

EL CORPÚSCULO GUSTATIVO. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Autores: Dra. C. Aleida Josefa Herrera Batista*, Héctor Juan Ruiz Candina, Alicia Borroto Leiseca, Dra. Giselle Puldón Seguí.

* Dra. en Ciencias Médicas. Especialista de Segundo Grado en Histología. Profesora Titular y Consultante. Dirección: Calle 194 Número 1511 entre 15 y 17 Siboney, Playa, Teléfono 72716492. Correo aleidajosefa@infomed.sld.cu

Resumen

Introducción: El gusto está dado por la percepción de sustancias químicas que poseen sabor mediante quimiorreceptores especiales. El sentido del gusto juega un papel crítico en determinar los alimentos que resultan adecuados para el balance nutritivo, energético y electrolítico del individuo y diferenciarlos de aquellas sustancias que pueden ser lesivas para el organismo. **Objetivo:** describir las características de las células que forman el corpúsculo gustativo, los receptores que detectan los diferentes sabores y las características de estos. **Métodos** Se realizó una búsqueda bibliográfica mediante el empleo de los buscadores Scholar Google y Central Pub Med. **Desarrollo.** En el adulto se encuentran entre 2000 a 5000 corpúsculos gustativos, que están incluidos, de preferencia, en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas de la lengua, los cuales están formados por hileras de 50-100 células neuroepiteliales

columnares polarizadas que forman una estructura compacta, con la capacidad de renovarse cada ocho o 12 días, las cuales han sido agrupadas en cuatro tipos denominadas I, II, III y IV. La célula tipo I es similar a la glia y la IV es indiferenciada. La II posee receptores metabotrópicos T1R para los sabores dulce umami y T2R para el amargo. La III posee receptores ionotrópicos que detectan el sabor ácido. No se ha podido determinar cuál de estas células detecta el sabor salado. **Conclusiones:** Las células del corpúsculo gustativo expresan receptores metabotrópicos o ionotrópicos que reconocen los sabores dulces, umami, amargo, ácido y salado que favorecen la palatabilidad o actúan como sensores de sustancia nocivas.

Palabras claves: corpúsculo gustativo, Células gustativas, dulce, umami, amargo ácido, salado, receptores gustativos.

Introducción:

El ser humano habita un universo químico y depende de las claves de la naturaleza para satisfacer sus necesidades básicas. El gusto está dado por la percepción que resulta del contacto de sustancias químicas que poseen sabor con quimiorreceptores especiales, por lo que es importante estudiar los estímulos, los receptores, sus mecanismos de transducción y su compleja conectividad, pues todo esto permite comprender como se integran las diversas funciones que desarrolla el sistema gustativo desde un nivel molecular¹. La unidad funcional capaz de detectar los sabores, es el corpúsculo gustativo. Estos se ubican de preferencia en la cavidad bucal y realizan la importante función de monitorear el entorno químico y distinguir de entre los alimentos ingeridos cuáles son beneficiosos y cuáles resultan tóxicos y dañinos para la salud e incluso mortales².

El sentido del gusto juega un papel crítico en determinar las preferencias por los alimentos e ingerir de forma consecuente los que

resultan adecuados para el balance nutritivo, energético y electrolítico del individuo. Es decir, el individuo ingiere de preferencia los alimentos que resultan deliciosos por su sabor dulce o con la sal adecuada, y en contraste rechaza y evita los amargos. El sistema gustativo también rechaza los estímulos ácidos que pueden indicar alimentos fermentados o podridos³⁻⁵. En la selección de los alimentos a ingerir también participan la visión y el olfato, pero es el receptor del gusto el que juega el papel decisivo⁶.

Las células gustativas detectan azúcares, aminoácidos, venenos, ácidos y minerales, los cuales son clave para los sabores: dulce, umami, amargo, ácido y salado⁷. Los sabores dulce, umami y salado^{8, 9} son los asociados a la palatabilidad, induciendo de este modo la aceptación y deglución del alimento y con ello iniciando el proceso fisiológico de la digestión^{8, 6}. Los receptores que detectan estos sabores participan de forma decisiva en el reconocimiento de los nutrientes que contienen energía y mantienen el equilibrio del balance electrolítico⁶, en contraste los sabores amargo y ácidos actúan como mecanismos de precaución contra tóxicos y químicos nocivos^{8, 10}.

Teniendo en cuenta que la percepción gustativa es un proceso imprescindible para la vida, pues permite realizar un análisis de las sustancias que penetran al organismo mediante el sistema digestivo, el cual es realizado por el sentido del gusto, se hace necesario y constituye el objetivo de este trabajo, describir de forma detallada sus características anatómicas y funcionales, las células que lo forman, los receptores que detectan los diferentes sabores y las características de estos.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica utilizando los métodos de análisis documental y de sistematización. Se gestionó la información

mediante la exploración de recursos de información en línea y el empleo en los buscadores Scholar Google y Central Pub Med.

DESARROLLO

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS CORPÚSCULOS GUSTATIVOS

La lengua es el órgano del gusto por excelencia, ya que en la misma se encuentra la mayor cantidad de receptores gustativos. En su superficie dorsal y bordes laterales se localizan las llamadas papilas linguales clasificadas en cuatro categorías: filiformes, fungiformes, caliciformes y foliadas. Las dos primeras se localizan formando hileras paralelas en los dos tercios anteriores de la superficie dorsal, siendo las fungiformes muy abundantes en la punta de la lengua; las caliciformes están empotradas en el surco terminal o V lingual, surco que divide a la superficie dorsal en dos regiones: un tercio posterior por detrás del mismo y los dos tercios anteriores mencionados. Las papilas foliadas se localizan en los bordes laterales de la lengua. Las filiformes son las únicas que carecen de corpúsculos gustativos dado que su función no es gustativa sino mecánica^{11, 12, 13}.

Los corpúsculos gustativos son receptores de la sensibilidad especial pertenecientes al sistema nervioso periférico y se encargan de la función de gustación. En el adulto se encuentran en un número aproximado entre 2000 a 5000, que como se comentó en párrafos anteriores la mayoría están incluidos en las papilas fungiformes, caliciformes y foliadas de la lengua y unos pocos se pueden encontrar en otras localizaciones como: el paladar, la orofaringe, en menor proporción en la epiglotis, faringe y laringe estando ausentes en la zona central del dorso de la lengua^{14, 15}.

Estas estructuras están formadas por hileras de 50-100 células neuroepiteliales columnares polarizadas, también conocidas como "paraneuronas", "neuromoduladoras", "neuroendocrina" o tan solo

"células quimiorreceptoras"; que forman una estructura compacta, como islas semejantes a una cabeza de ajo o una cebolla y que tienen la capacidad de renovarse con una frecuencia de ocho a 12 días. En los cortes histológicos se ven como estructuras ovaladas, pálidas que se extienden a través de todo el espesor del epitelio circundante. El orificio pequeño en la superficie epitelial a la altura del vértice del corpúsculo recibe el nombre de poro gustativo externo y la depresión localizada en el polo opuesto se ha denominado poro gustativo interno ¹³⁻¹⁷.

En la superficie lingual el 40 % de los corpúsculos gustativos se localizan en las papilas caliciformes o circunvaladas y son inervados por el nervio glossofaríngeo; el 30 % lo hace en las papilas fungiformes y están inervados por la cuerda del tímpano, una rama del nervio facial. El otro 30% se localizan en las papilas foliadas, también inervadas por la cuerda del tímpano y el glossofaríngeo. Los corpúsculos gustativos localizados en el paladar son inervados por el nervio petroso superficial mayor el cual es otra rama del nervio facial, mientras que los localizados en epiglotis, faringe y laringe lo son por el nervio vago ^{6, 18}.

El corpúsculo gustativo representa una comunidad celular que expresa proteínas receptoras que son capaces de transmitir señales químico sensoriales gustativas y que se distinguen por poseer características morfológicas, fisiológicas y moleculares particulares. Estudios con marcadores moleculares e inmunohistoquímicos han permitido la clasificación de estas células, las cuales han sido agrupadas en cuatro subtipos denominadas tipo I, tipo II, tipo III y tipo IV ^{14, 19-23}.

CÉLULAS TIPO I

Las células tipo I presentan forma ahusada y núcleo irregular, mostrando varias microvellosidades apicales largas^{4, 20} (Figura No 1). En un principio fueron denominadas células oscuras y representan la mayoría de las células del corpúsculo gustativo; tienen por función mantener la estructura de soporte del corpúsculo⁶. Las mismas poseen canales activados por voltaje para el Na^+ y el K^+ ^{19, 23}. Estas células son similares a las células de la glía del SNC y presentan varias características comunes con los astrocitos por lo que han sido consideradas las células gliales del corpúsculo gustativo^{2, 6, 14, 15, 21, 22}.

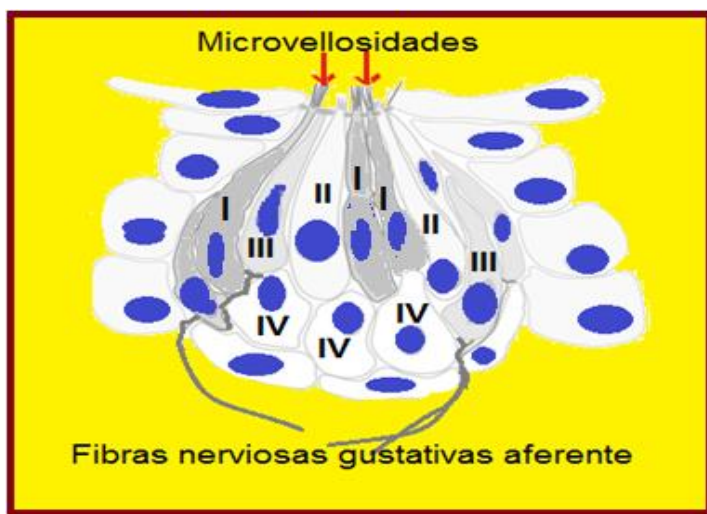


Figura No 1. La imagen muestra los cuatro tipos de células del corpúsculo gustativo. Obsérvese que las células tipos I son oscuras y con microvellosidades grandes apicales, las II son las más claras y sus microvellosidades son cortas y las III tienen una tonalidad intermedia. Pueden verse también las fibras nerviosas gustativas aferentes que penetran al corpúsculo.

Presentan prolongaciones aplanadas que rodean a las células tipo II y III que expresan proteínas asociadas con neurotransmisores como el NTPDasa2 (difosfohidrolasa 2 Nucleosido trifosfato) que es una ecto-ATPasa que degrada y limita la vida media del ATP, que actúa como neurotransmisor y es liberado por la célula tipo II durante la

excitación del corpúsculo gustativo^{2, 20, 21,24}. Se ha especulado que además de la función de soporte pudieran detectar el sabor salado ^{6, 14, 22, 26}.

CÉLULAS TIPO II

A veces referidas como células receptoras. Son polarizadas, claras, con múltiples pequeñas microvellosidades y mayores en diámetro que las células tipo I (Figura No 1), presentan núcleos esféricos y constituyen del 20 al 30 % de la población del corpúsculo^{4, 21, 22}. Expresan receptores para los sabores dulce, umami y amargo, mediado por los receptores del gusto TR (de las siglas en inglés de Taste Receptor) ^{4, 6, 15, 21-23, 27-30}.

Es de interés señalar que las células tipo II no forman sinapsis clásicas, detectables mediante microscopía electrónica, con las fibras nerviosas gustativas aferentes⁶ presentes en las células tipo III y se ha planteado que estas últimas reciben las señales provenientes de aquellas y las integran^{14,31}. Además se plantea la existencia de sinapsis no convencionales entre las células tipo II y las fibras nerviosas gustativas aferentes, que no poseen vesículas pre sinápticas ni engrosamiento en la membrana post sináptica²⁰. En respuesta a la estimulación gustativa, la célula tipo II libera ATP mediante hemicanales^{32, 33, 34} que pueden activar receptores purinérgicos (P2X2 y P2X3) presentes en las fibras nerviosas craneales que inervan los corpúsculos gustativos³⁵. Esas células también liberan acetilcolina^{36, 37}.

Las células tipo II secretan ATP vía canales de membrana que actúa como factor neurotransmisor excitando de forma paracrina a las fibras nerviosas gustativas aferentes y excitando también a las células tipo III, esta liberación es de una manera no vesicular, muy probable por la vía del canal iónico CALMH-1, de este modo se plantea que la NTPDasa2, que es expresada por la célula tipo I tenga

como función eliminar el exceso de ATP liberado que pasa a las células III incrementando la eficiencia de la neurotransmisión^{2, 21, 22, 33, 34, 38-40}. La célula tipo II expresa receptores T1R1, T1R2 y T1R3, que forman heterodímeros y que detectan los sabores dulce y umami; así mismo presentan los T2Rs que forman una familia de docenas de miembros que se activan ante el sabor amargo²².

Se plantea que estos receptores responden a un solo tipo de sabor (por ejemplo, al dulce o al amargo, pero no a ambos tipos^{4, 41, 42} y que la mayoría de las células poseen un solo tipo, aunque algunas pueden expresar más de uno^{43, 44}. Por tales razones se ha planteado que este tipo celular constituye, al menos, tres categorías de células que responden a sabores diferentes⁶.

CÉLULAS TIPO III

El tipo III constituyen células pre sinápticas siendo las únicas que forman una sinapsis convencional con las fibras gustativas aferentes^{2, 17} y similar a las neuronas, poseen canales de Ca^{+2} activados por voltaje; además expresan proteínas asociadas a las sinapsis como la SNAP25 (Synaptosomal-associated protein 25) y liberan serotonina, acetil colina, norepinefrina y ácido gamma aminobutírico (GABA) por lo que median una retroalimentación sobre los receptores de las células tipo II^{14, 22, 45}

También expresan la proteína canal 1 similar a la 2 de la enfermedad poliquística del riñón (PKD2L1) y la proteína canal 3, similar a la proteína 1 de la enfermedad poliquística del riñón (PKD1L3), las cuales juntas están involucradas en la percepción del sabor ácido que es el que estimula a estas células. Se ha comprobado en ratones que la ausencia de PKD2L1 causa abolición completa o reducida sensibilidad a los químicos ácidos, tales como el ácido cítrico^{21, 46-48}.

Así mismo no expresan receptores metabotrópicos TR ni miembros de la cascada de señalización que los caracterizan²⁰. Estas células son

las menos numerosas del corpúsculo gustativo, representan del 2 al 15 %; aunque son muy abundantes en la punta de la lengua, a nivel de las papilas fungiformes. Poseen delgados perfiles y núcleos oblongos. Se ha planteado que realizan una doble función, por una parte, reconocen el sabor ácido y por la otra se señala que reciben la información de las células tipo II de los sabores dulce, umami y amargo, la integran y la transfieren a las fibras gustativas aferentes ^{6, 14, 20, 29}. Las mismas poseen receptores para el ATP, GABA y serotonina, sustancias estas que como ya se ha expresado son responsables de la comunicación de las células tipo II y III⁴.

CÉLULAS TIPO IV

Las células tipo IV comprenden un pequeño grupo heterogéneo de células redondeadas, localizadas hacia la base del corpúsculo gustativo y hoy se consideran dos tipos de categorías de las mismas: 1. Quiescentes y 2. Inmaduras. El componente celular del corpúsculo posee una vida media de 10 a 14 días y mueren por apoptosis. El mismo es renovado mediante las células basales o tipo IV. Estas sustituyen de preferencia a las del tipo I, con menor frecuencia a las II y aún menos a las III. Hoy se sabe que al proceso de diferenciación de las mismas dura de dos a tres días ^{2, 22, 49,50}.

SISTEMA GUSTATIVO Y SABORES

En mamíferos el Sistema Gustativo comprende las células que forman el corpúsculo gustativo y que ya fueron analizadas, las fibras nerviosas aferentes y las estructuras que a nivel del sistema nervioso central se encargan de analizar los sabores⁵¹. Las sensaciones primarias del gusto, se agrupan en cinco categorías: dulce, umami, amargo, ácido y salado, aunque en la actualidad se habla de otros sabores, como el de la grasa ^{6, 8, 9, 12, 51}. Estos sabores son detectados por receptores que se expresan en las células que conforman el corpúsculo gustativo y que serán descritos más adelante.

Dulce

Las sustancias dulces comprenden un amplio rango de compuestos orgánicos: azúcares como la sacarina, endulzantes artificiales, glicósidos, aminoácidos como la glicina, péptidos y proteínas como el L-aspartil-L-fenilalanina, otros aminoácidos y proteínas dulces, alcoholes, aminas, ésteres entre otros, que son aceptados como una de las más básicas y fundamentales fuentes de energía para el metabolismo, además de brindar placer y agrado al ser ingeridas, favoreciendo la palatabilidad ^{6, 12, 51-53}.

Umami

Este sabor fue descubierto en 1909 en el Japón por el químico japonés Dr. Kikunae Ikeda. Este investigador observó que el ácido glutámico y sus sales evocan una sensación gustativa agradable y diferente a los sabores dulce, amargo, ácido y salado. Para describirlo combinó las palabras de origen japonés: "Umai" que significa delicioso o sabroso y "Mi" que significa gusto; por lo que la traducción sería gusto delicioso; aunque a nivel mundial es aceptado como "umami" ^{6, 21, 51, 54, 55}

Amargo

El sabor amargo es estimulado por una enorme variedad de compuestos, también producido casi en su totalidad por sustancias orgánicas, que tienen estructura química diversa, desde sales simples hasta grandes y complejas moléculas, muchas de las cuales son tóxicas⁴. Se piensa que son dos los tipos de sustancias que producen este sabor, los alcaloides y las sustancias orgánicas de cadena larga que contienen nitrógeno. El sabor amargo desencadena un comportamiento aversivo innato por lo que actúa como un mecanismo de protección contra sustancias tóxicas y químicos

dañinos. Muchas sustancias tóxicas y medicamentos poseen sabor amargo^{51, 56-58}.

Ácido

Este sabor es producido por compuestos ácidos más bien débiles como el cítrico y el acético que resultan estímulos más potentes que los ácidos fuertes como el HCl. Esto es atribuible a una mayor permeabilidad de aquellos y la subsecuente generación de protones en el citoplasma. La intensidad de la sensación gustativa depende de la concentración de hidrogeniones (H^+). De modo que el estímulo es más bien intracelular. Los canales responsables de esta respuesta son canales de potasio dependientes de voltaje. El estímulo que producen los hidrogeniones bloquea estos canales con la consiguiente despolarización celular por acúmulo de cargas positivas en su interior^{4, 59, 60}.

Salado

Este sabor se debe a sales ionizadas. Aunque los aniones también pueden contribuir, los principales responsables del mismo son los cationes de dichas sales. La respuesta hedónica (atracción o rechazo) a la sal depende de la especie, el genotipo, la concentración del estímulo y el estado fisiológico del individuo. A bajas concentraciones suele ser atractivo, pero a altas es rechazado en la mayoría de los casos. Los principales canales implicados son los de sodio (Na^+) no dependiente de voltaje. Una concentración extracelular elevada de sodio permitiría la entrada del mismo a través de estos canales provocando así la despolarización de la membrana celular. Se ha demostrado que la aplicación de amiloride (un bloqueador de los canales de sodio) en la superficie lingual disminuye la actividad nerviosa registrada ante la aplicación de un estímulo salado^{6, 51, 61, 62}.

RECEPTORES GUSTATIVOS

Estudios realizados en las últimas dos décadas han propuesto los receptores para los cinco sabores básicos^{6, 63}. Los cuales son clasificados en dos categorías: 1 Receptores metabotrópicos, en los cuales la proteína receptora se encuentra asociada a la proteína G heterotrímica (GPCRs) y 2. Receptores ionotrópicos o tipo canal, en los cuales la proteína receptora es en esencia un canal iónico^{12, 14, 63}. La expresión de estos en los corpúsculos gustativos sugiere que cada sabor puede estimular a poblaciones separadas de células⁶. La activación de las células gustativas lleva a liberar transmisores y en consecuencia a la activación de las fibras nerviosas aferentes gustativas^{14, 15, 63}.

De forma interesante se ha visto que pocas células del corpúsculo gustativo expresan estructuras sinápticas típicas con las fibras nerviosas gustativas aferentes; en tal caso se encuentra la célula tipo III que expresa el receptor (PKD2L1) para el sabor ácido⁶⁴ y que puede usar serotonina para la transmisión sináptica^{14,15, 63, 64}. En contraste las células tipo II que expresan los receptores para los sabores dulce, umami y amargo no poseen estructuras sinápticas convencionales, aunque ellas también mantienen un estrecho contacto con las fibras nerviosas gustativas aferentes^{14, 15}. Se ha aceptado que la señal de transmisión desde esas células gustativas hacia las fibras nerviosas sea el trifosfato de adenosina (ATP), dado que esas células lo liberan ante un estímulo gustativo^{6, 14, 15}.

Receptores Metabotrópicos

Los receptores metabotrópicos asociados a la proteína G o GPCRs, también llamados receptores 7TM, pues se caracterizan por presentar

siete dominios transmembranales⁶⁴ (Figura No 2), pertenecen a dos categorías: T1R y T2R. Se expresan en la célula tipo II del corpúsculo gustativo. Los T1R pertenecen a la familia C, se ensamblan formando heterodímeros complejos que poseen un dominio extracelular N terminal largo y cuentan con tres miembros (T1R1, T1R2 y T1R3)^{4, 57} (Figura No 2). El receptor para el sabor dulce está formado por las subunidades T1R2 y T1R3; en tanto que las subunidades T1R1 y T1R3 forman el receptor para el sabor umami^{13, 55, 63, 65}.

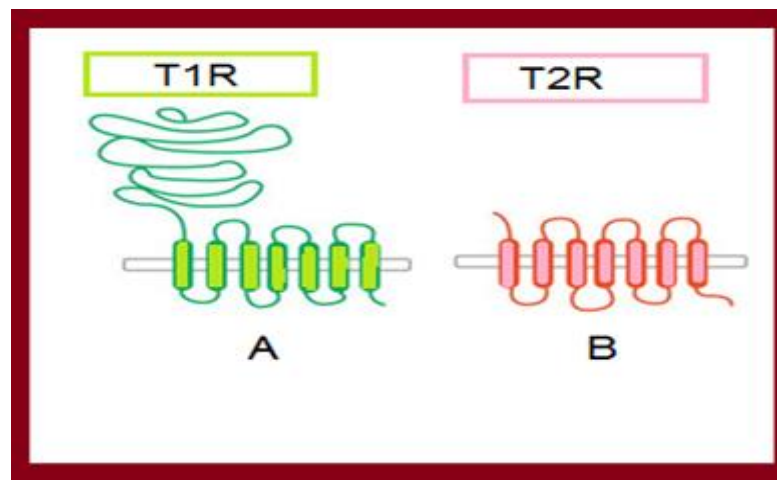


Figura 2. La figura muestra la familia de receptores metabotrópicos T1R Y T2R. A la izquierda aparece el T1R; obsérvese el largo dominio extracelular NH2. A la derecha puede verse el receptor T2R con un dominio extracelular NH2 corto. En ambos casos se aprecia que poseen siete dominios proteicos transmembranales y varias asas extracelulares e intracelulares.

El T2R es el receptor para el sabor amargo, pertenece a la familia A de GPCRs o similar a la rodopsina^{13, 64} y posee un dominio N terminal extracelular corto (Figura No 2). Existen 25 miembros de la familia T2R en el humano^{8, 63, 58}. Estas diferencias están dadas porque la secuencia para identificar los T2R varía entre un 30 y un 70 %, lo que sugiere una gran diversidad de este tipo de receptor, permitiendo responder a una gran variedad de compuestos amargos, pero no por

necesidad distinguir entre ellos, y se ha comprobado en ratones que las células que expresan T2R operan como sensores universales del sabor amargo¹². Estos receptores pueden funcionar como monómeros o formar dímeros⁴.

Todos esos GPCRs T1R y T2R usan una vía común de transducción; después de activarse, desencadenan una serie de procesos, entre los cuales está la activación de la proteína Ga-gustducina, la fosfolipasa C β (PLC β 2) (CG β γ activada), y estimulación del receptor tipo canal M5 (TRPM5 transient receptor potencial channel M5)⁴; estas moléculas se expresan sino en todas, sí en la mayoría de las células tipo II y median la cascada corriente abajo^{6, 19, 20}. Otro marcador que se expresa en este tipo celular es el 1, 4,5 trifosfato 3 inositol (IP3R3), que está involucrado con el almacenamiento intracelular de Ca^{+2} , durante la activación de los receptores para los sabores que los estimulan, favoreciendo la liberación de Ca^{+2} , el cual se co-expresa en las células tipo II, para con posterioridad liberar ATP^{4, 6, 12, 66}.

RECEPTORES IONOTRÓPICOS

A través de las últimas dos décadas se han propuesto numerosos canales iónicos como transductores del sabor ácido, incluyendo al canal epitelial para el Na^{+} (ENaCs), HCN (hyperpolarization-activated cyclicnucleotide-gated channels), Canales iónicos sensibles al ácido (ASICs). También han sido propuestos dos miembros de la súper familia de TRP las proteínas PKD2L1 (polycystic kidney disease 2-like 1), este es más bien un receptor de pH o un sensor de protones; y/o el PKD1L3 (polycystic kidney disease 1-like 3). otro de los propuestos es el K2P (acid-sensitive two pore domain potassium)^{4, 12, 67- 71}.

Las bases celulares para el receptor del sabor salado son poco entendidas pero es probable que involucren múltiples tipos de células y mecanismos^{19, 72}. Si bien el receptor todavía es desconocido, se ha

detectado que al administrar bajas concentraciones de sodio (por debajo de la isotónica de 150Mm) y amilorida (un diurético retenedor de potasio), se bloquean los canales de sodio sensibles, como es el ENaC y se ha sugerido que sea la célula tipo I^{63,73, 74}, disminuyendo la percepción de dicho sabor al ser bloqueado el receptor^{12, 73}. Este mecanismo pudiera asegurar una ingestión adecuada de ese esencial mineral⁴. No se ha aclarado como esas células gliales tipo I pudieran comunicarse con las fibras nerviosas⁷⁴.

Las altas concentraciones de sal, sin embargo, estimulan tanto a las células tipo II como tipo III y son rechazadas, lo cual significa un mecanismo de protección contra la hipernatremia y la deshidratación^{4, 72}. Otros estudios han propuesto una familia de receptores que son insensibles a la amilorida llamado TRPV1t (transient receptor potencial vanilloid 1t), una variante del TRPV1^{12, 63}

Conclusiones: Las células del corpúsculo gustativo expresan receptores sensoriales metabotrópicos o ionotrópicos capaces de detectar los sabores dulce, umami, amargo, ácido y salado. Sabores que contribuyen a la palatabilidad o pueden actuar como sensores de sustancia que pueden ser dañinas para el individuo

BIBLIOGRAFÍA

1. Ariza A C, Sánchez-Pimienta T G y Rivera J A. Percepción del gusto como factor de riesgo para obesidad infantil. Salud Pública de México [online]. 2018, v. 60, n. 4 [Accedido 24 agosto 2020], pp. 472-478. ISSN 0036-3634. Disponible en: <https://doi.org/10.21149/8720>.
2. Roper S D. Parallel processing in mammalian taste buds. *Physiol Behav.* 2009 Jul 14; 97(5): 604–608.

3. Barlow L A. Progress and renewal in gustation: new insights into taste bud development. *Development*. 2015 Nov 1; 142(21): 3620–3629.
4. Roper SD and Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses. *Nat Rev Neurosci*. 2017 Aug; 18(8): 485–497.
5. Kapsimali M and Barlow L A. Developing a sense of taste. *Semin Cell Dev Biol*. 2013 Mar; 24(3): 200–209.
6. Tibor Károly Fábíán, Anita Beck, Pál Fejérdy, Péter Hermann, and Gábor Fábíán. Lyle Isaacs, Academic Editor. *Molecular Mechanisms of Taste Recognition: Considerations about the Role of Saliva*. *Int J Mol Sci*. 2015 Mar; 16(3): 5945–5974.
7. Iwatsuki K., Uneyama H. Sense of taste in the gastrointestinal tract. *J. Pharmacol. Sci.* 2012; 118:123–128. doi: 10.1254/jphs.11R08CP. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
8. Vegezzi G., Anselmi L., Huynh J., Barocelli E., Rozengurt E., Raybould H., Sternin C. Diet-induced regulation of bitter taste receptor subtypes in the mouse gastrointestinal tract. *PLoS One*. 2014; 9:e107732. doi: 10.1371/journal.pone.0107732 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
9. Shin Y.-K., Martin B., Kim W., White C.M., et al. Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsivity to salty (NaCl) and sour (citric acid) tastants. *PLoS One*. 2010; 5: e12729. doi: 10.1371/journal.pone.0012729. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
10. Clark A.A., Liggett S.B., Munger S.D. Extraoral bitter taste receptors as mediators of off-target drug effects. *FASEB J*. 2012; 26:4827–4831
11. Chandrashekar, J.; Hoon, M.; Ryba, N. & Zuker C. The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*. 2006; 444:288-94.
12. Fuentes Aler, Fresno María Javiera, Santander Hugo, Valenzuela Saúl, Gutiérrez Mario Felipe, Miralles Rodolfo.

- Gustatory Sensory Perception: a Review. Int. J. Odontostomat. [Internet]. 2010 Sep; 4(2):161-168. [citado 2020 Ago 23] Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2010000200010&lng=es.http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2010000200010
13. Ross M H and Wojciech P. Histology. A Text and Atlas. With correlated Cell and Molecular Biology, 7 ed. Wolters Kluwer. Philadelphia. 2015. Edición en español: ISBN 978-84-16004-96-6. 2016 p p: 574-579
 14. Chaudhari N., Roper S.D. The cell biology of taste. J. Cell Biol. 2010; 190:285–296. doi: 10.1083/jcb.201003144. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 15. Chaudhari N. Synaptic communication and signal processing among sensory cells in taste buds. J. Physiol. 2014; 592:3387–3392. doi: 10.1113/jphysiol.2013.269837. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
 16. Perea-Martinez I, Nagai T, Chaudhari N. Functional cell types in taste buds have distinct longevities. PLoS One. 2013; 8:e53399. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 17. Charlotte M. Mistretta and Archana Kumari. Tongue and Taste Organ Biology and Function: Homeostasis Maintained by Hedgehog Signaling. Annu Rev Physiol. 2017 Feb 10; 79: 335–356. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 18. Suzuki T. Cellular mechanisms in taste buds. Bull. Tokyo Dent. Coll. 2007; 48:151–161.
 19. Roper S.D. Taste buds as peripheral chemosensory processors. Semin. Cell Dev. Biol. 2013; 24:71–79. 10.1016/j.semcdb.2012.12.002 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 20. Kinnamon S C and Finger T E. A taste for ATP: neurotransmission in taste buds. Front Cell Neurosci. 2013; 7:

264. Published online 2013 Dec 18. doi: 10.3389/fncel.2013.00264. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
21. Pu Feng, Liquan Huang, and Hong Wang. Taste Bud Homeostasis in Health, Disease, and Aging. *Chem Senses*. 2014 Jan; 39(1): 3–16.
22. Roper S D. TRPs in Taste and Chemesthesis. *Handb Exp Pharmacol*. 2014; 223: 827–871. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
23. Santa-Cruz Calvo S and M. Egan J. The endocrinology of taste receptors. *Nat Rev Endocrinol*. 2015 Apr; 11(4): 213–227. doi: [10.1038/nrendo.2015.7](#) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
24. Medler KF, Margolskee RF, Kinnamon SC. Electrophysiological characterization of voltage-gated currents in defined taste cell types of mice. *J. Neurosci*. 2003; 23: 2608–2617.
25. Bartel D. L., Sullivan S. L., Lavoie E. G., Seigny J., Finger T. E. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 is the ecto-ATPase of type I cells in taste buds. *J. Comp. Neurol*. 2006; 497 1–12.
26. Breza J.M., Contreras R.J. Acetic acid modulates spike rate and spike latency to salt in peripheral gustatory neurons of rats. *J. Neurophysiol*. 2012; 108:2405–2418. doi: 10.1152/jn.00114.2012. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
27. Mistretta C M and Kumari A. Tongue and Taste Organ Biology and Function: Homeostasis Maintained by Hedgehog Signaling. *Annu Rev Physiol*. 2017 Feb 10; 79: 335–356. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034202. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
28. Luddi A, Governini L, Wilmskötter D, Gudermann T, Boekhoff I, and Piomboni P. Taste Receptors: New Players in Sperm Biology. *Int J Mol Sci*. 2019 Feb; 20(4): 967. doi: 10.3390/ijms20040967 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

29. Tomchik SM, Berg S, Kim JW, Chaudhari N, Roper SD. Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds. *J. Neurosci.* 2007; 27:10840–10848.
30. Barlow LA and Klein OD. Developing and regenerating a sense of taste. *Curr Top Dev Biol.* 2015; 111: 401–419. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
31. Tomchik S.M., Berg S., Kim J.W., Chaudhari N., Roper S.D. Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds. *J. Neurosci.* 2007; 27: 10840–10848.
32. Finger TE, Danilova V, Barrows J, Bartel DL, Vigers AJ, Stone L, et al. ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves. *Science.* 2005; 310:1495–1499.
33. Huang YJ, Maruyama Y, Dvoryanchikov G, Pereira E, Chaudhari N, Roper SD. The role of pannexin 1 hemichannels in ATP release and cell-cell communication in mouse taste buds. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2007; 104:6436–6441. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
34. Dando R, Roper SD. Cell-to-cell communication in intact taste buds through ATP signalling from pannexin 1 gap junction hemichannels. *J Physiol.* 2009; 587: 5899–906.
35. Yang R, Montoya A, Bond A, Walton J, Kinnamon JC. Immunocytochemical Analysis of P2X2 in Rat Circumvallate Taste Buds. *BMC Neurosci.* 2012; 13:51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
36. Dando R, Roper SD. Acetylcholine is released from taste cells, enhancing taste signalling. *J Physiol.* 2012; 590:3009–3017.
37. Dotson CD, Geraedts MCP and Munger SD. Peptide regulators of peripheral taste function. *Semin Cell Dev Biol.* 2013 Mar; 24(3): 232–239.

38. Taruno A, Vingtdeux V, Ohmoto M, Ma Z, Dvoryanchikov G, et al. CALHM1 ion channel mediates purinergic neurotransmission of sweet, bitter and umami tastes. *Nature*. 2013; 495:223–226.
39. Kinnamon SC. Neurosensory transmission without a synapse: new perspectives on taste signaling. *BMC Biol*. 2013; 11:42. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
40. Vandenbeuch A., Larson E. D., Anderson C. B., Smith S. A., Ford A. P., Finger T. E. and Kinnamon S. C. Postsynaptic P2X3-containing receptors in gustatory nerve fibres mediate responses to all taste qualities in mice. *J. Physiol*. 2015; 593, 1113-1125. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
41. Tomchik SM, Berg S, Kim JW, Chaudhari N, Roper SD. Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds. *J. Neurosci*. 2007; 27:10840–10848. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
42. Yoshida R, et al. Discrimination of taste qualities among mouse fungiform taste bud cells. *J. Physiol*. 2009; 587:4425–4439. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
43. Kusuvara Y, et al. Taste responses in mice lacking taste receptor subunit T1R1. *J. Physiol*. 2013; 591:1967–1985. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
44. Dando R, Dvoryanchikov G, Pereira E, Chaudhari N, Roper SD. Adenosine enhances sweet taste through A2B receptors in the taste bud. *J. Neurosci*. 2012; 32:322–330. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
45. Dvoryanchikov G, Huang YA, Barro-Soria R, Chaudhari N, Roper SD. GABA, its receptors, and GABAergic inhibition in mouse taste buds. *J. Neurosci*. 2011; 31:5782–5791. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
46. Lopez Jimenez ND, et al. Two members of the TRPP family of ion channels, *Pkd1l3* and *Pkd2l1*, are co-expressed in

- a subset of taste receptor cells. *J. Neurochem.* 2006; 98:68–77.
47. Huang AL, et al. The cells and logic for mammalian sour taste detection. *Nature.* 2006; 442:934–938.
 48. Horio N, et al. Sour taste responses in mice lacking PKD channels. *PLoS ONE.* 2011; 6:e20007. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 49. Finger TE. Cell types and lineages in taste buds. *Chem Senses.* 2005; 30 (Suppl 1): i54–i55.
 50. Miura H., Scott J. K., Harada S. and Barlow L. A. (). Sonic hedgehog-expressing basal cells are general post-mitotic precursors of functional taste receptor cells. *Dev. Dyn.* 2014; 243, 1286-1297. 10.1002/dvdy.24121 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 51. Bachmanov A A, Bosak NP, Lin C, Matsumoto I, Ohmoto M, Reed D R, and . Nelson TM. Genetics of Taste Receptors. *Curr Pharm Des.* 2014; 20(16): 2669–2683.
 52. Isabella E Hartley, Djin Gie Liem, and Russell Keast. Umami as an 'Alimentary' Taste. A New Perspective on Taste Classification. *Nutrients.* 2019 Jan; 11(1): 182. Published online 2019 Jan 16. doi: 10.3390/nu11010182. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 53. Hillary B. Loper H B, La Sala M, Dotson C, and Steinle N. Taste perception, associated hormonal modulation, and nutrient intake. *Nutr Rev.* 2015 Feb; 73(2): 83–91. doi: 10.1093/nutrit/nuu009 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
 54. Bachmanov A A. Umami: Fifth taste? Flavor enhancer? *Perfumer and Flavorist.* 2010; 35:52–57.
 55. Albarracín S L, Baldeón ME, Sangronis E, Cucufate Petruschina A, Reyes F G R. L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. *Archivos*

- Latinoamericanos De Nutrición. Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. 2016; 66 (2): 101-112
56. Albarracín S L, Baldeón ME, Sangronis E, Cucufate Petruschina A, Reyes F G R. L-Glutamato: un aminoácido clave para las funciones sensoriales y metabólicas. Archivos Latinoamericanos De Nutrición. Órgano Oficial de la Sociedad Latinoamericana de Nutrición. 2016; 66 (2): 101-112
 57. Yoshida R, Takai S, Sanematsu K, Margolskee R F, Shigemura N, and Ninomiya Y. Bitter Taste Responses of Gustducin-positive Taste Cells in Mouse Fungiform and Circumvallate Papillae. Neuroscience. 2018 Jan 15; 369: 29–39.
 58. Matsumoto I, Ohmoto M, and Abe K. Functional diversification of taste cells in vertebrates. Semin Cell Dev Biol. 2013 Mar; 24(3): 210–214. doi: 10.1016/j.semcdb.2012.10.004 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 59. Ajay P. Nayak, Sushrut D. Shah, James V. Michael, and Deepak A. Deshpande. Bitter Taste Receptors for Asthma Therapeutics. Front Physiol. 2019; 10: 884. Published online 2019 Jul 16. doi: 10.3389/fphys.2019.00884. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 60. Lyall V, et al. Decrease in rat taste receptor cell intracellular pH is the proximate stimulus in sour taste transduction. Am. J. Physiol. Cell Physiol. 2001; 281:C1005–C1013. [[PubMed](#)]
 61. Richter TA, Caicedo A, Roper SD. Sour taste stimuli evoke Ca^{2+} and pH responses in mouse taste cells. J. Physiol. 2003; 547:475–483. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
 62. Beauchamp GK, Stein LJ. Salt Taste. In: Firestein S, Beauchamp GK, editors. Olfaction and Taste. Elsevier/Academic Press; San Diego: 2008. pp. 401–408.

63. DeSimone J.A., Lyall V. Taste Receptors in the Gastrointestinal Tract III. Salty and sour taste: Sensing of sodium and protons by the tongue. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006; 291:G1005–G1010. doi: 10.1152/ajpgi.00235.2006. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]
64. Niki M., Yoshida R., Takai S., Ninomiya Y. Gustatory signaling in the periphery: Detection, transmission and modulation of taste information. *Biol. Pharm. Bull.* 2010; 33:1772–1777. doi: 10.1248/bpb.33.1772. [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
65. Di Pizio A, Behrens M, and Krautwurst D. Beyond the Flavour: The Potential Druggability of Chemosensory G Protein-Coupled Receptors. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar; 20(6): 1402. doi: 10.3390/ijms20061402. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)].
66. Vandenbeuch A and Kinnamon S C. Glutamate: Tastant and Neuromodulator in Taste Buds. *Adv Nutr.* 2016 Jul; 7(4): 823S–827S. doi: 10.3945/an.115.011304.
67. Zhongming Ma, Akiyuki Taruno, Makoto Ohmoto, Masafumi Jyotaki, et al. CALHM3 is Essential for Rapid Ion Channel-Mediated Purinergic Neurotransmission of GPCR-Mediated Tastes. *Neuron.* 2018 May 2; 98(3): 547–561.e10. doi: 10.1016/j.neuron.2018.03.043. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
68. Ishimaru Y, et al. Transient receptor potential family members PKD1L3 and PKD2L1 form a candidate sour taste receptor. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2006; 103:12569–12574. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)].
69. Richter TA, Dvoryanchikov GA, Roper SD, Chaudhari N. Acid-sensing ion channel-2 is not necessary for sour taste in mice. *J. Neurosci.* 2004; 24:4088–4091.

70. Stevens, D. R.; Seifert, R.; Bufe, B.; Müller, F.; Kremmer, E.; Gauss, R.; Meyerhof, W.; Kaupp, U. B. & Lindemann, B. Hyperpolarization-activated channels HCN1 and HCN4 mediate responses to sour stimuli. *Nature*. 2001; 413: 631- 5.
71. Ishimaru, Y. & Matsunami, H. Transient Receptor Potential (TRP) Channels and Taste Sensation. *J. Dent. Res.* 2009; 88(3):212-8.
72. Richter, T. A.; Dvoryanchikov, G. A.; Chaudhari, N. & Roper, S. D. Acid-sensitive two-pore domain potassium (K2P) channels in mouse taste buds. *J. Neurophysiol.* 2004; 92:1928-36.
73. Oka Y., Butnaru M., Von Buchholtz L., Ryba N. J., Zuker C. S. High salt recruits aversive taste pathways. *Nature*. 2013; 494 472–475.
74. Chandrashekar J., Kuhn C., Oka Y., Yarmolinsky D. A., Hummler E., Ryba N. J., et al. The cells and peripheral representation of sodium taste in mice. *Nature*. 2010 464 297–301.
75. Vandenbeuch A., Clapp T. R., Kinnamon S. C. Amiloride-sensitive channels in type I fungiform taste cells in mouse. *BMC Neurosci.* 2008; 9:1 10.1186/1471-2202-9-1 [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Cross Ref](#)]