



УДК 612.3

EDN VHFKOI

<https://www.doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-270-285>

Роль вкусовых рецепторов T1R в регуляции потребления и метаболизма углеводов у млекопитающих

В. О. Муровец^{✉1}, Е. А. Лукина¹

¹ Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6

Сведения об авторах

Владимир Олегович Муровец, SPIN-код: 1476-0480, ORCID: 0000-0001-5741-1562, e-mail: murovetsvo@infran.ru

Екатерина Алексеевна Лукина, ORCID: 0000-0001-5702-6541, e-mail: ecaterinalukina@yandex.ru

Для цитирования: Муровец, В. О., Лукина, Е. А. (2022) Роль вкусовых рецепторов T1R в регуляции потребления и метаболизма углеводов у млекопитающих. *Интегративная физиология*, т. 3, № 3, с. 270–285.

<https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-270-285> EDN VHFKOI

Получена 13 июля 2022; прошла рецензирование 21 сентября 2022; принята 22 сентября 2022.

Финансирование: Исследование поддержано грантом Минобрнауки РФ № 075-15-2020-921 от 13.11.2020 для создания НЦМУ Павловский центр «Интегративная физиология — персонализированной медицине, высокотехнологичному здравоохранению и технологиям стрессоустойчивости».

Права: © В. О. Муровец, Е. А. Лукина (2022). Опубликовано Российским государственным педагогическим университетом им. А. И. Герцена. Открытый доступ на условиях [лицензии CC BY-NC 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).

Аннотация. Вкусовые рецепторы первого типа T1R, кодируемые генами *Tas1*, играют ключевую роль в восприятии вкуса сладкого и аминокислот у позвоночных животных. Существенные различия в пищевых предпочтениях, описанные у разных групп животных, могут быть связаны с прекращением экспрессии какого-либо из генов, кодирующего эти белки. У млекопитающих выявлены многочисленные полиморфизмы этих генов, обнаруженные у человека и мышей, которые приводят к изменению степени предпочтения и уровня потребления сладких веществ и влияют на чувствительность рецептора. Это обуславливает актуальность исследования данной системы в свете современной ситуации с заболеваемостью диабетом и ожирением. Хотя T1R изначально были выявлены во вкусовых клетках, последующие работы существенно расширили представления об их экспрессии, что предполагает их функциональную роль за пределами ротовой полости. Их экспрессия обнаруживается в структурах эндокринной ткани и пищеварительной системы (энтероэндокринные и всасывающие клетки кишечника, α и β -клетки островковой ткани поджелудочной железы), адипоцитах, остеоцитах, печени, в отделах ЦНС, участвующих в регуляции метаболизма и питания, и этот список постоянно расширяется. В то же время проблема метаболических эффектов гена пока остается малоизученной. В настоящем обзоре обобщены новейшие данные, свидетельствующие, что T1R рецепторы не только оказывают влияние на выбор пищи, но и задействованы в управлении гормональными реакциями, которые регулируют поступление и метаболизм углеводов в тканях организма, а также накопление жира.

Ключевые слова: ожирение, вкусовая чувствительность, *Tas1*-гены, рецепторы T1R, бета-клетки, инсулин, поджелудочная железа, метаболизм

T1R taste receptors and the regulation of carbohydrate intake and metabolism in mammals

V. O. Murovets^{✉1}, E. A. Lukina¹

¹ Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, 6 Makarova Emb., Saint Petersburg 199034, Russia

Authors

Vladimir O. Murovets, SPIN: [1476-0480](#), ORCID: [0000-0001-5741-1562](#), e-mail: murovetsvo@infran.ru

Ekaterina A. Lukina, ORCID: [0000-0001-5702-6541](#), e-mail: ecaterinalukina@yandex.ru

For citation: Murovets, V. O., Lukina, E. A. (2022) T1R taste receptors and the regulation of carbohydrate intake and metabolism in mammals. *Integrative Physiology*, vol. 3, no. 3, pp. 270–285. <https://doi.org/10.33910/2687-1270-2022-3-3-270-285> EDN VHFKOI

Received 13 July 2022; reviewed 21 September 2022; accepted 22 September 2022.

Funding: This study was supported by a grant from the Ministry of Science and Higher Education of Russia as part of the government programme that supports the creation and development of the world-class research center “Pavlov Center for Integrative Physiology to Medicine, High-Tech Healthcare and Technologies of Stress Resistance”, Grant No. 075-15-2020-921, 13 November 2020.

Copyright: © V. O. Murovets, E. A. Lukina (2022). Published by Herzen State Pedagogical University of Russia. Open access under [CC BY-NC License 4.0](#).

Abstract. Taste receptors type 1, T1R, encoded by *Tas1* genes play a key role in sweet and amino acid taste perception in vertebrates. Significant differences in food preferences, described in different groups of animals, could be associated with interruption of expression of some genes encoding these proteins. Numerous polymorphisms of these genes were found in mammals, including humans and mice. These polymorphisms entail an increase in the preference and consumption of sweet substances and affect receptor sensitivity. This makes the study of this system highly relevant in light of the current situation with diabetes and obesity. Although T1Rs were originally cloned in taste cells, the subsequent studies have significantly expanded the understanding of their expression and suggested they had a functional role in parts of the body other than the oral cavity. Their expression is found along the digestive tract and in endocrine tissues (in enteroendocrine and absorptive intestinal cells, α and β -cells of pancreatic islet), liver, adipocytes, in brain structures involved in metabolism and nutrition regulation, osteocytes, and this list is constantly expanding. At the same time, metabolic gene effects still remain poorly understood. This review summarizes the latest data showing that T1R receptors not only influence food choices, but are also involved in controlling hormonal responses that regulate carbohydrate intake and metabolism in body tissues and fat accumulation.

Keywords: obesity, taste sensitivity, *Tas1* genes, T1R receptors, beta cells, insulin, pancreas, metabolism

Введение

Восприятие сладкого вкуса природных сахаров, некоторых аминокислот и искусственных подсластителей вызывает чувство удовольствия и стимулирует эволюционно закрепленный выбор высококалорийной пищи (McCaughy 2008), что рассматривается как один из факторов развития ожирения, диабета II типа, неалкогольной жировой болезни печени, сердечно-сосудистых заболеваний и т. д., обуславливая необходимость углубленного исследования механизмов вкусовой чувствительности (Garcia-Bailo et al. 2009; Liu, Manson 2001). В последнее время достигнут существенный прогресс в понимании механизмов вкусовой рецепции и в более широком смысле — хеморецепции и той роли, которую она играет в поддержании гомеостаза. Выдвигались и до сих пор сосуществуют две основные

концепции чувствительности вкусовых и иных клеток, реагирующих на нутриенты: метаболическая, т. е. связанная с последствиями метаболизма данного вещества, и определяемая специализированным рецептором, который может располагаться на мембране или внутриклеточно (Craig et al. 2008; Herman, Kahn 2006; Hiriart, Aguilar-Bryan 2008; Shuit 2001). Наличие молекулярных рецепторов, непосредственно реагирующих на присутствие веществ сладкого вкуса, предполагалось довольно давно. Само существование мало- или некалорийных сахарозаменителей предполагает наличие рецепции, независимой от метаболизма. В 1960-е гг. были выделены белковые комплексы с сахарами, однако окончательно рецепторы были показаны лишь в XXI веке (Bachmanov et al. 2014). Установлено, что у всех позвоночных животных

главную роль во вкусовом восприятии сахаров и в разной степени аминокислот играет мембранный белковый рецептор T1R, относящийся к рецепторам, связанным с G-белками, кодируемый генами *tas* (от *taste* — вкус) первого типа. На данный момент выявлено не менее пяти подтипов рецептора, из которых у высших позвоночных встречаются 3, *Tas1R1–3* (T1R1–3), исследованию физиологического значения которых посвящен настоящий обзор. Второй, родственной ему тип, *Tas2R* (T2R) отвечает за восприятие вкуса избегаемых веществ, ощущаемых как горькие, гораздо более разнообразный и содержит десятки подтипов (Bachmanov et al. 2014; von Molitor et al. 2021). T1R изначально были выявлены во вкусовых клетках, однако последующие работы показали их широкую экспрессию за пределами ротовой полости, и были выявлены физиологические эффекты в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), поджелудочной железе, гипоталамусе и других тканях (Kojima et al. 2014; 2015; Kokrashvili et al. 2009a; 2009b; Kyriazis et al. 2012; 2014; Laffitte et al. 2014; Medina et al. 2014; Murovets et al. 2014; 2015; 2016; Nakagawa et al. 2009; Reimann et al. 2008; Ren et al. 2009). Все это обосновывает повышенное внимание к данной системе рецепторов.

Физиологические механизмы вкусовой рецепции

Открытие системы T1R рецепторов во многом обязано широкому использованию искусственных сахарозаменителей, не калорийных, но вызывающих ощущение сладкого. В конце 1970-х гг. было показано, что предпочтение растворов сахара определяется у мышей аллельными вариантами одного аутосомного локуса, названного *Sac* (от *saccharin*). Его доминантная аллель *Sac^b*, первоначально обнаруженная у мышей линии *C57BL/6*, определяет повышенное предпочтение сахара и, как было затем показано, также и других сладких веществ, а также аминокислот, а рецессивная аллель *Sac^d*, имеющаяся у линий *DBA/2*, *129P3/J* и др., ассоциируется с их меньшим потреблением (Bachmanov et al. 2001a; Fuller 1974; Nelson et al. 2001). Накопленные за годы исследований данные позволили нескольким исследовательским коллективам к началу XXI века независимо показать, что локус *Sac* идентичен гену *Tas1r3* 4-ой хромосомы мыши, кодирующему рецепторный белок T1R3 (Bachmanov et al. 2001b; Li et al. 2001). У человека ортолог этого гена *TAS1R3* находится на коротком плече хромосомы 1 (Bachmanov et al. 2011).

T1R принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками, и имеют типичное для них строение — 7-витковый трансмембранный домен, большой экстраклеточный домен (N-конец) с характерной конфигурацией *Venus flytrap*, ответственный за рецепторную функцию; внутриклеточный C-конец молекулы обеспечивает взаимодействие с G-белками (Bachmanov et al. 2011; Masubuchi et al. 2013). Функциональным является димер рецепторов, при этом за взаимодействие с лигандом отвечают разные участки рецептора и разные субъединицы. T1R3 является общим компонентом гетеродимерных вкусовых рецепторов сахаров и аминокислот (Chandrashekar et al. 2006). Гетеродимер из субъединиц T1R2 и T1R3 обеспечивает распознавание сладкого и активируется натуральными сахарами, сладкими аминокислотами и спиртами, а также искусственными сахарозаменителями (Nelson et al. 2001). Глюкоза, сахароза, синтетический подсластитель сукралоза, аминокислоты связываются с экстраклеточным доменом рецептора, при этом T1R3 имеет большую аффинность к сахарозе, чем T1R2, к глюкозе же соотношение обратное; цикламат и сладкий пептид монелин взаимодействуют с трансмембранным доменом T1R3 (Nie et al. 2005). Гетеродимер T1R1/T1R3 обеспечивает восприятие вкуса аминокислот (вкус «умами»), прежде всего глутамата, и таких усилителей вкуса, как инозин- и гуанозинмонофосфат, дополняя реакцию других метаболитных рецепторов к глутамату (Bachmanov et al. 2014; Chandrashekar et al. 2006). Наблюдаются также заметные межвидовые различия в чувствительности к сладким веществам (в частности, мыши не реагируют на сахарозаменитель цикламат) и аминокислотам, например, человеческая форма hT1R1/hT1R3 распознает глутаминовую кислоту L-Glu и L-Asp, а мышьяная mT1R1/mT1R3 — другие L-аминокислоты: Ala, Ser, Gln, Thr, Gly, Met, Arg, Asn (Toda et al. 2013).

Гетеродимер T1R1/T1R3 или T1R2/T1R3 связан с гетеротримером G-белков, состоящим из $G\alpha$ субъединицы густуцина $G\alpha_{\text{gust}}$ (*Gat3*, относится к подсемейству *Gai/o*; ген *GNAT3*), который считается специфическим для вкусовой системы; β -субъединицы $G_{\beta 1}$ или $G_{\beta 3}$ (*GNB1/3*) и γ -субъединицы $G\gamma 13$ (*GNG13*) (Sainz et al. 2007; von Molitor et al. 2021).

Канонический вкусовой внутриклеточный сигнальный каскад начинается со взаимодействия рецептора с агонистом, вызывающем конформационные изменения молекулы рецептора, что приводит к диссоциации $G\beta\gamma$ -димера и активации α -густуцина, который активирует фосфо-

липазу C- β 2, расщепляющую мембранный фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфат (ФИФ2) на две молекулы, инозитол 1,4,5-трифосфат (ИФ3) и диацилглицерол (ДАГ). ИФ3, активируя рианодиновые рецепторы, вызывает высвобождение Ca^{2+} из внутриклеточных депо (эндоплазматического ретикулума), далее рост внутриклеточного кальция активирует неселективные катионные каналы транзитного рецепторного потенциала TRPM5, что приводит к поступлению Na^+ в клетку, генерации потенциала действия и выходу медиатора — АТФ из специализированных каналов, сформированных из двух полуканалов белка pannexin 1 (Chandrashekar et al. 2006; Ishimaru 2009; Margolskee 2002; Roper 2007; von Molitor et al. 2021). Образующийся ДАГ также может реализовывать различные физиологические эффекты, например, способствовать активации протеинкиназ C и D, что приводит к секреции инкретиновых пептидов в энтероэндокринных клетках кишечника (Rozenfurt et al. 2006, Sternini et al. 2008). Помимо α -гаструцина, T1R могут быть связаны и с другими α -субъединицами, как представителями Gai/o , в частности α -трансдукцином, $Gai2$, $Gai3$, так и других подсемейств — Gaq , $Ga12/13$ или GaS (Hubbard, Hepler 2006; Margolskee 2002; Sainz et al. 2007; von Molitor et al. 2021; Zhang et al. 2003). В частности, белок $Ga14$ из подсемейства Gaq экспрессирован в корневых отделах языка вместо гастрюцина (Shindo et al. 2008). За счет этого может обеспечиваться связь с иными внутриклеточными сигнальными каскадами. Так, T1R рецепторы могут активировать аденилатциклазу, способствуя росту цАМФ (Margolskee 2002; Medina et al. 2014; Nakagawa et al. 2009; 2013; von Molitor et al. 2021). Предполагается, что выполнять сенсорные функции могут и гомодимерные вкусовые рецепторы T1R2/T1R2 или T1R3/T1R3 (Damak et al. 2003; Delay et al. 2006; Kojima et al. 2014; Zhao et al. 2003), а также гетеродимеры с кальциевым рецептором CasR (Hamano et al. 2015).

Эффекты полиморфизма вкусовых рецепторов

Сравнительное исследование вкусовых генов в разных группах позвоночных позволяет реконструировать эволюционные адаптации к изменению рациона питания (Antinucci, Riso 2017), при этом в фокусе внимания оказываются гены с нарушенной функциональностью, т. н. псевдогены, с накопленными мутациями, не позволяющими им правильно функционировать. Исследования экспрессии генов *Tas1*

в таких экологически различающихся таксономических группах, как панды, куриные, китообразные, ластоногие и кошачьи, выявило связь видовых особенностей предпочтений сладкого и вкуса аминокислот с потерей этих генов, либо с их псевдогенизацией (Antinucci, Riso, 2017; Bachmanov et al. 2011; Jiang et al. 2012; Zhao et al. 2003; 2015).

Показано, что удаление генов *Tas2* и *Tas3* у мышей ослабляет нейрональные реакции на сладкие вещества, полностью блокирует поведенческое предпочтение натуральных сахаров и низкокалорийных искусственных сахарозаменителей при анализе в тесте краткого доступа, а при длительной экспозиции к тестируемому веществу исключает потребление некалорийных сахарозаменителей и снижает потребление низких концентраций натуральных сахаров (повышает гедонический порог), но не высоких концентраций (Damak et al. 2003; Glendinning et al. 2005; Murovets et al. 2015; Zhao et al. 2003). Последнее связано с тем, что помимо T1R-опосредованных, существуют и альтернативные пути чувствительности (Ohkuri et al. 2009; von Molitor et al. 2021). Кроме того, постабсорбционные эффекты пищи не менее важны, чем ее первоначальное вкусовое восприятие, и способны обуславливать потребление изначально не предпочитаемой калорийной пищи без выраженного сладкого или иного предпочитаемого вкуса (Sclafani, Ackroff 2012; Sclafani et al. 2010). В то же время удаление *Tas1* несколько изменяет предпочтение аминокислот, но не исключает его полностью, так как имеются другие пути его рецепции, предположительно связанные с mGLUR рецепторами (Bachmanov et al. 2014; Chandrashekar et al. 2006; Maruyama et al. 2006).

Сопоставление предпочтения сахарина и выявленных полиморфизмов гена *Tas1r3* у 30 линий мышей показало, что его аллельные варианты определяются тремя несинонимичными единичными нуклеотидными заменами (SNP), среди которых замена T179C, аминокислоты изолейцина на треонин в положении 60 в экстраклеточном N домене белка T1R3, имела наибольшее влияние и, вероятно, является основной причиной наблюдаемых различий между фенотипами *Sac^b* и *Sac^d* (Reed et al. 2004). *In vitro* было показано, что T179C замена сказывается на связывании T1R3 с сахарозой, глюкозой или сукралозой, ограничивая конформационные изменения и снижая аффинность экстраклеточного домена рецептора, что существенно (в 10 раз для сахарозы) увеличивает эффективную дозу (Nie et al. 2005).

В работе Иноэ с соавторами (Inoue et al. 2007) эффекты полиморфизма *Sac* на вкусовые предпочтения и нейрональные ответы исследовали с использованием конгенной линии мышей *129P3/J.C57BL/6—Tas1r3*. Линия была выведена в серии обратных скрещиваний гибридов F_1 *C57BL/6 (B6) × 129P3/J (129)* с родительской линией 129, что сопровождалось селекцией особей, несущих фрагмент хромосомы 4 с геном *B6-Tas1r3*. Было показано, что аллельные варианты оказывают влияние на реакции на сахара (сахароза, глюкоза, фруктоза), искусственные сахарозаменители (сахарин, ацесульфам калия, сукралоза), некоторые аминокислоты (D-триптофан, D-фенилаланин, L-пролин), но не влияют на восприятие полимеров глюкозы, и таких несладких компонентов, как глутамат натрия, соленых как хлорид натрия, горьких как гидрохлорид хинина. По сравнению с наследственными факторами, влияющими на вкусовое восприятие сладких веществ, генетическая архитектура висцеральной чувствительности к глюкозе и, возможно, к сахарозаменителям представляется гораздо более сложной. При этом влияние полиморфизма T1R2/T1R3, скорее всего, маскируется вариациями фонового генотипа. В частности, потребление сладких веществ гибридами F_2 , полученными от скрещивания линий мышей *C57BL/6 × 129P3/J*, было связано с вариациями *Tas1r3* в значительно меньшей степени (10–35%), чем предпочтение (64–96%) (Vachmanov et al. 1997; Inoue et al. 2004).

Недавно мы (Murovets et al. 2018a; 2018b; 2020) предложили сравнительно простой способ изучения влияния полиморфизма *Tas1r3* на вкусовую чувствительность и метаболизм, основанный на сравнении реакций гибридов F_1 , полученных от скрещивания линии 129 с линией *B6*, либо от скрещивания линии 129 с линией нокаутной по гену *Tas1r3*, *B6-Tas1r3KO*. 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 *SacD/B*), другие — только одну рецессивную аллель *Sac^d* (*SacD/0*). В тестах краткого доступа и 48-часовом тесте с произвольным выбором из двух растворов было показано, что наличие доминантной аллели *SacB* у F_1 гибридов *SacD/B* предопределяет увеличение предпочтения низких концентраций сахарозы (1–4%), а также высоких концентраций неметаболизируемых подсластителей (сахарина, сукралозы и ацесульфама К). Контроль эффекта гемизиготности (сравнение реакций у гибридов *B6 × B6-Tas1r3KO (SacB/0)* с роди-

тельской линией *B6*) впервые выявил наличие слабого эффекта *SacB* гаплонедостаточности при длительном предъявлении, но не при краткой экспозиции низких концентраций сахарозы и сахараина. Полученные нами данные свидетельствуют, что у сытых животных наличие доминантной аллели *SacB* предопределяет повышенную толерантность к глюкозе, быструю утилизацию глицерола, увеличение веса тела. Впервые был выявлен эффект гаплонедостаточности *Sac*: отсутствие одной аллели привело к снижению постпрандиального уровня инсулина, увеличению веса тела, окологодного жира и печени, но не повлияло на толерантность к глюкозе и утилизацию глицерола (Murovets et al. 2018a; 2018b; 2020).

В *TAS1R* генах человека также выявлены синонимичные и несинонимичные SNP, равно как и гаплотипы, характерные для отдельных популяций, при этом ген *TAS1R3* более эволюционно консервативен, а максимальная изменчивость характерна для *TAS1R2*, при этом наибольшее число замен выявляется в африканской популяции (Kim et al. 2006). Два выявленных SNP-полиморфизма в промоторе *TAS1R3* (Fushan et al. 2009) определяют разную 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 с низкой оценкой наименьшая в европейской популяции. Выявленные полиморфизмы *TAS1R2* влияют на потребление углеводов и пороги различения сахарозы в зависимости от индекса массы тела (Dias et al. 2015; Eny et al. 2010), а также на концентрацию триглицеридов в крови (Ramos-Lopez et al. 2016). Кроме того, показана связь между полиморфизмом *TAS1R2* и *GLUT2* и частотой кариеса зубов (Robino et al. 2015). Полиморфизм локуса *GNAT3*, кодирующего α -гаструцин, также оказывает влияние на потребление сладкого у человека (Fushan et al. 2010).

Избыточное потребление высококалорийных содержащих в большой концентрации сахара продуктов описывается наряду с уменьшением подвижности и наследственными факторами в качестве основной причины глобального распространения ожирения. Гиперфагия и ожирение тесно связаны с рецепцией нутриентов, как вкусовой, так и пост-вкусовой (висцеральной), от которой зависят механизмы обратной связи (Duca, Covasa 2012; Greenberg et al. 1999). Среди хемосенсорных сигналов, возникающих в про-

цессе питания, ведущую роль играет вкусовое восприятие сладкого. Известно, что при ожирении чувствительность к сладкому снижается, что компенсируется усилением пристрастия к концентрированным сахарам (Bartoshuk et al. 2006; Donaldson et al. 2009).

Кормление лабораторных животных диетой с повышенным содержанием жира и углеводов описано как основная модель «западного типа» питания, приводящего к ожирению. В отдельных работах показано, что свободный выбор между стандартным лабораторным кормом и высококалорийной пищей (так называемая «диета кафетерия») провоцирует гиперфагию и набор массы тела, превышающие показатели при потреблении сходной по энергетическому составу диеты без выбора, и является адекватной моделью развития метаболического синдрома у животных (Sampey et al. 2011). Известно, что избыток фруктосодержащих углеводов в пище животных вызывает более тяжелые метаболические нарушения, чем сахароза, а именно, абдоминальное ожирение, резистентность к инсулину, диабет 2 типа, дислипидемию и гипертонию (Bizeau, Pagliassotti 2005; Bremer et al. 2011; Martinez et al. 1994). В связи с этим, механизм, посредством которого фруктоза провоцирует ожирение, привлекает значительный интерес. В большинстве тканей организма фруктоза не включается в обмен веществ из-за отсутствия соответствующего мембранного транспортера GLUT5 (Tarry 2018). Таким образом, ее можно рассматривать как внеклеточный фактор, в основном взаимодействующий с мембранными рецепторами сладкого вкуса T1R2/T1R3 и влияющий на регуляцию продукции инсулина и инкретинов, а также адипогенез (Kokrashvili et al. 2009a; 2009b; Kyriazis et al. 2012; Masubuchi et al. 2013).

Помимо натуральных сахаров, T1R2/T1R3 рецепторы обеспечивают вкусовое восприятие и предпочтение веществ сладкого вкуса, не имеющих метаболической ценности и обладающих комплексным вкусом, таких как искусственные подсластители и соли металлов. Все искусственные сахарозаменители имеют характерный неприятный привкус (металлический, жгучий) со значительным последствием, что осложняет их использование в пищевой промышленности и является одним из главных стимулов к поиску новых веществ. Данный эффект связан с воздействием на хеморецепторы TRPV1 соматосенсорной системы (тройничного нерва в ротовой полости). Показано, что предпочтение низких концентраций солей двухвалентных металлов, таких как FeSO_4 и ZnSO_4 , восприни-

маемых человеком как сладкие, зависит от T1R3 и TRPM5, а отвергание высоких концентраций данных солей и сахарозаменителей — от TRPV1 (Riera et al. 2008; 2009). Вместе с тем искусственные подсластители стимулируют вкусовые рецепторы эффективнее натуральных сахаров, которых они слаще в сотни раз. Данные статистики показывают, что с 1960-х гг. употребление как синтетических некалорийных сахарозаменителей, так и натуральных (фруктозы) испытывало драматический рост, особенно с напитками (Mattes, Popkin 2009), при этом наблюдается хорошая корреляция роста потребления с ростом ожирения (Swithers 2013). Одной из важнейших особенностей сахарозаменителей, которая, как в настоящее время предполагается, может сыграть негативную роль при их систематическом употреблении, является то, что они помимо имитации сладкого вкуса при отсутствии гликемического эффекта вызывают все те же физиологические эндокринные регуляторные реакции, что и калорийные сахароза и глюкоза. Достаточно давно показано, что сахарозаменители могут провоцировать голод и переедание. К примеру, жевание жвачки с некалорийным сахарозаменителем аспартамом вызывает голод (Tordoff, Alleva 1990); доступность сахараина провоцировала большее потребление пищи крысами (Tordoff, Friedman 1989). В настоящее время предполагается, что на уровне организма отсутствие калорийности у сахарозаменителей может привести к разобщению врожденной связи между сладким вкусом потребляемой пищи и ее питательным эффектом (Swithers 2013). Действительно, в опытах на крысах и со здоровыми испытуемыми было продемонстрировано, что употребление неметаболизированных сахарозаменителей может вызывать нарушения энергетического баланса из-за нарушения калорийной компенсации (caloric compensation) (Swithers et al. 2010).

Роль рецепторов в ЖКТ и в поджелудочной железе

T1R3 и α -гаструцин оказывают непосредственное влияние на всасывание сахаров в слизистой оболочке тонкого кишечника, стимулируя экспрессию транспортеров глюкозы: натрий-глюкозного котранспортера-1 (SGLT-1) и транспортера глюкозы-2 (GLUT2) (Mace et al. 2007; Margolskee et al. 2007).

Согласно классической концепции «инкретинового эффекта» пероральный прием глюкозы стимулирует выброс большего количества инсулина, чем внутривенная инфузия, и приво-

дит к более быстрому снижению ее уровня в плазме (Rehfeld 2018). Этот феномен в значительной степени обусловлен двумя инсулинотропными гормонами, выделяемыми энтероэндокринными L- и K-клетками кишечника: глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (GIP), соответственно, которые стимулируют β -клетки (Drucker 2013; Rehfeld 2018; Sternini et al. 2008). Считается, что совместное действие инкретинов определяет примерно 50% от общего секреторного ответа инсулина после приема пищи. Получены данные, свидетельствующие, что T1R3, α -гаструцин и TRPM5 участвуют в секреции инкретиновых гормонов GLP-1 и PYY в L-клетках (Jang et al. 2007; Kojima, Nakagawa 2011; Kokrashvili et al. 2009a; 2009b; 2014; Rozengurt et al. 2006; Steinert et al. 2011). У *Tas1r3*-нокаутных мышей и в эксплантах их подвздошной кишки выброс GLP-1 в ответ на люминальное введение глюкозы заметно снижен (Kokrashvili et al. 2009a). Сукралоза, добавленная в среду с клеточной линией *GLUTag* мыши и L-клеток *NCI-H716* человека, усиливала выработку GLP-1, которая блокировалась видоспецифическими ингибиторами рецепторов сладкого вкуса, лактизолом и гурмарином, соответственно (Jang et al. 2007; Margolskee et al. 2007). В культуре энтероэндокринных клеток тонкого кишечника мыши блокада T1R2/T1R3 гурмарином прекращала продукцию GLP-1 и GIP (Sigoillot et al. 2012). Вместе с тем, до сих пор нет исчерпывающих доказательств того, что T1R3-зависимые кишечные эндокринные механизмы достаточно мощны, чтобы оказывать существенное регуляторное влияние на уровень глюкозы в крови *in vivo*, как предполагалось рядом авторов (Margolskee et al. 2007). Кроме того, на выраженность инкретинового эффекта могут влиять видовые особенности: доля L-клеток, экспрессирующих вкусовые белки, колеблется от 15% в тощей кишке мыши до 90% в двенадцатиперстной кишке человека (Rozengurt et al. 2006; Steinert et al. 2011; Sutherland et al. 2007).

Получены данные о прямом участии вкусовых рецепторов в секреции инсулина β -клетками панкреатических островков. Экспрессия генов *TAS1R1–3* и элементов внутриклеточного каскада трансдукции вкусового сигнала была выявлена в β -клетках человека и мыши, α -клетках мыши, а также в клетках *MIN6*, глюкозореактивной линии β -клеток инсулиномы мыши (Kojima et al. 2014; Kyriazis et al. 2012; 2014; Medina et al. 2014; Nakagawa et al. 2009; Reimann et al. 2008). В β -клетках экспрессия T1R3 намного превышает T1R2, что свидетельствует в пользу

существования там функционального гомодимера T1R3/T1R3 и/или гетеродимера T1R3 с кальциевым рецептором CaSR (Hamano et al. 2015; Kojima et al. 2014; Medina et al. 2014). В то же время уровень экспрессии *TAS1R1* гена в островковой ткани человека лишь ненамного ниже *TAS1R3* (Kyriazis et al. 2012). Показано, что искусственные подсластители способны стимулировать секрецию инсулина в островках мыши, которая ослабляется T1R3-блокатором гурмарином (Kojima et al. 2014; Kyriazis et al. 2012; Nakagawa et al. 2009). Соответственно, лактизол, аллостерический ингибитор человеческого T1R3, подавляет вызванное фруктозой потенцирование высвобождения инсулина в панкреатических островках человека (Kyriazis et al. 2012). Удаление генов *Tas1r2*, *Tas1r3* и *Trpm5* приводит к существенному снижению влияния подсластителей и фруктозы на выброс инсулина в островках мыши *in vitro* (Kyriazis et al. 2012). Таким образом, ген *Tas1r2*, несмотря на низкий уровень экспрессии, определяет потенцирующий эффект фруктозы (Kyriazis et al. 2012). Получены также первые данные, свидетельствующие о роли рецептора аминокислот T1R1/T1R3 в поджелудочной железе. Так, L-аминокислоты, глутамат и аргинин, стимулировали выделение инсулина в клетках *MIN6*, при этом экспрессия его РНК угнеталась лактизолом (Oya et al. 2011). Было показано влияние метаболического статуса на опосредованную T1R-рецепторами секрецию инсулина. 24-часовое голодание у мышей приводило к резкому увеличению содержания белка T1R3 в бета-клетках при том же уровне мРНК что и до голодания; содержание белка быстро снижалось после кормления. При этом островки Лангерганса, взятые от голодавших мышей, выделяли больше инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, чем от неголовавших, и их реакция сильнее подавлялась T1R3-блокатором гурмарином (Medina et al. 2014). Гипергликемия, напротив, оказывала негативный эффект на экспрессию *Tas1r2* и *Tas1r3* в клетках *MIN6*, а также в островках мышей линии *C57BL/6J*, содержавшихся на диете с повышенным содержанием жиров. Удаление гена *Tas1r2* у мыши или блокада рецепции лактизолом в ткани человека нарушала регуляцию базальной секреции инсулина в островковой ткани при голодании, вызывая его гиперсекрецию (Kyriazis et al. 2014). Интересно, что уровень T1R3 белка также понижен у *ob/ob* и *db/db* линий мышей со склонностью к ожирению (Medina et al. 2014). Известны также данные одного исследования, выявившего высокую степень экспрессии генов *Tas1r2*, *Tas1r3*, *Gnat3* и их белковых продуктов

в аркуатном и паравентрикулярном ядрах гипоталамуса мыши (структурах ЦНС, участвующих в регуляции метаболизма и питания) и, в несколько меньшей степени, в коре и гиппокампе. Было показано, что уровень экспрессии *Tas1r2* зависит от метаболического статуса — при голодании он увеличивался в два раза и был в 2,5 раза выше у *ob/ob* линии (Ren et al. 2009). Кроме того, авторы *in vitro* с использованием эмбриональных клеток гипоталамуса, экспрессирующих *Tas1r2*, *Tas1r3* и *Gnat3*, показали, что увеличение концентрации глюкозы с 0,1 до 10 мМ в среде, а также добавка сукралозы к среде, уже содержащей глюкозу, угнетает экспрессию *Tas1r2*, но не *Tas1r1* и *Tas1r3* (Ren et al. 2009). К сожалению, данная тема по всей видимости пока не получила должного развития.

В то же время данные оценки функциональной активности вкусовых рецепторов *in vivo* весьма ограничены. Было показано, что нокаут гена, кодирующего α -гаструцин (Kokrashvili et al. 2009a), замедляет секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой в глюкозотолерантном тесте. Кириазис с соавторами (Kyriasis et al. 2014) не выявили эффекта удаления *Tas1r2* на толерантность к глюкозе при ее внутрибрюшинном введении у мышей линии *C57BL/6J* после 18-часового голодания. Наши исследования, проведенные на *Tas1r3* нокаутной линии мышей, полученной на основе линии *C57BL/6J* (Damak et al. 2003), впервые *in vivo* показали, что удаление гена при содержании на стандартной диете, помимо нарушения вкусового восприятия сладкого, приводящего к снижению его потребления и предпочтения, снижает толерантность к глюкозе при тестировании с 18-часовым голоданием и без голодания, усиливает инсулинорезистентность, нарушает глюконеогенез, способствует увеличению массы тела и жирового депо и вызывает дислипидемию, что может рассматриваться как модель метаболического синдрома (Murovets et al. 2014; 2015; 2016). Оценка инкретинового эффекта, проведенная нами, показала, что у мышей в эугликемическом состоянии рецепция глюкозы кишечником, опосредованная T1R-рецепторами, не играет такой важной роли в поддержании регуляции гомеостаза глюкозы, и секреция инкретинов у мышей по всей видимости в гораздо большей степени определяется классическим механизмом K_{ATP} -зависимой метаболической детекции (см. ниже).

Таким образом, на основе анализа литературных и собственных данных мы можем заключить, что в основном влияние экстраоральных вкусовых рецепторов T1R3 на метаболизм

глюкозы осуществляется путем регуляции секреции инсулина в бета-клетках, где они выполняют роль мембранных детекторов экстраклеточной глюкозы и других лигандов, включая сахара, искусственные некалорийные сахарозаменители и аминокислоты.

Соотношение механизмов, опосредованных вкусовыми рецепторами, с классическим механизмом метаболической детекции остается важным дискуссионным вопросом. Метаболическая детекция глюкозы в целом сводится к последовательности процессов, включающих перенос глюкозы внутрь клетки низкоаффинным транспортером GLUT2, ее фосфорилирование с помощью специализированной глюкокиназы (гексокиназа IV; ГК) и гликолиз, в результате которого увеличивается внутриклеточное отношение АТФ/АДФ (Craig et al. 2008; Herman, Kahn 2006; Hiriart, Aguilar-Bryan 2008; Shuit 2001). 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 (Herman, Kahn 2006; Hiriart, Aguilar-Bryan 2008). Данный $GK-K_{ATP}$ -зависимый механизм в значительной мере контролирует секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы (Schuit et al. 2001), GLP-1 и GIP в энтероэндокринных клетках слизистой оболочки ЖКТ (Reimann et al. 2008; Wang et al. 2003), а также опосредует реакцию глюкосенсорных нейронов гипоталамуса (Miki et al. 2001). Тем не менее уже на начальном этапе исследований K_{ATP} механизма появлялись данные, что метаболическая детекция не может являться единственным механизмом глюкорцепции в поджелудочной железе, кишечнике и в центральной нервной системе (Fioramonti et al. 2004; Gembal et al. 1992; Straub, Sharp 2002; Wang et al. 2003). Исследования, показавшие новую роль T1R рецепторов в островковых клетках и энтероцитах, подтвердили важность и метаболических механизмов. В культивируемых островках мыши положительное влияние фруктозы или некалорийных подсластителей на секрецию инсулина требует наличия оптимального уровня глюкозы в среде. Резкое снижение концентрации глюкозы в среде островков отменяло потенцирующий эффект фруктозы (Kyriasis et al. 2012), а также стимулирующую активность некалорийных подсластителей (Nakagawa et al. 2009) в клетках MIN6. С другой стороны, рецепторы сладкого вкуса были неэффективны после максимальной деполяризации β -клеток высокими дозами толбуотида, ингибитора K_{ATP} -каналов (Kyriasis et al. 2012).

Тем не менее мы показали, что в отсутствие голодания, когда β -клетки должны быть частично деполяризованы за счет K_{ATP} -зависимых механизмов (Kyriasis et al. 2012; Yee et al. 2011) и поддерживают базальный уровень секреции инсулина, делеция T1R3 вызывает значительное нарушение толерантности к глюкозе как при ее внутривенном, так и при пероральном введении (Murovets et al. 2014; 2015; 2016).

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. Широкий набор данных, полученных за прошедшие десятилетия, подтверждает такую возможность. Следовательно, у значительного числа позвоночных, включая человека и грызунов, во всех специализированных клетках, чувствительных к сладким веществам, сосуществуют два молекулярных механизма рецепции, один из которых (T1R2/T1R3-опосредованный) определяет наличие лиганда, а другой — его метаболическую ценность. Оба механизма метаболической и специфической рецепции действуют синергично (Straub, Sharp 2002). При этом отсутствие одного из них лишь до некоторой степени может быть скомпенсировано оставшимся.

Влияние T1R на внутриклеточные регуляторные системы (mTOR и ERK1/2) и островковую ткань поджелудочной железы

Снижение секреции инсулина вследствие потери массы β -клеток или нарушения функции β -клеток и повышенная инсулинорезистентность считаются двумя основными факторами, приводящими к нарушению толерантности к глюкозе у пожилых людей (Maedler et al. 2006; Szoke et al. 2008). В связи с этим особый интерес представляют первые данные об участии T1R-опосредованной рецепции аминокислот в регуляции активности mTOR — внутриклеточного мультимолекулярного сигнального комплекса мишени рапамицина у млекопитающих, активность которого регулирует рост, деление, синтез белка, аутофагию и выживание клетки. Данный комплекс зависит от информации со многих входов, интегрируя системные сигналы (факторы роста и гормоны, включая инсулин) с локальными сигналами о доступности аминокислот, глюкозы и кислорода и собственном метаболическом состоянии клетки. Ограничение доступности аминокислот стимулирует аутофагию клеток посредством угнетения mTORC1,

активация данного комплекса завершает данный процесс (Meijer et al. 2015; Wauson et al. 2012; 2015; Zhou et al. 2016). 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 (Balcazar et al. 2009; Ding et al. 2017; Mori et al. 2009).

In vitro оперативное выключение 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% снижалось содержание инсулина в клетках *MIN6* и наблюдалось усиление аутофагии. Блокатор T1R2/T1R3 лактизол также подавлял активацию mTORC1 аминокислотами у клеток *HeLa*. Было показано, что T1R1/T1R3 опосредует реакции MAP-киназы ERK1/2, еще одного регуляторного белка, который в β -клетках опосредует транскрипцию гена инсулина в ответ на присутствие нутриентов (Wauson et al. 2012; 2015). Также и на культуре миоцитов *C2C12* было показано, что T1R1/T1R3-опосредованная рецепция аминокислоты метионина приводит к активации mTORC1 (Zhou et al. 2016). Нокаут *Tas1r3* приводил к снижению степени фосфорилирования mTOR в скелетной и сердечной мышце (Wauson et al. 2012).

Проведенное нами исследование с использованием *Tas1r3*-ген нокаутной линии мышей впервые выявило роль белка T1R3 в регуляции развития островков Лангерганса поджелудочной железы мыши. Удаление гена *Tas1r3* привело к снижению числа островков и их среднего размера, а также степени апоптоза, что может свидетельствовать о сниженной пролиферативной активности ткани. Полученные нами данные свидетельствуют, что отсутствие T1R3 приводит к дистрофии островковой ткани поджелудочной железы и сопряжено с развитием патологических изменений поджелудочной железы, характерных для развития диабета 2 типа и ожирения у человека (Murovets et al. 2019).

Влияние T1R на рост и дифференцировку жировой ткани

Данные о роли T1R в липидном обмене в целом немногочисленны, однако, они свидетельствуют, что рецептор T1R3 не только экспрессируется в жировой ткани, но и имеет определенное функциональное значение. Экспрессия гена *Tas1r3* была выявлена в адипоци-

тах из разных отделов жировой ткани у мышей линий *C57BL/6* и линии с ожирением *Lep^{rd/ab}*, содержащихся на стандартной диете (Masubuchi et al. 2013; Simon et al. 2013). По данным Масубучи с соавторами (Masubuchi et al. 2013), в зрелых адипоцитах мыши экспрессия *Tas1r3* в десятки раз превышает таковую во вкусовых сосочках языка и в сотни раз превосходит экспрессию *Tas1r2*, что предполагает гомодимер T1R3/T1R3 как активную форму рецептора или гетеродимер с иным типом рецептора, связанного с G-белками (например, CaSR); при этом здесь он связан с *Gαs* — субъединицей G-белка, а не α-гастдуцина, как во вкусовых рецепторах рта. Исследования *in vitro* на культурах клеток: *3T3-L1* — эмбриональных фибробластов мыши, способных дифференцироваться в адипоциты и *eMSC* — мезенхимальных стволовых клеток, взятых из уха мыши, выявило у них экспрессию *Tas1r2* и *Tas1r3*, которая нарастала при дифференцировке в зрелые адипоциты (Simon et al. 2013). По данным Саймон с соавторами (Simon et al. 2013; 2014) ацесульфам калия и сахарин способствуют дифференцировке этих клеток, а также стромальных васкулярных клеток подкожного жира человека (*hSVC*) в адипоциты, однако, оно не зависит от *Tas1r2* и *Tas1r3*, поскольку наблюдается и у *eMSC*-клеток, взятых от соответствующих ген-нокаутных мышей. В то же время другая группа авторов выявила негативный эффект сукралозы и сахарина на дифференцировку *3T3-L1* и накопление ими триглицеридов, при этом данный эффект снимался сайленсингом *Tas1r3* с помощью ShRNA (Masubuchi et al. 2013; 2017). Предполагаемый механизм такой негативной регуляции связан со активацией T1R3/T1R3 белка $G\alpha_s$, который стимулирует разборку микротрубочек пока неустановленным независимым от цАМФ путем (возможно напрямую стимулируя тубулиновую ГТФазу), что вызывает активацию RhoA/ROCK каскада, подавляющего адипогенные транскрипционные факторы Akt и FoxO1 (Masubuchi et al. 2017).

Имеющиеся данные, полученные *in vivo*, многочисленны и отчасти противоречивы. Была выявлена устойчивость T1R3-нокаутных животных к ожирению, вызванному специальными диетами, провоцирующими ожирение (Glendinning et al. 2012). Так, при кормлении высококалорийной диетой с повышенным содержанием сахаразы у *Tas1r3*-нокаутных мышей отмечалось замедление набора веса и жирового депо, несмотря на высокий уровень потребления раствора сахаразы (Glendinning et al. 2012; Larsson et al. 2015). По данным Саймон с соавторами,

при кормлении специальной диетой, провоцирующей ожирение (содержащей сахарозу и повышенный уровень жиров, т. н. western diet), 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 жировых депо и уменьшению размера адипоцитов (Simon et al. 2014). При этом непрямая калориметрия не выявила заметных сдвигов в метаболизме жиров и углеводов; не различался уровень инсулина, свободных жирных кислот в крови и объем потребления диеты. Таким образом, наличие гена у мышей дикого типа или никак не влияло на дифференцировку адипоцитов, или, напротив, действительно ограничивало дифференцировку преадипоцитов, но в то же время способствовало накоплению триглицеридов в них за счет угнетения липолиза, или же нокаут гена способствовал их дифференцировке, но мешал накоплению липидов. Стоит отметить разницу в экспериментальных подходах, так при исследованиях на культурах клеток использовали низкокалорийные сахарозаменители, а в опытах с диетами — натуральные сахара, чьи эффекты на метаболизм могут реализоваться гораздо большим количеством путей. Саймон с соавторами (Simon et al. 2014) предположили, что основное влияние на адипогенез и липолиз оказывают T1R3 рецепторы поджелудочной железы и эпителия кишечника, а не жировой ткани.

В ряде исследований показано, что дефицит рецепторного белка T1R3 приводит к нарушению липидного обмена при питании стандартной диетой. Хотя делеция T1R2 или T1R3 не влияла на вес тела у животных, получавших нормокалорийную диету (Murovets et al. 2016; Treesukosol et al. 2011), у мышей линии *B6-Tas1r3KO* наблюдались как увеличение массы околонуздного жира, так и заметные проявления дислипидемии, включая повышение уровня триглицеридов в плазме крови в сытом и в голодном состоянии и повышение концентрации глицерола у сытых (Murovets et al. 2016). Это в целом согласуется с *in vitro* данными Масубучи с соавторами (Masubuchi et al. 2013). Можно предположить, что в случае диеты, провоцирующей ожирение, повышенная стимуляция всех систем сахарами будет способствовать накоплению жира у мышей дикого типа как T1R-зависимыми, так независимыми механизмами, что снимает кажущееся противоречие между данными двух исследовательских групп.

Заключение

Исследование вкусовых генов *Tas1* и их белковых продуктов — мембранных рецепторов T1R позволило существенно расширить понимание механизмов восприятия вкуса натуральных сахаров и аминокислот, а также установить основы восприятия вкуса и физиологических эффектов искусственных некалорийных сахарозаменителей. Полученные данные послужили обоснованием существования системы хемосенсорных мембранных рецепторов, непосредственно реагирующих на наличие вкусовых веществ во внеклеточной среде, действующих относительно независимо от их клеточного метаболизма. Предположение, что данная рецепторная система действует синергично с основным универсальным механизмом метаболической детекции глюкозы, опосредованным глюкокиназой и АТФ-чувствительными К каналами, получило серьезное подтверждение. За последние два десятилетия было также установлено, что T1R не только влияют на выбор пищи, но и широко задействованы в управлении гормональными реакциями, которые регулируют всасывание и метаболизм углеводов в тканях организма, а также накопление жира. Кроме того, установлено, что они оказывают непосредственное влияние на метаболизм, рост и выживание клеток ряда тканей. Однако необходимы дальнейшие исследования, особенно в ряде направлений, в частности определено недостаточно исследована их роль в жировой ткани и особенно в головном мозге.

Таким образом, весь объем экспериментальных данных, накопленных к настоящему времени, показывает, что *Tas* гены не только широко участвуют во вкусовой чувствительности к сладким веществам и аминокислотам, но и способствуют их метаболизму на клеточном и организменном уровне.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии потенциального или явного конфликта интересов.

Conflict of Interest

The authors declare that there is no conflict of interest, either existing or potential.

Соответствие принципам этики

Исследования были проведены полностью в соответствии с этическими принципами. Все исследования авторов, цитируемые в тексте, прошли проверку и одобрение Этического комитета Института физиологии им. И. П. Павлова РАН (Animal Welfare Assurance no. A5952-01).

Ethics Approval

The research was conducted in full accordance with ethical principles. All the investigations of the authors cited in text were approved by the Animal Care and Use Committee of the Pavlov Institute of Physiology (Animal Welfare Assurance No. A5952-01).

Вклад авторов

Авторы декларируют равный вклад в написание данной рукописи.

Author Contributions

Authors declare equal contribution to the manuscript.

Благодарности

Мы благодарим доктора Р. Ф. Маргольского за предоставление линии ген-нокаутных мышей *C57BL/6J-Tas1r3^{tm1Rfm}*, использованной в наших экспериментах, цитированных здесь; И. Е. Богатыреву за содержание колонии мышей и весь коллектив лаборатории физиологии пищеварения Института физиологии им. И. П. Павлова, где проводили все экспериментальные работы.

Acknowledgements

We thank Dr. R. F. Margolskee for providing *C57BL/6J-Tas1r3^{tm1Rfm}* gen-knockout strain of mice used in our experiments, Mrs. I. E. Bogatyrova for managing the mouse colony, and all the staff of the Laboratory of Physiology of Digestion of Pavlov Institute of Physiology where we conducted all the experiments.

References

- Antinucci, M., Risso, D. (2017) A matter of taste: Lineage-specific loss of function of taste receptor genes in Vertebrates. *Frontiers in Molecular Biosciences*, vol. 4, article 81. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2017.00081> (In English)
- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Floriano, W. B. et al. (2011) Genetics of sweet taste preferences. *Flavour and Fragrance Journal*, vol. 26, no. 4, pp. 286–294. <https://doi.org/10.1002/ffj.2074> (In English)

- Bachmanov, A. A., Bosak, N. P., Lin, C. et al. (2014) Genetics of taste receptors. *Current Pharmaceutical Design*, vol. 20, no. 16, pp. 2669–2683. <https://doi.org/10.2174/13816128113199990566> (In English)
- Bachmanov, A. A., Li, X., Reed, D. R. et al. (2001a) Positional cloning of the mouse saccharin preference (*Sac*) locus. *Chemical Senses*, vol. 26, no. 7, pp. 925–933. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.925> (In English)
- Bachmanov, A. A., Reed, D. R., Ninomiya, Y. et al. (1997) Sucrose consumption in mice: Major influence of two genetic loci affecting peripheral sensory responses. *Mammalian Genome*, vol. 8, no. 8, pp. 545–548. <https://doi.org/10.1007/s003359900500> (In English)
- Bachmanov, A. A., Tordoff, M. G., Beauchamp, G. K. (2001b) Sweetener preference of C57BL/6ByJ and 129P3/J mice. *Chemical Senses*, vol. 26, no. 7, pp. 905–913. <https://doi.org/10.1093/chemse/26.7.905> (In English)
- Balcazar, N., Sathyamurthy, A., Elghazi, L. et al. (2009) mTORC1 Activation regulates β -cell mass and proliferation by modulation of cyclin D2 synthesis and stability. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 12, pp. 7832–7842. <https://doi.org/10.1074/jbc.M807458200> (In English)
- Bartoshuk, L. M., Duffy, V. B., Hayes, J. E. et al. (2006) Psychophysics of sweet and fat perception in obesity: Problems, solutions and new perspectives. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, vol. 361, no. 1471, pp. 1137–1148. <https://doi.org/10.1098/rstb.2006.1853> (In English)
- Bizeau, M. E., Pagliassotti, M. J. (2005). Hepatic adaptations to sucrose and fructose. *Metabolism*, vol. 54, no. 9, pp. 1189–1201. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2005.04.004> (In English)
- Bremer, A. A., Stanhope, K. L., Graham, J. L. et al. (2011) Fructose-fed rhesus monkeys: A nonhuman primate model of insulin resistance, metabolic syndrome, and type 2 diabetes. *Clinical and Translational Science*, vol. 4, no. 4, pp. 243–252. <https://doi.org/10.1111/j.1752-8062.2011.00298.x> (In English)
- Chandrashekar, J., Hoon, M. A., Ryba, N., et al. (2006) The receptors and cells for mammalian taste. *Nature*, vol. 444, pp. 288–294. <https://doi.org/10.1038/nature05401> (In English)
- Craig, T. J., Ashcroft, F. M., Proks, P. (2008) How ATP inhibits the open K(ATP) channel. *Journal of General Physiology*, vol. 132, no. 1, pp. 131–144. <https://doi.org/10.1085/jgp.200709874> (In English)
- Damak, S., Rong, M., Yasumatsu, K. et al. (2003) Detection of sweet and umami taste in the absence of taste receptor T1r3. *Science*, vol. 301, no. 5634, pp. 850–853. <https://doi.org/10.1126/science.1087155> (In English)
- Delay, E. R., Hernandez, N. P., Bromley, K., Margolskee, R. F. (2006) Sucrose and monosodium glutamate taste thresholds and discrimination ability of T1R3 knockout mice. *Chemical Senses*, vol. 31, no. 4, pp. 351–357. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjj039> (In English)
- Dias, A. G., Eny, K. M., Cockburn, M. et al. (2015) Variation in the TAS1R2 gene, sweet taste perception and intake of sugars. *Journal of Nutrigenetics and Nutrigenomics*, vol. 8, no. 2, pp. 81–90. <https://doi.org/10.1159/000430886> (In English)
- Ding, L., Yin, Y., Han, L. et al. (2017) TSC1-mTOR signaling determines the differentiation of islet cells. *Journal of Endocrinology*, vol. 232, no. 1, pp. 59–70. <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0276> (In English)
- Donaldson, L. F., Bennett, L., Baic, S., Melichar, J. K. (2009) Taste and weight: Is there a link? *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 800S–803S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462Q> (In English)
- Drucker, D. J. (2013) Incretin action in the pancreas: Potential promise, possible perils, and pathological pitfalls. *Diabetes*, vol. 62, no. 10, pp. 3316–3323. <https://doi.org/10.2337/db13-0822> (In English)
- Duca, F. A., Covasa, M. (2012) Current and emerging concepts on the role of peripheral signals in the control of food intake and development of obesity. *British Journal of Nutrition*, vol. 108, no. 5, pp. 778–793. <https://doi.org/10.1017/S0007114512000529> (In English)
- Eny, K. M., Wolever, T. M., Corey, P. N., El-Sohemy, A. (2010) Genetic variation in TAS1R2 (Ile191Val) is associated with consumption of sugars in overweight and obese individuals in 2 distinct populations. *American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 92, no. 6, pp. 1501–1510. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2010.29836> (In English)
- Fioramonti, X., Lorsignol, A., Taupignon, A., Pénicaud, L. (2004) A new ATP-sensitive K⁺ channel-independent mechanism is involved in glucose-excited neurons of mouse arcuate nucleus. *Diabetes*, vol. 53, no. 11, pp. 2767–2775. <https://doi.org/10.2337/diabetes.53.11.2767> (In English)
- Fuller, J. L. (1974) Single-locus control of saccharin preference in mice. *Journal of Heredity*, vol. 65, no. 1, pp. 33–36. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jhered.a108452> (In English)
- Fushan, A. A., Simons, C. T., Slack, J. P. et al. (2009) Allelic polymorphism within the TAS1R3 promoter is associated with human taste sensitivity to sucrose. *Current Biology*, vol. 19, no. 15, pp. 1288–1293. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2009.06.015> (In English)
- Fushan, A. A., Simons, C. T., Slack, J. P., Drayna, D. (2010) Association between common variation in genes encoding sweet taste signaling components and human sucrose perception. *Chemical Senses*, vol. 35, no. 7, pp. 579–592. <https://doi.org/10.1093/chemse/bjq063> (In English)
- Garcia-Bailo, B., Toguri, C., Eny, M., El-Sohemy, A. (2009) Genetic variation in taste and its influence on food selection. *OMICS: A Journal of Integrative Biology*, vol. 13, no. 1, pp. 69–80. <https://doi.org/10.1089/omi.2008.0031> (In English)
- Gembal, M., Gilon, P., Henquin, J. C. (1992) Evidence that glucose can control insulin release independently from its action on ATP-sensitive K⁺ channels in mouse β -cells. *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 89, no. 4, pp. 1288–1295. <https://doi.org/10.1172/JCI115714> (In English)
- Glendinning, J. I., Chyou, S., Lin, I. (2005) Initial licking responses of mice to sweeteners: Effects of Tas1r3 polymorphisms. *Chemical Senses*, vol. 30, pp. 601–614. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji054> (In English)
- Glendinning, J. I., Gillman, J., Zamer, H. et al. (2012) The role of T1r3 and Trpm5 in carbohydrate-induced obesity in mice. *Physiology and Behavior*, vol. 107, no. 1, pp. 50–58. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.023> (In English)

- Greenberg, D., McCaffery, J., Potack, J. Z. et al. (1999) Differential satiating effects of fats in the small intestine of obesity-resistant and obesity-prone rats. *Physiology and Behavior*, vol. 66, no. 4, pp. 621–626. [https://doi.org/10.1016/s0031-9384\(98\)00336-9](https://doi.org/10.1016/s0031-9384(98)00336-9) (In English)
- Hamano, K., Nakagawa, Y., Ohtsu, Y. et al. (2015) Lactisole inhibits the glucose-sensing receptor T1R3 expressed in mouse pancreatic β -cells. *Journal of Endocrinology*, vol. 226, no. 1, pp. 57–66. <https://doi.org/10.1530/JOE-15-0102> (In English)
- Herman, M. A., Kahn, B. B. (2006) Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. *Journal of Clinical Investigation*, vol. 116, no. 7, pp. 1767–1775. <https://doi.org/10.1172/JCI29027> (In English)
- Hiriart, M., Aguilar-Bryan, L. (2008) Channel regulation of glucose sensing in the pancreatic β -cell. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, vol. 295, no. 6, pp. E1298–E1306. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.90493.2008> (In English)
- Hubbard, K. B., Hepler, J. R. (2006) Cell signalling diversity of the Gq α family of heterotrimeric G proteins. *Cellular Signalling*, vol. 18, no. 2, pp. 135–150. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2005.08.004> (In English)
- Inoue, M., Glendinning, J. I., Theodorides, M. L. et al. (2007) Allelic variation of the *Tas1r3* taste receptor gene selectively affects taste responses to sweeteners: Evidence from 129.B6-*Tas1r3* congenic mice. *Physiological Genomics*, vol. 32, no. 1, pp. 82–94. <https://doi.org/10.1152/physiolgenomics.00161.2007> (In English)
- Inoue, M., Reed, D. R., Li, X. et al. (2004) 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. *Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 9, pp. 2296–2303. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4439-03.2004> (In English)
- Ishimaru, Y. (2009) Molecular mechanisms of taste transduction in vertebrates. *Odontology*, vol. 97, pp. 1–7. <https://doi.org/10.1007/s10266-008-0095-y> (In English)
- Jang, H.-J., Kokrashvili, Z., Theodorakis, M. J. et al. (2007) Gut-expressed gustducin and taste receptors regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 38, pp. 15069–15074. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706890104> (In English)
- Jiang, P., Josue, J., Li, X. et al. (2012) Major taste loss in carnivorous mammals. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 103, no. 13, pp. 4956–4961. <https://doi.org/10.1073/pnas.1118360109> (In English)
- Kim, U.-K., Wooding, S., Riaz, N. et al. (2006) Variation in the human *TAS1R* taste receptor genes. *Chemical Senses*, vol. 31, no. 7, pp. 599–611. <https://doi.org/10.1093/chemse/bji065> (In English)
- Kojima, I., Nakagawa, Y. (2011) The role of the sweet taste receptor in enteroendocrine cells and pancreatic β -cells. *Diabetes and Metabolism Journal*, vol. 35, no. 5, pp. 451–457. <https://doi.org/10.4093/dmj.2011.35.5.451> (In English)
- Kojima, I., Nakagawa, Y., Hamano, K. et al. (2015) Glucose-sensing receptor T1R3: A new signaling receptor activated by glucose in pancreatic β -cells. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 38, no. 5, pp. 674–679. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00895> (In English)
- Kojima, I., Nakagawa, Y., Ohtsu, Y. et al. (2014) Sweet taste-sensing receptors expressed in pancreatic β -cells: Sweet molecules act as biased agonists. *Endocrinology and Metabolism*, vol. 29, no. 1, pp. 12–19. <http://dx.doi.org/10.3803/EnM.2014.29.1.12> (In English)
- Kokrashvili, Z., Mosinger, B., Margolskee, R. F. (2009a) T1R3 and α -gustducin in gut regulate secretion of glucagon-like peptide-1. *Annals of the New York Academy of Sciences*, vol. 1170, no. 1, pp. 91–94. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04485.x> (In English)
- Kokrashvili, Z., Mosinger, B., Margolskee, R. F. (2009b) Taste signaling elements expressed in gut enteroendocrine cells regulate nutrient-responsive secretion of gut hormones. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 90, no. 3, pp. 822S–825S. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2009.27462T> (In English)
- Kokrashvili, Z., Yee, K. K., Ilegems, E. et al. (2014) Endocrine taste cells. *British Journal of Nutrition*, vol. 111, no. 1, pp. S23–S29. <https://doi.org/10.1017/s0007114513002262> (In English)
- Kyriazis, G. A., Smith, K. R., Tyrberg, B. et al. (2014) Sweet taste receptors regulate basal Insulin secretion and contribute to compensatory insulin hypersecretion during the development of diabetes in male mice. *Endocrinology*, vol. 155, no. 6, pp. 2112–2121. <https://doi.org/10.1210/en.2013-2015> (In English)
- Kyriazis, G. A., Soundarapandian, M. M., Tyrberg, B. (2012) Sweet taste receptor signaling in beta cells mediates fructose-induced potentiation of glucose-stimulated insulin secretion. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 109, no. 8, pp. E524–E532. <https://doi.org/10.1073/pnas.1115183109> (In English)
- Laffitte, A., Neiers, F., Briand, L. (2014) Functional roles of the sweet taste receptor in oral and extraoral tissues. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, vol. 17, no. 4, pp. 379–385. <https://doi.org/10.1097/MCO.000000000000058> (In English)
- Larsson, M. H., Håkansson, P., Jansen, F. P. et al. (2015) 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 fed high caloric diets. *PLoS ONE*, vol. 10, no. 9, article e0138373. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0138373> (In English)
- Li, X., Inoue, M., Reed, D. R., Huque, T. et al. (2001) High-resolution genetic mapping of the saccharin preference locus (Sac) and the putative sweet taste receptor (T1R1) gene (Gpr70) to mouse distal chromosome 4. *Mammalian Genome*, vol. 12, no. 1, pp. 13–16. <https://doi.org/10.1007/s003350010236> (In English)

- Liu, S., Manson, J. E. (2001) Dietary carbohydrates, physical inactivity, obesity, and the 'metabolic syndrome' as predictors of coronary heart disease. *Current Opinion in Lipidology*, vol. 12, no. 4, pp. 395–404. <https://doi.org/10.1097/00041433-200108000-00005> (In English)
- Mace, O. J., Affleck, J., Patel, N., Kellett, G. L. (2007) Sweet taste receptors in rat small intestine stimulate glucose absorption through apical GLUT2. *The Journal of Physiology*, vol. 582, no. 1, pp. 379–392. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2007.130906> (In English)
- Maedler, K., Schumann, D. M., Schulthess, F. et al. (2006) Aging correlates with decreased β -cell proliferative capacity and enhanced sensitivity to apoptosis: A potential role for Fas and pancreatic duodenal homeobox-1. *Diabetes*, vol. 55, no. 9, pp. 2455–2462. <https://doi.org/10.2337/db05-1586> (In English)
- Margolskee, R. F. (2002) Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 277, no. 1, pp. 1–4. <https://doi.org/10.1074/jbc.R100054200> (In English)
- Margolskee, R. F., Dyer, J., Kokrashvili, Z. et al. (2007) T1R3 and gustducin in gut sense sugars to regulate expression of Na⁺-glucose cotransporter 1. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 104, no. 38, pp. 15075–15080. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706678104> (In English)
- Martinez, F. J., Rizza, R. A., Romero, J. C. (1994) High-fructose feeding elicits insulin resistance, hyperinsulinism, and hypertension in normal mongrel dogs. *Hypertension*, vol. 23, no. 4, pp. 456–463. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.23.4.456> (In English)
- Maruyama, Y., Pereira, E., Margolskee, R. F. et al. (2006) Umami responses in mouse taste cells indicate more than one receptor. *The Journal of Neuroscience*, vol. 26, no. 8, pp. 2227–2234. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4329-05.2006> (In English)
- Masubuchi, Y., Nakagawa, Y., Ma, J. et al. (2013) A novel regulatory function of sweet taste-sensing receptor in adipogenic differentiation of 3T3-L1 cells. *PLoS ONE*, vol. 8, no. 1, article e54500. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054500> (In English)
- Masubuchi, Y., Nakagawa, Y., Medina, J. et al. (2017) Correction: T1R3 homomeric sweet taste receptor regulates adipogenesis through Gas-mediated microtubules disassembly and Rho activation in 3T3-L1 cells. *PLoS ONE*, vol. 12, no. 7, article e0181293. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181293> (In English)
- Mattes, R. D., Popkin, B. M. (2009) Nonnutritive sweetener consumption in humans: Effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*, vol. 89, no. 1, pp. 1–14. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26792> (In English)
- McCaughey, S. A. (2008) The taste of sugars. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, vol. 32, no. 5, pp. 1024–1043. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.04.002> (In English)
- Medina, A., Nakagawa, Y., Ma, J. et al. (2014) Expression of the glucose-sensing receptor T1R3 in pancreatic islet: Changes in the expression levels in various nutritional and metabolic states. *Endocrine Journal*, vol. 61, no. 8, pp. 797–805. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej14-0221> (In English)
- Meijer, A. J., Lorin, S., Blommaert, E. F., Codogno, P. (2015) Regulation of autophagy by amino acids and MTOR-dependent signal transduction. *Amino Acids*, vol. 47, pp. 2037–2063. <https://doi.org/10.1007/s00726-014-1765-4> (In English)
- Miki, T., Liss, B., Minami, K. et al. (2001) ATP-sensitive K⁺ channels in the hypothalamus are essential for the maintenance of glucose homeostasis. *Nature Neuroscience*, vol. 4, no. 5, pp. 507–512. <https://doi.org/10.1038/87455> (In English)
- Mori, H., Inoki, K., Opland, D. et al. (2009) Critical roles for the TSC-mTOR pathway in β -cell function. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, vol. 297, no. 5, pp. E1013–E1022. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00262.2009> (In English)
- Murovets, V. O., Bachmanov, A. A., Travnikov, S. V. et al. (2014) Uchastie retseptornogo belka TAS1R3 v regulyatsii obmena glyukozy u myshej pri raznykh urovnyakh glikemii [Involvement of Tas1R3 receptor protein in control of the metabolism of glucose at different levels of glycemia in mice]. *Zhurnal Evolyutsionnoj Biokhimii i Fiziologii*, vol. 50, no. 4, pp. 296–304. (In Russian)
- Murovets, V. O., Bachmanov, A. A., Zolotarev, V. A. (2015) Impaired glucose metabolism in mice lacking the Tas1r3 taste receptor gene. *PLoS ONE*, vol. 10, no. 6, article e0130997. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130997> (In English)
- Murovets, V. O., Lukina, E. A., Sozontov, E. A. et al. (2020) Allelic variation of the *Tas1r3* taste receptor gene affects sweet taste responsiveness and metabolism of glucose in F1 mouse hybrids. *PLoS ONE*, vol. 15, no. 7, article e0235913. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235913> (In English)
- Murovets, V. O., Lukina, E. A., Zolotarev, V. A. (2018a) The effect of *Tas1r3* gene polymorphism on preference and consumption of sucrose and low-calorie sweeteners in interstrain hybrid mice of the first filial generation. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*, vol. 54, no. 3, pp. 221–233. <https://doi.org/10.1134/S0022093018030079> (In English)
- Murovets, V. O., Sozontov, E. A., Andreeva, Yu. V. et al. (2016) Vliyanie retseptornogo belka T1R3 na glyukoneogenez i zhirovoj obmen u myshej [Effect of T1R3 receptor protein deletion on gluconeogenesis and lipid metabolism in mice]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*, vol. 102, no. 6, pp. 668–679. (In Russian)
- Murovets, V. O., Sozontov, E. A., Andreeva, Yu. V. et al. (2018b) Vliyanie polimorfizma gena *Tas1r3* na metabolizm glyukozy i lipidov u mezhlnejnykh gibridov myshej [Effects of *Tas1r3* gene polymorphisms on glucose and lipid metabolism in between strain hybrids of mice]. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I. M. Sechenova*, vol. 104, no. 3, pp. 338–350. (In Russian)

- Murovets, V. O., Sozontov, E. A., Zachepilo, T. G. (2019) Vliyanie vkusovogo retseptornogo belka T1R3 na razvitie ostrovkoy tkani podzheludchnoy zhelezy myshi [Effect of taste receptor protein T1R3 on the development of islet tissue of the murine pancreas]. *Doklady Akademii Nauk*, vol. 484, no. 1, pp. 117–120. <https://doi.org/10.31857/S0869-56524841117-120> (In Russian)
- Nakagawa, Y., Nagasawa, M., Mogami, H. et al. (2013) Multimodal function of the sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells: Generation of diverse patterns of intracellular signals by sweet agonists. *Endocrine Journal*, vol. 60, no. 10, pp. 1191–1206. <https://doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0282> (In English)
- Nakagawa, Y., Nagasawa, M., Yamada, S. et al. (2009) Sweet taste receptor expressed in pancreatic β -cells activates the calcium and cyclic AMP signaling systems and stimulates insulin secretion. *PLoS ONE*, vol. 4, no. 4, article e5106. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005106> (In English)
- Nelson, G., Hoon, M. A., Chandrashekar, J. et al. (2001) Mammalian sweet taste receptors. *Cell*, vol. 106, no. 3, pp. 381–390. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(01\)00451-2](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(01)00451-2) (In English)
- Nie, Y., Vignes, S., Hobbs, J. R. et al. (2005) Distinct contributions of T1R2 and T1R3 taste receptor subunits to the detection of sweet stimuli. *Current Biology*, vol. 15, no. 21, pp. 1948–1952. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2005.09.037> (In English)
- Ohkuri, T., Yasumatsu, K., Horio, N. et al. (2009) Multiple sweet receptors and transduction pathways revealed in knockout mice by temperature dependence and gurmarin sensitivity. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, vol. 296, no. 4, pp. R960–R971. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.91018.2008> (In English)
- Oya, M., Suzuki, H., Watanabe, Y. et al. (2011) Amino acid taste receptor regulates insulin secretion in pancreatic β -cell line MIN6 cells. *Genes to Cells*, vol. 16, no. 5, pp. 608–616. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2443.2011.01509.x> (In English)
- Reed, D. R., Li, S., Li, X. et al. (2004) Polymorphisms in the taste receptor gene (*Tas1r3*) region are associated with saccharin preference in 30 mouse strains. *The Journal of Neuroscience*, vol. 24, no. 4, pp. 938–946. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1374-03.2004> (In English)
- Rehfeld, J. F. (2018) The origin and understanding of the incretin concept. *Frontiers in Endocrinology*, vol. 9, article 387. <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00387> (In English)
- Reimann, F., Habib, A. M., Tolhurst, G. et al. (2008) Glucose sensing in L cells: A primary cell study. *Cell Metabolism*, vol. 8, no. 6, pp. 532–539. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2008.11.002> (In English)
- Ren, X., Zhou, L., Terwilliger, R. et al. (2009) Sweet taste signaling functions as a hypothalamic glucose sensor. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, vol. 3, article 12. <https://doi.org/10.3389/neuro.07.012.2009> (In English)
- Riera, C. E., Vogel, H., Simon, S. A. et al. (2008). The capsaicin receptor participates in artificial sweetener aversion. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 376, no. 4, pp. 653–657. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.029> (In English)
- Riera, C. E., Vogel, H., Simon, S. A. et al. (2009) Sensory attributes of complex tasting divalent salts are mediated by TRPM5 and TRPV1 channels. *The Journal of Neuroscience*, vol. 29, no. 8, pp. 2654–2662. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4694-08.2009> (In English)
- Robino, A., Bevilacqua, L., Pirastu, N. et al. (2015) Polymorphisms in sweet taste genes (TAS1R2 and GLUT2), sweet liking, and dental caries prevalence in an adult Italian population. *Genes & Nutrition*, vol. 10, no. 5, article 34. <https://doi.org/10.1007/s12263-015-0485-z> (In English)
- Roper, S. D. (2007) Signal transduction and information processing in mammalian taste buds. *Pflügers Archiv—European Journal of Physiology*, vol. 454, no. 5, pp. 759–776. <https://doi.org/10.1007/s00424-007-0247-x> (In English)
- Rozengurt, N., Wu, S. V., Chen, M. C. et al. (2006) Colocalization of the α -subunit of gustducin with PYY and GLP-1 in L cells of human colon. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 291, no. 5, pp. G792–G802. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00074.2006> (In English)
- Sainz, E., Cavenagh, M. M., LopezJimenez, N. D. et al. (2007) The G-protein coupling properties of the human sweet and amino acid taste receptors. *Developmental Neurobiology*, vol. 67, no. 7, pp. 948–959. <https://doi.org/10.1002/dneu.20403> (In English)
- Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M. et al. (2011) Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: Comparison to high-fat diet. *Obesity*, vol. 19, no. 6, pp. 1109–1117. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.18> (In English)
- Schuit, F. C., Huypens, P., Heimberg H. et al. (2001) Glucose sensing in pancreatic β -cells: A model for the study of other glucose-regulated cells in gut, pancreas, and hypothalamus. *Diabetes*, vol. 50, no. 1., pp. 1–11. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.1.1> (In English)
- Sclafani, A., Ackroff, K. (2012) Role of gut nutrient sensing in stimulating appetite and conditioning food preferences. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative*, vol. 302, no. 10, pp. R1119–R1133. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00038.2012> (In English)
- Sclafani, A., Glass, D. S., Margolskee, R. F., Glendinning, J. I. (2010) Gut T1R3 sweet taste receptors do not mediate sucrose-conditioned flavor preferences in mice. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative*, vol. 299, no. 6, pp. R1643–R1650. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00495.2010> (In English)
- Shindo, Y., Miura, H., Carninci, P. et al. (2008) G α 14 is a candidate mediator of sweet/umami signal transduction in the posterior region of the mouse tongue. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 376, no. 3, pp. 504–508. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.09.035> (In English)

- Sigoillot, M., Brockhoff, A., Meyerhof, W., Briand, L. (2012) Sweet-taste-suppressing compounds: Current knowledge and perspectives of application. *Applied Microbiology and Biotechnology*, vol. 96, no. 3, pp. 619–630. <https://doi.org/10.1007/s00253-012-4387-3> (In English)
- Simon, B. R., Parlee, S. D., Learman, B. S. et al. (2013) Artificial sweeteners stimulate adipogenesis and suppress lipolysis independently of sweet taste receptors. *Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, no. 45, pp. 32475–32489. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.514034> (In English)
- Simon, B. R., Learman, B. S., Parlee, S. D. et al. (2014) Sweet taste receptor deficient mice have decreased adiposity and increased bone mass. *PLoS ONE*, vol. 9, no. 1, article e86454. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086454> (In English)
- Sternini, C., Anselmi, L., Rozengurt, E. (2008) Enteroendocrine cells: A site of 'taste' in gastrointestinal chemosensing. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*, vol. 15, n. 1, pp. 73–78. <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3282f43a73> (In English)
- Steinert, R. E., Gerspach, A. C., Gutmann, H. et al. (2011) The functional involvement of gut-expressed sweet taste receptors in glucose-stimulated secretion of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and peptide YY (PYY). *Clinical Nutrition*, vol. 30, no. 4, pp. 524–532. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.01.007> (In English)
- Straub, S. G., Sharp, G. W. (2002) Glucose-stimulated signaling pathways in biphasic insulin secretion. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, vol. 18, no. 6, pp. 451–463. <https://doi.org/10.1002/dmrr.329> (In English)
- Sutherland, K., Young, R. L., Cooper, N. J. et al. (2007) Phenotypic characterization of taste cells of the mouse small intestine. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*, vol. 292, no. 5, pp. G1420–G1428. <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00504.2006> (In English)
- Swithers, S. E. (2013) Artificial sweeteners produce the counterintuitive effect of inducing metabolic derangements. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, vol. 24, no. 9, pp. 431–441. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2013.05.005> (In English)
- Swithers, S. E., Martin, A. A., Davidson, T. L. (2010) High-intensity sweeteners and energy balance. *Physiology and Behavior*, vol. 100, no. 1 pp. 55–62. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2009.12.021> (In English)
- Szoke, E., Shrayyef, M. Z., Messing, S. et al. (2008) Effect of aging on glucose homeostasis: Accelerated deterioration of β -cell function in individuals with impaired glucose tolerance. *Diabetes Care*, vol. 31, no. 3, pp. 539–543. <https://doi.org/10.2337/dc07-1443> (In English)
- Tappy, L. (2018) Fructose-containing caloric sweeteners as a cause of obesity and metabolic disorders. *Journal of Experimental Biology*, vol. 221, no. 1, article jeb164202. <https://doi.org/10.1242/jeb.164202> (In English)
- Toda, Y., Nakagita, T., Hayakawa, T. et al. (2013) Two distinct determinants of ligand specificity in T1R1/T1R3 (the umami taste receptor). *Journal of Biological Chemistry*, vol. 288, no. 52, pp. 36863–36877. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.494443> (In English)
- Tordoff, M. G., Alleva, A. M. (1990) Oral stimulation with aspartame increases hunger. *Physiology and Behavior*, vol. 47, no. 3, pp. 555–559. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(90\)90126-o](https://doi.org/10.1016/0031-9384(90)90126-o) (In English)
- Tordoff, M. G., Friedman, M. I. (1989) Drinking saccharin increases food intake and preference-I. Comparison with other drinks. *Appetite*, vol. 12, no. 1, pp. 1–10. [https://doi.org/10.1016/0195-6663\(89\)90064-0](https://doi.org/10.1016/0195-6663(89)90064-0) (In English)
- Treesukosol, Y., Smith, K. R., Spector, A. C. (2011) The functional role of the T1R family of receptors in sweet taste and feeding. *Physiology and Behavior*, vol. 105, no. 1, pp. 14–26. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.02.030> (In English)
- Von Molitor, E., Riedel, K., Krohn, M. et al. (2021) Sweet taste is complex: Signaling cascades and circuits involved in sweet sensation. *Frontiers in Human Neuroscience*, vol. 15, article 667709. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2021.667709> (In English)
- Wang, S. Y., Chi, M. M.-Y., Li, L. et al. (2003) Studies with GIP/Ins cells indicate secretion by gut K cells is KATP channel independent. *American Journal of Physiology. Endocrinology and Metabolism*, vol. 284, no. 5, pp. E988–E1000. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00398.2002> (In English)
- Wauson, E. M., Guerra, M. L., Dyachok, J. et al. (2015) Differential regulation of ERK1/2 and mTORC1 through T1R1/T1R3 in MIN6 cells. *Molecular Endocrinology*, vol. 29, no. 8, pp. 1114–1122. <https://doi.org/10.1210/ME.2014-1181> (In English)
- Wauson, E. M., Zaganjor, E., Lee, A.-Y. et al. (2012) The G protein-coupled taste receptor T1R1/T1R3 regulates mTORC1 and autophagy. *Molecular Cell*, vol. 47, no. 6, pp. 851–862. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2012.08.001> (In English)
- Yee, K. K., Sukumaran, S. K., Kotha, R. et al. (2011) Glucose transporters and ATP-gated K^+ (K_{ATP}) metabolic sensors are present in type 1 taste receptor 3 (T1r3)-expressing taste cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 108, no. 13, pp. 5431–5436. <https://doi.org/10.1073/pnas.1100495108> (In English)
- Zhang, Y., Hoon, M. A., Chandrashekar, J. et al. (2003) Coding of sweet, bitter, and umami tastes: Different receptor cells sharing similar signaling pathways. *Cell*, vol. 112, no. 3, pp. 293–301. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00071-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00071-0) (In English)
- Zhao, G. Q., Zhang, Y., Hoon, M. A. et al. (2003) The receptors for mammalian sweet and umami taste. *Cell*, vol. 115, no. 3, pp. 255–266. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(03\)00844-4](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(03)00844-4) (In English)
- Zhao, H., Li, J., Zhang, J. (2015) Molecular evidence for the loss of three basic tastes in penguins. *Current Biology*, vol. 25, no. 4, pp. R141–R142. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.01.026> (In English)
- Zhou, Y., Ren, J., Song, T. et al. (2016) Methionine regulates mTORC1 via the T1R1/T1R3-PLC β -Ca²⁺-ERK1/2 signal transduction process in C2C12 cells. *International Journal of Molecular Sciences*, vol. 17, no. 10, article 1684. <https://doi.org/10.3390/ijms17101684> (In English)