

УДК 612.3

УЧАСТИЕ РЕЦЕПТОРОВ СЕМЕЙСТВА T1R, ЭКСПРЕССИРУЮЩИХСЯ ЗА ПРЕДЕЛАМИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ, В РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА

© 2024 г. В. О. Муровец^{а, *}, Е. А. Созонтов^{а, **}, В. А. Золотарев^{а, ***}

^аИнститут физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, 199034 Россия

*E-mail: murovetsvo@infran.ru

**E-mail: sozontovea@infran.ru

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

Поступила в редакцию 20.06.2024 г.

После доработки 02.08.2024 г.

Принята к публикации 09.08.2024 г.

Вкусовые мембранные рецепторы семейства T1R взаимодействуют со сладкими веществами — углеводами, искусственными сахарозаменителями и некоторыми аминокислотами. Важным результатом исследований в XXI в. стало обнаружение экспрессии этих рецепторов за пределами ротовой полости в основном в клетках, активно вовлеченных в метаболические процессы: энтероэндокринных клетках кишечника, панкреатических β -клетках, жировой и костной ткани и т. д. В представленном обзоре объединяются и анализируются современные данные о роли экстраоральных рецепторов семейства T1R в регуляции метаболизма, роста и дифференцировки клеток, что достигается через модуляцию секреции гормонов (инсулина, GLP-1, GIP), активности мембранных транспортеров, а также факторов клеточного роста и пролиферации. Описаны опосредованные T1R клеточные реакции на нутриенты, механизмы трансдукции сигнала, влияние на уровень инозитолтрифосфата, цАМФ и внутриклеточный Ca^{2+} , стимулирующее действие на транспортеры глюкозы SGLT1 и GLUT2, влияние на mTOR и секрецию гормонов. Также рассматривается взаимодействие механизмов мембранной рецепции и метаболической детекции глюкозы по соотношению АТФ/АДФ в цитоплазме клетки. Приведены данные об эволюционной адаптации метаболических процессов, вероятно, связанной с рационом, проявляющейся в полиморфизме генов, кодирующих белки T1R. Сделано предположение, что экстраоральные вкусовые рецепторы сладких веществ и аминокислот могут быть мишенью для терапевтических воздействий при ожирении, гипергликемии, инсулинорезистентности и гепатостеатозе.

Ключевые слова: вкусовая чувствительность, пищеварение, гомеостаз глюкозы, рецепторы T1R, β -клетки, инсулин, сахарный диабет, ожирение.

DOI: 10.31857/S0301179824040052 **EDN:** ANAEWK

Восприятие сладкого вкуса моно- и дисахаридов, некоторых аминокислот и искусственных подсластителей вызывает чувство удовольствия и стимулирует эволюционно закрепленный выбор высококалорийной пищи. Избыточное потребление продуктов, содержащих сахара в большой концентрации наряду с уменьшением физической активности и наследственными факторами считается основной причиной глобального распространения ожирения, сахарного диабета 2-го типа (Д2Т), неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний и т. д. [37, 47, 52, 85, 94]. Вкусовое восприятие сладкого осуществляется мембранными рецепторами семейства T1R, которые экспрессируются во вкусовых клетках 2-го типа, расположенных во вкусовых луковицах

на языке и в ротовой полости [23]. Полиморфизм генов *Tas1r*, кодирующих это семейство вкусовых рецепторов, потеря функциональности или отсутствие этих генов коррелируют с пищевыми предпочтениями и особенностями питания различных групп позвоночных [7, 8]. Современные представления о механизмах восприятия сладкого вкуса описаны нами в предыдущей публикации [6]. В предлагаемом обзоре мы рассмотрим функциональную роль так называемых экстраоральных рецепторов семейства T1R, т. е. экспрессированных за пределами ротовой полости. Сведения о вовлеченности T1R в регуляцию метаболизма углеводов начали накапливаться сразу же после их клонирования. Сейчас можно считать доказанным непосредственное участие T1R в стимуляции секреции

инсулина островковыми клетками поджелудочной железы, а также всасывания сахаров в кишечнике, выделения инкретинов, роста и развития жировой ткани. У лабораторных мышей удаление или изменение чувствительности этих рецепторов приводит к изменению инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе, обмена липидов и другим метаболическим последствиям [1, 3, 72, 73, 76, 77, 80, 81, 95, 104, 105, 134]. Появляется все больше сведений, что и у человека полиморфизм T1R обуславливает не только вкусовое восприятие и пищевые привычки, но и влияет на углеводный и жировой обмен [118, 124]. Поддержание стабильного уровня глюкозы в крови требует согласованности пищевого поведения и энергетического обмена. Можно предположить, что однотипные мембранные хеморецепторы во вкусовой, эндокринной и пищеварительной системах образуют интегрирующий механизм, сопрягающий потребление и метаболизм. Практически доказанным можно считать тезис Kyriazis и соавт. [81], что мембранная T1R-зависимая рецепция у значительной части позвоночных функционирует параллельно и в дополнение к универсальному механизму метаболической детекции глюкозы, для работы которого необходимо поступление глюкозы в клетку с последующим ее расщеплением, приводящим к увеличению концентрации внутриклеточного АТФ. Данный метаболический сенсор включает АТФ-чувствительный K⁺-канал и специализированную изоформу фермента глюкокиназы [27, 55, 59, 130] (см. ниже).

Мембранная рецепция сладких веществ

Всасывание питательных веществ, их внутриклеточное расщепление, запасание в виде гликогена и жиров, и особенно регуляция этих процессов нуждаются в специализированных механизмах

рецепции нутриентов. Наличие мембранных рецепторов, непосредственно реагирующих на присутствие в тканевой жидкости веществ со сладким вкусом, предполагалось достаточно давно. На их существование, например, указывало действие низкокалорийных сахарозаменителей, не связанное с метаболическими процессами. В 1970-е годы был выделен хромосомный локус *Sac*, ассоциированный у инбредных линий мышей с предпочтением сахара и, как было показано позднее, большинства сладких веществ [9, 12, 44]. На рубеже веков была доказана идентичность этого локуса гену *Tas1r3* [11, 83, 110]. В настоящее время считается, что у всех позвоночных животных мембранные рецепторы семейства T1R играют главную роль во вкусовом восприятии сахаров и частично задействованы в рецепции аминокислот [9, 155].

Семейство T1R относится к рецепторам, связанным с G-белками (GPCR), и кодируется генами *Tas1r* (от taste – вкус). Выявлено не менее пяти белков этого семейства, из которых у высших позвоночных встречаются 3 (T1R1–3). Другое родственное ему семейство рецепторов T2R, кодируемое *Tas2r* генами отвечает за восприятие вкуса избегаемых веществ, органолептически характеризующихся как горькие. Это семейство более разнообразно и содержит десятки разновидностей рецепторных белков [8, 9, 103, 155].

T1R имеют типичную для GPCR структурно-функциональную организацию. Они в качестве основных блоков включают трансмембранный домен, образованный семью гидрофобными спиральными сегментами, пронизывающими плазматическую мембрану, которые соединены тремя внеклеточными и тремя цитоплазматическими петлями, большой внеклеточный N-концевой домен типа Venus flytrap (VFT, венерина мухоловка),

Сокращения: Д2Т – сахарный диабет 2-го типа; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт; ТКД – тест с кратким доступом; АС – аденилатциклаза; Akt – серин/треониновая киназа, фермент семейства протеинкиназ В; В6 – линия мышей C57BL/6; ССК – холецистокинин; DAG – диацилглицерин; ERK1/2 – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа 1/2; FoxO1 – Forkhead box protein O1, фактор транскрипции; VFT – внеклеточный N-концевой домен типа Venus flytrap (венерина мухоловка); G6P – глюкозо-6-фосфат; G α_{gust} – α -гастдуцин; GSK – глюкокиназа, тексокиназа IV; GEF-H1 – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов H1; GIP – глюкозозависимый инсулиноотропный пептид; GLP-1 – глюкагоноподобный пептид 1; GLUT2, GLUT4 и т.д. – изоформа 2, 4 и т.д. белка-транспортера глюкозы; GPCR – рецепторы, связанные с G-белками; *Htr2c* – ген 5-HT2C-рецептора, подтип серотониновых рецепторов; INS – инсулин; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; K ATP – АТФ-чувствительный калиевый канал; mGLUR – метаболитный рецептор глутамата; mTORC1 – комплекс белков, включающий mTOR, субъединица C1; mTOR – “мишень рапамицина млекопитающих”, киназа; NPY – нейропептид Y; PDE – фосфодиэстераза; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PI(4,5)P2 – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; PKC, PKD – протеинкиназа C и D; PLC β 2 – фосфолипаза C β 2; RankL – активатор ядерного фактора Каппа, TNFSF11 – цитокин семейства факторов некроза опухоли; Raptor – регуляторный белок комплекса mTOR; Rheb – ГТФ-связывающий белок суперсемейства генов Ras; RhoA/ROCK – Rho-ассоциированная протеинкиназа; RhoGTPase – серин/треониновая ГТФаза; RSK – рибосомальная S6 киназа; SGLT1 – натрий-глюкозный котранспортер 1; SiRNA – малые интерферирующие РНК; ShRNA – малые РНК, образующие шпильки, кшРНК; *slc2a2* – ген GLUT2 – белка-транспортера глюкозы; SNP – единичная нуклеотидная замена; T1R1, T1R2, T1R3 – вкусовой рецептор первого типа подтипа 1–3; T2R – вкусовой рецептор второго типа; *Tas1r1*, *Tas1r2*, *Tas1r3* – ген вкусового рецептора первого типа подтипа 1–3; *Tas2r* – ген вкусового рецептора второго типа; TRPM4, TRPM5 – катионные каналы транзитного рецепторного потенциала; TSC1/2 – комплекс туберина с гамартином; tubGTPase – тубулиновая ГТФаза; VDCC – потенциал-зависимый кальциевый канал; VIP – вазоактивный кишечный полипептид.

с которым с высоким сродством связываются лиганды рецептора, а также цитоплазматический С-концевой домен, включенный во взаимодействие с G-белками [8, 92, 155]. Функциональным является димер рецепторов T1. Белок T1R3 представляет общую субъединицу гетеродимерных вкусовых рецепторов сахаров и аминокислот [10, 23]. Гетеродимер из субъединиц T1R2 и T1R3 способен распознавать большой набор веществ со сладким вкусом: натуральные сахара, сладкие аминокислоты и спирты, а также искусственные сахарозаменители [110]. Глюкоза, сахароза, синтетический подсластитель сукралоза, аминокислоты связываются с внеклеточным доменом рецептора, при этом субъединица T1R3 имеет большую аффинность к сахарозе, чем T1R2, к глюкозе же, наоборот. Циклакат и сладкий пептид монеллин взаимодействуют с трансмембранным доменом T1R3 [111]. Гетеродимер T1R1/T1R3 обеспечивает восприятие вкуса аминокислот (вкус “умами”), прежде всего глутамата и таких усилителей вкуса, как инозин- и гуанозинмонофосфат, дополняя другие метаболитные рецепторы к глутамату [9, 23]. Выявлены межвидовые различия в чувствительности к аминокислотам. Например, у человека рецептор hT1R1/hT1R3 распознает только глутаминовую и аспарагиновую кислоты, а рецептор мыши mT1R1/mT1R3 – и другие L-аминокислоты: аланин, серин, треонин, глицин, метионин, аргинин [150]. Предполагается, что выполнять сенсорные функции могут и гомодимерные вкусовые рецепторы T1R2/T1R2 или T1R3/T1R3 [28, 30, 74, 165], а также гетеродимеры с кальциевым рецептором CaSR [54]. На существование функциональных гомодимеров указывает разница в уровне экспрессии субъединиц в ряде тканей (см. ниже).

Димер белков T1R связан с гетеротримерным G-белком, состоящим из $G\alpha$ -субъединицы – гвстдудина, $G\alpha_{gust}$ (*Gat3*, относится к подсемейству *Gai/o*; ген *Gnat3*), β -субъединицы, $G\beta_1$ или $G\beta_3$ (ген *Gnb1/3*), и γ -субъединицы $G\gamma_{13}$ (*Gng13*) [36, 128, 155]. Помимо α -гвстдудина, который считается специфическим для вкусовой системы, T1R могут быть связаны и с другими α -субъединицами – как представителями семейства *Gai/o*, в частности α -трансдудином, *Gai2*, *Gai3*, так и других семейств – *Gaq/11*, *Ga12/13* или *GaS* [60, 89, 128, 155, 164]. Подобное разнообразие, по всей видимости, обеспечивает тонкую настройку взаимодействия с разными внутриклеточными ферментативными каскадами. В клетках вкусовых лукович T1R связаны с инозитолтрифосфатным сигнальным каскадом, который называют «каноническим» [81] (рис. 1, А).

Канонический вкусовой внутриклеточный сигнальный каскад активируется при взаимодействии рецептора с агонистом, которое вызывает конформационные изменения молекулы рецептора и

приводит к диссоциации $G\beta\gamma$ -димера и активации α -гвстдудина, стимулирующего фосфолипазу C- β 2 (PLC- β 2), гидролизующую мембранный фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат (PI(4,5)P2) с образованием инозитол-1,4,5-трифосфата (IP3) и диацилглицерина (DAG). IP3, активируя риадиноновые рецепторы, способствует высвобождению Ca^{2+} из внутриклеточного депо (эндоплазматического ретикулума). Далее повышение концентрации внутриклеточного кальция стимулирует неселективные катионные каналы транзитного рецепторного потенциала TRPM5, что сопровождается поступлением Na^+ в клетку, генерацией потенциала действия и выходом медиатора АТФ из специализированных каналов, сформированных двумя полуканалами белка паннексина 1 [23, 63, 89, 125, 155]. Соединенный с мембраной DAG может повысить сродство протеинкиназ C и D к кальцию, что в энтероэндокринных клетках кишечника приводит к секреции инкретиновых пептидов [126, 140]. T1R рецепторы могут также инициировать деполаризацию вкусовых клеток через цАМФ-зависимую протеинкиназу A (см. рис. 1А) [89, 95, 106, 107, 155]. С другой стороны, $G\alpha_{gust}$ может быть задействован в поддержании концентрации цАМФ на низком уровне для улучшения передачи Ca^{2+} сигналов [25, 137, 161]. Так, во вкусовых почках лягушки стимулированный $G\alpha_{gust}$ через фосфодиэстеразу гидролиз цАМФ активирует подавляемые цАМФ Ca^{2+} каналы [79]. Если при нокауте *Tas1r3* все-таки сохраняется некоторая чувствительность вкусовых клеток к сахарам (так называемая остаточная чувствительность) [154, 155], то удаление гена, кодирующего TRPM5, практически полностью отключает их способность к вкусовому восприятию [131]. Новейшие исследования показывают важную роль еще одного представителя Na^+ -каналов – TRPM4. Его удаление существенно ослабляло, но не полностью исключало реакции на сладкие, умами (вкус аминокислот) и горькие стимулы, совместное же удаление TRPM4 и TRPM5 полностью устраняло все реакции [38]. Интересно, что TRPM4 и TRPM5 принадлежат к семейству, в которое входят терморецепторные молекулы, и сами TRPM4 и TRPM5 демонстрируют зависимость от температуры, что до некоторой степени определяет связь чувствительности вкусовой системы и прежде всего сладкого вкуса с температурой [144].

В β -клетках поджелудочной железы выявляются все компоненты сигнальных каскадов, связанных с T1R [74, 80, 81, 107, 122]. Показано, что нокаут гена, кодирующего TRPM5, нарушает толерантность к глюкозе, а *in vitro* приводит к снижению амплитуды катионных токов и частоты колебаний внутриклеточного Ca^{2+} в β -клетке в ответ на стимуляцию глюкозой, что тормозит выделение инсулина островками Лангерганса [26]. Опыты *in vitro* показывают, что T1R-опосредованные реакции

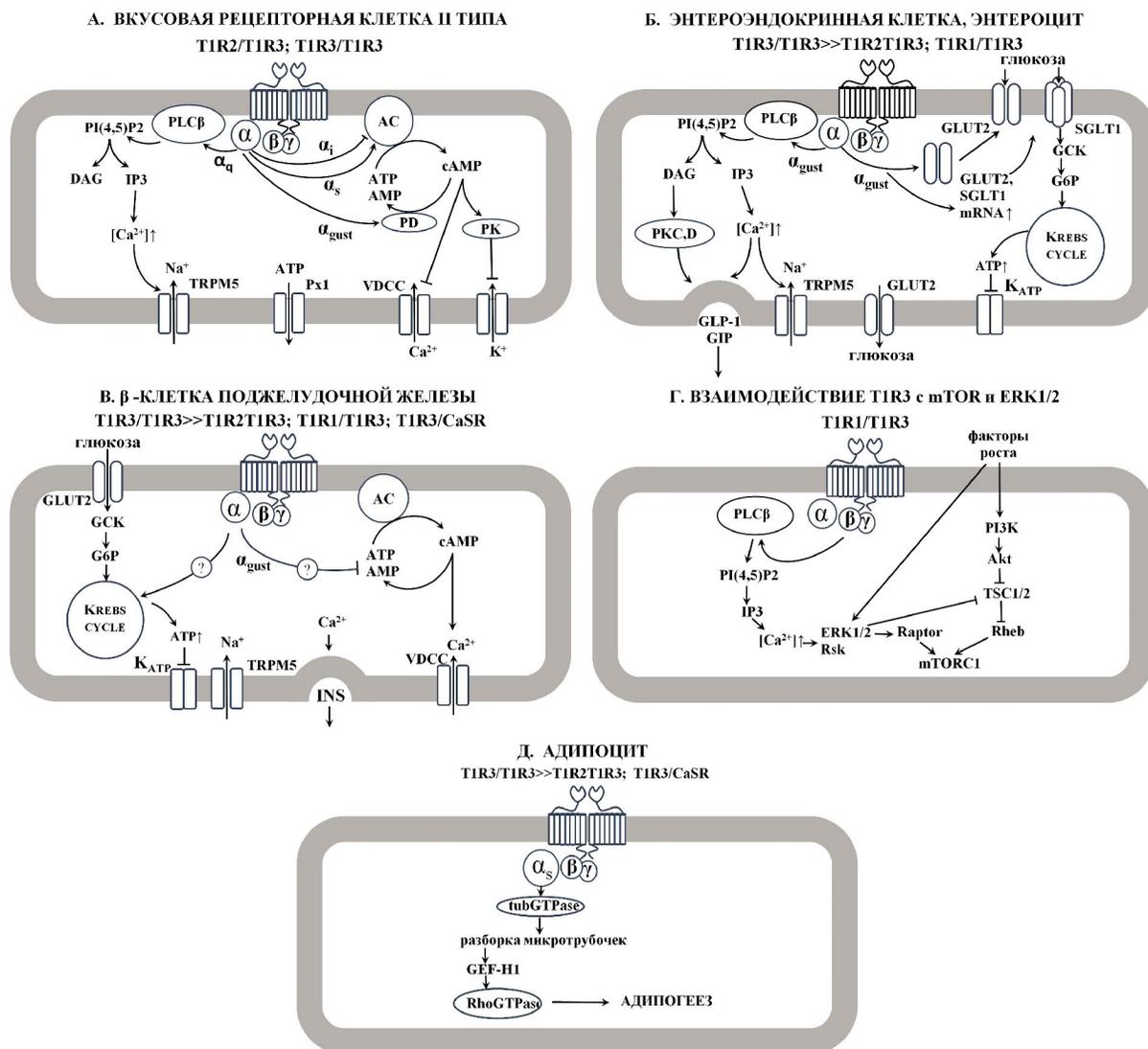


Рис. 1. Схема канонического и неканонических трансдукционных каскадов, активируемых гетеро- и гомодимерами мембранных вкусовых рецепторных белков семейства T1R, связанных с субъединицами G-белка: α (гастдуцином – α_{gust} и др), β и γ . Взаимодействие вкусовых ферментативных каскадов с глюкокиназа – K_{ATP} -зависимым метаболическим детектором глюкозы. Обозначения: AC – аденилатциклаза; Akt – серин/треониновая киназа; DAG – диацилглицерин; ERK1/2 – внеклеточная сигнально-регулируемая киназа 1/2; G6P – глюкозо-6-фосфат; GSK – глюкокиназа; GEF-H1 – фактор обмена гуаниновых нуклеотидов H1; GIP – глюкозозависимый инсулинотропный пептид; GLP-1- глюкагоноподобный пептид 1; GLUT2 – переносчик глюкозы 2; INS – инсулин; IP3 – инозитол-1,4,5-трифосфат; K_{ATP} – АТФ-чувствительный калиевый канал; mTORC1 – мишень рапамицина млекопитающих субъединица C1; PDE – фосфодиэстераза; PI(4,5)P2 – фосфатидилинозитол-4,5-дифосфат; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; PKC, PKD – протеинкиназа C и D; PLC β 2 – фосфолипаза C- β 2; Pxl – канал паннексин 1; Raptor – регуляторный белок комплекса mTOR; Rheb – ГТФ-связывающий белок суперсемейства генов *Ras*; RhoGTPase – серин/треониновая ГТФаза; RSK – рибосомальная S6 киназа; SGLT1 – натрий-глюкозный котранспортер 1; TRPM5 – кальций-зависимый неселективный катионный канал переменного потенциала; TSC1/2 – комплекс туберина с гамартином; tubGTPase – тубулиновая ГТФаза; VDCC – потенциал-зависимый кальциевый канал.

β -клетки поджелудочной железы могут осуществляться несколькими сигнальными каскадами (см. рис. 1, Б) в зависимости от типа лиганда (сахарозаменитель или сахар) [74]. В случае активации гастдуцином мембранной аденилатциклазы, синтезируемый цАМФ может действовать на канал

TRPM5, за чем следует деполяризация мембраны и открытие Ca^{2+} каналов L-типа, при этом поступление Ca^{2+} внутрь клетки стимулирует выброс гормона на инсулина [74]. Участие внеклеточного кальция в секреции инсулина связано с важной проблемой резорбции кости (см. ниже).

Полиморфизм вкусовых рецепторов T1r

Сравнение вкусовых генов в разных таксонах позвоночных позволяет реконструировать эволюционные адаптации к изменению рациона [7], при этом внимание исследователей сосредоточено прежде всего на генах с нарушенной функциональностью, так называемых псевдогенах, накопивших мутации, не позволяющие им правильно функционировать. Нарушения транскрипции одного или нескольких вкусовых генов выявлены в разных группах позвоночных животных [7, 8, 166, 167]. Так, широко известное выпадение вкусовой чувствительности к сладкому у домашних кошек и крупных кошачьих хищников сочетается с псевдогенизацией *Tas1r2* [8]. У других облигатных хищников: морских львов, тюленей, усатых и зубатых китов [65], а также пингвинов [166], — инактивированы все три гена *Tas1r1–3*, а у некоторых видов лягушек гены семейства T1R вообще не выявляются [8]. Удаление генов *Tas1r2* и *Tas1r3* у мышей ослабляет нейрональные реакции на сладкие вещества, подавляет предпочтение натуральных сахаров и низкокалорийных искусственных сахарозаменителей в тесте краткого доступа. При длительной экспозиции тестируемых веществ нокаут исключает потребление некалорийных сахарозаменителей и снижает потребление низких концентраций натуральных сахаров [28, 49, 104, 165]. Показано, что удаление гена *Tas1r2* сказывается на энергетическом обмене в целом. При этом усиливается окисление углеводов и снижается окисление липидов [136]. Диета хищников более чем на 70% состоит из животных тканей и содержит мало углеводов, что хорошо согласуется с отсутствием у них специализированного рецептора глюкозы на основе T1R2 в отличие, например, от всеядных [129]. При голодной хищники сохраняют повышенный уровень глюкозы в крови, а также демонстрируют инсулинорезистентность и другие клинические признаки Д2Т. При этом у хищных отсутствует печеночная глюкокиназа — важный фермент, обеспечивающий конверсию глюкозы в липиды [129].

Специфическую диету большой панды *Ailuropoda melanoleuca*, состоящую на 99% из побегов бамбука, связывают с выпадением чувствительности к аминокислотам, вызванной псевдогенизацией *Tas1r1* [167]. В то же время удаление *Tas1r1* у мышей хотя несколько изменяет предпочтение аминокислот, но не исключает его полностью, так как имеются другие пути рецепции, предположительно зависящие от метаболитных рецепторов глутамата mGLUR [9, 23, 91]. Для рыбы белого амура *Stenopharyngodon idella*, в течение жизни в процессе роста переходящей от хищничества (питание бентосом и зоопланктоном) к питанию водными растениями, показана ассоциированная с этим эпигенетическая модификация (метилирование) регуляторного участка гена *Tas1r1*, приводящая к

снижению экспрессии *Tas1r1* в кишечнике [19]. Важность системы T1R при преимущественном питании сахарами подтверждает пример колибри *Archilochus colibris*, у которых, как у большинства птиц, утрачен функциональный белок T1R2. Однако чувствительность к сладкому у этих птиц восстановилась за счет мутации T1R1 рецептора, который перестал реагировать на аминокислоты, но приобрел аффинность к сахарам [15].

У грызунов и человека выявлены многочисленные полиморфные изменения генов вкусовых рецепторов, большинство из которых относительно нейтральны, но некоторые вызывают заметные изменения в чувствительности. В исследованиях на мышах анализировались эффекты *Sac*-полиморфизма гена *Tas1r3* на особенности питания и вкусовой чувствительности. Доминантная аллель *Sac^b*, первоначально обнаруженная у мышей линии C57BL/6, определяет повышенное предпочтение сахарина и других сладких веществ, а также аминокислот. Рецессивная аллель *Sac^d*, имеющаяся у линий DBA/2, 129P3/J и других ассоциируется с меньшим потреблением сладкого [11, 13, 44, 110]. Сопоставление предпочтения сахарина и выявленных полиморфизмов гена *Tas1r3* у 30 линий мышей показало, что известные аллельные варианты гена определяются тремя несинонимичными единичными нуклеотидными заменами (SNP), среди которых замена T179C, приводящая к замещению аминокислоты изолейцина на треонин в положении 60 во внеклеточном N домене белка T1R3, оказывает наибольшее воздействие и является основной причиной различий в чувствительности, связанных с аллелью *Sac* [120]. В опытах *in vitro* установлено, что T179C замена влияет на связывание T1R3 с сахарозой, глюкозой и сукралозой, ограничивая конформационные изменения VFT-домена и существенно снижая аффинность рецептора, что приводит к 10-кратному увеличению эффективной дозы сахарозы [111]. Inoue и соавт. [61] исследовали влияние полиморфизма *Sac* на вкусовые предпочтения и нейрональные ответы у конгенной линии мышей 129P3/J.C57BL/6-*Tas1r3*, выведенной в серии обратных скрещиваний гибридов F₁ C57BL/6 (B6) × 129P3/J (129) с родительской линией 129. Было показано, что аллельные варианты *Tas1r3* оказывают влияние на вкусовые реакции на сахара (сахароза, глюкоза, фруктоза), искусственные сахарозаменители (сахарин, ацесульфам калия, сукралоза), некоторые аминокислоты (D-триптофан, D-фенилаланин, L-пролин).

Широкая экспрессия генов вкусовых рецепторов за пределами вкусовой системы в органах и тканях, участвующих в метаболизме углеводов и липидов, а также в эндокринной системе, предполагает их вовлеченность в регуляцию гомеостаза. В настоящее время известны *in vitro* и *in vivo* данные, подтверждающие это предположение. Наши

исследования *Tas1r3*-ген-нокаутной линии мышей, полученной на основе линии C57BL/6 [28], показали, что удаление этого гена у мышей, содержащихся на стандартной сбалансированной диете, помимо нарушения вкусового восприятия сладких веществ и снижения их потребления, приводит к уменьшению толерантности к глюкозе, увеличению массы тела и жирового депо. У сытых животных отмечено усиление инсулинорезистентности, а после 18-часового голодания — нарушение глюконеогенеза и дислипидемии [1, 3, 104].

По сравнению с наследственными факторами, влияющими на вкусовое восприятие сладких веществ, генетическая архитектура висцеральной чувствительности к глюкозе и сахарозаменителям оказывается более сложной. При этом влияние полиморфизма рецепторов сладкого маскируется вариациями фонового генотипа. В частности, потребление сладких веществ гибридами F2, полученными от скрещивания линий мышей C57BL/6 × 129P3/J (носителей разных аллелей *Sac*), зависело от вариаций *Tas1r3* в существенно меньшей степени (10–35%), чем предпочтение (64–96%) [12, 62]. Для оценки влияния полиморфизма *Tas1r3* на вкусовую чувствительность и метаболизм мы применили сравнительно простой подход, основанный на сравнении реакций гибридов F1, полученных от скрещивания мышей линии 129 с линией B6, либо нокаутной по гену *Tas1r3* линией B6-*Tas1r3KO* [2, 4, 105]. Эти гибриды, имея идентичный фоновый генотип, различаются лишь набором локусов *Sac*: одни несут как доминантную, так и рецессивную аллель, *Sac^d* и *Sac^b* (гибриды *Sac^{d/b}*), другие — единственную рецессивную аллель *Sac^d* (*Sac^{d/0}*). Для контроля возможных эффектов гаплонедостаточности из-за гемизиготности *Tas1r3* также были получены F1 гибриды B6 × B6-*Tas1r3KO* (*Sac^{b/0}*). В тестах вкусовой чувствительности, ТКД и 48-часовом тесте с произвольным выбором из двух растворов было показано, что присутствие доминантной аллели *Sac^b* предопределяет увеличение предпочтения низких (1–4%) концентраций сахарозы, а также высоких концентраций неметаболизируемых подсластителей — сахарина, сукралозы и ацесульфама К [2, 105]. Не менее важно, что у сытых животных наличие доминантной аллели *Sac^b* сопряжено с повышенной толерантностью к глюкозе, быстрой утилизацией глицерина, увеличением массы тела. Контроль эффекта гемизиготизации показал, что гаплонедостаточность *Sac* приводит к снижению постпрандиального уровня инсулина, увеличению массы тела, а также массы околопочечного жира и печени, но не влияет на предпочтение сладкого в ТКД, толерантность к глюкозе и утилизацию глицерина [4, 105]. Можно отметить, что анализ данных, приводимых в ранних работах Reed и соавт. [119, 120], в которых сопоставлялись уровни предпочтения сахарина с выявленными

полиморфизмами у 30 линий мышей, а также с морфометрическими показателями у 40 линий мышей, в целом позволяет сделать осторожное заключение, что существует негативная корреляция между предпочтением сахарина и массой жира, а также наличием полиморфизма T179C и массой жира.

В человеческих ортологах генов вкусовой чувствительности *TAS1R1–3* также выявлены синонимичные и несинонимичные SNP, равно как установлены гаплотипы, характерные для отдельных популяций, оказывающие значимое влияние на вкусовые предпочтения [42]. Ген *TAS1R3* оказался более эволюционно консервативным, а максимальная изменчивость характерна для *TAS1R2*. При этом наибольшее число замен в *TAS1R2* выявлено в африканской популяции [71]. Два SNP в промоторе рецептора *TAS1R3* (–1572 rs307355 и –1266 rs35744813) влияют на оценку сладости сахарозы и встречаются в разных регионах земли с разной частотой, объясняя 16% вариации восприятия сахарозы в популяции. При этом сочетанное проявление С-замен, определяющих повышенную реакцию, встречается во всех регионах за исключением Африки, а частота Т-аллели, связанной с ослабленной реакцией, оказалась наименьшей в европейской популяции [46]. Исследование полиморфизмов *TAS1R2* у пациентов с Д2Т показало, что определяемая rs35874116 замена Ile191Val снижает ежедневное потребление сахарозы, глюкозы и фруктозы, а также уровень инсулина в крови натощак [41]. Влияние другого SNP *TAS1R2* на порог чувствительности к сахарозе зависело от индекса массы тела [31]. Кроме того, выявлена ассоциация полиморфизма *TAS1R2* с концентрацией триглицеридов в крови [118], показана связь между rs3935570-полиморфизмом *TAS1R2*, а также rs1499821-полиморфизмом гена транспортера глюкозы *GLUT2* с кариесом зубов [124]. Полиморфизм локуса *GNAT3*, кодирующего α-гаструцин, также оказывает воздействие на потребление сладкого у человека [45]. Исследования обнаруженных в человеческой популяции несинонимичных замен в N-терминальном конце T1R1 (A110V and R507Q) и трансмембранном домене T1R3 (F749S и R757C) показали их существенное влияние на связывание рецепторов с глутаматом натрия *in vitro* [117].

T1r рецепторы энтероэндокринных клеток кишечника и продукция инкретинов

Согласно классической концепции инкретинового эффекта, пероральный прием глюкозы стимулирует больший выброс инсулина, чем внутривенная инфузия, и приводит к большему снижению уровня глюкозы в плазме крови [121]. Этот феномен в значительной степени обусловлен двумя инсулинотропными гормонами, которые стимулируют β-клетки, глюкагоноподобным пептидом-1 (GLP-1) и глюкозозависимым инсулинотропным

пептидом (GIP), выделяемыми энтероэндокринными L- и K-клетками кишечника соответственно. Считается, что после приема пищи за счет совместного действия инкретиннов секретируется до 50% инсулина [35, 121, 140]. Под действием пищевых углеводов и жиров GLP-1 синтезируется из проглюкагона в присутствии конвертазы, а затем выделяется в кровь [53]. Продукцию GLP-1 в кишечнике также стимулируют дуоденальный GIP и M-холинергические воздействия [96]. До открытия вкусовых рецепторов основная роль в регуляции секреции инкретиннов отводилась системе метаболической детекции. Полученные к настоящему времени данные позволяют дополнить этот механизм. Современная концепция T1R-зависимой регуляции предполагает влияние мембранных рецепторов сахаров и аминокислот на компоненты канонического сигнального каскада: α -гастдуцин, PLC β 2, SGLT1, и внутриклеточный Ca²⁺ (рис. 1Б) [86].

В человеческих L-клетках GLP-1 и пептид YY коэкспрессируются с T1R3, α -гастдуцином и TRPM5 [64, 72, 76, 77, 126, 139]. У *Tas1r3*-нокаутных мышей и в эксплантатах их подвздошной кишки выброс GLP-1 в ответ на люминальное введение глюкозы заметно снижен [76]. Сукралоза, добавленная в среду с клеточной линией мышей GLUTag или L-клетками человека линии NCI-H716, усиливала выработку GLP-1, что подавлялось видоспецифичными ингибиторами рецепторов сладкого вкуса гурмарином и лактизолом соответственно [64, 90]. В культуре энтероэндокринных клеток тонкого кишечника мыши блокада T1R2/T1R3 гурмарином прекращала продукцию GLP-1 и GIP [133]. По всей вероятности, видовые особенности экспрессии вкусовых рецепторов могут влиять на выраженность инкретинного эффекта. Так, доля L-клеток, экспрессирующих вкусовые белки, колеблется от 15% в тощей кишке мыши, до 90% в двенадцатиперстной кишке человека [126, 139, 142].

В последнее время появились данные о том, что вкусовые клетки ротовой полости сами синтезируют гормоны инкретинного ряда и имеют рецепторы к ним, создающие возможность для влияния эндогенных метаболических сигналов на вкусовую чувствительность [34, 40]. Вкусовые клетки выделяют холецистокинин, нейропептид Y [57], вазоактивный интестинальный пептид (VIP) [56], GLP-1 и собственно глюкагон, а также грелин и другие [20, 34]. При этом выделение GLP-1 в ответ на повышение концентрации глюкозы наблюдалось и у *Tas1r3*-ген нокауту [78].

Помимо этого, экспрессия вкусовых рецепторов во вкусовых клетках зависит от уровня нутриентов в крови, что показано как для глюкозы, так и для аминокислот, солей и других вкусовых веществ [24, 132]. Так функционирует обратная связь между вкусовой рецепцией и метаболическим статусом

организма, который отслеживается как собственно вкусовыми клетками, так и экстраоральными T1R рецепторами кишечника.

Влияние T1r рецепторов на транспорт сахаров в кишечнике

Семейство транспортных белков GLUT, обеспечивающих облегченную диффузию глюкозы и других углеводов, кодируется генами *slc2a* и включает 14 изоформ с различной субстрат-специфичностью, локализацией экспрессии и кинетикой взаимодействия [102]. Инсулиннезависимый транспортер GLUT2 обнаруживается в базолатеральной и апикальной мембранах энтероцитов, где он участвует в трансэпителиальном переносе глюкозы, но может также транспортировать фруктозу, маннозу и глюкозамин [51, 68, 69, 86]. Предполагается, что GLUT2 особенно важен для обеспечения устойчивого всасывания глюкозы при достижении ею относительно высоких концентраций в просвете кишки, когда стандартный механизм SGLT1 работает на пределе своего насыщения (> 30 мМ) [69, 70, 102]. На начальном этапе поступление глюкозы внутрь энтероцита из просвета кишечника обеспечивается механизмами активного транспорта посредством натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT1) и пассивным транспортом посредством уже имеющихся апикальных белков-переносчиков GLUT2 [51, 68, 69, 86]. Далее реакции, контролируемые протеинкиназой C, вызывают быструю дополнительную транслокацию GLUT2 из цитоплазмы в апикальную мембрану [68, 69, 87]. При этом деполяризация мембраны, вызванная работой SGLT1, обеспечивает вход Ca²⁺ через потенциал-зависимый Ca_{v1.3} канал, а затем активацию фосфолипазы β II, зависящую от транслокации GLUT2 [87, 99, 100]. Интересно, что инсулин вызывает интернализацию GLUT2 у здоровых животных, но не у животных с сахарным диабетом, что может служить причиной повышения абсорбции сахаров при данной патологии [149].

Показано, что T1R3 и α -гастдуцин оказывают непосредственное влияние на всасывание сахаров в слизистой оболочке тонкого кишечника, стимулируя экспрессию SGLT1 и GLUT2 и, следовательно, облегченную диффузию (см. рис. 1, Б) [86, 90]. В опытах Margolskee и соавт. [90] двухнедельное кормление диетой с повышенным содержанием сахарозы, а также экспозиция растворов некалорийных сахарозаменителей (ацесульфамата калия, сукралозы и сахарина) усиливала экспрессию SGLT-1 только у мышей дикого типа, но не у *Tas1r3*- и α -гастдуцин-ген-нокаутных животных. Кроме того, добавка сахарина стимулировала захват глюкозы в эксплантате ткани кишечника. Массе и соавт. [86] показали рост экспрессии гена *slc2a2* (GLUT2) у наркотизированных крыс в ответ на стимуляцию полости кишечника

сахарозаменителями. Интересно, что у кошачьих не выявлено адаптивное усиление захвата глюкозы, что вполне закономерно из-за отсутствия функционального T1R2 рецептора [8, 16]. В то же время камчатский лосось *Oncorhynchus mykiss*, для которого характерно присутствие T1R2,3-подобных рецепторов в кишечнике, демонстрирует адаптивный рост экспрессии GLUT2 в ответ на нагрузку моносахаридами, но при этом сахара дозозависимо подавляют экспрессию вкусовых рецепторов [116].

Нужно отметить, что активный транспорт с помощью SGLT1, сопряженный с транспортом Na⁺, вызывает деполяризацию клетки, что само по себе может служить сигналом о присутствии глюкозы [145]. Этот механизм, вероятно, действует в глюкозо-чувствительных нейронах гипоталамуса [113]. В ряде работ показано, что во вкусовых клетках SGLT1 может непосредственно участвовать в рецепции глюкозы, чем объясняется известный феномен потенциации реакции на сладкое солью [162]. Кроме того, выделение инкретинных энтероэндокринными клетками также зависит от наличия SGLT1 [29].

Еще одним сенсором сахаров может быть белок SGLT3. Исследование гена человека *slc5a4a*, кодирующего транспортер hSGLT3, выявило 70%-ное сходство аминокислотной последовательности с hSGLT1. При этом hSGLT3 не выполняет транспортную функцию по отношению к сахарам. Однако при экспрессии hSGLT3 в ооците *Xenopus laevis* аппликация глюкозы вызывала Na⁺-зависимую деполяризацию мембраны, которая подавлялась блокатором SGLT флоризином [32]. Ген и белок SGLT3 экспрессируются в тонком кишечнике в холинэргических нейронах подслизистого и миоэнетрального сплетений, но не в энтероцитах. Кроме того, он обнаруживается в скелетной мускулатуре совместно с геном рецептора ацетилхолина [32]. Это предполагает существование альтернативных механизмов чувствительности к глюкозе, которые тем не менее могут находиться под контролем вкусовых рецепторов семейства T1R.

Любопытно, что экспрессия генов вкусового рецептора *Tas1r1–3*, связанных с ними G-белков, а также транспортеров сахаров *slc5a1* (SGLT-1), *slc2a2* (GLUT2), *slc2a5* (GLUT5) и, вероятно, глюкосенсора *slc5a4a* (SGLT3) и *slc5a4b* во рту и ЖКТ имеет выраженную суточную ритмику. При этом экспрессия вкусовых генов максимальна в языке, α-гастродуодина – в желудке, а переносчиков – в дистальных отделах кишечника (двенадцатиперстная < тощая < подвздошная). По большей части экспрессия нарастает к вечеру [112]. В отличие от *Tas1r3*, экспрессия которого выявляется на всем протяжении ЖКТ, значимая экспрессия *Tas1r2* обнаруживается только в тонком кишечнике [58, 138], что указывает на разный субъединичный

состав (T1R2+3 / T1R3+3) и разную чувствительность мембранного рецептора по ходу ЖКТ.

Белок GLUT2 рассматривается как важнейший компонент метаболической детекции глюкозы в β-клетках поджелудочной железы [27, 55, 59, 130]. Генетическая абляция GLUT2 приводит к раннему развитию диабета и ранней смертности, при этом восстановление экспрессии гена обращало эти процессы [146]. Впрочем, недавние исследования ставят под сомнение исключительную необходимость GLUT2 для секреции инсулина. Ограниченный только β-клетками нокаут гена у мышей, полученный с помощью Cre-Lox-техники, не приводил к нарушению секреции инсулина, изменению толерантности к глюкозе или тощакового уровня глюкозы [17]. При диабете 1-го типа у крыс (вызванном стрептозотоцином или аутоиммунной природой у линии BB/Wor) экспрессия гена и белка GLUT2 в β-клетках снижалась в зависимости от величины гипергликемии [114, 147]. Ко времени, когда у крыс линии BB/Wor экспрессия GLUT2 не выявлялась уже в 50% β-клеток, поступление глюкозы в них сокращалось уже до 10% от нормы, и они переставали реагировать на колебания внеклеточной концентрации глюкозы, при этом наблюдалась гиперсекреция инсулина [114, 148, 160]. Модель D2T, db/db линия мышей с генетическими нарушениями рецепции лептина, также характеризуется подавленной экспрессией GLUT2 [148]. В то же время при экспериментальной гипергликемии, вызванной длительной инфузией глюкозы, у интактных животных и животных с частичной панкреатэктомией, напротив, наблюдался рост экспрессии переносчика [148]. Таким образом, повышенный уровень глюкозы и инсулина крови в данных моделях не могут рассматриваться как непосредственная причина резкого падения экспрессии GLUT2 [148]. Исходя из данных исследований [58, 95, 123] (см ниже), показавших существенный рост экспрессии вкусовых генов в гипоталамусе и β-клетках, а также уровня самих рецепторов при голодании и его снижение при гипергликемии, можно предположить, что при диабете экспрессия T1R в значительной мере подавлена, и активация этого рецептора не может оказать достаточное стимулирующее влияние на экспрессию переносчиков глюкозы, что негативным образом сказывается на функционировании β-клеток.

T1R рецепторы в β-клетках панкреатических островков

Сведения о присутствии вкусовых рецепторов в β-клетках островковой ткани поджелудочной железы имеют очевидное значение для поиска новых методов терапии нарушений энергетического обмена. Экспрессия генов *TAS1R1–3* и ферментов внутриклеточного каскада трансдукции вкусового сигнала была выявлена в β-клетках человека и

мышь, α -клетках мышь, а также у глюкозореактивной линии β -клеток инсулиномы мышь MIN6 [74, 80, 81, 107, 122]. В β -клетках экспрессия T1R3 намного превышает T1R2, что свидетельствует о присутствии в них функционального гомодимера T1R3/T1R3 и/или гетеродимера T1R с кальциевым рецептором CaSR [54, 74, 95]. При этом экспрессия *TAS1R1* гена в островковой ткани поджелудочной железы человека почти не отличается от *TAS1R3* [81]. Показано, что искусственные подсластители стимулируют секрецию инсулина в островках мышь, которая ослабевает под действием T1R3-блокатора гурмарина [74, 81, 107]. Лактизол, аллостерический ингибитор человеческого T1R3, частично подавляет вызванное фруктозой высвобождение инсулина в панкреатических островках человека [81]. Удаление генов *Tas1r2*, *Tas1r3* или *Trpm5* приводит к существенному снижению потенцирующего влияния подсластителей и фруктозы на выброс инсулина в островках мышь *in vitro* [81]. Таким образом, ген *Tas1r2*, несмотря на низкий уровень экспрессии, влияет на потенцирующий эффект фруктозы [81]. Получены также сведения о роли рецептора аминокислот T1R1/T1R3 в поджелудочной железе. Так, L-аминокислоты глутамат и аргинин стимулировали выделение инсулина в клетках MIN6, которое угнеталось лактизолом [115].

Экспрессия рецепторов семейства T1R зависит от метаболического статуса организма. Показано, что голодание в течение 24 часов у мышь стимулирует экспрессию мРНК T1R2 и T1R1 в гипоталамусе [123]. Также 24-часовое голодание приводило к резкому увеличению содержания белка T1R3 в β -клетках при том же уровне мРНК, что и до голодания. После кормления содержание белка быстро снижалось. Островки Лангерганса, взятые от голодных мышь, выделяли больше инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, чем у сытых, а их реакция в большей мере подавлялась T1R3-блокатором гурмарином [95]. При голодании удаление гена *Tas1r2* у мышь или блокада рецепции лактизолом в эксплантатах поджелудочной железы человека нарушала регуляцию базальной секреции инсулина в островковой ткани, вызывая его гиперсекрецию [80]. В то же время у генетических моделей ожирения, *ob/ob* и *db/db* линий мышь с гипергликемией, содержание T1R3 белка было снижено [95]. В другом исследовании [58] было показано, что высококалорийная диета у C57BL/6J и *ob/ob* мышь подавляет экспрессию *Tas1r2* и *Tas1r3* в гипоталамусе, не влияя на экспрессию в коре, и снижает их экспрессию в двенадцатиперстной кишке. Интересно, что у C57BL/6J диета стимулировала экспрессию *Tas1r2* и *Tas1r3* в печени [58].

Данные об активности вкусовых рецепторов в поджелудочной железе *in vivo* весьма ограничены. Известно, что нокаут гена, кодирующего

α -гастдуцин [76], замедляет секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой. Kyriazis и соавт. [80] не отметили влияния делеции *Tas1r2* на толерантность к глюкозе при ее внутрибрюшинном введении у мышь линии C57BL/6J после 18-часового голодания. В то же время наши исследования *in vivo*, проведенные на *Tas1r3* нокаутах, полученных на основе линии C57BL/6J [28], показали, что удаление гена при содержании на стандартной диете снижает толерантность к глюкозе и усиливает инсулинорезистентность, нарушает глюконеогенез, способствует увеличению массы тела и жирового депо, и вызывает дислипидемию [1, 3, 104].

Взаимодействие разнообразных лигандов с T1R рецепторами в панкреатических β -клетках (культура клеток MIN6) активирует несколько внутриклеточных сигнальных ферментативных путей, что приводит к увеличению внутриклеточной концентрации Ca^{2+} и цАМФ (см. рис. 1, В). При этом агонисты активируют разные G-белки и связанные с ними ферментативные каскады. Например, сукралоза и ацесульфам в равной мере повышают внутриклеточное содержание Ca^{2+} и цАМФ. В то же время сахарин влияет на концентрацию цАМФ, но не Ca^{2+} , а глицирризин — только на концентрацию Ca^{2+} внутри клетки [106, 107].

Вклад канонического внутриклеточного T1R-зависимого сигнального каскада в регуляцию секреции инсулина в β -клетках не выяснен. Однако показано, что активация T1R3 приводит к увеличению продукции АТФ в митохондриях [73, 108], а нокаут TRPM5 сокращает выброс инсулина, вызванный аппликацией глюкозы [26]. В культуре мышинных панкреатических клеток MIN6 Nakagawa и соавт. [107] обнаружили низкий уровень экспрессии связанного с T1R рецепторами G-белка α -гастдуцина. При этом нокаут α -гастдуцина не влиял на повышение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} под действием некалорийных сахарозаменителей. Сравнительно недавно для другой INS-1 линии крысиных панкреатических β -клеток установили, что нокаут α -гастдуцина приводит к значительному увеличению концентрации цАМФ и Ca^{2+} вместе с базальным уровнем инсулина. Причины расхождений экспериментальных результатов, кроме видовых различий, все еще не установлены. Также не ясно, с каким именно мембранным рецептором в этих моделях связан α -гастдуцин, хотя сделано предположение о его взаимодействии с рецепторами аминокислот и жирных кислот [153].

Соотношение мембранного рецепторного пути регуляции энергетического обмена с механизмом метаболической детекции

Важным дискуссионным вопросом остается соотношение механизмов, опосредованных вкусовыми рецепторами, с классическим механизмом

метаболической детекции. Метаболическая детекция глюкозы в целом сводится к последовательности процессов, включающих перенос глюкозы внутрь клетки низкоаффинным транспортером GLUT2, ее фосфорилирование с помощью особой изоформы глюкокиназы (гексокиназа IV; GSK) и гликолиза, что приводит к росту отношения АТФ/АДФ [27, 55, 59, 130]. Повышение концентрации АТФ стимулирует закрытие АТФ-чувствительных мембранных калиевых каналов $[K_{ATP}]$, вызывающее деполяризацию мембраны и вход в цитоплазму ионов Ca^{2+} , после чего следует реакция клетки [55, 59]. Данный GSK– K_{ATP} -зависимый механизм в значительной мере контролирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы [130], GLP-1 и GIP в энтероэндокринных клетках слизистой оболочки кишечника [122, 156], а также реакцию глюкосенсорных нейронов гипоталамуса [98].

Тем не менее уже на начальном этапе исследования GSK– K_{ATP} -зависимого механизма появились данные, указывающие, что метаболическая детекция – не единственный способ глюкорецепции в поджелудочной железе, кишечнике и в центральной нервной системе [43, 48, 141, 156]. Исследования, выявившие новую роль T1R в островковых клетках поджелудочной железы и энтероцитах, в то же время показали взаимозависимость рецепторного и метаболических механизмов. В культивируемых островках Лангерганса мыши положительное влияние фруктозы или некалорийных подсластителей на секрецию инсулина требует оптимального уровня глюкозы в среде. Так, резкое снижение концентрации глюкозы отменяло потенцирующий эффект фруктозы в островковой ткани [81], а также стимулирующую активность некалорийных подсластителей [107] в клетках MIN6. С другой стороны, воздействие на рецепторы сладкого вкуса становилось неэффективным после деполяризации β -клеток высокими дозами толбутамида, ингибитора K_{ATP} -каналов [81]. Тем не менее в отсутствие полной пищевой депривации, когда β -клетки должны быть частично деполяризованы за счет K_{ATP} -зависимых механизмов [81, 163] и поддерживается базальный уровень инсулина в крови, делеция T1R3 сопровождалась значительным нарушением толерантности к глюкозе как при ее внутривенном, так и при пероральном введении [1, 104].

Можно предположить, что метаболическая детекция глюкозы создает необходимую деполяризацию клетки, на фоне которой нутриенты, а также неметаболизируемые сахарозаменители могут усиливать продукцию инсулина через T1R-опосредованный сигнальный путь. Большой набор данных, полученных за прошедшее десятилетие, подтверждает это предположение. Можно считать доказанным, что у многих позвоночных, включая человека и грызунов, во всех специализированных

клетках, чувствительных к сладким веществам, существуют два механизма рецепции, один из которых (T1R2/T1R3-опосредованный) определяет наличие лиганда, а другой – его метаболическую ценность (см. рис. 1, В). Оба механизма метаболической и специфической рецепции действуют синергично [141]. При этом отсутствие одного из них лишь до некоторой степени может быть компенсировано оставшимся.

Взаимодействие T1R с внутриклеточными регуляторными системами mTOR и ERK1/2

Снижение секреции инсулина вследствие уменьшения числа и/или нарушения функции β -клеток, а также повышение инсулинорезистентности считаются основными факторами, приводящими к нарушению толерантности к глюкозе у пожилых людей [88, 143]. В связи с этим значительный интерес представляют недавно полученные сведения об участии T1R-опосредованной рецепции аминокислот в регуляции активности внутриклеточного комплекса белков mTORC1, включающего киназу mTOR – “мишень рапамицина у млекопитающих”, которая регулирует рост, деление, синтез белка, аутофагию и выживание клетки. Этот ферментативный комплекс интегрирует системные сигналы (факторы роста и гормоны, включая инсулин) с локальными сигналами о доступности аминокислот, глюкозы и кислорода, и текущем метаболическом состоянии клетки. Ограничение доступности аминокислот стимулирует аутофагию через угнетение комплекса mTORC1 [97, 158, 159, 168]. Известные механизмы регуляции числа β -клеток включают, с одной стороны, деление и неогенез из внеостровковых источников, с другой стороны – апоптоз [152]. У человека при ожирении увеличивается относительный объем β -клеток, но по мере развития гипергликемии и Д2Т объем снижается [84]. У мышей и крыс при тех же нарушениях наблюдается гипертрофия островков Лангерганса, увеличение массы β -клеток на фоне усиления их апоптоза [18, 66]. Установлено, что активация mTORC1 у мышей способствует пролиферации β -клеток и в то же время усиливает их апоптоз, стимулирует их гипертрофию, увеличение площади островковой ткани и среднего размера островка, улучшает толерантность к глюкозе [14, 33, 101].

У мышей линии C57BL6/J нокаут гена *Tas1r3* сопровождался уменьшением числа островков Лангерганса и их среднего размера, а также уровня апоптоза, таким образом, отсутствие T1R3 приводило к дистрофии островковой ткани и было сопряжено с развитием патологических изменений, сопоставимых с развитием Д2Т и ожирения у человека [5]. Блокатор T1R1/T1R3 лактизол также подавлял активацию mTORC1 аминокислотами у клеток HeLa. У *Tas1r3*-ген-нокаутных мышей в скелетной и сердечной мышце была снижена степень

фосфорилирования mTOR [159]. Оперативное включение рецептора аминокислот T1R1/T1R3 с помощью siRNA в культурах клеток (MIN6, HeLa, H9C2) снижало собственную активность mTOR и его способность реагировать на присутствие аминокислот в среде. При этом на 50% сокращалось содержание инсулина в клетках MIN6 и усиливалась аутофагия [159]. В клетках других тканей также показана роль T1R-опосредованной рецепции. Так, T1R1/T1R3 потенцирует фосфорилирование mTOR в культуре мышечных эпителиальных клеток молочных желез HC11 [157].

Данные о ферментативном каскаде, связывающем мембранные белки T1R с регулируемым внеклеточными сигналами киназами 1 и 2 (ERK1/2) и mTORC1, различаются в зависимости от объекта исследования. В культуре β -клеток MIN6 T1R1/T1R3 посредством белков Gs и Gq (но не Gi) и увеличения концентрации Ca^{2+} активируются ERK1/2, которые стимулируют транскрипцию гена инсулина в ответ на присутствие нутриентов. Однако этот каскад не взаимодействует с mTORC1, механизм активации которого через T1R1/T1R3 рецепторы не ясен [158, 159]. В отличие от клеток MIN6 в культуре мышечных миобластов C2C12 стимуляция несколькими аминокислотами, прежде всего метионином, сигнального каскада T1R1/T1R3 – PLC β – Ca^{2+} – ERK1/2 приводит к активации mTORC1 (см. рис. 1, Г) [168].

Участие T1r в регуляции роста и дифференцировки жировой ткани

Данные о роли T1R в осуществлении липидного обмена в целом немногочисленны, однако они свидетельствуют, что рецепторный белок T1R3 не только экспрессируется в жировой ткани, но имеет определенное функциональное значение. На фоне нормокалорийной диеты у мышей линий C57BL/6 и мышечной модели ожирения *db/db* экспрессия гена *Tas1r3* была выявлена в адипоцитах из разных отделов жировой ткани [92, 135]. Интересно, что, по данным Masubuchi и соавт. [92], в зрелых адипоцитах мыши экспрессия *Tas1r3* в десятки раз превышает таковую во вкусовых сосочках языка и в сотни раз превосходит экспрессию *Tas1r2*, что указывает на присутствие гомодимера T1R3/T1R3 как активной формы рецептора или гетеродимера с иным типом GPCR, например CasR. При этом в жировых клетках белок T1R3 связан с G α_{cs} -субъединицей G-белка, а не с α -гастродуцином, как во вкусовых рецепторах на языке.

Исследования на культуре эмбриональных фибробластов мыши (3T3-L1), способных дифференцироваться в адипоциты, и мезенхимальных стволовых клетках из уха мыши (eMSC) выявило в них экспрессию *Tas1r2* и *Tas1r3*, которая увеличивалась при дифференцировке в зрелые адипоциты [135].

По данным Simon и соавт. [134, 135] ацесульфам калия и сахарин способствуют дифференцировке в адипоциты этих клеток, а также стромальных васкулярных клеток подкожного жира человека (hSVC).

В то же время другая группа авторов показала негативный эффект сукралозы и сахарина на дифференцировку 3T3-L1 и накопление в них триглицеридов. Этот эффект блокировался сайленсингом *Tas1r3* с помощью ShRNA [92, 93]. Предполагаемый механизм такой негативной регуляции связывают с активацией через T1R3/T1R3 белка G α_{cs} , который стимулирует разборку микротрубочек пока не установленным независимым от цАМФ путем (возможно, напрямую через ГТФазу), что вызывает активацию RhoA/ROCK каскада, подавляющего адипогенные транскрипционные факторы Akt и FoxO1 (см. рис. 1, Д) [93].

Имеющиеся данные *in vivo* немногочисленны и отчасти противоречивы. Так, была выявлена устойчивость T1R3-нокаутных животных к ожирению, вызванному диетами [50]. При кормлении высококалорийной диетой с повышенным содержанием сахарозы у *Tas1r3*-нокаутов замедлялся набор массы тела и жирового депо [50, 82]. По данным Simon и соавт. [134], при кормлении так называемой диетой западного образца, содержащей сахарозу и жиры, мыши с нокаутом гена *Tas1r3* не отличались от дикого типа по массе тела, однако имели меньшую массу жира (по данным магнитной томографии) и размер адипоцитов при общем росте их числа. Нокаут гена *Tas1r2* также приводил к снижению массы жирового депо и уменьшению размера адипоцитов. При этом непрямые калориметрические измерения не выявили заметных сдвигов в метаболизме жиров и углеводов. Не было отмечено сдвигов в уровне инсулина, свободных жирных кислот в крови и потреблении диеты. Таким образом, наличие гена *Tas1r2* у мышей дикого типа либо никак не влияло на дифференцировку адипоцитов, либо действительно ограничивало дифференцировку преадипоцитов, но в то же время способствовало накоплению триглицеридов за счет угнетения липолиза, или же нокаут гена способствовал их дифференцировке, но мешал накоплению липидов [134]. Simon и соавт. [134] предположили, что основное взаимодействие T1R3-опосредованной рецепции с адипогенезом и липолизом происходит за пределами жировой ткани, в частности, на уровне ферментативных и гуморальных регуляторных процессов в поджелудочной железе и в эпителии кишечника. Стоит отметить разницу в экспериментальных подходах, на которых основаны приведенные выводы. В исследованиях на культуре клеток использовались низкокалорийные сахарозаменители, а в опытах *in vivo* – натуральные сахара, влияние которых на метаболизм может реализовываться через большее число путей.

В ряде исследований дефицит рецепторного белка T1R3 приводил к нарушению липидного обмена при питании стандартной диеты. Хотя делеция T1R2 или T1R3 не влияла на массу тела у животных, получавших нормокалорийную диету [3, 151], у мышей линии B6-*Tas1r3KO* наблюдались как увеличение массы окологонадного жира, так и заметные проявления дислипидемии, включая повышение уровня триглицеридов в плазме крови в сытом и голодном состоянии, и повышение концентрации глицерина у сытых особей [3]. Это в целом согласуется с *in vitro* – данными Masubuchi и соавт. [92]. Можно предположить, что потребление высококалорийной диеты у мышей дикого типа приводит к активации как T1R-зависимых, так и независимых механизмов роста жировых отложений, что снимает кажущееся противоречие между данными двух исследовательских групп.

Вызывает интерес обратная связь между накоплением жира и вкусовой чувствительностью. В настоящее время доказано влияние лептина, секретируемого адипоцитами, на вкусовую чувствительность [109]. С помощью методики пэтч-кламп было показано, что лептин вызывает гиперполяризацию вкусовых клеток за счет действия на лептиновые рецепторы ObRb, что приводит к выходу K^+ из клетки. Такая реакция отсутствовала у db/db мышей с дефицитом лептинового рецептора [67]. Регистрация импульсной активности *Chorda tympani* (основного вкусового нерва) также выявила торможение нейрональной реакции на сахарозу и сахарин после добавления в среду лептина, что отражает уменьшение чувствительности в сытом состоянии [67].

T1r в костной ткани

В настоящее время костная ткань рассматривается не только как опорная и защитная структура, но как важный участник регуляции гомеостаза, прежде всего как крупнейшее депо кальция, а также гормональный регулятор дифференцировки β -клеток, выделения инсулина и чувствительности адипоцитов к инсулину [21, 127]. Гормон остеобластов, остеокальцин, синтезируется под действием инсулина и переходит в активную форму через декарбоксилирование при резорбции кости остеокластами, которая, в свою очередь, происходит под контролем лептина, выделяемого адипоцитами. Все это хорошо объясняет остеопороз, наблюдающийся при ожирении. В общем виде эффект лептина реализуется в ЦНС через серотонин и *Htr2c*-экспрессирующие нейроны вентромедиального гипоталамуса, которые, активируя симпатическую нервную систему, стимулируют через β 2-адренорецепторы экспрессию в остеобластах RankL, основного фактора дифференцировки остеокластов [22]. В связи с этим привлекают внимание первые данные о влиянии генов *Tas1r3* и *Tas1r2* на

костную ткань, которое выразилось в увеличении минеральной плотности ткани, толщины трабекул и толщины компактного вещества берцовой кости у *Tas1r3* и *Tas1r2* ген-нокаутных животных. Дополнительно у *Tas1r2* ген-нокаутов отмечено уменьшение объема желтого костного мозга и числа адипоцитов и ослабление резорбции кости [39, 75, 134]. Поскольку экспрессия *Tas1r3* выявлена в остеокластах и недифференцированных стромальных клетках костного мозга [39], предстоит выяснить, какую роль в данном процессе играют лептин и инсулин, а какую собственная *Tas1r3*-рецепторная функция костной ткани.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За два десятилетия после обнаружения вкусовых G-белок-связанных рецепторов семейства T1R за пределами ротовой полости сложилось достаточно полное представление об их роли в системной и местной регуляции всасывания сахаров и аминокислот, запасании высококалорийных метаболитов, а также клеточной пролиферации. Реагируя на присутствие нутриентов во внеклеточной среде, рецепторы семейства T1R в метаболически активных тканях действуют вместе с универсальным механизмом метаболической детекции глюкозы, связанным с активностью глюкокиназы и АТФ-чувствительных K^+ каналов.

В настоящее время получены многочисленные подтверждения эффективности T1R рецепции в модуляции секреторной активности β -клеток поджелудочной железы, что является следствием прямого присутствия T1R1–3 в их мембранах, а также опосредовано T1R-зависимым усилением секреции GLP-1 в эндокринных клетках слизистой оболочки кишечника. Кроме того, показана непосредственная роль рецепторов в обеспечении жизнедеятельности секреторных клеток островковой ткани поджелудочной железы.

В кишечнике активность рецепторов T1 сопряжена с ускорением всасывания моносахаридов за счет усиления экспрессии переносчиков SGLT1 и GLUT2. Кроме того, их стимуляция в энтероэндокринных клетках способствует продукции инкретинов (GLP-1, GIP). Белок T1R3 обильно экспрессируется в жировой ткани и, как показали опыты с T1R3 нокаутными животными, имеет определенное значение в ограничении адипогенеза.

Активация рецепторов семейства T1R в различных тканях реализуется через их взаимодействие с несколькими внутриклеточными ферментными каскадами. При этом T1R-зависимая рецепция претерпела в ряде таксонов позвоночных существенную адаптацию в связи с псевдогенезацией и полиморфными изменениями генов, кодирующих белки T1R1–3, результатом которой, помимо изменений вкусовой чувствительности и характера

питания, стали изменения инсулинорезистентности, толерантности к глюкозе и обмена липидов.

В настоящее время на фоне эпидемического распространения заболеваний, связанных с избыточным потреблением сладких углеводов, и широкого использования некалорийных сахарозаменителей становится очевидной ценность трансляционных исследований, опирающихся на фундаментальные данные о T1R-опосредованной рецепции. С одной стороны, стимуляция рецептора T1R2/T1R3 или T1R3/T1R3 усиливает продукцию инсулина и оказывает гипогликемическое действие. С другой стороны, их избыточная активность может в долгосрочной перспективе привести к неблагоприятным последствиям, а инактивация, напротив, может ослабить ожирение, гиперинсулинемию и печеночный стеатоз. Кроме того, инактивация T1R1/T1R3 может угнетать mTOR сигнальный комплекс, тем самым блокировать рост опухоли и препятствовать развитию дегенеративных заболеваний. В связи с этим необходимы дальнейшие исследования, которые обоснуют выбор стратегии воздействия на T1R, приводящей к положительному терапевтическому эффекту.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана средствами федерального бюджета в рамках государственного задания ФГБУН Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН № 1021062411784-3-3.1.8.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Муровец В.О., Бачманов А.А., Травников С.В. и др. Участие рецепторного белка TAS1R3 в регуляции обмена глюкозы у мышей при разных уровнях гликемии // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2014. Т. 50. № 4. С. 296–304.
<https://doi.org/10.1134/S0022093014040061>
2. Муровец В.О., Лукина Е.А., Золотарев В.А. Влияние полиморфизма гена Tas1r3 на предпочтение и потребление сахарозы и низкокалорийных сахарозаменителей у межлинейных гибридов мышей первого поколения // Журн. эвол. биохим. и физиол. 2018. Т. 54. № 3. С. 194–204.
3. Муровец В.О., Созонтов Е.А., Андреева Ю.В. и др. Влияние рецепторного белка T1R3 на глюконеогенез и жировой обмен у мышей // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2016. Т. 102. С. 668–679.
4. Муровец В.О., Созонтов Е.А., Андреева Ю.В. и др. Влияние полиморфизма гена Tas1r3 на метаболизм глюкозы и липидов у межлинейных гибридов мышей // Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 2018. Т. 104. № 3. С. 338–350.
5. Муровец В.О., Созонтов Е.А., Зачепило Т.Г. Влияние вкусового рецепторного белка T1R3 на развитие островковой ткани поджелудочной железы мыши // Докл. Акад. наук. 2019. Т. 484. № 1. С. 117–120.
<https://doi.org/10.31857/S0869-5652484117-120>
6. Муровец В.О., Лукина Е.А., Золотарев В.А. Сладкий вкус: от рецепции к восприятию // Успехи физиол. наук. 2023. Т. 54. № 4. С. 72–92.
<https://doi.org/10.31857/S0301179823040057>
7. Antinucci M., Riso 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>
8. 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>
9. 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>
10. Bachmanov A.A., Beauchamp G.K. Taste receptor genes // Annu. Rev. Nutr. 2007. V. 27. P. 389–414.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.26.061505.111329>
11. Bachmanov A.A., Li X., Reed D.R. et al. Positional cloning of the mouse saccharin preference (Sac) locus // Chem. Senses. 2001. V. 26. Iss. 7. P. 925–933.
<https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925>
12. Bachmanov A.A., Reed D.R., Ninomiya Y. et al. Sucrose consumption in mice: major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses // Mamm. Genome. 1997. V. 8(8). P. 545–548.
<https://doi.org/10.1007/s003359900500>
13. Bachmanov A.A., Tordoff M.G., Beauchamp G.K. Sweetener preference of C57BL/6ByJ and 129P3/J. mice // Chem. Senses. 2001. V. 26. Iss. 7. P. 905–913.
<https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.905>
14. Balcazar N., Sathyamurthy A., Elghazi L. et al. mTORC1 Activation Regulates β -Cell Mass and Proliferation by Modulation of Cyclin D2 Synthesis and Stability // J. Biol. Chem. 2009.

- V. 284(12). P. 7832–7842.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M807458200>
15. 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>
 16. Batchelor D.J., Al-Rammahi M., Moran A.W. et al. Sodium/glucose cotransporter-1, sweet receptor, and disaccharidase expression in the intestine of the domestic dog and cat: two species of different dietary habit // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 300(1). P. R67–75. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00262.2010>
 17. Bathina S., Faniyan T.S., Bainbridge L. et al. Normal β -Cell Glut2 expression is not required for regulating glucose-stimulated insulin secretion and systemic glucose homeostasis in mice // *Biomolecules*. 2023. V. 13(3). P. 540.
<https://doi.org/10.3390/biom13030540>
 18. Butler A.E., Janson J., Soeller W.C. et al. Increased β -Cell apoptosis prevents adaptive increase in β -cell mass in mouse model of type 2 diabetes // *Diabetes*. 2003. V. 52(9). P. 2304–2314.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.52.9.2304>
 19. Cai W., He S., Liang X.F. et al. Methylation of T1R1 gene in the vegetarian adaptation of grass carp *Ctenopharyngodon idella* // *Sci Rep*. 2018. V. 8(1). P. 6934.
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-25121-4>
 20. Calvo S.S.-C., Egan J.M. The endocrinology of taste receptors // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2015. V. 11(4). P. 213–227.
<https://doi.org/10.1038/nrendo.2015.7>
 21. Cappariello A., Ponzetti M., Rucci N. The “soft” side of the bone: unveiling its endocrine functions // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2016. V. 28(1). P. 5–20.
<https://doi.org/10.1515/hmbci-2016-0009>
 22. Chamouni A., Schreiweis C., Oury F. Bone, brain & beyond // *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2015. V. 16. P. 99–113.
<https://doi.org/10.1007/s11154-015-9312-5>
 23. 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>
 24. Chen K., Yan J., Suo Y. et al. Nutritional status alters saccharin intake and sweet receptor mRNA expression in rat taste buds // *Brain Res.* 2010. V. 1325. P.53–62.
<https://doi.org/10.1016/j.brainres.2010.02.026>
 25. Clapp T.R., Trubey K.R., Vandenbeuch A. et al. Tonic activity of Galpha-gustducin regulates taste cell responsivity // *FEBS Lett.* 2008. V. 582. P. 3783–3787.
<https://doi.org/10.1016/j.febslet.2008.10.007>
 26. Colsoul B., Schraenen A., Lemaire K. et al. Loss of high-frequency glucose-induced Ca²⁺ oscillations in pancreatic islets correlates with impaired glucose tolerance in Trpm5^{-/-} mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2010. V. 107. P. 5208–5213.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0913107107>
 27. Craig T. J., Ashcroft F. M., Proks P. How ATP inhibits the open K(ATP) channel // *J. Gen. Physiol.* 2008. V. 132 (1). P. 131–144.
<https://doi.org/10.1085/jgp.200709874>
 28. 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>
 29. Daniel H., Zietek T. Taste and move: Glucose and peptide transporters in the gastrointestinal tract // *Exp. Physiol.* 2015. V. 100(12). P. 1441–1450. <https://doi.org/10.1113/EP085029>
 30. Delay E.R., Hernandez N.P., Bromley K. et al. Sucrose and monosodium glutamate taste thresholds and discrimination ability of T1R3 knockout mice // *Chem. Senses*. 2006. V. 31(4). P. 351–357.
<https://doi.org/10.1093/chemse/bjj039>
 31. 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>
 32. Diez-Sampedro A., Hirayama B.A., Osswald C. et al. A glucose sensor hiding in a family of transporters // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2003. V. 100. P. 11753–11758.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1733027100>
 33. Ding L., Yin Y., Han L. et al. TSC1-mTOR signaling determines the differentiation of islet cells // *J. Endocr.* 2017. V. 232(1). P. 59–70.
<https://doi.org/10.1530/JOE-16-0276>
 34. 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>

35. *Drucker D.J.* Incretin action in the pancreas: potential promise, possible perils, and pathological pitfalls // *Diabetes*. 2013. V. 62(10). P. 3316–3323. <https://doi.org/10.2337/db13-0822>
36. *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>
37. *Duca F.A., Covasa M.* Current and emerging concepts on the role of peripheral signals in the control of food intake and development of obesity // *Br. J. Nutr.* 2012. V. 1. P. 16. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000529>
38. *Dutta Banik 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(4). P. E772–E781. <https://doi.org/doi:10.1073/pnas.1718802115>
39. *Eaton M.S., Weinstein N., Newby J.B. et al.* Loss of the nutrient sensor TAS1R3 leads to reduced bone resorption // *J. Physiol. Biochem.* 2018. V. 74(1). P. 3–8. <https://doi.org/10.1007/s13105-017-0596-7>
40. *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>
41. *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>
42. *Eriksson L., Esberg A., Haworth S., Holgerson 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>
43. *Fioramonti X., Lorsignol A., Taupignon A. et al.* A new ATP-sensitive K⁺ channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus // *Diabetes*. 2004. V. 53(11). P. 2767–2775. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2767>
44. *Fuller J.L.* Single-locus control of saccharin preference in mice // *J Hered.* 1974. V. 65(1). P. 33–36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108452>
45. *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>
46. *Fushan A.A., Simons C.T., Slack J.P. et al.* Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose // *Current Biol.* 2009. V. 19(15). P. 1288–1293. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.06.015>
47. *Garcia-Bailo B., Toguri C., Eny M. et al.* Genetic variation in taste and its influence on food selection // *OMICS: A J. of Integrative Biol.* 2009. V. 13(1). P. 69–80. <https://doi.org/10.1089/omi.2008.0031>
48. *Gembal M., Gilon P., Henquin J.C.* Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K⁺ channels in mouse β -cells // *J. Clin. Investig.* 1992. V. 89(4). P. 1288–1295. <https://doi.org/10.1172/JCI115714>
49. *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>
50. *Glendinning J.I., Gillman J., Zamer H. et al.* The role of T1r3 and Trpm5 in carbohydrate-induced obesity in mice // *Physiol. Behav.* 2012. V. 107(1). P. 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.023>
51. *Gouyon F., Caillaud L., Carriere V. et al.* Simple-sugar meals target GLUT2 at enterocyte apical membranes to improve sugar absorption: a study in GLUT2-null mice // *J. Physiol.* 2003. V. 552. P. 823–832. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.049247>
52. *Greenberg D., McCaffery J., Potack J.Z. et al.* Differential satiating effects of fats in the small intestine of obesity-resistant and obesity-prone rats // *Physiol. Behav.* 1999. V. 66. P. 621–626. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00336-9](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00336-9)
53. *Habib A.M., Richards P., Rogers G.J. et al.* Co-localisation and secretion of glucagon-like peptide 1 and peptide YY from primary cultured human L cells // *Diabetologia*. 2013. V. 56. P. 1413–1416. <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2887-z>

54. 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>
55. Herman M.A., Kahn B.B. Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony // *J. Clin. Investig.* 2006. V. 116(7). P. 1767–1775.
<https://doi.org/10.1172/JCI29027>
56. 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)
57. 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>
58. Herrera Moro Chao D., Argmann C., Van Eijk M. et al. Impact of obesity on taste receptor expression in extra-oral tissues: Emphasis on hypothalamus and brainstem // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 29094.
<https://doi.org/10.1038/srep29094>
59. Hiriart M., Aguilar–Bryan L. Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic beta–cell // *Am. J. Physiol. Endocrinol.* 2008. V. 295(6). P. 1298–1306.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.90493.2008>
60. Hubbard K.B., Hepler J.R. Cell signalling diversity of the Gqalpha family of heterotrimeric G proteins // *Cell Signal.* 2006. V. 18(2). P. 135–150.
<https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.08.004>
61. 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>
62. Inoue M., Reed D.R., Li X. et al. Allelic variation of the *Tas1r3* taste receptor gene selectively affects behavioral and neural taste responses to sweeteners in the F2 hybrids between C57BL/6ByJ and 129P3/J mice // *J. Neurosci.* 2004. V. 24(9). P. 2296–2303.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4439-03.2004>
63. 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>
64. Jang H.J., Kokrashvili Z., Theodorakis M.J. et al. Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 104(38). P. 15069–15074.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0706890104>
65. 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>
66. Katsuda Y., Ohta T., Miyajima K. et al. Diabetic complications in obese type 2 diabetic rat models // *Exp. anim.* 2014. V. 63(2). P. 121–132.
<https://doi.org/10.1538/expanim.63.121>
67. 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. US.* 2000. V. 97. P. 11044–11049.
<https://doi.org/10.1073/pnas.190066697>
68. Kellett G.L., Brot-Laroche E. Apical GLUT2: A Major Pathway of Intestinal Sugar Absorption // *Diabetes.* 2005. V. 54(10). P. 3056–3062.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.54.10.3056>
69. Kellett G.L., Brot-Laroche E., Mace O.J. et al. Sugar absorption in the intestine: the role of GLUT2 // *Annu. Rev. Nutr.* 2008. V. 28. P. 35–54.
<https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.28.061807.155518>
70. Kellett G.L., Helliwell P. A. The diffusive component of intestinal glucose absorption is mediated by the glucose-induced recruitment of GLUT2 to the brush-border membrane // *Biochem. J.* 2000. V. 350. P. 155–162. PMID: PMC1221237
71. 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>
72. Kojima I., Nakagawa Y. The role of the sweet taste receptor in enteroendocrine cells and pancreatic β -cells // *Diabetes Metab. J.* 2011. V. 35(5). P. 451–457.
<https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.451>
73. Kojima I., Nakagawa Y., Hamano K. et al. Glucose-sensing receptor T1R3: A new signaling receptor activated by glucose in pancreatic β -cells

- // Biol Pharm Bull. 2015. V. 38(5). P. 674–679.
<https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00895>
74. *Kojima I., Nakagawa Y., Ohtsu Y. et al.* Sweet taste-sensing receptors expressed in pancreatic β -cells: sweet molecules act as biased agonists // *Endocrinology and Metab.* 2014. V. 29. P. 12–19.
<http://doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1.12>
 75. *Kokabu S., Lowery J.W., Toyono T. et al.* On the emerging role of the taste receptor type 1 (T1R) family of nutrient-sensors in the musculoskeletal system // *Molecules.* 2017. V. 22. P. 469.
<https://doi.org/10.3390/molecules22030469>
 76. *Kokrashvili Z., Mosinger B., Margolskee R.F.* T1R3 and alpha-gustducin in gut regulate secretion of glucagon-like peptide-1 // *Ann. NY Acad. Sci.* 2009a. V. 1170. P. 91–94.
<https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04485.x>
 77. *Kokrashvili Z., Mosinger B., Margolskee R.F.* Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 90(3). P. 822–825.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462T>
 78. *Kokrashvili Z., Yee K.K., Ilegems E. et al.* Endocrine taste cells // *Br. J. Nutr.* 2014. V. 111(1). P. 23–29.
<https://doi.org/10.1017/s0007114513002262>
 79. *Kolesnikov S.S., Margolskee R.F.* A cyclic-nucleotidesuppressible conductance activated by transducin in taste cells // *Nature.* 1995. V. 376(6535). P. 85–88.
<https://doi.org/10.1038/376085a0>
 80. *Kyriazis G.A., Smith K.R., Tyrberg B. et al.* Sweet taste receptors regulate basal Insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice // *Endocrinology.* 2014. V. 155(6). P. 2112–2121.
<https://doi.org/10.1210/en.2013-2015>
 81. *Kyriazis G.A., Soundarapandian M.M., Tyrberg B.* Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2012. V. 109(8). P. 524–532.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1115183109>
 82. *Larsson M.H., Håkansson P., Jansen F.P. et al.* Ablation of TRPM5 in mice results in reduced body weight gain and improved glucose tolerance and protects from excessive consumption of sweet palatable food when wed high caloric diets // *PLoS One.* 2015. V. 10(9). P. e0138373.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138373>
 83. *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>
 84. *Linnemann A.K., Baan M., Davis D.B.* Pancreatic b-cell proliferation in obesity // *Adv. Nutr.* 2014. V. 5(3). P. 278–288.
<https://doi.org/10.3945/an.113.005488>
 85. *Liu S., Manson J.E.* Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease // *Curr. Opin. Lipidol.* 2001. V. 12(4). P. 395–404.
<https://doi.org/10.1097/00041433-200108000-00005>
 86. *Mace O.J., Affleck J., Patel N. et al.* Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2 // *J. Physiol.* 2007a. V. 582. P. 379–392.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.130906>
 87. *Mace O.J., Morgan E.L., Affleck J.A. et al.* Calcium absorption by Cav1.3 induces terminal web myosin II phosphorylation and apical GLUT2 insertion in rat intestine // *J. Physiol.* 2007. V. 580. P. 605–616.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.124784>
 88. *Maedler K., Schumann D.M., Schulthess F. et al.* Aging correlates with decreased beta-cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: a potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1 // *Diabetes.* 2006. V. 55. P. 2455–2462.
<https://doi.org/10.2337/db05-1586>
 89. *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>
 90. *Margolskee R.F., Dyer J., Kokrashvili Z. et al.* T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007. V. 38. P. 15075–15080.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0706678104>
 91. *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>
92. *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>
 93. *Masubuchi Y., Nakagawa Y., Medina J. et al.* Correction: T1R3 homomeric sweet taste receptor regulates adipogenesis through Gas-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells // PLoS One. 2017. V. 12(7). P. e0181293.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181293>
 94. *McCaughey S.A.* The taste of sugars // Neurosc. and Biobehavioral Reviews. 2008. V. 32(5). P. 1024–1043.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.002>
 95. *Medina A., Nakagawa Y., Ma J. et al.* Expression of the glucose-sensing receptor T1R3 in pancreatic islet: changes in the expression levels in various nutritional and metabolic states // Endocr. J. 2014. V. 61(8). P. 797–805.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0221>
 96. *Meier J.J., Nauck M.A.* Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology // Diabetes Metab. Res. Rev. 2005. V. 21. P. 91–117.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.538>
 97. *Meijer A.J., Lorin S., Blommaert E.F. et al.* Regulation of autophagy by amino acids and mTOR-dependent signal transduction // Amino Acids. 2015. V. 47. P. 2037–2063.
<https://doi.org/10.1007/s00726-014-1765-4>
 98. *Miki T., Liss B., Minami K. et al.* ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis // Nature Neurosci. 2001. V. 4(5). P. 507–512.
<https://doi.org/10.1038/87455>
 99. *Morgan E.L., Mace O.J., Affleck J.A. et al.* Apical GLUT2 and Cav1.3: regulation of rat intestinal glucose and calcium absorption // J. Physiol. 2007. V. 580. P. 593–604.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.124768>
 100. *Morgan E.L., Mace O.J., Helliwell P. A. et al.* A role for Cav1.3 in rat intestinal calcium absorption // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2003. V. 312. P. 487–493.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2003.10.138>
 101. *Mori H., Inoki K., Opland D. et al.* Critical roles for the TSC-mTOR pathway in beta-cell function // Am. J. Physiol. 2009. V. 297(5). P. 1013–1022.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00262.2009>
 102. *Mueckler M., Thorens B.* The SLC2 (GLUT) family of membrane transporters // Mol. Asp. Med. 2013. V. 34. P. 121–138.
<https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.07.001>
 103. *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>
 104. *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>
 105. *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>
 106. *Nakagawa Y., Nagasawa M., Mogami H. et al.* Multimodal function of the sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells: Generation of diverse patterns of intracellular signals by sweet agonists // Endocr. J. 2013. V. 60(10). P. 1191–1206.
<https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0282>
 107. *Nakagawa Y., Nagasawa M., Yamada S. et al.* Sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion // PLoS ONE. 2009. V. 4(4). P. e5106.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005106>
 108. *Nakagawa Y., Ohtsu Y., Nagasawa M. et al.* Glucose promotes its own metabolism by acting on the cell-surface glucose-sensing receptor T1R3 // Endocr. J. 2014. V. 61. P. 119–131. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0431>
 109. *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>
 110. *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)
 111. *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. P. 1948–1952.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.037>
112. *O'Brien P., Hewett R., Corpe C.* Sugar sensor genes in the murine gastrointestinal tract display a cephalocaudal axis of expression and a diurnal rhythm // *Physiol. Genomics*. 2018. V. 50. P. 448–458.
<https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00139.2017>
113. *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>
114. *Orci L., Unger R.H., Ravazzola M. et al.* Reduced b-cell glucose transporter in new onset diabetic BB rats // *J. Clin. Investig.* 1990. V. 86. P. 1615–1622.
<https://doi.org/10.1172/JCI114883>
115. *Oya M., Suzuki H., Watanabe Y. et al.* Amino acid taste receptor regulates insulin secretion in pancreatic β -cell line MIN6 cells // *Genes to Cells*. 2011. V. 16(5). P. 608–616.
<https://doi.org/10.1126/scisignal.2003325>
116. *Polakof S., Soengas J.L.* Evidence of sugar sensitive genes in the gut of a carnivorous fish species // *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* 2013 V. 166(1). P. 58–64.
<https://doi.org/10.1016/j.cbpb.2013.07.003>
117. *Raliou M., Wiencis A., Pillias A.M. et al.* Nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in human *tas1r1 tas1r3* and *mGluR1* and individual taste sensitivity to glutamate // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. V. 90. P. 789–799.
<https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462P>
118. *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>
119. *Reed D.R., Bachmanov A.A., Tordoff M.G.* Forty mouse strain survey of body composition // *Physiol. Genomics*. 2007. V. 91(5). P. 593–600.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.03.026>
120. *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>
121. *Rehfeld J.F.* The origin and understanding of the incretin concept // *Front. Endocrinol.* 2018. V. 9. P. 387.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00387>
122. *Reimann F., Habib A.M., Tolhurst G. et al.* Glucose sensing in L cells: A primary cell study // *C. Met.* 2008. V. 8(6). P. 532–539.
<https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.11.002>
123. *Ren X., Zhou L., Terwilliger R. et al.* 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>
124. *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. № . P. 485.
<https://doi.org/10.1007/s12263-015-0485-z>
125. *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>
126. *Rozengurt N., Wu S.V., Chen M.C. et al.* Colocalization of the alpha-subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon // *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* 2006. V. 291(5). P. 792–802.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00074.2006>
127. *Sabek O.M., Nishimoto S.K., Fraga D. et al.* Osteocalcin effect on human β -Cells mass and function // *Endocrinology*. 2015. V. 156(9). P. 3137–3146.
<https://doi.org/10.1210/EN.2015-1143>
128. *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>
129. *Schermerhorn T.* Normal glucose metabolism in carnivores overlaps with diabetes pathology in non-carnivores // *Front. Endocrinol.* 2013. V. 4. P. 188.
<https://doi.org/10.3389/fendo.2013.00188>
130. *Schuit F.C., Huypens P., Heimberg H. et al.* Glucose sensing in pancreatic β -cells: A model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus // *Diabetes*. 2001. V. 50(1). P. 1–11.
<https://doi.org/10.2337/diabetes.50.1.1>

131. *Sclafani A., Zukerman S., Ackroff K.* Residual Glucose Taste in T1R3 Knockout but not TRPM5 Knockout Mice // *Physiol. Behav.* 2020. V. 222. P. 112945.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2020.112945>
132. *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>
133. *Sigoillot M., Brockhoff A., Meyerhof W. et al.* Sweet-taste-suppressing compounds: Current knowledge and perspectives of application // *Applied MicroBiol. and Biotechnology.* 2012. V. 96(3). P. 619–630.
<https://doi.org/10.1007/s00253-012-4387-3>
134. *Simon B.R., Learman B.S., Parlee S.D. et al.* Sweet taste receptor deficient mice have decreased adiposity and increased bone mass // *PLoS ONE.* 2014. V. 9(1). P. e86454.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086454>
135. *Simon B.R., Parlee S.D., Learman B.S. et al.* Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288. P. 32475–32489.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M113.514034>
136. *Smith K.R., Hussain T., Karimian Azari E. et al.* Disruption of the sugar-sensing receptor T1R2 attenuates metabolic derangements associated with diet-induced obesity // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2016. V. 310(8). P. E688-E698.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00484.2015>
137. *Spielman A.I.* Gustducin and its role in taste // *J. Dent. Res.* 1998. V. 77. P. 539–544.
<https://doi.org/10.1177/00220345980770040601>
138. *Steensels S., Vancleef L., Depoortere I.* The sweetener-sensing mechanisms of the ghrelin cell // *Nutrients.* 2016. V. 8(12). P. 795.
<https://doi.org/10.3390/nu8120795>
139. *Steinert R.E., Gerspach A.C., Gutmann H. et al.* The functional involvement of gut-expressed sweet taste receptors in glucose-stimulated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY) // *Clin. Nutr.* 2011. V. 30(4). P. 524–532.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.007>
140. *Sternini C., Anselmi L., Rozengurt E.* Enteroendocrine cells: a site of ‘taste’ in gastrointestinal chemosensing // *Current Opinion in Endocrinology Diabetes & Obesity.* 2008. V. 15. P. 73–78.
<https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73>
141. *Straub S.G., Sharp G.W.* Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion // *Diabetes/Metab. Research and Reviews.* 2002. V. 18(6). P. 451–463.
<https://doi.org/10.1002/dmrr.329>
142. *Sutherland K., Young R.L., Cooper N.J. et al.* Phenotypic characterization of taste cells of the mouse small intestine // *Am. J. Physiol. Gastrointestinal and Liver Physiology.* 2007. V. 292(5). P. 1420–1428.
<https://doi.org/10.1152/ajpgi.00504.2006>
143. *Szoke E., Shrayyef M.Z., Messing S. et al.* Effect of aging on glucose homeostasis: accelerated deterioration of beta cell function in individuals with impaired glucose tolerance // *Diabetes Care.* 2008. V. 31(3). P. 539–543.
<https://doi.org/10.2337/dc07-1443>
144. *Talavera K., Yasumatsu K., Voets T. et al.* Heat activation of TRPM5 underlies thermal sensitivity of sweet taste // *Nature.* 2005. V. 15. P. 1022–1025.
<https://doi.org/10.1038/nature04248>
145. *Thorens B.* GLUT2 glucose sensing and glucose homeostasis // *Diabetologia.* 2015. V. 58. P. 221–232.
<https://doi.org/10.1007/s00125-014-3451-1>
146. *Thorens B., Guillam M.T., Beermann F. et al.* Transgenic reexpression of GLUT1 or GLUT2 in pancreatic beta cells rescues GLUT2-null mice from early death and restores normal glucose-stimulated insulin secretion // *J. Biol. Chem.* 2000. V. 275. P. 23751–23758.
<https://doi.org/10.1074/jbc.M002908200>
147. *Thorens B., Weir G.C., Leahy J.L. et al.* Reduced expression of the liver/beta-cell glucose transporter isoform in glucose-insensitive pancreatic beta cells of diabetic rats // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1990. V. 87. P. 6492–6496.
<https://doi.org/10.1073/pnas.87.17.6492>
148. *Thorens B., Wu Y., Leahy J.L. et al.* The loss of GLUT2 expression by glucose-unresponsive beta cells of db/db mice is reversible and is induced by the diabetic environment // *J. Clin. Invest.* 1992. V. 90. P. 77–85.
<https://doi.org/10.1172/JCI115858>
149. *Tobin V., Le G., M F. et al.* Insulin internalizes GLUT2 in the enterocytes of healthy but not insulin-resistant mice // *Diabetes.* 2008. V.

- 57(3). P. 555–562.
<https://doi.org/10.2337/db07-0928>
150. *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>
151. *Treesukosol Y., Smith K.R., Spector A.C.* The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding // *Physiol. Behav.* 2011. V. 105(1). P. 14–26.
<https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030>
152. *Tritschler S., Theis F.J., Lickert H. et al.* Systematic single-cell analysis provides new insights into heterogeneity and plasticity of the pancreas // *Mol. Metab.* 2017. V. 6(9). P. 974–990.
<https://doi.org/10.1016/j.molmet.2017.06.021>
153. *Udagawa H., Hiramoto M., Kawaguchi M. et al.* Characterization of the taste receptor-related G-protein α -gustducin in pancreatic β -cells // *J. Diabetes Investig.* 2020. V. 11(4). P. 814–822.
<https://doi.org/10.1111/jdi.13214>
154. *von Molitor E., Riedel K., Krohn M. et al.* An alternative pathway for sweet sensation: Possible mechanisms and physiological relevance // *Pflugers Arch.* 2020. V. 472(12). P. 1667–1691.
<https://doi.org/10.1007/s00424-020-02467-1>
155. *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>
156. *Wang S.Y., Chi M., Li L. et al.* Studies with GIP/Ins cells indicate secretion by gut K cells is KATP channel independent // *Am. J. Physiol. Endocrinol.* 2003. V. 284. P. 988–1000.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.00398.2002>
157. *Wang Y., Liu J., Wu H. et al.* Amino acids regulate mTOR pathway and milk protein synthesis in a mouse mammary epithelial cell line is partly mediated by T1R1/T1R3 // *Eur. J. Nutr.* 2017. V. 56(8). P. 2467–2474.
<https://doi.org/10.1007/s00394-016-1282-1>
158. *Wauson E.M., Guerra M.L., Dyachok J. et al.* Differential regulation of ERK1/2 and mTORC1 through T1R1/T1R3 in MIN6 Cells // *Mol. Endocrinology.* 2015. V. 29(8). P. 1114–1122.
<https://doi.org/10.1210/ME.2014-1181>
159. *Wauson E.M., Zaganjor E., Lee A. et al.* The G protein-coupled taste receptor T1R1/T1R3 regulates mTORC1 and autophagy // *Mol. Cell.* 2012. V. 47(6). P. 851–862.
<https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.001>
160. *Weir G.C., Clore E.T., Zmachinski C.J. et al.* Islet secretion in a new experimental model for non-insulin-dependent diabetes // *Diabetes.* 1981. V. 30(7). P. 590–595.
<https://doi.org/10.2337/diab.30.7.590>
161. *Yan W., Sunavala G., Rosenzweig S. et al.* Bitter taste transduced by PLC-beta(2)-dependent rise in IP(3) and alpha-gustducin-dependent fall in cyclic nucleotides // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2001. V. 280. P. 742–751. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.2001.280.4.C742>
162. *Yasumatsu K., Ohkuri T., Yoshida R. et al.* Sodium-glucose cotransporter 1 as a sugar taste sensor in mouse tongue // *Acta Physiol.* 2020. V. 230(4). P. e13529.
<https://doi.org/10.1111/apha.13529>
163. *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>
164. *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(3). P. 293–301.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00071-0)
165. *Zhao G.Q., Zhang Y., Hoon M.A. et al.* The receptors for mammalian sweet and umami taste // *Cell.* 2003. V. 115(3). P. 255–266.
[https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4)
166. *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>
167. *Zhao H., Yang J.R., Xu H. et al.* Pseudogenization of the umami taste receptor gene Tas1r1 in the giant panda coincided with its dietary switch to bamboo // *Mol. Biol. Evol.* 2010. V. 27(12). P. 2669–2273.
<https://doi.org/10.1093/molbev/msq153>
168. *Zhou Y., Ren J., Song T. et al.* Methionine regulates mTORC1 via the T1R1/T1R3-PLC-Ca²⁺-ERK1/2 signal transduction process in C2C12 cells // *International J. of Mol. Sciences.* 2016. V. 17(10). P. 1684.
<https://doi.org/10.3390/ijms17101684>

The Involvement of T1R Family Receptors Expressed Outside the Oral Cavity in the Regulation of Metabolism

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

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

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

^{**}*E-mail: sozontovea@infran.ru*

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

Abstract — The membrane T1R taste receptor family interacts with sweet substances — carbohydrates, artificial sweeteners and some amino acids. An important result of research in the 21st century was the discovery of abundant expression of these receptors outside of the oral cavity, mainly in cells actively involved in metabolic processes: enteroendocrine cells of the intestine, pancreatic β -cells, adipose and bone tissue, etc. This review integrates and analyzes current data on the role of extraoral T1R receptors in the regulation of metabolism, cell growth and differentiation, which is achieved through modulation of hormone secretion (insulin, GLP-1, GIP), activity of membrane transporters and cell growth and proliferation factors. T1R mediated cellular responses to nutrients, mechanisms of signal transduction, effects on inositol triphosphate, cAMP and intracellular Ca^{2+} levels, stimulatory effects on glucose transporters SGLT1 and GLUT2, effects on mTOR and hormone secretion are described. The interaction of membrane receptor mechanisms and metabolic detection of glucose by the ATP/ADP ratio in the cell cytoplasm is also discussed. Putative evolutionary adaptation of metabolic processes related to nutrition and manifested in polymorphism of genes encoding T1R proteins is presented. It is suggested that extraoral taste receptors for sweet substances and amino acids may be a target for therapeutic interventions in obesity, hyperglycemia, insulin resistance, and hepatosteatosis.

Keywords: taste reception, digestion, glucose homeostasis, T1R receptors, β -cells, insulin, diabetes mellitus, obesity.