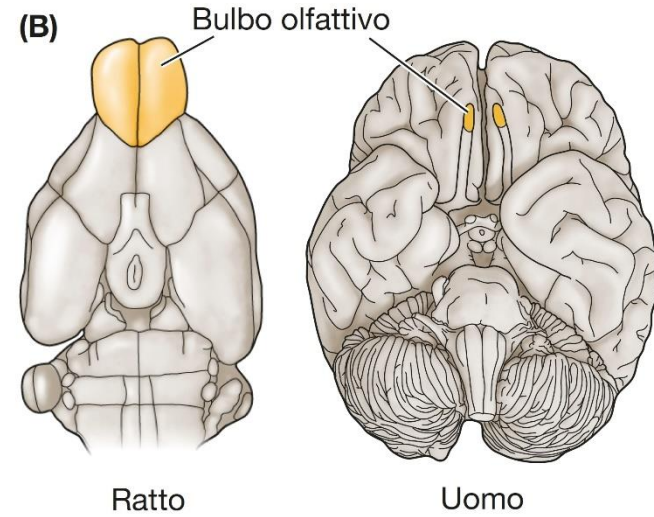
- Il sistema gustativo percepisce **sostanze chimiche** (gustanti), associate a 5 gusti principali
- Le **cellule sensoriali gustative** si trovano nei **bottoni gustativi**, all'interno delle **papille gustative**
- La **trasduzione gustativa** avviene tramite
 - canali ionici (salato, acido)
 - recettori metabotropici (dolce, amaro, umami)
- **Soglia di trasduzione alta** per **cibi nutrienti**, **bassa** per **sostanze potenzialmente nocive**
- Le vie centrali del gusto convergono nel **nucleo del tratto solitario** e arrivano alla **corteccia gustativa**

L'olfatto

(A)



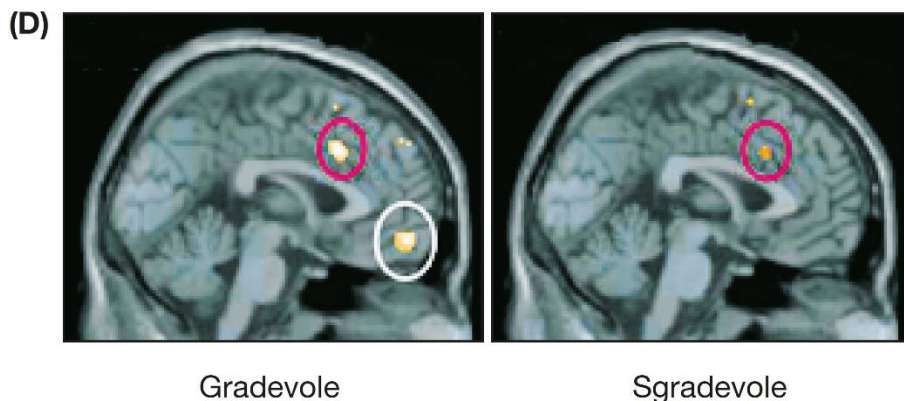
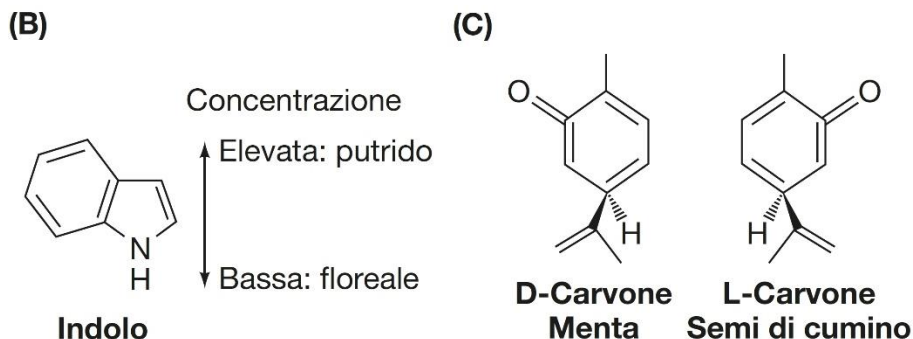
(B)



L'olfatto non è molto sviluppato nell'uomo, ma può raggiungere un elevato livello di sofisticazione in animali come cane e gatto

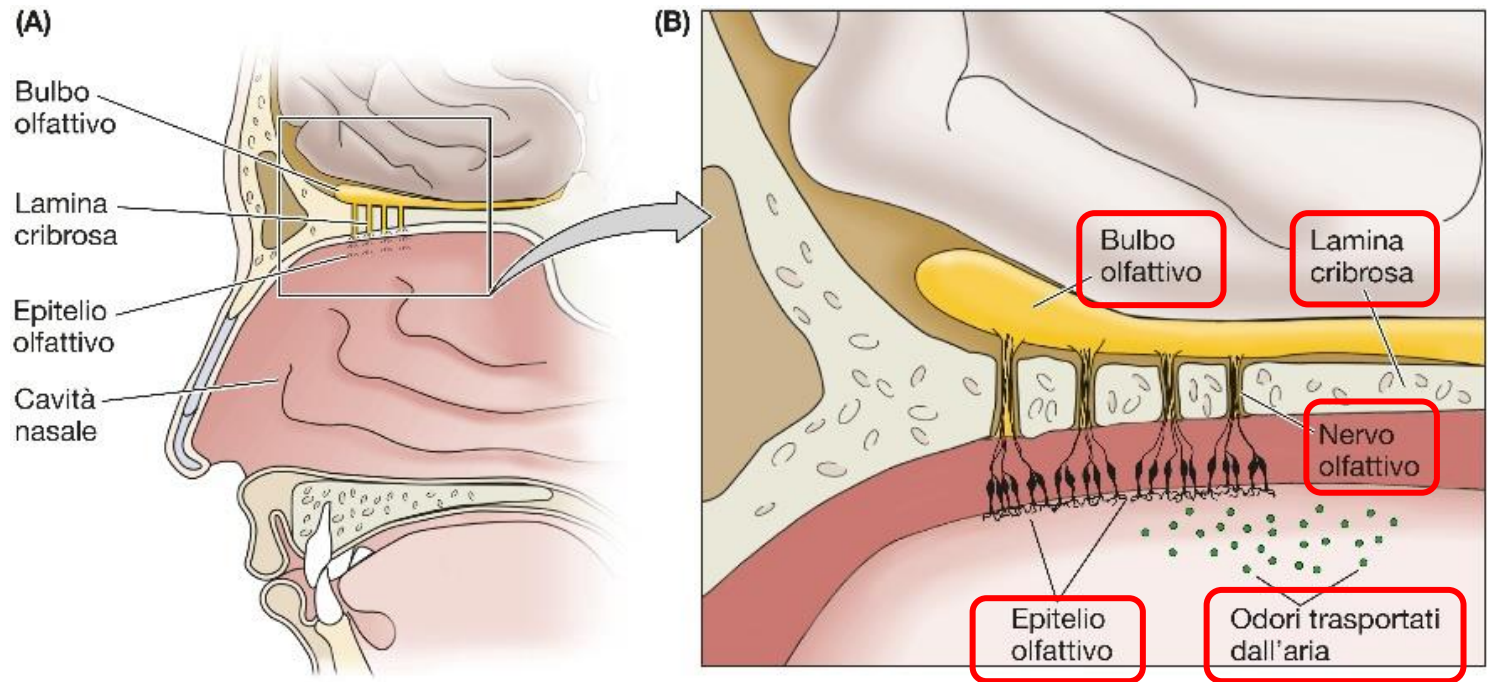


La classificazione degli odori



- Gli odori possono essere classificati in due grandi gruppi:
 - piacevoli / attrattivi
 - spiacevoli / repulsivi.
- Nessun altro tipo di classificazione ha dato esiti soddisfacenti. Si suppone l'esistenza di **almeno 100 sensazioni olfattive primarie**, forse fino a 1000 (vista: 3-4; gusto: 5)
- La classificazione degli odori è complicata dal fatto che alcuni odoranti sono percepiti come piacevoli a basse concentrazioni, e spiacevoli a concentrazioni più elevate
ad es. l'indolo, odore 'floreale' che diventa 'putrido' ad alte concentrazioni.
- Odori piacevoli e spiacevoli attivano aree cerebrali distinte
- Variabilità interindividuale e, per lo stesso individuo, variabilità nel corso della vita

L'olfatto

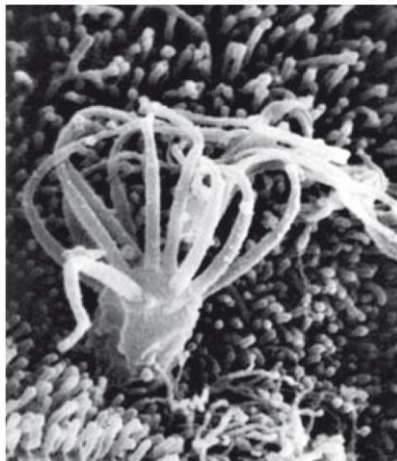
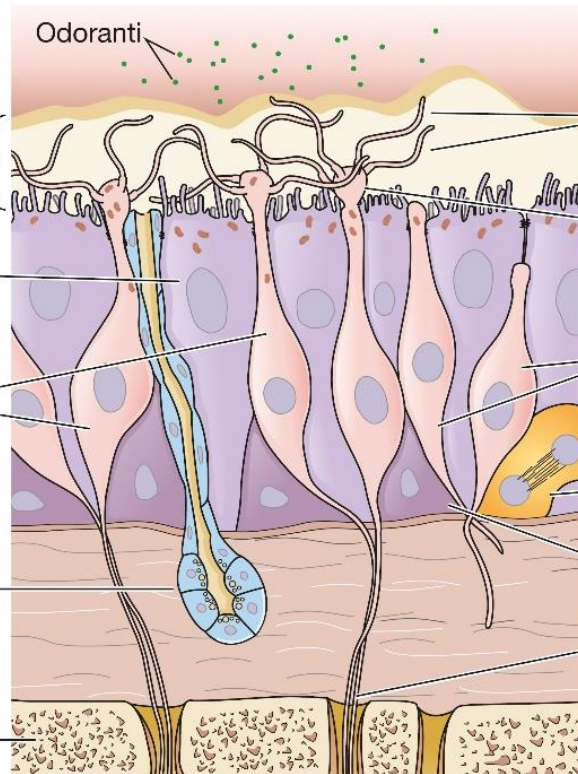


Il sistema olfattivo percepisce sostanze volatili, gli **odoranti**.

- Gli odoranti interagiscono con specifici recettori sui terminali dei **neuroni sensoriali olfattivi**, che si trovano nell'**epitelio olfattivo**, che ricopre l'interno della cavità nasale
- Gli assoni dei neuroni olfattivi formano il **nervo olfattivo** e, attraverso la **placca cribriforme (cribrosa)**, una placca ossea traforata, contattano direttamente i neuroni del **bulbo olfattivo**
- I neuroni del bulbo olfattivo mandano assoni alla **corteccia piriforme** (lobo temporale) e altre regioni del cervello anteriore attraverso il **tratto olfattivo**

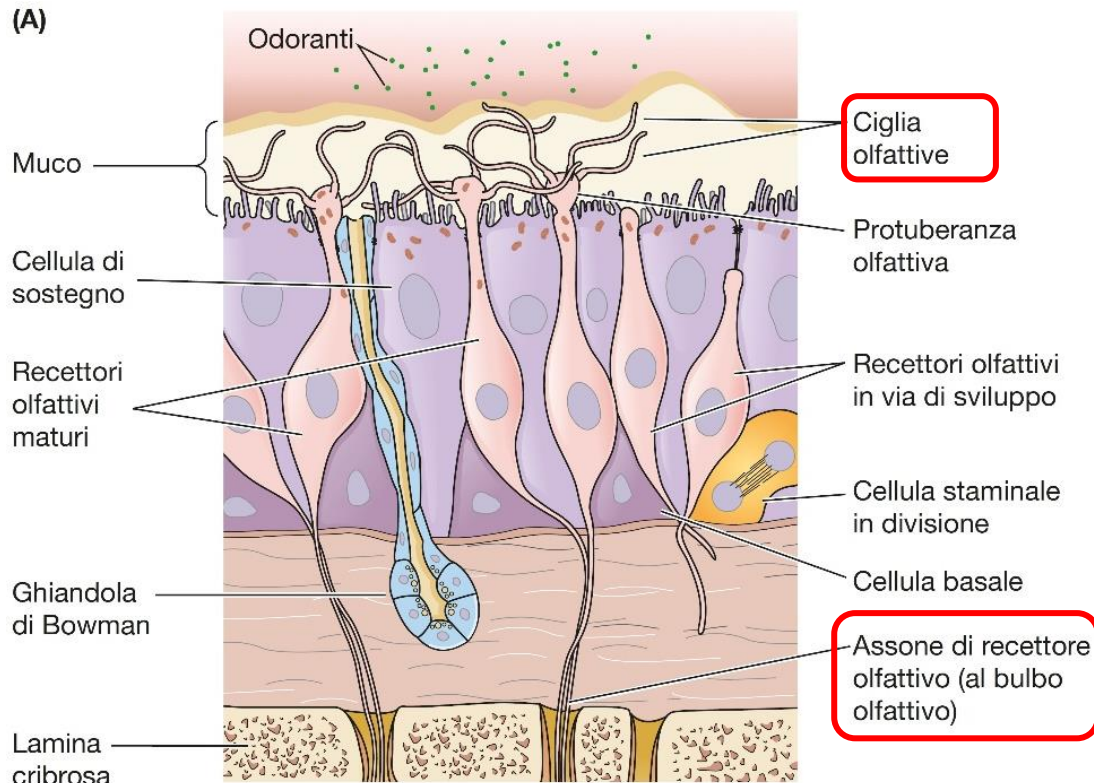
L'epitelio olfattivo

(A)



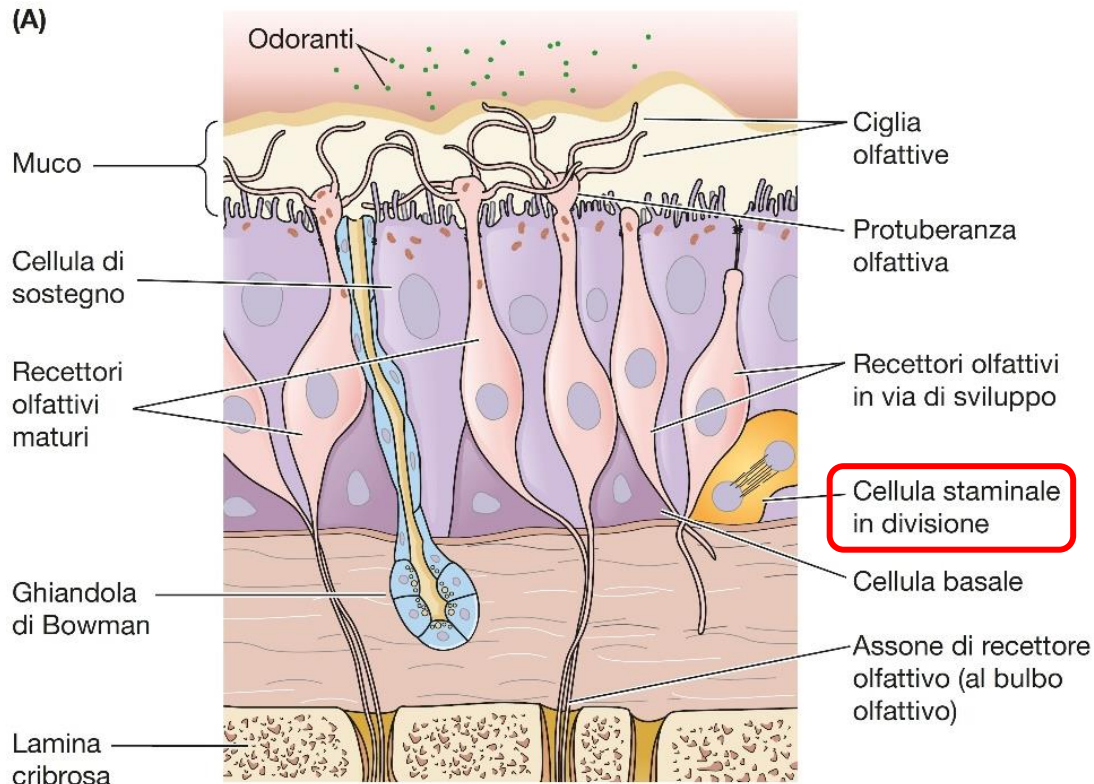
- La trasduzione olfattiva avviene nell'**epitelio olfattivo**, costituito da
 - **neuroni sensoriali bipolari olfattivi**
 - **cellule di sostegno**
- L'epitelio olfattivo ricopre circa metà della cavità nasale, l'altra metà è ricoperta dall'epitelio respiratorio.
- Uno strato di **muco** ricopre l'epitelio olfattivo e 'ingloba' i prolungamenti sensoriali dei neuroni olfattivi
- Il muco è prodotto da strutture specializzate chiamate **ghiandole di Bowman**.
- Il muco protegge l'epitelio sottostante: intrappola e degrada sostanze potenzialmente nocive grazie alla presenza di immunoglobuline

L'epitelio olfattivo



- La componente sensoriale è costituita dai **neuroni sensoriali olfattivi (cellule olfattive)**
- Sono **neuroni bipolari** che inviano **assoni sottili e non mielinati** attraverso la placca cribriforme per raggiungere il bulbo olfattivo
- Circa 100 milioni di neuroni olfattivi nell'uomo
- Dal lato apicale estendono **un dendrite** che termina in una struttura globosa da cui si dipartono alcuni prolungamenti, chiamate **ciglia olfattive** (con citoscheletro di actina)
- A livello delle ciglia olfattive sono localizzati i **recettori** specifici per determinati odoranti, assieme a tutte le molecole necessarie per trasdurre il segnale chimico in segnale elettrico

L'epitelio olfattivo



- I neuroni olfattivi sono direttamente esposti all'ambiente esterno e quindi vulnerabili
- Sono sostituiti per tutta la vita grazie a un pool di **cellule staminali** presenti nell'epitelio olfattivo
- La **capacità rigenerativa è limitata**: gravi lesioni dell'epitelio olfattivo **non sono completamente recuperate**
- I neuroni olfattivi sono gli unici neuroni del SNC con reale capacità rigenerativa:
 - i **nuovi neuroni** possono estendere i loro **assoni verso il bulbo olfattivo**, ristabilendo **connessioni sinaptiche specifiche**
 - Questo processo è **supportato da cellule gliali olfattive**, che supportano la ricrescita assonale

La trasduzione olfattiva



Photo from the Nobel Foundation archive.

Richard Axel

Prize share: 1/2



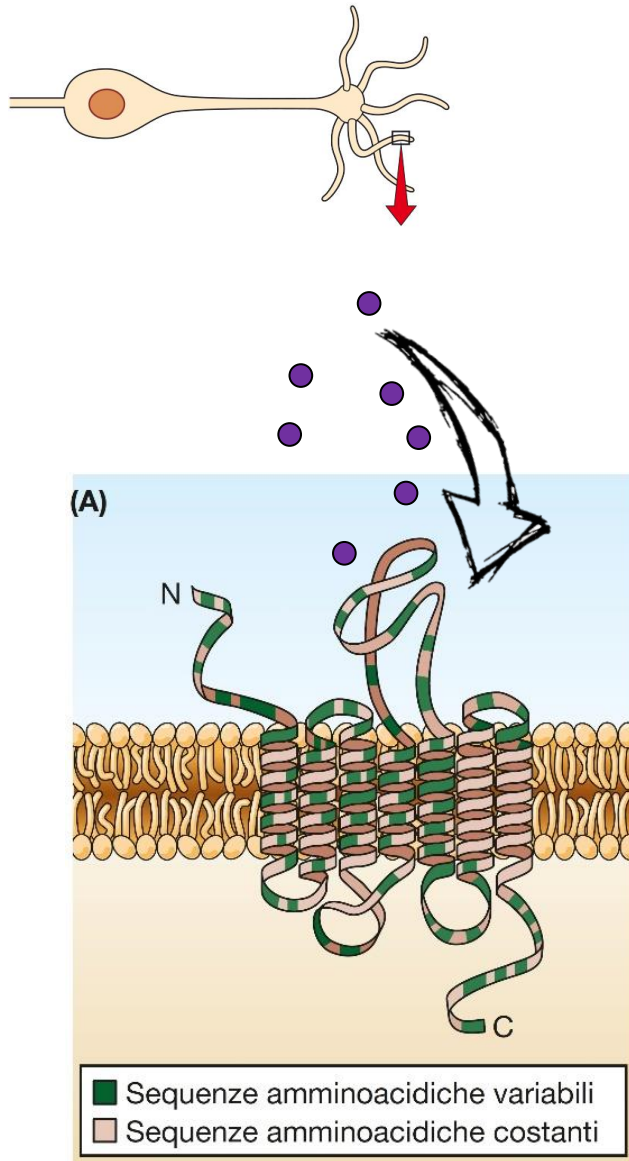
Photo from the Nobel Foundation archive.

Linda B. Buck

Prize share: 1/2

The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2004 was awarded jointly to Richard Axel and Linda B. Buck *'for their discoveries of odorant receptors and the organization of the olfactory system'*

La trasduzione olfattiva



➤ Recettori olfattivi

- Localizzati sulle **ciglia olfattive**, dove legano le **molecole odoranti**
- Famiglia di **proteine a 7 domini transmembrana**, **accoppiate a proteine G**
- Il legame con l'odorante avviene nei **loop extracellulari**.

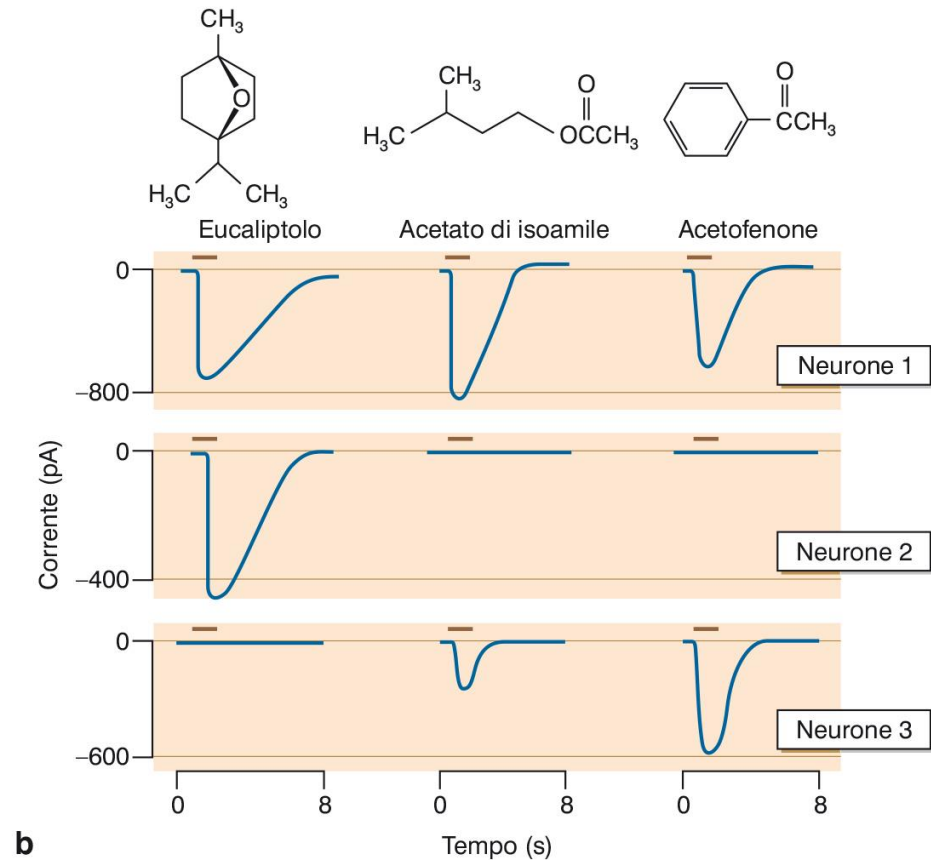
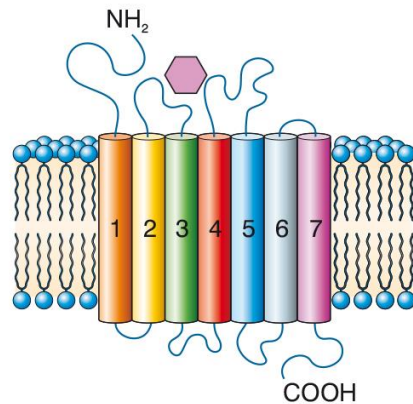
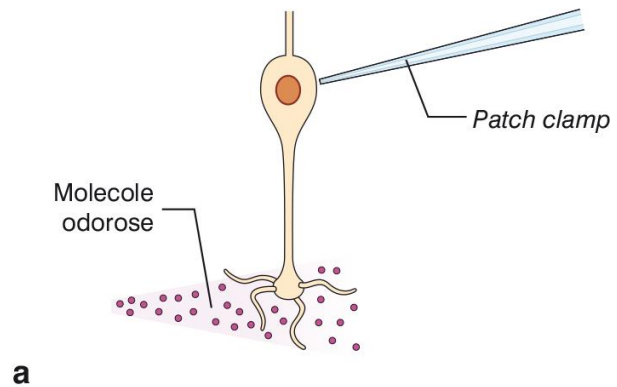
➤ È la **più grande famiglia genica** dei mammiferi ($\approx 3-5\%$ del genoma)

- **Umani**: ~ 950 geni (≈ 400 espressi)
- **Roditori**: ~ 1500 geni (≈ 1200 espressi)

→ Il numero di recettori **correla con la capacità discriminativa** olfattiva

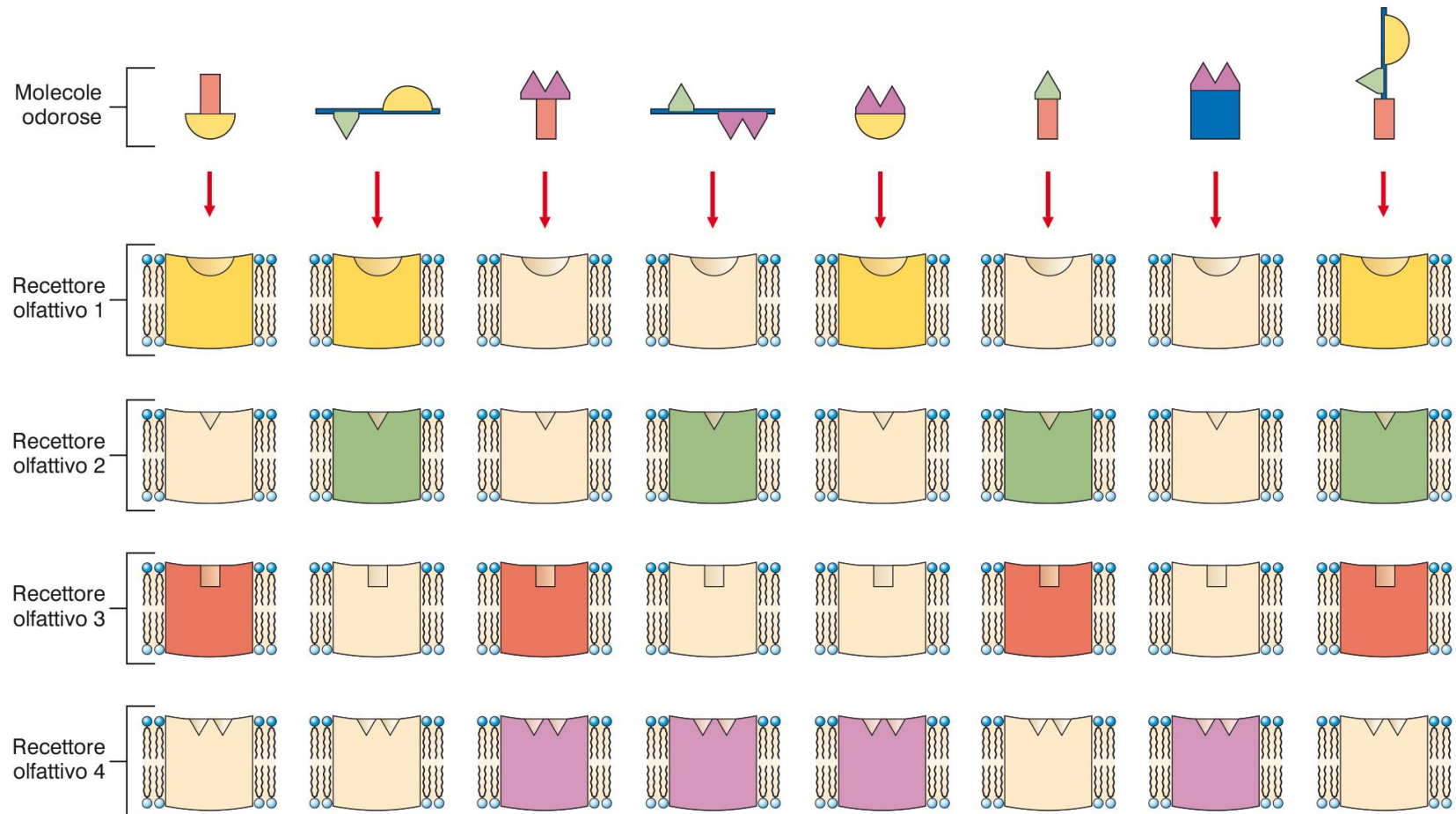
➤ I **recettori olfattivi** si **adattano** agli odori, ma l'adattamento è in gran parte **centrale** (feedback inibitorio)

La trasduzione olfattiva



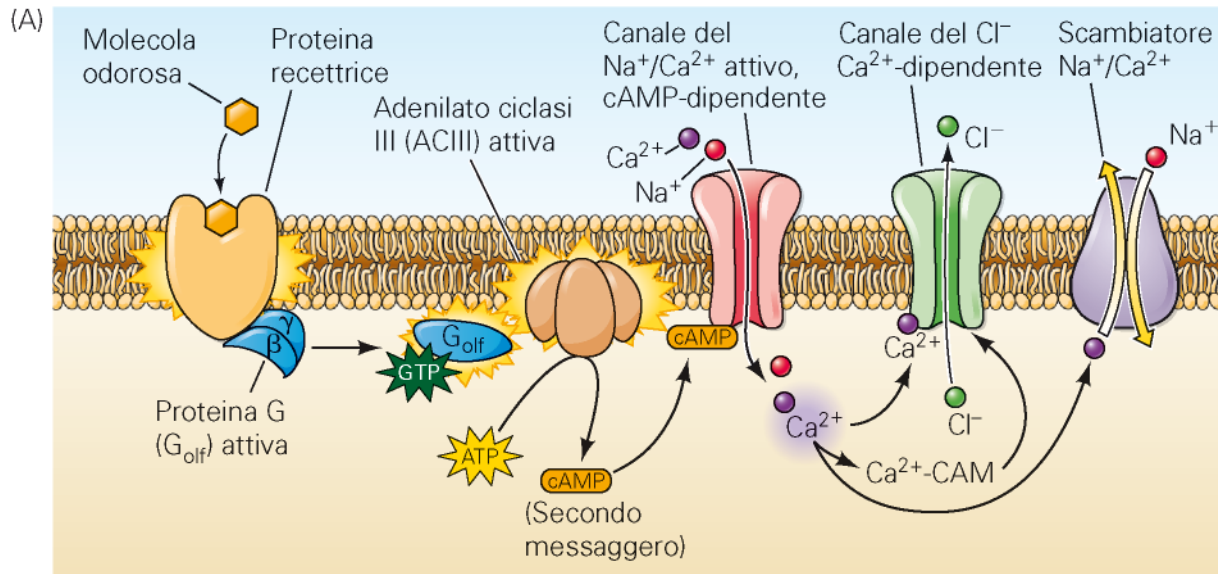
- Ogni neurone olfattivo esprime un solo tipo di recettore, e ogni recettore è **attivato** da un numero limitato di odoranti → alta specificità.

La trasduzione olfattiva



- Ogni neurone olfattivo esprime un solo tipo di recettore, e ogni recettore è **attivato** da un numero limitato di odoranti → alta specificità.

La trasduzione olfattiva

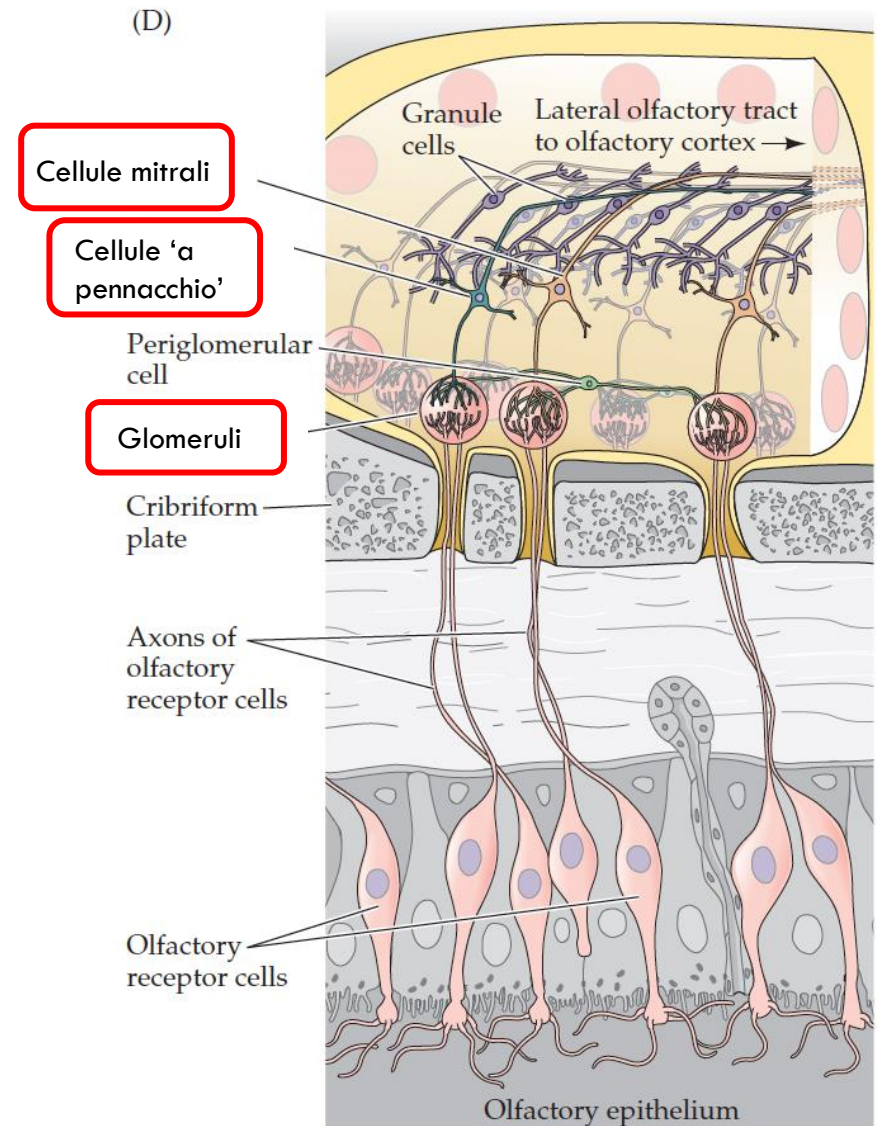


- Odorante → recettore olfattivo → attivazione proteina G_{olf} → attivazione adenilato ciclasti → cAMP↑ → apertura canali Na^+/Ca^{2+} cAMP-dipendenti → apertura canali Cl^- Ca^{2+} -dipendenti → depolarizzazione → potenziale d'azione
- Questo sistema **amplifica** molto il segnale: il sistema olfattivo è estremamente sensibile anche a piccole concentrazioni di odoranti
- **Recupero** è favorito dalla **CaMKII** → ripristina G_{olf} e abbassa cAMP
- **Adattamento**: fosforilazione cAMP-dipendente dei recettori olfattivi e reclutamento β -arrestina

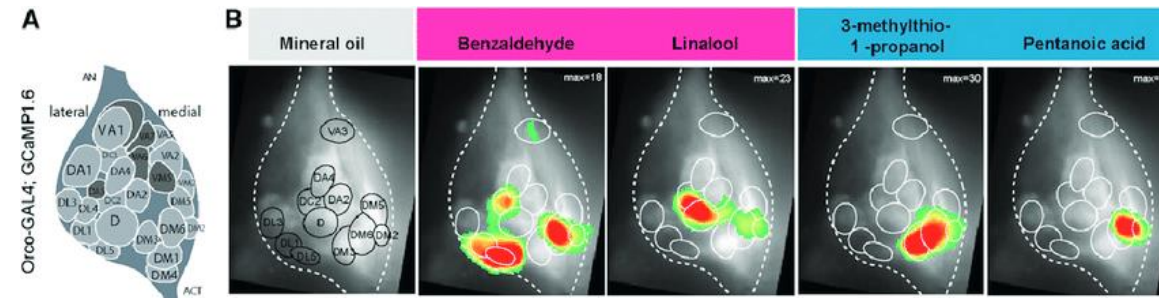
Vie centrali dell'olfatto

Il bulbo olfattivo

- I neuroni olfattivi inviano i loro **assoni attraverso la placca cribrosa** (nervo olfattivo) per raggiungere direttamente il **bulbo olfattivo**
- La struttura principale del bulbo è costituita dai **glomeruli olfattivi**, piccole strutture sferiche (100-200 μm) situate subito sotto la superficie
- In ciascun glomerulo, gli **assoni dei neuroni olfattivi** si connettono ai **dendriti delle cellule mitrali** e delle cellule a pennacchio (tufted; funzione poco nota, aumentano la sensibilità), i cui corpi cellulari formano uno strato più profondo

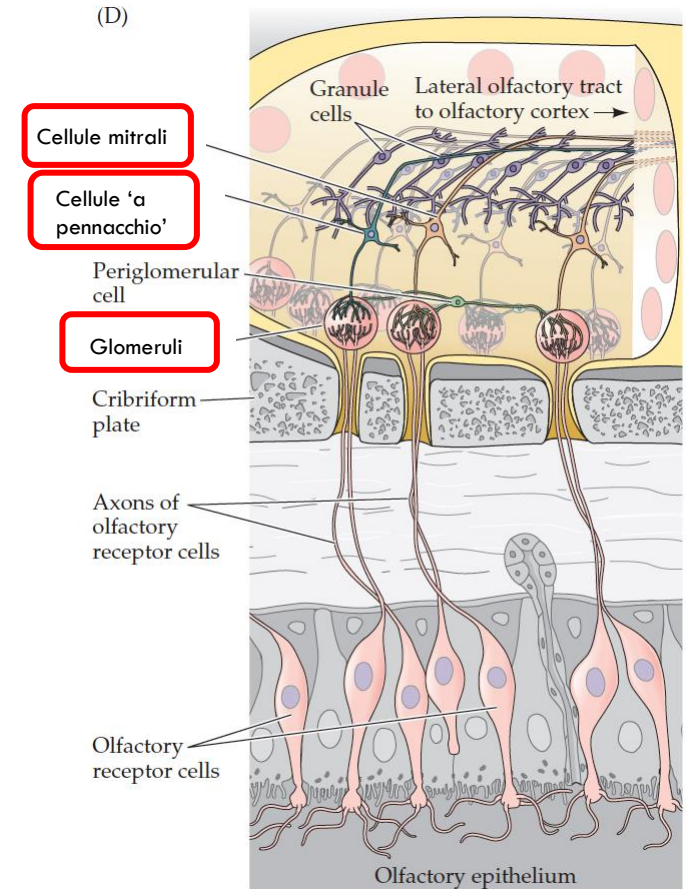


Vie centrali dell'olfatto

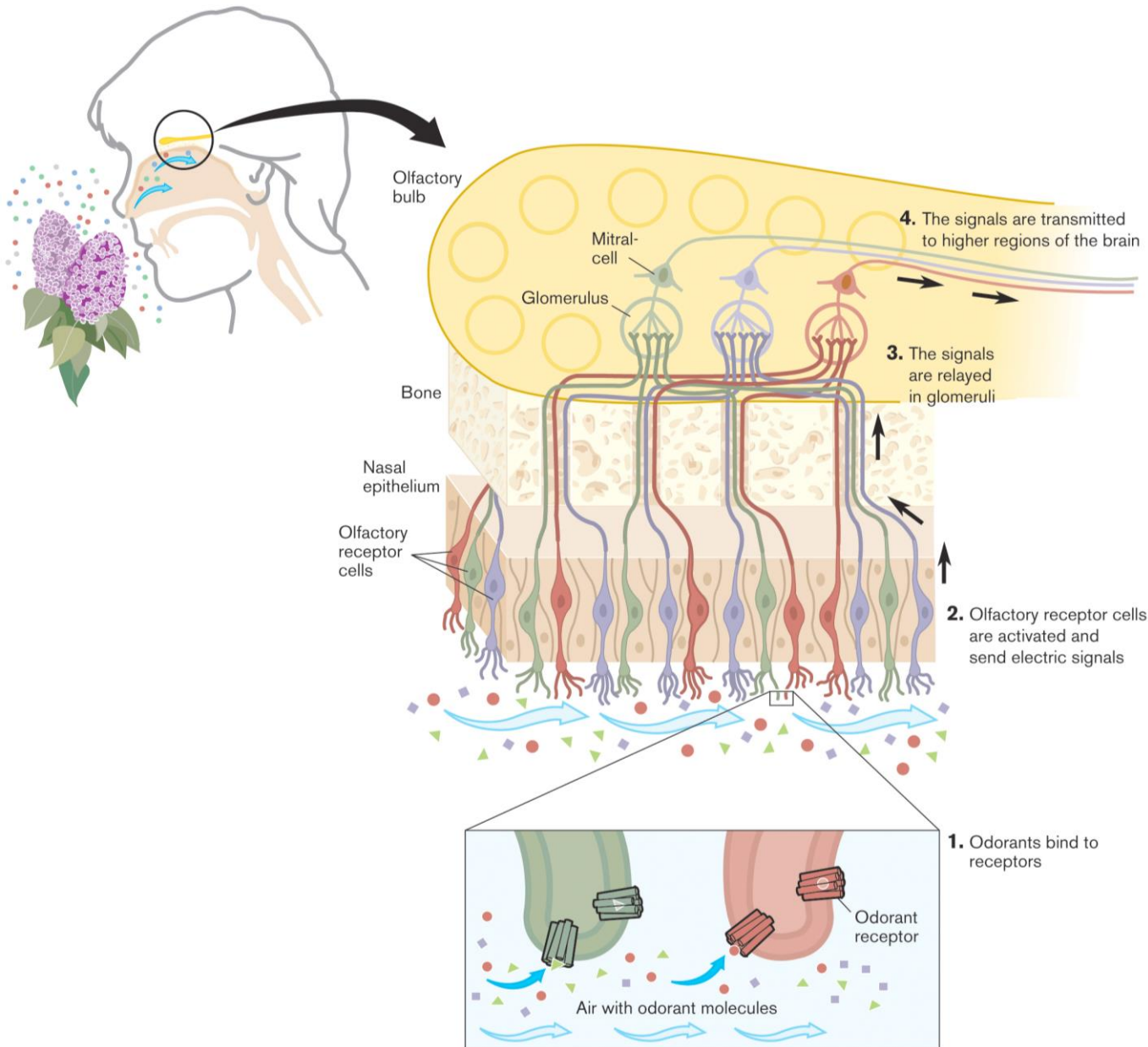


Mappe di attivazione nel bulbo olfattivo

- Ogni **glomerulo** risponde in modo relativamente specifico a determinati **odoranti**
- **Miscela complessa** di odoranti generano una **mappa spaziale di attivazione** dei glomeruli, che viene interpretata a livello centrale per il riconoscimento dell'odore.



Vie centrali dell'olfatto



Gli assoni delle cellule mitrali inviano l'informazione a aree del cervello



Gli assoni dei neuroni olfattivi contattano i dendriti delle cellule mitrali nei glomeruli del bulbo olfattivo

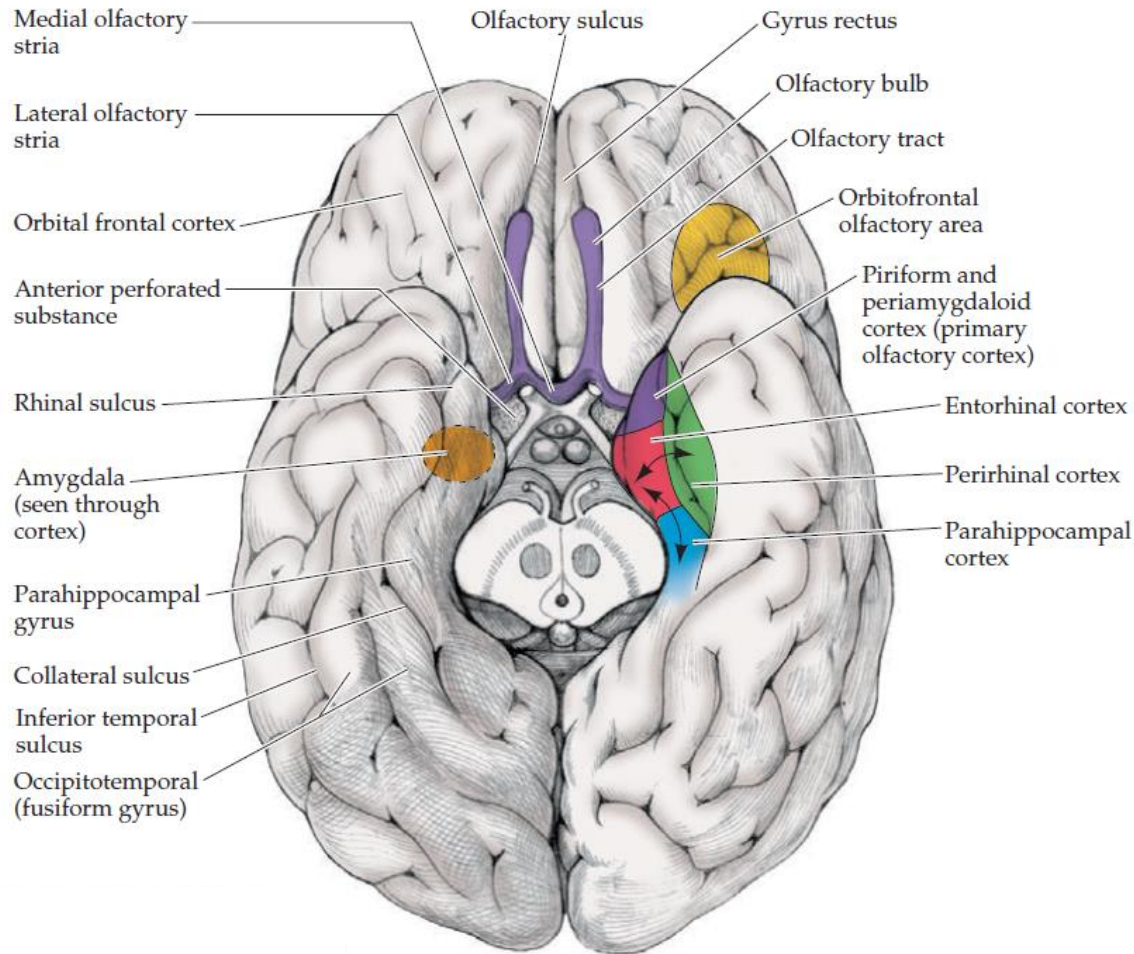


I neuroni olfattivi si attivano e inviano potenziali d'azione lungo i loro assoni



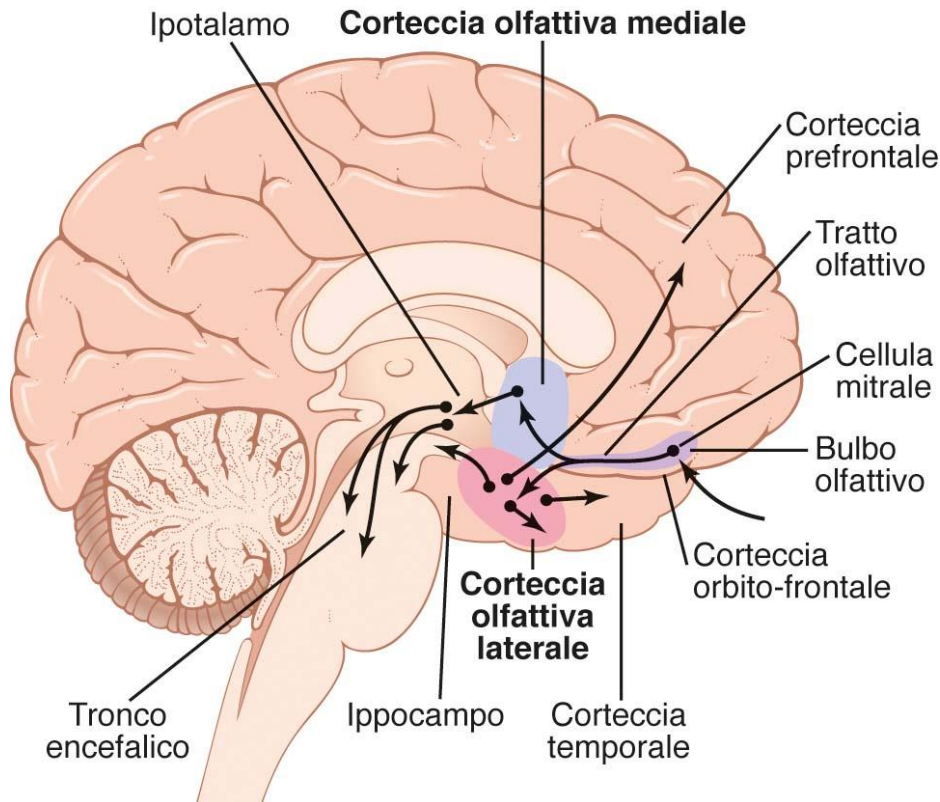
Gli odoranti si legano ai loro specifici recettori

Vie centrali dell'olfatto



- Gli **assoni delle cellule** mitrali e tuft emergono dal bulbo e formano il **tratto olfattivo**, che proietta verso diverse **aree corticali olfattive**
- Il sistema olfattivo è unico tra i sistemi sensoriali per il fatto che **non comprende una stazione talamica**

Vie centrali dell'olfatto



Il **tratto olfattivo** si divide in due principali vie di proiezione:

- **Area olfattiva mediale (più primitiva)**
 - Include i **nuclei del setto** (nuclei sottocorticali), collegati a **ipotalamo** e **sistema limbico**
 - Regola **riflessi olfattivi primitivi**: riproduzione, aggressività, comportamenti istintivi
- **Area olfattiva laterale**
 - Comprende la **corteccia piriforme** (un archicorteccia a 3 strati) e la porzione corticale dell'**amigdala**
 - Comunica con l'**ippocampo** per la **memoria** e il **significato emotivo** degli odori
 - Proietta alla **corteccia orbito-frontale** (tramite **talamo**) per il **processamento conscio** dell'informazione olfattiva
- **Vie di feedback** dalle aree corticali tornano al **bulbo olfattivo**, con effetto **inibitorio modulante**, aumentando la **sensibilità** e la **discriminazione** degli odori

Difetti del sistema olfattivo

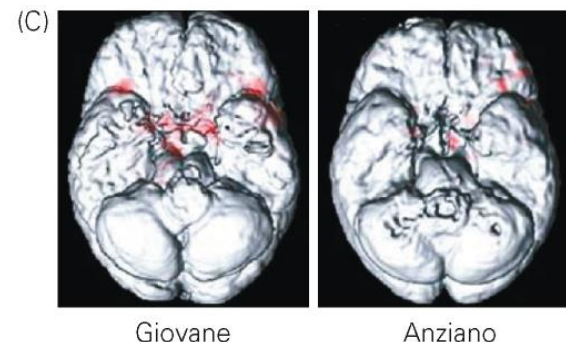
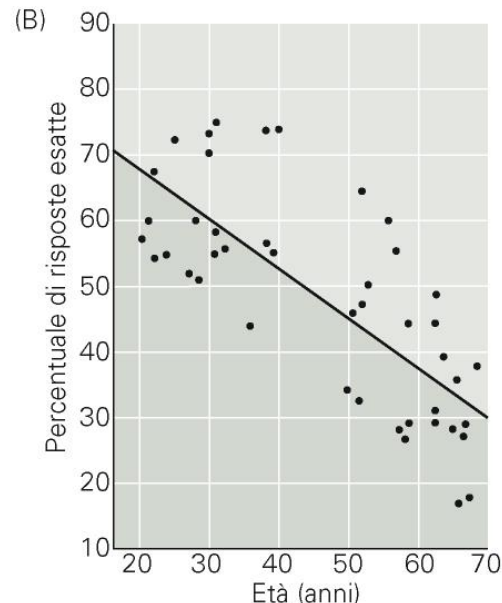
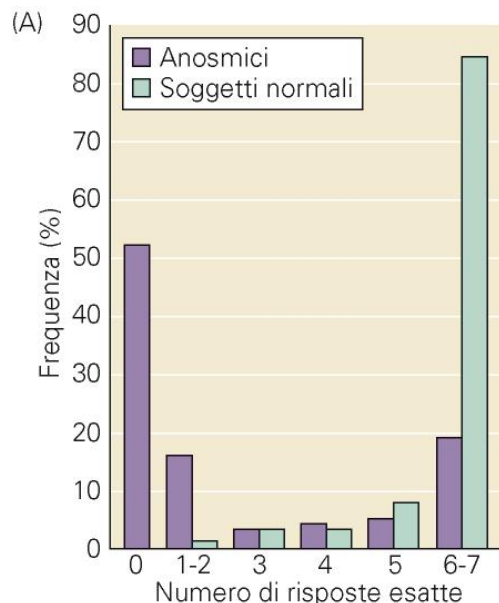
Anosmia: Incapacità di percepire o distinguere alcuni odori

- Può essere **genetica (ereditaria)** o dovuta a **lesioni periferiche** (recettori) o **centrali** (elaborazione cerebrale)
- Identificate **anosmie selettive** per >50 sostanze diverse, in base al recettore mancante o non funzionale.

Cause acquisite: Infezioni croniche del cavo nasale, **traumi cranici**, **esposizione a tossine o sostanze chimiche**, **invecchiamento** → riduzione della discriminazione olfattiva.

Conseguenze:

- **Forma lieve:** perdita del piacere gustativo del cibo
- **Forma grave:** rischio di **non percepire odori pericolosi** (cibi avariati, fumo, gas, sostanze tossiche)



Riassumendo



- Il **sistema olfattivo** percepisce sostanze chiamate **odoranti** a livello della cavità nasale
- La **famiglia genica per i recettori olfattivi** è la **più numerosa** tra quelle finora conosciute
- Il **bulbo olfattivo** è organizzato in **glomeruli**, la cui **mappa funzionale** di attivazione è ancora pococompresa
- Esistono **due vie centrali** di elaborazione:
 - una più **primitiva**, che controlla **comportamenti riproduttivi e aggressivi**;
 - una coinvolta nell'**apprendimento olfattivo** → **processamento conscio** degli odori