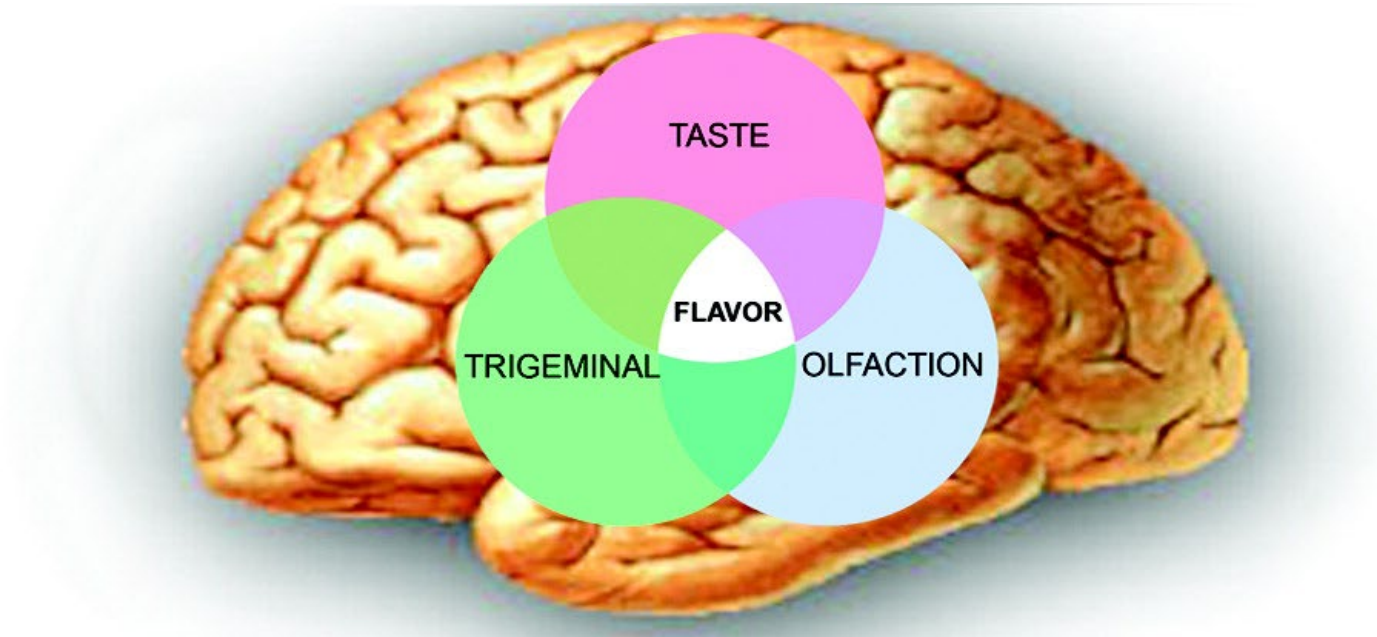


Lukt och smak



Ingela Hammar
Avd för fysiologi

Vi omges av en värld av smaker och dofter

Geosmin – doften/smaken av jord

Produceras av jordbakterie

([Actinobacteria](#)) som frisätts när bakterien dör

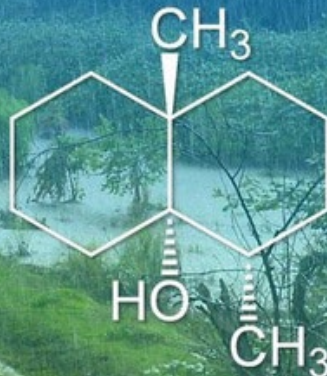
Humant olfaktoriskt epitel mycket känsligt för geosmin

Detekterar mycket låga koncentrationer (5×10^{-12})

Sannolikt viktigt roll evolutionärt när människan sökt efter bördiga områden och färsk föda (kanske inte minst efter en period av torka)

The smell of rain

“Geosmin has a distinct earthy flavor and aroma, and is responsible for the earthy taste of beets and a contributor to the scent (petrichor) in the air when rain falls after a dry spell of weather. It is produced by a type of Actinobacteria.”



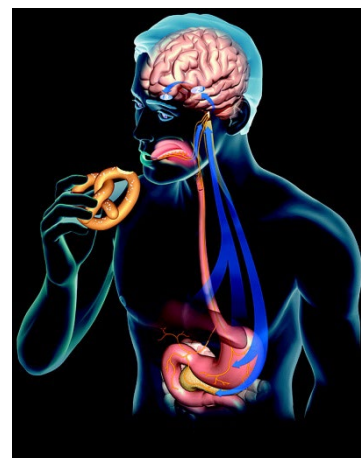
The chemical structure of Geosmin is shown, a bicyclic sesquiterpene alcohol. It consists of two fused six-membered rings. The left ring has a methyl group (CH₃) attached to the top carbon with a wedge bond. The right ring has a methyl group (CH₃) attached to the bottom carbon with a dashed bond. A hydroxyl group (HO) is attached to the bridgehead carbon between the two rings with a dashed bond.

Smak och doft i vardagen





Varför lukt och smak?



Identifiera farliga substanser / faror

Identifiera nyttiga/"bra" substanser

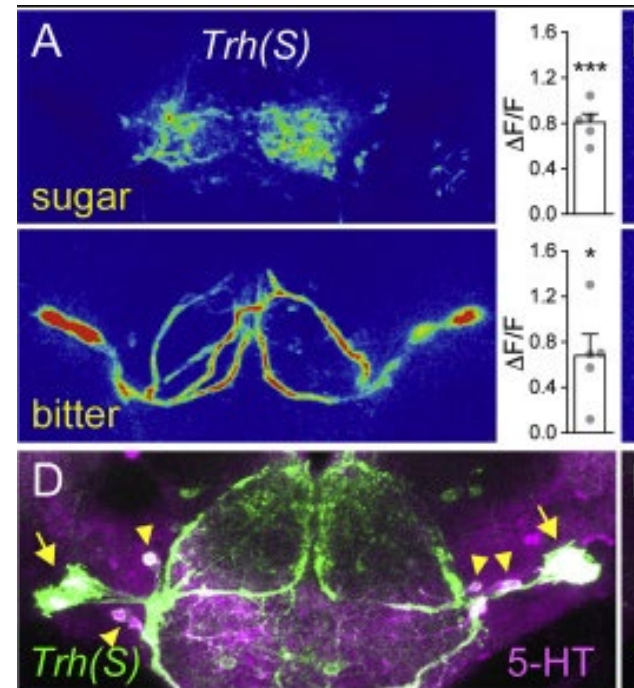
Viktigt med minnesfunktioner!

Smaksinnets funktion

Smak: detektion av näringsämnen
föregår de fysiologiska förändringar som
sker vid födointag.

Två populationer av 5-HT (serotonin)-
neuron i hjärnstammen hos bananflugor
aktiveras selektivt av söta respektive
bittra smakämnen:

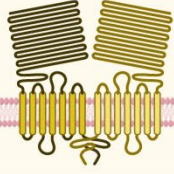
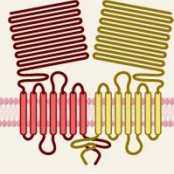
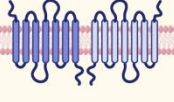
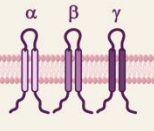
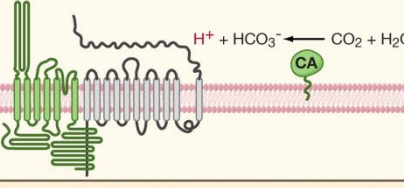
- 1) aktiveras av socker, exciterar
insulinproducerande celler och
begränsar konsumtion av socker
(skydd mot överkonsumtion?)
- 2) aktiveras av bittra ämnen, påverkar
mag-tarmmotorik



5-HT neuron i drosophila

Fem grundsmaker

Protein/aminosyror, sött, bittert, salt och surt: de fem grundsmakerna

Mammalian taste receptors and cells				
Umami	Sweet	Bitter	Sodium	Sour and carbonation cells
				
T1R1+T1R3 L-glutamate L-amino acids glycine L-AP4 Nucleotide enhancers IMP, GMP, AMP	T1R2+T1R3 Sugars Sucrose, fructose, glucose Artificial sweeteners saccharin, acesulfame K, aspartame, cyclamate D-amino acids D-alanine, D-serine, D-phenylalanine Glycine Sweet proteins Monellin, thaumatin	~30 T2Rs Cycloheximide (mT2R5) Denatonium (mT2R8, hT2R4) Salicin (hT2R16) PTC (hT2R38) Saccharin (hT2R43, hT2R44) Quinine strychnine atropine	ENaC Low NaCl Sodium salts	PKD2L1 Acids Citric acid Tartaric acid HCl CA IV Carbonated drinks

Smakreceptorer

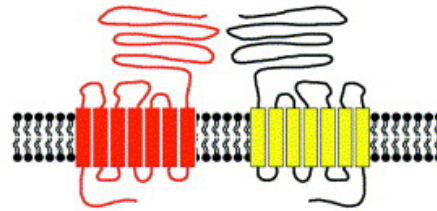
G-proteiner:

Umami
Sött
Bittert

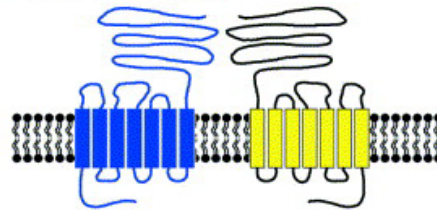
Jonkanaler:

Surt
Salt ($\text{Na}^+ / \text{Cl}^-$)

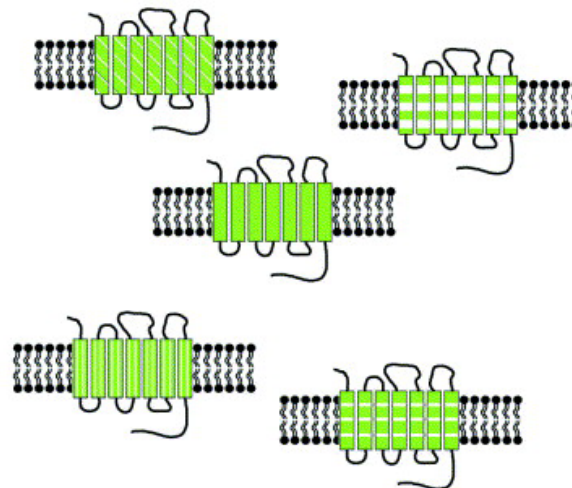
(a) T1 + T1R3 = amino acids



(b) T1R2 + T1R3 = sugars



(c) T2Rs = bitter compounds



...“The human **sweet taste receptor** responds to a considerable number of additional compounds compared to its rodent counterpart...”

...“Whereas humans preferentially perceive l-glutamate as an **umami** tastant, rodents respond to most l-amino acids...”

...“The recent screening of all 25 human TAS2Rs with more than 100 natural and synthetic **bitter compounds** confirmed that the breadth of tuning differs largely among the receptors...”

Artificiella sötningsmedel

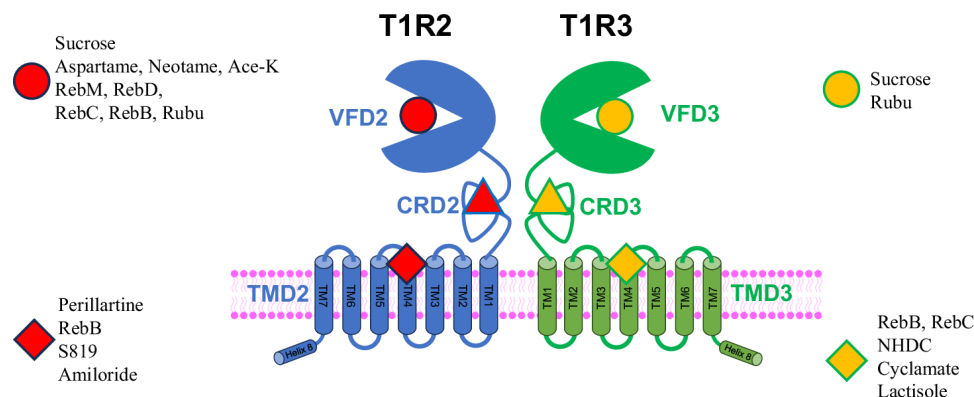
Sukros: sötma och energi

Binding till två olika Venus flytrap domäner (VFD) på sötreceptorer (T1R2/T1R3).

Artificiella sötningsmedel (aspartam, sukralos) utan kaloriinnehåll binder endast till en av dessa (VFD2)/T1R2) vilket ger en intensiv sötma.

AS ofta låg affinitet så krävs hög koncentration för aktivering

Genetisk variation!



Vatten – en egen smak?

Är vatten en egen smak?

- Smaken av metalljoner?
- Aquaporiner endast basalt i smakceller, inte på mikrovilli

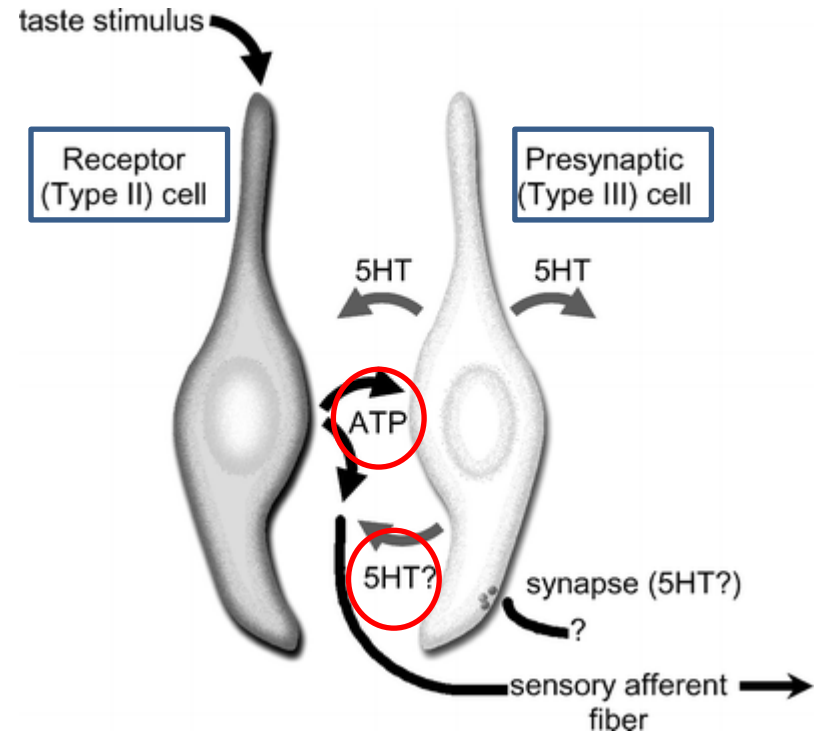
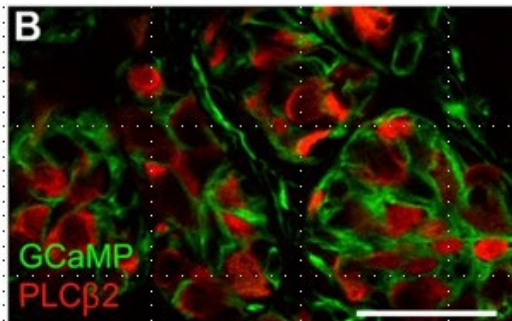
“Acid-sensing taste receptor cells (TRCs) that were previously suggested as the sour taste sensors also mediate taste responses to water”

“Genetic silencing of these TRCs abolished water-evoked responses in taste nerves”



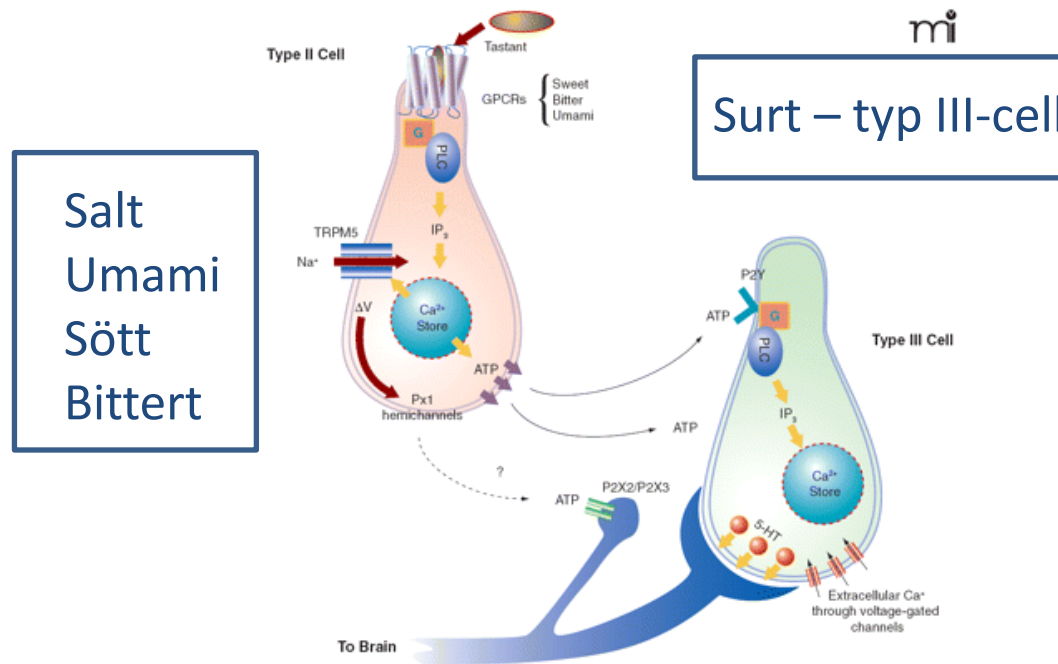
Aktivering av smakceller

Aktivering av en smakreceptor på en smakcell leder till frisättning av ATP. ATP diffunderar till intilliggande cell som i sin tur frisätter en signalsubstans (serotonin; 5-HT). Signalsubstansen aktiverar smakfibrerna (afferenter).



Typ I cell: gliacell (grön) omger typ II cell (röd)
Deltar mer aktivt i signalering?

Aktivering av smakceller 2



Oftast endast en typ receptor i en smakcell

Dock överlapp i vissa celler: exv sött + umami (förstärkning?)

Sura smaker: detekteras sannolikt direkt via typ III celler

Smaken av saltlakrits/ammonium

Ammoniumklorid: saltlakrits (NH_4Cl)

Aktiverar protonkanal (OTOP1) som uttrycks i

Typ III / presynaptisk cell



Taste receptors

Salty licorice taste receptor

Ammonium is toxic at high concentrations, and most vertebrate species avoid the taste of it. However, small amounts of ammonium chloride (NH_4Cl) lend a bitter, sour taste to salty licorice, a popular confection in Scandinavian countries. In a recent publication in *Nature Communications*, Liang, Wilson et al. identify the proton channel OTOPI, which is present in sour (type III) taste receptor cells, as a sensor for NH_4Cl . Robust signaling responses from the chorda tympani nerve, which innervates taste buds at the front of the tongue, were elicited in control mice when NH_4Cl was applied, but not in *Otop1*-knockout mice. *Otop1*-knockout mice were not put off by the taste of solutions that contained high concentrations of NH_4Cl . OTOPI channels from humans, chicken and zebrafish were all activated by NH_4Cl when expressed in HEK-293 cells, which indicates that the channel's ability to sense ammonium is conserved across species. However, the sensitivity of the channel varied across species, which the authors suggest may reflect differences in their relative ecological niches and diets.

Rebecca Wright

Nature Neuroscience

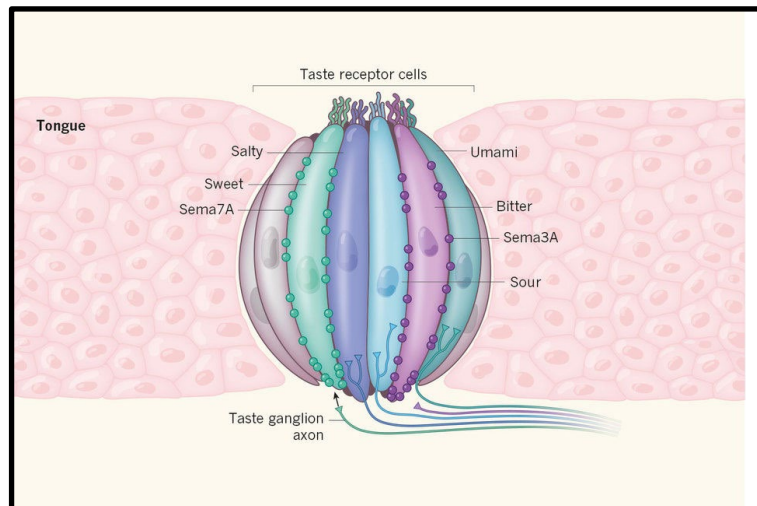
Original reference: *Nat. Commun.* 14, 6194 (2023)

Smaksinnets organisation 1

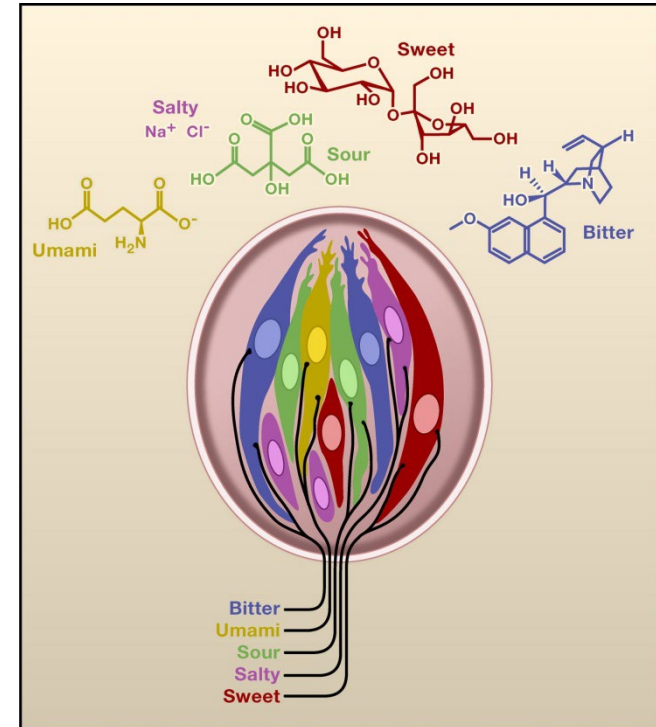
En cell = en sorts smakreceptor?

Information från celler med samma sorts smakreceptor löper i axon separata från de axon som förmedlar information från andra smakreceptorer

Labelled line



Li & Luo Nature 2017



Yarmolinsky et al, Cell 2009

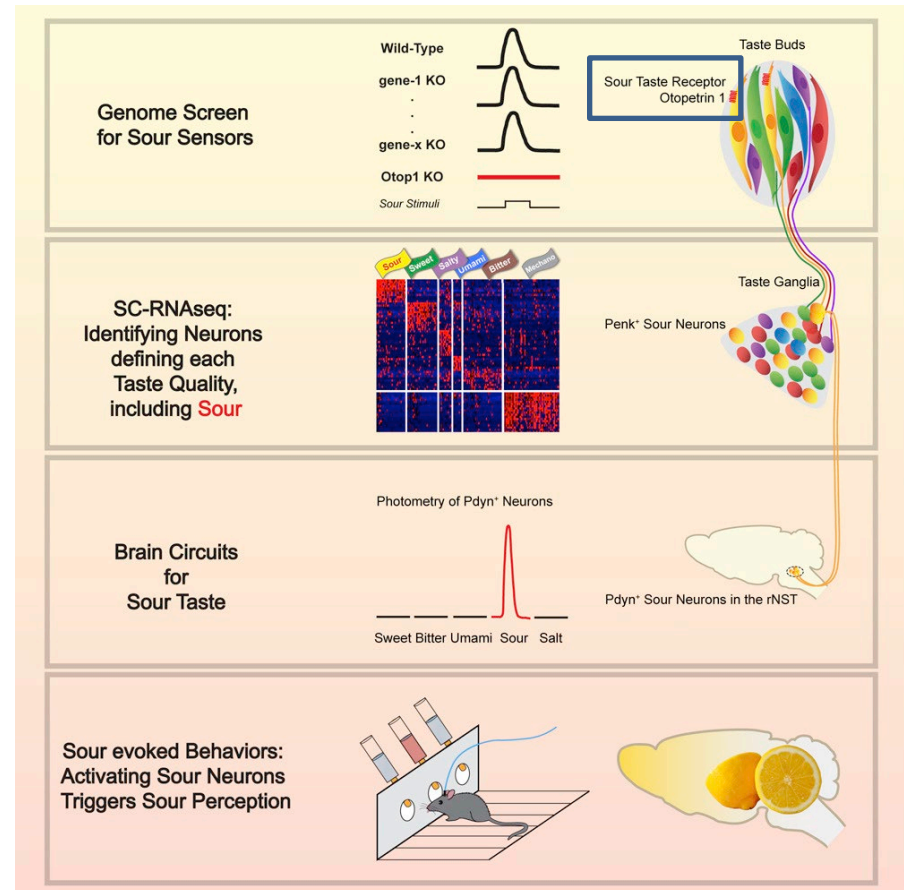
Smaksinnets organisation 2

Aktivering av neuron i kortex efter aktivering av smakreceptorer påvisat hög selektivitet

Korrelation mellan selektiv aktivering av smakreceptorceller på tungan och afferenter som förmedlar information från smakceller

Specifik aktivering av selektiva neuron i gustatorisk kortex vid olika smakstimuli

Bilden: aktivering av smakceller som uttrycker receptor för sura stimuli (otopettrin 1) utlöser också det beteende man ser efter aktivering av sur-receptorn.



Smakreceptorer – multipla uppgifter

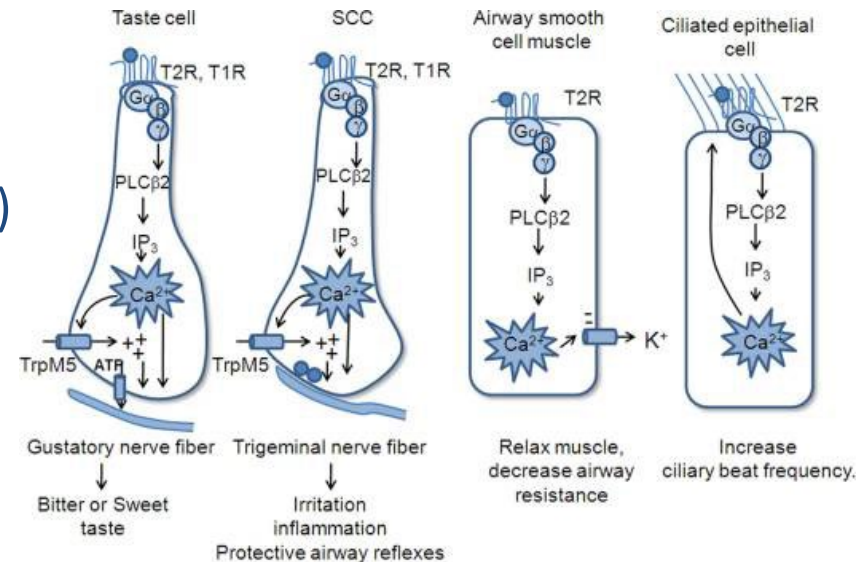
Smakreceptorer kan också vara lokaliserade utanför tungan med annan funktion än att generera en smakupplevelse

Salt – ENaC – epithelial sodium channel (ENaC) viktig för transepitelial natriumtransport

Smakreceptorer (G-proteinkopplade)

Uttrycks i magsäck, tarm och pancreas

➡ matsmältning /aptit/insulinproduktion.



(Kinnamon 2013)

Bittra ämnen kan bidra till fördröjd tömning av magsäck
– skydd mot absorption av toxiska substanser?

Bitterreceptorer i luftvägarna – trigeminus – apné- nysning/hosta.

Umamireceptorer på spermier – reglering av akrosomreaktion?

Smaksinnet och saliv

”Aktivering av receptor för sur smak leder till ökad salivering”

Uppgift:

Sug på en citronskiva. Vad händer?

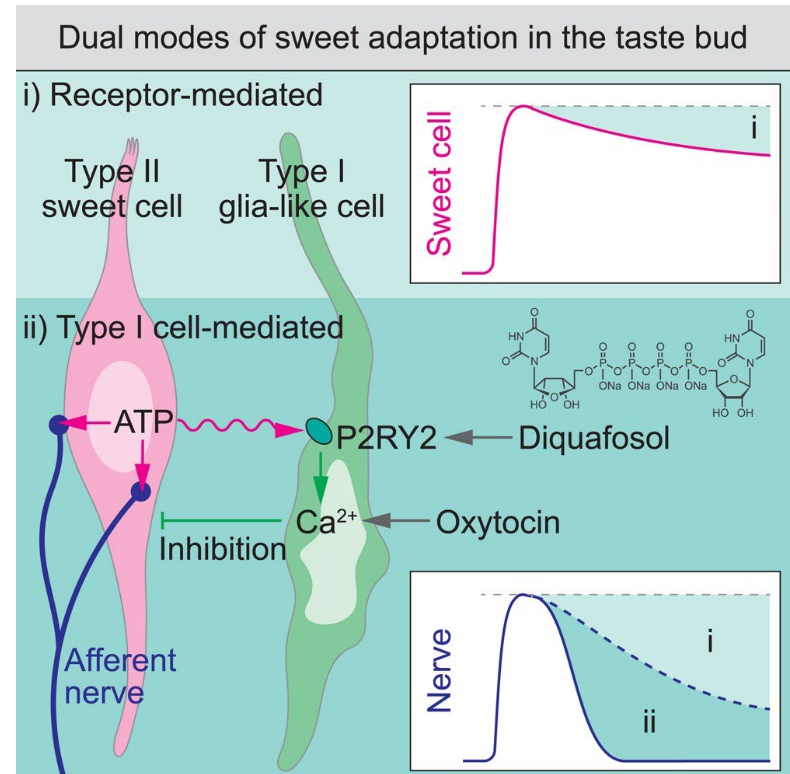


Adaptation smaksinnet

Smakadaptation – minskad känslighet efter långvarig exponering

Förmedlas sannolikt via Glia-like type I cells (söta smaker) genom att ge inhibitorisk feedback till typ II cell.

Glial type I cell aktiveras av puriner (ATP) från typ II cell via P2RY2 and ger negative feedback som minskar aktivering av gustatoriska afferenter.



Central modulering av smak



Aktivering av söt smak och bitter smak samtidigt leder till att upplevelsen av den söta smaken reduceras



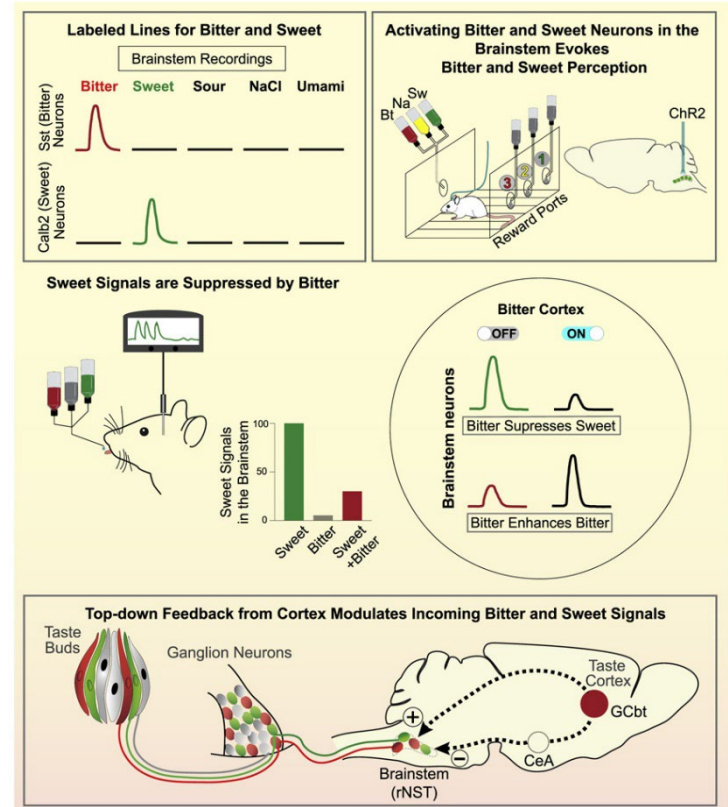
Aktivering av nervbanor som förmedlar bitter smak kan modulera aktiviteten i de nervbanor som förmedlar söt smak

Hjärnstammen/Nucleus Tractus Solitarius mål för bitter- och sötreceptor afferenter

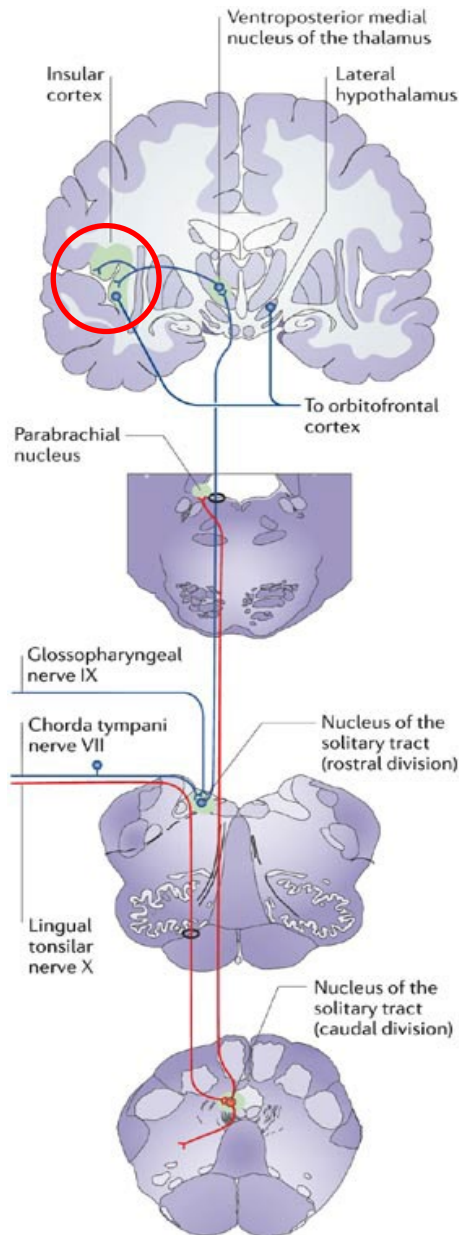
Neuron som kodar för bittra smaker i gustatoriska cortex liksom neuron i amygdala projicerar till NTS och kan utöva top-down kontroll av smakkretsar i hjärnstammen

Feedback från cortex (bitter) kan förstärka bitter smak och reducera söt smak

Feedback från amygdala kan förstärka aversionen mot bittra smaker



(Jin et al 2021 Nature)



Centrala projektioner

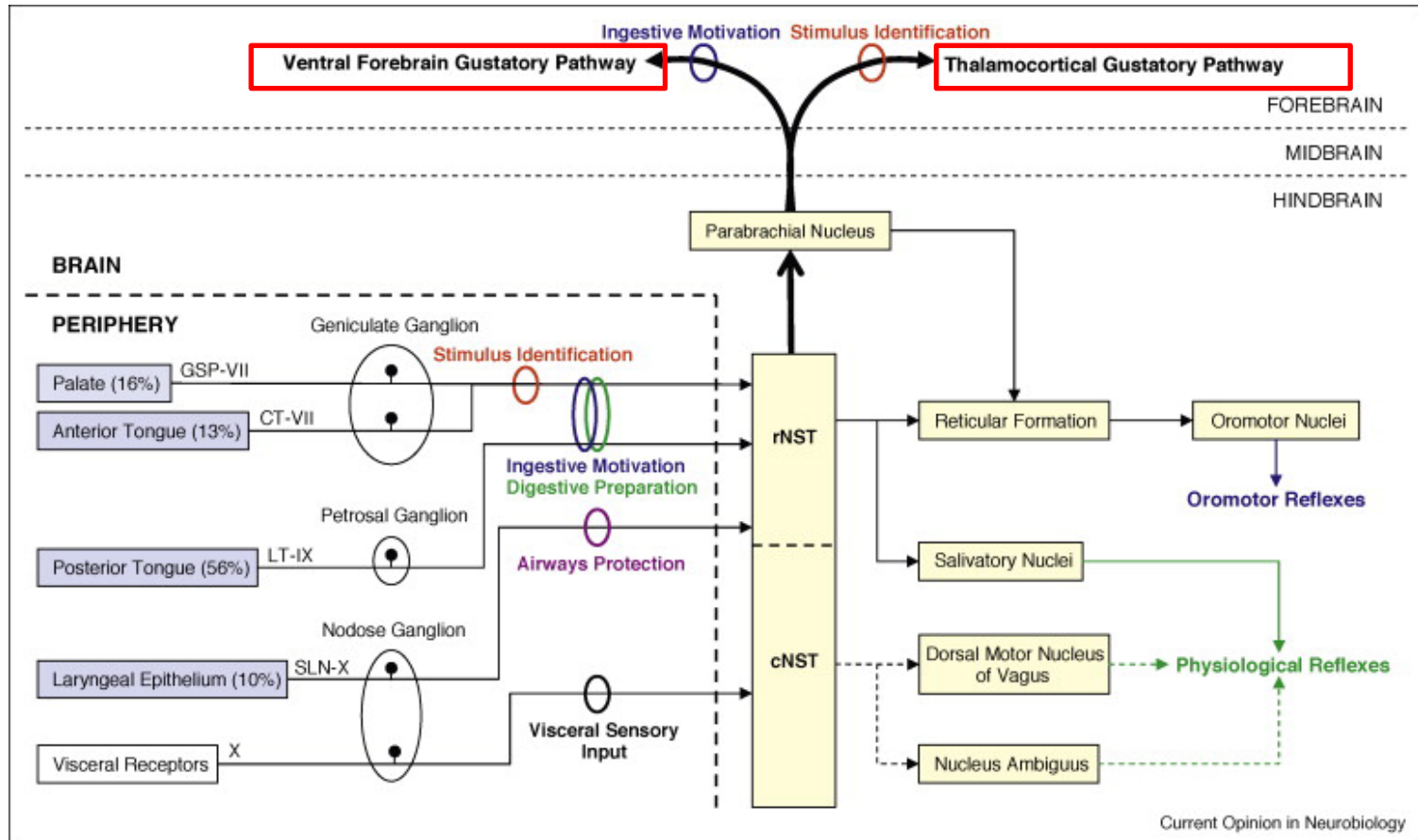
Smakfibrerna löper via thalamus till primära gustatoriska cortex lokaliserat i parietalloben/frontalloben (operculum) /insula. Här genereras upplevelsen av smak.

All smak är inte smak!

Capsaicin (TRPV1) /menthol (TRPM8) :
temperaturkänsliga (smärt-) receptorer
Aktivering medieras av N. Trigeminus

Varför äter människan capsaicin?
Antibakteriell funktion, leder till endotelmedierad
kärl dilatation (blodtryck), effekt på
insulinresistens (?)

Centrala projektioner smak



Luktsinnet - Odorantreceptorer

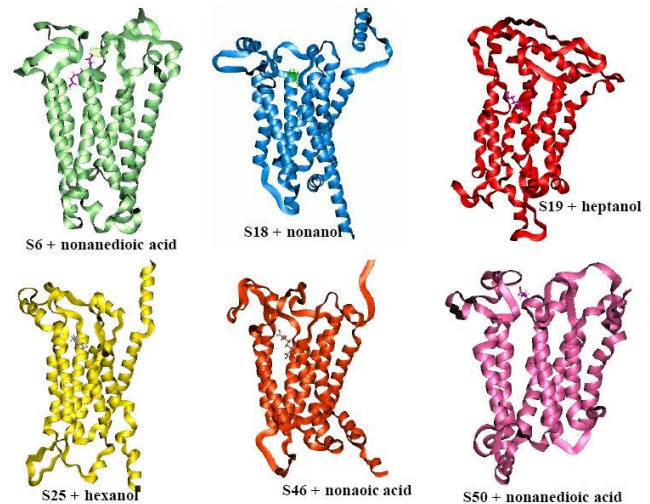
G-proteinkopplade odorantreceptorer är lokaliserade på de olfaktoriska receptorcellernas cilier.

Finns cirka 400 funktionella receptorer hos människor
(jämför hund 800; mus 1000; afrikansk elefant 2000; tandvalar 0 st)

Varje odorantcell uttrycker endast en typ av receptor.

Receptorcellerna utspridda i olfaktoriskt epitel

Stor individuell variation mellan både
genetiska variationer och uttrycksfrekvens
av enskild receptor



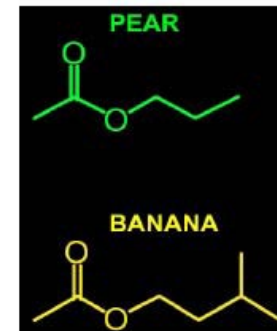
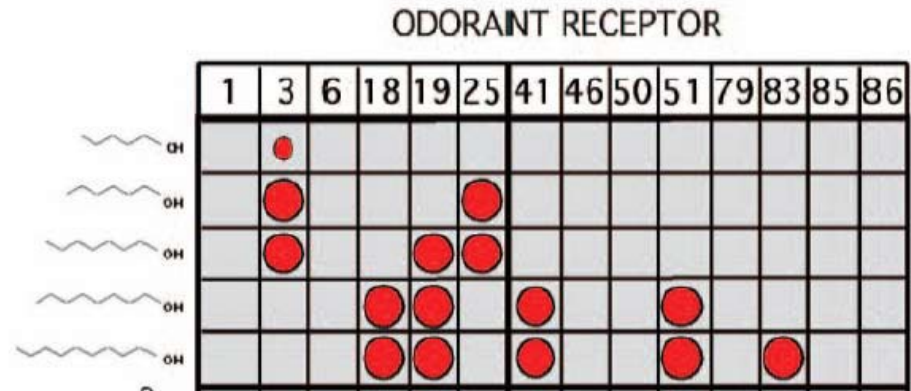
Hur kan vi skilja mellan olika dofter?

En doftmolekyl – flera receptorer
En receptor – flera doftmolekyler

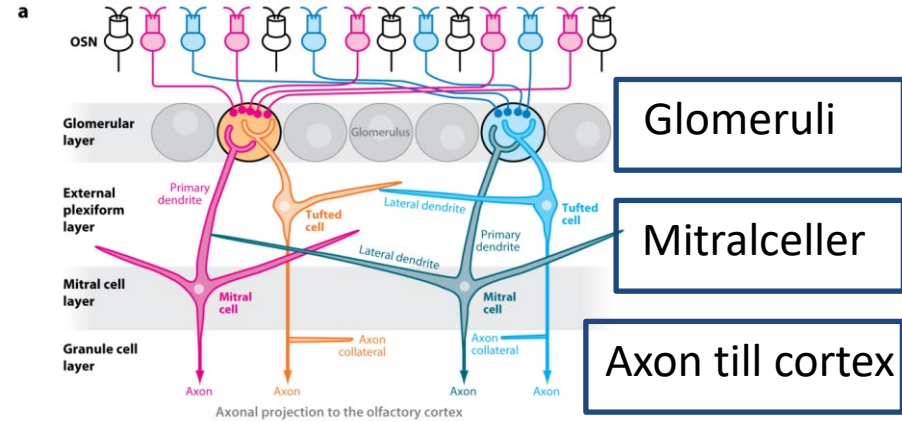
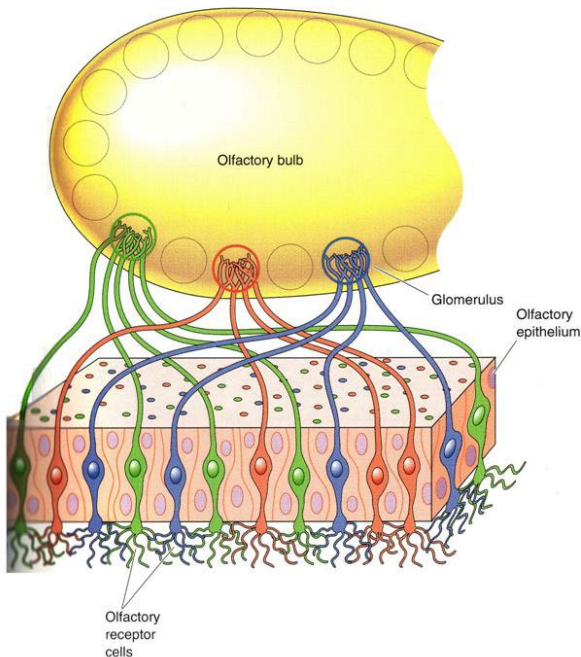
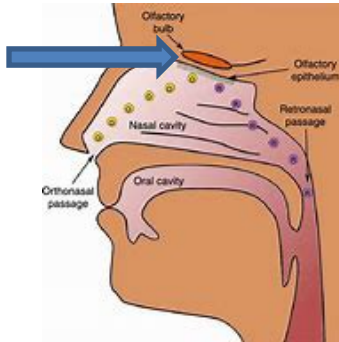


En doft – en unik kombination av receptorer

Doftigenkänning - mönsterigenkänning



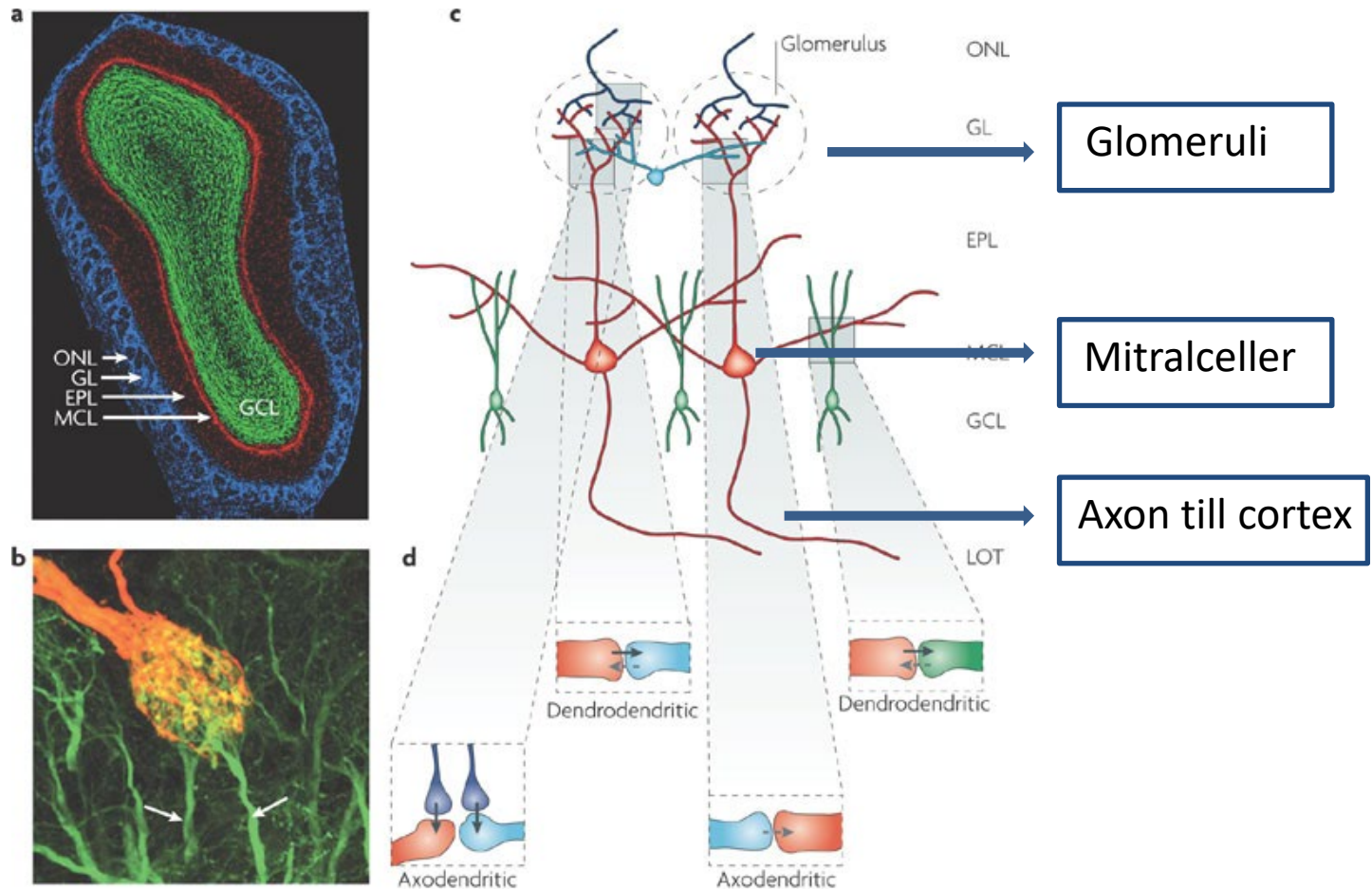
Olfaktoriska bulben 1



Varje glomerulus innerveras av många mitralceller (cirka 20 st)

Cirka 3000 glomeruli per bulb

Olfaktoriska bulben 2

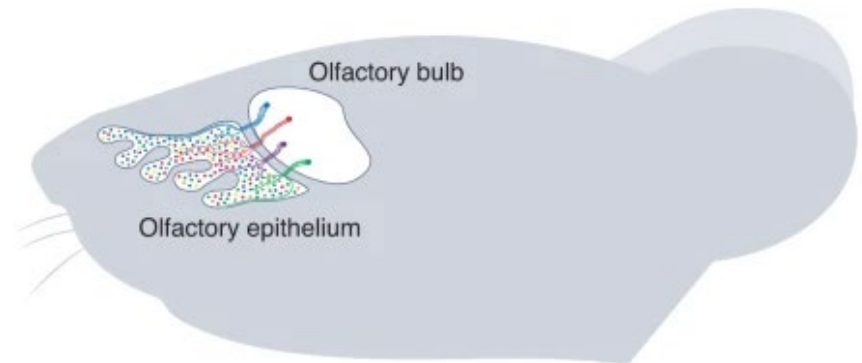


Olfaktoriska bulben 3

Olfaktoriska glomeruli –anatomisk struktur vars fysiologi vi fortfarande vet lite om!

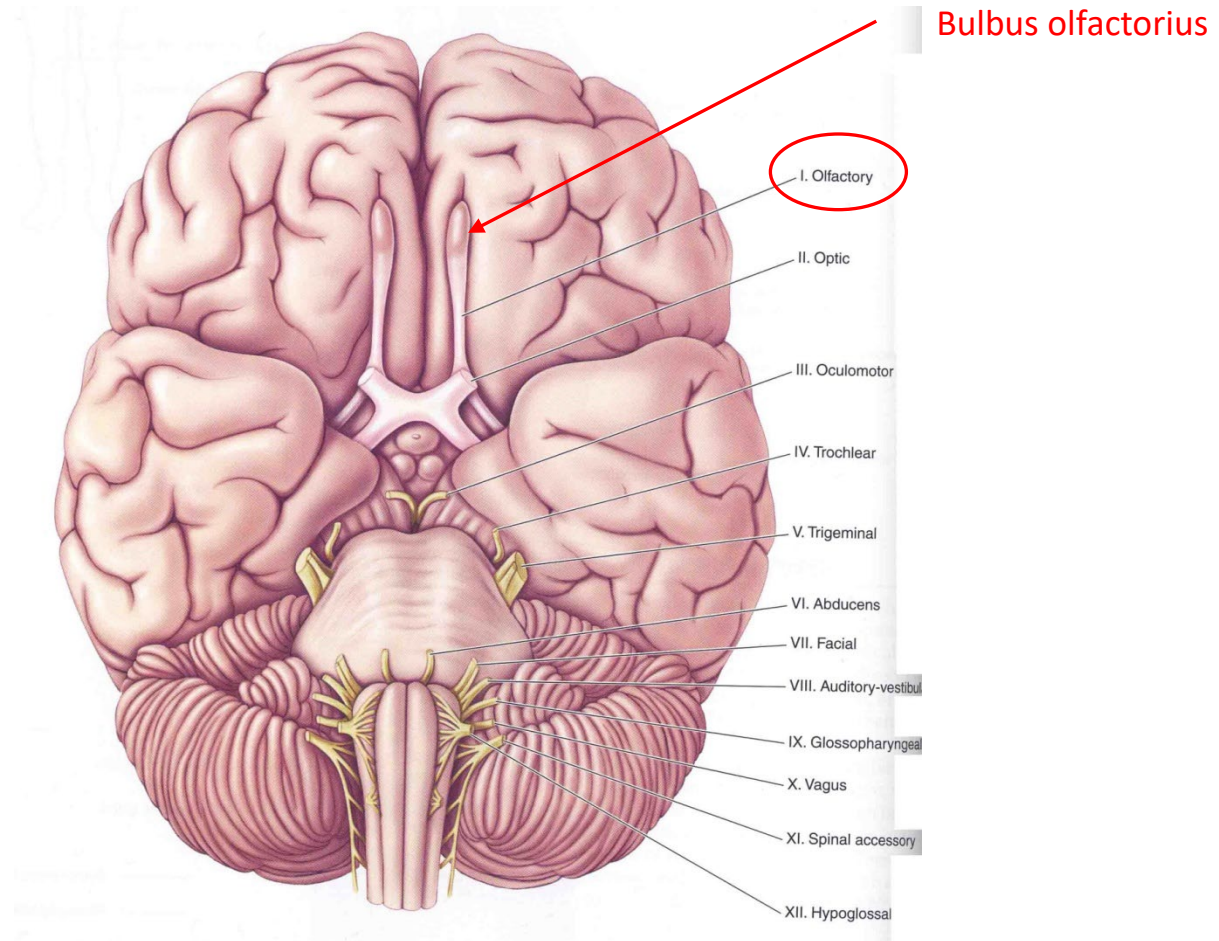
En given odorant ger upphov till ett specifikt spatiotemporalt mönster av glomerular aktivering som reflekterar stimulering av motsvarande olfaktoriska receptorer.

Glomeruli som aktiveras av specifika klasser av stimuli (aldehyder, alkoholer,) är ofta samlokaliserade i specifika regioner i bulben. Andra typer av stimuli, som exempelvis ketoner, ligger utspridda mellan glomeruli som aktiveras av helt andra klasser av stimuli,



Luktnerven (n. Olfactorius)

Sitter på hjärnans undersida



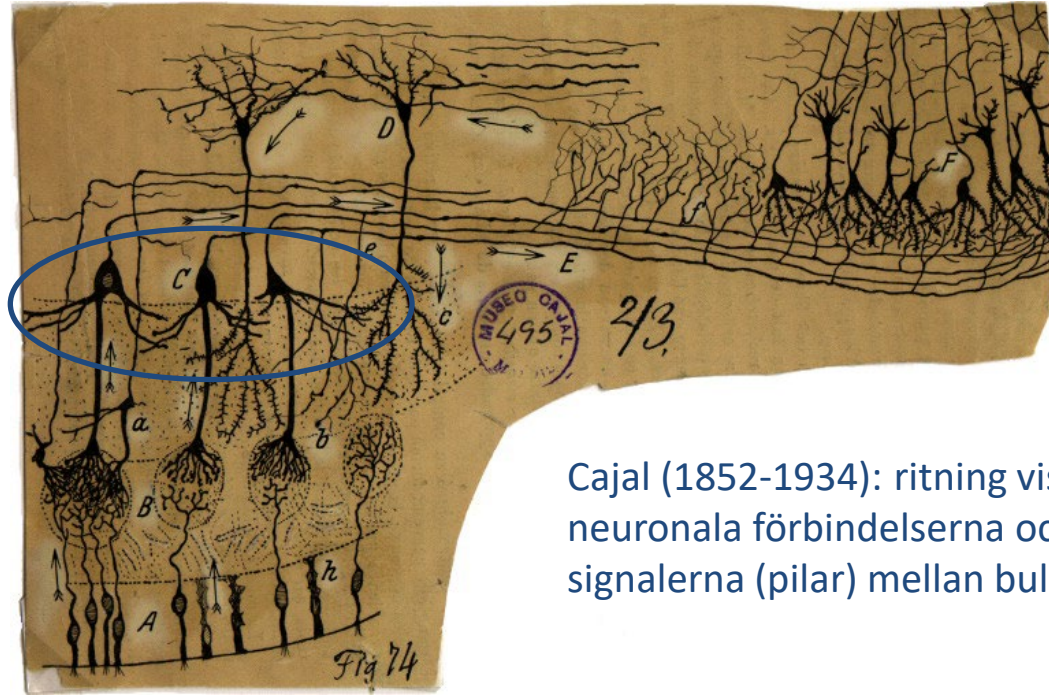
Mitralceller projicerar direkt till piriformcortex

Axon till cortex

Mitralceller

Glomeruli

Olfaktoriskt epitel



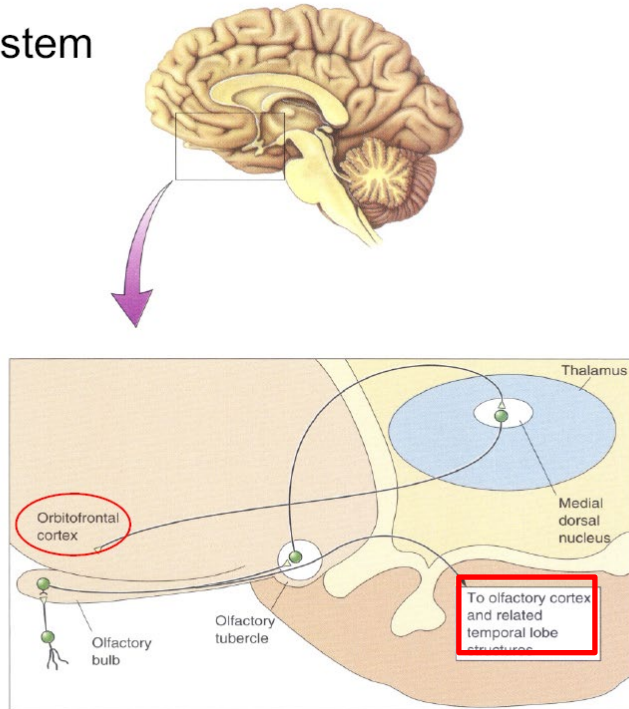
Cajal (1852-1934): ritning visar de neuronal förbindelserna och riktning för signalerna (pilar) mellan bulb och cortex

Mitralcellernas aktionspotentialer aktiverar pyramidcellerna mest effektivt om de synkroniceras under en kort tidsrymd ($<2\text{ms}$), dvs pyramidcellerna fungerar som coincidensdetektorer.

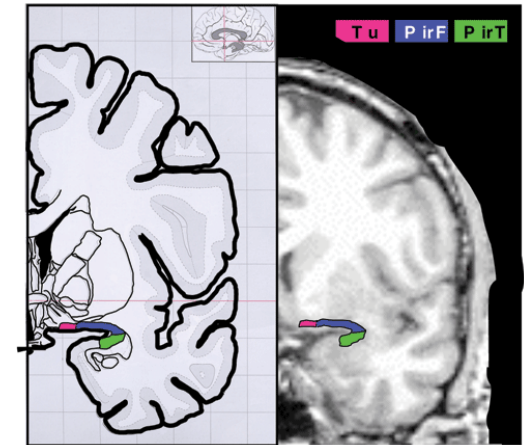
Synkronisering av mitralcellernas aktivitet i piriformcortex beror inte bara på odorantens identitet utan också på dess belöningsvärde och var i andningscykeln man befinner sig

Centrala projektioner

Bansystem



Centrala projektioner till primära luktcentrum i **piriformcortex** i **temporalloben**

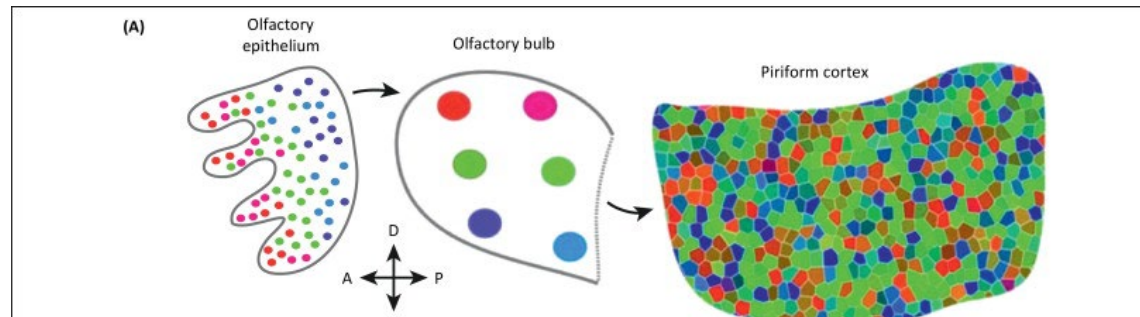


Mitralcellerna projicerar endast ipsilateralt
Commissurala förbindelser mellan cortex



Cortikala neuron får bilateral information
Viktigt för att avgöra varifrån lukten kommer

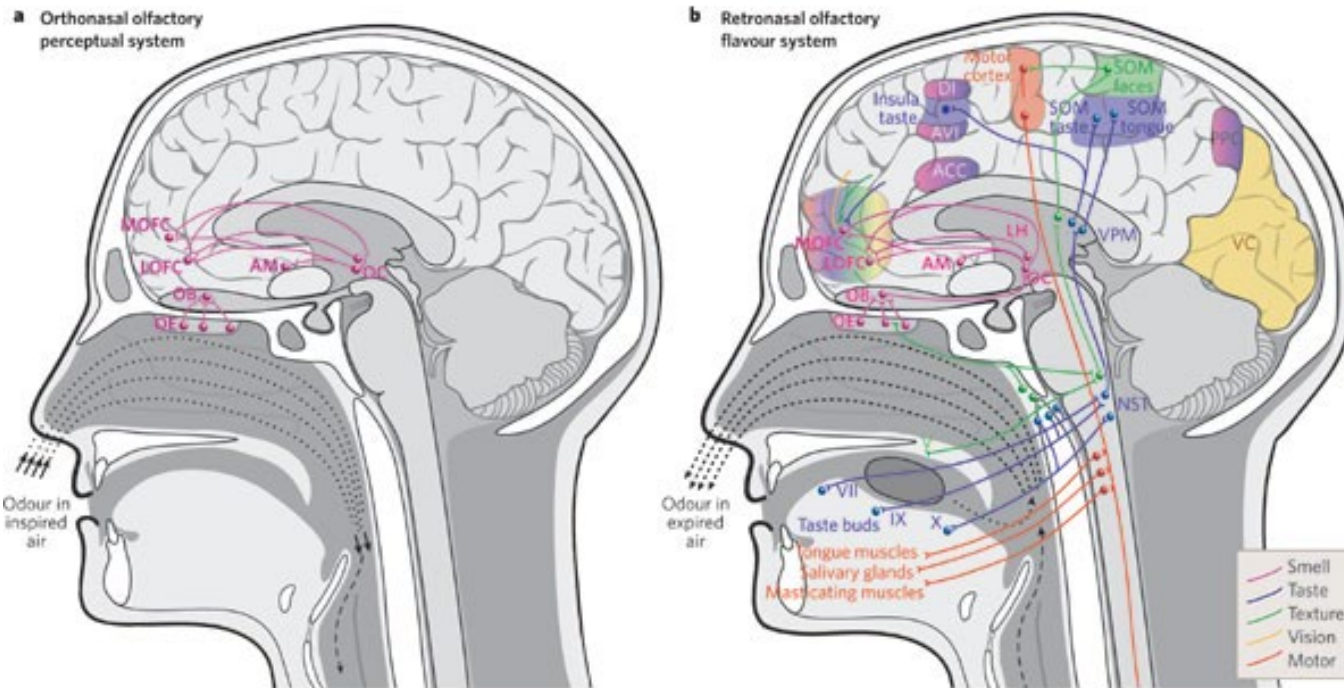
Representation av lukt i piriformcortex



“Distributed representation of odors in the piriform cortex (PC). (A) Schematic summary of the results of a trans-synaptic tracing study confirming a diffuse projection from the olfactory bulb compared to the odotopic map in the bulb. Allows for a complex odor mixture to be translated into a unique odor object distinct from its complements”
...

Synkronisering av mitralcellernas aktivitet i piriformcortex beror inte bara på odorantens identitet utan också på dess belöningsvärde och var i andningscykeln man befinner sig.

Lukt vid både in- och utandning



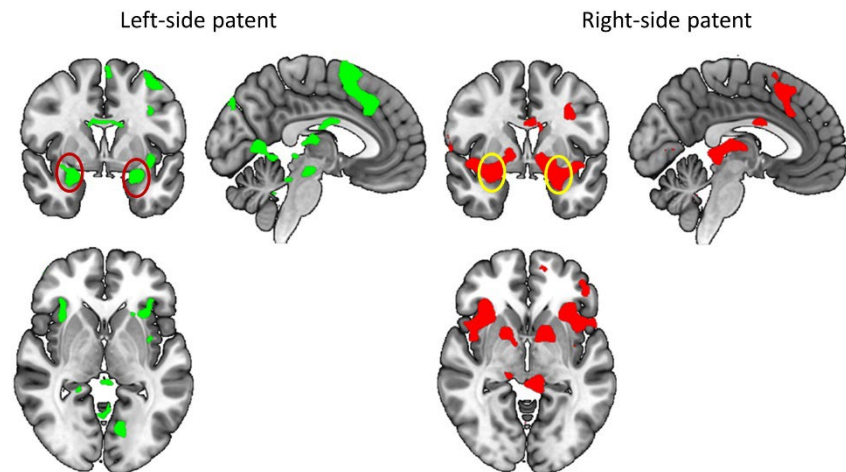
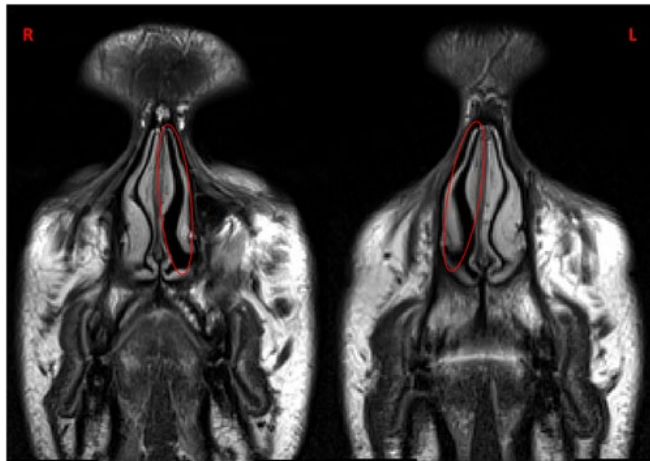
Olfaktoriska receptorceller aktiveras vid inandning och vid utandning
T ex föda i munhålan ger luktupplevelse under expiration

Luftflöde och doftdetektion

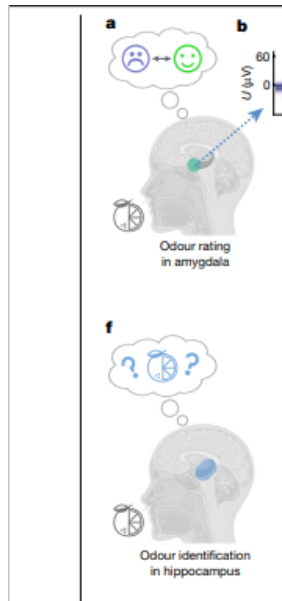
Asymetriskt cykliskt luftflöde i näsan /alternerar mellan näsborrarna cykel

Nasal cykel påverkas av kroppsställning, ålder, hänthet, sömn och vakenhet.
Korrelation mellan hemisfärsdominans och dominant nasal kavitet I nasal cykel

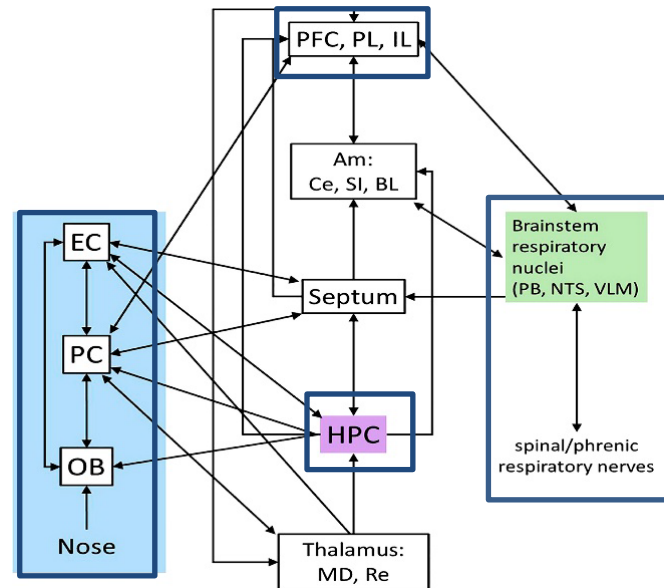
Oklar function I doftdetektion : Leder inte till differentiering i luktpercetion



Lukt, respiration och minnesfunktioner



Olfaktoriska
nervkretsar



PFC: prefrontalcortex

HPC: hippocampus

Respiratoriska
nervcellskretsar

Nervcellskretsar från såväl olfaktoriska som respiratoriska system projicerar delvis till samma kortikala områden (såsom hippocampus, prefrontalcortex) och kan härigenom ömsesidigt förstärka/försvaga aktiviteten i dessa områden

Adaptation

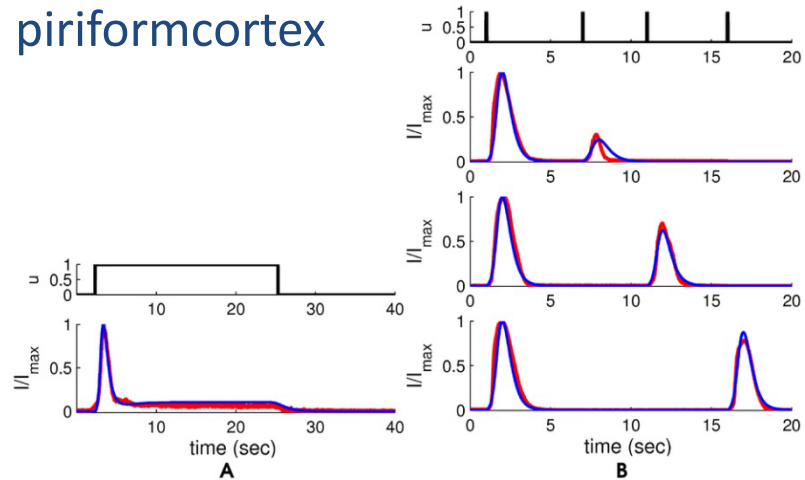
Detektion av nya dofter sker mot bakgrund av andra dofter.
Mitralcellerna aktiverade men filtreras i piriformcortex

Adaptation 1

Korttids-depression av mitralcellernas
afferenter

Sekunder (dvs fåtal andetag)

Detektion av förändring i realtid



Adaptation 2

Långvarig (timmar/dagar)

Synaptisk plasticitet

Minnesfunktion



Luktsinnet och adaptation

”Två olika dofter under en kort tidsrymd (sekunder) leder till korttidsadaptation”

Uppgift:

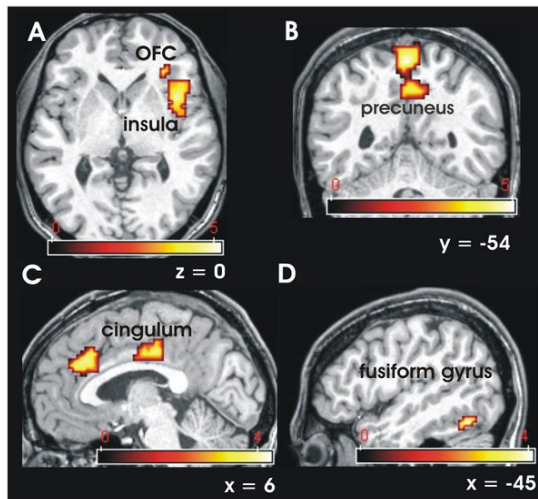
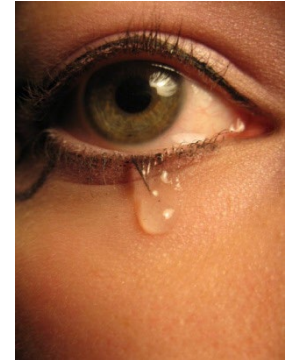
1. Kanel + blandning kanel + kardemumma
2. Kardemumma + blandning kanel + kardemumma

Vad händer?



Sociala kemosignaler - feromoner

Feromoner detekteras i vomeronasala organet
Saknas hos människa – oklar mekanism
Människan kan ändå detektera feromonsignaler
(t ex tårvätska, menstruationscykler, rädsla mm)



Axillar-svett (pre-munta; anxiety) jämfört med träningsutlöst svettning.
Aktiverar områden som bearbetar bl a
emotioner och social kommunikation/empati
➡ kan människor lukta sig till rädsla/empati?

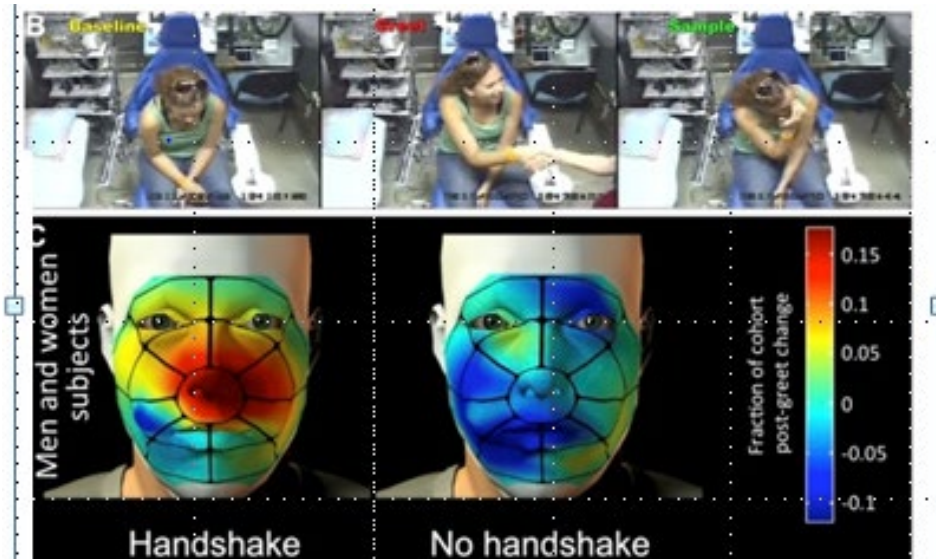
Handskakning och doftdetektion

A



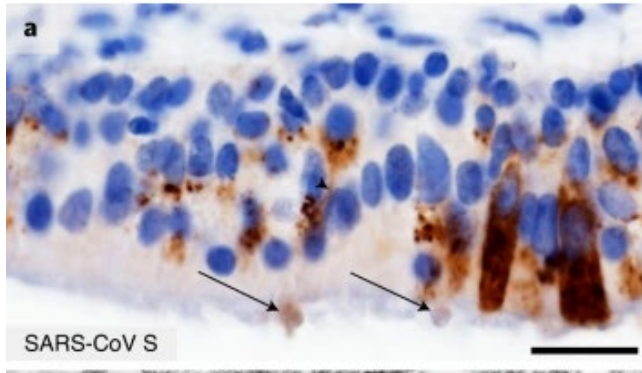
Människor vidrör ofta sitt ansikte och luktar på sin hand

Människor hälsar på varandra genom att skaka hand
- Sätt att överföra sociala kemosignaler?

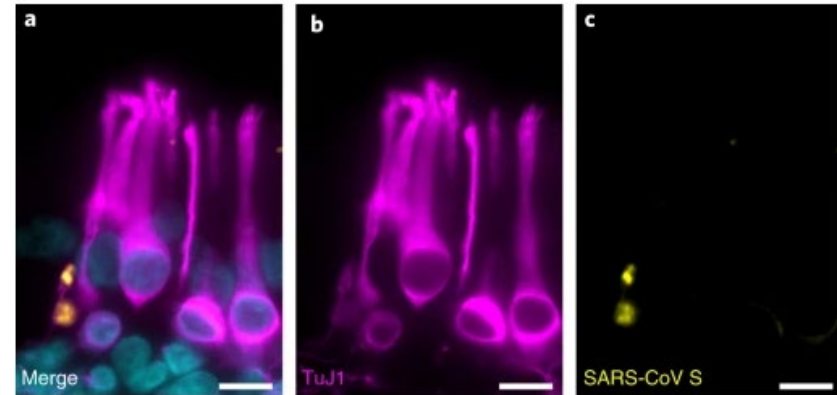


Efter det att vi hälsat / skakat hand med någon ökar tendensen att beröra vårt eget ansikte

Lukt och Covid-19



a CoV antigen detected by anti-SARS-CoV S protein antibodies (brown) individual P30) exhibits a cytoplasmic, often perinuclear, signal for CoV-positive cells resembling epithelial cells and cells harboring dendrite-like projections (arrowhead) with tips (arrows), which morphologically qualify as OSNs.



Taking our findings together, we provide evidence that SARS-CoV-2 neuroinvasion can occur at the neural–mucosal interface by transmucosal entry via regional nervous structures. This may be followed by transport along the olfactory tract of the CNS, thus explaining some of the well-documented neurological symptoms in COVID-19, including alterations of smell and taste perception.

Article | Published: 30 November 2020

Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19

Jenny Meinhardt, Josefine Radke, [...] Frank L. Heppner 

Nature Neuroscience **24**, 168–175(2021) | [Cite this article](#)

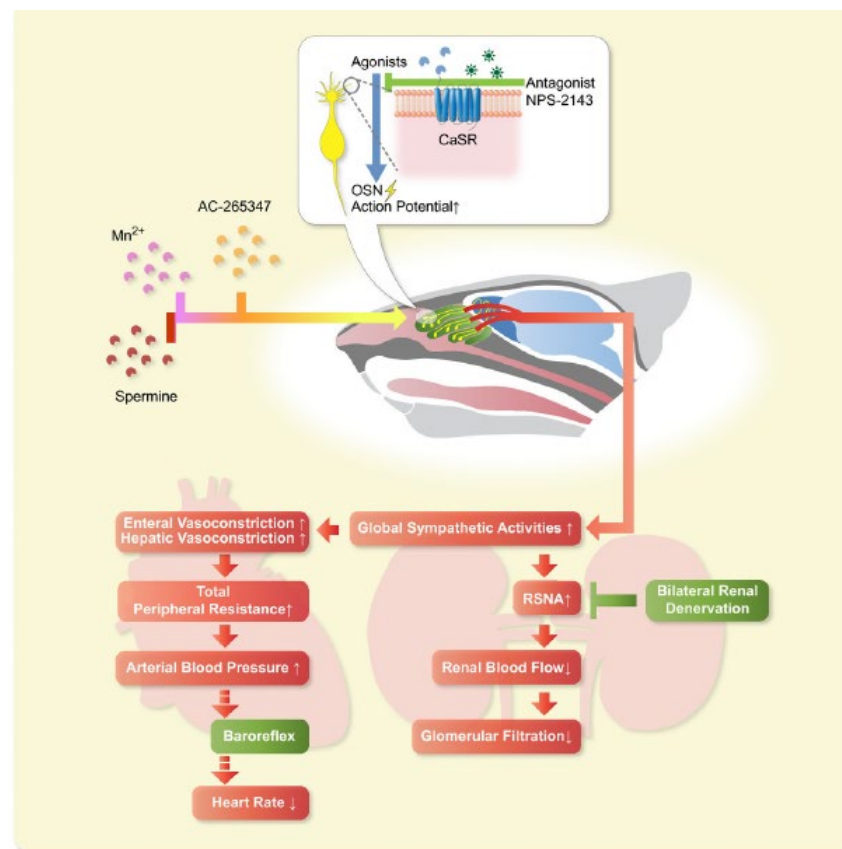
Samspel luktepitel och blodtrycksreglering?

“Aromatherapy: Activating olfactory calcium-sensing receptors impairs renal hemodynamics via sympathetic nerve-mediated vasoconstriction”
(Lee et al 2018)

I olfaktoriskt epitel hos råttor finns kalcium-känsliga receptorer (CaSR)
Detekterar mineraler i inandad luft
Aktivering initierar en sympaticusmedierad neurovaskulär reflex → vasokonstriktion och minskat blodflöde i njure och lever.

Aromaterapi: doft från grapefrukt och lavendel motsatt effekt (hämmande) på sympaticus (hos råtta)

Miljömedicin: exponering för mangan (Mn) kan leda till central autonom dysfunktion, hitintills okänd underliggande mekanism (människa) - olfaktoriska celler del av förklaringen?



Samverkan mellan lukt och smak

