

УДК 612.87+612.82

СЛАДКИЙ ВКУС: ОТ РЕЦЕПЦИИ К ВОСПРИЯТИЮ

© 2023 г. В. О. Муровец^{а, *}, Е. А. Лукина^{а, **}, В. А. Золотарев^{а, ***}^аИнститут физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*e-mail: murovetsvo@infran.ru

**e-mail: lukinaea@infran.ru

***e-mail: zolotarevva@infran.ru

Поступила в редакцию 20.04.2023 г.

После доработки 25.04.2023 г.

Принята к публикации 30.04.2023 г.

Сладкое — наиболее сильная вкусовая модальность, формирующая пищевое поведение и влияющая на гомеостаз. В обзоре суммированы сведения о рецепции и кодировании вкусовых сигналов на уровне вкусовых почек и центров головного мозга при потреблении сладких веществ. Основное внимание уделено молекулярно-клеточным механизмам идентификации сладкого вкуса и детекции калорийного состава пищи, включая роль мембранных белковых рецепторов T1R2/T1R3 и связанного с ними внутриклеточного ферментативного каскада, а также метаболического механизма оценки концентрации поступающей в цитоплазму глюкозы. Описаны генетические аспекты чувствительности к сладкому и влияние полиморфизма генов рецептора сладкого вкуса на чувствительность к сахарам и низкокалорийным сахарозаменителям. В обзоре приведены результаты современных исследований эндокринной, паракринной и аутокринной модуляции рецепции и восприятия сладкого вкуса в зависимости от метаболического статуса организма. Сделано предположение о перспективном направлении исследований по проблеме.

Ключевые слова: вкусовые рецепторы сладкого, белки T1R2 и T1R3, головной мозг, нейропептиды, гомеостаз

DOI: 10.31857/S0301179823040057, EDN: WKBUQT

Сокращения:

АМИ	миндалевидное тело corpus amygdala	GalR2	рецептор к галанину
БШ	вентральное ядро бледного шара	GG	коленчатый ганглий
ВЯП	вентральное ядро покрышки	GLP-1	глюкагоноподобный пептид 1
ГВ	глюкозозовбудимые нейроны	GLP-1R	рецепторы к GLP-1
ГТ	глюкозотормозные нейроны	GLU	глутаминовая кислота
ДА	дофаминовая система	GLUT2,	изоформа 2, 4 и т.д. белка-транспортера
ИК	инсулярная кора	GLUT4 и т.д.	глюкозы
ЛГ	латеральный гипоталамус	GN	узловатый ганглий
ПБЯ	парабрахияльное ядро моста	GP	каменистый ганглий
ПМТЯ	вентральное постеромедиальное таламическое ядро	Gα	гаструцин
ПФК	префронтальная кора	K _{ATP}	АТФ-чувствительный калиевый канал
ПЯ	прилежащее ядро	L-Asp	аспарагиновая кислота
ЯОТ	ядро одиночного тракта	L-Glu	глутаминовая кислота
ССК	холецистокинин	mGLUR	метаболический рецептор глутамата
Cdh4, Cdh13	кадгерин 4 и 13	NPY	нейропептид Y
DA	допамин	OP	опиоиды
DPP-IV	дипептидаза IV	PC1/3	протеин конвертаза
GABA	γ-аминомасляная кислота	Perk	ген проэнкефалина
		PLCβ	фосфолипаза Cβ
		POMC	проопиомеланокортин

SGLT1	натрий-глюкозный котранспортер 1
SNP	единичная нуклеотидная замена
spn1	спондин-1
T1R1, T1R2, T1R3	вкусовой рецептор первого типа подтипа 1–3
T2R	вкусовой рецептор второго типа
<i>Tas1r1</i> , <i>Tas1r2</i> , <i>Tas1r3</i>	ген вкусового рецептора первого типа подтипа 1–3
<i>Tas2r</i>	ген вкусового рецептора второго типа
VIP	вазоактивный кишечный полипептид
VPAC1 и VPAC2	рецепторы к VIP
Y1, 2, 4, 5	рецепторы NPY

ВВЕДЕНИЕ

Углеводы — основной легко метаболизируемый источник энергии, а также источник глюкозы, метаболита, необходимого для работы мозга, в связи с чем, очевидно, сладкий вкус приобрел наибольшую гедонистическую привлекательность [41, 171]. Эмоции, сопровождающие потребление сладкого, отражают сложные процессы, опосредованные вкусовыми рецепторами на периферии и многочисленными структурами мозга, которые у позвоночных очень хорошо прослеживаются филогенетически [19].

В настоящее время выявлены значительные вариации в восприятии и предпочтении сладкого вкуса как внутри, так и между видами. Хотя обучение и гомеостатические механизмы [133, 184, 199] вносят свой вклад в реакции на сладкое, большая их часть имеет наследственную природу. Недавние исследования показали, что полиморфизм генов *Tas1r*, кодирующих субъединицы димерных рецепторов сладкого вкуса, лежит в основе многих внутривидовых и межвидовых различий в восприятии сладкого [2, 4, 5, 203]. В работах с использованием инбредных линий мышей установлено, что некоторая часть вариаций в предпочтениях сахаров и некалорийных подсластителей зависит также от генов, которые непосредственно не вовлечены в периферическую обработку вкусового сигнала, но, вероятно, влияют на центральные механизмы анализа, вознаграждения и/или мотивации [4].

Центральная нервная система играет фундаментальную роль в сенсорном восприятии, тем не менее все больше данных указывает, что вкусовая информация подвергается значительной трансформации на периферии — во вкусовой почке. Чувствительные вкусовые клетки млекопитающих экспрессируют ряд пептидных рецепторов и часто их лиганды. Пептиды, которые вырабатываются во вкусовой почке или в отдаленных тканях, влияют на периферическую вкусовую чув-

ствительность через аутокринную, паракринную и даже эндокринную сигнализацию, модулируя вкусовые функции в зависимости от состояния животного [46, 68, 168, 178, 195].

Таким образом, вкусовое восприятие сладкого не является точным отображением качественных и количественных характеристик стимула, поступившего из окружающей среды, но формируется в результате нескольких уровней обработки информации, начиная со вкусовой клетки и далее в отделах периферической и центральной нервной системы и может иметь значение в контексте другой сенсорной информации, а также опыта, мотивации и физиологического состояния животного [42].

На протяжении последних десятилетий особое значение придается патофизиологическому аспекту изучения молекулярно-клеточных и нейрофизиологических механизмов ощущения и восприятия сладкого вкуса. Повсеместная доступность рафинированных сахаров привела к тому, что у современного человека вкусовая сенсорная система, обеспечивающая идентификацию и восприятие сладкого, используется в основном как система вознаграждения, т.е. стимулирует потребление сахаров и некалорийных сахарозаменителей. При неограниченном доступе к простым сахарам врожденное предпочтение сладкого вкуса становится важным фактором переизбытка, ожирения и известных сопутствующих заболеваний [22].

В предлагаемом обзоре суммированы сведения о рецепции и кодировании вкусовых сигналов, сопровождающих потребление сладких веществ, на уровне вкусовых почек, проводящих путей и центров головного мозга. Основное внимание уделено молекулярно-клеточным механизмам идентификации сладкого и детекции калорийного состава пищи, включая роль мембранных белковых рецепторов сладкого вкуса T1R2/T1R3, а также метаболического механизма оценки концентрации поступающей в цитоплазму глюкозы. Выделены генетические аспекты чувствительности к сладкому и влияние полиморфизма генов рецептора сладкого вкуса на чувствительность к сахарам и низкокалорийным сахарозаменителям. В обзоре раскрыты известные на сегодняшний день пути эндокринной, паракринной и аутокринной модуляции рецепции и восприятия сладкого вкуса. Сделано предположение о дальнейшем направлении исследований по проблеме.

МОЛЕКУЛЯРНО-КЛЕТОЧНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАСПОЗНАВАНИЯ СЛАДКОГО ВКУСА

Позвоночные животные в целом способны различать пять основных модальностей вкуса, а

именно сладкий, соленый, умами (вкус аминокислот), горький и кислый [5, 29, 68, 186]. Также обсуждается наличие специализированных рецепторов для кальция, жиров и крахмала [102, 182, 192].

Существование молекулярных рецепторов, непосредственно реагирующих на присутствие веществ сладкого вкуса, предполагалось довольно давно. Сама реакция на мало- или некалорийные сахарозаменители предполагает наличие рецепции, независимой от метаболизма. В 1960-е годы были выделены белковые комплексы с сахарами, однако окончательно рецепторы были клонированы лишь в 21 веке [5, 7, 113, 131]. Установлено, что у всех позвоночных главную роль во вкусовой чувствительности к сахарам и определенной мере к аминокислотам играет семейство мембранных рецепторов, связанных с G-белками, T1R, которое кодируется генами *Tas* (от taste — вкус). На данный момент выявлено не менее пяти рецепторных белков данного семейства, из которых у высших позвоночных встречаются три, TR1–3 (гены *Tas1r1–3*). Другое родственное семейство мембранных вкусовых рецепторов, T2R (гены *Tas2r*), отвечающее за восприятие горького вкуса, гораздо разнообразнее и содержит десятки белков [5, 186].

Обработка и кодирование первичной сенсорной информации начинается со вкусовых рецепторных клеток четырех типов, объединенных в эпителии языка и глотки во вкусовые почки, расположенные поодиночке или, что чаще, во вкусовых сосочках нескольких типов (грибовидные, желобовидные, листовидные). Глиаподобные клетки I-го типа распознают соленый вкус. Клетки II-го типа экспрессируют рецепторы, связанные с G-белками, реагирующие на молекулы сладких, умами и горьких веществ. В тип III включают клетки, отвечающие на кислые стимулы. К IV типу относятся стволовые клетки — предшественники других типов вкусовых клеток [96].

Чувствительность вкусовых клеток II типа к сладким веществам обеспечивается мембранными белками T1R2 и T1R3. Они имеют типичное строение для рецепторов, связанных с G-белками: 7-витковый трансмембранный домен молекулы объединяет большой экстраклеточный домен (N-конец) с характерной конфигурацией, названной Venus flytrap, который в основном ответствен за рецепторную функцию, и внутриклеточный C-конец, который обеспечивает взаимодействие с G-белками [5, 7, 29, 68, 124, 186]. Восприятие сладкого вкуса осуществляется главным образом гетеродимером из субъединиц T1R2 и T1R3 [29]. Более 50 субстанций различной химической структуры вызывают у людей ощущение сладкого вкуса, этот набор включает моно- и дисахариды природного происхождения, спирты, широкий

набор искусственных малокалорийных сахарозаменителей, некоторые алкалоиды, а также дивалентные соли металлов, такие как FeSO_4 и ZnSO_4 [43, 68, 148, 186].

Глюкоза, сахароза, синтетический подсластитель сукралоза, аминокислоты взаимодействуют с экстраклеточными доменами рецептора, при этом T1R3 имеет большую аффинность к сахарозе, а T1R2 — к глюкозе. Цикламат и сладкий пептид монеллин взаимодействуют с трансмембранным доменом T1R3 [132]. Однако не все стимуляторы сладкого вкуса связываются с рецепторным участком Venus flytrap. Белок тауматин связывается с обогащенным цистеином коротким участком, соединяющим трансмембранный и N-концевой домены hT1R3 [43]. Наконец, белок браззеин взаимодействует сразу с многими сайтами обеих субъединиц hT1R2/hT1R3 [34, 132]. Особая популяция вкусовых клеток II типа (около 6%), локализованная в грибовидных сосочках, экспрессирует только T1R3 белок, в связи с чем в мембране этих клеток формируется низкоаффинный гомодимер T1R3/T1R3, реагирующий по всей видимости на высокие концентрации моно- и дисахаридов [16, 131]. Предполагается, что сенсорные функции могут выполнять и гомодимерные рецепторы T1R2/T1R2 [35, 203]. Известны межвидовые различия в чувствительности к сладким веществам, в частности мыши не реагируют на сахарозаменитель цикламат и некоторые аминокислоты [179].

Белок T1R3 также входит в состав рецептора (T1R1/T1R3), реагирующего на аминокислоты и такие усилители вкуса, как инозин и гуанозин монофосфат [5, 29]. Человеческая форма hT1R1/hT1R3 распознает глутаминовую L-Glu и аспарагиновую L-Asp кислоты, а мышиная mT1R1/mT1R3 — другие L-аминокислоты: аланин, серин, глутамин, треонин, глицин, метионин, аргинин, аспарагин [179].

Во вкусовых клетках II типа рецептор T1R2/T1R3 связан с гетеродимером G-белков, состоящим из $G\alpha$ субъединицы густуцина $G\alpha_{\text{gust}}$ ($G\alpha t3$), которая относится к подсемейству $G\alpha i/o$ (ген GNAT3) специфическому для вкусовой системы, β -субъединицы $G\beta 1$ или $G\beta 3$ (GNB1/3) и γ -субъединицы $G\gamma 13$ (GNG13) [120, 153, 186]. Внутриклеточный сигнальный каскад реагирует при взаимодействии рецептора с лигандом, что приводит к диссоциации $G\beta\gamma$ -димера и активации α -гастуцина, который стимулирует фосфолипазу C- $\beta 2$, расщепляющую мембранный фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат на две молекулы, инозитол 1,4,5-трифосфат и диацилглицерол. Инозитол 1,4,5-трифосфат активирует рианодиновые рецепторы, что ведет к высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточных депо. Повышение $[\text{Ca}^{2+}]_i$ стимулирует на базолатеральной мембране

клеток неселективные катионные каналы транзитного рецепторного потенциала TRPM5 и по новым данным TRPM4 [13], что позволяет Na^+ поступать в клетку и приводит к генерации потенциала действия и выходу медиатора (АТФ) из специализированных каналов, сформированных из двух молекул белка *rapnexin 1* [52, 29, 84, 120, 151, 152, 186]. АТФ взаимодействует с пуриновыми рецепторами P2X2/P2X3 на афферентных нервных окончаниях, передающих в ЦНС сигнал о контакте с тастантом [53]. Помимо α -гастдуцина, T1R могут быть связаны с другими α -субъединицами, представителями *Gai/o*, в частности α -трансдуцином, *Gai2*, *Gai3*, так и других подсемейств — *Gaq*, *Gα12/13* или *Gαs* [120, 153, 186, 200]. В частности, белок *Gα14* из подсемейства *Gaq* экспрессирован в корневых отделах языка вместо гастдуцина [186]. За счет этого может образовываться связь с другими внутриклеточными сигнальными каскадами, как это бывает при передаче сигнала от разных сахарозаменителей. Так, T1R рецепторы способны активировать и аденилатциклазу, что приводит к росту концентрации цАМФ [120, 186].

Вкусовые клетки II типа также выделяют ацетилхолин [36, 134]. В то время как АТФ выполняет основную медиаторную функцию, передавая сигнал от вкусовых клеток к афферентным нервам, другие медиаторы скорее всего модулируют активность вкусовых клеток через аутокринные и паракринные пути [30]. Ряд недавних работ показывает, что экспрессия вкусовых рецепторов связана с уровнем нутриентов в крови, это показано как для глюкозы, так и для аминокислот, солей и других классов вкусовых веществ [31, 161].

Действие ряда растительных алкалоидов направлено на систему T1R. Например, в южноамериканских растениях рода *Stevia*, в особенности *S. rebaudiana*, содержатся сладкие гликозиды — стевииозиды, широко используемые сейчас как природный сахарозаменители [111]. Обратное действие показано у протеина гурмарина, выделенного из произрастающего в Индии растения *Gymnema sylvestre*, который является ингибитором рецепторов сладкого вкуса у грызунов [172]. Для человека найден и уже активно применяется в пищевой индустрии ингибитор сладкого вкуса лактизол (2,4-метоксифенол-пропионовая кислота), встречающийся в обжаренных кофейных зернах [70, 85].

ВОСПРИЯТИЕ СЛАДКОГО ВКУСА — ПОЛИМОРФНЫЙ ПРИЗНАК

В ранних психофизических экспериментах было показано, что по отношению к сладкому люди разделяются на так называемых “любителей” (“sweet-likers”), у которых предпочтение (гедоническая реакция) растет с концентрацией тастанта, и “нелюбителей” (“sweet-dislikers”), у которых с

ростом концентрации возникает неприятие [116]. Отмечались и более комплексные реакции, когда рост предпочтения с концентрацией замедляется и после достижения максимума спадает почти до нейтрального уровня [117]. Недавнее тестирование широкого набора концентраций сахарозы (1–35%) показало, что именно этот тип реакции характерен для большей части (50%) испытуемых [80, 81].

Инбредные линии лабораторных мышей также различаются по порогам чувствительности и уровню потребления сладкого, что достаточно давно позволило охарактеризовать их как имеющих так называемые чувствительные и нечувствительные (“taster” и “nontaster”) аллели гена предполагаемого рецептора [4, 8, 9]. В конце 1970-х гг. было показано, что у мышей предпочтение растворов сахараина определяется аллельными вариантами одного аутосомного локуса, названного по лиганду *Sac* (saccharine). Его доминантная аллель *Sac^b*, первоначально обнаруженная у мышей линии C57BL/6, определяет повышенное предпочтение сахараина и, как затем было показано, других сладких веществ, а также аминокислот, а рецессивная аллель *Sac^d*, имеющаяся у линий DBA/2, 129P3/J и др., ассоциируется с их меньшим потреблением [9]. Накопленные за годы исследований данные позволили нескольким исследовательским коллективам к началу XXI века независимо показать, что локус *Sac* идентичен гену *Tas1r3*, расположенному в дистальной части короткого плеча 4-ой хромосомы мыши и кодирующему рецепторный белок T1R3 [7, 113, 131]. У человека ортолог этого гена *TAS1R3* находится в коротком плече хромосомы 1 [4].

Случаи выпадения генов *Tas1r* или нарушения транскрипции (псевдогенезация) выявлены в разных таксонах: панды, куриные, китообразные, ластоногие и кошачьи, что подтверждает связь видовых особенностей предпочтений сладкого и вкуса аминокислот с потерей этих генов [2, 4]. Так, широко известное исчезновение чувствительности к сладкому у кошачьих является результатом псевдогенезации *Tas1r2* [4]. Специфическую диету большой панды *Ailuropoda melanoleuca*, состоящую на 99% из побегов бамбука, связывают с выпадением чувствительности к аминокислотам, вызванным псевдогенезацией гена *Tas1r1* [4, 5]. Пищевые предпочтения таких облигатных хищников, как морские львы, тюлени, усатые и зубатые киты [86], а также пингвины [201] сочетаются с инактивацией всех трех генов *Tas1r1–3*. Наконец, у некоторых лягушек гены рецепторов семейства T1R вообще не обнаружены [4, 5]. Хорошей иллюстрацией биологической значимости системы T1 рецепторов является то, что на фоне утраты T1R2 рецепторного белка у большинства современных птиц, питающиеся

нектаром колибри *Archilochus colibris* восполнили его функцию за счет мутации гена *Tas1r1* рецептора T1R1, который перестал реагировать на аминокислоты и приобрел аффинность к сахарам [12].

Показано, что у мышей удаление генов *Tas1r2* и *Tas1r3* угнетает нейрональные реакции на сладкие вещества в тесте краткого доступа и полностью подавляет поведенческое предпочтение натуральных сахаров и низкокалорийных искусственных сахарозаменителей. При длительной экспозиции к сладким веществам нокаут генов исключает потребление некалорийных сахарозаменителей и снижает потребление низких, но не высоких концентраций натуральных сахаров, повышая гедонический порог реакции [35, 63, 127, 203]. Отличие эффектов сахарозаменителей от сахаров обусловлены тем, что помимо T1R-опосредованных, существуют и альтернативные пути чувствительности [135, 186]. Кроме того, постабсорбционные эффекты пищи не менее важны, чем ее первоначальное вкусовое восприятие, и способны обуславливать потребление изначально не предпочитаемых калорийных продуктов без выраженного сладкого или иного привлекательного вкуса [157, 158]. В то же время удаление *Tas1r1* изменяет пищевое предпочтение аминокислот, но не исключает его полностью, так как имеются другие пути сигнализации, предположительно связанные с метаболитами рецепторами глутамата (mGLUR) [5, 29, 123].

Варьирование аминокислотной последовательности субъединиц рецепторного гетеродимера T1R2/T1R3 оказывает существенное влияние на качественное и количественное восприятие сладких веществ. Хотя структура T1-рецепторов филогенетически относительно постоянна у разных видов, в частности 70% гомология обнаруживается у грызунов и людей [131], имеющиеся различия оказываются достаточными, чтобы менять восприятие сладкого вкуса. Так, грызуны практически нечувствительны ко многим искусственным подсластителям, воспринимаемым людьми как сладкие, таким как аспартам, неотам, цикламат, неогесперидин дигидрохалкон, а также сладким белкам браззеину, монеллину и тауматину. Точно так же грызуны не так активно предпочитают сукралозу как люди [115]. Вероятно, эти изменения в структуре вкусовых генов закреплялись эволюционно как адаптация к рациону питания [2].

Эволюционно закрепленные аллельные варианты *Tas1r2* и *Tas1r3* предопределяют внутривидовые количественные различия в чувствительности и предпочтении сладкого. Анализ предпочтения сахара у 30 линий лабораторных мышей показал, что полиморфизм *Tas1r3* связан с тремя несинонимичными единичными нуклеотидными заменами (SNP), среди которых T179C, приводящая к замещению изолейцина на треонин в поло-

жении 60 в экстраклеточном N домене белка T1R3, оказывала наибольшее влияние на поведенческое предпочтение сладкого за счет формирования рецессивной (малочувствительной) аллели, и по всей видимости является причиной выявленного ранее *Sac*-полиморфизма [146]. Фенотипические проявления полиморфизма *Tas1r3* изучены *in vitro* и *in vivo*. Замена T179C, как показано *in vitro*, ограничивает конформационные изменения и снижает аффинность рецептора T1R3 при связывании с сахарозой, глюкозой и сукралозой, что существенно (до 10 кратного уровня для сахарозы) увеличивает эффективную дозу тастанта [132]. В исследованиях *in vivo* конгенные линии мышей 129P3/J.C57BL/6-*Tas1r3* [83] либо гибриды 129S2B6F1 [128], несущие доминантный ген B6-*Tas1r3*, демонстрировали большее предпочтение сахаров и искусственных сахарозаменителей по сравнению с носителями только рецессивной аллели.

В *TAS1R* генах человека также выявлены синонимичные и несинонимичные SNP, равно как и гаплотипы характерные для отдельных популяций, при этом ген *TAS1R3* оказался более эволюционно консервативным, а максимальная изменчивость выявляется у *TAS1R2*. Отмечается, что большее число SNP в *TAS1R3* свойственно африканской популяции [95]. Два выявленных SNP полиморфизма в промоторе рецептора *TAS1R3* [59] влияют на оценку сладости сахарозы и встречаются в разных регионах земли с разной частотой, объясняя 16% вариации восприятия сахарозы в популяции. При этом проявление так называемых C-замен, определяющих усиленную реакцию, встречается во всех регионах за исключением Африки, а частота T-аллели с низкой оценкой наименьшая в Европейской популяции. Выявленные полиморфизмы *TAS1R2* влияют на потребление углеводов и пороги различия сахарозы в зависимости от индекса массы тела [39, 47], а также на концентрацию триглицеридов в крови [144]. Кроме того, показана связь между полиморфизмом *TAS1R2* и *GLUT2* с частотой кариеса зубов [149].

Таким образом, полученный к настоящему времени значительный объем экспериментальных данных позволяет с уверенностью судить, что вкусовые предпочтения позвоночных животных в большой степени зависят от наличия у них генов *Tas*, кодирующих разнообразные рецепторы вкуса, а чувствительность рецепторов прямо связана с полиморфизмом этих генов.

СЛАДКИЙ КОМПОНЕНТ ВКУСА ЭТАНОЛА

Низкие концентрации этанола можно рассматривать как естественный химический стимул, который появляется в процессе брожения и может быть индикатором созревания плодов [44].

Этанол является комплексным химическим раздражителем, действующим на вкусовые, обонятельные и соматосенсорные (ощущение нагрева и жжения) рецепторы [6]. При первых контактах с алкоголем влияние врожденных хеморецепторных реакций должно быть максимальным и в ряде случаев, например при слабом воздействии социальных факторов, таких как подражание, должно иметь определяющее влияние на дальнейшее потребление и реакцию отвергания. Связь вкусового восприятия и предпочтения сладкого и развития алкоголизма была обоснована в ранних работах, в которых показано, что алкогольная зависимость коррелирует с гедоническими реакциями на сладкие, но не горькие, растворы [87–89]. У инбредных линий мышей также была выявлена наследственная связь между склонностью к потреблению сладкого и повышенным потреблением растворов алкоголя [6, 8, 20]. Достаточно давно было установлено, что некоторые виды млекопитающих, включая людей, способны выделить сладкий и горький компоненты во вкусе этанола [140]. Мыши линии C57BL/6J [21] и крысы переносили выработанное условно-вкусовое избегание этанола на сахарозу и смеси сладких и горьких растворов, т.е. сладкий компонент вкуса этанола имеет для них сигнальное значение [93, 94, 105]. Показано, что аппликация раствора этанола на язык у мышей вызывает усиление импульсной активности прежде всего в чувствительных к сладкому волокнах вкусовых нервов [73, 154] и нейронах ядра одиночного тракта, которая может быть блокирована гурмарином, специфическим ингибитором сладкого вкуса у грызунов [40, 109]. Кроме того, выявлено определенное наложение друг на друга центральных механизмов гедонических ответов на этанол и подсластители, включая опиатные, серотонинергические и дофаминергические пути [27, 56, 62, 66, 78, 143]. Сравнительный анализ предпочтения этанола у двух десятков инбредных линий мышей и их гибридов F1 и F2 показал, что мыши линии C57BL/6, для которой характерна высокая чувствительность к сладкому (носители тастер-аллели *Sac^b*) демонстрируют максимальное предпочтение этанола, а линий DBA и 129 с более слабым предпочтением подсластителей (нонтастер-аллель *Sac^d*) – минимальное [6, 8, 17, 129]. Генетический анализ гибридов от скрещивания мышей C57BL/6/ByJ с линией 129P3/J показал, что различия в потреблении сладкого и этанола обусловлены сравнительно небольшой и частично перекрывающейся группой генов [8]. Один из таких генетических локусов, *Ar3q*, был картирован в 4-ой хромосоме и перекрывался с геном *Tas1r3*, на основе чего был сделан вывод об их идентичности. Позднее поведенческое тестирование показало, что аллельные варианты гена *Tas1r3* у конгенных и нокаутных мышей оказывают плейотропное действие на

восприятие и потребление подсластителей и этанола [4].

В то же время необходимо учитывать влияние ольфакторной составляющей действия этанола. Запах алкоголя и его раздражающее влияние для большинства животных являются безусловно отвергаемыми стимулами [93, 94]. Опыты с нарушением обоняния показали, что роль запаха в реакции на этанол меняется в зависимости от *Tas1r3*-генотипа. Мыши 129P3/J со слабой чувствительностью к сладкому воспринимают низкие концентрации этанола по запаху и избегают высокие концентрации, ориентируясь на запах, а не вкус. Для высокочувствительной линии C57BL/6ByJ негативный ольфакторный эффект этанола был значительно меньше [1].

ВКУСОВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К СЛАДКОМУ, НЕ СВЯЗАННАЯ С РЕЦЕПТОРАМИ T1R

Ряд процессов, происходящих в рецепторных клетках II типа при контакте с простыми сахарами, непосредственно не связаны с активностью T1R рецепторов. Экспрессирующийся в T1R3-позитивных вкусовых клетках II типа фермент сахараза-изомальтаза расщепляет на поверхности эпителия языка дисахариды, например, сахарозу до глюкозы и фруктозы [176]. Образовавшаяся глюкоза по крайней мере частично переносится в сенсорную клетку глюкозными транспортерами, выявленный набор которых схож с таковым у всасывающей клетки кишечника: высокоаффинный натрий-глюкозным котранспортер 1 (SGLT1), инсулин-независимый и зависимый транспортеры глюкозы 2-го и 4 типа (GLUT2, 4) и ряд других [125, 194]. Последние работы показывают, что SGLT1 во вкусовых клетках может непосредственно участвовать в рецепции глюкозы, что объясняет известный феномен потенциации реакции на сладкое солью [193]. У человека полиморфизм переносчиков GLUT2, GLUT4 коррелирует со вкусовым предпочтением сладкого и порогами чувствительности, а также с потреблением сладких продуктов и кариесом [50].

Увеличение концентрации глюкозы в цитоплазме рецепторной клетки, имеющей особую форму глюкокиназы (гексокиназа IV), стимулирует синтез АТФ, которая связывается с K_{ATP} каналом и вызывает его закрытие, вследствие чего рецепторная клетка деполяризуется. Этот процесс рассматривается как T1R-независимый механизм чувствительности к глюкозе [35, 125, 194]. Независимая от T1R реакция рецепторных клеток на сахара оказалась более выраженной при аппликации моносахаридов, что подтверждает участие в рецепции транспортеров глюкозы и/или K_{ATP} каналов [194]. Все это позволяет объ-

яснить, почему нокаут *Tas1r3* гена у мышей не устраняет полностью нейрональные реакции на сладкое. Так, при аппликации на язык калорийных сахаров в барабанной струне и языкоглоточном нерве, а также в нейронах ядра одиночного тракта, наблюдается рост импульсной активности и смена ее паттерна, что трактуется как наличие остаточной чувствительности к сахарам [35, 110, 186, 203]. Необходимо отметить, что это предполагает влияние уровня глюкозы крови на чувствительность рецепторов. Показано, что сами реакции вкусовых клеток требуют присутствия определенной концентрации глюкозы во внеклеточной среде, при котором K_{ATP} система поддерживает оптимальный уровень деполяризации мембраны. В то же время повышенная концентрация глюкозы при ее длительном действии может вызвать деполяризационный блок и нарушение реакции вкусовой клетки [194].

Таким образом, в рецепторных клетках вкусовых лукович присутствует еще и калорийный сенсор, в работе которого участвуют глюкозные транспортеры [38, 159]. Этот механизм позволяет различать уже на рецепторном уровне калорийный субстрат и искусственные некалорийные подсластители [176]. Известно, что именно T1R — независимые глюкозные транспортеры во вкусовых клетках запускают рефлекс мозговой фазы секреции инсулина. Апплицированные в ротовую полость сахара в течении 5 мин, т.е. задолго до всасывания глюкозы в кишечнике, стимулируют небольшой подъем концентрации инсулина в плазме крови. При этом мозговая фаза инсулиновой секреции сохраняется и у *Tas1r3*-нокаутных мышей [64]. Мыши, лишенные восприятия сладкого вкуса вследствие нокаута TRPM5, также сохраняют предпочтение калорийной сахарозы [37].

ПЕПТИДНЫЕ РЕГУЛЯТОРЫ ВКУСОВЫХ СЕНСОРНЫХ КЛЕТОК

Вкусовая информация подвергается начальной обработке уже во вкусовых почках, в том числе при синаптической передаче. Установлено, что вкусовые клетки млекопитающих экспрессируют целый ряд пептидных гормонов и рецепторов, которые прежде рассматривались как относящиеся исключительно к работе нервной или пищеварительной систем. Роль этих пептидов в аутокринной регуляции и межклеточной коммуникации во вкусовых луковичах обсуждается достаточно подробно [76]. Возможно некоторые пептиды из вкусовых почек поступают в головной мозг или в периферические органы, а рецепторы вкусовых клеток реагируют на циркулирующие гормоны, т.е. вкусовые реакции могут зависеть от метаболического статуса организма или готовить организм к переработке потребленных нутриентов или токсинов [31, 92, 106, 130, 168, 169, 183].

Глюкагоноподобный пептид 1 (GLP-1) обнаружен у мышей, крыс и макак в части вкусовых клеток II и III типа, в которых также присутствует фермент, необходимый для его автономного синтеза, протеин конвертаза PC1/3 [51, 168]. В желобовидных сочках на языке у мышей приблизительно половина GLP-1-содержащих клеток показывает иммунную реактивность к α -гаструину и T1R3. Рецепторы GLP-1R отсутствуют на мембране вкусовых клеток, но находятся на нервных терминалях внутри вкусовой луковицы, что говорит в пользу паракринного действия синтезируемого в рецепторной клетке гормона, хотя можно допустить и попадание пептида в кровоток. При этом, в отличие от крови и ткани кишечника, во вкусовых луковичах GLP-1 инактивируется медленно в связи с незначительным присутствием там дипептидазы DPP-IV [168]. Наличие GLP-1R во вкусовых луковичах заставляет задуматься об их роли в формировании вкусовой реакции. Показано, что у GLP-1-нокаутных мышей ослабевали поведенческие реакции на натуральные и искусственные подсластители, но реакция на вкус умами удивительным образом усиливалась [121, 168].

Глюкагон продуцируется в клетках II типа листовидных, грибовидных и желобовидных вкусовых сосочков, где он сосуществует с рецепторами глюкагона. В этих клетках всегда присутствует протеин конвертаза PC2, превращающая проглюкагон в глюкагон, и ее кофактор 7B2 [46, 168]. Подавляющее большинство клеток (95%), содержащих глюкагон, экспрессируют фосфолипазу C β 2 (PLC β 2), а 93% — белок T1R3 [46]. Таким образом, глюкагон и GLP-1 синтезируются в частично перекрывающихся популяциях вкусовых клеток. Фармакологическое или генетическое подавление синтеза глюкагона, как и GLP-1, приводило к ослаблению вкусовых реакций на сладкие вещества, хотя эффект глюкагона в отличие от GLP-1 определяется его аутокринным действием [168].

Экспрессия еще одного гормона ЖКТ, холецистокинина (ССК), была впервые выявлена во вкусовых клетках листовидных и желобовидных сосочков [75], при этом около 50% клеток были также иммунопозитивны к α -гаструину, но только 15% экспрессировали T1R2 [162]. Эти данные позволяют считать, что ССК также оказывает влияние на периферическое восприятие сладкого и горького вкуса. Колокализация ССК и рецепторов ССК_A указывает на то, что пептид действует в основном аутокринно в пределах вкусовой почки, усиливая через фосфоинозитидный путь возбудимость рецепторов сладкого посредством продления деполяризации [69, 75, 76].

Листовидные и желобовидные сосочки языка крыс [74] и желобовидные сосочки человека [101], содержат большое количество клеток иммунореактивных к вазоактивному кишечному полипептиду (VIP). Причем у крыс около 60% со-

державших VIP клеток синтезируют α -гаструцин, а 19% — экспрессируют T1R2 [162]. Локализация рецепторов VIP (VPAC1 и VPAC2) в группе иммунореактивных к PLC β вкусовых клеток [122] указывает на то, что VIP сигнализация реализуется в пределах вкусовой почки, при этом пока неизвестно, действует ли VIP как аутокринный или паракринный фактор [202]. Физиологическая роль VIP во вкусовых рецепторах не вполне ясна. VIP-нокаутные мыши в тесте краткого доступа показали небольшие отклонения в реакциях на сахарозу, а также горькие и кислые вещества, хотя присутствие VIP рецепторов во вкусовых клетках III типа пока не подтверждено [122].

Нейропептид Y (NPY)-позитивные вкусовые клетки присутствуют в листовидных, грибовидных и желобовидных вкусовых сосочках, а также в эпителии носонебного канала (резцового протока), причем NPY практически полностью локализован с CCK и VIP. Также в мембране вкусовых клеток мыши были найдены Y1, 2, 4, 5 рецепторы NPY [76]. У мышей рецептор Y4 обнаружен еще и в нервных окончаниях внутри вкусовой луковицы [79]. В то же время знания о функциях NPY во вкусовой системе недостаточны. Экзогенный NPY усиливает калиевые токи в изолированных вкусовых клетках, что в основном опосредуется рецепторами Y1 [202]. По аналогии с обонятельной системой делается предположение, что NPY может быть фактором пролиферации во вкусовых луковицах [72].

Во вкусовых луковицах также присутствует несколько компонентов сигнальной системы грелина. Грелин и его предшественник препрогрелин, а также участвующий в процессинге фермент протеин конвертаза PC1/3 коэкспрессируются в примерно 13% всех типов вкусовых клеток (I–IV) в желобовидных сосочках. Делеция грелина приводила к небольшому усилению реакции на кислые и соленые растворы в тесте краткого доступа, но никак не влияла на реакции на сладкие и горькие стимулы [169].

Галанин экспрессируется во многих вкусовых клетках желобовидных сосочков вместе с PLC β , α -гаструцином и адгезионным фактором нервных клеток. Последний известен как маркер III типа клеток. Там же выявлены рецепторы галанина — GalR2. Предполагается, что во вкусовой системе галанин является нейротрофическим фактором [119, 160].

КОДИРОВАНИЕ МОДАЛЬНОСТИ, ИНТЕНСИВНОСТИ И ГЕДОНИЧЕСКОЙ ЦЕННОСТИ СЛАДКОГО ВКУСА

Раздражение вкусовых рецепторов сладкого приводит к генерации нейрональной активности на разных уровнях периферической и центральной нервной системы. Сигнал с периферии, распространяясь в ЦНС, в конечном итоге трансформируется в сенсорные образы, которые несут

информацию о различных характеристиках вкусового агента, таких как вкусовое качество (модальность), привлекательность (гедоническая ценность) и интенсивность (концентрация стимула) [48, 49].

На периферии качество вкуса (сладкий, умами и горький), по крайней мере в низкой концентрации, идентифицируют многочисленные, но не все, узко настроенные рецепторные вкусовые клетки II типа [181], т.е. происходит кодирование по принципу меченой линии [48]. Повышение концентрации тастанта может расширить настройку некоторых специализированных клеток, которые принято классифицировать как непостоянную меченую линию [136]. В грибовидных вкусовых сосочках до 70% чувствительных клеток II типа являются специализированными, в то время как 30% имеют широкую настройку и чаще всего реагируют на два вкусовых качества, сладкий/умами (10%) и соленый/другое (20%). Интересно, что сенсорные клетки II типа, реагирующие одновременно на сладкий и горький сигналы, во вкусовых почках не обнаружены, в то же время нейроны с такими настройками встречаются в коленчатом ганглии (Ganglion geniculi) и в коре больших полушарий [71].

Кодирование сладкой модальности вкусового стимула обеспечивается популяцией чувствительных клеток II типа, содержащих комбинацию T1R2 и T1R3 белков [131]. Ряд вопросов пока остаются без ответа. Так, не ясно, может ли возбуждение небольшой популяции вкусовых клеток II типа, экспрессирующих только T1R3, что предполагает существование во вкусовой системе низкоаффинного рецептора T1R3/T1R3 [16, 131], индуцировать положительную поведенческую реакцию на сладкое. Не выяснено также, реагирует ли эта группа клеток на вкус умами.

Обоснование кодирования по принципу меченой линии наглядно продемонстрировали Zhao и соавт. [203], которым удалось экспрессировать во вкусовых клетках вместе с белком T1R2 опиатный рецептор RASSL, активируемый безвкусным спирадолином. В результате предъявление транзгенным мышам спирадолина вызывало такие же положительные поведенческие реакции, как и на сладкие растворы. В другом не менее изящном эксперименте, экспрессия рецепторов горького (hT2R16) во вкусовых клетках, чувствительных к сладкому (T1R2-позитивных) стимулировала активное потребление животным ранее отвергаемого горького вещества [126].

Сигнал от основных первичных сенсоров сладкого вкуса, клеток II типа, имеющих рецептор T1R2/T1R3, передается первичным афферентным нейронам, которые относят к “лучше воспринимающим сладкое” (“sweet-best”), они же “селективные к сладкому” (“sweet-selective”) [57, 152, 180, 190]. Эти нейроны усиленно реагируют на сладкие воздействия в ряду вкусовых стимулов, либо реагируют исключительно на сладкое.

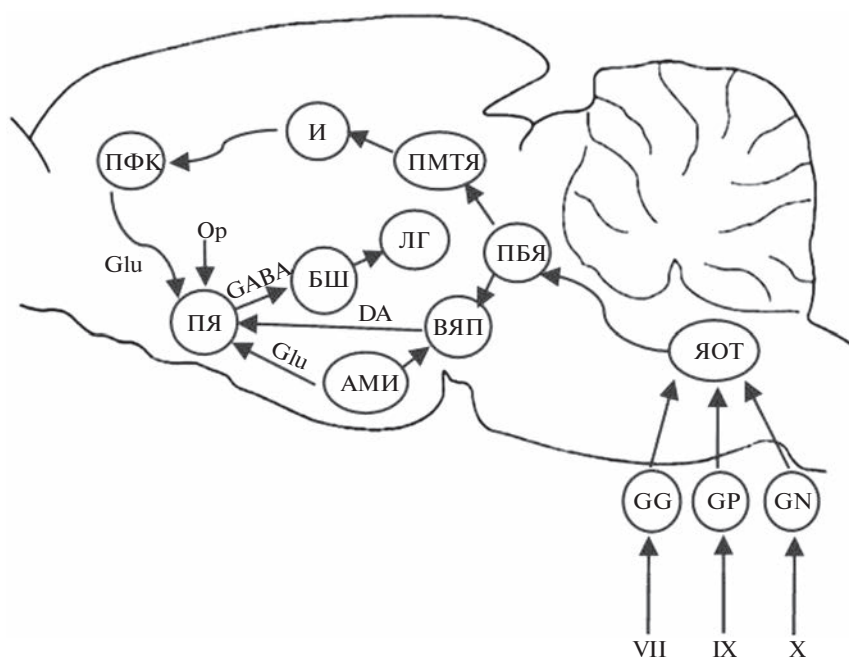


Рис. 1. Взаимодействие нервных центров вкусовой сенсорной системы с системой подкрепления и гомеостатическими центрами.

VII – ветвь лицевого нерва (Chorda tympani), IX – языкоглоточный нерв, X – блуждающий нерв, GG – коленчатый ганглий (Ganglion geniculi), GP – каменистый ганглий (Ganglion petrosum), GN – узловатый ганглий (Ganglion nodosum), ЯОТ – ядро одиночного тракта (n. tractus solitarius); ПБЯ – парабрахияльное ядро (n. parabrachiales); ПМТЯ – вентральное постеромедиальное таламическое ядро (n. ventralis posteromedialis); ВЯП – вентральное ядро покрывки (Area tegmentalis ventralis); ПЯ – прилежащее ядро (n. accumbens); ПФК – префронтальная кора (Cortex prefrontalis); ИК – островковая кора (Cortex insularis); АМИ – миндалевидное тело (Corpus amygdaloideum); БШ – вентральное ядро бледного шара (Globus pallidus); ЛГ – латеральный гипоталамус (Hypothalamus lateralis); DA – дофамин; GABA – γ -аминомасляная кислота; Glu – глутаминовая кислота; Op – опиоиды.

От вкусовых почек грибовидных сосочков и от сосредоточенных в передней части языка листовидных сосочков берут начало афферентные волокна, идущие в составе барабанной струны Chorda tympani – ветви лицевого нерва (VII пара черепномозговых нервов). Тела этих сенсорных нейронов находятся в коленчатом ганглии (Ganglion geniculi, GG). Листовидные сосочки задней части языка и желобовидные сосочки иннервируются сенсорной ветвью языкоглоточного нерва (IX). Тела этих афферентных нейронов находятся в Ganglion petrosum. Корень языка, надгортанник и гортань иннервируются верхней гортанной ветвью блуждающего нерва (X). Верхняя гортанная ветвь и языкоглоточный нерв также участвуют в рефлексгах глотания и рвоты [138, 173]. Перечисленные вкусовые нервные волокна проецируются в первый релейный центр вкусовой системы (рис. 1) – ростральную часть ядра одиночного тракта (Nucleus tractus solitarius; ЯОТ). Вторым релейным узлом восходящих вкусовых путей у грызунов является парабрахияльное ядро моста (Nucleus parabrachiales; ПБЯ). Третий центральный нейрон вкусовой сенсорной системы лежит в паравентрикулярной части вентрального постеромедиального таламического ядра (ПМТЯ). Это таламическое ядро посылает проекции во вку-

совую зону островковой коры (ИК). У обезьян, однако, вкусовые восходящие волокна от ЯОТ направляются прямо в ПМТЯ, минуя ПБЯ [15].

Оценка импульсных реакций вкусовых нервов, а также данные кальциевой визуализации для нейронов GG показали, что они похожи на реакции вкусовых клеток II типа, т.е. большинство нервных единиц на этом уровне являются специализированными и реагируют на определенное вкусовое качество, а меньшая часть характеризуется генерализованными ответами сразу на несколько модальностей [14]. В частности, делеция T1R3 у мышей нарушает реакции меченой линии на сладкий и умами вкусы [32]. Однако уже на таком низком уровне обработки сенсорной вкусовой информации присутствуют нейроны с широкой настройкой. Увеличение концентрации тастанта (интенсивности стимула) превращает исходно узкую настройку сенсорных клеток GG в широкую [189]. Интересно, что относительно недавно в нейронах этого ганглия были обнаружены генные маркеры пяти основных вкусовых модальностей. Нейроны GG, предпочтительно реагирующие на вкус умами, экспрессировали ген кадгерина 4 (*Cdh4*), чувствительные к горькому – кадгерина 13 (*Cdh13*); ген *spon1* (спондин-1) выявили в нейронах, дифференцирующих сладкий

вкус; для единиц, реагирующих на соленый вкус, был характерен ген транскрипционного фактора *Egr*, а ген проэнкефалина (*Perk*) — для клеток, реагирующих на кислое [198].

В высших мозговых центрах обработки вкусовой сенсорной информации преобладают нейроны с широкой настройкой, реагирующие на разные качества вкусового стимула, хотя присутствуют и специализированные единицы. В то же время остается неясным, какая из нейронных реакций необходима для восприятия качества вкусового сигнала, в частности сладкого вкуса. Chen и соавт. [32] составили густотопическую карту инсулярной коры мыши под наркозом, которая отчетливо демонстрирует концентрацию ответов на горький вкус в задней области данной зоны коры, а реакций на сладкие стимулы — в передней, т.е. пространственное разделение нейронных кластеров. У линий мышей с нокаутом генов вкусовых рецепторов вместе с исчезновением специализированных вкусовых рецепторов исчезали зоны преимущественного реагирования на вкусовое качество, что позволяет считать такие зоны продолжением меченой линии [32]. Тем не менее не все исследователи подтверждают наличие специализированных зон в первичной вкусовой коре. Методами кальциевой визуализации и электрофизиологических отведений в задней части инсулярной коры были выявлены лишь нейроны с широкой настройкой [54, 55, 103, 112, 114]. Более того, было показано, что большинство нейронов задней инсулярной коры являются мультисенсорными, реагирующими скорее на аверзивные стимулы — болевые раздражители и горькие вещества [61].

Густотопическая концепция представительства вкусовых модальностей у человека не получила достаточного подтверждения. Регистрация первичных вкусовых ответов в коре у человека с помощью функциональной магниторезонансной томографии раскрыла более сложную, чем у мышей, картину со значительным перекрытием зон, в которых представлены различные вкусовые качества, и с большой индивидуальной вариабельностью [3]. Иногда изменение концентрации тастанта полностью меняло локализацию вкусовых зон [26, 142]. Как в первичной вкусовой инсулярной коре человека, так и в зонах, определяющих гедонические и аверзивные реакции на вкус, модальности не были представлены густотопически, но реализовывались через комбинаторный сетевой код [3].

Инсулярная кора имеет большое значение для формирования гедонических реакций. Оптогенетическая стимуляция сладких и горьких вкусовых кластеров в инсулярной коре мыши вызывает как поведенческие реакции предпочтения (аппетитивные), так аверзивные и тревожные ответы, независимо от наличия самих вкусовых стимулов [61, 141].

Восприятие сладкого вкуса имеет выраженный эмоциональный аспект, связанный с активностью лимбической системы, и сопровождается гедонической или аппетитивной (palatable) реакцией, что является одной из главных причин избыточного потребления сахаров у подавляющего большинства видов [19, 68]. Поведенческим коррелятом гедонической значимости стимула является изменение пищевого поведения, например, инициация реакции, ее усиление, прекращение еды или питья. Наиболее часто используемым экспериментальным показателем предпочтения раствора тастанта является оромоторная реакция: ускорение или замедление лакания в зависимости от концентрации [174]. Обычно регистрация оромоторного ответа производится в тесте краткого доступа, когда контакт с раствором определенного вкуса непродолжителен (обычно ≤ 5 с), что исключает сильный постабсорбционный эффект [196].

Хотя сладкий вкус обычно вызывает положительную аппетитивную реакцию, вкусовые ощущения и данный тип реакции не всегда развиваются параллельно. Аппетитивные реакции могут изменяться с опытом, например, когда развивается условнорефлекторная вкусовая аверзия. В этом случае животное продолжают ощущать сладкий вкус вещества, но выученно снижает его потребление [60].

Важнейшей нервной структурой в реализации эмоциональной составляющей вкусовых реакций является вентральное ядро покрышки (Area tegmentalis ventralis; ВЯП), входящее в мезолимбическую дофаминовую (ДА) систему (рис. 1). У грызунов импульсная активность более половины нейронов этого ядра коррелирует с реакциями вознаграждения при потреблении предпочитаемых растворов. В то же время реакция этих нейронов не отражает вкусовую модальность и остается такой же, как при контакте животного с водой [164]. На уровне ВЯП гиперфагия стимулируется взаимодействием бензодиазепиновой и опиоидной систем с дофаминовой системой. Разрушение ВЯП приводит к резкому уменьшению потребления раствора сахарозы, но не влияет на потребление менее предпочитаемых тастантов [164, 166].

Другой важной областью головного мозга в системе вкусового подкрепления является прилежащее ядро (Nucleus accumbens; ПЯ), которое осуществляет конвертацию мотивации (аппетитивной реакции) в потребление (питание) [175]. Наиболее выраженная гиперфагия, вызванная действием опиоидов, развивается после их инъекции в оболочку ПЯ [11]. К ПЯ приходят центральные вкусовые сенсорные пути из ЯОТ [147, 155] и инсулярной коры [24]. Описаны пути, идущие от вкусовой зоны коры к префронтальной коре (ПФК), а также известно, что нейроны дорсомедиальной ПФК отвечают на вкусовые стимулы [91, 118, 163]. У бодрствующих крыс нейроны ПФК активировались во время лакания [190].

ПФК связана с подкорковыми центрами питания, ВЯП и ПЯ [24, 100]. Миндалевидное тело (*Corpus amygdaloideum*; АМИ) и ПФК направляют к ПЯ глутаматергические нервные волокна [150]. Глутаматергические волокна в ПЯ образуют синапсы с ГАМК-эргическими нейронами, составляющими до 90% нервных клеток данного ядра, которые подавляют пищевое потребление за счет торможения активности клеток вентрального ядра бледного шара (*Globus pallidus*; БШ) [82]. Эфферентные волокна БШ направляются в латеральный гипоталамус (ЛГ) — центр регуляции потребления пищи. Микроинъекция блокатора рецепторов ГАМК-А в БШ стимулирует потребление предпочитаемой пищи, но не влияет на потребление воды [165, 175].

Пищевое предпочтение имеет особое значение в регуляции потребления. Основной структурой, регулирующей пищевое поведение, является гипоталамус, главную роль в котором играют многочисленные нейропептиды, воздействующие на аппетит [156]. Установлено, что внутрижелудочковое введение орексина, NPY и меланин-концентрирующего гормона стимулирует потребление раствора сахара, а питье раствора сахара в свою очередь усиливало экспрессию иРНК орексина и NPY. Избыточное потребление сладкого раствора под действием нейропептидов гипоталамуса зависело также от уровня опиоидов [58]. В этой реакции участвуют эндогенные опиоиды, такие как эндорфин в аркуатном ядре гипоталамуса [191].

РЕЦЕПЦИЯ ГЛЮКОЗЫ В ЦНС

Глюкоза — основной источник энергии в структурах головного мозга. Из общего количества глюкозы, потребляемого взрослым человеком в состоянии покоя, в головном мозге расходуется около 75%. В активную фазу головной мозг расходует до 90% от ее суммарного оборота в организме. Молекулы глюкозы переносятся из кровотока через гематоэнцефалический барьер и поступают в нейроны и глиальные клетки, где либо накапливаются в виде гликогена, либо подвергаются гликолизу и окислительному фосфорилированию, в результате чего образуется АТФ и другие метаболиты [187].

Концентрация глюкозы в головном мозге поддерживается в достаточно узком диапазоне, что достигается за счет реакций популяции центральных глюкозочувствительных нейронов и глии, и сочетанной активности поджелудочной железы, печени, каротидного тела и жировой ткани [177]. Глюкозочувствительные клетки экспрессируют вкусовые рецепторы T1, разнообразные транспортеры глюкозы, а также имеют соответствующие сигнальные каскады, включая ферменты так называемого метаболического сенсора. Разнообразие этих молекул в значительной мере определяет способность головного мозга интегрировать

множество сигналов для поддержания на необходимом уровне физиологических процессов в организме. В частности, реакции на внеклеточную концентрацию глюкозы влияют на ее транспорт и метаболизм, и в конечном счете на продукцию энергии и необходимых субстратов, транскрипционную активность и экспрессию генов.

Глюкозочувствительные нейроны ЦНС реагируют на изменение внеклеточной концентрации глюкозы изменением импульсной активности [25, 97, 98]. Данная популяция нейронов делится на глюкозозовозбудимые (*glucose-excited*, ГВ), активность которых усиливается при повышении концентрации внеклеточной глюкозы и тормозится низкой концентрацией, и глюкозотормозные (*glucose-inhibited*, ГТ), реакция которых угнетается высокими концентрациями внеклеточной глюкозы и усиливается при низкой концентрации [97]. Эти нейроны, а также и чувствительные к глюкозе астроциты, локализуются в гипоталамусе (аркуатное ядро, латеральная и вентромедиальная зона), стволе мозга (*area postrema* и ЯОТ) [25, 98], прилежащем ядре и миндалине [97], перегородке [170] и в коре [107]. ГВ-нейроны аркуатного ядра содержат проопиомеланокортин, а в ЛГ продуцируют меланин-концентрирующий гормон. ГТ-нейроны представлены несколькими анатомически и функционально различимыми подгруппами, включающими орексин/гипокретиновые нейроны латерального гипоталамуса, NPY/AgRP клетки аркуатного ядра и SF-1 вентромедиального ядра [99]. Уменьшение мозгового уровня глюкозы активирует ГТ-нейроны гипоталамуса, перифорникальной области и ствола мозга и запускает последовательность нейрогуморальных реакций обратной связи, включающую симпатoadреналовую активацию, повышение уровня эпинефрина, норэпинефрина и глюкагона в плазме, что в свою очередь стимулирует глюконеогенез в печени и почках и ингибирует секрецию инсулина поджелудочной железой. Острое повышение уровня глюкозы приводит к угнетению глюкозотормозных нейронов и активации глюкозозовозбудимых единиц, с последующей стимуляцией выделения инсулина и подавлением печеночной продукции глюкозы путем снижения глюконеогенеза и гликогенолиза [99]. Очевидно, что присутствие глюкозочувствительных клеток в прилежащем ядре и миндалине создает деполнительный механизм вовлечения этих структур в реакции вознаграждения [97]. Также перечисленные отделы мозга координируют питание и энергозатраты [91]. В частности, аркуатное ядро играет ведущую роль в регуляции обмена глюкозы. Глюкоза и гормоны из кровотока имеют облегченный доступ к медиобазальной области гипоталамуса, где находится это ядро, поскольку здесь повышена проницаемость гематоэнцефалического барьера [18].

Важнейшую роль в запуске мозговых нейронных реакций на изменение внеклеточной концентрации глюкозы играет хорошо изучен-

ный механизм метаболической детекции, связанный с наличием особой изоформы фермента глюкокиназы и K_{ATP} каналов. Транспорт глюкозы в клетку при этом обеспечивается переносчиками GLUT2 и SGLT1 [25, 90]. Кроме того, в метаболическую реакцию на изменение концентрации глюкозы и сдвиги в уровне АТФ вовлечен ряд ферментов внутриклеточного сигнального каскада, например, цАМФ-активируемая протеинкиназа [33]. Однако если K_{ATP} каналы в целом широко экспрессированы в мозгу, то SUR1, субъединица панкреатического K_{ATP} канала β -клеток и глюкокиназа были обнаружены в некоторых, но не во всех глюкозозовбудимых нейронах [65]. В то же время эти нейроны в переживающих срезах реагируют и на неметаболизируемый аналог глюкозы — 2-деокси-D-глюкозу. Эти и другие данные определенно свидетельствуют в пользу наличия неметаболических механизмов детекции, независимых от K_{ATP} . Предполагается, что выгода непосредственной мембранной рецепции глюкозы нейронами может состоять в том, что восприятие уровня глюкозы “открепляется” от энергетического статуса клетки [65].

Гипергликемия и гипогликемия влияют на экспрессию низкоаффинных глюкозных транспортеров GLUT2 [108] и SGLT3 [45, 139] в нейронах и астроцитах гипоталамуса и ствола головного мозга [18, 97, 98, 145], а также АМИ и ПЯ [97]. Максимальная экспрессия GLUT2 выявлена в астроцитах и таницитах, разновидности эпендимальных и гипоталамических глиальных клеток [90, 177]. Действуя в ЯОТ и дорзальном моторном ядре блуждающего нерва, GLUT2 опосредует усиление импульсной активности парасимпатических волокон и секрецию глюкагона [177]. Известно о нарушении пищевого поведения у мышей с недостаточностью GLUT2 [10].

Натрий-глюкозный транспортер 1 (SGLT1) присутствует в глюкозочувствительных нейронах различных мозговых структур, в основном в гипоталамусе, среднем мозге и в стволе [90, 185, 188, 197]. Также есть данные, что в гипоталамусе функции глюкозного сенсора выполняет SGLT3 [137, 188]. Вход глюкозы в клетку через SGLT, который сопровождается входящим током Na^+ ионов с одновременной активацией Na^+/K^+ насоса и гиперполяризующих Cl^- токов, может сместить мембранный потенциал как в сторону гиперполяризации (ГТ-нейроны), так и деполяризации (ГВ-нейроны) [25, 38].

Особый интерес вызывает присутствие в нейронах и астроцитах головного мозга вкусовых рецепторов T1 [18, 28, 77, 97, 98, 104, 145]. Гены *Tas1r2* и *Tas1r3*, а также ген α -гаструцина (*Gnat3*) экспрессируются во многих структурах головного мозга. Сообщается, что их экспрессия в гипоталамусе намного больше, чем в коре и гиппокампе [77, 145]. Интрацеребровентрикулярное введение мышам после 24-часового голодания сукралозы, синтетического лиганда рецептора сладкого вкуса,

приводило к дозозависимому сокращению потребления корма, что также сопровождалось увеличением концентрации кальция в цитоплазме клеток и экспрессией *c-Fos* в аркуатном ядре. Реакция примерно 70% ГВ-нейронов подавлялась в присутствии блокатора рецептора сладкого вкуса гурмарина. Большинство нейронов аркуатного ядра, реагирующих на сукралозу не экспрессировали проопиомеланокортин (ПОМС). Тем не менее примерно в 20% ПОМС нейронов все-таки присутствовали белки T1R2 и T1R3 [98].

Уровень экспрессии T1R2 и T1R3 в гипоталамусе связан с метаболическим статусом организма. Показано, что после голодания уровень иРНК T1R2 повышается, в то время как в гиппокампе и коре экспрессия T1R2 и T1R3 не меняется [145]. Уровень иРНК T1R2 и T1R3 в культуре гипоталамических клеток мыши mHypoA-2/12 уменьшался в ответ на введение гормона насыщения лептина [28]. Сходным образом, действие высоких концентраций экстраклеточной глюкозы приводит к снижению иРНК T1R2 в культуре мышинных гипоталамических клеток N38 и mHypoA-2/12 [77]. Было показано, что экспрессия T1R2 и T1R3 уменьшается у мышей на фоне высококалорийной диеты, а также она была ниже у лептин дефицитной линии ob/ob [77, 145]. В целом эти данные показывают, что экспрессия субъединиц рецептора сладкого вкуса T1R2 и T1R3 в гипоталамусе тесно связана с концентрацией лиганда и метаболическим статусом. Избыток лиганда в гипоталамусе приводит к снижению экспрессии рецептора сладкого вкуса и десенситизации связанных с ним нервных путей. При голодании, напротив, отмечается усиление экспрессии T1R2/T1R3. Уменьшение интенсивности сигнала от рецептора сладкого вкуса в гипоталамусе при ожирении может провоцировать гиперфагию и нарушение гомеостаза глюкозы. Исследования на животных показали, что гипоталамические рецепторы сладкого вкуса (T1R2 + T1R3) участвуют в регуляции центральной и периферической секреции инсулина. Делается предположение, что стимуляция этих рецепторов может быть использована в терапии нарушений гормональной секреции и нервной трансмиссии [64].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сладкое — наиболее сильная вкусовая модальность, формирующая в значительной степени пищевое поведение и влияющая на гомеостаз. Контакт вкусовой рецепторной клетки II типа с веществом, которое органолептически характеризуется человеком как сладкое, активирует сложный ансамбль нервных центров вкусового анализатора, мезолимбических и гомеостатических ядер головного мозга. В результате густотопических и комбинаторных реакций этих структур формируется образ сладкого вкусового стимула с характерной модальностью, интенсивностью и гедонической ценностью.

Современные исследования механизмов анализа вкусового сигнала получили значительный импульс в результате обнаружения у большинства млекопитающих белков гетеродимерного мембранного рецептора сладкого вкуса T1R2 и T1R3, а также кодирующих их генов *Tas1r2* и *Tas1r3*. За счет сложной структуры надмембранных и трансмембранных доменов рецептор T1R2/T1R3 приобрел чрезвычайно широкую настройку, т.е. аффинность к различным классам веществ (углеводам, аминокислотам, солям металлов, разнообразным синтетическим подсластителям и вероятно к спиртам), что позволяет наиболее полно использовать легко метаболизируемую высококалорийную пищу. При этом эволюционный отбор сохранил значительное варьирование чувствительности рецептора T1R2/T1R3, что отразилось, например, у грызунов и человека на обособлении популяций с большей или меньшей чувствительностью к низким концентрациям сладкого. Приспособительный смысл такого отбора не вполне ясен.

На всех уровнях вкусового анализатора мембранная T1R2/T1R3-опосредованная рецепция сладкого функционирует синергично с так называемым метаболическим сенсором глюкозы, глюкокиназа- K_{ATP} -зависимым процессом, приводящим к деполяризации мембраны клетки. Мембранная T1R2/T1R3-опосредованная рецепция сладкого преобладает на периферии, где метаболические механизмы обеспечивают только остаточное возбуждение вкусовых рецепторных клеток II типа. Значение метаболического механизма реагирования на поступление глюкозы в цитоплазму извне возрастает в нейронах и астроцитах ЦНС. Тем не менее характерные для вкусовой луковицы рецепторные белки T1R2 и T1R3 присутствуют в центральных ядрах, причем сообщается об их наибольшей концентрации в гипоталамусе. Обсуждается их роль в модуляции реакций орексигенных и анорексигенных нейронов гипоталамуса, влияние на продукцию инсулина и взаимодействие с лептином.

Важным с физиологической и патофизиологической точки зрения свойством реакций вкусовой системы на сладкое на всех уровнях является изменение их настройки в зависимости от метаболического статуса организма. Это достигается за счет эндокринных, паракринных и аутокринных воздействий со стороны главным образом нейропептидов пищеварительной системы.

О возможном направлении дальнейших исследований в этой области можно судить, исходя из современных работ, показавших присутствие вкусовых рецепторов сладкого, несмотря на их название, за пределами ротовой полости и головного мозга. Большая концентрация рецепторных белков T1R2 и T1R3 обнаружена в эпителии кишечника, поджелудочной железе, печени, жировой ткани, костях, где они играют роль в местной регуляции метаболизма и оказывают системное воздействие на гомеостаз глюкозы и жировой об-

мен, о чем авторы надеются представить следующий научный обзор.

БЛАГОДАРНОСТИ

Работа выполнена при поддержке Государственной программой РФ 47 ГП (2019–2030), Тема № FMUG-2019-0001 раздел 64.1.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Лукина Е.А., Муровец В.О., Золотарев В.А. Экспериментальная аносмия нарушает реакцию избегания растворов этанола у мышей инбредной линии 129P3/j // Журн. Эвол. Биохим. и Физиол. 2020. Т. 56. № 1. С. 77–80.
<https://doi.org/10.31857/S0044452920010088>
2. Antinucci M., Rizzo D. A matter of taste: lineage-specific loss of function of taste receptor genes in vertebrates // Front. Mol. Biosci. 2017. V. 4. P. 81.
<https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00081>
3. Avery J.A., Liu A.G., Ingeholm J.E. et al. Taste quality representation in the human brain // J. Neurosci. 2020. V. 40. P. 1042–1052.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1751-19.2019>
4. Bachmanov A.A., Bosak N.P., Floriano W.B. et al. Genetics of sweet taste preferences // Flavour and Fragr. J. 2011. V. 26. P. 286–294.
<https://doi.org/10.1002/ffj.2074>
5. Bachmanov A. A., Bosak N. P., Lin C. et al. Genetics of Taste Receptors // Curr. Pharm. Des. 2014. V. 20. P. 2669–2683.
<https://doi.org/10.2174/13816128113199990566>
6. Bachmanov A.A., Kiefer S.W., Tordoff M.G. et al. Chemosensory factors influencing alcohol perception, preferences and consumption // Alcohol. Clin. Exp. Res. 2003. V. 27. P. 220–231.
<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000051021.99641.19>
7. Bachmanov A.A., Li X., Reed D.R. et al. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus // Chem. Senses. 2001a. V. 26. Iss. 7. P. 925–933.
<https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925>
8. Bachmanov A.A., Reed D.R., Tordoff M.G., Price R.A., Beauchamp G.K. Intake of ethanol, sodium chloride, sucrose, citric acid, and quinine hydrochloride solutions by mice: a genetic analysis // Behav. Genet. 1996. V. 26. P. 563–573.
<https://doi.org/10.1007/BF02361229>
9. Bachmanov A.A., Tordoff M.G., Beauchamp G.K. Sweetener preference of C57BL/6ByJ and 129P3/J mice // Chem. Senses. 2001b. V. 26. Iss. 7. P. 905–913.
<https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.905>
10. Bady I., Marty N., Dallaporta M. et al. Evidence from glut2-null mice that glucose is a critical physiological regulator of feeding // Diabetes. 2006. V. 55. P. 988–995.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.55.04.06.db05-1386>
11. Bakshi V.P., Kelley A.E. Feeding induced by opioid stimulation of the ventral striatum: role of opiate receptor subtypes // J. Pharmacol. Exp. Ther. 1993. V. 265. P. 1253–1260.
12. Baldwin M.W., Toda Y., Nakagita T. et al. Evolution of sweet taste perception in hummingbirds by transformation of the ancestral umami receptor // Science. 2014. V. 345. Iss. 6199. P. 929–933.
<https://doi.org/10.1126/science.1255097>

13. Banik D.D., Martin L.E., Freichel M. et al. TRPM4 and TRPM5 are both required for normal signaling in taste receptor cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2018. V. 115. P. 772–781. <https://doi.org/10.1073/pnas.1718802115>
14. Barretto R.P.J., Gillis-Smith S., Chandrashekar J. et al. The neural representation of taste quality at the periphery // *Nature*. 2015. V. 517. P. 373–376. <https://doi.org/10.1038/nature13873>
15. Beckstead R.M., Morse J.R., Norgren R. The nucleus of the solitary tract in the monkey: projections to the thalamus and brain stem nuclei // *J. Comp. Neurol.* 1980. V. 190. P. 259–282. <https://doi.org/10.1002/cne.901900205>
16. Behrens M., Meyerhof W. Gustatory and extragustatory functions of mammalian taste receptors // *Physiol. Behav.* 2011. V. 105. P. 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.010>
17. Belknap J.K., Crabbe J.C., Young E.R. Voluntary consumption of alcohol in 15 inbred mouse strains // *Psychopharmacology*. 1993. V. 112. № 4. P. 503–510. <https://doi.org/10.1007/BF02244901>
18. Benford H., Bolborea M., Pollatzek E. et al. A sweet taste receptor-dependent mechanism of glucosensing in hypothalamic tanycytes // *Glia*. 2017. V. 65. Iss. 5. P. 773–789. <https://doi.org/10.1002/glia.23125>
19. Berridge K.C., Kringelbach M.L. Affective neuroscience of pleasure: reward in humans and animals // *Psychopharmacology (Berl)*. 2008. V. 199. P. 457–80. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1099-6>
20. Blizard D.A. Sweet and bitter taste of ethanol in C57BL/6 and DBA2/J mouse strains // *Behav. Genet.* 2007. V. 37. P. 146–159. <https://doi.org/10.1007/s10519-006-9121-4>
21. Blizard D.A., McClearn G.E. Association between ethanol and sucrose intake in the laboratory mouse: exploration via congenic strains and conditioned taste aversion // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2000. V. 24. P. 253–258.
22. Bray G.A., Popkin B.M. Calorie-sweetened beverages and fructose: what have we learned 10 years later // *Pediatr. Obes.* 2013. V. 8. P. 242–248. <https://doi.org/10.1111/j.2047-6310.2013.00171.x>
23. Breslin P.A.S. An evolutionary perspective on food and human taste // *Curr. Biol.* 2013. V. 23. P. 409–418. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.04.010>
24. Brog J.S., Salyapongse A., Deutch A.Y., Zahm D.S. The patterns of afferent innervation of the core and shell in the “accumbens” part of the rat ventral striatum: immunohistochemical detection of retrogradely transported fluoro-gold // *J. Comp. Neurol.* 1993. V. 338. P. 255–278. <https://doi.org/10.1002/cne.903380209>
25. Burdakov D., Gerasimenko O., Verkhratsky A. Physiological changes in glucose differentially modulate the excitability of hypothalamic melanin-concentrating hormone and orexin neurons in situ // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. P. 2429–2433. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4925-04.2005>
26. Canna A., Prinster A., Cantone E. et al. Intensity-related distribution of sweet and bitter taste fMRI responses in the insular cortex // *Hum. Brain. Mapp.* 2019. V. 40. P. 3631–3646. <https://doi.org/10.1002/hbm.24621>
27. Carroll M.E., Morgan A.D., Anker J.J., Perry J.L., Dess N.K. Selective breeding for differential saccharin intake as an animal model of drug abuse // *Behav. Pharmacol.* 2008. V. 19. P. 435–460. <https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32830c3632>
28. Chalmers J.A., Jang J.J., Belsham D.D. Glucose sensing mechanisms in hypothalamic cell models: Glucose inhibition of AgRP synthesis and secretion // *Mol. Cell Endocrinol.* 2014. V. 382. P. 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.10.013>
29. Chandrashekar J., Hoon M.A., Ryba N. et al. The receptors and cells for mammalian taste // *Nature*. 2006. V. 444. P. 288–294. <https://doi.org/10.1038/nature05401>
30. Chaudhari N., Roper S.D. The cell biology of taste // *J. Cell Biol.* 2010. V. 190. P. 285–296. <https://doi.org/10.1083/jcb.201003144>
31. Chen K., Yan J., Suo Y., Li J., Wang Q., Lv B. Nutritional status alters saccharin intake and sweet receptor mRNA expression in rat taste buds // *Brain Research.* 2010. V. 1325. P. 53–62. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.026>
32. Chen X., Gabitto M., Peng Y. et al. A gustotopic map of taste qualities in the mammalian brain // *Science*. 2011. V. 333. P. 1262–1266. <https://doi.org/10.1126/science.1204076>
33. Claret M., Smith M.A., Batterham R.L. et al. AMPK is essential for energy homeostasis regulation and glucose sensing by POMC and AgRP neurons // *J. Clin. Invest.* 2007. V. 117. P. 2325–2336. <https://doi.org/10.1172/JCI131516>
34. Cui M., Jiang P., Maillet E. et al. The heterodimeric sweet taste receptor has multiple potential ligand binding sites // *Curr. Pharm. Des.* 2006. V. 12. P. 4591–4600. <https://doi.org/10.2174/138161206779010350>
35. Damak S., Rong M., Yasumatsu K. et al. Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3 // *Science*. 2003. V. 301. P. 850–853. <https://doi.org/10.1126/science.1087155>
36. Dando R., Roper S.D. Acetylcholine is released from taste cells, enhancing taste signalling // *J. Physiol.* 2012. V. 590. P. 3009–3017. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.232009>
37. de Araujo I.E., Oliveira-Maia A.J., Sotnikova T.D. et al. Food reward in the absence of taste receptor signaling // *Neuron*. 2008. V. 57. P. 930–941. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.01.032>
38. Delaere F., Duchampet A., Mounien L. et al. The role of sodium-coupled glucose co-transporter 3 in the satiety effect of portal glucose sensing // *Mol. Metab.* 2012. V. 2. P. 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2012.11.003>
39. Dias A.G., Eny K.M., Cockburn M. et al. Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. 2015. V. 8. № 2. P. 81–90. <https://doi.org/10.1159/000430886>
40. Di Lorenzo P.M., Kiefer S.W., Rice A.G., Garcia J. Neural and behavioral responsivity to ethyl alcohol as a tastant // *Alcohol*. 1986. V. 3. P. 55–61. [https://doi.org/10.1016/0741-8329\(86\)90071-6](https://doi.org/10.1016/0741-8329(86)90071-6)
41. DiNicolantonio J.J., O’Keefe J.H., Wilson W.L. Sugar addiction: is it real? A narrative review // *Br. J. Sports Med.* 2018. V. 52. P. 910–913. <https://doi.org/10.1136/bjsports2017-097971>
42. Dotson C.D., Geraedts M.C., Munger S.D. Peptide regulators of peripheral taste function // *Semin. Cell. Dev. Biol.* 2013. V. 24. P. 232–239. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2013.01.004>

43. *DuBois G.E.* Molecular mechanism of sweetness sensation // *Physiol. Behav.* 2016. V. 164. P. 453–463. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.03.015>
44. *Dudley R.* Ethanol, fruit ripening, and the historical origins of human alcoholism in primate frugivory // *Integr. Comp. Biology.* 2004. V. 44. P. 315–323. <https://doi.org/10.1093/icb/44.4.315>
45. *Dunham I., Shimizu N., Roe B.A. et al.* The DNA sequence of human chromosome 22 // *Nature.* 1999. V. 402. № 6761. P. 489–495. <https://doi.org/10.1038/990031>
46. *Elson A.E., Dotson C.D., Egan J.M., Munger S.D.* Glucagon signaling modulates sweet taste responsiveness // *FASEB J.* 2010. V. 24. P. 3960–3969. <https://doi.org/10.1096/fj.10-158105>
47. *Eny K.M., Wolever T.M., Corey P.N., El-Sohemy A.* Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations // *Am. J. Clin. Nutr.* 2010. V. 92. Iss. 6. P. 1501–1510. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29836>
48. *Erickson R.P.* The evolution and implications of population and modular neural coding ideas // *Prog. Brain Res.* 2001. V. 130. P. 9–29. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(01\)30003-1](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(01)30003-1)
49. *Erickson R.P.* A study of the science of taste: on the origins and influence of the core ideas // *Behav. Brain Sci.* 2008. V. 31. P. 59–75. <https://doi.org/10.1017/S0140525X08003348>
50. *Eriksson L., Esberg A., Haworth S., Holgersson P.L., Johansson I.* Allelic variation in taste genes is associated with taste and diet preferences and dental caries // *Nutrients.* 2019. V. 11. P. 1491. <https://doi.org/10.3390/nu11071491>
51. *Feng X.H., Liu X.M., Zhou L.H., Wang J., Liu G.D.* Expression of glucagon-like peptide-1 in the taste buds of rat circumvallate papillae // *Acta Histochem.* 2008. V. 110. P. 151–154. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2007.10.005>
52. *Finger T.E., Danilova V., Barrows J. et al.* ATP signaling is crucial for communication from taste buds to gustatory nerves // *Science.* 2005. V. 310. P. 1495–1499. <https://doi.org/10.1126/science.1118435>
53. *Finger T., Kinnamon S.* Purinergic neurotransmission in the gustatory system // *Auton. Neurosci.* 2021. V. 236. P. 102874. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2021.102874>
54. *Fletcher M.L., Ogg M.C., Lu L. et al.* Overlapping representation of primary tastes in a defined region of the gustatory cortex // *J. Neurosci.* 2017. V. 37. P. 7595–7605. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0649-17.2017>
55. *Fonseca E., de Lafuente V., Simon S.A., Gutierrez R.* Sucrose intensity coding and decision-making in rat gustatory cortices // *eLife.* 2018. V. 7. P. e41152. <https://doi.org/10.7554/eLife.41152>
56. *Fortuna J.L.* Sweet preference, sugar addiction and the familial history of alcohol dependence: shared neural pathways and genes // *J. Psychoactive. Drugs.* 2010. V. 42. P. 147–151. <https://doi.org/10.1080/02791072.2010.10400687>
57. *Frank M.E., Contreras R.J., Hettinger T.P.* Nerve fibers sensitive to ionic taste stimuli in chorda tympani of the rat // *J. Neurophysiol.* 1983. V. 50. P. 941–960. <https://doi.org/10.1152/jn.1983.50.4.941>
58. *Furudono Y., Ando C., Yamamoto C., Kobashi M., Yamamoto T.* Involvement of specific orexigenic neuropeptides in sweetener-induced overconsumption in rats // *Behav. Brain Res.* 2006. V. 175. P. 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2006.08.031>
59. *Fushan A.A., Simons C.T., Slack J.P., Drayna D.* Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception // *Chem. Senses.* 2010. V. 35. Iss. 7. P. 579–592. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq063>
60. *Garcia J., Lasiter P.S., Bermudez-Rattoni F., Deems D.A.* A general theory of aversion learning // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1985. V. 443. P. 8–21. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1985.tb27060.x>
61. *Gehrlach D.A., Dolensek N., Klein A.S. et al.* Aversive state processing in the posterior insular cortex // *Nat. Neurosci.* 2019. V. 22. P. 1424–1437. <https://doi.org/10.1038/s41593-019-0469-1>
62. *George S.R., Roldan L., Lui A., Naranjo C.A.* Endogenous opioids are involved in the genetically determined high preference for ethanol consumption // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991. V. 15. P. 668–672. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1991.tb00576.x>
63. *Glendinning J.I., Chyou S., Lin I.* Initial licking responses of mice to sweeteners: effects of Tas1r3 polymorphisms // *Chem. Senses.* 2005. V. 30. P. 601–614. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji054>
64. *Glendinning J.I., Stano S., Holter M. et al.* Sugar-induced cephalic-phase insulin release is mediated by a T1r2 + T1r3-independent taste transduction pathway in mice // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2015. V. 309. P. 552–560. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00056.2015>
65. *Gonzalez J.A., Reimann F., Burdakov D.* Dissociation between sensing and metabolism of glucose in sugar sensing neurons // *J. Physiol.* 2009. V. 587. Iss. 1. P. 41–48. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.163410>
66. *Gosnell B.A., Majchrzak M.J.* Centrally administered opioid peptides stimulate saccharin intake in nondeprived rats // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989. V. 33. P. 805–810. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(89\)90474-7](https://doi.org/10.1016/0091-3057(89)90474-7)
67. *Groenewegen H.J., Berendse H.W., Haber S.N.* Organization of the output the ventral striatopallidal system in the rat: ventral pallidal efferents // *Neurosci.* 1993. V. 57. P. 113–142. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90115-v](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90115-v)
68. *Gutierrez R., Fonseca E., Simon S.A.* The neuroscience of sugars in taste, gut-reward, feeding circuits, and obesity // *Cell Mol. Life Sci.* 2020. V. 77. P. 3469–3502. <https://doi.org/10.1007/s00018-020-03458-2>
69. *Hajnal A., Covasa M., Bello N.T.* Altered taste sensitivity in obese, prediabetic OLETF rats lacking CCK-1 receptors // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2005. V. 289. P. 1675–1686. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00412.2005>
70. *Hamano K., Nakagawa Y., Ohtsu Y. et al.* Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor T1R3 expressed in mouse pancreatic β -cells // *J. Endocrinol.* 2015. V. 226. P. 57–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0102>
71. *Han J., Choi M.* Comprehensive functional screening of taste sensation *in vivo* // *bioRxiv* 371682. 2018. <https://doi.org/10.1101/371682>
72. *Hansel D.E., Eipper B.A., Ronnett G.V.* Neuropeptide Y functions as a neuroproliferative factor // *Nature.* 2001. V. 410. P. 940–944. <https://doi.org/10.1038/35073601>

73. Hellekant G., Danilova V., Roberts T., Ninomiya Y. The taste of ethanol in a primate model: I. Chorda tympani nerve response in *Macaca mulatta* // *Alcohol*. 1997. V. 14. P. 473–484.
[https://doi.org/10.1016/s0741-8329\(96\)00215-7](https://doi.org/10.1016/s0741-8329(96)00215-7)
74. Herness M.S. Vasoactive intestinal peptide-like immunoreactivity in rodent taste cells // *Neurosci*. 1989. V. 33. P. 411–419.
[https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90220-0](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90220-0)
75. Herness S., Zhao F.L., Lu S.G., Kaya N., Shen T. Expression and physiological actions of cholecystokinin in rat taste receptor cells // *J. Neurosci*. 2002. V. 22. P. 10018–10029.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.22-22-10018.2002>
76. Herness S., Zhao F.L. The neuropeptides CCK and NPY and the changing view of cell-to-cell communication in the taste bud // *Physiol. Behav*. 2009. V. 97. P. 581–591.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.02.043>
77. Herrera Moro Chao D., Argmann C., Van Eijk M. et al. Impact of obesity on taste receptor expression in extraoral tissues: emphasis on hypothalamus and brainstem // *Sci. Rep*. 2016. V. 6. P. 29094.
<https://doi.org/10.1038/srep29094>
78. Hubell C.L., Marglin S.H., Spitalnic S.J. et al. Opioidergic, serotonergic, and dopaminergic manipulations of rats' intake of a sweetened alcoholic beverage // *Alcohol*. 1991. V. 8. P. 355–367.
[https://doi.org/10.1016/0741-8329\(91\)90573-f](https://doi.org/10.1016/0741-8329(91)90573-f)
79. Hurtado M.D., Acosta A., Riveros P.P. et al. Distribution of γ -receptors in murine lingual epithelia // *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e46358.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0046358>
80. Iatrudi V., Hayes J.E., Yeomans M.R. Quantifying sweet taste liker phenotypes: time for some consistency in the classification criteria // *Nutrients*. 2019a. V. 11. № 1. P. 129.
<https://doi.org/10.3390/nu11010129>
81. Iatrudi V., Hayes J.E., Yeomans M.R. Reconsidering the classification of sweet taste liker phenotypes: a methodological review // *Food Quality Pref*. 2019b. V. 72. P. 56–76.
<https://doi.org/10.1016/j.foodqual.2018.09.001>
82. Inui T., Shimura T., Yamamoto T. The re-presentation of conditioned stimulus after acquisition of conditioned taste aversion increases ventral pallidum GABA release in rats // *Neurosci. Res*. 2007. V. 58. P. 67.
<https://doi.org/10.1016/j.neures.2007.06.397>
83. Inoue M., Glendinning J. I., Theodorides M. L. et al. Allelic variation of the Tas1r3 taste receptor gene selectively affects taste responses to sweeteners: evidence from 129.B6-Tas1r3 congenic mice // *Physiol. Genomics*. 2007. V. 32. Iss. 1. P. 82–94.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00161.2007>
84. Ishimaru Y. Molecular mechanisms of taste transduction in vertebrates // *Odontology*. 2009. V. 97. P. 1–7.
<https://doi.org/10.1007/s10266-008-0095-y>
85. Jiang P., Cui M., Zhao B. et al. Lactisole interacts with the transmembrane domains of human T1R3 to inhibit sweet taste // *J. Biol. Chem*. 2005. V. 280. № 15. P. 15238–15246.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M414287200>
86. Jiang P., Josue J., Li X. et al. Major taste loss in carnivorous mammals // *PNAS*. 2012. V. 103. Iss. 13. P. 4956–4961.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1118360109>
87. Kampov-Polevoy A.B., Garbutt J.C., Janowsky D.S. Association between preference for sweets and excessive alcohol intake: a review of animal and human studies // *Alcohol Alcohol*. 1999. V. 34. Iss. 3. P. 386–395.
<https://doi.org/10.1093/alcacalc/34.3.386>
88. Kampov-Polevoy A.B., Garbutt J.C., Khalitov E. Family history of alcoholism and response to sweets // *Alcohol: Clin. Exp. Res*. 2003. V. 27. Iss. 11. P. 1743–1749.
<https://doi.org/10.1097/01.ALC.0000093739.05809.DD>
89. Kampov-Polevoy A.B., Tsoi M.V., Zvartau E.E., Neznanov N.G., Khalitov E. Sweet licking and family history of alcoholism in hospitalized alcoholic and non-alcoholic patients // *Alcohol Alcohol*. 2001. V. 36. Iss. 2. P. 165–170.
<https://doi.org/10.1093/alcacalc/36.2.165>
90. Kang L., Routh V.H., Kuzhikandathil E.V. et al. Physiological and molecular characteristics of rat hypothalamic ventromedial nucleus glucosensing neurons // *Diabetes*. 2004. V. 53. Iss. 3. P. 549–559.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.53.3.549>
91. Karádi Z., Lukáts B., Papp S. et al. Involvement of forebrain glucosemonitoring neurons in taste information processing: electrophysiological and behavioral studies // *Chem. Senses*. 2005. V. 30. P. 168–169.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh167>
92. Kawai K., Sugimoto K., Nakashima K., Miura H., Ninomiya Y.C. Leptin as a modulator of sweet taste sensitivities in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2000. V. 97. P. 11044–11049.
<https://doi.org/10.1073/pnas.190066697>
93. Kiefer S.W., Lawrence G.J. The sweet-bitter taste of alcohol: aversion generalized to various sweet-quinine mixtures in the rat // *Chem. Senses*. 1988. V. 13. P. 633–641.
<https://doi.org/10.1093/chemse/13.4.633>
94. Kiefer S.W., Mahadevan R.S. The taste of alcohol for rats as revealed by aversion generalization tests // *Chem. Senses*. 1993. V. 18. P. 509–522.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.102.5.733>
95. Kim U.K., Wooding S., Riaz N. et al. Variation in the human TAS1R Taste receptor genes // *Chem. Senses*. 2006. V. 31. Iss. 7. P. 599–611.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjj065>
96. Kinnamon S.C., Finger T.E. Recent advances in taste transduction and signaling // *F1000Res*. 2019. V. 8(F1000 Faculty Rev-2117).
<https://doi.org/10.12688/f1000research.21099.1>
97. Kohno D. Sweet taste receptor in the hypothalamus: a potential new player in glucose sensing in the hypothalamus // *J. Physiol. Sci*. 2017. V. 67. P. 459–465.
<https://doi.org/10.1007/s12576-017-0535-y>
98. Kohno D., Koike M., Ninomiya Y. et al. Sweet taste receptor serves to activate glucose- and leptin-responsive neurons in the hypothalamic arcuate nucleus and participates in glucose responsiveness // *Front. Neurosci*. 2016. V. 10. P. 502.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2016.00502>
99. Kosse C., Gonzalez A., Burdakov D. Predictive models of glucose control: roles for glucose-sensing neurons // *Acta Physiol*. 2015. V. 213. Iss. 1. P. 7–18.
<https://doi.org/10.1111/apha.12360>
100. Kosobud A.E., Harris G.C., Chapin J.K. Behavioral associations of neuronal activity in the ventral tegmental area of the rat // *J. Neurosci*. 1994. V. 14. P. 7117–7129.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-11-07117.1994>

101. *Kusakabe T., Matsuda H., Gono Y. et al.* Immunohistochemical localisation of regulatory neuropeptides in human circumvallate papillae // *J. Anat.* 1998. V. 192. P. 557–564.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.1998.19240557>
102. *Lapis T.J., Penner M.H., Lim J.* Humans can taste glucose oligomers independent of the hT1R2/hT1R3 Sweet Taste Receptor // *Chem. Senses.* 2016. V. 41. P. 755–762.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjw088>
103. *Lavi K., Jacobson G.A., Rosenblum K., Lüthi A.* Encoding of conditioned taste aversion in cortico-amygdala circuits // *Cell Rep.* 2018. V. 24. P. 278–283.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.06.053>
104. *Lazutkaite G., Soldà A., Lossow K., Meyerhof W., Dale N.* Amino acid sensing in hypothalamic tanycytes via umami taste receptors // *Mol. Metab.* 2017. V. 6. №11. P. 1480–1492.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.08.015>
105. *Lawrence G.J., Kiefer S.W.* Generalization of specific taste aversions to alcohol in the rat // *Chem. Senses.* 1987. V. 12. P. 591–599.
<https://doi.org/10.1093/chemse/12.4.591>
106. *Le Roux C.W., Bueter M., Theis N. et al.* Gastric bypass reduces fat intake and preference // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1057–1066.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00139.2011>
107. *Lee K., Dixon A.K., Rowe I.C., Ashford M.L., Richardson P.J.* The high-affinity sulphonylurea receptor regulates KATP channels in nerve terminals of the rat motor cortex // *J. Neurochem.* 1996. V. 66. P. 2562–2571.
<https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062562.x>
108. *Leloup C., Arluison M., Lepetit N. et al.* Glucose transporter 2 (GLUT 2): expression in specific brain nuclei // *Brain Res.* 1994. V. 638. № 1–2. P. 221–226.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90653-x](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90653-x)
109. *Lemon C.H., Brasser S.M., Smith D.V.* Alcohol activates a sucrose-responsive gustatory neural pathway // *J. Neurophysiol.* 2004. V. 92. P. 536–544.
<https://doi.org/10.1152/jn.00097.2004>
110. *Lemon C.H., Margolskee R.F.* Contribution of the T1r3 taste receptor to the response properties of central gustatory neurons // *J. Neurophysiol.* 2009. V. 101. № 5. P. 2459–2471.
<https://doi.org/10.1152/jn.90892.2008>
111. *Lemus-Mondaca R., Vega-Gálvez A., Zura-Bravo L., Ah-Hen K.* Stevia rebaudiana Ber-toni, source of a high-potency natural sweetener: A comprehensive review on the bio-chemical, nutritional and functional aspects // *Food Chem.* 2012. V. 132. № 3. P. 1121–1132.
<https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.11.140>
112. *Levitan D., Lin J.-Y., Wachutka J. et al.* Single and population coding of taste in the gustatory cortex of awake mice // *J. Neurophysiol.* 2019. V. 122. P. 1342–1356.
<https://doi.org/10.1152/jn.00357.2019>
113. *Li X., Inoue M., Reed D.R., Huque T. et al.* High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (T1R1) gene (Gpr70) to mouse distal Chromosome 4 // *Mamm. Genome.* 2001. V. 12. № 1. P. 13–16.
<https://doi.org/10.1007/s003350010236>
114. *Livneh Y., Ramesh R.N., Burgess C.R. et al.* Homeostatic circuits selectively gate food cue responses in insular cortex // *Nature.* 2017. V. 546. P. 611–616.
<https://doi.org/10.1038/nature22375>
115. *Loney G.C., Blonde G.D., Eckel L.A., Spector A.C.* Determinants of taste preference and acceptability: quality versus hedonics // *J. Neurosci.* 2012. V. 32. P. 10086–10092.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.6036-11.2012>
116. *Looy H., Callaghan S., Weingarten H.P.* Hedonic response of sucrose likers and dislikers to other gustatory stimuli // *Physiol. Behav.* 1992. V. 52. № 2. P. 219–225.
[https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90261-y](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90261-y)
117. *Looy H., Weingarten H.P.* Effects of metabolic state on sweet taste reactivity in humans depend on underlying hedonic response profile // *Chem. Sens.* 1991. V. 16. № 2. P. 123–130.
<https://doi.org/10.1093/chemse/16.2.123>
118. *Lukáts B., Papp S., Szalay C. et al.* Gustatory neurons in the nucleus accumbens and the mediodorsal prefrontal cortex of the rat // *Acta Physiol. Hung.* 2002. V. 89. P. 250.
119. *Mahoney S.A., Hosking R., Farrant S. et al.* The second galanin receptor GalR2 plays a key role in neurite outgrowth from adult sensory neurons // *J. Neurosci.* 2003. V. 23. P. 416–421.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-02-00416.2003>
120. *Margolskee R.F.* Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 1–4.
<https://doi.org/10.1074/jbc.R100054200>
121. *Martin B., Dotson C.D., Shin Y.K. et al.* Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling in taste buds // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2009. V. 1170. P. 98–101.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.03920.x>
122. *Martin B., Shin Y.K., White C.M. et al.* Vasoactive intestinal peptide-null mice demonstrate enhanced sweet taste preference, dysglycemia, and reduced taste bud leptin receptor expression // *Diabetes.* 2010. V. 59. P. 1143–1152.
<https://doi.org/10.2337/db09-0807>
123. *Maruyama Y., Pereira E., Margolskee R.F., Chaudhari N., Roper S.D.* Umami responses in mouse taste cells indicate more than one receptor // *J. Neurosci.* 2006. V. 26. P. 2227–2234.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4329-05.2006>
124. *Masubuchi Y., Nakagawa Y., Ma J. et al.* A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells // *PLoS One.* 2013. V. 8. P. e54500.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054500>
125. *Merigo F., Benati D., Cristofaletti M. et al.* Glucose transporters are expressed in taste receptor cells // *J. Anat.* 2011. V. 219. P. 243–252.
<https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2011.01385.x>
126. *Mueller K.L., Hoon M.A., Erlenbach I. et al.* The receptors and logic for bitter taste // *Nature.* 2005. V. 434. P. 225–229.
<https://doi.org/10.1038/nature03352>
127. *Murovets V.O., Bachmanov A.A., Zolotarev V.A.* Impaired glucose metabolism in mice lacking the Tas1r3 taste receptor gene. *PLoS One.* 2015. V. 10. № 6. P. e0130997.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130997>
128. *Murovets V.O., Lukina E.A., Sozontov E.A. et al.* Allelic variation of the Tas1r3 taste receptor gene affects sweet taste responsiveness and metabolism of glucose in F1 mouse hybrids // *PLoS One.* 2020. V. 15. № 7. P. e0235913.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235913>
129. *Murovets V.O., Zolotarev V.A., Bachmanov A.A.* The role of the Sac locus in the alcohol taste preference in inbred

- mouse strains // *Dokl. Biol. Sci.* 2010. V. 432. P. 181–183. <https://doi.org/10.1134/S001249661003004X>
130. Nakamura Y., Sanematsu K., Ohta R. et al. Diurnal variation of human sweet taste recognition thresholds is correlated with plasma leptin levels // *Diabetes*. 2008. V. 57. P. 2661–2665. <https://doi.org/10.2337/db07-1103>
 131. Nelson G., Hoon M.A., Chandrashekar J. et al. Mammalian sweet taste receptors // *Cell*. 2001. V. 106. P. 381–390. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00451-2)
 132. Nie, Y., Vignes, S., Hobbs, J. R. et al. Distinct contributions of T1R2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli // *Curr. Biol.* 2005. V. 15. Iss. 21. P. 1948–1952. PMID: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.03716271873>
 133. Noel C., Dando R. The effect of emotional state on taste perception // *Appetite*. 2015. V. 95. P. 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.appet.2015.06.003>
 134. Ogura T. Acetylcholine increases intracellular Ca^{2+} in taste cells via activation of muscarinic receptors // *J. Neurophysiol.* 2002. V. 87. P. 2643–2649. <https://doi.org/10.1152/jn.2002.87.6.2643>
 135. Ohkuri, T., Yasumatsu K., Horio N. et al. Multiple sweet receptors and transduction pathways revealed in knockout mice by temperature dependence and gurnarin sensitivity // *Am. J. Physiol.* (2009). V. 296. № 4. P. 960–971. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91018.2008>
 136. Oka Y., Butnaru M., von Buchholtz L. et al. High salt recruits aversive taste pathways // *Nature*. 2013. V. 494. P. 472–475. <https://doi.org/10.1038/nature11905>
 137. O'Malley D., Reimann F., Simpson A.K., Gribble F.M. Sodium-coupled glucose cotransporters contribute to hypothalamic glucose sensing // *Diabetes*. 2006. V. 55. № 12. P. 3381–3386. <https://doi.org/10.2337/db06-0531>
 138. Ootani S., Umezaki T., Shin T., Murata Y. Convergence of afferents from the SLN and GPN in cat medullary swallowing neurons // *Brain Res. Bull.* 1995. V. 37. P. 397–404. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(95\)00018-6](https://doi.org/10.1016/0361-9230(95)00018-6)
 139. Özcan S., Dover J., Rosenwald A.G., Wöfl S., Johnston M. Two glucose transporters in *Saccharomyces cerevisiae* are glucose sensors that generate a signal for induction of gene expression // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 1996. V. 93. № 22. P. 12428–12432. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.22.12428>
 140. Pelchat M.L., Danowski S. A possible genetic association between PROP-tasting and alcoholism // *Physiol. Behav.* 1992. V. 51. № 6. P. 1261–1266. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(92\)90318-v](https://doi.org/10.1016/0031-9384(92)90318-v)
 141. Peng Y., Gillis-Smith S., Jin H. et al. Sweet and bitter taste in the brain of awake behaving animals // *Nature*. 2015. V. 527. P. 512–515. <https://doi.org/10.1038/nature15763>
 142. Porcu E., Benz K., Ball F. et al. Macroscopic information-based taste representations in insular cortex are shaped by stimulus concentration // *PNAS*. 2020. V. 117. № 13. P. 7409–7417. <https://doi.org/10.1073/pnas.1916329117>
 143. Pucilowski O., Rezvani A.H., Janowsky D.S. Suppression of alcohol and saccharin preference in rats by a novel Ca^{2+} channel inhibitor, Goe 5438 // *Psychopharmacology*. 1992. V. 107. P. 447–452. <https://doi.org/10.1007/BF02245174>
 144. Ramos-Lopez O., Panduro A., Martinez-Lopez E. et al. Sweet taste receptor TAS1R2 polymorphism (Val191Val) is associated with a higher carbohydrate intake and hypertriglyceridemia among the population of West Mexico // *Nutrients*. 2016. V. 8. № 2. P. 101. <https://doi.org/10.3390/nu8020101>
 145. Ren X., Zhou L., Terwilliger R., Newton S.S., de Araujo I.E. Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor // *Front. Integr. Neurosci.* 2009. V. 3. P. 12. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.012.2009>
 146. Reed D.R., Li S., Li X. et al. Polymorphisms in the taste receptor gene (Tas1r3) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains // *J. Neurosci.* 2004. V. 24. № 4. P. 938–946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1374-03.2004>
 147. Ricardo J.A., Koh E.T. Anatomical evidence of direct projections from the nucleus of the solitary tract to the hypothalamus, amygdala, and other forebrain structures in the rat // *Brain Res.* 1978. V. 153. P. 1–26. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(78\)91125-3](https://doi.org/10.1016/0006-8993(78)91125-3)
 148. Riera C.E., Vogel H., Simon S. A. et al. Sensory attributes of complex tasting divalent salts are mediated by TRPM5 and TRPV1 channels // *J. Neurosci.* 2009. V. 29. Iss. 8. P. 2654–2662. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4694-08.2009>
 149. Robino A., Bevilacqua L., Pirastu N. et al. Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population // *Genes Nutr.* 2015. V. 10. № 1. P. 485. <https://doi.org/10.1007/s12263-015-0485-z>
 150. Robinson T.G., Beart P.M. Excitant amino acid projections from rat amygdala and thalamus to nucleus accumbens // *Brain Res. Bull.* 1988. V. 20. P. 467–471. [https://doi.org/10.1016/0361-9230\(88\)90136-0](https://doi.org/10.1016/0361-9230(88)90136-0)
 151. Roper S.D. Signal transduction and information processing in mammalian taste buds // *Pflügers Archiv.* 2007. V. 454. P. 759–776. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0247-x>
 152. Roper S.D., Chaudhari N. Taste buds: cells, signals and synapses // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017. V. 18. P. 485–497. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.68>
 153. Sainz E., Cavenagh M.M., LopezJimenez N.D. et al. The G-protein coupling properties of the human sweet and amino acid taste receptors // *Dev. Neurobiol.* 2007. V. 67. P. 948–959. <https://doi.org/10.1002/dneu.20403>
 154. Sako N., Yamamoto T. Electrophysiological and behavioral studies on taste effectiveness of alcohols in rats // *Am. J. Physiol.* 1999. V. 276. P. 388–396. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1999.276.2.R388>
 155. Saper C.B. Convergence of autonomic and limbic connections in the insular cortex of the rat // *J. Comp. Neurol.* 1982. V. 210. P. 163–173. <https://doi.org/10.1002/cne.902100207>
 156. Schwartz M.W., Woods S.C., Porte D.J., Seeley R.J., Baskin D.G. Central nervous system control of food intake // *Nature*. 2000. V. 404. P. 661–671. <https://doi.org/10.1038/35007534>
 157. Sclafani A., Ackroff K. Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences // *Am. J. Physiol.* 2012. V. 302. P. 1119–1133. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2012>
 158. Sclafani A., Glass D.S., Margolskee R.F., Glendinning J.I. Gut T1R3 sweet taste receptors do not mediate sucrose-conditioned flavor preferences in mice // *Am. J.*

- Physiol. 2010. V. 299, P. 1643–1650.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00495.2010>
159. *Sclafani A., Koepsell H., Ackroff K.* SGLT1 sugar transporter/sensor is required for post-oral glucose appetition // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2016. V. 310. P. 631–639.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00432.2015>
160. *Seta Y., Kataoka S., Toyono T., Toyoshima K.* Expression of galanin and the galanin receptor in rat taste buds // *Arch. Histol. Cytolog.* 2006. V. 69. P. 273–280.
<https://doi.org/10.1679/aohc.69.273>
161. *Shahbandi A.A., Choo E., Dando R.* Receptor regulation in taste: can diet influence how we perceive foods? // *J. Multidiscip. Sci. J.* 2018. V. 1. P. 106–115.
<https://doi.org/10.3390/j1010011>
162. *Shen T., Kaya N., Zhao F.L. et al.* Co-expression patterns of the neuropeptides vasoactive intestinal peptide and cholecystokinin with the transduction molecules alpha-gustducin and T1R2 in rat taste receptor cells // *Neurosci.* 2005. V. 130. P. 229–238.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.09.017>
163. *Shi C.-J., Cassell M.D.* Cortical, thalamic, and amygdaloid connections of the anterior and posterior insular cortices // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 399. P. 440–468.
[https://doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9861\(19981005\)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/(sici)1096-9861(19981005)399:4<440::aid-cne2>3.0.co;2-1)
164. *Shimura T., Imaoka H., Okazaki Y. et al.* Involvement of the mesolimbic system in palatability-induced ingestion // *Chem. Senses.* 2005. V. 30. P. 188–189.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjh177>
165. *Shimura T., Imaoka H., Yamamoto T.* Neurochemical modulation of ingestive behavior in the ventral pallidum // *Eur. J. Neurosci.* 2006. V. 23. P. 1596–1604.
<https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2006.04689.x>
166. *Shimura T., Kamada Y., Yamamoto T.* Ventral tegmental lesions reduce overconsumption of normally preferred taste fluid in rats // *Behav. Brain Res.* 2002. V. 134. P. 123–130.
[https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(01\)00461-2](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(01)00461-2)
167. *Shin A.C., Townsend R.L., Patterson L.M., Berthoud H.R.* “Liking” and “wanting” of sweet and oily food stimuli as affected by high-fat diet-induced obesity, weight loss, leptin, and genetic predisposition // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. P. 1267–1280.
<https://doi.org/10.1152/ajpregu.00314.2011>
168. *Shin Y.K., Martin B., Golden E. et al.* Modulation of taste sensitivity by GLP-1 signaling // *J. Neurochem.* 2008. V. 106. P. 455–463.
<https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05397.x>
169. *Shin Y.K., Martin B., Kim W. et al.* Ghrelin is produced in taste cells and ghrelin receptor null mice show reduced taste responsiveness to salty (NaCl) and sour (citric acid) tastants // *PLoS One.* 2010. V. 5 P. e12729.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0012729>
170. *Shoji S.* Glucose regulation of synaptic transmission in the dorsolateral septal nucleus of the rat // *Synapse.* 1992. V. 12. P. 322–332.
<https://doi.org/10.1002/syn.890120409>
171. *Shrayyef M.Z., Gerich J.E.* Normal Glucose Homeostasis / L. Poretsky Principles of Diabetes Mellitus. Boston: Springer, 2010. P. 19–35.
https://doi.org/10.1007/978-0-387-09841-8_2
172. *Sigoillot M., Brockhoff A., Neiers F. et al.* The crystal structure of gurmardin, a sweet taste-suppressing protein: identification of the amino acid residues essential for inhibition // *Chem. Senses.* 2018. V. 43. P. 635–643.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjy054>
173. *Spector A.C.* Linking gustatory neurobiology to behavior in vertebrates // *Neurosci Biobehav. Rev.* 2000. V. 24. P. 391–416.
[https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00013-0](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00013-0)
174. *Spector A.C., Klumpp P.A., Kaplan J.M.* Analytical issues in the evaluation of food deprivation and sucrose concentration effects on the microstructure of licking behavior in the rat // *Behav. Neurosci.* 1998. V. 112. P. 678–694.
<https://doi.org/10.1037//0735-7044.112.3.678>
175. *Stratford T.R., Kelley A.E.* Evidence of a functional relationship between the nucleus accumbens shell and lateral hypothalamus subserving the control of feeding behavior // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. P. 11040–11048.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-24-11040.1999>
176. *Sukumaran S.K., Yee K.K., Iwata S. et al.* Taste cell expressed α -glucosidase enzymes contribute to gustatory responses to disaccharides // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016. V. 113. P. 6035–6040.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1520843113>
177. *Thorens B.* Brain glucose sensing and neural regulation of insulin and glucagon secretion // *Diabetes Obes. Metab.* 2011. V. 13(S.1). P. 82–88.
<https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01453.x>
178. *Tichansky D.S., Glatt A.R., Madan A.K. et al.* Decrease in sweet taste in rats after gastric bypass surgery // *Surg. Endosc.* 2011. V. 25. P. 1176–1181.
<https://doi.org/10.1007/s00464-010-1335-0>
179. *Toda Y., Nakagita T., Hayakawa T. et al.* Two distinct determinants of ligand specificity in T1R1/T1R3 (the umami taste receptor) // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. Iss. 52. P. 36863–36877.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494443>
180. *Tokita K., Boughter J.D.* Topographic organizations of taste-responsive neurons in the parabrachial nucleus of C57BL/6J mice: an electrophysiological mapping study // *Neurosci.* 2016. V. 316. P. 151–166.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.12.030>
181. *Tomchik S.M., Berg S., Kim J.W. et al.* Breadth of tuning and taste coding in mammalian taste buds // *J. Neurosci.* 2007. V. 27. P. 10840–10848.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1863-07.2007>
182. *Tordoff M.G.* Calcium: taste, intake, and appetite // *Physiol Rev.* 2001. V. 81. P. 1567–1597.
<https://doi.org/10.1152/physrev.2001.81.4.1567>
183. *Umabiki M., Tsuzaki K., Kotani K. et al.* The improvement of sweet taste sensitivity with decrease in serum leptin levels during weight loss in obese females // *Tohoku J. Exp. Med.* 2010. V. 220. P. 267–271.
<https://doi.org/10.1620/tjem.220.267>
184. *Veldhuizen M.G., Bender G., Constable R.T., Small D.M.* Trying to detect taste in a tasteless solution: modulation of early gustatory cortex by attention to taste // *Chem. Senses.* 2007. V. 32. P. 569–581.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjm025>
185. *Verberne A.J., Sabetghadam A., Korim W.S.* Neural pathways that control the glucose counterregulatory response // *Front. Neurosci.* 2014 V. 8. № 38.
<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00038>
186. *von Molitor E., Riedel K., Krohn M. et al.* Sweet taste is complex: signaling cascades and circuits involved in sweet sensation // *Front. Hum. Neurosci.* 2021. V. 15.

- P. 667709.
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709>
187. *Welcome M.O., Mastorakis N.E., Pereverzev V.A.* Sweet taste receptor signaling network: Possible implication for cognitive functioning // *Neurol. Res. Int.* 2015. V. 15. P. 606479.
<https://doi.org/10.1155/2015/606479>
 188. *Wright E.M., Loo D.D., Hirayama B.A.* Biology of human sodium glucose transporters // *Physiol. Rev.* 2011. V. 1. № 2. P. 733–794.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00055.2009>
 189. *Wu A., Dvoryanchikov G., Pereira E. et al.* Breadth of tuning in taste afferent neurons varies with stimulus strength // *Nat. Commun.* 2015. V. 6. P. 8171.
<https://doi.org/10.1038/ncomms9171>
 190. *Yamamoto T., Matsuo R., Kiyomitsu Y., Kitamura R.* Taste responses of cortical neurons in freely ingesting rats // *J. Neurophysiol.* 1989. V. 61. P. 1244–1258.
<https://doi.org/10.1152/jn.1989.61.6.1244>
 191. *Yamamoto T., Sako N., Maeda S.* Effects of taste stimulation on beta-endorphin levels in rat cerebrospinal fluid and plasma // *Physiol. Behav.* 2000. V. 69. P. 345–350.
[https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(99\)00252-8](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(99)00252-8)
 192. *Yasumatsu K., Iwata S., Inoue M. et al.* Fatty acid taste quality information via GPR120 in the anterior tongue of mice // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2019. V. 226. P. e13215.
<https://doi.org/10.1111/apha.13215>
 193. *Yasumatsu K., Ohkuri T., Yoshida R. et al.* Sodium-glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue // *Acta Physiol. (Oxf)*. 2020. V. 230. P. e13529.
<https://doi.org/10.1111/apha.13529>
 194. *Yee K.K., Sukumaran S.K., Kotha R. et al.* Glucose transporters and ATP-gated K⁺(KATP) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2011. V. 108. P. 5431–5436.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108>
 195. *Yoshida R., Niki M., Jyotaki M. et al.* Modulation of sweet responses of taste receptor cells // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013. V. 24. P. 226–231.
<https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2012.08.004>
 196. *Young P.T., Burright R.G., Tromater L.J.* Preferences of the white rat for solutions of sucrose and quinine hydrochloride // *Am. J. Psychol.* 1963. V. 76. P. 205–217.
 197. *Yu A.S., Hirayama B.A., Timbol G. et al.* Functional expression of SGLTs in rat brain // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2010. V. 299. № 6. P. 1277–1284.
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.00296.2010>
 198. *Zhang J., Jin H., Zhang W. et al.* Sour sensing from the tongue to the brain // *Cell*. 2019. V. 179. P. 39–402.
<https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.08.031>
 199. *Zhang L., Han W., Lin C., Li F., Araujo I.E.* Sugar metabolism regulates flavor preferences and portal glucose sensing // *Front. Integr. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 57.
<https://doi.org/10.3389/fnint.2018.00057>
 200. *Zhang Y., Hoon, M.A., Chandrashekar J. et al.* Coding of sweet, bitter, and umami tastes: different receptor cells sharing similar signaling pathways // *Cell*. 2003. V. 112. Iss. 3. P. 293–301.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00071-0)
 201. *Zhao H., Li J., Zhang J.* Molecular evidence for the loss of three basic tastes in penguins // *Current Biology* 2015. V. 25. P. 141–142.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.026>
 202. *Zhao F.L., Shen T., Kaya N. et al.* Expression, physiological action, and coexpression patterns of neuropeptide Y in rat taste-bud cells // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A*. 2005. V. 102. P. 11100–11105.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0501988102>
 203. *Zhao G.Q., Zhang Y., Hoon M.A. et al.* The receptors for mammalian sweet and umami taste // *Cell*. 2003. V. 115. P. 255–266.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4)

Sweet Taste: From Perception to Evaluation

V. O. Murovets^{a, *}, E. A. Lukina^{a, **}, and V. A. Zolotarev^{a, ***}

^a*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, 199034 Russia*

^{*}*e-mail: murovetsvo@infran.ru*

^{**}*e-mail: lukinaea@infran.ru*

^{***}*e-mail: zolotarevva@infran.ru*

Abstract—Sweetness is the strongest gustatory modality, which shapes eating behavior and influences homeostasis. The review summarizes data on the perception and encoding of taste signals at the level of taste receptors and brain centers during consumption of sweet substances. We focus on the molecular and cellular mechanisms of sweet taste identification and determination of food caloric content, including the role of membrane receptor proteins T1R2/T1R3 and signal transduction enzyme cascades, as well as a metabolic mechanism for estimating the concentration of glucose in the cytoplasm. Genetic aspects of sweet sensitivity and the influence of sweet taste receptor gene polymorphisms on sensitivity to sugar and low-calorie sweeteners are described. The review presents results of modern studies of endocrine, paracrine and autocrine modulation of sweet taste perception and evaluation depending on the metabolic state of the body. The assumption of a promising research area on the problem is made.

Keywords: sweet taste receptors, T1R2 and T1R3 proteins, brain, neuropeptides, homeostasis