

Н.В. Васильевич, М.А. Бажанов, О.В. Веселова
N.V. Vasilievich, M.A. Bazhanov, O.V. Veselova

МЕХАНИЗМ АКТИВАЦИИ ВКУСОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ **MECHANISM OF ACTIVATION OF TASTE RECEPTORS**

Аннотация:

Целью статьи является рассмотрение механизма активации вкусовых рецепторов человека. На основе анализа исследований по данному направлению составлена многоступенчатая структура потенциального усилителя вкуса, которая наглядно иллюстрирует каскад реакций, происходящих в процессе восприятия продукта, а также позволяет сопоставить каждый компонент рецептуры с производимым им эффектом в общей органолептической композиции.

Ключевые слова: вкусовые рецепторы, лиганды, агонисты, умами, кокуми.

Abstract:

The purpose of the article is to consider the mechanism of activation of human taste buds. Based on directional analysis studies, a multi-stage structure is compiled that provides flavor enhancement, which shows an illustrative cascade of cascading effects in the process of product perception, and also allows us to compare each component of the formulation with its variable effect in the overall organoleptic composition.

Keywords: taste receptors, ligands, agonists, umami, kokumi.

Достаточно сложно оспорить утверждение, что пищевые предпочтения человека базируются на индивидуальной вкусовой привлекательности тех или иных продуктов. Безусловно, в наше время потребление продуктов питания стало более осознанным, но органолептические показатели все еще играют огромную роль в их выборе. Конечно, нельзя игнорировать и факт наличия у индивидов каких-либо личных переносимостей или же пристрастий к конкретной пище. Однако современная наука позволяет приблизиться к объективности в вопросе восприятия органолептических свойств продукта за счет изучения вкусовых рецепторов. Несмотря на тот факт, что чувствительность каждого конкретного рецептора может варьироваться от индивида к индивиду, и механизм действия, и лиганды, активирующие рецептор, остаются неизменными, что в значительной мере упрощает задачу при составлении вкусовых композиций.

Вкусовые рецепторы — это белки, которые распознают вкусовые стимулы различных типов, выступая тем самым в качестве исходного компонента в процессе восприятия и распознавания съеденного. Вкусовые стимулы можно отнести к одному из пяти (как минимум) классов, включающих качества, воспринимаемые людьми как сладкие, соленые, кислые, горькие и умами (острый вкус L-аминокислот, таких как глутамат). Вкусовые рецепторы млекопитающих, реагирующие на сладкое, горькое и умами, были идентифицированы и функционально охарактеризованы. Эти рецепторы экспрессируются на апикальных мембранах клеток вкусовых рецепторов (taste receptor cells — TRC), которые простираются в полость рта. Связка рецептор—стимул инициирует каскад трансдукции в TRC, что приводит к деполяризации клеток и высвобождению нейротрансмиттеров в афферентные нервные волокна и, в конечном итоге, к распространению сенсорной информации в области обработки вкуса в центральной нервной системе.

Первый этап восприятия продукта — возбуждение специализированных сенсорных клеток языка в ответ на появление пищи в полости рта. Их основополагающая функция заключается в распознавании в полости рта молекул химических веществ и передаче информации об их концентрации для дальнейшего анализа в соответствующих структурах мозга. По своей природе пищевые стимулы крайне разнообразны, от простых ионов до сложных молекул, таких как белки, жиры и углеводы.

Целый ряд вкусовых оттенков связан исключительно с комбинированной активацией обонятельных рецепторных клеток носовой полости. Целостное чувство вкуса связано с раздражением не только химических и обонятельных, но и механических, температурных и болевых рецепторов^{37,38}.

Для структурного подхода к созданию вкусовой композиции необходимо разграничить группы рецепторов по выполняемым ими функциям, что позволит определиться с лигандами.

В биохимии лиганд определяется как любая молекула или атом, которые необратимо связываются с принимающей молекулой белка, иначе известной как рецептор. Когда лиганд связывается с соответствующим рецептором, форма и/или активность лиганда изменяются, инициируя несколько различных типов клеточных ответов. Такие клеточные реакции жизненно важны для пролиферации, миграции, выживания и дифференцировки клеток во всех многоклеточных организмах.

³⁷ Благутина В.В. Анатомия вкуса // Химия и жизнь. 2010. № 10. С. 34—38

³⁸ Margolskee R.F. Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction // J. Biol. Chem. 2002. V. 277. P. 1—4.

Любой тип биологического рецептора будет обладать определенной степенью специфичности по отношению к одному или, самое большее, нескольким лигандам для связывания со своей лигандсвязывающей областью. Лиганд-активируемые рецепторы можно обнаружить как на поверхности клетки, так и в различных внутриклеточных структурах.

Уникальность лигандов как структур состоит в том, что, хотя большинство лигандсвязывающих областей располагается на поверхности клетки, несколько типов внутриклеточных рецепторов участвуют в различных сигнальных путях непосредственно внутри клетки.

Каждый из этих лигандов, связывающихся с ядерными рецепторами, может легко проникать через плазматическую мембрану, что является уникальной характеристикой, на которую не способно большинство других внутриклеточных мессенджеров.

Таким образом, рецепторы можно разделить на две большие группы: внутриклеточные и рецепторы клеточной поверхности.

Внутриклеточные рецепторы являют собой рецепторные белки, находящиеся внутри клетки, обычно в цитоплазме или ядре. В большинстве случаев лиганды внутриклеточных рецепторов представляют собой небольшие гидрофобные молекулы. Данное свойство лиганд обосновано тем, что они должны иметь возможность пересекать плазматическую мембрану, чтобы достичь своих рецепторов. Например, первичные рецепторы гидрофобных стероидных гормонов, таких как половые гормоны эстроген и тестостерон, находятся внутри клеток.

Рецепторы клеточной поверхности представляют собой белки, закрепленные на мембране, которые связываются с лигандами на внешней поверхности клетки. При этом типе передачи сигналов лиганду не нужно пересекать плазматическую мембрану. Таким образом, в качестве лигандов могут выступать самые разные инициаторы реакций: от крупных молекул до ионов.

Механизмы передачи вкуса можно в широком смысле разделить на те, которые связаны с рецепторами, зависимые от G-белка (G-protein-coupled receptors — GPCR), и те, которые включают ионные каналы.

GPCR-опосредованные вкусы включают сладкий, умами и горький вкусы; ощущения, опосредованные ионными каналами, включают соленый и кислый вкусы. Следует отметить, что ионные каналы могут быть ответственные не только за проявление упомянутых базовых вкусов, но и за усиление сторонних.

Члены семейства GPCR разнообразны и связывают множество различных типов лигандов. G-белки бывают разных типов, но все они связывают нуклеотид гуанозинтрифосфат (GTP), который они могут гидролизовать с образованием гуанозиндифосфата (GDP). G-белок,

прикрепленный к GTP, активен, тогда как G-белок, связанный с GDP, неактивен. G-белки, которые связываются с GPCR, представляют собой структуры, состоящие из трех субъединиц, известные как гетеротримерные G-белки. Когда они прикреплены к неактивному рецептору, они находятся в неактивной форме (связаны с GDP).

Однако связывание лиганда запускает следующий механизм: GPCR активируется и заставляет белок G сменить GDP на GTP. Далее активный G-белок разделяется на две части (одна называется субъединицей α , другая состоит из субъединиц β и γ), которые освобождаются от GPCR. Субъединицы могут взаимодействовать с другими белками, запуская сигнальный путь, который приводит к ответу.

По окончании процесса передачи сигнала α -субъединица гидролизует GTP обратно до GDP, после чего G-белок становится неактивным. Неактивный G-белок снова собирается в трехчастную единицу, связанную с GPCR. Передача сигналов в клетках с использованием рецепторов, связанных с G-белком, представляет собой цикл, который может повторяться снова и снова в ответ на связывание лиганда.

Итак, в рамках группы GPCR выделим тип рецепторов, ответственных за передачу вкусовых ощущений, и сопоставим каждый из основных вкусов с семейством, которое активно при передаче сигналов от вышеупомянутых вкусовых ощущений. В Таблице 1 представлено соответствие семейства рецепторов определенным вкусовым ощущениям.

Табл. 1. Соответствие семейства рецепторов определенным вкусовым ощущениям.

Вкус	Горький	Сладкий	Умами	Кислый	Соленый
Семейство рецепторов	T2R	T1R2, T1R3	T1R1, T1R3	PKD2L1	ENaC

Опираясь на данные Таблицы 1, можно наглядно разделить группы рецепторов, участвующих в формировании того или иного вкуса. В свою очередь, понимание задействованного семейства рецепторов позволит понять, какие лиганд-управляемые ионные каналы открыты в данный момент, и, опираясь на эту информацию, можно планировать контролируемый каскад реакций на других рецепторах.

Лиганд-управляемые ионные каналы являют собой ионные каналы, которые могут открываться в ответ на связывание лиганда. Для формирования канала этот тип рецепторов клеточной поверхности имеет область, охватывающую мембрану, с гидрофильным каналом в середине. Канал позволяет ионам пересекать мембрану, не касаясь гидрофобного ядра.

Когда лиганд связывается с внеклеточной областью канала, структура белка изменяется таким образом, что ионы определенного типа могут пройти. В некоторых случаях возможен и обратный механизм действия: канал в спокойном состоянии открыт, а связывание лиганда приводит к его закрытию. Изменения уровня ионов внутри клетки могут менять активность других молекул, таких как ионосвязывающие ферменты и чувствительные к напряжению каналы, вызывая ответную реакцию.

Итак, в рамках иллюстрационной рецептуры поставим задачу усиления вкуса умами. Первым пунктом будет являться активация рецепторов T1R1 и T1R3. Самый простой вариант — использование натриевой соли глутаминовой кислоты.

Далее необходимо определить, какие рецепторы являются агонистами T1R1, T1R3 и, вариативно, глутаматных (iGluR). Также следует учитывать тот факт, что 5 из 18 субъединиц iGluR позвоночных связывает не глутамат, а глицин. Данная информация сужает круг поиска: необходимо воздействовать на рецептор, чувствительный к глицину и при этом не ингибирующий действие T1R1, T1R3 и iGluR.

Одним из ярких представителей будет являться NMDA: его вариативный лиганд — непосредственно сам глицин³⁹.

Таким образом, понятно, что, добавляя в рецептуру глицин, получаем следующую цепь активации: натриевая соль глутаминовой кислоты — T1R1, T1R3, iGluR; глицин — iGluR (усиление имеющегося эффекта); активация NMDA.

Далее следует обратить внимание на тот факт, что активация рецептора NMDA любым из вариативных лигандов открывает лиганд-управляемый ионный канал для катиона Ca²⁺, что, в свою очередь, провоцирует активность кальциевого рецептора CaSR.

Поскольку опосредованным образом NMDA является агонистом CaSR, то открывается опция задействования в том числе и кальциевого рецептора.

CaSR не участвует в образовании основных вкусов, однако было экспериментально подтверждено его активное участие в формировании вкусовой характеристики кокуми.

Давая дефиницию данной характеристике, можно сказать следующее: известно, что некоторые продукты имеют такие органолептические параметры, как многослойность, насыщенность и непрерывность, однако подобного рода характеристики невозможно описать, оперируя только понятиями пяти основных вкусов. Ранее были исследованы со-

³⁹ *David S.T.* Glycine agonism in ionotropic glutamate receptors // *Neuropharmacology*. 2021. 1 August.

единения, ответственные за подобного рода эффект «экстракта чеснока», и было обнаружено, что за этот результат ответственна целая группа веществ, в том числе глутатион. Вещества с такими свойствами было предложено называть «кокуми». Также следует отметить, что вещества кокуми безвкусны при использовании вне объекта усиления.

Учитывая тот факт, что глутатион был одним из агонистов кальций-чувствительного рецептора (CaSR), была выдвинута гипотеза, что CaSR участвует в восприятии веществ кокуми. Из результатов следует, что все агонисты CaSR обладают свойствами вещества кокуми, сенсорный эффект пептидов кокуми устраняется специфическим антагонистом CaSR, активность CaSR γ -глутамилпептидов положительно коррелирует с сенсорной активностью^{40,41,42,43}.

В качестве лигандов рецептора CaSR могут выступать не только дозаторы кальция, но и некоторые сторонние вещества, например, в ряде исследований экспериментально подтверждалась эффективность L-гистидина⁴⁴.

Возвращаясь к иллюстрационной рецептуре, получаем следующий алгоритм активации: натриевая соль глутаминовой кислоты — T1R1, T1R3, iGluR; глицин — iGluR (усиление имеющегося эффекта); активация NMDA (является агонистом CaSR); L-гистидин выступает в качестве лиганда CaSR (усиление вкусовой характеристики кокуми).

Резюмируем: в рамках данной статьи был произведен обзор соответствия семейств рецепторов конкретным органолептическим ощущениям, а также на примере иллюстрационной рецептуры продемонстрирован механизм возможного использования этих данных на практике. Понимание взаимосвязи между рецепторами может позволить за меньшее количество редакционных шагов получить требуемое вкусовое сочетание.

Список литературы

1. *Благутина В.В.* Анатомия вкуса // *Химия и жизнь*. 2010. № 10. С. 34—38.

⁴⁰ *McGrane S.J.* Kokumi taste perception is functional in a model carnivore, the domestic cat (*Felis catus*) // *Nature*. 2021. 18 May.

⁴¹ *Takeaki O.* Involvement of the calcium-sensing receptor in human taste perception // *JBC*. 2010. 8 January. P. 1016—1022.

⁴² *Naohiro M.* Flavour improvement of reduced-fat peanut butter by addition of a kokumi peptide, γ -glutamyl-valyl-glycine // *BMC*. 2015. 26 January.

⁴³ *Motonaka K.* Mechanism of the perception of kokumi substances and the sensory characteristics of the kokumi peptide, γ -Glu-Val-Gly // *SpringerLink*. 2015. 23 February.

⁴⁴ *Motonaka K.* Perceptive mechanism and sensory characteristics of kokumi substances // *Science Talks*. 2022. June.

2. *David S.T.* Glycine agonism in ionotropic glutamate receptors // *Neuropharmacology*. № 1. August, 2021.

3. *Margolskee R.F.* Molecular mechanisms of bitter and sweet taste transduction // *J. Biol. Chem.* 2002. V. 277. P. 1—4.

4. *McGrane S.J.* Kokumi taste perception is functional in a model carnivore, the domestic cat (*Felis catus*) // *Nature*. 2021. 18 May.

5. *Motonaka K.* Mechanism of the perception of kokumi substances and the sensory characteristics of the kokumi peptide, γ -Glu-Val-Gly // *SpringerLink*. 2015. 23 February.

6. *Motonaka K.* Perceptive mechanism and sensory characteristics of kokumi substances // *Science Talks*. 2022. June.

7. *Naohiro M.* Flavour improvement of reduced-fat peanut butter by addition of a kokumi peptide, γ -glutamyl-valyl-glycine // *BMC*. 2015. 26 January.

8. *Takeaki O.* Involvement of the calcium-sensing receptor in human taste perception // *JBC*. 2010. 8 January. P. 1016—1022.

Сведения об авторах

Василиевич Наталья Владимировна, кандидат химических наук, доцент, заведующий кафедрой цифровой нутрициологии, гостиничного и ресторанного сервиса Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского.

Бажанов Михаил Алексеевич, студент 1-го курса магистратуры по направлению 19.04.04 Московского государственного университета технологий и управления им. К.Г. Разумовского.

Веселова Ольга Валерьевна, кандидат технических наук, руководитель Инновационного центра WMI.

Information about the authors

Vasilievich Natalya Vladimirovna, Candidate of Chemical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of digital nutrition, hotel and restaurant services, K.G. Razumovsky Moscow State University of Technology and Management.

Bazhanov Mikhail Alekseevich, first-year master's student, direction 19.04.04, K.G. Razumovsky Moscow State University of Technology and Management.

Veselova Olga Valerievna, Candidate of Technical Sciences, Head of WMI Innovation Center.